

BS JASON FUNG

HỒ THU PHƯƠNG dịch

MẬT MÃ UNG THƯ

THE CANCER CODE

HIỂU BIẾT MỚI ĐỘT PHÁ
VỀ BÍ ẨN UNG THƯ



Mật mã ung thư kể lại câu chuyện khác thường và cuốn hút về ung thư. Nó bắt nguồn từ đâu? Tại sao những phương pháp điều trị của chúng ta lại khó hiệu quả? Ung thư không phải là kẻ xâm lược từ bên ngoài cơ thể. Ung thư là sự nổi dậy của chính những tế bào bên trong. Mầm mống của ung thư nằm trong tất cả chúng ta.



BS Jason Fung đã kể lại từng giai đoạn trong lịch sử hiểu biết về ung thư, từ khi chúng ta chỉ chú ý đến di truyền – “hạt giống” của ung thư – cho đến những kiến thức về môi trường sống – “đất trồng” nơi ung thư nảy nở. Ông giải thích về quá trình phát triển của căn bệnh – từ khi tế bào bình thường biến đổi thành ung thư, cho tới khi căn bệnh tiến triển và di căn. Bên cạnh đó là cách dinh dưỡng, béo phì và tiểu đường tác động đến nguy cơ mắc ung thư.

Đây là một cách tiếp cận mới về ung thư, với trọng tâm không nằm ở di truyền, mà ở những yếu tố nguy cơ trong môi trường sống. Ung thư là một kẻ thù mạnh mẽ, nhưng chúng ta nắm trong tay sức mạnh để tác động tới “đất trồng”, nơi nó bắt buộc phải bén rễ để lớn lên.



CÔNG TY CỔ PHẦN SÁCH OMEGA VIỆT NAM (OMEGA PLUS)

Địa chỉ: Tầng 3, Dream Center Home, số 11A, ngõ 282
Nguyễn Huy Tưởng, Thanh Xuân, Hà Nội | Tel: (024) 3722 62 34
Chi nhánh TP. HCM: 138C Nguyễn Đình Chiểu, P.6, Q.3, TP. HCM
Tel: (028) 38220 334/35



www.omegaplus.vn



omegaplus.vn

OMEGA⁺

ISBN: 978-604-356-724-3



9 786043 567243

Mật mã ung thư



8 935270 703271

Giá bìa: 209.000đ



JASON FUNG

Jason Fung là bác sĩ và nhà nghiên cứu. Ông là tác giả của nhiều cuốn sách đột phá trong lĩnh vực Y học. Công trình của ông đã được trích dẫn trên CNN, The New York Times, Time, The Atlantic, Forbes, The Toronto Star và nhiều phương tiện truyền thông khác.

Sách của BS Jason Fung được Medinsights phát hành:

- Một mã tiểu đường
- Giải mã bí mật giảm cân
- Hướng dẫn nhện ăn khoa học

"Y học từ lâu đã làm sáng tỏ nguyên nhân của nhiều loại bệnh.

Nhiễm trùng do vi khuẩn, virus và nấm gây ra. Tắc nghẽn động mạch dẫn đến bệnh tim, đột quỵ và bệnh động mạch ngoại biên. Xơ nang là một bệnh di truyền. Bệnh gout là do thừa axit uric.

Trong số những căn bệnh phổ biến, ung thư lại hoàn toàn khác biệt. Nguyên nhân gây ung thư là gì? Tại sao ung thư tồn tại? Ung thư là loại bệnh gì?"

THE CANCER CODE

Copyright © 2020 by Jason Fung. All rights reserved.

Published by arrangement with Harper Wave, an imprint of HarperCollins Publishers.

MẬT MÃ UNG THƯ: HIỂU BIẾT MỚI ĐỘT PHÁ VỀ BÍ ẨN UNG THƯ

Bản quyền tiếng Việt © Công ty Cổ phần Sách Omega, 2022

Công ty Cổ phần Sách Omega Việt Nam xuất bản, bìa mềm, tay gấp, 2022

Sách được xuất bản bởi MEDINSIGHTS – Thương hiệu Sách & Tri thức Y học hiện đại thuộc Công ty Cổ phần Sách Alpha.

MEDINSIGHTS là Thương hiệu Xuất bản Sách và Tri thức Y học thuộc Alpha Books, hướng tới mục tiêu xây dựng hệ sinh thái Y tế toàn diện dựa trên nền tảng tri thức khoa học hiện đại, uy tín, hữu ích cho cộng đồng; với các sản phẩm đa dạng về y học thường thức, y học chuyên ngành, sách giáo trình, các khóa học, ứng dụng Y tế và các dạng thức sản phẩm khác trong lĩnh vực Y – Dược.

MEDINSIGHTS – Tri Thức Vì Sức Khỏe

Không phần nào trong xuất bản phẩm này được phép sao chép hay phát hành dưới bất kỳ hình thức hoặc phương tiện nào mà không có sự cho phép trước bằng văn bản của Công ty Cổ phần Sách Omega Việt Nam. Chúng tôi luôn mong muốn nhận được những ý kiến đóng góp của quý vị độc giả để sách ngày càng hoàn thiện hơn.

Biên mục trên xuất bản phẩm của Thư viện Quốc gia Việt Nam

Jason Fung

Mật mã ung thư = The cancer code : Hiểu biết mới đột phá về bí ẩn ung thư / Jason Fung ; Hồ Thu Phương dịch. - H. : Dân trí ; Công ty Sách Omega, 2022. - 420 tr. ; 23 cm

ISBN 978-604-356-724-3

1. Y học 2. Ung thư

616.994 - dc23

DTK0152p-CIP

Góp ý về sách, liên hệ về bản thảo và bản dịch: publication@omegaplus.vn

Liên hệ ebooks, hợp tác xuất bản & truyền thông trên sách: hoptac@omegaplus.vn

Liên hệ dịch vụ bản quyền, xuất bản, ký gửi và phát hành: dichvu@omegaplus.vn

MỤC LỤC

Phần một

UNG THƯ ĐƯỢC HIỂU LÀ SỰ TĂNG TRƯỞNG QUÁ MỨC

1	Cục diện giảng co.....	8
2	Lịch sử ung thư	23
3	Ung thư là gì?	37
4	Tác nhân gây ung thư.....	53
5	Ung thư và virus.....	67

Phần hai

UNG THƯ ĐƯỢC HIỂU LÀ MỘT BỆNH DI TRUYỀN

6	Thuyết đột biến Soma	84
7	Chiếc giường Procrustes của ung thư	100
8	Vấn đề mẫu số.....	118
9	Bình minh giả.....	131

Phần ba

SỰ BIẾN ĐỔI

10	Hạt giống và đất trồng.....	145
11	Nguồn gốc của sự sống và nguồn gốc của ung thư.....	158

12	Sự tiến hóa của khối u.....	178
-----------	-----------------------------	-----

13	Biến đổi thành ung thư.....	200
-----------	-----------------------------	-----

Phần bốn

SỰ TIẾN TRIỂN

14	Dinh dưỡng và ung thư.....	216
-----------	----------------------------	-----

15	Tăng Insulin huyết.....	237
-----------	-------------------------	-----

16	Các yếu tố tăng trưởng.....	244
-----------	-----------------------------	-----

17	Yếu tố cảm ứng dinh dưỡng.....	255
-----------	--------------------------------	-----

Phần năm

DI CĂN

18	Sự phục hưng của Warburg	268
-----------	--------------------------------	-----

19	Xâm lấn và di căn.....	281
-----------	------------------------	-----

20	Câu chuyện kỳ lạ về ung thư.....	295
-----------	----------------------------------	-----

Phần sáu

TÁC ĐỘNG ĐẾN

PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

21	Phòng ngừa và tầm soát ung thư	309
-----------	--------------------------------------	-----

22	Yếu tố quyết định ung thư liên quan đến chế độ ăn	334
-----------	--	-----

23	Liệu pháp miễn dịch	345
-----------	---------------------------	-----

	Lời bạt.....	368
--	--------------	-----

	Chú thích.....	371
--	----------------	-----

	Chỉ mục.....	416
--	--------------	-----

**(PHẦN
MỘT)**

**UNG THƯ ĐƯỢC HIỂU LÀ
SỰ TĂNG TRƯỞNG QUÁ MỨC**

(Mô hình ung thư 1.0)

CỤC DIỆN GIẢNG CO

Tôi từng tham dự một hội nghị ở bệnh viện mà tại đó, vị giám đốc của một chương trình mới đã trình bày những thành tựu trong năm của họ. Hơn một triệu đô la đã được huy động từ cộng đồng cho chương trình này và người ta kỳ vọng rất nhiều vào nó. Tôi không phải là một trong những người tại đó cảm thấy ấn tượng với các thành quả được tung hô, nhưng tôi im lặng – bởi vì chúng không phải là chuyện của tôi, và mẹ tôi đã dạy nếu không có gì tốt đẹp để nói thì tốt nhất đừng nói gì cả. Nhưng lời dạy đó không thể khiến tôi ngừng nghĩ rằng chương trình này đã làm lãng phí thời gian và nguồn lực quý báu.

Xung quanh tôi, những đại biểu khác đều bày tỏ sự ủng hộ. *Làm tốt lắm! Chúc mừng! Thành quả xuất sắc!* Mặc dù rõ ràng mọi người đều nhận thấy rằng năm vừa qua không có nhiều thành tựu để trình bày, tuy nhiên phần lớn các chuyên gia y tế xung quanh tôi đều hòa theo lời khen ngợi rằng mọi thứ đều rất tuyệt vời. Chẳng có ai, kể cả chính bản thân tôi, dám đứng dậy và hét lên: “Hoàng đế cởi truồng kia!”

Vấn đề này không chỉ xuất hiện tại bệnh viện nơi tôi làm việc mà còn phổ biến trong khắp ngành y tế công cộng; đó là cách bất

kỳ bộ máy quan liêu nào vận hành. Mặc dù hữu ích trong các mối quan hệ cá nhân, nhưng việc chỉ giữ quan điểm phản biện trong lòng mình sẽ không giúp gì cho sự tiến bộ của khoa học. Để giải quyết vấn đề, chúng ta cần phải biết rằng chúng có tồn tại. Chỉ khi đó chúng ta mới có thể hiểu được tại sao những giải pháp hiện thời lại không thỏa đáng và làm thế nào để cải thiện nó. Nói cho cùng, nhiều sinh mạng sẽ phụ thuộc vào việc này. Tuy nhiên, trong nghiên cứu y khoa, những ý kiến trái chiều thường không được chào đón. Vấn đề này xuất hiện xuyên suốt ngành y, chẳng hạn như nghiên cứu về béo phì, tiểu đường type 2 và ung thư.

BÉO PHÌ

Chúng ta đang được chứng kiến đại dịch béo phì lớn nhất trong lịch sử thế giới. Khi nhìn vào bất kỳ số liệu thống kê nào về tình trạng béo phì toàn cầu, bạn sẽ thấy những tin tức ảm đạm. Vào năm 1985, không một bang nào của Mỹ có tỉ lệ béo phì vượt quá 10%. Vào năm 2016, Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh Hoa Kỳ (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) báo cáo rằng không bang nào có tỉ lệ béo phì dưới 20% và chỉ có ba bang có tỉ lệ dưới 25%.¹ Trời đất ơi! Chúng ta không thể chỉ đổ lỗi cho gen di truyền, bởi vì sự thay đổi này đã diễn ra trong vòng 31 năm qua, tức là chỉ trong một thế hệ duy nhất. Rõ ràng, chúng ta cần đến những sự can thiệp, những giải pháp lâu bền để giúp mọi người giảm cân và sau đó duy trì một mức cân nặng lành mạnh.

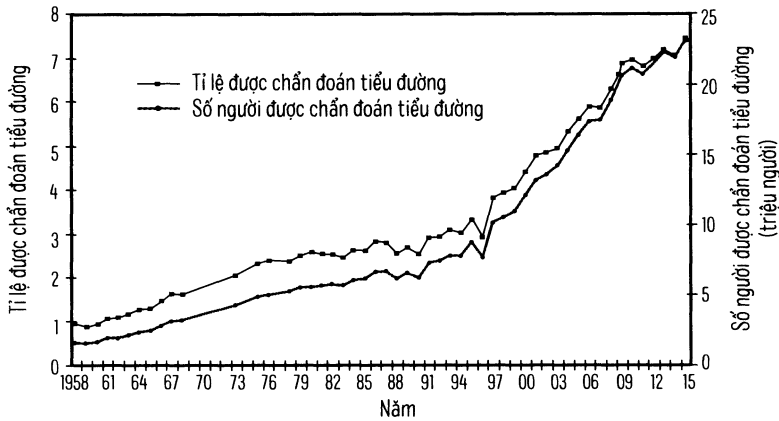
Trong nhiều thập niên, chúng ta đã tự đánh lừa bản thân để tin rằng có một giải pháp cho bệnh béo phì: đếm calo. CDC đề xuất: “Để giảm cân, bạn phải tiêu hao một lượng calo lớn hơn mức nạp vào. Do 0,5 kg mỡ trên cơ thể chứa khoảng 3.500 calo

nên bạn cần hạn chế từ 500 đến 1.000 calo nạp vào mỗi ngày để giảm được khoảng 0,5 đến 1 kg mỗi tuần.” Đây gần như là lời khuyên tiêu chuẩn được các bác sĩ, chuyên gia dinh dưỡng, tạp chí, sách giáo khoa và báo chí lặp đi lặp lại trên toàn thế giới. Đó cũng chính là khuyến cáo dinh dưỡng tôi được học ở trường y. Bất kỳ bác sĩ nào gợi ý một cách thức giảm cân khác hầu như đều bị coi là lang băm. Tuy vậy, sự chú tâm tới mức ám ảnh của cộng đồng y khoa đối với calo đã không đem lại bất kỳ thành công nào trong việc chống lại đại dịch béo phì. Nếu không thể thừa nhận rằng các giải pháp của mình là vô cùng không thỏa đáng, chúng ta sẽ bất lực trong việc chống lại sự trỗi dậy của béo phì.

Rất ít người có thể thừa nhận rằng lời khuyên “ăn ít đi, vận động nhiều hơn” không hề có hiệu quả. Nhưng bước quan trọng đầu tiên hướng về việc giải quyết đại dịch béo phì là phải thừa nhận thiếu sót của chúng ta. Lời khuyên đếm calo không hề hữu ích hay có hiệu quả. Thay vào đó, như tôi đã lập luận, chúng ta phải thừa nhận rằng béo phì là sự mất cân bằng hormone, chứ không phải mất cân bằng calo. Hãy đón nhận sự thật và tiến về phía trước để có thể tìm ra những giải pháp thực sự hiệu quả. Chỉ khi đó, chúng ta mới có cơ hội đảo ngược cơn khủng hoảng y tế công cộng này. Như nhà kinh tế học lỗi lạc John Maynard Keynes đã nói: “Khó khăn khi hình thành những ý tưởng mới không thể sánh bằng khó khăn khi thoát khỏi những ý tưởng cũ.”

TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2

Đại dịch kinh hoàng của tiểu đường type 2 cũng rất giống với béo phì. Theo CDC, khoảng một phần mười dân số Mỹ mắc tiểu đường type 2. Tỷ lệ hơn nữa, con số này đã dần tăng trong vài thập niên qua và không có biện pháp giải quyết nào xuất hiện.



Ban Hành động vì Tiểu đường thuộc CDC. Hệ thống Giám sát Tiểu đường Mỹ.
Truy cập tại <http://www.cdc.gov/diabetes/data>

Biểu đồ 1.1: Con số và tỉ lệ người dân Mỹ được chẩn đoán mắc tiểu đường, 1958-2015

Những loại thuốc hạ đường huyết như insulin là phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho tiểu đường type 2. Theo thời gian, bệnh nhân thường sẽ cần liều lượng ngày càng cao. Nếu bạn phải dùng thêm insulin, rõ ràng tình trạng tiểu đường type 2 của bạn đã trở nên trầm trọng hơn. Tuy nhiên, những người trong cộng đồng y khoa (nhà nghiên cứu, bác sĩ) vẫn duy trì lập trường rằng tiểu đường type 2 là một bệnh mạn tính tiến triển và diễn biến như vậy là tất yếu.

Điều này không đúng. Khi một bệnh nhân giảm cân, tình trạng tiểu đường type 2 của họ hầu như luôn được cải thiện. Chúng ta không cần kê thêm thuốc cho bệnh nhân tiểu đường; chúng ta cần điều chỉnh chế độ ăn của họ. Tuy nhiên, chúng tôi đã không sẵn lòng thừa nhận rằng phương pháp điều trị của mình có sai sót. Điều đó đồng nghĩa với việc xa rời suy nghĩ chung rằng những nhà nghiên cứu và bác sĩ đang mạnh dạn tiến bước để

chống lại căn bệnh khủng khiếp này. Thừa nhận vấn đề ư? Không thể nào. Kết quả là gì? Một đại dịch đang tiếp diễn. Một lần nữa, cũng như với béo phì, nếu không thể thừa nhận rằng các phác đồ điều trị trước đây là hoàn toàn thiếu thỏa đáng, chúng ta vẫn sẽ không thể giúp đỡ người bệnh.

UNG THƯ

Những điều trên cuối cùng đưa chúng ta đến với bệnh ung thư. Bạn có nghĩ hẳn chúng ta đang tạo nên những bước tiến lớn trong việc chống lại ung thư? Hầu như ngày nào chúng ta cũng nghe thấy bản tin về việc những nhà khoa học tiên phong đã phát hiện ra một số đột phá về ung thư. Rất tiếc, một cái nhìn đúng mực về dữ liệu hiện tại có thể cho thấy tiến trình nghiên cứu ung thư đang tụt hậu so với tất cả các lĩnh vực y khoa khác.

Vào đầu thế kỷ 20, ung thư không thu hút nhiều sự chú ý. Mối đe dọa lớn nhất với y tế công cộng là những bệnh truyền nhiễm như viêm phổi, nhiễm trùng tiêu hóa và lao. Tuy nhiên, vệ sinh công cộng đã được cải thiện, và vào năm 1928, nhà nghiên cứu người Anh Alexander Fleming đã khám phá ra penicilin, phương thuốc có khả năng thay đổi cả thế giới. Tuổi thọ của người Mỹ bắt đầu tăng lên và mối quan tâm đã chuyển sang các bệnh mạn tính như tim mạch và ung thư.

Vào thập niên 1940, Hiệp hội Kiểm soát Ung thư Hoa Kỳ (sau này là Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ) đã nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phát hiện sớm và điều trị quyết liệt. Vào thập niên 1940, Hiệp hội Kiểm soát Ung thư Hoa Kỳ đã ủng hộ việc thực thường quy xét nghiệm Pap (phết tế bào cổ tử cung), một phương pháp xét nghiệm phụ khoa nhằm tầm soát ung thư cổ tử cung. Kết quả đạt được là một thành công đáng kinh ngạc: Nhờ phát hiện

bệnh sớm hơn nhiều, tỉ lệ tử vong do ung thư cổ tử cung đã giảm đáng kể và nhanh chóng. Đây là một khởi đầu tốt đẹp, tuy nhiên tỉ lệ tử vong do các loại ung thư khác vẫn tiếp tục tăng.

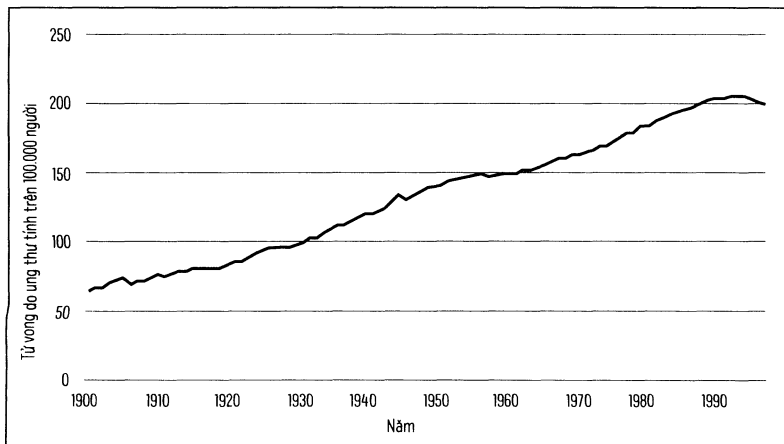
Cho rằng không thể chần chừ hơn nữa, Tổng thống Mỹ khi đó là Richard Nixon đã tuyên chiến với ung thư bằng Thông điệp Liên bang vào năm 1971, đề xuất “một chiến dịch với nỗ lực cao độ nhằm tìm ra phương pháp chữa lành ung thư.” Ông đã thông qua Đạo luật Ung thư Quốc gia và đầu tư gần 1,6 tỉ đô la vào việc nghiên cứu ung thư. Sự lạc quan tăng cao. Nước Mỹ khi đó đã đưa con người lên Mặt Trăng bằng chương trình Apollo. Cũng chính đất nước ấy đã mở ra thời đại nguyên tử với Dự án Manhattan. Còn ung thư? Chắc chắn là người ta cũng có thể chinh phục được nó. Một số nhà khoa học còn hăng hái dự đoán rằng bệnh ung thư có thể được chữa khỏi kịp lúc để chào mừng sự kiện 200 năm thành lập nước Mỹ vào năm 1976.

Lễ kỷ niệm 200 năm đến rồi qua đi, tuy nhiên phương pháp chữa lành ung thư không có vẻ gì sẽ trở thành hiện thực. Tới năm 1981, nhân kỷ niệm 10 năm của “cuộc chiến chống ung thư”, tờ *New York Times*² đã đặt ra câu hỏi liệu cuộc chiến công khai kéo dài một thập niên ấy có “đem lại những tiến bộ thực sự chống lại căn bệnh đáng sợ này, hay... chỉ là một khoản lãng phí trị giá tới 7,5 tỉ đô la?”² Số người tử vong do ung thư tiếp tục tăng mạnh; những nỗ lực trong thập niên qua thậm chí còn không làm giảm tốc độ leo thang của nó. Cho đến nay, cuộc chiến chống ung thư đã thất bại toàn tập.

Đây không phải tin mới đối với những người trong cuộc như bác sĩ John Bailer III của Viện Ung thư Quốc gia, người từng là cố vấn của tờ *New England Journal of Medicine* và là giảng viên của

Trường Y tế Công cộng Harvard. Vào năm 1986, bác sĩ Bailar đã chất vấn hiệu quả của toàn bộ chương trình nghiên cứu ung thư trong một bài xã luận trên tờ *New England Journal of Medicine*.³ Trong bài viết, bác sĩ Bailar đã nhận xét rằng, từ năm 1962 đến 1982, số người Mỹ tử vong do ung thư đã tăng thêm tới 56%. Sau khi hiệu chỉnh theo mức gia tăng dân số, mức gia tăng này vẫn là 25%, tại thời điểm mà tỉ lệ tử vong của hầu như mọi căn bệnh khác đều được cải thiện nhanh chóng; tỉ lệ tử vong thô do các nguyên nhân ngoài ung thư đã được cải thiện ở mức 24%. Bác sĩ Bailar đã nhận xét rằng các dữ liệu “không cung cấp được bằng chứng nào cho thấy nỗ lực cao độ suốt 35 năm trước đó nhằm cải thiện việc điều trị ung thư có bất kỳ ảnh hưởng gì đến số liệu đo lường cơ bản nhất về kết quả lâm sàng – số ca tử vong. Quả thực, xét đến toàn cảnh bệnh ung thư, chúng ta đang dần thất thế.” Ông thắc mắc: “Tại sao ung thư lại là nguyên nhân tử vong chính của tỉ lệ tử vong đã hiệu chỉnh theo độ tuổi vốn đang tiếp tục gia tăng?”

TỬ VONG DO UNG THƯ TẠI NƯỚC MỸ



Biểu đồ 1.2: Số ca tử vong do ung thư, 1900-2000

Bằng cách phát biểu trên tạp chí y khoa uy tín nhất thế giới với tư cách là người tham gia vào cuộc chiến chống ung thư, bác sĩ Bailar tuyên bố một cách đanh thép: “Hoàng đế cởi truồng kia!” Ông đã nhận ra sự cần thiết của việc tiếp thêm những ý tưởng mới cho công cuộc nghiên cứu ung thư đang dần sa lầy vào việc lặp lại những mô hình ung thư đã thất bại hoàn toàn trước kia. Với việc thừa nhận sự thất bại của cộng đồng y khoa, bác sĩ Bailar đã dũng cảm thực hiện bước đi đầu tiên để mang lại những tiến bộ trong cuộc chiến chống ung thư.

Không may thay, phần còn lại của cộng đồng những người chống ung thư vẫn chưa sẵn lòng thừa nhận vấn đề. Bài viết của bác sĩ Bailar đã bị chỉ trích nặng nề, bị coi là “sai lầm”, hay tệ hơn là “đáng bị khiển trách”. Trong giới học thuật vốn lịch sự, lời lẽ của ông được coi là mang tính xúc phạm ở mức cao nhất.⁴ Bác sĩ Bailar gần như đã bị toàn bộ cộng đồng ông từng lãnh đạo nghiếc móc. Động cơ và trí tuệ của ông đã thường xuyên bị nghi ngờ.

Vincent DeVita Jr., người khi đó là giám đốc của Viện Ung thư Quốc gia, đã khẳng định rằng bài xã luận của bác sĩ Bailar là vô trách nhiệm và gây hiểu lầm, đồng thời ngầm nói rằng bản thân bác sĩ Bailar đã “xa rời thực tại.”⁵ Chủ tịch Hiệp hội Ung thư học Lâm sàng Hoa Kỳ đã gọi bác sĩ Bailar là “kẻ đi ngược dư luận đáng nể của thời đại”. Rất nhiều lập luận công kích cá nhân đã nhắm tới bác sĩ Bailar, tuy nhiên không gì có thể phủ nhận được số liệu thống kê. Tình trạng của căn bệnh ung thư đã xấu đi, nhưng không ai muốn thừa nhận sự thật. Cộng đồng nghiên cứu đã đáp lại thông điệp cảnh báo bằng thái độ bởi ngoài tai. Họ nói *mọi sự đều ổn thỏa*, ngay cả khi người chết ngày càng nhiều thêm.

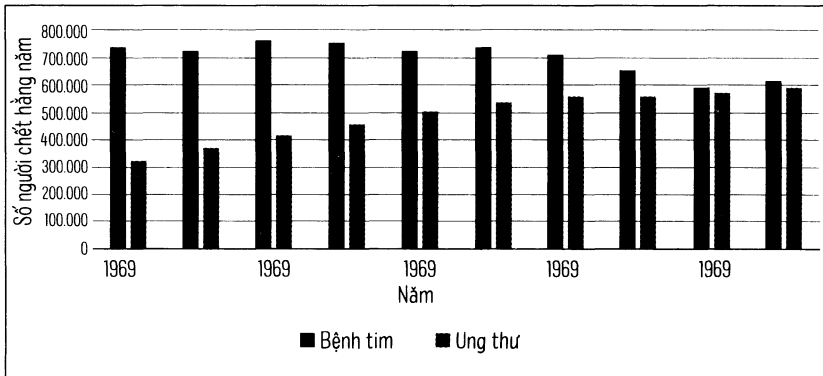
Tình hình cũng không mấy thay đổi vào 11 năm sau, khi bác sĩ Bailar công bố bài báo *Cancer Undeafated* (tạm dịch: Ung thư vẫn chưa bị đánh bại).⁶ Tỷ lệ tử vong do ung thư đã tăng *thêm* 2,7% từ năm 1982 đến năm 1994. Cuộc chiến chống ung thư không chỉ thất bại toàn tập mà còn trở thành một cuộc thăm sát. Dẫu vậy, giới ung thư vẫn không thể thừa nhận vấn đề. Đúng là một số thành công đáng chú ý đã xuất hiện. Tỷ lệ tử vong do ung thư ở trẻ em đã giảm đi khoảng 50% kể từ thập niên 1970. Tuy nhiên, ung thư là căn bệnh điển hình của sự lão hóa, vậy nên đây chỉ là một thắng lợi lớn trong một cuộc giao tranh nhỏ. Trong số 529.904 ca tử vong do ung thư vào năm 1993, chỉ 1.699 (3%) trong số đó là ở trẻ em. Ung thư đã tung ra những cú móc hàm mạnh mẽ về phía chúng ta, còn chúng ta mới chỉ có thể làm rối mái tóc của kẻ địch này.

Cuộc chiến chống ung thư đã được hồi sinh nhờ những khám phá liên tiếp của nghiên cứu di truyền học trong suốt thập niên 1980 và 1990. Chúng ta đã nghĩ *a ha, ung thư là bệnh di truyền*. Một mặt trận mới đã mở ra trong cuộc chiến chống ung thư, tập trung nỗ lực của chúng ta vào việc tìm kiếm những điểm yếu di truyền của căn bệnh. Một sự hợp tác quốc tế quy mô lớn, giá trị hàng triệu đô la đã dẫn đến việc hoàn thành của Dự án Bản đồ Gen người vào năm 2003. Cộng đồng nghiên cứu cảm thấy chắc chắn rằng bản đồ gen này sẽ đem lại một kế hoạch chiến thắng trước ung thư. Giờ đây chúng ta đã có sơ đồ hoàn chỉnh của toàn bộ gen người, nhưng ngạc nhiên thay, điều này không giúp chúng ta tiến gần hơn đến chiến thắng trước ung thư. Vào năm 2005, một chương trình với tham vọng thậm chí còn lớn hơn đã được khởi động. Đó là Atlas Bộ gen Ung thư (The Cancer Genome Atlas – TCGA). Hàng trăm bản đồ gen người đã được

lập ra để tìm điểm yếu của ung thư. Nỗ lực nghiên cứu lớn lao này cũng đến và qua đi trong khi ung thư vẫn tiếp tục con đường của nó, với vẻ tĩnh lặng như mặt hồ.

Chúng ta đã vận dụng sự khéo léo của con người, lượng ngân sách nghiên cứu khổng lồ và nỗ lực gây quỹ để tạo ra những loại vũ khí mới nhằm xuyên phá lớp phòng thủ vững chắc của ung thư. Chúng ta đã tin rằng cuộc chiến chống ung thư sẽ là mặt trận công nghệ cao của những loại vũ khí thông minh. Thay vào đó, nó giống với cục diện giằng co thời Chiến tranh Thế giới thứ nhất hơn. Tiền tuyến không bao giờ dịch chuyển, cuộc chiến kéo dài mà không có tiến bộ gì đáng kể, còn người chết thì ngày một nhiều thêm.

Sự bế tắc trong căn bệnh ung thư hoàn toàn trái ngược với sự tiến bộ chóng mặt trong các lĩnh vực y học khác. Từ năm 1969 đến năm 2014, tổng số ca tử vong ở Mỹ do bệnh tim đã giảm đi khoảng 17% dù cho dân số ngày càng tăng. Nhưng còn ung thư thì sao? Trong cùng khoảng thời gian đó, số người chết do bệnh ung thư tăng thêm tới 84%.



Biểu đồ 1.3: So sánh tỉ lệ tử vong hằng năm giữa bệnh tim và ung thư

Vào năm 2009, tờ *New York Times*⁷ đã đăng một tiêu đề phản ánh thực tế này: “Tiến bộ không song hành với nỗ lực chữa lành ung thư”,⁷ ghi nhận rằng tỉ lệ tử vong đã hiệu chỉnh của ung thư chỉ giảm 5% từ năm 1950 đến năm 2005, so với số ca tử vong giảm 64% của bệnh tim, và số ca tử vong giảm 58% của cúm và viêm phổi. Một lần nữa, một vị Tổng thống Mỹ khác, lần này là Obama, đã hứa sẽ “khởi động nỗ lực mới nhằm chinh phục căn bệnh đã tác động đến cuộc sống của gần như mọi người dân Mỹ, kể cả tôi, bằng cách tìm kiếm một cách thức chữa lành ung thư trong vòng thời đại chúng ta”.⁸ Trong một bài viết đăng trên tờ *New York Times*⁹ vào năm 2009, James Watson, người từng nhận giải Nobel và đồng khám phá ra cấu trúc xoắn kép của ADN, đã nhận xét một cách buồn bã rằng ung thư giết chết 560.000 người Mỹ vào năm 2006, nhiều hơn 200.000 người so với năm 1970, trước khi “cuộc chiến” bắt đầu.⁹

Cuộc chiến chống ung thư chưa từng trì trệ do thiếu kinh phí. Ngân sách cho Viện Ung thư Quốc gia vào năm 2019 là 5,74 tỉ đô la, toàn bộ đều đến từ tiền thuế.¹⁰ Những tổ chức phi lợi nhuận đã mọc lên như nấm sau mưa. Ước tính, số tổ chức phi lợi nhuận trong lĩnh vực ung thư lớn hơn trong tất cả lĩnh vực tìm mạch, AIDS, Alzheimer và đột quỵ cộng lại. Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ đã huy động khoản quyên góp hơn 800 triệu đô la mỗi năm nhằm tài trợ cho “mục tiêu” chống ung thư.

Có lẽ tại thời điểm này, bạn hẳn đang nghĩ: “Thế còn tất cả những đột phá về ung thư mà chúng ta luôn được nghe trong chương trình thời sự thì sao? Toàn bộ các khoản tài trợ ấy hẳn phải cứu sống nhiều người chứ?” Đúng là đã có nhiều tiến bộ trong phương pháp điều trị, và các phương pháp điều trị này chắc chắn

đã tạo ra sự khác biệt. Tuy nhiên, rất tiếc là chúng không cứu sống được nhiều người như bạn nghĩ.

Các loại thuốc chống ung thư sẽ được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (United States Food and Drug Administration – FDA) cấp phép nếu chúng cho thấy hiệu lực cùng với độc tính tối thiểu. Tuy nhiên, hiệu lực có thể được định nghĩa theo nhiều cách khác nhau, và không phải cách nào cũng bao gồm việc cứu sống mạng người. Không may thay, từ năm 1990 đến năm 2002,¹¹ 68% số thuốc ung thư được FDA cấp phép không hẳn đã cho thấy tác dụng cải thiện về tuổi thọ. Nếu như những loại thuốc này không cải thiện khả năng sống sót, vậy thì chúng *làm được gì?* Lý do phổ biến nhất để được cấp phép là “tỉ lệ đáp ứng với một phần khối u”, tức là các loại thuốc này cho thấy khả năng làm giảm hơn 50% kích thước khối u. Điều đó nghe có vẻ khá tốt, ngoài việc con số này hoàn toàn không liên quan gì đến khả năng sống sót.

Ung thư gây chết người bởi xu hướng lan rộng, hay còn gọi là di căn của nó. Ung thư gây chết người vì nó không đứng im tại chỗ, chứ không phải vì nó có kích thước lớn. U không di căn được gọi là “lành tính” bởi vì nó rất hiếm khi gây bệnh đáng kể. Ung thư *có* di căn được gọi là “ác tính” bởi vì nó có xu hướng gây chết người.

Ví dụ, tình trạng u mỡ vô cùng phổ biến, ảnh hưởng đến khoảng 2% số người ở độ tuổi 50, là một dạng ung thư tế bào mỡ lành tính. Nó có thể phát triển tới mức nặng hơn 18 kg. Mặc dù có kích thước lớn như vậy, nhưng loại u lành tính này không đe dọa tính mạng. Tuy nhiên, ung thư hắc tố ác tính (một loại ung thư da) có thể chỉ nặng khoảng 45 g nhưng có khả năng gây chết

người cao gấp hàng nghìn lần do xu hướng lan rộng của nó. Một khi được tự do, nhiều loại ung thư không thể bị ngăn cản.

Vì lý do này nên hiệu lực của các phương pháp điều trị ung thư cục bộ như phẫu thuật hay xạ trị sẽ bị hạn chế một khi căn bệnh đã di căn. Các bác sĩ phẫu thuật sẽ phải nỗ lực rất nhiều để “loại bỏ ung thư tận gốc”. Họ sẽ phải cắt bỏ nhiều mảng lớn của phần mô bình thường để loại bỏ ngay cả một chút dấu vết nhỏ còn sót lại của tế bào ung thư. Việc phẫu thuật ung thư được thực hiện nhằm ngăn ngừa di căn, chứ không phải do khối u ung thư có kích thước quá lớn. Khả năng thu nhỏ khối u của một loại thuốc ung thư không liên quan đến khả năng sống sót nói chung của bệnh nhân. Một loại thuốc có khả năng phá hủy một nửa khối u không hề tốt hơn việc phẫu thuật cắt bỏ một nửa khối u – nói cách khác, nó gần như hoàn toàn vô dụng. Việc loại bỏ một nửa khối u không hề tốt hơn việc không loại bỏ chút nào.

Vậy mà phần lớn các loại thuốc chữa ung thư mới đều chỉ được cấp phép hoàn toàn dựa trên “hiệu lực” đáng ngờ này. Từ năm 1990 đến năm 2002, 71 giấy phép đã được cấp cho 45 loại thuốc mới. Trong số đó, chỉ có 12 loại thuốc được chứng minh là có khả năng cứu sống và hầu hết chỉ kéo dài sự sống thêm vài tuần hay vài tháng. Trong cùng khoảng thời gian đó, cụm từ “đột phá điều trị ung thư” đã xuất hiện trong 691 bài báo được công bố. Một phép toán thật kỳ lạ: $691 \text{ đột phá} = 71 \text{ giấy phép cho thuốc chữa ung thư} = 45 \text{ loại thuốc mới} = 12 \text{ loại thuốc không kéo dài sự sống của bệnh nhân là bao}$.

Tất cả những thứ vũ khí mới bóng bẩy trong cuộc chiến chống ung thư này chỉ như chiếc chuỗi nạm ngọc của một thanh kiếm gãy. Cho tới giữa thập niên 2000, hi vọng về cuộc chiến

chống ung thư đã nhanh chóng phai mờ. Và rồi một điều kỳ lạ đã xảy ra. Chúng ta bắt đầu chiến thắng.

BÌNH MINH MỚI

Giữa đêm tối mịt mùng, những dấu hiệu đầy hứa hẹn đã xuất hiện. Số ca tử vong do ung thư, được hiệu chỉnh theo độ tuổi và mức gia tăng dân số, sau khi đạt đỉnh vào đầu thập niên 1990, giờ đây đã giảm dần. Điều gì đã thay đổi? Điều này có sự đóng góp của những nỗ lực phòng chống hút thuốc lá được các cán bộ y tế công cộng liên tục thúc đẩy kể từ thập niên 1960. Tuy nhiên, mô hình hiểu biết về ung thư của chúng ta cũng đã từ từ trải qua một cuộc cách mạng, và điều này góp phần tạo ra những phương pháp điều trị mới, dẫn đến những bước tiến gần đây và hi vọng là cả trong tương lai.

Câu hỏi cấp bách nhất trong nghiên cứu ung thư cũng đồng thời là câu hỏi khó trả lời nhất: Ung thư *là* gì? Trong cuộc chiến kéo dài hàng thập niên này, chúng ta đã không biết gì về kẻ thù xưa cũ của mình. Dự án Manhattan có một mục tiêu rõ ràng: phân chia nguyên tử. Dự án Apollo có một nhiệm vụ cụ thể: đưa một người lên Mặt Trăng và đưa anh ta trở lại, trong trạng thái còn sống, nếu may mắn. Chiến tranh Thế giới thứ hai có một kẻ thù rõ ràng: Adolf Hitler. Nhưng ung thư là gì? Nó là một kẻ thù mơ hồ với hàng trăm loại khác nhau cần phân biệt. Đấu tranh chống lại những ý tưởng mù, chẳng hạn như cuộc chiến chống đói nghèo, ma túy và khủng bố, thường kết thúc trong sự thất vọng.

Việc tiếp cận một vấn đề từ góc độ sai lầm sẽ không đem lại cơ hội giải quyết nó. Nếu không nhìn đúng hướng thì dù có chạy nhanh đến đâu, bạn cũng sẽ không bao giờ đến đích. Cuốn

sách này là một cuộc khám phá câu chuyện về ung thư. Cuốn sách không nhằm đem lại cách thức chữa lành bệnh ung thư. Hiện giờ, đó vẫn là một điều gần như bất khả thi. Thay vào đó, mục tiêu của tôi ở đây là ghi chép lại hành trình đáng ngạc nhiên của chúng ta trong việc tìm hiểu căn bệnh bí ẩn nhất của con người. Đây có thể là câu chuyện kỳ lạ và thú vị nhất trong khoa học. Ung thư là gì? Nó hình thành ra sao?

Trong 100 năm qua, hiểu biết của chúng ta về ung thư đã trải qua ba sự thay đổi lớn. Đầu tiên, chúng ta coi ung thư là căn bệnh của sự tăng trưởng quá mức. Điều đó chắc chắn đúng, nhưng nó không giải thích được tại sao ung thư lại tăng trưởng. Tiếp theo, chúng ta coi ung thư là căn bệnh của sự tích tụ những đột biến gen gây tăng trưởng quá mức. Điều này cũng chắc chắn đúng, nhưng nó không giải thích được tại sao các đột biến gen này lại tích tụ. Gần đây, một cách hiểu hoàn toàn mới về ung thư đã xuất hiện.

Ung thư có thể không giống với bất kỳ căn bệnh nào chúng ta từng gặp. Không phải một tình trạng nhiễm trùng, không phải một bệnh tự miễn, không phải một bệnh về mạch máu, không phải một bệnh do độc tố, ung thư bắt nguồn từ chính tế bào của chúng ta – nhưng chúng lại phát triển thành những sinh vật khác lạ. Từ mô hình hiểu biết về ung thư này, những loại thuốc mới đã được phát triển với một khả năng lần đầu xuất hiện trong lịch sử, đó là kết thực cục diện giằng co với ung thư.

LỊCH SỬ UNG THƯ

Ung thư là một căn bệnh xưa cũ, được phát hiện ra từ thời Ai Cập cổ đại. Văn bản giấy còi Edwin Smith, được dịch vào năm 1930, chứa đựng những lời dạy của thầy thuốc Ai Cập Imhotep vào khoảng năm 2625 trước Công Nguyên. Văn bản này đã mô tả một ca bệnh có “khối phồng lên trong vú”, khi chạm vào thấy mát và cứng.

Nhiễm trùng và áp xe thường là viêm, khi chạm vào thấy ấm và đau. Ngược lại, khối này có cảm giác rắn, mát và không gây đau đớn – một thứ gì đó tồi tệ hơn nhiều. Về phương pháp điều trị, tác giả không nói được gì. Vào khoảng năm 440 trước Công Nguyên, nhà sử học người Hy Lạp Herodotus đã nhắc đến Atossa, Nữ hoàng Ba Tư, người dường như mắc ung thư vú dạng viêm. Trong một nghĩa trang một ngàn năm tuổi ở Peru, người ta đã phát hiện trong xác ướp một khối u xương được bảo quản bởi khí hậu khô của sa mạc. Xương hàm của một người hai triệu năm tuổi được nhà khảo cổ Louis Leakey khai quật đã cho thấy bằng chứng về ung thư hạch, một chứng ung thư máu bất thường.¹ Ung thư đã tồn tại muộn nhất là từ thuở sơ khai của nhân loại.

Ung thư đã xuất hiện trên Trái Đất muộn nhất từ khi loài người xuất hiện, như thể một kẻ thù luôn hiện hữu. Sự trường tồn khiến nó trở thành căn bệnh độc nhất vô nhị. Những chứng bệnh khác đến và đi. Đậu mùa và dịch hạch từng tàn phá thế giới, nhưng chúng hầu như đã biến mất khỏi danh sách những mối quan ngại của y học hiện đại. Nhưng còn ung thư thì sao? Ung thư đã xuất hiện ngay từ thuở ban đầu. Nó vẫn tồn tại trong suốt các thời kỳ. Giờ nó vẫn còn ở đây, và gây hại nhiều hơn bao giờ hết.

Bất chấp vài nghìn năm tiến bộ của kiến thức y khoa, ung thư vẫn đang tàn phá chúng ta. Ung thư có vẻ hiếm gặp ở thời cổ đại vì nó là căn bệnh của sự lão hóa, và tuổi thọ khi đó còn thấp. Nếu người ta chết trẻ do nạn đói, dịch hạch và chiến tranh, ung thư sẽ không phải là một mối bận tâm lớn.

Thầy thuốc Hy Lạp Hippocrates (khoảng năm 460 đến 370 trước Công Nguyên), người thường được coi là cha đẻ của y học hiện đại, có thể đã đưa ra một cái tên phù hợp cho kẻ thù cổ xưa của chúng ta, đó là *karkinos*, nghĩa là “con cua”. Đây là một mô tả sắc sảo và chính xác đáng kinh ngạc về bệnh ung thư. Khi soi bằng kính hiển vi, ta sẽ thấy ung thư nhô ra nhiều gai nhỏ (những sợi tua trông như gai) từ phần thân chính nhằm bám vào các mô liền kề. Như một phiên bản thu nhỏ của con cua, ung thư nổi bật so với những bệnh chết người khác ở khả năng di chuyển từ vị trí này đến vị trí khác trên khắp cơ thể. Một vết cắt trên đùi sẽ không di căn thành một vết cắt trên đầu, tuy nhiên ung thư trong phổi có thể dễ dàng trở thành ung thư trong gan.

Vào thế kỷ II sau Công Nguyên, thầy thuốc người Hy Lạp Galen đã sử dụng thuật ngữ *oncos*, có nghĩa là “sưng tấy”, để mô tả ung thư, bởi vì nó thường được phát hiện dưới dạng một hạch

nhỏ và cứng. Từ đây, chúng ta có các từ như *oncology* (ung thư học), *oncologist* (bác sĩ chuyên khoa ung thư) và *oncologic* (liên quan đến bệnh ung thư). Galen cũng đã sử dụng hậu tố *-oma* để biểu thị một loại ung thư. Do đó, *hepatoma* có thể được hiểu là ung thư gan. *Sarcoma* là ung thư ở các mô mềm. *Melanoma* là ung thư ở các tế bào da có chứa hắc tố. Celsus (khoảng năm 25 trước Công Nguyên đến năm 50 sau Công Nguyên) là một soạn giả bách khoa thư, tác giả cuốn sách giáo khoa y học có tên *De Medicina*, và ông đã dịch thuật ngữ *karkinos* trong tiếng Hy Lạp thành *cancer* (ung thư). Từ *tumor* (khối u) được sử dụng để mô tả bất cứ tế bào phát triển cục bộ bất thường nào, có thể là lành tính hay ác tính.

Ban đầu, ung thư được hiểu là sự tăng trưởng mô quá mức và không thể kiểm soát. Các mô bình thường có quy luật tăng trưởng đã được xác định rõ. Ví dụ, một quả thận bình thường sẽ tăng trưởng từ khi sinh ra cho đến khi trưởng thành và sau đó dừng lại. Sau đó, nó sẽ chỉ duy trì kích thước, trừ phi có sự tác động của các loại bệnh tật khác. Một quả thận bình thường sẽ không tiếp tục phát triển trong suốt cuộc đời cho đến khi nó trở nên quá lớn đến mức chiếm toàn bộ không gian ở phần bụng. Tuy nhiên, các tế bào ung thư sẽ tiếp tục tăng trưởng cho đến khi chúng hoặc bệnh nhân chết đi.

Ung thư thường được chia thành hai loại là lành tính và ác tính. Khối u lành tính có tăng trưởng nhưng không di căn. Một số ví dụ của loại này là các u mỡ và u biểu mô tế bào đáy ở da. Chúng có thể trở nên vô cùng to lớn, nhưng chúng tôi không quá lo lắng về u lành tính bởi vì chúng hiếm khi gây chết người. Chính khả năng lan rộng, hay còn gọi là di căn, mới là thứ gây ra phần lớn các ca tử vong do ung thư.

U ác tính là thứ mà chúng ta thường gọi là ung thư, và trong cuốn sách này, chúng ta sẽ chỉ xét đến các loại u ác tính. Có nhiều loại ung thư (vú, đại trực tràng, tuyến tiền liệt, phổi, tửv...) và chúng thường được đặt tên theo tế bào phát sinh. Số loại ung thư có thể nhiều ngang với số loại tế bào trong cơ thể. Các loại ung thư này vừa tăng trưởng không giới hạn, vừa có khả năng rời khỏi nơi phát sinh để phát triển ở một nơi cách xa vị trí ban đầu.

Tất cả các loại ung thư đều bắt nguồn từ những tế bào bình thường. Ung thư vú bắt nguồn từ các tế bào bình thường ở vú. Ung thư tuyến tiền liệt bắt nguồn từ các tế bào bình thường ở tuyến tiền liệt. Ung thư da bắt nguồn từ các tế bào da bình thường. Đây chính là phần đáng lo ngại và khác thường của ung thư – nó vốn bắt nguồn từ chính bản thân chúng ta. Ung thư không phải là một kẻ xâm lược từ bên ngoài. Nó là một cuộc nổi dậy từ bên trong. Cuộc chiến chống ung thư là một cuộc đấu tranh chống lại chính bản thân.

Mặc dù tất cả các loại ung thư đều khác nhau nhưng cuốn sách này sẽ cố gắng thảo luận về nguồn gốc của ung thư nói chung, xem xét những điểm tương đồng giữa các loại ung thư, thay vì những điểm khác biệt. Đây là câu hỏi cơ bản của cuốn sách này: Thứ gì biến tế bào bình thường thành tế bào ung thư, ở một số người nhất định trong một số hoàn cảnh, thay vì những người khác? Nói cách khác, thứ gì gây ra ung thư?

Người Hy Lạp cổ đại tin vào thuyết thể dịch về bệnh tật, cho rằng mọi bệnh tật đều là kết quả của sự mất cân bằng ở bốn loại thể dịch: máu, đờm, mật vàng và mật đen. Viêm là kết quả của việc có quá nhiều máu; mủ là do có quá nhiều đờm; bệnh vàng da là do có quá nhiều mật vàng. Ung thư từng được coi là sự dư thừa

mật đen trong cơ thể. Sự tích tụ mật đen cục bộ biểu hiện thành khối u có thể sờ thấy. Tuy nhiên, bản thân căn bệnh là một sự dư thừa có tính hệ thống liên quan đến toàn bộ cơ thể.

Do đó, việc điều trị ung thư thời đó nhắm đến việc loại bỏ lượng mật đen thừa thải này và bao gồm những phương pháp kinh điển như trích máu, uống thuốc xổ và thuốc nhuận tràng. Việc cắt bỏ khối u cục bộ sẽ không hiệu quả vì ung thư là một bệnh toàn thân. Đây là một sự quan sát sắc sảo đến đáng kinh ngạc từ các thầy thuốc cổ đại, và nó đã giúp cho nhiều bệnh nhân ung thư không phải phẫu thuật, một điều khủng khiếp vào thời đó. Thiếu thuốc sát trùng, thuốc gây mê và thuốc giảm đau, bệnh nhân dễ qua đời vì phẫu thuật hơn là vì ung thư.

Thuyết thể dịch về ung thư đã tồn tại trong nhiều thế kỷ, tuy nhiên nó có một vấn đề lớn. Ba trong bốn loại thể dịch đã được xác định – máu, bạch huyết và mật vàng – vậy mật đen nằm ở đâu? Các thầy thuốc đã liên tục tìm kiếm nhưng không thấy mật đen. U, thứ mà người ta tin là một khối mật đen, đã được kiểm tra nhưng không thấy mật đen đâu cả. Nếu mật đen gây ung thư, vậy nó nằm ở đâu?

Tới những năm 1700, thuyết bạch huyết đã thay thế thuyết thể dịch. Ung thư được cho là do sự lên men và thoái hóa của bạch huyết ứ đọng, không lưu thông đúng cách. Một lần nữa, mặc dù thuyết này không chính xác, nhưng nó chứa đựng một số quan sát sắc sảo đến đáng kinh ngạc về bản chất của ung thư. Đầu tiên, nó nhận ra rằng tế bào ung thư bắt nguồn từ tế bào bình thường của chính cơ thể, nhưng bị biến chất theo một cách nào đó. Thứ hai, nó nhận ra được rằng ung thư có xu hướng tự nhiên là lan ra theo mạch và bạch huyết.

Sự ra đời của kính hiển vi và những chất đáng tin cậy để nhuộm màu mô đã dẫn đến một bước nhảy vọt lớn về khoa học. Đến năm 1838, với thuyết mầm gốc, mỗi quan tâm đã chuyển sang tế bào thay vì các loại dịch. Nhà bệnh lý học người Đức Johannes Müller đã chứng minh rằng ung thư không phải do bạch huyết gây ra, mà có nguồn gốc từ tế bào. Ông tin rằng ung thư bắt nguồn từ các nhân tố mầm, hay còn gọi là “mầm gốc”, nằm giữa các tế bào. Cùng năm đó, nhà bệnh lý học Robert Carswell đã xem xét một vài ca ung thư di căn và ông là một trong những người đầu tiên đề xuất rằng ung thư có thể di chuyển qua dòng máu.

Ung thư chỉ là các tế bào, dù cho chúng là các tế bào có hình dạng kỳ quái với sự tăng trưởng không thể kiểm soát. Đây là thứ mà tôi gọi là mô hình ung thư 1.0, mô hình hiện đại đầu tiên đem đến cách hiểu tốt về ung thư. Nó là một căn bệnh của sự tăng trưởng quá mức. Nếu vấn đề là sự tăng trưởng quá mức, vậy thì giải pháp rõ ràng là phải tiêu diệt nó. Lý lẽ này đem lại cho chúng ta các phương pháp phẫu thuật, xạ trị và hóa trị, những thứ cho đến nay vẫn là nền tảng cho nhiều phác đồ điều trị ung thư.

PHẪU THUẬT

Phẫu thuật điều trị ung thư xuất hiện từ thế kỷ II sau Công Nguyên, khi Leonidas xứ Alexandria mô tả một phương pháp phẫu thuật tuần tự và có logic để chữa trị ung thư vú bằng cách loại bỏ toàn bộ tế bào ung thư và một phần mô khỏe mạnh. Ngay cả với việc có thể dùng nhiệt để ngăn chặn tình trạng xuất huyết dễ xảy ra, việc phẫu thuật khi đó cũng đầy rẫy nguy cơ. Dụng cụ phẫu thuật không được khử trùng. Nếu bạn bị nhiễm trùng sau phẫu thuật, hồi đó chưa có thuốc kháng sinh. Hầu hết chúng ta

sẽ không cho những bác sĩ phẫu thuật kiêm thợ cắt tóc thời cổ đại động đến tóc của mình, chứ đừng nói đến cơ thể. Năm 1653, người ta đã phát minh ra dụng cụ chêm vú, một thứ đặc biệt rùng rợn để cắt bỏ phần vú bị bệnh.

Sự ra đời của thuốc gây mê và sát trùng hiện đại đã biến phẫu thuật từ một hình thức hi sinh man rợ thành một phương pháp y tế tương đối hợp lý. Người Hy Lạp cổ đại đã điều trị ung thư như thể một bệnh toàn thân, tuy nhiên, ngày càng có nhiều bác sĩ ở thế kỷ XIX coi ung thư là một bệnh cục bộ có thể điều trị bằng phẫu thuật. Khi đó, giải pháp rõ ràng là cắt bỏ hết phần bị bệnh – và họ thực sự đã làm như vậy. Khi công nghệ và kiến thức về phẫu thuật phát triển, việc cắt bỏ khối u cục bộ đã trở thành một lựa chọn trong hầu hết mọi trường hợp. Nhưng việc phương pháp này có ích hay không lại là một vấn đề hoàn toàn khác.

Ung thư chắc chắn sẽ tái phát, thường ở ngay nơi rạch mổ. Một lần nữa, ung thư giống như một con cua, đưa những chiếc càng tí hon ra kẹp lấy mô liền kề. Những tàn dư rất nhỏ của ung thư chắc chắn sẽ dẫn đến tái phát. Vì vậy, các bác sĩ đã bắt đầu quan tâm đến một lý thuyết mới: Nếu phẫu thuật một chút là tốt, vậy thì có lẽ phẫu thuật nhiều thậm chí sẽ còn tốt hơn nữa.

Vào đầu thập niên 1900, bác sĩ William Halsted đã ủng hộ việc phẫu thuật ngày càng mạnh tay nhằm loại bỏ “tận gốc” ung thư vú. Từ *radical* (triệt căn) trong *radical mastectomy* (cắt vú triệt căn) hay *radical prostatectomy* (cắt tuyến tiền liệt triệt căn) có nguồn gốc là một từ Latin có nghĩa là “gốc rễ”. Ngoài phần vú bị bệnh, Halsted còn loại bỏ nhiều phần mô bình thường, bao gồm hầu như toàn bộ thành ngực, cơ ngực và các hạch bạch huyết có thể chứa mầm mống ung thư. Biến chứng thật khủng

khiếp, nhưng người ta cho rằng nó đáng giá. Một cuộc phẫu thuật triệt căn có thể gây biến dạng và đau đớn, nhưng nếu như ung thư tái phát, kết cục sẽ là cái chết. Halsted tin rằng phẫu thuật ít xâm lấn chỉ là lòng tốt đặt không đúng chỗ. Điều này đã trở thành phương pháp phẫu thuật tiêu chuẩn cho ung thư vú trong 50 năm sau đó, và khiến cho dụng cụ chém vú trông vẫn còn nhân đạo.

Kết quả mà Halsted đạt được có cả rất tốt lẫn rất xấu. Những bệnh nhân mắc ung thư cục bộ sẽ có tình trạng vô cùng tốt. Những bệnh nhân mắc ung thư di căn sẽ có tình trạng vô cùng xấu. Sau khi ung thư đã di căn, phẫu thuật sẽ hầu như không còn thích hợp nữa, vì nó sẽ trở thành phương pháp điều trị cục bộ dành cho một căn bệnh toàn thân. Tới năm 1948, các nhà nghiên cứu đã chứng minh được rằng việc phẫu thuật ít xâm lấn hơn cũng có khả năng kiểm soát bệnh cục bộ tương đương với phương pháp của Halsted, nhưng gây ít biến chứng hơn nhiều.

Tới thập niên 1970, việc chụp X-quang và CT trước khi phẫu thuật cho phép người ta phát hiện ra di căn sớm hơn, ngăn ngừa việc phẫu thuật không cần thiết. Ngoài ra, vị trí của khối u có thể được xác định và mức độ xâm lấn của phẫu thuật giờ đây có thể được biết chính xác trước khi bác sĩ động đến dao mổ. Ngày nay, chúng ta biết rằng việc phẫu thuật theo mục tiêu cụ thể như vậy có khả năng chữa ung thư – nếu căn bệnh này được phát hiện sớm. Những tiến bộ công nghệ hiện đại đã dần hạn chế biến chứng, và tỉ lệ tử vong do phẫu thuật đã giảm hơn 90%² kể từ thập niên 1970. Phẫu thuật vẫn là một vũ khí quan trọng trong cuộc chiến chống ung thư, nhưng chỉ ở thời điểm và hoàn cảnh thích hợp.

XẠ TRỊ

Vào năm 1895, nhà vật lý học người Đức Wilhelm Röntgen đã tìm ra tia X, một dạng bức xạ điện từ năng lượng cao. Khám phá này đã giúp ông nhận giải Nobel năm 1901. Tia X vô hình này có thể làm tổn thương và giết chết mô sống. Chỉ một năm sau đó, một sinh viên y khoa người Mỹ tên Emil Grubbe đã đi tiên phong trong việc chuyên môn hóa xạ trị ung thư bằng cách chiếu xạ lên một bệnh nhân mắc ung thư vú giai đoạn cuối.³ Grubbe cũng đồng thời là nhà sản xuất bóng điện tử, và ông đã để bàn tay mình tiếp xúc với tia X và bị một vết viêm phát ban. Ông đã cho một bác sĩ có kinh nghiệm xem tình trạng của mình. Khi nhận thấy tổn thương ở mô, vị bác sĩ này đã đề xuất rằng tia X có thể có tác dụng trị liệu đối với những bệnh như lupus hay ung thư. Thật tình cờ, Grubbe khi đó đang chăm sóc cho một bệnh nhân mắc đồng thời lupus và ung thư vú. Vào ngày 29 tháng 1 năm 1896, ông đã cho phần vú bị ung thư tiếp xúc với tia X trong một giờ đồng hồ. *Tận một giờ đồng hồ!* Việc điều trị bằng tia X hiện đại chỉ kéo dài vài giây. Nhớ đến tổn thương ở bàn tay mình, Grubbe đã chu đáo bảo vệ những vùng xung quanh phần vú bị ung thư bằng lớp lót chì lấy từ thùng đựng trà Trung Quốc mà ông có sẵn. Người ta không thể không rung mình khi nghĩ đến điều có thể xảy ra nếu ông không uống trà.

Cùng năm đó, ở Pháp, nhà vật lý học Henri Becquerel, cùng hai nhà khoa học huyền thoại là Marie và Pierre Curie, đã khám phá ra sự tự phát xạ và cả ba cùng nhận giải Nobel nhờ công trình này. Vào năm 1901, khi đang để một ống nghiệm đựng radium tinh khiết (trời đất ơi!) trong túi áo khoác của mình, Becquerel đã để ý thấy phần da bên dưới ống nghiệm bị bỏng nặng. Các

nhà nghiên cứu tại Bệnh viện Saint-Louis ở Paris đã sử dụng chất radium của ông để phát triển nên một phương pháp điều trị bằng tia X mạnh mẽ và chính xác hơn. Tới năm 1903, các nhà nghiên cứu tuyên bố đã chữa khỏi một ca ung thư cổ tử cung bằng phương pháp radium.⁴ Vào năm 1913, “ống âm cực nóng” đã được sử dụng để kiểm soát chất lượng và định lượng phóng xạ, cho phép lần đầu tiên điều chỉnh được liều, thay vì chiếu tia X bừa bãi lên nơi nghi bị tổn thương.

Giai đoạn đầu của việc xạ trị ung thư từ năm 1900 đến năm 1920 được thống trị bởi người Đức, những người ưa thích việc điều trị với một vài liều bức xạ lớn có tác động mạnh. Đã có một vài trường hợp thuyên giảm đầy ấn tượng và một số tác dụng phụ đầy ám ảnh, tuy nhiên, có rất ít ca khỏi bệnh về lâu dài. Những vết bỏng và tổn thương cho cơ thể là không thể tránh khỏi, và tới năm 1927, các nhà khoa học người Pháp đã nhận ra rằng một liều phóng xạ khổng lồ duy nhất có thể làm tổn hại lớp da ở phía trên mà không ảnh hưởng nhiều đến phần bị ung thư ở bên dưới. Thay vào đó, một liều phóng xạ nhỏ hơn được cấp trong nhiều ngày (gọi là xạ trị phân liều) có thể tác động trúng mục tiêu bên trong mà không gây nhiều tổn thương không mong muốn trên bề mặt. Điều này là bởi tế bào ung thư nhạy cảm với tác động của tia X hơn phần mô bình thường ở xung quanh.

Xạ trị phân đoạn đã lợi dụng sự khác biệt về độ nhạy này để ưu tiên tiêu diệt tế bào ung thư, trong khi chỉ làm tổn thương nhẹ tế bào bình thường có thể phục hồi. Đây vẫn là phương pháp xạ trị được ưu tiên cho tới ngày nay. Tới thập niên 1970, cuộc chiến chống ung thư của Tổng thống Nixon đã mang đến kinh phí cần thiết cho sự phát triển của phương thức công nghệ cao này.

Tuy nhiên, vấn đề lớn nhất với cả phẫu thuật lẫn xạ trị là chúng vốn chỉ là những phương pháp điều trị cục bộ. Nếu ung thư vẫn chỉ xuất hiện ở một chỗ, các phương pháp điều trị này sẽ có hiệu quả; tuy nhiên, nếu ung thư đã di căn, các phương pháp điều trị cục bộ này sẽ không mang lại nhiều hi vọng hồi phục. May mắn thay, cùng lúc đó người ta đã tiếp tục phát triển một phương pháp điều trị toàn thân sử dụng nhiều loại hóa chất (thuốc).

HÓA TRỊ

Giải pháp hợp lý cho một ca ung thư di căn là “hóa trị”, một loại độc tố toàn thân có tính chọn lọc để phá hủy tế bào ung thư đang ẩn mình ở bất cứ đâu nhưng lại không làm tổn thương tế bào bình thường quá nhiều. Vào năm 1935, Văn phòng Điều tra Ung thư, sau này được sáp nhập vào Viện Ung thư Quốc gia, đã thiết lập một chương trình tìm kiếm thuốc điều trị ung thư, xem xét hơn 3.000 hợp chất hóa học. Chỉ có hai hợp chất trong số này đến được khâu thử nghiệm lâm sàng, và cuối cùng, cả hai đều thất bại do độc tính quá cao. Việc tìm ra một loại độc tố có tính chọn lọc là một nhiệm vụ không hề dễ dàng.

Sự đột phá bắt nguồn từ một thứ không ngờ: loại khí độc chết người được dùng trong Chiến tranh Thế giới thứ nhất. Khí mù tạt nitơ, được đặt tên theo mùi hơi cay của nó, lần đầu được nước Đức sử dụng vào năm 1917. Được phát triển bởi Fritz Haber, nhà hóa học lỗi lạc và là người được trao giải Nobel năm 1918, loại khí ga chết người này được hấp thụ qua da, gây phồng rộp và làm bỏng phổi. Nạn nhân sẽ chết từ từ trong tối đa sáu tuần.

Thú vị thay, khí mù tạt có khuynh hướng đặc biệt là chỉ phá hủy một số phần cụ thể của tủy xương và tế bào bạch huyết.⁵ Nói

cách khác, nó là một loại độc tố có tính chọn lọc. Vào năm 1929, một nhà nghiên cứu người Israel tên Isaac Berenblum, khi đang nghiên cứu về khả năng gây ung thư của hắc ín, đã bổ sung thêm các tác động kích thích của khí mù tạt để thử gây ung thư – nhưng thật trái ngược, ung thư lại thuyên giảm.⁶

Hai bác sĩ tại Đại học Yale đã đưa ra giả thuyết rằng loại độc có chọn lọc này có thể được sử dụng trong trị liệu nhằm tiêu diệt các tế bào bạch huyết trong ung thư hạch không Hodgkin. Sau khi thử nghiệm thành công trên động vật, họ đã kiểm tra lý thuyết của mình trên một người tình nguyện, người giờ đây chỉ được biết đến với cái tên viết tắt là JD. Người đàn ông 48 tuổi này mắc ung thư hạch giai đoạn cuối, kháng bức xạ, có nhiều khối u ở hàm và ngực lớn tới mức không thể nuốt hay khoanh tay. Không có lựa chọn chữa trị khác, ông đồng ý tham gia cuộc thử nghiệm bí mật.

Vào tháng 8 năm 1942, JD nhận liều khí mù tạt đầu tiên, thứ khi đó chỉ được gọi là “chất X”.⁷ Vào ngày thứ tư, ông bắt đầu có dấu hiệu cải thiện. Tới ngày thứ 10, ung thư đã gần như biến mất.⁸ Sự phục hồi có thể được so sánh với phép màu; tuy nhiên chỉ một tháng sau, ung thư hạch đã tái phát và bệnh án của JD vào ngày 1 tháng 12 năm 1942 chỉ có duy nhất một dòng: “Tử vong.” Tuy nhiên, đây là một khởi đầu lớn, chứng minh được rằng ý tưởng này có thể đem lại hiệu quả. Phương pháp hóa trị đã ra đời, mặc dù theo quy ước chiến tranh, kết quả không được công bố trước năm 1946. Ngày nay, những chất bắt nguồn từ khí mù tạt như chlorambucil và cyclophosphamide vẫn được dùng làm thuốc hóa trị.

Một dạng hóa trị khác lại tận dụng sự chuyển hóa axit folic. Axit folic là một trong các loại vitamin B thiết yếu và cần thiết cho

việc sản sinh tế bào mới. Khi cơ thể thiếu chất này, các tế bào mới không thể được sản sinh, nhờ vậy ảnh hưởng đến các tế bào tăng trưởng nhanh như u ung thư. Tới năm 1948, Sidney Farber, một nhà nghiên cứu bệnh học tại Trường Y Đại học Harvard, đã tiên phong trong việc sử dụng các loại thuốc chặn axit folic trong việc điều trị một số loại bệnh bạch cầu ở trẻ em.⁹ Sự thuyên giảm diễn ra một cách ngoạn mục khi ung thư tan biến. Nhưng than ôi, căn bệnh luôn trở lại.

Hóa trị tiếp tục phát triển. Thập niên 1950 đã chứng kiến một số thành công đáng kể trong việc chống lại một số bệnh ung thư hiếm gặp. Bác sĩ Min Chiu Li, một nhà nghiên cứu tại Viện Ung thư Quốc gia, đã báo cáo vào năm 1958 rằng một phác đồ hóa trị đã chữa lành một vài ca ung thư nhau thai.¹⁰ Rất ít nhà khoa học tin lời ông và ông đã bị yêu cầu từ chức khỏi Viện Ung thư Quốc gia khi kiên quyết sử dụng phương pháp điều trị mới và “điên rồ” của mình. Ông đã trở lại Bệnh viện Sloan Kettering ở New York, nơi những kiến thức của ông về hóa trị sau này sẽ được chứng minh là có hiệu quả đối với ung thư nhau thai và cả ung thư tinh hoàn di căn.

Việc tạo ra thêm nhiều loại thuốc hóa trị cũng cho phép người ta có nhiều lựa chọn hơn. Nếu một loại chất độc là không đủ, tại sao không kết hợp nhiều loại chất độc thành một hỗn hợp hóa chất mà không tế bào ung thư nào có thể chịu được? Tới giữa thập niên 1960, hai bác sĩ Emil Freirich và Emil Frei đã kết hợp bốn loại thuốc để điều trị cho nhiều trẻ em bị bệnh bạch cầu, làm tăng tỉ lệ thuyên giảm của bệnh lên tới mức chưa từng có là 60%.¹¹ Tỉ lệ thuyên giảm cho bệnh Hodgkin giai đoạn cuối tăng vọt từ gần 0% lên tới gần 80%.¹² Tới năm 1970, bệnh ung thư hạch Hodgkin đã được coi là một bệnh gần như có thể chữa khỏi. Mọi

chuyện đã trở nên sáng sủa hơn. Hóa trị đã khiến cho các loại hóa chất mà nó sử dụng được coi là “thuốc điều trị” thay vì “chất độc”.

Hầu hết các loại thuốc hóa trị đều là các loại chất độc có tính chọn lọc, ưu tiên tiêu diệt các tế bào tăng trưởng nhanh. Do các tế bào ung thư tăng trưởng nhanh nên chúng dễ bị tiêu diệt bởi hóa trị. Nếu may mắn, bạn có thể tiêu diệt ung thư trước khi giết chết bệnh nhân. Các tế bào bình thường có tốc độ tăng trưởng nhanh, chẳng hạn như nang tóc, niêm mạc dạ dày và niêm mạc ruột, sẽ phải chịu tổn thương ngoài dự kiến, dẫn đến các tác dụng phụ được biết đến nhiều như hói đầu và buồn nôn/nôn mửa. Các loại thuốc mới hơn, chẳng hạn như nhiều loại kháng thể có mục tiêu rõ ràng, thường không được coi là “hóa trị” bởi vì từ này đã gắn liền với sự tiêu cực của các loại thuốc cổ điển.

MÔ HÌNH UNG THƯ 1.0

Mô hình ung thư lớn đầu tiên (thứ mà tôi gọi là mô hình ung thư 1.0) xem ung thư là sự tăng trưởng không thể kiểm soát của các tế bào. Nếu vấn đề là sự tăng trưởng quá mức, vậy thì giải pháp phải là tiêu diệt. Để tiêu diệt, bạn cần đến các loại vũ khí tiêu diệt tế bào hàng loạt bằng cách cắt bỏ (phẫu thuật), đốt (xạ trị) và đầu độc (hóa trị). Đối với ung thư cục bộ, bạn có thể sử dụng các phương pháp phá hủy cục bộ (phẫu thuật hoặc xạ trị). Đối với các ca ung thư di căn, bạn cần đến các loại độc ảnh hưởng đến toàn thân (hóa trị).

Mô hình ung thư 1.0 là một bước tiến lớn về y khoa nhưng nó không trả lời được câu hỏi cơ bản nhất: Thứ gì gây ra sự tăng trưởng tế bào không thể kiểm soát này? Đây là nguyên nhân gốc rễ của bệnh ung thư? Để hiểu được điều này, chúng ta cần phải biết: Ung thư là gì?

3

UNG THƯ LÀ GÌ?

Nhà sinh vật học huyền thoại Charles Darwin được coi là nhà khoa học đầu tiên thảo luận về “vấn đề gộp và chia”.¹ Trong những năm đầu thế kỷ XIX, phân loại là một phần của việc nghiên cứu khoa học tự nhiên. Các nhà sinh vật học đã đi vòng quanh thế giới để tìm kiếm tiêu bản của các loài động vật và thực vật mới. Sau khi quan sát cẩn thận, chúng sẽ được chia thành các phân nhóm khoa học như loài, họ, ngành và giới.

Trong việc phân loại, nhóm người thích gộp và nhóm người thích phân chia là hai phe đối lập nhau. Liệu một số loài động vật nhất định nên được gộp vào một nhóm duy nhất hay chúng nên được phân chia thành nhiều nhóm riêng biệt? Ví dụ, người, gấu và cá voi có thể được gộp vào nhóm động vật có vú, tuy nhiên cũng có thể được phân chia thành nhóm sinh vật sống trên cạn hay dưới nước. Gộp làm giảm, còn phân chia làm tăng số hạng mục. Cả hai đóng góp những thông tin khác nhau, nhưng chúng đều quan trọng. Trong khi phân chia nêu bật điểm khác biệt giữa từng cá thể thì gộp nhấn mạnh điểm tương đồng.

Thuật ngữ *ung thư* không đề cập đến một căn bệnh duy nhất mà thể hiện một tập hợp của nhiều bệnh khác nhau có chung một

số đặc điểm nhất định. Tùy theo định nghĩa được sử dụng, chúng ta có thể xác định ít nhất 100 loại ung thư khác nhau. Theo truyền thống, các nhà sinh học chuyên về ung thư thường là những người thích phân chia. Họ xem mỗi loại ung thư là một bệnh riêng biệt dựa trên tế bào nguyên phát của nó. Các tế bào ung thư bắt nguồn từ các tế bào bình thường của người, do đó nó vẫn còn nhiều đặc điểm của tế bào nguyên phát. Ví dụ, tế bào ung thư vú có thể có thụ thể của các loại hormone như estrogen và progesterone, giống như tế bào vú khỏe mạnh. Tế bào ung thư tuyến tiền liệt, cũng giống như tế bào tuyến tiền liệt khỏe mạnh, sản sinh ra kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (prostatespecific antigen – PSA), thứ có thể được đo lường trong máu.

Hầu hết mọi loại tế bào trong cơ thể người đều có khả năng biến đổi thành ung thư. Có các loại ung thư ở tạng đặc và các mô, trong đó ung thư phổi, vú, đại tràng, tuyến tiền liệt và da là phổ biến nhất. Ngoài ra còn có các loại ung thư máu, đôi lúc còn được gọi là ung thư “lỏng” bởi vì chúng không hiện diện dưới dạng một khối u lớn duy nhất. Chúng bao gồm các bệnh như bệnh bạch cầu, ung thư tủy và ung thư hạch. Mỗi loại tế bào gây ra một loại ung thư khác nhau với tiến triển và tiên lượng riêng biệt. Ung thư vú có tác động lên cơ thể và cách thức điều trị khác hoàn toàn so với bệnh bạch cầu cấp tính. Do đó, việc phân chia ung thư thành những căn bệnh riêng biệt có thể hữu ích cho điều trị, tuy nhiên làm như vậy chỉ có thể nêu bật những điểm khác biệt, chứ không phải những điểm tương đồng của chúng. Khi chúng ta tập trung vào đặc điểm độc đáo của các loại ung thư, chúng ta sẽ không tiến gần được đến việc làm sáng tỏ bí ẩn về ung thư như một thực thể duy nhất.

Hai nhà nghiên cứu ung thư danh tiếng Doug Hanahan và Robert Weinberg đã nhận thấy rằng ung thư là một tập hợp các căn bệnh khác nhau có chung một số đặc điểm nhất định. Nhưng những đặc điểm đó là gì? Trong vô số tài liệu về ung thư, chưa từng có ai phân loại một số ít các nguyên tắc để giải thích điểm tương đồng giữa các loại ung thư. Vào năm 2000, họ đã quyết định hệ thống hóa các nguyên tắc của sự biến đổi ác tính, và công bố kết quả trên tạp chí *Cell* trong một bài viết chuyên đề có tên *The Hallmarks of Cancer* (tạm dịch: Các dấu hiệu của ung thư).² Hai tác giả không trông chờ gì ở bài viết này, và họ cho rằng công trình của mình sẽ sớm chìm vào quên lãng.

Tuy nhiên, bài viết ấy có một điều gì đó đặc biệt và nhanh chóng trở thành tài liệu có sức ảnh hưởng lớn nhất trong lịch sử nghiên cứu ung thư. Nó đặt ra nền móng cho việc tìm hiểu về ung thư như một căn bệnh duy nhất, thay vì nhiều loại bệnh riêng biệt. Hanahan và Weinberg đã trở thành những người thích gộp giữa một biển người thích phân chia. Họ đã đặt ra câu hỏi quan trọng: Thứ gì khiến ung thư... là ung thư?

CÁC DẤU HIỆU CỦA UNG THƯ

Bài viết ban đầu vào năm 2000 đã liệt kê sáu dấu hiệu chung của phần lớn các loại ung thư. Vào năm 2011, có thêm hai dấu hiệu nữa được xác định và bổ sung.³ Mặc dù có hàng trăm loại ung thư khác nhau, nhưng toàn bộ các loại ung thư đều có chung tám điểm sau, tất cả đều là những đặc điểm quan trọng cho sự sống còn của tế bào ung thư. Nếu không có hầu hết tám dấu hiệu này, ung thư sẽ không còn là ung thư nữa.

Tám dấu hiệu của ung thư

1. Duy trì tín hiệu tăng sinh;
2. Né tránh chất ức chế tăng trưởng;
3. Kháng lại sự chết tế bào;
4. Có khả năng bất tử nhờ nhân bản;
5. Gây ra sự tạo mạch;
6. Kích hoạt sự xâm lấn và di căn;
7. Giảm điều tiết năng lượng tế bào; và
8. Né tránh sự tiêu diệt của miễn dịch.

Dấu hiệu 1: Duy trì tín hiệu tăng sinh

Dấu hiệu đầu tiên, và có lẽ là cơ bản nhất, đó là các tế bào ung thư liên tục sao chép và tăng trưởng, trong khi các tế bào bình thường thì không như vậy. Cơ thể con người có hàng nghìn tỉ tế bào, vậy nên sự tăng trưởng cần phải được kiểm soát và phối hợp chặt chẽ. Trong thời thơ ấu và vị thành niên, sự ra đời của các tế bào mới nhanh hơn so với sự chết đi của các tế bào cũ, vậy nên trẻ em sẽ lớn lên. Khi đến tuổi trưởng thành, số lượng các tế bào mới được tạo ra tương xứng một cách chính xác với số tế bào cũ bị chết đi, vậy nên sự tăng trưởng nói chung sẽ dừng lại.

Sự cân bằng mong manh này bị mất đi do ung thư, thứ liên tục tăng trưởng, dẫn đến tình trạng tập hợp bất thường của các tế bào ung thư, gọi là khối u. Sự tăng trưởng của tế bào bình thường được kiểm soát chặt chẽ bởi những lộ trình hormone, thứ được kiểm soát bởi gen. Chúng ta có những loại gen làm gia tăng sự tăng trưởng, được gọi là các tiền-gen gây ung thư, và các gen làm

giảm sự tăng trưởng, được gọi là các gen ức chế khối u. Hai loại gen này hoạt động như chân ga và chân phanh trong chiếc ô tô của bạn. Các tiền-gen gây ung thư đẩy nhanh sự tăng trưởng. Các gen ức chế khối u kìm hãm sự tăng trưởng. Bình thường, hai loại gen này hoạt động cân bằng với nhau.

Sự tăng trưởng bất thường có thể xảy ra nếu các tiền-gen gây ung thư được kích hoạt quá mức (giống như khi bạn đạp chân ga) hoặc các gen ức chế khối u bị ức chế (giống như khi bạn không nhấn chân phanh). Trong một số trường hợp bình thường, chẳng hạn như khi chữa lành vết thương, các lộ trình tăng trưởng sẽ được kích hoạt trong một khoảng thời gian ngắn. Một khi vết thương đã lành, sự tăng trưởng thường sẽ chậm dần về mức bình thường. Tuy nhiên, các tế bào ung thư sẽ duy trì tín hiệu tăng sinh này, tạo ra sự tăng trưởng ngay cả khi không còn có lợi nữa. Khi đột biến gen kích hoạt quá mức các tiền-gen gây ung thư, chúng sẽ trở thành các gen gây ung thư. Gen gây ung thư đầu tiên được phát hiện vào thập niên 1970, có tên là *src* bởi vì nó gây ra một loại ung thư mô mềm có tên là *sarcoma*.

Ung thư không chỉ là một khối khổng lồ gồm các tế bào liên tục tăng trưởng, hấp thụ mọi thứ trên đường chúng đi giống như nhân vật *The Blob* trong bộ phim khoa học viễn tưởng kinh điển cùng tên. Các tế bào ung thư phải đối mặt với rất nhiều thách thức trong hành trình tăng trưởng thành một khối u lớn và thậm chí còn nhiều thách thức hơn nữa khi chúng di căn. Tại những thời điểm khác nhau, ung thư phải tăng sinh, mọc ra các mạch máu mới và tách ra để di căn. Một đột biến gen đơn lẻ thường không có khả năng làm được những điều này, vì vậy chúng ta cần đến các dấu hiệu khác.

Dấu hiệu 2: Né tránh các chất ức chế tăng trưởng

Nhiều gen bình thường trong cơ thể chúng ta chủ động ức chế sự tăng trưởng tế bào. Loại gen ức chế khối u đầu tiên (*Rb*) được tìm ra ở ung thư võng mạc, một loại ung thư mắt hiếm gặp ở trẻ em. Một đột biến làm vô hiệu gen *Rb* sẽ nhả chân phanh đang kìm hãm sự tăng trưởng của tế bào, tạo thuận lợi cho sự tăng trưởng và qua đó dẫn đến sự hình thành ung thư.

Một số loại gen chịu ảnh hưởng thường xuyên nhất ở bệnh nhân mắc ung thư là những gen ức chế khối u, bao gồm *p53*, yếu tố được ước tính bị đột biến trong tối đa 50% số ca mắc ung thư ở người. Hai gen ức chế khối u nổi tiếng, tên là ung thư vú type 1 và type 2, thường được viết tắt thành *BRCA1* và *BRCA2*, được ước tính là nguyên nhân gây ra từ 5% đến 10% tổng số ca ung thư vú.

Dấu hiệu 3: Kháng lại sự chết tế bào

Tăng trưởng mô nói chung chỉ là sự khác biệt giữa số lượng tế bào được tạo ra và số lượng tế bào chết đi. Khi các tế bào bình thường trở nên già cỗi hoặc bị tổn thương không thể chữa lành, chúng sẽ trải qua sự chết rụng tế bào (apoptosis). Thời hạn sống của các tế bào bình thường này giữ cho cơ thể chúng ta vận hành một cách trơn tru bằng cách đổi mới tế bào. Ví dụ, tế bào hồng cầu trung bình chỉ sống khoảng ba tháng trước khi chết đi, để rồi được thay thế bằng tế bào hồng cầu mới. Cứ vài ngày một lần, các tế bào da sẽ được thay mới. Việc này giống như thay dầu cho động cơ xe của bạn. Trước khi đổ dầu mới vào, bạn phải trút hết dầu cũ ra. Bên trong cơ thể, tế bào đã cũ hay bị tổn hại cần phải chết đi để lấy chỗ cho tế bào mới thay thế chúng. Chết rụng tế bào là việc

loại bỏ một tế bào một cách có trật tự khi nó đã sống hết quãng đời có ích của mình.

Sự chết tế bào xảy ra qua thông qua hoại tử hoặc chết rụng. Hoại tử là chết tế bào một cách vô ý, không được kiểm soát. Nếu bạn vô tình đập búa vào ngón tay, tế bào của bạn sẽ chết đi một cách bừa bãi và vô trật tự. Những thứ bên trong tế bào bị tung tóe như khi bạn chọi trứng vào đá. Kết quả là một mớ hỗn độn gây viêm nặng, khiến cho cơ thể phải nỗ lực dọn dẹp. Hoại tử là một quá trình nguy hại nên tránh bất cứ khi nào có thể.

Chết rụng tế bào là một quá trình chủ động cần có năng lượng. Việc loại bỏ tế bào có kiểm soát này rất quan trọng cho sinh tồn, đến mức nó luôn được giữ lại trong quá trình tiến hóa ở các sinh vật sống, từ ruồi giấm cho đến sâu, chuột và cả con người.⁴ Điểm khác biệt giữa chết rụng tế bào và hoại tử cũng chính là điểm khác biệt giữa một bữa tiệc được lên kế hoạch cẩn thận và một bữa tiệc gồm nhiều vị khách ồn ào không mời mà đến. Cả hai đều là một bữa tối với nhiều người tham dự, tuy nhiên một bên là bữa ăn được tổ chức cẩn thận và dễ chịu, trong khi bên còn lại sẽ dẫn đến nhiều sự hỗn loạn và la hét, sau cùng có thể còn có người ngủ lại trên trường kỷ.

Sự chết rụng tế bào là thứ phổ biến ở tất cả các sinh vật đa bào. Việc để cho tế bào cũ (chẳng hạn như các tế bào da) chết đi và thay chúng bằng tế bào mới sẽ giúp cho toàn thể sinh vật trẻ hóa, dù cho nhiều tế bào sẽ phải chết. Để phòng tránh sự tăng trưởng quá mức, số lượng tế bào cũ bị loại bỏ phải được cân bằng một cách cẩn thận với số lượng tế bào mới thay thế. Tế bào ung thư sẽ kháng lại sự chết rụng tế bào, thay đổi sự cân bằng giữa nhân lên và chết tế bào, khiến cho sự tăng trưởng trở nên quá mức cần

thiết.⁵ Nếu số lượng tế bào chết đi là ít hơn, mô rất có thể sẽ lớn lên, có khả năng gây ung thư.

Dấu hiệu 4: Có khả năng bất tử nhờ nhân bản

Vào năm 1958, quan điểm khoa học đã chấp nhận rằng những tế bào của con người được nuôi dưỡng trong phòng thí nghiệm là bất tử bởi vì chúng có thể tự nhân bản chính mình mãi mãi. Dù sao, một loại nấm hay vi khuẩn trong một dung dịch dưỡng chất cũng có thể tự nhân bản chính mình vô số lần. Tuy nhiên, Leonard Hayflick, một nhà khoa học tại Viện Wistar thuộc Đại học Pennsylvania, đã không thể khiến tế bào con người sống quá ngưỡng tuổi thọ của chúng, dù cho đã thử đủ mọi cách. Ban đầu Hayflick e rằng mình đã mắc phải một vài lỗi lầm sơ đẳng. Phải chăng ông đã không cung cấp đúng loại dưỡng chất hay dọn dẹp chất thải không đúng cách? Bất cứ điều gì ông làm cũng không thể khiến các tế bào sống lâu hơn.

Sau ba năm thử nghiệm đầy mệt mỏi, ông đã đề xuất ý tưởng mới hoàn toàn rằng các tế bào chỉ phân chia một số lần nhất định trước khi dừng lại.⁶ Phát hiện vô cùng quan trọng cho việc tìm hiểu về cả sự lão hóa lẫn ung thư này đã không được cộng đồng khoa học đón nhận ngay lập tức. Theo Hayflick, ý tưởng này đã phải mất tới “10 đến 15 năm” để nhìn chung được chấp nhận. Hayflick buồn bã nhắc lại rằng “việc chấm dứt một quan niệm đã kéo dài nửa thế kỷ không hề dễ dàng, ngay cả trong khoa học”.⁷ Giờ đây chúng ta đã biết rằng tế bào của con người quả thực có tuổi thọ hữu hạn và không thể sinh sôi vô hạn. Giới hạn tuổi thọ này của tế bào giờ đây được gọi là giới hạn Hayflick.

Các tế bào thường chỉ có thể tự nhân bản chính nó từ 40 đến 70 lần trước khi dừng lại. Hayflick đã cảm nhận chính xác rằng đây là một dạng lão hóa tế bào xảy ra ở nhân, nơi chứa các nhiễm sắc thể. Hai người được trao giải Nobel là Elizabeth Blackburn và Carol Greider về sau đã chứng minh được rằng các tế bào “đếm” số lần nhân bản khi chúng tiến dần về giới hạn Hayflick bằng cách sử dụng telomere, phần mũ nằm ở đầu mút của các nhiễm sắc thể. Telomere bảo vệ ADN trong quá trình phân bào, và mỗi chu kỳ phân bào lại khiến cho các telomere ngắn đi. Khi telomere trở nên quá ngắn, tế bào không thể phân chia nữa và sẽ kích hoạt sự chết rụng tế bào. Quá trình này cung cấp khả năng bảo vệ tự nhiên trước sự tăng sinh không kiểm soát của ung thư. Tuổi của tế bào không được tính theo năm mà được tính theo số lần tế bào nhân bản.

Trong khi các tế bào bình thường có thể chết đi thì các tế bào ung thư lại bất tử; giống như vi khuẩn, chúng không bị hạn chế bởi giới hạn Hayflick và có thể nhân bản vô hạn. Các tế bào ung thư sản sinh ra một loại enzyme có tên là telomerase, làm tăng chiều dài của các telomere ở đầu mút của các nhiễm sắc thể. Do phần mũ telomere không bao giờ bị mòn đi nên tế bào có thể liên tục phân chia miễn là chúng muốn. Điều này ngăn chặn cả quá trình lão hóa tự nhiên của tế bào lẫn sự chết rụng tế bào. Trong môi trường nuôi cấy tế bào, bạn có thể nuôi dưỡng các tế bào ung thư mãi mãi.

Trong một câu chuyện giờ đây đã trở nên nổi tiếng, vốn hiểu biết của về ung thư của chúng ta phải chịu ơn rất nhiều trước một người phụ nữ có tên là Henrietta Lacks. Vào ngày 4 tháng 10 năm 1951, Lacks đã tử vong ở tuổi 31 do ung thư cổ tử cung tại Bệnh

viện Johns Hopkins. Các tế bào ung thư đã được lấy ra từ cơ thể cô – hãy lưu ý rằng điều này chưa hề được cô chấp thuận – đã tạo ra một cuộc cách mạng y học. Lần đầu tiên, các nhà khoa học có thể nuôi dưỡng vô hạn một dòng tế bào ở bên ngoài cơ thể người. Các tế bào HeLa (được đặt tên theo Lacks) này đã được sử dụng trong những nghiên cứu về vắc-xin, di truyền học, phát triển thuốc và ung thư. Hơn 50 triệu tấn tế bào HeLa đã được nuôi dưỡng và đóng vai trò chính trong hơn 60.000 tài liệu khoa học.⁸

Tế bào bình thường sẽ không thể phân chia thêm nữa sau khi đạt giới hạn Hayflick. Tế bào ung thư sinh sôi như các tập tin kỹ thuật số vậy. Bạn có thể truyền phát hay nhân bản chúng vô số lần với độ chính xác 100% so với bản gốc. Từ quan điểm của một sinh vật, việc giết chết các dòng tế bào bị khiếm khuyết hay đã cũ sẽ giữ cho mọi thứ vận hành một cách trơn tru. Khi quần áo của bạn dần bị thủng lỗ, bạn cần phải vứt bỏ chúng và mua quần áo mới. Bạn không nên tiếp tục mặc chiếc quần cũ kỹ, sờn, rách, có từ cách đây hàng chục năm. Khi các tế bào sống hết cuộc đời hữu ích của mình, chúng sẽ bị tiêu diệt và thay mới. Các tế bào ung thư phá vỡ quá trình chết rụng tế bào này để đạt được sự bất tử nhờ nhân bản.

Dấu hiệu 5: Gây ra sự tạo mạch

Tạo mạch nghĩa là sản sinh ra các mạch máu mới, đem đến oxy, dưỡng chất và đưa chất thải đi. Khi một khối u phát triển, các tế bào mới sẽ ở cách xa các mạch máu, giống như những ngôi nhà thuộc một phân khu ngoại ô nằm cách xa trục đường chính. Ngôi nhà mới sẽ cần đến con đường mới, và tế bào ung thư mới sẽ cần đến mạch máu mới.

Quá trình tạo mạch máu mới đòi hỏi sự phối hợp chặt chẽ giữa việc phát tín hiệu tăng trưởng của nhiều loại tế bào khác nhau. Ví dụ, một khối u vú không thể liên tục sản sinh ra tế bào ung thư vú mới cách xa mạch máu hiện có. Bằng một cách nào đó, ung thư sẽ phải khiến cho mạch máu hiện có mọc thêm nhánh, giống như những ngôi nhà mới cần phải kết nối đường nước thải của họ với hệ thống thoát nước hiện có. Việc này liên quan đến sản sinh tế bào cơ trơn mới, mô liên kết và tế bào nội mô (niêm mạc). Đây là một nhiệm vụ vô cùng phức tạp, cần được hoàn thành để khối u có thể tăng trưởng.

Dấu hiệu 6: Kích hoạt sự xâm lấn và di căn

Khả năng xâm lấn các mô khác và di căn là thứ khiến ung thư có khả năng gây chết người, là nguyên nhân của khoảng 90% số ca tử vong do ung thư. Một khi di căn đã hình thành, điều xảy ra với khối u ban đầu sẽ gần như không còn quan trọng nữa. Khối u không có khả năng di căn được gọi là lành tính vì nó dễ điều trị và gần như không bao giờ gây tử vong. U lành tính có đầy đủ năm dấu hiệu đã được liệt kê ở trên. Nếu không có khả năng di căn, căn bệnh này chỉ là một sự phiền toái thay vì một vấn đề nghiêm trọng với sức khỏe.

Di căn có lẽ là dấu hiệu khó đạt được nhất vì nó đòi hỏi nhiều bước phức tạp. Một tế bào ung thư di căn trước tiên phải thoát khỏi cấu trúc xung quanh, nơi nó thường bị giữ chặt bởi các phân tử liên kết tế bào. Đó là lý do tại sao bình thường bạn sẽ không thấy các tế bào vú trôi nổi trong máu hay phổi. Các tế bào ung thư sau khi đã tự do cần phải sống sót khi di chuyển trong máu và sau đó mới xâm chiếm nơi bị di căn, một môi trường hoàn toàn xa lạ so với xuất phát điểm của nó. Tại mỗi bước trong lộ

trình di căn, tế bào ung thư sẽ tiếp thu một bộ kỹ năng hoàn toàn mới với độ phức tạp đáng kinh ngạc, đòi hỏi nhiều sự đột biến di truyền của các lộ trình hiện có. Việc này giống như khi con người tìm cách bước đi trên bề mặt Sao Hỏa mà không có bộ đồ vũ trụ và mong có thể thành công.

Theo truyền thống, chúng ta xem sự di căn là thứ xuất hiện muộn trong diễn tiến ung thư, sau một quá trình tăng trưởng lâu dài của khối u ban đầu. Chúng ta từ lâu đã giả định rằng ung thư chỉ hiện diện ở quanh một chỗ và giữ nguyên trạng cho đến khi nó bắt đầu đưa một vài tế bào ung thư vào máu. Tuy nhiên, những bằng chứng mới hơn cho thấy rằng sự vi di căn từ khối u ban đầu có thể đã xuất hiện từ sớm, tuy nhiên các tế bào này thường không thể sống sót.

NHỮNG DẤU HIỆU XUẤT HIỆN SAU

Vào năm 2011, Hanahan và Weinberg đã cập nhật bài viết của họ, bổ sung thêm hai dấu hiệu mới và hai đặc điểm khiến cho các tế bào ung thư dễ đạt được các dấu hiệu của mình hơn. Đặc điểm đầu tiên là sự bất ổn và đột biến trong bộ gen. Bệnh ung thư đạt được các dấu hiệu của mình bằng cách làm đột biến gen bình thường, và vật liệu di truyền bất ổn sẽ khiến điều này dễ xảy ra hơn. Đặc điểm thứ hai là viêm gây u. Viêm là một phản ứng tự nhiên với sự tổn thương hay kích ứng mô. Đây thường là phản ứng tự vệ, tuy nhiên trong một số trường hợp, nó có thể thúc đẩy tiến trình ung thư.

Dấu hiệu 7: Giảm điều tiết năng lượng tế bào

Các tế bào cần có một nguồn năng lượng ổn định để thực hiện hàng trăm nhiệm vụ thường nhật. Năng lượng cho tế bào được lưu trữ trong một loại phân tử có tên là adenosine triphosphate,

hay viết tắt là ATP. Có hai cách để chuyển hóa glucose thành năng lượng: có oxy (hô hấp hiếu khí) và không có oxy (lên men kỵ khí). Một quá trình hóa học có tên là phosphoryl hóa oxy hóa, hay OxPhos, là phương pháp lấy năng lượng hiệu quả nhất. Quá trình này đốt glucose và khí oxy cùng một lúc để tạo ra 36 phân tử ATP cùng với chất thải CO_2 mà chúng ta thở ra. OxPhos xảy ra ở bào quan có tên là ty thể, thứ thường được gọi là “nhà máy năng lượng” của tế bào.

Khi không có oxy, tế bào sẽ đốt glucose bằng một quá trình hóa học có tên là đường phân, kết quả là tạo ra hai phân tử ATP cùng với chất thải dưới dạng axit lactic. Trong hoàn cảnh thích hợp, đây là một sự đánh đổi hợp lý – nó tạo ATP theo cách ít hiệu quả hơn nhiều nhưng lại không cần đến khí oxy. Ví dụ, một hoạt động cường độ cao như chạy nước rút sẽ đòi hỏi một lượng lớn năng lượng. Máu lưu thông là không đủ để cung cấp lượng oxy cần thiết, nên thay vào đó, cơ sẽ sử dụng quá trình đường phân kỵ khí (không cần khí oxy). Lượng axit lactic được tạo ra là thứ gây ra cảm giác nóng cơ khi vận động thể chất mạnh. Quá trình này tạo ra năng lượng khi thiếu khí oxy, tuy nhiên nó chỉ tạo ra hai phân tử ATP với mỗi phân tử glucose, thay vì 36. Vì vậy, bạn không thể chạy nước rút quá xa trước khi cơ bắp bị mỏi, và bạn sẽ phải dừng lại nghỉ ngơi. Khi máu lưu thông đủ để cuốn trôi lượng axit lactic tích tụ, bạn sẽ bắt đầu hồi sức. Với mỗi phân tử glucose, bạn có thể tạo ra năng lượng gấp 18 lần nhờ OxPhos ở ty thể, thay vì đường phân. Vì hiệu quả hơn hẳn nên các tế bào bình thường gần như luôn sử dụng OxPhos nếu có đủ lượng oxy. Nhưng lạ thay, tế bào ung thư lại không như vậy. Tế bào ung thư hầu như luôn sử dụng lộ trình đường phân ít hiệu quả hơn *ngay cả khi có đủ lượng oxy cần thiết*.⁹ Đây không phải là một

khám phá mới, bởi nó đã được Otto Warburg, một trong những nhà hóa sinh vĩ đại nhất trong lịch sử, mô tả lần đầu tiên vào năm 1927. Sự tái lập trình trao đổi chất này xảy ra ở khoảng 80% số ca ung thư và được biết đến với cái tên hiệu ứng Warburg.

Do hiệu ứng Warburg (đường phân hiếu khí) kém hiệu quả hơn về mặt năng lượng nên ung thư đòi hỏi nhiều glucose hơn để duy trì sự trao đổi chất. Để bù đắp, các tế bào ung thư tạo ra nhiều chất vận chuyển glucose 1 (glucose transporter 1 – GLUT1) hơn nữa trên bề mặt tế bào. Điều này làm tăng tốc độ vận chuyển glucose từ máu vào trong tế bào ung thư. Phương pháp chụp cắt lớp phát xạ positron (positron emission tomography – PET) lợi dụng nhu cầu glucose của tế bào ung thư. Người ta sẽ tiêm glucose được đánh dấu bằng phóng xạ vào cơ thể và để tế bào có thời gian tiếp nhận chúng. Xét nghiệm này cho thấy những nơi tiếp nhận glucose nhanh hơn. Những “điểm nóng” này là bằng chứng về hoạt động của ung thư.

Đây là một nghịch lý rất thú vị. Ung thư, một thứ tăng trưởng nhanh chóng, đáng lẽ phải đòi hỏi *nhiều* năng lượng hơn, vậy tại sao nó lại cố tình chọn lộ trình tạo năng lượng *ít* hiệu quả hơn? Đây là một điều bất thường cực kỳ đáng quan tâm.

Dấu hiệu 8: Né tránh sự tiêu diệt của miễn dịch

Hệ thống miễn dịch sẽ chủ động tìm và diệt các tế bào ung thư. Ví dụ, thành phần của hệ miễn dịch gọi là tế bào tiêu diệt tự nhiên sẽ thường xuyên tuần tra trong máu, tìm kiếm những kẻ tấn công như vi khuẩn, virus và tế bào ung thư. Vì lý do này nên những bệnh nhân bị tổn thương hệ miễn dịch, chẳng hạn như những người có HIV hay đang uống các loại thuốc ức chế miễn

dịch (chẳng hạn như những người được ghép tạng), sẽ dễ mắc ung thư hơn.

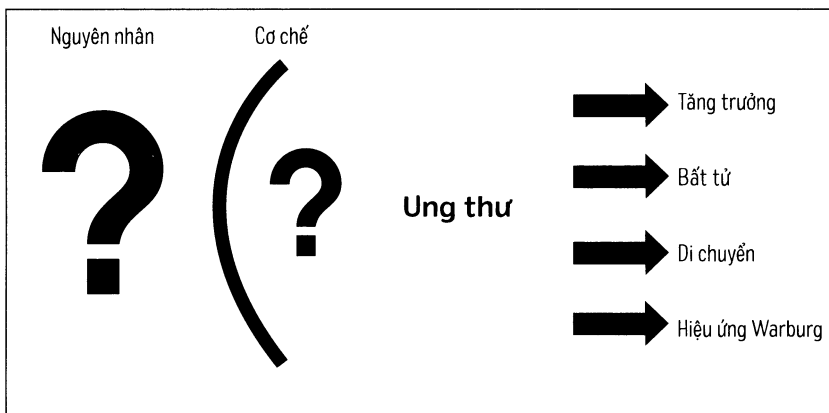
Để tồn tại, tế bào ung thư sẽ phải tìm cách trốn tránh hệ miễn dịch vốn được tạo ra để tiêu diệt chúng. Trong khi phát triển bên trong mô, khối u có thể được bảo vệ phần nào khỏi tế bào miễn dịch, vì muốn tấn công, chúng trước hết phải xuyên qua mô bình thường. Tuy nhiên, khi ung thư lan rộng qua máu, nó sẽ tiếp xúc trực tiếp và thường xuyên bị vây quanh bởi các tế bào miễn dịch thù địch.

ĐỊNH NGHĨA UNG THƯ

Tám dấu hiệu kể trên là ý kiến được các nhà khoa học thống nhất về những hành vi đặc trưng dùng để xác định ung thư. Việc gộp các loại ung thư khác nhau thành một bệnh nhất định làm giảm mức độ chi tiết nhưng sẽ giúp nhìn nhận bức tranh toàn cảnh dễ dàng hơn. Ví dụ, tám dấu hiệu này có thể được đơn giản hóa chỉ còn bốn.

Một thứ có thể được coi là ung thư khi nó:

- Tăng trưởng – duy trì tín hiệu tăng sinh (dấu hiệu 1), né tránh các chất ức chế tăng trưởng (2), kháng lại sự chết tế bào (3) và gây ra quá trình tạo mạch máu (5);
- Bất tử – bất tử nhờ nhân bản (4);
- Di chuyển xung quanh – kích hoạt sự xâm lấn và di căn (6) và né tránh sự tiêu diệt của miễn dịch (8);
- Sử dụng hiệu ứng Warburg – làm giảm điều tiết năng lượng tế bào (7).

**Biểu đồ 3.1: Mô hình ung thư 1.0**

Trong một số trường hợp, sẽ cần đến hàng chục hay hàng trăm sự đột biến gen để một tế bào có đủ bốn đặc điểm kể trên. Việc xác định các dấu hiệu này là một khởi đầu tốt, tuy nhiên chỉ mô tả các đặc điểm chính của bệnh ung thư sẽ không cho chúng ta biết bất cứ điều gì về lý do (nguyên nhân) hay làm sao (cơ chế) bệnh ung thư hình thành.

Nhiều người tin rằng chúng ta không biết nguyên nhân gây ung thư là gì, nhưng thực ra, chúng ta đã biết rất nhiều về điều đó.

TÁC NHÂN GÂY UNG THƯ

Thứ gì gây ra ung thư? Đây là câu hỏi đáng giá hàng triệu, hay thậm chí hàng tỉ đô la. Hầu hết mọi người, kể cả nhiều chuyên gia y tế, đều sẽ trả lời rằng ung thư có nguyên nhân là đột biến gen. Mayo Clinic đã thẳng thắn khẳng định trên trang web của họ rằng “ung thư do những sự thay đổi (đột biến) ở ADN bên trong các tế bào gây ra”.¹ Điều này không hoàn toàn đúng sự thật. Ngoại trừ những trường hợp hiếm gặp, đột biến gen thường chỉ là cơ chế chứ không phải nguyên nhân gây bệnh. Một tế bào hình thành một vài đột biến gen sẽ trở thành ung thư. Đó là *cách* tế bào trở thành ung thư. Nhưng *tại sao* những đột biến lại hình thành? Đó mới là nguyên nhân gốc rễ của ung thư. Ví dụ, cái gì gây ung thư phổi? Sẽ chính xác hơn nếu bạn nói rằng hút thuốc gây ung thư, chứ không phải sự đột biến gen ở các tế bào X, Y và Z gây ung thư.

Những thứ khiến cho ung thư hình thành được gọi là tác nhân gây ung thư và chúng ta đã biết đến chúng từ nhiều thế kỷ trước. Vào năm 1761, tại London, bác sĩ, nhà thực vật học, tác giả y khoa John Hill đã lần đầu mô tả về một tác nhân gây ung thư bên ngoài, một dạng thuốc lá không khói.² Thuốc lá ban đầu

được những người da đỏ hút. Các nhà thám hiểm châu Âu đã đem bệnh đậu mùa đến với Tân Thế giới và mang thuốc lá trở về Lục địa Già. Tôi không rõ theo thời gian thứ nào giết chết nhiều người hơn. Tới năm 1614, thuốc lá đã được bán phổ biến khắp châu Âu, với khoảng 7.000 cửa hàng bán mặt hàng này chỉ ở London. Hút thuốc lá vì được xem là thô tục và mất vệ sinh nên đã được những người lịch sự thay bằng thuốc lá dạng hít, tức là người ta sẽ ghé mũi hít một nhúm thuốc lá nghiền nhỏ được đặt trên mu bàn tay ở giữa ngón cái và ngón trỏ. (Đây là lý do tại sao trong y học, phần mu bàn tay đó được gọi là “chỗ hít thuốc lá” – *anatomic snuff box*.) Bác sĩ Hill đã mô tả hai ca mắc khối nhú (polypusses) ở mũi, thứ mà ông cho là ung thư.

Đây là mô tả đầu tiên được biết đến về một tác nhân gây ung thư. Ngày nay thuốc lá hiếm khi được dùng ở dạng hít bởi thú chơi này đã lỗi thời, cũng như kính một mắt và áo măng tô, vậy nên ghi chép này không còn nhiều ý nghĩa về mặt lâm sàng nữa.

Trong khi mối liên hệ giữa hít thuốc lá và ung thư được nêu lên, Ngài Percivall Pott (1714-1788) đã đưa ra thêm nhiều bằng chứng rõ ràng hơn về những hóa chất gây ung thư. Được xem là một trong những bác sĩ phẫu thuật vĩ đại nhất trong thời đại của mình, con người xuất thân London này đã thực tập tại Bệnh viện St. Bartholomew và nhận được Chứng chỉ Cấp cao từ Hội đồng Giám khảo thuộc Hiệp hội Thợ cắt tóc và Bác sĩ phẫu thuật.³ Sau khi bị gãy hở mắt cá chân vào năm 1756, ông đã đưa ra quan điểm đột phát mới cho một loạt các chủ đề y học trong quá trình nghỉ dưỡng. Là một người có mắt quan sát bệnh tình tường, ông được nhớ đến với “chứng gãy xương Pott”, “bệnh Pott” (hay còn gọi là lao xương) và vì việc khám phá ra nguyên nhân gây ung thư biau.

Vào năm 1775, Pott đã mô tả về sự gia tăng của ung thư bìu, thứ được coi là tai ương của những người thợ quét ống khói ở London. Trận đại hỏa hoạn London vào năm 1666 đã buộc luật pháp phải đưa ra những quy định mới về phòng cháy, yêu cầu ống khói phải nhỏ hơn và khúc khuỷu hơn. Điều này làm giảm nguy cơ xảy ra một trận đại hỏa hoạn nữa, nhưng cũng khiến việc dùng những cây chổi cọ thẳng và dài để quét dọn loại ống khói mới trở nên khó khăn hơn nhiều. Ngoài ra, thiết kế khúc khuỷu hơn trước khiến ống khói tích tụ nhiều muội than và chất creosote hơn, cần được vệ sinh thường xuyên hơn. Tức là, ống khói khi đó đã nhỏ hơn, bẩn hơn và khó vệ sinh hơn. Giải pháp là gì? Cho trẻ con vệ sinh chúng!

Thợ quét ống khói học việc ngay từ năm ba tuổi rưỡi, tuy nhiên hầu hết những đứa trẻ hành nghề đều lớn hơn sáu tuổi, chỉ vì người ta cho rằng dưới tuổi đó, trẻ quá yếu, không thể làm việc trong nhiều giờ hoặc là quá dễ chết. Thỏa thuận học việc yêu cầu phải tắm hằng tuần, nhưng phần lớn thợ quét ống khói lại tuân thủ truyền thống của London là tắm ba lần mỗi năm. Suy cho cùng, sao phải tắm hôm nay nếu chẳng nào ngày mai bạn cũng phải chui vào một chiếc ống khói bụi bặm, bẩn thỉu và nguy hiểm?

Trong khi đó, vào năm 1773, một người Anh nổi tiếng tên là Jonas Hanway cảm thấy phiền muộn khi biết rằng chỉ bảy trong số 100 trẻ mồ côi có thể sống sót mỗi năm. Những đứa trẻ này thường được đưa đến những trại tế bần có điều kiện sống tệ hại. Hanway đã thuyết phục các nhà lập pháp hạn chế lao động trẻ em, khiến cho hàng ngàn đứa trẻ đói khát bị bỏ lại ngoài đường phố mà không có việc làm. Đối với nhiều trẻ em, cách duy nhất để không chết đói là mạo hiểm tính mạng leo lên những chiếc ống

khói nóng bỏng để quét muội than. Những người chủ thợ quét ống khói thường thuê hàng chục đứa trẻ để học nghề – nhiều hết mức có thể, miễn là họ có thể cho chúng ăn.

Có hàng triệu kiểu chết kinh khủng và đau đớn đối với những đứa trẻ quét ống khói London. Các em mắc kẹt trong ống khói, ngã từ trên cao xuống, bị ngạt thở khi muội than rơi vào người hoặc bị chết bỏng. Nếu có thể sống đến tuổi dậy thì, một điều khủng khiếp cuối cùng sẽ chờ đợi các em: thứ ung thư của thợ quét ống khói. Trẻ em hồi đó đã được chẩn đoán mắc ung thư bìu ngay từ năm tám tuổi. Bệnh bắt đầu với thứ mà người ta gọi là mụn cóc do muội than. Nếu phát hiện sớm, người ta sẽ cắt bỏ mụn cóc muội than bằng dao cạo. Còn không, thứ ung thư này sẽ xâm lấn vào da, đi tới bìu và tinh hoàn, rồi đến phần bụng. Nó tàn phá cơ thể một cách đau đớn và thường gây tử vong tại thời điểm đó.

Đây rõ ràng là một bệnh nghề nghiệp, bởi ung thư bìu cực kỳ hiếm gặp trong bất kỳ hoàn cảnh nào khác. Nó cũng ít thấy ở ngoài nước Anh, nơi người ta có những bộ đồ bảo vệ tốt hơn. Pott đã nhận ra rằng muội than gây ung thư bìu do chúng kẹt lại trong nếp nhăn da của bộ phận đó và gây kích ứng mạn tính. Khi hoàn cảnh của các thợ quét ống khói được phát hiện, nhiều điều luật đã được thông qua để bảo vệ trẻ em và căn bệnh này đã chìm vào quên lãng.

Hóa chất benzopyrene trong nhựa than đá, thành phần hóa học chính của muội than, dường như là tác nhân gây ung thư chủ đạo. Mặc dù muội than là một trong những tác nhân hóa học gây ung thư được nghiên cứu kỹ nhất, nhưng nó cũng chỉ thứ là một trong số hàng loạt tác nhân khác.

AMIĂNG

Ở một vài khía cạnh, amiăng là vật liệu hoàn hảo cho thời đại công nghiệp. Nó là một khoáng sản xuất hiện nhiều trong tự nhiên và có thể dệt thành một loại sợi nhẹ. Nó vừa có khả năng chống cháy, vừa là một cách điện tuyệt vời. Khi thế giới chuyển từ xe ngựa kéo sang động cơ hơi nước, ô tô và những cỗ máy to lớn, nhu cầu về một vật liệu chống lửa, chống điện đã tăng theo cấp số nhân. Tiếc thay, chất này cũng gây ung thư.

Amiăng là hợp chất lý tưởng cho quần áo bảo hộ, vật cách điện và các sản phẩm gia dụng khác. Sợi amiăng có tính linh hoạt, mềm và dễ dàng dùng làm quần áo hay vật cách điện cho tường và các loại ống. Chiến tranh Thế giới thứ hai đã đem lại nhu cầu vật liệu chống cháy rất lớn, đặc biệt là ở các tàu hải quân. Ở Bắc Mỹ, amiăng thường được trộn vào bê tông và các vật liệu xây dựng khác để cải thiện an toàn cháy nổ. Cuối cùng, nó đã xuất hiện trong các tòa nhà ở Bắc Mỹ, tiếp xúc với hàng triệu người qua vật liệu cách điện và các hệ thống sưởi cũng như làm mát.

Amiăng đã được sử dụng từ thời Ai Cập cổ đại. Theo như nhà sử học Hy Lạp cổ đại Herodotus ghi chép lại, những tấm vải liệm bằng amiăng đã bảo vệ xác ướp của pharaoh. Người La Mã cổ đại đan amiăng vào những tấm khăn trải bàn và khăn ăn để có thể vệ sinh chúng chỉ bằng việc ném vào lửa. Thật tiện lợi.

Tuy nhiên, ngay từ thời đó đã có người nhận thức được những tác động độc hại của amiăng. Nhà địa lý người Hy Lạp Strabo đã viết rằng những người nô lệ khai thác mỏ amiăng thường bị “bệnh ở phổi”.⁴ Ở Rome, những người thợ chế tác amiăng đã cố bảo vệ bản thân bằng cách dùng một lớp màng mỏng lấy từ bàng quang dê để che mũi và miệng.

Khi đó, amiăng là thứ hữu ích và đắt tiền, còn mạng người thật rẻ mạt. Vì vậy, mỗi khi cần đến một loại vải chống cháy, người ta bèn tìm đến amiăng. Thế còn một loại tiền chống cháy? Amiăng từng chính phủ Italia được sử dụng trong tiền giấy vào thập niên 1800. Thế còn quần áo chống cháy? Lính cứu hỏa Paris đã mặc những chiếc áo khoác làm từ amiăng vào thập niên 1850.

Bình minh của Cách mạng Công nghiệp đã biến amiăng thành một ngành công nghiệp toàn cầu vào đầu thập niên 1900. Hơn 30 triệu tấn amiăng đã được khai thác trên toàn thế giới trong 100 năm qua, và trong khoảng thời gian đó, nó đã trở thành một trong những hiểm họa môi trường phổ biến nhất.

Số ca mắc bệnh phổi đã gia tăng theo mức độ phổ biến của amiăng. Lần đầu tiên người ta ghi chép về một ca tử vong do amiăng là vào năm 1906. Khám nghiệm tử thi đã phát hiện trong phổi của một công nhân dệt amiăng 30 tuổi một lượng lớn chất này, thứ đã khiến anh ta chết ngạt từ bên trong. Tuy nhiên, mức tiêu thụ amiăng của Mỹ chỉ đạt đỉnh vào năm 1973, nhiều thập niên sau khi những tác hại sức khỏe của nó được biết đến. Sợi amiăng không màu, không mùi và không vị. Do không lập tức gây bệnh cấp tính nên sự phơi nhiễm amiăng có thể kéo dài trong nhiều thập niên. Cơ thể con người không thể phân hủy hay loại bỏ amiăng, và một khi hít phải, nó sẽ dần dần tích tụ trong phổi và gây ra sẹo.

Còn ung thư thì sao? Đó cũng là một vấn đề. Tới năm 1938, các báo cáo cho thấy amiăng gây ra một tình trạng hiếm gặp có tên là ung thư trung biểu mô màng phổi.⁵ Nhận thức amiăng là một tác nhân gây ung thư và thừa nhận điều đó là hai việc hoàn toàn khác nhau, bởi vì các tập đoàn sản xuất amiăng đã kiên trì đấu tranh để bác bỏ sự thật về nguồn lợi to lớn của họ.

Vào thập niên 1940, bác sĩ Leroy Gardner đã chứng minh được khả năng gây ung thư của amiăng khi 82% số chuột thí nghiệm của ông mắc ung thư khi hít phải chất này. Đây là một vấn đề không hề nhỏ. Bác sĩ Gardner đã vội vã công bố kết quả nghiên cứu của mình, nhưng nhà tài trợ của ông là Tập đoàn Johns-Manville đã nhắc nhở về việc giữ im lặng theo hợp đồng. Theo thỏa thuận nghiên cứu của đôi bên, tập đoàn này có quyền kiểm duyệt nội dung. Các nghiên cứu vốn được thực hiện để chứng minh *độ an toàn* của amiăng lại phát hiện điều ngược lại. Tuy nhiên, trong hơn bốn thập niên, không nghiên cứu nào trong số những công trình có khả năng cứu sống mạng người này được đưa ra ánh sáng.⁶

Việc dập tắt thông tin quan trọng này đã cho phép các công ty thu về khoản lời hậu hĩnh. Một lần nữa, giống như ở thời La Mã cổ đại, amiăng được đánh giá cao trong khi mạng người bị coi rẻ. Tới năm 1973, vụ kiện đầu tiên chống lại các nhà sản xuất amiăng đã chiến thắng, mở đường dẫn đến các vụ kiện khác. Điều này sớm khiến cho toàn bộ các hãng sản xuất amiăng phá sản. Những vụ kiện chống lại các nhà sản xuất amiăng tiếp tục xảy ra, tạo nên một trong những loạt kiện tụng về vi phạm quyền dân sự có quy mô lớn nhất trong lịch sử nước Mỹ. Nhờ những vụ kiện tụng dữ dội của thập niên 1980 mà cuối cùng mối quan hệ đau lòng giữa bác sĩ Gardner và tập đoàn tài trợ cho ông mới được công khai.

Vào thập niên 1950, trước khi amiăng được sử dụng rộng rãi trong vật liệu xây dựng, tỉ lệ mắc ung thư trung biểu mô chỉ là một đến hai ca trên mỗi một triệu người.⁷ Vào năm 1976, tỉ lệ này đã nhảy vọt lên mức 15.000 ca trên một triệu người. Đó là

một sự gia tăng kinh hoàng trong tỉ lệ mắc bệnh, gấp 15.000 lần.⁸ Những người sinh ra vào thập niên 1940 có nguy cơ mắc ung thư trung biểu mô trong suốt cuộc đời là 1%. Một con số chết chóc. Từ một bệnh rất hiếm gặp, hầu như chưa từng được nghe nói đến, thành một loại ung thư ảnh hưởng đến một phần lớn dân số – nguyên nhân gây u trung biểu mô chỉ có thể được quy cho một yếu tố môi trường: amiăng. Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization – WHO) đã chưa đưa ra lời cảnh báo đầu tiên về amiăng vào năm 1986, rất lâu sau khi sự nguy hiểm của nó trở nên rõ ràng.⁹ Đến khi mất bò thì họ mới lo làm chuông.

Amiăng và thuốc lá là hai trong số những tác nhân hóa học gây ung thư đầu tiên được biết đến, tuy nhiên chúng không phải là những tác nhân cuối cùng. Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (International Agency for Research on Cancer – IARC) thuộc WHO đã lập một danh sách những chất đã biết và bị nghi là gây ung thư cho người và phân loại chúng thành những nhóm sau:

- Nhóm 1: gây ung thư cho người;
- Nhóm 2A: có khả năng cao gây ung thư cho người;
- Nhóm 2B: có khả năng gây ung thư cho người;
- Nhóm 3: không thể phân loại;
- Nhóm 4: dường như không gây ung thư cho người;

Các tác nhân gây ung thư thuộc nhóm 1 bao gồm nhiều loại hóa chất nhân tạo, từ acetaldehyde và thạch tín, cho đến vinyl clorua. Tuy nhiên, nhiều chất trong tự nhiên cũng xuất hiện trong danh sách đó, chẳng hạn như aflatoxin (được tìm thấy trong nấm mốc) và mật cưa. Một số loại thuốc nhất định cũng là tác nhân gây ung thư, chẳng hạn như thuốc hóa trị cyclophosphamide. Thật

thú vị – một loại thuốc dùng để chữa bệnh ung thư cũng có khả năng gây ung thư. Bức xạ, đôi khi được sử dụng để chữa ung thư, cũng có thể gây ung thư. Thật mỉa mai.

Tính đến năm 2018, đã có 120 chất được liệt vào tác nhân gây ung thư nhóm 1.¹⁰ Trong khi đó, chỉ có duy nhất một chất thuộc nhóm 4 (caprolactam, chất dùng để tạo ra nylon, sợi và chất dẻo). Thật lạ. Có rất nhiều chất chắc chắn có thể gây ung thư và chỉ có duy nhất một chất có lẽ *không* gây ung thư. (Chúng ta sẽ bàn luận điều này sau.)

BỨC XẠ

Một trong những nhà khoa học vĩ đại nhất trong lĩnh vực X-quang và phóng xạ cũng là một trong những người đầu tiên phải chết vì nó. Marie Curie (1867-1934) sinh ra tại Ba Lan trong một gia đình gồm năm anh chị em. Bà là em út và cũng là một thần đồng. Vào năm 1891, bà chuyển đến sống ở Paris và gặp Pierre, người chồng đã cùng với bà tạo nên một bộ đôi đáng nể cho đến khi cái chết chia lìa họ.

Vào tháng 2 năm 1898, vợ chồng Curie đang nghiên cứu quặng urani thì phát hiện ra rằng nó phóng xạ nhiều hơn dự kiến. Sau khi suy đoán rằng có sự hiện diện của một chất phóng xạ chưa được biết đến, vợ chồng Curie đã khám phá ra một nguyên tố mới và đặt tên nó là polonium, theo tên quê hương của Marie. Polonium có khả năng phóng xạ gấp 330 lần so với uranium.

Tuy nhiên, phần quặng urani còn lại vẫn tiếp tục phóng xạ sau khi đã tách hết polonium, vậy nên vợ chồng Curie đã xử lý phần vật liệu còn lại để tách ra từ đó lượng vô cùng nhỏ của một nguyên tố khác hoàn toàn mới. Chỉ vài tháng sau khi khám phá

ra polonium, vào năm 1898, vợ chồng Curie đã có thể tách được radium tinh khiết. Cuốn sổ mà Pierre Curie viết nguệch ngoạc chữ *radium*, đặt theo từ tiếng Latin nghĩa là “tia”, hiện vẫn còn phóng xạ rất mạnh. Radium đã trở thành chất phóng xạ mạnh nhất từng được phát hiện.

Marie Curie đã được trao giải Nobel Vật lý vào năm 1903 nhờ việc khám phá ra tính phóng xạ. Chồng bà đột ngột qua đời vào năm 1906 trong một tai nạn giao thông tại Paris, nhưng điều đó đã không cản được những thành tựu khoa học phi thường của bà. Vào năm 1911, bà đã nhận giải Nobel Hóa học, trở thành người duy nhất trong lịch sử được trao hai giải Vật lý và Hóa học.

Nguyên tố radium mới được phát hiện có khả năng phát sáng trong bóng tối và mau chóng được công chúng ưa thích. Không lâu sau đó, người ta đã sản xuất ra các mặt hàng tiêu dùng có radium, chẳng hạn những chiếc đồng hồ đeo tay phát sáng trong đêm. Vài triệu mặt đồng hồ đeo tay đã được hàng nghìn phụ nữ trẻ cần cù sơn radium thủ công. Do công việc đòi hỏi sự chi tiết nên các “Cô gái Radium” này phải làm ẩm cọ bằng miệng và vô tình nuốt phải sơn có pha radium.

Tới năm 1922, rõ ràng điều gì đó không đúng đang diễn ra, vì các Cô gái Radium đã bắt đầu bị phân rã theo đúng nghĩa đen. Răng của họ cứ rụng ra dường như chẳng vì lý do gì. Một nha sĩ đã để ý rằng khi chạm nhẹ, toàn bộ xương hàm của bệnh nhân liền bị vỡ ra. Tới năm 1923, sự tổn hại xương nghiêm trọng này đã trở nên nổi tiếng tới mức được gọi là “hàm radium”. Phần radium bị nuốt phải đã mắc lại trong xương hàm, tiếp tục phát xạ, hủy hoại xương và mô xung quanh. Một Cô gái Radium đã tử vong khi các mô ở cổ bị thoái hóa và cô bị xuất huyết từ tĩnh mạch cổ.

Một cô gái khác nhận thấy rằng xương của mình phát sáng trong gương khi đang đi quanh nhà lúc trời tối đen như mực. Cơ thể cô đã hấp thụ quá nhiều radium tới mức cô đã thực sự phát sáng và trở thành một “cô gái ma”. Những người không tan thành cát bụi lại thường mọc ra những khối sarcoma khổng lồ. Tới thập niên 1930, người ta đã có thể khẳng định rằng việc phơi nhiễm bức xạ lâu dài gây ung thư.

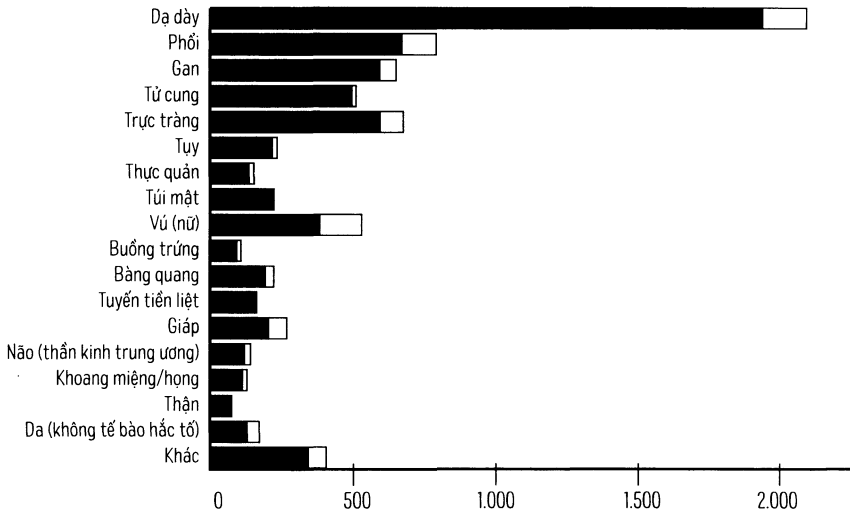
Ngày nay, những người phải làm việc với bức xạ sẽ mặc đồ bảo hộ bằng chì, tuy nhiên Marie Curie cùng các đồng nghiệp của bà làm việc ngày này qua ngày khác mà hoàn toàn không được bảo vệ, trong một môi trường chứa đầy chất có khả năng phóng xạ mạnh nhất từng được biết đến. Họ cũng không tránh khỏi nỗi kinh hoàng của bệnh tật do bức xạ gây nên, khi mà từng người một chết đi một cách bí ẩn. Hàng thập niên tiếp xúc với bức xạ đã khiến Marie Curie bị bệnh mạn tính do radium hủy hoại tủy xương (bệnh thiếu máu bất sản). Vào năm 1995, khi thi thể Marie và Pierre Curie được chuyển đến Điện Panthéon ở Paris để cả hai có thể được vinh danh giữa các nhân vật lịch sử quan trọng nhất nước Pháp, những cỗ quan tài lót chì đã được sử dụng để bảo vệ khách tham quan khỏi thi thể đầy chất phóng xạ nguy hiểm của họ. Họ sẽ được lưu lại trong những chiếc quan tài bảo vệ này trong ít nhất 1.500 năm nữa. Những bản ghi chép cá nhân và di vật của Marie Curie được trưng bày công khai cũng phóng xạ rất mạnh.

Con gái của Marie và Pierre Curie là Irène Joliot-Curie, cùng với con rể của họ là Frédéric Joliot-Curie, đã tiếp nối công trình nghiên cứu tiên phong của gia đình về bức xạ. Cả hai đã cùng phát hiện ra bức xạ nhân tạo, thứ giúp họ nhận giải Nobel Hóa học vào năm 1935. Tuy nhiên, Irène cũng không thoát khỏi lời nguyền của

bệnh do bức xạ. Bà qua đời vì bệnh bạch cầu ở tuổi 57 tại bệnh viện thuộc Viện Curie ở Paris.

Nguy cơ mắc ung thư gia tăng một cách tuyến tính theo liều lượng bức xạ. Bức xạ được phân thành hai loại là ion hóa hoặc không ion hóa. Bức xạ ion hóa mang theo đủ năng lượng để phá vỡ liên kết phân tử, phân rã chúng thành các ion, làm tổn thương ADN của tế bào, và những tế bào còn sống sót sẽ chỉ còn lại những nhiễm sắc thể bất ổn, dễ bị đột biến khi tế bào nhân bản.¹¹ Bức xạ đã được liệt vào tác nhân gây ung thư nhóm 1 từ nhiều thập niên. Bức xạ không ion hóa ít dữ dội hơn, vậy nên nó có thể phân tán mà không gây tổn thương lâu dài.

Trong khi bức xạ mạn tính là một tác nhân gây ung thư, bức xạ cấp tính có thể không dễ gây ung thư như người ta lo sợ lúc ban đầu. Tại thời điểm cuối Chiến tranh Thế giới thứ hai, máy bay *Enola Gay* đã thả quả bom nguyên tử đầu tiên lên thành phố Hiroshima của Nhật vào ngày 6 tháng 8 năm 1945. Sức nóng của nó đã lập tức giết chết khoảng 8.000 người và nhiều người đã bị tử vong sau đó do bỏng và tiếp xúc với bức xạ.¹² Tuy nhiên, mối lo ngại lớn nhất với những người sống sót là nguy cơ mắc ung thư do tiếp xúc với lượng bức xạ cao khủng khiếp. Vào năm 1950, Ủy ban về Thương vong do Bom nguyên tử và Nghiên cứu Tuổi thọ đã theo dõi cả những người sống sót trong vụ tấn công bằng bom nguyên tử lẫn con cái họ trong 65 năm sau đó. Mặc dù số ca mắc ung thư có tăng lên nhưng mức độ của nó không tàn khốc như người ta lo sợ. Biểu đồ sau cho thấy tỉ lệ mắc ung thư tăng thêm có thể là do vụ tấn công bằng bom nguyên tử, được biểu thị bằng thanh màu trắng.¹³ Thanh màu đậm hơn biểu thị tỉ lệ mắc ung thư bình thường (xem biểu đồ 4.1).

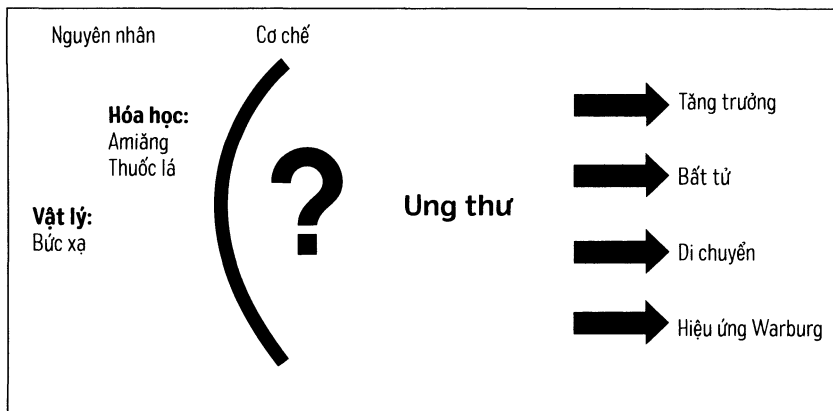


B. R. Jordan, "The Hiroshima/Nagasaki Survivor Studies: Discrepancies Between Results and General Perception" (tạm dịch: Nghiên cứu về những người sống sót sau thảm họa Hiroshima/Nagasaki: Sự khác biệt giữa các kết quả và nhận thức chung), *Genetics* 203, no. 4 (2016): 1505-12.

Biểu đồ 4.1

Những người sống sót sau cuộc đánh bom nguyên tử thường được xem là sẽ chịu ảnh hưởng nặng nề do ung thư và sẽ sinh ra những đứa con dị dạng. Tuy nhiên, thật may mắn là thực tế lại hoàn toàn khác. Tỷ lệ mắc ung thư đúng là có tăng nhưng rất ít (thường chưa đến 5%) và tuổi thọ bị rút ngắn đi chỉ vài tháng. Nguy cơ là có thật nhưng mức độ của nó hầu như chỉ là do người ta tưởng tượng ra.

Mọi sự sống trên Trái Đất thường xuyên bị phơi nhiễm bức xạ ion hóa tự nhiên đến từ ngoài không gian. Tế bào tự bảo vệ bản thân chúng bằng cách gia tăng phòng thủ nhờ chất chống oxy hóa và sự chết rụng tế bào do bức xạ gây ra.¹⁴ Khi các tế bào bị tổn thương đến mức không thể phục hồi do bức xạ, chúng sẽ tự sát và được đưa ra khỏi cơ thể. Vậy hãy trở về với câu hỏi ban đầu của chúng ta: Thứ gì gây ra ung thư (xem biểu đồ 4.2)?



Biểu đồ 4.2. Mô hình ung thư 1.0

Chúng ta biết rằng một số tác nhân hóa học nhất định gây ung thư. Chúng ta cũng biết rằng các tác nhân vật lý như bức xạ gây ung thư. Nhưng không lâu sau đó, một lý thuyết kỳ lạ đã được đề xuất: Nếu ung thư do virus gây ra thì sao?

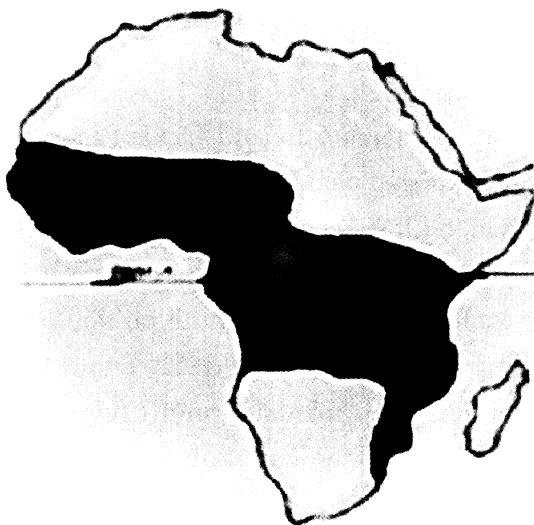
UNG THƯ VÀ VIRUS

Bác sĩ phẫu thuật người Ireland Denis Parsons Burkitt mới chỉ 11 tuổi khi gặp phải một chấn thương khiến ông bị mù một bên mắt. Ông đã lao đầu vào học hành và sau khi hoàn thành khóa đào tạo phẫu thuật, ông gia nhập Quân y Ireland. Nơi ông đóng quân là châu Phi, và chính tại đó, ông sẽ có khám phá quan trọng nhất đời mình. Ông đã lấy trí tuệ để bù đắp cho khiếm khuyết về thị lực và trở thành một trong những bác sĩ có ảnh hưởng lớn nhất trong thời đại mình.

Vào năm 1957, Burkitt đã rất kinh ngạc khi điều trị cho một cậu bé năm tuổi với nhiều khối u ở hàm. Trong suốt những năm được đào tạo y khoa, ông chưa từng chứng kiến điều gì tương tự. Tuy nhiên, đây mới chỉ là người đầu tiên trong số nhiều bệnh nhân tương tự với những khối u lạ. Không lâu sau đó, ông đã bắt gặp đứa trẻ thứ hai với bốn khối u trong hàm và nhiều khối u ở vùng bụng. Kết quả sinh thiết cho thấy “sarcoma tế bào tròn nhỏ”. Đó là ung thư.

Hai đứa trẻ bị ung thư vô cùng bất thường (đối với ông) chỉ trong một khoảng thời gian ngắn đã khơi gợi sự tò mò của Burkitt. Sau khi xem lại những hồ sơ ở bệnh viện địa phương, ông

đã phát hiện ra có tới 29 đứa trẻ khác bị mắc ung thư tương tự hai trường hợp ông đã gặp. Loại ung thư này có vẻ phổ biến ở châu Phi, nhưng Burkitt không biết gì về nó, và nó không hề được đề cập đến trong bất cứ tài liệu y khoa nào. Vào năm 1958, ông đã công bố những phát hiện của mình trên *British Journal of Surgery*.¹



I. Magrath, "Denis Burkitt and the African Lymphoma" (tạm dịch: Denis Burkitt và bệnh ung thư hạch ở châu Phi), *Ecancermedalscience* 3, no. 159 (2009): doi: 10.3332/ecancer.2009.159.

Hình 5.1

Không phải nơi nào ở châu Phi cũng gặp tình trạng tương tự. Ngay sau khi Burkitt công bố bài báo của mình, các chuyên gia ung thư ở địa phương đã chỉ ông thấy rằng dạng ung thư này vốn phổ biến tại một số vùng nhất định ở châu Phi nhưng lại không hề xuất hiện ở Nam Phi. Tò mò với điều đó, Burkitt bắt đầu lần ra “vành đai ung thư hạch” chạy xuyên suốt khu vực giữa châu Phi (xem hình 5.1).² Không còn nghi ngờ gì nữa, loại ung thư này

phân bố theo địa lý. Khi lập bản đồ phân bố bệnh, ông xác định rằng độ cao so với mực nước biển và khoảng cách từ xích đạo là hai yếu tố chính trong khả năng mắc loại ung thư này. Điều này ám chỉ rằng nhiệt độ là một yếu tố quyết định khả năng mắc bệnh này. Ở châu Phi, kiểu phân bố bệnh tật theo vùng như thế này không phải là điều bất thường. Ví dụ, các bệnh truyền nhiễm lan truyền nhờ muỗi thường có quy luật giống nhau. Nhưng đây là ung thư chứ không phải bệnh nhiễm trùng.

Phải chăng có một loại virus gây ung thư? Có lẽ khái niệm này không ngốc nghếch như mới đầu người ta nghĩ. Vào năm 1910, Peyton Rous, một chuyên gia về virus ở gà thuộc Viện Rockefeller, đã cho sarcoma lây từ con gà này sang con gà khác. Tác nhân gây ung thư này đã được đặt tên là virus sarcoma Rous (RSV) và giúp Rous nhận giải Nobel Y học vào năm 1966. Vào năm 1935, người ta phát hiện ra rằng một loại papillomavirus có khả năng gây ra khối u ở chó. Vào thập niên 1940, những loại virus gây bệnh bạch cầu đã được phân lập từ chuột và mèo. Nhưng liệu virus có khả năng gây ung thư ở người hay không? Ung thư do virus có thể đúng đối với một vài con gà tại một vài phòng thí nghiệm ở một số lĩnh vực y học, nhưng trên thực tế, nó gần như không được biết đến trong y học lâm sàng. Nhưng số liệu vẫn là số liệu, và nó không mấy liên quan đến việc bạn nghĩ gì.

Ung thư ở trẻ em châu Phi phổ biến tại những nơi nhiệt độ thấp nhất không dưới mức 15°C và có lượng mưa hàng năm ít nhất là 50 cm – chính là những điều kiện cần thiết để loài muỗi sinh sản. Vành đai ung thư hạch ở châu Phi về cơ bản chính là nơi tồn tại những bệnh lưu hành như sốt rét, sốt vàng da và bệnh ngủ châu Phi, toàn bộ đều lây truyền qua muỗi. Burkitt nghi ngờ rằng loại ung thư này, hiện giờ được biết đến với cái tên ung thư

hạch Burkitt, có liên quan đến tình trạng nhiễm mầm bệnh. Vào năm 1961, Burkitt đã gửi một vài mẫu khối u đến London để nhờ nhà nghiên cứu bệnh học Michael Anthony Epstein kiểm tra bằng kính hiển vi điện tử hiện đại.

Sau khi miệt mài nuôi cấy tế bào khối u, Epstein đã xác định được một hạt virus trông giống mụn rộp.³ Loại virus chưa từng được biết đến này, cũng là loại gây ung thư cho người được khám phá đầu tiên, đã được đặt tên là virus Epstein-Barr (EBV). Hóa ra nó là một trong những loại virus phổ biến nhất trên thế giới, với tỉ lệ người trưởng thành bị phơi nhiễm là khoảng 90%.⁴ Ở các nước phát triển, tình trạng nhiễm EBV ban đầu thường xảy ra trong độ tuổi vị thành niên, đôi lúc đi kèm các triệu chứng của bệnh nhiễm trùng bạch cầu đơn nhân. Do lan truyền qua nước bọt nên đôi khi EBV còn được gọi là “bệnh của nụ hôn”. Tuy nhiên, ở châu Phi, lần đầu nhiễm bệnh lại thường xảy ra lúc mới sinh. Ví dụ, ở Uganda, khoảng 80% trẻ dưới một tuổi đã bị phơi nhiễm EBV, trong khi tỉ lệ này ở Mỹ là dưới 50%. Nếu gần như toàn bộ con người bị nhiễm EBV, tại sao chỉ có một số trẻ em bị ung thư? Và tại sao căn bệnh lại chỉ giới hạn ở “vành đai ung thư hạch”? Đó là hai câu hỏi mà đến giờ vẫn chưa có câu trả lời chắc chắn.

Bệnh ung thư hạch Burkitt có thể xuất hiện khi người bệnh mắc EBV và sốt rét.⁵ Vào thập niên 1960, các đảo Zanzibar và Pemba ở châu Phi đã tiến hành phun thuốc trừ sâu DDT độc hại để diệt trừ loài muỗi. Tỉ lệ mắc sốt rét đã giảm mạnh, từ 70% xuống còn 5%, và tỉ lệ mắc ung thư hạch cũng giảm mạnh theo. Khi chất DDT cực độc bị cấm, tỉ lệ mắc sốt rét đã dần tăng trở lại và tỉ lệ mắc ung thư hạch cũng theo sau như hình với bóng.

Ở Tanzania, việc phòng ngừa sốt rét bằng chloroquine đã làm giảm ung thư hạch Burkitt tới 82%. Khi tình trạng kháng thuốc ngày một gia tăng buộc chương trình phải dừng hoạt động, tỉ lệ mắc sốt rét cũng tăng lên và tỉ lệ mắc ung thư hạch tăng thêm tới 273%.⁶ Cơ chế chính xác của bệnh này vẫn chưa rõ ràng, nhưng có thể bệnh sốt rét đã kích thích sản sinh quá mức tế bào lympho B (các tế bào ác tính trong bệnh ung thư hạch). Các tế bào ấy sau đó bị nhiễm EBV và bằng một cách nào đó loại virus này sẽ khiến chúng biến đổi thành tế bào ung thư.

Ở những nơi khác trên thế giới, EBV gây ra một loại ung thư hoàn toàn khác, có tên là ung thư vòm mũi họng. Căn bệnh này hiếm gặp trên toàn thế giới nhưng lại phổ biến ở Hồng Kông, Đài Loan và cộng đồng người Inuit bản địa ở Alaska và Greenland. Vào năm 2012, nó chỉ chiếm 0,71% số ca ung thư trên toàn thế giới, nhưng đến 71% số ca bệnh lại ở khu vực Đông Nam Á.⁷ Người ta không biết tại sao EBV lại gây ra bệnh khác nhau ở những quần thể khác nhau, dù cho hầu hết mọi người đều phơi nhiễm nó. Ở miền nam Trung Quốc, ung thư vòm mũi họng là loại ung thư phổ biến thứ ba⁸ và phổ biến gấp hơn 10 lần so với ở châu Âu và Mỹ.

Giống như ung thư hạch Burkitt, ung thư vòm mũi họng liên quan đến việc nhiễm EBV ở giai đoạn đầu đời. Tại Hồng Kông, gần 100% trẻ em dưới 10 tuổi phơi nhiễm EBV. Người châu Á nhập cư tại các quốc gia khác ít bị nhiễm loại ung thư này hơn, một sự thật đi ngược lại quan điểm rằng căn bệnh này hoàn toàn có khuynh hướng di truyền. Nguy cơ mắc ung thư vòm mũi họng rơi vào khoảng 50% đối với những người Trung Quốc nhập cư vào Mỹ.⁹ Một số người đã suy đoán rằng mất xích còn thiếu chính là một món ăn đã từng phổ biến ở Trung Quốc: cá ướp

muối. Quá trình bảo quản bằng muối ở Trung Quốc không hiệu quả, để xảy ra thối rữa đáng kể và hình thành chất N-nitrosamine, một tác nhân gây ung thư đã biết.

CHƯƠNG TRÌNH ĐẶC BIỆT VỀ VIRUS UNG THƯ

Việc phát hiện ra rằng ung thư bắt nguồn từ sự nhiễm trùng khiến người ta giật mình. Nó mở ra khả năng đáng sợ rằng ung thư có thể lây truyền. Tuy vậy, giống như niềm hi vọng còn sót lại trong chiếc hộp Pandora, nó cũng đem lại khả năng bệnh có thể được chữa lành. Vi khuẩn có thể bị tiêu diệt bằng thuốc kháng sinh. Mặc dù các loại thuốc kháng virus khi đó chưa được phát triển, nhưng người ta đã có sẵn vắc-xin, và một khi được phổ biến rộng rãi, nó sẽ vô cùng hiệu quả trong việc xoá sổ virus và ngăn chặn những đợt bùng phát. Các bệnh do virus như sởi, quai bị, bại liệt và thủy đậu từng là một phần của thời thơ ấu, nhưng giờ đây chúng gần như đã biến mất.

Viện Ung thư Quốc gia đã chạy đua để xem xét những khả năng mới đầy thú vị. Vào năm 1964, Chương trình Đặc biệt về Virus Ung thư (Special Virus Cancer Program – SVCP) đã được triển khai với nhiệm vụ xác định thêm những loại virus gây ung thư. Trong thập niên tiếp theo, SVCP đã nhận được hơn 10% trong tổng kinh phí nghiên cứu dành cho ung thư – tức là gần 500 triệu đô la. Trái lại, quỹ nghiên cứu dành cho việc điều tra về vai trò của chế độ ăn trong bệnh ung thư chỉ được chưa đến 5% con số này.

SVCP là một công trình khổng lồ và là trọng tâm cuộc chiến chống ung thư của Tổng thống Nixon. Hàng trăm con khỉ đã được tiêm u của người để xem liệu căn bệnh có thể lây không. Tuy vậy, dự án này cuối cùng đem lại rất ít dữ liệu có ích. Bản thân

SVCP không được cộng đồng khoa học coi trọng, và người ta cho rằng mục tiêu của nó thuộc về mặt chính trị thay vì khoa học.¹⁰ Các nhà khoa học nghi ngờ rằng mục đích thực sự của nó là để gây ấn tượng về sự tiến bộ, thay vì thực sự làm điều đó. Một nhà nghiên cứu nổi tiếng đã nhận xét: “SVCP tỏ ra thiếu hiệu quả và thậm chí có thể còn gây tác động tiêu cực.” Các nhà nghiên cứu khác đã phát biểu đầy giễu cợt rằng khẩu hiệu bất thành văn của chương trình này đáng lẽ phải là “chẳng có gì là quá ngu ngốc để thử nghiệm”.

Việc thiếu sự giám sát đã tạo điều kiện cho các nhà thầu thực hiện chương trình tự trao cho bản thân những thỏa thuận trị giá hàng triệu đô la, và tờ *New York Times* đã ghi nhận rằng những nhà quản lý của SVCP “cũng thường là người nhận được phần lớn lượng tiền họ đã giải ngân”. Vào năm 1974, do phải nhận sự chỉ trích gay gắt về xung đột lợi ích từ Ban Cố vấn Ung thư Quốc gia, SVCP đã được tái cơ cấu.¹¹ Khi nhìn lại dự án này, người ta nghĩ ngay đến từ *công cốc*.

Chương trình này đã chính thức bị chấm dứt vào năm 1980, với việc đa phần cộng đồng khoa học chấp nhận rằng nhiễm trùng và các loại virus không mấy liên quan đến ung thư. Và rồi, chỉ một vài năm sau, lại một lần nữa có thêm các bằng chứng cho thấy rằng nhiễm trùng là nguyên nhân chính gây ra một số loại ung thư nhất định.

VIÊM GAN B VÀ C

Viêm gan do virus đã được mô tả trong các tài liệu y học từ hàng nghìn năm. Biểu hiện dễ nhận thấy nhất là mắt và da có màu vàng. Loại virus viêm gan đầu tiên được xác định là viêm gan A.

Nó lan truyền qua phân, và thường xuất hiện ở những thành phố đông đúc quá mức hay những doanh trại quân đội. Viêm gan A gây bệnh cấp tính, thay vì mạn tính. Các dạng viêm gan truyền nhiễm khác gây bệnh gan mạn tính lại lan truyền qua các loại dịch thể, chẳng hạn như máu và quan hệ tình dục.

Trong suốt giai đoạn đầu thế kỷ XX, việc gia tăng sử dụng ống tiêm đã vô tình làm tăng sự lây lan của viêm gan do virus. Ống tiêm và kim tiêm rất đắt, nên chúng thường xuyên được tái sử dụng mà không mấy khi được khử trùng đầy đủ. Vào năm 1885, bệnh vàng da đã bùng phát sau một đợt tiêm chủng hàng loạt cho các công nhân đóng tàu ở Bremen, Đức; đợt bùng phát cũng xảy ra trong một trại tâm thần ở Merzig, Đức, nơi 25% số người được tiêm vắc-xin bị mắc bệnh. Truyền máu, một phương pháp được sử dụng rất nhiều trong Chiến tranh Thế giới thứ hai, cũng là một yếu tố nguy cơ của viêm gan do virus. Tới năm 1947, người ta đã công nhận căn bệnh có tên “viêm gan B”, tuy nhiên bản thân virus vẫn chưa được xác định. Và rồi chúng ta có bác sĩ Barry Blumberg, người sau này nhận giải Nobel Y học vào năm 1976.

Blumberg là một bác sĩ kiêm nhà di truyền học người Mỹ và chủ đề nghiên cứu mà ông quan tâm nhất là sự đa dạng của dân số chứ không phải là bệnh gan hay các loại virus. Khi nghiên cứu các loại protein trong máu người, ông phát hiện ra rằng việc truyền máu có thể dẫn đến sự hình thành của các loại protein mới. Vào năm 1961, ông đã khám phá ra một loại protein mới mà ông gọi là kháng nguyên Úc, bởi vì nó được tìm thấy trong huyết thanh của một người Úc bản địa.¹² Việc theo dấu kháng nguyên Úc sau này sẽ giúp Blumberg khám phá ra virus viêm gan B, một trong những loại virus ADN nhỏ nhất có khả năng gây bệnh cho người.

Virus viêm gan B lưu hành ở châu Á thường lây truyền từ mẹ sang con, khiến cho nhiều em bé bị nhiễm virus mạn tính không triệu chứng, làm gia tăng đáng kể nguy cơ mắc ung thư gan.

Vào năm 1981, các nghiên cứu phát hiện ra rằng tình trạng nhiễm viêm gan B mạn tính làm tăng nguy cơ mắc ung thư gan lên gấp 200 lần.¹³ Vào năm 2008, ung thư gan là căn bệnh phổ biến thứ năm ở nam giới và phổ biến thứ bảy ở nữ giới trên toàn thế giới. Chỉ riêng Trung Quốc đã chiếm khoảng 50% số ca mắc và tử vong.¹⁴

Vắc-xin viêm gan B đã có từ đầu thập niên 1980 và các chương trình tiêm chủng toàn quốc ở châu Á đã gần như đã xóa sổ bệnh ung thư gan ở trẻ em. Vắc-xin viêm gan B giờ đây đã được đưa vào các chương trình tiêm chủng cho trẻ sơ sinh ở ít nhất 177 quốc gia trên toàn thế giới. Số người nhiễm virus mạn tính và mắc bệnh gan đã giảm đáng kể, đem lại nhiều lợi ích cho cuộc chiến chống ung thư gan trong tương lai.

Sau khi xác định được viêm gan B vào thập niên 1960, tình trạng mắc viêm gan sau truyền máu đã giảm xuống, nhưng căn bệnh không biến mất; điều này cho thấy rằng còn một loại virus trong máu có khả năng gây bệnh gan mạn tính khác chưa được xác định.¹⁵ Thứ này được gọi là “viêm gan không A, không B” bởi vì nó... chẳng phải là virus viêm gan A và cũng chẳng phải virus viêm gan B. (Các nhà khoa học đôi khi rất buồn cười. Tôi không hiểu tại sao không có ai lập tức đề nghị rằng: “Mọi người ơi, nó không phải viêm gan A và không phải viêm gan B. Vậy chúng ta có thể nhất trí gọi nó là viêm gan C không?”)

Phải đến năm 1989, virus viêm gan C mới được xác định vì lượng virus này trong máu thấp hơn viêm gan B tới vài nghìn lần.

Cả viêm gan B lẫn viêm gan C đều gây bệnh gan mạn tính. Ở thời kỳ đỉnh cao, viêm gan C đã nhiễm vào khoảng 160 triệu người trên toàn thế giới và gây ung thư gan cho nhiều người trong số đó. Bệnh chủ yếu lây lan qua việc dùng chung kim tiêm có virus. Sau Chiến tranh Thế giới thứ hai, việc tái sử dụng kim trong tiêm chủng, đặc biệt là ở Italia, đã gây ra những đợt bùng phát viêm gan C đầu tiên. Về sau, bệnh lây lan chủ yếu ở những con nghiện ma túy dùng chung kim tiêm. Ngày nay, các loại thuốc kháng virus tiên tiến có thể chữa lành đến 90% những người bị nhiễm virus, đem lại hi vọng đáng kể cho tương lai.

Bệnh ung thư gan chỉ hình thành sau nhiều thập niên bị nhiễm virus và viêm mạn tính. Khoảng 80% số ca ung thư gan có liên quan đến virus viêm gan B (hepatitis B virus – HBV) và virus viêm gan C (hepatitis C virus – HCV). HBV được ước tính là gây ra từ 50 đến 55% số ca ung thư, còn HCV gây ra từ 25 đến 30%.

VIRUS PAPILLOMA Ở NGƯỜI

Vào thập niên 1970, bác sĩ Harald zur Hausen thuộc Trung tâm Nghiên cứu Ung thư Đức ở Heidelberg đã nhận thấy nhiều báo cáo khoa học về việc mụn cóc sinh dục ở phụ nữ “chuyển hóa” thành ung thư. Virus papilloma ở người (human papillomavirus – HPV) có tới hàng trăm chủng khác nhau và được biết đến là nguyên nhân gây mụn cóc sinh dục. Dựa trên sự quan sát này, ông đã đề xuất một giả thuyết hợp lý rằng HPV gây ra cả mụn cóc sinh dục lẫn ung thư cổ tử cung. Các nhà nghiên cứu ung thư vừa bị giáng một đòn đau bởi sự thất bại của Chương trình Đặc biệt về Virus ung thư và không quá nồng nhiệt trước giả thuyết của ông. Sau đó, trong một cuộc phỏng vấn với Ủy ban Trao giải Nobel, zur Hausen đã nhắc lại: “Khi đó, lời đề xuất của tôi không được chào đón.”¹⁶

Hào hứng vì những gì quan sát được, zur Hausen đã tập trung nghiên cứu HPV. Vào năm 1979, trước tiên ông phân lập HPV chủng 6 từ mụn cóc sinh dục, tuy nhiên chủng này không có bất kỳ liên hệ gì với ung thư cổ tử cung. Tiếp theo, ông đã kiên trì phân lập HPV chủng 11, nhưng loại này cũng hầu như không liên quan gì đến ung thư cổ tử cung. Vào năm 1983, ông đã cô lập HPV chủng 16. Trúng phóc! ADN của HPV chủng 16 đã được tìm thấy trong khoảng một nửa số ca ung thư cổ tử cung. Zur Hausen vừa mới phát hiện một bằng chứng không thể chối cãi rằng nhiễm HPV chủng 16 đóng một vai trò quan trọng trong ung thư cổ tử cung. Một năm sau, ông đã nhân bản cả HPV 16 lẫn 18, hai chủng HPV giờ đây được biết là gây ra phần lớn các ca ung thư cổ tử cung.

Tới năm 1999, HPV đã được tìm thấy trong 99,7% số ca ung thư cổ tử cung xâm lấn.¹⁷ Có tất cả hơn 100 chủng HPV, trong đó 13 chủng gây ung thư. Chủng 16 và 18 là hai loại phổ biến nhất ở Bắc Mỹ, chiếm 70 đến 80% số ca ung thư cổ tử cung. Zur Hausen đã phải mất hơn một thập niên để thu thập đủ bằng chứng khoa học, giúp ông nhận giải Nobel Y học vào năm 2008.

Quá trình cách mạng đã hoàn tất – từ việc xác định và phân lập virus, cho đến phát hiện ra nó trong các tế bào ung thư, rồi đến việc phát triển các loại vắc-xin có khả năng phòng HPV lên tới 95%. Cho tới ngày nay, ung thư cổ tử cung vẫn là một gánh nặng đáng kể trên toàn thế giới. Vào năm 2012, ước tính có khoảng 500.000 ca mắc mới trên toàn thế giới và 266.000 ca tử vong,¹⁸ tuy nhiên các chương trình tiêm chủng phòng HPV chủng 16 và 18 được khởi động vào năm 2007 đã làm giảm hơn 50% tình trạng nhiễm virus và nguy cơ mắc mụn cóc ác tính.¹⁹ Giấc mơ từ lâu về tiêm phòng ung thư đã nhanh chóng trở thành sự thật.

HELICOBACTER PYLORI

Một trong những thành công gây bối rối nhất trong cuộc chiến chống ung thư là sự tiến bộ đáng kinh ngạc trong việc chống lại ung thư dạ dày trên toàn cầu. Điều khiến nó trở nên khó hiểu là trong nhiều thập niên, các nhà nghiên cứu hoàn toàn không biết tại sao tỉ lệ mắc ung thư dạ dày lại giảm đi. Sự việc như thể bạn giành giải Wimbledon dù không biết chơi tennis vậy. Bệnh ung thư dạ dày đặc biệt nguy hiểm đến tính mạng vì không có triệu chứng cảnh báo sớm. Bệnh thường được chẩn đoán quá muộn.

Đây cũng không phải là một thành công tầm thường. Vào thập niên 1930, ung thư dạ dày là loại ung thư gây tử vong nhiều nhất ở Mỹ và châu Âu.²⁰ Nhưng tới năm 2019, nó chỉ đứng thứ bảy trong số những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến ung thư ở Mỹ. Một trong những bệnh ung thư do virus nguy hiểm nhất trên thế giới đã dần mất đi quán tính của nó nhưng chúng ta không biết tại sao.

Tỉ lệ mắc ung thư dạ dày trên toàn thế giới có sự khác biệt đáng kể. Người Nhật có tỉ lệ mắc ung thư dạ dày cao gấp 10 lần người Mỹ, tuy nhiên khi họ chuyển đến Mỹ sống, nguy cơ mắc ung thư dạ dày giảm đáng kể, và điều này cho thấy căn bệnh có liên quan đến môi trường thay vì di truyền. Nguy cơ mắc ung thư dạ dày đối với một người Nhật ở Nhật cao hơn nhiều so với một người Nhật ở Mỹ. Thứ gì có thể gây ra sự khác biệt lớn trong tỉ lệ mắc ung thư dạ dày và sự suy giảm dần dần của nó? Câu trả lời đến từ nơi không ai ngờ: hai bác sĩ Úc vô danh nghiên cứu bệnh loét dạ dày.

Vào 1981, hai bác sĩ Barry Marshall và Robin Warren đã xem xét những con vi khuẩn kỳ lạ trên mẫu bệnh phẩm lấy từ dạ dày

của bệnh nhân. Chúng đã được quan sát trong hơn một thế kỷ nhưng lại thường bị coi là những vết ố ngẫu nhiên được tạo ra khi mẫu bệnh phẩm được xử lý. Tại thời điểm đó, tất cả đều tin rằng dạ dày là một môi trường hoàn toàn vô trùng. Người ta cho rằng axit dạ dày tạo ra một môi trường khắc nghiệt, kém thân thiện và có độ toan cao đến mức tiêu diệt mọi loại vi khuẩn. Vào thập niên 1980, bất kỳ nhà khoa học nào cũng sẽ giễu cợt khả năng có một loại vi khuẩn tồn tại được trong dạ dày – bất cứ nhà khoa học nào ngoại trừ Marshall và Warren. Tin rằng những con vi khuẩn này có thật, Marshall đã tìm cách nuôi cấy chúng từ các mẫu sinh thiết. Ông đã thất bại trong 33 lần thử nghiệm đầu tiên của mình, nhưng ở bệnh nhân thứ 34 và 35, sai lầm đã tình cờ xuất hiện.

Môi trường nuôi cấy vi khuẩn sẽ bị vứt bỏ sau hai ngày theo thường quy, dựa trên giả định rằng đến lúc đó sẽ không có vi khuẩn nào sống được. Sau vô tình bị bỏ lại trong tủ nuôi cấy quá lâu, môi trường nuôi cấy của bệnh nhân 34 và 35 đã cho kết quả dương tính. Những con vi khuẩn vẫn tồn tại ở đó nhưng mất nhiều thời gian hơn bình thường để phát triển. Marshall xác định rằng loài vi khuẩn chậm phát triển có tên *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) này là nguyên nhân gây loét dạ dày.

Điều đáng chú ý là *H. pylori* có thể tồn tại trong dạ dày qua nhiều thập niên. Nó sử dụng một loại protein có tên urease để trung hòa môi trường axit đậm đặc xung quanh và phát triển bên trong lớp bảo vệ này. Các nghiên cứu di truyền cho thấy rằng *H. pylori* đã định cư ở dạ dày người trong hơn 58.000 năm qua.²¹ *H. Pylori* đã ở ngay trước mắt chúng ta từ đó đến nay.

Mặc dù vậy, Marshall đã gặp phải một vấn đề. Không một ai tin ông ấy. Trong cơn tuyệt vọng, ông đã nuôi cấy những con

vi khuẩn lấy từ một bệnh nhân bị viêm dạ dày, “khuấy chúng lên trong dung dịch nuôi cấy đục ngầu rồi uống hết”.²² Thật kinh khủng – những cách làm này có hiệu quả. Năm ngày sau, Marshall bị nhiễm trùng dạ dày, chứng minh được rằng *H. pylori* gây viêm, dẫn đến loét.

Đây là một phát hiện tuyệt vời. Cho đến thập niên 1980, gần như mọi bác sĩ và các nhà nghiên cứu trên toàn thế giới đều tin rằng nguyên nhân gây loét dạ dày là do căng thẳng quá mức. Phương pháp điều trị viêm loét dạ dày tá tràng chủ yếu là cố gắng thư giãn. Như bạn có thể tưởng tượng, những chuyến cuộc bộ dài trong rừng và thiền định sẽ không mấy hiệu quả trong việc chống lại bệnh nhiễm trùng này.

Nếu biết được rằng hầu hết các ca loét dạ dày đều do vi khuẩn gây ra, chúng ta có thể dùng thuốc kháng sinh để chữa bệnh. Giờ đây một hỗn hợp ba loại thuốc, trong đó có hai loại kháng sinh khác nhau, uống trong một đến hai tuần có thể chữa khỏi 80% số ca nhiễm *H. pylori*.²³ Nhờ những kiến thức này mà Marshall và Warren được trao giải Nobel Y học năm 2005.

Khoảng một nửa dân số thế giới bị nhiễm *H. pylori*, dù cho đa phần không có triệu chứng gì. Vùng đô thị quá đông đúc và tình trạng thiếu vệ sinh ở nhiều phần của châu Á đã khiến cho tỉ lệ nhiễm *H. pylori* cao hơn rất nhiều. Tới giữa thập niên 1990, sự tương đồng nổi bật giữa tỉ lệ nhiễm *H. pylori* và mắc ung thư dạ dày trên toàn thế giới đã được để ý đến. Ví dụ, ở Hàn Quốc, quốc gia có tỉ lệ mắc ung thư dạ dày thuộc hàng cao nhất, có tới 90% người trưởng thành trên 20 tuổi bị nhiễm *H. pylori*.²⁴ Rõ ràng là *H. pylori* không chỉ gây nhiễm trùng mạn tính và loét mà còn dẫn đến ung thư dạ dày.

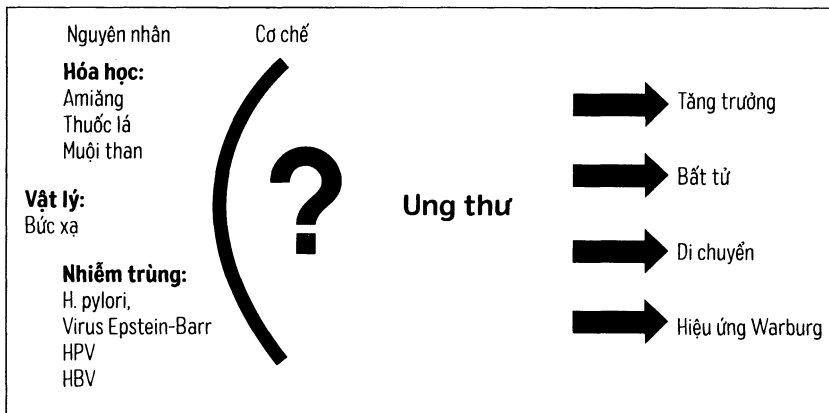
Nhiễm *H. pylori* có liên quan với việc nguy cơ mắc ung thư tăng lên gấp 16 lần.²⁵ Tình trạng này bắt đầu với hiện tượng viêm dạ dày kéo dài, tiến triển thành teo, chuyển sản, loạn sản và cuối cùng là ung thư. Vào năm 1994, IARC đã liệt *H. pylori* vào tác nhân gây ung thư nhóm 1 ở người. Người ta ước tính rằng bản thân nó gây ra 5,5% số ca ung thư trên toàn cầu.²⁶

Tình trạng nhiễm *H. pylori* đã giảm trong những thập niên gần đây do điều kiện vệ sinh và nhà ở đã được cải thiện. Ít ca nhiễm *H. pylori* hơn đồng nghĩa với ít ca ung thư dạ dày hơn – đây có thể là chìa khóa dẫn đến thành công đáng kinh ngạc của chúng ta trong việc làm giảm số ca ung thư dạ dày. Chúng ta đã thắng cuộc chiến mà không biết tại sao. Việc xóa sổ *H. pylori* bằng thuốc kháng sinh đã làm giảm tình trạng viêm mạn tính dẫn đến những tổn thương tiền ác tính ở dạ dày.²⁷ Một dạng ung thư dạ dày hiếm gặp hơn tên là ung thư mô bạch huyết niêm mạc, hay còn gọi là ung thư hạch MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) cũng xảy ra ở những người bị nhiễm *H. pylori*. Trong giai đoạn đầu, ung thư hạch MALT có thể được chữa khỏi hoàn toàn bằng cách tiêu diệt toàn bộ *H. pylori*.²⁸ Trong số những người nhiễm *H. pylori*, chỉ có 10% sẽ mắc loét dạ dày tá tràng, 1 đến 3% mắc ung thư dạ dày, và chưa đến 1% mắc ung thư hạch MALT.²⁹ Tuy nhiên, khi nhân tỉ lệ này với một nửa dân số thế giới, kết quả sẽ là một con số đáng kể.

MÔ HÌNH UNG THƯ

Vậy hãy trở về với câu hỏi ban đầu của chúng ta: Thứ gì gây ra ung thư? Chúng là tác nhân hóa học (amiăng, thuốc lá và muối than) và tác nhân vật lý (bức xạ).

Nhiễm virus và vi khuẩn đều có khả năng gây ung thư – và chúng không hề hiếm gặp, ước tính khoảng 18% số ca ung thư bắt nguồn từ bệnh truyền nhiễm.³⁰ Các tác nhân chính là *H. pylori*, các loại HPV, HBV, HCV, virus Epstein-Barr, HIV và một vài loại khác.



Biểu đồ 5.2: Mô hình ung thư 1.0

Tới thập niên 1960, tất cả mảnh ghép dường như đã được đặt vào đúng vị trí. Chúng ta đã biết nhiều tác nhân tiềm ẩn có khả năng gây ung thư. Tuy nhiên, khi xét đến tổng thể bệnh ung thư, các tác nhân này có điểm gì chung? Cơ chế chung của chúng là gì? Trước câu hỏi quan trọng này, mô hình ung thư 1.0 không có câu trả lời. Tuy nhiên, tới thập niên 1970, một mô hình mới để hiểu về ung thư đã được tạo ra.

(PHẦN HAI)

**UNG THƯ ĐƯỢC HIỂU
LÀ MỘT BỆNH DI TRUYỀN**

(Mô hình ung thư 2.0)

6

THUYẾT ĐỘT BIẾN SOMA

CUỘC CÁCH MẠNG DI TRUYỀN HỌC

Vào năm 1866, Mendel đã mở ra lĩnh vực di truyền học với việc công bố tài liệu về lai giống thực vật, trong đó mô tả về đậu nhân và đậu tròn. Từ *di truyền học* được nhà sinh vật học William Bateson đặt ra vào năm 1906 để gọi tên ngành khoa học mới về “di truyền và biến đổi” này.¹ Những đặc điểm như màu mắt và màu tóc được truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác, được mã hóa bởi những đoạn ADN, thứ nằm trên nhiễm sắc thể.

Vào năm 1902, nhà sinh vật học người Đức Theodor Boveri đã nhận thấy rằng một số quả trứng nhím biến với lượng nhiễm sắc thể bất thường có dấu hiệu tăng trưởng khá dữ dội, giống như các tế bào ung thư. Ông đoán rằng một số loại gen nhất định bên trong các nhiễm sắc thể có khả năng kích thích tăng trưởng, và sự đột biến của các gen này đã gây ra tăng trưởng quá mức.² Boveri cũng đưa ra giả thuyết rằng có các gen khác đảm nhiệm việc dừng tăng trưởng. Nếu bạn tự làm mình bị thương, cơ thể sẽ phải kích hoạt những gen có tác dụng ra tín hiệu cho tế bào nhân lên và chữa lành vết thương. Một khi vết thương đã được chữa lành, những gen khác phải ra lệnh cho tế bào ngừng tăng trưởng. Boveri

đã đưa ra giả thuyết cơ bản này trong cuốn sách năm 1914 của mình, *The Origin of Malignant Tumours*³ (tạm dịch: Nguồn gốc của những khối u ác tính).

Nguyên lý cơ bản của Boveri đã được chứng minh là đúng khi người ta khám phá ra chính các loại gen kể trên, giờ đây chúng được gọi là gen sinh ung thư (các loại gen thúc đẩy sự tăng trưởng của tế bào) và gen ức chế khối u (các loại gen ức chế sự tăng trưởng của tế bào). Loại gen sinh ung thư đầu tiên ở người được xác định vào thập niên 1970, khi người ta khám phá ra rằng có một số chủng RSV nhất định gây ung thư ở gà, nhưng các chủng khác thì không. Bằng cách so sánh bộ gen của hai chủng virus, các nhà nghiên cứu đã cô lập gen *src*, loại gen gây ra sự biến đổi thành ung thư đầu tiên được biết đến. Vào năm 1976, hai học giả nhận giải Nobel là Harold Varmus và Mike Bishop đã thay đổi ngành di truyền học ung thư bằng cách khám phá ra phiên bản của gen *src* ở người, lập tức biến *src* từ một sự bất thường do virus ở loài gà thành một điểm mấu chốt về mặt di truyền học của hầu hết các loại ung thư ở người (và động vật).

Rất nhiều thay đổi ở các gen sinh ung thư và/hoặc các gen ức chế khối u xuất hiện ở hầu hết các loại ung thư. *Src* thường sẽ làm gia tăng phát triển tế bào giống như cách chân ga làm tăng tốc xe hơi. RSV gây ra một sự đột biến ở *src*, kích hoạt nó theo cách không thích hợp, dẫn đến sự tăng trưởng mất kiểm soát như chúng ta thấy ở ung thư. Tới cuối thập niên 1970, hai loại gen sinh ung thư rất phổ biến khác ở người đã được tìm ra, đó là *myc* và *egfr*.⁴

Các loại gen ức chế khối u thường kìm hãm sự tăng trưởng của tế bào giống như chân phanh kìm hãm tốc độ xe hơi. Một sự

đột biến làm bất hoạt các gen này sẽ thúc đẩy sự tăng trưởng của tế bào, giống như việc nhấc nhả chân phanh sẽ khiến xe chạy nhanh hơn. Gen ức chế khối u *p53* được xác định vào năm 1979 là loại gen thường xuyên đột biến nhất trong ung thư ở người.⁵

Những khám phá mới này dường như đã đem đến một lời giải thích hoàn hảo cho câu hỏi tại sao tế bào ung thư lại tăng trưởng quá nhanh đến vậy. Cả đột biến kích hoạt gen sinh ung thư và đột biến bất hoạt gen ức chế khối u đều có thể đẩy nhanh sự tăng trưởng của tế bào, dẫn đến ung thư. Điều này đã hợp nhất với thuyết đột biến soma đang được đón nhận rộng rãi, vốn xem ung thư chủ yếu là một căn bệnh bắt nguồn từ nhiều sự đột biến gen tích tụ lại. Khái niệm tế bào soma nói đến toàn bộ tế bào trong cơ thể, ngoại trừ tế bào mầm (các tế bào đảm nhiệm chức năng sinh sản như tinh trùng và trứng). Sự đột biến ở tế bào soma (chẳng hạn như vú, phổi hay tuyến tiền liệt) sẽ tích tụ lại và một tập hợp ngẫu nhiên của những đột biến này có thể là đủ để gây ung thư. Quan điểm về ung thư mà tôi gọi là mô hình ung thư 2.0 này đã thống trị nghiên cứu về ung thư từ thập niên 1970, và ngày nay vẫn được Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ ủng hộ. Tổ chức này đã phát biểu rằng: “Ung thư là do những thay đổi trong ADN của tế bào – ‘bản thiết kế’ gen của nó – gây ra”.⁶

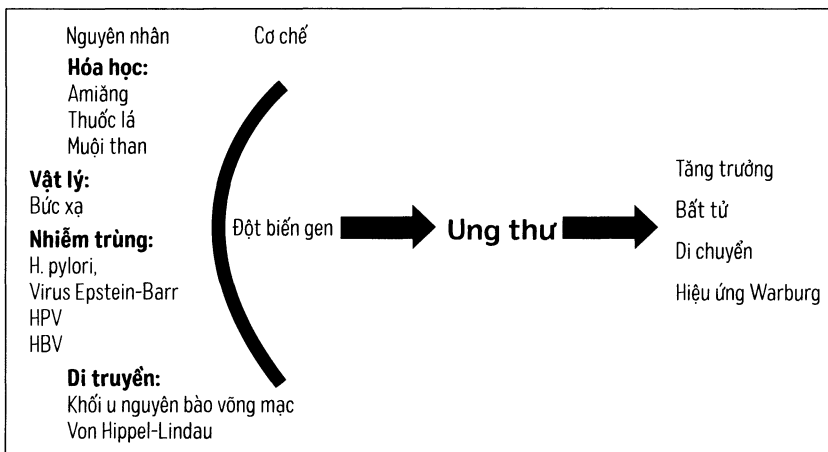
Do ủng hộ quan điểm này nên các nhà nghiên cứu đã cho rằng một số đột biến gen cụ thể có tính di truyền có thể gây ung thư mà không cần đến tác nhân bên ngoài. Ung thư có tính di truyền tương đối hiếm gặp, chỉ chiếm khoảng 5% số ca mắc ung thư. Phần lớn số ca ung thư còn lại (95%) đều bắt nguồn từ những đột biến lẻ tẻ. Tuy vậy, thuyết đột biến soma đã chứng minh rằng ung thư có thể chỉ đơn giản là bệnh xuất phát từ đột biến gen.

Ví dụ, một loại đột biến có tính di truyền duy nhất ở gen ức chế khối u nguyên bào vồng mạc là thứ gây ra những ca ung thư mắt hiếm gặp ở trẻ em. Một loại đột biến có tính di truyền ở gen ức chế khối u von Hippel-Lindau dẫn đến sự gia tăng nguy cơ mắc ung thư thận. Ở bệnh ung thư vú, các loại gen *BRCA1* và *BRCA2* được biết đến nhiều nhất là dẫn đến nguy cơ mắc ung thư vú cao, tuy nhiên chúng chỉ tác động đến khoảng 5% số ca ung thư loại này. Nhìn chung, những khiếm khuyết về gen có tính di truyền chỉ tác động một phần nhỏ lên ung thư, tuy nhiên những ca bệnh hiếm gặp này đã giúp xác nhận cơ chế tiềm ẩn chung của sự hình thành ung thư.

Đột biến gen có tính di truyền gây ra ung thư. Hóa chất, phóng xạ và virus đều có thể gây ra đột biến gen hay những sự thay đổi trong mã gen, dẫn đến sự tăng trưởng mất kiểm soát của khối u. Trùng phóc! Các mảnh ghép đã được sắp xếp *một cách hoàn hảo*.

Hiếm khi một đột biến duy nhất là đủ để biến tế bào bình thường thành tế bào ung thư. Tế bào bình thường có nhiều cơ chế khác nhau để sửa chữa ADN bị hư hại, vậy nên nó thường có thể phục hồi nếu chỉ chịu ít tổn thương. Tuy nhiên, nếu việc sửa chữa ADN không theo kịp tổn thương nhận phải, những đột biến sẽ dần tích tụ. Khi một vài đột biến đáng kể hội tụ, ung thư sẽ xuất hiện. Những bệnh ung thư phổ biến nhất đòi hỏi nhiều sự đột biến.

Nhưng đột biến tích tụ ra sao? Amiăng, khói thuốc lá hay bức xạ có thể gây biến đổi gen, tuy nhiên chúng không nhắm vào bất kỳ loại gen hay nhiễm sắc thể cụ thể nào. Câu trả lời ngầm được đưa ra từ thuyết đột biến soma là những đột biến này không tuân theo kế hoạch mà tích tụ ngẫu nhiên. Việc tất cả những đột biến đáng kể xảy ra cùng lúc hoàn toàn chỉ là xui xẻo.

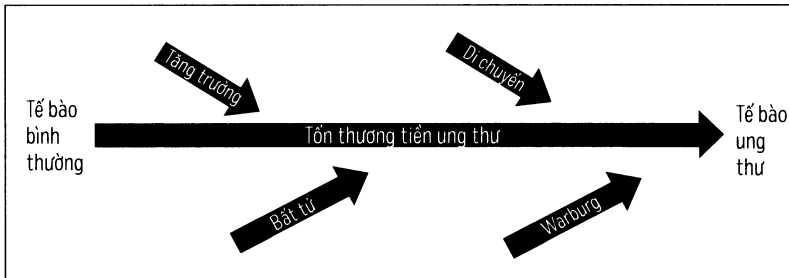
**Biểu đồ 6.1: Mô hình ung thư 2.0**

Các công cụ di truyền học mới được phát triển vào thập niên 1970 đã cho thấy rằng tế bào ung thư quả thực chứa đầy đột biến gen. Tới thập niên 1980, thử nghiệm trên động vật đã xác nhận rằng các nguyên nhân gây ung thư đã biết, chẳng hạn như hóa chất, bức xạ và virus, có thể gây đột biến gen sinh ung thư và gen ức chế khối u, dẫn đến ung thư. Khi những con chuột tiếp xúc với hóa chất gây ung thư, chúng bị mắc ung thư da, và loại ung thư đó chứa các loại gen sinh ung thư bị đột biến.⁷

Hóa chất, tia X, virus và rối loạn gen di truyền có những tác động khác nhau về mặt sinh lý, nhưng chúng đều gây ung thư. Điểm chung là tất cả đều gây tổn thương ADN và đột biến gen. Một tác nhân gây ung thư bởi vì nó có thể làm tăng khả năng đột biến gen. Do các đột biến tích lũy một cách ngẫu nhiên nên càng nhiều đột biến thì nguy cơ mắc ung thư sẽ càng tăng thêm, giống như việc bạn mua nhiều vé số để tăng khả năng thắng giải.

Thuyết đột biến soma đề ra chuỗi sự kiện sau, như được thể hiện trong biểu đồ 6.2:

1. Các tế bào soma bình thường (ví dụ như tế bào phổi, vú hoặc tuyến tiền liệt) bị tổn thương ADN.
2. Nếu tốc độ tổn thương ADN vượt quá tốc độ sửa chữa, các gen ngẫu nhiên sẽ trở nên đột biến.
3. Một sự đột biến tình cờ ở một loại gen kiểm soát tăng trưởng (gen sinh ung thư hoặc ức chế khối u) sẽ gây ra sự tăng trưởng dữ dội và kéo dài. Đây là bước đầu quan trọng hướng đến việc biến đổi thành ung thư, nhưng nó không phải là yếu tố duy nhất, bởi vì sự tăng trưởng chỉ đại diện cho một trong số nhiều dấu hiệu của ung thư.
4. Những đột biến gen khác tích tụ một cách ngẫu nhiên qua thời gian. Khi một vài dấu hiệu quan trọng nhất định kết hợp lại, tế bào sẽ hoàn toàn biến thành ung thư.



Biểu đồ 6.2: Đột biến gen phi tự nhiên

Phần lớn các bệnh ung thư phổ biến đều đòi hỏi nhiều sự đột biến. Sự việc giống như một trận bóng chày. Một cú đánh bóng tốt có thể ghi điểm ngay lập tức. Một đột biến nặng nề duy nhất, chẳng hạn như u nguyên bào vớng mạc, có thể gây ra ung thư. Tuy nhiên, trong môn bóng chày, bạn cũng có thể ghi điểm bằng cách kết hợp nhiều lần đánh trúng bóng. Nhiều đột biến gen cũng có

thể kết hợp để trở thành ung thư. Làm tăng tỉ lệ đột biến – chẳng hạn như bằng việc hút thuốc lá – sẽ làm tăng nguy cơ đột biến. Khi có đủ lượng đột biến, về sau tế bào sẽ tình cờ trở thành ung thư, cũng giống như việc có vô số con khỉ gõ phím của vô số máy đánh chữ để rồi tạo nên cuốn tiểu thuyết *Chiến tranh và Hòa bình*.

Những đột biến ngẫu nhiên này đem đến toàn bộ các “siêu năng lực” mà ung thư cần để phát triển. Khả năng liên tục tăng trưởng, trở nên bất tử, di chuyển xung quanh và sử dụng hiệu ứng Warburg đều vượt xa những gì tế bào bình thường có thể làm. Sau khi đã tích lũy được tất cả siêu năng lực làm nên hành vi của tế bào ung thư, chúng sẽ nhân bản và tăng trưởng. Khối u, tức là tập hợp các tế bào ung thư, là bản sao di truyền của tế bào ung thư ban đầu.

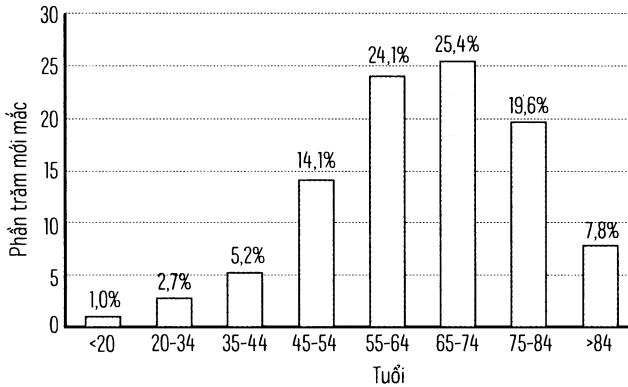
Các nguyên lý cơ bản của thuyết đột biến soma bao gồm:

1. Ung thư là do nhiều đột biến ADN gây ra.
2. Các đột biến này tích tụ một cách ngẫu nhiên.
3. Các tế bào trong khối u đều bắt nguồn từ một bản gốc.

Hầu hết đột biến gen đều gây chết người, nhưng có một phần nhỏ là vô hại hoặc có lợi. Tỉ lệ ngẫu nhiên có được đủ hết toàn bộ các đột biến cần thiết để biến một tế bào thành ung thư là không cao, nhưng đến một mức độ nhất định, điều này chắc chắn sẽ xảy ra. Khả năng thấp này giúp giải thích tại sao ung thư thường mất hàng thập niên để hình thành và tại sao tỉ lệ mắc ung thư tăng mạnh ở những người trên 45 tuổi (xem biểu đồ 6.3).⁸

Thuyết đột biến soma về sự hình thành ung thư đã ghép tất cả những nguyên nhân gây ung thư khác nhau mà ta đã biết thành một lý thuyết mạch lạc, thống nhất. Mô hình này đã làm

thay đổi trọng tâm của nhiều nghiên cứu từ các tác nhân bên ngoài (hóa chất, bức xạ và virus) sang khiếm khuyết bên trong (đột biến gen). Tất cả tác nhân này tạo ra mầm mống ung thư bằng cách hình thành đột biến gen. Trong khi cả hạt mầm lẫn nơi gieo trồng đều quan trọng với sự tăng trưởng, nhưng theo thuyết đột biến soma, dường như hạt mầm là thành phần quan trọng nhất. Tế bào ung thư cũng tương tự như tế bào bình thường vì chúng vốn bắt nguồn từ tế bào bình thường. Tế bào ung thư không phải những kẻ xâm nhập từ bên ngoài mà là phiên bản đột biến của tế bào trong chính chúng ta. Chúng ta đã thấy được kẻ thù và đó chính là bản thân chúng ta.



Cơ sở dữ liệu SEER 18 2007-2018, mọi chủng tộc và giới tính

NCI, "Age and Cancer Risk" (tạm dịch: Độ tuổi và nguy cơ mắc ung thư), National Cancer Institute, 29/04/2015, <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>.

Biểu đồ 6.3

Thuyết đột biến soma là một sự đột phá, hứa hẹn những chiều hướng nghiên cứu mới và những phương pháp điều trị mới. Ung thư giờ đây được xem là một vấn đề của sự đột biến gen với trọng tâm là tế bào. Nếu chúng ta có thể phát hiện và sau đó điều trị những đột biến này, vậy thì theo logic, chúng ta có thể chữa

khỏi ung thư. Thuyết đột biến soma đã dẫn đến một số dự đoán và thành công đáng kinh ngạc. Thay vì chỉ sử dụng các công cụ chữa ung thư truyền thống – nhằm cắt bỏ, đốt hoặc đầu độc – chúng ta có thể sử dụng các công cụ phân tử có độ chính xác vô cùng cao để phát triển nên một phương pháp sử dụng thuốc hoàn toàn mới nhằm chữa khỏi ung thư. Tới thập niên 1980, thuyết đột biến soma giữ đúng lời hứa hẹn đó, đem lại một trong những vũ khí ngoạn mục nhất mà chúng ta từng được chứng kiến trong cuộc chiến chống ung thư.

NHIỄM SẮC THỂ PHILADELPHIA

Vào năm 1960, tại Đại học Pennsylvania ở Philadelphia, hai nhà khoa học Peter Nowell và David Hungerford đã nghiên cứu về nhiễm sắc thể người trong bệnh bạch cầu. Hai bệnh nhân mắc ung thư máu dòng tủy mạn tính (chronic myelogenous leukemia – CML) hiếm gặp đều có chung một đặc điểm bất thường về nhiễm sắc thể. Thật lạ. Một trong số các nhiễm sắc thể của họ nhỏ hơn bình thường.⁹ Nó được đặt tên là “nhiễm sắc thể Philadelphia”, theo tên của nơi khám phá ra nó. Khi các tế bào khỏe mạnh phân chia bình thường, chúng sẽ truyền cho mỗi tế bào con một lượng nhiễm sắc thể bằng đúng tế bào mẹ. Trong trường hợp nhiễm sắc thể Philadelphia, một mảnh nhiễm sắc thể số 9 lại xuất hiện ở nhiễm sắc thể số 22 và ngược lại. Điều bất thường này xảy ra ở gần như toàn bộ các ca CML và chỉ có riêng ở loại ung thư này.

Nhiễm sắc thể Philadelphia sản sinh ra một loại protein bất thường có tên bcr/abl kinase, đảm nhiệm việc bật tắt sự tăng trưởng tế bào một cách chính xác tùy theo tình hình. Protein bcr/abl bất thường sẽ “bật” chế độ tăng trưởng tế bào lên và không bao

giờ tắt nó đi. Sự tăng trưởng mất kiểm soát này cuối cùng sẽ dẫn đến ung thư. Các nhà nghiên cứu đã tìm kiếm một loại thuốc để ngăn chặn loại protein này, và vào năm 1993, công ty dược Ciba-Geigy (giờ đây là Novartis) đã lựa chọn ứng viên thuốc hứa hẹn nhất là imatinib để thử nghiệm trên người.

Việc thử nghiệm thuốc trên người thường bao gồm ba giai đoạn. Nghiên cứu giai đoạn I được thiết kế để đánh giá độc tính của thuốc. Nó cho phép các nhà nghiên cứu thiết lập liều lượng an toàn để sử dụng trong những giai đoạn sau, khi hiệu lực thuốc được xác định. Trong giai đoạn thử nghiệm ban đầu này, imatinib đã cải thiện tình trạng CML của một lượng đáng kinh ngạc là 53 trong số 54 bệnh nhân uống hơn 300 mg thuốc mỗi ngày. Đây là một phép màu. Các nhà nghiên cứu chỉ mong không có ai tử vong trong giai đoạn này, nhưng thay vào đó, họ lại tìm ra một phương thuốc chữa bệnh thực sự. Thậm chí còn tốt hơn nữa khi không có bằng chứng gì cho thấy độc tính của thuốc là đáng kể ở liều lượng này.

Giai đoạn II có quy mô lớn hơn và nhằm thử nghiệm hiệu lực của thuốc. Khoảng hai phần ba các loại thuốc được nghiên cứu kết thúc hành trình của mình ở giai đoạn này. Các nhà nghiên cứu được phẩm thưởng sẽ hài lòng nếu thuốc của họ giết chết một vài tế bào ung thư và không khiến bất kỳ bệnh nhân nào tử vong. Imatinib lướt qua giai đoạn II không khác gì một vận động viên Olympic chạy vượt rào. Có tới 95% bệnh nhân CML giai đoạn đầu đã hoàn toàn thoát khỏi các tế bào ung thư bạch cầu, một điều chưa từng có. Thậm chí còn đáng kinh ngạc hơn, nhiễm sắc thể Philadelphia không còn được tìm thấy ở 60% số bệnh nhân được điều trị. Loại thuốc này không chỉ tiêu diệt các tế bào ung thư CML mà về cơ bản còn chữa khỏi bệnh.

Đó là một thứ thuốc nhiệm màu, nhưng thú vị hơn, nó đem lại bằng chứng cho khái niệm của mô hình ung thư di truyền học mới mẻ này. Imatinib sẽ là tiên phong cho những loại thuốc mới có mục tiêu rõ ràng, hứa hẹn hiệu lực vượt trội với độc tính thấp hơn các phương pháp điều trị tiêu chuẩn như hóa trị. Như chúng ta đã thảo luận ở phần trước, thuốc hóa trị là chất độc có tính chọn lọc với khả năng tiêu diệt tế bào ung thư nhanh hơn một chút so với giết chết tế bào bình thường. Nếu hóa trị được so sánh với đánh bom rải thảm, vậy thì thế hệ thuốc mới này sẽ là những “quả bom thông minh” trong kho vũ khí chống ung thư, hướng đến những mục tiêu cụ thể nhằm phá hủy tế bào ung thư mà không gây nhiều thiệt hại ngoài dự kiến.

Imatinib, được biết đến với cái tên Gleevec ở Mỹ, là siêu sao tuyệt đối trong điều trị ung thư dựa trên cách tiếp cận tập trung vào di truyền học. Trước khi imatinib ra đời, CML đã cướp đi sinh mạng của khoảng 2.300 người Mỹ mỗi năm. Vào năm 2009, sau khi liệu pháp imatinib bắt đầu được thực hiện, số ca tử vong hằng năm do CML đã giảm xuống còn 470. Loại thuốc uống gần như không có tác dụng phụ này đã cực kỳ thành công, tới mức nó được coi là dấu hiệu cho một kỷ nguyên hoàn toàn mới của liệu pháp hóa trị nhắm trúng đích.

Với sự ra đời của imatinib, khoa học đã vẽ nên bình minh của kỷ nguyên mới, thời của những “phương pháp chữa lành” ung thư dựa trên di truyền học. Trên trang bìa ngày 28 tháng 5 năm 2001, tạp chí *Time* đã tuyên bố “Chúng ta có một loại đạn dược mới trong cuộc chiến chống ung thư. Chính là đây.” – họ đã đặt những dòng này cạnh ảnh chụp imatinib. Đó là một cách thức điều trị ung thư hoàn toàn mới và tốt hơn hẳn, vừa kịp lúc bắt đầu thế kỷ mới.

Mô hình ung thư theo di truyền học đã thể hiện được khí phách của mình trong lò lửa chiến trận. Việc tìm ra chính xác bất thường gen đã giúp chúng ta xác định protein sai lệch, từ đó khám phá ra thuốc trung hòa loại protein này và chữa khỏi loại ung thư mà nó gây ra. CML thực sự là một loại ung thư tương đối hiếm gặp, nhưng đây chỉ là sự khởi đầu. Không lâu sau đó, chúng ta sẽ giành được một chiến thắng quan trọng khác trong cuộc chiến chống ung thư vú khi tạo ra thuốc trastuzumab. Không như CML, ung thư vú là một loại ung thư phổ biến, chỉ đứng sau ung thư phổi về số ca tử vong do ung thư ở phụ nữ.

HER2/NEU

Vào năm 1979, nhà nghiên cứu Robert Weinberg tại Viện Công nghệ Massachusetts đã theo đuổi vấn đề gen sinh ung thư. Ông phát hiện ra một mảnh ADN gây ung thư trong khối u thần kinh ở chuột và đặt tên cho nó là *neu*. Phiên bản ở người đã được khám phá vào năm 1987 và được gọi là thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người 2 (human epidermal growth factor receptor 2 – *HER2*), vậy nên loại gen này được biết đến với cái tên *HER2/neu*, và nó là một loại gen có khả năng sinh ung thư. Tới 30% số ca ung thư vú biểu hiện gen *HER2/neu* quá mức, lên tới gấp 100 lần bình thường. Những ca ung thư này có mức độ xâm lấn cao hơn nhiều và thường dễ gây chết người hơn.

Genentech, một công ty dược mới thành lập nhưng sẽ sớm trở nên lớn mạnh, đã xác định được vị trí của *HER2/neu*, nhưng câu hỏi vẫn còn đó: Làm thế nào để ngăn chặn nó? Các loại thuốc tiêu chuẩn là các phân tử nhỏ có thể được tổng hợp trong nhà máy hóa chất, nhưng không loại nào trong số chúng có khả năng ngăn chặn protein *HER2* thành công như imatinib đã làm với *bcr/abl*

kinase. Nhưng đến thập niên 1980, công nghệ sinh ra từ cuộc cách mạng di truyền học đã tiến bộ đáng kể, và Genentech đã tiên phong tạo ra một phương pháp trị liệu hoàn toàn mới, về sau đem lại một bước tiến lớn trong điều trị ung thư.

Hệ miễn dịch khỏe mạnh sẽ sản sinh ra những protein gọi là kháng thể để giúp chống lại tác nhân xâm lược từ bên ngoài. Kháng thể có mục tiêu rất cụ thể. Ví dụ, việc nhiễm virus sởi sẽ kích thích cơ thể sản sinh ra các kháng thể nhận biết được chính loại virus này. Sau khi chống lại nhiễm trùng thành công, cơ thể vẫn giữ lại kháng thể. Nếu bị phơi nhiễm sởi một lần nữa, các kháng thể đã tồn tại từ trước sẽ lập tức nhận ra loại virus này và kích hoạt hệ miễn dịch để tiêu diệt nó. Đây là lý do tại sao bạn hiếm khi bị mắc sởi hơn một lần trong đời. Kháng thể hoạt động bằng cách nhận biết những chuỗi ADN cụ thể, và Genentech đã sáng suốt nhận ra rằng *HER2/neu* cũng chỉ là một chuỗi ADN.

Các nhà khoa học tại Genentech đã đạt được thành tựu đáng kể khi tạo ra một kháng thể ở loài chuột có khả năng liên kết và ngăn chặn protein *HER2/neu*. Tuy nhiên, kháng thể ở loài chuột khi được tiêm vào người sẽ lập tức bị hệ miễn dịch người coi là một tác nhân từ bên ngoài và tiêu diệt. Giải pháp tài tình của Genentech là tạo ra một loại kháng thể lai giữa người và chuột để ngăn chặn gen *HER2/neu* một cách vô cùng chính xác, và nó đã trở thành thứ thuốc có tên là trastuzumab (Herceptin).

Tuy nhiên, vẫn còn một vấn đề khác. Chỉ khoảng 30% số ca ung thư có loại gen bất thường *HER2/neu*, vậy nên việc sử dụng loại thuốc vô cùng tốn kém này cho mọi bệnh nhân ung thư vú là cực kỳ lãng phí và tốn kém. Vì vậy, các nhà khoa học đã thực hiện một bước nhảy vọt đầy sáng tạo khác khi phát triển một xét nghiệm

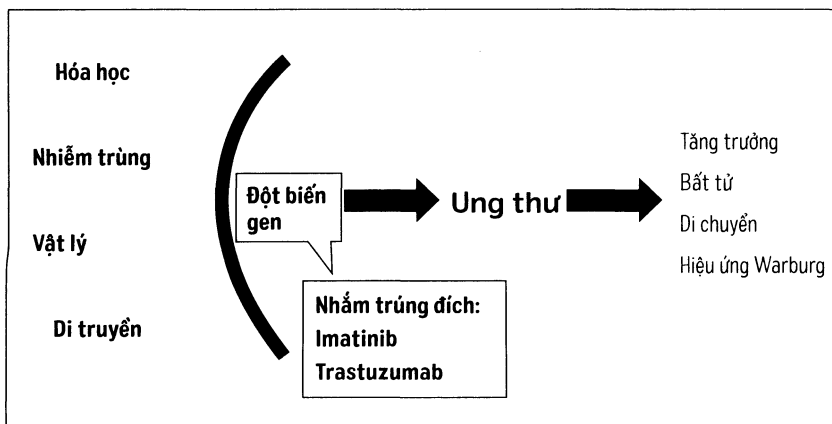
đơn giản để tìm ra loại gen này. Giờ đây chỉ bệnh nhân ung thư có loại gen *HER2/neu* bất thường mới được chỉ định trastuzumab.

Bước phát triển đáng chú ý này đã mở ra một kỷ nguyên mới cho các phương pháp trị liệu. Thuốc sẽ không chỉ có độ chính xác cao mà còn được cá nhân hóa. Một loại thuốc không nhất thiết phải hiệu quả cho mọi bệnh nhân mắc cùng một căn bệnh, chỉ để cứu chữa một phần trong số họ. Chúng ta có thể xác định và chỉ điều trị cho những người được hưởng lợi từ loại thuốc ấy. Phương pháp tiếp cận này giúp tiết kiệm tiền bạc và cho phép bệnh nhân tránh khỏi tác dụng phụ không cần thiết. Thật tuyệt vời. Y học cuối cùng cũng đã tìm thấy bí quyết của trị liệu dựa trên di truyền học. Nếu có thể xác định một số ít loại đột biến gây ung thư đối với từng bệnh nhân cụ thể, chúng ta có thể lựa chọn sử dụng thuốc hoặc kháng thể thích hợp. Phương pháp điều trị có thể được cá nhân hóa nhờ xét nghiệm gen, để từ đó đảo ngược và có thể chữa lành bệnh.

Thậm chí trước khi được FDA cấp phép, các bệnh nhân ung thư vú đã rất mong muốn Genentech dựa trên lý do nhân đạo để phát hành thuốc sớm. Chưa ai dám chắc phương thuốc có hiệu quả không, nhưng các bệnh nhân ung thư vú di căn không còn lựa chọn nào khác, và trastuzumab là tia hi vọng đối với họ. Vào năm 1995, Genentech đã tạo ra chương trình tiếp cận mở rộng đầu tiên được FDA phê duyệt cho các loại thuốc ung thư. Linh cảm của họ đã đúng. Tới năm 1998, trastuzumab đã được FDA cấp phép để điều trị bệnh ung thư vú dương tính với *HER2* và loại thuốc này đã sẵn sàng để được sử dụng. Tới năm 2005, những thử nghiệm trên người đã cho thấy Herceptin làm giảm được một phần ba nguy cơ tử vong do ung thư vú.¹⁰ Thời đại di truyền học của các loại thuốc nhắm trúng đích, cá nhân hóa đã bắt đầu một cách rực rỡ. Từ giờ, có phải chỉ toàn những điều tốt đẹp sẽ xảy ra?

MÔ HÌNH UNG THƯ 2.0

Tới đầu thập niên 2000, cuộc cách mạng di truyền học đã đưa chúng ta đến với một cột mốc lớn. Kho vũ khí của chúng ta trong cuộc chiến chống ung thư cho đến lúc này chỉ bao gồm những cách thức tiêu diệt tế bào hàng loạt: cắt bỏ (phẫu thuật), đốt (bức xạ) và đầu độc (hóa trị). Thổi bay ung thư có vẻ thật thô bạo so với sử dụng kháng thể nhắm trúng gen để tạo ra lượng độc tố cần thiết. Chỉ có “kẻ xấu” bị tiêu diệt, những thiệt hại ngoài dự kiến thường thấy ở các phương pháp điều trị trước đây đã được tránh khỏi. Chiến thắng dường như chắc chắn sẽ đến, khi chúng ta liên tiếp tung ra những đòn chí mạng vào ung thư. Chúng ta nắm trong tay những loại vũ khí mới có thể xuyên phá lớp phòng vệ cứng rắn của căn bệnh. Chúng ta đã có những cách phòng thủ mới trước cái càn của chết chóc của nó. Bước tiếp theo là tìm ra một hoặc hai đột biến gen đối với mỗi loại ung thư, giống như khi chúng ta từng làm với CML và ung thư vú dương tính với *HER2/neu*.



Biểu đồ 6.4: Điều trị – Mô hình ung thư 2.0

Imatinib đã chứng minh rằng ý tưởng này hiệu quả với những khối u “lỏng” trong máu, chẳng hạn như ở CML, và trastuzumab đã chứng minh rằng ý tưởng này cũng hiệu quả với cả những khối u rắn. Vấn đề chỉ là tìm ra được đúng loại đột biến cho nhiều loại ung thư khác nhau và sau đó tạo ra loại thuốc phù hợp để tiêu diệt chúng.

Cuộc cách mạng về di truyền là không thể ngăn cản và không hề có dấu hiệu chậm lại. Tốc độ tiến bộ của công nghệ và kiến thức y tế ngày một nhanh hơn. Những loại thuốc mới mặc dù rất khó phát triển nhưng sẽ được định giá cho phù hợp, và lợi nhuận từ thứ thuốc đầu tiên thật phi thường. Vô số công ty khởi nghiệp, các hãng dược phẩm lớn và các trường đại học đều gia nhập “con sốt vàng” mới này. Với bản đồ gen người trong tay, việc tìm ra những đột biến vốn cản trở các nhà nghiên cứu chữa lành ung thư sẽ dễ như trở bàn tay.

Hiểu biết của chúng ta về ung thư đã tiến triển đáng kể, từ “căn bệnh của sự tăng trưởng quá mức”, ung thư trở thành “căn bệnh của những đột biến gen gây ra sự tăng trưởng quá mức”. Chúng ta đã lột bỏ được một lớp sự thật về nguồn gốc của ung thư: Các tác nhân gây ra ung thư bằng cách tạo đột biến gen. Hiểu được nguyên nhân gốc rễ của ung thư, chúng ta có thể phát triển các loại thuốc cứu người.

Khi tiến gần đến thế kỷ XXI, đối với nhiều người, dường như chúng ta đang ở rất gần một thế giới không ung thư. Imatinib và trastuzumab đã ngay lập tức thành công. Tuy nhiên, giống như những ca sĩ chỉ thành danh một lần trong đời, hóa ra thành công đầu tiên lại chính là thành công lớn nhất.

7

CHIẾC GIƯỜNG PROCRUSTES CỦA UNG THƯ

Vào năm 2013, nữ diễn viên từng nhận giải Oscar là Angelina Jolie đã lựa chọn phẫu thuật cắt bỏ cả hai bầu ngực sau khi biết rằng mình có đột biến gen *BRCA1*, tức là nguy cơ mắc ung thư vú và ung thư buồng trứng của cô cao hơn đáng kể so với bình thường. Mẹ của Jolie đã chết vì ung thư buồng trứng ở tuổi 56, còn bà và dì của cô cũng là nạn nhân của ung thư. Jolie khi đó 38 tuổi, mẹ của sáu đứa con, và cô đã quyết định trải qua một cuộc phẫu thuật cắt bỏ vú dự phòng nhằm tránh lặp lại số phận của những người trong gia đình; hai năm sau, cô cũng cắt bỏ buồng trứng, khiến cơ thể sớm đi vào thời kỳ mãn kinh sớm.

Hơn nửa thế kỷ đã trôi qua kể từ khi người ta khám phá ra chuỗi xoắn kép của ADN. Những phương thức chữa trị màu nhiệm đâu hết rồi? Sau cùng, bệnh nhân – ngay cả những người nổi tiếng, cực kỳ giàu và có sức ảnh hưởng lớn – vẫn phải phẫu thuật loại bỏ bầu ngực và buồng trứng để ngăn ngừa ung thư. Có vẻ như phép màu về gen của chúng ta cũng không chống ung thư tốt hơn là bao so với máy chém vú. Làm thế nào mà mọi chuyện lại ra nông nổi này với mô hình ung thư dựa trên di truyền học?

NGHIÊN CỨU VỀ CẶP SINH ĐÔI

Bằng chứng rõ ràng nhất chống lại luận điểm di truyền đóng vai trò chính trong ung thư đến từ những nghiên cứu về cặp sinh đôi. Các cặp sinh đôi cùng trứng có bộ gen giống hệt nhau, trong khi các cặp sinh đôi khác trứng trung bình chỉ có 50% vật liệu di truyền giống nhau, tương tự bất kỳ cặp anh chị em bình thường nào khác. Các cặp sinh đôi sống cùng một mái nhà cũng chịu những ảnh hưởng như nhau từ môi trường. Việc so sánh giữa các cặp sinh đôi cùng trứng và khác trứng sẽ giúp ta biết được bộ gen ảnh hưởng đến tỉ lệ mắc ung thư ra sao.¹

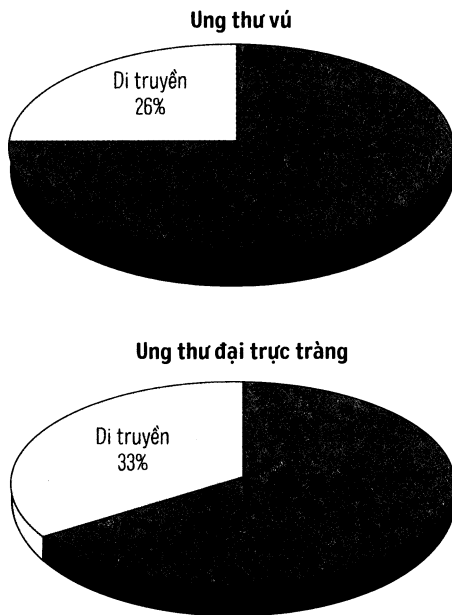
Một nghiên cứu quy mô lớn thực hiện trên kho dữ liệu các cặp sinh đôi tại Thụy Điển, Đan Mạch và Phần Lan đã kết luận rằng nguy cơ gây ung thư phần lớn *không phải* do di truyền. Trên thực tế, di truyền chỉ chiếm 27% nguy cơ. Phần lớn nguy cơ (73%) đến từ môi trường. Các tác giả đã kết luận: “Những tác nhân di truyền chỉ góp một phần nhỏ vào khả năng mắc phần lớn các loại khối u.” Môi trường đóng vai trò chính trong sự hình thành ung thư.

Số liệu thống kê này đúng ngay cả đối với gen *BRCA1*, thứ mà người ta thường gọi là “án tử hình ung thư vú”. Nguy cơ mắc ung thư vú ở những bệnh nhân có *BRCA1* và *BRCA2* cho tới năm 50 tuổi là 24% đối với những người sinh trước năm 1940, nhưng lên tới 67% đối với những người sinh sau mốc thời gian đó.

Vấn đề chính không phải là bản thân gen đó mà là môi trường cho phép các khuynh hướng gây ung thư bộc lộ.² Nói cách khác, sự phát triển của ung thư không chỉ phụ thuộc vào hạt giống mà quan trọng hơn là nơi gieo trồng. Ngay cả ở các loại ung thư được biết là có nguy cơ cao theo di truyền, môi trường sống của một người vẫn đóng vai trò chủ đạo trong việc hình thành ung

thư. Ở phần lớn các loại ung thư phổ biến nhất, di truyền học chỉ đóng góp khoảng 20 đến 40% nguy cơ (xem biểu đồ 7.1).

Một nghiên cứu tiếp nối theo dõi các cặp sinh đôi trong 32 năm đã phát hiện ra rằng nguy cơ mắc ung thư ở các cặp sinh đôi khác trứng chỉ là 5%, trong khi ở các cặp sinh đôi cùng trứng là 14%.³ Ung thư đương nhiên có mối liên kết với gen nhưng không phải là yếu tố chủ đạo như người ta nghĩ. Ung thư chủ yếu được gây ra bởi các tác nhân môi trường chứ không phải di truyền. Điều này sẽ càng trở nên rõ ràng hơn nữa khi chúng ta nhìn vào những sự thay đổi trong nguy cơ mắc ung thư khi một nhóm dân số đột ngột thay đổi môi trường sống.



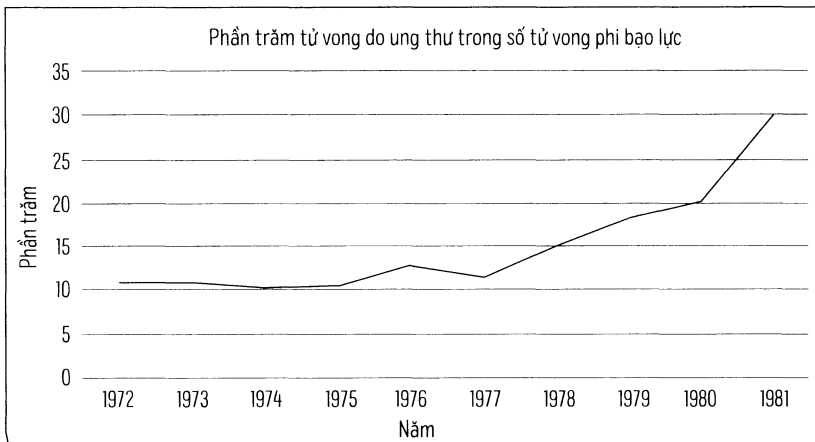
Paul Lichtenstein và cộng sự, "Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer" (tạm dịch: Các tác nhân môi trường và di truyền gây ung thư), *New England Journal of Medicine* 343 (2000): 78–85.

Biểu đồ 7.1: Các tác nhân gây ung thư

NHÓM NGƯỜI BẢN ĐỊA

Ung thư chắc chắn đã tồn tại ở những xã hội cổ đại – căn bệnh này đã được tìm thấy ở xác ướp Ai Cập – nhưng không giống ngày nay, khi đó nó vô cùng hiếm gặp.⁴ Không may thay, việc phân tích hóa thạch và xác ướp không làm sáng tỏ được nhiều điều vì tuổi thọ của người cổ đại thường thấp hơn nhiều so với hiện nay, và nguy cơ mắc ung thư lại tăng theo độ tuổi. Tuy nhiên, có những ví dụ khác về các xã hội có lối sống thay đổi trong một khoảng thời gian tương đối ngắn, chẳng hạn như những người bản địa Bắc Mỹ.

Vào đầu thế kỷ XX, các xã hội như của người Mỹ và Canada bản địa hầu như được coi là miễn nhiễm với ung thư. Trong số tất cả nhóm người thiểu số, người Mỹ bản địa có tỉ lệ mắc ung thư thấp nhất.⁵ Tới giữa thế kỷ XX, căn bệnh này đã được biết đến nhưng vẫn còn hiếm gặp. Vào thập niên 1960 và 1970, người ta phát hiện ra rằng bộ lạc Ojibwa ở vùng tây bắc Ontario, Canada có tỉ lệ mắc ung thư đã hiệu chỉnh theo độ tuổi chỉ bằng từ một phần ba cho đến một nửa so với các nhóm người không bản địa.⁶



Biểu đồ 7.2: Nguy cơ ung thư gia tăng ở người Canada bản địa

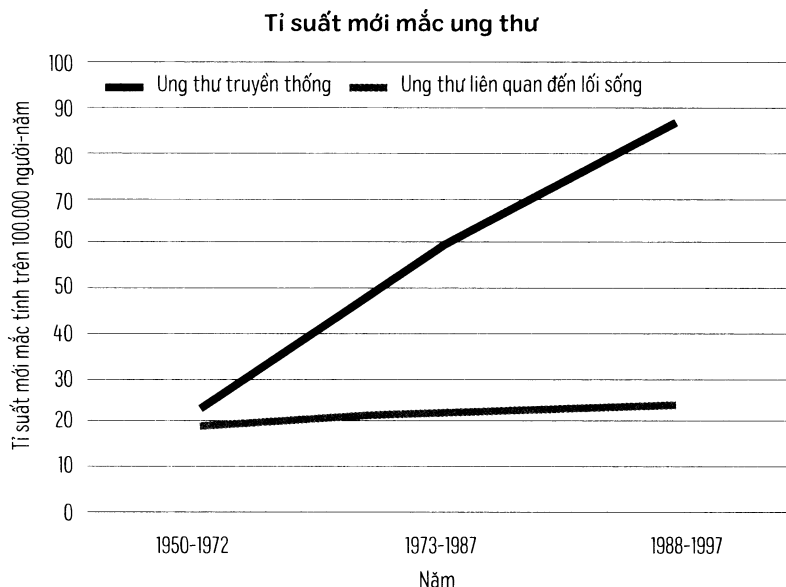
Tỉ lệ mắc ung thư của nhóm thổ dân Ojibwa đã tăng mạnh vào thập niên 1980, trùng hợp với sự gia tăng của ảnh hưởng phương Tây lên lối sống của họ. Vốn gen của họ không thể thay đổi đáng kể trong một vài thập niên, và điều này một lần nữa chỉ ra tầm ảnh hưởng lớn của môi trường, chủ yếu là lối sống và chế độ ăn, lên tỉ lệ mắc ung thư. Nói cách khác, “hạt giống” di truyền có thể vẫn vậy nhưng việc thay đổi “đất trồng” đã tác động đáng kể đến tỉ lệ mắc ung thư.

Sự gia tăng mạnh mẽ này xảy ra bất chấp tỉ lệ hút thuốc ở nhóm người bản địa giảm dần kể từ đầu thập niên 1970, trong khi điều này đáng lẽ phải làm giảm tỉ lệ mắc ung thư. Từ năm 1975 đến năm 1981, tỉ lệ tử vong do ung thư trong số tử vong phi bạo lực đã tăng gấp ba lần, từ 10 lên 30%. Nếu ung thư chủ yếu là do đột biến gen gây ra, vậy thì thứ gì đã gây ra những đột biến này? Các yếu tố như chế độ ăn và lối sống không có khả năng gây đột biến, nhưng chúng rõ ràng có sức ảnh hưởng lớn đến tỉ lệ mắc ung thư – đây là một vấn đề lớn với mô hình thuyết đột biến soma.

Ung thư ở người Unuit Canada tại Bắc Cực cũng giống với các nhóm dân số bản địa khác. Những mô tả sớm từ năm 1923 cho biết rằng bệnh ung thư từng gần như không tồn tại trong cộng đồng Inuit;⁷ một báo cáo vào năm 1949 đã cho thấy chỉ có 14 ca ung thư xảy ra trong quãng thời gian 10 năm.⁸

Tuy nhiên, sau Chiến tranh Thế giới thứ hai, người Inuit đã bị buộc phải rời khỏi mảnh đất gốc của mình, bắt đầu sống ở các trung tâm đô thị lớn hơn, và họ đã chuyển đổi từ lối sống săn bắt sang lối sống theo mang tính phương Tây nhiều hơn, với cốt lõi là dịch vụ và thương mại. Chế độ ăn truyền thống, gồm chủ yếu là

cá và các loài động vật có vú ở biển (rất ít carbohydrate và rau củ, đồng thời nhiều đạm và chất béo), đã chuyển thành bao gồm cả các loại thực phẩm nhập khẩu mà phần lớn chứa ngũ cốc và đường tinh chế. Khi lối sống của người Inuit thay đổi vào thập niên 1950, tỉ suất mới mắc ung thư hiệu chỉnh theo độ tuổi của họ đã tăng hơn gấp đôi (xem biểu đồ 7.3).



J. T. Friborg và M. Melbye, "Cancer Patterns in Inuit Populations" (tạm dịch: Mô hình ung thư ở cộng đồng người Inuit), *The Lancet Oncology* 9, no. 9 (2008): 892-900.

Biểu đồ 7.3: Mô hình ung thư ở cộng đồng người Inuit

Các loại ung thư ảnh hưởng đến người Inuit cũng thay đổi.⁹ Như trước đây, người Inuit thường mắc ung thư do virus Epstein-Barr, bao gồm ung thư vòm họng và ung thư tuyến nước bọt. Các loại ung thư phổ biến ở nhóm dân số da trắng thời đó, cũng như bây giờ, là ung thư phổi, vú và đại tràng. Trong khi tỉ lệ mắc các loại ung thư truyền thống liên quan đến EBV ở cộng đồng Inuit không hề tăng trong khoảng thời gian từ năm 1950 đến 1997, thì

tỉ lệ mắc các loại ung thư liên quan đến lối sống, thường gặp ở nhóm dân số da trắng, đã gia tăng nhanh chóng.¹⁰

Do gen của nhóm người bản địa gần như không thay đổi và lối sống không có khả năng gây đột biến gen, nên thuyết đột biến soma đã không thể giải thích lý do tại sao sự thay đổi về môi trường sống lại khiến tỉ lệ mắc ung thư gia tăng đáng kể như vậy. “Hạt giống” di truyền của họ vẫn vậy, nhưng “đất trồng”, bao gồm chế độ ăn và lối sống, thay đổi đã khiến cho nguy cơ mắc ung thư thay đổi đáng kể.

NGHIÊN CỨU VỀ NGƯỜI DI CƯ

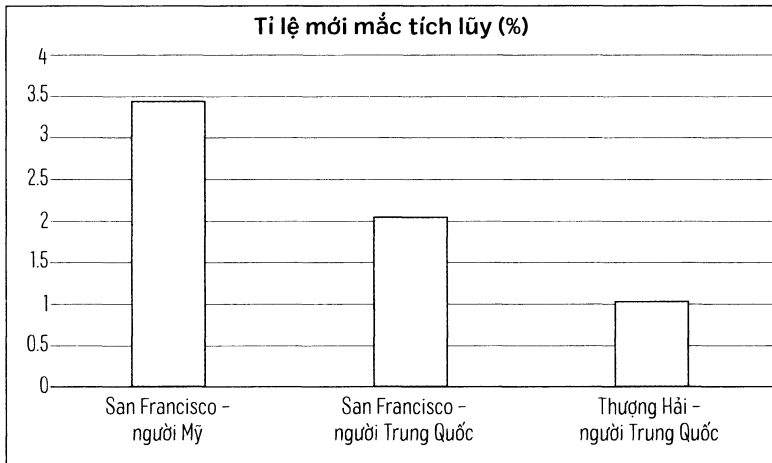
Thuyết đột biến soma giả định rằng tác nhân gây ung thư hoạt động bằng cách làm tăng tỉ lệ đột biến gen, dự đoán rằng việc di cư từ quốc gia này sang quốc gia khác sẽ không làm thay đổi đáng kể tỉ lệ mắc ung thư. Việc một người phụ nữ Nhật Bản chuyển đến sống ở Mỹ theo lý thuyết này sẽ không làm thay đổi đáng kể nguy cơ mắc ung thư vú. Việc một người đàn ông Nhật Bản chuyển đến sống ở Mỹ đáng lẽ sẽ không làm thay đổi đáng kể nguy cơ mắc ung thư tuyến tiền liệt. Nhưng nguy cơ có thay đổi – rất nhiều.

Tỉ lệ mắc ung thư vú ở Mỹ cao gấp hai đến bốn lần ở Trung Quốc hay Nhật Bản, ngay cả đối với những người nhập cư. Một người phụ nữ Trung Quốc chuyển đến sống ở San Francisco sẽ có nguy cơ mắc ung thư vú tăng gấp đôi so với chính người này khi còn ở Thượng Hải. Chỉ trong một vài thế hệ, nguy cơ mắc ung thư đối với gia đình của người phụ nữ Trung Quốc nhập cư ấy sẽ xấp xỉ bằng gia đình của một phụ nữ da trắng ở San Francisco (xem biểu đồ 7.4). Dữ liệu đối với những người Nhật Bản nhập cư vào Mỹ cũng tương tự như vậy.

Tỉ lệ mắc ung thư phụ thuộc rất nhiều vào môi trường – chủ yếu là chế độ ăn và lối sống.

Tỉ lệ mắc ung thư là thấp nhất ở phụ nữ châu Á sống tại châu Á, trung bình đối với phụ nữ châu Á di cư đến châu Mỹ, và cao nhất đối với phụ nữ Mỹ gốc Á sinh ra và lớn lên ở Mỹ.¹¹

Di cư tác động đến ung thư vú 1983-1987

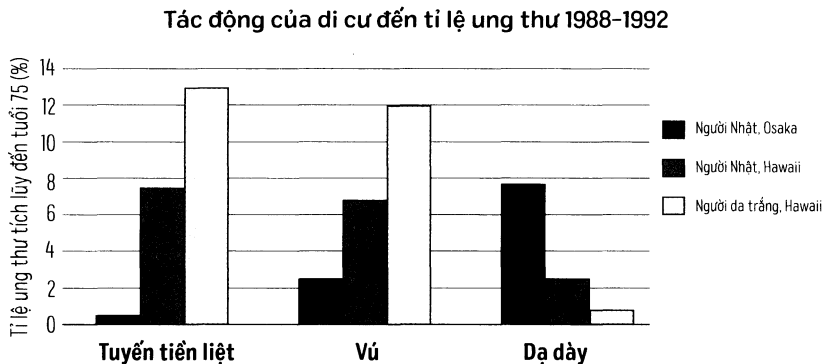


R. G. Ziegler và cộng sự, "Migration Patterns and Breast Cancer Risk in Asian-American Women" (tạm dịch: Hình mẫu di cư và nguy cơ ung thư ở phụ nữ Mỹ gốc Á), *Journal of the National Cancer Institute* 85, no. 22 (17/11/1993): 1819-27.

Biểu đồ 7.4: Thay đổi nguy cơ ung thư vú khi di cư.

Hiện tượng tương tự cũng có thể được quan sát thấy ở các loại ung thư khác. Một người đàn ông Nhật Bản di cư đến Hawaii sẽ có nguy cơ mắc ung thư tuyến tiền liệt cao gấp bảy lần so với một người đàn ông Nhật Bản sống ở Osaka, Nhật Bản. Đối với bệnh ung thư dạ dày, chúng ta sẽ thấy điều ngược lại; tỉ lệ mắc ung thư dạ dày đối với một người đàn ông Nhật Bản ở Nhật Bản cao gấp gần năm lần so với một người Nhật Bản di cư đến Hawaii. Trong trường hợp này, chúng ta biết rằng nguy cơ

giảm đi là kết quả của việc giảm phơi nhiễm với *H. pylori* (xem biểu đồ 7.5).¹²



J. Peto, "Cancer Epidemiology in the Last Century and the Next Decade" (tạm dịch: Dịch tễ học về ung thư trong thế kỷ trước và thập niên tiếp theo), *Nature* 411, no. 6835 (17/05/2001): 390-95.

Biểu đồ 7.5: Dịch tễ học về ung thư trong thế kỷ trước và thập niên tiếp theo

Những mô-típ di truyền phổ biến này rõ ràng mâu thuẫn với mô hình xem ung thư như một căn bệnh chủ yếu do đột biến gen. Xu hướng di truyền chỉ có thể chiếm 30% nguy cơ mắc ung thư. Môi trường sống của chúng ta – cụ thể là chế độ ăn và lối sống – mới là thứ quan trọng nhất trong việc xác định nguy cơ mắc ung thư. Mô hình ung thư theo di truyền học đã tập trung một cách thiên cận vào “hạt giống”, tuy nhiên cả hạt giống *lẫn* đất trồng và sự tương tác giữa chúng mới là thứ xác định nguy cơ mắc ung thư.

DỰ ÁN BẢN ĐỒ GEN NGƯỜI VÀ HƠN THẾ NỮA

Mô hình thuyết đột biến soma đã thống trị lĩnh vực nghiên cứu ung thư từ thập niên 1970 đến thập niên 2010 như một kẻ độc tài tàn nhẫn. Những nhà nghiên cứu không tuân theo sự độc đoán của thuyết đột biến soma đã mau chóng bị cho ra rìa. Cuộc chiến chống ung thư trong thời kỳ thống trị của thuyết đột biến

soma đã không đem lại bước tiến gì. Tỷ lệ sống sót của các loại ung thư phổ biến nhất gần như không đổi. Người ta không sống lâu hơn. Tỷ lệ mắc ung thư không hề giảm. Sự bế tắc trong nghiên cứu ung thư rõ ràng là trái ngược với gần như mọi nỗ lực của con người vào cuối thế kỷ XX.

Công nghệ – từ công nghệ sinh học và di truyền học cho đến công nghệ máy tính và bán dẫn – đã tiến bộ ở một tốc độ chưa từng thấy trong lịch sử loài người. Kết nối mạng (Internet, mạng xã hội) đã tiến bộ với tốc độ chóng mặt. Sức mạnh của máy tính gần như đã tăng gấp đôi cứ mỗi 18 tháng. Du hành không gian đã trở thành hiện thực. Trong y học, tỉ lệ tử vong do bệnh tim đã giảm nhanh chóng khi những biến bộ về thuốc, theo dõi, can thiệp và phẫu thuật đã cùng kết hợp để làm giảm gần một nửa tỉ lệ tử vong.

Nhưng còn ung thư? Ung thư là đứa trẻ bất trị. Chúng ta chắc chắn không hề ngó lơ nó. Chắc chắn không phải do thiếu tiền. Việc nghiên cứu ung thư tiêu tốn hàng tỉ đô la mỗi năm; nhân sách của Viện Ung thư Quốc gia dành riêng cho năm 2019 là 5,74 tỉ đô la. Nếu bạn tính cả những khoản từ thiện và những nguồn đầu tư khác, bao gồm cả các công ty dược phẩm, số tiền dành cho các chương trình và nghiên cứu về ung thư có thể vượt quá 20 tỉ đô la mỗi năm. Chúng ta không hề thiếu những nhà nghiên cứu ung thư. Tại thời điểm cuốn sách này được xuất bản lần đầu, PubMed.gov, một phần của Thư viện Y học Quốc gia Hoa Kỳ, đã liệt kê được 3,83 triệu bài viết về ung thư được công bố. *Ba triệu tám trăm ba mươi nghìn* bài viết! Tuy nhiên, bất chấp nhiều năm nỗ lực nghiên cứu cùng với khoản đầu tư tiền bạc và thời gian đáng kể, các loại ung thư phổ biến vào đầu thập niên 2000 vẫn có khả năng gây chết người không khác gì ở năm 1971. Rõ

ràng chúng ta đã thua trong cuộc chiến chống ung thư của Nixon. Không, vấn đề không phải là việc thiếu tiền hay thiếu nhà nghiên cứu. Vấn đề là chúng ta thiếu đi những ý tưởng mới.

Sau một khởi đầu vô cùng tốt đẹp vào đầu thế kỷ XXI, bước tiến trong việc điều trị ung thư đã thực sự chững lại. Loại thuốc nhiệm màu từng hứa hẹn một phương thuốc chữa lành giờ đây ngày càng giống một trường hợp ngoại lệ – nó là phương pháp hữu dụng với một số bệnh nhân nhưng không tác động được gì đến những người còn lại.

Dự án Bản đồ Gen người hoàn thành vào năm 2000 đã vạch ra toàn bộ bản đồ gen người nhưng không thể làm sáng tỏ vấn đề ung thư, vậy nên vào năm 2005, một dự án về gen mới đã được đề xuất. TCGA thậm chí còn có tham vọng lớn hơn Dự án Bản đồ Gen người về mặt quy mô. Thay vì giải trình tự bộ gen của một người duy nhất, dự án này sẽ giải trình tự hàng trăm bộ gen của những bệnh nhân ung thư. Chi phí ước tính cho dự án này là khoảng 1,35 tỉ đô la trong hơn chín năm.¹³ Nhiều nhà nghiên cứu tin rằng TCGA chính là bệ phóng đã được chờ đợi từ lâu để hiểu rõ kẻ thù và đem lợi thế cho y học. Trong khi Dự án Bản đồ Gen người chỉ giải trình tự một bộ gen người duy nhất thì TCGA lại làm việc này với hơn 10.000 bộ gen hoàn chỉnh.

Không phải ai cũng bị thuyết phục rằng TCGA là một ý tưởng tốt để sử dụng hàng tỉ đô la ngân sách nghiên cứu. Dù sao, chúng ta vừa mới hoàn thành một siêu dự án về gen mà không nhận được nhiều lợi ích. Bác sĩ Craig Venter, người vừa mới hoàn thành Dự án Bản đồ Gen người, đã phát biểu: “Chúng ta chuyển một hoặc hai tỉ đô la từ các lĩnh vực nghiên cứu khác trong khi không rõ mình sẽ nhận về câu trả lời như thế nào, hẳn

phải có những cách thức tốt hơn để đưa nghiên cứu ung thư tiến lên phía trước.”¹⁴ Tiên đoán đã chính xác. Nhưng không được lắng nghe.

Các nhà nghiên cứu khác cho rằng chúng ta nên “thắt dây an toàn và sẵn sàng đón nhận những kết quả nghiêm túc nhưng vẫn ‘y như cũ’”.¹⁵ Điểm cốt yếu, không được nhận ra khi đó nằm ở chỗ siêu dự án này chỉ là kết quả cuối cùng và là sự tiếp diễn của một dòng nghiên cứu vô ích, từng giúp chúng ta thắng một vài trận đánh nhỏ trong một cuộc chiến mà rõ ràng chúng ta đang thua cuộc.

Nếu như thuyết đột biến soma không phải là câu trả lời cho chiến thắng trước ung thư, vậy thì việc đổ thêm nhiều tỉ đô la vào một nghiên cứu đi vào ngõ cụt sẽ làm tiêu tốn tài nguyên từ những nghiên cứu có thể hiệu quả khác. Hệ quả của việc trì hoãn các nghiên cứu này có thể sẽ phải tính bằng mạng người. Tuy vậy, thuyết đột biến soma khi đó là học thuyết chủ đạo, và các ý kiến bất đồng thường không được hưởng ứng. Rốt cuộc, dù mô hình dựa trên di truyền học chỉ tìm ra một số ít bí mật của bệnh ung thư, nhưng cộng đồng y khoa và khoa học vẫn tiếp tục đầu tư hàng tỉ đô la vào chiến lược đã thất bại này.

Đó là tình cảnh của chúng ta vào năm 2006, sẵn lòng chi một lượng tiền khổng lồ cho một dự án viễn vông dựa trên thuyết đột biến soma đang dần suy tàn. Vào năm 2009, Atlas Bộ gen Ung thư đã nhận được thêm tài trợ 100 triệu đô la từ Viện Y học Quốc gia (National Institutes of Health – NIH) và thêm 175 triệu đô la nữa từ chính phủ Mỹ. TCGA về sau đã mở rộng thành Liên minh Bản đồ gen Ung thư, bao gồm 16 quốc gia, hơn 150 nhà nghiên cứu và hàng chục viện nghiên cứu ở khắp Bắc Mỹ.

Tới năm 2018, kết quả của TCGA và một nỗ lực nghiên cứu tiếp nối là Atlas Ung thư Tổng quát (PanCancer Atlas)¹⁶ đã được công bố là hoàn thành. Một bản phân tích chi tiết về bộ gen của hơn 10.000 khối u của 33 loại ung thư khác nhau đã được thực hiện thành công. Toàn bộ mã di truyền đối với hầu hết các loại ung thư ảnh hưởng đến nhân loại giờ đây đã được biết đến.

Người ta không mấy hào hứng về tuyên bố này và rất ít người ngoài cộng đồng nghiên cứu ung thư được biết về nó. Công bằng mà nói, ngay *trong* cộng đồng nghiên cứu ung thư cũng có rất ít người quan tâm. Không hề có bản tin hàng đầu nào được đăng trên *New York Times*. Không hề có câu chuyện trang nhất nào trên *Time*. Sự việc như thể đưa con người lên Sao Hỏa nhưng không ai để ý. Chuyện gì đã xảy ra? Siêu dự án TCGA, giống như Dự án Bản đồ Gen người, đã không thể đem lại nhiều thông tin hữu ích về ung thư, và tệ hơn nữa, nó không mang đến phương pháp điều trị hữu ích nào.

Thuyết đột biến soma dường như đã rất hoàn hảo vào lúc đầu. Điều gì đã khiến nó ra nông nổi này? Vấn đề không phải là chúng ta không tìm được các đột biến gen. Vấn đề là chúng ta đã tìm thấy quá nhiều sự đột biến – thực sự quá nhiều.

CHIẾC GIƯỜNG PROCRUSTES

Trong thần thoại Hy Lạp cổ đại, Procrustes là con trai của thần biển cả Poseidon. Hắn mời người đi đường tá túc qua đêm ở nhà mình. Khi dẫn họ đến giường ngủ, nếu khách quá cao, hắn sẽ chặt bớt chân tay họ cho đến khi vừa như in với chiếc giường. Nếu họ quá thấp, hắn sẽ kéo giãn họ, cũng cho đến khi vừa như in với chiếc giường. Nhà tư tưởng đương đại kiêm triết

gia Nassim Nicholas Taleb thường sử dụng câu chuyện về chiếc giường Procrustes này để mô tả việc sự thật thường bị bóp méo cho phù hợp với một câu chuyện nhất định. Thuyết đột biến soma về ung thư được khắp nơi đồng tình, thậm chí thường có phần mù quáng, và nó cũng cần đến một chiếc giường Procrustes để trở nên phù hợp với sự thật.

Thuyết đột biến soma coi ung thư là căn bệnh của những đột biến gen tích lũy ngẫu nhiên. Nhưng bao nhiêu là đủ? Như chúng ta đã nhận thấy, một số loại ung thư chỉ cần được một loại đột biến duy nhất phát động; nhưng đối với hầu hết các loại ung thư phổ biến, ý tưởng này là quá đơn giản. Để khiến thực tế này khít với chiếc giường Procrustes có sẵn, các nhà nghiên cứu ung thư đã đề ra “giả thuyết hai đột biến”. Thay vì chỉ một loại đột biến duy nhất, cần có sự kết hợp của hai loại đột biến để sinh ra ung thư. Khi người ta cho rằng điều này cũng là quá đơn giản, thuyết đột biến soma đã được mở rộng thành ba hoặc bốn loại đột biến kết hợp với nhau để gây ra sự tăng trưởng quá mức và các đặc điểm cần thiết khác để biến một tế bào trở thành ung thư. Mỗi đột biến tích tụ lại sẽ khiến một tế bào bình thường ngày càng gần hơn với việc trở thành ung thư. Vì vậy, câu hỏi thực sự giờ đây đã trở thành: Bao nhiêu đột biến gen là cần thiết cho sự biến đổi thành ung thư? Hai? Ba? Bốn?

Vào năm 2006, đã xuất hiện những dấu hiệu đáng lo ngại rằng các đột biến ung thư phức tạp hơn tưởng tượng ban đầu. Phức tạp hơn rất nhiều. Nhà nghiên cứu ung thư Bert Vogelstein tại Johns Hopkins đã tìm thấy 189 gen bị đột biến đáng kể ở hai trong số các loại ung thư khối rắn phổ biến nhất là ung thư vú và ung thư đại tràng. Không chỉ có hai, ba hoặc bốn đột biến gen mà có tới *hàng trăm*. Tệ hơn nữa, những đột biến gen ở mỗi ca

ung thư lại khác nhau hoàn toàn. Trung bình mỗi khối u có chứa khoảng 11 đột biến. Ví dụ, trong khi ca ung thư vú thứ nhất có 11 đột biến gen thì ca ung thư vú thứ hai lại có 11 đột biến *khác hoàn toàn*. Hai ca ung thư vú giống hệt nhau về mặt lâm sàng có thể khác biệt hoàn toàn về mặt di truyền học.¹⁷

Những phát hiện này trái ngược hẳn với niềm hi vọng được nhiễm sắc thể Philadelphia mang đến, trong đó mỗi loại ung thư nhất định sẽ có chung một sự đột biến. Nếu chúng ta chọn ra 100 ca CML, gần như tất cả sẽ mang dấu vết của cùng nhiễm sắc thể Philadelphia. Tuy nhiên, đối với hầu hết các loại ung thư phổ biến thì 100 ca bệnh ngẫu nhiên sẽ có 100 tập hợp biến đổi gen khác nhau hoàn toàn.

Hóa ra là các loại ung thư phổ biến phức tạp hơn *rất nhiều* so với những gì người ta nghiên cứu trước đây. Chúng không chỉ có nhiều đột biến hơn mà các đột biến ở mỗi người lại khác nhau. Có nghĩa là một loại thuốc hiệu quả với bệnh ung thư đại tràng ở người A chưa chắc đã hiệu quả với người B. Việc sử dụng nguyên lý “thuốc cá nhân hóa, có mục tiêu cụ thể” giống như imatinib sẽ đòi hỏi 10 đến 20 loại thuốc “thông minh” cho bất kỳ bệnh nhân nào. Những sự kết hợp đột biến trên thực tế là vô hạn.

Khi đợt dữ liệu đầu tiên từ TCGA bắt đầu được đưa ra, người ta bắt đầu mơ hồ cảm nhận được quy mô của thách thức trước mặt. Thay vì chỉ một vài đột biến, hầu hết các loại ung thư có từ 50 đến 80 đột biến. Một mớ di truyền hỗn loạn.

Tới năm 2005, các nhà nghiên cứu đã xác định *mười triệu* loại đột biến khác nhau. Mười triệu.¹⁸ Các đột biến này không chỉ khác nhau ở mỗi bệnh nhân mà còn khác nhau ở trong chính một khối u, ở cùng một bệnh nhân! Vấn đề không phải là người ta

không thể tìm thấy bất kỳ sự đột biến gen nào. Hoàn toàn ngược lại. Có quá nhiều sự đột biến. Không phải là họ đang mò kim đáy bể. Họ đã cố gắng mò một cây kim cụ thể trong một biển kim, một phương pháp nghiên cứu vất vả hơn nhiều.

Thuyết đột biến soma cần nhiều hơn nữa những sửa đổi theo kiểu Procrustes. Nhiều đột biến riêng lẻ đã được gộp vào các “lộ trình” đột biến. Các đột biến được coi là quan trọng đối với sự hình thành ung thư được gọi là các đột biến “tài xế”. Các đột biến mà người ta cho rằng không có ảnh hưởng gì được gọi là các đột biến “hành khách”. Loại đột biến sau đột nhiên không còn đáng kể nữa. Các nhà nghiên cứu khác tìm cách chia các loại đột biến ra thành “ngọn núi” và “ngọn đồi”. Ngọn núi bao gồm những đột biến xuất hiện trong phần lớn các ca ung thư cùng loại. Ngọn đồi là những đột biến chỉ xuất hiện ở một phần nhỏ các ca ung thư. Các nhà nghiên cứu đã cố gắng trong tuyệt vọng để hợp lý hóa việc xác định được một số lượng đột biến gen quá lớn.

Ngay cả với những nỗ lực kiểu Procrustes này, các nghiên cứu đã ước tính rằng mỗi ca ung thư vú hoặc ung thư đại tràng vẫn cần đến khoảng 13 đột biến tài xế.¹⁹ Ung thư tụy di căn cần đến 49 đột biến.²⁰ Vào năm 2013, Bert Vogelstein đã ước tính rằng có hơn 140 đột biến gen có khả năng khiến ung thư phát triển và mỗi đột biến tài xế sẽ chỉ làm tăng ưu thế phát triển có chọn lọc của một tế bào lên 0,4%²¹. Một đột biến gen duy nhất không có khả năng phát động ung thư. Hầu hết các ca ung thư có tới hàng chục loại đột biến và mỗi đột biến này chỉ đóng góp một phần rất nhỏ vào sự phát triển ung thư. Một bản phân tích gần đây vào năm 2015 trên hơn 2.000 mẫu ung thư vú đã phát hiện ra hơn 40 đột biến ở các gen tài xế.²²

Các loại ung thư khác nhau có mức độ đột biến khác nhau. Một số loại ung thư có tới hàng trăm đột biến, trong khi một số loại ung thư gần như không có đột biến nào. Một nghiên cứu về 210 ca ung thư ở người đã phát hiện ra hơn 1.000 loại đột biến khác nhau. Tuy nhiên, có tới 73 ca ung thư gần như không có loại đột biến nào có thể xác định được! Đây rõ ràng là một vấn đề đối với một lý thuyết vốn cho rằng đột biến là yếu tố phát động ung thư. Nếu như đột biến gây ung thư, vậy thì tại sao 35% số ca ung thư trong nghiên cứu này lại không có bất kỳ đột biến nào? Có tới 120 loại đột biến tài xế khác nhau đã được xác định.²³ Ung thư phổi và ung thư hắc tố da có chứa gần 200 đột biến ở mỗi khối u, ung thư vú có gần 50 đột biến còn bệnh bạch cầu cấp tính thì có gần 10 đột biến.²⁴

Một vấn đề lớn khác của thuyết đột biến soma là ý tưởng rằng mọi tế bào ung thư đều được nhân bản từ một tế bào ung thư gốc. Toàn bộ các tế bào ung thư ở một bệnh nhân cụ thể đáng lẽ phải là bản sao di truyền của tế bào gốc, tuy nhiên điều này rõ ràng không phải sự thật. Trong cùng một bệnh nhân, khối u di căn có sự khác biệt về mặt di truyền so với khối u gốc. Một vị trí di căn có thể có từ 20 điểm khác biệt di truyền trở lên so với các vị trí di căn khác.²⁵ Mức độ khác biệt về mặt di truyền này là một điều hoàn toàn bất ngờ. Ngay cả trong cùng một khối u, các tế bào cũng chứa các loại đột biến khác nhau. Các ca ung thư có sự khác biệt về đột biến gen theo những cách thức sau:

- Các loại ung thư khác nhau có đột biến khác nhau.
- Cùng một loại ung thư, ở những bệnh nhân khác nhau, có đột biến khác nhau.
- Ung thư nguyên phát và di căn, của cùng một loại ung thư, ở cùng một bệnh nhân, có đột biến khác nhau.

- Các vị trí di căn khác nhau, của cùng một loại ung thư, ở cùng một bệnh nhân, có đột biến khác nhau.
- Các tế bào trong cùng một khối u, của cùng một loại ung thư, ở cùng một bệnh nhân, có đột biến khác nhau.

Sự thật khó chấp nhận này đã trở thành thứ mà cộng đồng nghiên cứu không thể chối bỏ: Số điểm khác biệt về mặt di truyền của ung thư lớn hơn rất nhiều so với số điểm tương đồng. Nhiệm vụ tìm kiếm các kiểu đột biến gen của ung thư đã *quá* thành công.²⁶ Ung thư là mớ hỗn độn khó hiểu của những sự dị thường về gen gần như không liên quan gì đến nhau. Đột biến gen xuất hiện ở khắp nơi và cũng có thể không ở nơi nào. Một số loại ung thư có tới hàng trăm đột biến và nhiều loại khác gần như không có gì. Tỷ lệ đột biến cần thiết để hình thành ung thư là cao hơn nhiều so với tỷ lệ đột biến mà chúng ta biết ở tế bào của người. Các tế bào bình thường không thể đột biến ở mức đủ để gây ung thư. Những vết rạn nứt đã hình thành trong mô hình dựa trên di truyền học và đột biến đã xâm lấn nó như cỏ dại.

VẤN ĐỀ MẪU SỐ

Tới thập niên 2000, hàng trăm loại gen có khả năng gây ung thư đã được xác định. Các nhà nghiên cứu nhìn đâu cũng thấy ngày càng nhiều hơn những gen sinh ung thư và gen ức chế khối u. Người ta cho rằng một đột biến duy nhất ở bất kỳ gen kiểm soát tăng trưởng bình thường nào cũng có khả năng gây ung thư. Vậy tại sao không phải tất cả mọi người đều bị ung thư?

Có một vấn đề phổ biến trong nghiên cứu khảo sát, gọi là vấn đề mẫu số. Giả sử rằng chúng ta đang phân tích 100 tuyển thủ bóng chày xuất sắc thì phát hiện ra rằng tất cả bọn họ đều có một lá gan. Chúng ta có thể kết luận rằng việc có một lá gan sẽ khiến cho bạn trở thành một tuyển thủ bóng chày xuất sắc. Tuy nhiên, đây là một sai lầm về mặt logic, bởi vì nhiều người có lá gan nhưng lại *không phải* là một tuyển thủ bóng chày tuyệt vời. Đó là vấn đề mẫu số. Trong toàn bộ những người có lá gan, bao nhiêu người trong số đó là một cầu thủ bóng chày xuất sắc và bao nhiêu người không được như vậy?

Nếu chúng ta xem xét 100 mẫu ung thư và phát hiện ra rằng cả 100 đều có đột biến gen, chúng ta có thể kết luận rằng việc có đột biến gen là điểm mấu chốt để hình thành ung thư. Tuy nhiên,

kết luận đó vẫn không được đảm bảo về mặt logic bởi vì chúng ta vẫn thiếu đi một phần thông tin quan trọng: mẫu số. Nếu có 100 mẫu mô *không ung thư* cũng chứa đột biến gen thì tầm quan trọng của đột biến gen trong sự hình thành ung thư sẽ giảm xuống. Để đánh giá tầm quan trọng của đột biến gen đối với ung thư, chúng ta cần phải so sánh những điều sau. Nếu không biết về mẫu số, chúng ta không thể biết được tầm quan trọng của đột biến gen. Có bao nhiêu tế bào có đột biến gen nhưng không phải là ung thư? Con số này hóa ra khá cao. Có tới 4% ADN của một tế bào có thể chứa đột biến và tế bào đó vẫn bình thường về hình dạng và chức năng. Đây là mức dung sai thực sự cao.¹ Nếu chúng ta ước tính rằng có 25.000 gen trong cơ thể người, vậy thì bạn có thể có khoảng 1.000 đột biến gen mà không bị ung thư.

Đột biến gen ở mô ung thư

Đột biến gen ở mô không ung thư

Đúng là bệnh nhân ung thư có rất nhiều đột biến nhưng những người không bị ung thư cũng vậy. Một số người khỏe mạnh thậm chí còn có *các đột biến gen giống hệt* những người bị ung thư. Một bản phân tích chi tiết vào năm 2012 về 31.717 ca ung thư đã kết luận rằng “phần lớn, nếu không muốn nói là tất cả, những bất thường được quan sát thấy ở các đoàn hệ mắc ung thư cũng có thể được thấy ở những người không bị ung thư.”² Những khám phá này đã có thấy một vấn đề thực sự với mô hình thuyết đột biến soma. Atlas Bộ gen Ung thư đã xác định rõ nhiều loại đột biến, tuy nhiên câu hỏi quan trọng *chưa* được đặt ra là: Bao nhiêu tế bào bình thường có những đột biến giống hệt trong các lộ trình ung thư nhưng lại *không* phát triển thành ung thư? Thuyết đột biến soma dự đoán rằng các tế bào bình thường sẽ có rất ít hoặc

không có đột biến đáng kể nào. Dự đoán đó sai hoàn toàn. Gần đây, việc giải trình tự gen của phần da bỏ đi (hoàn toàn không bị ung thư) sau khi phẫu thuật thẩm mỹ đã mang lại những kết quả đáng kinh ngạc. Gần một trên bốn mẫu có chứa các đột biến được biết là có liên quan đến ung thư – vậy nhưng ung thư lại không hề hiện diện.³

Ngoài ra, trình tự gen của mô thực quản từ những người hiến tạng không có tiền sử ung thư cũng đã mang lại thêm những kết quả đáng kinh ngạc. Mỗi tế bào bình thường *khỏe mạnh*, không có dấu hiệu bệnh tật hay ung thư ở những người trong độ tuổi đôi mươi chứa ít nhất vài trăm đột biến, và con số này sẽ tăng lên đến hơn 2.000 đột biến trong mỗi tế bào vào cuối đời.⁴ Ví dụ, gen sinh ung thư *NOTCH1* được xem như là đột biến tài xế chính gây ung thư thực quản – hiện diện trong khoảng 10% số ca ung thư này – cũng được tìm thấy trong tối đa 80% tổng số tế bào thực quản ở những người không bị ung thư. Tám mươi phần trăm! Trong mẫu lấy từ những người thuộc độ tuổi trung niên trở lên, người ta đã phát hiện ra 2.055 đột biến chỉ tính riêng ở gen sinh ung thư này – tuy vậy không có đột biến nào phát triển thành ung thư. Nói cách khác, hạt giống vẫn ở đó nhưng không phát triển thành ung thư.

Bằng chứng này chỉ ra một sự thật đơn giản nhưng đáng kinh ngạc: Giả thuyết rằng phần lớn các ca mắc ung thư bắt nguồn từ một đột biến duy nhất ở một gen sinh ung thư hoặc gen ức chế khối u là quá sơ sài. Thuyết đột biến soma đã bỏ qua vấn đề mẫu số. Tuy nhiên, vẫn còn một vấn đề khác nữa. Đột biến gen chỉ là nguyên nhân gần chứ không phải là nguyên nhân gốc rễ gây ung thư.

NGUYÊN NHÂN GẦN VÀ NGUYÊN NHÂN GỐC RỄ

Đối với bất kỳ căn bệnh nào, việc hiểu được nguyên nhân gốc rễ là nền tảng cho mọi phương pháp điều trị hợp lý. Xen giữa nguyên nhân gốc rễ và kết quả sau cùng là rất nhiều bước trung gian được gọi là các nguyên nhân gần; chúng thường được coi là hiển nhiên. Nguyên nhân gốc rễ của bệnh là thứ chúng ta nhìn chung coi là nguyên nhân “thực sự” và thường chỉ có thể được xác định bằng tư duy thấu đáo.

Ví dụ, chứng suy gan là do sẹo dạng xơ, hay còn gọi là xơ gan, gây ra. Thông tin này đúng nhưng không mấy hữu ích. Thay vào đó, chúng ta muốn biết thứ gì gây *xơ gan*. Nếu biết rằng xơ gan do virus viêm gan C gây ra, bạn có thể kê một loại thuốc kháng virus để điều trị căn bệnh. Nếu biết rằng xơ gan là do rượu gây ra, bạn có thể khuyên bệnh nhân không nên uống rượu. Chứng suy gan là do xơ gan gây ra, chính xác, nhưng xơ gan chỉ là nguyên nhân gần. Việc điều trị thành công phụ thuộc vào việc bạn có biết nguyên nhân gốc rễ hay không (xem biểu đồ 8.1).

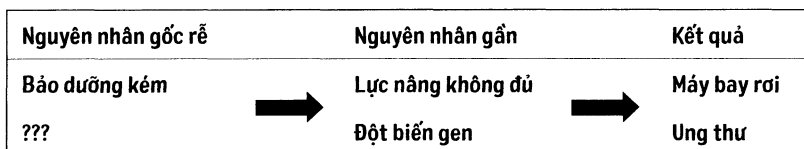


Biểu đồ 8.1

Cách tiếp cận này có thể áp dụng cho hầu hết mọi vấn đề, chứ không chỉ trong y học. Ví dụ, máy bay sẽ rơi khi trọng lực vượt quá lực nâng. Bạn có thể kết luận từ phân tích đơn giản này rằng điểm mấu chốt để ngăn không cho máy bay rơi là gia tăng lực nâng nhờ cặp cánh lớn hơn hoặc giảm trọng lực bằng cách hạ trọng lượng. Cả hai giải pháp trên gần như vô dụng bởi vì chúng chỉ là những nguyên nhân gần chứ không phải nguyên nhân gốc rễ.

Để hiểu được vấn đề, bạn phải tư duy logic thấu đáo hơn. *Tại sao* trọng lực lại vượt quá lực nâng? Chúng ta có thể phân loại tất cả các bộ phận máy bay bị trục trặc và đưa ra lý do: vết nứt ở cánh, vết nứt ở đuôi, hỏng động cơ, hỏng điện. Đó là *cách* máy bay rơi (nguyên nhân gần) nhưng chúng vẫn không giải đáp được câu hỏi *tại sao*. Tại sao tất cả những vấn đề này lại xảy ra? Nguyên nhân gốc rễ thực ra có thể là bảo dưỡng kém, đào tạo phi công kém, thời tiết khắc nghiệt hoặc các nguyên nhân gốc rễ khác.

Một giải pháp nhắm đến nguyên nhân gốc rễ như cải thiện các khâu bảo dưỡng máy bay, đào tạo phi công hay dự báo thời tiết sẽ có hiệu quả cao. Các giải pháp như cập cánh lớn hơn, trọng lượng giảm hay động cơ lớn hơn thì không. Việc phân tích nguyên nhân thấu đáo hơn sẽ đem đến những giải pháp hiệu quả. Việc điều trị nguyên nhân gốc rễ thường sẽ thành công còn điều trị nguyên nhân gần thì không (xem biểu đồ 8.2). Điều này áp dụng ra sao đối với ung thư? Đột biến gen chỉ là nguyên nhân gần của ung thư. Thứ gì đã khiến cho những đột biến ấy xảy ra?



Biểu đồ 8.2

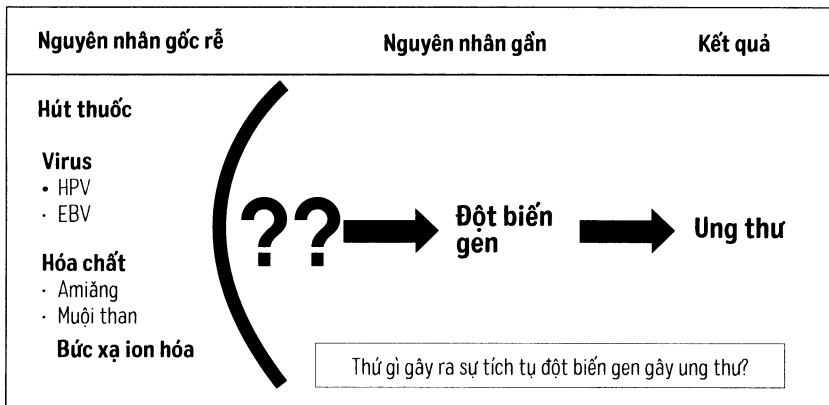
Trong nghiên cứu ung thư, chúng ta tiêu tốn nguồn lực khổng lồ để phân loại hàng nghìn kiểu đột biến khác nhau. Ví dụ, ung thư phổi có đột biến ở các gen sinh ung thư *AKT1*, *ALK*, *BFAF*, *EGFR*, *HER2*, *KRAS* và *NRAS*. Đó là cách ung thư hình thành nhưng không phải lý do. Chúng đều chỉ là nguyên nhân gần chứ không phải nguyên nhân gốc rễ. Nếu tôi hỏi bạn: “Thứ gì gây ung thư

phổi?” Bạn sẽ trả lời “ung thư phổi do đột biến gen *AKT1* gây ra” hay “ung thư phổi do hút thuốc lá gây ra”? Thậm chí việc hút thuốc lá gây đột biến gen gì cũng sẽ không mấy quan trọng nếu chúng ta biết được nguyên nhân gốc rễ. Tôi có thể cứu sống nhiều sinh mạng hơn khi biết hút thuốc lá gây ung thư, thay vì biết hết các loại đột biến ở ung thư phổi. Cai thuốc lá là một trong những biện pháp phòng chống ung thư thành công nhất chúng ta từng thực hiện.

Một khi chúng ta đã xác định được phơi nhiễm thông qua nghề nghiệp là nguyên nhân gốc rễ của ung thư (chẳng hạn như muội than, amiăng), việc phòng ngừa sẽ làm giảm đáng kể nguy cơ. Một khi chúng ta đã xác định được nguyên nhân gây ung thư là virus và bệnh truyền nhiễm thì việc phòng ngừa (chẳng hạn như tiêm phòng viêm gan B hay HPV, cải thiện vệ sinh) sẽ làm giảm nguy cơ. Tuy nhiên, chúng ta phải tìm ra được nguyên nhân gốc rễ chứ không phải là những đột biến gen cụ thể của ung thư gan, ung thư cổ tử cung hay ung thư dạ dày. Trong hầu hết các bệnh ở người, điều trị nguyên nhân gốc rễ, chứ không phải nguyên nhân gần, mới là chìa khóa dẫn đến thành công.

Không còn nghi ngờ gì về việc ung thư chứa nhiều đột biến. Chúng ta đã mất nhiều thập niên để ghi nhận chúng. Nhưng *tại sao* ung thư lại hình thành các đột biến này? Động lực đằng sau các đột biến này là gì? Mô ung thư 2.0 cho rằng các đột biến này được tích tụ một cách hoàn toàn tình cờ (xem biểu đồ 8.3). Những nguyên nhân gốc rễ đã biết của ung thư (hóa chất, bức xạ và virus) làm tăng tỉ lệ đột biến, khiến cho một số đột biến tập hợp ngẫu nhiên thành ung thư. Một lần nữa, sự việc giống như khi vô số con khỉ đập ngẫu nhiên những phím của vô số chiếc máy đánh chữ và sau cùng tạo thành tác phẩm *Chiến tranh và hòa bình*.

Đây là một trong những thiếu sót chết người của thuyết đột biến soma. Các đột biến có tích lũy *nhưng tần suất chúng xảy ra không hề ngẫu nhiên*. Do hàng trăm đột biến phải kết hợp chặt chẽ với nhau mới có thể tạo thành ung thư nên dường như những đột biến này đều có mục đích và sự phối hợp.



Biểu đồ 8.3

Các tế bào giống như những chiếc đồng hồ được tinh chỉnh. Mọi bộ phận đều có mục đích. Việc loại bỏ ngẫu nhiên một chiếc ốc vít sẽ khó lòng khiến đồng hồ chạy tốt hơn. Thay vào đó, trục trặc là điều dễ xuất hiện. Trong một tế bào, một đột biến ngẫu nhiên nhiều khả năng sẽ gây hại hay thậm chí dẫn đến cái chết. Như vậy, khả năng tập hợp một cách tình cờ 200 đột biến ngẫu nhiên không giết chết tế bào, mà thay vào đó còn ban cho nó những năng lực mới mạnh mẽ, có khi còn thấp hơn khả năng trùng xổ số.

Tỉ lệ đột biến gen trong dân số là rất thấp và thấp hơn nhiều so với tỉ lệ cần thiết để dẫn đến nhiều loại ung thư. Quá trình tập hợp ngẫu nhiên từ 50 đến 200 đột biến gen thành một thể nhất quán là một việc cực kỳ phức tạp – đáng lẽ ung thư phải là

một bệnh vô cùng hiếm gặp. Tuy nhiên, ung thư lại không hiếm đến vậy. Thay vào đó, nó rất phổ biến và là nguyên nhân gây chết người nhiều thứ hai ở Mỹ. Khoảng 50% dân số sẽ gặp phải u đại tràng (tổn thương tiền ung thư) ở độ tuổi 80.⁵ Khoảng 80% đàn ông trên 90 tuổi sẽ có dấu hiệu của ung thư tuyến tiền liệt.⁶ Người ta ước tính rằng cứ chín phụ nữ thì sẽ có một người có nguy cơ trọn đời mắc ung thư vú.

Còn một thiếu sót chết người nữa ở thuyết đột biến soma. Nếu như tất cả đột biến ung thư tích tụ ngẫu nhiên, vậy thì tại sao toàn bộ các ca ung thư lại có *chung* nhiều dấu hiệu đến vậy? Để trở thành ung thư, các tế bào phải có được một số khả năng mới đặc biệt. Chúng ta đã thảo luận về bốn dấu hiệu của ung thư: Nó tăng trưởng, trở nên bất tử, di chuyển xung quanh và sử dụng hiệu ứng Warburg. Làm thế nào mọi tế bào ung thư từ trước đến nay có thể phát triển ngẫu nhiên tất cả các năng lực kỳ diệu này từ con số không? Làm sao 200 loại đột biến ngẫu nhiên khác nhau vẫn đem lại kết quả cuối cùng giống nhau? Nếu những con khỉ gõ phím tạo ra được 100 bản *Chiến tranh và hòa bình* mà không phải tiểu thuyết kinh điển nào khác, vậy thì điều đó không phải là ngẫu nhiên. Những con khỉ ấy đã *tìm cách* đánh ra cuốn *Chiến tranh và hòa bình*. Các tế bào đã *tìm cách* phát triển thành ung thư.

Nếu một hãng hàng không gặp phải hàng trăm vụ rơi máy bay mỗi năm, trong khi các hãng khác không bị, vậy thì điều đó không có gì là ngẫu nhiên hết. Amiăng gây tổn thương ADN, đột biến gen và một loại ung thư có tên là u trung biểu mô chứ không phải là ung thư vú hay ung thư đại tràng. Gần như không có thứ gì khác trên đời này có thể gây u trung biểu mô. Vì vậy, tổn thương về gen mà amiăng gây ra rõ ràng không phải là ngẫu nhiên.

Các dấu hiệu ung thư này đã được chọn lọc cẩn thận. Một thứ gì đó đang thúc đẩy sự đột biến của các gen sinh ung thư và các gen ức chế khối u theo hướng tăng trưởng, di chuyển, bất tử và hiệu ứng Warburg. Bước nhảy vọt lớn tiếp theo trong mô hình ung thư sẽ là hiểu được thứ gì phát động những thay đổi này.

GIẢN LƯỢC ĐẾN MỨC LỖ BỊCH

Thuyết đột biến soma thật đơn giản, đây thuyết phục, nhà nhận và hầu như không chính xác. Vào năm 2002, hai nhà nghiên cứu ung thư Hahn và Weinberg đã công bố một bài viết trên tạp chí *New England Journal of Medicine* khi quan sát thấy rằng: “Quá trình nghiên cứu thực tế về cơ sở phân tử của ung thư hầu như chỉ gây thất vọng. Thay vì tìm ra một số ít nhân tố quyết định về mặt di truyền và sinh hóa bên trong các tế bào ung thư ở người, những phân tích ở mức độ phân tử lại tìm ra một loạt các nhân tố phức tạp quá mức.”⁷ Mô hình ung thư tiếp theo cần giúp hiểu rõ các nhân tố này.

Thử thách cao nhất cho mức độ hữu dụng của một mô hình ung thư là phát triển các phương pháp điều trị mang tính cách mạng. Ban đầu, thuyết đột biến soma vô cùng hứa hẹn, đem lại các loại thuốc đáng chú ý là imatinib và trastuzumab, tuy nhiên các đột phá này đã được chứng minh là ngoại lệ. Kể từ đó, các phương pháp điều trị thành công bắt nguồn từ mô hình ung thư dựa trên di truyền học đã gần như bị chững lại; chỉ có năm loại thuốc nhắm vào gen là thực sự có ích. Tôi cho rằng chúng ta đều có thể nhất trí rằng việc chỉ tạo ra được năm loại thuốc sau 50 năm nghiên cứu di truyền học khó có thể được coi là một thắng lợi trong cuộc chiến chống ung thư.

Có một vấn đề khác với việc phát triển các loại thuốc điều trị ung thư nhắm vào gen: Sự kháng thuốc. Nếu loại gen được nhắm vào liên tục thay đổi thì làm sao ta có thể phát triển một liệu pháp hiệu quả? Ngay khi ta nhắm vào một lộ trình, ung thư sẽ tìm một lộ trình khác để tránh né. Ung thư có thể kích hoạt các loại gen khác để tránh khỏi bất kỳ lộ trình nào chúng ta đang cố chặn lại. Chúng ta đã tấn công vào điểm mạnh của ung thư chứ không phải điểm yếu của nó. Ung thư thường chứa hàng trăm loại đột biến. Việc chỉ chặn một loại đột biến sẽ không thành công trong việc kìm hãm tăng trưởng bởi vì có tới ít nhất 99 loại đột biến khác. Ung thư có thể đột biến để tránh né bất cứ thứ gì chúng ta dùng để ngáng đường nó, bởi vì đó là điều mà ung thư làm tốt hơn cả.

Đột biến gen có thể giải thích *cơ chế* của việc ung thư liên tục tăng trưởng, nhưng nó không trả lời được câu hỏi cơ bản rằng *tại sao* các gen này lại đột biến. Thuyết đột biến soma thất bại vì nó chỉ nhìn vào bên trong, vào gen của chúng ta, thay vì nhìn ra bên ngoài, về phía môi trường. Tuy nhiên, rõ ràng nhiều yếu tố môi trường khác nhau có tác động đến nguy cơ mắc ung thư. Hạt giống quan trọng, nhưng đất trồng lại quan trọng hơn.

Mô hình ung thư 2.0 coi ung thư như một trò xổ số di truyền học, nhưng ung thư không chỉ đơn thuần là một sự xui xẻo. Hầu hết nguy cơ mắc ung thư đã biết đều đến từ môi trường chứ không phải là từ gen. Đó là khói thuốc lá, bức xạ, nhiễm trùng. Đó còn là mặt trận lớn cuối cùng của lĩnh vực ung thư, một mặt trận chưa được khám phá nhiều: chế độ ăn. Tin tốt là các tác nhân này hầu hết đều trong tầm kiểm soát của chúng ta.

Thuyết đột biến soma là ví dụ điển hình của việc không nhìn thấy toàn bộ khu rừng vì có quá nhiều cây. Khi bạn đứng ngay

trong khu rừng, mọi chuyện dường như không mấy đặc biệt. Bên này là cây. Bên kia cũng là cây. Và kia nữa vẫn là cây. Có gì to tát đâu? Nhưng nếu nhìn ngắm một khu rừng quốc gia như Yosemite từ trên trục thẳng, bạn có thể được chiêm ngưỡng vẻ đẹp tuyệt vời của nó.

Hãy xem xét một trường hợp tương tự. Bạn đang nghiên cứu về ý nghĩa của Tuyên ngôn Độc lập, vậy nên bạn soi kỹ từng chữ, cũng giống khi các nhà nghiên cứu ung thư soi kỹ từng đột biến gen. Bạn tạo ra một “Atlas chữ cái hoàn chỉnh”, cũng giống như việc các nhà nghiên cứu ung thư tạo ra Atlas Bộ gen Ung thư. Các chữ cái *A*, *E* và *T* xuất hiện vài trăm lần (theo giả thuyết) nhưng *Z* và *X* hầu như không xuất hiện. Nỗ lực mệt mỏi này có giúp bạn hiểu được vai trò của một nước Mỹ độc lập trong lịch sử thế giới không? Không hề.

Trong khoa học, điều này được gọi là “giảm lược đến mức lỗ bịch”. Giảm lược một vấn đề xuống còn những thành phần nhỏ nhất cũng có nghĩa là sẽ bỏ lỡ bức tranh toàn cảnh. Bạn không thể hiểu được giờ cao điểm bằng cách miệt mài phân loại cách mỗi tài xế nhấn phanh và đạp ga. Đúng là sự kết hợp giữa hành động tăng và giảm tốc của mỗi cá nhân sẽ gây ra tắc đường. Nhưng việc biết chi tiết đến mức này không có ích gì. Đó không phải là những hành động ngẫu nhiên. *Tại sao* các tài xế kia lại nhấn phanh và đạp ga?

Tương tự, bạn không thể hiểu được ung thư bằng cách miệt mài phân loại hàng nghìn đột biến ở các loại gen ức chế khối u (chân phanh) và gen sinh ung thư (chân ga). Đúng là những đột biến kết hợp cùng nhau gây ung thư. Nhưng việc biết chi tiết đến mức này thường không có ích gì.

Với thuyết đột biến soma, chúng ta đã xem xét quá kỹ vấn đề ung thư – xuống đến tận cấu trúc di truyền của nó – và chỉ thấy những điều vô nghĩa. Chúng ta đã tìm ra hàng nghìn đột biến khác nhau trong số hàng trăm gen sinh ung thư và gen ức chế khối u, nhưng điều đó không giúp tạo nên một câu chuyện hoàn chỉnh. Mỗi đột biến chỉ mô tả một mảnh ghép nhỏ xíu của bức tranh toàn cảnh, và nỗ lực không ngừng nghỉ nhằm phân loại các đột biến mới sẽ làm cạn kiệt sức lực dành cho các lĩnh vực nghiên cứu ung thư khác.

Khăng khăng cho rằng ung thư là căn bệnh của tập hợp các đột biến gen cũng giống như việc nhất quyết khẳng định Tuyên ngôn Độc lập là một tập hợp các chữ cái. Điều đó không sai, nhưng rồi sao? Làm sao nhờ đó mà chúng ta hiểu được ung thư?

KẾT LUẬN

Thuyết đột biến soma đã giúp chúng ta hiểu thêm về ung thư nhưng lại không theo cách mong đợi. Thay vì giải trình tự các thành phần của gen, nó lại khám phá ra một lượng lớn đột biến gen lộn xộn có liên quan. Một ca ung thư đại trực tràng có chứa khoảng 100 đột biến gen riêng biệt và các kiểu đột biến ở mỗi bệnh nhân lại rất khác nhau.⁸ Các nghiên cứu khác ước tính rằng có tới 11.000 đột biến ở bệnh ung thư đại trực tràng.⁹ Thuyết đột biến soma đã tìm cách điều chỉnh theo những phát hiện bất ngờ này bằng cách bổ sung thêm một loạt những thay đổi theo tình thế. Đột biến “tài xế” quan trọng, còn đột biến “hành khách” thì không. Không phải chỉ có một bản sao di truyền duy nhất, mà những thay đổi sẽ tiến hóa theo thời gian. Cứ thế tiếp diễn mãi. Với mỗi lần chỉnh sửa, sự phức tạp của thuyết đột biến soma lại tăng thêm, cho đến khi nó không còn là một học thuyết

đơn giản, nhả nhận nữa. Thay vào đó, nó có thêm nhiều điểm bổ sung khó hiểu, chấp vá.

Cuối cùng, toàn bộ thuyết đột biến soma đã sụp đổ dưới sức nặng của những thay đổi này. Nó không thể biến đổi thêm cho phù hợp với những sự thật đã biết về ung thư. Tệ hơn nữa, nó không thể đem lại nhiều hơn chỉ một số ít phương pháp điều trị hiệu quả. Trong khi đó, điều trị ung thư đã thụt lùi rất xa so với hầu hết các lĩnh vực y học khác và bệnh nhân vẫn tiếp tục chết đi. Đã đến lúc bỏ lại chiếc giường Procrustes sau lưng.

BÌNH MINH GIẢ

Imatinib, loại thuốc đầu tiên trong thời đại của y học ung thư cá nhân hóa và nhằm trúng đích, đã thực sự thay đổi thời cuộc. Cùng với sự ra đời của loại thuốc này, một bệnh nhân bị CML hoàn toàn có thể mong đợi một cuộc sống lâu dài và khỏe mạnh như một người không mắc bệnh.¹

Trước khi có imatinib, một người 65 tuổi mắc CML dự kiến sẽ chỉ sống được chưa đầy năm năm nữa, trong khi một người không mắc bệnh sẽ sống được thêm 15 năm. Với imatinib, người mắc CML này có thể sống lâu như thể không hề mắc bệnh.

Các loại thuốc nhắm vào gen khác mặc dù có hiệu quả nhưng không nhất thiết là kẻ thay đổi cuộc chơi. Đó là trường hợp của loại thuốc ức chế kinase ung thư hạch không biệt hóa có tên là crizotinib, thứ được ca ngợi là một trong những đột phá lớn nhất của y học về bộ gen trong hai thập niên qua. Thuốc này đã được chứng minh là có thể điều trị một số loại ung thư phổi nhất định (loại không tế bào nhỏ) nhưng lợi ích của nó chỉ có hạn. Một bài phân tích tổng hợp gần đây về crizotinib chỉ tìm được rất ít bằng chứng cho thấy rằng thuốc này cải thiện được khả năng sống sót nói chung.² Nó có phải là kẻ thay đổi cuộc chơi không? Chưa

chắc. Vào năm 2019, một tháng sử dụng loại thuốc sẽ tiêu tốn 19.589,30 đô la.³

Quả ngọt đến từ cuộc cách mạng di truyền học đã được hái gần hết. Gần đây, các loại thuốc được phát triển thường có hiệu quả giảm dần. Nhưng bất chấp sự thể hiện kém cỏi này, các nhà nghiên cứu vẫn chậm chạp trong việc thay đổi hướng đi. Thậm chí đến tận năm 2017, bác sĩ José Baselga, cựu Giám đốc Chuyên môn của Trung tâm Ung thư Memorial Sloan Kettering, một trong những cơ sở điều trị ung thư hàng đầu nước Mỹ, đã xin thêm tài trợ cho dự án mà ông gọi là “ung thư học hướng gen”.⁴ “Ung thư là bệnh của bộ gen;” đó là câu khẳng định chắc nịch của ông sau khi cố lòi ra dẫn chứng cũ kỹ về việc phát minh ra imatinib từ thập niên 1990. Bản thân Baselga đã bị buộc phải từ chức vào năm 2018, khi tờ *New York Times* phát hiện ra rằng ông đã quên không thú nhận những xung đột lợi ích về mặt tài chính trong 87% số bài báo khoa học của mình vào năm trước đó.⁵

Ý tưởng hấp dẫn về phương pháp điều trị ung thư cá nhân hóa, nhắm trúng đích đã thu hút nhiều bệnh nhân, bác sĩ và các nhà tài trợ.⁶ Vào năm 2015, Tổng thống Obama đã không thể cưỡng lại sự hấp dẫn của ý tưởng này và đã dành thêm hàng triệu đô la cho Chương trình Đoàn hệ về Khởi xướng Y học Nhắm trúng đích. Tuy nhiên, ở thời điểm ấy, đã có rất nhiều bằng chứng cho thấy rằng y học nhắm trúng đích dựa trên di truyền không thể thực hiện lời hứa cao cả ban đầu của nó.⁷

Thuốc điều trị ung thư được cá nhân hóa, nhắm trúng đích phụ thuộc vào hai bước quan trọng: phát hiện được đột biến gen ở bệnh nhân cụ thể; và cung cấp một loại thuốc nhắm trực tiếp vào đột biến đó. Chúng ta đã thành công ở bước thứ nhất, xác định

được hàng nghìn biến thể gen, nhiều hơn những gì chúng ta có thể tìm hiểu. Còn bước thứ hai? Liệu chúng ta có thể thực sự tạo ra một loại thuốc nhắm vào đột biến đó? Vào năm 2015, trong số 2.000 bệnh nhân được xét nghiệm toàn bộ gen và đang điều trị tại Trung tâm Ung thư MD Anderson, Đại học Texas tại Houston, chỉ có 83 người phù hợp với một phương pháp điều trị nhắm trúng đích, có nghĩa tỉ lệ thành công chỉ là 4%.⁸

Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (National Cancer Institute – NCI) cũng không làm tốt hơn trong thử nghiệm Phân tích Phân tử Lựa chọn Liệu pháp Điều trị (Molecular Analysis for Therapy Choice – NCI-MATCH).⁹ Sau khi lập được 795 bản đồ gen ung thư, NCI chỉ giúp 2% bệnh nhân tìm được liệu pháp nhắm trúng đích phù hợp và không phải toàn bộ những người được điều trị đều đạt được hiệu quả. Ngay cả với tỉ lệ đáp ứng điều trị vô cùng lạc quan là 50% thì tỉ lệ đáp ứng với phương pháp điều trị ung thư cá nhân hóa cũng chỉ là 1%, và bệnh nhân được dự kiến sẽ sống thêm vài tháng. Đây là phương pháp điều trị tối tân trong y học ung thư dựa trên bộ gen vào năm 2018, và nó thực sự tệ.

Những kết quả tệ hại không phải là do chúng ta thiếu thuốc điều trị. FDA đã bận rộn với việc cấp phép cho một loạt thuốc ung thư “hướng gen” mới với một tốc độ chưa từng có. Từ năm 2006 đến 2018, có tới 31 loại thuốc mới dành cho ung thư giai đoạn cuối hoặc di căn đã được cấp phép. Nghe có vẻ khá tuyệt vời. Gần ba loại thuốc mới mỗi năm đã được sử dụng cho những bệnh nhân ung thư ốm yếu nhất. Dù có rất nhiều loại thuốc mới, và công nghệ giải trình tự gen ung thư tiến bộ rất nhanh, nhưng một nghiên cứu vào năm 2018 ước tính rằng chỉ có khoảng 4,9% bệnh nhân thực sự được hưởng lợi từ phương pháp điều trị nhắm vào gen.¹⁰ Mặc dù được tích cực nghiên cứu trong 50 năm, mô

hình ung thư này đã thất bại với hơn 95% số bệnh nhân. Không tốt chút nào. Làm sao quá nhiều loại thuốc “mới” dựa trên gen lại đem đến quá ít lợi ích như vậy?

Một trong những lý do là phần lớn các loại thuốc “mới” thực ra không hề mới mà chỉ bắt chước các loại thuốc sẵn có. Việc phát triển một loại thuốc hoàn toàn mới rất vất vả và ẩn chứa rủi ro tài chính đáng kể. Ngay cả những loại thuốc hiệu quả cao cũng có thể thất bại do có nhiều tác dụng phụ không thể chấp nhận được. Việc sao chép lại các loại thuốc sẵn có, thay vì nghĩ ra các loại thuốc hoàn toàn mới, là một chiến lược sinh lợi tốt hơn nhiều. Nếu công ty dược phẩm A phát triển thành công một loại thuốc trị ung thư ngăn chặn được gen mục tiêu A, không lâu sau sẽ có ít nhất năm công ty khác phát triển năm loại thuốc gần như y hệt. Để lách luật bảo hộ bằng sáng chế, họ sẽ thay đổi một vài phân tử trên mạch nhánh nằm xa trong công thức hóa học và gọi đó là một loại thuốc mới. Các loại thuốc bắt chước này hầu như không ẩn chứa rủi ro tài chính gì bởi vì chúng gần như đảm bảo sẽ có tác dụng.

Hãy tưởng tượng rằng bạn bán sách cho trẻ em. Bạn có thể viết một tiểu thuyết nguyên bản hoặc chỉ đơn giản là đạo hoàn toàn ý tưởng của bộ sách Harry Potter nhưng thay đổi tên của nhân vật chính thành “Henry Potter”. Tiểu thuyết ấy có hay không? Có. Nó có kiếm được tiền không? Có. Nó có gì mới mẻ không? Một chút cũng không. Đó là lý do chúng ta có một loạt thuốc như imatinib, nilotinib và dasatinib, những thứ về cơ bản chỉ là biến thể của cùng một phân tử. Thay vì tìm kiếm phương pháp điều trị mới theo di truyền, toàn bộ tiến nghiên cứu của các hãng dược phẩm lớn đều chỉ đem lại cho chúng ta những thứ “bình mới rượu cũ”. Đạo ý tưởng là một chiến lược kinh doanh

tốt hơn so với sáng tạo mới. Lợi ích có thể không đáng kể nhưng lợi nhuận sẽ tối đa.

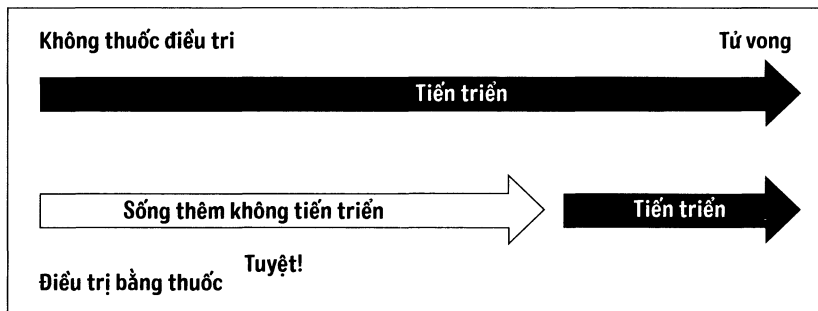
Có những cách khác để tỏ ra về tạo ra sự tiến bộ. Trong nhiều cách để lợi dụng nghiên cứu y khoa, việc sử dụng các kết quả thay thế là một trong những phương thức tốt nhất.

KẾT QUẢ THAY THẾ

Kết quả thay thế là những kết quả mà bản thân chúng là vô nghĩa nhưng lại có thể dự đoán được thứ mà chúng ta thực sự quan tâm. Sự nguy hiểm của việc tin vào kết quả thay thế là chúng không phải lúc nào cũng phản ánh chính xác kết quả mong muốn. Ví dụ, hai loại thuốc điều trị tim mạch (encainide và flecainide) được nhiều bác sĩ kê đơn bởi vì chúng làm giảm số nhịp tim thừa sau một cơn đau tim, một kết quả thay thế cho chứng đột tử tim mạch. Tuy nhiên, một thử nghiệm lâm sàng được tiến hành đúng cách đã chứng minh rằng hai loại thuốc này làm tăng đáng kể nguy cơ đột tử.¹¹ Hai loại thuốc này không hề cứu sống bệnh nhân; chúng kết thúc cuộc đời họ.

Trong các thử nghiệm về ung thư, thời gian sống thêm không tiến triển (progression-free survival – PFS) và tỉ lệ đáp ứng (response rate – RR) là hai tiêu chí thường được dùng thay thế cho kết quả chúng ta quan tâm nhất: tỉ lệ sống sót tổng thể. PFS được là khoảng thời gian từ khi điều trị cho đến lúc bệnh tiến triển, với điều kiện kích thước khối u tăng không quá 20%. Trong trường hợp này, RR sẽ là tỉ lệ bệnh nhân có kích thước khối u giảm đi hơn 30%. Để có thể trở nên hữu ích, các kết quả thay thế này phải dự đoán được kết quả lâm sàng – tỉ lệ sống sót tổng thể – nhưng chúng không làm được.¹² Đa số các nghiên cứu (82%) chỉ phát

hiện ra rằng mối tương quan lỏng lẻo giữa các dấu hiệu thay thế và tỉ lệ sống sót tổng thể.¹³ Cả PFS lẫn RR đều là những kết quả thay thế chỉ dựa trên việc làm giảm kích thước khối u, tuy nhiên sống sót trước ung thư hầu như phụ thuộc hoàn toàn vào việc ngăn chặn sự di căn, một yếu tố khác biệt từ tận gốc rễ (xem biểu đồ 9.1). Việc dễ đo lường không thể khiến một kết quả trở nên có ý nghĩa.



Biểu đồ 9.1

Kích thước chỉ là một yếu tố góp phần vào khả năng gây chết người của khối u và nó thậm chí có thể là một trong những yếu tố ít quan trọng nhất. Ung thư trở nên nguy hiểm hơn khi nó đột biến thành dạng hung hăng hơn, hay dễ di căn hơn, và các kết quả thay thế dựa trên kích thước như PFS với RR không đem lại quá nhiều sự khác biệt. Việc giảm 30% kích thước một khối u gần như không ảnh hưởng đến khả năng sống sót vì ung thư có khả năng tái phát triển kỳ lạ.

Người ta không bao giờ phẫu thuật để loại bỏ 30% kích thước khối u bởi vì việc đó là vô ích. Các bác sĩ phẫu thuật sẽ phải nỗ lực hết mình để đảm bảo rằng họ “cắt bỏ được toàn bộ”, bởi vì chỉ cần bỏ sót một phần rất nhỏ của khối u, chắc chắn ung thư sẽ tái phát. Mặc dù chỉ 6% số thuốc điều trị có khả năng làm bệnh

thuyên giảm hoàn toàn, nhưng từ năm 2006 đến 2018, đã có tới 59 loại thuốc trị ung thư được FDA cấp phép dựa trên RR.

Người ta đã biết rõ toàn bộ những vấn đề nghiêm trọng của việc sử dụng những kết quả dễ đo lường nhưng lại đầy thiếu sót để thay thế cho tỉ lệ sống sót tổng thể. Trước năm 1992, không quá 3% tổng số thử nghiệm sử dụng các kết quả thay thế.¹⁴ Đối với các loại thuốc điều trị ung thư được coi là “đột phá”, có tới 96% phụ thuộc vào một kết quả thay thế.¹⁵ Chuyện gì đã xảy ra?

Vào năm 1992, FDA tạo ra một lộ trình đẩy nhanh tiến độ, cho phép cấp phép thuốc dựa trên các kết quả thay thế. Để bù lại, các hãng dược phẩm hứa sẽ tiến hành những nghiên cứu sau khi được cấp phép nhằm xác nhận lợi ích của thuốc. Các công ty nhanh chóng xin cấp phép thuốc dựa trên tiêu chuẩn đã được hạ thấp,¹⁶ tuy nhiên những nghiên cứu xác nhận về sau đã chứng minh được rằng chỉ 16% các thuốc được cấp phép thực sự cải thiện được khả năng sống sót tổng thể. Điều đó nghĩa là 84% còn lại thì không. Nếu đem so với thành tích học tập ở trường, làm được 16% bài thi sẽ không đạt điểm 9, 10 hay thậm chí là điểm 4. Sự việc như thế nộp bài thi cuối kỳ và bị điểm âm. Tệ. Rất tệ.¹⁷

Sự phụ thuộc vào kết quả thay thế đã dẫn đến những sai lầm đắt giá. Vào năm 2008, FDA đã cấp phép sử dụng thuốc bevacizumab để điều trị ung thư vú di căn dựa trên việc PFS được cải thiện 5,9 tháng,¹⁸ dù cho tỉ lệ sống sót tổng thể là không đổi. Các nghiên cứu tiếp theo phát hiện ra rằng PFS *giảm xuống*¹⁹, tỉ lệ sống sót tổng thể hay chất lượng cuộc sống không được cải thiện, và độc tính lại đáng kể. FDA đã rút lại việc cấp phép sử dụng bevacizumab để điều trị ung thư vú vào năm 2011.¹⁹

Lời cảnh báo từ bevacizumab sẽ bị bỏ qua hết lần này đến lần khác. Vào năm 2012, thuốc everolimus đã được cấp phép để điều trị ung thư vú di căn chủ yếu dựa trên những nghiên cứu dùng kết quả thay thế.²⁰ Tới năm 2014, những nghiên cứu tiếp nối đã khẳng định rõ ràng rằng loại thuốc này không đem lại lợi ích đáng kể nào.²¹ Vào năm 2015, thuốc palbociclib đã được cấp phép để điều trị ung thư vú, nhưng lại một lần nữa, các nghiên cứu về sau đã không thể tìm được bất kỳ lợi ích gì về mặt sống sót.²² Trong khi đó, hàng nghìn đàn ông và phụ nữ đã phải chịu đựng hậu quả của việc níu giữ hi vọng bằng một phương thuốc nhiệm màu, để rồi thấy nó tan biến ngay trước mắt – giấc mơ hồi phục cạn dần, cũng như tài khoản ngân hàng của họ vậy.

Các kết quả thay thế khiến việc cấp phép nhanh chóng hơn, giúp tiết kiệm thời gian. Bạn có thể nghĩ rằng điều này tốt cho bệnh nhân ung thư, vì thời gian đối với họ rất quý giá. Nhưng thực sự thì nó tiết kiệm được bao nhiêu thời gian? Một loại thuốc điều trị ung thư hiện đại mất trung bình 7,3 năm để đến với thị trường,²³ với tỉ lệ cấp phép dựa trên RR là 38% và dựa trên PFS là 34%. Việc sử dụng các kết quả thay thế nhìn chung sẽ tiết kiệm được khoảng thời gian tổng cộng là 11 tháng. Liệu việc tiết kiệm thời gian này có thực sự đáng với tỉ lệ sai sót hơn 80% không?

Năm loại thuốc điều trị ung thư đã được cấp phép thông qua chương trình đẩy nhanh tiến độ và rồi lại bị thu hồi giấy phép khi các nghiên cứu về sau cho thấy chúng vô dụng. Các loại thuốc này đã được tiếp thị cho những con người dễ bị tổn thương trong từ 3,4 đến 11,5 năm.²⁴ Thật đáng xấu hổ. Hãy tưởng tượng bạn bán nhà để có đủ tiền điều trị ung thư mà không hề biết rằng loại thuốc được ca ngợi là mới nhất và tốt nhất thực ra hoàn toàn vô

dụng. Tệ hơn nữa, việc điều trị bằng loại thuốc đó đồng nghĩa rằng bạn sẽ không nhận được các phương pháp điều trị có thể giúp ích.

Mặc dù có tới 72 loại thuốc điều trị ung thư “mới” được cấp phép từ năm 2002 đến năm 2014, nhưng các loại thuốc này trung bình chỉ kéo dài sự sống thêm khoảng 2,1 tháng.²⁵ Đó chỉ là con số trung bình và phần lớn các loại thuốc này hầu như không đem lại lợi ích sống sót nào. Tình hình nghiêm trọng về thành tích yếu kém của các loại thuốc ung thư mới²⁶ lại vô cùng trái ngược với nhận thức của công chúng rằng cộng đồng y khoa đang tạo ra những bước nhảy vọt trong cuộc chiến chống ung thư.²⁷ Một nghiên cứu đã phát hiện ra rằng một nửa số thuốc được ca ngợi là “kẻ thay đổi cuộc chơi” trên các phương tiện truyền thông vẫn còn chưa được FDA cấp phép; 14% số thuốc được thổi phồng quá mức này thậm chí còn chưa được thử nghiệm trên người. Các nhà khoa học đã chữa khỏi hàng nghìn ca ung thư ở loài chuột. Tuy nhiên, với ung thư ở người thì không được như vậy. Các nghiên cứu ung thư đem đến rất nhiều sự chú ý và sự phấn khích nhưng không đem lại nhiều sự tiến bộ thực sự. Đột phá là vô cùng hiếm.

Mục tiêu cao nhất của việc điều trị ung thư là cải thiện khả năng sống sót tổng thể và chất lượng cuộc sống. Những kết quả chú trọng đến bệnh nhân như vậy rất khó đạt được và tốn kém để đo lường. Để có thể chỉ ra lợi ích khi chẳng lợi ích nào tồn tại, bạn có thể dịch chuyển mục tiêu bằng cách sử dụng các kết quả thay thế.²⁸ Đối với công ty dược phẩm, kết quả nghiên cứu tích cực đồng nghĩa với việc FDA sẽ cấp phép, tức là sẽ có doanh thu. Tuy nhiên, nhiều loại thuốc đang được sử dụng lại có hiệu quả hạn chế, vậy các công ty dược phải làm gì? Tất nhiên là họ sẽ tăng giá!

TĂNG GIÁ

Khi được đưa ra vào năm 2001, imatinib có chi phí là 26.400 đô la mỗi năm. Chắc chắn đây là một cái giá đắt, nhưng nó thực sự là một thứ thuốc nhuộm màu và đáng giá từng xu. Đến năm 2003, tổng doanh số của nó lên đến 4,7 tỉ đô la trên toàn thế giới – một quả bom tấn tạo ra doanh thu khổng lồ và xứng đáng dành cho hãng phát triển thuốc. Giá thuốc (điều chỉnh theo lạm phát) bắt đầu tăng cao hơn vào năm 2005, khoảng 5% mỗi năm. Đến năm 2010, giá thuốc tăng thêm 10% mỗi năm trên mức lạm phát.²⁹ Thêm nữa, nhiều bệnh nhân lại sống lâu hơn sau khi mắc bệnh. Đó là vận may kép đối với các hãng dược phẩm lớn.

- Thêm bệnh nhân sống sót khỏi CML = thêm khách hàng.
- Thêm khách hàng + giá cao hơn với mỗi bệnh nhân = thêm lợi nhuận.

Đến năm 2016, một năm sử dụng loại thuốc nhuộm màu này có giá hơn 120.000 đô la. Cho đến nay, nó đã có mặt trên thị trường hơn 15 năm và trở thành một thứ mẫu vật hóa thạch trong y học. Nó không còn tiên phong nữa; nó đã trở thành tài liệu giảng dạy ở trường y. Chi phí sản xuất thực tế, kể cả sau khi tính thêm 50% biên lợi nhuận, ước tính là khoảng 216 đô la một năm.

Khi những đối thủ cạnh tranh mới của imatinib xuất hiện, giá của nó đáng lẽ phải giảm đi. Nhưng một điều kỳ lạ đã xảy ra: Giá của nó tăng lên. Cạnh tranh về giá không sinh lời bằng thông đồng và cố định mức giá, vậy nên giá thuốc tiếp tục tăng vọt. Dazatinib, một loại thuốc bắt chước imatinib, có giá còn cao hơn bản gốc, như thể một chiếc iPhone nhái có giá còn cao hơn iPhone chính hãng.³⁰ Điều này đã khiến cho giá imatinib tăng theo. Chi

phí thuốc chỉ bị giới hạn bởi sức chi trả của người mua (cũng chủ yếu là người phải chịu thuế).

Việc tăng giá thuốc sau khi đưa ra thị trường giờ đây là chuyện bình thường. Bình quân, giá điều chỉnh theo lạm phát sẽ tăng 18% trong tám năm sau khi thuốc được đưa ra thị trường,³¹ bất kể đối thủ cạnh tranh hay mức độ hiệu quả. Hãy tưởng tượng giả sử hãng Apple cứ bán chiếc iPhone nguyên bản mà không có thêm nâng cấp gì, nhưng giá mỗi năm vẫn tăng đều 18% – ai lại muốn mua một chiếc điện thoại mới nữa? Không ai cả. Tuy vậy, các bệnh nhân ung thư không có quyền đưa ra lựa chọn tương tự. Kết quả là sự chật chém giá trở nên phổ biến trong bối cảnh ung thư hiện tại.

Vào cuối thập niên 1990, paclitaxel đã trở thành quả bom tấn điều trị ung thư đầu tiên đạt mức doanh thu một tỉ đô la.³² Đến năm 2017, một loại thuốc sẽ cần phải đạt mức doanh thu 2,51 tỉ đô la để lọt vào danh sách 10 loại thuốc ung thư hàng đầu.³³ Đó là lý do tại sao thuốc ung thư chiếm ba vị trí trong số năm loại thuốc bán tốt nhất vào năm 2017.³⁴

Loại thuốc bán tốt hàng đầu năm 2017 là Revlimid, một loại thuốc bắt nguồn từ thalidomide, với doanh số 8,19 tỉ đô la. Mức doanh số này thật dễ đạt được khi chi phí sử dụng thuốc vượt quá 28.000 đô la mỗi tháng. Được ra mắt vào cuối thập niên 1950, thalidomide đã gây tai tiếng khi được dùng để điều trị ốm nghén. Đáng buồn thay, việc sử dụng nó cho phụ nữ có thai đã gây tử vong và biến dạng chi ở thai nhi, và loại thuốc này đã buộc phải rời khỏi thị trường vào năm 1961. Mặc dù vậy, thalidomide đã trở lại vào năm 1998, khi được cấp phép để điều trị bệnh phong và thú vị hơn là bệnh đa u tủy xương, một dạng ung thư máu.³⁵

Vào thập niên 1950, thuốc này có giá chỉ vài xu. Vào năm 1998, thalidomide sau khi trở lại có giá 6 đô la cho mỗi viên nang. Chỉ sau đó sáu năm, giá thuốc đã tăng gấp gần năm lần, lên mức 29 đô la mỗi viên nang. Chi phí sản xuất thuốc là rất nhỏ. Ở Brazil, một phòng thí nghiệm của chính phủ bán nó với giá chỉ 0,07 đô la mỗi viên.³⁶ Chi phí trung bình cho một loại thuốc điều trị ung thư trước năm 2000 là chưa đến 10.000 đô la. Đến năm 2005, con số này đã đạt mức từ 30.000 đến 50.000 đô la. Vào năm 2012, 12 trong số 13 thuốc điều trị ung thư mới được cấp phép có giá trên 100.000 đô la mỗi năm. Việc tăng giá gấp 10 lần trong 12 năm thực sự quá phi lý.³⁷

Giá thuốc cao đi kèm với mức độ hiệu quả khiêm tốn nghĩa là tỉ lệ hiệu quả-chi phí của thuốc vô cùng thấp. Chi phí ở mức chấp nhận được cho một năm sống có chất lượng (quality-adjusted life year – QALY) thường là 50.000 đô la.³⁸ Ung thư cổ tử cung có chi phí ước tính trên mỗi QALY chưa đến 35.000 đô la.³⁹ Imatinib đã bắt đầu đẩy giới hạn đi xa thêm với mức giá 71.000 đô la. Nhưng regorafenib, loại thuốc điều trị ung thư đại tràng trực tràng di căn,⁴⁰ có giá lên đến 900.000 đô la cho mỗi QALY.

Giá cả là một thước đo hợp lý dựa trên kinh nghiệm để đánh giá chất lượng của hầu hết các sản phẩm tiêu dùng. Thử đất tiền thường có chất lượng cao hơn. Giày Nike thường đắt tiền và có chất lượng cao hơn giày ở các cửa hàng đồng giá. Điều này có vẻ không áp dụng được cho thuốc điều trị ung thư, khi mà thuốc có giá cao hơn không nhất thiết có hiệu quả hơn thuốc rẻ tiền hơn. Nhiều loại thuốc đắt tiền thậm chí có thể còn không hiệu quả.⁴¹ Rõ ràng đây là một vấn đề lớn khi mà chi phí thuốc men là nguyên nhân hàng đầu gây phá sản cho cá nhân ở Mỹ.⁴²

CHIẾN BẠI

Mô hình ung thư 2.0 đã thất bại. Ung thư vẫn chưa thua cuộc, còn tình hình thì ảm đạm. Hàng triệu đô la kinh phí nghiên cứu ung thư trong vài thập niên đã đem lại rất nhiều loại thuốc mới. Một số thực sự tuyệt vời, nhưng hầu hết chỉ có một chút tác dụng mà lại quá đắt tiền. Lợi ích không nhiều, độc tính cao và giá cả thậm chí còn cao hơn. Các loại thuốc không quá hữu ích, nhưng chúng lại sinh lời. Thiếu đi thuốc mới, sử dụng kết quả thay thế và tiếp tục đẩy cao thêm những cái giá vốn đã ngất ngưởng: Đó là cách chúng ta thất bại trong cuộc chiến chống ung thư. Tuy nhiên, thời khắc tăm tối nhất luôn là trước khi bình minh ló rạng.

(PHẦN BA)

SỰ BIẾN ĐỔI

(Mô hình ung thư 3.0)

HẠT GIỐNG VÀ ĐẤT TRỒNG

Người đầu tiên so sánh ung thư với hạt giống là bác sĩ phẫu thuật người Anh Stephen Paget (1855-1926). Vào năm 1889, ông viết rằng: “Người ta đem hạt giống đi khắp nơi, nhưng chúng chỉ có thể sống và lớn lên ở nơi đất trồng thích hợp.”¹ Thực vật tăng trưởng khi hạt giống, đất trồng và môi trường phù hợp với nhau. Nếu bất kỳ thành phần nào trong số này bị mất đi, cây sẽ không thể lớn. Tế bào ung thư cũng là các hạt giống có tiềm năng ác tính; nhưng nếu không có đất trồng thích hợp, chúng chẳng mấy khi nở rộ.

Không có hạt giống, cây sẽ không mọc, bất kể đất trồng hay điều kiện sống có ra sao. Cây cũng không mọc nếu hạt giống tốt được gieo trong đất sét. Và hạt giống tốt trồng trong đất trồng thích hợp cũng sẽ không thành cây nếu thiếu ánh sáng và nước. Bạn phải có hạt giống, đất trồng và điều kiện sống (môi trường) thích hợp. Ung thư cũng là một loại hạt giống cần phát triển trong đúng loại đất trồng và đúng điều kiện thích hợp. Thật đáng tiếc, nghiên cứu ung thư tính đến thời điểm này đã tập trung quá nhiều và hầu như toàn lực vào hạt giống (đột biến gen) trong khi gần như bỏ qua đất trồng và điều kiện sống.

Hãy xem xét một ví dụ khác. Một số tuyến thủ khúc côn cầu hàng đầu thế giới đến từ Canada, và một số tuyến thủ bóng rổ hàng đầu thế giới đến từ Mỹ. Nếu chỉ nhìn vào yếu tố hạt giống ở từng môi trường trên, chúng ta có thể đưa ra giả thuyết người Canada và người Mỹ sở hữu những đặc tính di truyền riêng biệt: một bên có gen “khúc côn cầu”, còn bên kia có gen “bóng rổ”. Điều đó rõ ràng không chính xác. Sự khác biệt về kỹ năng và thành tích chủ yếu là do môi trường và văn hóa. Việc đặt vấn đề “đất trồng” hoàn toàn dưới góc nhìn dành cho vấn đề “hạt giống” là một sai lầm nghiêm trọng.

Di truyền của ung thư cổ tử ung ít quan trọng hơn nhiều so với sự hiện diện của HPV. Di truyền của ung thư phổi ít quan trọng hơn nhiều so với phơi nhiễm khói thuốc lá. Di truyền của ung thư vú ít quan trọng hơn nhiều so với sự khác biệt trong lối sống giữa Nhật Bản và Mỹ. Di truyền của u trung biểu mô ít quan trọng hơn nhiều so với sự hiện diện của amiăng trong môi trường sống. Di truyền của ung thư dạ dày ít quan trọng hơn nhiều so với kết quả xét nghiệm *H. pylori* dương tính. Dĩ nhiên, danh sách này cứ thế kéo dài mãi. Rất nhiều điều mà chúng ta được biết về căn nguyên của ung thư bắt nguồn từ việc xem xét các vấn đề liên quan đến đất trồng chứ không phải hạt giống.

Tuy nhiên, thuyết đột biến soma lại tập trung vào bên trong, vào vấn đề “hạt giống”. Đúng là trong một số trường hợp hiếm gặp nhất định, hạt giống là yếu tố quan trọng nhất của một loại ung thư. Nhiễm sắc thể Philadelphia bất thường là nguyên nhân chính gây CML. Việc khắc phục vấn đề hạt giống di truyền bằng imatinib đa phần sẽ chữa được bệnh. Không cần biết bệnh nhân có hút thuốc, bị nhiễm virus hay di cư từ Nhật sang Mỹ hay không. Nếu bạn có nhiễm sắc thể Philadelphia, rất có thể bạn sẽ bị mắc

CML. Tiếc thay, dạng ung thư này chỉ là một ngoại lệ. Đối với hầu hết các loại ung thư, việc chỉ nghiên cứu hạt giống sẽ không giúp bạn hiểu được tại sao nó phát triển.

Nếu một phụ nữ người Nhật di cư sang Mỹ, nguy cơ mắc ung thư vú sẽ tăng gần gấp ba lần trong vòng hai thế hệ. Hạt giống di truyền vẫn vậy, nhưng đất trồng đã khác. Mặc dù thông tin này thật đáng báo động, nhưng nó cũng đem lại một khả năng: Nếu chúng ta có thể hiểu được loại đất trồng mà hạt giống ung thư vú cần, chúng ta có thể giảm thiểu một phần ba nguy cơ mắc bệnh chỉ bằng cách thay đổi môi trường sống, chủ yếu thông qua việc điều chỉnh chế độ ăn và lối sống. Đây là một cơ hội tuyệt vời, bởi vì điều đó có nghĩa bộ gen không phải là định mệnh của chúng ta.

DI TRUYỀN HỌC BIỂU SINH

Di truyền học biểu sinh là lĩnh vực mới xuất hiện, chuyên nghiên cứu cách môi trường sống biến đổi một sinh vật mà không làm thay đổi ADN của nó. Di truyền học biểu sinh trong tiếng Anh là *epigenetics*, bắt nguồn từ tiền tố *epi-* trong tiếng Hy Lạp có nghĩa là “ở trên”. Vì sự điều chỉnh biểu hiện gen xảy ra ở cấp độ trên mức ADN nên lĩnh vực này mới có tên như vậy. Di truyền học biểu sinh không quan tâm đến những thay đổi hay đột biến gen được mã hóa vào ADN, thay vào đó, nó xem xét cách gen có được biểu hiện hay không.

Di truyền biểu sinh ảnh hưởng đến việc đóng gói gen thay vì bản thân gen. Chi tiết của quá trình này nằm ngoài phạm vi cuốn sách, nhưng chúng ta có thể hiểu nó đơn giản như sau: Một trong những cơ chế chính của những thay đổi trong di truyền biểu sinh là sự methyl hóa ADN. Sự thay đổi quá trình methyl hóa ADN

của các gen ức chế khối u có thể khiến chúng không hoạt động,² một kết quả thuận lợi với sự tăng trưởng và ung thư. Sự thay đổi biểu hiện gen này, và qua đó là nguy cơ mắc ung thư, có thể xảy ra mà không có bất kỳ đột biến gen nào.

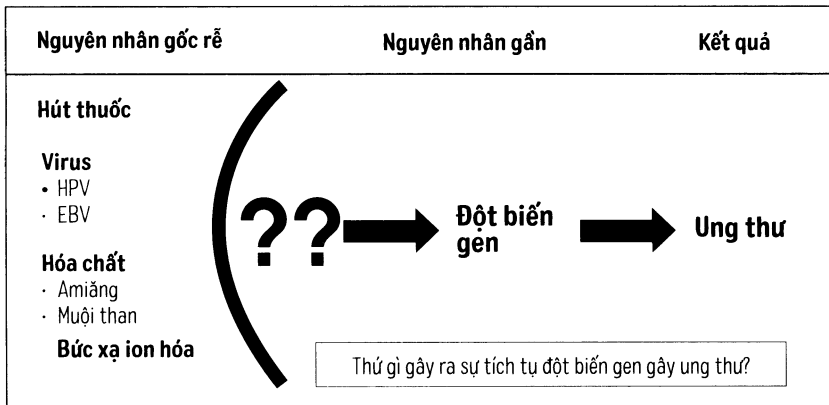
Hãy nghĩ đến bản nhạc của một bài hát. Những nốt nhạc là bản hướng dẫn, nhưng bạn có thể chơi to dần, nhỏ dần, thêm thắt các dấu ấn khác để biến đổi bản nhạc theo hàng trăm cách. Cùng những nốt nhạc được viết ra có thể tạo thành những bài hát rất khác nhau. Một bài hát của Beatles sẽ khác hoàn toàn nếu được Aerosmith trình diễn. Trong trường hợp của gen, chuỗi ADN của một gen sẽ là bản hướng dẫn, nhưng môi trường sống có thể biến đổi biểu hiện của gen theo hàng trăm cách mà không làm thay đổi bản hướng dẫn. Tuy nhiên, đột biến gen là một sự thay đổi vĩnh viễn, giống như việc thêm hoặc bớt nốt nhạc trong bản nhạc.

Nhiều tác nhân môi trường, chẳng hạn như chế độ ăn và vận động, có thể ảnh hưởng đến biểu hiện gen. Di truyền biểu sinh làm đảo lộn giao điều cũ kỹ rằng mã di truyền là nhân tố then chốt quyết định biểu hiện và chức năng của gen. Việc đóng gói gen có thể quan trọng tương đương hay thậm chí là quan trọng hơn bản thân gen, và những thay đổi về di truyền biểu sinh này chủ yếu bị các tác nhân môi trường ảnh hưởng. Hiện tượng này rõ ràng thách thức mô hình dựa trên thuyết đột biến soma cũ kỹ, vốn hoàn toàn tập trung vào đột biến gen.

Nếu bản thân gen là không đổi, vậy việc tốn công tìm hiểu các mã di truyền tiềm ẩn sẽ không mấy hữu ích. Đến khi TCGA bắt đầu được thực hiện, nhiều người đã biết rằng những thay đổi trong quá trình methyl hóa ADN có vai trò quan trọng trong sự

hình thành một số loại ung thư.³ Nhiều tác nhân gây ung thư đã biết đều được coi là gây tác động thông qua các lộ trình di truyền học biểu sinh. Ở ung thư đại tràng, có đến 10% số gen mã hóa protein được methyl hóa khác so với các tế bào đại tràng bình thường; điều này nhấn mạnh vai trò của di truyền học biểu sinh.⁴

Hiện tượng này đại diện cho một sự thay đổi lớn, thoát khỏi thuyết đột biến soma. Việc hình thành ung thư phụ thuộc vào cả đột biến bên trong lẫn áp lực chọn lọc từ môi trường bên ngoài. Điều này không xóa nhòa tầm quan trọng của hạt giống mà còn giúp chúng ta xem xét thêm yếu tố đất trồng để hiểu về sự phát triển của ung thư. Môi trường tạo ra áp lực chọn lọc tự nhiên lên những “hạt giống” dễ tồn tại nhất. Ung thư có thể phát ra hoặc nằm yên tùy theo tình trạng cơ thể.



Biểu đồ 10.1

Mô hình mới này giúp chúng ta hiểu kỹ càng hơn về cách các tế bào ung thư tương tác với môi trường để dẫn đến tình trạng ung thư rõ rệt về mặt lâm sàng. Môi trường sẽ cho phép một số hạt giống nhất định phát triển và để những hạt giống khác héo đi.⁵ Thứ gì gây ra sự chọn lọc này? Đó mới là câu hỏi thực sự.

PHÁT TRIỂN NHỮNG MÔ HÌNH MỚI

Vào năm 2009, NCI đã thực hiện một việc khác thường; họ nhờ những nhà khoa học thuộc các lĩnh vực khác giúp đỡ trong cuộc chiến chống ung thư. Họ không kêu gọi một nhà sinh học chuyên về ung thư hay nhà nghiên cứu ung thư mà tìm đến nhà vật lý lý thuyết Paul Davies và nhà sinh vật học vũ trụ Charley Lineweaver. Vì chưa từng có kiến thức về ung thư và quan trọng nhất là không có định kiến, hai nhân vật này sẽ mở ra chương tiếp theo trong hành trình tìm hiểu ung thư của chúng ta.⁶

NCI đã nhảy bèn và hiểu được rằng việc vắn tài trợ cho các nhà nghiên cứu cũ sẽ chỉ đem về những câu trả lời cũ, mệt mỏi và không mấy hữu ích. Nhưng những nhà vật lý học có thể đưa ra một quan điểm hoàn toàn mới cho câu hỏi về ung thư và có lẽ sẽ đưa nghiên cứu đi theo hướng hiệu quả hơn. Larry Nagahara, vị giám đốc phụ trách sáng kiến này của NCI, đã thật sắc sảo khi nhận thấy rằng những câu hỏi về ung thư của một nhà vật lý học có thể giúp “làm sáng tỏ cách ung thư phát triển”. Nếu tất cả những nhà chuyên môn chưa thể làm gì nhiều, vậy thì có lẽ đã đến lúc yêu cầu sự giúp đỡ từ ai đó khác. NCI đã tài trợ cho 12 Trung tâm Khoa học Vật lý-Ung thư với số tiền 15 triệu đô la mỗi trung tâm để xem xét câu hỏi về nguồn gốc và cách điều trị ung thư.

Tại sao việc đưa những nhà khoa học từ các lĩnh vực khác vào công cuộc nghiên cứu ung thư lại quan trọng đến vậy? Những bác sĩ và nhà nghiên cứu y khoa thường tuân thủ châm ngôn của “y học thực chứng”. Hiện trạng về cơ bản được xem là đúng đắn, và việc thay đổi hiểu biết này sẽ cần phải dựa trên nhiều nghiên cứu bình duyệt. Tiếc thay, các nghiên cứu này thường tốn nhiều

thập niên và hàng triệu đô la, vậy nên sự tiến bộ bị đóng băng. Những mô hình cũ về căn bệnh này vẫn tồn tại, mặc dù nhiều bệnh nhân tiếp tục chết đi.

Ví dụ, vào thập niên 1960, nhiều người nghi ngờ rằng hút thuốc thụ động cũng gây ra những tình trạng y hết với hút thuốc chủ động, chẳng hạn như bệnh phổi và ung thư. Ý kiến này rất hiển nhiên và hợp lý. Nhưng nếu không có bằng chứng từ nghiên cứu bình duyệt, nó chỉ đơn thuần được coi là một giả thuyết. Vì vậy, người ta cần nhiều thập niên nghiên cứu và hàng triệu đô la để chứng minh rằng khói thuốc bị động quả thật nguy hiểm, trước khi một số biện pháp có vẻ thường tình được ban hành.

Hút thuốc trên máy bay không bị cấm cho đến năm 1988. Hút thuốc gây ung thư, nhưng trong nhiều thập niên, chúng ta đã cho phép thứ khói thuốc bị động độc hại gây ung thư ám vào mọi hành khách trên máy bay. Nhà hàng bố trí khu vực không hút thuốc để, cứ như thể bằng phép màu, họ có thể bảo vệ khách khỏi thứ khói độc hại bốc ra từ nơi được phép hút thuốc. Đó là cách y học thực chứng làm việc: quyết liệt bảo vệ hiện trạng khỏi những những ý tưởng mới. Mỗi bước trên con đường dẫn đến sự thật đều được trải bằng nhiều thập niên tranh cãi và yêu cầu về “bằng chứng”. Sẽ hợp lý hơn nếu chúng ta buộc các công ty thuốc lá chứng minh rằng khói thuốc thụ động là an toàn, thay vì buộc các nhà nghiên cứu chứng minh nó có hại. Nhưng do hiện trạng đang là đồng thuận với quan điểm khói thuốc thụ động là an toàn, nên các nhà nghiên cứu phải đi chứng minh rằng nó có hại.

Về dinh dưỡng, hướng dẫn vào thập niên 1970 khuyên người Mỹ nên hạn chế tối đa chất béo trong thực phẩm và ăn nhiều tinh bột hơn. Kim tự tháp Hướng dẫn Thực phẩm nguyên bản được Bộ

Nông nghiệp Hoa Kỳ (United States Department of Agriculture – USDA) công bố vào năm 1992 đã khuyên người dân mỗi ngày nên ăn từ 6 đến 11 khẩu phần các thực phẩm thuộc nhóm bánh mì, ngũ cốc, gạo và mì Ý. Hình ảnh minh họa là các loại thực phẩm “lành mạnh” như bánh mì trắng, mì Ý và bánh quy. USDA còn khuyên người Mỹ nên hạn chế ăn các loại thực phẩm như quả bơ, cá hồi, các loại hạt và dầu ô liu do nỗi sợ vô căn cứ về chất béo.

Phải mất nhiều thập niên người ta mới chấp nhận các loại thực phẩm tự nhiên, nguyên dạng này và thậm chí coi rằng chúng có thể tốt cho sức khỏe – tất cả chỉ vì y học thực chứng đã quyết liệt bảo vệ hiện trạng. Dù những hướng dẫn chế độ ăn ban đầu vốn được soạn dựa trên các bằng chứng khoa học sai lầm, nhưng bất kỳ thay đổi nào cũng đều phải được chứng minh một cách chặt chẽ bằng những nghiên cứu tốn hàng triệu đô la. Do con người đã ăn quả bơ và dầu ô liu trong nhiều thế kỷ mà không bị sao, sẽ là hợp lý hơn khi các nhà nghiên cứu bị buộc phải cho thấy các loại thực phẩm truyền thống như dầu ô liu là có hại, thay vì đi chứng minh chúng an toàn.

Y học về ung thư cũng không khác gì. Một khi mô hình di truyền học của thuyết đột biến soma được đặt ra, nó được coi là bất khả xâm phạm. Ngay cả khi các chứng cứ cho thấy thuyết đột biến soma không còn là một mô hình khả thi ngày một nhiều thêm, những nhà nghiên cứu vẫn bám víu vào nó như thể chết đuối vớ được cọc. Nghiên cứu y khoa luôn cho rằng toàn bộ bài viết mới trong tạp chí khoa học đều phải được các nhà khoa học khác xem xét, và họ có thể yêu cầu thay đổi nội dung hoặc hoàn toàn phản đối công bố. Những ý tưởng hoàn toàn mới thường lập tức bị từ chối, không bao giờ được đưa ra ánh sáng. Bình duyệt là công cuộc tìm kiếm sự đồng thuận, thứ mà các nhà nghiên cứu

cho là sự thật. Việc này đảm bảo rằng những quan điểm cũ kỹ được giữ vững và ý tưởng mới bị dập tắt.

Vật lý lại vận hành theo cách khác. Bạn có thể bắt đầu với một lý thuyết cổ điển như ba định luật về chuyển động của Newton, nhưng khi phát hiện ra điều bất thường, chẳng hạn như lưỡng tính sóng-hạt của ánh sáng, bạn sẽ phải đưa ra một học thuyết khác để giải thích. Ngay cả khi bạn không thể chứng minh được sự tồn tại của lượng tử năng lượng, nếu học thuyết mới giải thích tốt hơn những sự thật đã biết và những phát hiện bất thường, nó sẽ hạ bệ giả thuyết ban đầu. Nhờ đó, một nhân viên của Cục Sáng chế Thụy Sĩ (Albert Einstein) đã có được sự ủng hộ cho hai học thuyết hoàn toàn mới của mình là thuyết tương đối rộng và thuyết tương đối hẹp từ rất lâu trước khi có bằng chứng thực sự. Trong khi vật lý luôn xem xét các học thuyết mới, y học luôn tìm cách khước từ chúng.

Vật lý cũng đón nhận sự bất thường, bởi vì khoa học chỉ có thể tiến lên phía trước bằng cách giải thích những điều bất thường. Nhà vật lý học người Mỹ Richard Feynman từng nói: “Điều không phù hợp là điều thú vị nhất; nó là thứ không như những gì ta mong đợi.” Mặt khác, y học lại chối bỏ những điều bất thường. Nếu mọi người đồng thuận rằng ung thư do đột biến gen gây ra, bất kỳ dữ liệu bất thường nào cũng có thể dễ dàng bị bỏ qua.

Quá trình bình duyệt không dung thứ cho sự chia rẽ. Học thuyết mới chỉ được công bố nếu được một số nhà khoa học khác đồng ý. Trong vật lý, học thuyết của bạn chỉ được coi là tốt nếu nó giải thích được những gì đã quan sát. Trong y học, lý thuyết của bạn chỉ được coi là tốt nếu mọi người khác cũng thích nó. Điều này lý giải cho sự tiến bộ nhanh chóng trong vật lý học và sự chậm

chập của nghiên cứu y khoa. Nghiên cứu y khoa hoạt động tốt khi nó cơ bản đã đi đúng hướng, chẳng hạn như với trường hợp của nhiễm trùng, nhưng nó thất bại khi phải đương đầu với một căn bệnh như ung thư, thứ không ai biết căn nguyên là gì.

Vật lý tiến về phía trước theo những bước nhảy vọt lớn – chẳng hạn như trong lượng tử. Chỉ một học thuyết chính xác, chẳng hạn như thuyết tương đối của Einstein hay thuyết lượng tử của Niels Bohr, sẽ đưa toàn bộ lĩnh vực tiến lên một quãng rất xa. Trái lại, y học vất vả tiến từng bước một. Đây là lý do tại sao chúng ta đã dành nhiều thập niên để bôi xấu mọi dạng chất béo trước khi chi hàng triệu đô la nghiên cứu để chứng minh rằng rất cuộc, một số loại chất béo tự nhiên như trong các loại hạt và dầu ô liu thực ra lại có lợi cho chúng ta.

Ngay cả trong y học, thỉnh thoảng vẫn có những đột phá. Với bệnh tim mạch, những phương pháp, công nghệ (ví dụ như máy điều hòa nhịp tim) và các loại thuốc mới đã dần làm giảm tỉ lệ tử vong do chứng bệnh này trong 60 năm qua. Còn ung thư thì sao? Không có gì nhiều. Giới công nghệ cưỡi trên một chuyến tàu cao tốc; giới y học bò từng bước; còn ung thư dậm chân tại chỗ. Tình trạng bao lâu nay vẫn vậy, bất kể hàng tỉ đô la tiến nghiên cứu được chi mỗi năm, vô số “cuộc đi bộ ủng hộ bệnh nhân ung thư” và một lượng ruy băng hồng nhiều hơn bạn có thể đếm.

Vào năm 2014, bác sĩ chuyên khoa ung thư nổi tiếng Robert Weiberg đã nhận thấy rằng ngay từ thập niên 1970, nghiên cứu ung thư đã tạo ra một lượng lớn dữ liệu, “nhưng cơ bản không ai biết bằng cách nào mà căn bệnh này bắt đầu và tiến triển thành một thứ chết người”. Cuối cùng, Weinberg than phiền rằng nghiên cứu ung thư đã chịu “sự coi thường không giấu

giếm” và “người ta chẳng thể nào coi nghiên cứu ung thư và khoa học là như nhau!”⁷

Khi được NCI kêu gọi, Tiến sĩ Paul Davies thú nhận rằng ông chưa từng có kiến thức gì về ung thư. Tốt thôi, NCI nói. Đó chính xác là những gì họ đang tìm kiếm. Davies chủ yếu quan tâm đến sinh học vũ trụ và chưa từng thực sự để tâm đến ung thư. Điều này cho ông sự tự do khi xem xét hai câu hỏi có lẽ là cơ bản nhất: Ung thư là gì? Tại sao nó tồn tại?

Chúng ta chưa có câu trả lời thỏa đáng cho hai câu hỏi này. Thứ gì đã bắt đầu khiến một tế bào biến đổi thành ung thư? Tại sao *tất cả* tế bào lại không trở thành ung thư? Các tế bào ung thư bắt nguồn và đột biến từ chính các tế bào của chúng ta. Nhưng sự việc diễn ra trong môi trường như thế nào?

Và thậm chí một câu hỏi sâu sắc hơn vấn đề nguồn gốc ung thư vẫn chưa được đề cập đến: Tại sao gần như mọi tế bào trong cơ thể người đều có thể trở thành ung thư? Chúng ta có ung thư phổi, vú, dạ dày, đại tràng, tinh hoàn, tử cung, cổ tử cung, tế bào máu, tim, gan và thậm chí là cả thai nhi. Biến đổi thành ung thư là một năng lực *bẩm sinh* của mọi tế bào trong cơ thể, và điều này hầu như không có ngoại lệ. Một số tế bào chắc chắn dễ trở thành ung thư hơn các tế bào khác, nhưng gần như không có tế bào nào *không thể* trở thành ung thư. Các gen sinh ung thư và gen ức chế khối u chúng ta miệt mài khám phá trong một phần tư thế kỷ qua chỉ là đột biến của các gen *bình thường*. Mọi tế bào trong cơ thể chúng ta đều chứa hạt giống ung thư. Tại sao lại thế?

Đây vẫn là một điều hết sức bí ẩn. Ung thư không chỉ là một bệnh ở người. Davies nhận thấy: “Điều khiến tôi chú ý ngay từ đầu là một thứ phổ biến và dai dẳng như ung thư hẳn phải là một

phần quan trọng trong câu chuyện về sự sống. Chắc chắn, việc ung thư được tìm thấy ở mọi sinh vật đa bào cho thấy rằng căn bệnh này có thể bắt nguồn từ cách đây hàng trăm triệu năm.”⁸ Chó mắc ung thư. Mèo mắc ung thư. Chuột mắc ung thư. Ngay cả các sinh vật đa bào nguyên thủy nhất cũng mắc ung thư. Vào năm 2014, ung thư đã được phát hiện ở hai loài thủy tức. Nếu nhớ lại kiến thức sinh học từ cấp ba, bạn có thể thấy rằng thủy tức là loại thủy sinh vật tiến hóa rất sớm từ các sinh vật đơn bào.⁹

Nguồn gốc của ung thư được tìm thấy tại nguồn gốc của mọi sinh vật đa bào. Điều này có vẻ hiển nhiên với một người ở ngoài cuộc chiến chống ung thư, nhưng nó không rõ ràng đến vậy với một người trong cuộc vốn bị kiến thức đã biết che mắt. Davies đã nhận xét một cách sắc sảo: “Ung thư có dấu ấn sâu đậm trong sự hình thành của sự sống đa bào.”¹⁰

Ung thư tồn tại còn lâu hơn nhân loại. Việc tìm kiếm câu trả lời về nguồn gốc ung thư trong các gen mới tiến hóa gần đây của loài người là vô ích. Câu trả lời không nằm ở đó. Ung thư là một thứ gì đó cổ xưa hơn nhiều và gắn bó với cội nguồn của sự sống trên Trái Đất hơn là của nhân loại.

Hầu hết các nhà nghiên cứu y khoa và các bác sĩ nhìn nhận ung thư như một sai sót di truyền học điển hình. Nhưng đối với người ngoài cuộc như Davies, hành vi của các tế bào ung thư có vẻ không hề điển hình chút nào. Thay vào đó, ung thư dường như là một cách thức tồn tại có tổ chức. Không phải ngẫu nhiên mà ung thư có thể sống sót khỏi mọi sự công kích của cơ thể. Không phải ngẫu nhiên mà ung thư có thể sống sót khỏi mọi biện pháp y học hiện đại nhắm vào nó. Nó sống sót khỏi hóa trị, biện pháp sử dụng những loại độc chất có sức tàn phá lớn nhất trong dược điển

của chúng ta. Nó sống sót khỏi bức xạ. Nó sống sót khỏi những nỗ lực phẫu thuật tốt nhất. Chúng ta đã dành nhiều thập niên để phát triển các loại kháng thể với kho vũ khí di truyền học có độ chính xác cao nhất từ trước đến nay – dẫu vậy, ung thư vẫn cười giễu chúng ta. Việc đó không hề ngẫu nhiên. Ung thư có tính tổ chức cao. Chúng ta từng nghĩ ung thư diên khùng giống như gã hề Joker, trong khi thực ra nó giống nhân vật Lex Luthor hơn: thông minh xảo quyệt.

Ung thư phải phát triển và kết hợp nhiều “siêu năng lực” giúp tồn tại. Nó tăng trưởng. Nó bất tử. Nó di chuyển xung quanh. Nó sử dụng hiệu ứng Warburg. Liệu tất cả những đặc điểm siêu phàm này có tập hợp chính xác tại đúng chỗ và đúng thời điểm như thể một tai nạn kỳ quái không?

Điều đó cũng hệt như ném một đồng gạch vào không trung và khiến chúng tiếp đất chính xác thành hình dạng của một ngôi nhà. Ngoài ra, làm thế nào một tai nạn kỳ quái như vậy có thể xảy ra với mọi tế bào trong cơ thể, ở mọi sinh vật sống được biết đến? Nếu một thứ gì đó có vẻ “ngu ngốc” nhưng hiệu quả (trong trường hợp này là sống sót), vậy thì về bản chất, nó không hề ngu ngốc. Vậy mà chúng ta đã nhìn nhận ung thư như một tập hợp ngẫu nhiên các sai sót di truyền ngu ngốc. Đúng là ở đây có sự ngu ngốc, nhưng không phải là của bệnh ung thư.

“Sự giản lược đến mức lỗ bịch” khi chỉ nhìn vào mặt di truyền của ung thư đã thất bại. Chúng ta đã bỏ qua rừng cây, nhưng một mô hình đang xuất hiện sẽ đem lại cho chúng ta những hiểu biết mới về nguồn gốc của ung thư.

NGUỒN GỐC CỦA SỰ SỐNG VÀ NGUỒN GỐC CỦA UNG THƯ

Do đã quen với việc tư duy về sự sống trên các hành tinh khác, nhà vũ trụ học Paul Davies đã thắc mắc về việc làm sao đưa được ung thư vào câu chuyện về sự sống trên Trái Đất. Ông lý luận rằng, bởi ung thư có cùng tuổi đời với sự sống đa bào, nên nguồn gốc của ung thư hẳn phải nằm trong nguồn gốc của sự sống.

Vậy nên hãy lùi lại một bước. Sự sống trên Trái Đất đã tiến hóa ra sao?

Sự sống trên Trái Đất bắt đầu từ cách đây khoảng 3,8 tỉ năm, có lẽ là 750 triệu năm sau khi Trái Đất thành hình.¹ Các phân tử hữu cơ đơn giản có thể đã xuất hiện một cách tự nhiên trong bầu khí quyển sơ khai của Trái Đất. Những thí nghiệm nổi tiếng của Stanley Miller trong thập niên 1950 cho thấy rằng những axit amin đơn giản có thể được sản sinh từ việc phóng điện vào hỗn hợp gồm hydro, ammonia và nước để mô phỏng bầu khí quyển sơ khai. Nhưng các phân tử hữu cơ này vẫn chưa phải là tế bào.

Những tế bào sơ khai nhất được tạo ra khi các phân tử RNA tự nhân bản được bao bọc trong lớp màng phospholipid kép, thứ cho đến nay vẫn là cơ sở của mọi lớp màng tế bào ở người.

Lớp màng kép này bảo vệ RNA khỏi môi trường khắc nghiệt bên ngoài, cho phép nó tự nhân bản. Các tế bào sơ khai này sống trong một biển dinh dưỡng, lấy thức ăn và năng lượng trực tiếp từ môi trường. Miễn là còn dinh dưỡng, chúng vẫn sẽ sống sót, nhưng chúng luôn trên bờ vực tuyệt chủng.

Mục tiêu hàng đầu của sự sống, ngay cả tại giai đoạn tiến hóa sơ khai này, là nhân bản. Việc sinh sản cần đến sự tăng trưởng, sự tạo thành năng lượng cho tế bào và khả năng di chuyển xung quanh để tìm kiếm môi trường thuận lợi. Ngay cả những thứ không nhận thức, nằm trên ranh giới định nghĩa của sự sống như virus hay các mảnh axit nucleic cũng có nhu cầu nhân bản. Chúng có thể không hoàn toàn sống nhưng được sinh ra để nhân bản và cần đến sự giúp đỡ của một tế bào chủ để làm được như vậy.

Sinh vật nhân sơ là dạng sống sơ khai và đơn giản nhất, tiến hóa từ nổi xúp nguyên thủy. Nó mất thêm từ 1 đến 1,5 tỉ năm nữa để tiến hóa thành những sinh vật nhân thực phức tạp hơn với đặc điểm mang tính tổ chức như có một nhân tế bào và những bào quan. Nhân tế bào được chuyên biệt hóa này chứa mọi gen cần thiết cho sự sinh sản. Các bào quan là cấu trúc của tế bào cho phép những chức năng đặc biệt như tạo protein và sản xuất năng lượng có được sự tách biệt cần thiết.

Bào quan có tên ty thể đảm nhiệm việc tạo ra năng lượng cho tế bào. Không như các bào quan khác, ty thể được cho là khởi nguồn từ tế bào nhân sơ riêng biệt. Khi những tế bào nhân thực từ thuở sơ khai trở nên phức tạp hơn, ty thể phát hiện ra rằng nó có thể sống bên trong các tế bào này theo mối quan hệ đôi bên cùng có lợi. Ty thể được bảo vệ bên trong tế bào và đổi lại, nó tạo ra

năng lượng dưới dạng adenosine triphosphate (ATP). Mỗi quan hệ này tiến hóa theo thời gian và cho đến nay cả hai đều không thể tách rời. Ty thể hiện diện trong mọi tế bào của động vật có vú, ngoại trừ tế bào hồng cầu.

Ty thể có ADN của riêng mình; đây chính là thứ cho thấy nguồn gốc riêng biệt của nó. Mặc dù việc sản sinh ATP bằng quá trình OxPhos được coi là chức năng chính của ty thể, nhưng nó cũng là tác nhân chủ chốt điều chỉnh sự chết rụng tế bào, một cách thức điều khiển sự chết tế bào.

Ở giai đoạn đầu của lịch sử Trái Đất, trong kỷ Nguyên Sinh, bầu khí quyển gần như không có oxy và hầu hết các tế bào tạo năng lượng theo cách kỵ khí. Khí quyển bắt đầu thay đổi cùng với sự trỗi dậy của các sinh vật có khả năng quang hợp – chúng tạo năng lượng từ ánh sáng mặt trời và khí carbon dioxide, tạo ra oxy dưới dạng chất thải, và chất này dần tích lũy trong khí quyển.

Đây là một vấn đề lớn đối với những tế bào sơ khai khác, vì khí oxy là thứ độc hại nếu không được xử lý đúng cách. Cơ thể của chúng ta có nhiều biện pháp chống oxy hóa mạnh mẽ cũng bởi chính lý do này. Ty thể tận dụng oxy bằng cách chuyển hóa glucose thông qua quá trình OxPhos. Cách này tạo ra ATP hiệu quả hơn và cũng trung hòa một phần oxy độc hại. Kết quả, các tế bào động vật có vú ngày nay có nhiều lộ trình sản sinh năng lượng hiếu khí (OxPhos) và kỵ khí (đường phân), đồng thời tỉ lệ giữa chúng có thể thay đổi tùy theo nhu cầu năng lượng.

Việc chuyển tiếp từ các tế bào nhân sơ đơn giản sang các tế bào nhân thực phức tạp hơn, được hoàn thiện bằng các bào quan chuyên môn hóa và ty thể, là một bước nhảy vọt lớn trong sự tiến

hóa. Các loài động vật nguyên sinh (chẳng hạn như nấm men) là các tế bào nhân thực đơn giản, đơn bào, nhưng chúng phức tạp và có kích thước lớn hơn nhiều so với vi khuẩn. Mọi sinh vật sống trong nửa đầu lịch sử sự sống trên Trái Đất đều là các sinh vật đơn bào. Bước nhảy lớn tiếp theo đối với sự tiến hóa là tính đa bào.

BƯỚC NHẢY ĐA BÀO

Sinh vật đơn bào là những loài ích kỷ; chúng sống, tăng trưởng, sinh sôi và làm hầu hết những việc khác một mình. Chúng không giúp ai và không ai giúp chúng. Mục tiêu hàng đầu của chúng là sự sinh tồn và sinh sản của chính bản thân. Để thành công, một sinh vật đơn bào phải cạnh tranh tài nguyên với các tế bào xung quanh. Nhưng những tế bào kết hợp với nhau có lợi thế hơn nhiều so với những tế bào hoạt động một mình.

Các sinh vật đa bào tiến hóa từ cách đây khoảng 1,7 tỉ năm, có thể ban đầu chúng chỉ là những tập hợp hoặc bầy đàn đơn giản gồm nhiều sinh vật nhân thực đơn bào. Theo thời gian, sự hợp tác đôi bên cùng có lợi giữa các tế bào đã dẫn đến sự chuyên môn hóa và sau đó là những sinh vật đa bào thực sự. Chuyên môn hóa, phân công lao động và liên lạc nội bào đã khiến cho những sinh vật này lớn hơn, phức tạp hơn và có năng lực cao hơn các sinh vật đơn bào đơn giản. Cơ thể con người có hơn 200 loại tế bào chuyên biệt, được phân chia sơ bộ thành năm loại: biểu mô, mô liên kết, máu, mô thần kinh và cơ bắp.

Nhưng sự phức tạp mới này lại đòi hỏi những quy tắc mới cho sự hợp tác đa tế bào. Khi được nhóm lại với nhau, từng tế bào phải học cách sống và làm việc cùng nhau giống như những cư dân trong cùng một thành phố lớn. Sinh vật đơn bào giống như

một cá nhân sống đơn độc trong rừng. Người này có thể làm bất cứ điều gì mình thích; xung quanh không có ai quan tâm cả. Anh ta có thể không mặc quần áo đi qua đi lại cả ngày nếu muốn. Sinh vật đa bào giống như các thành phố lớn, đông dân cư. Tại đó buộc phải có quy tắc về những hành vi có thể chấp nhận được. Một người đàn ông khỏa thân đi lại có thể bị bắt giữ. Nhu cầu của tập thể luôn được coi trọng hơn nhu cầu cá nhân. Xã hội bù đắp cho việc hi sinh quyền tự do của một vài cá nhân bằng sự chuyên môn hóa, phân công lao động và thông tin liên lạc. Sự phức tạp tăng cao này cho phép các thành phố và quốc gia chế ngự môi trường sống của họ.

Một thành phố nhiều người sống hay một sinh vật đa bào thường ưu tiên những quyết định có lợi cho tập thể. Trong một thành phố, một số cá nhân sẽ phải hi sinh để những người khác được hưởng lợi, chẳng hạn như quân nhân, lính cứu hỏa và cảnh sát. Ở sinh vật đa bào, các tế bào như tế bào bạch cầu của hệ miễn dịch có thể bị hi sinh cho lợi ích của nhiều tế bào khác trong toàn bộ cơ thể sinh vật.

Các tế bào phải tuân thủ những quy định hợp tác và phối hợp nghiêm ngặt nếu muốn sống và hoạt động cùng nhau. Ưu tiên của sinh vật đa bào có sự khác biệt đáng kể so với sinh vật đơn bào. Với sinh vật đơn bào, các tế bào *cạnh tranh* với nhau để kiếm lợi cho bản thân. Với sinh vật đa bào, các tế bào *hợp tác* với nhau để kiếm lợi cho toàn thể tế bào tạo ra sinh vật.

Sinh vật đa bào cạnh tranh với các sinh vật khác để kiếm ăn, nhưng ở cấp tế bào, mọi tế bào trong sinh vật lại hợp tác với nhau (xem bảng 11.1).

	Sinh vật đơn bào Con người đơn độc	Sinh vật đa bào Thành phố nhiều người
Ưu tiên	Cá nhân	Toàn bộ sinh vật/thành phố
Cách thức hoạt động	Cạnh tranh	Hợp tác

Bảng 11.1

Những sự khác biệt ở cấp tế bào giữa sinh vật đơn bào và sinh vật đa bào được thể hiện trong một số khía cạnh quan trọng: tăng trưởng, bất tử, di chuyển và đường phân.

Tăng trưởng

Các sinh vật đơn bào tăng trưởng và nhân bản bằng mọi giá. Đó là toàn bộ mục đích sống và là trạng thái mặc định của chúng. Vi khuẩn sống trong đĩa Petri hoặc men trong một lát bánh mì sẽ không bao giờ ngừng tìm cách tăng trưởng và sinh sản. Nó sẽ không dừng lại cho đến khi hết tài nguyên.

Trái lại, các sinh vật đa bào kiểm soát chặt chẽ sự tăng trưởng bằng cách sử dụng gen thúc đẩy tăng trưởng (gen sinh ung thư) và gen ức chế điều này (gen ức chế khối u). Các tế bào chỉ có thể phát triển khi được ra lệnh – ở đúng chỗ và đúng lúc. Một tế bào gan không thể mọc trên chóp mũi của bạn. Ngoài ra, các tế bào gan cũng không thể tiếp tục tăng trưởng cho đến khi lớn bằng một chiếc tủ lạnh; điều này sẽ ảnh hưởng đến phổi nằm ngay bên cạnh. Hàng rào tốt sẽ làm nên hàng xóm tốt. Điều này sẽ đảm bảo sự mạnh khỏe cho toàn thể *sinh vật* chứ không phải cho từng *tế bào*.

Tương tự, giữa người sống cô độc và thành phố nhiều cư dân có sự khác biệt đáng kể trong cách thức tăng trưởng. Người sinh tồn đơn độc trong rừng không phải đối mặt với giới hạn cho sự

tăng trưởng. Anh ta có thể xây ngôi nhà của mình ở bất cứ đâu với bất cứ kích thước nào. Sự tăng trưởng nhìn chung là tốt. Trái lại, thành phố sẽ kiểm soát chặt chẽ sự tăng trưởng. Bạn không thể xây một căn nhà kho trên đất hàng xóm. Có nhiều quy tắc để đảm bảo sự hợp tác. Sự tăng trưởng nhìn chung là xấu bởi vì không gian sẵn có bị giới hạn. Nếu bạn mở rộng, hàng xóm của bạn sẽ chịu thiệt. Sự tăng trưởng của toàn bộ thành phố là tốt, nhưng sự tăng trưởng của người dân trong thành phố đó là xấu nếu như bản thân thành phố không được mở rộng.

Bất tử

Các sinh vật đơn bào bất tử vì chúng có thể nhân bản vô hạn. Không có giới hạn về số lần một sinh vật đơn bào như nấm men có thể phân chia. Miễn là còn dinh dưỡng, men sẽ tiếp tục tăng trưởng và sinh sản. Ví dụ, nhiều loại men cái tự nhiên từ hơn 100 năm trước vẫn được dùng để làm bánh mì.² Nấm men sẽ tăng trưởng và nhân bản vô hạn miễn là gặp điều kiện thích hợp. Dòng men đó bất tử.

Các dòng tế bào trong một sinh vật đa bào không được phép sống vĩnh viễn. Mỗi lần nhân bản, telomere của chúng sẽ ngắn đi một chút và khi nó ngắn đến mức nhất định, tế bào sẽ không thể phân chia nữa. Tại thời điểm đó, dòng tế bào đã tiến đến sự già yếu. Các tế bào già yếu đã phân chia quá nhiều lần sẽ bắt buộc phải chết thông qua sự chết rụng tế bào. Một khi đã sống hết quãng đời có ích, chúng sẽ bị loại bỏ vì lợi ích của sinh vật.

Người sinh tồn đơn độc trong rừng có thể giữ lại ngôi nhà của mình bao lâu cũng được, kể cả khi mái nhà bị dột và tường nhà sập sập. Ở trong thành phố, khi các ngôi nhà trở nên quá cũ

kỹ, chúng sẽ bị phá hủy để không làm hại đến người khác. Nhu cầu của đa số được đặt trên nhu cầu của từng cá nhân.

Di chuyển

Di chuyển là trạng thái tự nhiên của những sinh vật đơn bào. Chúng không có nghĩa vụ phải ở yên một nơi nào cụ thể. Chúng di chuyển xung quanh để tìm môi trường thuận lợi nhất. Vi khuẩn đã tiến hóa theo nhiều cách để di chuyển. Một số loại vi khuẩn sử dụng một cấu trúc dài hoạt động như cánh quạt gọi là lông roi. Một số loại vi khuẩn khác sử dụng chuyển động co giật và trượt nhờ bào quan có tên là lông nhưng type IV.

Các sinh vật đơn bào cũng lợi dụng sự di chuyển thụ động. Ví dụ, khi điều kiện sống không thuận lợi, nấm men sẽ rơi vào trạng thái bất hoạt được gọi là bào tử; khi đó, nó có thể được gió đưa đi và phát tán. Một số bào tử sẽ tìm được môi trường phát triển thuận lợi rồi hoạt động trở lại và sinh sản mạnh. Một số khác nếu không tìm được môi trường tốt sẽ tiếp tục giữ nguyên trạng thái bất hoạt. Ví dụ, men bánh mì có thể ở yên trong hộp nhựa nhiều năm và vẫn có thể hoạt động lại khi được cho vào nước ấm.

Chuyển động đặc biệt có lợi cho sự sinh tồn của các sinh vật đơn bào vì nhu cầu của chúng phụ thuộc rất nhiều vào môi trường sống. Nấm men ở yên một chỗ trong khoảng thời gian quá dài có thể dùng cạn tài nguyên và chết đi. Sở hữu khả năng di chuyển đồng nghĩa với việc nó có thể tìm thấy nhiều tài nguyên ở nơi khác để phát triển mạnh và sinh sản.

Ngược lại, sinh vật đa bào phải đảm bảo rằng tế bào của chúng ở đúng chỗ và *không* di chuyển xung quanh. Các tế bào tác động và phụ thuộc lẫn nhau, vậy nên chúng phải ở đúng chỗ vào

đúng lúc. Gan phụ thuộc vào tế bào phổi để thu thập oxy và phần còn lại của cơ thể phụ thuộc vào gan để giải độc máu. Để có thể làm điều này, mọi cơ quan phải ở đúng vị trí. Tế bào phổi không thể nhảy vào dòng máu và đến thăm gan. Các sinh vật đa bào đã phát triển hệ thống phức tạp gọi là phân tử liên kết để gắn chặt các tế bào vào vị trí thích hợp dành cho chúng.

Trạng thái mặc định của những sinh vật đơn bào là chuyển động, còn trạng thái mặc định của những tế bào trong một sinh vật đơn bào là ở yên tại chỗ. Sự di chuyển xảy ra ở cấp độ của toàn bộ cơ thể sinh vật chứ không phải ở từng tế bào. Sinh vật di chuyển xung quanh, nhưng những tế bào ở bên trong sinh vật đó thì không.

Một người đàn ông sống một mình nơi hoang dã có thể đi đến bất cứ đâu anh ta muốn. Nếu điều kiện sống tại một nơi đã ổn, anh ta có thể ở lại. Nếu không, anh ta có thể di chuyển đến một vị trí tốt hơn. Các bộ lạc thuở sơ khai thường sống theo kiểu du mục, lang thang để tìm kiếm thức ăn và né tránh kẻ thù. Nhưng một người đàn ông sống ở New York không thể đi đến bất cứ đâu anh ta muốn. Anh ta không thể bước vào nhà của người khác. Người ta gọi đó là hành động xâm phạm. Đó chỉ là một trong số rất nhiều quy tắc của việc sống trong xã hội.

Đường phân

Việc tạo ra năng lượng tiến hóa qua ba giai đoạn: đường phân, quang hợp và chuyển hóa chất oxy hóa.

Bầu khí quyển sơ khai của Trái Đất hầu như không có khí oxy (điều kiện kỵ khí), do đó hình thức tạo năng lượng xuất hiện trước tiên là đường phân. Quá trình này phân giải phân tử glucose

thành hai ATP và hai phân tử axit lactic mà không cần đến oxy. Mọi tế bào của con người đều có khả năng đường phân.

Bước tiến hóa lớn tiếp theo trong việc tạo ra năng lượng là quang hợp; quá trình này xuất hiện cách đây khoảng ba tỉ năm. Sự sinh sôi nảy nở của các vi khuẩn có khả năng quang hợp đã khiến oxy tích tụ ngày một nhiều trong bầu khí quyển.

Sự gia tăng của oxy đã tạo điều kiện cho sự phát triển của cách thức tạo năng lượng chủ đạo tiếp theo: quá trình OxPhos, với sự tham gia của ty thể. OxPhos đốt glucose bằng oxy để tạo ra 36 ATP trên mỗi phân tử đường; đây là một sự nâng cấp lớn so với việc chỉ tạo ra hai ATP của quá trình đường phân. OxPhos gần như được sử dụng ở mọi tế bào hiện đại của con người khi sẵn có oxy. Trong khi hầu hết sinh vật đơn bào sử dụng quá trình đường phân nguyên thủy thì hầu hết tế bào nhân thực sử dụng quá trình OxPhos.

Tóm lại, các sinh vật đơn bào khác với các sinh vật đa bào ở bốn đặc điểm chính sau đây:

1. Chúng tăng trưởng.
2. Chúng bất tử.
3. Chúng di chuyển xung quanh.
4. Chúng sử dụng quá trình đường phân (còn được gọi là hiệu ứng Warburg).

Danh sách này có quen thuộc không? Đương nhiên là có rồi; nó chính là danh sách các thuộc tính tạo thành bốn dấu hiệu của ung thư! Chắc chắn đây không phải là một sự trùng hợp ngẫu nhiên. Các dấu hiệu của ung thư cũng là các dấu hiệu của đơn bào. Ung thư bắt nguồn từ các tế bào vốn là một phần của

sinh vật đa bào, nhưng hành vi của chúng rất giống với một sinh vật đơn bào.

Dấu hiệu của ung thư	Đơn bào	Đa bào
Tăng trưởng	Có	Không
Bất tử	Có	Không
Di chuyển	Có	Không
Đường phân (Warburg)	Có	Không

Bảng 11.2

Sự khác biệt giữa tế bào ung thư và tế bào bình thường cũng chính xác là sự khác biệt giữa sinh vật đơn bào và tế bào bên trong một sinh vật đa bào. Tế bào ung thư so với tế bào bình thường như thế nào thì sinh vật đơn bào so với tế bào trong một sinh vật đa bào cũng thế ấy. Xem xét từ quan điểm này, chúng ta có thể nhận thấy nhiều điểm tương đồng hơn nữa giữa tế bào ung thư và sinh vật đơn bào.

CHUYÊN MÔN HÓA

Một người sống cô độc trong rừng phải làm mọi việc để sinh tồn: kiếm thức ăn, săn bắt, tự bảo vệ bản thân, may quần áo... Anh ta sẽ không thể sống lâu nếu kỹ năng duy nhất mà anh ta có chỉ là kiểm toán thuế. Xã hội cho phép con người chuyên môn hóa: làm nông dân, thợ săn, thợ nướng bánh, thương gia... Sự hợp tác và phối hợp khiến hiệu quả cao hơn, điều này cho phép mức độ phức tạp gia tăng, và cuối cùng con người có thể vươn ra ngoài không gian, dựng nên những siêu máy tính và chinh phục nguyên tử. Nhưng lợi ích của chuyên môn hóa sẽ phải đánh đổi bằng những chức năng khác.

Các sinh vật đơn bào chỉ có thể dựa vào chính bản thân để thực hiện mọi chức năng cần thiết cho sự sống, do đó chúng

không thể chuyên môn hóa để thực hiện một chức năng duy nhất. Đặc điểm vi mô của tế bào ung thư là tính nguyên thủy hay còn gọi là biệt hóa ngược (ít chuyên biệt hơn). Khi ung thư tiến triển, các tế bào sẽ có hình dạng nguyên thủy hơn, dần mất đi các chức năng chuyên biệt “cao cấp hơn”. Thuật ngữ thường được dùng đối với tế bào ung thư là *anaplasia* (thoái biến); nó bắt nguồn từ *ana* trong tiếng Hy Lạp có nghĩa là “ngược” và *plasis* có nghĩa là “thành hình”. Các tế bào ung thư có vẻ đi ngược lại sự tiến hóa.

Điều này được thể hiện rõ nhất ở các bệnh ung thư máu như ung thư máu dòng tủy cấp tính (acute myelogenous leukemia – AML). Tủy xương bình thường sản sinh ra những tế bào bạch cầu và hồng cầu chưa trưởng thành, gọi là tế bào blast. Khi trưởng thành, chúng sẽ đi vào máu. Bình thường, các tế bào blast này cấu thành chưa đến 5% tủy xương và không có trong máu. Bệnh AML được định nghĩa là khi tế bào blast chưa trưởng thành chiếm đến hơn 20% tủy xương. Khi đó, các tế bào này thường xuất hiện trong máu, và đây là một dấu hiệu đáng ngại. Tiến triển thành ung thư là sự biến đổi theo hướng hình thái tế bào kém phát triển, nguyên thủy hơn và ít chuyên biệt hơn.

Ung thư từ bỏ chức năng chuyên biệt và trở về hướng chỉ đơn thuần sinh sản và tăng trưởng. Các tế bào vú bình thường được chuyên môn hóa để tạo ra sữa khi cần thiết. Mỗi quan tâm chính của một tế bào ung thư vú không phải là sản xuất sữa mà là phát triển thêm các tế bào ung thư vú khác. Một tế bào ung thư đại tràng không còn quan tâm đến việc hấp thụ dinh dưỡng nữa mà chủ yếu chỉ để ý phát triển và nhân bản của chính nó.

Ngược lại, tính đa bào cho phép phân công lao động và chuyên môn hóa về cấu trúc và chức năng. Điều này sẽ làm tăng

kích thước và mức độ phức tạp, cho phép sinh vật chế ngự được môi trường sống của mình. Các tế bào gan được chuyên môn hóa để vận hành với hiệu quả cao hơn nhiều. Tuy nhiên, chúng sẽ trở nên quá chuyên biệt đến mức không thể tồn tại một mình. Bạn có thể cho một số loại vi khuẩn xuống đất và chúng có thể sẽ phát triển mạnh mẽ. Nhưng nếu bạn để một phần gan xuống đất, nó chắc chắn sẽ chết.

TỰ CHỦ

Người sinh tồn đơn độc trong rừng có sự tự chủ hoàn toàn. Người sinh sống ở thành phố New York phải tuân thủ nhiều quy tắc và luật lệ. Anh ta sẽ phải đóng thuế. Anh ta sẽ phải tuân thủ quy tắc ứng xử của chung cư anh ta sống. Anh ta sẽ phải tuân thủ quy chuẩn của xã hội.

Các sinh vật đơn bào tự làm chủ chính mình với sự tự chủ hoàn toàn. Các tế bào ung thư cũng tương tự; chúng không tuân thủ quy tắc. Các tế bào ung thư vú sẽ không tôn trọng biên giới của vùng vú mà sẽ di căn sang các cơ quan khác. Các tế bào ung thư vú không phản ứng với các mệnh lệnh từ não bộ, hay hormone, hay bất kỳ phương pháp kiểm soát bình thường nào khác của cơ thể. Các tế bào ung thư vú tăng trưởng vì lợi ích của bản thân chúng chứ không phải vì lợi ích của cơ thể.

Ở sinh vật đa bào, từng tế bào phải làm đúng những gì chúng được ra lệnh. Hormone mang theo chỉ dẫn chi tiết về việc phải làm. Nếu hormone insulin ở mức cao, các tế bào không thể từ chối nạp glucose. Chúng không có sự tự chủ. Các tế bào không thể tồn tại bên ngoài cơ thể. Phổi của bạn sẽ không thể chạy đi lục tú lạnh vào ban đêm. Chúng ta sẽ không thể dừng lại chào hỏi lá gan của

hàng xóm khi đang dắt chó đi dạo. Bạn không thể quát tháo thậm của mình bởi nó quên hạ nắp bồn cầu xuống.

HỦY HOẠI VẬT CHỦ

Người sinh tồn đơn độc có thể quan tâm đến môi trường xung quanh hoặc không. Anh ta có thể đổ rác xuống sông, để nước cuốn rác đi và nó trở thành vấn đề của người khác. Tuy nhiên, một thành phố thường kiểm soát cẩn thận môi trường sở tại. Rác phải được đặt ở những nơi nhất định. Bạn không được phép lái xe trên bãi cỏ được cắt tỉa cẩn thận của hàng xóm.

Các sinh vật đơn bào không chịu trách nhiệm về môi trường xung quanh chúng. Một loại nấm men sẽ làm bất cứ điều gì có thể để tiêu diệt những con vi khuẩn lân cận vì chúng là đối thủ cạnh tranh thức ăn và các loại tài nguyên khác. Ngài Alexander Fleming đã quan sát thấy nấm penicillium tiết ra chất tiêu diệt mọi vi khuẩn xung quanh. Điều này đã dẫn đến việc khám phá ra loại kháng sinh hiện đại đầu tiên trên thế giới là penicillin.

Tế bào ung thư sẽ hủy hoại những thứ xung quanh giống như sinh vật đơn bào. Cái giá phải trả cho sự tăng trưởng của ung thư là bất kỳ mô nào xung quanh nó cũng sẽ bị hủy hoại. Những thứ xung quanh càng tệ, ung thư càng gặp thuận lợi. Ung thư là kẻ cố tình chạy xe bán tải trên bãi cỏ của hàng xóm. Sự cạnh tranh có thể bao gồm việc khiến cho bản thân mình tốt lên hoặc làm đối thủ cạnh tranh kém đi. Cả hai chiến lược đều có hiệu quả. Chào mừng bạn đến với chốn hoang dã.

Cũng như trong một xã hội, các tế bào của một sinh vật đa bào phải là hàng xóm tốt của nhau. Sinh vật đa bào phải duy trì môi trường ngoại bào để không gây hại cho hàng xóm của chúng.

Ví dụ, tế bào gan bình thường không được phép đổ rác vào sân sau của người hàng xóm tên là phổi. Tế bào vú bình thường không được phép phá hủy tế bào da ở xung quanh.

TĂNG TRƯỞNG THEO CẤP SỐ NHÂN

Sinh vật đơn bào tăng trưởng bằng cách phân chia thành hai tế bào con. Nếu có đủ tài nguyên, số lượng của chúng sẽ tăng gấp đôi qua mỗi thế hệ, dẫn đến sự tăng trưởng nhanh chóng theo cấp số nhân. Sự tăng trưởng theo cấp số nhân này là đặc trưng điển hình của ung thư chứ không phải của tế bào trong động vật đa bào. Ví dụ, gan của người trưởng thành có kích thước hầu như không đổi vì hàng triệu tế bào gan mới được tạo ra sẽ cân bằng với bằng lượng tế bào chết đi. Như đã nói ở phần trước, các sinh vật đa bào kiểm soát tăng trưởng chặt chẽ, không cho phép tế bào gia tăng mất kiểm soát.

XÂM CHIẾM MÔI TRƯỜNG MỚI

Các sinh vật đơn bào thường xâm chiếm và khai thác môi trường mới trong hành trình bất tận của chúng nhằm tìm kiếm thêm thức ăn. Nấm men phát triển trên một lát bánh mì sẽ liên tục lan rộng cho đến khi nó bao phủ hết toàn bộ lát bánh.

Ung thư, giống như các sinh vật đơn bào, sẽ xâm chiếm mọi nơi và có thể đô hộ những môi trường mới trong quá trình di căn. Tế bào ung thư vú có thể tồn tại trong gan. Tế bào ung thư phổi có thể tồn tại trong não bộ. Người ta thường nói rằng sự nhiễm trùng cũng di căn. Sự nhiễm trùng có thể bắt đầu ở thận, lan qua máu và nhiễm vào các van tim. Những sự nhiễm trùng di căn này cũng thường gây chết người.

Các tế bào bên trong sinh vật đa bào duy trì ranh giới rõ ràng; chúng không thể tồn tại bên ngoài khu vực được chỉ định. Tế bào vú bình thường không thể tồn tại trong môi trường hoàn toàn xa lạ như gan. Tế bào phổi không thể tồn tại trong não bộ.

CẠNH TRANH TÀI NGUYÊN

Sinh vật đơn bào cạnh tranh tài nguyên một cách khốc liệt. Thân ai nấy lo. Các tế bào kiếm đủ thức ăn sẽ sống sót để sinh sản. Những tế bào không làm được điều này sẽ chết đi. Ung thư cũng cạnh tranh tài nguyên như vậy và không hề nghĩ đến lợi ích của bất cứ kẻ nào khác. Một tế bào ung thư sẽ sử dụng hết toàn bộ lượng glucose có thể, dù cho có phải chiếm hết của các tế bào bình thường. Những bệnh nhân ung thư mất một lượng cơ bắp và chất béo khổng lồ dưới tác động của tế bào ung thư. Quá trình này thường gặp ở phần lớn các ca ung thư giai đoạn cuối và có tên là hội chứng suy mòn do ung thư.

Các tế bào trong sinh vật đa bào không cạnh tranh trực tiếp với nhau để chiếm các loại tài nguyên như glucose. Khi tài nguyên khan hiếm, sẽ có những quy định phân chia rõ ràng. Ví dụ, trong lúc khi bị đói lâu ngày, kinh nguyệt và khả năng sinh sản sẽ bị tạm ngưng, lông tóc sẽ mọc chậm hơn và móng tay sẽ dễ gãy hơn. Lượng tài nguyên khan hiếm sẽ được hướng trực tiếp đến sự tồn tại của cơ thể sinh vật, và một số tế bào riêng lẻ có thể sẽ bị đem làm vật hi sinh. Các tế bào không cần thiết sẽ trải qua quá trình chết rụng tế bào.

BẤT ỔN VỀ GEN

Sự biến đổi về mặt di truyền cho phép một loài tiến hóa và sống sót trong môi trường không ổn định. Sinh vật đơn bào sinh

sản vô tính, tách thành hai tế bào con giống hệt tế bào mẹ về mặt di truyền. Nếu các gen được sao chép lại với độ chính xác 100%, sự biến đổi về mặt di truyền sẽ không diễn ra. Để tạo ra sự đa dạng di truyền, các sinh vật đơn bào phải đột biến.

Các loài sinh vật thường nâng cao tỉ lệ đột biến gen nhằm đối phó với áp lực môi trường bằng cách sử dụng các cơ chế phức tạp như bội chỉnh,³ trượt sợi ghép lệch cặp, trượt polymerase, khuếch đại gen, ngưng sửa lỗi ghép cặp, và tái kết hợp các cặp không tương đồng.⁴ Những quá trình này nghe có vẻ phức tạp bởi vì chúng thực sự là vậy. Điểm mấu chốt nằm ở chỗ cái khó ló cái khôn: Sinh vật đơn bào đã tìm được nhiều cách để làm gia tăng tỉ lệ đột biến khi cần thiết.

Như những gì người ta đã miệt mài ghi nhận, ung thư chứa đầy các đột biến gen. Ung thư có thể làm đột biến gen của nó tốt hơn gần như mọi thứ khác. Đột biến gen là một trong những dấu hiệu của ung thư, một khả năng cơ bản định nghĩa nên ung thư. Đối với các sinh vật đơn bào và tế bào ung thư, khả năng đột biến là một điều tốt; đối với các sinh vật đa bào, nó là một điều xấu.

Các sinh vật đa bào tạo ra sự đa dạng di truyền bằng cách sinh sản hữu tính, tức là pha trộn gen của bố mẹ, nhưng dù cho các bộ gen khác nhau được kết hợp lại thì sự ổn định về gen vẫn được ưu tiên. Các tế bào phụ thuộc lẫn nhau nhiều đến mức đột biến ở một tế bào thường sẽ gây ảnh hưởng xấu đến các tế bào khác. Nếu một tế bào phối đột biến và không còn thực hiện đúng chức năng nữa, nó sẽ tác động xấu đến phần còn lại của cơ thể. Đột biến ở một lộ trình nội tiết thường gây suy yếu các lộ trình khác và gây ra hiệu ứng domino. Do đó, các sinh vật đa bào đã tiến hóa các cơ chế sửa chữa ADN để làm chậm sự đột biến tự nhiên.

Đột biến cho phép các sinh vật đơn bào phát triển sự đa dạng di truyền để đối phó với môi trường bất ổn. Các tế bào trong sinh vật đa bào không cần phải đối phó với sự bất ổn về môi trường bởi vì các điều kiện đã được duy trì ở mức tương đối ổn định. Thành phần điện giải của dịch thể xung quanh được giữ chặt chẽ trong giới hạn. Nhiệt độ cơ thể gần như không thay đổi (xem bảng 11.3).

Mức độ tế bào	Sinh vật đa bào	Tế bào ung thư	Sinh vật đơn bào
Ưu tiên	Sinh vật	Tế bào	Tế bào
Cách thức hoạt động	Hợp tác	Cạnh tranh	Cạnh tranh
Tăng trưởng	Không	Có	Có
Bất tử	Không	Có	Có
Di chuyển	Không	Có	Có
Đường phân	Không	Có	Có
Biệt hóa ngược	Không	Có	Có
Tự chủ	Không	Có	Có
Hủy hoại vật chủ	Không	Có	Có
Tăng trưởng theo cấp số nhân	Không	Có	Có
Xâm chiếm/Môi trường mới	Không	Có	Có
Cạnh tranh tài nguyên	Không	Có	Có
Bất ổn về gen	Không	Có	Có

Bảng 11.3

Mô hình coi ung thư như một loài động vật nguyên sinh có tính xâm lấn đã giải thích được tại sao ung thư lại giống với tình trạng nhiễm trùng hơn những căn bệnh khác ở người (chẳng hạn như bệnh tim).

MÔ HÌNH TIẾN HÓA

Ung thư bắt nguồn từ những tế bào của một sinh vật đa bào nhưng hoạt động không khác gì một sinh vật đơn bào. Đây là một phát hiện đáng kinh ngạc và mới mẻ. Cuối cùng, chúng ta đã có

câu trả lời mới cho một câu hỏi cũ kỹ: Ung thư là gì? Đã từ lâu, mô hình ung thư 2.0 đưa ra câu trả lời thông thường rằng ung thư vốn là một tế bào có nhiều đột biến gen được tích tụ ngẫu nhiên. Nhưng Davies và những người khác đã nhìn thấy nguồn gốc của ung thư trong chính nguồn gốc của sự sống. Mặc dù khó tin nhưng ung thư có thể là một sinh vật đơn bào. Sự sống đa bào chủ yếu là hợp tác. Sự sống đơn bào chủ yếu là cạnh tranh (xem bảng 11.4). Sự quay ngược về một kiểu hình sơ khai hơn từ thời tổ tiên được gọi là lại giống, tức là tình trạng quay lại một hình thái tiến quá trong quá khứ.

Đặc điểm	Nhiễm trùng	Ung thư	Bệnh tim
Xâm lấn mô?	Có	Có	Không
Di căn?	Có	Có	Không
Hình thành sự đề kháng?	Có	Có	Không
Hình thành các đột biến gen?	Có	Có	Không
Sự tiến hóa của các tế bào?	Có	Có	Không
Sự bài tiết?	Có	Có	Không

Bảng 11.4

Nền văn minh nhân loại đã tiến hóa từ những nhóm gồm các cá nhân cạnh tranh lẫn nhau thành những xã hội lớn làm việc cùng nhau. Sự gia tăng về kích thước, mức độ phức tạp và chuyên môn hóa này cho phép các thành phố lớn chiếm ưu thế. Tương tự, sự sống trên Trái Đất đã tiến hóa từ đơn bào sang đa bào. Sự gia tăng về kích thước, mức độ phức tạp và chuyên môn hóa này cho phép các sinh vật đa bào (chẳng hạn như con người) chiếm ưu thế. Ung thư giống như thế giới hậu tận thế trong phim *Mad Max*, nơi những nhóm người nhỏ chiến đấu với nhau để chiếm tài nguyên.

Người dân sống trong thành phố và người sinh tồn đơn độc trong rừng có vẻ khác nhau hoàn toàn, nhưng thực ra họ giống

nhau, chỉ có điều, họ đối mặt với những hoàn cảnh khác nhau. Ở trong rừng, người ta cạnh tranh với nhau. Ở trong thành phố, người ta hợp tác với nhau. Nhưng điều gì xảy ra trong thành phố khi luật pháp và trật tự bị phá vỡ? Người dân thành phố sẽ hành động ngày càng giống như người sinh tồn nơi hoang dã. Vấn đề không chỉ nằm ở hạt giống; vấn đề còn ở đất trồng nữa.

Ung thư là khi hợp tác đa bào thất bại. Sự biến đổi thành ung thư xảy ra khi một tế bào đang hợp tác bình thường lại hoạt động như một sinh vật đơn bào. Cũng như một thành phố có pháp luật, những tế bào bình thường có những cơ chế chống ung thư mạnh mẽ, bao gồm cả sự tham gia của tế bào miễn dịch. Khi những cơ chế này bị áp đảo và quy tắc hợp tác tế bào gặp sự cố, tế bào phải trở lại chương trình sinh tồn nguyên bản của mình. Khi dừng tuân thủ quy tắc, ung thư sẽ ưu tiên sự sinh tồn của chính mình.

Không có sự hợp tác, bạn sẽ phải cạnh tranh hoặc phải chết. Sự đảo ngược về tính đơn bào này sẽ hủy hoại cơ thể sinh vật. Do mọi sự sống đa bào đều tiến hóa từ sinh vật đơn bào, nên chúng đều chứa trong mình những lộ trình cơ bản cần thiết đối với ung thư. Do đó hạt giống ung thư có mặt trong *mọi tế bào của mọi động vật đa bào*. Nguồn gốc của ung thư nằm trong chính nguồn gốc của sự sống đa bào trên Trái Đất.

Nhưng làm sao một tế bào vốn là thành phần của cộng đồng đa bào lại có thể biến đổi và hoạt động như một sinh vật đơn bào? Chỉ có một thể lực trong sinh học có quyền năng này.

Đó là sự tiến hóa.

SỰ TIẾN HÓA CỦA KHỐI U

Khi nghiên cứu về những loài vật trên hòn đảo Galapagos thanh bình, Charles Darwin đã ghi chép lại thuyết tiến hóa qua chọn lọc tự nhiên trong cuốn sách năm 1859 mang tên *Nguồn gốc muôn loài*. Theo những gì được kể lại, Darwin nhận thấy rằng hình dạng và kích thước mỏ của những chú chim mà ông cho là thuộc họ sẻ thông – thực ra chúng có thể là loài tanager – có sự khác biệt theo nguồn thức ăn của chúng. Một số có mỏ dài và nhọn, phù hợp cho việc ăn trái cây; số khác mỏ ngắn và dày hơn, phù hợp cho việc ăn hạt rơi vãi trên mặt đất. Darwin lý luận rằng không thể tình cờ mà những con chim mỏ nhọn thường xuất hiện ở nơi có nhiều trái cây và những con chim mỏ dày thường xuất hiện ở nơi có nhiều hạt.

Ông đã xem xét một loài chim khác mà ông xác định là bồ câu nhà (thực chất chúng có thể là bồ câu đá). Vào thập niên 1800, những người chơi chim bồ câu đã lai tạo giống loài này để lọc ra những thuộc tính cụ thể. Một người muốn có bồ câu trắng sẽ phối giống những con bồ câu rất nhạt màu với nhau qua nhiều thế hệ. Cuối cùng, kết quả đạt được là một con bồ câu trắng tinh. Nếu một người muốn có bồ câu với bộ lông vũ khổng lồ, anh ta sẽ chọn ra những con có bộ lông vũ lớn nhất để lai với nhau qua nhiều thế

hệ. Chọn lọc nhân tạo sau cùng sẽ tạo ra những con bò câu với đặc điểm như mong muốn. Người ta không cần thiết phải biết về các đột biến gen cụ thể, chỉ cần biết các tiêu chí chọn lọc.

Chọn lọc nhân tạo đã được sử dụng trong hàng nghìn năm. Để tạo ra bò sữa, những con bò có khả năng cho nhiều sữa nhất đã được lai với nhau qua nhiều thế hệ. Những con bò còn lại trở thành món bò hầm. Sau cùng, ta có bò Holstein với khả năng cho hơn 30 lít sữa mỗi ngày. Đột biến gen khác nhau cũng có thể tạo ra kết quả tương tự. Bò nâu Thụy Sĩ cũng là một giống bò sữa tuyệt vời, nhưng nó có bộ gen di truyền khác hẳn với bò Holstein. Những biến thể di truyền này không phải là đột biến ngẫu nhiên mà được tạo ra với mục tiêu cụ thể là sản xuất sữa.

Darwin lý luận rằng quá trình chọn lọc tương tự cũng đã xảy ra với những con sẻ thông ở Galapagos. Thay vì chọn lọc nhân tạo để lấy những đặc điểm cụ thể, ông giả định rằng một quá trình chọn lọc tự nhiên. Những khu vực có nhiều cây ăn quả đã ưu tiên sự tồn tại của những con chim mỏ dài. Khi giao phối cùng nhau, những con chim mỏ dài này lại sản sinh thêm những thế hệ với đặc điểm tương tự.

Mỏ dài và nhọn không phải là kết quả của đột biến gen ngẫu nhiên (hạt giống) mà là của môi trường (đất trồng): Khu vực dồi dào trái cây đã cho phép những đột biến mỏ nhọn, vốn là một trong số rất nhiều hình dạng mỏ, phát triển mạnh. Điều ngược lại sẽ xảy ra nếu nguồn thức ăn chính là các loại hạt – khi này, mỏ ngắn sẽ tạo ra lợi thế cho những chú chim.

Những thay đổi trong quần thể do chọn lọc, dù là tự nhiên hay nhân tạo, sẽ cần đến hai điều kiện: đa dạng di truyền và áp lực chọn lọc. Nếu mọi con chim đều có mỏ giống hệt nhau hay mọi

con bò đều cho một lượng sữa tương tự nhau, tiến hóa qua chọn lọc tự nhiên sẽ không thể xảy ra bởi vì mọi lựa chọn đều giống hệt nhau. Không hề có lợi thế hay bất lợi tự nhiên nào. Chọn lọc tự nhiên giải thích được quá trình một số đặc điểm nhất định xuất hiện hay biến mất. Môi trường tạo ra áp lực chọn lọc để xác định xem sự biến đổi gen nào có lợi nhất cho sinh tồn. Đất trồng sẽ xác định loại hạt giống nào phát triển mạnh. Thuyết đột biến soma cho rằng tế bào ung thư bất biến về mặt di truyền và đột biến được tích tụ ngẫu nhiên, thay vì thông qua bất kỳ quá trình chọn lọc nào. Những giả định này hoàn toàn thiếu chính xác.

SỰ KHÔNG ĐỒNG NHẤT BÊN TRONG KHỐI U

Liệu ung thư có đủ đa dạng di truyền để cho phép tiến hóa xảy ra? Câu trả lời chắc chắn là có, như những gì đã được thể hiện qua Dự án Atlas Bộ gen Ung thư. Sự khác biệt di truyền đáng kể tồn tại ngay cả bên trong một khối u duy nhất; tình trạng này được gọi là sự không đồng nhất bên trong khối u (intratumoral heterogeneity). Tiền tố *intra* có nghĩa là “bên trong”, còn *heterogeneity* có nghĩa là “tình trạng không đồng nhất”, tức là khái niệm này đề cập đến sự đa dạng đáng kinh ngạc của những đột biến gen được tìm thấy bên trong một khối u.¹

Khối u có chung nhiều đặc điểm (các dấu hiệu) nhưng lại rất khác nhau khi được quan sát ở mức độ di truyền.² Ngay cả ở cùng một bệnh nhân, những vùng khác nhau của một khối u duy nhất cũng trưng ra những đột biến gen rất khác nhau.³ Ví dụ, trong một nghiên cứu vào năm 2012, các nhà nghiên cứu đã làm sinh thiết cho một khối u duy nhất từ một bệnh nhân duy nhất. Chín mẫu từ khối u nguyên phát và ba mẫu từ các vị trí di căn khác nhau trong cơ thể của cùng một bệnh nhân đã được giải trình tự

gen và so sánh với nhau. Trong khi thuyết đột biến soma dự đoán rằng sự tương đồng về mặt di truyền là 100% thì thực tế lại rất khác: Sự giống nhau của những đột biến soma chỉ là 37%. Ung thư không phải là một dòng di truyền duy nhất; thay vào đó, nó chứa nhiều dòng phụ khác nhau.

Hầu hết các loại ung thư đều có một dòng trội chiếm hơn 50% khối u, trong khi phần còn lại sẽ chứa nhiều dòng phụ khác nhau về mặt di truyền. Đôi lúc những tế bào ung thư trong cùng một khối u có sự khác biệt di truyền đến khó tin. Trong một nghiên cứu ca bệnh, sự khác biệt giữa dòng trội và dòng phụ có thể lên tới 15.600 đột biến gen!⁴

Những khối u không chỉ có sự khác biệt di truyền theo không gian mà còn theo cả thời gian.⁵ Những đột biến mới không ngừng xuất hiện, trong khi nhiều đột biến khác chết đi. Một nghiên cứu đã so sánh bộ gen của một ca ung thư vú di căn với bộ gen nguyên bản được lấy cách đó chín năm. Khối u di căn có 19 đột biến mới so với khối u ban đầu.⁶ Tính đa dạng di truyền của sự không đồng nhất bên trong khối u là điểm mấu chốt khiến khối u tiến hóa, cho phép quá trình chọn lọc tự nhiên xảy ra thông qua chuỗi tiến hóa phân nhánh.

CHUỖI TIẾN HÓA PHÂN NHÁNH

Khối u tiến hóa ra sao? Thuyết đột biến soma đề xuất rằng ung thư tiến hóa một cách tuyến tính. Những tế bào ung thư lần lượt bổ sung từng đột biến mới, cho đến khi chúng sở hữu đầy đủ dấu hiệu để trở thành ung thư. Thuyết này dự đoán rằng một sự gián đoạn duy nhất, chẳng hạn như thuốc hoặc kháng thể nhân tạo, có thể phá vỡ toàn bộ chuỗi đột biến và chữa khỏi ung

thư. Câu chuyện thật lý thú, nhưng giờ đây người ta biết rằng nó không đúng với hầu hết các loại ung thư phổ biến.

Thay vì tiến hóa một cách tuyến tính, sự không đồng nhất bên trong khối u cho phép sự tiến hóa phân nhánh diễn ra mạnh mẽ hơn. Ung thư không tiến hóa theo một chuỗi duy nhất mà theo nhiều đường, giống như một cái cây phát triển bằng cách đâm ra nhiều nhánh. Trở ngại ở một nhánh sẽ không ngăn chặn được sự phát triển tổng thể của cây vì các nhánh khác ở tình cảnh thuận lợi hơn sẽ tiếp tục sinh trưởng.

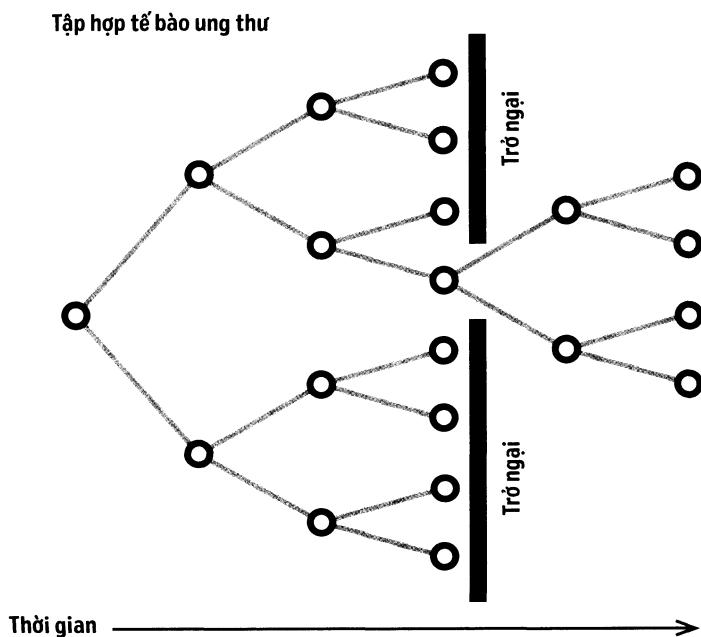


Ảnh 12.1

Hãy xem xét một cái cây sinh trưởng gần một hàng rào. Nếu cây chỉ có một nhánh duy nhất, nó sẽ ngừng lớn khi chạm vào hàng rào gỗ. Nhưng vì cây có nhiều nhánh nên nó sẽ mọc xuyên qua hàng rào mà gần như không bị cản trở bằng cách tìm kiếm và tận dụng những khe hở. Hầu hết các loài đều tiến hóa theo cách

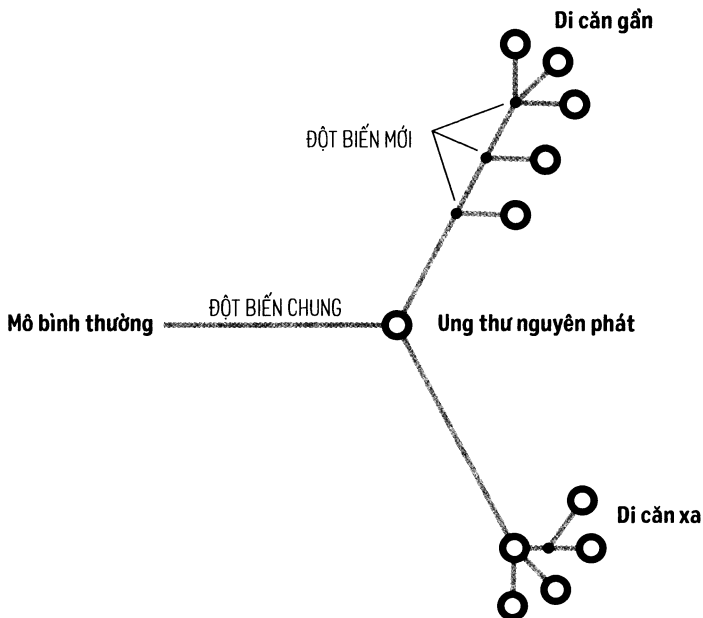
tương tự. Ví dụ, những con chim họ sẻ thông của Darwin có đủ mọi kiểu dáng mỏ; trong một số trường hợp, mỏ dài có ưu thế, còn trong những trường hợp khác, mỏ ngắn lại có ưu thế.

Giờ đây người ta cũng đã biết rằng ung thư tiến hóa theo chuỗi phân nhánh. Biểu đồ 12.2 minh họa cách sự không đồng nhất bên trong khối u và chuỗi tiến hóa phân nhánh đảm bảo khả năng sinh tồn tốt hơn. Khi ung thư gặp phải một trở ngại – ví dụ như phương pháp hóa trị tiêu diệt đến 99% các tế bào ung thư – ung thư chỉ cần một dòng phụ duy nhất còn tồn tại để phục hồi lại khối u và cho phép quá trình tiến hóa tiếp diễn. Một cái cây với nhiều nhánh chỉ cần duy nhất một khe hở để có thể mọc xuyên hàng rào.



Biểu đồ 12.2: Sự không đồng nhất về mặt di truyền và chuỗi tiến hóa phân nhánh cho phép ung thư thích nghi với trở ngại.

Những nghiên cứu gần đây đã có thể theo dõi những thay đổi do tiến hóa ở một bệnh nhân ung thư. Biểu đồ 12.3 minh họa cách người ta lập sơ đồ về những đột biến gen bắt nguồn từ một khối u duy nhất và sự tiến hóa của nó theo thời gian. Biết được những đột biến cụ thể không quan trọng bằng việc nhận ra rằng đột biến của ung thư tiến hóa giống như các nhánh cây ra sao.



Marco Gerlinger và cộng sự, "Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing" (tạm dịch: Sự không đồng nhất bên trong khối u và sự tiến hóa phân nhánh được tiết lộ nhờ giải trình tự đa vùng), *New England Journal of Medicine* 366 (2012): 883-92.

Biểu đồ 12.3: Sự tiến hóa của ung thư theo thời gian cho thấy bằng chứng về chuỗi tiến hóa phân nhánh.

Từ một mô bình thường, toàn bộ tế bào ung thư đều khởi đầu với một đột biến chung duy nhất. Thuyết đột biến soma giả định rằng đột biến duy nhất này chính là mức độ khác biệt của ung thư so với tế bào bình thường. Nhưng nó chỉ là *điểm khởi*

đầu của quá trình biến đổi thành ung thư chứ không phải là điểm kết thúc. Những đột biến ung thư mới phân nhánh từ phần thân chính và theo thời gian, ngày càng có thêm nhiều nhánh tiến hóa.⁷ Khi ung thư gặp phải một vấn đề làm cản trở sự tăng trưởng của nó, một trong số nhiều dòng phụ của nó có thể đem đến giải pháp. Dòng phụ đó có thể tiếp tục sinh sôi nảy nở để trở thành dòng trội và toàn bộ khối u sẽ tiếp tục tăng trưởng. Khi đó, những trở ngại đóng vai trò áp lực chọn lọc.

TÁC ĐỘNG ĐẾN TRỊ LIỆU

Việc thừa nhận rằng ung thư liên tục tiến hóa theo cả thời gian lẫn không gian thông qua chuỗi tiến hóa phân nhánh là một sự đột phá lớn so với quan điểm chính thống về ung thư đã tồn tại từ nhiều thập niên trước. Điều này có hai ý nghĩa lớn đối với việc điều trị ung thư và gần như giải thích được phần lớn nguyên nhân ung thư học chậm tiến bộ.

1. Một phương pháp điều trị chỉ có một mục tiêu duy nhất sẽ khó thành công; và
2. Ung thư có thể kháng lại sự điều trị.

Đầu tiên, hầu hết các loại ung thư chỉ có chung một số ít các kiểu đột biến trong bộ gen của chúng. Do đó, một loại thuốc duy nhất nhắm đến một kiểu đột biến duy nhất sẽ khó có thể điều trị thành công toàn bộ khối u. Ước mơ về loại thuốc cá nhân hóa, nhắm trúng đích nhằm dập tắt một hay hai kiểu đột biến của ung thư giờ đây đã thực sự biến mất.

Đương nhiên sẽ có các ngoại lệ. Thuốc nhắm trúng đích hoạt động thực sự hiệu quả với CML và ung thư vú dương tính với *HER2/neu*. Nhưng do hầu hết các loại ung thư có chứa hàng

trăm kiểu đột biến nên chiến lược này sẽ không thể hiệu quả. Sẽ cần đến hàng chục loại thuốc khác nhau dành cho những vị trí mắc ung thư khác hẳn nhau về mặt di truyền, bao gồm cả các vị trí di căn.

Hãy nghĩ về một cái cây. Bạn có thể đốn hạ nó bằng một nhát rìu nhắm vào thân cây, nhưng việc bổ xuyên thân cây thật khó khăn. Nếu chặt bỏ những nhánh cây, bạn sẽ khó lòng cản trở cây lớn lên, vì hành động ấy giống với tĩa cành hơn là đốn hạ. Ung thư cũng vậy. Thân cây thường quá khó để đốn hạ và việc nhắm đến hàng trăm nhánh cây nhỏ là không hiệu quả.

Việc nhắm đến nhiều đột biến cùng lúc thực sự dễ gây nản lòng. Một mẫu sinh thiết u duy nhất sẽ bỏ lỡ phần lớn những bất thường di truyền. Ngay cả khi bạn biết được toàn bộ những đột biến hiện hữu, sẽ cần đến hàng chục hay hàng trăm loại thuốc kết hợp để có thể tác động đến toàn bộ các nhánh. Ý tưởng về phương pháp hóa trị “chính xác” được dựa trên giả định sai lầm rằng quá trình biến đổi của khối u là tuyến tính. Trong khi sự không đồng nhất thay đổi và tiến hóa theo không gian và thời gian, các phương pháp điều trị của chúng ta lại bất biến.

Những nghiên cứu sinh ra từ cuộc chiến chống ung thư kéo dài 50 năm đã ghi nhận được hàng triệu cách thức đột biến gen, với hi vọng sai lầm rằng thông tin này sẽ đem đến phương pháp điều trị. Điều đó không thể xảy ra. Việc nhắm đến một kiểu đột biến duy nhất – trong khi ung thư có tới hàng trăm kiểu – không phải là một chiến lược đem lại kết quả.

Loại gen đột biến thường xuyên nhất trong ung thư ở người, xuất hiện ở 50% số ca,⁸ có tên là *p53* đã được phát hiện vào năm 1979. Đôi khi người ta gọi nó là “thần hộ mệnh của bộ gen” bởi

tầm quan trọng của nó trong việc duy trì sự ổn định gen. Bất kỳ dạng tổn thương ADN nào, có thể do độc tố, virus hay bức xạ gây ra, đều kích hoạt gen *p53*. Nếu tổn thương ở mức nhỏ, *p53* sẽ chỉ cần khắc phục lại ADN bị ảnh hưởng. Tuy nhiên, nếu thiệt hại quá nghiêm trọng, *p53* chuyển sang chế độ tiêu diệt và kích hoạt quá trình chết rụng tế bào, nhờ đó bảo vệ bộ gen khỏi các tế bào bị khiếm khuyết.

Kể từ khi *p53* được phát hiện, đã có khoảng 65.000 tài liệu khoa học được công bố chỉ nói về gen này. Giả sử chi phí cho mỗi công trình là 100.000 đô la – một mức vô cùng thấp – thì nỗ lực nghiên cứu để tài này đã có tổng chi phí lên đến 6,5 tỉ đô la. Kể từ năm 1979, đã có khoảng 75 triệu người bị mắc ung thư liên quan đến *p53*. Chúng ta được gì khi phải trả một cái giá khổng lồ, cả về mặt tiền bạc lẫn sinh mệnh con người? Tổng số phương pháp điều trị dựa trên *p53* được FDA cấp phép vào năm 2019 là không. Đúng vậy, một số không tròn trĩnh. Tại sao việc tìm ra một phương pháp điều trị lại khó đến vậy? Cho đến nay, người ta đã xác định được 18.000 kiểu đột biến khác nhau ở gen này.

Ngoài ra, chuỗi tiến hóa phân nhánh còn cho phép ung thư hình thành khả năng đề kháng thuốc, một hiện tượng thường được thấy ở tình trạng nhiễm trùng. Một quần thể vi khuẩn với sự đa dạng di truyền có thể thích nghi với việc sử dụng kháng sinh bằng cách phát triển sức đề kháng. Lần đầu tiên một loại kháng sinh được sử dụng, phần lớn vi khuẩn sẽ bị tiêu diệt. Sau cùng, một đột biến hiếm gặp sẽ cho phép một con vi khuẩn sống sót. Nó sẽ phát triển mạnh vì những vi khuẩn khác đã chết và không thể cạnh tranh nữa. Vì vậy, tình trạng nhiễm khuẩn sẽ lại bắt đầu, nhưng lần này, vi khuẩn đã có khả năng kháng kháng sinh. Ung thư hành xử như một loài động vật nguyên sinh xâm lấn, thường

kháng lại hóa trị, xạ trị, liệu pháp nội tiết hay thậm chí là cả liệu pháp gen tân tiến hơn.

Sự không đồng nhất bên trong khối u và chuỗi tiến hóa phân nhánh là hai cơ chế sinh tồn mạnh mẽ được tìm thấy trong gần như toàn bộ sự sống trên Trái Đất. Khi kết hợp với nhau, chúng cho phép sinh vật thích nghi với môi trường mới. Điều này giải thích được tỉ lệ thất bại cao của việc phát triển thuốc; các loại thuốc trị ung thư có tỉ lệ thất bại cao gấp gần ba lần so với các loại thuốc được phát triển nhằm chống lại những bệnh khác.⁹

Chuỗi tiến hóa phân nhánh cung cấp một bộ khung khái niệm để hiểu về việc điều trị ung thư. Để thành công, bạn phải lựa chọn “được ăn cả, ngã về không”. Bạn có thể thử ăn cả bằng cách tấn công những đột biến “thân cây”. Trong những trường hợp hiếm gặp, chúng ta sẽ tìm được một phương pháp điều trị có khả năng đồn hạ thân cây, chẳng hạn như imatinib hay trastuzumab. Khi đó, một nhát duy nhất cắt đứt chuỗi là tất cả những gì cần thiết để chữa khỏi bệnh.

Một chiến lược khác có thể đem lại thành công là trấn áp ung thư bằng nhiều phương pháp điều trị khác nhau. Cách này bao gồm việc sử dụng đồng thời nhiều loại hóa chất (nhiều loại thuốc) và nhiều phương thức khác như phẫu thuật và xạ trị. Đôi khi kiểu điều trị này sẽ có hiệu quả. Nhiều ca ung thư máu và các chứng ung thư ở trẻ em khác có thể được chữa khỏi bằng phương pháp hóa trị kết hợp. Một trong những đột phá sớm nhất trong hóa trị là kết hợp nhiều hóa chất trong một phác đồ điều trị duy nhất. Ngày nay, rất ít loại thuốc hóa trị được sử dụng đơn lẻ. Thay vào đó, sẽ có ba hoặc bốn loại thuốc được phối hợp trong một phác đồ chính xác.

Đây cũng chính là chiến lược được sử dụng cho một vài loại nhiễm trùng. Do cả nhiễm trùng lẫn ung thư đều tác động như sinh vật đơn bào, nên sự tương đồng giữa chúng không phải là trùng hợp ngẫu nhiên. Lao, căn bệnh do một loại vi khuẩn phát triển chậm gây ra, cần được điều trị bằng cùng lúc nhiều loại kháng sinh. Nếu bạn có thể tiêu diệt 100% vi khuẩn, sự đề kháng sẽ không có cơ hội phát triển.

Ung thư không ngừng tiến hóa nhờ sự linh hoạt về mặt di truyền. Một phương pháp điều trị bất biến nhắm vào gen sẽ dễ dàng bị qua mặt. Giả sử chúng ta và ung thư đang chơi cờ vua, một trò chơi chiến lược luôn thay đổi và không ngừng biến hóa. Việc sử dụng một phương pháp điều trị dựa trên di truyền học và có một mục tiêu duy nhất cũng giống như việc chỉ dựa vào một nước cờ cố định ở một thời điểm cố định. Cách này hầu như chắc chắn thất bại.

Ung thư từng luôn được coi là một dòng di truyền duy nhất, vì vậy nó cũng được coi là không liên quan đến quá trình tiến hóa. Việc nhận ra rằng ung thư có thể tiến hóa đã khiến chúng ta giật thót. Lần đầu tiên trong nhiều thập niên, chúng ta có một cách hiểu mới về việc ung thư hình thành ra sao. Toàn bộ lĩnh vực khoa học có tên là sinh học tiến hóa giờ đây có thể được áp dụng để hiểu và giải thích được tại sao ung thư lại hình thành đột biến.

Ung thư không ngừng phát triển, điều này có nghĩa rằng nó là một mục tiêu di động chứ không hề cố định. Điểm cốt yếu khi bạn muốn đánh trúng một mục tiêu di động là biết được động lực khiến nó không thể đứng yên. Vì vậy, điểm cốt yếu để đánh trúng ung thư là biết được động lực đằng sau sự đột biến. Những áp lực chọn lọc đó là gì?

ÁP LỰC CHỌN LỌC

Cội nguồn tiến hóa của ung thư còn xuất hiện trước cả nguồn gốc của nhân loại, nằm ngay ở cội nguồn sự sống đa bào trên Trái Đất. Vậy ung thư là gì? Câu trả lời chỉ đơn giản như sau: Ung thư là một sinh vật đơn bào, nhưng để biến đổi bản thân từ một tế bào bình thường trong một “xã hội” có nhiều quy tắc hợp tác thành một thực thể đơn bào, nó phải trải qua hàng trăm hoặc hàng nghìn đột biến gen. Câu hỏi cần phải trả lời tiếp theo là đây: Thứ gì đã dẫn dắt sự chọn lọc những đột biến này?

Thuyết đột biến soma giả định rằng ung thư chỉ đơn giản là một tập hợp những sai sót ngẫu nhiên về mặt di truyền. Nhưng sự biến đổi thành ung thư rõ ràng không phải là ngẫu nhiên. Thay vào đó, các tế bào tiến hóa theo một chiều hướng rõ ràng là tính đơn bào, kiên quyết với mục tiêu và bền bỉ như một chú chó săn. Ung thư không thể tồn tại bên ngoài vật chủ và không lây nhiễm; một ca ung thư tiến triển thành công thường giết chết vật chủ và sau cùng sẽ tự tiêu diệt chính bản thân nó. Ung thư càng dễ gây chết người sẽ càng có xu hướng tự sát. Tại sao ung thư lại tiến hóa về một dạng sau cùng sẽ tự tiêu diệt chính nó?

Những nguyên lý của sinh học tiến hóa sẽ cho chúng ta biết đôi điều. Đầu tiên, ung thư hành xử như một sinh vật đơn bào. Vi khuẩn được nuôi dưỡng trên đĩa Petri sẽ tiếp tục tăng trưởng cho đến khi cạn kiệt thức ăn. Chúng không cố gắng giảm tăng trưởng nhằm đối phó với tình trạng cạn kiệt thức ăn vì từng tế bào chỉ quan tâm đến sự tăng trưởng của chính nó. Tăng trưởng cho đến khi hết thức ăn rồi chết đi. Đây chính là quy luật được quan sát thấy ở ung thư: Liên tục tăng trưởng cho đến khi vật chủ chết đi. Đến thời điểm đó, ung thư cũng phải chết.

Thứ hai, ung thư chủ yếu nhắm vào người cao tuổi, những người đã đi hết giai đoạn sinh sản từ lâu. Những gen làm tăng nguy cơ mắc ung thư vẫn sẽ được truyền lại cho thế hệ kế tiếp. Ví dụ, gen *BRCA1* làm tăng đáng kể nguy cơ mắc cả ung thư vú và lẫn ung thư buồng trứng. Độ tuổi trung bình khi được chẩn đoán mắc ung thư vú là 42,8, thường sau khi phụ nữ đã có con. Do đó, mặc dù ung thư gây chết người, nhưng gen *BRCA1* vẫn được truyền lại và tồn tại trong quần thể.¹⁰

Ung thư khác những bệnh di truyền khác vì nó tiến hóa. Ví dụ, bệnh thiếu máu hồng cầu lưỡi liềm có nguyên nhân là một sự đột biến gen xuất hiện trong mọi ca bệnh và ổn định theo thời gian và không gian. Những tế bào ung thư có nhiều kiểu đột biến thay đổi liên tục – chúng không chỉ khác biệt giữa người với người mà còn khác biệt ở ngay cùng một người theo thời gian. Nhưng nếu ung thư liên tục biến đổi một cách độc lập, vậy thì làm sao chúng lại có dẫn đến những kết cục tương tự và có chung những dấu hiệu điển hình? Có hai khả năng cho hiện tượng này: tiến hóa hội tụ và lại giống.

TIẾN HÓA HỘI TỤ

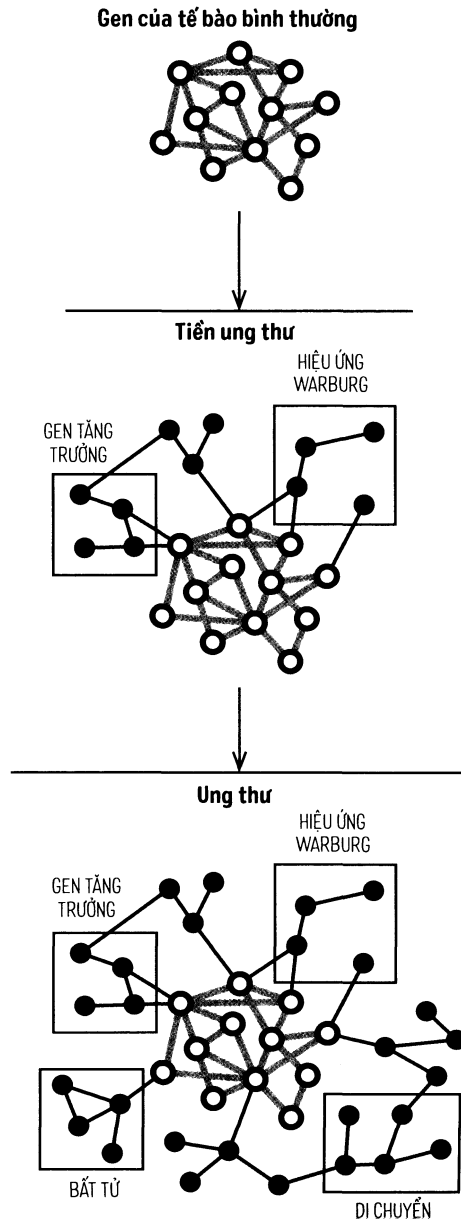
Dưới cùng hoàn cảnh môi trường, những loài động vật có thể độc lập tiến hóa những đặc điểm có lợi; hiện tượng đó gọi là tiến hóa hội tụ. Ví dụ, loài sóc bay ở Úc và Bắc Mỹ không hề liên quan đến nhau về mặt di truyền, nhưng về ngoài của chúng lại gần như giống hệt nhau. Hai loài này đã tiến hóa những đặc điểm tương tự vì chúng đều phải đối mặt với những áp lực chọn lọc tự nhiên như nhau. Loài sóc ở cả hai lục địa này đều phải đối mặt với thú săn mồi trên mặt đất, và những bộ phận phụ giống như cánh sẽ cho phép chúng bay lượn từ cây này sang cây khác, đem lại lợi

thể lớn về mặt sinh tồn. Hai loài không liên quan đến nhau này đã có chung một giải pháp: khả năng bay lượn.

Việc phát triển phần màng giống như cánh đòi hỏi những thay đổi đáng kể về mặt di truyền. Nếu bạn định hỏi tại sao hai loài sóc này lại phát triển được khả năng bay lượn, câu trả lời có thể nằm ở đột biến gen. Tuy nhiên, đây chỉ là nguyên nhân gần. Về cơ bản, *môi trường* chọn lọc những đột biến gen cho phép những con sóc lượn trong không khí. Bộ gen của hai loài này khác nhau rất nhiều, nhưng những đột biến của chúng lại hội tụ ở một kiểu hình tương tự; đó là nguyên nhân chúng ta gọi hiện tượng này là “tiến hóa hội tụ”. Sự tiến hóa này bổ sung thêm những khả năng mới cho bộ khung di truyền có sẵn của loài sóc – trong trường hợp này, đó là khả năng bay lượn.

Hãy trở lại với bệnh ung thư. Đây có phải là một trường hợp tiến hóa hội tụ không? Mọi ca ung thư trong lịch sử hẳn đã độc lập tiến hóa từ đầu bằng cách lần lượt bổ sung các dấu hiệu. Vô số đột biến mới có thể xảy ra. Bắt đầu từ một bộ gen bình thường, ung thư trên đà phát triển sẽ bổ sung thêm đột biến mới – để tăng trưởng, trở nên bất tử, di chuyển và sử dụng hiệu ứng Warburg – từng bước một, cho đến khi nó trở thành ung thư hoàn chỉnh.

Nhưng nếu mỗi ca trong hàng triệu ca ung thư từ trước đến nay đều tiến hóa một cách độc lập, vậy làm sao chúng lại có thể giống nhau đến vậy? Nguyên nhân không thể do môi trường, bởi đặc điểm này hoàn toàn khác nhau. Phổi hoàn toàn khác biệt so với vú, và vú cũng hoàn toàn khác biệt so với tuyến tiền liệt. Làm sao mọi ca ung thư lại có thể giống hệt nhau ở mức vi mô, dù ở một người đàn ông Nhật Bản vào năm 1920 hay ở một người phụ nữ Mỹ vào năm 2020?



Biểu đồ 12.4: Tiến hóa ung thư – lần lượt bổ sung đột biến

Hãy xem xét sự tiến hóa của giống chó nhà. Từ tổ tiên là loài chó sói, giờ đây chúng ta có hàng trăm giống chó khác nhau. Một số giống to lớn. Số khác lại nhỏ. Một số không lông. Số khác lại quá nhiều lông. Một số rất quăn người. Số khác lại xa cách. Nhưng tất cả đều bắt nguồn từ loài sói. Những giống chó khác nhau ở hàng trăm kiểu đột biến và trông hoàn toàn không giống nhau. Ung thư đại tràng bắt nguồn từ một tế bào đại tràng bình thường. Với hàng triệu đột biến tiến hóa độc lập, thật khó tin khi mọi ca ung thư đại tràng từ trước đến nay lại có vẻ giống hệt nhau.

Nếu tiến hóa hội tụ là yếu tố chi phối (xem biểu đồ 12.4), vậy mọi ca ung thư từ trước đến nay đều là một đột biến mới, tuy phát triển độc lập nhưng lại trông y hệt, ngay cả ở mức vi mô – và còn theo một cách hoàn toàn tình cờ.

Đó là một điều không thể nào hiểu được.

Vậy làm thế nào chúng ta có thể giải thích được sự trùng hợp ngẫu nhiên đáng chú ý này? Khi Paul Davies xem xét vấn đề, ông đã ngạc nhiên bởi cách ung thư để lại “dấu ấn sâu đậm trong sự hình thành của sự sống đa bào”.¹¹ Gốc rễ của ung thư nằm ở quá khứ tiến hóa của chúng ta. Có lẽ ung thư không phải là một quá trình hướng đến tương lai, mà thay vào đó là trở về *quá khứ*.

SỰ LẠI GIỐNG

Vào năm 2001, Arshid Ali Khan được sinh ra ở Ấn Độ với một chiếc đuôi dài gần 18 cm nhô ra từ thắt lưng, nhờ đó mà cậu bé đã được tôn thờ là hiện thân của thần khỉ Hanuman trong Ấn Độ Giáo.¹² Đuôi ở người là ví dụ về sự lại giống, tức là hiện tượng tái xuất hiện một đặc điểm của tổ tiên vốn đã bị mất đi qua nhiều thế hệ. (Từ lại giống trong tiếng Anh là *atavism*, bắt nguồn

từ *atavus* trong tiếng Latin có nghĩa là tổ tiên.) Dính ngón cũng là một dạng lại giống khác. Mặc dù hiếm gặp nhưng sự lại giống lại xuất hiện đều đặn. Nhưng tại sao hiện tượng này lại xảy ra? Nhìn chung có hai khả năng:

1. Hàng trăm đột biến kết hợp lại để hình thành một cái đuôi từ con số không (từ đầu). Đây là sự tiến hóa xuôi, bổ sung một đặc điểm mới cho một cấu trúc sẵn có.
2. Kế hoạch sinh học để hình thành đuôi vẫn luôn tồn tại nhưng thường bị ức chế. Việc mất đi những cơ chế ức chế sẽ cho phép đuôi được bộc lộ. Đây là một sự tiến hóa ngược, bộc lộ một đặc điểm cổ xưa vốn bị ẩn giấu.

Khả năng đầu tiên liên quan đến một sự kết hợp khó tin của nhiều sự kiện. Cơ bắp và mô liên kết hình thành cái đuôi phải mọc theo dạng ống. Tế bào da bên ngoài phải sinh trưởng để bao phủ đuôi đúng cách. Mạch máu phải phát triển để nuôi dưỡng cho phần đuôi bất thường này. Nếu đây là một sự đột biến ngay từ đầu, hình dạng của bộ phận này không nhất thiết phải giống một cái đuôi. Nó có thể trông như một cái tai hoặc một ngón tay. Nó cũng không nhất thiết phải mọc ra từ xương cụt. Nó có thể mọc ra từ đỉnh đầu hay nách của bạn.

Khả năng thứ hai gợi ý rằng phôi người đã có đầy đủ chỉ thị di truyền cần thiết để hình thành đuôi, và việc này phản ánh sự tiến hóa của chúng ta từ loài linh trưởng. Con người đã tiến hóa những gen ức chế sự sinh trưởng của đuôi, nhưng bản thiết kế gốc vẫn ẩn sâu bên trong chúng ta. Một sự cố hiếm gặp ở các gen ức chế mọc đuôi sẽ cho phép chương trình di truyền “mọc đuôi” được vận hành bởi vì nó vốn luôn tồn tại ở đó. Khi sự đột biến gen này xảy ra, sự biểu lộ sẽ giống hệt những người từng mọc đuôi trong lịch sử.

Hãy tưởng tượng một lớp học nghệ thuật, nơi mỗi đứa trẻ đều tạo ra một bức tranh vẽ hoa giống hệt nhau – cùng kích thước, cùng màu sắc, cùng một bông hoa. Có phải những đứa trẻ này đều tự mình quyết định vẽ những bức tranh giống hệt nhau? Việc này khó xảy ra. Nhiều khả năng đó là một bức tranh tô màu theo mẫu mà mỗi đứa trẻ đều chỉ đơn giản lấy ra từ cặp sách. Trong trường hợp của ung thư, liệu mọi ca ung thư từ trước đến nay đều quyết định chúng sẽ tiến hóa toàn bộ các dấu hiệu một cách độc lập, hay là các dấu hiệu này đã có sẵn và chỉ cần được bộc lộ?

Thuyết lại giống cho rằng ung thư là một sự đảo ngược về một dạng tiến hóa trước đó, trong trường hợp này là sinh vật đơn bào. *Ung thư vốn được ẩn sâu trong mọi tế bào của mọi sinh vật đa bào.* Bản thiết kế ung thư vốn đã tồn tại và chỉ cần được bộc lộ. Hiện tượng lại giống này về cơ bản là một sự tiến hóa ngược chứ không phải là tiến hóa xuôi. Nó là sự quay lại một phiên bản đã tồn tại từ trước. Điều này dường như giải thích được lý do tại sao mọi ca ung thư từ trước đến nay phát triển độc lập nhưng vẫn giống nhau.

Ung thư là tổ tiên đơn bào của một tế bào bình thường. Trong quá trình tiến hóa thành đa bào, những hệ thống kiểm soát mới đã được bổ sung vào chương trình gốc để đảm bảo sự hợp tác và phối hợp. Sinh vật đơn bào tăng trưởng, bất tử, di chuyển xung quanh và sử dụng quá trình đường phân. Khi tính đa bào xuất hiện, những chỉ thị di truyền mới được bổ sung để chặn đứng tăng trưởng, tước đi sự bất tử, ngăn cản di chuyển và ưu tiên OxPhos khi tạo năng lượng.

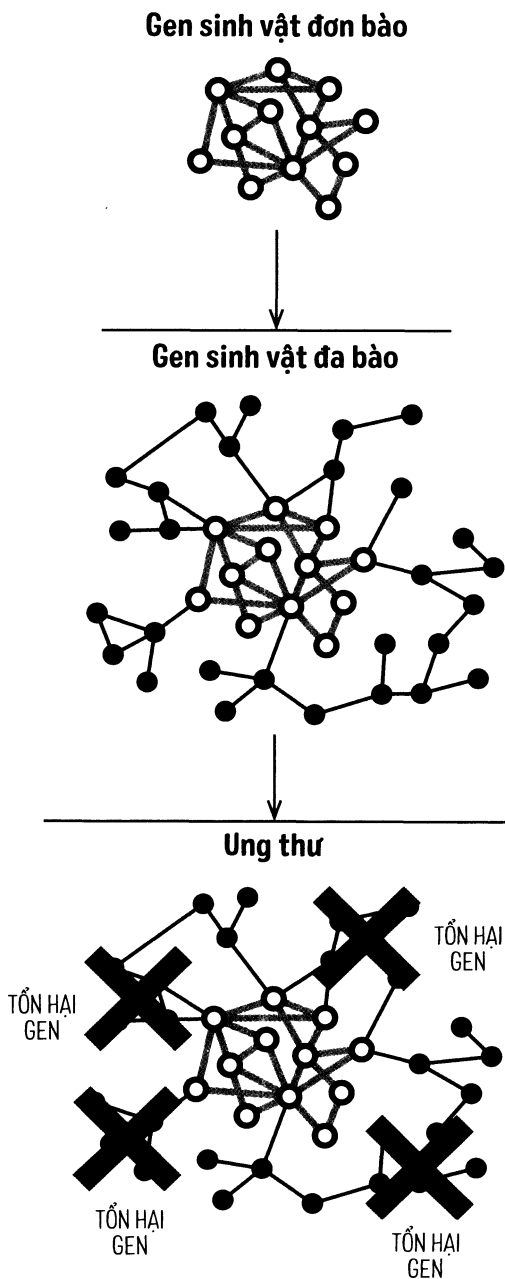
Nhưng điểm quan trọng là chương trình đơn bào trước kia *không bị xóa bỏ*. Nó vẫn tồn tại, mặc dù bị ức chế. Chương trình mới chỉ đơn giản được dựng đè lên chương trình cũ. Nếu chương

trình ức chế mới thất bại, chương trình cũ có thể trở dậy. Hiện tượng lại giống có thể được so sánh với việc nuôi hổ trong nhà làm thú cưng vậy. Bạn có thể huấn luyện hổ bỏ qua con người để ăn đồ đựng trong bát. Nhưng nếu giận dữ và quên đi những gì được huấn luyện, con hổ sẽ trở lại bản năng hoang dã.

Thuyết lại giống cho rằng những sinh vật đơn bào có chứa cốt lõi nguyên bản của chương trình di truyền vốn cho phép sự tăng trưởng, bất tử, di chuyển và đường phân. Cốt lõi này tồn tại ở những sinh vật đa bào dưới dạng tàn dư của quá trình tiến hóa từ sinh vật đơn bào. Chương trình di truyền mới được viết đè lên phần cốt lõi cũ nhằm thay đổi hành vi từ cạnh tranh thành hợp tác. Nếu những cơ chế kiểm soát di truyền mới được thêm vào sau này bị tổn hại, đặc điểm từ thời tổ tiên sẽ tự tái xuất hiện. Đó là cách một tế bào bình thường hoàn tất quá trình biến đổi thành ung thư (xem biểu đồ 12.5).

Học thuyết này đã đưa ra một lời dự đoán điên rồ nhưng chính xác, rằng ung thư là một biến cố phổ biến chứ không hiếm gặp, bởi vì việc cơ chế kiểm soát bị tổn hại là khá đơn giản so với việc hình thành hàng trăm đột biến mới phối hợp với nhau trong sự tiến hóa hội tụ xuôi chiều. Thứ mà chúng ta được thừa hưởng từ thời cổ đại là sự sinh tồn của tế bào chứ không phải của cơ thể đa bào. Quả thực, tỉ lệ mắc ung thư vượt xa tỉ lệ đột biến đã biết.

Ung thư được dẫn đi ngược chiều trên con đường tiến hóa, hướng về sự sống đơn bào. Do chương trình nguyên thủy này tồn tại trong mọi tế bào nên khi ung thư tiến triển, chúng ngày càng trở nên giống nhau. Nói cách khác, chúng biệt hóa ngược (trở nên ít khác biệt). Thật vậy, *biệt hóa ngược* là thuật ngữ chính xác được sử dụng để mô tả đặc điểm của ung thư.



Biểu đồ 12.5

Học thuyết này đã đưa ra một dự đoán điên rồ nhưng chính xác, rằng ung thư là một biến cố phổ biến chứ không phải hiếm gặp, bởi vì việc cơ chế kiểm soát bị tổn hại là khá đơn giản so với việc hình thành hàng trăm đột biến mới phối hợp với nhau trong sự tiến hóa hội tụ xuôi chiều. Thứ mà chúng ta được thừa hưởng từ thời cổ đại là sự sinh tồn của tế bào chứ không phải của cơ thể đa bào. Quả thực, tỉ lệ mắc ung thư vượt xa tỉ lệ đột biến đã biết.

Ung thư được dẫn đi ngược chiều trên con đường tiến hóa, hướng về sự sống đơn bào. Do chương trình nguyên thủy này tồn tại trong mọi tế bào nên khi ung thư tiến triển, chúng ngày càng trở nên giống nhau. Nói cách khác, chúng biệt hóa ngược (trở nên ít khác biệt). Thật vậy, *biệt hóa ngược* là thuật ngữ chính xác được sử dụng để mô tả đặc điểm của ung thư.

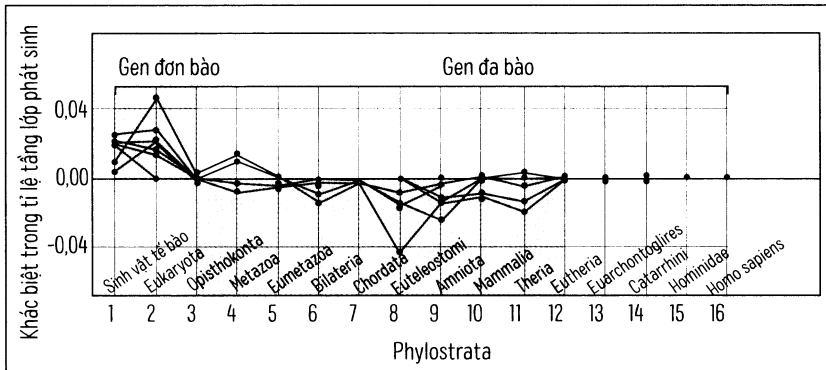
Mọi ca ung thư đều có chung một điểm đến (tính đơn bào) bằng cách đi theo một lộ trình được dẫn dắt (hiện tượng lại giống), thay vì tiến bước ngẫu nhiên (tiến hóa hội tụ). Tiến hóa hội tụ là bổ sung thêm, lại giống là trừ bớt đi. Những lộ trình ẩn giấu này đã tiến hóa qua hàng triệu hay hàng tỉ năm. Ung thư vốn đã tồn tại trong mọi sinh vật đa bào, nó chỉ cần được bộc lộ ra.

Tại sao là ung thư lại được tìm thấy trong mọi sinh vật đa bào? Tại sao mọi tế bào trong cơ thể đều có thể trở thành ung thư? Tại sao ung thư lại phổ biến đến vậy? Tại sao các ca ung thư lại giống nhau đến vậy nếu như chúng phát triển một cách độc lập? Thuyết đột biến soma không có câu trả lời, nhưng hiện tượng tiến hóa lại giống đã giải thích được phần lớn hành vi của ung thư. Mặc dù vậy, đâu là áp lực chọn lọc khiến một tế bào có tính hợp tác trong sinh vật đa bào bắt đầu biến đổi thành một sinh vật đơn bào thích cạnh tranh? Nói cách khác, thứ gì gây ung thư?

BIẾN ĐỔI THÀNH UNG THƯ

Mô hình ung thư mới dựa trên tiến hóa đã tìm ra được những câu trả lời hoàn toàn bất ngờ. Ung thư rất có thể là một sự tiến hóa ngược, hay còn gọi là sự lại giống, để quay trở lại thành sinh vật đơn bào mà chúng ta từng bắt nguồn. Tế bào trong sinh vật đa bào phải ức chế sự thôi thúc hướng về tính đơn bào. Khi các đặc tính đơn bào này bộc lộ, kết quả sẽ là ung thư. Có gì minh chứng cho điều này không? Những nghiên cứu gần đây ngày càng tìm thêm được nhiều bằng chứng. Theo học thuyết này, tế bào ung thư sẽ biểu hiện các gen đơn bào thuộc thời kỳ cổ xưa nhiều hơn các gen mới thuộc thời kỳ đa bào. Đây chính xác là điều các nghiên cứu gần đây phát hiện ra. Số đột biến của ung thư đạt đỉnh tại giao điểm của tính đơn bào và đa bào.¹

Một nghiên cứu vào năm 2017 đã chia 17.318 loại gen đã biết ở người thành 16 nhóm, gọi là tầng lớp phát sinh (*phylostrata*), dựa trên lịch sử tiến hóa của chúng (xem biểu đồ 13.1). Những gen tiến hóa cổ xưa ở các tầng lớp phát sinh thứ nhất đến thứ ba thuộc về sự sống đơn bào. Tầng lớp phát sinh thứ tư đến thứ 16 chứa các loại gen mới hơn.



Sự tác động qua lại giữa các gen đơn bào và đa bào là yếu tố thúc đẩy các dấu hiệu của sự biến đổi trong một loạt các sang u rần. Trigos AG và cộng sự.

Biểu đồ 13.1

Khi này, các nhà nghiên cứu không thắc mắc xem gen nào đột biến, mà chúng đột biến *khi nào*. Từ thời kỳ tiến hóa nào? Liệu các gen cũ có được biểu hiện nhiều hơn trong ung thư, còn các gen mới được biểu hiện ít đi, đúng như học thuyết tiến hóa đã dự đoán hay không?

Câu trả lời là có. Ung thư thường biểu hiện các gen đơn bào cổ xưa thuộc tầng lớp phát sinh từ thứ nhất đến thứ ba. Các gen đại diện cho sự chuyển tiếp từ sự sống đơn bào sang đa bào, ở tầng lớp phát sinh từ thứ tư đến thứ 11, là những thứ bị rối loạn thường xuyên và dễ thấy nhất ở bệnh ung thư. Chúng chính là các gen đảm nhiệm việc tăng cường hợp tác nội bào.² Các tế bào ung thư biểu hiện nhiều gen đơn bào hơn, làm tăng sự cạnh tranh giữa các tế bào. Đồng thời, ung thư ức chế gen kiểm soát sự thôi thúc hướng về tính đơn bào và gen khuyến khích hợp tác. Nghiên cứu này đã đưa ra bằng chứng toàn diện cho thấy, về mặt di truyền, các tế bào ung thư cố gắng quay ngược về sự sống đơn bào. Càng tác động dữ dội, ung thư càng biểu hiện nhiều các gen mang tính đơn bào.

Cơ sở dữ liệu Danh mục Đột biến Soma ở Ung thư (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer – COSMIC) của Viện Sanger, bộ sưu tập lớn nhất và toàn diện nhất về các kiểu đột biến gen ở bệnh ung thư, đã được khởi động vào năm 2004. Phiên bản mới nhất từ năm 2019, COSMIC v90, đã ghi nhận hơn chín triệu dạng đột biến.³ Một bài tổng quan về các đột biến này đã phát hiện ra sự tập trung tương tự của các gen ung thư tại thời điểm khởi phát của tính đa bào.⁴ Ung thư thường làm đột biến các gen xuất hiện ngay sau sự khởi phát của tính đa bào, cách đây khoảng 500 triệu năm. Đột biến ung thư không ngẫu nhiên, chúng nhắm cụ thể vào điểm chuyển tiếp giữa sự sống đơn bào và đa bào, đúng như những gì thuyết lại giống đã dự đoán.⁵ Điều khó tin ấy đã chính xác 100%. Học thuyết này chỉ ra rằng những đột biến làm đứt xiềng xích (gen ức chế khối u) sẽ có vai trò quan trọng với sự hình thành ung thư hơn là những đột biến gây ra sự tăng trưởng (gen sinh ung thư). Nói cách khác, nhả phanh thì dễ hơn là tạo ra một bàn đạp ga mới. Một lần nữa, đây chính là điều mà những nghiên cứu gần đây đã phát hiện ra.

Trong các mẫu bệnh phẩm ung thư, những thay đổi ở các gen ức chế khối u phổ biến gấp 2,3 lần so với các gen sinh ung thư.⁶ Ung thư dần phá hủy những cấu trúc kiểm soát hiện có để tái kích hoạt “ký ức di truyền” về việc tồn tại dưới dạng sinh vật đơn bào. Gen ức chế khối u *p53*, loại gen quan trọng nhất từ trước đến nay đối với bệnh ung thư ở người, được tìm thấy ở hơn 50% số loại ung thư. Gen *BRCA1*, được biết đến là làm tăng nguy cơ mắc ung thư vú và ung thư buồng trứng, vốn cũng là một gen ức chế khối u.

Những nghiên cứu thực nghiệm về sự tiến hóa của khối u đã phát hiện ra rằng có đến 12.911 gen cho thấy bằng chứng về áp

lực chọn lọc, và hơn 75% trong số này liên quan đến một sự suy giảm biểu hiện gen.⁷ Việc loại bỏ ức chế tăng trưởng có tầm quan trọng cao hơn so với thúc đẩy các gen tăng trưởng. Theo logic, làm giảm chức năng của một gen dễ hơn nhiều so với việc làm tăng biểu hiện của nó. Nếu bạn dùng mỏ lết gõ ngẫu nhiên vào xe hơi của mình, nhiều khả năng bạn sẽ gây thiệt hại hơn là khiến nó chạy tốt lên. Ung thư không phải là tình trạng bổ sung thêm chức năng, mà là giảm bớt sự kiểm soát của các chức năng sẵn có. Ung thư nghiêng nhiều về hướng bộc lộ những năng lực cũ, thay vì bổ sung năng lực mới.

Các tế bào khác nhau, chẳng hạn như tế bào phổi và tế bào gan, có cấu trúc, chức năng và môi trường hoạt động rất khác nhau. Khi các tế bào thay đổi theo hướng trở thành ung thư, chúng sẽ mất đi các chức năng chuyên biệt và bắt đầu ngày càng giống nhau. Chúng trở nên *nguyên thủy* hơn và *mất biệt hóa*. Về mặt khái niệm, các tế bào ung thư đều biến đổi hướng về cùng một mục tiêu có tính đơn bào: tế bào gốc.⁸ Sự đảo ngược về tế bào gốc này cho phép tế bào phổi biến đổi đủ để có thể sống trong gan, bởi vì tế bào phổi nguyên thủy có chung một vài đặc điểm với tế bào gan. Ung thư là một quá trình tiến hóa ngược về thứ có thể dễ dàng được xem là một loài mới.

SỰ HÌNH THÀNH LOÀI

Các tế bào ung thư được hệ miễn dịch của chúng ta nhìn nhận như một loài xâm lấn mới. Chúng ta thường xuyên bị phơi nhiễm các vi sinh vật lạ, và những tế bào thuộc hệ miễn dịch phải phân biệt cẩn thận giữa các tế bào “thuộc bản thân” và “không thuộc bản thân”. Chúng ta muốn tiêu diệt những kẻ xâm lược lạ mặt, thay vì giết nhầm tế bào của chính mình. Giống

như các loại virus, vi khuẩn và nấm, tế bào ung thư bị các tế bào tiêu diệt tự nhiên coi là “không thuộc bản thân” và bị nhắm đến để loại bỏ.

Có thể ung thư vốn tiến hóa từ tế bào bình thường, nhưng theo cách nhìn nhận của hệ miễn dịch, nó đã trở thành một loài lạ. Trong tự nhiên, sự hình thành loài mới không hiếm gặp. Loài chó có thể đã tiến hóa từ sói, nhưng chúng không phải sói. Ung thư vú có thể tiến hóa từ tế bào vú bình thường, nhưng chúng không phải tế bào vú bình thường. Tế bào ung thư khác với các tế bào gốc của chúng ở một số đặc điểm, bao gồm cả việc chúng ít chuyên biệt hơn và mất biệt hóa.

Ung thư có thể được coi là một loài xâm lấn bởi nhiều lý do: Nó sử dụng năng lượng và tài nguyên cho chính mình, thay vì cho toàn bộ cơ thể; nó nhân lên và bảo vệ bản thân bằng cách lợi dụng vật chủ; và nó thích nghi để sinh tồn trong môi trường khắc nghiệt của cơ thể người.⁹ Tế bào ung thư cũng tiến hóa theo thời gian và không gian, thông qua một con đường tiến hóa tương đối tách biệt so với toàn bộ cơ thể. Một tế bào vú bình thường sẽ không có gì thay đổi về mặt di truyền sau nhiều thập niên. Tuy nhiên, ung thư vú chứa nhiều tập hợp nhỏ các biến thể di truyền thay đổi theo thời gian.

Những hành vi này cho phép ung thư thích nghi với môi trường thay đổi để có thể tồn tại. Khi chúng ta tìm cách đầu độc nó bằng hóa trị hay đốt nó bằng bức xạ, ung thư phát triển sức đề kháng, giống như cách vi khuẩn trở nên kháng kháng sinh. Mặc dù ung thư vốn bắt nguồn từ các tế bào bình thường, nhưng nó đã biến đổi đủ để được coi là một thứ xa lạ. Nhưng ngay từ đầu, thứ gì gây ra ung thư?

THỨ GÌ GÂY RA UNG THƯ?

Như đã đề cập ở chương trước, trong một xã hội bình thường, các cá nhân phải hợp tác vì lợi ích chung. Khi chính phủ sụp đổ, người ta sẽ làm bất cứ điều gì cần thiết để sống sót và bảo vệ gia đình mình; điều này dẫn đến tình trạng hỗn loạn. Tình cảnh tuyệt vọng sẽ dẫn đến những biện pháp liều lĩnh. Một kẻ mạnh sẽ nổi lên, thống trị thông qua sự tàn bạo tuyệt đối. Hẳn chính là ung thư.

Ở ung thư, luật pháp và trật tự của sinh vật đa bào bị sụp đổ. Các tế bào đơn lẻ vẫn sống sót, nhưng những quy tắc hợp tác đã biến mất. Để tồn tại, tế bào phải quay trở lại với chương trình sinh tồn cũ. Cốt lõi của tính đơn bào, phần cơ bản nhất của tế bào bắt nguồn từ cách đây hàng triệu năm, có thể được so sánh với một chuyên gia sinh tồn. Tế bào sẽ sử dụng những công cụ xưa cũ để thay đổi hành vi, nhằm đảm bảo khả năng sống sót. Những hạn chế được áp lên chương trình đơn bào cũ kỹ này sẽ bị loại bỏ.

Những hành vi điển hình của sinh vật đơn bào sẽ quay trở lại: tăng trưởng, bất tử, di chuyển và đường phân. Khi này, tế bào đã hoàn toàn biến đổi thành tổ tiên của mình – sinh vật đơn bào có tên là ung thư.

Gần như mọi dạng tổn thương tế bào hay ADN – do hóa chất, bức xạ và virus – đều có khả năng gây ung thư, nhưng chỉ trong những điều kiện cực kỳ cụ thể. Để dẫn đến ung thư, những tổn thương xảy ra phải:

- không đủ để gây chết người và
- mạn tính

Để có thể gây ra ung thư, tổn thương tế bào không được quá nặng hoặc quá nhẹ. Tổn thương quá nặng sẽ tiêu diệt toàn bộ tế bào, không cho ung thư cơ hội hình thành. Người chết không thể bị ung thư. Nếu một thành phố bị bom hạt nhân phá hủy hoàn toàn, sẽ không còn gì tồn tại để cạnh tranh tài nguyên với nhau. Ngược lại, tổn thương tế bào quá nhỏ sẽ được các cơ chế sửa chữa ADN bình thường khắc phục. Những tế bào ung thư thỉnh thoảng xuất hiện sẽ bị hệ miễn dịch tìm diệt, và mọi chuyện sẽ trở lại bình thường. Việc hình thành ung thư nằm ở giữa hai trường hợp này, giống như một người lỡ tàu – quá muộn cho chuyến trước và quá sớm cho chuyến sau. Trong ranh giới mập mờ giữa sự sống và cái chết, các tế bào bị tổn thương tìm cách sống sót, nhưng các cấu trúc bình thường đảm bảo sự hợp tác của chúng không còn hoạt động nữa. Ung thư được sinh ra trong chính trong sự đấu tranh để sinh tồn này.

Mạn tính là đặc điểm cốt yếu thứ hai đối với sự hình thành ung thư. Liều bức xạ lớn, tác động một lần duy nhất có khả năng sinh ung thư thấp hơn liều bức xạ nhỏ, được duy trì trong thời gian dài. Bụi phóng xạ từ hai quả bom nguyên tử thả xuống Nhật Bản có khả năng sinh ung thư thấp hơn dự kiến ban đầu. Việc hít phải một lượng lớn khói thuốc lá trong một lần duy nhất có khả năng sinh ung thư thấp hơn hút thuốc lá trong thời gian dài. Virus viêm gan A gây ra duy nhất một lần tổn thương gan nặng nề có khả năng sinh ung thư thấp hơn tổn thương nhẹ và mạn tính do viêm gan B hoặc viêm gan C gây ra. Một lần nhiễm trùng dạ dày nghiêm trọng sẽ không gây ung thư, nhưng nhiễm trùng dạ dày nhẹ và mạn tính do *H. pylori* gây ra thì có.

Tổn thương mạn tính ở ngưỡng không gây tử vong sẽ kích hoạt các cơ chế sửa chữa tế bào, kích thích thay thế tế bào cũ và sinh tế bào mới. Sự khác biệt lớn duy nhất giữa việc hồi phục vết

thương và ung thư là sự tăng trưởng tế bào sẽ kết thúc sau khi vết thương lành, nhưng trong trường hợp ung thư thì không. Sự tương đồng đáng chú ý này đã khiến một số nhà nghiên cứu gọi ung thư là “vết thương không bao giờ lành”.¹⁰ Trong quá trình chữa lành vết thương, một số thuộc tính của tế bào, chẳng hạn như tăng trưởng và bất tử, sẽ mang lại lợi thế rất lớn. Sự đột biến ở các gen sinh ung thư và các gen ức chế khối u như *myc*, *PTEN* và *src* – thứ cho phép gia tăng sự tăng trưởng và nhân bản (bất tử) – là có lợi cho việc chữa lành vết thương mạn tính, nên chúng sẽ được tích lũy dần dần. Điều này có thể dẫn đến một tổn thương tiến ung thư, chẳng hạn như polyp đại tràng hay chứng loạn sản thường thấy ở ung thư cổ tử cung. Tổn thương mạn tính không tử vong sẽ cung cấp thời gian và áp lực chọn lọc liên tục – những điều kiện cần thiết để tế bào biến đổi thành ung thư.

Sinh ung thư là một quá trình tiến hóa, vì vậy nó cần thời gian. Một tổn thương cấp tính duy nhất sẽ không gây ra áp lực chọn lọc liên tục cần thiết để tạo thành ung thư. Chính phơi nhiễm hóa chất mạn tính, phơi nhiễm bức xạ mạn tính hay nhiễm trùng mạn tính mới là thứ gây ung thư. Ung thư cũng thường không phải là một sự kiện theo kiểu có-hoặc-không. Khi áp lực chọn lọc tác động lên sự tăng trưởng và nhân bản bị loại bỏ, nguy cơ mắc ung thư sẽ giảm đi. Ví dụ, việc dừng hút thuốc có thể giảm thiểu tới gần 75% hiệu số nguy cơ của bệnh ung thư phổi sau 20 năm.¹¹

Hầu như bất kỳ tổn thương mạn tính không tử vong nào cũng có thể gây ung thư. Một trong những minh họa rõ ràng nhất cho nguyên lý này là tình trạng Barrett thực quản. Nguyên nhân phổ biến nhất của tình trạng này là bệnh trào ngược dạ dày thực quản (gastroesophageal reflux disease – GERD), hay

còn gọi là ợ nóng. Thông thường, axit dạ dày sẽ không trào ngược lên thực quản. Niêm mạc dạ dày được cấu tạo để có thể chịu được thử axit mạnh này, nhưng các tế bào niêm mạc thực quản lại không như vậy. Khi axit dạ dày trào ngược, niêm mạc thực quản sẽ bị tổn thương, gây ra cảm giác khó chịu của chứng ợ nóng. Để phản ứng lại, tế bào niêm mạc thực quản sẽ biến đổi theo hướng giống với niêm mạc dạ dày và ruột – quá trình này có tên là chuyển sản.

Chứng Barrett thực quản thường được coi là một tình trạng có thể dẫn đến ung thư, và tỉ lệ mắc chứng này đã gia tăng trong nhiều thập niên gần đây. Barrett thực quản tiến triển thành ung thư thực quản với tỉ lệ hằng năm là 0,3%¹², gấp khoảng năm lần so với bình thường. Yếu tố nguy cơ lớn nhất của GERD và Barrett thực quản là béo phì.¹³

Trong trường hợp này, tác nhân gây ung thư là axit dạ dày, thử hoàn toàn không gây vấn đề khi ở đúng chỗ. Axit dạ dày sẽ không gây vấn đề khi ở trong dạ dày. Axit dạ dày ở thực quản thì có, bởi vì tổn thương tế bào mạn tính không tử vong có thể dẫn đến ung thư.

Toàn bộ các tác nhân gây ung thư đã biết (khói thuốc lá, amiăng, muội than, bức xạ, *H. pylori* và virus) đều là những thử gây kích ứng mạn tính không tử vong. Trớ trêu thay, một số phương pháp điều trị ung thư lại gây kích ức mạn tính và qua đó gây ung thư. Phẫu thuật có lẽ là biện pháp điều trị ung thư lâu đời nhất được biết đến. Ung thư có thể tái phát ở nơi được phẫu thuật, dù cho toàn bộ tế bào ung thư đã bị loại bỏ toàn bộ. Bản thân tổn thương từ phẫu thuật sẽ dẫn đến viêm và tình trạng hồi phục vết thương kéo dài, tạo điều kiện cho sự trở lại của ung

thư. Trong một số trường hợp hiếm gặp, ung thư có thể phát triển mạnh ở một nơi bị tổn thương không liên quan. Từng có trường hợp một bệnh nhân bị bỏng nặng sau khi ngã. Hai tháng sau, anh ta bị chẩn đoán mắc ung thư phổi, và nó đã di căn đến nơi bị tổn thương trước đó.¹⁴ Hiện tượng này được gọi là sinh ung thư do viêm.¹⁵

Xạ trị sẽ đốt tế bào ung thư, và ở liều đủ cao, nó có thể chữa khỏi bệnh. Được ăn cả, ngã về không. Nhưng bản thân phương pháp điều trị này cũng làm tổn thương tế bào ở mức độ không gây tử vong. Ung thư thứ phát xuất hiện ở khoảng 13% bệnh nhân ung thư vú, và nguy cơ chính của tình trạng này là xạ trị.¹⁶

Thuốc hóa trị cũng là các tác nhân gây ung thư đã được biết đến. Các loại thuốc hóa trị như chlorambucil, cyclosporin, cyclophosphamide, melphalan, các chất alkyl hóa và tamoxifen đều được công nhận là các chất gây ung thư nhóm 1, theo phân loại của IARC. Cyclophosphamide, một loại thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng cho các bệnh tự miễn dịch như viêm mạch¹⁷ và viêm khớp dạng thấp,¹⁸ có mối liên quan đến việc nguy cơ mắc một số loại ung thư nhất định tăng gấp bốn lần.

Các phương pháp điều trị ung thư tiêu chuẩn ngày nay có phần giống với những mối đe dọa tới sự tồn vong ở thời xa xưa: bức xạ (trước khi có tầng ozone), chất độc và những tác nhân phản chuyển hóa (những vấn đề về dinh dưỡng, nhịn đói theo chu kỳ). Các sinh vật đơn bào không còn xa lạ gì với những mối đe dọa này, và chúng đã tiến hóa những cách thức phản ứng hiệu quả để có thể phát triển mạnh dưới những điều kiện này. Điều này giải thích tại sao các phương pháp điều trị theo mô hình ung thư 1.0 lại chỉ đem lại lợi ích hạn chế.

Sự hình thành ung thư rất mạnh mẽ, nhưng các cơ chế phòng thủ chống ung thư của cơ thể cũng không hề kém cạnh. Các loài động vật đa bào đã tiến hóa một loạt các cơ chế trấn áp ung thư nhằm duy trì luật lệ và trật tự của tế bào. Chúng bao gồm chết rụng tế bào (chết tế bào có kiểm soát), sửa chữa ADN, biến đổi biểu sinh, giới hạn số lần phân chia tế bào (giới hạn Hayflick), rút ngắn telomere, cấu trúc mô và giám sát miễn dịch. Trong hầu hết các trường hợp, những cơ chế phòng thủ này là đủ để giúp chúng ta không bị ung thư. Nhưng nếu những ảnh hưởng từ môi trường tạo ra lợi thế cho đặc tính đơn bào, ung thư có thể phát triển.

Từ lâu, chúng ta đã coi ung thư là một sai sót di truyền ngẫu nhiên. Một sai sót xuất hiện ở toàn bộ các loài động vật trong suốt chiều dài lịch sử và tiến hóa một cách độc lập ở hàng triệu người mỗi năm ư? Ung thư không thể nào là một sai sót. Ung thư là chuyên gia sinh tồn. Khi mọi thứ khác chết đi, ung thư vẫn tồn tại bởi vì nó là phần cốt lõi của tế bào có khả năng sống sót bằng mọi giá. Ung thư không hề ngẫu nhiên, và nó không ngu ngốc. Nó đã tiến hóa những công cụ cần thiết cho sự sinh tồn.

Mô hình này phù hợp với những sự thật mà chúng ta biết về ung thư hơn bất kỳ mô hình nào trước đó. Đây chắc chắn không phải là kết luận cuối cùng về ung thư, và chúng ta không nên coi nó như vậy. Chúng ta cũng không nên coi những phỏng đoán nó đưa ra là sự thật. Sẽ luôn có nhiều điều để tìm hiểu về ung thư, nhưng tôi tin tưởng rằng mô hình mới này là một bước tiến lớn và hữu ích, có khả năng giải thích được nhiều bí ẩn về căn bệnh ung thư.

GIẢI THÍCH NHỮNG BÍ ẨN VỀ UNG THƯ

Tại sao ung thư có thể tấn công mọi bộ phận của cơ thể?

Hầu hết bệnh tật chỉ nhắm vào một hệ cơ quan. Viêm gan B tấn công gan thay vì bàn chân. Alzheimer tấn công não bộ chứ không phải tim mạch. Ung thư tấn công mọi tế bào trong cơ thể người. Tại sao? Bởi vì mọi tế bào trong cơ thể đều đã có sẵn hạt giống ung thư.

Tại sao ung thư lại có thể tấn công gần như mọi dạng sống đa bào trên Trái Đất?

Tất cả các loài động vật và thực vật trên Trái Đất đều bắt nguồn từ sinh vật đơn bào, vậy nên bộ gen của chúng ta đều có sẵn “chương trình ung thư” – thứ được khắc ghi và hiện diện ở mọi nơi. Dĩ nhiên, đối với các sinh vật đơn bào, đó không phải là con đường dẫn đến ung thư. Thay vào đó, nó chỉ đơn giản là hướng dẫn cho việc cạnh tranh thành công với các tế bào khác, nhằm thống trị môi trường sống.

Tính đa bào đã ghi đè những quy trình kiểm soát lên trên sự thôi thúc hướng về tính đơn bào này. Những quy tắc cho “sự cạnh tranh” từ xa xưa không hề bị hủy bỏ. Thay vào đó, những nội dung mới được bổ sung thêm, biến chúng trở thành quy tắc cho “sự hợp tác”. Khi những lộ trình mới bị sụp đổ, chương trình về tính đơn bào sẽ lại được thể hiện, những quy tắc từ xa xưa sẽ được áp dụng. Một khi chương trình này được kích hoạt, nó sẽ tuân theo một kịch bản được định sẵn. Tế bào ung thư sẽ bắt đầu phát triển, hình thành một khối gồm nhiều tế bào bất thường mà chúng ta gọi là khối u.

Tại sao mọi ca ung thư lại có vẻ giống nhau đến vậy?

Các ca ung thư đều có chung một loạt các dấu hiệu “kỳ lạ”, bất chấp sự khác biệt giữa tế bào nguyên phát và sự khác biệt về mặt di truyền giữa các bệnh nhân. Không có lý do gì khiến

những dấu hiệu này hội tụ cùng nhau. Tại sao sự tăng trưởng và sự bất tử lại xuất hiện cùng với hiệu ứng Warburg? Tại sao một số tế bào ung thư lại không tiến hóa khả năng quang hợp để tạo năng lượng từ ánh nắng? Tại sao ung thư lại gây ra sự tăng trưởng quá mức, thay vì giúp chúng ta có thể bắn laser từ mắt?

Chương trình ung thư đã một thứ đã được định trước. Nó là sự đảo ngược về dạng đơn bào của tế bào, một hiện tượng lại giống. Mọi ca ung thư đều có chung nguồn gốc đơn bào, với cách sinh tồn từ thời cổ đại – một sự kết hợp của các thuộc tính được tiến hóa qua hàng triệu năm nhằm tối đa hóa khả năng sinh tồn cho bản thân.

Tại sao ung thư lại phổ biến đến vậy?

Nguy cơ mắc ung thư tại bất kỳ vị trí nào trên cơ thể, tính trong suốt cuộc đời là khoảng 33%. Tại nước Mỹ, nguy cơ mắc ung thư vú của một người phụ nữ, tính trong suốt cuộc đời, là khoảng 11%. Nhưng tỉ lệ mới mắc ung thư thật sự còn cao gấp nhiều lần những con số trên. Khám nghiệm tử thi ở những người tử vong không do ung thư cho thấy tỉ lệ mắc khối u ác tính chưa được phát hiện cao đến đáng kinh ngạc.¹⁹ Ung thư không phải là một bệnh hiếm gặp, nó rất phổ biến.

Mỗi ca ung thư phải trải qua hàng trăm hay hàng nghìn đột biến để biến đổi từ một tế bào bình thường. Nếu phát triển từng đột biến một, sự phát triển của ung thư sẽ phải mất nhiều thế kỷ, nếu không muốn nói là nhiều thiên niên kỷ. Thuyết lại giống giải thích được tại sao ung thư phổ biến đến vậy: Nguồn gốc ung thư vốn đã nằm trong mọi tế bào của cơ thể chúng ta. Nó không cần được tích lũy. Nó chỉ cần được bộc lộ.

HIỂU BIẾT MỚI VỀ UNG THƯ

Trong phần tiếp theo của cuốn sách này, chúng ta sẽ xem xét kỹ hơn những công cụ hiện có để ngăn chặn và chiến đấu với ung thư – với việc thay đổi mục tiêu từ hạt giống sang đất trồng. Nhưng trước tiên, tôi muốn tóm tắt về hành trình tìm hiểu về nguồn gốc ung thư của chúng ta.

Mô hình ung thư 1.0 cho rằng ung thư là căn bệnh của sự tăng trưởng quá mức. Điều này chắc chắn đúng, nhưng nó không giải thích được *tại sao* tế bào ung thư lại tăng trưởng quá mức như vậy. Mô hình ung thư 2.0 cho rằng ung thư là một căn bệnh của những đột biến gen gây ra sự tăng trưởng quá mức. Điều này cũng chắc chắn đúng, nhưng một lần nữa, nó không giải thích được *tại sao*²⁰ các đột biến này lại xảy ra. Điều này dẫn đến mô hình ung thư 3.0, học thuyết tiến hóa, với quan điểm cho rằng sự đột biến của gen là một phản ứng sinh tồn trước tình trạng tổn thương mạn tính không gây tử vong. Động lực hướng về trạng thái đơn bào, đơn vị sinh tồn cơ bản nhất, chính là thứ đứng sau đột biến. Học thuyết của Charles Darwin, đặt vào trong trường hợp của ung thư, có thể được tổng kết bằng câu sau: “Loài sống sót không phải là loài mạnh nhất hay loài thông minh nhất, mà là loài thích ứng nhanh nhất với sự thay đổi.”²⁰ Ung thư là sự biến đổi của tế bào, nhằm đấu tranh cho sự sinh tồn của chính nó. Kẻ thù mạnh mẽ này đã được định hình bởi động lực sinh học mạnh mẽ nhất từng được biết: sự tiến hóa.

Ung thư hành xử như một loài xâm lấn. Việc phát triển không ngừng và di căn – trạng thái cuối cùng của ung thư – chính là hình ảnh của một loài sinh vật tìm kiếm môi trường mới để phát triển mạnh. Trong khi mô hình ung thư 2.0 coi ung thư là

một căn bệnh đột biến gen “ngu ngốc”, mô hình ung thư 3.0 coi nó là một căn bệnh “thông minh”, một sinh vật đơn bào mang tính xâm lấn, làm mọi thứ có thể để tồn tại.

Ung thư là một nguy cơ luôn hiện diện, vì hạt giống của nó nằm trong mọi tế bào của mọi sinh vật đa bào. Giống như sự lão hóa, nó không bao giờ thực sự bị xóa sổ, nhưng chúng ta hoàn toàn có thể thay đổi tỉ lệ mắc bệnh.

Ung thư dịch trải qua ba giai đoạn: biến đổi, tiến triển và di căn. Những gì chúng ta mô tả từ đầu đến giờ mới chỉ là bước đầu tiên: sự biến đổi thành ung thư. Quá trình tiến hóa tác động đến ung thư cũng giống như một nhà điêu khắc tác động lên một tảng đá – thiết kế, đục đẽo, mài góc, tạo cạnh và hoàn thiện các gen sinh tồn của ung thư. Dần dần, thành quả sẽ hiện ra: một tác phẩm nghệ thuật chết người. Nhưng những điều kiện môi trường nào cho phép ung thư nở rộ?

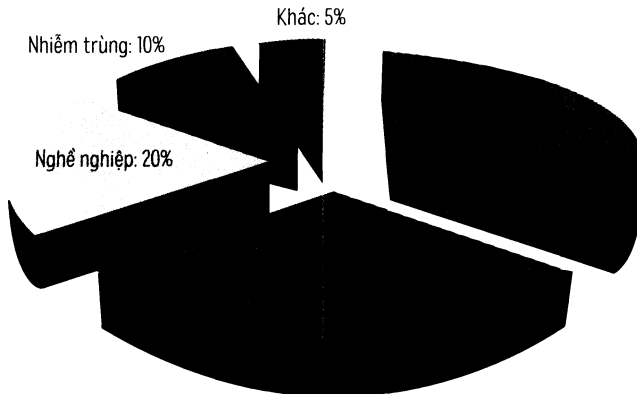
(PHẦN BỐN)

SỰ TIẾN TRIỂN

(Mô hình ung thư 3.0)

DINH DƯỠNG VÀ UNG THƯ

Vào năm 1981, Cơ quan Đánh giá Công nghệ của Quốc hội Hoa Kỳ đã mời Ngài Richard Doll, một nhà dịch tễ học ung thư ưu tú và Ngài Richard Peto, vị giáo sư đáng kính chuyên về thống kê y học và dịch tễ học tại Đại học Oxford đưa ra ước tính về các nguyên nhân gốc rễ của ung thư. Tài liệu đột phá dài 117 trang của họ¹ đã được cập nhật vào năm 2015, và nhìn chung, các nhà nghiên cứu đồng tình rằng những đánh giá ban đầu của họ “về tổng thể vẫn sẽ đúng trong 35 năm nữa”.²



W. J. Blot và R. E. Tarone, “Doll and Peto’s Quantitative Estimates of Cancer Risks: Holding Generally True for 35 Years” (tạm dịch: Ước tính định lượng của Doll và Peto về nguy cơ ung thư: Về tổng thể vẫn sẽ đúng trong 35 năm nữa). *Journal of the National Cancer Institute* 107, số 4 (2015): djv044.

Biểu đồ 14.1

Thuốc lá đã và vẫn đang là yếu tố quan trọng nhất góp phần gây ung thư. Tình trạng hút thuốc lá ở nước Mỹ đã đạt đỉnh vào thập niên 1960, mặc dù đến nay vẫn còn khoảng 20% dân số trưởng thành hút thuốc lá, chiếm khoảng một phần ba trong các nguy cơ gây ung thư đã biết.

Những yếu tố liên quan đến chế độ ăn, bao gồm cả béo phì lẫn thiếu vận động, đứng ở vị trí thứ hai, chỉ kém một chút, chiếm khoảng 30% hiệu số nguy cơ ung thư, mặc dù trên thực tế chúng có thể góp đến 60% nguy cơ. Rõ ràng mối liên kết giữa chế độ ăn và ung thư có vai trò quan trọng, nhưng câu hỏi vẫn là yếu tố cụ thể nào trong chế độ ăn là thứ gây ra ung thư? Việc xác định chính xác mối quan hệ này là vô cùng khó khăn. Có phải nó là một dạng thiếu hụt vitamin? Hay do chúng ta không có tác nhân bảo vệ quan trọng nào đó? Có phải vấn đề nằm ở chỗ dư thừa, hay thiếu đi một thứ gì đó?

CHẤT XO

Bác sĩ phẫu thuật huyền thoại Denis Burkitt đã nhận xét vào năm 1973: “Một số căn bệnh quan trọng đã trở thành đặc điểm của nền văn minh phương Tây hiện đại.”³ Được ghi nhận là không xuất hiện ở những người châu Phi tuân theo lối sống truyền thống, những căn bệnh này bao gồm tim mạch, béo phì, tiểu đường type 2, loãng xương và một số loại ung thư nhất định. Ung thư đại trực tràng rất phổ biến ở phương Tây nhưng lại gần như không được biết đến ở đối với những người dân châu Phi mà Burkitt đang điều trị. Tuy nhiên, những người bản địa tuân theo lối sống phương Tây lại có tỉ lệ mắc ung thư đại tràng cao hơn, vì vậy vấn đề không chỉ nằm ở di truyền. Chế độ ăn là nghi phạm chính, nhưng cụ thể, phần nào của chế độ ăn mới là nguyên nhân?

Chế độ ăn truyền thống của châu Phi có rất nhiều chất xơ. Điều này sẽ làm tăng kích cỡ khối phân, dẫn đến việc đại tiện thường xuyên theo lượng lớn. Chế độ ăn phương Tây chứa ít chất xơ do có nhiều ngũ cốc tinh chế, thứ bị mất đi phần lớn lượng xơ tự nhiên trong quá trình xử lý. Kết quả là gì? Đại tiện ít đi và lượng phân nhỏ hơn.

Chất xơ là phần không thể tiêu hóa được trong thực phẩm thực vật; nó có thể tan hoặc không tan trong nước. Nhưng dù sao, chất xơ vẫn không được cơ thể hấp thụ và có thể làm tăng lượng phân. Suy luận từ đó, Burkitt đưa ra giả thuyết rằng chế độ ăn truyền thống giàu chất xơ của người châu Phi đã ngăn ngừa được ung thư đại tràng. Có lẽ việc thải phân thường xuyên đã làm sạch đường ruột, ngăn ngừa một tác nhân có thể gây ung thư – sự thối rữa của thực phẩm ở bên trong đại tràng. Lượng phân lớn đồng nghĩa với việc hoạt động bài tiết sẽ thường xuyên “làm sạch” ruột. Việc ăn nhiều chất xơ hơn đã được tích cực ủng hộ dưới vai trò của một cách thức dễ dàng để cải thiện sức khỏe và giảm nguy cơ mắc ung thư.

Đó là một giả thuyết khá tốt. Tuy nhiên, những nghiên cứu ban đầu về tổn thương tiền ung thư, còn được gọi là u lành tính hay polyp, đã không cho những kết quả tích cực. Vào giữa thập niên 1990, hai thử nghiệm quy mô lớn là Thử nghiệm Phòng ngừa Polyp Toronto⁴ và Dự án Phòng ngừa Polyp Úc⁵ đã không phát hiện được bất kỳ lợi ích sức khỏe nào của việc ăn nhiều chất xơ.

Đến năm 1999, Nghiên cứu Sức khỏe Điều dưỡng, một nghiên cứu kéo dài 16 năm với sự tham gia của hơn 16.000 phụ nữ tham gia, đã phát hiện ra rằng chế độ ăn giàu chất xơ không làm giảm nguy cơ mắc u lành tính tiền ung thư. Đại tiện thường xuyên

rất tốt, nhưng nó không làm giảm nguy cơ mắc ung thư.⁶ Tin xấu không dừng lại ở đó.⁷ Trong một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên, tiêu chuẩn vàng của y học thực nghiệm, 1.303 bệnh nhân đã được chỉ định ăn theo chế độ thông thường của họ hoặc một chế độ ăn ít chất béo, giàu chất xơ, nhiều rau củ quả. So với chế độ ăn thông thường, nhóm được điều chỉnh chế độ dinh dưỡng đã tiêu thụ thêm 75% chất xơ và giảm 10% chất béo. Tiếc thay, từ quan điểm phòng ngừa ung thư, sự can thiệp vào chế độ ăn này về cơ bản không có tác dụng. Đúng là chất xơ đã cải thiện việc đại tiện, nhưng nó không phòng ngừa được ung thư đại trực tràng.

Ăn nhiều chất xơ không phải là yếu tố bảo vệ trước ung thư đại tràng. Hẳn phải có một hay nhiều yếu tố nữa trong chế độ ăn và lối sống đã dẫn đến sự khác biệt giữa người châu Phi và người châu Âu. Theo lối sống truyền thống, người Inuit tại vùng Cực Bắc hầu như không ăn chất xơ, do nơi họ ở có rất ít thực vật. Nhưng họ cũng không mấy khi mắc ung thư đại tràng. Ung thư không phải là bệnh do thiếu chất xơ, nên việc ăn thêm chất xơ sẽ không giúp giảm nguy cơ mắc ung thư. Thật chết tiệt!

CHẤT BÉO

Nghi phạm tiếp theo là chất béo, cụ thể là chất béo bão hòa. Chúng ta không có lý do thực sự nào để nghi rằng chất béo gây ung thư. Trong nhiều thiên niên kỷ, con người đã luôn ăn chất béo, bao gồm cả chất béo bão hòa – chẳng hạn như chất béo động vật (thịt, sữa) và chất béo thực vật (dầu dừa, dầu ôliu). Những xã hội truyền thống thường ăn một lượng lớn chất béo. Người Inuit ăn mỡ cá voi và mỡ hải cẩu. Những người sống tại các hòn đảo thuộc Nam Thái Bình Dương ăn rất nhiều dừa, thứ giàu chất béo bão hòa. Cả hai nhóm người ăn nhiều chất béo trên đều không

chịu ảnh hưởng của ung thư, bệnh tim hay béo phì. Không điều gì cho thấy chất béo gây ung thư, dù theo bất cứ cách nào. Tại sao chúng ta lại coi đây là một khả năng?

Từ cuối thập niên 1960 đến thập niên 1990, chúng ta đã mắc phải sự sợ hãi chất béo. Sau Chiến tranh Thế giới thứ hai, những người đàn ông trung niên có vẻ khỏe mạnh đã bị nhồi máu cơ tim ở một tỉ lệ đáng báo động và ngày càng gia tăng. Nhưng không ai biết lý do tại sao. Khi Tổng thống Eisenhower lên cơn đau tim, chứng bệnh này đột ngột trở thành chủ đề y học quan trọng nhất vào thời đó. Béo phì, tiểu đường type 2 và thiếu vận động khi đó vẫn chưa phải là những vấn đề sức khỏe lớn. Thứ gì đã gây ra chuyện này?

Sự thay đổi đáng kể nhất về lối sống từ năm 1900 đến 1950 không nằm ở chế độ ăn, mà là sự phổ biến rộng khắp của việc hút thuốc lá, một trào lưu gia tăng nhanh chóng từ sau Chiến tranh Thế giới thứ hai. Mối liên kết giữa hút thuốc và bệnh tật đã bị che giấu trong nhiều thập niên, khi các công ty thuốc lá kịch liệt phủ nhận rằng thói quen này gây ra bệnh tim, bệnh phổi hay ung thư. Thật vậy, vào thập niên 1960, các bác sĩ cũng đã vui vẻ hút thuốc như những người xung quanh.

Tiến sĩ Ancel Keys, một nhà nghiên cứu dinh dưỡng lỗi lạc, đã xác định rằng chất béo chính là kẻ gây ra bệnh tim. Kết luận này chưa bao giờ có lý. Sống tại một vùng đất trù phú, những người Mỹ luôn ăn nhiều mỡ động vật hơn bất kỳ ai trên thế giới. Những mảnh đất mênh mông ở vùng Trung Tây đã cung cấp thức ăn cho các trang trại chăn nuôi gia súc lớn ở Texas. Người Mỹ đã luôn tiêu thụ rất nhiều thịt bò và sữa. Ngay cả khi nhìn nhận một cách hời hợt, thật khó để có thể kết luận rằng việc ăn nhiều chất

béo làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim. Mức tiêu thụ chất béo không hề tăng lên, vậy mà tỉ lệ mắc bệnh tim lại tăng ở mức báo động.

Nhưng mọi câu chuyện đều cần có một kẻ phản diện, và chất béo đã trở thành kẻ thù số một của dinh dưỡng. Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (American Heart Association – AHA) đã đưa ra những khuyến cáo chính thức đầu tiên trên thế giới vào năm 1961, khuyên người Mỹ nên giảm tổng lượng chất béo, chất béo bão hòa và cholesterol đưa vào cơ thể. Tuân theo lời khuyên đó, người ta bắt đầu uống các chế phẩm từ sữa ít béo, chuyển từ việc ăn trứng và thịt sang các loại thực phẩm ít chất béo như bánh mì trắng và mì ống.

Nhưng cuộc chinh phạt chất béo không chỉ dừng ở bệnh tim. Bóng ma chất béo chính là thứ gây ra toàn bộ những điều xấu xa. Nó gây ra béo phì. Nó gây ra mức cholesterol cao. Nó gây ra bệnh tim. Nó cũng có thể gây ra hôi miệng, rụng tóc và cả gãy cửa vào tay nữa. Thực ra không hề có bằng chứng nào cho thấy rằng chất béo (thứ mà con người đã ăn kể từ khi... trở thành con người) là có hại. Nhưng điều đó không thực sự quan trọng, bởi vì toàn bộ giới khoa học đã cùng đồng thanh nói rằng chất béo là thứ xấu xa. Vì nghĩ chất béo gây ra bệnh tim, nên họ đã kết luận theo logic rằng nó cũng có thể gây ung thư. Cần gì bằng chứng nếu ta đã có giáo điều?

Mặc dù vậy, vẫn không ai biết chất béo gây ung thư *ra sao*. Ngay cả trong giai thoại, có rất ít những câu chuyện kể về những người ăn thật nhiều chất béo chuốc lấy thật nhiều ung thư. Người Inuit và cư dân của các quần đảo Nam Thái Bình Dương ăn nhiều chất béo trong hàng thế kỷ, nhưng họ lại có tỉ lệ mắc ung thư thấp, trong khi những người ăn chay ở Ấn Độ có chế độ ăn rất ít chất béo, chủ yếu gồm các loại ngũ cốc, lại không được bảo vệ

khỏi ung thư. Điều đó không quan trọng. Trò chơi này mang tên “đổ mọi tiếng xấu cho chất béo”. Vậy nên người ta cứ chơi thôi!

Vào năm 1991, Sáng kiến Sức khỏe Phụ nữ, một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên có quy mô khổng lồ, đã kiểm tra giả thuyết rằng chất béo không chỉ gây tăng cân và nhồi máu cơ tim, mà còn dẫn đến cả ung thư. Gần 50.000 phụ nữ đã tham gia, trong đó một nhóm được chỉ định giữ nguyên chế độ ăn bình thường, còn nhóm kia giảm giảm lượng chất béo trong chế độ ăn xuống còn 20%, đồng thời tăng lượng ngũ cốc và rau củ quả.

Trong tám năm tiếp theo, những phụ nữ này đã nghiêm túc tuân thủ lượng tiêu thụ chất béo và tổng lượng calo. Chế độ ăn nghiêm ngặt này có giúp họ giảm được nguy cơ mắc bệnh tim, béo phì và ung thư không? Không hề. Được công bố vào năm 2007, nghiên cứu này *không tìm được bất kỳ lợi ích nào* đối với bệnh tim mạch.⁸ Cân nặng của những phụ nữ này không thay đổi. Và tỉ lệ mắc ung thư của họ cũng không hề được cải thiện. Cụ thể hơn, không có lợi ích gì đối với ung thư vú⁹ và ung thư đại tràng.¹⁰ Đó là một thất bại gây choáng váng. Liệu chất béo có góp phần nhỏ bé nào vào việc gây ung thư không? Câu trả lời là chất béo không liên quan. Tác động của nó nhỏ bé tới mức không thể phát hiện ra, ngay cả với thử nghiệm dinh dưỡng có quy mô lớn nhất trong lịch sử.

Việc giảm chất béo trong chế độ ăn không hề dẫn đến bất cứ lợi ích sức khỏe có thể đo lường nào, và điều này trực tiếp mâu thuẫn với quan niệm thịnh hành vào thời điểm đó. Ăn nhiều chất béo không hề gây ung thư. Ăn ít chất béo không hề phòng ngừa ung thư. Trong mối quan hệ nhân quả của ung thư, chất béo không hề có liên quan. Vậy tiếp theo là gì?

CÁC LOẠI VITAMIN

Phải chăng ung thư được gây ra bởi sự thiếu hụt vitamin, và nếu như vậy, liệu các chế phẩm bổ sung có thể làm giảm nguy cơ mắc ung thư không? Vitamin là một ngành kinh doanh lớn. Người ta rất thích uống các chế phẩm bổ sung. Trong giấc mơ đẹp của chúng ta, chỉ cần uống vài viên vitamin là có thể làm giảm nguy cơ mắc ung thư. Vì vậy, chúng ta đã kiểm tra, nhưng kết quả không được tốt cho lắm.

Beta-carotene

Đầu tiên là beta-carotene, tiền chất của vitamin A, thứ khiến cho cà rốt có màu cam và đóng vai trò là một chất chống oxy hóa mạnh mẽ trong cơ thể. Một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên vào năm 1994 đã đặt ra câu hỏi liệu chế phẩm bổ sung beta-carotene có làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim và/hoặc ung thư không.¹¹ Hi vọng tràn trề, nhưng rất tiếc câu trả lời là không. Ung thư đơn giản không phải là một bệnh do thiếu beta-carotene giống như bệnh scurvy do thiếu vitamin C. Đúng là tin buồn cho những người yêu vitamin.

Nhưng vẫn còn một tin tồi tệ hơn nữa: Việc uống chế phẩm bổ sung beta-carotene thực ra còn làm *tăng* tỉ lệ mắc ung thư lẫn tỉ lệ tử vong tổng thể. Ban đầu, tác động này được xem như là một sự tình cờ, nhưng một nghiên cứu tương tự vào năm 1996 cũng đưa ra phát hiện tương tự.¹² Tại sao việc uống một loại vitamin có vẻ vô hại lại khiến cho nguy cơ mắc ung thư tăng lên? Phải vài năm sau, bí ẩn này mới được làm sáng tỏ: Ung thư hành xử như một loài xâm lấn. Chế phẩm bổ sung vitamin đem lại nhiều lợi ích cho các tế bào ung thư tăng trưởng nhanh, hơn là cho các tế bào bình thường tăng trưởng chậm hơn.

Các tế bào ung thư tăng trưởng liên tục và không bao giờ dừng lại. Nhưng ngay cả ung thư cũng không thể tăng trưởng mà không có dinh dưỡng. Không thể dựng một bức tường gạch mà không có gạch, ngay cả với những thợ xây lành nghề nhất thế giới. Các tế bào ung thư tăng trưởng nhanh chóng sẽ cần được cung cấp dinh dưỡng liên tục. Vitamin không biến tế bào thành ung thư, nhưng nếu ung thư đã hiện diện sẵn, chúng có thể khiến ung thư tăng trưởng nhanh hơn. Bổ sung nhiều vitamin cho ung thư cũng giống như rắc phân bón lên một cánh đồng trống không, để mong có được một khu vườn xanh tươi. Bạn muốn cây mọc, nhưng cỏ dại, loài thực vật phát triển nhanh nhất trên cánh đồng, cũng hấp thụ dinh dưỡng và mọc lên nhanh chóng. Khi có sẵn một lượng lớn dưỡng chất thiết yếu như beta-carotene, các tế bào ung thư sẽ hoạt động mạnh mẽ và mọc nhanh như cỏ dại. Trong lĩnh vực ung thư, bạn sẽ không muốn tăng trưởng *nhiều hơn*; bạn muốn nó ít đi.

Axit folic (Vitamin B9)

Tiếp theo là folate, loại vitamin B tan trong nước có ở những loại rau ăn lá, cây họ đậu và ngũ cốc. Nó vô cùng quan trọng cho sự tăng trưởng của tế bào, tới mức nước Mỹ yêu cầu bột mì bắt buộc phải được bổ sung folate. Bổ sung folate là một trong những thành công ngoạn mục nhất trong thời hiện đại. Ngay cả tại những nước phương Tây được cung cấp đầy đủ dinh dưỡng, việc đều đặn bổ sung folate (axit folic) cho phụ nữ mang thai sẽ làm giảm đáng kể tỉ lệ khuyết tật ống thần kinh bẩm sinh. Một loạt nghiên cứu quan sát vào thập niên 1980 và 1990 đã cho thấy rằng một chế độ ăn ít folate sẽ làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim và ung thư đại trực tràng. Một làn sóng ủng hộ vitamin B vào đầu thập niên 2000 đã dẫn

đến những nghiên cứu trên quy mô lớn để tìm hiểu liệu chúng ta có thể làm giảm tỉ lệ mắc các bệnh trên không.

Thật không may, thử nghiệm phân bố ngẫu nhiên Đánh giá Khả năng Ngăn ngừa Bệnh tim 2 (Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 – HOPE2) năm 2006 đã phát hiện ra rằng việc bổ sung cả folate lẫn vitamin B12 đều không làm giảm được tỉ lệ mắc bệnh tim.¹³ Nhưng còn ung thư thì sao? Nghiên cứu này chỉ ra một xu hướng đáng lo ngại, đó là sự gia tăng nguy cơ mắc ung thư đại tràng (tăng thêm 36%) và ung thư tuyến tiền liệt (tăng thêm 21%) khi bổ sung folate. Bản thân việc này đã là một điều đáng báo động, nhưng tin xấu vẫn chưa dừng lại ở đó. Thử nghiệm lâm sàng Phòng ngừa Polyp Đường ruột bằng Aspirin/folate đã phát hiện ra rằng việc bổ sung folate trong sáu năm *làm tăng* 67% nguy cơ mắc ung thư giai đoạn cuối.¹⁴ Một nghiên cứu khác cho thấy rằng những bệnh nhân ung thư vú sử dụng chế phẩm bổ sung vitamin B12 có nguy cơ tái phát ung thư và tử vong cao hơn.¹⁵

Hai thử nghiệm lớn – thử nghiệm Vitamin Na Uy (Norwegian Vitamin – NORVIT)¹⁶ và thử nghiệm Can thiệp Vitamin B Tây Na Uy (Western Norway B Vitamin Intervention Trial – WENBIT)¹⁷ – đã xác nhận rằng các chế phẩm bổ sung vitamin B liều cao không làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim. Còn ung thư? Một tác động đáng kể đã xuất hiện, nhưng không phải theo hướng tích cực. Chế phẩm bổ sung folate *làm tăng* 21% nguy cơ mắc và 38% nguy cơ tử vong do ung thư.¹⁸ Điều này không tốt chút nào. Chúng ta không phòng ngừa ung thư, chúng ta đem nó đến cho bệnh nhân.

Winston Churchill từng nhắc nhở chúng ta: “Những người không chịu học hỏi từ lịch sử sẽ bị trừng phạt bằng cách lặp lại sai lầm.” Nếu có thể nhớ đến, dù chỉ một chút lịch sử y học, chúng

ta có thể đã tránh được vấn đề trên. Vào năm 1947, bác sĩ Sidney Farber, cha đẻ của hóa trị hiện đại, đã thử nghiệm việc bổ sung folate ở 90 bệnh nhân mắc ung thư không thể chữa trị.¹⁹ Ở một số trường hợp, đặc biệt là những người bị ung thư máu, sự phát triển của ung thư đã *tăng tốc* đáng kể. Tình trạng của bệnh nhân đã tệ đi chứ không hề tốt lên.

Dấu hiệu nhận biết một nhà khoa học thực sự vĩ đại là khả năng thay đổi suy nghĩ khi dữ kiện thay đổi. Nhận ra rằng axit folic khiến bệnh ung thư nặng hơn, Farber đã chuyển sang dùng aminopterin, một loại thuốc chặn folate, với lý luận chính xác rằng, nếu như folate khiến tình trạng bệnh nhân xấu đi, việc chặn nó sẽ giúp cải thiện tình hình. Khám phá quan trọng này đã mở ra kỷ nguyên hiện đại của hóa trị. Sự cải thiện của những bệnh nhân ung thư máu gần như có thể so với phép màu, dù chỉ là tạm thời.

Hóa trị hiện đại được dựa trên một nghiên cứu quan sát duy nhất vào thập niên 1940, trong đó folate khiến tình trạng ung thư *xấu đi*. Tuy nhiên, vào đầu thập niên 2000, hàng triệu đô la nghiên cứu ung thư lại được dùng để chứng minh một sự thật đã được biết rõ từ hàng chục năm trước. Khi xem xét lại sự việc, chúng ta có thể dễ dàng thấy được tại sao việc bổ sung vitamin liều cao lại làm tăng nguy cơ mắc ung thư. Các tế bào ung thư tăng trưởng một cách khủng khiếp. Vitamin liều cao thúc đẩy sự tăng trưởng tế bào. Sự thật chỉ đơn giản là vậy.

Vitamin C

Thiếu vitamin C gây ra bệnh scurvy, hiểm họa thường trực với những thủy thủ trong khoảng thời gian từ năm 1500 đến

1800. Những hành trình dài không có đủ vitamin C sẽ khiến người ta dễ bị bầm tím, sưng tấy bàn tay, bàn chân và viêm lợi. Bệnh này được chữa khỏi bằng cách cung cấp cam và chanh cho thủy thủ trong suốt những cuộc hành trình dài trên biển. Vitamin C có thể chữa được bệnh scurvy, nhưng liệu nó có chữa được ung thư không?

Vào thập niên 1970, Linus Pauling – người duy nhất được trao hai giải Nobel (Hóa học và Hòa bình) mà không cùng nhận với ai khác – đã trở thành người lên tiếng ủng hộ việc bổ sung vitamin C, tin rằng nó có thể chữa khỏi chứng cảm lạnh, và cả ung thư nữa.²⁰ Tiếc thay, những nghiên cứu gần đây đã không thể xác nhận khả năng chống ung thư ở người của vitamin C. Một bản tổng quan năm 2015 về toàn bộ các nghiên cứu hiện có đã kết luận rằng “không có bằng chứng ủng hộ việc sử dụng các chế phẩm bổ sung vitamin C để phòng ngừa ung thư”.²¹ Việc bổ sung vitamin C sẽ quan trọng nếu bạn là một tên cướp biển vùng Caribbean, tuy nhiên nó không thể phòng ngừa hay điều trị bất kỳ dạng ung thư nào.

Vitamin D và các loại dầu omega-3

Vào năm 1937, các nhà khoa học lần đầu tiên suy đoán rằng việc tiếp xúc với ánh nắng có thể làm giảm nguy cơ mắc ung thư.²² Đến năm 1941, các nghiên cứu đã phát hiện ra rằng khi sống ở vùng có vĩ độ càng cao (ít ánh nắng), nguy cơ tử vong do ung thư càng tăng.²³ Mối liên kết này có thể được giải thích nhờ tác dụng bảo vệ của vitamin D, thứ được sản sinh trong da khi nó tiếp xúc với tia cực tím B (ultraviolet B – UVB) từ Mặt Trời.²⁴

Tiếp xúc với ánh nắng là nguồn vitamin D quan trọng duy nhất với hầu hết mọi người, bởi rất ít loại thực phẩm có sẵn một lượng vitamin D đáng kể. Tiếp xúc nhiều với UVB có thể làm tăng nguy cơ mắc ung thư hắc tố da, vậy nên một chiến lược thay thế đầy hứa hẹn khác là chế phẩm bổ sung vitamin D, thử rất được ưa chuộng vào giữa thập niên 2000.

Những nghiên cứu trên động vật và con người²⁵ đã gợi ý về tiềm năng to lớn của vitamin D dưới vai trò của một tác nhân chống ung thư.²⁶ Vitamin D có thể giảm sự sinh sôi của tế bào ung thư, gia tăng sự chết rụng tế bào (một cơ chế phòng chống ung thư quan trọng), hạn chế hình thành các mạch máu mới, và giảm sự xâm lấn, cũng như xu hướng di căn của một khối u.²⁷ Điều tra Khảo sát về Sức khỏe và Dinh dưỡng Quốc gia lần thứ ba (National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES),²⁸ một nghiên cứu quy mô lớn của Mỹ với sự tham gia của 13.000 người trưởng thành, đã phát hiện ra rằng mức vitamin D thấp có liên hệ với việc tăng thêm 26% tỉ lệ tử vong nói chung, chủ yếu từ bệnh tim và ung thư, hai nguyên nhân gây tử vong hàng đầu đối với người Mỹ.

Để được những câu trả lời rõ ràng, NIH đã thực hiện một thử nghiệm phân bổ ngẫu nhiên lớn trên 25.000 người, kéo dài 5,3 năm, về chế phẩm bổ sung vitamin D và một loại chế phẩm bổ sung phổ biến khác vào thời điểm đó – axit béo n-3 chuỗi dài có nguồn gốc từ sinh vật biển, hay còn gọi là axit béo omega-3. Tiếc thay, Thử nghiệm Vitamin D và Omega-3 (Vitamin D and Omega-3 Trial – VITAL) này đã không tìm được bằng chứng nào cho thấy hai loại chế phẩm đó có khả năng phòng ngừa ung thư. Chúng không thể phòng ngừa ung thư vú. Ung thư tuyến tiền liệt cũng không. Ung thư đại tràng cũng vậy. Tương tự, chúng cũng

không có lợi ích gì trong việc phòng ngừa bệnh tim.²⁹ Sự vắng mặt của các lợi ích này đã được xác nhận vào năm 2018 bởi Nghiên cứu Đánh giá Vitamin D (Vitamin D Assessment Study – ViDa).³⁰ Tác hại không được phát hiện, lợi ích cũng không.

Vitamin E

Vitamin E là một nhóm các vitamin chống oxy hóa tan trong chất béo rất phổ biến vào thập niên 1990; chúng nổi tiếng vì tiềm năng làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch và ung thư.³¹ Tiếc thay, những thử nghiệm phân bố ngẫu nhiên lớn từ đó đến nay đã chỉ ra rằng việc bổ sung vitamin E không hề làm giảm nguy cơ mắc ung thư đại tràng,³² ung thư phổi,³³ ung thư tuyến tiền liệt hay ung thư nói chung.³⁴

Vitamin E cũng có phần nguy hiểm. Một nghiên cứu lớn mang tên Thử nghiệm Khả năng Phòng ngừa Ung thư của Selen và Vitamin E (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial – SELECT) vào năm 2009³⁵ đã không phát hiện được lợi ích nào trong việc giảm thiểu nguy cơ mắc ung thư tuyến tiền liệt. Nhưng việc tiếp tục theo dõi người tham gia đã đưa đến kết luận rằng “việc bổ sung vitamin E vào chế độ ăn làm tăng đáng kể nguy cơ mắc ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới khỏe mạnh”.³⁶ Đây là một tin tồi tệ. Chế phẩm bổ sung vitamin E đã gây ra chính căn bệnh mà người ta cho rằng nó có thể phòng ngừa.

LÀM THẾ NÀO ĐỂ KHÔNG CHỮA UNG THƯ

Ung thư không phải là bệnh do thiếu dinh dưỡng, vì vậy, việc sử dụng chế phẩm bổ sung thường sẽ không tạo ra nhiều khác biệt. Chúng ta kiểm chứng vitamin A (beta-carotene), và nó đã thất bại trong việc làm giảm ung thư. Chúng ta kiểm chứng vitamin B, và

nó thất bại. Chúng ta kiểm chứng vitamin C, D, E... tất cả đều thất bại. Chúng ta đã hết chữ cái để kiểm chứng! Vậy nên, đây là những gì còn lại:

- Chế độ ăn đóng vai trò lớn bệnh ung thư.
- Ung thư không phải do thiếu chất xơ.
- Ung thư không phải do thừa chất béo.
- Ung thư không phải do thiếu vitamin.

Mặc dù nghe có vẻ nhỏ nhặt, nhưng bốn mẫu kiến thức này thực sự đã khiến chúng ta tốn hàng trăm triệu đô la tiền nghiên cứu và nhiều thập niên làm việc. Còn câu hỏi quan trọng nhất vẫn chưa được trả lời: Thứ gì trong chế độ ăn *gây ra* ung thư?

Bắt đầu từ cuối thập niên 1970, tầm quan trọng của một yếu tố dinh dưỡng đã vượt lên tất cả: béo phì. Đại dịch béo phì ban đầu chỉ như một hiện tượng của nước Mỹ, nhưng giờ đây nó đã lan ra toàn cầu. Ung thư ngày càng được biết đến như một bệnh liên quan đến béo phì – yếu tố chiếm từ 20% đến 30% nguy cơ mắc các loại ung thư phổ biến.

BÉO PHÌ

Người ta ước tính rằng béo phì đã gây ra 4,5 triệu ca tử vong trên toàn thế giới vào năm 2013, chủ yếu do làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim và ung thư.³⁷ Béo phì thường được đánh giá trong lâm sàng bằng chỉ số khối cơ thể (body mass index – BMI), được tính bằng cách lấy trọng lượng của một người theo đơn vị kilôgam chia cho bình phương chiều cao của người đó theo đơn vị mét, tức là $BMI = \text{kg/m}^2$.

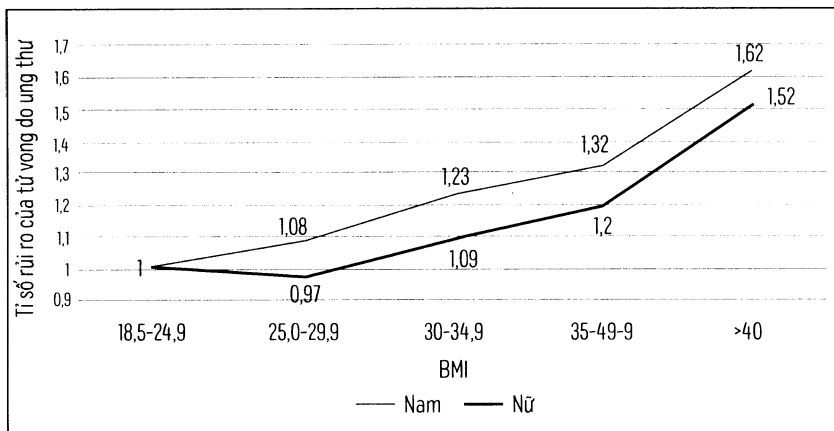
Chúng ta cần nhớ rằng phép tính đơn giản này không xét đến nhiều yếu tố, chẳng hạn như thành phần cơ thể (bao gồm mật độ cơ và mật độ xương). Vì vậy, chỉ số này có khuyết điểm khi dùng để đánh giá cá nhân. Nhưng với một lượng dân số lớn, nó là một chỉ số khá hữu ích. Cách phân loại thường thấy là như sau:

BMI < 18,5	Thiếu cân
BMI 18,6-24,9	Cân nặng bình thường
BMI 25-29,9	Thừa cân
BMI 30-39,9	Béo phì
BMI > 40	Béo phì bệnh lý

Đại dịch béo phì ở Mỹ tăng nhanh vào cuối thập niên 1970. Xu hướng này tiếp tục trong 10 năm sau với sự gia tăng tỉ lệ mắc tiểu đường type 2. Phải đến thập niên 2000, hầu hết các nhà nghiên cứu mới nhận ra rằng béo phì cũng ảnh hưởng đến cả ung thư. Do ung thư thường mất nhiều thập niên để hình thành chỉ khi đó, người ta mới nhận thấy được tác động tiêu cực của béo phì.

Một nghiên cứu thuần tập quy mô lớn mang tên Nghiên cứu Phòng ngừa Ung thư II đã được bắt đầu vào năm 1982. Công trình khoa học đồ sộ này cần đến 77.000 tình nguyện viên chỉ để *ghi danh* hơn một triệu người tham gia.³⁸ Những người tham gia này (với độ tuổi trung bình là 57) đều khỏe mạnh và tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu không mắc bất kỳ loại ung thư nào có thể được phát hiện. Cứ hai năm một lần, các nhà khoa học sẽ liên hệ với họ để theo dõi tình trạng tử vong và nguyên nhân.³⁸ Vào năm 2003, các dữ liệu đã đi đến một kết luận hoàn toàn mới và nó khiến chúng ta phải nôn nao: Béo phì – một yếu tố nguy cơ đã

biết của tiểu đường, bệnh tim và đột quỵ – cũng làm tăng đáng kể nguy cơ mắc ung thư.



N Engl J Med 2003;348:1625-38

Biểu đồ 14.2. Nguy cơ mắc ung thư tăng cùng với tình trạng béo phì

Nguy cơ mắc ung thư bắt đầu tăng tại mức BMI lớn hơn 30 (béo phì) và tăng mạnh ở những người có BMI lớn hơn 40, cũng chính là nhóm người có tỉ lệ tử vong do ung thư nói chung cao hơn từ 52 đến 62% (xem biểu đồ 14.2). Nguy cơ thay đổi tùy theo vị trí mắc ung thư. Nguy cơ mắc ung thư gan tăng thêm 452%, và nguy cơ mắc ung thư tuyến tụy – một dạng ung thư rất nguy hiểm – tăng thêm 261%.

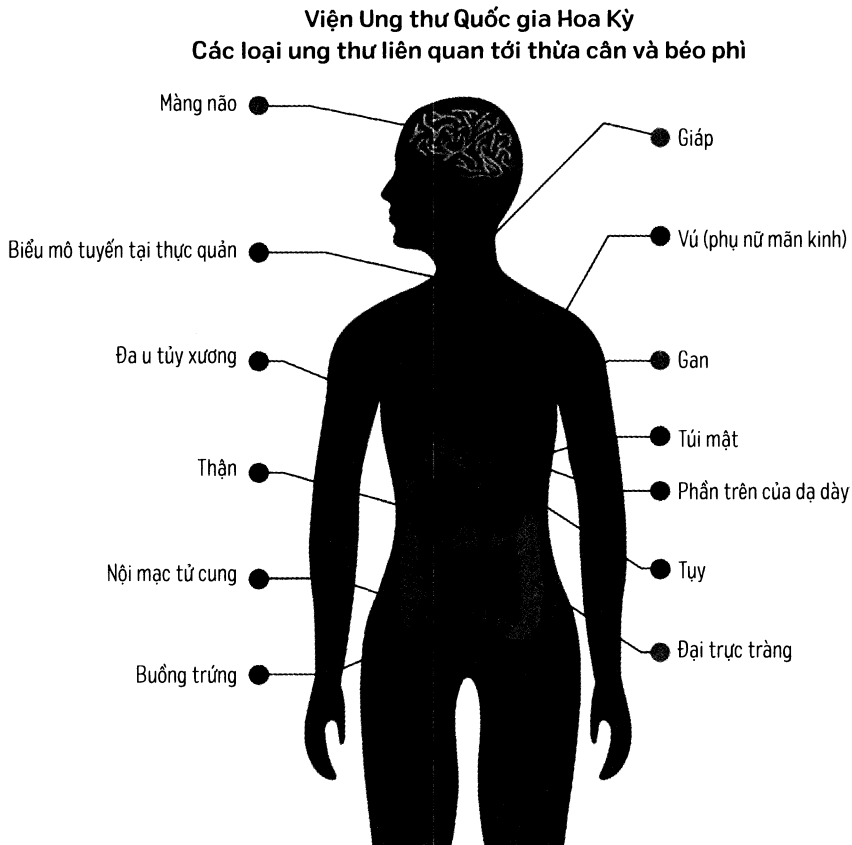
Đây là một tin thực sự tàn khốc, nhưng sự thật gần như chắc chắn còn tệ hơn bởi hai lý do. Những người được phát hiện mắc ung thư phổi do hút thuốc lá thường không bị béo phì, bởi vì hút thuốc là một yếu tố làm giảm cân. Vì ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong do ung thư lớn nhất, nên việc nói rằng nguy cơ mắc ung thư tăng thêm từ 52 đến 62% do béo phì gần như chắc chắn là một sự đánh giá thấp hơn thực tế. Nếu chỉ nhìn vào những

người không hút thuốc, tỉ lệ mắc ung thư gia tăng ở người có BMI hơn 40 sẽ lên tới 88%

Thứ hai, những bệnh nhân ung thư ở giai đoạn không thể chữa trị thường bị sụt cân, hiện tượng này được gọi là suy mòn do ung thư. Nó cũng sẽ che khuất mối liên quan thực sự giữa béo phì và ung thư, dẫn đến việc đánh giá thấp về rủi ro của béo phì.

Trong những tiếp theo, tin tức về béo phì và ung thư ngày càng tệ hơn. Vào năm 2017, CDC đã đưa ra một bản báo cáo tên là “Xu hướng mới mắc ung thư liên quan đến thừa cân và béo phì: Hoa Kỳ, 2005-2014”.³⁹ Một số loại ung thư phổ biến nhất, gồm ung thư vú và ung thư đại trực tràng, có liên quan đến béo phì và lượng mỡ thừa (xem biểu đồ 14.3). Hai yếu tố này kết hợp với nhau gây ra tới 40% tổng số ca ung thư. Những loại ung thư có mối liên quan chặt chẽ nhất với béo phì là ung thư gan, ung thư nội mạc tử cung, ung thư thực quản và ung thư thận, với nguy cơ tăng lên gấp từ hai đến bốn lần. Ung thư vú và ung thư đại tràng thì liên quan hơn, với nguy cơ tăng thêm từ gấp rưỡi đến gấp hai lần. Vào năm 2016, sau khi đánh giá hơn 1.000 nghiên cứu, IARC đã kết luận rằng có đến 13 loại ung thư khác nhau liên quan rõ rệt với béo phì. Dữ liệu về ba loại ung thư khác còn hạn chế, nhưng cũng có khả năng chúng mang mối liên hệ tương tự.⁴⁰

Ngay cả tăng cân nhẹ cũng có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ mắc ung thư. Chỉ 5 kg cân nặng tăng thêm ở người trưởng thành sẽ dẫn đến 11% nguy cơ tăng thêm của ung thư vú, 13% nguy cơ tăng thêm của ung thư buồng trứng và 9% nguy cơ tăng thêm của ung thư đại tràng.⁴¹ Thừa cân hoặc béo phì (BMI > 25) sẽ làm tăng gần gấp đôi nguy cơ mắc ung thư thực quản, gan và thận, trong khi nguy cơ mắc ung thư đại tràng cũng tăng thêm khoảng 30%.



cancer.gov/obesity-fact-sheet

Minh họa nội dung của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh Hoa Kỳ

Biểu đồ 14.3

Từ năm 2005 đến 2014, tỉ lệ mới mắc ung thư liên quan đến cân nặng đã giảm xuống một chút, nhưng khi quan sát kỹ hơn các con số, ta sẽ thấy một câu chuyện rất khác. Sự cải thiện này chỉ giới hạn ở một loại ung thư duy nhất: ung thư đại trực tràng. Việc tăng cường tầm soát bằng nội soi đã giúp phát hiện và loại bỏ những khối u lành tính trước khi chúng có thể trở thành ung thư thực sự, khiến tỉ lệ mắc ung thư đại trực tràng giảm đi 23%. Nhưng ngoại trừ dạng ung thư này, tỉ lệ mắc những loại ung thư khác liên quan

đến cân nặng nhìn chung đã tăng thêm 7%. Trong cùng khoảng thời gian ấy, tỉ lệ mắc các loại ung thư không liên quan đến cân nặng (chẳng hạn như ung thư phổi) đã đi giảm đi 13%. Những tiến bộ của chúng ta trong việc chống lại nhiều loại ung thư đã bị cản trở đáng kể bởi đại dịch béo phì.⁴²

Tin tức dành cho những người sinh ra vào thập niên 1980 và 1990 thậm chí còn tệ hơn. Họ không những là thế hệ nặng cân nhất trong lịch sử, mà nguy cơ mắc ung thư của họ cũng cao hơn, ngay cả ở mức cân nặng tương đương với những thế hệ trước, nhiều khả năng do tình trạng tăng insulin huyết (vấn đề này sẽ được thảo luận trong chương tiếp theo). Với thế hệ Thiên niên kỷ (Millennials), sáu loại ung thư liên quan đến béo phì – đại tràng, nội mạc tử cung, túi mật, thận, tụy và đa u tủy xương – đã gia tăng với tỉ lệ được hiệu chỉnh theo độ tuổi cao hơn gần gấp đôi so với thế hệ của cha mẹ họ.⁴³ Ví dụ, những người sinh vào năm 1970 (thế hệ X) có nguy cơ mắc ung thư thận cao hơn những người sinh vào năm 1950 tới 98%. Điều này nghe có vẻ tệ cho đến khi bạn nhận ra rằng những người sinh vào năm 1985 (thế hệ Thiên niên kỷ) có nguy cơ cao gấp gần *năm lần*!

Ung thư ở thanh niên là dấu hiệu cảnh báo cho gánh nặng bệnh tật trong tương lai. Nếu bạn đang nghĩ tình hình hiện nay thật đáng sợ, hãy đợi cho đến lúc thế hệ này già đi. Đại dịch béo phì đang tác động đến những bệnh nhân ngày càng trẻ tuổi và ung thư đang theo sát phía sau. Ví dụ, tỉ lệ mắc ung thư tuyến tụy đang tăng thêm 0,77% mỗi năm đối với những người từ 45 đến 49 tuổi, nhưng đối với những người từ 25 đến 29 tuổi, tỉ lệ này tăng nhanh hơn gấp sáu lần. Nhóm người trẻ tuổi nhất đang phải đối mặt với sự gia tăng mạnh nhất của nguy cơ mắc ung thư. Ngược lại, tỉ lệ mắc hầu hết các loại ung thư *không* liên quan đến

béo phì đang giảm, đặc biệt là những loại liên quan đến virus, hút thuốc lá và HIV.

Nếu tăng cân làm tăng nguy cơ mắc ung thư, liệu giảm cân có tác động ngược lại không? Những nghiên cứu đầu tiên ở động vật chỉ ra khả năng này đã được công bố cách đây hơn một thế kỷ, bởi người được trao giải Nobel vào năm 1914 là Peyton Rous. Ở loài chuột, việc hạn chế nghiêm ngặt lượng thức ăn sẽ làm giảm nguy cơ mắc ung thư của chúng đi *một nửa*.⁴⁴ Vào thập niên 1940, bác sĩ Albert Tannenbaum, cựu Chủ tịch Hiệp hội Nghiên cứu Ung thư Hoa Kỳ, đã phát hiện ra rằng việc chỉ hạn chế lượng carbohydrate tiêu thụ của chuột giúp phòng ngừa ung thư tốt hơn hạn chế calo nói chung.⁴⁵ Ông đã kết luận rằng “sự hình thành khối u phụ thuộc vào *thành phần* của chế độ ăn, cũng như *mức độ* hạn chế calo”.⁴⁶ Đây thực sự là một dự đoán đáng chú ý. Trong Nghiên cứu Sức khỏe Điều dưỡng, những phụ nữ giảm 10 kg hoặc hơn sau khi mãn kinh và giữ được mức cân nặng này đã giảm được tới 57% nguy cơ mắc ung thư vú.

Béo phì rõ ràng làm tăng nguy cơ mắc ung thư. Béo phì cũng rõ ràng làm tăng nguy cơ mắc tiểu đường type 2. Mối liên kết ở đây là gì? Câu trả lời là một loại hormone đóng vai trò điều khiển sự trao đổi chất: insulin.

TĂNG INSULIN HUYẾT

TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2 VÀ UNG THƯ

Những “bệnh của thế giới văn minh” nổi bật nhất theo Denis Burkitt là béo phì, tiểu đường type 2 và ung thư. Ba căn bệnh này liên quan đến nhau chặt chẽ đến mức gần như không thể phân biệt chúng với nhau. Burkitt xem chúng là những biểu hiện khác nhau của cùng một vấn đề tiềm ẩn. Nhưng thứ kết nối chúng với nhau là gì?

Những người thay đổi lối sống và chế độ ăn từ kiểu truyền thống sang kiểu phương Tây sẽ có nguy cơ mắc béo phì, tiểu đường type 2 và ung thư cao hơn. Ngoài châu Phi, mối liên kết trên cũng được quan sát thấy trên toàn thế giới ở thổ dân Bắc Mỹ, người Inuit vùng Cực Bắc, thổ dân Úc và những cư dân trên các hòn đảo Nam Thái Bình Dương. Những báo cáo ban đầu từ năm 1936 không tìm thấy bằng chứng gì về ung thư ở người Inuit – nhóm người bản địa lớn nhất ở vùng Bắc Cực, trước kia từng được gọi là người Eskimo.¹ Không có một chút bằng chứng nào. Các tài liệu khoa học thời đó coi người Inuit gần như miễn nhiễm với tiểu đường type 2 và ung thư.

Một cuộc thám hiểm vào năm 1952 đã ghi nhận rằng: “Người ta thường khẳng định ung thư không xảy ra ở cộng đồng người Eskimo, và như những gì chúng ta đã biết, vẫn chưa có ca bệnh nào được báo cáo ở đây.”² Điều kiện sống ở vùng Cực Bắc đã thay đổi đáng kể sau Chiến tranh Thế giới thứ hai. Ở những cộng đồng lớn sống tại đô thị, việc cải thiện tình trạng nhà ở đã làm tăng tuổi thọ trung bình. Chế độ ăn truyền thống dựa trên các loại cá và thú biển bấy giờ nhường chỗ cho thực phẩm nhập khẩu – chủ yếu là gồm carbohydrate và đường tinh chế. Không lâu sau, người ta nhận ra rằng người Inuit thực ra không hề miễn nhiễm ung thư, béo phì hay tiểu đường type 2.

Câu chuyện tiểu đường type 2 ở người Inuit giống câu chuyện về ung thư một cách kỳ lạ. Vào đầu thế kỷ XX, các cuộc thám hiểm Bắc Cực nhằm tìm kiếm bí mật của sự “miễn nhiễm” tiểu đường type 2 ở người Inuit đều kết thúc trong vô vọng. Vào năm 1967, một nhà nghiên cứu đã viết rằng: “Kinh nghiệm lâm sàng từ lâu đã cho biết rằng đái tháo đường rất hiếm gặp ở những người Eskimo vùng Alaska.”³ Mọi chuyện bắt đầu thay đổi vào thập niên 1970, nhưng không phải theo chiều hướng tốt hơn. Đến năm 1988,⁴ các khảo sát cho thấy rằng: “Đái tháo đường không còn là một bệnh hiếm gặp trong cộng đồng bản địa Alaska.”⁵ Từ năm 1990 đến 1998, tỉ lệ mắc tiểu đường tăng thêm 71% ở nhóm trẻ em và thanh niên bản địa Alaska.⁶

Không phải ngẫu nhiên mà tỉ lệ mắc béo phì, tiểu đường type 2 và ung thư ở những người bản địa trên khắp thế giới đồng loạt tăng lên. Từng là các bệnh không tồn tại ở những người tuân theo lối sống truyền thống, chúng đã trở thành đại dịch chỉ trong vòng một thế hệ duy nhất. Đúng là thảm họa. Bởi mối tương quan

rõ rệt với những thay đổi trong lối sống, từ lâu ung thư đã được xem là một căn bệnh “phương Tây” thay vì bệnh di truyền.

Bác sĩ D. G. Maynard đã lần đầu chú ý đến sự gia tăng nguy cơ ung thư ở người bệnh tiểu đường vào năm 1909.⁷ Cả hai bệnh này khi đó đều tương đối ít biết (ồ, xem chuyện gì đã thay đổi kia) và đang ngày càng có thêm nhiều người mắc (ồ, xem chuyện gì vẫn giữ nguyên kia). Kể từ đó, mối tương quan này đã nhiều lần được xác nhận trong những tài liệu khoa học. Tiểu đường type 2, giống như căn bệnh dinh dưỡng có liên quan chặt chẽ đến nó là béo phì, cũng thường xuyên làm tăng nguy cơ mắc ung thư.

Ở Mỹ, Nghiên cứu Phòng ngừa Ung thư II năm 2012 đã ước tính rằng bệnh tiểu đường làm tăng từ 7 đến 11% nguy cơ tử vong do ung thư.⁸ Một bản phân tích ở châu Âu vào năm 2011⁹ và một nghiên cứu ở châu Á vào năm 2017¹⁰ đều ước tính rằng bệnh nhân tiểu đường có nguy cơ tử vong do ung thư cao hơn khoảng 25%. Mỗi mmol/L glucose huyết tăng thêm sẽ làm tăng nguy tử vong do ung thư thêm 5% ở nam giới và 11% ở nữ giới.¹¹

Cũng như béo phì, tiểu đường làm gia tăng nguy cơ mắc của một số loại ung thư nhất định nhiều hơn những loại khác. Một hội thảo của Hiệp hội Tiểu đường Hoa Kỳ đã đưa ra ước tính rằng tiểu đường làm tăng gấp đôi nguy cơ mắc ung thư gan, ung thư nội mạc tử cung và ung thư tụy, đồng thời làm tăng khoảng 20 đến 50% nguy cơ mắc ung thư vú và ung thư đại tràng.¹² Điều này gần như có thể giải thích được tại sao tỉ lệ mắc ung thư tụy đã hiệu chỉnh theo độ tuổi ở Hoa Kỳ từ năm 2000 đến 2014 lại tăng thêm 24%.¹³

Mối liên hệ chặt chẽ giữa béo phì, tiểu đường type 2 và ung thư đã giúp xác định ung thư là một bệnh chuyển hóa, thay vì chỉ

hoàn toàn là bệnh do đột biến gen. Đây là vấn đề của cả hạt giống và đất trồng. Khi hạt giống ung thư được gieo, môi trường trao đổi chất của cơ thể cho phép nó phát triển mạnh. Nhưng thứ liên kết ba căn bệnh gần gũi này là gì? Đó là hormone insulin.

Béo phì có nguyên nhân chủ yếu là do tăng insulin huyết. Từ này trong tiếng Anh là *hyperinsulinemia*, với tiền tố *hyper* nghĩa là “quá nhiều” và hậu tố *-emia* nghĩa là “trong máu”. Như vậy, *tăng insulin huyết* có nghĩa là “quá nhiều insulin trong máu”. Béo phì thường bị nhầm lẫn thành một căn bệnh do nạp quá nhiều calo, nhưng thực ra nó chủ yếu là một sự rối loạn nội tiết do có quá nhiều insulin. (Chi tiết về béo phì nằm ngoài phạm vi cuốn sách, nhưng nếu muốn tìm hiểu thêm, bạn có thể tìm đọc những nội dung chuyên sâu trong cuốn *Giải mã bí mật giảm cân*.) Tiểu đường type 2 cũng là một bệnh do tăng insulin huyết, mặc dù với căn bệnh này, nguyên nhân ấy thường được gọi là “kháng insulin”. Giống như Siêu Nhân và Clark Kent, tăng insulin huyết và kháng insulin đều là một.

Vậy, hãy cùng nhau tóm tắt lại:

- Béo phì là bệnh do tăng insulin huyết.
- Tiểu đường type 2 là bệnh do tăng insulin huyết.
- Ung thư liệu có phải là bệnh do tăng insulin huyết không?

Insulin là một hormone tự nhiên được tuyến tụy tiết vào máu nhằm phản ứng với thực phẩm – cụ thể hơn là chất đạm hay carbohydrate trong thực phẩm, nhưng nó *không* phản ứng với chất béo. Nhìn chung, insulin hoạt động như một yếu tố cảm ứng dinh dưỡng, bởi vì nó báo hiệu cho cơ thể về sự có mặt của carbohydrate và đạm, những thứ sau đó có thể được sử dụng hay

tích lũy. Liệu tăng insulin huyết có gây ung thư không? Cách đây 30 năm, suy nghĩ này có thể không được nhìn nhận nghiêm túc. Ngày nay, nó là một trong những lĩnh vực nghiên cứu ung thư nóng hổi nhất.

INSULIN VÀ UNG THƯ

Khả năng gây ung thư của insulin đã được ghi nhận từ năm 1964.¹⁴ Trong phòng thí nghiệm, những tế bào vú bình thường được nuôi cấy cùng insulin sẽ sinh sôi mạnh đến mức có thể được so sánh với ung thư. Việc nuôi cấy tế bào ung thư vú trong phòng thí nghiệm cũng cần đến insulin. Rất nhiều insulin. Đây là một quan sát đáng chú ý, bởi vì các tế bào vú bình thường không thực sự cần insulin. Tuy vậy, các tế bào *ung thư vú* không thể sống thiếu nó.¹⁵ Nếu ta loại bỏ insulin khỏi môi trường nuôi cấy tế bào ung thư vú, chúng sẽ nhanh chóng chết đi. Điều này cũng đúng đối với các loại ung thư khác như đại trực tràng, tụy, phổi và thận.¹⁵ Ở loài chuột, việc tiêm insulin có thể gây ra sự tăng trưởng của ung thư vú và ung thư đại tràng.¹⁶

Đây là một sự bất thường khó hiểu. Theo tự nhiên, những tế bào thường tham gia vào quá trình chuyển hóa glucose – tế bào gan, tế bào mỡ và cơ vân – sẽ có nhiều thụ thể insulin nhất. Còn mô vú bình thường? Không nhiều lắm. Vậy tại sao ung thư vú lại phát triển mạnh khi có insulin? Tế bào ung thư vú có lượng thụ thể insulin nhiều gấp sáu lần so với tế bào vú bình thường.¹⁷

Mức insulin cao có thể được xác định bằng một xét nghiệm máu gọi là C-peptide – đó cũng là tên của những mảnh protein sinh ra trong quá trình cơ thể sản xuất insulin. Mức C-peptide cao có liên quan đến sự gia tăng từ 270%¹⁸ đến 292%¹⁹ của nguy

cơ mắc ung thư đại trực tràng trong Nghiên cứu Sức khỏe Điều dưỡng, những phụ nữ với mức C-peptid cao nhất có nguy cơ mắc ung thư đại tràng cao hơn bình thường 76%.²⁰

Nhưng dư thừa insulin không chỉ gây vấn đề cho những người thừa cân. Trong khi những người mắc béo phì và tiểu đường thường có mức insulin thuộc loại cao nhất, những người không bị tiểu đường và có cân nặng bình thường cũng có thể có mức insulin cao. Dữ liệu của NHANES từ năm 1999 đến 2010 cho thấy mức insulin cao làm tăng hơn 100% nguy cơ mắc ung thư, *bất kể cân nặng*.²¹ Cùng trong nghiên cứu này, nguy cơ tử vong do ung thư ở những người tham gia không mắc béo phì và tiểu đường nhưng có mức insulin cao đã tăng thêm tới 250%.²¹ Tăng insulin huyết ở những phụ nữ cân nặng bình thường ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) làm tăng gấp đôi nguy cơ mắc ung thư vú.²²

Việc tiêm insulin ngoại sinh, loại thuốc ngày càng được kê nhiều hơn cho bệnh tiểu đường type 2, cũng làm tăng nguy cơ mắc ung thư. Ở Vương quốc Anh, số người mắc tiểu đường type 2 được điều trị bằng insulin đã tăng đáng kể, từ khoảng 37.000 người vào năm 1991 lên 277.000 người vào năm 2010.²³ Tác dụng phụ chủ yếu là tăng cân, dẫn đến khoảng 2 kg tăng thêm ứng với mỗi phần trăm giảm xuống của chỉ số HgbA1C – một xét nghiệm máu phản ánh mức glucose huyết trung bình trong ba tháng. Điều này có vẻ thật đáng ngại, bởi vì tăng cân là yếu tố nguy cơ đã biết của ung thư. Khi các nhà nghiên cứu tìm hiểu sâu hơn, tin tức không tốt chút nào. Trong Cơ sở Dữ liệu Nghiên cứu Thực hành Đa khoa Vương quốc Anh 2000-2010, điều trị bằng insulin làm tăng nguy cơ mắc ung thư thêm 44% so với metformin, một phương pháp điều trị tiểu đường type 2 không làm tăng mức insulin. *Bốn*

mười bốn phần trăm! Thật đáng kinh ngạc. Nhưng đây không phải nghiên cứu duy nhất cho thấy mối nguy của phương pháp điều trị bằng insulin.²⁴

Dữ liệu từ tỉnh bang Saskatchewan, Canada, đã xác nhận rằng những bệnh nhân mới được chẩn đoán tiểu đường và bắt đầu điều trị bằng insulin sẽ có nguy cơ mắc ung thư cao hơn 90% so với những người dùng thuốc metformin.²⁵ Nhóm thuốc sulfonylurea, với tác dụng kích thích tiết insulin, cũng có liên quan đến sự gia tăng 36% nguy cơ mắc ung thư.²⁶ Thêm insulin đồng nghĩa với thêm nguy cơ mắc ung thư. Khái niệm này tương đối đơn giản. Tiêm insulin càng lâu, nguy cơ mắc ung thư càng cao.²⁷

Chúng ta đều biết rằng mức insulin cao làm tăng nguy cơ mắc ung thư. Nhưng tại sao insulin lại quan trọng đến vậy với sự tiến triển của ung thư? Insulin là hormone được biết đến nhiều nhất bởi vai trò của nó trong việc chuyển hóa glucose. Khi chúng ta ăn, mức insulin tăng lên. Khi chúng ta không ăn, mức insulin giảm xuống. Insulin là một yếu tố cảm ứng dinh dưỡng quan trọng, báo hiệu sự hiện diện của thực phẩm, nhưng điều đó liên quan gì đến ung thư?

Trả lời một cách ngắn gọn: Insulin liên quan đến mọi mặt. Yếu tố cảm ứng dinh dưỡng này cũng là một yếu tố tăng trưởng mạnh mẽ.

CÁC YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG

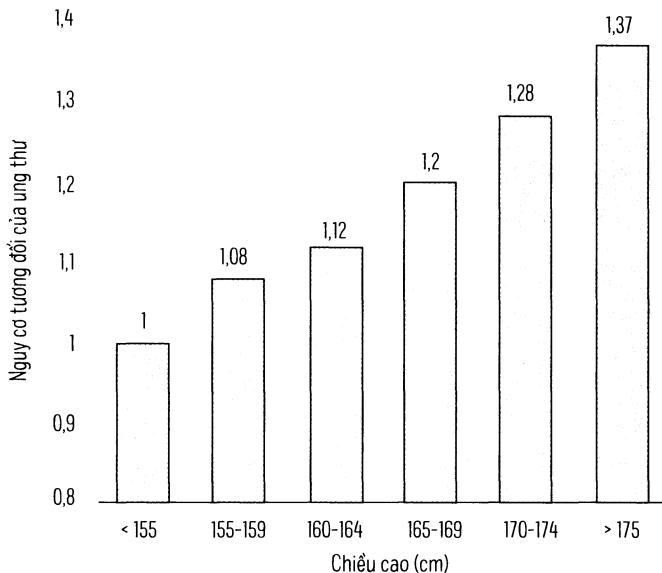
Chiều cao thường được xem là một đặc điểm di truyền, chủ yếu phản ánh ảnh hưởng của những yếu tố tăng trưởng trong độ tuổi dậy thì. Ở Nhật, sau Chiến tranh Thế giới thứ hai, việc cải thiện dinh dưỡng đã khiến chiều cao tăng dần – và thật bất ngờ, tỉ lệ mắc ung thư vú đồng thời cũng tăng lên.¹ Nói một cách đơn giản, những người cao ráo dễ mắc ung thư hơn.²

Thật ngạc nhiên, trong số tất cả những yếu tố được dùng để đo lường sự tăng trưởng (cân nặng sơ sinh, cân nặng, chiều cao, tuổi có kinh nguyệt lần đầu), yếu tố nguy cơ lớn nhất đối với ung thư vú là chiều cao (xem biểu đồ 16.1).³ Tại Vương quốc Anh, Nghiên cứu Một triệu Phụ nữ đã phát hiện ra rằng những người phụ nữ cao nhất có nguy cơ mắc ung thư cao hơn 37%, đặc biệt là ung thư vú.⁴ Mỗi 10 cm chiều cao tăng thêm lại ứng với 16% gia tăng của nguy cơ mắc ung thư. Các yếu tố tăng trưởng có khả năng làm tăng chiều cao. Chúng cũng đồng thời làm tăng nguy cơ mắc ung thư.

Bên cạnh chiều cao, tỉ lệ mắc cận thị cũng leo thang trong nửa thế kỷ qua. Nguyên nhân gây cận thị là nhãn cầu phát triển dài ra, và căn bệnh này giờ đây ảnh hưởng đến hơn một nửa thanh

niên ở Mỹ và châu Âu, tức là tỉ lệ mắc bệnh đã tăng gấp đôi so với cách đây 50 năm.⁵ Vào năm 1969, khảo sát tại một ngôi làng ở Alaska đã phát hiện ra chỉ hai người bị cận thị trên tổng số 131 dân làng. Nhưng khi lối sống của họ thay đổi, một nửa số trẻ em và trẻ nhỏ trong làng đã mắc phải tình trạng này.⁶ Chiều dài nhãn cầu ở ngôi làng này đã dần tăng lên.

Nghiên cứu Một triệu Phụ nữ



J. Green và cộng sự, "Height and Cancer Incidence in the Million Women Study: Prospective Cohort, and Meta-analysis of Prospective Studies of Height and Total Cancer Risk" (tạm dịch: Chiều cao và tỉ lệ mới mắc ung thư trong Nghiên cứu Một triệu Phụ nữ: Nghiên cứu thuần tập tiến cứu và phân tích tổng hợp về chiều cao và nguy cơ ung thư tổng thể), *Lancet Oncology* 12, số 8 (08/2011): 785-94, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70154-1.

Biểu đồ 16.1: Nguy cơ mắc ung thư tăng cùng với chiều cao.

Hãy thử nhìn xung quanh mình. Tôi đeo kính. Tôi từng bị trêu chọc không thương tiếc hồi còn đi học bởi vì... thực ra tôi cũng có vẻ một sách thật. Nhưng quan trọng hơn, khi đó tôi là một trong số ít những học sinh phải đeo kính. Khi nhìn vào những

lớp học ngày nay, tôi ước tính rằng có ít nhất một phần ba số học sinh tại đó đang đeo kính. Không đứa trẻ nào bị trêu chọc nữa, bởi vì tất cả đều đeo kính. Ngày nay, nếu nhất quyết không “cảm nắng” những cô bé đeo kính, một cậu bé sẽ không còn nhiều đối tượng để lựa chọn. Rõ ràng, tỉ lệ mắc cận thị ngày càng tăng không thể có nguyên nhân chủ yếu là di truyền, bởi vì điều này chỉ xảy ra trong vòng một thế hệ. Mối liên kết ở đây là gì?

Điểm chung giữa các tình trạng như tăng cân (béo phì), tăng chiều cao, tăng chiều dài nhãn cầu (cận thị) và ung thư chính là *sự tăng trưởng quá mức*. Chúng ta thường cho rằng tăng trưởng là tốt, nhưng sự thật là ở người trưởng thành, tăng trưởng là không cần thiết hay thậm chí còn không tốt. Ngược lại thì đúng hơn. Tăng trưởng là một điều xấu, đôi khi còn rất xấu.

Bạn sẽ không muốn nhãn cầu của mình liên tục tăng trưởng cho đến khi nó to bằng hộp sọ của bạn. Bạn sẽ không muốn lá gan của mình liên tục tăng trưởng tới mức chèn ép các cơ quan khác trong bụng. Bạn sẽ không muốn các tế bào chất béo trong cơ thể mình liên tục tăng trưởng, bởi vì béo phì gây ra rất nhiều bệnh và ung thư là một trong số đó.

Hầu hết các bệnh mạn tính hiện nay đều bắt nguồn từ sự tăng trưởng quá mức. Nguyên nhân tử vong hàng đầu của nước Mỹ là bệnh tim mạch, bao gồm cả đau tim và đột quỵ. Sự tăng trưởng quá mức của các mảng xơ vữa động mạch sẽ làm tắc nghẽn những mạch máu ở tim hoặc não bộ, khiến cho mô tại những nơi đó bị thiếu khí oxy quý giá. Nguyên nhân tử vong đứng thứ hai ở Mỹ là ung thư – một căn bệnh liên quan đến sự tăng trưởng quá mức. Béo phì cũng là một bệnh liên quan đến sự tăng trưởng quá mức. Gan nhiễm mỡ lại là một bệnh khác do tăng trưởng quá nhiều. Sự

tăng trưởng ở người trưởng thành *không* tốt chút nào. Ngoài ra, yếu tố chính quyết định sự tăng trưởng quá mức bình thường này không chỉ là di truyền học, mà còn là các yếu tố tăng trưởng – điều này một lần nữa khiến chúng ta quay trở lại với insulin.

INSULIN

Sự hiểu biết của chúng ta về mối liên quan đáng ngạc nhiên giữa insulin và ung thư bắt đầu vào năm 1985, khi bác sĩ Lewis Cantley phát hiện ra lộ trình phosphoinositide 3-kinase (PI3K). Cantley là giáo sư tại Đại học Harvard và Đại học Tufts, giờ đây là giám đốc Trung tâm Ung thư Meyer thuộc Cao đẳng Y khoa Smith Cornell. Ông không nghiên cứu về sự trao đổi chất hay ung thư, mà thay vào đó là một lĩnh vực khá phức tạp gọi là tín hiệu tế bào. Phân tử chất béo PI3K mới được phát hiện ấy là thành phần của một lộ trình sinh học chưa từng được biết đến tới, có vai trò rất quan trọng đối với sự điều tiết tăng trưởng của tế bào.

Thứ vốn chỉ là một khám phá mới về mặt hóa sinh đã trở thành một đột phá y học lớn, nhờ vai trò chủ chốt của PI3K trong bệnh ung thư. Những thí nghiệm vào cuối thập niên 1980 đã phát hiện ra rằng những virus gây ung thư thường kích hoạt PI3K⁷ tới mức nhiều gấp 100 lần so với các tế bào bình thường.⁸ Bất ngờ thay, PI3K hóa ra là một trong những gen sinh ung thư quan trọng nhất ở người. Lượng đột biến ở PI3K nhiều thứ tư trong số những đột biến gen gây ung thư phổ biến nhất ở người.⁹

Mức PI3K cao làm tăng sự sinh trưởng tế bào và thúc đẩy ung thư, vậy nên câu hỏi hợp lý tiếp theo sẽ là “thứ gì kích thích PI3K”. Câu trả lời đáng ngạc nhiên lại chính là loại hormone chuyển hóa nổi tiếng của chúng ta: insulin.¹⁰ Sự việc ở đây thật kỳ lạ và bất ngờ. Insulin đóng vai trò rất lớn trong trao đổi chất,

nhưng nó cũng là một tác nhân quan trọng trong việc điều tiết sự tăng trưởng tế bào.

Từ quan điểm tiến hóa, lộ trình insulin/PI3K này đã xuất hiện từ xa xưa,¹¹ được bảo tồn trong nhiều loài, từ sâu và ruồi cho đến loài người. Gần như mọi sinh vật đa bào đều sử dụng một biến thể của lộ trình insulin/PI3K.

Trong khi ngày nay chúng ta xem insulin như một hormone chuyển hóa thì ở các sinh vật nguyên thủy, nó hoạt động chủ yếu như một hormone tăng trưởng, giữ vai trò điều tiết sự nhân lên và sinh tồn của tế bào. Trong quá trình tiến hóa thành các sinh vật đa bào, insulin có thêm vai trò thứ hai là cảm ứng dinh dưỡng. Điều này hoàn toàn hợp lý, bởi vì sự tăng trưởng luôn đòi hỏi dinh dưỡng. Khi thức ăn sẵn có, tế bào nên tăng trưởng. Khi thức ăn không sẵn có, tế bào không nên tăng trưởng. Việc tăng trưởng quá nhanh khi không có thức ăn sẽ nhanh chóng giết chết sinh vật đa bào.

Khi chúng ta ăn, insulin và PI3K sẽ tăng lên, khiến sinh vật ưu tiên tăng trưởng. Khi chúng ta không ăn gì, insulin và PI3K sẽ giảm xuống, khiến sinh vật ưu tiên việc sửa chữa và bảo trì tế bào. PI3K đem lại mối liên kết quan trọng giữa cảm ứng dinh dưỡng và các lộ trình tăng trưởng.¹² Nói cách khác, insulin kích thích tăng trưởng tế bào, một yếu tố có tác động rõ ràng đến ung thư.

Những sinh vật đơn bào như nấm men tiếp xúc trực tiếp với môi trường sống của chúng nên không thực sự cần phải cảm ứng dinh dưỡng. Nếu thức ăn sẵn có, nấm men sẽ sinh trưởng. Nếu thức ăn không sẵn có, nấm men sẽ không sinh trưởng và thay vào đó tạo ra những bào tử bất động. Vì vậy, nấm men sẽ sinh trưởng trên một lát bánh mì. Nấm men không sinh trưởng trên một gói

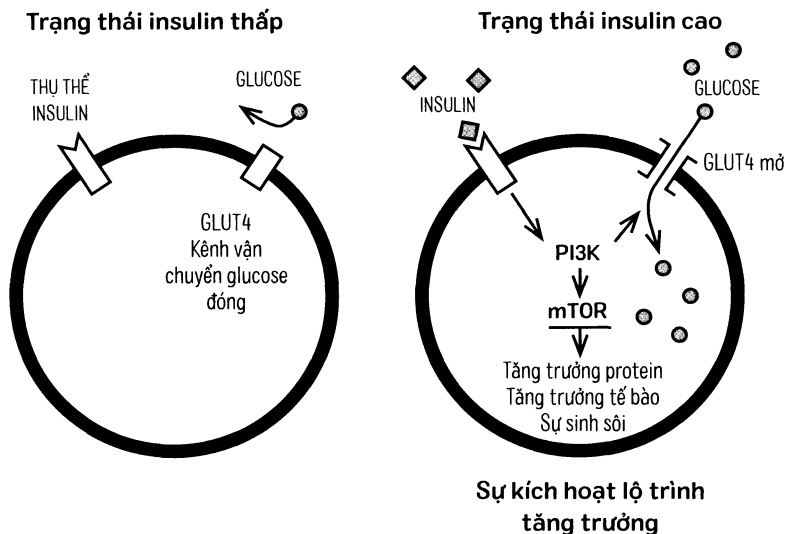
nhựa. Khi tiếp xúc với nước và đường, bào tử sẽ bắt đầu sinh sôi. Sự sinh tồn của mọi sự sống trên Trái Đất phụ thuộc vào mối liên hệ chặt chẽ giữa tăng trưởng và sự có mặt của dinh dưỡng.

Đa bào đồng nghĩa với việc một số tế bào mất đi sự tiếp xúc với môi trường bên ngoài. Những tế bào thận của bạn sống tận trong ổ bụng, không tiếp xúc một chút nào với thế giới bên ngoài. Vậy, làm thế nào thận biết được thức ăn có xuất hiện hay không? Làm thế nào nó biết được khi nào nên hoặc không nên tăng trưởng? Việc cảm ứng dinh dưỡng đã tiến hóa để truyền đạt thông tin về sự sẵn có của thức ăn bên ngoài qua tín hiệu hormone. Điều này có nghĩa là cảm ứng dinh dưỡng phải có mối liên quan với tín hiệu tăng trưởng.

Việc sử dụng cùng một loại phân tử (insulin) để đảm nhiệm cả hai vai trò của yếu tố tăng trưởng và cảm ứng dinh dưỡng sẽ giúp giải quyết vấn đề cơ bản về sự phối hợp này. Khi chúng ta ăn, insulin sẽ tăng lên, qua đó thông báo sự sẵn có của dinh dưỡng và đồng thời ra hiệu cho cơ thể tăng trưởng. Cảm ứng dinh dưỡng quá mức đồng nghĩa với tăng trưởng quá mức – một tình trạng có tầm quan trọng rõ rệt đối với ung thư. Khi thức ăn không sẵn có, insulin sẽ giảm xuống, đồng thời đóng vai trò của tín hiệu nội tiết báo hiệu ngừng tăng trưởng. Giảm cảm ứng dinh dưỡng đồng nghĩa với việc giảm tăng trưởng tế bào. Tín hiệu tăng trưởng và tín hiệu trao đổi chất là một.

Vậy, quá trình này hoạt động ra sao? Như được thể hiện trong biểu đồ 16.2, insulin trong máu trước tiên phải kích hoạt thụ thể insulin trên bề mặt tế bào. Nhiều trường hợp ung thư có quá nhiều bản sao thụ thể insulin, điều này giải thích cho tác động không đồng đều của insulin đến sự tăng trưởng của ung thư ở các

ca bệnh khác nhau. Insulin kích hoạt PI3K, qua đó kích hoạt hai trong số các lộ trình quan trọng: lộ trình trao đổi chất và lộ trình tăng trưởng.



Biểu đồ 16.2

Hiệu ứng trao đổi chất được điều hòa thông qua kênh vận chuyển glucose type 4 (glucose transporter type 4 – GLUT4), thứ cho phép glucose đi vào tế bào và được chuyển đổi thành năng lượng. Điều mà Cantley khám phá ra là tầm quan trọng chưa từng được biết đến của insulin/PI3K trong việc kích thích tăng trưởng tế bào. Insulin, thông qua PI3K, sẽ kích hoạt hệ thống mTOR (sẽ được bàn luận thêm trong chương tiếp theo), thứ có khả năng kích thích sự tăng trưởng và sinh sôi của tế bào.

Không có gì bất ngờ khi ung thư, căn bệnh của sự tăng trưởng quá mức, rất thích yếu tố tăng trưởng mang tên insulin. Ở căn bệnh di truyền hiếm gặp gọi là Hội chứng Cowden, một đột

biến trong lộ trình sinh học này đã tăng cường tín hiệu insulin, làm gia tăng đáng kể nguy cơ mắc cả béo phì lẫn ung thư.¹³ Nguy cơ mắc ung thư trong suốt cuộc đời của những người mắc bệnh này lên tới 89%.¹⁴

Việc nhận ra mối quan hệ mật thiết giữa tăng trưởng và tín hiệu dinh dưỡng là một phát hiện đáng kinh ngạc. Nó khiến hiểu biết của chúng ta về một số loại ung thư ở người biến đổi hoàn toàn, nhất là các loại ung thư liên quan đến béo phì như ung thư vú và ung thư đại trực tràng. Tăng trưởng và dinh dưỡng/chuyển hóa giờ đây đã được liên kết chặt chẽ thông qua hormone cảm ứng dinh dưỡng insulin. Một căn bệnh của sự tăng trưởng quá mức (ung thư) *luôn* là một căn bệnh của chuyển hóa.

Hormone cảm ứng dinh dưỡng insulin là một yếu tố tăng trưởng quan trọng. Do đó, tình trạng tăng insulin huyết sẽ kích thích quá mức các lộ trình tăng trưởng, khiến cơ thể mắc những bệnh do tăng trưởng quá mạnh. Insulin cũng thường có lợi cho tế bào ung thư, thứ vốn đòi hỏi nhiều glucose vì chúng sử dụng lộ trình tạo năng lượng có hiệu quả tương đối thấp là sự đường phân. Béo phì và tiểu đường type 2, hai bệnh điển hình của sự tăng insulin huyết, cũng làm tăng đáng kể nguy cơ mắc ung thư. Cuối cùng chúng ta cũng bắt đầu hiểu được khía cạnh nào của chế độ ăn có tác động nhiều nhất đến ung thư. Không phải chất xơ. Không phải chất béo. Không phải thiếu hụt vitamin. Mà là hormone cảm ứng dinh dưỡng insulin.

Vào năm 1973, Burkitt đã nhận thấy rằng ở châu Phi, các bệnh “văn minh”, kể cả ung thư, xuất hiện trước tiên ở tầng lớp thượng lưu và tại các trung tâm đô thị, nơi người dân dễ tiếp

cận hơn với những loại thực phẩm nhập khẩu, chế biến sẵn. Từ năm 1860 đến 1960, mức tiêu thụ chất béo chỉ tăng thêm chưa đến 50%, nhưng mức tiêu thụ đường đã tăng hơn gấp đôi. Ông cho rằng vấn đề nằm ở chỗ: “Thay đổi đầu tiên với các món ăn truyền thống thường nằm ở việc bổ sung thêm đường. Tiếp theo là việc thay thế bánh mì trắng bằng... các loại ngũ cốc ăn liền.”¹⁵ Trong khi cộng đồng dinh dưỡng đang bận rộn với việc bôi xấu hình ảnh của chất béo, các bằng chứng khoa học lại nhắm thẳng vào đường và các loại ngũ cốc tinh chế, những loại thực phẩm có thể dẫn đến tình trạng tăng insulin huyết khi được tiêu thụ. Nhiều thập niên sau, bác sĩ Lewis Cantley nói: “Đường làm tôi sợ hãi.”

Yếu tố tăng trưởng giống insulin 1

Tại một nơi hẻo lánh ở Ecuador, có một cộng đồng khoảng 300 thành viên gọi là những người lùn Laron. Họ hình thành vào thế kỷ XV từ một nhóm người Do Thái chạy trốn khỏi sự áp bức của Tòa án Dị giáo Tây Ban Nha. Sự biệt lập về mặt địa lý đã dẫn đến việc giao phối cận huyết, khiến cho các gen hiếm được biểu hiện quá mức. Trong trường hợp này, những người lùn Laron được cho là chung một tổ tiên duy nhất, vì họ đều có một đột biến hiếm gặp gây ra vóc dáng nhỏ bé. Chiều cao trung bình của họ chỉ là 1,2 m, nhưng dáng người của họ hoàn toàn bình thường.¹⁶ Điều đáng chú ý là nhóm người này dường như hoàn toàn miễn nhiễm với bệnh ung thư!

Chứng thấp lùn thường có nguyên nhân do có ít hormone tăng trưởng (growth hormone – GH), thứ chịu trách nhiệm cho sự phát triển chiều cao thường diễn ra vào độ tuổi dậy thì. GH kích thích gan tiết ra hormone tăng trưởng giống insulin

(insulin-like growth factor 1 – IGF-1), thứ mang thông điệp tăng trưởng đến với phần còn lại của cơ thể. Đúng như tên gọi của nó, IGF-1 và insulin rất giống nhau về mặt hóa học. Những người lùn Laron có rất nhiều GH nhưng lại không sản sinh được chút IGF-1 nào do bị đột biến ở gen thụ thể GH, khiến họ có vóc dáng nhỏ bé. May thay, câu chuyện về những người lùn Laron không kết thúc ở đó.

Đến năm 1994, nhà nghiên cứu Jaime Guevara-Aguirre đã nhận thấy rằng những người lùn Laron có tỉ lệ mắc ung thư chưa đến 1%, so với con số 20% ở những người họ hàng không mắc chứng thấp lùn. Một cuộc khảo sát mới đây vào năm 2016 cũng không phát hiện người mới mắc ung thư ở cộng đồng này.¹⁷ Thú vị thay, những người này còn được bảo vệ khỏi một căn bệnh đáng sợ khác: tiểu đường. Guevara-Aguirre có thể tìm thấy những người mắc béo phì ở nơi đó, nhưng tiểu đường và ung thư đều không xuất hiện.¹⁸ Thiếu đi hiệu ứng thúc đẩy tăng trưởng của IGF-1, nguy cơ mắc ung thư đã giảm đáng kể.

Vậy, ngoài GH, thứ vốn có nồng độ khá ổn định trong cơ thể, còn điều gì khác khiến cho IGF-1 tăng lên? Đúng như những gì có thể bạn đang nghĩ đến, câu trả lời là insulin.¹⁹ Các mạng lưới tín hiệu của cả insulin lẫn IGF-1 đều hoạt động thông qua lộ trình PI3K, và chúng gắn bó với nhau chặt chẽ tới mức thường được xem xét đồng thời trong các bài báo khoa học. Quá nhiều insulin/IGF-1 đồng nghĩa với việc tăng trưởng quá nhiều, khiến chúng ta càng dễ mắc ung thư, chẳng hạn như ung thư vú, ung thư nội mạc tử cung,²⁰ ung thư tuyến tiền liệt và ung thư đại tràng.²¹ Ở các nghiên cứu trên tế bào nuôi cấy, bổ sung IGF-1 sẽ làm tăng sự di chuyển và di căn của tế bào ung thư đại tràng – điều

này có nghĩa là nó cung cấp môi trường thuận lợi cho ung thư lan rộng.²² Mức IGF-1 tăng có mối quan hệ với việc nguy cơ mắc ung thư đại tràng tăng thêm từ 247%²³ đến 251%.²⁴

Nhưng insulin/IGF-1 không phải là yếu tố cảm ứng dinh dưỡng duy nhất trong cơ thể người. Nó thậm chí không phải là thứ có nguồn gốc xa xưa nhất. Vinh dự đó thuộc về mục tiêu cơ học của rapamycin – mTOR.

YẾU TỐ CẢM ỨNG DINH DƯỠNG

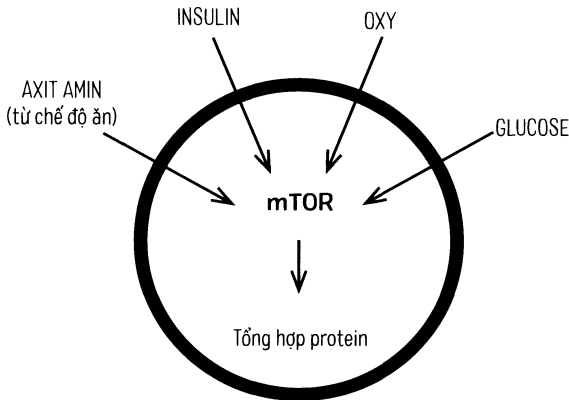
Câu chuyện về yếu tố cảm ứng dinh dưỡng có tên “mục tiêu cơ học của rapamycin”, hay mTOR, bắt đầu vào năm 1964, khi nhà vi sinh vật học Georges Nögrády thu thập mẫu đất từ một hòn đảo hẻo lánh có tên Rapa Nui, còn được gọi là Đảo Phục Sinh, và chuyển chúng cho nhà nghiên cứu, bác sĩ Suren Sehgal của công ty dược Ayerst Laboratories để phân tích. Vào năm 1972, Sehgal đã phân lập vi khuẩn *Streptomyces hygroscopicus*, thứ có khả năng sản sinh ra một hợp chất kháng nấm mạnh được ông gọi là rapamycin, theo tên hòn đảo nơi nó được tìm thấy. Ông mong muốn sử dụng nó để làm kem trị nấm bàn chân, nhưng hóa ra khám phá này có ý nghĩa quan trọng hơn thế nhiều.¹

Khi chuyển phòng thí nghiệm, bác sĩ Sehgal đã bọc vài lọ rapamycin trong nilon, đem về nhà và giữ chúng trong tủ lạnh gia đình. Ông để dành chúng cho việc nghiên cứu loại thuốc đáng chú ý kia – nhưng do những ưu tiên nghiên cứu khác nên phải đến năm 1987, ông mới có thể trở lại với chúng. Khi tiếp tục, ông phát hiện ra rằng rapamycin không chỉ là một loại thuốc kháng nấm tuyệt vời mà còn có tác dụng ức chế miễn dịch mạnh mẽ. Mặc dù vậy, cơ chế hoạt động của nó vẫn chưa được biết rõ.

Đến năm 1994, các nhà khoa học đã phát hiện ra loại protein mục tiêu của rapamycin và đặt tên cho nó (theo suy đoán) là “mục tiêu của rapamycin ở động vật có vú” (mammalian target of rapamycin – mTOR). Việc khám phá ra loại protein này sau đó đã giúp tìm ra một lộ trình hóa sinh chưa từng được nghĩ đến, liên quan tới dinh dưỡng và chuyển hóa ở người.

Đây là một khám phá đáng kinh ngạc đối với các nhà sinh vật học – tương đương với việc tìm ra một lục địa mới ở Đại Tây Dương. Bằng một cách nào đó, trong hàng trăm năm tồn tại của mình, y khoa đã không nhận ra lộ trình cảm ứng dinh dưỡng cơ bản này, thứ vô cùng thiết yếu cho sự sống trên Trái Đất, tới mức nó được lưu giữ lại trong vô số loài, từ nấm men cho đến con người. Xét theo khía cạnh tiến hóa, mTOR thậm chí còn lâu đời hơn hormone cảm ứng dinh dưỡng nổi tiếng có tên là insulin. Lộ trình mTOR được tìm thấy trong gần như mọi dạng sống, thay vì chỉ ở các loài động vật có vú, vậy nên cái tên của nó đã được đổi thành mục tiêu *cơ học* của rapamycin (*mechanistic target of rapamycin*), nhằm giữ lại cái tên viết tắt “mTOR” quen thuộc.

Nhưng nó có vai trò gì? Lộ trình mTOR vận hành như một trạm chỉ huy trung tâm, nơi đánh giá các nguồn thông tin trước khi đưa ra quyết định về việc có tăng trưởng tế bào hay không. mTOR sẽ xem xét một số nguồn thông tin chủ yếu, bao gồm chất đạm,² insulin, mức oxy và áp lực từ môi trường lên tế bào. Bản thân nó vừa đóng vai trò cảm ứng dinh dưỡng (với protein), vừa là một nơi tổng hợp thông tin được cung cấp bởi những yếu tố cảm ứng dinh dưỡng khác như insulin. Khi mTOR được kích hoạt, nó sẽ làm gia tăng đáng kể sự tăng trưởng tế bào.



Tăng trưởng tế bào và sinh sôi

Biểu đồ 17.1

Rapamycin sẽ chặn mTOR, qua đó dừng sự tăng trưởng tế bào; điều này giải thích được tại sao nó có cả hai tác dụng kháng nấm và ức chế miễn dịch. Vi khuẩn *Streptomyces hygroscopicus* tiết rapamycin để ngăn chặn sự phát triển và tiêu diệt các loại nấm xung quanh. Rapamycin cũng ngăn chặn sự phân chia của tế bào miễn dịch ở người, do đó nó có tác dụng như một loại thuốc ức chế miễn dịch.³ Đến năm 1999, rapamycin thường xuyên được kê cho những bệnh nhân ghép gan và thận để dự phòng tình trạng thải ghép do chính hệ miễn dịch của họ gây ra.

Cho đến thời điểm này, hầu hết các loại thuốc ức chế miễn dịch kê cho bệnh nhân ghép tạng đều không may có tác dụng phụ là làm tăng thêm rất nhiều nguy cơ mắc ung thư. Theo NIH, những người được ghép tạng sẽ bị tăng nguy cơ mắc 32 loại ung thư.⁴ Hệ miễn dịch thường tuần tra khắp cơ thể để tìm diệt bất kỳ tế bào ung thư nào mà nó phát hiện. Khi hệ miễn dịch bị ức chế mạnh để phòng ngừa tình trạng thải ghép, các tế bào ung thư sẽ thoát khỏi sự giám sát miễn dịch này.

Nhưng rapamycin hoàn toàn khác. Nó ức chế hệ miễn dịch nhưng vẫn *làm giảm* nguy cơ mắc ung thư⁵. Điều này chưa từng có tiền lệ! Rapamycin về sau được chứng minh là có hiệu quả chống lại ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư phổi. Đây là một bước đột phá lớn trong điều trị ung thư, đem lại một loại hình hóa trị hoàn toàn mới.

Rapamycin đã giúp tìm ra một lộ trình tăng trưởng chưa từng được biết tới. Lộ trình mTOR có tác động lớn đến quyết định tăng trưởng của tế bào bình thường ở người, tới mức những bất thường của mTOR được ước tính xuất hiện ở 70% số ca ung thư của người. Đột biến ở các gen sinh ung thư quan trọng như PI3K, AKT, RAS, RAF PTEN, NF1 và APC thể hiện tác động của mình thông qua việc ảnh hưởng lên mTOR.⁶ Khi yếu tố cảm ứng dinh dưỡng mTOR tăng lên, nguy cơ mắc ung thư cũng sẽ gia tăng.

Insulin và mTOR không phải là những yếu tố cảm ứng dinh dưỡng duy nhất trong cơ thể người. Ngoài ra còn có một loại khác tên là protein kinase kích hoạt AMP (AMP-activated protein kinase – AMPK).

AMPK

Những yếu tố cảm ứng dinh dưỡng như insulin và mTOR chủ yếu phản ứng với việc tiêu thụ carbohydrate và đạm từ thực phẩm. Tuy nhiên, yếu tố cảm ứng dinh dưỡng AMPK lại xem xét năng lượng tổng thể trong tế bào. Khi tế bào tạo ra năng lượng, bất kể nguồn là carbohydrate, chất đạm hay chất béo, AMP (adenosine monophosphate) được chuyển hóa thành adenosine triphosphate (ATP), thứ có khả năng tích trữ năng lượng tiềm

tàng. Khi cần đến năng lượng, ATP sẽ giải phóng năng lượng và trở lại thành AMP.

Khi các tế bào có ít năng lượng, nó sẽ chứa rất nhiều AMP và ít ATP. Tình trạng này sẽ kích thích AMPK. Yếu tố cảm ứng dinh dưỡng này không phản ánh thứ bạn vừa ăn, nó hoạt động như thể đồng hồ hiển thị mức năng lượng tế bào còn lại.

- Mức năng lượng tích trữ cao = mức AMPK thấp.
- Mức năng lượng tích trữ thấp = mức AMPK cao.

Giống như những yếu tố cảm ứng dinh dưỡng khác (mTOR và insulin), AMPK cũng có mối liên quan chặt chẽ với sự tăng trưởng. Mức AMPK cao làm giảm hoạt động của mTOR, khiến cho sự tăng trưởng bị chậm lại. AMPK làm tăng sản sinh ty thể mới, thứ tạo ra năng lượng trong tế bào, để gia tăng khả năng đốt chất béo. AMPK cũng làm tăng sự tự thực bào, quá trình tự làm sạch và tái chế quan trọng của tế bào.

Các loại thuốc kích hoạt AMPK (bắt chước tình trạng mức năng lượng tích trữ thấp) được biết đến vì có lợi cho sức khỏe. Ví dụ về chúng bao gồm thuốc điều trị tiểu đường metformin; resveratrol, bắt nguồn từ nho và rượu vang đỏ; epigallocatechin gallate (EGCG) từ trà xanh và sô-cô-la; capsaicin từ hạt tiêu; nghệ; tỏi; và thảo dược berberine truyền thống của Trung Quốc. Hạn chế calo cũng kích hoạt AMPK – đó có thể là nguyên nhân tại sao việc này lại có một số lợi ích liên quan đến lão hóa.

YẾU TỐ CẢM ỨNG DINH DƯỠNG

Hầu hết các loài ăn tạp, chẳng hạn như con người, sẽ ăn khi có thực phẩm. Theo truyền thống, chúng ta tận hưởng những vụ

mùa dư dả vào mùa hè và mùa thu – thực phẩm phong phú và chúng ta có thể tiêu thụ nhiều năng lượng. Trước khi các tiệm tạp hóa ra đời, khi người ta còn sống nhờ nông nghiệp, có rất ít thức ăn vào những tháng lạnh giá. Loài người đã sống sót qua những thời kỳ khan hiếm thực phẩm này, nguyên nhân là vì chúng ta có những hệ thống phù hợp với việc tích trữ năng lượng (mỡ), cũng như những yếu tố cảm ứng dinh dưỡng giúp tiết kiệm năng lượng bằng cách ra hiệu cho tế bào tăng trưởng khi sẵn có thức ăn và không tăng trưởng trong trường hợp ngược lại.

Ba lộ trình cảm ứng dinh dưỡng quan trọng nhất ở người là insulin, mTOR và AMPK. Mỗi loại đưa ra những thông tin khác nhau nhưng lại bổ trợ cho nhau (xem bảng 17.2). Insulin tăng lên chủ yếu để phản ứng với carbohydrate và chất đạm trong thực phẩm, và nó phản ứng chỉ trong vòng vài phút. mTOR tăng lên chủ yếu để phản ứng với chất đạm, và nó sẽ tác động trong khoảng thời gian từ 18 đến 30 giờ. AMPK phản ứng với năng lượng tế bào, thứ phản ánh tình trạng tiêu thụ mọi loại dinh dưỡng đa lượng. Hiệu ứng tổng thể của nó tồn tại lâu hơn, kéo dài từ vài ngày đến vài tuần.

Cảm ứng dinh dưỡng	Dinh dưỡng đa lượng	Khung thời gian
Insulin	Carbohydrate, đạm	Ngắn hạn
mTOR	Đạm	Trung hạn
AMPK	Carbohydrate, đạm, chất béo	Dài hạn

Bảng 17.2

Bằng cách sử dụng ba yếu tố cảm ứng dinh dưỡng khác nhau, các tế bào sẽ có đầy đủ thông tin về loại cũng như thời hạn sẵn có của thực phẩm. Chất dinh dưỡng này chủ yếu là chất béo, carbohydrate hay chất đạm? Chất dinh dưỡng xuất hiện ngắn hạn

hay lâu dài? Được hình thành bởi hàng triệu năm tiến hóa, phép màu sinh hóa của những yếu tố cảm ứng dinh dưỡng như thể một trò giễu nhại trước bộ não tương đối nguyên thủy của chúng ta, thứ chỉ có thể nói rằng: “Thứ này giống đồ ăn. Tôi ăn.”

Cả ba yếu tố cảm ứng dinh dưỡng đều có mối quan hệ với nhau và trực tiếp gắn liền với sự sinh sôi của tế bào. Khi dinh dưỡng sẵn có, các tế bào sẽ tăng trưởng. Một môi trường tràn đầy dinh dưỡng và tín hiệu tăng trưởng sẽ đem lại mảnh đất màu mỡ cho ung thư. Khi dinh dưỡng không sẵn có, các tế bào sẽ không tăng trưởng. Nhưng khi thức ăn khan hiếm, việc đơn giản chỉ ngừng tăng trưởng là không đủ với toàn bộ các tế bào; chúng phải chủ động giảm bớt số lượng. Các tế bào và bộ phận của chúng phải được thải loại qua hai quá trình là chết rụng tế bào và tự thực bào. Nếu các hệ thống quan trọng này hoạt động sai lệch, nguy cơ tăng trưởng quá mức và ung thư sẽ cao hơn.

SỰ CHẾT RỤNG TẾ BÀO

Tăng trưởng về cơ bản là sự cân bằng giữa hai yếu tố đối lập: tốc độ tăng trưởng tế bào và tốc độ chết tế bào. Nhìn chung, sự tăng trưởng xảy ra khi quá nhiều tế bào sinh sôi hoặc quá ít tế bào chết đi. Insulin/IGF-1 thúc đẩy sự sinh sôi của tế bào, nhưng nó cũng đóng vai trò quan trọng tương đương trong việc ngăn ngừa sự chết tế bào, hay ở đây là chết rụng tế bào (xem chương 3). Sự sinh tồn của các loài phụ thuộc vào việc làm cho sự tăng trưởng khớp với sự sẵn có của dinh dưỡng. Việc có quá nhiều tế bào trong môi trường quá ít dinh dưỡng sẽ đồng nghĩa với cái chết. Khi dinh dưỡng khan hiếm, động thái hợp lý sẽ là loại bỏ một số tế bào không quan trọng. Giống như một kẻ ăn chực ở lì nhà người quen quá lâu, những miếng ăn dư thừa này cần được loại bỏ.

Mục tiêu hàng đầu của những sinh vật đơn bào là sống sót và nhân lên bằng mọi giá. Nếu cái chết của chúng để lại hậu quả... ồ, chuyện đó chẳng can hệ gì đến chúng. Tuy nhiên, những sinh vật đa bào lại cần một sự điều phối cẩn thận cho cả hai việc thêm và bớt tế bào. Một tế bào đang chết hoặc đã chết sẽ gây hại cho các tế bào khác ở quanh nó – con sâu làm rầu nổi canh. Ở các sinh vật đa bào, một phương pháp có kiểm soát nhằm loại bỏ con sâu này là điều cần thiết.

Một cơ thể người bình thường sẽ tạo ra khoảng 10 tỉ tế bào mới mỗi ngày. Điều này có nghĩa là 10 tỉ tế bào cũng phải chết đi và được loại bỏ một cách gọn gàng mỗi ngày.⁷ Sự chết rụng tế bào loại bỏ các tế bào này một cách có chừng mực và không để lại hậu quả. Tế bào được lựa chọn cẩn thận để loại bỏ sẽ trải qua những thay đổi có kiểm soát, rồi sau cùng sẽ bị tách ra thành nhiều mảnh nhỏ và được xử lý một cách an toàn. Các thành phần của tế bào sẽ không bị văng tung tóe như trong sự hoại tử.

Sự chết rụng tế bào phải được kiểm soát chặt chẽ, vì quá trình này xảy ra quá nhiều hoặc quá ít đều sẽ gây bệnh. Nếu sự chết rụng bị một tế bào kháng cự lại (dấu hiệu của ung thư), cân cân mong manh này sẽ nghiêng về phía tăng trưởng, trạng thái có lợi cho ung thư. Do đó, sự chết rụng tế bào là một cơ chế quan trọng, bảo vệ cơ thể trước những tế bào bị hư hại hay nguy hiểm (như ung thư). Vậy nó được kiểm soát ra sao?

Có hai lộ trình chính kích hoạt sự chết rụng tế bào: lộ trình bên ngoài (còn gọi là lộ trình chết thụ thể) và lộ trình bên trong (còn gọi là lộ trình ty thể). Một khi được kích hoạt, sự chết rụng tế bào không thể dừng lại. Vì chúng ta đang thảo luận về ung thư, tôi sẽ tập trung vào lộ trình ty thể, thứ được kiểm soát bởi những

kích thích âm tính và dương tính. Kích thích âm tính bao gồm những yếu tố khởi động sự chết rụng tế bào, bao gồm tổn thương tế bào do độc tố, virus, bức xạ, nhiệt và thiếu oxy. Cơ thể không muốn những tế bào bị tổn hại xuất hiện ở mọi nơi, vậy nên sự chết rụng tế bào sẽ dọn dẹp chúng một cách hiệu quả mà không để lại tác động xấu. Hoàn toàn không phải sự trùng hợp khi những kích thích dương tính dẫn đến sự chết rụng tế bào cũng đồng thời là tác nhân gây ung thư. Những tế bào bị tổn thương phải chết đi. Nếu không, chúng có thể trở thành ung thư.

Kích thích âm tính là những lộ trình sinh học sẽ tự động kích hoạt trừ phi xuất hiện một số tín hiệu nhất định. Ví dụ, khi dùng thử Amazon Prime, nếu bạn không kịp liên lạc với nhà cung cấp khi sắp hết hạn, dịch vụ sẽ tự động được đăng ký. Sự chết rụng tế bào cũng hoạt động theo cách tương tự. Nếu không nhận được tín hiệu (yếu tố tăng trưởng) dừng sự chết rụng, các tế bào sẽ tự bắt đầu quá trình ấy. Cách thức kiểm soát kép này – sử dụng cả kích thích âm tính lẫn dương tính – rất mạnh mẽ, khiến cho sự chết rụng tế bào trở thành một chiến lược chống ung thư hiệu quả.

Những yếu tố tăng trưởng nào ngăn chặn sự chết rụng tế bào? Yếu tố được nghiên cứu kỹ nhất là insulin/IGF-1, thứ hoạt động thông qua lộ trình PI3K.⁸ Mức insulin/IGF-1 cao, như đã thấy ở bệnh béo phì và tiểu đường type 2, không chỉ khuyến khích sự tăng trưởng tế bào mà còn ngăn chặn tiến trình tự nhiên của sự chết rụng tế bào, khiến cho tín hiệu tăng trưởng gia tăng mạnh mẽ. Như vậy, mức insulin/IGF-1 cao góp phần tạo nên đất trồng màu mỡ cho hạt giống ung thư.

Ở ung thư, cán cân giữa sinh sôi và hủy diệt nghiêng hoàn toàn về phía sinh sôi. Những khiếm khuyết trong lộ trình chết

rụng tế bào cho phép các tế bào bị tổn thương sống sót, trong khi chúng đáng lẽ phải bị nhắm đến để tiêu diệt. Nhưng việc thực hiện đúng lộ trình ty thể kích hoạt chết rụng tế bào lại phụ thuộc vào một bào quan chủ chốt: ty thể. Nếu ty thể bị rối loạn, lộ trình ty thể này sẽ không hoạt động như bình thường mà nghiêng về phía tăng trưởng và ung thư.

TY THỂ

Trong quá khứ tiến hóa của chúng ta, ty thể tồn tại dưới dạng những sinh vật độc lập. Cách đây khoảng hai đến ba tỉ năm, chúng đã bị một tế bào nguyên thủy bao bọc và đôi bên đã hình thành một sự sắp xếp đem lại lợi ích cho cả hai. Tế bào cung cấp sự che chở và dinh dưỡng cho ty thể; đổi lại, ty thể thực hiện nhiều nhiệm vụ khác nhau, bao gồm sản sinh năng lượng và chết rụng tế bào.

Ty thể rất dễ bị tổn thương; và để duy trì trạng thái khỏe mạnh, chúng thường xuyên tu sửa bản thân. Để ty thể hoạt động tốt và có khả năng thực hiện sự chết rụng tế bào, hai điều sau phải xảy ra: Những ty thể già cỗi hoặc hư hỏng cần được loại bỏ thông qua một quá trình được gọi là sự tiêu hủy ty thể có chọn lọc, và các ty thể mới phải được tạo ra.

Sự tiêu hủy ty thể có chọn lọc có liên quan chặt chẽ đến quá trình tự thực bào – khái niệm được phổ biến nhờ nhà khoa học được trao giải Nobel, bác sĩ Yoshinori Ohsumi. Tự thực bào trong tiếng Anh là *autophagy*, bắt nguồn từ tiếng Hy Lạp; *auto* có nghĩa là “tự” và *phagein* có nghĩa là “ăn”; vì vậy, từ này có nghĩa là “tự ăn chính mình”. Tự thực bào là một quá trình được kiểm soát, có trật tự với mục tiêu tái chế những bộ phận tế bào đang thoái hóa

thành bộ phận mới. Sự tự thực bào giữ vai trò của người quản gia tế bào và được kiểm soát chủ yếu thông qua cảm ứng dinh dưỡng mTOR. Khi sẵn có nhiều dinh dưỡng, mTOR sẽ ở mức cao, đặt tế bào vào chế độ “tăng trưởng”; điều này nghĩa là sự tự thực bào và sự tiêu hủy ty thể có chọn lọc sẽ bị tắt đi. Vẫn như mọi khi, các quá trình tăng trưởng/thoái hóa tế bào luôn không thể tách rời khỏi sự sẵn có của dinh dưỡng. Thiếu đi sự tiêu hủy ty thể có chọn lọc, các ty thể mới không thể được hình thành.

Tín hiệu chính để tạo ra ty thể mới là yếu tố cảm ứng dinh dưỡng AMPK.⁹ Khi năng lượng tổng thể sẵn có ở mức thấp, AMPK sẽ ở mức cao, kích thích sự tăng trưởng của ty thể mới. Ở động vật, việc giới hạn AMPK và thực phẩm đã cho thấy khả năng duy trì những mạng lưới ty thể khỏe mạnh và làm tăng tuổi thọ.¹⁰ Những con vật được cho nhịn ăn gián đoạn đã đạt được lợi ích đáng chú ý liên quan đến mạng lưới ty thể.

Một mặt, sự dư thừa dinh dưỡng, được phát hiện thông qua các yếu tố cảm ứng dinh dưỡng insulin, mTOR và AMPK, sẽ làm giảm tiêu hủy ty thể có chọn lọc và giảm hình thành ty thể mới. Để duy trì sự khỏe mạnh của ty thể, bạn không cần *thêm* dinh dưỡng mà cần *giảm* dinh dưỡng một cách định kỳ. Những ty thể khiếm khuyết sẽ cản trở sự chết rụng tế bào, qua đó làm thay đổi sự cân bằng mong manh giữa sự tăng trưởng và sự chết tế bào. Những tế bào bị hư hại được phép tồn tại có thể biến đổi thành ung thư dưới áp lực chọn lọc để sinh tồn. Những tế bào này đáng lẽ phải bị tiêu hủy, nhưng chúng vẫn tồn tại. Chính việc loại bỏ các tế bào cũ hoặc tế bào bị hư hại là thứ hình thành nên một trong những cơ chế phòng chống ung thư cơ bản của chúng ta.

Mật khác, thiếu dinh dưỡng – nhất là thiếu chất đạm – sẽ làm giảm mTOR và kích hoạt sự tự thực bào. Điều này sẽ đưa các tế bào thoát khỏi chế độ tăng trưởng và tiến vào chế độ bảo trì/sửa chữa. Các tế bào và bào quan cũ kĩ, khiếm khuyết sẽ bị tiêu hủy. Nếu không có đủ dinh dưỡng, tế bào sẽ không muốn duy trì những bộ phận thừa thãi. Khi dinh dưỡng trở nên sẵn có, sự tự thực bào sẽ bị tắt đi, đưa tế bào trở lại chế độ tăng trưởng.

Bất kỳ sự kết hợp nào của việc gia tăng các yếu tố tăng trưởng hay giảm thiểu của sự chết rụng tế bào đều sẽ cho phép tế bào ung thư tiến triển theo hướng tăng trưởng. Nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng yếu tố tăng trưởng và yếu tố cảm ứng dinh dưỡng là không thể tách rời. Yếu tố cảm ứng dinh dưỡng chính là yếu tố tăng trưởng. Vì vậy, những bệnh của sự tăng trưởng cũng luôn là những bệnh của sự chuyển hóa. Điều này giải thích được tầm quan trọng của insulin trong việc tạo điều kiện cho ung thư. Có lẽ không phải là tình cờ khi ty thể là điểm mấu chốt của cả sự chuyển hóa năng lượng lẫn sự chết rụng tế bào.

Tăng insulin huyết gây ra những bệnh chuyển hóa như béo phì và tiểu đường type 2; và thông qua PI3K và IGF-1, hiện tượng này cũng sẽ tạo điều kiện cho ung thư, một căn bệnh của sự tăng trưởng. Nhưng việc cho rằng sự trao đổi chất của tế bào có thể đóng vai quan trọng với bệnh ung thư lại không phải là một ý tưởng mới mẻ. Cách đây hơn một thế kỷ, một trong những nhà hóa sinh vĩ đại nhất trong lịch sử và cũng là người từng được trao giải Nobel, Otto von Warburg, đã đề xuất rằng chìa khóa để hiểu được nguồn gốc ung thư là nhìn vào sự chuyển hóa của nó.

(PHẦN NĂM)

DI CĂN

(Mô hình ung thư 3.0)

18

SỰ PHỤC HUNG CỦA WARBURG

Người nhận giải Nobel, nhà khoa học Otto Heinrich Warburg (1883-1970) sinh ra ở Freiburg, Tây Nam nước Đức. Ông là con trai của Emil Warburg, một giáo sư vật lý lỗi lạc tại Đại học Freiburg, và đã lớn lên quanh những người như Albert Einstein và Max Planck, hai con người về sau đều trở thành những nhà khoa học huyền thoại.

Chủ đề nghiên cứu ưa thích của Otto Warburg là năng lượng tế bào, và ông đã áp dụng các phương pháp nghiêm ngặt của khoa học tự nhiên (vật lý và hóa học) vào sinh học. Tế bào cần bao nhiêu năng lượng? Chúng tạo ra năng lượng đó bằng cách nào? Mỗi quan tâm này về sau sẽ đưa ông đến với công trình nghiên cứu của đời mình: Thứ mà ông gọi là “vấn đề ung thư”. Sự chuyển hóa năng lượng của tế bào ung thư khác biệt ra sao so với tế bào bình thường?

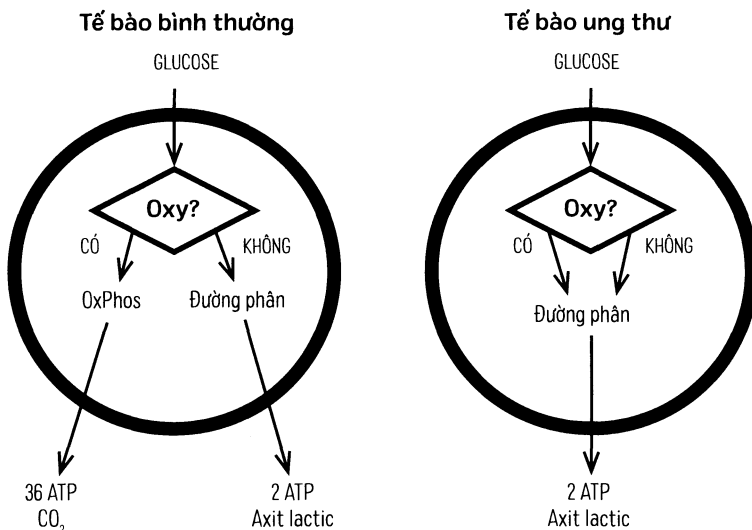
Thông thường, tế bào có thể tạo ra năng lượng dưới dạng ATP theo hai cách khác nhau: OxPhos, hay còn gọi là hô hấp; và đường phân, hay còn gọi là lên men. OxPhos xảy ra trong ty thể, và nó đốt từng phân tử glucose bằng khí oxy để tạo ra 36 ATP. Khi không có oxy, các tế bào bình thường phải dùng đến đường phân,

thứ chỉ tạo ra được hai phân tử ATP và hai phân tử axit lactic từ mỗi phân tử glucose. Ví dụ, trong lúc vận động nặng, cơ bắp đòi hỏi quá nhiều năng lượng một cách quá nhanh chóng, tới mức dòng máu không thể theo kịp nhu cầu oxy. Khi này, cơ bắp sẽ chuyển sang đường phân, quá trình không cần đến oxy và tạo ra ít năng lượng hơn nhiều từ mỗi phân tử glucose. Cuối cùng, axit lactic sẽ tích tụ, khiến cơ bắp bị mỏi, và đó là lý do tại sao bạn cảm thấy không thể tiếp tục một bài tập thể lực khó khăn. Tế bào bình thường không thể hoạt động tốt trong một môi trường có tính axit. Khi cơ thể nghỉ ngơi, nhu cầu oxy sẽ giảm xuống, và tế bào cơ sẽ tiếp tục quá trình OxPhos một khi nguồn cung oxy đủ đáp ứng.

Các tế bào vốn tạo ra nhiều năng lượng bằng OxPhos đương nhiên sẽ đòi hỏi nhiều oxy hơn. Warburg đã để ý hiện tượng này khi ông quan sát sự tăng trưởng nhanh chóng của những quả trứng nhím biển được thụ tinh. Ông suy đoán rằng các tế bào ung thư tăng trưởng nhanh chóng cũng sẽ tiêu thụ oxy một cách bất thường. Nhưng ông đã sai. Vào năm 1923, Warburg đã kinh ngạc khi nhận thấy rằng các tế bào ung thư ở chuột tăng trưởng nhanh mà không sử dụng nhiều oxy hơn.

Thay vào đó, tế bào ung thư sử dụng lượng glucose nhiều gấp 10 lần và có tốc độ sản sinh axit lactic nhanh gấp 70 lần so với tế bào bình thường (xem biểu đồ 18.1).¹ Warburg đã tính toán rằng các tế bào ung thư chuyển đổi tới 66% glucose chúng nhận được thành axit lactic.²

Mặc dù có sẵn oxy nhưng các tế bào ung thư lại tạo năng lượng bằng cách sử dụng lộ trình đường phân kém hiệu quả hơn. Quá trình đáng ngạc nhiên này giờ đây được gọi là hiệu ứng Warburg.



Biểu đồ 18.1

Do đường phân tạo ra ít ATP hơn nhiều từ mỗi phân tử glucose, tế bào ung thư sẽ dùng glucose không khác gì một con lạc đà uống nước sau một chuyến đi dài trong sa mạc. Ngày nay chúng ta sử dụng hiệu ứng Warburg trong một xét nghiệm hình ảnh phổ biến gọi là PET. Như đã nhắc đến trong chương 3, PET sẽ xác định lượng glucose mà tế bào tiêu thụ. Tế bào ung thư hoạt động (active cancer cell) sẽ sử dụng glucose nhanh hơn nhiều so với tế bào bình thường xung quanh, và PET sẽ xác định những điểm xảy ra quá trình này.

Đường phân hiếu khí (sự đường phân xảy ra khi có rất nhiều oxy) là thứ chỉ có ở ung thư. Tế bào bình thường hầu như sẽ luôn chọn OxPhos nếu có nhiều oxy. Ngay cả trong trường hợp tế bào tăng trưởng nhanh chóng và đòi hỏi nhiều năng lượng, chẳng hạn như khi hồi phục vết thương, hiệu ứng Warburg cũng không xuất hiện. Nhưng nguyên nhân là gì? Điều này có vẻ thật lạ.

Hãy nghĩ về vấn đề này. Chúng ta đều biết rằng ung thư có thể được nhận biết qua bốn dấu hiệu:

1. Tăng trưởng.
2. Bất tử.
3. Di chuyển.
4. Sử dụng hiệu ứng Warburg – cố tình sử dụng phương pháp khai thác năng lượng kém hiệu quả hơn.

Một trong số này không phù hợp với những điều còn lại. Các tế bào ung thư bất tử rất bận rộn, không ngừng tăng trưởng và di chuyển đi khắp cơ thể. Điều này đòi hỏi rất, rất nhiều năng lượng. Tại sao ung thư lại chọn một cách thức khai thác năng lượng *kém* hiệu quả?

Giả sử bạn đang chế tạo một chiếc xe thể thao tốc độ cao, đáng đẹp, gầm thấp và có cánh gió để giảm lực cản. Sau đó bạn lấy động cơ 600 mã lực của nó ra và thay bằng động cơ chín mã lực của một chiếc máy xén cỏ. Hả? Thật kỳ quái. Ung thư thực hiện điều tương tự bằng cách cố tình lựa chọn một phương pháp tạo năng lượng kém hiệu quả hơn. Nhưng đây không thể chỉ là một sự trùng hợp, bởi vì khoảng 80% các loại ung thư đã biết sử dụng hiệu ứng Warburg. Bất kể lý do là gì, điều này cũng quan trọng với sự hình thành ung thư và nó không đơn thuần là một sai sót về mặt trao đổi chất. Ung thư không thể dựa trên sai lầm để tồn tại trong suốt nhiều thiên niên kỷ, ở nhiều loài động vật khác nhau, từ thủy tức, cho đến chó, mèo, rồi đến người.

Trong một tài liệu nghiên cứu nổi tiếng vào năm 1956 với tiêu đề *On the Origin of Cancer* (tạm dịch: Về Nguồn gốc của Ung thư), Warburg đã đưa ra giả thuyết rằng sự chuyển đổi bất thường

sang đường phân hiếu khí thật kỳ lạ, tới mức nó hẳn phải là biến cố thúc đẩy ung thư. Hãy xem xét lại vấn đề: Hai yêu cầu chính của OxPhos là oxy và sự hoạt động bình thường của ty thể – cấu trúc tế bào nơi OxPhos diễn ra. Bởi vì lượng oxy là dồi dào, nên Warburg suy luận rằng ắt hẳn ty thể phải bị rối loạn chức năng, buộc tế bào ung thư phải trở lại lộ trình đường phân kém hiệu quả hơn.³ Warburg đưa ra giả thuyết rằng nguyên nhân của ung thư chủ yếu là do ty thể bị tổn thương.

Mặc dù hiệu ứng Warburg là một thực tế ai cũng thừa nhận, nhưng nhiều quan sát đã đi ngược lại giả thuyết của Warburg.⁴ Ty thể của các tế bào ung thư thường hoạt động bình thường và vẫn có khả năng hô hấp.⁵ Hầu hết các tế bào ung thư đều có chức năng ty thể bình thường, tức là chúng không hoàn toàn phụ thuộc vào sự đường phân để sản sinh năng lượng – chúng có thể quay trở lại OxPhos nếu cần thiết.⁶ Ung thư không bị *buộc* phải sử dụng sự đường phân, nó *lựa chọn* phương án này. Nhưng tại sao?

Năng lượng được tạo ra theo cách hiệu quả (ATP) chỉ có lợi trong điều kiện khan hiếm dinh dưỡng. Nếu xung quanh có rất nhiều glucose, vậy thì việc mỗi phân tử glucose chỉ sản sinh hai ATP thay vì 36 đâu thành vấn đề? Đường phân sản sinh ATP theo cách kém hiệu quả hơn nhưng lại nhanh chóng hơn. Trong cùng khoảng thời gian tế bào bình thường chuyển hóa một phân tử glucose thành 36 ATP, các tế bào ung thư có thể chuyển hóa 11 phân tử glucose thành 22 ATP và 22 phân tử axit lactic. Vì axit lactic có thể được chuyển thành ATP với tỉ lệ 1:1 nên tổng số ATP mà ung thư tạo ra có thể lên đến 44. Các tế bào ung thư sản sinh năng lượng nhanh hơn, dù cho nó đòi hỏi lượng glucose cao gấp 10 lần.⁷

Hãy tưởng tượng ra hai người. Một người đốt 2.000 calo mỗi ngày, trong khi người còn lại chỉ đốt được 1.000 calo do người này sử dụng năng lượng hiệu quả hơn. Việc hiệu quả hơn về mặt năng lượng không phải là một lợi thế nếu bạn ăn 2.500 calo mỗi ngày. OxPhos chỉ có lợi khi khan hiếm glucose, nhưng với sự xuất hiện của đại dịch béo phì và tiểu đường type 2 gần đây, mức glucose thường tăng cao chứ không hề thấp. Vì vậy, “lợi thế” hiệu quả năng lượng của OxPhos gần như là một thứ không thực tế trong hoàn cảnh hiện tại.

Việc gần như mọi loại ung thư được biết đến đều sử dụng cùng lộ trình cho thấy rằng hiện tượng này không phải là sự trùng hợp, cũng không phải một sai lầm, mà là một phần không thể tách rời của sự hình thành ung thư. Nó phải tạo ra một lợi thế chọn lọc. Nhưng lợi thế ấy là gì?

Tế bào không chỉ cần năng lượng để tăng trưởng. Chúng còn cần cả thành phần cấu tạo. Do chúng ta là dạng sống dựa trên carbon, nên sự tăng trưởng tế bào cũng phụ thuộc vào carbon để tạo ra những phân tử cơ bản. Trong quá trình OxPhos, phần lớn carbon trong glucose được chuyển hóa thành năng lượng, để lại carbon dioxide, thứ được loại bỏ qua hơi thở. Trong quá trình đường phân, chỉ một phần nhỏ carbon bị đốt hoàn toàn để làm năng lượng. Phần carbon còn lại có thể được chuyển hóa thành những thành phần để tạo ra axit amin và axit béo mới.

Hãy xem xét một phép so sánh: Việc xây nhà đòi hỏi cả năng lượng (công sức lao động) lẫn vật liệu (gạch). Thợ xây không thể làm việc mà không có gạch. Tương tự, các tế bào tăng trưởng nhanh chóng đòi hỏi cả năng lượng (ATP) lẫn vật liệu (carbon). OxPhos chỉ tạo ra năng lượng, thứ không có khả năng tối đa hóa sự tăng

trưởng. Đường phân hỗ trợ tốt hơn cho việc tăng trưởng nhanh chóng, bởi vì nó cung cấp *đồng thời* năng lượng và vật liệu, trong khi OxPhos chỉ tạo ra năng lượng.⁸ Điều này có thể giải thích được lợi thế của hiệu ứng Warburg đối với sự tăng trưởng của ung thư.

Đến thập niên 1970, sự tập trung của Warburg vào quá trình chuyển hóa của tế bào ung thư ngày một lung lay. Cuộc cách mạng di truyền học khi đó đang diễn ra, và các nhà nghiên cứu ung thư đã bị thu hút bởi thuyết đột biến soma. Câu hỏi về cách ung thư tiếp năng lượng cho sự tăng trưởng của chính mình và về khuynh hướng bất thường, kỳ lạ của nó đối với đường phân đã thường xuyên bị bỏ qua. Nhiều năm trôi qua mà không có tài liệu khoa học nào nói về hiệu ứng Warburg. Lĩnh vực tăng trưởng ung thư và lĩnh vực chuyển hóa ung thư khi đó hoàn toàn xa lạ với nhau. Và rồi, vào cuối thập niên 1990, chúng đột nhiên gắn kết với nhau một cách vội vã.

SỰ PHỤC HƯNG CỦA WARBURG

Những lộ trình chi phối sự tăng trưởng và trao đổi chất của tế bào vốn luôn được coi là không liên quan đến nhau. Nhưng một nghiên cứu đột phá của Lew Cantley đã trực tiếp chỉ ra mối liên quan giữa insulin, một hormone của sự chuyển hóa, và các lộ trình tăng trưởng thông qua PI3K. Sự tăng trưởng và chuyển hóa của tế bào ung thư liên hệ chặt chẽ với nhau thông qua cùng các gen và hormone.⁹ Ví dụ, gen sinh ung thư *myc* không chỉ kiểm soát tăng trưởng mà còn kiểm soát một enzyme chuyển hóa có khả năng kích hoạt hiệu ứng Warburg. Cantley đã tìm ra một mối liên hệ trực tiếp giữa các yếu tố cảm ứng dinh dưỡng, sự trao đổi chất, hiệu ứng Warburg và sự sinh sôi của tế bào.¹⁰ Các gen kiểm soát sự tăng trưởng đồng thời cũng kiểm soát sự trao đổi chất.

Toàn bộ những gen sinh ung thư và gen ức chế khối u mới được phát hiện này cũng đồng thời ảnh hưởng đến các lộ trình trao đổi chất. Nhiều gen sinh ung thư kiểm soát enzyme có tên tyrosine kinase, thứ điều tiết cả tăng trưởng tế bào lẫn chuyển hóa glucose. Một gen ức chế khối u phổ biến có tên là *p53* ảnh hưởng đến sự tăng trưởng, nhưng nó cũng đồng thời điều tiết sự chuyển hóa của tế bào bằng cách tác động đến quá trình hô hấp và đường phân của ty thể.

Tế bào ung thư không những không thể ngừng tăng trưởng, chúng cũng không thể ngừng ăn. Liệu ung thư tăng trưởng bởi vì nó không thể ngừng ăn, hay nó ăn bởi vì không thể ngừng tăng trưởng? Rất có thể cả hai đều đúng. Bệnh của sự tăng trưởng cũng *chính là* bệnh của sự trao đổi chất – và điều này không chỉ áp dụng với sự chuyển hóa glucose.

Tế bào ung thư thích ăn glucose, nhưng không phải chỉ có vậy. Những lộ trình chuyển hóa axit amin glutamine cũng bị gián đoạn ở bệnh ung thư.¹¹ Axit amin là thành phần cấu tạo nên protein, và glutamine là loại axit amin xuất hiện nhiều nhất ở trong máu. Một số tế bào ung thư tiêu thụ lượng glutamine gấp hơn 10 lần bình thường.¹² Một số loại ung thư, chẳng hạn như u nguyên bào thần kinh, ung thư hạch, ung thư thận và ung thư tụy, dường như “nghiện” glutamine tới mức chúng không thể sống thiếu loại axit amin này.¹³

Warburg tin rằng ung thư chỉ lấy năng lượng từ glucose, nhưng điều này không hoàn toàn đúng. Ung thư cũng có thể chuyển hóa glutamine, và những nghiên cứu gần đây cho thấy rằng ung thư cũng có thể chuyển hóa axit béo và các loại axit amin khác.¹⁴ Ung thư phải cạnh tranh nhiên liệu với các tế bào khác

trong một môi trường đông đúc, vậy nên khả năng linh hoạt sử dụng nhiều loại nhiên liệu là một lợi thế cho sự tăng trưởng. Mặc dù giả thuyết ban đầu của Warburg có thể không được đón nhận, nhưng linh cảm của ông, rằng sự trao đổi chất của ung thư là vô cùng quan trọng, lại hoàn toàn chính xác. Hiệu ứng Warburg *thực sự* có mục đích. Nó cung cấp cho các tế bào ung thư một lợi thế chiến lược trong cuộc đấu tranh sinh tồn. Lượng axit lactic lớn sản sinh trong hiệu ứng Warburg không phải là chất thải như người ta giả định trước đây, mà có tác dụng lớn, đem lại cho tế bào ung thư một lợi thế sinh tồn quan trọng.

AXIT LACTIC

Khi một khối u tăng trưởng, các tế bào ung thư sẽ sinh sôi ngày càng xa nguồn cấp máu chính, thứ cung ứng oxy và dọn dẹp chất thải. Những tế bào ở gần mạch máu hơn sẽ được đáp ứng đầy đủ nhu cầu và phát triển mạnh. Những tế bào ở xa hơn sẽ không có đủ oxy để tồn tại. Ở giữa hai vùng này là khu vực ít oxy, và tại đây, những tế bào không nhận đủ oxy để tồn tại sẽ kích hoạt một loại enzyme có tên là yếu tố cảm ứng khi thiếu oxy 1 (hypoxia-inducible factor 1 – HIF1). Cuộc đấu tranh sinh tồn trong khu vực thiếu oxy này đóng vai trò của một áp lực chọn lọc tiến hóa mạnh mẽ.

Đầu tiên, HIF1 kích thích giải phóng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor – VEGF), thứ thúc đẩy sự tăng trưởng của các mạch máu mới. Nguồn cấp máu mới đem đến thêm nhiều oxy và cho phép khối u phát triển lớn hơn. “Gây ra sự tạo mạch” là một trong những dấu hiệu chính của ung thư, như được Weinberg và Hanahan mô tả.

Thứ hai, HIF1 khiến các tế bào vốn ở yên một chỗ trở nên cơ động hơn. Những phân tử có vai trò cố định tế bào ở đúng chỗ sẽ bị hư hại, còn những lớp màng giới hạn tế bào ở những khu vực nhất định sẽ bị thoái hóa.¹⁵ Điều này khiến cho các tế bào dễ “kích hoạt sự xâm lấn và di căn”, một dấu hiệu chính khác của ung thư.

Thứ ba, do khan hiếm oxy, nên HIF1 thay đổi sự trao đổi chất của tế bào từ OxPhos sang đường phân. Do cần nhiều glucose hơn để tạo năng lượng nên HIF1 làm tăng biểu hiện thụ thể glucose ở tế bào. Cùng lúc đó, HIF1 cũng làm giảm sự sản sinh các ty thể mới, yếu tố cần thiết cho OxPhos.¹⁶ Về bản chất, HIF1 chịu trách nhiệm cho hiệu ứng Warburg, một trong các dấu hiệu chính của ung thư.¹⁷

Những thay đổi do HIF1 gây ra như đã nhắc ở trên sẽ cải thiện khả năng sinh tồn trong một môi trường có ít oxy. Những tế bào thiếu oxy cố gắng để tạo ra các mạch máu mới, di chuyển ra khỏi vùng thiếu oxy và sử dụng ít oxy hơn. Hoàn toàn không phải tình cờ khi đây cũng là những hành vi điển hình của tế bào ung thư, và nó chính là *điều đem lại ưu thế cho sinh vật đơn bào trước người anh em đa bào của chúng*. Hiệu ứng Warburg không đơn thuần chỉ là một “sai lầm” về mặt chuyển hóa. Nó đem lại một ưu thế độc nhất vô nhị cho tế bào ung thư khi cạnh tranh với các tế bào khác.

Tế bào ung thư sản sinh axit lactic trong quá trình đường phân và chúng thải thứ axit đó vào môi trường xung quanh, giống như khi một nhà máy đổ chất thải độc hại ra môi trường xung quanh. Đây không phải là tai nạn, và axit lactic không đơn thuần chỉ là một loại phế phẩm. Khối u sử dụng nguồn năng lượng quý giá để cố tình sản xuất và đổ thêm axit vào môi trường xung quanh

chúng, thứ vốn đã có tính axit.¹⁸ So với các tế bào bình thường sống trong môi trường có pH từ 7,2 đến 7,4, khối u tạo ra môi trường vi mô xung quanh với pH từ 6,5 đến 6,9.¹⁹ Tại sao các tế bào ung thư lại nỗ lực đến vậy trong việc axit hóa môi trường xung quanh?²⁰ Bởi vì tính axit đem lại một lợi thế sinh tồn lớn cho tế bào ung thư. Tế bào bình thường sẽ bị tổn thương trong môi trường axit và trải qua sự chết rụng tế bào, trong khi tế bào ung thư lại có khả năng chịu axit khá tốt.

Có hai cách để giành chiến thắng: mạnh lên hoặc khiến cho đối thủ cạnh tranh yếu đi. Cả hai cách đều đem lại kết quả. Ung thư là *Trò chơi Vương quyền* phiên bản tế bào. Bạn phải chiến thắng hoặc là chết. Trong khi các tế bào bình thường chơi đẹp và hợp tác với nhau thì các sinh vật đơn bào lại cạnh tranh bằng cách phá hoại đối thủ. Tế bào ung thư tiết ra thứ axit lactic độc hại để cản trở những tế bào lân cận. Việc tiêu diệt những thứ xung quanh là một chiến lược sinh tồn đã được kiểm chứng qua thời gian và rất phổ biến trong thế giới đơn bào.

Vào năm 1928, Ngài Alexander Fleming đã khám phá ra rằng nấm *Penicillium notatum* có khả năng tiết ra chất độc vào môi trường xung quanh, tiêu diệt những vi khuẩn cạnh tranh với nó. Loại hoá chất ấy về sau đã trở thành loại thuốc kháng sinh đột phá gọi là penicillin. Trên Đảo Phục Sinh, rapamycin đã được phát hiện ra từ một loài vi khuẩn tiết ra chất độc vào môi trường xung quanh để tiêu diệt những loài nấm cạnh tranh với nó.

Môi trường axit có tính ăn mòn sẽ gây thoái hóa cấu trúc nâng đỡ của tế bào, thứ được gọi là chất nền ngoại bào. Điều này cho phép tế bào ung thư dễ dàng xâm lấn qua màng nền hơn,

một điều kiện quan trọng cho sự di căn. Tổn thương do axit lactic gây ra cũng dẫn đến tình trạng viêm. Điều này sẽ khiến tế bào miễn dịch tiết ra các yếu tố tăng trưởng, thứ vốn có ích cho việc chữa lành vết thương, nhưng cuối cùng lại có lợi cho tế bào ung thư.

Ung thư từng được gọi là “vết thương không bao giờ lành”, do nó có nét giống với sự tăng trưởng mạnh mẽ xuất hiện trong quá trình chữa lành vết thương. Trong quá trình hồi phục vết thương, những mạch máu mới sẽ thay thế mạch máu cũ bị rách, những mảnh vụn tế bào được dọn dẹp và vết thương sẽ lành lại. Điểm khác biệt chính là chương trình chữa lành vết thương cuối cùng sẽ dừng lại, trong khi chương trình tăng trưởng của ung thư thì không.

Ngay cả khi có thừa oxy, ung thư vẫn tiếp tục sử dụng đường phân bởi vì việc này đem lại ưu thế sinh tồn bằng cách thải axit lactic (hiệu ứng Warburg). Tình trạng viêm do axit lactic gây ra cũng ức chế các tế bào miễn dịch có vai trò tìm diệt tế bào ung thư.²¹ Do đó, sự gia tăng axit lactic từ hiệu ứng Warburg có thể:

- Ức chế chức năng tế bào bình thường;
- Gây thoái hóa chất nền ngoại bào, tạo điều kiện cho sự xâm lấn;
- Gây phản ứng viêm và dẫn đến việc tiết yếu tố tăng trưởng;
- Làm giảm phản ứng miễn dịch; và
- Gia tăng sự tạo mạch.

Ung thư không hề tình cờ lựa chọn đường phân (hiệu ứng Warburg) thay vì OxPhos. Đây không phải là một sai lầm. Đây là

một lựa chọn hợp lý bởi ưu thế sinh tồn mà axit lactic đem lại. Đối lại, nó đòi hỏi nhiều glucose hơn để làm nguyên liệu. Trong điều kiện dồi dào glucose, cán cân sẽ nghiêng về sự tăng trưởng ung thư. Bằng cách tạo điều kiện để tế bào ung thư xâm lấn mô và di chuyển ra xung quanh, hiệu ứng Warburg mở đường cho giai đoạn tiếp theo trong sự hình thành ung thư – giai đoạn chịu trách nhiệm chính cho khả năng gây tử vong của ung thư.

XÂM LẤN VÀ DI CĂN

Không từ nào trong những cách diễn đạt liên quan đến ung thư có thể đáng sợ hơn *di căn*. NCI định nghĩa di căn là “sự lan rộng của các tế bào ung thư từ nơi chúng hình thành đầu tiên đến một bộ phận khác trong cơ thể.”¹ Đặc tính này khiến cho ung thư có khả năng gây tử vong cao hơn hầu hết mọi loại bệnh khác. Có một thực tế nêu bật được mức độ nghiêm trọng của hiện tượng này: Di căn gây ra khoảng 90% số ca tử vong do ung thư.²

Giống như tế bào ung thư, bệnh truyền nhiễm cũng có thể di căn. Vi khuẩn bắt nguồn từ nhiễm trùng đường tiểu có thể lan sang thận, sau đó đến máu và chuyển vào van tim. Vi khuẩn di chuyển liên tục, nhưng vốn không chủ đích gây hại – chúng chỉ là những sinh vật tìm cách sinh tồn. Di căn, hay sự di chuyển của tế bào, là một đặc tính bẩm sinh của sự sống đơn bào trên Trái Đất.

Ung thư được phân ra thành hai loại, lành tính hoặc ác tính. Cả hai đều giống hệt nhau ở mọi khía cạnh, ngoại trừ việc dạng lành tính không có khả năng di căn, và do đó gần như sẽ không gây bệnh nghiêm trọng. Ví dụ, u mỡ là dạng u lành tính phổ biến cấu thành từ các tế bào mỡ, gây ảnh hưởng đến khoảng 2% dân

số. Những khối u kiểu này hầu như vô hại và có thể tăng trưởng đến kích thước rất lớn. Vào năm 1894, một khối u mỡ đã đạt đến trọng lượng khoảng 22,7 kg vào thời điểm nó được loại bỏ.³ Mặc dù thường xuyên xuất hiện và đôi lúc có kích thước khổng lồ, nhưng khả năng gây chết người của loại u này không hề cao hơn mụn trứng cá.

Ngược lại, ung thư ác tính được phân loại như vậy vì nó có thể di căn. Nếu ung thư vú ở lại vùng ngực, việc điều trị sẽ tương đối dễ dàng: Người ta chỉ cần phẫu thuật cắt bỏ. Một khi tế bào ung thư vú đã lan khắp cơ thể, chúng sẽ trở thành một căn bệnh có khả năng gây chết người cao. Vậy tại sao di căn lại xảy ra?

Di căn xảy ra theo hai bước: xâm lấn phần mô xung quanh và di căn đến những nơi xa hơn. Đầu tiên, tế bào ung thư phải thoát khỏi khối u ban đầu, việc này có thể xảy ra ngay cả khi kích thước khối u là rất nhỏ. Trong ung thư không rõ nguyên phát, ung thư di căn được phát hiện mà không rõ vị trí bắt nguồn, nguyên nhân có thể do khối u nguyên phát quá nhỏ hoặc đã biến mất. Hầu hết những tế bào của sinh vật đa bào đều có những phân tử đóng vai trò giữ chúng ở đúng chỗ. Tế bào ung thư phải vượt qua những phân tử này thì mới có thể thoát mái di chuyển.

Thứ hai, ung thư phải đi qua màng nền của các mô bình thường. Giống như đất trồng cây được bán trong túi nhựa để không làm bẩn xung quanh, tất cả tế bào đều được giới hạn trong một lớp màng, giữ tế bào bình thường ở nơi chúng thuộc về: bên trong mô nơi chúng được sinh ra. Để lây lan sang các mô khác, tế bào ung thư phải đi xuyên qua lớp màng nền bao bọc chúng.

Một khi đã vượt qua, tế bào ung thư có thể lan sang các mô xung quanh, các hạch cục bộ hay đi xuyên qua thành mạch

máu (sự xâm mạch). Khi đã ở trong dòng máu, ung thư có thể di chuyển dọc theo con đường cao tốc này để đến những nơi xa xôi.

XÂM LẤN

1. Hình thành khối u nguyên phát
 2. Xâm lấn cục bộ.
 3. Xâm mạch.
-

DI CĂN

1. Sống sót khi lưu thông trong máu.
2. Thoát mạch.
3. Tồn tại.
4. Sống sót ở vị trí di căn xa.

Ba quá trình đầu tiên (hình thành khối u nguyên phát, xâm lấn cục bộ và xâm mạch) đều có thể được gộp chung thành quá trình xâm lấn. Môi trường axit, thiếu oxy quanh ung thư – kết quả của hiệu ứng Warburg – sẽ dọn đường cho sự xâm lấn.⁴ Dù bạn có tin hay không, quá trình này tương đối dễ dàng với tế bào ung thư. Hầu hết các loại ung thư đều có thể đạt được khả năng này nếu có đủ thời gian. Trong các thử nghiệm ở động vật, ung thư dễ dàng đi vào dòng máu trong khoảng 80% tổng số trường hợp. Nhưng đối với một người sắp vào đại học, khó khăn không phải là việc rời khỏi nhà bố mẹ; thách thức nằm ở việc có thể sống tự lập. Để di căn, các tế bào ung thư phải sống sót qua hành trình di chuyển trong dòng máu, rời khỏi mạch máu để xâm lấn một cơ quan khác, sau đó học cách sinh tồn và phát triển trong môi trường mới.

Một khi các tế bào ung thư đi vào vào máu, tỉ lệ tiêu hao của chúng cao hơn nhiều, và di căn là một việc khó khăn gấp nhiều lần. Dòng máu là một môi trường khắc nghiệt, với vô vàn cách thức để tiêu diệt tế bào ung thư. Những tế bào sát thủ tự nhiên

của hệ miễn dịch bẩm sinh sẽ sẵn lòng và tấn công chúng ngay lập tức. Thành phần này của hệ miễn dịch được gọi bằng cái tên “miễn dịch bẩm sinh” vì các tế bào sát thủ được lập trình tự nhiên để tấn công ung thư ngay khi phát hiện. Sự hỗn loạn của dòng máu cũng là một mối nguy hiểm thường trực cho tế bào ung thư. Các tế bào thường ở yên một chỗ và thiếu đi khả năng đối đầu với lực chảy của dòng máu. Nhiều tế bào ung thư sẽ đơn giản là bị xé tan trong dòng chảy xiết này.

Nếu tế bào ung thư bằng cách nào đó có thể sống sót qua hành trình nguy hiểm này và đến được một nơi xa xôi, chẳng hạn như một cơ quan mới, nó phải rời khỏi dòng máu và đi vào đó. Quá trình này được gọi là thoát mạch. Điều này nghe có vẻ dễ dàng hơn nhiều so với thực tế. Dòng máu không ngừng chuyển động, vậy nên việc bám vào thành mạch không hề đơn giản. Hãy tưởng tượng bạn đang bị một dòng sông chảy xiết cuốn đi và phải tìm cách bám vào bờ chỉ bằng ngón tay út. Dòng nước liên tục ập vào người và chỉ chực cuốn bạn đi. Tế bào ung thư phải tìm cách bám vào thành mạch máu trơn mịn, cưỡng lại dòng chảy ồ ạt của máu, và rồi thoát khỏi mạch để đi vào cơ quan mới.

Tế bào ung thư giờ đây phải đối mặt với môi trường khắc nghiệt của một cơ quan xa lạ, thứ mà nó không được chuẩn bị tốt để đối phó. Ví dụ, một tế bào ung thư vú đi đến phổi sẽ hoàn toàn bị lung túng bởi môi trường xa lạ tại đó. Luồng gió đi ra đi vào này là sao? Ống dẫn sữa đâu mất rồi? Tình trạng này giống như khi một chú chim cánh cụt vốn sống trong khí hậu Nam Cực lạnh lẽo đột nhiên xuất hiện giữa sa mạc Sahara.

Kể cả sau khi đến được địa điểm mới, tế bào ung thư này vẫn phải phát triển và sinh sôi – một nhiệm vụ không hề dễ dàng trước

sự thù địch của những tế bào vốn ở đó. Trong suốt cả quá trình, hệ miễn dịch vẫn đang hoạt động hết sức có thể để tiêu diệt ung thư. Nhiều cụm tế bào ung thư này, thứ gọi là vi di căn, có thể tồn tại lâu dài, không thể tăng trưởng nhưng đủ mạnh để bám trụ.⁵ Sau đó, các tế bào ung thư không những phải học cách sống sót, mà còn phải tìm ra cách để sinh sôi và tăng trưởng. Quá trình di căn này đòi hỏi các kỹ năng sinh tồn mới, hoàn toàn khác so với bất cứ điều gì mà tế bào ung thư từng thực hiện trước kia. Điều rõ ràng ở đây là tế bào ung thư phải thay đổi hoàn toàn bộ gen của nó. Vậy làm sao những thay đổi này có thể xảy ra?

Thuyết đột biến soma hình dung ra một tiến trình bệnh tương đối có trật tự, bắt đầu với một tế bào ung thư duy nhất đã ngẫu nhiên tích lũy được một vài đột biến thích hợp. Ung thư phát triển ngày một lớn hơn, giống như một giọt vang đỏ loang ra trên chiếc khăn trải bàn màu trắng. Khi trở nên đủ lớn, các tế bào ung thư đi vào máu. Một số sẽ xuất hiện ở một cơ quan cách xa chỗ ban đầu, chẳng hạn như ở lá gan, và sẽ tăng trưởng tại đó. Hầu hết mọi người từng tin rằng tất cả các đột biến gen cần thiết cho sự xâm lấn và di căn này đều được tích lũy một cách tình cờ, tuy nhiên giả thuyết về sự “tích lũy ngẫu nhiên các đột biến gen” này giờ đây đã được biết là không chính xác.

Chưa từng có gen “di căn” nào được phát hiện, bất chấp hàng thập niên tìm hiểu và hàng nghìn nghiên cứu về trình tự di truyền. Sự di căn đã thách thức mọi nghiên cứu di truyền trong nửa thế kỷ qua. Đó là do di căn cần đến sự phối hợp và đột biến chính xác của hàng trăm gen thay vì chỉ một gen duy nhất.

Vậy, tại sao một tế bào ung thư lại muốn tạo nên hàng trăm kiểu đột biến cần thiết cho việc sống sót trong một môi trường

bất lợi xa lạ, trước khi nó thực sự rời khỏi nơi sống ban đầu của mình? Điều này có thể so sánh với việc thế chấp ngôi nhà của mình để mua trang thiết bị đắt tiền và tập luyện để sống sót trên Sao Thổ. Nếu không có kế hoạch sống trên Sao Thổ, hành động này chỉ là một sự lãng phí tiền bạc và thời gian. Tại sao ung thư sử dụng một lượng lớn tài nguyên cho việc di căn đến gan, phổi hay xương, *trước khi* nó thực sự lan ra? Câu trả lời là nó không hề có ý định đó. Nó không phải là một quá trình tích tụ ngẫu nhiên mà là một quá trình tiến hóa. Điều này có nghĩa là ung thư không tích tụ ngẫu nhiên khả năng xâm lấn và di căn, nó *tiến hóa* để có khả năng đó.

TẾ BÀO UNG THƯ TUẦN HOÀN VÀ VI DI CĂN

Di căn là một quá trình thiếu hiệu quả đến mức bất thường. Với những thách thức đầy khó khăn của việc di căn, phần lớn các tế bào ung thư rời khỏi khối u ban đầu sẽ chết. Tế bào ung thư sẽ phân chia sau mỗi một đến hai ngày, nhưng thời gian để các khối u nhân lên gấp đôi là từ 60 đến 200 ngày, điều này có thể cho thấy rằng phần lớn các tế bào ung thư thực ra sẽ không thể sống sót.⁶

Vậy, làm thế nào ung thư vượt qua những trở ngại này? Một lần nữa, câu trả lời có thể xuất hiện nếu ung thư được soi rọi dưới góc nhìn của tiến hóa. Ung thư không tuân theo một tiến trình có trật tự từ tăng trưởng, đến xâm lấn, rồi di căn. Ngạc nhiên thay, những nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng sự di căn không phải là một hiện tượng xuất hiện muộn. Nó thực ra là một trong những giai đoạn *sớm nhất*.

Nếu ung thư tiến từng bước, từ tăng trưởng, đến xâm lấn, rồi di căn, vậy thì việc phẫu thuật cắt bỏ cục bộ trên diện rộng,

trước khi ung thư kịp di căn, sẽ có khả năng chữa bệnh. Nhưng sự thất bại của những phương pháp phẫu thuật ung thư “triệt căn” được thực hiện ở nửa đầu thế kỷ XX đã đi ngược lại mô hình này. Nhiều tế bào ung thư có kích thước nhỏ và không thể phát hiện (vi di căn) có thể trốn thoát từ rất lâu trước khi bị tìm ra và cắt bỏ.

Trong trường hợp “ung thư không rõ nguyên phát”, thứ chiếm khoảng 5% số ca bệnh,⁷ tình trạng di căn diện rộng được phát hiện, nhưng vị trí nguyên phát vẫn không thể được xác định, dù người ta đã tiến hành xét nghiệm kỹ càng. Ngay cả khi *khám nghiệm tử thi*, 20 đến 30% số ca ung thư dạng này vẫn chưa có lời giải đáp. Khối u nguyên phát có kích thước nhỏ tới mức không thể được phát hiện bằng mọi loại công nghệ hiện đại, nhưng bằng cách nào đó, nó vẫn có thể di căn. Nguyên nhân chủ yếu là do di căn là giai đoạn ban đầu, chứ không phải là giai đoạn cuối trong sự hình thành ung thư.

Tiến bộ công nghệ gần đây đã cho phép chúng ta phát hiện ra tế bào ung thư trong dòng máu, ngay cả ở lượng rất thấp; dạng tế bào này được gọi là tế bào ung thư tuần hoàn (circulating tumor cell – CTC). Việc khám phá ra những tế bào ung thư tồn tại ngắn hạn trong máu này đã tạo ra một cuộc cách mạng cho sự hiểu biết của chúng ta về di căn. Khối u nguyên phát gieo rắc tế bào ung thư vào trong máu từ rất sớm, thường là khi nó còn chưa thể bị phát hiện. Bên trong dòng máu, CTC không thể tồn tại lâu. Người ta ước tính rằng phần lớn chỉ sống được vài giờ,⁸ và đó là lý do tại sao mãi đến gần đây người ta mới nhận ra sự tồn tại của chúng. Hầu như toàn bộ CTC đều bị tiêu diệt ngay khi được giải phóng. Giống như đợt lính đầu tiên đổ bộ lên bãi biển Normandy, chúng lập tức bị tiêu diệt bởi các cơ chế phòng chống ung thư mạnh mẽ của cơ thể.

Một lượng lớn CTC sẽ liên tục thoát ra từ khối u nguyên phát và nhanh chóng bị phá hủy trong dòng máu, đó là lý do tại sao ung thư di căn hiếm khi được phát hiện ở giai đoạn đầu.⁹ Việc tạo thành những cụm tế bào tồn tại lâu dài là cực kỳ khó khăn với CTC, ngay cả khi có hàng triệu tế bào ung thư được đẩy vào dòng máu mỗi ngày. Phần lớn CTC sẽ bị tiêu diệt¹⁰ – nhưng không phải lúc nào cũng vậy.

Vì di căn đã giúp giải thích hiện tượng ung thư không rõ nguyên phát. CTC rời khỏi khối u nguyên phát từ rất sớm và vì một lý do nào đó, chúng lại sinh tồn thành công hơn ở môi trường mới. Trong khi khối u nguyên phát có thể rất nhỏ bé hoặc đã bị phá hủy hoàn toàn, khối u di căn lại phát triển mạnh sau khi tìm được môi trường thuận lợi. Do đó, tổn thương di căn sẽ được phát hiện trước cả khối u nguyên phát, thứ đôi khi không bao giờ được tìm ra.

Khối u di căn ban đầu có thể cư trú ở những góc ngách được bảo vệ trong nhiều năm, ẩn mình khỏi những lực lượng chống ung thư. Ví dụ, bệnh nhân ung thư vú, với tình trạng vi di căn đã được phát hiện, sẽ chỉ có 50% khả năng hình thành sự di căn có thể được xác định về mặt lâm sàng trong vòng 10 năm.¹¹ Ung thư vú phát tán hạt giống chết chóc của mình, nhưng nó không thể tăng trưởng nếu như không có đất trồng màu mỡ.

Trong hiện tượng di căn âm thầm (latent metastasis), những bệnh nhân ung thư đã được “chữa khỏi” đôi khi sẽ bị tái phát với tình trạng di căn xa sau nhiều năm hay thậm chí là nhiều thập niên được xác định là không còn ung thư. Các cơ chế phòng chống ung thư của cơ thể đã có thể kiểm soát những điểm vi di căn trong một khoảng thời gian, nhưng dần dần, các tế bào ung thư sẽ tạo dựng được chỗ đứng cho mình.

Di căn sớm có thể là lời giải thích cho sự cần thiết của hóa trị và xạ trị cục bộ sau phẫu thuật. Trong khi phẫu thuật, toàn bộ các khối u có thể nhìn thấy sẽ bị loại bỏ. Tuy nhiên, phần lớn các kế hoạch điều trị ung thư vẫn cần đến xạ trị hoặc hóa trị hậu phẫu. Nếu ung thư quả thực là một quá trình có trật tự, những biện pháp hậu phẫu ấy sẽ là không cần thiết. Việc phẫu thuật triệt căn sẽ loại bỏ toàn bộ dấu vết của ung thư. Nhưng do ung thư di căn ngay từ ban đầu nên chúng ta vẫn cần những biện pháp bổ sung này.

TIẾN HÓA KHỐI U VÀ TỰ GIEO HẠT

Xét đến sự phức tạp của di căn, quan niệm cổ điển của thuyết đột biến soma về “sự tích tụ ngẫu nhiên” của hàng trăm đột biến cần thiết, kết hợp với nhau là một điều gần như không thể xảy ra. Là một mô hình để hiểu về về ung thư, sự tiến hóa khối u có thể đưa ra lời giải thích tốt hơn nhiều về cách tế bào ung thư thích nghi. Sự di căn ban đầu của các tế bào ung thư giờ đây đem lại mọi điều kiện cần thiết cho tiến hóa khối u: sự đa dạng di truyền và áp lực chọn lọc. Có hàng triệu CTC với bộ gen khác nhau phải chịu áp lực chọn lọc từ các cơ chế phòng chống ung thư. Đột biến cụ thể không quan trọng; hiểu được thứ gì *phát động* những đột biến này mới là điều quan trọng. Tại sao các gen này lại đột biến? Bởi vì sự sống còn của chúng phụ thuộc vào điều đó.

Ngay cả tại thời điểm được chẩn đoán sớm nhất, khối u nguyên phát đã gieo rắc hàng triệu CTC hằng ngày và sự di căn vi mô có thể đã được hình thành.¹² CTC thoát ra theo từng tế bào hoặc theo từng cụm kết hợp với nhau để tăng cường khả năng sinh tồn chung.¹³

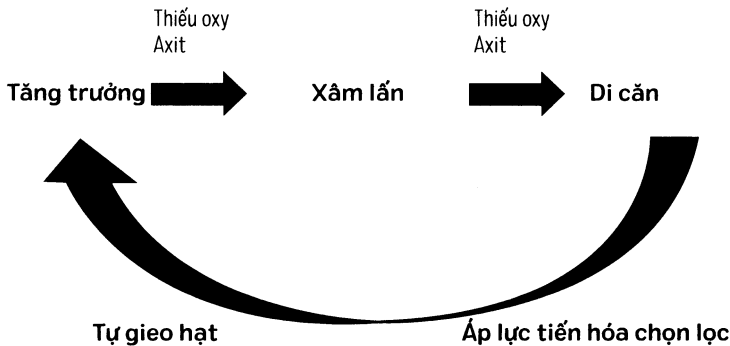
Trong khi phần lớn CTC lập tức bị tiêu diệt khi rời khỏi khối u nguyên phát, đôi khi một cá thể đột biến hiếm gặp vẫn sống sót được qua những thử thách khắc nghiệt trong dòng máu – một cách suýt soát. Nhưng các tế bào ung thư này vẫn chưa có khả năng tồn tại ở môi trường thù địch tại gan, xương hoặc phổi. Khi một tế bào ung thư đáp xuống một nơi xa xôi, nó lập tức bị giết chết. Những CTC khác tiếp tục lưu thông khắp cơ thể, tìm kiếm một bến đỗ an toàn. Cuối cùng, một số ít tồn tại đủ lâu để tìm ra một ốc đảo, chính là nơi đã sinh ra chúng: khối u nguyên phát.

Những đứa con rời nhà ra đi đã trở về với quê hương, nơi với chúng là chốn nương náu. Khi trở về, CTC không cần thích nghi về mặt di truyền để sống sót và phát triển trong môi trường vi mô của khối u. Ở chốn nương náu bên trong khối u, môi trường axit, thiếu oxy sẽ ức chế sự tuần tra của hệ miễn dịch, thứ đã tìm cách tiêu diệt chúng trong dòng máu.¹⁴ Hiện tượng này được gọi là sự tự gieo hạt của khối u. Nghiên cứu thực hiện trên những dòng tế bào của ung thư vú, ung thư đại tràng và ung thư hắc tố da đã chứng tỏ được sự tồn tại của chúng.¹⁵ Khi các khối u tự gieo hạt ở vị trí nguyên phát, chúng sẽ được nương nhờ trong một môi trường bảo vệ – một nơi ươm mầm cho sự trở lại của các tế bào ung thư.

Nhưng khi trở lại, những hậu duệ ung thư này không còn là lũ trẻ ngây thơ tròn mắt như lúc rời khỏi khối u nguyên phát thuở ban đầu. Những anh em đồng hành với chúng đều đã bị tiêu diệt. Chỉ những tế bào có khả năng kích hoạt bản năng sinh tồn mãnh liệt nhất tiềm ẩn bên trong, bản năng của sinh vật đơn bào, mới có thể quay trở lại. Hãy tưởng tượng một kẻ cắp vặt trong siêu thị bị kết án lưu đày năm năm ở Siberia. Hắn có thể vốn là một gã tốt

tính, tuy nhiên sự kinh hoàng của trại lao động đã biến hẳn thành một tên tội phạm chai lì. Hẳn đã tiến hóa. Trường hợp tương tự cũng xảy ra với tế bào ung thư trở về để nảy mầm bên trong khối u nguyên phát. Chỉ có các tế bào ung thư đủ cứng cỏi và đủ khả năng thích nghi để tồn tại mới có thể trở về. Những điều kiện cho sự chọn lọc tự nhiên đã chín muồi. Các tế bào ung thư có sự đa dạng về mặt di truyền và được tiếp xúc với một áp lực chọn lọc: Chúng phải có khả năng tồn tại trong máu.

CTC trở về, tái xâm nhập vào khối u đã hình thành từ trước và đánh bại những tế bào ung thư nguyên bản đã sinh ra chúng. Khối u nguyên phát được thay thế bằng một phiên bản hung hăng hơn, và về sau, những CTC đi vào dòng máu sẽ được sinh ra từ phiên bản mới này. Mặc dù hành trình trong dòng máu vẫn nguy hiểm, nhưng các tế bào này giờ đây có khả năng chịu đựng tốt hơn thể hệ trước một chút.



Mô hình tiến hóa

Biểu đồ 19.1

Đây không phải là đoạn kết của câu chuyện; nó chỉ mới là sự khởi đầu. Sự tiến hóa của tế bào ung thư là một quá trình

lập đi lập lại (xem biểu đồ 19.1). Các CTC mới sẽ phải đối mặt với một lượt áp lực chọn lọc dữ dội nữa. Phần lớn các CTC mới cũng bị tiêu diệt, nhưng một lần nữa, một vài cá thể đột biến với khả năng sinh tồn tốt hơn sẽ trở lại để nảy mầm ở nơi có khối u nguyên phát. Chu kỳ này lập đi lập lại nhiều lần, thường trong vài năm hoặc vài thập niên, mỗi chu kỳ sẽ đem lại nhiều đột biến mới cho phép tế bào ung thư sinh tồn tốt hơn trong dòng máu. Khối u nguyên phát sẽ bị xâm chiếm bởi hậu duệ di căn của chính nó. Những đột biến di truyền này không hề ngẫu nhiên – đây chính là quá trình chọn lọc tự nhiên của Darwin. Các tế bào ung thư đang tiến hóa.

Mỗi vòng lặp lại chọn lọc ra một phiên bản có khả năng sinh tồn tốt hơn và hung hăng hơn. Qua thời gian, ung thư chọn được hàng trăm đột biến cần thiết để di căn thành công qua máu và thiết lập nên một cụm tế bào mới. Khả năng tự gieo hạt của khối u sẽ làm tăng những bản sao hung hăng nhất và cho phép tăng cường chọn lọc đặc điểm sinh tồn.

Quá trình tự gieo hạt giải thích được sự đa dạng di truyền học của khối u nguyên phát – hay còn được gọi là sự không đồng nhất bên trong khối u. Những tế bào ung thư trong cùng một khối u không được tạo ra từ một bản sao di truyền duy nhất. Có nhiều bản sao khác nhau trong cùng một khối u. Điều này phản ánh những đợt di cư của tế bào ung thư và sự tự gieo hạt.

Với đủ thời gian và sự tiến hóa khối u, các tế bào ung thư có thể sống sót tương đối tốt qua hành trình trong dòng máu và tới được những cơ quan khác nhau. Những điểm đến xa lạ này vẫn sẽ là một nơi thù địch với các tế bào ung thư. Chúng bắt đầu thiết lập một sự vi di căn có thể không gây tác động gì trong nhiều thập

niên. Nơi thù địch xa lạ ấy đóng vai trò áp lực chọn lọc tiến hóa đối với khu định cư nhỏ bé này của tế bào ung thư. Qua nhiều thế hệ tế bào, những đột biến giúp ung thư tồn tại và tăng trưởng sẽ có ưu thế chọn lọc. Các tế bào mới này sẽ đột biến thành một khối u di căn có khả năng tăng trưởng.

Di căn tạo ra một nhánh mới trong sự tiến hóa của ung thư. Ung thư di căn có bộ gen hoàn toàn khác so với khối u nguyên phát;¹⁶ điều này phản ánh những thách thức cụ thể đối với sự sinh tồn ở vị trí di căn ấy. Do phần lớn các tế bào ung thư sẽ chết khi tìm cách di căn, chỉ có rất ít tế bào sống sót, và điều này sẽ hạn chế sự đa dạng di truyền,¹⁷ hiện tượng này trong sinh học được gọi là “thắt cổ chai”.

Cuối cùng, chúng ta cũng có một mô hình giải thích được cách ung thư phát triển, từ lúc khởi đầu cho đến khi di căn. Yếu tố có vai trò định hình ung thư từ đầu đến cuối là thể lực có tác động mạnh mẽ nhất trong sinh học: sự tiến hóa. Nó không phải là một sự chấp vá ngẫu nhiên của những đột biến khác nhau. Trong tất cả các giai đoạn, động lực đứng sau ung thư là mục tiêu nguyên thủy nhất của mọi dạng sống trên Trái Đất: sự sinh tồn của tế bào.

Mô hình ung thư 3.0, mô hình dựa trên tiến hóa, có thể được chia thành ba giai đoạn:

1. Giai đoạn biến đổi: Bước đầu tiên hướng đến ung thư của tế bào bình thường là một phản ứng tiến hóa đáp lại tổn thương mạn tính không gây tử vong. Kiểu hình ung thư đã phát triển với vai trò là một cơ chế sinh tồn, với một yêu cầu là phải từ bỏ sự sống đa bào. Đây chính là hạt giống của ung thư.

2. Giai đoạn tiến triển: Các yếu tố cảm ứng dinh dưỡng insulin, mTOR và AMPK ảnh hưởng đến yếu tố tăng trưởng sẵn

có và đem lại một môi trường thuận lợi để ung thư sinh sôi nảy nở. Đây là đất trồng.

3. Giai đoạn di căn: Việc gieo rắc tế bào ung thư vào dòng máu ngay từ giai đoạn ban đầu sẽ khiến chúng phải đối mặt với áp lực chọn lọc dữ dội để sinh tồn. Khi khối u nguyên phát được tái nảy mầm bởi hậu duệ của chính nó, áp lực chọn lọc tự nhiên sẽ ưu tiên những đặc điểm hung hăng và nguyên thủy hơn.

CÂU CHUYỆN KỲ LẠ VỀ UNG THƯ

Hiểu biết của chúng ta về câu chuyện lý thú và kỳ lạ của ung thư đã trải qua một vài sự thay đổi lớn. Mô hình tiến hóa đã đem lại một cách hiểu mới đáng kinh ngạc về sự hình thành ung thư, từ biến đổi, tiến triển và di căn, cho đến điều trị và tái phát. Trọng tâm đã chuyển từ di truyền học thuần túy (hạt giống) sang môi trường (đất trồng) và sự tương tác giữa hai yếu tố này. Trong sinh học tiến hóa, môi trường đóng vai trò quan trọng nhất trong việc xác định đột biến nào có lợi và đột biến nào có hại. Chúng ta đã nhắc đến rất nhiều điều mới mẻ, vậy nên trước khi chuyển sang nội dung về những tác động của chúng lên việc điều trị, hãy cùng tóm tắt lại câu chuyện ung thư bằng ví dụ về một người hút thuốc lá bị mắc ung thư phổi di căn gan.

Các đây vài tỉ năm, những dạng sống sơ khai nhất chỉ là những sinh vật nhân sơ đơn bào. Khi chúng tiến hóa thành các sinh vật nhân thực phức tạp hơn, việc tăng cường phối hợp giữa các tế bào đã dẫn đến sự hình thành của sinh vật đa bào. Những loài vật lớn hơn và phức tạp hơn này đã trở nên vượt trội trước những sinh vật nhỏ bé và đơn giản hơn, giống như việc thành phố

vượt trội hơn một cá thể bị cô lập. Nhưng điều này đòi hỏi một sự thay đổi cơ bản và lớn lao trong thứ tự ưu tiên của tế bào.

Chương trình di truyền trước đó đã rèn giũa cho các tế bào khả năng cạnh tranh để sống sót. Giờ đây các tế bào cần sự phối hợp và hợp tác. Gan sẽ không tìm cách tiêu diệt phổi; cả hai sẽ giúp đỡ lẫn nhau. Trước đây, các tế bào khác là bạn bè, không phải thức ăn. Bằng cách hợp tác, toàn bộ cơ thể sinh vật sẽ có được ưu thế lớn từ sự chuyên môn hóa. Một tế bào đơn lẻ sẽ không thể học cách đọc các tác phẩm của Shakespeare.

Khi các tế bào chuyển từ đối thủ thành đồng đội, những quy tắc mới sẽ trở nên cần thiết. Quy tắc cạnh tranh từ thời tổ tiên không hề bị xóa bỏ. Thay vào đó, chương trình mới (gen) đã được ghi đè lên chương trình cũ để thay đổi và kiểm soát chúng. Gen ức chế khối u sẽ ức chế chương trình cũ vốn có mục đích là “tăng trưởng bằng mọi giá”. Gen sinh ung thư sẽ sản sinh yếu tố tăng trưởng để kích hoạt chương trình tăng trưởng trước kia, tuy nhiên chỉ khi có thời gian và địa điểm thích hợp. Ung thư xuất hiện chính tại nơi giao thoa giữa tính đơn bào và đa bào, hay giữa sự cạnh tranh và sự hợp tác của tế bào.

Hãy xem việc này như khi dạy một con gấu cách nhảy múa. Một con gấu hoang dã có thể bị thay đổi trước sự huấn luyện kỹ càng từ khi còn nhỏ để làm những trò bắt chước con người, chẳng hạn như nhảy múa và mặc váy xòe. Chương trình “động vật hoang dã” vốn có bên trong con gấu sẽ không hoạt động nhưng vẫn còn nguyên vẹn. Chương trình “nhảy múa và mặc váy xòe” mới chỉ đơn giản là được thiết lập đè lên trên chương trình cũ. Khi con gấu bị kích động, nó sẽ ngừng nhảy múa và lại hành xử như một con vật hoang dã, dù cho vẫn đang mặc váy xòe. Ung thư chính

là con thú hoang ở bên trong, một đối thủ cạnh tranh tàn bạo và cũng là kẻ sinh tồn.

Những gen đơn bào với khả năng tăng cường sự cạnh tranh và sinh tồn *chính là các gen gây ung thư ở sinh vật đa bào*. Hạt giống ung thư đã tồn tại sẵn trong mỗi sinh vật đa bào, đơn giản vì nó là tàn dư từ quá khứ tiến hóa của chúng ta. Khi quy tắc mới bị phá vỡ, những hành vi mang tính đơn bào trước kia sẽ xuất hiện lại. Hạt giống của ung thư sẽ tăng trưởng, bắt tử, di chuyển xung quanh và sử dụng hiệu ứng Warburg. Đây là một bộ phương tiện cổ xưa bao gồm các phản ứng sinh tồn. Chúng là những dấu hiệu của ung thư. Trước mắt chúng ta là một chủng loài xâm lấn mới có tên là ung thư.

Vì ung thư là phần không hoạt động của chính cơ thể chúng ta và là một mối nguy hiểm luôn hiện diện, nên sinh vật đa bào đã phát triển những chiến lược chống ung thư mạnh mẽ, bao gồm sửa chữa ADN, chết rụng tế bào, giới hạn Hayflick và tuần tra miễn dịch. Tế bào sát thủ tự nhiên là một phần thuộc hệ miễn dịch bẩm sinh của chúng ta, là những thứ có khả năng tự nhiên là tiêu diệt tế bào của khối u. Những tế bào sát thủ tự nhiên sẽ liên tục tuần tra khắp cơ thể như một lực lượng cảnh sát thận trọng, tìm kiếm những tế bào có khả năng trở thành ung thư. Mệnh lệnh là gì? Tiêu diệt. Nếu các cơ chế phòng chống ung thư suy yếu, ung thư có thể sẽ phát triển mạnh.

Sinh vật đa bào ức chế sự cạnh tranh giữa các tế bào của chính bản thân chúng theo cùng cách xã hội thực thi quy tắc dành cho cá thể để hướng đến sự hợp tác, thay vì cạnh tranh. Chúng ta xếp hàng khi bước vào rạp chiếu phim thay vì chen lấn xô đẩy nhau. Ung thư là kết quả của sự bất hợp tác giữa các tế bào và nó diễn ra theo ba giai đoạn: biến đổi, tiến triển và di căn.

BIẾN ĐỔI

Tại sao một tế bào lại từ chối xã hội đa bào đầy lịch thiệp để tự mình cạnh tranh? Bởi vì sự sống còn của nó bị đe dọa. Khi luật lệ và trật tự thông thường của xã hội đa bào bị trục trặc, tế bào ung thư sẽ tiến hóa để sống sót trước tổn thương mạn tính không gây tử vong. Nếu chấn thương quá nặng, tế bào sẽ chết. Nếu chấn thương quá nhẹ, tổn thương sẽ được chữa lành. Với chấn thương mạn tính ở mức độ vừa phải, tế bào sẽ phát cuồng như một con chuột dính bẫy, bị buộc phải tìm cách sinh tồn.

Trong ví dụ của chúng ta, tổn thương liên tục do khói thuốc lá sẽ buộc các tế bào phổi đối mặt với một cuộc khủng hoảng sinh tồn. Một số tế bào sẽ lập tức bị tiêu diệt. Một số tế bào khác không bị ảnh hưởng. Nhưng một phần đáng kể các tế bào phải chịu tổn thương mạn tính không gây tử vong, và chúng sẽ kích hoạt việc chữa lành vết thương. Các quy tắc thông thường của xã hội đa bào đã bị phá vỡ. Tế bào sẽ phải tự lo cho bản thân chúng.

Vì vậy, tế bào phổi bị tổn thương sẽ phải đối mặt với một tình thế khó xử: Liệu nó có nên tiếp tục hợp tác với các tế bào khác theo phương thức thông thường? Không có luật lệ và trật tự thông thường, lựa chọn này có thể dẫn đến sự diệt vong. Một phương án khác là cạnh tranh cho sự sinh tồn của bản thân và bỏ qua các quy tắc thông thường của xã hội đa bào. Trong tình thế tiến thoái lưỡng nan này, một số tế bào đã quay trở lại chế độ cạnh tranh.

Tổn thương mạn tính không gây tử vong từ khói thuốc đã tạo ra một áp lực chọn lọc mạnh mẽ, và tế bào phải kích hoạt chương trình sinh tồn đơn bào cổ xưa vốn ít được sử dụng để tự cứu lấy bản thân. Sự chọn lọc tự nhiên ưu tiên một số loại gen nhất định cho sinh tồn. Tăng trưởng, bất tử, chuyển động, đường

phân (hiệu ứng Warburg) – những tế bào không thể thích nghi và sử dụng quy tắc sinh tồn từ thời xa xưa sẽ không thể tồn tại. Sự biến đổi thành ung thư đã được thực hiện.

Những đột biến không được tích lũy một cách ngẫu nhiên mà được chọn lọc cẩn thận theo quá trình tiến hóa của Darwin. Những đột biến có thể kích hoạt đặc tính sinh tồn và đơn bào sẽ giúp tế bào cải thiện khả năng sống sót trước tổn thương mạn tính từ khói thuốc. Khi lựa chọn con đường quay ngược trở về tính đơn bào, tế bào phổi bình thường sẽ biến đổi thành tế bào ung thư.

Khối u, một cụm nhỏ gồm nhiều tế bào ung thư, sẽ bắt đầu tăng trưởng bên trong phổi. Các tế bào cực đoan này là mối nguy với sinh vật, vì vậy cơ thể sẽ kích hoạt những cơ chế chống ung thư mạnh mẽ và được tiến hóa ở mức độ cao để duy trì luật lệ và trật tự của tính đa bào. Phần lớn thời gian, cơ thể sẽ tiêu diệt giống loài xâm lấn này, quét sạch nó trước khi một cuộc đổ bộ tấn công được thiết lập. Trong những trường hợp này, ung thư bị tiêu diệt trước khi có thể được phát hiện.

Nhưng con người chúng ta đang nhắc đến vẫn hút thuốc và tổn thương tế bào mạn tính vẫn tiếp tục. Đôi khi, một đột biến hiếm gặp sẽ cho phép ung thư sống sót trước cơ chế phòng chống ung thư của cơ thể. Nó không phát triển mạnh, nhưng cũng không hoàn toàn bị tiêu diệt. Căn bệnh ung thư nhỏ bé sẽ hình thành những biến thể di truyền (sự không đồng nhất bên trong khối u), cho phép chuỗi tiến hóa phân nhánh và sự chọn lọc tự nhiên xuất hiện. Theo thời gian, quá trình tiến hóa của khối u sẽ từ từ hướng đến sự biểu hiện của những đặc điểm sinh tồn; quá trình này có thể mất nhiều thập niên. Thông qua đột biến gen, ung thư sẽ khám phá ra những khả năng vốn bị ức chế; nhưng

xin nhấn mạnh một lần nữa, *sự lại giống này không hề ngẫu nhiên*. Thay vào đó, thứ dẫn dắt các đột biến này chính là áp lực chọn lọc tiến hóa xuất hiện nhờ sự không đồng nhất bên trong khối u.

TIẾN TRIỂN

Khi khối u tăng trưởng, nó sẽ phải đối mặt với nhiều thách thức mới, cần đến nhiều giải pháp mới không có trong quy tắc sinh tồn trước kia. Nhiều phần của khối u đã phát triển quá xa khỏi nguồn cung thiết yếu là những mạch máu mang oxy. Điều này sẽ kích hoạt HIF1, thứ có khả năng thúc đẩy sự phát triển của những mạch máu mới. Đây không phải là một phần của chương trình sinh tồn ban đầu, mà là kết quả tiến hóa nhằm hỗ trợ sự tăng trưởng khối u.

Ngoài ra, HIF1 còn hỗ trợ cho sự di động của tế bào và hiệu ứng Warburg. Tế bào ung thư sản sinh axit lactic, thứ được đổ vào môi trường vi mô xung quanh. Thứ axit này không chỉ ức chế chức năng thông thường của tế bào miễn dịch, mà còn gây thoái hóa các cấu trúc nâng đỡ, khiến các tế bào ung thư có thể thuận lợi hơn trong việc xâm lấn qua màng nền, xâm nhập các mô cục bộ và sau cùng sẽ xuất hiện tràn lan trong dòng máu. Thiệt hại từ axit sẽ thu hút các tế bào gây viêm, thứ sản sinh ra các yếu tố tăng trưởng. Tế bào bình thường không hoạt động tốt trong môi trường axit, thiếu oxy này, trong khi các tế bào ung thư lại xoay sở một cách ổn thỏa. Thằng chột làm vua xứ mù.

Hạt giống ung thư ở khắp mọi nơi nhưng chúng sẽ không gây tác động nào nếu thiếu đất trồng màu mỡ. Các sinh vật đa bào kiểm soát chặt chẽ sự tăng trưởng, cũng giống như các thành phố kiểm soát chặt chẽ sự phát triển thông qua giấy phép xây dựng.

Một số điều kiện nhất định, chẳng hạn sự sẵn có của dinh dưỡng, đặc biệt là glucose, sẽ cho phép cả tế bào bình thường lẫn tế bào ung thư tăng trưởng dễ dàng.

Cơ thể người sử dụng ba lộ trình cảm ứng dinh dưỡng chính; đó là insulin, mTOR và AMPK, những thứ cũng đồng thời đóng vai trò yếu tố tăng trưởng. Khi cơ thể cảm nhận được dinh dưỡng đã dồi dào hơn (insulin và mTOR cao; AMPK thấp), các điều kiện lúc này sẽ thuận lợi cho sự tăng trưởng, tức là thuận lợi cho tế bào ung thư. Ung thư phổi giờ đây không chỉ dừng ở mức sống sót, mà nó còn tìm được mảnh đất tốt để phát triển. Nhưng nó lại trở nên quá lớn và cống kênh – đây là lúc để rời đi.

DI CĂN

Các tế bào thường được giữ lại tại nơi nó sinh ra nhờ những phân tử liên kết tế bào. Nhưng không thể di chuyển, các tế bào ung thư cũng không thể tăng trưởng. Đối với một loài xâm lấn, di chuyển là một hành vi hoàn toàn bình thường. Các tế bào ung thư tế thoát khỏi khối u nguyên phát để tìm kiếm thêm không gian phát triển. Điều này xảy ra ở giai đoạn đầu của ung thư, khi CTC tiêu thụ dưỡng chất rất nhanh và mau chóng bị thôi thúc bởi sự cạnh tranh tài nguyên ngày một gắt gao. Sự căng thẳng mới từ môi trường này sẽ tạo ra nhiều áp lực chọn lọc tiến hóa mới.

Thật không may, các CTC nhận ra rằng dòng máu là một môi trường nguy hiểm khủng khiếp và phần lớn chúng sẽ chết ở đó. Phần lớn, chứ không phải toàn bộ. Một ngày nào đó, một tế bào đột biến gen hiếm gặp sẽ có khả năng sống sót đủ lâu trước sự công kích của tế bào miễn dịch lẫn hành trình trong dòng máu, để rồi quay trở lại vị trí nguyên phát bên trong phổi.

Khi trở về mái nhà xưa, CTC tìm thấy một nơi trú ẩn khỏi tất cả những thứ đáng sợ tìm cách tiêu diệt mình, và nó sẽ hồi phục. Khối u vừa mới tự gieo hạt trên bản thân nó. Nhưng tế bào ung thư vừa trở về này lại hung hăng hơn và có khả năng sống sót trong dòng máu tốt hơn một chút. Biển thể hung hăng hơn này sẽ nhân lên trong vùng an toàn được tạo ra bởi khối u nguyên phát. Nó sẽ chiếm ưu thế và đánh bại những tế bào ung thư cũ. Bị thôi thúc bởi sự khao khát tăng trưởng không ngừng, những tế bào ung thư mới bắt đầu đẩy CTC vào máu. Chu kỳ tự gieo hạt và di căn này sẽ lặp đi lặp lại liên tục, và ung thư sẽ liên tục phát triển khả năng sống sót trong dòng máu.

Nhưng các tế bào ung thư không thể lưu thông mãi trong máu như một chiếc bè trôi giữa biển khơi. Sau khi sống sót qua hành trình nguy hiểm trong dòng máu, các tế bào sẽ dạt vào bờ biển thù địch của những tế bào khác. Tế bào ung thư phổi này có thể trôi đến thận, gan, xương hay não bộ. Gần như toàn bộ các tế bào ung thư này sẽ lập tức bị xóa sổ trong môi trường xa lạ ấy. Tế bào phổi không thể tồn tại trong thận, gan, xương hay não bộ. Nó như thể một con cá rời khỏi nước.

Hàng triệu tế bào ung thư phổi sẽ chết ở những nơi xa lạ. Nhưng khối u nguyên phát vẫn tiếp tục gieo rắc thêm hàng triệu tế bào ung thư vào máu. Hàng đợt tế bào ung thư liên tục chết đi. Chỉ một vài điều chỉnh nhỏ là không đủ để tế bào ung thư phổi nguyên phát thích nghi với môi trường hoàn toàn mới ở gan.

Sau cùng, một đột biến gen hiếm gặp sẽ cho phép tế bào ung thư phổi đi đến các cơ quan ở xa, chẳng hạn như gan, và có thể sống sót tại đó. Chúng có thể không phát triển mạnh nhưng ít ra là không bị chết. Sự vi di căn này nhỏ đến mức không thể bị phát

hiện, và nó có thể không hoạt động trong nhiều thập niên. Xâm lấn và di căn là hai kỹ năng rất khó để thành thực, và hầu hết các tế bào ung thư đều thất bại trong việc này.

Nếu có đủ thời gian, các quá trình tiến hóa sẽ chọn ra những biến thể di truyền hiếm gặp để phát triển mạnh và tiến đồn nhỏ bé của các tế bào ung thư di căn sẽ lớn lên. Lúc này, ung thư đã chuyển sang trạng thái di căn, và tiên lượng của bệnh nhân sẽ giảm từ tốt xuống còn khá. Quá trình chậm rãi từ hình thành ung thư đến di căn có thể sẽ mất nhiều thập niên.

Một khi ung thư được phát hiện, bệnh nhân sẽ được cho bắt đầu một phác đồ gồm hóa trị, xạ trị, nội tiết hoặc phẫu thuật. Những loại vũ khí hủy diệt hàng loạt này sẽ tiêu diệt tế bào ung thư, tuy nhiên hiệu lực của chúng bị hạn chế vì tế bào bình thường cũng bị ảnh hưởng, dẫn đến nhiều tác dụng phụ. Ung thư có thể mang vẻ thuyền gấm, nhưng chỉ cần một ít tế bào ung thư sống sót, việc điều trị sẽ trở thành một áp lực chọn lọc mới cho ung thư. Sau cùng, một biến thể hiếm gặp sẽ phát sinh và có khả năng kháng lại phương pháp điều trị. Chúng sẽ nhân bản và phát triển mạnh. Ung thư sẽ tái phát. Và giờ đây, nó có khả năng kháng lại sự điều trị. Tiên lượng giảm từ khá xuống xấu.

MÔ HÌNH UNG THƯ

Mô hình ung thư dựa trên tiến hóa/sinh thái, với những khái niệm về sự tiến hóa và tự gieo hạt của khối u, đã phản ánh được hệ sinh thái phức tạp, luôn thay đổi và liên tục tiến hóa của ung thư. Nó không chỉ nhắc đến bản thân tế bào ung thư, mà còn cả mối quan hệ của nó với những tế bào khác và với môi trường xung quanh. Động lực dân số, tiến hóa và áp lực chọn lọc là những yếu

tổ quan trọng trong mô hình ung thư mới này. Mô hình tiến hóa ấy là một bức tranh nhiều màu, thay vì đơn sắc như thuyết đột biến soma.

Hiểu biết về ung thư của chúng ta đã đi qua ba mô hình lớn; mỗi mô hình đều đem lại những phương pháp điều trị mang tính cách mạng và cải thiện sự hiểu biết, tuy nhiên hành trình này cũng cho thấy nhiều kẻ hở trong kiến thức của chúng ta về kẻ thù cổ xưa này. Mô hình ung thư 1.0 hiểu rằng ung thư hoàn toàn là bệnh của sự tăng trưởng quá mức và không thể kiểm soát. Giải pháp hợp lý là tiêu diệt những vùng bị tăng trưởng quá mức bằng chất độc (hóa trị), sự thiêu đốt (xạ trị) và/hoặc cắt bỏ (phẫu thuật). Nhưng mô hình này đã đạt đến giới hạn của nó vào giữa thập niên 1970.

Ung thư làm được một điều tốt hơn tất cả: tăng trưởng. Các phương pháp điều trị ung thư của mô hình 1.0 đã cố gắng tìm cách đánh bại ung thư trong chính sở trường của căn bệnh này. Chúng ta đã tấn công vào điểm mạnh của ung thư, chứ không phải điểm yếu của nó. Nếu ung thư là một con cua, chúng ta đã tấn công một cách trực diện, tìm cách phá vỡ lớp vỏ cứng của nó, trong khi phải hứng chịu sát thương từ cặp càng hiểm độc. Mô ung thư 1.0 về cơ bản đã thất bại trong việc giải thích *nguyên nhân* ung thư tăng trưởng quá mức.

Mô hình ung thư 2.0 đã giải thích rằng sự tích tụ đột biến gen là thứ gây ra tăng trưởng quá mức. Một số ít đột biến ở một số ít gen tăng trưởng chủ chốt đã dẫn đến sự phát triển của ung thư, và cách hiểu này quả thực đã đúng với một số loại ung thư, tuy nhiên nhiều vấn đề đã sớm bộc lộ. Khi chúng ta theo đuổi những đột biến gen, số lượng của chúng đã vượt xa những gì chúng ta mong đợi. Có tới *hàng triệu* đột biến.

Ung thư là bậc thầy biến đổi gen, chúng thay đổi thường xuyên và hiệu quả hơn bất cứ thứ gì khác chúng ta biết đến trong vũ trụ này. Vì vậy, việc nhắm đến một đột biến cụ thể nhằm tiêu diệt ung thư hầu như là vô ích, bởi vì ung thư có thể chỉ đơn giản là đột biến tiếp. Ung thư là một căn bệnh đầy biến động, vậy nên bất kỳ phương pháp điều trị cố định nào, dù là hóa trị hay một loại thuốc nhắm vào gen cụ thể, thường sẽ thất bại. Thay vào đó, các phương pháp điều trị kiểu này có thể đem lại một áp lực chọn lọc mới; cũng giống như việc sử dụng kháng sinh thường xuyên có thể củng cố sức đề kháng của vi khuẩn. Ung thư là một chuyên gia sinh tồn nhờ việc tiến hóa qua hàng tỉ năm nhằm lẫn tránh các mối đe dọa. Xin nhắc lại, chúng ta đang tấn công vào điểm mạnh của ung thư, và hi vọng vào sự xuất hiện của kết quả tốt nhất. Với gần như vô số cách kết hợp các đột biến, phương pháp điều trị nhắm chính xác vào gen hóa ra chỉ là một điều viễn vông.

Giống như kẻ tiền nhiệm, mô hình ung thư 2.0 (mô hình dựa trên di truyền học) đã thất bại vì nó đã bỏ qua câu hỏi *tại sao*. Tại sao tế bào lại đột biến? Do không có câu trả lời, mô hình ung thư này đã đạt đến giới hạn vào đầu thập niên 2000. Chúng ta đã quá chú tâm vào những yếu tố di truyền cụ thể của ung thư mà bỏ qua mất tầm quan trọng của môi trường và sự tương tác giữa các tế bào. Chúng ta đã vì những cái cây mà bỏ qua cả cánh rừng.

BÌNH MINH MỚI

Điều này cuối cùng đã dẫn chúng ta đến học thuyết tiến hóa/sinh thái học hiện hành về ung thư: mô hình ung thư 3.0. Tiến hóa theo học thuyết của Darwin là động lực duy nhất trong sinh học được biết là có khả năng tạo ra và phối hợp số lượng đột biến khủng khiếp cần thiết cho ung thư. Công cuộc sinh tồn của tế bào

sẽ thúc đẩy sự tích tụ của hàng chục hay hàng nghìn đột biến mà chúng ta thấy ở mỗi loại ung thư.

Ung thư không chỉ là vấn đề về hạt giống, mà nó còn là vấn đề về đất trồng. Sinh thái học là ngành nghiên cứu về mối quan hệ giữa các sinh vật với nhau, cũng như mối quan hệ giữa các sinh vật và môi trường sống của chúng. Thuyết tiến hóa không phủ nhận tầm quan trọng của mô hình di truyền, mà mở rộng mô hình này để bao gồm cả hạt giống lẫn đất trồng. Ung thư không chỉ là một bệnh di truyền. Mô hình tiến hóa/sinh thái học nhận thức được tầm quan trọng của sự tương tác giữa các tế bào, cũng như giữa chúng và môi trường, khiến nó trở thành một mô hình năng động, bao quát và toàn diện hơn nhiều. Tiến hóa đã kết nối được các quá trình hình thành, tiến triển và di căn của ung thư, trong khi di truyền học coi chúng là những vấn đề riêng rẽ.

Ý tưởng này là không hề mới; nó chỉ cần được khám phá lại. Nhà nghiên cứu ung thư D. W. Smithers đã viết vào năm 1962: “Ung thư là bệnh bắt nguồn từ các tế bào, cũng giống như kẹt xe là tình trạng bắt nguồn từ những chiếc xe.” Tình trạng tắc đường là kết quả của sự tương tác giữa bản thân chiếc xe, những xe lân cận và điều kiện xung quanh. Nếu bạn chỉ nhìn vào từng chiếc xe một – phanh xe có ăn không, gần đây xe có được bảo dưỡng không – bạn sẽ không thể tìm ra vấn đề.

Tương tự, ung thư không chỉ là bệnh di truyền mà còn là bệnh liên quan đến sinh thái học. Môi trường đóng vai trò lớn trong việc quyết định xem ung thư có tăng trưởng hay không. Ở một số điều kiện nhất định, chẳng hạn như mức insulin cao, ung thư sẽ phát triển mạnh; trong các điều kiện khác, nó sẽ khó có thể sinh trưởng.

Hiểu biết mới về ung thư này có những tác động to lớn đến việc phòng ngừa và điều trị ung thư. Một mặt trận hoàn toàn mới đã được mở ra trong cuộc chiến với ung thư. Chúng ta đã có thể xác định những mục tiêu nhằm phá vỡ sự bế tắc đã tồn tại suốt 50 năm qua. Hàng loạt nghiên cứu đã cho phép chúng ta phát triển những vũ khí hoàn toàn mới để đánh bại ung thư. Tuổi thọ trung bình đang tăng lên. Tỷ lệ tử vong do ung thư đang giảm đi. Lần đầu tiên, chúng ta thấy được rằng ung thư có thể phải rút lui.

(PHẦN SÁU)

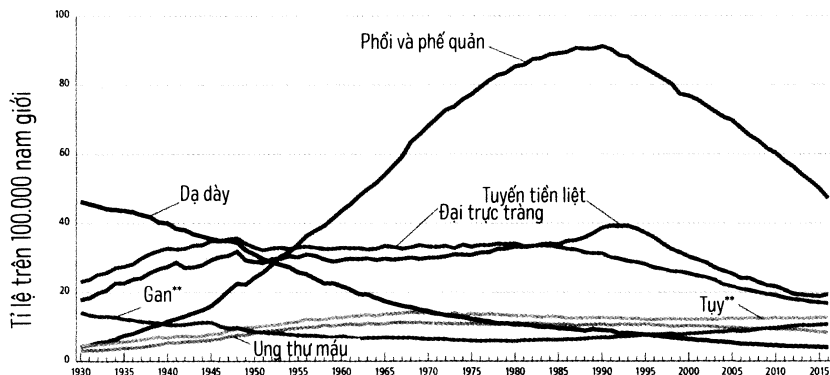
**TÁC ĐỘNG ĐẾN
PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ**

PHÒNG NGỪA VÀ TẦM SOÁT UNG THƯ

Hiện nay, bệnh tim là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở nước Mỹ, còn ung thư vẫn đứng vững ở vị trí thứ hai trong cuộc đua bệnh tật này. Nhưng điều đó có thể sẽ sớm thay đổi. Từ năm 1969 đến 2014, tỉ lệ tử vong do bệnh tim đã giảm đi 68,4% ở nam giới và 67,6% ở nữ giới, nhờ sự cải thiện trong cả phòng ngừa lẫn điều trị.¹

Tuy nhiên, trong cùng khoảng thời gian đó, tỉ lệ tử vong do ung thư chỉ giảm 21,9% ở nam giới và 15,6% ở nữ giới – chưa đến một phần ba mức giảm tỉ lệ tử vong do bệnh tim. Vào năm 1969, nguy cơ tử vong do bệnh tim cao gấp hai đến ba lần nguy cơ tử vong do ung thư. Vào năm 2019, hai nguy cơ này gần như tương đương nhau.² Cho đến năm 2000, ung thư là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu chỉ ở hai bang (Alaska và Minnesota). Vào năm 2014, có đến 22 bang báo cáo rằng ung thư là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu.³ Theo Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ, nguy cơ trong suốt cuộc đời của việc bị chẩn đoán ung thư là lớn hơn một phần ba,⁴ tệ hơn, tỉ lệ mắc nhiều loại ung thư liên quan đến bệnh béo phì đang trên đà gia tăng, và chúng có thể được phòng tránh.

**Xu hướng tỉ lệ tử vong do ung thư hiệu chỉnh theo độ tuổi,*
xét theo vị trí mắc ung thư, nam giới, Hoa Kỳ, 1930-2016**



*Tính trên 100.000 người, hiệu chỉnh theo độ tuổi của dân số chuẩn của Hoa Kỳ vào năm 2000.

**Tỉ lệ tử vong của ung thư gan và ung thư tụy đang gia tăng.

Ghi chú: Do thay đổi trong mã phân loại bệnh tật quốc tế, tử số đã thay đổi theo thời gian. Tỉ lệ của ung thư gan, phổi và phế quản, và đại trực tràng chịu ảnh hưởng của sự thay đổi này.

Nguồn: Thống kê tử vong Hoa Kỳ 1930-1959, Dữ liệu tử vong Hoa Kỳ 1960-2016, Trung tâm Thống kê Sức khỏe Hoa Kỳ, Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh Hoa Kỳ.

© 2019, Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ, Nghiên cứu Khảo sát

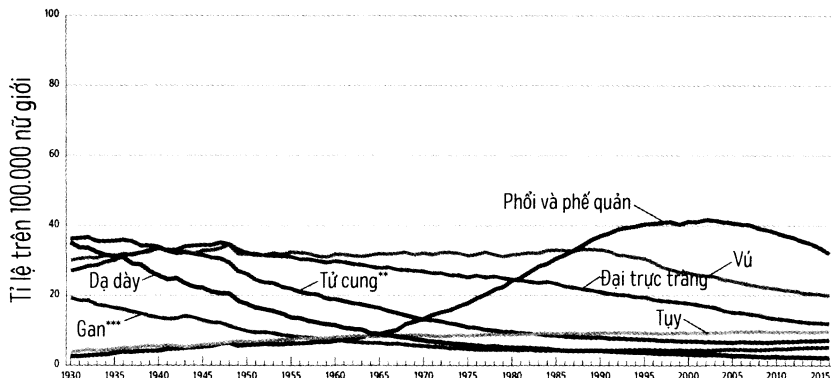
Biểu đồ 21.1

Mặc dù tiến trình chống ung thư đang thua xa tiến trình chống bệnh tim, nhưng chúng ta vẫn có thể thấy một vài điểm tích cực. Tổng số ca tử vong do ung thư đã đạt đỉnh vào năm 1991 và dần dần giảm 27% trong 25 năm cho đến năm 2016, chủ yếu vì số ca tử vong do ung thư phổi giảm xuống, nhờ tăng cường kiểm soát ngành công nghiệp thuốc lá và những chiến dịch phòng chống hút thuốc hiệu quả.

Sau năm 1964, nhận thức của công chúng về việc hút thuốc đã chậm chạp thay đổi, nhưng không thể bị xoay chuyển. Chỉ một năm sau đó, pháp luật đã bắt buộc bao bì thuốc lá phải được dán nhãn cảnh báo, để người tiêu dùng biết được rằng hút thuốc lá gây hại cho sức khỏe của họ. Những biện pháp y tế công cộng khác

bao gồm hạn chế quảng cáo thuốc lá, đặc biệt là với những người trẻ tuổi. Tỷ lệ hút thuốc ở Mỹ đã giảm dần trong những năm tiếp theo, đạt mức 15,5% vào năm 2016.⁶

**Xu hướng tỉ lệ tử vong do ung thư hiệu chỉnh theo độ tuổi,*
xét theo vị trí mắc ung thư, nữ giới, Hoa Kỳ, 1930–2016**



*Tính trên 100.000 người, hiệu chỉnh theo độ tuổi của dân số chuẩn của Hoa Kỳ vào năm 2000. Không bao gồm số tử vong ở Puerto Rico và các vùng lãnh thổ Hoa Kỳ khác.

**Tỉ lệ tử vong của ung thư tử cung bao gồm cả cổ và thân tử cung

***Tỉ lệ tử vong của ung thư gan đang gia tăng.

Tỉ lệ tử vong của ung thư gan và ung thư tụy đang gia tăng.

Ghi chú: Do thay đổi trong mã phân loại bệnh tật quốc tế, tử số đã thay đổi theo thời gian. Tỉ lệ của ung thư gan, phổi và phế quản, đại trực tràng, và tử cung chịu ảnh hưởng của sự thay đổi này.

Nguồn: Thống kê tử vong Hoa Kỳ 1930-1959, Dữ liệu tử vong Hoa Kỳ 1960-2016, Trung tâm Thống kê Sức khỏe Hoa Kỳ, Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh Hoa Kỳ.

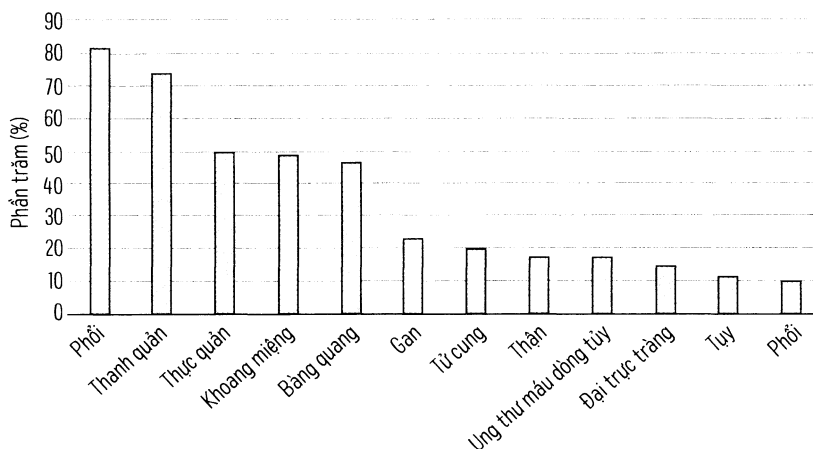
© 2019, Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ, Nghiên cứu Khảo sát

Biểu đồ 21.2

Số ca tử vong do ung thư phổi cũng có xu hướng tương tự, đi sau xu hướng hút thuốc khoảng 20 năm – khoảng thời gian để ung thư. Từ năm 1990 đến 2016, số ca tử vong do ung thư phổi đã giảm 48% ở nam giới. Tình trạng hút thuốc ở nữ giới khởi đầu muộn hơn nam giới, do đó sự biến động cũng diễn ra chậm hơn.

Nhưng việc hút thuốc không chỉ góp phần vào ung thư phổi. Sự kích ứng mạn tính do khói thuốc lá cũng gây ra ít nhất 12 loại ung thư khác và làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim, đột quỵ và bệnh phổi mạn tính.⁷

Tỉ lệ tử vong ung thư do hút thuốc lá ở người trưởng thành



Dữ liệu từ F. Islami và cộng sự, *CA Cancer J Clin*, 2018;68:31-54

Biểu đồ 21.3

Ung thư phổi vẫn là loại ung thư gây tử vong hàng đầu vào năm 2019 đối với cả nam giới lẫn nữ giới, mặc dù con số thống kê này đang giảm đi đáng kể. Rõ ràng, cách tốt nhất để điều trị ung thư phổi là ngừng hút thuốc. Không còn phương thức nào hiệu quả bằng. Vấn đề nằm ở thực hành chứ không phải kiến thức.

Những loại ung thư gây ra bởi các tác nhân truyền nhiễm như vi khuẩn và virus cũng đang giảm dần. Tỉ lệ mắc ung thư dạ dày đã giảm đều kể từ năm 1930, khi việc cải thiện vệ sinh công cộng đã làm giảm đáng kể tỉ lệ nhiễm *H. pylori*. Sự quá tải dân số và vệ sinh kém ở châu Á vào nửa đầu thế kỷ XX đã dẫn đến tình trạng nhiễm *H. pylori* ở mức lưu hành⁸ và tỉ lệ mắc ung thư dạ dày

cao hơn. Ví dụ, ở Nhật Bản, tỉ lệ tử vong do ung thư dạ dày không hề giảm đi cho đến giữa thập niên 1960.⁸

Tỉ lệ mắc ung thư gan giảm dần ở Mỹ từ năm 1930 đến 1980, do những tiến bộ lớn trong việc xác định và phòng ngừa virus viêm gan B và C. Cả hai loại virus này đều ít phổ biến ở Mỹ hơn so với châu Á, nơi viêm gan B vẫn là một bệnh lưu hành do lây nhiễm từ mẹ sang con. Tỉ lệ tử vong do ung thư gan ở Nhật đã đạt đỉnh vào thập niên 1990.⁹ Ngày nay, tiêm phòng viêm gan B rộng rãi và những loại thuốc chống virus hiệu quả với viêm gan C đã đem lại hi vọng rằng tỉ lệ ung thư gan sẽ giảm xuống.

Gần đây, tin tức về ung thư gan đã trở xấu, nhưng vì một lý do hoàn toàn khác. Trong hơn 40 năm qua ở Mỹ, số ca chẩn đoán ung thư gan đã tăng gấp ba lần và số ca tử vong đã tăng hơn gấp đôi. Điều này không có gì bí ẩn: Ung thư gan là một trong số những loại ung thư liên quan đến béo phì, những người béo phì và thừa cân có nguy cơ cao gần gấp đôi so với những người có cân nặng bình thường.¹⁰ Bệnh gan nhiễm mỡ có thể gây viêm mạn tính, dẫn đến xơ gan và ung thư gan. Tỉ lệ mắc ung thư tụy, một loại ung thư khác liên quan đến béo phì, đang trên đà gia tăng, khoảng 1% mỗi năm từ 2006 đến 2015.

TÀM SOÁT

Sau ung thư phổi, loại ung thư gây tử vong nhiều thứ hai là ung thư tuyến tiền liệt (nam giới) hoặc ung thư vú (nữ giới), rồi đến ung thư đại trực tràng ở vị trí thứ ba. Chúng ta chưa xác định được nguyên nhân gây bệnh chính của cả ba loại ung thư kể trên, dù ung thư vú và đại tràng là hai loại ung thư liên quan đến béo phì một cách nổi bật nhất. Nếu không biết được nguyên nhân,

hai loại ung thư này sẽ không thể bị ngăn chặn hoàn toàn. Bước tốt nhất tiếp theo có lẽ là phát hiện và điều trị sớm thông qua tầm soát ung thư. Khi được phát hiện sớm, tỉ lệ sống sót sau năm năm đối với ung thư vú, đại tràng và tuyến tiền liệt sẽ vượt mức 90% (xem bảng 21.4).

Tỉ lệ sống sót sau năm năm (theo phần trăm), Mỹ, 2008-2014

Di căn	Cục bộ	Vùng	Xa
Vú (nữ giới)	99	85	27
Đại trực tràng	90	71	14
Tuyến tiền liệt	> 99	> 99	30
Thực quản	45	24	5
Tụy	34	12	3

Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ, Thông tin và Số liệu, 2019.

Bảng 21.4

Tuy nhiên, một khi những loại ung thư này di căn, tỉ lệ sống sót sẽ giảm xuống dưới 30%. Như vậy, điểm mấu chốt là giảm số lượng người được chẩn đoán khi bệnh đã ở giai đoạn cuối. Một chiến lược đã cho thấy hiệu quả là tầm soát bệnh ở giai đoạn đầu, với hi vọng rằng chúng ta có thể giảm số lượng người bị chẩn đoán khi bệnh đã tiến triển đến giai đoạn cuối và nguy hiểm hơn đến tính mạng. Mặc dù một vài chương trình tầm soát ung thư quy mô lớn trong cộng đồng đã làm giảm bớt gánh nặng ung thư cổ tử cung và đại trực tràng một cách vô cùng hiệu quả, nhưng sự thành công lại không lớn đến vậy đối với ba loại ung thư phổ biến khác (vú, tuyến tiền liệt và tuyến giáp). Thật đáng tiếc, một mình việc phát hiện bệnh sớm hơn là không đủ hiệu quả. Trong hai trường hợp đầu tiên (ung thư vú và đại trực tràng), tầm soát ung thư đã làm giảm số ca bệnh giai đoạn cuối, nhưng trong ba trường hợp sau (ung thư tuyến tiền liệt, thực quản và tuyến tụy), điều này lại không xảy ra, và điều này vô cùng quan trọng.

UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Số ca tử vong do ung thư cổ tử cung đã giảm đáng kể từ sau thập niên 1940, chủ yếu là nhờ sự xuất hiện của xét nghiệm Pap (phết tế bào cổ tử cung). Giờ đây, người ta biết rằng 70% số ca ung thư cổ tử cung là do hai chủng HPV 16 và HPV 18, một tác nhân gây bệnh chủ yếu lây truyền qua đường tình dục. Sau khi bị nhiễm các chủng HPV gây ung thư này, cổ tử cung sẽ thải bỏ những tế bào bất thường trong vài năm trước khi ung thư cổ tử cung xâm lấn hình thành.¹¹

Vào năm 1928, bác sĩ phụ khoa George N. Papanicolaou đã phát hiện ra rằng khi quét cổ tử cung bằng một chiếc bàn chải nhỏ và kiểm tra những tế bào thu được dưới kính hiển vi, những tế bào ung thư vốn đang ẩn náu có thể được phát hiện.¹² Ở giai đoạn này, phụ nữ không có triệu chứng bất thường và cảm thấy hoàn toàn khỏe mạnh. Đến năm 1939, Papanicolaou đã tiến hành lấy mẫu tế bào thường quy với toàn bộ những phụ nữ đến khám sản phụ khoa tại bệnh viện của ông ở New York. Vào năm 1941, ông đã mô tả trong công trình nghiên cứu mang tính bước ngoặt của mình rằng phương pháp xét nghiệm “Pap” có thể phát hiện được những tổn thương tiền ung thư không ngờ đến ra sao.¹³ Khi ung thư được chẩn đoán sớm, việc loại bỏ các tổn thương này sẽ ngăn chặn được sự thành ung thư tiến triển nặng. Ngày nay, ung thư cổ tử cung được xem là hình mẫu của việc tầm soát, vì nó là một trong những biện pháp can thiệp ung thư sớm nhất và thành công nhất tính đến nay.

Trong suốt thập niên 1940 và 1950, Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ đã mạnh mẽ thúc đẩy việc tầm soát rộng rãi bằng xét nghiệm Pap. Họ đã đào tạo các bác sĩ và nhà bệnh học, đồng thời thiết

lập nên một loạt các phòng khám chẩn đoán ung thư, chủ yếu tập trung vào ung thư cổ tử cung.¹⁴ Tỷ lệ tử vong do ung thư cổ tử cung đã giảm khoảng 71% từ năm 1969 đến 2016. Tin tốt là các chương trình tiêm chủng cộng đồng quy mô lớn đã được phát triển và phê duyệt ở nhiều quốc gia. Việc phòng ngừa sự lây nhiễm HPV 16 và 18 hứa hẹn sẽ giảm tỷ lệ mắc ung thư cổ tử cung nhiều hơn nữa.

UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Việc tầm soát ung thư đại trực tràng trong cộng đồng là một ví dụ tuyệt vời khác về việc làm thế nào để gia tăng khả năng điều trị ung thư thành công, khi mà tỷ lệ tử vong do ung thư đại tràng đã giảm dần kể từ giữa thập niên 1980, chủ yếu nhờ những chương trình tầm soát ung thư cộng đồng.

Vào năm 1927, các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra rằng mô đại tràng bình thường không trực tiếp biến thành ung thư, mà phải trải qua một giai đoạn tiền ung thư có tên là polyp tuyến.¹⁵ Giai đoạn polyp kéo dài trong nhiều năm, hay thậm chí là nhiều thập niên, trước khi biến đổi thành dạng ung thư xâm lấn. Trước thập niên 1960, việc phát hiện polyp tuyến không hề dễ dàng.

Thăm khám trực tràng là phương pháp tầm soát được ưa dùng để phát hiện bệnh vào thời đó. Là một phần của quy trình khám sức khỏe, bệnh nhân sẽ nghe thấy âm thanh đáng sợ khi bác sĩ đeo găng tay y tế và yêu cầu họ cúi gập người, ngay trước khi ngón tay của bác sĩ được đưa vào trực tràng để kiểm tra dấu hiệu bất thường. Phương pháp này không những không phổ biến, mà còn gần như vô dụng vì đại tràng của người dài hơn một mét rưỡi, trong khi bác sĩ chỉ có thể kiểm tra được vài

centimét. May mắn thay, tiến bộ công nghệ cuối cùng đã đem lại giải pháp tốt hơn.

Vào thập niên 1940, người ta đã phát triển một loại máy quay dạng ống cứng có tên là ống nội soi dạng tràng sigma. Loại máy quay này có thể được đưa vào đại tràng sigma, tức là đoạn khoảng 40 cm ở cuối đại tràng. Đó là một thủ thuật khó khăn và đau đớn; nhưng kể từ năm 1948, những chương trình tầm soát quy mô lớn sử dụng công nghệ thô sơ này đã làm giảm được tỉ lệ mắc ung thư đại trực tràng tới 85% trong vòng 25 năm.¹⁶ Ý tưởng này đã được chứng minh, tuy nhiên thủ thuật tầm soát vẫn không được công chúng chấp nhận.

Tiến bộ công nghệ lại một lần nữa thay đổi cuộc chơi. Polyp có thể xuất huyết, khiến cho một lượng máu nhỏ, không thể thấy bằng mắt thường xuất hiện trong phân. Vào cuối thập niên 1960, xét nghiệm máu ẩn trong phân (occult blood testing – FOBT) đã được phát triển, cho phép phát hiện một lượng máu không thể thấy bằng mắt thường và đóng vai trò cảnh báo sớm ung thư đại trực tràng. Phương pháp này chỉ đòi hỏi mẫu phân và không cần phải đưa bất cứ chiếc ống nào vào cơ thể.

Đến giữa thập niên 1970, phương pháp nội soi đại tràng ống mềm đã được phát triển. Thay vì một ống nội soi cứng với phạm vi tiếp cận hạn chế, ống nội soi này linh hoạt, dễ đi vào trong đại tràng, nơi có nhiều điểm gấp khúc. Giờ đây, khi FOBT phát hiện máu ẩn trong phân, bệnh nhân có thể được tiếp tục kiểm tra bằng thủ thuật nội soi đại tràng đơn giản, có thể đồng thời phát hiện và loại bỏ polyp.¹⁷

Vào năm 1993, Nghiên cứu Polyp Quốc gia đã chứng minh được rằng phương pháp kết hợp này đã làm giảm tới 76 đến 90%

số ca mắc¹⁸ và giảm 51% số ca tử vong do ung thư đại trực tràng.¹⁹ Nghiên cứu Bệnh chứng Ung thư Đại tràng Minnesota năm 1993 đã xác nhận rằng việc tầm soát bằng FOBT kết hợp với nội soi đại tràng đã làm giảm được 33% số ca tử vong do ung thư đại trực tràng.²⁰ Đây không chỉ là một thành công lớn; nó là một thành công vang dội.

Hiện nay, Cơ quan Chuyên trách Y tế Dự phòng Hoa Kỳ (United States Preventive Services Task Force – USPSTF) đã đưa ra khuyến cáo tầm soát bằng FOBT hoặc nội soi đại tràng cho người từ 50 đến 75 tuổi. Ưu điểm của nội soi đại tràng là nó có thể phát hiện và lập tức loại bỏ polyp. Tỷ lệ tầm soát tại nước Mỹ đã tăng từ 20% vào thập niên 1990 lên khoảng 65% cho đến nay.²¹

Tăng cường tầm soát đã làm giảm tỷ lệ tử vong do ung thư đại trực tràng một cách ổn định, tuy nhiên số liệu thống kê vào năm 2019 lại cho thấy một vài dữ liệu đáng lo ngại: Loại ung thư này đã gia tăng chủ yếu ở những bệnh nhân trẻ tuổi, có thể liên quan đến cơn khủng hoảng béo phì đang diễn ra và trên đà tăng lên. Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ ước tính rằng 55% số ca ung thư đại trực tràng là do các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi, chủ yếu là cân nặng dư thừa. Đối với những người trên 55 tuổi, số mắc ung thư đại trực tràng đã giảm 3,7% mỗi năm, từ năm 2006 đến 2015; nhưng đối với những người dưới 55 tuổi, con số này lại tăng 1,8% mỗi năm.

Cả ung thư cổ tử cung lẫn ung thư đại trực tràng đều tiến triển một cách tương đối tuần tự, từ một tình trạng tiền ác tính thành một loại ung thư xâm lấn. Điều này giúp chúng ta có cơ hội để phát hiện và can thiệp sớm nhằm ngăn chặn sự tiến triển của ung thư. Người ta đã đặt hi vọng lớn vào việc những thành công

này có thể được lặp lại ở các loại ung thư chết người khác như ung thư vú và ung thư tuyến tiền liệt, thông qua hai phương pháp là chụp nhũ ảnh và xét nghiệm PSA trong máu.

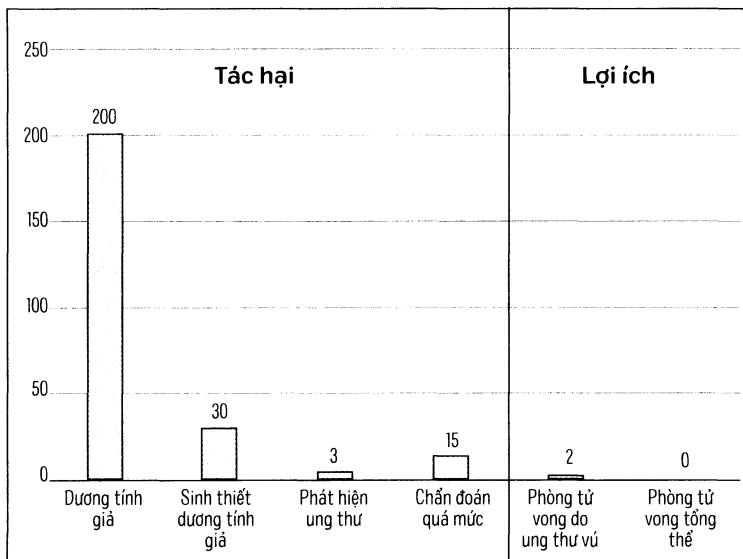
UNG THƯ VÚ

Tầm soát ung thư vú tập trung vào chụp nhũ ảnh, một loại xét nghiệm X-quang, bởi việc tự khám vú là không ổn định và có độ tin cậy thấp. Trong nhiều thập niên, các hiệp hội ung thư đã khuyến cáo tầm soát bằng nhũ ảnh cho phụ nữ từ 40 tuổi trở lên, và nhìn chung, tầm soát sớm dường như là một biện pháp can thiệp thành công. Con số tử vong do ung thư vú đã đạt đỉnh vào năm 1989 và giảm đi 40% từ năm 1989 đến 2016. Vì vậy, khá ngạc nhiên khi gần đây, nhiều quốc gia lại khuyến khích tầm soát *ít đi*, đặc biệt là ở những người trong độ tuổi từ 40 đến 50.

Vào năm 2013, Thư viện Cochrane, tổ chức được biết đến là có chuyên môn tầm cỡ quốc tế về y học thực chứng, đã đánh giá toàn bộ dữ liệu sẵn có về nhũ ảnh và kết luận rằng phương pháp này không đem lại lợi ích tổng thể nào trong việc phòng ngừa tử vong do ung thư vú.²² Tại sao lại như vậy? Nhưng Thư viện Cochrane không phải là tổ chức duy nhất có sự ngờ vực.

Vào năm 2014, Hội đồng Y khoa Thụy Sĩ đã nhận thấy rằng “không có bằng chứng rõ ràng cho thấy lợi ích nhiều hơn tác hại”.²³ Đối với các chuyên gia này, tầm soát nhũ ảnh không đem lại lợi ích một cách hiển nhiên. Đối với một người phụ nữ 50 tuổi, Hội đồng Y khoa Thụy Sĩ ước tính rằng việc tầm soát chỉ phòng ngừa được một ca tử vong do ung thư vú trên mỗi 1.000 phụ nữ được tầm soát. Điều này có nghĩa là 999 (hay 99,9%) người phụ nữ còn lại không hề được hưởng lợi trực tiếp từ chụp nhũ ảnh, thay vào đó, họ có thể có thể bị chẩn đoán quá mức.

**Kết quả tầm soát ung thư vú,
tính trên mỗi 1.000 phụ nữ, trong 20 năm**



Løbert và cộng sự, Nghiên cứu Ung thư Vú 2015 17:63

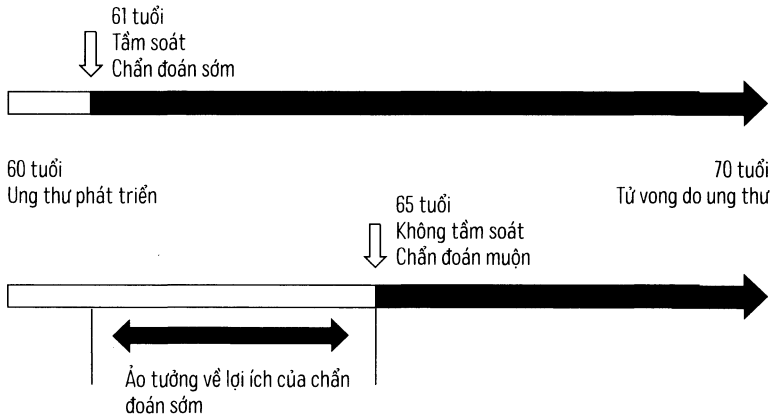
Biểu đồ 21.5

Ngược lại, rõ ràng ai cũng nhận thấy rằng tầm soát bằng xét nghiệm Pap đã làm giảm đáng kể gánh nặng ung thư cổ tử cung. Không cần thử nghiệm ngẫu nhiên, bởi vì lợi ích là quá rõ ràng. Sự khác biệt nằm ở đâu?

Có ba chính vấn đề đối với việc tầm soát ung thư vú: sai số do chẩn đoán sớm (xem biểu đồ 21.6), tỉ lệ tử vong do ung thư so với tỉ lệ tử vong nói chung, và thất bại trong việc giảm thiểu số ca bệnh giai đoạn cuối. Phần lớn lợi ích của việc tầm soát chỉ là ảo tưởng vì một hiện tượng có tên là sai số do chẩn đoán sớm. Hãy tưởng tượng có hai người phụ nữ cùng bị mắc ung thư vú lúc 60 tuổi và cả hai đều tử vong do bệnh này vào năm 70 tuổi. Người thứ nhất được tầm soát và phát hiện ra bệnh ở độ tuổi 61. Người

còn lại không được tầm soát và phát hiện ra bệnh ở độ tuổi 65. Người phụ nữ đầu tiên “sống sót” được chín năm sau khi mắc ung thư, trong khi người thứ hai chỉ “sống sót” được bốn năm. Việc tầm soát dường như đã cải thiện được bốn năm sống sót, nhưng đây chỉ là một sự ảo tưởng.

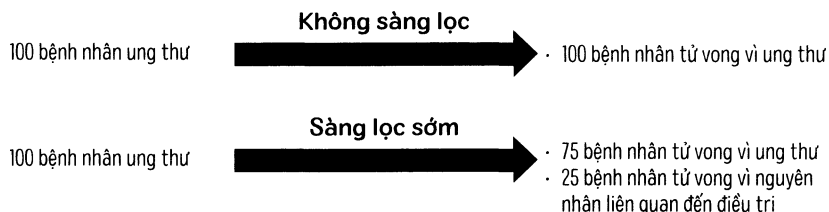
Sai số chẩn đoán sớm



Biểu đồ 21.6

Vấn đề thứ hai liên quan đến phương pháp. Nhiều chương trình tầm soát đã tự tuyên bố là thành công bằng cách giảm được số ca tử vong do ung thư, thay vì số ca tử vong nói chung. Tại sao điều này lại quan trọng? Giả sử một nhóm 100 bệnh nhân ung thư sẽ tử vong vì bệnh này trong vòng năm năm tới, và tầm soát sớm hoàn toàn không có hiệu quả. Tuy nhiên, độc tính của phương pháp điều trị (phẫu thuật, xạ trị và hóa trị) sẽ gây đau tim và nhiễm trùng, dẫn đến cái chết của 25 bệnh nhân trong số này. Nếu không tầm soát, 100 bệnh nhân sẽ tử vong do ung thư, nhưng nếu tầm soát, chỉ có 75 người tử vong do căn bệnh này, còn 25 người sẽ tử vong do các nguyên nhân khác. Việc tầm soát làm giảm 25% số người tử vong do ung thư, nhưng lợi ích này hoàn toàn là một sự

ảo tưởng (xem biểu đồ 21.7). Những bệnh nhân này không thực sự được hưởng bất kỳ lợi ích gì từ việc tầm soát, và trên thực tế họ còn chịu tác hại. Vì lý do ấy, kết quả có ý nghĩa phải là khả năng sống sót tổng thể, thay vì tử vong do ung thư.

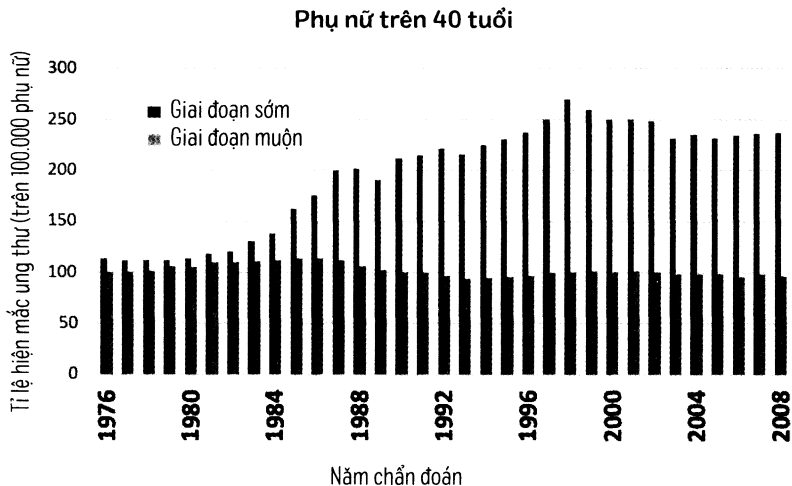


Biểu đồ 21.7

Vấn đề thứ ba, thất bại trong việc giảm số lượng chẩn đoán bệnh giai đoạn cuối, là nghiêm trọng hơn nhiều. Đúng như mong muốn, việc chụp nhũ ảnh đã phát hiện được rất nhiều ca ung thư vú giai đoạn đầu. Từ năm 1976 đến 2008, việc tầm soát đã phát hiện được số ca ung thư vú giai đoạn đầu nhiều hơn gấp đôi so với thời kỳ trước khi tầm soát được phổ biến rộng rãi (xem biểu đồ 21.8). Theo lý luận, người ta sẽ mong đợi rằng việc phát hiện và điều trị bệnh sớm sẽ làm giảm được số ca được chẩn đoán ung thư ở giai đoạn cuối. *Nhưng thực tế lại không như vậy.* Tỷ lệ mắc ung thư giai đoạn cuối chỉ giảm 8%.

Ung thư giai đoạn cuối rất nguy hiểm với tính mạng, trong khi ung thư giai đoạn đầu rất dễ chữa trị. Những ca bệnh được phát hiện ở đoạn đầu thường sẽ không tiến triển thành giai đoạn cuối. Chỉ 6,6% các ca bệnh giai đoạn đầu được tiên lượng sẽ tiến triển thành ung thư xâm lấn. Nói cách khác, 93,4% số ca bệnh giai đoạn đầu được phát hiện nhờ việc tầm soát và điều trị đã không nhận được lợi ích gì rõ ràng. Chúng ta đã tìm ra những ca bệnh không cần được điều trị. Và chúng ta đã không giảm

được đáng kể số ca bệnh giai đoạn cuối, thử thực sự đe dọa đến tính mạng.²⁴



Số liệu từ: N Engl Med 2012;367:1998-2005

Biểu đồ 21.8

Nhưng tại sao việc phát hiện ra nhiều ca bệnh ở giai đoạn đầu hơn lại không giúp giảm được số ca bệnh giai đoạn cuối nói chung? Ở cả ung thư cổ tử cung lẫn ung thư đại trực tràng, sự tiến triển của bệnh đều tuân theo một lộ trình có trật tự và rõ ràng, từ một khối u kích thước nhỏ, thành khối u lớn hơn, rồi đến di căn. Vì vậy, gần như mỗi tổn thương tiền ung thư nhỏ được phát hiện và điều trị đều sẽ làm giảm một ca ung thư giai đoạn cuối trong tương lai. Nhưng ung thư vú lại hoạt động theo một cách khác hoàn toàn.

Mô hình ung thư dựa trên tiến hóa có thể giúp chúng ta hiểu tại sao việc loại bỏ các khối u nhỏ lại không làm giảm được tỷ lệ mắc ung thư hoàn chỉnh. Ung thư không tiến hóa một cách tuyến tính, trong đó các giai đoạn tiếp nối nhau một cách có trật tự. Thay vào đó, ung thư tiến hóa theo chuỗi phân nhánh. Do đó, giống như một

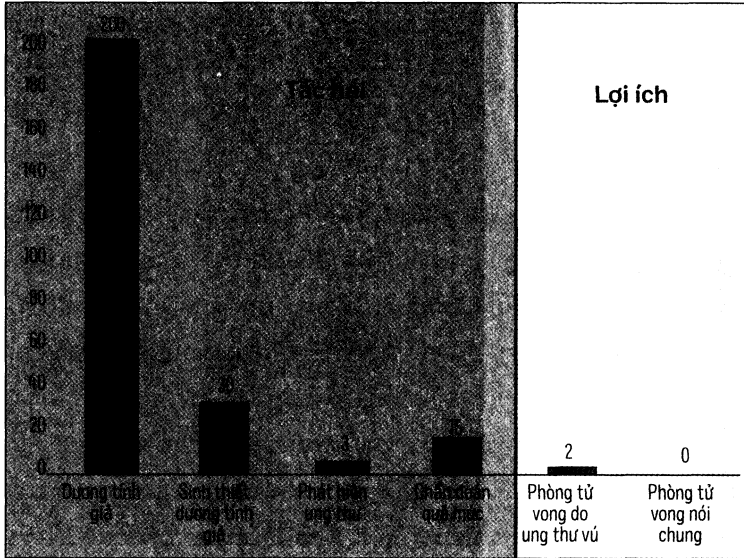
cái cây có thể mọc xuyên qua hàng rào, việc chỉ chặn lại một nhánh có thể sẽ không dừng được sự tiến triển nói chung của ung thư.

Di căn gây ra phần lớn số ca tử vong do ung thư. Nếu di căn xảy ra muộn, việc phát hiện và điều trị sớm sẽ giảm thiểu nguy cơ di căn. Nhưng mô hình ung thư mới đã nhận thức được rằng di căn là *một sự kiện xảy ra sớm*. Từ rất sớm trong quá trình phát triển của ung thư, thường là khi bản thân khối u nguyên phát chưa thể được phát hiện, những tế bào ung thư di căn đã được gieo rắc vào trong máu. Phát hiện thêm nhiều ca ung thư ở giai đoạn sớm không phải lúc nào cũng giúp làm giảm số ca mắc ung thư giai đoạn cuối, do đó lợi ích của việc tầm soát nhũ ảnh nhỏ hơn nhiều những gì chúng ta từng hi vọng và tin tưởng.

Đáng buồn thay, tin tối tệ vẫn chưa hết. Việc tầm soát không chỉ tốn kém (với cả bệnh nhân lẫn cơ sở y tế); nó còn dẫn đến sự chẩn đoán quá mức, tức là phát hiện ra những khối u có thể sẽ không bao giờ tiến triển đến mức gây triệu chứng hoặc đe dọa đến tính mạng. Trong số những ca ung thư đã được chẩn đoán, ước tính có tới 31% là chẩn đoán quá mức, tương đương với 1,3 triệu phụ nữ Mỹ trên 30 tuổi. Khi được phát hiện trên nhũ ảnh, gần như mọi khối u đều sẽ được điều trị, dẫn đến việc điều trị quá mức (điều trị không cần thiết hoặc gây hại).

Một trên mười phụ nữ sẽ có dấu hiệu bất thường trên nhũ ảnh, nhưng chỉ có 5% trong số đó thực sự mắc ung thư. Nói cách khác, 95% phụ nữ có kết quả dương tính trên nhũ ảnh sẽ được điều trị bằng những thủ thuật xâm lấn mà không nhận được lợi ích gì. Những thủ thuật này bao gồm sinh thiết, cắt bỏ khối u và đôi khi là hóa trị. Những phụ nữ được tầm soát bằng nhũ ảnh cũng sẽ thường xuyên được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ vú và

xạ trị hơn. Ở Mỹ, tỉ lệ dương tính giả là 30 đến 50%.²⁵ Ngoài ra, những phụ nữ có kết quả nhũ ảnh bất thường thường gặp phải nhiều vấn đề tâm lý và có chất lượng cuộc sống kém, ngay cả tại thời điểm ba năm sau tầm soát.



Tóm tắt về lợi ích và tác hại khi 1.000 phụ nữ được tầm soát ung thư vú cứ mỗi hai năm một lần, trong vòng 20 năm, kể từ khi 50 tuổi. Løbert và cộng sự, Nghiên cứu Ung thư Vú 2015 17:63

Biểu đồ 21.9

Phần lớn những ca ung thư vú được phát hiện nhờ tầm soát nhũ ảnh đều được phân loại thành ung thư biểu mô ống tuyến vú tại chỗ (ductal carcinoma in situ – DCIS), một giai đoạn rất sớm của ung thư. Chẩn đoán này chiếm khoảng 20% tổng số ca ung thư, và tỉ lệ mới mắc tình trạng này đã gia tăng đáng kể khi việc tầm soát bắt đầu được thực hiện rộng rãi.²⁶ Từ năm 1983 đến 2004, tỉ lệ mới mắc đã tăng lên gấp 10 lần. Nhiều ca ung thư vú giai đoạn đầu này sẽ không bao giờ tiến triển đến mức nguy hiểm – như mô hình tiến hóa đã giải thích, một khối u có thể bị khống

chế hoàn toàn bởi các cơ chế chống ung thư của cơ thể. Việc điều trị mạnh bạo khi ung thư đang ở đoạn đầu là không cần thiết.

Việc chụp nhũ ảnh đặc biệt khó khăn ở phụ nữ trong độ tuổi từ 40 đến 49. Tình trạng mô vú dày của họ khiến phim chụp khó diễn giải hơn, dẫn đến tỉ lệ chẩn đoán dương tính giả cao hơn 12%.²⁷ Những phụ nữ này – vốn phần lớn không có dấu hiệu ung thư – thường cần phải chụp lại nhũ ảnh và được làm những thủ thuật xâm lấn như sinh thiết.

Nhận thức rõ ràng hơn về tác hại do chẩn đoán tầm soát dương tính giả đã khiến USPSTF phải thay đổi khuyến cáo của họ về việc chụp nhũ ảnh. Thông tin cập nhật về ung thư vú vào năm 2016 của USPSTF không chỉ ra sự giảm thiểu của tỉ lệ tử vong ở những người trong độ tuổi từ 39 đến 49, và họ đã không khuyến cáo tầm soát cho nhóm tuổi này nữa.²⁸ Việc tầm soát sớm có lợi cho chưa đầy 0,1% phụ nữ tham gia, trong khi nguy cơ chẩn đoán quá mức là 31%. Chúng ta đang gây hại nhiều hơn là làm lợi (xem biểu đồ 21.9).

Chụp nhũ ảnh không phải là chìa khóa của tầm soát ung thư như chúng ta mong đợi. Ở đàn ông, câu chuyện tương tự cũng xảy ra với ung thư tuyến tiền liệt.

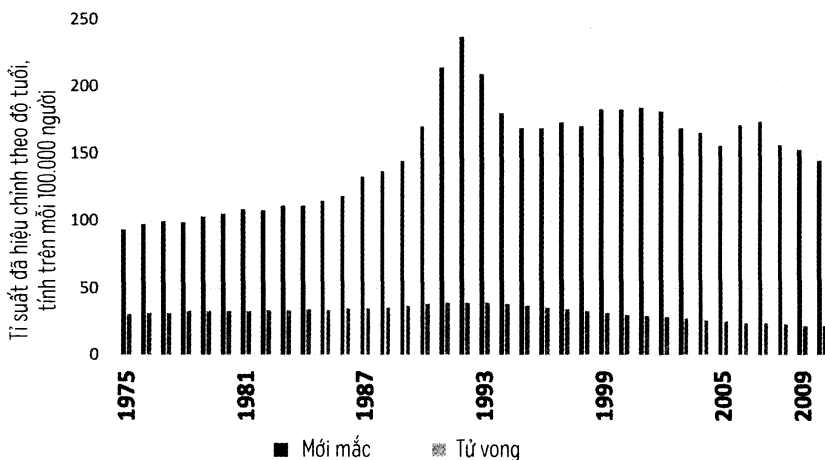
UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Protein PSA được phát hiện lần đầu vào thập niên 1960 và có tác dụng hóa lỏng tinh dịch để tinh trùng có thể tự do di chuyển. Xét nghiệm PSA đo lượng kháng nguyên này trong máu và được phát triển để hỗ trợ cơ quan hành pháp trong những vụ án hiếp dâm. Đến năm 1980, PSA cũng được phát hiện trong máu của những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt, làm dấy lên hi vọng rằng xét nghiệm máu dựa trên PSA sẽ có thể trở thành

phương pháp tầm soát ở nam giới tương đương với xét nghiệm Pap ở nữ giới.²⁹

Mức PSA cao không phải là dấu hiệu đặc thù của ung thư tuyến tiền liệt, bởi vì nó cũng thường được phát hiện ở những người có tuyến tiền liệt bị sưng hoặc viêm. FDA đã phê duyệt phương pháp tầm soát ung thư tuyến tiền liệt dựa trên PSA vào năm 1986, đặt ra ngưỡng dương tính là từ 4,0 ng/ml trở lên, bởi 85% nam giới có giá trị thấp hơn ngưỡng này. Điều này có nghĩa là 15 trên tổng số 100 người đàn ông có thể có mức PSA trên 4,0 ng/ml, và họ sẽ phải trải qua sinh thiết tuyến tiền liệt, để rồi từ bốn đến năm người trong số này sẽ bị chẩn đoán mắc ung thư tuyến tiền liệt tăng triển.³⁰

Ung thư tuyến tiền liệt ở nước Mỹ, 1975-2010



Số liệu từ: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/sect_23_prostate.pdf

Biểu đồ 21.10

Sự hào hứng với việc tầm soát dựa trên PSA đã bùng nổ trong thập niên 1990 và 2000. Hơn 20 triệu lượt xét nghiệm được thực hiện mỗi năm, và số ca ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn đầu được

chẩn đoán đã nhiều hơn bao giờ hết. Vào năm 1986, chưa đến một phần ba nam giới được chẩn đoán mắc ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn đầu. Đến năm 2007, hơn hai phần ba số ca ung thư tuyến tiền liệt là ở giai đoạn đầu (xem biểu đồ 21.10). Tỷ lệ tử vong do ung thư tuyến tiền liệt bắt đầu giảm và đây dường như lại là một thành công nữa trong cuộc chiến chống ung thư. Nhưng than ôi, câu chuyện về PSA không đơn giản như vậy.

Việc tầm soát đã phát hiện ra thêm nhiều ca ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn đầu, nhưng liệu nó có cải thiện được khả năng sống sót tổng thể không? Ba nghiên cứu dài hạn có quy mô rất lớn về tầm soát dựa trên PSA đã trả lời câu hỏi này. Ở Mỹ, chúng ta có Thử nghiệm Tầm soát Ung thư Tuyến tiền liệt, Phổi, Đại tràng và Buồng trứng (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial – PLCO) với sự tham gia của hơn 76.000 nam giới.³¹ Ở châu Âu, chúng ta có Nghiên cứu Phân bố Ngẫu nhiên Châu Âu về Tầm soát Ung thư Tuyến tiền liệt (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – ERSPC), với gần 182.000 người tham gia nghiên cứu.³² Còn tại Vương quốc Anh, chúng ta có Nghiên cứu Xét nghiệm Tuyến tiền liệt để Phát hiện và Điều trị Ung thư (Prostate Testing for Cancer and Treatment – PROTECT), với 408.825 người tham gia.³³ Với việc theo dõi người tham gia từ 10 đến 14,8 năm, cả ba thử nghiệm quy mô lớn này đều không phát hiện được lợi ích rõ rệt nào liên quan đến khả năng sống sót tổng thể từ việc xét nghiệm dựa trên PSA. USPSTF ước tính rằng tỷ lệ chẩn đoán quá mức là từ 16,4 đến 40,7%. Việc tầm soát phát hiện được ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn đầu, ít nguy hiểm hơn, nhưng lại không giảm thiểu được số ca bệnh giai đoạn cuối. Một lần nữa, dường như việc tầm soát chỉ phát hiện được những ca ung thư không cần điều trị.

Những bệnh nhân có kết quả xét nghiệm PSA dương tính sẽ phải trải qua những thủ thuật xâm lấn với những tác dụng phụ đáng kể. Khoảng 10% nam giới được tầm soát sẽ nhận phải ít nhất một kết quả dương tính giả, dẫn đến hơn một triệu ca sinh thiết tuyến tiền liệt được thực hiện mỗi năm.³⁴ Trong số những người đàn ông thuộc nhóm tầm soát của PLCO, 12,6% sẽ phải trải qua một hoặc nhiều lần sinh thiết. Trong số đó, từ 2 đến 5% từng gặp phải biến chứng liên quan đến sinh thiết. Do số lượng người được tầm soát rất lớn nên số ca gặp biến chứng là không hề nhỏ. Cũng giống như việc chụp nhũ ảnh, chẩn đoán quá mức là một vấn đề lớn. Những người đàn ông bị chẩn đoán mắc ung thư tuyến tiền liệt có nguy cơ đau tim hoặc tự sát cao hơn trong một năm kể từ khi được chẩn đoán.³⁵

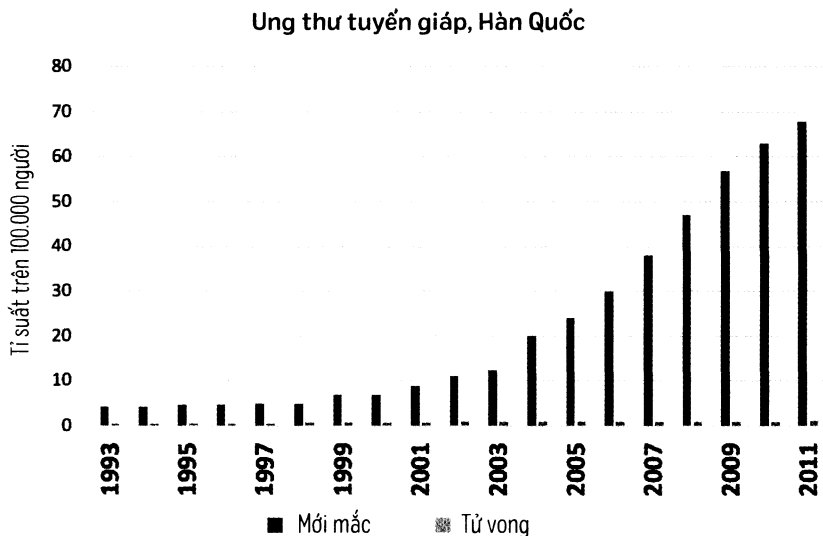
Vào năm 2012, USPSTF đã khuyến cáo không nên tầm soát dựa trên PSA, khẳng định một cách tương đối chắc chắn rằng lợi ích việc này đem lại không hề vượt xa tác hại. Vào năm 2018, USPSTF một lần nữa xem xét bằng chứng và khuyến cáo không nên tầm soát thường xuyên dựa trên PSA.³⁶ USPSTF tương đối chắc chắn rằng việc tầm soát bằng những phương pháp này còn tệ hơn không làm gì.

Theo hướng dẫn của USPSTF, nam giới dưới 55 tuổi hoặc hơn 70 tuổi không nên xét nghiệm PSA. Với độ tuổi từ 55 đến 69, quyết định thực hiện là tùy theo lựa chọn cá nhân. Họ lưu ý: “Việc tầm soát có thể đem lại một lợi ích nhỏ trong việc giảm nguy cơ tử vong do ung thư tuyến tiền liệt ở một số nam giới. Tuy nhiên, nhiều người sẽ gặp phải những tác hại tiềm ẩn của việc tầm soát.”³⁷ Điều này nghe không giống lời chứng thực một chút nào.

UNG THƯ TUYẾN GIÁP

Vào năm 1999, Hàn Quốc đã tiến hành tầm soát toàn quốc trong một nỗ lực của “cuộc chiến chống ung thư”. Tầm soát ung thư vú, cổ tử cung, đại trực tràng, dạ dày và gan đã được thực hiện miễn phí cho toàn dân. Việc tầm soát ung thư tuyến giáp không được bao gồm, nhưng với một khoản phí nhỏ, khoảng từ 30 đến 50 đô la, bệnh nhân có thể sẽ được siêu âm vùng cổ theo yêu cầu. Đến năm 2011, ung thư tuyến giáp đã được chẩn đoán nhiều gấp 15 lần so với năm 1993 (xem biểu đồ 21.11).³⁸ Trong hầu hết mọi ca được chẩn đoán, tuyến giáp đều bị cắt bỏ một phần hoặc toàn bộ. Phương pháp điều trị này không phải không để lại hậu quả. Bệnh nhân sẽ gặp phải 11% nguy cơ bị suy giảm chức năng tuyến cận giáp và 2% nguy cơ bị liệt dây thanh quản do tổn thương thần kinh.

Bất chấp nỗ lực mạnh mẽ nhằm loại bỏ ung thư tuyến giáp giai đoạn đầu, nguy cơ tử vong do ung thư tuyến giáp gần như không thay đổi. Nói một cách đơn giản, đây là một trường hợp chẩn đoán quá mức điển hình – hầu hết những ca ung thư tuyến giáp được phát hiện trong quá trình tầm soát đều không cần điều trị. Việc tìm kiếm và điều trị bệnh ở giai đoạn đầu không hề hữu ích. Nó không đồng nghĩa với việc giảm được tỉ lệ mắc bệnh giai đoạn cuối, thứ thực sự hữu ích, do sự di căn thường xảy ra sớm. Theo ước tính, có tới một phần ba tổng số người trưởng thành có dấu hiệu ung thư tuyến giáp, nhưng phần lớn những ca này không xuất hiện triệu chứng hay gặp vấn đề gì với sức khỏe.³⁹ Việc tìm kiếm và điều trị những ca ung thư vốn không phải điều trị không phải là một chiến lược hữu ích.

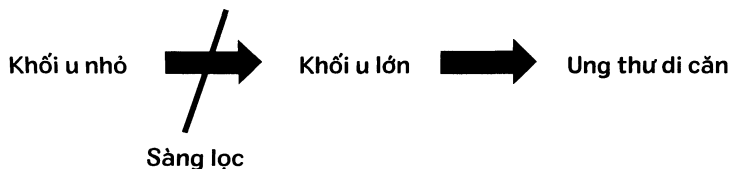


Dữ liệu từ: N Engl J Med 2014;371:1765-1767

Biểu đồ 21.11

KẾT LUẬN

Mô hình ung thư dựa trên tiến hóa đã giải thích được sự thành công và thất bại của một số chương trình tầm soát. Khi ung thư tiến triển một cách có trật tự, từ giai đoạn tiền ung thư, cho đến khối u nhỏ, rồi đến khối u lớn và cuối cùng là di căn, việc tầm soát sẽ thành công (xem biểu đồ 21.2). Tầm soát nhằm loại bỏ ung thư giai đoạn đầu sẽ ngăn chặn được việc hình thành ung thư giai đoạn cuối và cứu sống mạng người.



Biểu đồ 21.12

Nhưng nếu việc loại bỏ ung thư giai đoạn đầu không làm giảm được tỉ lệ mắc ung thư giai đoạn cuối, việc tầm soát sẽ không thành công, và chẩn đoán quá mức sẽ trở thành một vấn đề. Không phải tình trạng ung thư giai đoạn đầu nào cũng phải bị loại bỏ, bởi vì nhiều khối u nhỏ có thể được khống chế bởi hệ miễn dịch và sẽ không bao giờ trở thành mối đe dọa nghiêm trọng cho sức khỏe. Với những phương pháp có tác dụng phụ như phẫu thuật, xạ trị và hóa trị, việc điều trị có thể còn tệ hơn bản thân bệnh.

Hãy xem xét những con vi khuẩn bình thường trong ruột của bạn. Có phải mọi loại vi khuẩn trong cơ thể bạn đều phải bị tiêu diệt? Không hề. Hầu hết vi khuẩn sống trong đường ruột đều vô hại hoặc thậm chí còn có lợi. Phần lớn lợi ích của những chế phẩm bổ sung lợi khuẩn và thực phẩm chứa vi khuẩn sống (ví dụ như sữa chua) đều bắt nguồn từ việc khuyến khích sự tăng trưởng của các “vi khuẩn tốt” này. Việc tiêu diệt mọi vi khuẩn bằng các loại kháng sinh mạnh gần như chắc chắn sẽ có hại nhiều hơn là có lợi. Tương tự, nhiều người tử vong *khi đang mắc* ung thư tuyến tiền liệt hơn là *do* ung thư tuyến tiền liệt. Những phương pháp điều trị quyết liệt nhằm diệt trừ mọi tế bào ung thư tuyến tiền liệt phát hiện được có thể sẽ có hại nhiều hơn là có lợi.

Trong khi công chúng cho rằng việc tầm soát ung thư “cứu sống mạng người”, sự thật lại phức tạp hơn nhiều. Một số trường hợp tầm soát ung thư chắc chắn cứu sống mạng người. Một số khác thì không. Mặc dù vậy, việc chỉ nhìn vào “số ca ung thư đã ngăn chặn được” bằng việc tầm soát cũng rất dễ gây hiểu lầm, bởi vì nó chỉ xét đến mặt tích cực. Bao nhiêu người đã bị ảnh hưởng bởi việc tầm soát? Giả sử bạn phát hiện ra một khối u nhỏ ở vú, và về sau nó sẽ không tiến triển thêm. Việc phát hiện ra khối u

này khi xét nghiệm tầm soát có thể dẫn đến phẫu thuật cắt bỏ vú, hóa trị và sự âu lo cả đời. Bạn có thể bị biến dạng sau phẫu thuật, sống với một cánh tay bị sưng phồng trong suốt phần đời còn lại. Hóa trị làm tăng nguy cơ bị suy tim và khả năng mắc ung thư trong tương lai. Những rủi ro liên quan đến việc tầm soát và phát hiện sớm là có thật, nhưng công chúng hiếm khi được nghe về chúng.

Nếu không có bằng chứng vững chắc về lợi ích của việc tầm soát và hiểu biết tốt hơn về lý do nó có thể thất bại, chúng ta phải dựa vào nguyên tắc hàng đầu của y học cổ đại là *primum non nocere*, nghĩa là “trước hết, không được gây hại”. Quan điểm bắt nguồn từ mô hình ung thư hiện tại đã giải thích được lý do tại nhiều cơ quan cấp quốc gia đang bắt đầu giảm bớt số lượng tầm soát ung thư họ từng khuyến cáo.

YẾU TỐ QUYẾT ĐỊNH UNG THƯ LIÊN QUAN ĐẾN CHẾ ĐỘ ĂN

Gìờ đây, chúng ta đã biết rõ rằng ung thư không hiếm gặp mà thực ra là một hiện tượng phổ biến. May mắn thay, hầu hết các ca ung thư không gây ra vấn đề gì và chỉ tình cờ được phát hiện sau khi người mắc qua đời. Những nghiên cứu khám nghiệm tử thi đã phát hiện ra tình trạng ung thư tuyến tiền liệt không được chẩn đoán ở 30% nam giới trên 50 tuổi,¹ 50% ở độ tuổi 70,² và tới 80% ở độ tuổi 90. Nếu sống đủ lâu, mọi nam giới đều có thể mắc ung thư tuyến tiền liệt. Điều này cũng đúng đối với các loại ung thư khác. Người ta ước tính rằng có khoảng 11,2% dân số trưởng thành có ung thư tuyến giáp. Mặc dù có tỉ lệ mới mắc cao, ung thư tuyến giáp rất hiếm khi gây chết người. Những nghiên cứu về việc tầm soát bằng nội soi đại tràng đã phát hiện ra u tuyến (một dạng tổn thương tiền ung thư) trong gần một nửa những người ở độ tuổi 80.³

Do hạt giống của ung thư luôn hiện hữu trong mọi tế bào của chúng ta, câu hỏi quan trọng là: Tại sao bạn *không* bị ung thư? Nếu không phải vấn đề về hạt giống, vậy đây có thể là vấn đề về đất trồng. Chế độ ăn là một yếu tố quyết định cực kỳ quan trọng

đối với sự tiến triển bởi vì sự sẵn có của dinh dưỡng có liên quan chặt chẽ với sự tăng trưởng tế bào, đặc biệt là tế bào ung thư. Những tế bào bình thường cần cả dưỡng chất lẫn các yếu tố tăng trưởng để sinh sôi, tuy nhiên tín hiệu tăng trưởng luôn có sẵn với tế bào ung thư, vậy nên yếu tố hạn chế duy nhất là dưỡng chất.

Khoảng 35% tổng số ca ung thư là do chế độ ăn/dinh dưỡng, khiến cho nó trở thành yếu tố quyết định ung thư quan trọng thứ hai, chỉ kém hút thuốc lá, và vượt xa mọi yếu tố nguy cơ khác.⁴ Cụ thể hơn, thừa cân có thể chiếm phần lớn trong yếu tố nguy cơ này.⁵ Tỷ lệ mắc hầu hết các loại ung thư đã giảm dần theo thời gian. Rõ ràng, tỷ lệ mới mắc của các loại ung thư liên quan đến béo phì đang tăng cao, khiến chế độ ăn trở thành một trong những chiến lược phòng ngừa quan trọng nhất ngày nay.

Mặc dù thật hứng khởi khi biết rằng chúng ta có khả năng kiểm soát ít nhất một biến số trong nguy cơ mắc ung thư, tôi e rằng nhiều độc giả sẽ thấy chương này đáng thất vọng. Tôi cũng muốn tiết lộ “bí mật” của việc phòng ngừa hoặc chữa lành ung thư. Nhưng ung thư không hề đơn giản – không có loại thực phẩm hay chế độ ăn nhiệm màu nào có thể khống chế được ung thư. Một số nghiên cứu sơ bộ cho thấy rằng một vài loại thực phẩm nhất định có thể đem lại một số lợi ích bảo vệ, nhưng tất cả chỉ có vậy. Đa phần, việc phòng ngừa ung thư nhờ chế độ ăn có thể tóm gọn lại thành một chiến lược chủ chốt: tránh mắc các bệnh liên quan đến tăng insulin huyết, bao gồm béo phì và tiểu đường type 2.

GIẢM CÂN

Ở châu Âu và Bắc Mỹ, khoảng 20% số ca mắc ung thư là do béo phì,⁶ và đối với những người thừa cân, việc chủ đích giảm

cân có thể làm giảm 40 đến 50% nguy cơ tử vong do ung thư.⁷ Những bằng chứng rõ rệt nhất đã đến từ các nghiên cứu về phẫu thuật điều trị béo phì. Có rất nhiều cách để giảm cân, tuy nhiên dữ liệu từ những nghiên cứu về loại phẫu thuật này đặc biệt hữu ích nhờ có thông tin rõ ràng về ngày tháng can thiệp và mức độ giảm cân.

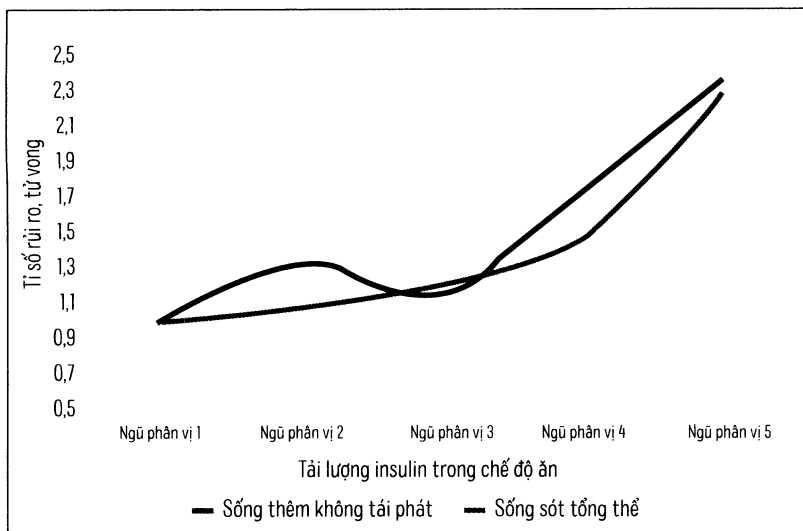
Một số nghiên cứu đã ghi nhận được lợi ích đáng kể từ việc chủ đích giảm cân. Một nghiên cứu ở Canada vào năm 2008 đã phát hiện ra rằng việc giảm cân bằng phẫu thuật điều trị béo phì sẽ hạ thấp 78% nguy cơ mắc ung thư.⁸ Trong một nghiên cứu tiến cứu can thiệp có đối chứng mang tên Nghiên cứu Đối tượng Béo phì Thụy Điển (Swedish Obese Subjects Study – SOS), phẫu thuật điều trị béo phì⁹ được phát hiện là có khả năng làm giảm tới 42% nguy cơ mắc ung thư ở phụ nữ, tuy nhiên nguy cơ ở nam giới hầu như không đổi. Nghiên cứu Béo phì Utah về phẫu thuật điều trị béo phì cũng cho thấy sự khác biệt bất ngờ giữa hai giới tính.¹⁰ Ở phụ nữ, tỉ lệ mới mắc ung thư nói chung giảm đi 24% nhưng ở đàn ông, tỉ lệ này lại một lần nữa không đổi.

Tuy nhiên, phẫu thuật nối tắt dạ dày cũng có rủi ro, khi mà một số nghiên cứu cho thấy loại phẫu thuật này làm tỉ lệ mắc ung thư đại trực tràng tăng lên gấp đôi.¹¹ Tổn thương và viêm do phẫu thuật có thể kích thích sự sinh sôi mạnh mẽ của niêm mạc ruột và dẫn đến ung thư.¹² Xét đến chi phí, rủi ro từ phẫu thuật và sự gia tăng nguy cơ mắc ung thư đại tràng, phẫu thuật điều trị béo phì không thể được khuyến cáo rộng rãi để phòng ngừa ung thư. Vậy những lựa chọn khác là gì?

Hạn chế calo – được định nghĩa là giảm năng lượng nạp vào mà không gây ra suy dinh dưỡng – đã lần đầu tiên cho thấy khả

năng ức chế sự tăng trưởng khối u ở loài chuột vào năm 1909.¹³ Ở những con chuột được cấp một lượng thức ăn vừa đủ để sống sót, khối u gần như không tăng trưởng. Ung thư tăng trưởng nhanh nhất ở những con chuột được cho phép ăn thỏa sức. Tác dụng bảo vệ này cũng được tìm thấy ở loài khỉ, khi chế độ ăn hạn chế calo đã cho thấy khả năng làm giảm 50% nguy cơ mắc ung thư.¹⁴ Tất nhiên, việc biến kết quả từ các nghiên cứu trên động vật thành những giải pháp thực tiễn trên người là không dễ dàng – việc quyết liệt duy trì hạn chế calo là một điều cực kỳ khó khăn đối với con người. Tôi có thể đoán rằng hầu hết mọi người đều từng thử ăn kiêng giảm calo, và tôi có thể đưa phỏng đoán đi xa hơn, rằng hiện tại họ không còn ăn kiêng nữa.

Thay vì hạn chế tất cả các loại calo, một chiến lược khả thi khác là giảm bớt những loại thực phẩm kích thích insulin nhiều nhất, chẳng hạn như đường và carbohydrate tinh chế. Cảm ứng dinh dưỡng insulin/IGF-1 là một yếu tố tăng trưởng quan trọng, và nó đóng vai trò then chốt trong việc gây béo phì và tiểu đường type 2. Những nghiên cứu đã cho thấy rằng việc giảm insulin huyết có thể làm giảm nguy cơ mắc ung thư.¹⁵ Mức insulin cao cũng liên quan đến tiên lượng xấu ở các ca ung thư.¹⁶ Hai nghiên cứu thuần tập tiến cứu quy mô lớn là Nghiên cứu Sức khỏe Điều dưỡng và Nghiên cứu Theo dõi Sức khỏe Nhân viên Y tế đã cho thấy rằng tải lượng insulin cao trong chế độ ăn của bệnh nhân ung thư có liên quan đến việc gia tăng nguy cơ tái phát và tử vong do ung thư.¹⁷ Đối với bệnh nhân ung thư đại tràng, những chế độ ăn làm tăng tác động của insulin nhiều nhất sẽ khiến nguy cơ tử vong tăng hơn gấp đôi, so với chế độ ăn làm tăng tác động insulin ít hơn (xem biểu đồ 22.1).¹⁸



Biểu đồ 22.1

Sẽ là hợp lý khi đưa ra giả thuyết rằng những chế độ ăn nhằm giảm thiểu tác động của insulin có thể có lợi cho việc làm giảm ung thư, tuy nhiên chúng ta vẫn thiếu những nghiên cứu để khẳng định điều này. Chế độ ăn keto, lần đầu được mô tả bởi Hans Krebs¹⁹ vào năm 1966, có lượng chất béo cao, lượng đạm vừa phải và rất ít carbohydrate. Nó buộc cơ thể phải tạo năng lượng từ chất béo, thay vì glucose. Việc giữ carbohydrate trong chế độ ăn ở mức thấp sẽ làm giảm cả glucose lẫn insulin. Chế độ ăn keto làm giảm insulin, IGF-1 và mTOR mà không nhất thiết phải giảm calo – điều này có lợi cho sức khỏe của một số người, tuy nhiên vẫn chưa có nghiên cứu nào chứng minh được lợi ích của chế độ ăn keto trong việc điều trị hoặc phòng ngừa ung thư.

Trong khi việc duy trì mức insulin thấp có thể giúp phòng ngừa ung thư, câu hỏi về dinh dưỡng sẽ trở nên phức tạp hơn nhiều một khi ung thư tiến triển.

HỘI CHỨNG SUY MÒN DO UNG THƯ

Hội chứng suy mòn do ung thư là hiện tượng sụt cân không chủ đích ở những bệnh nhân ung thư nặng và có tiên lượng xấu. Hội chứng này có thể xảy ra ở những người mắc các bệnh mạn tính khác, chẳng hạn như bệnh thận mạn tính, HIV và lao. Tình trạng sụt cân xuất hiện ở từ 30 đến 80% bệnh nhân ung thư và thường sẽ tăng nặng.²⁰ Nhìn chung, cân nặng sụt càng nhiều, tiên lượng càng xấu. Hội chứng suy mòn khác với tình trạng sụt cân thông thường bởi vì cả mỡ lẫn cơ bắp đều bị mất đi.

Hội chứng suy mòn không chỉ có nguyên nhân là chán ăn do tác dụng phụ của phương pháp điều trị. Cơ chế cụ thể của hội chứng ăn mòn do ung thư vẫn chưa rõ ràng, nhưng rất có thể là do sự giải phóng cytokine – loại phân tử phát tín hiệu viêm – chẳng hạn như yếu tố gây hoại tử khối u (tumor necrosis factor – TNF) alpha. Sụt cân do thiếu ăn (dù chủ đích hay không) có khác biệt cơ bản so với hội chứng suy mòn do ung thư. Ví dụ, ở chứng biếng ăn, sau vài ngày đầu nhịn ăn, hơn 75% năng lượng sẽ được lấy từ mỡ, thay vì protein chức năng và cơ bắp. Ngược lại, một lượng cơ bắp và chất béo tương đương sẽ bị mất đi để sản sinh năng lượng trong hội chứng suy mòn do ung thư.²¹ Kết quả là tình trạng tàn phá cơ bắp điển hình của hội chứng suy mòn do ung thư, điều sẽ không xảy ra khi nhịn ăn, trừ phi ở mức cực đoan.

Giảm cân có chủ đích thường đi kèm với giảm tỉ lệ chuyển hóa cơ bản (basal metabolic rate – BMR), nhằm bù lại việc giảm lượng thực phẩm sẵn có. Điều này sẽ không xảy ra ở hội chứng suy mòn do ung thư và BMR vẫn ở mức cao một cách bất hợp lý. Sự sụt cân tiếp diễn ngay cả khi bệnh nhân ngày càng trở nên suy dinh dưỡng. Về lý thuyết, hội chứng suy mòn là một cơ chế

làm lợi cho ung thư bằng cách gây hại cho cơ thể. Khi chất béo được chuyển hóa thành năng lượng, những phân tử được gọi là thể ketone (ketone bodies) sẽ được sản sinh, và chúng là thứ tế bào ung thư khó lòng sử dụng. Bằng cách kích thích phân giải protein trong cơ bắp, axit amin sẽ được đưa đến gan và chuyển đổi thành glucose, phân tử ưa thích của ung thư. Việc điều trị hội chứng suy mòn do ung thư rất khó khăn, bởi vì chỉ tăng lượng thức ăn sẽ không thể làm giảm mức cytokine gây viêm, tức là không thể ngăn chặn được sự mất cơ hay hội chứng giảm cân. Ngay cả khi cân nặng tăng trở lại, nó có thể sẽ ở dạng mỡ, trong khi tình trạng mất cơ vẫn tiếp diễn mà không có dấu hiệu giảm đi.

Vì vậy, mặc dù giảm cân có thể là một chiến lược hữu ích để ngăn ngừa ung thư, nhưng một khi hội chứng suy mòn do ung thư xuất hiện, nó sẽ hạn chế tác động của chế độ ăn đến việc điều trị ung thư. Việc giảm glucose trong nỗ lực khiến ung thư “chết đói” sẽ chỉ đem lại lợi ích nhỏ bé bởi vì ung thư giai đoạn nặng có thể phân giải những mô khác để giải phóng lượng glucose nó cần. Ung thư cũng có thể chuyển hóa các axit amin như glutamine, thứ được tạo ra trong quá trình phân giải cơ bắp. Việc thay đổi chế độ ăn cần phải được kết hợp với những phương pháp điều trị khác mới có thể đem lại hiệu quả ở giai đoạn này.

NHỊN ĂN VÀ UNG THƯ

Nhịn ăn gián đoạn là một cách tiếp cận đầy hứa hẹn về mặt dinh dưỡng trong phòng ngừa ung thư, bởi vì nó bảo vệ khỏi nhiều yếu tố nguy cơ như béo phì, tiểu đường type 2²² và viêm.²³ Những chế độ ăn ít carbohydrate sẽ làm giảm glucose và insulin, nhưng không giảm được các yếu tố cảm ứng dinh dưỡng còn lại là mTOR và AMPK. Việc nhịn ăn làm giảm đồng thời tất cả yếu

tổ cảm ứng dinh dưỡng ở người, cũng như phần lớn các lộ trình tăng trưởng, chẳng hạn như PI3K, mTOR và IGF-1,²⁴ đồng thời còn làm gia tăng cả sự tự thực bào và tiêu hủy ty thể có chọn lọc. Một nghiên cứu gần đây phát hiện ra rằng những phụ nữ không ăn trong khoảng thời gian liên tục ít hơn 13 tiếng mỗi đêm, mặc dù có BMI thấp hơn những phụ nữ khác không ăn 13 tiếng trong cùng nghiên cứu, nhưng lại có nguy cơ tái phát ung thư vú cao hơn 36%.²⁵

Việc nhịn ăn trong khi hóa trị cũng có thể giảm thiểu các tác dụng phụ, đồng thời gia tăng hiệu quả của phương pháp này. Hóa trị nhắm đến những tế bào sinh sôi nhanh chóng; trong quá trình này, các tế bào bình thường nhưng tăng trưởng nhanh, chẳng hạn như nang tóc và niêm mạc của hệ tiêu hóa, cũng phải chịu tổn thương. Việc nhịn ăn bảo vệ các tế bào bình thường bằng cách đưa chúng vào trạng thái tĩnh, hay chế độ bảo trì, qua đó có thể giúp giảm thiểu những tác dụng phụ của hóa trị như rụng tóc và buồn nôn. Tế bào ung thư sẽ không thoải mái với trạng thái bảo vệ này, bởi vì chương trình di truyền của chúng là hướng đến sự tăng trưởng liên tục.

Trong những thử nghiệm lâm sàng quy mô nhỏ, các bệnh nhân không gặp khó khăn gì trong việc nhịn ăn trước và sau khi hóa trị,²⁶ và điều này dường như đã bảo vệ họ trước những tác dụng phụ như mệt mỏi, suy nhược và đau dạ dày.²⁷ Quan trọng hơn, việc nhịn ăn còn có thể tăng cường hiệu quả của hóa trị.²⁸ Ở động vật và các dòng tế bào, tình trạng thiếu ăn làm tăng hiệu quả hóa trị ở 15 trên 17 dòng tế bào ung thư ở động vật có vú. Việc giảm tác dụng phụ có thể cho phép sử dụng thuốc liều cao hơn, tiêu diệt được nhiều tế bào ung thư hơn.

HÓA TRỊ DỰ PHÒNG

Thuật ngữ *hóa trị dự phòng ung thư*²⁹ được NIH đưa ra vào năm 1976 để chỉ những loại thực phẩm, chế phẩm bổ sung hay thuốc có khả năng ngăn chặn sự tiến triển của ung thư. Một trong những loại thuốc hóa trị dự phòng có triển vọng nhất là metformin, loại thuốc điều trị tiểu đường quen thuộc. Nghiên cứu đã chứng minh rằng với bệnh nhân tiểu đường type 2, metformin có khả năng làm giảm từ 21 đến 57% nguy cơ mắc ung thư.²⁹ Đặc biệt, việc sử dụng metformin dài hạn ở phụ nữ mắc tiểu đường type 2 có mối liên quan với việc giảm hơn 50% nguy cơ mắc ung thư vú.³⁰ Metformin hoạt động bằng cách giảm lượng glucose đến khối u đang tăng trưởng mà không gây ra những tác động kích thích tăng trưởng như lộ trình insulin/IGF-1/PI3K. Nó cũng kích hoạt AMPK, một yếu tố cảm ứng dinh dưỡng kiềm lộ trình tăng trưởng quan trọng, thứ có khả năng nhanh chóng ức chế sự tổng hợp protein và tăng trưởng của tế bào. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng tác động chống ung thư có lợi này có thể được sử dụng cho cả những người không bị tiểu đường.³¹

Loại thực phẩm tự nhiên được nghiên cứu rộng rãi nhất cho hóa trị dự phòng là trà xanh, thứ có hàm lượng cao những hợp chất hóa học gọi là catechin.³² Trà xanh có chứa lượng catechin cao hơn nhiều so với trà đen, với việc catechin chiếm tối đa 30% trọng lượng khô, và có lẽ con số này còn cao hơn ở tinh thể trà xanh ủ lạnh. Uống trà xanh có thể đem lại một vài lợi ích cho sức khỏe, mặc dù phần lớn những nghiên cứu lâm sàng để cập đến điều này có quy mô tương đối nhỏ. Uống trà xanh có thể giúp giảm thiểu một vài yếu tố nguy cơ của ung thư, như thừa cân,³³ kháng insulin,³⁴ viêm³⁵ và tiểu đường type 2.³⁶

Vào năm 2000, những nhà nghiên cứu Nhật Bản đã phát hiện ra rằng việc tiêu thụ nhiều trà xanh sẽ khiến thời điểm khởi phát ung thư được trì hoãn trung bình 7,3 năm³⁷, đồng thời làm giảm sự tái phát của ung thư vú.³⁸ Những chế phẩm bổ sung tinh chất trà xanh đã được chứng minh trong các nghiên cứu sơ bộ quy mô nhỏ là làm giảm được hơn 50% tỉ lệ mới mắc u tuyến ở đại trực tràng.³⁹ Ở ung thư tuyến tiền liệt, chiết xuất trà xanh ngăn chặn sự tiến triển của những tổn thương tiền ung thư mức độ cao.⁴⁰ Các nghiên cứu này rất hứa hẹn nhưng mới chỉ ở mức sơ bộ. Tuy vậy, trà xanh là một trong những công cụ hóa trị dự phòng có chi phí thấp và là một loại thực phẩm tự nhiên không có tác dụng phụ tiêu cực.

Tại thời điểm này, những nghiên cứu khoa học hiện có chỉ đưa ra được những khuyến cáo chắc chắn sau đây:

- Nếu bạn bị thừa cân, hãy giảm cân; đồng thời
- Hãy phòng tránh hoặc đảo ngược tiểu đường type 2.

Hai khuyến cáo khác, không chắc chắn bằng là:

- Nếu bạn bị tiểu đường type 2, hãy cân nhắc sử dụng metformin; đồng thời
- Cân nhắc uống thêm trà xanh.

Vai trò chính của chế độ ăn trong điều trị ung thư là giảm sự tiến triển ung thư, thay vì điều trị bệnh. Cốt lõi của việc điều trị vẫn là giảm thiểu yếu tố tăng trưởng, chủ yếu là insulin, và tránh tình trạng tăng insulin huyết trong béo phì và tiểu đường type 2.

Nhưng hãy thử nghĩ đến việc thay đổi chế độ ăn có tác động mạnh mẽ đến mức nào. Hãy tưởng tượng nếu một người phụ nữ

Nhật ở Mỹ có thể làm giảm nguy cơ mắc ung thư vú xuống mức tương đương với một người phụ nữ Nhật ở Nhật. Hãy tưởng tượng nếu chúng ta có thể thay đổi chế độ ăn của mình, ăn những loại thực phẩm tự nhiên và làm giảm thiểu nguy cơ mắc một số loại ung thư nhất định, đến mức chúng ta cũng có thể được xem là “miễn nhiễm” ung thư, giống như những người bản địa ở vùng Cực Bắc.

LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH

Tôi có thể đánh bại Michael Jordan. Tôi cũng có thể đánh bại cả Tiger Woods nữa. Bạn hẳn sẽ phải thốt lên *Gì vậy?* Bạn có thể thắc mắc liệu tôi có mất trí hay không. Chắc chắn không. Thực ra cách thức rất đơn giản: Tôi không thi đấu bóng rổ hay golf với họ, mà thay vào đó thách đấu họ trong một cuộc thi về sinh lý học. Thật điên rồ nếu tôi định thách đấu bóng rổ với Michael Jordan. Cũng thật điên rồ nếu tôi định thách đấu golf với Tiger Woods. Tôn Tử, một chiến lược gia Trung Quốc cổ đại, đã viết trong cuốn *Binh pháp Tôn Tử* vào thế kỷ V trước Công Nguyên: “Trong chiến tranh, cách tốt nhất là tránh điểm mạnh và tấn công vào điểm yếu.”

Triết lý này có thể được áp dụng ra sao vào việc điều trị ung thư? Những mô hình ung thư trước đây đều thất bại vì chúng tập trung vào việc tấn công điểm mạnh thay vì điểm yếu của ung thư.

Mô hình ung thư 1.0 xem ung thư là bệnh của sự tăng trưởng quá mức và sức mạnh cốt lõi của ung thư là việc nó tăng trưởng và sinh tồn tốt hơn bất cứ thứ nào khác. Chúng ta đã cố gắng tiêu diệt ung thư, nhưng lại chiến đấu với sở trường của nó. Đã có một số thành công đáng kể, tuy nhiên hạn chế của cách tiếp cận này

đã sớm được nhận ra. Chúng ta đã tấn công trực diện vào điểm mạnh nhất của bệnh. Đôi lúc chúng ta thắng, nhưng thường thì chúng ta thua. Khi ung thư tái phát, nó sẽ có khả năng kháng lại phương pháp điều trị trước đó và tiếp tục tăng trưởng. Ung thư tiến hóa theo thời gian và không gian, nhưng phương pháp điều trị của chúng ta thì không.

Ung thư không phải là một cỗ máy tăng trưởng vô tri. Nó là một sinh vật thường xuyên biến đổi, luôn tiến hóa vì sự sinh tồn của bản thân. Hóa trị nhắm vào sự tăng trưởng tế bào, thứ có thể được coi là khả năng cơ bản nhất của một sinh vật sống. Nhưng bốn tỉ năm tiến hóa đã giúp tế bào ung thư chuẩn bị cho trận chiến sinh tồn cuối cùng. Những lộ trình tăng trưởng mà hóa trị nhắm vào có thể là những năng lực khó tổn thương và dư thừa nhất của tế bào ung thư.

Mô hình ung thư 2.0 hình dung rằng ung thư về cơ bản là bệnh của các đột biến gen được tích lũy ngẫu nhiên. Nếu ngăn chặn đột biến này (hay nhiều nhất là hai hoặc ba đột biến), ung thư sẽ được chữa lành. Đã có một số thành công vang dội, nhưng một lần nữa, hạn chế của cách tiếp cận này nhanh chóng trở nên rõ ràng. Chuyện gì đã xảy ra? Một lần nữa, chúng ta lại tấn công vào điểm mạnh của ung thư. Ung thư đột biến liên tục. Chúng ta đã cố gắng nghĩ ra cách ngăn chặn các đột biến này. Chúng ta đã cố gắng đánh bại Tiger Woods ở môn golf.

Nếu ta chặn một lộ trình, ung thư thường sẽ tìm được một lộ trình thay thế. Những đột biến khiến cho tế bào ung thư trở thành chuyên gia sinh tồn không hề ngẫu nhiên, chúng được phát động bởi quá trình tiến hóa khối u. Mô hình ung thư dựa trên tiến hóa/sinh thái học đã giải thích được lý do thất bại của một số

phương pháp điều trị ung thư, nhưng nó cũng có thể chỉ ra cho chúng ta một hướng đi mới, có chiến lược hơn. Ung thư là một loài xâm lấn, chiến đấu cho sự tồn tại của bản thân nó.

May mắn thay, chúng ta đã tiến hóa được các cơ chế phòng thủ đa dạng để chống lại những kẻ đột nhập từ bên ngoài. Chiến thuật hợp lý để thắng cuộc chiến này là nâng cao cơ chế phòng thủ nội tại của chúng ta, tức là hệ miễn dịch – thứ sẽ đem đến cho chúng ta phương pháp điều trị triển vọng nhất trong 30 năm qua: liệu pháp miễn dịch.

ĐỘC TỔ COLEY

Vào năm 1829, một người phụ nữ mắc ung thư vú tiến triển đã từ chối phẫu thuật. Sau khi chống chọi với ung thư trong 18 tháng, bà đã nằm liệt giường, bị suy mòn và cận kề cái chết trong khi bị sốt cao. Khối u đã bị viêm, vậy nên bác sĩ đã rạch vài đường vào đó để dịch chảy bớt ra. Trong vòng tám ngày, khối u đã thu nhỏ còn một phần ba kích thước ban đầu, và trong vòng bốn tuần, nó không còn lại vết tích gì nữa. Chuyện gì đã xảy ra? Tình trạng nhiễm trùng *đã chữa lành* ung thư cho bà ra sao?¹

Vào năm 1867, bác sĩ người Đức Wilhelm Busch đã đốt một khối u không thể chữa trị trên cổ của một bệnh nhân nữ. Trong quá trình hồi sức, người phụ nữ này đã nằm cạnh một bệnh nhân mắc phải một chứng nhiễm trùng da do liên cầu khuẩn gây ra có tên là viêm quầng. Người phụ nữ đã sớm mắc phải chứng nhiễm trùng này và bị sốt cao, sau đó khối u của bà lập tức bắt đầu teo lại. Friedrich Fehleisen, một bác sĩ người Đức khác, đã lặp lại phương pháp điều trị này vào năm 1882 và đạt được một số thành công. Sự truyền giấm của ung thư cũng đã được ghi nhận ở một

bệnh nhân bị hoại thư sinh hơi, một chứng nhiễm trùng do loài vi khuẩn *Clostridium* gây ra.

Ý tưởng về khả năng chống lại ung thư của của hệ miễn dịch là không hề mới. Sự tự thoái lui của những khối u ác tính rất hiếm gặp, nhưng nó xảy ra với tỉ lệ khoảng một trên 100.000 ca ung thư,² bao gồm hầu như toàn bộ các loại ung thư. Sự tự thoái lui được định nghĩa là hiện tượng khối u biến mất một phần hoặc toàn bộ trong khi không có sự điều trị y tế. Tình trạng đi kèm nhiều nhất với sự tự thoái lui là sốt cấp tính, thường do nhiễm trùng hoặc tiềm chủng.

Những trường hợp khỏi bệnh một cách tình cờ này đã khích lệ những y sĩ thời xưa sử dụng một dạng liệu pháp miễn dịch sơ khai đối với những ca ung thư không thể chữa trị bằng cách nào khác. Y sĩ thời Ai Cập cổ đại là Imhotep (khoảng năm 2600 trước Công Nguyên) đã đưa ra phương pháp đắp thuốc vào vùng bị ung thư, rồi tạo một vết rạch tại đó. Vi khuẩn có thể xâm nhập qua da để gây nhiễm trùng, và việc này đôi khi sẽ chữa được ung thư. Phương pháp này khác thường, nhưng nó là niềm hi vọng cuối cùng của bệnh nhân và người y sĩ.³ Việc cố ý gây nhiễm trùng để điều trị ung thư tiếp tục được áp dụng cho đến thế kỷ XIX. Những vết mổ được cố tình để hở cho nhiễm trùng. Những vết loét mưng mủ được cố tình băng băng vải bị nhiễm khuẩn.⁴

Vào thập niên 1880, Fred Stein, một người Đức nhập cư tại New York, đã bị một khối u tăng trưởng nhanh trên cổ. Các bác sĩ khẳng định rằng đây là một ca bệnh vô vọng và khuyên ông nên chuẩn bị hậu sự. Họ nói rằng ông sẽ sớm chết đi dưới tay ung thư, hoàng đế của bách bệnh. Nhưng số phận đã không để điều ấy xảy ra. Stein mắc viêm quầng ở vùng mặt và khi đó kháng sinh vẫn

chưa được phát triển. Thật kinh ngạc, hệ miễn dịch được tăng cường của ông không chỉ đánh bại tình trạng nhiễm trùng mà còn tiêu diệt được cả khối u.

Bác sĩ phẫu thuật người Mỹ William Coley đã theo dõi Fred Stein vào năm 1891. Bị cuốn hút trước khả năng chống ung thư tự nhiên của cơ thể, Coley đã dành nhiều thập niên tiếp theo để tìm cách biến hệ miễn dịch trở thành một thứ vũ khí tiêu diệt ung thư.⁵ Ông đã phát triển nên thứ có thể được coi là nỗ lực đầu tiên trên thế giới nhằm tạo ra vắc-xin chống ung thư. Coley đã tiêm *Streptococcus pyogenes* cho bệnh nhân để gây viêm quầng và kích thích hệ miễn dịch. Ông hi vọng rằng phản ứng miễn dịch này sẽ có tác động đến khối u ác tính.⁶ Kết quả từ một phương pháp điều trị thô sơ như vậy đương nhiên không ổn định. Đã có một vài thành công lớn, nhưng chúng lại bị nhấn chìm bởi một số thất bại kinh hoàng. Việc cố ý gây ra tình trạng nhiễm trùng trong thời kỳ chưa có kháng sinh không phải là một chiến lược đúng đắn.

Nhưng Coley không nản chí. Vấn đề không nằm ở hiệu quả, mà là độc tính. Ông đã sửa lại công thức của mình bằng cách thêm một loại vi khuẩn khác (*Serratia marcescens*) và bất hoạt chúng bằng nhiệt trước khi tiêm cho bệnh nhân. Công thức này giờ đây được gọi là độc tố Coley, và về sau nó đã được sử dụng để điều trị cho hơn 1.000 bệnh nhân mắc những loại ung thư không thể phẫu thuật, bao gồm u hạch, u tủy, u biểu mô và ung thư hắc tố. Độc tố Coley được tiêm thẳng vào khối u hằng ngày, trong từ một đến hai tháng, rồi sau đó liều lượng được giảm dần.

Một vài kết quả thật đáng kinh ngạc. Hơn một nửa số ca sarcoma trước đây không thể phẫu thuật đã thuyên giảm hoàn toàn và bệnh nhân đã sống thêm được hơn năm năm. Thậm chí là

sau 20 năm, 21% số bệnh nhân không có dấu vết gì của ung thư. Ở thời đó, điều này thực sự kỳ diệu. Thú vị thay, phương pháp điều trị này đã được sử dụng cho cả trường hợp mắc ung thư nặng, vì hệ miễn dịch có thể tìm và tấn công ung thư ở bất cứ đâu trong cơ thể, ngay cả khi căn bệnh đã lan rộng.

Coley đã nhấn mạnh rằng việc gây ra cơn sốt là điều tối quan trọng để khiến ung thư thoái lui. Độc tố Coley được sử dụng lần cuối cùng ở Trung Quốc vào năm 1980, khi một bệnh nhân mắc ung thư gan giai đoạn cuối đã được điều trị trong suốt 34 tuần. Những triệu chứng của ông đã biến mất hoàn toàn. Sự ra đời của hóa trị với mô hình di truyền học của ung thư đã khiến độc tố Coley đi vào dĩ vãng, và trong nhiều thập niên sau đó, ý tưởng về liệu pháp miễn dịch đã bị gạt sang một bên.

HIỆU CHỈNH MIỄN DỊCH

Việc một số loại ung thư có thể tự thoái lui đã ngầm chỉ ra rằng những lực lượng bên trong cơ thể có khả năng phòng ngừa và tiêu diệt căn bệnh này. Vào năm 1909, nhà khoa học người Đức Paul Ehrlich đã đề xuất một học thuyết hoàn toàn mới về ung thư. Trái với quan niệm phổ biến rằng tế bào ung thư khá hiếm gặp, Ehrlich phỏng đoán rằng chúng tương đối phổ biến, nhưng bị ngăn không cho gây hại bởi cơ chế bảo vệ bên trong của vật chủ – giờ đây được gọi là hệ miễn dịch.⁷ Mặc dù khi đó không hề biết, nhưng ông đã mô tả về khái niệm “tuần tra miễn dịch”, trong đó hệ miễn dịch của người liên tục xác định và tiêu diệt những khối u đang tiến hóa.

Giả thuyết này tiếp tục được điều chỉnh vào năm 1970 bởi nhà miễn dịch học từng nhận giải Nobel là Ngài Frank Burnet,⁸

người đã đề xuất rằng những biến đổi về mặt di truyền học của khối u ác tính không hiếm gặp. Burnet cho rằng hệ miễn dịch sẽ loại bỏ những tế bào nguy hiểm này trong hoạt động tuần tra thường xuyên nhằm giữ cho cơ thể hoạt động tốt. Burnet đã viết rằng một “sự tích tụ nhỏ của những tế bào khối u có thể xuất hiện và... kích thích một phản ứng miễn dịch hiệu quả, khiến khối u thoái lui và không để lại dấu vết lâm sàng nào về sự tồn tại của nó”.⁹ Tế bào ung thư liên tục phát triển, nhưng chúng sẽ bị quét sạch bởi những cơ chế miễn dịch bẩm sinh của chúng ta. Khái niệm ban đầu về tuần tra miễn dịch này đã được mở rộng thêm, và giờ đây nó có tên là hiệu chỉnh miễn dịch, bao gồm ba giai đoạn: loại bỏ (tuần tra miễn dịch), cân bằng, và trốn thoát.

Loại bỏ

Xã hội thường xuyên sử dụng những lực lượng đặc biệt, chẳng hạn như cảnh sát và cơ quan phòng chống ma túy, để truy lùng và tiêu diệt những thành phần gây rối. Tương tự, hệ miễn dịch của người cũng sử dụng những tế bào đặc biệt để thường xuyên tuần tra toàn bộ cơ thể, tìm kiếm các thành phần gây rối như virus, vi khuẩn và cả tế bào ung thư. Khi tìm được những tế bào bị tổn thương có khả năng trở thành ung thư, nó sẽ tiêu diệt chúng một cách kiên quyết. Việc này sẽ nhanh chóng loại bỏ hiểm họa ung thư trước khi nó có thể lan rộng.

Theo ước tính, mọi tế bào trong cơ thể sẽ trải qua hơn 20.000 sự kiện gây tổn thương ADN mỗi ngày.¹⁰ Mỗi ngày! Tổn thương tế bào mạn tính không gây tử vong không phải là một điều hiếm gặp; nó là một sự kiện xảy ra hằng ngày. Nguyên nhân gây tổn thương bao gồm khói thuốc, ô nhiễm không khí, virus, vi khuẩn và bức xạ. May mắn thay, tế bào của chúng ta đã tiến hóa được

những lộ trình sửa chữa ADN mạnh mẽ, nhưng nếu cán cân bị nghiêng về phía tổn thương tế bào, những cơ chế sửa chữa này có thể sẽ không kịp ứng phó. Mọi tế bào bị tổn thương đều có khả năng trở thành ung thư. Đến một mức độ tổn thương nhất định, các tế bào này nên được loại bỏ thông qua sự chết rụng tế bào hoặc bị hệ miễn dịch tiêu diệt.

Bất kỳ sự suy yếu nào của hệ miễn dịch, chẳng hạn như khi bị nhiễm HIV hoặc dùng thuốc, cũng khiến cho tế bào dễ trở thành ung thư hơn. Hệ miễn dịch cũng suy yếu do lão hóa, và điều này có thể giải thích được tại sao nguy cơ mắc ung thư lại tăng đáng kể theo tuổi tác. Nếu hệ miễn dịch không đủ mạnh để tiêu diệt hoàn toàn tế bào ung thư, chúng ta sẽ chuyển từ giai đoạn loại bỏ ung thư sang giai đoạn cân bằng.

Cân bằng

Vào năm 2004, một người đàn ông 60 tuổi bị xơ phổi đã phải trải qua một ca cấy ghép phổi và được tiêm thuốc ức chế miễn dịch liều cao theo tiêu chuẩn nhằm phòng ngừa tình trạng thải ghép. Một năm sau, ông bị khó thở và ho. Một khối u nhỏ ở bên phổi phải của ông đã được xác định là ung thư hắc tố di căn, một vài hạch bạch huyết khác cũng trong tình trạng tương tự.

Ung thư! Người đàn ông này đã chưa từng mắc ung thư hắc tố, vậy tại sao nó lại lan đến phổi của ông? Việc khám xét kỹ càng da của bệnh nhân này không cho thấy bất cứ dấu vết nào của ung thư hắc tố. Ngày càng lo lắng, đội ngũ y tế đã tìm hiểu thêm thông tin về tiền sử bệnh của người hiến phổi.

Người hiến tạng là một phụ nữ 51 tuổi tử vong do chấn thương. Tiền sử bệnh của bà không có gì đáng kể, nhưng sau khi

tìm hiểu thêm, một vấn đề duy nhất đã được phát hiện. Năm 21 tuổi, người phụ nữ này đã được phẫu thuật để loại bỏ ung thư hắc tố. Sau đó bà không cần điều trị thêm và chưa từng bị tái phát. Ung thư dường như đã được chữa khỏi từ nhiều năm trước, và điều này cũng không thể khiến bà bị loại khỏi danh sách hiến tạng, ngay cả khi đội ngũ ghép tạng đã biết về nó. Tại thời điểm lấy tạng, hai lá phổi của bà có vẻ hoàn toàn bình thường và khỏe mạnh.

Xét nghiệm ADN sau đó đã xác nhận rằng ung thư hắc tố của người được ghép tạng quả thực xuất phát từ phổi của người hiến. Trong trường hợp này, một tế bào nhỏ bé có khả năng gây ung thư đã sống im lìm trong phổi của người hiến tạng và không gây dấu hiệu lâm sàng của bệnh. Ung thư chỉ đơn giản là không hoạt động, bị kiểm chế trong 30 năm bởi hệ miễn dịch của người phụ nữ kia. Những tế bào ung thư đã tránh được việc bị xóa sổ bởi hệ miễn dịch của người phụ nữ, nhưng chúng không đủ mạnh để lan rộng thêm. Tình trạng cân bằng này không hề dễ chịu. Khi phổi của bà được ghép vào một người có hệ miễn dịch bị ức chế, sự cân bằng mong manh giữa ung thư và hệ miễn dịch đã nghiêng hẳn về phía ung thư.¹¹ Trong vòng bảy tháng sau khi được chẩn đoán, người đàn ông này đã tử vong do ung thư hắc tố di căn.

Trong giai đoạn cân bằng của hiệu chỉnh miễn dịch, những nhóm tế bào ung thư vẫn tồn tại nhưng không thể sinh sôi do bị hệ miễn dịch ức chế. Ung thư tiềm ẩn có thể nằm yên trong nhiều năm hay nhiều thập niên. Những nỗ lực tăng trưởng của ung thư sẽ cân bằng với nỗ lực khống chế của hệ miễn dịch. Hai chiều hướng thúc đẩy và ức chế ung thư đã cân bằng với nhau.

Tẩu thoát

Theo tuổi tác, hệ miễn dịch thường suy yếu và đôi khi không thể khống chế ung thư nữa. Trong cuộc đấu tranh giữa ung thư, một loài xâm lấn, và hệ miễn dịch, ưu thế sẽ nghiêng về ung thư. Nó sẽ thoát khỏi sự ức chế của hệ miễn dịch.

Khi không được điều trị, ung thư sẽ tiếp tục tăng trưởng rồi di căn. Tại thời điểm này, việc tăng cường hệ miễn dịch có thể khiến cán cân nghiêng về phía chúng ta. Đây là triển vọng cho một mặt trận mới trong chuyên ngành ung thư: liệu pháp miễn dịch.

LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH

Thời điểm ban đầu

Vào năm 1929, những bác sĩ tại John Hopkins đã nhận thấy rằng bệnh nhân lao dường như được bảo vệ trước ung thư. Bệnh lao làm giảm nguy cơ mắc ung thư tới gần 60%!¹² Lao là bệnh lưu hành ở nhiều nơi trên thế giới, và tác nhân gây bệnh là một loại vi khuẩn phát triển chậm có tên là *Mycobacterium tuberculosis*. Nó có khả năng kháng lại phần lớn các loại kháng sinh và thậm chí cho đến ngày nay, việc điều trị vẫn xoay quanh isoniazid, một loại thuốc được phát hiện lần đầu vào năm 1912. Sự lan rộng và bản chất khó chữa lành của bệnh lao đã dẫn đến việc thành lập của nhiều nhà điều dưỡng vào thế kỷ XIX, nơi bệnh nhân được cách ly. Do thiếu đi phương pháp điều trị hiệu quả nên người ta đã dành sự quan tâm lớn đến việc phát triển vắc-xin Bacillus Calmette–Guérin (BCG) vào năm 1921, sử dụng *Mycobacterium bovis* – một loại vi khuẩn rất gần gũi với mầm bệnh lao.

Những nghiên cứu trên động vật trong thập niên 1950 gợi ý rằng vắc-xin BCG cũng có tác dụng phòng chống ung thư. Đến

năm 1976, nghiên cứu đã chứng minh rằng nó có thể điều trị hiệu quả ung thư bàng quang chưa xâm lấn cơ ở người.¹³ Vào năm 1990, phương pháp tiêm BCG thẳng vào bàng quang bằng ống soi bàng quang đã được FDA phê duyệt để điều trị ung thư tại bộ phận này.

Có tới 71% bệnh nhân mắc ung thư bàng quang giai đoạn đầu có đáp ứng với liệu pháp BCG¹⁴ – phương pháp điều trị ung thư bàng quang hàng đầu hiện nay. Chúng ta vẫn chưa biết tại sao loại vắc-xin lao này lại có hiệu quả với ung thư bàng quang chưa xâm lấn cơ. Tất cả những gì chúng ta biết là nó có tác dụng. BCG kích thích hệ miễn dịch một cách mạnh mẽ,¹⁵ và điều này bằng cách nào đó cũng cải thiện khả năng nhận dạng và tiêu diệt tế bào ung thư.

Vào năm 1992, liệu pháp miễn dịch ung thư đã có được sự quan tâm ngăn ngừa khi phương pháp điều trị interleukin-2 (IL-2) được phát triển. IL-2 khiến cho tế bào T, một thành phần của hệ miễn dịch, hoạt động mạnh mẽ, các tế bào ung thư đã bị tiêu diệt dưới sự tấn công của chúng. Nhưng do kích hoạt hệ miễn dịch một cách tổng quát, không có mục tiêu cụ thể, IL-2 cũng gây ra nhiều tác dụng phụ như sốt, ớn lạnh, buồn nôn và tiêu chảy. Cuối cùng, phương pháp IL-2 được xem là chỉ có hiệu quả với khoảng 6% bệnh nhân ung thư hắc tố, nhưng khoảng 2% bệnh nhân đã tử vong do tác dụng phụ của nó.¹⁶ May mắn thay, liệu pháp miễn dịch ung thư đã tiến xa hơn nhiều so với những bước ban đầu.

Liệu pháp miễn dịch hiện tại

Người từng nhận giải Nobel, bác sĩ James Allison đã cầm thù căn bệnh ung thư sau khi mất đi người mẹ vì ung thư hạch bạch

huyết, mất người chú vì ung thư phổi và mất anh trai vì ung thư tuyến tiền liệt. Vào năm 1978, ông đã bắt đầu nghiên cứu cách các tế bào T tấn công khối u, trở thành người tiên phong trong lĩnh vực miễn dịch ung thư từ lâu trước khi nó được coi là một lĩnh vực uy tín.

Hệ miễn dịch của người bao gồm nhiều loại tế bào. Tế bào T là những sát thủ chuyên nghiệp, có sức tấn công mạnh mẽ, được tạo ra để tiêu diệt mầm bệnh. Do đó, cơ thể thường kiểm soát chặt chẽ thứ vũ khí chết chóc này. Các tế bào T phải tiêu diệt tế bào bị bệnh hay nhiễm trùng nhưng vẫn phải chữa lại tế bào bình thường. Nếu không được kiểm soát, tế bào T có thể tàn phá cơ thể. Những bệnh tự miễn, chẳng hạn như lupus ban đỏ toàn thân và viêm khớp dạng thấp, có nguyên nhân do hệ miễn dịch phản ứng quá mức. Mục tiêu của chúng là giết chết tất cả những kẻ xâm lược, nhưng tránh giết nhầm đồng đội. Để đạt được điều này, hệ miễn dịch phải phân định chính xác giữa các mô “thuộc bản thân” và “không thuộc bản thân”. Giống tên lửa hạt nhân, hệ miễn dịch khỏe mạnh phải có sức tấn công mạnh mẽ, nhưng phải được kiểm soát chặt chẽ. Để đạt được điều này, cơ thể sử dụng cả cách thức kiểm soát dương tính lẫn âm tính.

Để phóng tên lửa hạt nhân, hai chiếc chìa khóa phải được kích hoạt đồng thời để giảm thiểu khả năng phóng nhầm. Đó là cơ chế kiểm soát dương tính đối với việc kích hoạt, và để gia cố thêm khả năng bảo vệ, chúng ta còn có một cơ chế kiểm soát âm tính – “công tắc ngắt” để lập tức hủy lệnh phóng tên lửa trong trường hợp khẩn cấp. Công tắc ngắt này đã xuất hiện nhiều lần trong những phim hành động Hollywood, trong đó người anh hùng hủy kích hoạt quả tên lửa khi chỉ một giây nữa, một thành phố đông dân sẽ bị quét sạch. Tế bào T ở người hoạt động theo cách tương

tự. Hai thụ thể phải được kích hoạt đồng thời để khởi động tế bào T. Tế bào T phải phát hiện được cả kháng nguyên của khối u lẫn công tắc thứ hai – thụ thể đồng kích thích CD28.

Tại thời điểm diễn ra nghiên cứu của Allison, chưa từng ai nghĩ đến sự tồn tại của một lớp bảo vệ khác: cơ chế kiểm soát âm tính. Vào thập niên 1990, Allison đang nghiên cứu một thụ thể mới có tên là protein số 4 có liên quan đến tế bào T độc sát tế bào (T-lymphocyte-associated protein #4 – CTLA-4), thứ mà hầu hết các nhà nghiên cứu đều cho là một tác nhân kích hoạt tế bào T. Sự đột phá của Allison nằm ở chỗ ông nhận ra rằng CTLA-4 không phải là công tắc kích hoạt mà là công tắc ngắt. Khả năng này chưa từng được nghĩ đến.¹⁷

Nếu cả hai tín hiệu đều hiện diện, tế bào T sẽ khởi động chế độ tấn công và bắt đầu tiêu diệt kẻ thù, nhất là tế bào ung thư. Công tắc ngắt CTLA-4 hoạt động như một trạm kiểm soát đối với tế bào T. Nó là thứ đưa ra quyết định sau cùng. Nếu CTLA-4 không tham gia, tế bào T sẽ khởi động cuộc tấn công hạt nhân của chúng. Nếu công tắc ngắt được kích hoạt, cuộc tấn công miễn dịch sẽ kết thúc. Tế bào ung thư lẩn tránh tế bào T này bằng cách bắt chước thứ công tắc ngắt này.

Vì vậy, nếu vô hiệu hóa được công tắc ngắt này, chúng ta có thể giải phóng tế bào T, để mở ra một cuộc công kích toàn lực vào tế bào ung thư. Đến năm 1996, Allison đã tạo ra một kháng thể đơn dòng có khả năng chặn CTLA-4, và nó trở thành chất ức chế trạm kiểm soát đầu tiên trên thế giới.¹⁸ Ở một trong những thử nghiệm đầu tiên trên động vật, ông đã sử dụng thứ thuốc này và ngạc nhiên khi thấy khối u hoàn toàn tan biến. Khối u trên những con chuột không được tiêm kháng thể vẫn tiếp tục tăng trưởng.

Allison nhớ lại rằng: “Nó là một thí nghiệm ‘hoàn hảo’, 100% sống hoặc 100% chết.”

Kháng thể này về sau có tên là ipilimumab, và nó đã được FDA cấp phép vào năm 2011 để điều trị ung thư hắc tố di căn. Nó là loại thuốc đầu tiên cải thiện được khả năng sống sót tổng thể của ung thư hắc tố giai đoạn nặng và đem lại bằng chứng cho khái niệm liệu pháp miễn dịch ung thư. Hơn 20% số bệnh nhân bị u hắc tố di căn được tiêm ipilimumab vẫn còn sống sau 10 năm.¹⁹ Kết quả này thậm chí còn tuyệt vời hơn nếu bạn xét đến việc ipilimumab chỉ được sử dụng trong ba tháng. Phản ứng bền vững này gần như không được biết đến trong ngành ung thư học do khả năng tiến hóa của ung thư.

Nhưng CTLA-4 không phải là công tắc ngắt tế bào T duy nhất của hệ miễn dịch người. Vào năm 1992, khi đang làm việc độc lập ở Đại học Kyoto, Nhật Bản, bác sĩ Tasuku Honjo đã khám phá ra một công tắc ngắt tế bào T khác có tên là protein 1 liên quan đến sự chết rụng tế bào (programmed cell death protein 1 – PD-1). Những tế bào khỏe mạnh bình thường biểu hiện PD-1 trên bề mặt để bảo vệ bản thân khỏi sự tấn công của hệ miễn dịch. Ví dụ, tế bào thai nhi được bao phủ PD-1, bảo vệ chúng khỏi tế bào miễn dịch của người mẹ.

Tế bào ung thư sử dụng mảnh lối tương tự, sản sinh một số lượng lớn PD-1, nguy trang thành tế bào bình thường để phòng vệ trước hệ miễn dịch – “sói đội lốt cừu”, một thủ đoạn sinh tồn kinh điển. Một kháng thể có khả năng chặn PD-1 sẽ vô hiệu công tắc ngắt này, cho phép tế bào T nhắm vào những tế bào ung thư đã bị lật mặt. Đến năm 2012, nhóm chất ức chế trạm kiểm soát thứ hai, nhắm đến PD-1 đã cho thấy hiệu quả của nó

với bệnh ung thư ở người và được FDA cấp phép sử dụng vào năm 2014. Nhóm thuốc này có hiệu quả với nhiều loại ung thư, bao gồm ung thư hắc tố, ung thư phổi và ung thư thận. Honjo và Allison đã cùng nhận giải Nobel năm 2018 trong lĩnh vực Sinh lý học/Y học vì đã “thiết lập nên một nguyên lý hoàn toàn mới cho việc điều trị ung thư.”²⁰ Việc kết hợp các kháng thể chặn PD-1 và chặn CTLA-4 có thể đem lại một phương pháp điều trị còn hiệu quả hơn nữa.²¹

Một liệu pháp miễn dịch đầy triển vọng khác là công nghệ truyền tế bào T. Ở phương pháp điều trị này, tế bào T của một bệnh nhân được lấy và nuôi cấy trong phòng thí nghiệm. Một hệ thống nhắm vào ung thư gọi là thụ thể kháng nguyên chimera sẽ được gắn vào tế bào T (chimeric antigen receptor T cells – CAR-T), rồi sau đó được chuyển lại vào cơ thể bệnh nhân. Những tế bào T có sức tấn công mạnh và đã được kích hoạt này sẽ nhắm vào một khối u cụ thể, giống như một quả tên lửa dẫn đường có độ chính xác cao. Hai phương pháp điều trị CAR-T đầu tiên đã được FDA cấp phép sử dụng vào năm 2017: Chúng là tisagenlecleucel, dành cho việc điều trị ung thư máu²² và axicabtagene ciloleucel, dành cho việc điều trị ung thư hạch. CAR-T giống với một nền tảng vận chuyển hơn là một loại thuốc, bởi vì những kháng nguyên chimera mới có thể được gắn vào tế bào T của bệnh nhân. Về lý thuyết, CAR-T có thể đem lại cơ hội nhắm đến bất kỳ loại ung thư nào.

Bản thân liệu pháp miễn dịch có một vài ưu thế so với những phương pháp điều trị thông thường. Đầu tiên, ung thư luôn ở trong trạng thái tiến hóa cơ động theo môi trường của nó. Mỗi loại thuốc thường chỉ tấn công một mục tiêu bất động và không có khả năng thay đổi. Vì vậy, ung thư dễ dàng thích ứng với thuốc

để phát triển khả năng đề kháng và khiến cho các phương pháp điều trị này trở nên vô hiệu theo thời gian. Hệ miễn dịch được tăng cường là một hệ thống động có khả năng tốt hơn trong việc bắt kịp tốc độ biến đổi của ung thư. Hệ miễn dịch có thể điều chỉnh và tiến hóa cùng với ung thư.

Thứ hai, hệ miễn dịch có bộ nhớ, vậy nên nó có thể phòng ngừa sự tái phát. Khi chúng ta được tiêm phòng sởi lúc còn nhỏ, hệ miễn dịch của chúng ta sẽ ghi nhớ loại virus này và có khả năng phòng vệ trọn đời. Tương tự, hệ miễn dịch được tăng cường cho phép một số bệnh nhân mắc ung thư hắc tố gia tăng khả năng sống sót nhờ hiệu ứng ghi nhớ này.

Thứ ba, liệu pháp miễn dịch có ít tác dụng phụ hơn các phương pháp hóa trị thông thường bởi vì nó là một phương pháp điều trị trúng đích. Hóa trị là một phương pháp độc hại, được tạo ra để tiêu diệt tế bào ung thư nhanh hơn một chút so với tiêu diệt các tế bào bình thường. Liệu pháp miễn dịch về bản chất không độc hại, ngoại trừ với những tế bào được xác định là không thuộc về cơ thể.

Thứ tư, liệu pháp miễn dịch là một phương pháp điều trị toàn thân, một điều rất quan trọng, bởi vì ung thư là bệnh toàn thân. Tình trạng di căn xảy ra sớm trong tiến trình bệnh, vậy nên một liệu pháp toàn thân có thể điều trị sự vi di căn *tiềm tàng* ở khắp cơ thể. Hệ miễn dịch có thể khóa mục tiêu và kết liễu tế bào ung thư mà không cần phải nhắm đích một cách thủ công giống như các phương pháp cục bộ như phẫu thuật và xạ trị. Bản chất tác động lên toàn thân cũng đồng nghĩa rằng liệu pháp miễn dịch có thể có hiệu quả ngay cả khi bệnh đã ở giai đoạn cuối của tiến

trình bệnh, sau khi ung thư đã di căn. Ngay từ thời kỳ liệu pháp miễn dịch mới hình thành, Coley đã quan sát được rằng tác động toàn thân này có thể mang lại lợi cho những bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối.

Mặc dù vậy, chi phí không phải là ưu điểm của liệu pháp miễn dịch. Với mức giá cao chót vót, nhiều nhà cung cấp dịch vụ y tế đã thắc mắc về tính khả thi của việc sử dụng loại thuốc tiên tiến này. Trong hệ thống chăm sóc sức khỏe thanh toán đơn (đơn vị công lập phụ trách chi phí chăm sóc sức khỏe thiết yếu), chi phí cho việc cứu sống một vài sinh mạng phải được cân bằng với nhiều yếu tố khác – chẳng hạn như bổ sung giường bệnh, dịch vụ điều dưỡng hay dịch vụ chăm sóc tại nhà. Đây không phải là một câu hỏi dễ trả lời và nằm ngoài phạm vi cuốn sách này, tuy nhiên nó sẽ sớm trở thành mối bận tâm hàng đầu trong những cuộc thảo luận về y tế.

HIỆU ỨNG XA MỤC TIÊU

Vào năm 2008, một người phụ nữ 33 tuổi từng điều trị ung thư hắc tố bằng phẫu thuật đã được chụp PET và phát hiện ra một khối u phổi nhỏ đường kính 2 cm. Ung thư đã quay trở lại. Một phần phổi đã được loại bỏ, rồi người phụ nữ này được bắt đầu hóa trị và điều trị duy trì bằng liệu pháp miễn dịch với ipilimumab. Điều này đã khiến ung thư hắc tố thuyên giảm, nhưng chỉ là tạm thời. Đến năm 2010, những tổn thương di căn mới đã được ghi nhận ở lá lách, ngực và màng phổi. Một tổn thương gây đau ở gần cột sống đã được xử lý bằng xạ trị phân liều. Đúng như mong đợi, khối u di căn ở cột sống đã teo lại, nhưng điều đáng chú ý là các khối u di căn ở lá lách và phổi cũng thu nhỏ, mặc dù chúng nằm ngoài phạm vi xạ trị.²³ Tại sao một phương pháp cục bộ (xạ trị) lại

tạo ra đáp ứng toàn thân đối với tình trạng ung thư xâm lấn rộng khắp của người phụ nữ này?

Nghiên cứu về ca bệnh này, được công bố vào năm 2012 trên tờ *New England Journal of Medicine*, đã khám phá lại một hiện tượng có tên là “hiệu ứng xa mục tiêu” (abscopal effect), vốn được quan sát lần đầu vào năm 1973. Từ *abscopal*²⁴ bắt nguồn từ tiền tố Latin *ab-*, nghĩa là “ở xa”, và *-scopus*,²⁵ nghĩa là “mục tiêu”. Hiệu ứng này sẽ gây tác động tới cả những nơi nằm xa mục tiêu ban đầu của nó. Xạ trị tiêu diệt mô ung thư hay bất kỳ mô nào nằm trong phạm vi của nó. Đôi lúc, theo một cách bất ngờ, những tổn thương di căn không được chiếu xạ, nằm cách xa vùng được điều trị sẽ thoái lui.²⁵

Xạ trị thường chỉ tác động đến những tế bào trong vùng được chiếu xạ. Nhưng trong một số ít trường hợp, các tế bào ung thư nằm ngoài hay thậm chí là ở cách xa vùng tác động cũng đáp ứng với việc điều trị. Kết quả này hiếm gặp trong lịch sử – ít nhất là cho đến thời kỳ của liệu pháp miễn dịch. Những tài liệu y học từ năm 1969 đến 2018 đã ghi nhận 94 trường hợp có hiệu ứng xa mục tiêu, và đáng chú ý là một nửa số trường hợp này xảy ra trong sáu năm cuối của giai đoạn, vào thời kỳ của liệu pháp miễn dịch hiện đại.²⁶ Khi được kết hợp với liệu pháp miễn dịch, xạ trị có thể tạo ra một đáp ứng chống ung thư toàn thân hiệu quả, vượt xa lợi ích dự kiến khi sử dụng riêng từng phương pháp điều trị. Một nghiên cứu gần đây đã phát hiện ra hiệu ứng xa mục tiêu xảy ra ở 27% số bệnh nhân có khối u rắn di căn, được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch và xạ trị.²⁷ Sự phổ biến của liệu pháp miễn dịch đã biến hiệu ứng xa mục tiêu từ một hiện tượng không điển hình thành một hiện tượng có thể giúp ích cho hơn một phần tư tổng số bệnh nhân ung thư.

Mặc dù hiện tượng này thoát nhìn có vẻ kỳ lạ, nhưng mô hình ung thư dựa trên tiến hóa có thể giúp chúng ta hiểu được tại sao hiệu ứng xa mục tiêu lại xảy ra. Xạ trị làm tổn thương ADN của tế bào và gây hoại tử. Sự chết tế bào không được kiểm soát này sẽ khiến cho những bộ phận của tế bào bắn ra xung quanh như khi trứng sống rơi xuống đất. ADN vốn luôn nằm trong nhân tế bào sẽ đột nhiên bị lộ ra, và tình trạng viêm nặng này sẽ thu hút tế bào miễn dịch đến dọn dẹp mớ lộn xộn. Ngoài ra, hệ miễn dịch cũng sẵn sàng tìm diệt những tế bào tương tự.

Tuy nhiên, các tế bào ung thư được bảo vệ bởi chúng tự che phủ bản thân bằng PD-1 và CTLA-4; đồng thời, chúng cũng không kích thích một phản ứng miễn dịch đủ mạnh. Khi bệnh nhân được sử dụng cả xạ trị và liệu pháp miễn dịch, hệ miễn dịch không chỉ được kích hoạt mà còn sẵn sàng tiêu diệt những tế bào ung thư nay đã hiện nguyên hình. Sự kết hợp này dẫn đến hiệu ứng xa mục tiêu. Tổn thương tế bào cục bộ do xạ trị hoạt động như một loại vắc-xin, hướng hệ miễn dịch nhắm đến mục tiêu ADN, cũng giống như một quả tên lửa dẫn đường. Nhưng điểm quan trọng lại nằm ở liều lượng phù hợp của phác đồ.

Thông thường, các ADN bị bộc lộ sẽ được dọn dẹp bởi một loại enzyme tế bào có tên là TREX1. Loại enzyme này, với cái tên được đặt theo khủng long *Tyrannosaurus rex*,²⁸ sẽ ngẫu nhiên các ADN vương vãi nhằm ngăn chặn những rắc rối có thể xảy ra. Bức xạ liều cao sẽ kích hoạt TREX1, đến lượt mình, loại enzyme này sẽ tiêu diệt các ADN vương vãi, ngăn chặn sự kích hoạt hệ miễn dịch và giảm thiểu hiệu ứng xa mục tiêu.²⁸ Bức xạ liều thấp, dần trải theo thời gian (xạ trị phân liều) ở mức đủ để tránh kích hoạt TREX1, có thể sẽ hiệu quả hơn trong việc tạo ra hiệu ứng xa mục tiêu.²⁹

Vào năm 2019, thử nghiệm bệnh chứng quy mô nhỏ đầu tiên về hiệu ứng xa mục tiêu trên người đã được công bố.³⁰ Toàn bộ bệnh nhân đều được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch và một số người được phân bổ ngẫu nhiên để sử dụng xạ trị hoặc không. Những bệnh nhân được xạ trị có tỉ lệ đáp ứng khách quan gấp đôi và trung bình khả năng sống sót tổng thể tăng hơn gấp đôi, từ 7,6 tháng lên 15,9 tháng. Do số lượng người tham gia nhỏ nên những kết quả này không có ý nghĩa về mặt thống kê, tuy nhiên chúng vẫn mang tính khuyến khích.

Sự khác biệt giữa một vận động viên trung bình và một vận động viên huyền thoại là khả năng khiến những người xung quanh trở nên tốt hơn. Liệu pháp miễn dịch đại diện cho tương lai của chuyên ngành ung thư, không chỉ bởi nó có hiệu quả, mà còn bởi nó khiến cho những phương pháp điều trị cũ trở nên tốt hơn.

LIỆU PHÁP THÍCH ỨNG

Vấn đề lớn nhất đối với các phương pháp điều trị ung thư thông thường không phải là việc chúng không tiêu diệt các tế bào ung thư; chúng làm điều đó rất ổn. Vấn đề là ung thư có khả năng phát triển đề kháng. Những phương pháp hóa trị, xạ trị và điều trị nội tiết đều tiêu diệt tế bào ung thư, nhưng chúng cũng tạo ra một áp lực chọn lọc tự nhiên có lợi cho sự đề kháng. Chúng vốn là những con dao hai lưỡi, vừa có khả năng chữa bệnh, vừa có khả năng gây chết người. Mô hình ung thư dựa trên tiến hóa đã đề ra một câu hỏi quan trọng: Liệu việc xóa sổ ung thư có cần thiết không, hay chỉ kiểm soát ung thư là đủ?

Vào năm 1989, nhà nghiên cứu ung thư Robert Gatenby đã bị thu hút bởi ý tưởng về sự tiến hóa của khối u. Ông lý luận

rằng tế bào ung thư hẳn phải cạnh tranh vì tài nguyên. Những mô hình toán học được sử dụng từ thập niên 1920 đã mô tả cách dân số phát triển dưới những điều kiện khắc nghiệt. Ví dụ, phương trình Lotka-Volterra đã mô tả sự phát triển của quần thể thỏ tuyết và quần thể linh miêu ăn thịt chúng. Gatenby không áp dụng các phương trình này cho quần thể loài thỏ mà cho tế bào ung thư,³¹ đi tiên phong trong lĩnh vực toán học ung thư.

Vấn đề quần thể một loài xâm lấn bao hàm sự lan truyền, sinh sôi, di cư và tiến hóa, đúng như những hành vi của ung thư. Ví dụ, một loài sâu hại vụ mùa sẽ tăng trưởng nhanh chóng khi chúng có thể dễ dàng kiếm được thức ăn. Thuốc trừ sâu tiêu diệt những loài gây hại, nhưng chắc chắn sự đề kháng sẽ hình thành ngay cả với những loại thuốc trừ sâu mạnh nhất (ví dụ như loại thuốc DDT nguy hại). Tế bào ung thư cũng hình thành sự đề kháng trước các loại thuốc hóa trị mạnh nhất. Việc xóa sổ một đàn sâu hại đã lan rộng hiếm khi thành công, bởi vì thuốc trừ sâu đóng vai trò áp lực chọn lọc tự nhiên, hướng đến sự kháng thuốc. Những con sâu hại có khả năng đề kháng sẽ ít bị cạnh tranh hơn và nhờ vậy phát triển mạnh.

Giả sử bạn phun thuốc trừ sâu vào một tỉ con châu chấu để làm giảm 99,9% số lượng của chúng, tức là chỉ còn lại một triệu con. Một triệu con châu chấu còn lại này giờ đây không còn bị cạnh tranh thức ăn, và số lượng của chúng bắt đầu tăng theo cấp số nhân. Cuối cùng, bạn sẽ có một tỉ con châu chấu kháng thuốc trừ sâu. Tế bào ung thư cũng tương tự. Bạn có thể giết chết 99,9% tế bào ung thư bằng hóa trị, tuy nhiên những tế bào còn lại ít bị cạnh tranh nên sẽ có nhiều tài nguyên để phát triển mạnh. Thêm vào đó, những tế bào ung thư mới sẽ có khả năng kháng lại sự điều trị.

Phương châm của hóa trị thông thường là sử dụng liều lượng tối đa có thể dung nạp (maximally tolerated dosage – MTD) – tức là liều lớn nhất có thể mà không khiến cho bệnh nhân tử vong. Khi Gatenby tạo ra mô hình toán học cho chiến lược này, sự đề kháng gần như sẽ luôn hình thành, sau cùng dẫn đến thất bại trong việc điều trị.³²

Vào năm 2014, Gatenby đã dựa trên mô hình toán học của ông để thử nghiệm một chiến lược mới, đầy triển vọng, có tên là liệu pháp thích ứng. Ông lý luận rằng nếu chiến lược “xóa sổ” không hiệu quả với ung thư di căn, vậy chiến lược “khống chế” có lẽ sẽ cho thấy tác dụng. Thay vì đánh bom rải thảm bằng MTD, ông cấp thuốc hóa trị một cách có chọn lọc, dựa theo mức độ hoạt động của ung thư, tìm cách kiểm soát thay vì xóa sổ ung thư. Nghiên cứu sơ bộ của ông đã đưa ra những kết quả thật đáng kinh ngạc. Liệu pháp thích nghi – tức là sử dụng thuốc hóa trị đắt đỏ với liều lượng chưa đến một nửa so với thông thường – đã cải thiện khả năng sống sót tới 64%.³³

Những chủng ung thư có sức đề kháng phải sử dụng nhiều tài nguyên hơn cho việc duy trì khả năng này. Khi thuốc không tạo ra áp lực chọn lọc tự nhiên, các chủng kháng thuốc sẽ bị bất lợi vì phải sử dụng nguồn tài nguyên quý giá để duy trì khả năng kháng thuốc tương đối vô dụng. Mặc dù kết quả nghiên cứu mới dừng ở mức sơ bộ, nhưng chúng đã làm nổi bật những loại hình nghiên cứu tân tiến có thể được thực hiện bằng cách sử dụng mô hình ung thư mới. Có lẽ trong một số trường hợp, tốt hơn hết là chúng ta nên kiểm soát, thay vì xóa sổ ung thư. Đôi khi bạn sẽ ghi nhiều điểm hơn trong một trận bóng rổ bằng cách thực hiện những cú lên rổ dễ dàng, thay vì luôn tìm cách úp rổ.

KẾT LUẬN

Liệu pháp miễn dịch, hiệu ứng xa mục tiêu và liệu pháp thích ứng là ví dụ cho những chiến lược mới về ung thư, được phát hiện nhờ mô hình ung thư dựa trên tiến hóa. Liệu pháp miễn dịch được thực hiện bằng một công nghệ mang tính cách mạng; và tương lai của chúng ta có vẻ tươi sáng, tuy nhiên nó vẫn chưa đến. Bất kể số lượng thuốc được FDA cấp phép từ năm 2002 đến 2014, khả năng sống sót tổng thể đối với những khối u rắn mới chỉ được cải thiện 2,1 tháng.³⁴ Mặc dù vậy, lần đầu tiên trong nhiều thập niên, chúng ta có lý do để lạc quan.

Việc áp dụng bài học của tiến hóa sinh học vào sự hiểu biết về ung thư sẽ đem lại niềm hi vọng mới cho tương lai của việc trị liệu. Liệu chúng ta có thể lật ngược tình thế trước ung thư hay không? Chỉ thời gian mới có thể trả lời, tuy nhiên sự hiểu biết mới về kẻ thù cổ xưa của chúng ta hứa hẹn sẽ mang đến một tia sáng ở cuối đường hầm tối tăm này.

LỜI BẠT

Ung thư vẫn luôn là điều bí ẩn nhất của y học. Y học từ lâu đã làm sáng tỏ nguyên nhân của nhiều loại bệnh. Nhiễm trùng do vi khuẩn, virus và nấm gây ra. Tắc nghẽn động mạch dẫn đến bệnh tim, đột quỵ và bệnh động mạch ngoại biên.

Xơ nang là một bệnh di truyền. Bệnh gout là do thừa axit uric. Trong số những căn bệnh phổ biến, ung thư lại hoàn toàn khác biệt. Nguyên nhân gây ung thư là gì? Tại sao ung thư tồn tại? Ung thư *là* loại bệnh gì?”

Chúng ta đã đi qua ba mô hình lớn trong quá trình tìm hiểu về ung thư. Mô hình ung thư 1.0 coi ung thư là bệnh của sự tăng trưởng quá mức. Mô hình ung thư 2.0 coi ung thư là bệnh của các đột biến gen ngẫu nhiên gây tăng trưởng quá mức. Cả hai mô hình trên đều làm tăng sự hiểu biết của chúng ta về ung thư, nhưng chúng vẫn có thiếu sót. Bằng cách theo đuổi bí ẩn về sự hình thành ung thư, đi qua thời điểm khởi đầu của nhân loại, về đến tận khi sự sống đa bào mới manh nha, mô hình ung thư 3.0 đã phát hiện ra những hiểu biết mới sâu sắc về kẻ thù đáng quan tâm này.

Hạt giống ung thư nằm trong mọi tế bào của mọi sự sống đa bào. Ung thư là một hiện tượng lại giống, một sự quay trở lại với quy tắc cũ, vốn được hình thành khi một tế bào phải đấu tranh để

tồn tại (sự biến đổi). Việc hạt giống phát triển mạnh hay không phụ thuộc vào môi trường sống (đất trồng). Khía cạnh quan trọng nhất của sự tiến triển là những lộ trình tăng trưởng của cơ thể – đồng thời cũng là những lộ trình cảm ứng dinh dưỡng.

Bệnh của sự tăng trưởng chính là bệnh của sự trao đổi chất. Bệnh của sự trao đổi chất cũng chính là bệnh của sự tăng trưởng. Ung thư là một bệnh của tiến hóa và sinh thái học. Mặc dù chắc chắn còn nhiều điều chưa được khám phá, mô hình ung thư mới này chính là biểu hiện của một bước tiến lớn.

Hiểu biết mới sâu sắc này đã đem lại những phương pháp điều trị mới. Cuối cùng chúng ta cũng được thấy tỉ lệ mắc và tử vong do ung thư giảm xuống khi chúng ta hiểu được những lợi ích và cả những hạn chế của các chương trình tầm soát. Cùng với việc nhận ra bản chất hai mặt của những thứ vũ khí điều trị ung thư bằng cách hủy diệt tế bào hàng loạt, chúng ta đã cải thiện chúng, nhằm mang lại mức độ chính xác cao hơn. Có lẽ chúng ta không cần lúc nào cũng phải tiêu diệt tế bào ung thư. Chúng ta đang phát triển những loại vũ khí tác động toàn thân thông qua hệ miễn dịch, thứ sẽ săn lùng và tiêu diệt tế bào ung thư, dù chúng có trốn ở bất cứ đâu.

Nhưng một trở ngại mới đã phát sinh. Đại dịch béo phì đang làm tăng tỉ lệ mắc những loại ung thư có liên quan tới nó, bao gồm ung thư vú và ung thư đại tràng. Trong khi tỉ lệ mắc phần lớn các loại ung thư đang giảm dần, tỉ lệ mắc các loại ung thư này lại có chiều hướng tăng lên. Nhưng chúng ta vẫn có lý do để lạc quan. Dinh dưỡng là thứ vũ khí chính của chúng ta để chống lại các loại ung thư liên quan đến béo phì. Bằng cách thay đổi chế độ ăn của mình, chúng ta có thể làm giảm thiểu mối đe dọa này.

NIỀM HI VỌNG MỚI

Chuyên ngành ung thư đã không thay đổi gì nhiều trong hàng thập niên khi cộng đồng khoa học và y khoa chậm chạp đi qua từng mô hình. Nhưng tôi có hi vọng vào tương lai, bởi vì những hiểu biết mới của chúng ta có thể thúc đẩy sự tiến bộ theo những cách không ngờ. Ung thư không giống bất kỳ căn bệnh nào khác mà y học từng đối mặt. Câu chuyện về ung thư còn lạ lẫm hơn cả khoa học viễn tưởng, và chúng ta phải cần đến những kiến thức sâu sắc từ một nhà sinh học vũ trụ để tìm được phương hướng đúng.

Sự nhận thức về một mô hình ung thư mới đồng nghĩa với việc lần đầu tiên trong nhiều thập niên, chúng ta có cơ hội tạo ra tiến bộ thực sự trong cuộc chiến chống ung thư dai dẳng. Một niềm hi vọng mới bắt đầu xuất hiện. Bình minh ngày mới bắt đầu lộ diện.

Gửi đến những người có cuộc sống bị ung thư chạm tới, từ những nhà nghiên cứu và bác sĩ, đến bệnh nhân và gia đình của họ, tôi hi vọng cuốn sách này sẽ giúp làm rõ hơn về ung thư, thứ khó hiểu nhất trong những bí ẩn của y học.

CHÚ THÍCH

Chương 1

1. “Adult Obesity Prevalence Maps,” Centers for Disease Control and Prevention, updated 29/10/2019, <https://www.cdc.gov/obesity/data/prevalence-maps.html>.
2. Max Frankel, “Protracted War on Cancer,” New York Times, 12/06/1981, <https://www.nytimes.com/1981/06/12/opinion/protracted-war-on-cancer.html>.
3. J. C. Bailar III và E. M. Smith, “Progress Against Cancer?,” New England Journal of Medicine 314, no. 19 (08/05/1986): 1226–32.
4. Barron H. Lerner, “John Bailar’s Righteous Attack on the ‘War on Cancer,’” Slate, 01/12/2017, <https://slate.com/technology/2017/01/john-bailar-reminded-us-of-the-value-of-evidence.html>.
5. Clifton Leaf, *The Truth in Small Doses* (New York: Simon & Schuster, 2013), 25.
6. J. C. Bailar III và H. L. Gornik, “Cancer Undefeated,” New England Journal of Medicine 336, no. 22 (29/05/1997): 1569–74.
7. Gina Kolata, “Advances Elusive in the Drive to Cure Cancer,” New York Times, 23/04/2009, <https://www.nytimes.com/2009/04/24/health/policy/24cancer.html>.
8. Alexander Nazaryan, “World War Cancer,” New Yorker, 30/06/2013, <https://www.newyorker.com/tech/annals-of-technology/world-war-cancer>.
9. James D. Watson, “To Fight Cancer, Know the Enemy,” New

York Times, 05/08/2009, <https://www.nytimes.com/2009/08/06/opinion/06watson.html>.

10. David Chan, “Where Do the Millions of Cancer Research Dollars Go Every Year?,” *Slate*, 07/02/2013, <https://slate.com/human-interest/2013/02/where-do-the-millions-of-cancer-research-dollars-go-every-year.html>.
11. J. R. Johnson và cộng sự, “End Points and United States Food and Drug Administration Approval of Oncology Drugs,” *Journal of Clinical Oncology* 21, no. 7 (1/04/2003): 1404–11.

Chương 2

1. Siddhartha Mukherjee, *The Emperor of All Maladies* (New York: Simon & Schuster, 2010), 6.
2. “Anesthesia Death Rates Improve over 50 Years,” *CBC*, 21/09/2012, <https://www.cbc.ca/news/health/anesthesia-death-rates-improve-over-50-years-1.1200837>.
3. E. H. Grubbe, “Priority in the Therapeutic Use of X-rays,” *Radiology* 21 (1933): 156–62.
4. M. A. Cleaves, “Radium: With a Preliminary Note on Radium Rays in the Treatment of Cancer,” *Medical Record* 64 (1903): 601–6.
5. E. B. Krumbhaar, “Role of the Blood and the Bone Marrow in Certain Forms of Gas Poisoning: I. Peripheral Blood Changes and Their Significance,” *JAMA*, 72 (1919): 39–41.
6. I. Berenblum và cộng sự, “The Modifying Influence of Dichloroethyl Sulphide on the Induction of Tumours in Mice by Tar,” *Journal of Pathology and Bacteriology* 32 (1929): 424–34.
7. Sarah Hazell, “Mustard Gas—from the Great War to Frontline Chemotherapy,” *Cancer Research UK*, 27/08/2014, <https://scienceblog.cancerresearchuk.org/2014/08/27/mustard-gas-from-the-great-war-to-frontline-chemotherapy/>.
8. R. J. Papac, “Origins of Cancer Therapy,” *Yale Journal of Biology and Medicine* 74 (2001): 391–98.
9. S. Farber và cộng sự, “Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic Acid (Aminopterin),” *New England Journal of Medicine* 238 (1948): 787–93.

10. M. C. Li, R. Hertz, và D. M. Bergenstal, "Therapy of Choriocarcinoma and Related Trophoblastic Tumors with Folic Acid and Purine Antagonists," *New England Journal of Medicine* 259 (1958): 66–74.
11. E. J. Freireich, M. Karon, và E. Frei III, "Quadruple Combination Therapy (VAMP) for Acute Lymphocytic Leukemia of Childhood," *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 5 (1964): 20.
12. V. T. DeVita, A. A. Serpick, và P. P. Carbone, "Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease," *Annals of Internal Medicine* 73 (1970): 881–95.

Chương 3

1. Letter from Charles Darwin to J. D. Hooker, 01/08/1857, DCP-LETT-2130, Darwin Correspondence Project, <https://www.darwinproject.ac.uk/letter/?docId=letters/DCP-LETT-2130.xml>.
2. D. Hanahan và R. A. Weinberg, "The Hallmarks of Cancer," *Cell* 100, no. 1 (01/2000): 57–70.
3. D. Hanahan và R. A. Weinberg, "Hallmarks of Cancer: The Next Generation," *Cell* 144, no. 5 (04/03/ 2011): 646–74, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
4. A. G. Renehan và cộng sự, "What Is Apoptosis, and Why Is It important?," *BMJ* 322 (2001): 1536–38.
5. J. F. Kerr, A. H. Wyllie, và A. R. Currie, "Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-Ranging Implications in Tissue Kinetics," *British Journal of Cancer* 26, no. 4 (08/1972): 239–57.
6. J. W. Shay và cộng sự, "Hayflick, His Limit, and Cellular Ageing," *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 1, no. 1 (10/2000): 72–76, doi: 10.1038/35036093.
7. G. Watts, "Leonard Hayflick and the Limits of Ageing," *Lancet* 377, no. 9783 (18/06/2011): 2075, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60908-2.
8. Robin McKie, "Henrietta Lacks's Cells Were Priceless, but Her Family Can't Afford a Hospital," *Guardian*, 3/04/2010, [https:// www.theguardian.com/world/2010/apr/04/henrietta-lacks-cancer-cells](https://www.theguardian.com/world/2010/apr/04/henrietta-lacks-cancer-cells).

9. O. Warburg, F. Wind, và E. J. Negelein, "The Metabolism of Tumors in the Body," *General Physiology* 8, no. 6 (07/03/1927): 519–30.

Chương 4

1. "Cancer," Mayo Clinic, 12/12/2018, <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cancer/symptoms-causes/syc-20370588>.
2. D. E. Redmond, "Tobacco and Cancer: The First Clinical Report, 1761," *New England Journal of Medicine* 282, no. 1 (01/01/1970): 18–23.
3. J. R. Brown và J. L. Thornton, "Percivall Pott (1714–1788) and Chimney Sweepers' Cancer of the Scrotum," *British Journal of Industrial Medicine* 14, no. 1 (01/1957): 68–70.
4. Daniel King, "History of Asbestos," Asbestos.com and the Mesothelioma Center, <https://www.asbestos.com/asbestos/history/>.
5. K. M. Lynch và W. A. Smith, "Pulmonary Asbestosis III: Carcinoma of the Lung in Asbesto-silicosis," *American Journal of Cancer* 24 (1935): 56–64.
6. B. I. Casteman, "Asbestos and Cancer: History and Public Policy," *British Journal of Industrial Medicine* 48 (1991): 427–32.
7. J. C. McDonald và A. D. McDonald, "Epidemiology of Mesothelioma," in D. Liddell and K. Miller, eds., *Mineral Fibers and Health* (Boca Raton, FL: CRC Press, 1991).
8. M. Albin và cộng sự, "Asbestos and Cancer: An Overview of Current Trends in Europe," *Environmental Health Perspectives* 107, Suppl. 2 (1999): 289–98, <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.99107s2289>.
9. J. LaDou, "The Asbestos Cancer Epidemic," *Journal of Environmental Health Perspectives* 112, no. 3 (2004): 285–90.
10. "Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–127," International Agency for Research on Cancer, 26/06/2020, <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>.
11. D. J. Shah và cộng sự, "Radiation-induced Cancer: A Modern View," *British Journal of Radiology* 85, no. 1020 (2012): e1166–73.

12. K. Ozasa và cộng sự, “Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors: Report 14, 1950–2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases,” *Radiation Research* 177 (2012): 229–43.
13. B. R. Jordan, “The Hiroshima/Nagasaki Survivor Studies: Discrepancies between Results and General Perception,” *Genetics* 203, no. 4 (2016): 1505–12.
14. J. F. Kerr và cộng sự, “Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with WideRanging Implications in Tissue Kinetics,” *British Journal of Cancer* 26 (1972): 239–57.

Chương 5

1. D. A. Burkitt, “Sarcoma Involving the Jaws in African Children,” *British Journal of Surgery* 46 (1958): 218–23, doi: 10.1002/bjs.18004619704.
2. I. Magrath, “Denis Burkitt and the African Lymphoma,” *Ecanermedicalscience* 3, no. 159 (2009): 159, doi: 10.3332ecancer.2009.159.
3. M. A. Epstein, B. G. Achong, và Y. M. Barr, “Virus Particles in Cultured Lymphoblasts from Burkitt’s Lymphoma,” *Lancet* 1 (1964): 702–3, doi: 10.1016/S0140-6736(64)91524-7.
4. J. S. Pagano và cộng sự, “Infectious Agents and Cancer: Criteria for a Causal Relation,” *Seminars in Cancer Biology* 14 (2004): 453–71.
5. D. P. Burkitt, “Etiology of Burkitt’s Lymphoma: An Alternative Hypothesis to a Vectored Virus,” *Journal of the National Cancer Institute* 42 (1969): 19–28.
6. Magrath, “Dennis Burkitt and the African Lymphoma.”
7. M. L. K. Chua và cộng sự, “Nasopharyngeal Carcinoma,” *Lancet* 387, no. 10022 (2016): 1012–24.
8. F. Petersson, “Nasopharyngeal Carcinoma: A Review,” *Seminars in Diagnostic Pathology* 32, no. 1 (2015): 54–73.
9. E. Chang và H.-O. Adami, “The Enigmatic Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma,” *Cancer Epidemiol, Biomarkers and Prevention* 15 (2006): 1765–77.

10. Nicholas Wade, "Special Virus Cancer Program: Travails of a Biological Moon Shot," *Science* 174 (24/12/1971): 1306–11.
11. Harold M. Schmeck Jr., "National Cancer Institute Reorganizing 10-Year-Old Viral Research Program," *New York Times*, 19/06/1974, [https:// www.nytimes.com/1974/06/19/archives/national-cancer-institute-reorganizing-10yearold-viral-research.html](https://www.nytimes.com/1974/06/19/archives/national-cancer-institute-reorganizing-10yearold-viral-research.html).
12. T. M. Block và cộng sự, "A Historical Perspective on the Discovery and Elucidation of the Hepatitis B Virus," *Antiviral Research* 131 (07/2016): 109–23, doi: 10.1016/j.antiviral.2016.04.012.
13. R. P. Beasley và cộng sự, "Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B Virus: A Prospective Study of 22 707 Men in Taiwan," *Lancet* 8256 (1981): 1129–33.
14. V. Vedham và cộng sự, "Early-Life Exposures to Infectious Agents and Later Cancer Development," *Cancer Medicine* 4, no. 12 (2015): 1908–22.
15. H. J. Alter và cộng sự, "Posttransfusion Hepatitis After Exclusion of Commercial and Hepatitis-B Antigen-Positive Donors," *Annals of Internal Medicine* 77, no. 5 (1972): 691–99.
16. Zosia Chustecka, "Nobel-Winning Discovery of HPV–Cervical Cancer Link Already Having an Impact on Medicine," *Medscape Medical News*, 16/10/2008, <http://www.vch.ca/Documents/public-health-nobel-winning-hpv.pdf>.
17. J. M. Walboomers và cộng sự, "Human Papillomavirus Is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide," *Journal of Pathology* 189, no. 1 (09/1999): 12–19.
18. L. Torre và cộng sự, "Global Cancer Statistics," *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 65 (2012): 87–108.
19. M. Arbyn và cộng sự, "Prophylactic Vaccination Against Human Papillomaviruses to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors," *Cochrane Database of Systematic Reviews* 5, Article No. CD009069, 2018, doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.
20. K. D. Crew và A. I. Neugut, "Epidemiology of Gastric Cancer," *World Journal of Gastroenterology* 12, no. 3 (21/01/2006): 354–62.
21. B. Linz và cộng sự, "An African Origin for the Intimate Association between Humans and *Helicobacter pylori*," *Nature* 445 (2007): 915–18.

22. Pamela Weintraub, "The Doctor Who Drank Infectious Broth, Gave Himself an Ulcer, and Solved a Medical Mystery," Discover, 8/04/2010, <http://discovermagazine.com/2010/mar/07-dr-drank-broth-gave-ulcer-solved-medical-mystery>.
23. S. Suerbaum và P. Michetti P., "Helicobacter pylori Infection," New England Journal of Medicine 347 (2002): 1175–86.
24. H. S. Youn và cộng sự, "Pathogenesis and Prevention of Stomach Cancer," Journal of Korean Medical Science 11 (1996): 373–85.
25. A. M. Nomura, G. N. Stemmermann, và P. H. Chyou, "Gastric Cancer among the Japanese in Hawaii," Japanese Journal of Cancer Research 86 (1995): 916–23.
26. D. M. Parkin và cộng sự, "Global Cancer Statistics, 2002," CA: A Cancer Journal for Clinicians 55 (2005): 74–108.
27. R. Mera và cộng sự, "Long-term Follow-up of Patients Treated for Helicobacter pylori Infection," Gut 54 (2005): 1536–40.
28. M. E. Stolte và cộng sự, 2002. "Helicobacter and Gastric MALT Lymphoma," Gut 50, Suppl. 3 (2002): III19–III24.
29. R. M. Peek Jr. và J. E. Crabtree, "Helicobacter Infection and Gastric Neoplasia," Journal of Pathology 208 (2006): 233–48.
30. D. Parkin, "The Global Health Burden of Infection-associated Cancers in the Year 2002," International Journal of Cancer 118 (2006): 3030–44.

Chương 6

1. J. Gayon, "From Mendel to Epigenetics: History of Genetics," Comptes Rendus Biologies 339 (2016): 225–30.
2. T. Boveri, "Über mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns," Verh. D. Phys. Med. Ges. Würzburg N. F. 35 (1902): 67–90.
3. A. Balmain, "Cancer Genetics: From Boveri and Mendel to Microarrays," Nature Reviews 1 (2001): 77–82.
4. K. Bister, "Discovery of Oncogenes: The Advent of Molecular Cancer Research," PNAS 112, no. 50 (2015): 15259–60.
5. L. Chin và cộng sự, "P53 Deficiency Rescues the Adverse Effects

- of Telomere Loss and Cooperates with Telomere Dysfunction to Accelerate Carcinogenesis,” *Cell* 97 (1999): 527–38.
6. “Known and Probable Human Carcinogens,” American Cancer Society, last updated 14/08/2019, <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/general-info/known-and-probable-human-carcinogens.html>.
 7. A. Balmain và I. B. Pragnell, “Mouse Skin Carcinomas Induced in vivo by Chemical Carcinogens Have a Transforming Harvey-ras Oncogene,” *Nature* 303 (1983): 72–74.
 8. “Age and Cancer Risk,” NIH National Cancer Institute, 29/04/2015, <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>.
 9. P. Nowell và D. Hungerford, “A Minute Chromosome in Human Chronic Granulocytic Leukemia,” abstract, *Science* 132 (1960): 1497.
 10. E. H. Romond và cộng sự, “Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2 Positive Breast Cancer,” *New England Journal of Medicine* 353 (2005): 1673–84.

Chương 7

1. P. Lichtenstein, “Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer,” *New England Journal of Medicine* 343 (2000): 78–85.
2. M. C. King, J. H. Marks, và J. B. Mandell, “Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2,” *Science* 302, no. 5645 (2003): 643–46.
3. L. A. Mucci và cộng sự, “Familial Risk and Heritability of Cancer among Twins in Nordic Countries,” *JAMA* 315, no. 1 (05/01/2006): 68–76.
4. A. R. David và M. R. Zimmerman, “Cancer: An Old Disease, a New Disease or Something in Between?,” *Nature Reviews Cancer* 10 (2010): 728–33.
5. James W. Hampton, “Cancer Prevention and Control in American Indians/ Alaska Natives,” *American Indian Culture and Research Journal* 16, no. 3 (1992): 41–49.
6. M. L. Sievers và J. R. Fisher, “Cancer in North American Indians: Environment versus Heredity,” *American Journal of Public*

- Health 73 (1983): 485–87; T. K. Young and J. W. Frank, “Cancer Surveillance in a Remote Indian Population in Northwestern Ontario,” *American Journal of Public Health* 73 (1983): 515–20.
7. I. M. Rabinowitch, “Clinical and Other Observations on Canadian Eskimos in the Western Arctic,” *Canadian Medical Association Journal* 34 (1936): 487.
8. O. Schafer và cộng sự, “The Changing Pattern of Neoplastic Disease in Canadian Eskimos,” *Canadian Medical Association Journal* 112 (1975): 1399–1404.
9. F. S. Fellows, “Mortality in the Native Races of the Territory of Alaska, with Special Reference to Tuberculosis,” *Public Health Reports* (1896–1970) 49, no. 9 (02/03/1934): 289–98.
10. J. T. Friberg và M. Melbye, “Cancer Patterns in Inuit Populations,” *Lancet Oncology* 9, no. 9 (2008): 892–900.
11. R. G. Ziegler và cộng sự, “Migration Patterns and Breast Cancer Risk in AsianAmerican Women,” *Journal of the National Cancer Institute* 85, no. 22 (17/11/1993): 1819–27.
12. J. Peto, “Cancer Epidemiology in the Last Century and the Next Decade,” *Nature* 411, no. 6835 (17/05/2001): 390–95.
13. Andrew Pollack, “Huge Genome Project Is Proposed to Fight Cancer,” *New York Times*, 28/03/2005, <https://www.nytimes.com/2005/03/28/health/huge-genome-project-is-proposed-to-fight-cancer.html>.
14. Pollack, “Huge Genome Project Is Proposed to Fight Cancer.”
15. G. L. G. Miklos, “The Human Cancer Genome Project—One More Misstep in the War on Cancer,” *Nature Biotechnology* 23 (2005): 535–37.
16. “NIH Completes In-depth Genomic Analysis of 33 Cancer Types,” NIH National Cancer Institute, 5/04/2018, <https://www.cancer.gov/news-events/press-releases/2018/tcga-pancancer-atlas>.
17. T. Sjöblom và cộng sự, “The Consensus Coding Sequences of Human Breast and Colorectal Cancers,” *Science* 314, no. 5797 (2006): 268–74.

18. Heidi Ledford, “End of Cancer-Genome Project Prompts Rethink,” *Nature Magazine*, 05/01/ 2015, <https://www.scientificamerican.com/article /end-of-cancer-genome-project-prompts-rethink/>.
19. L. D. Wood và cộng sự, “The Genomic Landscapes of Human Breast and Colorectal Cancers,” *Science* 318, no. 5853 (16/11/2007): 1108–13.
20. S. Yachida và cộng sự, “Distant Metastasis Occurs Late During the Genetic Evolution of Pancreatic Cancer,” *Nature* 467, no. 7319 (28/10/2010): 1114–17.
21. Bert Vogelstein và cộng sự, “Cancer Genome Landscapes,” *Science* 339, no. 6127 (29/03/2013): 1546–58, doi: 10.1126/science.1235122.
22. B. Pereira và cộng sự, “The Somatic Mutation Profiles of 2,433 Breast Cancers Refines Their Genomic and Transcriptomic Landscapes,” *Nature Communications* 10, no. 7 (2016): 11479, doi: 10.1038/ncomms11479.
23. C. Greenman và cộng sự, “Patterns of Somatic Mutation in Human Cancer Genomes,” *Nature* 446, no. 7132 (08/03/2007): 153–58.
24. Vogelstein và cộng sự, “Cancer Genome Landscapes,” 1546–58.
25. Yachida và cộng sự, “Distant Metastasis Occurs Late During the Genetic Evolution of Pancreatic Cancer,” 1114–17.
26. L. A. Loeb và cộng sự, “A Mutator Phenotype in Cancer,” *Cancer Research* 61, no. 8 (15/04/2001): 3230–39.

Chương 8

1. D. Humpherys và cộng sự, “Abnormal Gene Expression in Cloned Mice Derived from Embryonic Stem Cell and Cumulus Cell Nuclei,” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99, no. 20 (01/10/2002): 12889–94.
2. K. B. Jacobs và cộng sự, “Detectable Clonal Mosaicism and Its Relationship to Aging and Cancer,” *Nature Genetics* 44, no. 6 (06/05/2012): 651–58.
3. Carl Zimmer, “Researchers Explore a Cancer Paradox,” *New York Times*, 18/10/2018, <https://www.nytimes.com/2018/10/18/science/cancer-genetic-mutations.html>.

4. I. Martincorena và cộng sự, “Somatic Mutant Clones Colonize the Human Esophagus with Age,” *Science* 362, no. 6417 (18/10/2018): 911–17, doi: 10.1126/science.aau3879.
5. A. G. Renehan và cộng sự, “The Prevalence and Characteristics of Colorectal Neoplasia in Acromegaly,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85, no. 9 (09/2000): 3417–24.
6. C. A. Sheldon và cộng sự, “Incidental Carcinoma of the Prostate: A Review of the Literature and Critical Reappraisal of Classification,” *Journal of Urology* 124, no. 5 (11/1980): 626–31.
7. W. C. Hahn và R. A. Weinberg, “Mechanisms of Disease: Rules for Making Human Tumor Cells,” *New England Journal of Medicine* 347 (2002): 1593–1603.
8. T. Sjoblom và cộng sự, “The Consensus Coding Sequences of Human Breast and Colorectal Cancers,” *Science* 314 (2006): 268–74.
9. D. L. Stoler và cộng sự, “The Onset and Extent of Genomic Instability in Sporadic Colorectal Tumor Progression,” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96, no. 26 (1999): 15121–26.

Chương 9

1. H. Bower và cộng sự, “Life Expectancy of Patients with Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population,” *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 24 (20/08/2016): 2851–57, doi: 10.1200/JCO.2015.66.2866.
2. J. Elliott và cộng sự, “ALK Inhibitors for Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis,” *PLoS One* 19, no. 15 (19/02/2020): e0229179, doi: 10.1371/journal.pone.0229179.
3. “Crizotinib,” GoodRx.com, <https://www.goodrx.com/crizotinib>.
4. D. M. Hyman và cộng sự, “Implementing Genome-driven Oncology,” *Cell* 168, no. 4 (2017): 584–99.
5. Charles Ornstein và Katie Thomas, “Top Cancer Researcher Fails to Disclose Corporate Financial Ties in Major Research Journals,” *New York Times*, 08/09/2018, <https://www.nytimes.com/2018/09/08/health/jose-baselga-cancer-memorial-sloan-kettering.html>.
6. I. F. Tannock và J. A. Hickman, “Limits to Personalized Cancer Medicine,” *New England Journal of Medicine* 375 (2016): 1289–94.

7. V. Prasad, “Perspective: The Precision Oncology Illusion,” *Nature* 537 (2016): S63.
8. F. Meric-Bernstam và cộng sự, “Feasibility of Large-Scale Genomic Testing to Facilitate Enrollment onto Genomically Matched Clinical Trials,” *Journal of Clinical Oncology* 33, no. 25 (01/09/2015): 2753–65.
9. K. T. Flaherty, và cộng sự “NCI-Molecular Analysis for Therapy Choice. Interim Analysis Results.” <https://www.allianceforclinicaltrialsinoncology.org/main/cmsfile?cmsPath=/Public/Annual%20Meeting/files/CommunityOncology-NCI-Molecular%20Analysis.pdf>.
10. J. Marquart, E. Y. Chen, và V. Prasad, “Estimation of the Percentage of US Patients with Cancer Who Benefit from Genome-driven Oncology,” *JAMA Oncology* 4, no. 8 (2018): 1093–98.
11. D. S. Echt và cộng sự, “Mortality and Morbidity in Patients Receiving Encainide, Flecanide, or Placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial,” *New England Journal of Medicine* 324 (1991): 781–88.
12. C. M. Booth và E. A. Eisenhauer, “Progression-free Survival: Meaningful or Simply Measurable?,” *Journal of Clinical Oncology* 30 (2012): 1030–33.
13. V. Prasad và cộng sự, “A Systematic Review of Trial-Level Meta-Analyses Measuring the Strength of Association between Surrogate End-Points and Overall Survival in Oncology,” *European Journal of Cancer* 106 (2019): 196–211, doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.012; Prasad và cộng sự, “The Strength of Association between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses,” *JAMA Internal Medicine* 175, no. 8 (2015): 1389–98, doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2829.
14. R. Kemp và V. Prasad, “Surrogate Endpoints in Oncology: When Are They Acceptable for Regulatory and Clinical Decisions, and Are They Currently Overused?,” *BMC Medicine* 15, no. 1 (2017): 134.
15. J. Puthumana và cộng sự, “Clinical Trial Evidence Supporting FDA Approval of Drugs Granted Breakthrough Therapy Designation,” *JAMA* 320, no. 3 (2018): 301–3.

16. E. Y. Chen và cộng sự, “An Overview of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Based on the Surrogate End Point of Response Rate,” *JAMA Internal Medicine*, doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0583.
17. B. Gyawali và cộng sự, “Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval,” *JAMA Internal Medicine*, doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0462.
18. K. Miller và cộng sự, “Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer,” *New England Journal of Medicine* 357 (2007): 2666–76.
19. R. B. D’Agostino Sr., “Changing End Points in Breast-Cancer Drug Approval: The Avastin Story,” *New England Journal of Medicine* 365, no. 2 (2011): e2.
20. Roxanne Nelson, “FDA Approves Everolimus for Advanced Breast Cancer,” *Medscape*, 20/07/2012, [https://www.medscape.com /viewarticle/767862](https://www.medscape.com/viewarticle/767862).
21. M. Piccart và cộng sự, “Everolimus plus Exemestane for Hormone-ReceptorPositive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Advanced Breast Cancer: Overall Survival Results from BOLERO-2,” *Annals of Oncology* 25, no. 12 (2014): 2357–62.
22. V. Prasad và cộng sự, “The Strength of Association between Surrogate End Points and Survival in Oncology.”
23. V. Prasad và S. Mailankody, “Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues after Approval,” *JAMA Internal Medicine* 177, no. 11 (2017): 1569–75, doi: 10.1001/jamainternmed.2017.3601.
24. E. Y. Chen và cộng sự, “Estimation of Study Time Reduction Using Surrogate End Points Rather than Overall Survival in Oncology Clinical Trials,” *JAMA Internal Medicine* 179, no. 5 (2019): doi: 10.1001/jamainternmed.2018.8351.
25. T. Fojo và cộng sự, “Unintended Consequences of Expensive Cancer Therapeutics—The Pursuit of Marginal Indications and a Me-Too Mentality that Stifles Innovation and Creativity: The John Conley Lecture,” *JAMA Otolaryngology Head and Neck Surgery* 140, no. 12 (2014): 1225–36, doi: 10.1001/jamaoto.2014.1570.

26. D. K. Tayapongsak và cộng sự, “Use of Word ‘Unprecedented’ in the Media Coverage of Cancer Drugs: Do ‘Unprecedented’ Drugs Live Up to the Hype?,” *Journal of Cancer Policy* 14 (2017): 16–20.
27. M. V. Abola và V. Prasad, “The Use of Superlatives in Cancer Research,” *JAMA Oncology* 2, no. 1 (2016): 139–41.
28. T. Rupp và D. Zuckerman, “Quality of Life, Overall Survival, and Costs of Cancer Drugs Approved Based on Surrogate Endpoints,” *JAMA Internal Medicine* 177, no. 2 (2017): 276–77, doi: 10.1001/jamainternmed.2016.7761.
29. Carolyn Y. Johnson, “This Drug Is Defying a Rare Form of Leukemia—and It Keeps Getting Pricier,” *Washington Post*, 09/03/2016, https://www.washingtonpost.com/business/this-drug-is-defying-a-rare-form-of-leukemia-and-it-keeps-getting-pricier/2016/03/09/4fff8102-c571-11e5-a4aa-f25866ba0dc6_story.html.
30. Prasad và Mailankody, “Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval,” 1569–75.
31. N. Gordon và cộng sự, “Trajectories of Injectable Cancer Drug Costs After Launch in the United States,” *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 4 (01/02/2018): 319–25, doi: 10.1200/JCO.2016.72.2124.
32. V. Prasad, K. De Jesus, và S. Mailankody, “The High Price of Anticancer Drugs: Origins, Implications and Barriers, Solutions,” *Nature Reviews Clinical Oncology* 14, no. 6 (2017): 381–90.
33. <https://www.igeahub.com/2018/05/28/10-best-selling-drugs-2018-oncology/>.
34. Alex Philippidis, “The Top 15 Best-Selling Drugs of 2017,” *GEN*, 12/03/2018, <https://www.genengnews.com/the-lists/the-top-15-best-sellingdrugs-of-2017/77901068>.
35. S. Singhal và cộng sự, “Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma,” *New England Journal of Medicine* 341, no. 21 (1999): 1565–71.
36. Geeta Anand, “How Drug’s Rebirth as Treatment for Cancer Fueled Price Rises,” *Wall Street Journal*, 15/11/2004, <https://www.wsj.com/articles/SB110047032850873523>.

37. Hagop Kantarjian và cộng sự, “High Cancer Drug Prices in the United States: Reasons and Proposed Solutions,” *Journal of Oncology Practice* 10, no. 4 (2014): e208–e211.
38. P. J. Neumann và cộng sự, “Updating Cost-effectiveness: The Curious Resilience of the \$50.000-per-QALY Threshold,” *New England Journal of Medicine* 371, no. 9 (08/2014): 28796–97, doi: 10.1056/NEJMp1405158.
39. Centers for Disease Control and Prevention, “Part V: Cost-Effectiveness Analysis,” Five-Part Webcast on Economic Evaluation, 26/04/2017, https://www.cdc.gov/dhdsdp/programs/spha/economic_evaluation/docs/podcast_v.pdf.
40. D. A. Goldstein, “Cost-effectiveness Analysis of Regorafenib for Metastatic Colorectal Cancer,” *Journal of Clinical Oncology* 33, no. 32 (10/11/2015): 3727–32, doi: 10.1200/JCO.2015.61.9569.
41. S. Mailankody và V. Prasad, “Five Years of Cancer Drug Approvals: Innovation, Efficacy, and Costs,” *JAMA Oncology* 1, no. 4 (2015): 539–40.
42. Lorie Konish, “This Is the Real Reason Most Americans File for Bankruptcy,” *CNBC*, 11/02/2019, <https://www.cnbc.com/2019/02/11/this-is-the-real-reason-most-americans-file-for-bankruptcy.html>.

Chương 10

1. S. Paget, “The Distribution of Secondary Growths in Cancer of the Breast,” *Lancet* 1 (1889): 99–101.
2. M. Esteller “Cancer Epigenomics: DNA Methylomes and Histone Modification Maps,” *Nature Reviews Genetics* 8, no. 4 (04/2007): 286–98.
3. L. J. C. Rush và cộng sự, “Novel Methylation Targets in De Novo Acute Myeloid Leukemia with Prevalence of Chromosome 11 Loci,” *Blood* 97, no. 10 (2001): 3226–33, doi: 10.1182/blood.V97.10.3226.
4. A. D. Beggs và cộng sự, “Whole-genome Methylation Analysis of Benign and Malignant Colorectal Tumours,” *Journal of Pathology* 229, no. 5 (04/2013): 697–704, doi: 10.1002/path.4132.

5. I. Martincorena và cộng sự, “Somatic Mutant Clones Colonize the Human Esophagus with Age,” *Science* (18/10/2018): eaau3879, doi: 10.1126/science.aau3879.
6. Alaina G. Levine, “NIH Recruits Physicists to Battle Cancer,” *APS Physics*, 03/2010, <https://www.aps.org/publications/apsnews/201003/nih.cfm>.
7. R. A. Weinberg, “Coming Full Circle: From Endless Complexity to Simplicity and Back Again,” *Cell* 157, no. 1 (27/03/2014): 267–71, doi: 10.1016/j.cell.2014.03.004.
8. Paula Davies, “Cancer: The Beat of an Ancient Drum?,” *Guardian*, 25/04/2011, <https://www.theguardian.com/commentisfree/2011/apr/25/cancer-evolution-ancient-toolkit-genes>.
9. Jessica Wapner, “A New Theory on Cancer: What We Know about How It Starts Could All Be Wrong,” *Newsweek*, 17/07/2017, <https://www.newsweek.com/2017/07/28/cancer-evolution-cells-637632.html>.
10. Wapner, “A New Theory on Cancer.”

Chương 11

1. Michael Marshall, “Timeline: The Evolution of Life,” *New Scientist*, 14/07/2009, <https://www.newscientist.com/article/dn17453-timeline-the-evolution-of-life>.
2. Leyland Cecco, “Rising Fame: Experts Herald Canadian Woman’s 120-year-old Sourdough Starter,” *Guardian*, 14/05/2018, <https://www.theguardian.com/world/2018/may/14/ione-christensen-canada-yukon-sourdough-starter-yeast>.
3. A. H. Yona và cộng sự, “Chromosomal Duplication Is a Transient Evolutionary Solution to Stress,” *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 109, no. 51 (2012): 21010–15.
4. L. Cisneros và cộng sự, “Ancient Genes Establish Stress-induced Mutation as a Hallmark of Cancer,” *PLoS One* 12, no. 4 (2017): e0176258.

Chương 12

1. G. H. Heppner, “Tumor Heterogeneity,” *Cancer Research* 44 (1984):2259–65.

2. Cancer Genome Atlas Research Network, “Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma,” *Nature* 474 (2011): 609–15.
3. N. Navin và cộng sự, “Tumour Evolution Inferred by Single-cell Sequencing,” *Nature* 472 (2011): 90–94.
4. S. Nik-Zainal và cộng sự, “Mutational Processes Molding the Genomes of 21 Breast Cancers,” *Cell* 149 (2012): 979–93.
5. Charles Swanton, “Intratumor Heterogeneity: Evolution through Space and Time,” *Cancer Research* 72, no. 19 (10/2012): 4875–82.
6. S. P. Shah và cộng sự, “Mutational Evolution in a Lobular Breast Tumour Profiled at Single Nucleotide Resolution,” *Nature* 461 (2009): 809–13.
7. M. Gerlinger và cộng sự, “Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing,” *New England Journal of Medicine* 366 (2012): 883–92.
8. L. Bai và W. G. Zhu, “p53: Structure, Function and Therapeutic Applications,” *Journal of Molecular Cancer* 2, no. 4 (2006): 141–53.
9. A. Kamb, S. Wee, và C. Lengauer, “Why Is Cancer Drug Discovery So Difficult?,” *Nature Reviews Drug Discovery* 6 (2007): 115–20.
10. L. M. Byrd và cộng sự, “Better Life Expectancy in Women with BRCA2 Compared with BRCA1 Mutations Is Attributable to Lower Frequency and Later Onset of Ovarian Cancer,” *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 17, no. 6 (06/2008): 1535–42, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2792.
11. Wapner, “A New Theory on Cancer.”
12. Helen Roberts, “Boy Born with ‘Tail’ Loses ‘Monkey God’ Status after It’s Removed so He Can Walk,” *Mirror*, 03/07/2015, <https://www.mirror.co.uk/news/world-news/boy-born-tail-loses-monkey-5993397>.

Chương 13

1. T. Domazet-Lošo và D. Tautz, “Phylostratigraphic Tracking of Cancer Genes Suggests a Link to the Emergence of Multicellularity in Metazoa,” *BMC Biology* 8, no. 66 (2010), <https://doi.org/10.1186/1741-7007-8-66> PMID: 20492640.

2. A. S. Trigos và cộng sự, "Altered Interactions between Unicellular and Multicellular Genes Drive Hallmarks of Transformation in a Diverse Range of Solid Tumors," *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 114 (2017): 6406–11.
3. "COSMIC Release v90," Sanger Institute, 05/09/2019, <https://cosmic-blog.sanger.ac.uk/cosmic-release-v90/>.
4. L. Cisneros và cộng sự, "Ancient Genes Establish Stress-induced Mutation as a Hallmark of Cancer," *PLoS One* 12, no. 4 (2017): e0176258, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176258>.
5. H. Chen và cộng sự, "The Reverse Evolution from Multi-cellularity to Unicellularity During Carcinogenesis," *Nature Communications* 6 (2015): 6367.
6. Vogelstein và cộng sự, "Cancer Genome Landscapes," 1546–58.
7. Chen và cộng sự, "The Reverse Evolution from Multi-cellularity to Unicellularity During Carcinogenesis," 6367.
8. H. Chen và X. He, "The Convergent Cancer Evolution Toward a Single Cellular Destination," *Molecular Biology and Evolution* 33, no. 1 (2016): 4–12, doi: 10.1093/molbev/msv212.
9. M. Vincent, "Cancer: A De-repression of a Default Survival Program Common to All Cells?," *Bioessays* 34 (2011): 72–82.
10. H. F. Dvorak, "Tumors: Wounds that Do Not Heal—Similarities between Tumor Stroma Generation and Wound Healing," *New England Journal of Medicine* 315, no. 26 (25/12/1986): 1650–59.
11. L. Simonato và cộng sự, "Lung Cancer and Cigarette Smoking in Europe: An Update of Risk Estimates and an Assessment of Inter-country Heterogeneity," *International Journal of Cancer* 91, no. 6 (15/02/2001): 876–87.
12. S. Bhat và cộng sự, "Risk of Malignant Progression in Barrett's Esophagus Patients: Results from a Large Population-Based Study," *Journal of the National Cancer Institute* 103, no. 13 (06/07/2001): 1049–57.
13. L. A. Anderson và cộng sự, "Risk Factors for Barrett's Oesophagus and Oesophageal Adenocarcinoma: Results from the FINBAR Study," *World Journal of Gastroenterology* 13, no. 10 (14/03/2007): 1585–94.

14. N. D. Walter và cộng sự, “Wound Healing after Trauma May Predispose to Lung Cancer Metastasis,” *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 44 (2011): 591–96.
15. R. P. DerHagopian và cộng sự, “Inflammatory Oncotaxis,” *JAMA* 240, no. 4 (1978): 374–75.
16. L. M. Burt và cộng sự, “Risk of Secondary Malignancies after Radiation Therapy for Breast Cancer: Comprehensive Results,” *Breast* 35 (10/2017):122–29, doi: 10.1016/j.breast.2017.07.004.
17. M. Faurschou và cộng sự, “Malignancies in Wegener’s Granulomatosis: Incidence and Relation to Cyclophosphamide Therapy in a Cohort of 293 Patients,” *Journal of Rheumatology* 35, no. 1 (01/2008):100–105.
18. J. A. Baltus và cộng sự, “The Occurrence of Malignancies in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Cyclophosphamide: A Controlled Retrospective Follow-up,” *Annals of the Rheumatic Diseases* 42, no. 4 (08/1983): 368–73.
19. H. Welch và W. C. Black, “Using Autopsy Series to Estimate the Disease ‘Reservoir’ for Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: How Much More Breast Cancer Can We Find?,” *Annals of Internal Medicine* 127 (1997):1023–28.
20. “It Is Not the Strongest of the Species that Survives But the Most Adaptable,” Quote Investigator, 04/05/2014, <https://quoteinvestigator.com/2014/05/04/adapt/>

Chương 14

1. R. Doll và R. J. Peto, “The Causes of Cancer: Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Cancer in the United States Today,” *National Cancer Institute* 66, no. 6 (06/1981): 1191–308.
2. W. J. Blot và R. E. Tarone, “Doll and Peto’s Quantitative Estimates of Cancer Risks: Holding Generally True for 35 Years,” *Journal of the National Cancer Institute* 107, no. 4 (2015): djv044.
3. D. P. Burkitt, “Some Diseases Characteristic of Modern Western Civilization,” *British Medical Journal* 1, no. 274 (1973): 274–78.
4. G. E. McKeown-Eyssen và cộng sự, “A Randomized Trial of a Low-Fat, HighFiber Diet in the Recurrence of Colorectal Polyps,” *Journal of Clinical Epidemiology* 47 (1994): 525–36.

5. R. MacLennan và cộng sự, “Randomized Trial of Intake of Fat, Fiber, and Beta Carotene to Prevent Colorectal Adenomas: The Australian Polyp Prevention Project,” *Journal of the National Cancer Institute* 87 (1995):1760–66.
6. C. S. Fuchs và cộng sự, “Dietary Fiber and the Risk of Colorectal Cancer and Adenoma in Women,” *New England Journal of Medicine* 340, no. 3 (21/01/1999): 169–76.
7. A. Schatzkin và cộng sự, “Lack of Effect of a Low-Fat, High-Fiber Diet on the Recurrence of Colorectal Adenomas,” *New England Journal of Medicine* 342 (2000): 1149–55.
8. B. V. Howard và cộng sự, “Low-fat Dietary Pattern and Risk of Cardiovascular Disease: The Women’s Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial,” *JAMA* 295, no. 6 (08/02/2006): 655–66.
9. R. L. Prentice và cộng sự, “Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Invasive Breast Cancer: The Women’s Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial,” *JAMA* 295, no. 6 (08/02/2006): 629–42.
10. S. A. A. Beresford và cộng sự, “Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Colorectal Cancer: The Women’s Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial,” *JAMA* 295, no. 6 (2006):643–54, doi: 10.1001/jama.295.6.643.
11. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, “The Effect of Vitamin E and Beta Carotene on the Incidence of Lung Cancer and Other Cancers in Male Smokers,” *New England Journal of Medicine* 330,no. 13 (1994): 1029–35.
12. G. S. Omenn và cộng sự, “Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease,” *New England Journal of Medicine* 334, no. 18 (1996): 1150–55.
13. E. Lonn và cộng sự, “Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators: Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease,” *New England Journal of Medicine* 354 (2006):1567–77.
14. B. F. Cole và cộng sự, “Folic Acid for the Prevention of Colorectal Adenomas: A Randomized Clinical Trial,” *JAMA* 297, no. 21 (06/6, 2007): 2351–59.

15. C. B. Ambrosone và cộng sự, “Dietary Supplement Use During Chemotherapy and Survival Outcomes of Patients with Breast Cancer Enrolled in a Cooperative Group Clinical Trial (SWOG S0221),” *Journal of Clinical Oncology* (19/12/2019): JCO1901203, doi: 10.1200/JCO.19.01203.
16. K. H. Bønaa và cộng sự, “Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction,” *New England Journal of Medicine* 354, no. 15 (2006): 1578–88.
17. M. Ebbing và cộng sự, “Mortality and Cardiovascular Events in Patients Treated with Homocysteine-lowering B Vitamins after Coronary Angiography: A Randomized Controlled Trial,” *JAMA* 300, no. 7 (2008): 795–804.
18. M. Ebbing và cộng sự, “Cancer Incidence and Mortality after Treatment with Folic Acid and Vitamin B12,” *JAMA* 302, no. 19 (18/11/2009): 2119–26, doi: 10.1001/jama.2009.1622.
19. S. Faber và cộng sự, “The Action of Pteroylglutamic Conjugates on Man,” *Science* 106 (1947): 619–21.
20. E. Cameron và L. Pauling, “Ascorbic Acid and the Glycosaminoglycans: An Orthomolecular Approach to Cancer and Other Diseases,” *Oncology* 27, no. 2 (1973): 181–92
21. B. Lee và cộng sự, “Efficacy of Vitamin C Supplements in Prevention of Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials,” *Korean Journal of Family Medicine* 36, no. 6 (11/2015): 278–85.
22. S. Peller và C. S. Stephenson, “Skin Irritation and Cancer in the United States Navy,” *American Journal of Medical Sciences* 194 (1937): 326–33.
23. F. L. Apperly, “The Relation of Solar Radiation to Cancer Mortality in North America,” *Cancer Research* 1 (1941): 191–95.
24. C. F. Garland và F. C. Garland, “Do Sunlight and Vitamin D Reduce the Likelihood of Colon Cancer?,” *International Journal of Epidemiology* 9 (1980): 227–31; W. B. Grant, “An Estimate of Premature Cancer Mortality in the US Due to Inadequate Doses of Solar Ultraviolet-B Radiation,” *Cancer* 94 (2002): 1867–75.
25. N. Keum và E. Giovannucci, “Vitamin D Supplements and Cancer Incidence and Mortality: A Meta-analysis,” *British Journal of Cancer* 111 (2014): 976–80.

26. K. K. Deeb, D. L. Trump, và C. S. Johnson, "Vitamin D Signalling Pathways in Cancer: Potential for Anticancer Therapeutics," *Nature Reviews Cancer* 7 (2007): 684–700, doi: 10.1038/nrc2196.
27. D. Feldman và cộng sự, "The Role of Vitamin D in Reducing Cancer Risk and Progression," *Nature Reviews Cancer* 14 (2014): 342–57.
28. M. L. Melamed và cộng sự, "25-hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Mortality in the General Population," *Archives of Internal Medicine* 168 (2008): 1629–37, doi: 10.1001/archinte.168.15.1629.
29. J. E. Manson và cộng sự, "Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease," *New England Journal of Medicine* 380, no. 1 (03/01 2019): 33–44, doi: 10.1056/NEJMoa1809944; J. E. Manson và cộng sự, "Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer," *New England Journal of Medicine* 380, no. 1 (03/01/ 2019): 23–32, doi: 10.1056/NEJMoa1811403.
30. R. Scragg và cộng sự, "Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial," *JAMA Oncology* 4, 11 (11/2018): e182178, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2178.
31. J. Ju và cộng sự, "Cancer Preventive Activities of Tocopherols and Tocotrienols. *Carcinogenesis* 31, no. 4 (04/2010): 533–42; S. Mahabir và cộng sự, "Dietary Alpha-, Beta-, Gamma- and Delta-tocopherols in Lung Cancer Risk," *International Journal of Cancer* 123 (2008): 1173–80.
32. I. M. Lee và cộng sự, "Vitamin E in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: The Women's Health Study: A Randomized Controlled Trial," *JAMA* 294 (2005): 56–65.
33. D. Albanes và cộng sự, "Alpha-Tocopherol and Beta-carotene Supplements and Lung Cancer Incidence in the Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study: Effects of Base-line Characteristics and Study Compliance," *Journal of the National Cancer Institute* 88 (1996): 1560–70.
34. J. M. Gaziano và cộng sự, "Vitamins E and C in the Prevention of Prostate and Total Cancer in Men: The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial," *JAMA* 301 (2009): 52–62.

35. S. M. Lippman và cộng sự, “Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT),” *JAMA* 301 (2009): 39–51.
36. E. A. Klein và cộng sự, “Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT),” *JAMA* 306 (2011): 1549–56.
37. B. Lauby-Secretan và cộng sự, “Body Fatness and Cancer: Viewpoint of the IARC Working Group,” *New England Journal of Medicine* 375 (2016): 794–98.
38. E. E. Calle và cộng sự, “Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults,” *New England Journal of Medicine* 348, 17 (24/04/2003): 1625–38.
39. C. Brooke Steele và cộng sự, “Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity—United States, 2005–2014,” *Morbidity and Mortality Weekly Report* 66 (2017): 1052–58. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6639e1.htm>.
40. Lauby-Secretan và cộng sự, “Body Fatness and Cancer,” 794–98.
41. N. Keum và cộng sự, “Adult Weight Gain and Adiposity-Related Cancers: A DoseResponse Meta-Analysis of Prospective Observational Studies,” *Journal of the National Cancer Institute* 107, no. 2 (10/03/2015): ii: djv088, doi: 10.1093/jnci/djv088.
42. F. Islami và cộng sự, “Proportion and Number of Cancer Cases and Deaths Attributable to Potentially Modifiable Risk Factors in the United States,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68, 1 (01/2018): 31–54, doi: 10.3322/caac.21440.
43. H. Sung và cộng sự, “Emerging Cancer Trends among Young Adults in the USA: Analysis of a Population-based Cancer Registry,” *Lancet Public Health* 4, no. 3 (01/03/2019): [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(18\)30267-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(18)30267-6/fulltext).
44. P. Rous, “The Influence of Diet of Transplanted and Spontaneous Mouse Tumors,” *Journal of Experimental Medicine* 20, no. 5 (1914): 433–51.
45. A. Tannenbaum, “The Dependence of Tumor Formation on the

Composition of the Calorie-Restricted Diet as Well as on the Degree of Restriction,” *Cancer Research* 5, no. 11 (1945): 616–25.

46. A. H. Eliassen và cộng sự, “Adult Weight Change and Risk of Postmenopausal Breast Cancer,” *JAMA* 296, no. 2 (12/07/2006): 193–201.

Chương 15

1. M. Rabinowitch, “Clinical and Other Observations on Canadian Eskimos in the Eastern Arctic,” *Canadian Medical Association Journal* 34 (1936): 487–501.
2. G. M. Brown, L. B. Cronk, và T. J. Boag, “The Occurrence of Cancer in an Eskimo,” *Cancer* 5, no. 1 (01/1952): 142–43.
3. G. J. Mouratoff và cộng sự, “Diabetes Mellitus in Eskimos,” *JAMA* 199, no. 13 (1967): 961–66, doi: 10.1001/jama.1967.03120130047006.
4. George J. Mouratoff và cộng sự, “Diabetes Mellitus in Eskimos after a Decade,” *JAMA* 226, no. 11 (1973): 1345–46.
5. Cynthia D. Schraer và cộng sự, “Prevalence of Diabetes Mellitus in Alaskan Eskimos, Indians, and Aleuts,” *Diabetes Care* 11 (1988): 693–700.
6. K. J. Acton và cộng sự, “Trends in Diabetes Prevalence among American Indian and Alaska Native Children, Adolescents, and Young Adults,” *American Journal of Public Health* 92 (2002): 1485–90.
7. Etan Orgel, “The Links between Insulin Resistance, Diabetes, and Cancer,” *Current Diabetes Reports* 13, no. 2 (04/2013): 213–22, doi: 10.1007/s11892-012-0356-6.
8. P. T. Campbell và cộng sự, “Diabetes and Cause-Specific Mortality in a Prospective Cohort of One Million U.S. Adults,” *Diabetes Care* 35 (2012): 1835–44.
9. S. R. Seshasai và cộng sự, “Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death,” *New England Journal of Medicine* 364 (2011): 829–41.
10. Y. Chan và cộng sự, “Association between Type 2 Diabetes and Risk of Cancer Mortality: A Pooled Analysis of Over 771.000

- Individuals in the Asia Cohort Consortium,” *Diabetologia* 60, no. 6 (06/2017): 1022–32, doi: 10.1007/s00125-017-4229-z.
11. T. Stocks và cộng sự, “Blood Glucose and Risk of Incident and Fatal Cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can): Analysis of Six Prospective Cohorts,” *PLoS Medicine* 6 (2009): e1000201.
 12. E. Giovannucci và cộng sự, “Diabetes and Cancer,” *Diabetes Care* 33 (2010): 1674–85; S. C. Larsson, N. Orsini, và A. Wolk, “Diabetes Mellitus and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis,” *Journal of the National Cancer Institute* 97 (2005): 1679–87; S. C. Larsson, C. S. Mantzoros, và A. Wolk, “Diabetes Mellitus and Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis,” *International Journal of Cancer* 121 (2007): 856–62.
 13. W. Wu và cộng sự, “Rising Trends in Pancreatic Cancer Incidence and Mortality in 2000–2014,” *Clinical Epidemiology* 10 (09/07/2018): 789–97.
 14. B. E. Barker, H. Fanger, và P. Farnes, “Human Mammary Slices in Organ Culture: I. Methods of Culture and Preliminary Observations on the Effects of Insulin,” *Experimental Cell Research* 35 (1964): 437–48.
 15. D. LeRoith và cộng sự, “The Role of Insulin and Insulin-like Growth Factors in the Increased Risk of Cancer in Diabetes,” *Rambam Maimonides Medical Journal* 2, no. 2 (2011): e0043.
 16. E. J. Gallagher và D. LeRoith, “The Proliferating Role of Insulin and Insulin-like Growth Factors in Cancer,” *Trends in Endocrinology and Metabolism* 21, no. 10 (10/2010): 610–18.
 17. V. Papa và cộng sự, “Elevated Insulin Receptor Content in Human Breast Cancer,” *Journal of Clinical Investigations* 86 (1990): 1503–10.
 18. J. Ma và cộng sự, “A Prospective Study of Plasma C-peptide and Colorectal Cancer Risk in Men,” *Journal of the National Cancer Institute* 96 (2004): 546–53.
 19. R. Kaaks và cộng sự, “Serum C-Peptide, Insulin-like Growth Factor (IGF) I, IGF-Binding Proteins, and Colorectal Cancer Risk in Women,” *Journal of the National Cancer Institute* 92, no. 19 (04/10/2000): 1592–600.

20. E. K. Wei và cộng sự, "A Prospective Study of C-peptide, Insulin-like Growth Factor-I, Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1, and the Risk of Colorectal Cancer in Women," *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 14 (2005): 850–55.
21. T. Tsujimoto và cộng sự, "Association between Hyperinsulinemia and Increased Risk of Cancer Death in Nonobese and Obese People: A Population-based Observational Study," *International Journal of Cancer* 141 (2017): 102–11.
22. M. J. Gunter và cộng sự, "Breast Cancer Risk in Metabolically Healthy but Overweight Postmenopausal Women," *Cancer Research* 75, no. 2 (2015): 270–74.
23. "Three-fold Increase in UK Insulin Use, Study Finds," *BBC News*, 06/02/2014, <https://www.bbc.com/news/health-26065673>.
24. C. J. Currie và cộng sự, "Mortality and Other Important Diabetes-related Outcomes with Insulin vs Other Antihyperglycemic Therapies in Type 2 Diabetes," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98, no. 2 (02/2013): 668–77.
25. S. L. Bowker và cộng sự, "Increased Cancer-related Mortality for Patients with Type 2 Diabetes Who Use Sulfonylureas or Insulin," *Diabetes Care* 29 (2006): 254–58.
26. C. J. Currie, C. D. Poole, và E. A. M. Gale, "The Influence of Glucoselowering Therapies on Cancer Risk in Type 2 Diabetes," *Diabetologia* 52 (2009): 1766–77, doi: 10.1007/s00125-009-1440-6.
27. Y. X. Yang, S. Hennessy, và J. D. Lewis, "Insulin Therapy and Colorectal Cancer Risk among Type 2 Diabetes Mellitus Patients," *Gastroenterology* 127 (2004): 1044–50.

Chương 16

1. K. B. Michaels và W. C. Willett, "Breast Cancer: Early Life Matters," *New England Journal of Medicine* 351 (2004): 1679–81.
2. P. A. Van den Brandt, "Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies on Height, Weight, and Breast Cancer Risk," *American Journal of Epidemiology* 152, no. 6 (15/09/2000): 514–27.
3. M. Ahlgren và cộng sự, "Growth Patterns and the Risk of Breast

- Cancer in Women,” *New England Journal of Medicine* 351 (2004): 1619–26.
4. J. Green và cộng sự, “Height and Cancer Incidence in the Million Women Study: Prospective Cohort, and Meta-analysis of Prospective Studies of Height and Total Cancer Risk,” *Lancet Oncology* 12, no. 8 (08/2011): 785–94, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70154-1.
5. Michelle McDonagh, “Lifestyle Linked to Huge Increase in Shortsightedness,” *Irish Times*, 27/02/2018, <https://www.irishtimes.com/life-and-style/health-family/lifestyle-linked-to-huge-increase-in-short-sightedness-1.3397726>.
6. Elie Dolgin, “The Myopia Boom,” *Nature* 519, no. 19 (2015): 276–78.
7. L. C. Cantley, “The Phosphoinositide 3-Kinase Pathway,” *Science* 296, no. 5573 (31/05/2002): 1655–57.
8. Lewis C. Cantley, “Seeking Out the Sweet Spot in Cancer Therapeutics: An Interview with Lewis Cantley,” *Disease Models and Mechanisms* 9, no. 9 (01/09/2016): 911–16, doi: 10.1242/dmm.026856.
9. H. Tan và cộng sự, “Genome-wide Mutational Spectra Analysis Reveals Significant Cancer-specific Heterogeneity,” *Scientific Reports* 5, no. 12566 (2015): doi: 10.1038/srep12566.
10. L. C. Cantley, “Cancer, Metabolism, Fructose, Artificial Sweeteners and Going Cold Turkey on Sugar,” *BMC Biology* 12, no. 8 (2014).
11. M. Barbieri và cộng sự, “Insulin/IGF-I-signaling Pathway: An Evolutionarily Conserved Mechanism of Longevity from Yeast to Humans,” *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 285 (2003): E1064–E1071.
12. D. A. Fruman và cộng sự, “The PI3K Pathway in Human Disease,” *Cell* 170, no. 4 (10/08/2017): 605–35, doi: 10.1016/j.cell.2017.07.029.
13. Pal A. và cộng sự, “PTEN Mutations as a Cause of Constitutive Insulin Sensitivity and Obesity,” *New England Journal of Medicine* 367 (2012): 1002–11.

14. D. L. Riegert-Johnson và cộng sự, "Cancer and Lhermitte-Duclos Disease Are Common in Cowden Syndrome Patients," *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 8, no. 6 (2010): <https://doi.org/10.1186/1897-4287-8-6>.
15. D. P. Burkitt, "Some Diseases Characteristic of Modern Western Civilization," *BMJ* 1, no. 5848 (03/02/1973): 274–78, doi: 10.1136/bmj.1.5848.274.
16. Gary Taubes, "Rare Form of Dwarfism Protects Against Cancer," *Discover*, 26/03/2013, <http://discovermagazine.com/2013/april/19-double-edged-genes>.
17. A. Janecka và cộng sự, "Clinical and Molecular Features of Laron Syndrome, a Genetic Disorder Protecting from Cancer," *In Vivo* 30, no. 4 (07-08/2016): 375–81.
18. J. Guevara-Aguirre và cộng sự, "Growth Hormone Receptor Deficiency Is Associated with a Major Reduction in Pro-aging Signaling, Cancer, and Diabetes in Humans," *Science Translational Medicine* 3, no. 7 (16/02/2011): 70ra13, doi: 10.1126/scitranslmed.3001845.
19. J. Jones và D. Clemmons, "Insulin-like Growth Factors and Their Binding Proteins: Biological Actions," *Endocrine Reviews* 16 (1995): 3–34; R. C. Baxter, J. M. Bryson, và J. R. Turtle, "Somatogenic Receptors of Rat Liver: Regulation by Insulin," *Endocrinology* 107, no. 4 (1980): 1176–81; S. J. Moschos và C. S. Mantzoros, "The Role of the IGF System in Cancer: From Basic to Clinical Studies and Clinical Applications," *Oncology* 63 (2002): 317–32; E. Giovannucci và D. Michaud, "The Role of Obesity and Related Metabolic Disturbances in Cancers of the Colon, Prostate, and Pancreas," *Gastroenterology* 132 (2007): 2208–25.
20. M. J. Gunter và cộng sự, "A Prospective Evaluation of Insulin and Insulinlike Growth Factor-I as Risk Factors for Endometrial Cancer," *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 17, no. 4 (2008): 921–29.
21. M. J. Gunter và cộng sự, "Insulin, Insulin-like Growth Factor-I, Endogenous Estradiol, and Risk of Colorectal Cancer in Postmenopausal Women," *Cancer Research* 68, no. 1 (2008): 329–37.

22. A. Canonici và cộng sự, “Insulin-like Growth Factor-I Receptor, E-cadherin and Alpha-V Integrin Form a Dynamic Complex Under the Control of Alphascatenin,” *International Journal of Cancer* 122 (2008): 572–82.
23. R. Palmqvist và cộng sự, “Plasma Insulin-like Growth Factor 1, Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3, and Risk of Colorectal Cancer: A Prospective Study in Northern Sweden,” *Gut* 50 (2002): 642–46.
24. J. Ma và cộng sự, “Prospective Study of Colorectal Cancer Risk in Men and Plasma Levels of Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 and IGF-binding Protein-3,” *Journal of the National Cancer Institute* 91 (1999): 620–25.

Chương 17

1. “Did a Canadian Medical Expedition Lead to the Discovery of an Anti-aging Pill?,” *Financial Post*, 12/02/2015, <https://business.financialpost.com/news/did-a-canadian-medical-expedition-lead-to-the-discovery-of-an-anti-aging-pill>.
2. K. Hara và cộng sự, “Amino Acid Sufficiency and mTOR Regulate p70 S6 Kinase and eIF-4E BP1 through a Common Effector Mechanism,” *Journal of Biological Chemistry* 273 (1998): 14484–94.
3. B. Magnuson và cộng sự, “Regulation and Function of Ribosomal Protein S6 Kinase (S6K) within mTOR Signaling Networks,” *The Biochemical Journal* 441, no. 1 (2012): 1–21.
4. “Organ Transplants and Cancer Risk,” *National Institutes of Health*, 21/11/2011, <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/organ-transplants-cancer-risk>.
5. H. Populo và cộng sự, “The mTOR Signalling Pathway in Human Cancer,” *International Journal of Molecular Science* 13 (2012): 1886–918, doi: 10.3390 /ijms13021886.
6. S. A. Forbes và cộng sự, “COSMIC: Mining Complete Cancer Genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer,” *Nucleic Acids Research* 39 (2011): D945–D950.
7. A. G. Renehan, C. Booth, và C. S. Potten, “What Is Apoptosis,

- and Why Is It Important?," *British Medical Journal* 322 (2001): 1536–38.
8. Y. H. Tseng và cộng sự, "Differential Roles of Insulin Receptor Substrates in the Anti-apoptotic Function of Insulin-like Growth Factor-1 and Insulin," *Journal of Biological Chemistry* 277 (2002): 31601–11.
 9. H. Zong và cộng sự, "AMP Kinase Is Required for Mitochondrial Biogenesis in Skeletal Muscle in Response to Chronic Energy Deprivation," *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 99 (2002): 15983–87.
 10. H. J. Weir và cộng sự, "Dietary Restriction and AMPK Increase Life Span via Mitochondrial Network and Peroxisome Remodeling," *Cell Metabolism* 26 (2017): 1–13.

Chương 18

1. A. M. Otto, "Warburg Effect(s): A Biographical Sketch of Otto Warburg and His Impacts on Tumor Metabolism," *Cancer and Metabolism* 5, no. 5 (2016), doi: 10.1186/s40170-016-0145-9.
2. O. Warburg và cộng sự, "Versuche an überlebendem carcinomgewebe," *Wiener klinische Wochenschrift* 2 (1923): 776–77.
3. O. Warburg, "On the Origin of Cancer," *Science* 123, no. 3191 (1956): 309–14.
4. F. Weinberg và cộng sự, "Mitochondrial Metabolism and ROS Generation Are Essential for Kras-mediated Tumorigenicity," *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 107 (2010): 8788–93; A. S. Tan và cộng sự, "Mitochondrial Genome Acquisition Restores Respiratory Function and Tumorigenic Potential of Cancer Cells Without Mitochondrial DNA," *Cell Metabolism* 21 (2015): 81–94; V. R. Fantin, J. St-Pierre, and P. Leder, "Attenuation of LDH-A Expression Uncovers a Link between Glycolysis, Mitochondrial Physiology, and Tumor Maintenance," *Cancer Cell* 9 (2006): 425.
5. C-H. Chang và cộng sự, "Posttranscriptional Control of T Cell Effector Function by Aerobic Glycolysis," *Cell* 153, no. 6 (2013): 1239–51.
6. X. L. Zu và M. Guppy, "Cancer Metabolism: Facts, Fantasy, and

- Fiction,” *Biochemical and Biophysical Research Communications* 313 (2004): 459–65.
7. W. H. Koppenol và cộng sự, “Otto Warburg’s Contributions to Current Concepts of Cancer Metabolism,” *Nature Reviews Cancer* 11, no. 5 (05/2011): 325–37, doi: 10.1038/nrc3038.
8. M. G. Vander Heiden, “Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation,” *Science* 324, no. 5930 (22/05/2009): 1029–33.
9. R. B. Robey và N. Hay, “Is AKT the ‘Warburg Kinase’?—AKT: Energy Metabolism Interactions and Oncogenesis,” *Seminars in Cancer Biology* 19 (2009): 25–31.
10. R. C. Osthus và cộng sự, “Deregulation of Glucose Transporter 1 and Glycolytic Gene Expression by c-Myc,” *Journal of Biological Chemistry* 275 (2000): 21797–800.
11. S. Venneti và cộng sự, “Glutamine-based PET Imaging Facilitates Enhanced Metabolic Evaluation of Gliomas in Vivo,” *Science Translational Medicine* 7, no. 274 (11/02/2015): 274ra17.
12. H. Eagle, “Nutrition Needs of Mammalian Cells in Tissue Culture,” *Science* 122 (1955): 501–14.
13. David R. Wise và Craig B. Thompson, “Glutamine Addiction: A New Therapeutic Target in Cancer,” *Trends in Biochemical Sciences* 35, no. 8 (08/2010): 427–33, doi: 10.1016/j.tibs.2010.05.003.
14. A. Carracedo, “Cancer Metabolism: Fatty Acid Oxidation in the Limelight,” *Nature Reviews Cancer* 13, no. 4 (04/2013): 227–32.
15. Luana Schito và Gregg L. Semenza, “Hypoxia-inducible Factors: Master Regulators of Cancer Progression,” *Trends in Cancer Research* 2, no. 12 (2016): 758–70.
16. G. L. Semenza, “Hypoxia-Inducible Factor 1 and Cancer Pathogenesis,” *IUBMB Life* 60, no. 9 (2008): 591–97.
17. G. L. Semenza, “HIF-1 Mediates Metabolic Responses to Intratumoral Hypoxia and Oncogenic Mutations,” *Journal of Clinical Investigations* 123 (2013): 3664–71.

18. R. A. Gatenby, "The Potential Role of Transformation-induced Metabolic Changes in Tumor-Host Interaction," *Cancer Research* 55 (1995): 4151–56.
19. V. Estrella và cộng sự, "Acidity Generated by the Tumor Microenvironment Drives Local Invasion," *Cancer Research* 73, no. 5 (01/03/2013): 1524–35, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2796.
20. L. Schwartz và cộng sự, "Out of Warburg Effect: An Effective Cancer Treatment Targeting the Tumor Specific Metabolism and Dysregulated pH," *Seminars in Cancer Biology*, <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.semcancer.2017.01.005>.
21. O. Trabold và cộng sự, "Lactate and Oxygen Constitute a Fundamental Regulatory Mechanism in Wound Healing," *Wound Repair and Regeneration* 11 (2003): 504–9.

Chương 19

1. National Institutes of Health, s.v., "metastasis," <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/metastasis>.
2. C. L. Chaffer và R. A. Weinberg, "A Perspective on Cancer Cell Metastasis," *Science* 33, no. 6024 (2011): 1559–64.
3. T. I. Brandler, "Large Fibrolipoma," *British Medical Journal* 1 (1894): 574.
4. V. Estrella, T. Chen, M. Lloyd, và cộng sự, "Acidity Generated by the Tumor Microenvironment Drives Local Invasion," *Cancer Research* 73 (2013): 1524–35.
5. A. F. Chambers, A. C. Groom, và I. C. MacDonald, "Dissemination and Growth of Cancer Cells in Metastatic Sites," *Nature Reviews Cancer* 2 (2002): 563–72.
6. C. A. Klein, "Parallel Progression of Primary Tumours and Metastases," *Nature Reviews Cancer* 9 (2009): 302–12, <https://doi.org/10.1038/nrc2627.7>.
7. H. R. Carlson, "Carcinoma of Unknown Primary: Searching for the Origin of Metastases," *JAAPA* 22, no. 8 (2009): 18–21.
8. S. Meng và cộng sự, "Circulating Tumor Cells in Patients with

- Breast Cancer Dormancy,” *Clinical Cancer Research* 10 (2004): 8152–62.
9. S. Nagrath và cộng sự, “Isolation of Rare Circulating Tumor Cells in Cancer Patients by Microchip Technology,” *Nature* 450 (2007): 1235–39.
 10. D. Tarin và cộng sự, “Mechanisms of Human Tumor Metastasis Studied in Patients with Peritoneovenous Shunts,” *Cancer Research* 44 (1984): 3584–92.
 11. S. Braun và cộng sự, “A Pooled Analysis of Bone Marrow Micro-Metastasis in Breast Cancer,” *New England Journal of Medicine* 353 (2005): 793–802.
 12. J. Massagué và A. C. Obenauf, “Metastatic Colonization,” *Nature* 529, no. 7586 (21/012016): 298–306, doi: 10.1038/nature17038.
 13. D. P. Tabassum và K. Polyak, “Tumorigenesis: It Takes a Village,” *Nature Reviews Cancer* 15 (2015): 473–83.
 14. D. Hanahan và L. M. Coussens, “Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment,” *Cancer Cell* 21 (2012): 309–22.
 15. Mi-Young Kim, “Tumor Self-Seeding by Circulating Cancer Cells,” *Cell* 139, no. 7 (24/12/2009): 1315–26, doi: 10.1016/j.cell.2009.11.025.
 16. P. K. Brastianos, “Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets,” *Cancer Discovery* 5, no. 11 (11/2015): 1164–77.
 17. L. Ding và cộng sự, “Genome Remodelling in a Basal-like Breast Cancer Metastasis and Xenograft,” *Nature* 464 (2010): 999–1005.

Chương 21

1. E. S. Ford và cộng sự, “Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000,” *New England Journal of Medicine* 356, no. 23 (2007): 2388–98
2. H. K. Weir và cộng sự, “Heart Disease and Cancer Deaths: Trends and Projections in the United States, 1969–2020,” *Preventing Chronic Disease* 13 (2016): 160211, <https://doi.org/10.5888/pcd13.160211>.

3. K. G. Hastings và cộng sự, “Socioeconomic Differences in the Epidemiologic Transition from Heart Disease to Cancer as the Leading Cause of Death in the United States, 2003 to 2015,” *Annals of Internal Medicine* 169, no. 12 (18/12/2018): 836–44.
4. Stacy Simon, “Facts & Figures 2019: US Cancer Death Rate Has Dropped 27% in 25 Years,” American Cancer Society, 08/01/2019, <https://www.cancer.org/latest-news/facts-and-figures-2019.html>.
5. Anthony Komaroff, “Surgeon General’s 1964 Report: Making Smoking History,” Harvard Health Blog, 10/01/2014, <https://www.health.harvard.edu/blog/surgeon-generals-1964-report-making-smoking-history-201401106970>.
6. Centers for Disease Control and Prevention, “Smoking Is Down, but Almost 38 Million American Adults Still Smoke,” news release, 18/01/2018, <https://www.cdc.gov/media/releases/2018/p0118-smoking-rates-declining.html>.
7. Islami và cộng sự, “Proportion and Number of Cancer Cases and Deaths Attributable to Potentially Modifiable Risk Factors in the United States,” 31–54.
8. M. Inoue và S. Tsugane, “Epidemiology of Gastric Cancer in Japan,” *Postgraduate Medical Journal* 81 (2005): 419–24.
9. T. Tonda và cộng sự, “Detecting a Local Cohort Effect for Cancer Mortality Data Using a Varying Coefficient Model,” *Journal of Epidemiology* 25, no. 10 (2015): 639–46, doi: 10.2188/jea.JE20140218.
10. Y. Chen và cộng sự, “Excess Body Weight and the Risk of Primary Liver Cancer: An Updated Meta-analysis of Prospective Studies,” *European Journal of Cancer* 48, no. 14 (2012): 2137–45.
11. H. C. Taylor và H. B. Guyer, “A Seven-Year History of Early Cervical Cancer,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 52 (1946): 451–55.
12. P. J. Shaw, “The History of Cervical Screening—I: The Pap Test,” *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 22, no. 2 (2000): 110–14.
13. G. N. Papanicolaou và H. F. Traut, “The Diagnostic Value of

- Vaginal Smears in Carcinoma of the Uterus,” American Journal of Obstetrics and Gynecology 42, no. 2 (1941): 193–206.
14. “History of Cancer Screening and Early Detection.” American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/cancer-causes-theories-throughout-history11.html>.
15. J. P. Lockhart-Mummery và C. Dukes, “The Precancerous Changes in the Rectum and Colon,” Surgery, Gynecology and Obstetrics 36 (1927): 591–96.
16. V. A. Gilbertsen và J. M. Nelms, “The Prevention of Invasive Cancer of the Rectum,” Cancer 41 (1978): 1137–39.
17. S. J. Sinawer, “The History of Colorectal Cancer Screening: A Personal Perspective,” Digestive Diseases and Sciences, doi: 10.1007/s10620-014-3466-y.
18. S. J. Winawer và cộng sự, “Prevention of Colorectal Cancer by Colonoscopic Polypectomy: The National Polyp Study Workgroup,” New England Journal of Medicine 329 (1993): 1977–81.
19. A. G. Zauber và cộng sự, “Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths,” New England Journal of Medicine 366 (2012): 687–96.
20. J. S. Mandel và cộng sự, “Reducing Mortality from Colorectal Cancer by Screening for Fecal Occult Blood: Minnesota Colon Cancer Control Study,” New England Journal of Medicine 328 (1993): 1365–71.
21. Centers for Disease Control and Prevention, “Vital Signs: Colorectal Cancer Screening Test Use—United States, 2012,” Morbidity and Mortality Weekly Report 62 (2012): 881–88.
22. P. C. Gøtzsche và K. J. Jørgensen. “Screening for Breast Cancer with Mammography,” Cochrane Database Systemic Reviews 6 (2013): CD001877.
23. N. Biller-Andorno và P. Juni, “Abolishing Mammography Screening Programs? A View from the Swiss Medical Board,” New England Journal of Medicine 370, no. 21 (22/05/2014): 1965–67, doi: 10.1056 /NEJMp1401875.
24. A. Bleyer và H. G. Welch, “Effect of Three Decades of Screening

- Mammography on Breast-Cancer Incidence,” *New England Journal of Medicine* 367 (2012): 1998–2005.
25. Magnus Løberg và cộng sự, “Benefits and Harms of Mammography Screening,” *Breast Cancer Research* 17 (2015): 63, doi: 10.1186/s13058-015-0525-z.
 26. H. J. Burstein và cộng sự, “Ductal Carcinoma In Situ of the Breast,” *New England Journal of Medicine* 350, no. 14 (2004): 1430–41, PMID: 15070793.
 27. H. D. Nelson và cộng sự, “Screening for Breast Cancer: A Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation,” Evidence Synthesis No. 124, AHRQ Publication No. 14-05201-EF-1, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, 2016.
 28. Nelson và cộng sự, “Screening for Breast Cancer,” 16.
 29. G. De Angelis và cộng sự, “Twenty Years of PSA: From Prostate Antigen to Tumor Marker,” *Reviews in Urology* 9, no. 3 (Summer 2007): 113–23.
 30. W. J. Catalona và cộng sự, “Selection of Optimal Prostate Specific Antigen Cutoffs for Early Detection of Prostate Cancer: Receiver Operating Characteristic Curves,” *Journal of Urology* 152, no. 6, part 1 (1994): 2037–42; I. M. Thompson và cộng sự, “Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level < or = 4.0 ng per Milliliter,” *New England Journal of Medicine* 350 (2004): 2239–46.
 31. G. L. Andriole và cộng sự (PLCO Project Team), “Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial,” *New England Journal of Medicine* 360, no. 13 (2009): 1310–19.
 32. F. H. Schröder và cộng sự (ERSPC Investigators), “Screening and Prostate Cancer Mortality in a Randomized European Study,” *New England Journal of Medicine* 360, no. 13 (2009): 1320–28.
 33. R. M. Martin và cộng sự (CAP Trial Group), “Effect of a Low-Intensity PSAbased Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial,” *JAMA* 319, no. 9 (2018): 883–95.

34. S. Loeb và cộng sự, “Complications after Prostate Biopsy: Data from SEERMedicare,” *Journal of Urology* 186 (2011): 1830–34.
35. F. Fang và cộng sự, “Immediate Risk of Suicide and Cardiovascular Death After a Prostate Cancer Diagnosis: Cohort Study in the United States,” *Journal of the National Cancer Institute* 102 (2010): 307–14.
36. J. J. Fenton và cộng sự, “Prostate-Specific Antigen–Based Screening for Prostate Cancer Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force,” *JAMA* 319, no. 18 (2018): 1914–31.
37. “Final Recommendation Statement. Prostate Cancer: Screening,” US Preventative Services Task Force. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/prostate-cancer-screening>.
38. H. S. Ahn, “Korea’s Thyroid Cancer ‘Epidemic’: Screening and Overdiagnosis,” *New England Journal of Medicine* 371 (2014): 1765–67.
39. H. R. Harach, K. O. Franssila, và V. M. Wasenius, “Occult Papillary Carcinoma of the Thyroid: A ‘Normal’ Finding in Finland—A Systematic Autopsy Study,” *Cancer* 56 (1985): 531–38.

Chương 22

1. P. T. Scardino, “Early Detection of Prostate Cancer,” *Urologic Clinics of North America* 16, no. 4 (11/1989): 635–55.
2. E. T. Thomas và cộng sự, “Prevalence of Incidental Breast Cancer and Precursor Lesions in Autopsy Studies: A Systematic Review and Meta-analysis,” *BMC Cancer* 17 (2017): 808.
3. J. M. P. Holly, “Cancer as an Endocrine Problem,” *Clinical Endocrinology and Metabolism* 22, no. 4 (2008): 539–50.
4. R. Doll and R. Peto, “The Causes of Cancer: Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Cancer in the United States Today,” *Journal of the National Cancer Institute* 66, no. 6 (1981): 1191–1308.
5. Islami và cộng sự, “Proportion and Number of Cancer Cases and Deaths Attributable to Potentially Modifiable Risk Factors in the United States,” 31–54; D. M. Parkin, L. Boyd, và L. C.

- Walker, “The Fraction of Cancer Attributable to Lifestyle and Environmental Factors in the UK in 2010,” *British Journal of Cancer* 105, Suppl. 2 (2011): 77s–81s; M. C. Playdon và cộng sự, “Weight Gain After Breast Cancer Diagnosis and All-Cause Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis,” *Journal of the National Cancer Institute* 107, no. 12 (30/09/2015): djv275, doi: 10.1093/jnci/djv275.
6. M. Arnold và cộng sự, “Global Burden of Cancer Attributable to High Body Mass Index in 2012: A Population-Based Study,” *Lancet Oncology* 16, no. 1 (2015): 36–46.
 7. D. F. Williamson và cộng sự, “Prospective Study of Intentional Weight Loss and Mortality in Never-Smoking Overweight US White Women Aged 40–64 Years,” *American Journal of Epidemiology* 141 (1995): 1128–41.
 8. N. V. Christou và cộng sự, “Bariatric Surgery Reduces Cancer Risk in Morbidly Obese Patients,” *Surgery for Obesity and Related Disease* 4 (2008): 691–95.
 9. L. Sjostrom và cộng sự, “Effects of Bariatric Surgery on Cancer Incidence in Obese Patients in Sweden: Swedish Obese Subjects Study,” *Lancet Oncology* 10 (2009): 653–62.
 10. T. D. Adams và cộng sự, “Cancer Incidence and Mortality after Gastric Bypass Surgery,” *Obesity* 17 (2009): 796–802.
 11. H. Mackenzie và cộng sự, “Obesity Surgery and Risk of Cancer,” *British Journal of Surgery* 105, no. 12 (11/2018): 1650–57; M. Derogar và cộng sự, “Increased Risk of Colorectal Cancer After Obesity Surgery,” *Annals of Surgery* 258 (2013): 983–88.
 12. P. Kant và M. A. Hull, “Excess Body Weight and Obesity—The Link with Gastrointestinal and Hepatobiliary Cancer,” *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 8 (2011): 224–38.
 13. C. Moreschi, “Beziehungen zwischen Ernährung und Tumorstadium,” *Z Immunitätsforsch, Orig.* 2 (1909): 651–75.
 14. V. D. Longo và L. Fontana, “Calorie Restriction and Cancer Prevention: Metabolic and Molecular Mechanisms,” *Trends in Pharmacological Sciences* 31, no. 2 (02/2010): 89–98.
 15. M. Prisco và cộng sự, “Insulin and IGF-1 Receptors Signaling in

Protection from Apoptosis,” *Hormone and Metabolic Research* 31 (1999): 80–89.

16. M. Kunkel và cộng sự, “Overexpression of GLUT-1 and Increased Glucose Metabolism in Tumors Are Associated with a Poor Prognosis in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma,” *Cancer* 97 (2003): 1015–24; R. L. Derr và cộng sự, “Association between Hyperglycemia and Survival in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma,” *Journal of Clinical Oncology* 27 (2009): 1082–86.
17. C. Yuan và cộng sự, “Influence of Dietary Insulin Scores on Survival in Colorectal Cancer Patients,” *British Journal of Cancer* 117, no. 7 (2017): 1079–87.
18. Vicente Morales-Oyarvide, “Dietary Insulin Load and Cancer Recurrence and Survival in Patients with Stage III Colon Cancer: Finding from CALGB 89803,” *Journal of the National Cancer Institute* 111, no. 2 (2019): 1–10.
19. H. A. Krebs, “The Regulation of the Release of Ketone Bodies by the Liver,” *Advances in Enzyme Regulation* 4 (1966): 339–54.
20. W. D. DeWys, “Weight Loss and Nutritional Abnormalities in Cancer Patients: Incidence, Severity and Significance,” in K. C. Calman và K. C. H. Fearon, *Clinics in Oncology* (London: Saunders, 1986), 5:251–61.
21. M. J. Tisdale, “Biology of Cachexia,” *Journal of the National Cancer Institute* 89 (1997): 1763–73.
22. C. R. Marinac và cộng sự, “Prolonged Nightly Fasting and Breast Cancer Risk: Findings from NHANES (2009–2010),” *Cancer Epidemiology, Biomarkers, and Prevention* 24, no. 5 (05/2015): 783–89.
23. C. R. Marinac và cộng sự, “Frequency and Circadian Timing of Eating May Influence Biomarkers of Inflammation and Insulin Resistance Associated with Breast Cancer Risk,” *PLoS One* 10, no. 8 (2015): e0136240, doi: 10.1371/journal.pone.0136240; Marinac và cộng sự, “Prolonged Nightly Fasting and Breast Cancer Risk,” 783–89.
24. S. J. Moschos, “The Role of the IGF System in Cancer: From

- Basic to Clinical Studies and Clinical Applications,” *Oncology* 63 (2002): 317–32.
25. Catherine R. Marinac và cộng sự, “Prolonged Nightly Fasting and Breast Cancer Prognosis,” *JAMA Oncology* 2, no. 8 (01/08/2016): 1049–55, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0164.
 26. F. M. Safdie và cộng sự, “Fasting and Cancer Treatment in Humans: A Case Series Report,” *Aging* 1, no. 12 (31/12/2009): 988–1007; T. B. Dorff và cộng sự, “Safety and Feasibility of Fasting in Combination with Platinumbased Chemotherapy,” *BMC Cancer* 16, 360 (2016).
 27. S. de Groot và cộng sự, “The Effects of Short-Term Fasting on Tolerance to (Neo) Adjuvant Chemotherapy in HER2-Negative Breast Cancer Patients: A Randomized Pilot Study,” *BMC Cancer* 15, 652 (2015).
 28. C. Lee và cộng sự, “Fasting Cycles Retard Growth of Tumors and Sensitize a Range of Cancer Cell Types to Chemotherapy,” *Science Translational Medicine* 4, no. 124 (07/03/2012): 124ra27.
 29. J. M. Evans và cộng sự, “Metformin and Reduced Risk of Cancer in Diabetic Patients,” *BMJ* 330 (2005): 1304–5; S. L. Bowker và cộng sự, “Increased Cancer-Related Mortality for Patients with Type 2 Diabetes Who Use Sulfonylureas or Insulin,” *Diabetes Care* 29 (2006): 254–58; G. Libby và cộng sự, “New Users of Metformin Are at Low Risk of Incident Cancer: A Cohort Study among People with Type 2 Diabetes,” *Diabetes Care* 32 (2009): 1620–25; D. Li và cộng sự, “Antidiabetic Therapies Affect Risk of Pancreatic Cancer,” *Gastroenterology* 137 (2009): 482–88; G. W. Landman và cộng sự, “Metformin Associated with Lower Cancer Mortality in Type 2 Diabetes: ZODIAC-16,” *Diabetes Care* 33 (2010): 322–26.
 30. M. Bodmer và cộng sự, “Long-Term Metformin Use Is Associated with Decreased Risk of Breast Cancer,” *Diabetes Care* 33 (2010): 1304–8.
 31. P. J. Goodwin và cộng sự, “Insulin-Lowering Effects of Metformin in Women with Early Breast Cancer,” *Clinical Breast Cancer* 8 (2008): 501–5.
 32. S. Yoshizawa và cộng sự, “Antitumor Promoting Activity of

- (-)-epigallocatechin Gallate, the Main Constituent of ‘Tannin’ in Green Tea,” *Phytotherapy Research* 1 (1987): 44–47.
33. I. J. Chen và cộng sự, “Therapeutic Effect of High-Dose Green Tea Extract on Weight Reduction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial,” *Clinical Nutrition* 35, no. 3 (06/2016): 592–99, doi: 10.1016/j.clnu.2015.05.003; A. G. Dulloo và cộng sự, “Efficacy of a Green Tea Extract Rich in Catechin Polyphenols and Caffeine in Increasing 24-h Energy Expenditure and Fat Oxidation in Humans,” *American Journal of Clinical Nutrition* 70, no. 6 (12/1999): 1040–45; S. Rudelle và cộng sự, “Effect of a Thermogenic Beverage on 24-Hour Energy Metabolism in Humans,” *Obesity* 15 (2007): 349–55.
 34. T. Nagao và cộng sự, “A Catechin-Rich Beverage Improves Obesity and Blood Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes,” *Obesity* 17, no. 2 (02/2009): 310–17, doi: 10.1038/oby.2008.505.
 35. P. Bogdanski và cộng sự, “Green Tea Extract Reduces Blood Pressure, Inflammatory Biomarkers, and Oxidative Stress and Improves Parameters Associated with Insulin Resistance in Obese, Hypertensive Patients,” *Nutrition Research* 32, no. 6 (06/2012): 421–27, doi: 10.1016 /j.nutres.2012.05.007.
 36. H. Iso và cộng sự, “The Relationship between Green Tea and Total Caffeine Intake and Risk for Self-Reported Type 2 Diabetes among Japanese Adults,” *Annals of Internal Medicine* 144, no. 8 (18/04/2006): 554–62.
 37. K. Nakachi và cộng sự, “Preventive Effects of Drinking Green Tea on Cancer and Cardiovascular Disease: Epidemiological Evidence for Multiple Targeting Prevention,” *Biofactors* 13, nos. 1–4 (2000): 49–54.
 38. H. Fujiki và cộng sự, “Cancer Prevention with Green Tea and Its Principal Constituent, EGCG: From Early Investigations to Current Focus on Human Cancer Stem Cells,” *Molecules and Cells* 41, no. 2 (2018): 73–82.
 39. M. Shimizu và cộng sự, “Green Tea Extracts for the Prevention of Metachronous Colorectal Adenomas: A Pilot Study,” *Cancer Epidemiology, Biomarkers, and Prevention* 17 (2008): 3020–25.

40. S. Bettuzzi và cộng sự, "Chemoprevention of Human Prostate Cancer by Oral Administration of Green Tea Catechins in Volunteers with High-Grade Prostate Intraepithelial Neoplasia: A Preliminary Report from a One-Year Proof-of-Principle Study," *Cancer Research* 66 (2006): 1234–40.

Chương 23

1. S. A. Hoption Cann, J. P. van Netten, và C. van Netten, "Acute Infections as a Means of Cancer Prevention: Opposing Effects to Chronic Infections?" *Cancer Detection and Prevention* 30 (2006): 83–93.
2. S. J. Oiseth và cộng sự, "Cancer Immunotherapy: A Brief Review of the History, Possibilities, and Challenges Ahead," *Journal of Cancer Metastasis and Treatment* 3 (2017): 250–61.
3. P. Kucerova và M. Cervinkova, "Spontaneous Regression of Tumour and the Role of Microbial Infection: Possibilities for Cancer Treatment," *AntiCancer Drugs* 27 (2016): 269–77.
4. Hoption Cann, van Netten, và van Netten, "Acute Infections as a Means of Cancer Prevention," 83–93.
5. Jerome Groopman, "The T-Cell Army," *New Yorker*, 16/04/2012, <https://www.newyorker.com/magazine/2012/04/23/the-t-cell-army>.
6. W. B. Coley, "The Treatment of Malignant Tumors by Repeated Inoculations of Erysipelas: With a Report of Ten Original Cases," *American Journal of the Medical Sciences* 105, no. 5 (05/1893): 3–11.
7. P. Ehrlich, "Über den jetzigen Stand der Karzinomforschung," *Ned Tijdschr Geneesk* 5 (1909): 273–90.
8. F. M. Burnet, "The Concept of Immunological Surveillance," *Progress in Experimental Tumor Research* 13 (1970): 1–27.
9. D. Ribatti, "The Concept of Immune Surveillance Against Tumors: The First Theories," *Oncotarget* 8, no. 4 (2017): 7175–80.
10. L. A. Loeb, "Human Cancers Express Mutator Phenotypes: Origin, Consequences and Targeting," *Nature Reviews Cancer* 11 (2011): 450–57.

11. N. S. Bajaj và cộng sự, “Donor Transmission of Malignant Melanoma in a Lung Transplant Recipient 32 Years after Curative Resection,” *Transplant Immunology* 23, no. 7 (2010): e26–e31, doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01090.x.
12. R. Pearl, “Cancer and Tuberculosis” *American Journal of Hygiene* 9 (1929):97–159.
13. A. Morales, D. Eidinger, và A. W. Bruce, “Intercavitary Bacillus CalmetteGuerin in the Treatment of Superficial Bladder Tumors,” *Journal of Urology* 116, no. 2 (08/1976): 180–83.
14. A. Morales, “Treatment of Carcinoma In Situ of the Bladder with BCG: A Phase II Trial,” *Cancer Immunology, Immunotherapy* 9, nos. 1–2 (1980): 69–72.
15. G. Redelman-Sidi, M. S. Glickman, và B. H. Bochner, “The Mechanism of Action of BCG Therapy for Bladder Cancer: A Current Perspective,” *Nature Reviews Urology* 11, no. 3 (03/2014): 153–62.
16. Heidi Ledford, “The Killer Within,” *Nature* 508 (2014): 24–26.
17. Charles, Graeber, “Meet the Carousing, Harmonica-Playing Texan Who Won a Nobel for his Cancer Breakthrough,” *Wired*, 22/10/2018, <https://www.wired.com/story/meet-jim-allison-the-texan-who-just-won-a-nobel-cancer-breakthrough/>.
18. D. R. Leach, M. F. Krummel, và J. P. Allison, “Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade,” *Science* 271 (1996): 1734–36.
19. D. Schadendorf và cộng sự, “Pooled Analysis of Long-Term Survival Data from Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma,” *Journal of Clinical Oncology* 33 (2015): 1889–94.
20. Nobel Assembly at Karolinska Institutet, press release, 10/2018, <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/10/press-medicine2018.pdf>.
21. J. D. Wolchok và cộng sự, “Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma,” *New England Journal of Medicine* 377 (2017): 1345–56, doi: 10.1056/NEJMoa1709684.

22. “FDA D.I.S.C.O.: First FDA Approval of a CAR T-cell Immunotherapy,” Food and Drug Administration, 23/02/2018, <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-first-fda-approval-car-t-cell-immunotherapy>.
23. M. A. Postow và cộng sự, “Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma,” *New England Journal of Medicine* 366 (2012): 925–31.
24. R. H. Mole, “Whole Body Irradiation: Radiobiology or Medicine?,” *British Journal of Radiology* 26, no. 305 (05/1953): 234–41.
25. G. Ehlers và cộng sự, “Abscopal Effect of Radiation in Papillary Adenocarcinoma,” *British Journal of Radiology* 46 (1973): 222–24.
26. N. Dagoglu và cộng sự, “Abscopal Effect of Radiotherapy in the Immunotherapy Era: Systematic Review of Reported Cases,” *Cureus* 11, no. 2 (02/2019): e4103.
27. E. B. Golden và cộng sự, “Local Radiotherapy and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor to Generate Abscopal Responses in Patients with Metastatic Solid Tumours: A Proof-of-Principle Trial,” *Lancet Oncology* 16 (2015): 795–803.
28. M. T. Yilmaz và cộng sự, “Abscopal Effect, from Myth to Reality: From Radiation Oncologists’ Perspective,” *Cureus* 11, no. 1 (01/2019): e3860, doi: 10.7759/cureus.3860.
29. C. Vanpouille-Box và cộng sự, “DNA Exonuclease Trex1 Regulates Radiotherapy-induced Tumour Immunogenicity,” *Nature Communications* 8 (09/06/2017): 915618, doi: 10.1038/ncomms15618.
30. W. S. M. E. Theelen và cộng sự, “Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial,” *JAMA Oncology* 5, no. 9 (11/07/2019): 1276–82; doi: 0.1001/jamaoncol.2019.1478.
31. R. A. Gatenby, “Population Ecology Issues in Tumor Growth,” *Cancer Research* 51, no. 10 (15/05/1991): 2542–47.

32. Roxanne Khamisi, “A Clever New Strategy for Treating Cancer, Thanks to Darwin,” *Wired*, 25/03/2019, <https://www.wired.com/story/cancer-treatment-darwin-evolution/>.
33. J. Zhang và cộng sự, “Integrating Evolutionary Dynamics into Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer,” *Nature Communications* 8, no. 1 (28/11/2017): 1816, doi: 10.1038/s41467-017-01968-5.
34. T. Fojo và cộng sự, “Unintended Consequences of Expensive Cancer Therapeutics: The Pursuit of Marginal Indications and a Me-Too Mentality that Stifles Innovation and Creativity,” *JAMA Otolaryngology—Head and Neck Surgery* 140, no. 12 (2014): 1225–36.

CHỈ MỤC

A

adenosine monophosphate (AMP) 258, 259
adenosine triphosphate (ATP) 48, 49, 160,
167, 258, 259, 268-274
amiăng 57-61, 125, 146
aminopterin 226
axicabtagene ciloleucel 359
axit amin 158, 273, 275, 340
axit béo 228, 273, 275
axit béo omega-3 228
axit folic 34, 35, 224-226
axit lactic 49, 167, 268-280, 300

B

bcr/abl kinase 92, 95, 96
bệnh tim 17, 18, 109, 154, 175, 220-225,
228-230, 232, 246, 309, 310, 312
benzopyrene 56
béo phì 9, 10, 12, 208, 217, 220-222, 230-
240, 242, 246, 251, 253, 263, 266, 273,
309, 313, 318, 335-337, 340, 343
bevacizumab 137, 138
biệt hóa ngược 169, 197, 199
biểu hiện gen 95, 147, 148, 203
BRCA1 42, 87, 100, 101, 191, 202
BRCA2 42, 87, 101
bức xạ 31-33, 63-66, 81, 87, 88, 91, 98, 123,
127, 157, 187, 204, 205, 206, 207, 208,
209, 263, 351

C

cảm ứng dinh dưỡng 240, 243, 248, 249, 251,
254, 255-266, 274, 293, 301, 340-342
CAR-T 359
CD28 357

chất béo 105, 151, 152, 154, 173, 219-222,
229, 230, 240, 246, 247, 251, 252, 258,
259, 260, 338-340
chất nền ngoại bào 278, 279
chất ức chế tăng trưởng 40, 42, 51
chết rụng tế bào 42, 43, 45, 46, 65, 160, 164,
173, 187, 210, 228, 261-266, 278, 297,
352, 358
chlorambucil 34, 209
chloroquine 71
cholesterol 221
chuỗi tiến hóa phân nhánh 181-189, 299
chuyển hóa glucose 49, 160, 241, 243, 275
chuyển sản 81, 208
Clostridium 348
C-peptide 241,
crizotinib 131
CTLA-4 357, 358, 359, 363
cyclophosphamide 34, 60, 209
cyclosporin 209
cytokine gây viêm 340

D

đa u tủy xương 141, 235
đường phân 49, 50, 160, 163, 166, 167, 196,
197, 205, 251, 268-270, 272-275, 277,
279, 298

E

estrogen 38
everolimus 138

G

gen *HER2/neu* 95, 96, 97
gen *p53* 187

gen *Rb* 42
 gen sinh ung thư 85, 86, 88, 89, 95, 118, 120,
 122, 126, 128, 129, 155, 163, 202, 207,
 247, 258, 274, 275
 gen *src* 85
 gen ức chế khối u 41, 42, 85-88, 118, 120,
 126, 128, 129, 148, 155, 163, 202, 207, 275
 giới hạn Hayflick 44-46, 210, 297
 glutamine 275, 340

H

Helicobacter pylori 79
 Herceptin 96, 97
 hiệu chỉnh miễn dịch 350-354
 hiệu ứng Warburg 50, 51, 90, 125, 126, 157,
 167, 192, 212, 268-280, 283, 297, 299, 300
 hiệu ứng xa mục tiêu 361-364, 367
 HIF1 276, 277, 300
 hóa trị 28, 33-36, 60, 94, 98, 156, 183, 186,
 188, 204, 209, 226, 258, 289, 303-305,
 321, 324, 332, 333, 341-343, 346, 350,
 360, 361, 364-366
 human papillomavirus (HPV) 76, 77, 82, 88,
 123, 124, 146, 149, 315, 316
 hút thuốc lá 21, 90, 123, 206, 217, 220, 232,
 236, 295, 310, 312, 335

I

IGF-1 253, 254, 261, 263, 266, 337, 338,
 341, 342
 IL-2 355
 imatinib 93-95, 114, 126, 131, 132, 134, 140,
 146, 188
 insulin 11, 170, 235, 236, 240-243, 247-254,
 256, 258, 259, 260, 263, 265, 266, 274,
 293, 301, 306, 335, 337, 338, 340, 342, 343
 ipilimumab 358, 361

K

kháng insulin 240, 342
 kháng thuốc 71, 127, 187, 365, 366
 không đồng nhất bên trong khối u 180-183,
 188, 292, 299, 300

L

lại giống 175, 176, 191, 194-199, 200, 202,

212, 300
 liệu pháp miễn dịch 347, 348, 350, 354-364
 liệu pháp thích ứng 364-367
 loài xâm lấn 203, 204, 213, 223, 297, 299,
 301, 347, 354, 365

M

màng nền 278, 282, 300
 melphalan 209
 metformin 242, 243, 259, 342, 343
 methyl hóa ADN 147, 148
 miễn dịch bẩm sinh 284, 297, 351
 mô hình tiến hóa 325
 mTOR 250, 254, 255-260, 265, 266, 293,
 301, 338, 340, 341
 mụn cóc sinh dục 76, 77
 muối than 55, 56, 81, 123, 208
myc 85, 207, 274

N

nguồn gốc của sự sống 158, 176, 177
 nhiễm trùng bạch cầu đơn nhân 70
 nhũ ảnh 319, 322, 324-326, 329
 nilotinib 134
 N-nitrosamine 72
 nội soi đại tràng 317, 318, 334
NOTCH1 120

O

OxPhos 49, 160, 167, 196, 268-270, 272-274,
 277, 279

P

paclitaxel 141
 PD-1 358, 359, 363
 penicillin 171, 278
 phân tử liên kết 47, 166, 301
 phẫu thuật điều trị béo phì 336
 PI3K 247, 248, 250, 253, 258, 263, 266, 274,
 341, 342
 polyp 207, 218, 316, 317, 318
 progesterone 38
 protein kinase kích hoạt AMP (AMPK) 258,
 259, 260, 265, 293, 301, 340, 342
 PSA 38, 319, 326-329

R

rapamycin 254-258, 278

regorafenib 142

Revlimid 141

RNA 158, 159

RSV 69, 85

S*Serratia marcescens* 349

sinh ung thư do viêm 209

suy mòn do ung thư 173, 233, 339, 340

T

tầm soát 12, 234, 309, 314-334

tăng insulin huyết 235, 240, 241, 251, 252, 335, 343

tạo mạch 40, 46, 47, 51, 276, 279

tế bào HeLa 46

tế bào tiêu diệt tự nhiên 50, 204

tế bào ung thư tuần hoàn (CTC) 286-294, 301, 302

thể ketone 340

thiếu oxy 263, 276, 277, 283, 290, 300

thoái biến 169

thoát mạch 284

thụ thể insulin 241, 249

thuyết bạch huyết 27

thuyết mầm gốc 28

thuyết thể dịch về bệnh tật 26

tiến hóa hội tụ 191-194, 197, 199

tiền-gen gây ung thư 40, 41

tiểu đường type 2 9-11, 217, 220, 231, 236-239, 242, 251, 263, 266, 273, 335, 337, 342, 343

tiêu hủy ty thể có chọn lọc 264, 265, 341

tổn thương tiền ung thư 125, 207, 218, 315, 323, 334, 343

trastuzumab 95, 96, 97, 99, 126, 188

TREX1 363

truyền tế bào T 359

tự thực bào 259, 261, 264-266, 341

ty thể 49, 159, 160, 167, 262, 264-266, 268, 272, 275, 277, 341

tyrosine kinase 275

U

u biểu mô tế bào đáy 25

u mỡ 19, 25, 281, 282

u nguyên bào thần kinh 275

u tuyến 334, 343

ung thư ác tính 282

ung thư bàng quang 355

ung thư biểu mô ống tuyến vú tại chỗ 325

ung thư bìu 54-56

ung thư buồng trứng 100, 191, 202, 233

ung thư cổ tử cung 12, 13, 32, 45, 76, 77, 123, 207, 314-316, 318, 320, 323

ung thư da 19, 88

ung thư đại trực tràng 129, 219, 224, 233, 234, 242, 251, 313, 316-319, 323, 336

ung thư gan 25, 75, 76, 123, 232, 233, 239, 310, 311, 313, 350

ung thư hắc tố da 116, 228, 290

ung thư hạch 23, 34, 35, 38, 68, 69, 70, 71, 81, 131, 275, 355, 359

ung thư hạch không Hodgkin 34

ung thư hạch MALT 81

ung thư không rõ nguyên phát 282, 287, 288

ung thư mắt 42, 87

ung thư máu 23, 38, 92, 141, 169, 188, 226

ung thư máu dòng tủy cấp tính (AML) 169

ung thư máu dòng tủy mạn tính (CML) 92-95, 98, 99, 114, 131, 140, 146, 147, 185

ung thư nhau thai 35

ung thư nội mạc tử cung 233, 239, 253

ung thư phổi 38, 53, 95, 105, 122, 123, 131, 146, 155, 172, 207, 209, 229, 232, 235, 258, 295, 302, 310-313, 356, 359

ung thư thận 87, 233, 235, 275, 359

ung thư thực quản 120, 208, 233

ung thư trung biểu mô 58, 59, 60

ung thư tụy 239, 275, 310, 311, 313

ung thư tuyến nước bọt 105

ung thư tuyến tiền liệt 38, 106, 107, 125, 225, 229, 253, 258, 313, 314, 319, 326, 327, 328, 329, 332, 334, 343, 356

ung thư vòm mũi họng 71

ung thư vú 23, 28-31, 38, 42, 47, 87, 95-98, 100, 101, 106, 107, 113-116, 125, 137, 138, 146, 147, 169, 170, 172, 181, 185, 191, 202, 204, 209, 212, 225, 228, 233,

236, 239, 241, 242, 244, 251, 253, 258,
282, 284, 288, 290, 313, 314, 319-326,
330, 341-344, 347

V

vắc-xin 46, 72, 74, 77, 349, 354, 355, 363
vắc-xin Bacillus Calmette–Guérin (BCG) 354,
355
vi di căn 48, 285, 287, 288, 292, 302, 360
viêm dạ dày 80, 81
viêm quầng 347-349
virus Epstein-Barr (EBV) 70, 71, 105, 124,
149
virus viêm gan A 75
virus viêm gan B 74-76, 313
virus viêm gan C 75, 76, 121

X

xạ trị phân liều 32, 361, 363
xâm mạch 283
xét nghiệm máu ẩn trong phân (FOBT) 317,
318
xét nghiệm Pap 12, 315, 320, 327
xơ gan 121, 313
X-quang 30, 61, 319

BAN CỐ VẤN

GS TS Lê Thị Hương, GS TS Nguyễn Thị Kim Lan, TS BS Phạm Đức Phúc,
TS BS Trương Hồng Sơn

ĐỘI NGŨ TRIỂN KHAI MEDINSIGHTS

Phụ trách xuất bản: Ngô Thu Trang

Điều phối viên: Đặng Chí Dũng

Thiết kế bìa: Hoàng Duy Khánh

Trình bày: Vũ Lê Thư

Thư ký xuất bản: Bùi Kim Khuyên

ĐỐI TÁC CHUYÊN MÔN



VIỆN Y HỌC
ỨNG DỤNG VIỆT NAM



MẠNG LƯỚI MỘT SỨC KHỎE
CÁC TRƯỜNG ĐẠI HỌC VIỆT
NAM (VOHUN)



VIỆN SỨC KHỎE MÔI
TRƯỜNG VÀ PHÁT TRIỂN
BẾN VÙNG (IEHSD)



YhocCongdong.com

Y HỌC CỘNG ĐỒNG

MẬT MÃ UNG THƯ:

Hiểu biết mới đột phá về bí ẩn ung thư

NHÀ XUẤT BẢN DÂN TRÍ

Số 9 - Ngõ 26 - Phố Hoàng Cầu - Q. Đống Đa - TP. Hà Nội

VPGD: Số 347 Đội Cấn - Quận Ba Đình - TP Hà Nội

ĐT: (024). 66860751 - (024). 66860752

Email: nxbdantri@gmail.com

Website: nxbdantri.com.vn

Chịu trách nhiệm xuất bản:

BÙI THỊ HƯƠNG

Chịu trách nhiệm nội dung:

LÊ QUANG KHÔI

Biên tập: **VŨ THỊ THU NGÂN**

Sửa bản in: **ĐẶNG CHÍ DŨNG**

Trình bày: **VŨ LÊ THƯ**

Thiết kế bìa: **HOÀNG DUY KHÁNH**

In 2.000 cuốn, khổ 15x23 tại Công ty TNHH MTV In và Thương mại Thông tấn xã Việt nam (Vinadatax). Địa chỉ: 70/342 Khương Đình, Phường Hạ Đình, Quận Thanh Xuân, Hà Nội

Số xác nhận đăng ký xuất bản số: 1054-2022/CXBIPH/43-31/DT

Quyết định xuất bản số: QĐXB số 655/QĐXB-NXBĐT do NXBDT cấp ngày 4/4/2022

Mã ISBN: 978-604-356-724-3

In xong, nộp lưu chiểu năm 2022.

CÔNG TY CỔ PHẦN SÁCH OMEGA VIỆT NAM (OMEGA PLUS)

www.omegaplus.vn

VP HN: Tầng 3, số 11A, ngõ 282 Nguyễn Huy Tưởng, Phường Thanh Xuân Trung, Quận Thanh Xuân, TP. Hà Nội

Tel: (024) 3722 6234

VP TP. HCM: 138C Nguyễn Đình Chiểu, Phường 6, quận 3, TP. Hồ Chí Minh

Tel: (028) 38220 334 | 35

Tìm mua ebook của Omega Plus tại: waka.vn