

# TEST DNA HPV VÀ p16<sup>INK4A</sup> TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

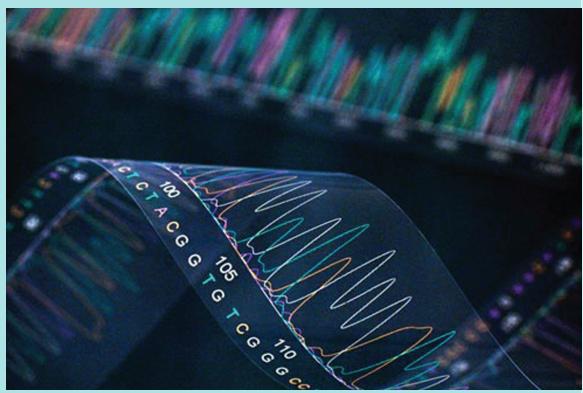
PGS. TS. Hồ Huỳnh Thùy Dương

Bộ môn Di truyền, Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia TPHCM

Ở các nước đang phát triển, ung thư cổ tử cung (UTCTC) được xếp thứ hai về tỉ lệ mắc bệnh và tử vong. Ở Việt Nam, theo đánh giá của WHO (2010), tỉ lệ tử vong do UTCTC là 5,6/100.000 người và xếp thứ tư trong số các dạng ung thư ở phụ nữ mọi lứa tuổi. Từ khi các chương trình sàng lọc UTCTC dựa trên kỹ thuật tế bào học Pap test được đưa vào ứng dụng ở nhiều quốc gia, tỉ lệ tử vong do UTCTC đã giảm rõ rệt. Tuy vậy, mỗi năm vẫn xuất hiện thêm 500.000 ca mắc mới trên toàn thế giới. Sự kém hiệu quả của các chương trình sàng lọc bắt nguồn từ nhiều nguyên nhân như: thiếu thời gian, ý thức và phương tiện từ người cần được sàng lọc, thiếu cơ sở vật chất phù hợp, công tác chăm sóc sức khỏe sau sàng lọc không tốt... Bên cạnh đó, tự thân Pap test cũng có những hạn chế: độ nhạy không cao, giá trị tiên đoán âm thấp và tính lặp lại kết quả không cao do chủ quan người đọc. Tỉ lệ âm tính giả rất lớn của Pap test thể hiện gián tiếp qua tỉ lệ 40% các ca diễn tiến thành ung thư với xét nghiệm Pap âm tính được tiến hành trước đó không lâu.

UTCTC liên quan chặt chẽ với sự nhiễm HPV (Human Papillomavirus). Việc hiểu rõ cơ chế của diễn tiến UTCTC do nhiễm HPV đã cho phép phát triển nhiều “chỉ thị sinh học” (biomarker) dùng trong sàng lọc, tiên lượng và chẩn đoán UTCTC.

“Chỉ thị sinh học” được nghiên cứu và sử dụng nhiều nhất trong lâm sàng là test DNA HPV. Do UTCTC chủ yếu do các type HPV “nguy cơ cao” gây ra nên phần lớn các test hướng đến việc phát hiện DNA các type này. Có 14 type HPV “nguy cơ cao” được Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (International Agency for Research on Cancer – IARC) xếp vào nhóm “nguy cơ cao” cần xác định là 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. Test HC2 (Hybrid Capture 2) (Digene) được nhiều cơ quan quốc gia và quốc tế công nhận cho sử dụng trong chẩn đoán lâm sàng. Test này dựa trên kỹ thuật lai phân tử và phát hiện 13 type HPV “nguy cơ cao” (như trên, trừ type 66) và 5 type “nguy cơ thấp” (6, 11,



42, 43, 44). Test HC2 chỉ cho biết mẫu có nhiễm một trong số type “nguy cơ cao” hay “nguy cơ thấp” chứ không xác định chính xác type. Một số test khác dựa trên kỹ thuật PCR, xác định một trong số các type “nguy cơ cao” hoặc định danh chính xác từng type cũng được phát triển và thương mại hóa như Amplicor HPV (Roche), PapilloCheck (Greiner)... (Hwang và Shroyer, 2012). Tuy nhiên, nhiều tác giả cho rằng việc định danh chính xác type không có ích về mặt lâm sàng thậm chí có khả năng gây bối rối cho cả bác sĩ và người bệnh. Độ nhạy và giá trị tiên đoán âm rất cao là ưu điểm nổi bật của test DNA HPV. Thật vậy, nếu kết quả Pap âm tính và DNA HPV âm tính thì người được sàng lọc có thể yên tâm sẽ không phát triển ung thư trong vòng 6 năm tới. Theo hướng dẫn của WHO 2013, test DNA cho các type HPV “nguy cơ cao” được nêu đồng thời với Pap test truyền thống, test tế bào học thu nhận từ dung dịch (liquid-based cytology) và phương pháp kiểm tra CTC với acetic acid (VIA) như những công cụ sàng lọc.

Protein “p16<sup>INK4A</sup>” là một “chỉ thị sinh học” thay thế cho sự nhiễm các type HPV “nguy cơ cao” vì sự tăng hàm lượng của protein này trong tế bào CTC đồng nghĩa với sự tăng hàm lượng và hoạt động của protein gây ung E7 của HPV “nguy cơ cao”. Tuy độ nhạy của việc nhuộm miễn dịch với p16<sup>INK4A</sup> không cao bằng test DNA HPV nhưng độ đặc hiệu thì hơn hẳn. Đặc biệt trong các trường hợp ASCUS hay LSIL, nhuộm miễn dịch p16<sup>INK4A</sup> cho phép nhận diện các trường hợp sẽ diễn tiến thành tổn thương ở mức độ cao hơn (HSIL), điều không đạt được với test DNA HPV (Denton và cs., 2010). Với kết quả tế bào học là LSIL và p16<sup>INK4A</sup> âm tính, có đến gần 87% trường hợp

thoái triển. Như vậy, test này giúp giảm thiểu các can thiệp quá mức. Một ưu điểm nổi bật của test p16<sup>INK4A</sup> là làm giảm sự phụ thuộc vào chủ quan của người đọc kết quả tế bào học, tăng tính thống nhất của người đọc. Test p16<sup>INK4A</sup> làm tăng tính chính xác của chẩn đoán, giảm tỷ lệ âm tính giả của Pap test xuống còn một nửa (Bergeron và cs., 2010). Một số test đã được phát triển và thương mại hóa, đáng kể nhất là test CINtec (mtm) dựa trên kỹ thuật hóa miễn dịch tế bào / mô cho phép phát hiện p16<sup>INK4A</sup> trong tế bào cổ tử cung thu nhận cho Pap test hay trong dung dịch. Gần đây, một số test phát hiện p16<sup>INK4A</sup> dựa trên kỹ thuật ELISA được phát triển với một số ưu điểm như: độ đặc hiệu tốt, không phụ thuộc vào người đọc và cho kết quả nhanh (Balasubramanian và cs., 2009). Tóm lại, test miễn dịch p16<sup>INK4A</sup> là công cụ hỗ trợ đắc lực cho xét nghiệm tế bào học để dự đoán diễn tiến bệnh trong các trường hợp ASCUS, LSIL.

Ngày càng có nhiều “chỉ thị sinh học” được nghiên cứu nhằm phục vụ cho việc sàng lọc, chẩn đoán và tiên lượng UTCTC. Nếu trước đây Pap test là phương án duy nhất thì hiện nay test DNA HPV đã được khuyến cáo sử dụng rộng rãi và được cho là có hiệu quả sàng lọc tốt cùng với xét nghiệm tế bào học. Chắc chắn trong tương lai sẽ có thêm “chỉ thị sinh học” mới cho phép can thiệp tốt hơn trong phòng ngừa và điều trị UTCTC.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Balasubramanian A, Hughes J, Mao C, Ridder R, Herkert M, Kiviat NB, Koutsky LA (2009). Evaluation of an ELISA for p16<sup>INK4A</sup> as a screening test for cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 10:1158/1055-9965. EPI-09-0328.
- Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, Trunk MJ, Keller T, Ridder R (2010). Conjunctive p16<sup>INK4A</sup> testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol*; 133:395-406.
- Denton KJ, Bergeron C, Klement P, Trunk MJ, Keller T, Ridder R (2010). The sensitivity and specificity of p16<sup>INK4A</sup> cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL Pap cytology results. *Am J Clin Pathol*; 134:12-21.
- Hwang SJ & Shroyer KR (2012). Biomarkers of cervical dysplasia and c carcinoma. *J Oncol*; Article ID 507289, doi:10.1155/2012/507289.
- Origoni M (2012). New biomarkers improving cervical cancer screening efficacy. *J Women's Health*; 1:1.
- WHO guidance note (2013). Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. World Health Organization.