

• SÁCH ĐƯỢC TRAO GIẢI PULITZER •

H O À N G Đ Ế
C Ủ A
B Á C H B Ệ N H



LỊCH SỬ UNG THƯ

*Tiến sĩ - Bác sĩ Nguyễn Duy Sinh dịch
Minh An hiệu đính*

S I D D H A R T H A
M U K H E R J E E

• SÁCH ĐƯỢC TRAO GIẢI PULITZER •

H O À N G Đ Ế
C Ủ A
B Á C H B Ệ N H



LỊCH SỬ UNG THƯ

*Tiến sĩ - Bác sĩ Nguyễn Duy Sinh dịch
Minh An hiệu đính*

S I D D H A R T H A
M U K H E R J E E

⊕MEGA⁺  NHÀ XUẤT BẢN
DÂN TRÍ



Bệnh tật là đêm tối của cuộc đời, là cái ách không may chúng ta phải mang. Mỗi người sinh ra đều có tư cách công dân kép, một của vương quốc bình an và hạnh phúc, một của khổ đau và bệnh tật. Dù chúng ta luôn thích dùng tấm hộ chiếu bình an, nhưng rồi sớm muộn mỗi người, chỉ ít một lần trong đời, bỗng thấy mình là công dân của cái vương quốc không mong muốn nọ.

Susan Sontag



Năm 2010, có khoảng 600.000 người Mỹ và hơn 7 triệu người khác trên thế giới chết vì ung thư. Tại Hoa Kỳ, cứ một trên ba nữ giới và một trên hai nam giới mắc ung thư trong đời họ. Một phần tư tổng số ca tử vong của người Mỹ, tức vào khoảng 15% tổng số ca tử vong trên thế giới, có liên quan đến ung thư. Ở một vài quốc gia, ung thư vượt qua cả bệnh tim mạch để trở thành nguyên nhân gây tử vong hàng đầu.

LỜI GIỚI THIỆU

Cuốn sách này là về lịch sử ung thư. Nó là biên niên sử về một căn bệnh cổ xưa - một thời là bí mật, một căn bệnh chỉ nên rỉ tai “nói thầm” với nhau - thường được nói một cách ẩn dụ thành một thực thể biến hình chết người có khả năng len lỏi vào tận các mặt chính trị, khoa học, y khoa; và thường được mô tả chắc chắn như một bệnh dịch khủng khiếp trong thế hệ chúng ta. Đây cũng là “tiểu sử” theo nghĩa chân thật nhất của nó - một nỗ lực đi vào tâm trí của căn bệnh bất trị này, để hiểu rõ đặc tính của nó, và để đánh tan huyền thoại bí ẩn về nó. Nhưng mục đích tối thượng của tôi là đặt một câu hỏi vượt ra ngoài cuốn tiểu sử này: liệu ung thư có còn xâm chiếm tâm trí chúng ta trong tương lai không? Liệu có thể loại bỏ hoàn toàn căn bệnh đó ra khỏi cơ thể và xã hội chúng ta không?

Ung thư không phải là một bệnh duy nhất mà là nhiều bệnh. Chúng ta gọi chúng là ung thư vì chúng có chung một tính chất cơ bản: các tế bào phát triển bất thường. Và vượt ra ngoài tính chất sinh học chung đó, đã có những kịch bản về văn hóa và chính trị sâu sắc trải rộng qua nhiều kiểu ung thư tàn phá khác nhau để hợp nhất chúng thành những câu chuyện giống nhau. Không thể nào xem xét những câu chuyện theo từng biến thể của nó, nhưng tôi đã cố gắng làm nổi bật những nét lớn trải dài suốt bốn ngàn năm lịch sử ung thư.

Kế hoạch này, rõ ràng rất rộng lớn, bắt đầu ở một bệnh viện hiện đại nhất. Mùa hè năm 2003, sau khi hoàn thành chương trình nội trú nội khoa và miễn dịch ung thư, tôi bắt đầu được đào tạo nâng cao về ung thư nội khoa tại Viện ung thư Dana-Farber và Bệnh viện Đa khoa Massachusetts tại Boston. Tôi đã bắt đầu hình dung về việc

viết lại hành trình của năm đó - một quan điểm về việc điều trị trong ung thư. Nhưng hành trình này đã phát triển thành một chuyến khám phá lớn hơn để đưa tôi đi sâu vào không chỉ về khoa học và y khoa, mà còn cả về văn hóa, lịch sử, văn chương và chính trị, vào trong quá khứ và tương lai của ung thư.

Có hai nhân vật đóng vai trò trung tâm trong câu chuyện này - cả ở tính đương đại, cả ở tính lý tưởng hóa, cả ở sự đại diện cho một thể hệ bùng nổ trẻ em được sinh ra trong thời hậu chiến tại Hoa Kỳ, cả trong chiến dịch quay cuồng đầy mê hoặc để phát động “Cuộc chiến chống Ung thư.” Người đầu tiên là Sidney Farber, cha đẻ của ngành hóa trị hiện đại, ông đã tình cờ khám phá ra hóa chất có hoạt tính chống ung thư mạnh mẽ trong một dẫn xuất vitamin và bắt đầu giấc mơ chữa lành mọi loại ung thư. Người thứ hai là Mary Lasker, một người bất thiệp với năng lực chính trị và xã hội huyền thoại ở Manhattan, đã kết hợp với Farber trong cuộc hành trình hàng thập niên. Nhưng Lasker và Farber chỉ là những hạt cát nhỏ của thể hệ những nam thanh nữ tú đầy trí tưởng tượng, sáng tạo và lạc quan đã làm lệch cán cân trong cuộc chiến chống ung thư bốn ngàn năm. Trong ý nghĩa này, đây chính là lịch sử của một cuộc chiến - mà kẻ địch thì vô hình, vô tận và ở khắp nơi. Trong cuộc chiến này có những chiến thắng và mất mát, chiến dịch này nối tiếp chiến dịch kia, anh hùng và kẻ chiến bại, sống sót và hồi phục - và những điều không thể chối bỏ được, những vết thương, sự trừng phạt, sự lãng quên và cái chết. Kết cuộc, ung thư đã trỗi dậy, theo lời của một bác sĩ ngoại khoa thế kỷ 19 đã viết trong sách, như “là hoàng đế của bách bệnh, là vua của mọi nỗi kinh hoàng.”

Có một điều mặc định trong khoa học và y khoa, nơi mà khám phá đầu tiên được xem là tối thượng, đó là bộ áo khoác của các nhà phát minh được thành hình nhờ công thiết kế của các nhà khoa học và nhà nghiên cứu. Tuy có nhiều câu chuyện về những khám phá và phát minh trong cuốn sách này, nhưng không có công bố nào được tuyên bố là phát minh đầu tiên một cách chính thức.

Cuốn sách này chủ yếu dựa vào các sách, nghiên cứu, tạp chí khoa học, hồi ký và bài phỏng vấn khác nhau đã được công bố trước đây. Ngoài ra, cuốn sách cũng dựa vào sự đóng góp lớn lao của các cá nhân, thư viện, các bộ sưu tập, bài báo được nêu tên trong phần cảm ơn ở cuối sách.

Tuy nhiên, có một lời cảm ơn không thể đặt ở cuối sách được. Cuốn sách này không chỉ là một hành trình tìm về quá khứ của ung thư, mà còn là một hành trình của cá nhân tôi với tư cách là một bác sĩ ung thư thực thụ. Cuộc hành trình thứ hai này không thể có được nếu không có bệnh nhân, những người vượt trên mọi sự đóng góp, đã tiếp tục chỉ dạy tôi và tạo nguồn cảm hứng cho những gì tôi viết ra đây. Tôi mang ơn họ suốt đời vì điều đó.

Món nợ này gắn với trách nhiệm. Những câu chuyện trong cuốn sách này cho thấy thách thức rất lớn trong việc bảo đảm tính riêng tư và danh tiếng của các bệnh nhân. Trong trường hợp thông tin về loại bệnh đó đã được phổ biến rộng rãi trước công chúng (trong các bài báo hay buổi phỏng vấn), tôi dùng tên thật của bệnh nhân. Còn trong trường hợp thông tin đó chưa được phổ biến cho công chúng, hoặc trong các buổi phỏng vấn có tính riêng tư, tôi không dùng tên thật và cố gắng hết mức chỉnh sửa chi tiết về ngày tháng và nhân thân bệnh nhân để không ai có thể biết về họ. Tuy nhiên, vì trong sách có những bệnh nhân thật và những cuộc gặp gỡ có thật, tôi rất mong độc giả tôn trọng danh tính và những giới hạn cá nhân của người bệnh.

MỞ ĐẦU

Bệnh đã đến hồi tuyệt vọng

Thì phải dùng đến những phương thuốc tuyệt vọng mới trị nổi

Nếu không cũng hỏng.

William Shakespeare, *Hamlet*

Ung thư bắt đầu và kết thúc ở con người. Ở giữa sự trùu tượng của khoa học, đôi khi ta quên điều cơ bản đó... Bác sĩ không chỉ là người chữa bệnh, mà còn là người chữa lành cả tâm hồn con người, và thiên chức nghề nghiệp này đôi khi kéo họ về hai hướng khác nhau cùng một lúc.

June Goodfield

Vào buổi sáng ngày 19 tháng 5 năm 2004, Carla Reed, một cô giáo mầm non ba mươi tuổi vùng Ipswich, Massachusetts, mẹ của ba đứa con nhỏ, thức dậy trên giường với một cơn đau đầu. “Không giống bất kỳ kiểu đau đầu nào tôi từng bị,” sau này cô nhớ lại, “tôi cảm thấy cả đầu mình tê rần. Kiểu tê như tức thời cảnh báo bạn rằng có điều gì đó cực kỳ không ổn đang xảy ra.”

Điều tồi tệ khủng khiếp này kéo dài gần một tháng. Trước đó, hồi cuối tháng 4, Carla đã phát hiện có một vết bầm nhẹ sau lưng. Chúng xuất hiện đột ngột vào một buổi sáng nọ, giống như một “vết ma cắn” kỳ lạ, rồi lớn dần và biến mất vào tháng sau, để lại một vết loang lổ lớn sau lưng cô. Gần như không thể nhận ra, vùng lưng của cô cũng trắng bệch đi. Đầu tháng 5, Carla, một người phụ nữ tràn đầy sức sống từng quen vui đùa chạy nhảy hàng giờ với những đứa con năm và sáu tuổi của mình, giờ chỉ có thể lần bước bằng cách bám vào tay vịn cầu thang. Có những buổi sáng, mệt rũ rượi và không thể đứng dậy, cô phải bò khắp hành lang từ phòng này sang phòng khác. Cô ngủ vùi từ mười hai đến mười bốn giờ mỗi ngày, khi

tỉnh giấc cô cảm thấy mệt mỏi đến mức phải cố sức quay về ghế sofa để ngủ tiếp.

Carla và chồng cô đi khám bác sĩ hai lần trong bốn tuần sau đó, nhưng cô lại quay về nhà mà không làm xét nghiệm hay chẩn đoán gì. Cơn đau quái quỷ xuất hiện và biến mất ở tận trong xương. Bác sĩ đưa ra một số lời giải thích khả dĩ. Có lẽ đó là một cơn đau nửa đầu, bà gợi ý và cho Carla uống aspirin. Thuốc aspirin này làm cho việc chảy máu tệ hơn tại vùng lợi trắng nhợt của cô.

Hướng ngoại, quảng giao và yêu đời, song Carla rất phân vân về sự nhợt nhạt hay căn bệnh mơ hồ của cô. Cô chưa bao giờ bị bệnh gì nặng trong đời. Bệnh viện là một nơi xa lạ đối với cô, cô chưa bao giờ đến khám hay tham vấn bác sĩ chuyên khoa - chứ đừng nói đến bác sĩ ung thư. Cô mừng tượng và nghĩ ra đủ loại nguyên nhân để giải thích các triệu chứng này - làm việc quá lực, trầm cảm, khó tiêu, loạn thần kinh chức năng hay buồn ngủ. Nhưng cuối cùng, cảm giác bản năng bên trong cô - một giác quan thứ sáu - đã mách bảo cho Carla rằng có thứ gì đó cấp tính, hủy hoại đang âm ỉ trong người cô.

Vào buổi trưa ngày 19 tháng 5, Carla để ba đưa con lại cho người hàng xóm và tự lái xe quay lại phòng khám, đề nghị thử máu. Bác sĩ của cô đã yêu cầu làm một xét nghiệm thường quy để có công thức máu. Kỹ thuật viên rút ra một ống máu từ tĩnh mạch của cô, anh nhìn kỹ màu máu, rõ ràng trông anh như bị kích động. Thứ chất dịch màu nhợt nhạt, loãng như nước đã được rút ra từ tĩnh mạch Carla khó có thể gọi là máu.

Carla đợi đến cuối ngày nhưng vẫn không có tin tức gì. Buổi sáng hôm sau khi cô đang đi chợ cá, một cuộc gọi đến: “Chúng tôi cần rút máu lần nữa,” cô y tá ở phòng khám nói. “Khi nào tôi đến được?” Carla hỏi, bắt đầu lên kế hoạch cho một ngày bận rộn. Cô nhớ lại lúc đó cô nhìn lên chiếc đồng hồ trên tường. Nửa cân cá hồi đang dần rã đông trong giỏ đi chợ, có nguy cơ bị hỏng nếu cô về nhà quá trễ.

Cuối cùng, những chi tiết bình thường tạo thành những kỷ niệm về bệnh tật của Carla: cái đồng hồ treo tường, bãi đậu xe, những đứa trẻ, ống máu nhọt nhọt, một buổi tắm bị quên, con cá dưới cái nóng mặt trời, giọng nói chắc nịch trong điện thoại. Carla không nhớ hết về những điều cô y tá nói ngoài cảm giác mơ hồ về một sự khẩn cấp. “Hãy đến đây ngay,” cô nghĩ có lẽ cô y tá ấy đã nói như thế. “Đến ngay đi!”



Tôi nghe về trường hợp của Carla lúc 7 giờ sáng ngày 21 tháng 5, trong lúc đang chạy bộ giữa quảng trường Kendall và đường Charles ở Boston. Một dòng tin nhắn lóe lên trong máy nhắn tin của tôi với giọng điệu giần giật ngắt quãng với nhiều chữ viết tắt của một trường hợp cấp cứu thật sự: *Carla Reed / bệnh nhân mới bị ung thư bạch cầu / tầng 14 / mời xem bệnh sớm khi đến*. Chuyển xe lửa lao ra khỏi đường hầm tối đen, những tầng cao lấp toàn kính của Bệnh viện Đa khoa Massachusetts thỉnh thoảng hiện ra trong tầm mắt và tôi có thể trông thấy những ô cửa sổ của tầng mười bốn.

Tôi đoán Carla đang ngồi trong một mình tại một trong những căn phòng đó, cô đơn và sợ hãi. Bên ngoài, tiếng rì rầm của nhiều hoạt động đầu ngày của bệnh viện có lẽ đang bắt đầu. Những ống máu xét nghiệm đang được đưa đi chuyển lại giữa các phòng bệnh và phòng xét nghiệm ở tầng hai. Các y tá đang mang các mẫu xét nghiệm, các bác sĩ nội trú thì đang thu thập dữ liệu cho buổi giao ban sáng, tiếng bíp bíp cấp cứu, những trang tài liệu đang được gửi đi. Ở nơi nào đó khuất sâu trong bệnh viện, kính hiển vi được bật lên, các tế bào trong mẫu máu của Carla đang được quan sát cận cảnh dưới những thấu kính.

Tôi cảm thấy khá chắc chắn về tất cả những điều này bởi vì khi có một ca nhập viện được chẩn đoán bị ung thư bạch cầu cấp tính,

tựa hồ như có một luồng điện làm lạnh sống lưng lan khắp bệnh viện - tất cả, từ khoa ung thư ở tầng trên cho đến khoa xét nghiệm nằm sâu dưới tầng hầm. Ung thư bạch cầu là loại ung thư của tế bào bạch cầu - bùng phát và hủy hoại tàn bạo nhất. Một y tá trong khoa thường nhắc nhở bệnh nhân rằng, với bệnh này, “thậm chí một vết trầy xước gây ra bởi một tờ giấy cũng phải vào viện cấp cứu.”

Đối với một bác sĩ ung thư đang tập sự cũng thế, ung thư bạch cầu đại diện cho một dạng ung thư đặc biệt. Sự tiến triển của nó, tính cấp bách của nó, sự không lường trước được của nó, với sự phát tác không thể dừng lại được, thường đòi hỏi những quyết định khắt khe. Thật kinh khủng khi bạn phải trải nghiệm, theo dõi và điều trị bệnh này. Cơ thể một khi bị xâm nhập bởi tế bào bạch cầu sẽ bị đẩy khỏi giới hạn sinh sản sinh lý của nó - mỗi cơ quan như tim, phổi, máu hoạt động cận kề một lần ranh rất nguy hiểm. Các y tá cung cấp thêm cho tôi một vài thông tin còn thiếu về trường hợp này. Xét nghiệm máu của Carla cho thấy lượng hồng cầu của cô cực kỳ thấp, dưới 1/3 mức bình thường. Ngược lại, thay vì lượng bạch cầu ở mức bình thường thì chúng đạt đến hàng triệu tế bào bạch cầu ác tính - tế bào non - theo ngôn ngữ của ung thư. Bác sĩ của cô, sau khi có chẩn đoán chính xác, đã quyết định chuyển cô đến Bệnh viện Đa khoa Massachusetts.



Bên ngoài phòng Carla, mùi thuốc sát trùng còn nồng nặc trên sàn hành lang dài hun hút và vắng lặng. Tôi rà qua danh sách các xét nghiệm cô cần làm và tập dượt trong tâm trí cuộc trò chuyện sắp diễn ra với Carla. Có điều gì đấy, tôi nhận thấy, đã được tập dượt và máy móc hóa về cảm xúc của tôi. Đó là vào tháng thứ mười của chương trình bác sĩ nội trú ung thư - một chương trình căng thẳng trong hai năm để đào tạo bác sĩ ung thư - và tôi cảm thấy như thể cảm xúc của tôi bị kéo xuống mức thấp nhất. Trong những ngày

tháng khó khăn và buồn thảm không thể quên được ấy, hàng tá bệnh nhân mà tôi điều trị đều đã chết. Tôi cảm thấy mình đang quen dần với những cái chết đến từ từ và trở nên vô cảm - như thể được tiêm vaccine chống lại những vết thương lòng liên miên.

Có cả thầy bầy chương trình đào tạo về ung thư trong bệnh viện. Về mặt giấy tờ, chúng tôi giống như một đội quân hùng mạnh gồm sinh viên đại học của năm trường y và bốn bệnh viện, chương trình đào tạo khoa học và y khoa suốt sáu mươi sáu năm và mười hai người có bằng sau đại học. Nhưng không có bằng cấp hay kinh nghiệm nào giúp chúng tôi chuẩn bị cho chương trình này. Ở trường y, bác sĩ thường trú hay nội trú được yêu cầu phải có cảm xúc và thể lực, nhưng những tháng đầu tiên của chương trình học đã bay ra khỏi trí nhớ của tất cả mọi người như thể chúng tôi là những đứa trẻ đang chơi trong trường mẫu giáo về y khoa.

Ung thư làm tiêu hao mọi mặt đời sống của chúng ta. Nó xâm nhập vào trí tưởng tượng, những kỷ niệm của chúng ta và xen vào mỗi cuộc trò chuyện hay từng ý nghĩ. Và nếu bác sĩ chúng tôi thấy mình đi lên trong chuyên môn thì bệnh nhân của chúng tôi lại thấy cuộc đời của họ hầu như đi xuống vì bệnh tật. Trong cuốn tiểu thuyết *Khoa Ung thư* của Aleksandr Solzhenitsyns, Pavel Nikolayevich Rusanov, một người Nga ở tuổi bốn mươi, phát hiện ra mình có một khối u vùng cổ và lao ngay vào khoa ung thư trong một bệnh viện vô danh ở vùng cực bắc. Việc chẩn đoán ung thư - không phải tại căn bệnh mà chỉ đơn thuần là dấu hiệu bệnh của nó - trở thành bản án tử hình của Rusanov. Căn bệnh cũng làm anh đánh mất căn tính của mình. Nó buộc anh khoác lên người bộ đồ của bệnh nhân (một bộ đồ buồn thảm không thua gì quần áo tù nhân) và kiểm soát tuyệt đối mọi hoạt động của anh. Bị chẩn đoán ung thư, Rusanov khám phá ra rằng anh như đang bị tống vào một trại cải tạo không biên giới, một tình trạng thậm chí còn xâm chiếm và làm tê liệt hơn thứ mà anh từng trải qua. (Có lẽ Solzhenitsyn định so sánh những bệnh viện ung thư với tình trạng toàn trị ở bên ngoài,

tuy nhiên có lần tôi hỏi một người phụ nữ bị ung thư cổ tử cung xâm lấn về sự so sánh này, cô chua chát nói, “tiếc là tôi chẳng cần bất kỳ phép ẩn dụ nào để đọc cuốn sách ấy. Ung thư đã là trạng thái giam hãm tôi, là nhà tù của tôi.”)

Là một bác sĩ đang học cách cư xử sao cho phù hợp với bệnh nhân ung thư, tôi rất thiếu tự tin. Ngay cả khi chỉ mới “lượn lờ” phía vòng ngoài của căn bệnh này, tôi đã cảm thấy sức mạnh của nó - những áp lực nặng nề, dày đặc và căng thẳng kéo mọi thứ và mọi người vào quỹ đạo của nó. Có một đồng nghiệp nọ, dù mới vào nghề, kéo tôi ra ngoài trong tuần đầu tiên và khuyên tôi rằng: “Đây là chương trình đào tạo thực tế,” anh nói, hạ thấp giọng. “Và vì là thực tế, nên mọi thứ sẽ dần chết ta luôn. Đừng để nó ám vào mọi chuyện anh làm. Nên nhớ anh còn có cuộc sống bên ngoài bệnh viện nữa. Anh cần phải cân bằng, nếu không anh sẽ bị nó nuốt sống.”

Nhưng không đời nào tôi chịu để nó nuốt trôi. Trong bãi đậu xe của bệnh viện, nơi giống như một chiếc hộp bằng bê tông lạnh lẽo dưới ánh sáng đèn neon, tôi trải qua mỗi buổi tối cuối ngày bằng những vòng xe vô định trong tiếng rột rẹt vô hồn từ cái radio phía cuối bãi xe. Tôi cố kết nối lại các sự kiện trong ngày. Những câu chuyện của bệnh nhân làm tôi kiệt sức và những quyết định điều trị làm tôi ám ảnh. *Có đáng cho vị được sĩ sáu mươi sáu tuổi bị ung thư phổi theo đuổi các đợt hóa trị sau khi đã thất bại với các loại thuốc khác? Có tốt hơn chẳng khi thử một kiểu kết hợp thuốc cho người phụ nữ hai mươi sáu tuổi mắc bệnh Hodgkin và chấp nhận nguy cơ là cô có thể bị vô sinh, hay chọn một phác đồ đang được thử nghiệm nhưng có thể giúp cô an toàn? Có nên cho người mẹ ba con nói tiếng Tây Ban Nha bị ung thư đại tràng vào chương trình thử nghiệm lâm sàng mới trong khi cô hầu như không đọc được ngôn ngữ khó hiểu của giấy tờ hành chính để ký tên đồng ý tham gia thử nghiệm.*

Đắm chìm trong việc xử lý bệnh ung thư hết ngày này qua ngày khác, tôi có thể thấy rõ mòn một cuộc sống và số phận nghiệt ngã của các bệnh nhân, giống như chiếc TV bị chỉnh độ tương phản quá

cao. Tôi không thể chỉnh lại màn hình về trạng thái tốt đẹp ban đầu của nó. Theo bản năng, tôi biết rằng những kinh nghiệm này là một phần của một cuộc chiến lớn hơn nhiều nhằm chống ung thư, nhưng nó còn nằm ngoài tầm với của tôi khá xa. Tôi, một kẻ mới vào nghề khát khao muốn hiểu rõ lịch sử của ung thư, nhưng một bác sĩ tập sự thì chưa đủ khả năng để hình dung ra nó.



Nhưng khi tôi bắt đầu vào chương trình hai năm nội trú, câu hỏi về lịch sử ung thư lại nổi lên cấp thiết hơn: bệnh ung thư xuất hiện bao lâu rồi? Gốc rễ tận cùng cuộc chiến chống ung thư của chúng ta là gì? Hoặc, giống như bệnh nhân thường hỏi tôi, chúng ta đang ở đâu trong cuộc chiến (chống ung thư) này? Chúng ta đã đạt đến trình độ hiện tại như thế nào? Liệu có đích đến không? Chúng ta có thể thắng trong cuộc chiến này không?

Cuốn sách này được viết ra để trả lời những câu hỏi đó. Tôi đi sâu vào lịch sử của ung thư để hiểu rõ loại bệnh tàn phá cơ thể con người mà tôi đang đối diện. Tôi dùng quá khứ này để giải thích hiện tại. Sự cô đơn và phần nộ của người phụ nữ ba mươi sáu tuổi bị ung thư vú giai đoạn III đã vang vọng từ thời cổ đại ở trường hợp của Atossa, một nữ hoàng vùng Vịnh Ba Tư bị ung thư vú đã phải dùng y phục để che giấu khối u trong ngực mình, và lệnh cho một nô lệ dùng dao cắt phăng nó đi một cách tự nhiên trong một nghi lễ hiến tế để mọi người không để ý. Một bệnh nhân nọ mong muốn được cắt phăng cái dạ dày bị ung thư của mình - “đừng để lại gì cả!” Cô ấy nói với tôi làm tôi nhớ lại vị bác sĩ ngoại khoa luôn yêu cầu sự hoàn hảo đến mức ám ảnh, William Halsted, người đã mổ ung thư bằng những nhát cắt mạnh bạo và tàn phá nhất, với tất cả niềm hi vọng rằng càng cắt rộng càng chống được ung thư tái phát.

Đan xen bên dưới những ý nghĩa về y học, văn hóa và ẩn dụ của ung thư trải suốt hàng thế kỷ là sự hiểu biết sinh lý bệnh học - sự hiểu biết đã được định hình một cách triệt để qua nhiều thập niên. Giờ đây chúng ta đã biết ung thư là một bệnh gây ra bởi sự đột biến mất kiểm soát - sự thay đổi trong DNA đặc biệt tác động lên các gene gây ra sự tăng sinh tế bào vô hạn. Ở tế bào bình thường, những chu trình mạnh mẽ về di truyền điều tiết sự tăng sinh cũng như sự chết của tế bào. Trong tế bào ung thư, những chu trình này bị phá vỡ, đẩy tế bào vào sự phát triển không thể ngừng lại được.

Cơ chế này có vẻ đơn giản - chỉ là sự phát triển không bị kiểm soát của tế bào - có thể được xem là nguyên nhân cốt lõi của căn bệnh nhiều biến thể và quái dị, vốn là bằng chứng giải thích cho sức mạnh phát triển bí ẩn của tế bào ung thư. Sự phân chia tế bào cho phép chúng ta, những sinh vật - phát triển, thích nghi, hồi phục, sửa chữa - để sống sót. Và khi bị rối loạn và mất kiểm soát, nó cho phép tế bào ung thư phát triển, làm mới, thích nghi, hồi phục và sửa chữa - và sống sót bằng cái giá của cuộc đời chúng ta. Tế bào ung thư có thể phát triển nhanh hơn, thích nghi tốt hơn. Chúng là phiên bản hoàn hảo hơn chính chúng ta.

Bí mật của cuộc chiến chống ung thư chính là tìm ra phương thức để phòng ngừa những đột biến xảy ra trên các tế bào dễ bị tác động, hoặc tìm ra phương thức loại trừ các tế bào bị đột biến mà không gây ảnh hưởng đến tế bào bình thường. Sự chính xác trong phát biểu này gây ấn tượng sai lầm về sự tàn khốc trong việc chữa trị ung thư. Sự phát triển ác tính và tế bào bình thường về mặt di truyền có sự giao thoa lẫn nhau, việc tách bạch từng cái có thể là thách thức khoa học lớn nhất mà loài người phải đối diện. Ung thư phát sinh trên nền bộ gene của chúng ta: các gene làm sai lệch chức năng phân chia tế bào bình thường không xa lạ gì với cơ thể, chúng là những phiên bản bị đột biến, méo mó của chính các gene đảm nhiệm nhiều chức năng sinh tồn của tế bào. Và, ung thư đã in dấu vào xã hội chúng ta: khi tuổi thọ loài người tăng dần, chúng ta

không thể tránh khỏi sự phát triển ác tính (đột biến các gene ung thư được tích lũy theo tuổi tác, ung thư liên quan nội tại với tuổi tác). Nếu chúng ta đi tìm kiếm sự bất tử, thì theo ý nghĩa trái khoáy này, tế bào ung thư cũng như vậy thôi.

Tuy nhiên, nói cho đúng, thế hệ tương lai có thể học cách tách bạch giữa sự phát triển bình thường và phát triển ác tính mà cho đến giờ vẫn còn là bí ẩn. (Nhà sinh học thế kỷ 20 là J. B. S. Haldane thường nói, “Vũ trụ không chỉ kỳ lạ hơn chúng ta giả thiết mà còn kỳ lạ hơn điều chúng ta có thể giả thiết” - và đó là quỹ đạo của khoa học). Nhưng có một điều chắc chắn là: những câu chuyện, dù được kể như thế nào, cũng chứa đựng những cột mốc không thể phai mờ của quá khứ. Nó là câu chuyện về tính sáng tạo, sự trỗi dậy, sự kiên trì chống lại điều mà một nhà văn gọi là “kẻ thù ác độc và dai dẳng” nhất trong số các loại bệnh tật mà loài người phải chịu. Nhưng đó cũng sẽ là câu chuyện của niềm tin, ý chí, trách nhiệm, thất vọng, hão huyền, lừa dối đối với căn bệnh mà ba thập niên qua người ta nói là “có thể chữa lành” trong một vài năm.



Trong căn phòng trống trải và vô trùng, Carla đang tự chiến đấu với ung thư. Khi tôi bước vào, cô đang ngồi trên giường với vẻ bình tĩnh kỳ lạ. Cô giáo này đang viết ghi chú. (“Nhưng ghi chú gì nhỉ?” cô sẽ nhớ lại. “Tôi chỉ viết đi viết lại cùng một ý nghĩ.”) Mẹ của cô, mắt đỏ hoe và giàn giụa, chỉ vừa đến bằng chuyến bay thâu đêm, khóc nức nở trong phòng và sau đó ngồi xuống trên chiếc ghế cạnh cửa sổ, run lẩy bẩy. Những hoạt động ồn ào xung quanh Carla trở nên nhạt nhòa: các y tá mang dịch truyền ra vào, các bác sĩ nội trú mang găng và khẩu trang, thuốc kháng sinh được treo trên giá để chuẩn bị tiêm vào tĩnh mạch của cô.

Tôi cố gắng giải thích tình huống rõ ràng nhất có thể. Rằng những ngày kế tiếp của cô sẽ đầy các xét nghiệm, đi từ phòng thí nghiệm này sang phòng thí nghiệm khác. Tôi sẽ lấy mẫu sinh thiết tủy xương. Những xét nghiệm khác sẽ do bác sĩ giải phẫu bệnh thực hiện. Kết quả xét nghiệm sơ bộ đã cho thấy Carla bị ung thư bạch cầu nguyên bào lympho, là một dạng bệnh thường gặp ở trẻ em nhưng hiếm gặp ở người lớn. Và bệnh này thì - tôi dừng một chút để nhấn mạnh, nhướn mắt lên - thường là chữa được.

Chữa được. Carla gật đầu khi nghe từ này, mắt cô sáng lên. Một số câu hỏi không thể từ chối trả lời và phải được đặt ra: Chữa được là chữa như thế nào? Cơ hội sống của cô là bao nhiêu? Việc điều trị kéo dài bao lâu? Tôi nói ra vài con số. Khi có chẩn đoán xác định, việc hóa trị sẽ bắt đầu ngay và kéo dài hơn một năm. Cơ hội chữa lành của cô là khoảng 30%, tức nhỏ hơn một phần ba.

Chúng tôi nói chuyện hàng giờ, có lẽ là lâu hơn nữa. Lúc ấy là 9 giờ 30 phút sáng. Thành phố nằm phía dưới tầm mắt chúng tôi như đang bừng tỉnh giấc. Tôi nghe thấy tiếng cửa đóng sầm lại phía sau khi rời đi rồi có luồng gió đẩy tôi ra ngoài và nhốt Carla ở lại.

PHẦN MỘT

MẬT ĐEN KHÔNG SÔI

Để giải quyết loại vấn đề này, điều cốt lõi là phải biết tư duy ngược Phương pháp này dễ thực hiện và rất hiệu quả, nhưng người ta lại ít khi áp dụng.

Sherlock Holmes trong tác phẩm *Chiếc nhẫn tình cờ* của Sir
Arthur Conan Doyle

SỰ MỪNG MỪ CỦA MÁU

Các thầy thuốc danh tiếng nhất

Được mời đến ngay lập tức; nhưng khi đến

Họ phán rằng, khi họ nhận tiền khám

“Không có phương thuốc nào cho bệnh này!”

Hilaire Belloc

Chăm sóc giảm nhẹ cho bệnh nhân là nhiệm vụ hằng ngày, chữa lành cho họ mới là niềm hi vọng cháy bỏng.

William Castle - Mô tả ung thư bạch cầu vào năm 1950

Trong căn phòng thí nghiệm chỉ vỏn vẹn bốn nhân sáu mét ẩm ướt ở Boston vào một buổi sáng năm 1947, người đàn ông có tên Sidney Farber đang nóng lòng chờ một bưu kiện từ New York gửi đến. Cái gọi là “phòng thí nghiệm” này lớn hơn căn buồng riêng của một nhà hóa học một chút, một căn phòng ngột ngạt được xây chìm dưới nửa tầng hầm của Bệnh viện Nhi, giống như bị ấn vào lối đi nhỏ cuối bệnh viện. Cách khoảng vài trăm feet¹ là khoa nội đang chậm rãi làm việc. Các bệnh nhi trong bộ đồ trắng của bệnh viện không ngừng nô đùa trên những chiếc giường sắt nhỏ. Các bác sĩ và y tá đi qua đi qua lại như con thoi giữa các buồng, kiểm tra biểu đồ, viết y lệnh và phân chia thuốc. Nhưng phòng thí nghiệm của Farber thì ít náo nhiệt và trống trải hơn, những lọ đựng hóa chất hết nhãn và các hũ thủy tinh được xếp cạnh nhau kéo dài đến cuối dãy hành lang lạnh lẽo. Formalin, thường dùng để ướp xác, bốc lên nồng nặc trong không khí. Không có bệnh nhân nào trong căn phòng này, chỉ có thi thể và các loại mô của bệnh nhân được chuyển xuống qua đường hầm để chờ mổ tử thi và khám nghiệm. Farber là một bác sĩ giải phẫu bệnh. Công việc của ông là phẫu thuật và phân tích

bệnh phẩm, khám nghiệm tử thi, nhận diện tế bào và chẩn đoán bệnh, nhưng ông chưa bao giờ trị bệnh cho người nào cả.

Chuyên khoa của Farber là giải phẫu bệnh nhi khoa, tức là nghiên cứu bệnh lý của trẻ em. Ông đã dành thời gian gần hai mươi năm trong căn phòng nửa chìm dưới lòng đất đó để ép mình nhìn chăm chú vào kính hiển vi và vượt qua nhiều nấc thang chuyên môn để trở thành trưởng khoa giải phẫu bệnh tại Bệnh viện Nhi này. Nhưng đối với Farber, giải phẫu bệnh là một phân nhánh biệt lập của y khoa, một môn học liên quan tới người chết thay vì người sống. Giờ đây Farber cảm thấy mất kiên nhẫn khi xem bệnh từ vị trí ngoài lề mà không được chạm vào hay chữa trị cho một bệnh nhân còn sống. Ông mệt mỏi với đồng mô và tế bào. Ông cảm thấy bị mắc kẹt bởi các xác ướp trong căn phòng toàn kính của mình.

Và thế là ông quyết định chuyển nghề một cách bất ngờ. Thay vì neho mắt nhìn vào những mẫu vật bất động dưới ống kính hiển vi, ông cố gắng nhảy vào thế giới lâm sàng ở các tầng trên - từ bỏ cái thế giới vi thể nơi ông biết rất rõ để bước vào đời sống thực to lớn hơn rất nhiều lần, thế giới của bệnh nhân và bệnh tật. Ông cố gắng dùng kiến thức thu thập được từ mẫu bệnh phẩm để tìm ra các biện pháp can thiệp điều trị mới. Gói bưu kiện từ New York đến chứa một vài lọ hóa chất dạng tinh thể màu vàng tên là aminopterin. Nó được chuyển thẳng tới phòng thí nghiệm của ông ở Boston với hi vọng mong manh rằng có lẽ sẽ ngăn chặn được sự tăng sinh bạch cầu ở trẻ em.



Nếu Farber hỏi bất kỳ bác sĩ nhi khoa nào đang làm việc tại các phòng bệnh ở tầng trên về khả năng phát triển một loại thuốc chống ung thư bạch cầu (ung thư bạch cầu) mới, họ sẽ khuyên ông đừng phí công vô ích. Ung thư bạch cầu ở trẻ em luôn có các bác sĩ nhiệt

thành, bối rối, tuyệt vọng trong hơn một thập niên. Bệnh được phân tích và phân loại một cách tỉ mỉ; trong mùi mốc meo, những cuốn sách bìa da trên kệ sách của thư viện tại Bệnh viện Nhi - như *Bệnh học (Pathology)* của Anderson hay *Bệnh học Nội khoa (Pathology of Internal Diseases)* của Boyd - từ trang này đến trang khác tất thảy đều dán đầy hình tế bào bạch cầu kèm những nguyên tắc phân loại rất công phu để mô tả các tế bào này. Tuy nhiên tất cả mớ kiến thức này càng làm rõ thêm tình cảnh bất lực của y học. Bệnh này hóa ra lại là đối tượng của niềm đam mê trống rỗng - như búp bê ở bảo tàng sáp - được nghiên cứu, chụp ảnh, và phác họa thành những chi tiết tinh xảo nhưng không có bất kỳ tiến bộ về điều trị hay thực hành nào. “Nó là chủ đề tranh cãi sôi nổi của các thầy thuốc khắp các hội thảo y học,” một bác sĩ ung thư nhớ lại, “nhưng không giúp ích gì được cho bệnh nhân của họ cả.” Một bệnh nhân với ung thư bạch cầu cấp tính được mang đến bệnh viện trong nỗi lo lắng tột độ, được thảo luận qua các vòng hội chẩn với sự góp mặt của các chuyên gia đầu ngành, nhưng sau cùng, bệnh án ghi lại ngắn gọn, “đã chẩn đoán, được truyền máu - và cho về nhà chờ chết.”

Nghiên cứu về ung thư bạch cầu ngày càng sa lầy trong mớ lộn xộn và sự tuyệt vọng kể từ khi khám phá ra bệnh này. Ngày 19 tháng 3 năm 1945, một bác sĩ người Scotland, John Bennett, đã mô tả một trường hợp bất thường, một thợ đá hai mươi tám tuổi có lá lách to chưa rõ nguyên nhân. “Anh ta là người da đen,” Bennett viết về bệnh nhân của mình, “sức khỏe và thân nhiệt bình thường; anh ta khai rằng hai mươi tháng trước thấy trong người rất mệt khi gắng sức, và tình trạng đó vẫn tiếp diễn đến tận lúc này. Tháng 6 năm ngoái, anh ta để ý thấy có một khối u phía bên trái bụng và nó dần gia tăng kích thước trong bốn tháng sau cho tới khi ngừng phát triển.”

Khối u của người thợ đá có lẽ đạt đến giới hạn cuối cùng của nó, điểm bão hòa, nhưng những khó chịu về thể chất vẫn ngày càng tăng tốc. Trong vài tuần tới, bệnh nhân của Bennett liên tục chuyển

từ triệu chứng này sang triệu chứng khác - sốt cao, xuất huyết, những cơn đau bụng đột ngột - lúc đầu diễn ra từ từ và chậm rãi, sau đó xảy ra liên tục và dồn dập hơn, sau cùng nghiêng hẳn về một triệu chứng khác. Ngay sau đó người thợ đá này ngấp nghé bên bờ vực của cái chết với nhiều khối u sưng to hơn ở nách, bẹn và cổ. Anh ta được điều trị bằng cách cho đĩa hút máu và lọc máu như thường lệ, nhưng vô ích. Lúc khám nghiệm tử thi một vài tuần sau đó, Bennett tin rằng đã tìm thấy lý do đằng sau những triệu chứng này. Trong máu bệnh nhân đông đặc các tế bào bạch cầu. (Tế bào bạch cầu, thành phần chính của mủ, dấu hiệu thường thấy trong phản ứng nhiễm trùng, và Bennett lý giải rằng người thợ đá đã qua đời là do vậy). “Những trường hợp sau đó dường như đối với tôi đặc biệt có giá trị,” ông viết một cách tự tin, “Vì nó sẽ được dùng để minh chứng sự tồn tại thật sự của mủ, được hình thành phổ biến trong hệ thống mạch máu.”²

Lời giải thích hoàn toàn thỏa đáng ngoại trừ việc Bennett không thể tìm thấy nguồn gốc của mủ. Trong khi giải phẫu tử thi, ông đã mổ xẻ cẩn thận toàn bộ cơ thể, tìm kiếm tỉ mỉ các mô và cơ quan xem có dấu hiệu hoại tử hoặc vết thương hay không. Nhưng không một dấu hiệu viêm nhiễm nào được tìm thấy. Máu có vẻ đã bị hồng - mưng mủ - tự nó gây ra bằng cách tự động được tiêu hủy trong đông mủ. “Sự mưng mủ của máu” là cách mà Bennett gọi trường hợp này. Và ông dừng lại ở đó.

Bennett đã sai, dĩ nhiên, về giả thuyết sinh mủ “tự phát” trong máu. Chưa đầy bốn tháng sau khi Bennett mô tả bệnh của người thợ đá, một nhà nghiên cứu người Đức hai mươi tư tuổi, Rudolf Virchow, công bố độc lập một trường hợp hầu như giống hệt trường hợp của Bennett. Bệnh nhân của Virchow là một đầu bếp khoảng năm sáu mươi tuổi. Tế bào bạch cầu đã bùng nổ quá mức trong máu thành một cái hồ máu đặc sệt ở lá lách. Lúc khám nghiệm tử thi, bác sĩ giải phẫu bệnh thậm chí không cần dùng đến kính hiển vi để phân biệt lớp dày màu trắng sữa nổi trên nền lớp tế bào màu đỏ.

Virchow biết trường hợp của Bennett nhưng không tin vào thuyết chuyển dạng do Bennett đặt ra. Máu, Virchow lập luận, chẳng có lý do gì để chuyển dạng ồ ạt thành một thứ như vậy. Hơn nữa, triệu chứng bất thường làm Virchow băn khoăn: điều gì làm lá lách gia tăng kích thước quá to như vậy? Hoặc sự vắng mặt của các vết thương cũng như nguồn tạo mủ trong cơ thể? Virchow bắt đầu tự hỏi liệu bản thân máu có bất thường chẳng. Không thể tìm được lời giải thích hợp lý, và tìm kiếm cái tên cho hiện tượng khác thường này, Virchow cuối cùng đành đặt cho nó cái tên là bệnh *weisses Blut* - ung thư bạch cầu - không gì khác hơn là nghĩa đen của hàng triệu tế bào bạch cầu nhìn dưới kính hiển vi. Năm 1847, ông thay đổi tên để nghe có vẻ học thuật hơn: *leukemia* - từ “leukos” có nguồn gốc tiếng Hy Lạp nghĩa là “trắng.”



Đổi tên bệnh - từ “sự mưng mủ của máu” thành đơn giản là *weisses Blut* - dường như không phải là hành động của một thiên tài khoa học, nhưng nó có ảnh hưởng sâu sắc đến sự hiểu biết về ung thư bạch cầu. Một bệnh, tại thời điểm khám phá ra, là một ý tưởng mong manh, một bông hoa cần trồng trong nhà kính - chịu ảnh hưởng sâu sắc và không tương xứng bởi hệ thống danh xưng và phân loại. (Hơn một thế kỷ sau, vào đầu thập niên 1980, một sự thay đổi tên khác - từ tên *gay related immune disease* (GRID) nghĩa là bệnh miễn dịch liên quan đến những người đồng tính thành *acquired immuno deficiency syndrome* (AIDS) hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải - báo hiệu sự thay đổi có tính lịch sử trong việc hiểu biết về bệnh.³) Giống như Bennett, Virchow không hiểu *leukemia*. Nhưng không giống với Bennett, ông không giả vờ để hiểu nó. Quan điểm của ông nằm hoàn toàn ở mặt tiêu cực của vấn đề. Bằng cách quét sạch mọi định kiến, anh đã có khoảng trống để suy nghĩ.

Sự khiêm tốn của cái tên (và sự khiêm tốn ẩn bên dưới sự hiểu biết về nguyên nhân) là hình ảnh thu nhỏ phương pháp tiếp cận của Virchow trong y học. Khi là giáo sư trẻ tại trường Đại học Würzburg, công việc của Virchow sớm vươn rộng vượt xa cái tên *leukemia*. Là một bác sĩ giải phẫu bệnh học lành nghề, ông đã tiến hành một dự án chiếm phần lớn cuộc đời: mô tả bệnh lý ở loài người bằng các thuật ngữ tế bào học đơn giản.

Đó là một dự án sinh ra từ nỗi thất vọng. Virchow theo học y khoa vào đầu thập niên 1840, khi mà gần như tất cả bệnh được cho là do tác động của các thể lực vô hình nào đó: chương khí, thần kinh, dễ kích ứng, và sự rối loạn phân ly. Bị bối rối bởi những gì không thể thấy, Virchow gửi gắm lòng nhiệt thành có tính đột phá vào những gì có thể thấy: các tế bào dưới kính hiển vi. Năm 1838, Matthias Schleiden, nhà thực vật học, và Teodor Schwann, nhà sinh lý học, cả hai làm việc ở Đức, đã tuyên bố rằng mọi sinh vật sống được xây dựng dựa trên các khối cơ bản gọi là tế bào. Vay mượn và mở rộng ý tưởng này, Virchow đưa ra “học thuyết tế bào” trong sinh học người, dựa trên hai nguyên lý cơ bản. Đầu tiên, cơ thể người (giống cơ thể của mọi động vật và thực vật) được tạo thành từ các tế bào. Thứ hai là các tế bào đó chỉ sinh ra từ tế bào - *omnis cellula e cellula*, một tế bào tạo ra một tế bào, như ông đã viết.

Hai nguyên lý này có vẻ đơn giản, nhưng chúng cho phép Virchow đề xuất một giả thuyết hết sức quan trọng về bản chất của sự phát triển ở loài người. Nếu tế bào chỉ sinh ra từ các tế bào khác, thì sự tăng trưởng chỉ xảy ra theo hai cách: hoặc bằng cách gia tăng số lượng hoặc tăng về kích thước tế bào. Virchow gọi hai phương thức này là sự tăng sản và sự phì đại. Trong sự phì đại, *số lượng* tế bào không thay đổi; thay vào đó, mỗi tế bào riêng lẻ chỉ đơn thuần tăng trưởng về kích thước - giống một quả bóng được thổi căng. Còn sự tăng sản, ngược lại hoàn toàn, phát triển là nhờ các tế bào gia tăng về *số lượng*. Mỗi mô tăng trưởng ở người có thể được mô tả bằng thuật ngữ sự tăng sản hoặc sự phì đại. Ở tế bào động vật

trưởng thành, mô mỡ và cơ thường tăng trưởng theo hình thức phì đại. Ngược lại, gan, máu, ruột và da tất cả đều tăng trưởng qua sự tăng sản - các tế bào đến từ các tế bào và tiếp tục sinh ra nhiều tế bào hơn, *omnis cellula e cellula e cellula*.

Lời giải thích này đầy thuyết phục, và làm dấy lên một sự hiểu biết hoàn toàn mới không chỉ về sự tăng trưởng bình thường, mà còn về sự tăng trưởng bệnh lý. Giống với tăng trưởng bình thường, sự tăng trưởng bệnh lý cũng có thể đạt được nhờ sự tăng sản hoặc sự phì đại. Khi cơ tim buộc phải kháng lực khi vị trí lỗi ra van động mạch bị hẹp, nó thường điều chỉnh bằng cách mỗi tế bào cơ tim sẽ phình ra to hơn nhằm gia tăng thêm áp lực, cuối cùng dẫn đến một trái tim phì đại nhưng không thể hoạt động bình thường - sự phì đại bệnh lý.

Ngược lại, và cũng là điều quan trọng trong câu chuyện này, Virchow sớm vấp phải căn bệnh đặc trưng của tăng sinh bệnh lý - ung thư. Nhìn vào sự tăng trưởng ác tính qua kính hiển vi, Virchow đã phát hiện ra sự tăng sinh không kiểm soát được của tế bào - sự tăng sản trong hình thái cực đoan của nó. Khi Virchow kiểm tra cấu trúc của ung thư, sự tăng trưởng dường như có cuộc sống của riêng nó, như thể các tế bào sở hữu một động lực tăng trưởng mới và bí ẩn. Điều này không phải là sự tăng trưởng bình thường, mà sự tăng trưởng này được tái khẳng định, là sự tăng trưởng theo một hình thức mới. Virchow gọi đó là *neoplasia*⁴ - nghĩa là tân sinh, sự tăng trưởng rối loạn, không thể giải thích được, một từ sẽ được gọi tên xuyên suốt lịch sử của ung thư.

Vào thời điểm Virchow mất năm 1902, một học thuyết mới về ung thư đã dần được kết tinh lại từ tất cả những quan sát này. Ung thư là bệnh do sự tăng sản bệnh lý của các tế bào có khả năng phân bào. Sự phân chia bất thường và mất kiểm soát này tạo ra khối lượng mô (khối u) gây xâm chiếm cơ quan và phá hủy những mô bình thường. Những khối u này cũng có thể lan tràn từ một vị trí này đến nhiều nơi khác, gây ra sự nở rộ của bệnh - được gọi là di căn -

ở những vị trí cách xa, như xương, dạ dày, não hay phổi. Ung thư có trong rất nhiều hình thức - như ung thư vú, dạ dày, da, và cổ tử cung, ung thư bạch cầu và u lympho. Nhưng tất cả những bệnh này liên quan sâu sắc ở cấp độ tế bào. Trong mỗi trường hợp, các tế bào đều có chung một đặc tính: sự phân chia bệnh lý và mất kiểm soát của tế bào.

Trên cơ sở này, các bác sĩ giải phẫu bệnh nghiên cứu ung thư bạch cầu vào cuối thập niên 1880 quay lại làm công việc mà Virchow đã làm xưa kia. Giờ đây ung thư bạch cầu không phải là sự mưng mủ của máu mà là sự *tân sinh* tế bào máu. Tưởng tượng thuở ban đầu của Bennett đã tạo ra toàn bộ thế giới tưởng tượng trong giới khoa học, những người đã trải qua cuộc tìm kiếm (và tìm kiếm đầy nghiêm túc) tất cả loại ký sinh và vi khuẩn vô hình làm ngập tràn các tế bào bạch cầu. Nhưng một khi các nhà bệnh học ngừng tìm kiếm nguyên nhân nhiễm trùng và tái tập trung ống kính của họ vào căn bệnh này, họ đã khám phá ra những điểm tương đồng rõ ràng giữa tế bào ung thư bạch cầu và tế bào của các dạng ung thư khác. Ung thư bạch cầu là sự tăng sinh ác tính của tế bào bạch cầu trong máu. Đó là ung thư ở dạng lỏng.

Với sự quan sát tiên phong, nghiên cứu về ung thư bạch cầu bắt ngờ được sáng tỏ và có sự tiến bộ nhảy vọt. Tới đầu thập niên 1900, rõ ràng là bệnh này rất đa dạng. Nó có thể là mạn tính và không đau, chầm chậm làm tắc nghẽn tủy xương và lá lách, như trong trường hợp gốc của Virchow (sau này gọi là ung thư bạch cầu mạn tính). Hay nó có thể là cấp tính và ác liệt, gần như là một đặc tính bệnh khác, với những cơn sốt hăm hập, bộc phát các cơn xuất huyết, và sự phát triển nhanh quá mức của tế bào - như ở bệnh nhân của Bennett.

Phiên bản thứ hai của bệnh này, được gọi là ung thư bạch cầu cấp tính, có thể chia thành hai phân nhóm nhỏ hơn, dựa trên loại tế bào ung thư có liên quan. Bình thường tế bào bạch cầu trong máu có thể được phân chia thành hai loại - tế bào dòng tủy và dòng

lympho. Ung thư bạch cầu dòng tủy cấp tính (acute myeloid leukemia - AML) là ung thư do các tế bào dòng tủy gây nên. Ung thư bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (acute lymphoblastic leukemia - ALL) là ung thư gây ra do các tế bào lympho chưa trưởng thành. (Ung thư của tế bào lympho trưởng thành hơn được gọi là ung thư hạch bạch huyết - lymphoma).

Ở trẻ em, dạng ung thư bạch cầu phổ biến nhất là ALL và hầu như luôn gây tử vong nhanh chóng. Năm 1860, một sinh viên của Virchow, Michael Anton Biermer, đã mô tả trường hợp đầu tiên của ung thư bạch cầu ở trẻ em. Maria Speyer, một bé gái năm tuổi năng động, hoạt bát, và vui tươi, con của một thợ mộc vùng Würzburg, ban đầu đến phòng khám vì cô bé bị ngất trong trường học và xuất hiện các vết máu bầm trên da. Sáng hôm sau, cô bé bị cứng gáy và sốt, Biermer được mời khẩn cấp đến thăm bệnh. Tối đó, Biermer lấy một giọt máu từ tĩnh mạch của Maria, nhìn vào phết máu với ánh nến bên cạnh kính hiển vi, và tìm thấy hàng triệu tế bào bạch cầu trong máu. Maria đi ngủ muộn thất thường vào buổi tối. Vào xế chiều của ngày hôm sau, khi Biermer sốt sáng cho đồng nghiệp thấy mẫu bệnh “exquisit Fall von Leukämie” (một trường hợp đặc biệt của ung thư bạch cầu), Maria nôn ra máu đỏ tươi và rơi vào tình trạng hôn mê. Khi Biermer quay lại nhà cô bé vào buổi tối hôm đó, đứa trẻ đã chết được một vài giờ. Từ những triệu chứng đầu tiên được chẩn đoán cho đến khi chết, bệnh tiến triển nhanh và liên tục, kéo dài không quá ba ngày.



Mặc dù không có dấu hiệu ác liệt như ung thư bạch cầu ở bé Maria Speyer, bệnh của Carla gây ngạc nhiên theo kiểu riêng của nó. Người lớn, ở độ tuổi trung bình, có khoảng năm ngàn tế bào bạch cầu lưu hành trong mỗi ml máu. Máu Carla chứa chín mươi ngàn mỗi ml - gần như gấp hai mươi lần so với mức bình thường.

95% các tế bào đó là tế bào non - tế bào lympho ác tính được xuất ra với tốc độ điên cuồng nhưng không thể trưởng thành để trở thành các tế bào lympho phát triển. Ở bệnh ALL, như trong một vài bệnh ung thư khác, sự sản xuất dư thừa các tế bào ung thư được kết hợp cùng với việc ngừng trưởng thành bình thường của các tế bào một cách khó hiểu. Tế bào lympho do đó được sản xuất dư thừa quá lớn, nhưng không thể trưởng thành, chúng không thể hiện thực chức năng bình thường của mình trong việc chiến đấu với vi khuẩn. Carla có hệ miễn dịch nghèo nàn với lượng bạch cầu nhiều nhưng vô dụng.

Tế bào bạch cầu được sản sinh trong tủy xương. Mẫu sinh thiết tủy xương của Carla, tôi xem dưới kính hiển vi vào buổi sáng sau lần đầu gặp cô ấy, vô cùng bất thường. Mặc dù bề ngoài vô định hình, tủy xương là mô được tổ chức rất cao - một cơ quan thật sự - là nơi tạo máu ở người trưởng thành. Thông thường, sinh thiết tủy xương chứa đựng các gai của xương và, trong những gai đó, là các tiểu đảo nơi tế bào máu tăng trưởng - vườn ươm cho sự hình thành máu mới. Trong tủy xương của Carla, tổ chức này bị phá hủy hoàn toàn. Những mảng tế bào bạch cầu non ác tính chồng lên nhau được gói gọn trong khoảng không tủy xương, phá hủy tất cả mốc giải phẫu và cấu trúc, không để lại bất kỳ không gian nào cho việc sản xuất máu.

Carla đang ở trong tình trạng nguy kịch về sinh lý. Lượng hồng cầu của cô tụt quá thấp làm cho máu không thể mang đầy đủ oxy đi cung cấp (nhớ lại thì chứng đau đầu của cô là dấu hiệu đầu tiên của thiếu oxy). Tiểu cầu của cô, các tế bào chịu trách nhiệm cho việc hình thành cục máu đông, đã suy giảm gần bằng không, gây nên các vết bầm tím.

Việc chữa trị đòi hỏi Carla phải có một sức khỏe phi thường. Cô cần liệu pháp hóa trị để tiêu diệt các tế bào bạch cầu ác tính của chính mình, nhưng liệu pháp này cũng tàn phá cả các tế bào máu bình thường còn sót lại. Chúng tôi đã đẩy cô sâu hơn vào vực thẳm

nơi cái chết đang cận kề để cứu cô. Đối với Carla, băng qua là lối thoát duy nhất.



Sidney Farber sinh ra ở Buffalo, New York, năm 1903, một năm sau khi Virchow chết ở Berlin. Cha của ông, Simon Farber, là cựu thủy thủ đoàn người Ba Lan, di cư tới Mỹ vào cuối thế kỷ 19 và làm việc ở một đại lý bảo hiểm. Gia đình sống trong hoàn cảnh khá đơn sơ ở rìa đông của thị trấn, trong cộng đồng người Do Thái kháng khí, biệt lập với bên ngoài, có nền kinh tế bấp bênh, bao gồm chủ cửa hàng, công nhân nhà máy, thủ thư, và những người bán hàng rong. Được thúc đẩy không ngừng để thành công, các đứa trẻ nhà Farber tuân theo những chuẩn mực học thuật cao. Trong căn nhà nhỏ, tiếng Yiddish⁵ được nói ở trên gác, nhưng chỉ tiếng Đức và tiếng Anh được sử dụng ở nhà dưới. Anh lớn nhà Farber thường mang về nhà những cuốn sách giáo khoa và phân phát chúng cho những đứa em trên bàn ăn, mong đợi mỗi đứa chọn và nắm vững một cuốn sách rồi thuật lại chi tiết.

Sidney, con thứ ba trong mười bốn anh em, đã thăng hoa trong môi trường được kỳ vọng cao này. Ông nghiên cứu cả về sinh học và triết học ở trường và tốt nghiệp Đại học Buffalo năm 1923, chơi violin ở phòng hòa nhạc để kiếm tiền phục vụ cho việc học của chính mình. Thông thạo tiếng Đức, ông được đào tạo y học ở Heidelberg và Freiburg, và sau đó rất xuất sắc về tiếng Đức, đã tìm thấy một chỗ cho sinh viên y năm thứ hai tại Trường Y Harvard ở Boston. (Hành trình đi vòng từ New York đến Boston qua Heidelberg thì không có gì bất thường. Vào giữa thập niên 1920, những sinh viên Do Thái vốn không thể chắc chắn kiếm suất học tại trường y ở Mỹ - thường thành công ở trường y châu Âu, ngay cả ở Đức, trước khi quay trở lại nghiên cứu y học ở quê nhà). Thế là Farber đến Harvard như một người ngoài cuộc. Đồng môn thấy ông kiêu ngạo

và không thể chịu đựng được, nhưng ngay cả với ông, việc học lại những bài học đã học rồi, dường như cũng là một sự chịu đựng liên miên. Ông nghiêm túc, chính xác, và tỉ mỉ, vẻ ngoài cứng nhắc và phong cách oai vệ. Ông nhanh chóng có biệt danh “cài bốn khuy áo” cho thói quen đóng thùng bộ vét đến lớp.

Farber hoàn thành khóa tập huấn nâng cao về giải phẫu bệnh vào cuối thập niên 1920 và trở thành nhà bệnh học chính thức đầu tiên tại Bệnh viện Nhi ở Boston. Ông đã viết một nghiên cứu tuyệt vời về hệ thống phân loại các khối u ở trẻ nhỏ và một cuốn sách giáo khoa, *Khám nghiệm sau tử vong (The Postmortem Examination)*, được công nhận như là nền tảng trong lĩnh vực này. Đến giữa thập niên 1930, ông hầu như thu mình vào hành lang phía sau bệnh viện trong vai trò một bác sĩ giải phẫu bệnh tài ba - một “bác sĩ của cái chết.”

Tuy nhiên, khát vọng được điều trị cho bệnh nhân vẫn thôi thúc Farber. Ngồi trong phòng thí nghiệm dưới tầng hầm mùa hè năm 1947, Farber nảy ra một ý duy nhất: ông chọn trong số tất cả các dạng ung thư, tập trung sự chú ý của mình vào biến thể lạ lùng, tuyệt vọng nhất - ung thư bạch cầu ở trẻ em. Để hiểu ung thư một cách tổng thể, ông lý luận rằng, cần phải bắt đầu tại nơi tận cùng phức tạp, nền tảng của nó. Và mặc dù có nhiều biến thể riêng, ung thư bạch cầu có một đặc điểm rất đáng chú ý: nó có thể đo đếm được.

Khoa học bắt đầu với việc đếm. Để hiểu một hiện tượng, nhà khoa học đầu tiên phải mô tả nó; để mô tả một cách khách quan, anh ta trước nhất phải đo được nó. Nếu ung thư học được chuyển đổi thành một ngành khoa học nghiêm ngặt, có nghĩa là ung thư cần được đo đếm theo cách nào đó - đáng tin cậy và có thể lặp lại.

Về mặt này, ung thư bạch cầu khác với hầu hết các loại ung thư khác. Ở trong thế giới y khoa trước khi chụp cắt lớp và cộng hưởng từ ra đời, việc định lượng sự thay đổi về kích thước của một khối u

rắn bên trong phổi hoặc vú là điều hầu như không thể làm được nếu không có phẫu thuật: bạn không thể đo đếm những gì mà bạn không thấy. Nhưng tế bào bạch cầu ác tính, trôi nổi tự do trong máu, có thể đo dễ dàng như các tế bào máu - bằng cách lấy một mẫu máu hoặc tủy xương và nhìn vào nó dưới kính hiển vi.

Nếu như ung thư bạch cầu có thể đo đếm được, Farber lý luận, sau bất kỳ sự can thiệp nào - một hóa chất được truyền vào dòng máu tuần hoàn - có thể đánh giá được tiềm năng sống còn ở bệnh nhân. Ông có thể xem tế bào tăng trưởng hoặc chết trong máu và điều này được sử dụng để làm thước đo khả năng thành công hay thất bại của thuốc. Ông có thể thực hiện “thử nghiệm” trên ung thư.

Ý tưởng này mê hoặc Farber. Vào thập niên 1940 và 1950, các nhà sinh học trẻ được khuyên rằng chỉ cần sử dụng những mô hình đơn giản để hiểu được hiện tượng phức tạp. Sự phức tạp được hiểu rõ nhất bằng việc xây dựng từ đơn giản mà lên. Một sinh vật đơn bào như vi khuẩn sẽ hé lộ vô số thứ về những động vật đa bào to lớn như con người. Điều gì đúng ở *E.coli* [một vi khuẩn thấy được dưới kính hiển vi], cũng đúng với loài voi, nhà hóa sinh người Pháp Jacques Monod đã đồng ý tuyên bố vào năm 1954.

Đối với Farber, ung thư bạch cầu là hình ảnh thu nhỏ của mô hình sinh học này. Từ con quái vật đơn giản, đặc biệt này, ông có thể ngoại suy vào thế giới phức tạp rộng lớn hơn của những dạng ung thư khác; vi khuẩn dạy ông nghĩ về loài voi. Về bản chất, ông là một nhà tư tưởng nhanh nhạy và hay bốc đồng. Và giờ cũng vậy, ông thực hiện một bước nhảy vọt nhanh chóng theo bản năng. Gói hàng từ New York đang đợi trong phòng thí nghiệm của ông vào một buổi sáng của tháng 12. Khi xé mở nó, kéo ra ngoài những lọ thủy tinh đựng hóa chất, Farber gần như không nhận ra rằng ông đang dần hé mở một suy nghĩ mới hoàn toàn về ung thư.

1. Đơn vị đo chiều dài, số ít là foot, 1 foot = 0,3048 m.
Chú thích của người biên tập (BT), các chú thích khác trong sách là của tác giả.

2. Mặc dù mối liên hệ giữa vi sinh vật và nhiễm trùng chưa được thiết lập, mối liên quan giữa mủ - tình trạng có mủ - và nhiễm trùng huyết, sốt và cái chết, thường phát sinh từ áp xe hoặc vết thương, được biết rõ bởi Bennett.

3. Việc xác định HIV như là tác nhân gây bệnh, và sự lan rộng nhanh chóng của virus khắp toàn cầu, sớm làm dấy lên định kiến về mặt văn hóa - ban đầu chủ yếu được quy kết cho những người đồng tính nam.

4. Virchow không đặt ra từ này, mặc dù ông đã đưa ra sự mô tả toàn diện của sự tân sinh *neoplasia*.

5. Một thứ tiếng Đức cổ của người Do Thái ở Trung và Đông Âu. (BT)

CON QUÁI VẬT THAM LAM HƠN MẢY CHÉM

Tầm quan trọng y học của ung thư bạch cầu luôn tỉ lệ nghịch với tầm ảnh hưởng của nó... Thật vậy, vấn đề gặp phải trong việc điều trị toàn thân cho ung thư bạch cầu đã cho thấy những hướng đi chung trong việc nghiên cứu ung thư như một thể thống nhất.

Jonathan Tucker, *Ellie: cuộc chiến của một đứa trẻ chống lại ung thư bạch cầu*

Có rất ít thành công trong điều trị ung thư di căn... vấn đề thường gặp là việc thấy rằng khối u cứ to lên, còn bệnh nhân thì ngày một yếu đi.

John Lazlo, *Chữa lành ung thư bạch cầu ở trẻ em bước vào thời của những phép lạ*

Gói hóa chất của Sidney Farber đã đến đúng vào thời điểm đặc biệt mấu chốt trong lịch sử y khoa. Những năm cuối của thập niên 1940, các khám phá dược phẩm đang bùng nổ trong các phòng thí nghiệm và phòng khám trên toàn quốc. Tiêu biểu nhất trong các loại thuốc mới này là kháng sinh. Penicillin, hóa chất quý báu này đã được dùng cạn kiệt cho đến giọt cuối cùng trong suốt Thế chiến II (năm 1939, thuốc được chiết lại từ nước tiểu của bệnh nhân đã được điều trị trước đó nhằm giữ lại những phân tử cuối cùng để điều trị tiếp), cho tới những năm đầu thập niên 1950 nó được sản xuất trong những thùng cả ngàn gallon. Năm 1942, khi hãng Merck chuyển đi lô hàng đầu tiên của penicillin - chỉ 5,5 gram thuốc - lượng thuốc này đại diện cho một nửa lượng kháng sinh ở Hoa Kỳ. Một thập niên sau, penicillin được sản xuất đại trà, giá thuốc hạ xuống chỉ còn 4 cent cho mỗi liều, giá chỉ bằng một phần tám của nửa gallon sữa.

Nhiều loại kháng sinh mới tiếp bước penicillin: chloramphenicol năm 1947, tetracycline năm 1948. Mùa đông năm 1949, một loại kháng sinh thần diệu, streptomycin, được tinh chiết ra khỏi khối nấm mốc lấy từ chuồng gà của một nông dân. Tạp chí *Time* giật tít nổi bật trên trang bìa: “Công thức trị bệnh đang ở sân sau nhà chúng ta.” Trong một tòa nhà bằng gạch ở góc xa của Bệnh viện Nhi, chính trong cái sân sau của Farber, một nhà vi sinh vật học tên John Enders đang nuôi poliovirus trong một ống nghiệm nhỏ bằng nhựa, bước đầu tiên này là dấu mốc để phát triển vaccine bệnh bại liệt Sabin và Salk. Loại thuốc mới xuất hiện với tốc độ đáng kinh ngạc: năm 1950, hơn một nửa số thuốc hiện được sử dụng rộng rãi trong y học chưa từng tồn tại ở thập niên trước đó.

Ngoài những loại thuốc kỳ diệu kể trên, sự thay đổi trong y tế cộng đồng và vệ sinh cũng theo đó mà thay đổi đáng kể diện mạo nền y học quốc gia. Sốt thương hàn, bệnh dịch lan nhanh theo cấp số nhân và có thể giết hại toàn bộ cư dân trong hạt chỉ trong vài tuần, đã bị xóa sổ nhờ những nỗ lực to lớn của thành phố trong việc làm sạch nguồn cấp nước bị ô nhiễm. Ngay cả bệnh lao, “cái chết trắng” khét tiếng ở thế kỷ 19, cũng biến mất, tỉ lệ mắc bệnh giảm hơn một nửa vào giữa thập niên 1910 và 1940, phần lớn do những nỗ lực vệ sinh cá nhân và cộng đồng đã được cải thiện tốt hơn. Tuổi thọ người Mỹ tăng từ bốn mươi bảy tuổi lên sáu mươi tám tuổi trong vòng nửa thế kỷ, bước nhảy vọt đáng kể so với vài thế kỷ trước.

Thắng lợi to lớn của y học hậu chiến cho thấy khả năng chuyển đổi và tiềm năng khoa học công nghệ trong đời sống ở Mỹ. Bệnh viện tăng lên nhanh chóng - giữa những năm 1945-1960, gần một ngàn bệnh viện mới mọc lên trên toàn quốc; giữa những năm 1935-1952, số lượng bệnh nhân nhập viện đã hơn gấp đôi từ bảy triệu người lên mười bảy triệu người mỗi năm. Cùng với việc gia tăng lĩnh vực chăm sóc y tế, xuất hiện những kỳ vọng chung về khả năng chữa lành bệnh. Như một sinh viên quan sát thấy, “Khi bác sĩ phải nói với bệnh nhân rằng không có phương thuốc đặc trị cho tình

trạng của người đó, bệnh nhân dễ cảm thấy như bị bỏ rơi, hay tự hỏi liệu bác sĩ có cập nhật được tình hình hay không.”

Tại một thị trấn mới vùng ngoại ô đã được tẩy uế, thế hệ trẻ mơ về những phương pháp chữa lành bệnh - không còn cái chết, không có sự tồn tại của bệnh tật. Được ru ngủ bởi những ý tưởng có tính bền vững của cuộc sống, chúng lao vào tiêu xài: cỗ xe Studebaker cỡ bằng chiếc thuyền buồm, bộ đồ ngủ bằng tơ nhân tạo, truyền hình, radio, nhà nghỉ, câu lạc bộ golf, tiệc thịt nướng, máy giặt. Ở Levittown, một khu định cư ngoại ô rực rỡ sắc màu được xây trên cánh đồng khoai tây tại Long Island - biểu tượng của sự hoàn mỹ - “bệnh tật” hiện đứng thứ ba trong danh sách các “mối lo,” sau “tài chính” và “nuôi dạy trẻ.” Thật vậy, việc nuôi dạy trẻ đang trở thành mối bận tâm quốc gia ở mức độ chưa từng thấy. Khả năng sinh sản tăng đều đặn - năm 1957, cứ mỗi bảy giây lại có một đứa trẻ được sinh ra ở Mỹ. “Xã hội thịnh vượng,” như nhà kinh tế học John Galbraith mô tả, cũng được hình dung là một xã hội trẻ trung vĩnh cửu, với một sự đảm bảo kèm theo sức khỏe vĩnh cửu - một xã hội bất khả chiến bại.



Nhưng trong tất cả các loại bệnh, ung thư đã từ chối bước vào giai đoạn khai hoàn ca này. Nếu khối u chỉ khu trú cục bộ (tức chỉ khu trú ở một cơ quan hay vị trí duy nhất, nơi có thể được cắt bỏ bằng phẫu thuật), thì ung thư có cơ hội được chữa lành. Sự cắt bỏ, những quy trình này được gọi như thối, là di sản của những tiến bộ đáng kể từ các ca phẫu thuật thế kỷ 19. Một khối u ác tính đơn độc ở vú, được cho rằng, có thể được cắt bỏ thông qua một ca phẫu thuật tận gốc được thực hiện tiên phong bởi bác sĩ ngoại khoa nổi tiếng William Halsted tại Bệnh viện Johns Hopkins vào những năm đầu của thập niên 1890. Với việc phát hiện ra tia X vào đầu thập niên 1900, bức xạ cũng được sử dụng để diệt tế bào u tại chỗ.

Nhưng về mặt khoa học, ung thư vẫn là một cái hộp đen, thực thể bí ẩn mà tốt nhất là cắt bỏ luôn cả khối thay vì được điều trị theo quan điểm y học sâu sắc hơn. Để chữa lành ung thư (nếu thật sự là nó có thể chữa được), các bác sĩ chỉ có hai chiến lược: loại bỏ khối u bằng phẫu thuật hoặc đốt nó với tia xạ - lựa chọn giữa cái tia xạ nóng và lưới dao lạnh.

Tháng 5 năm 1937, gần một thập niên trước khi Farber bắt đầu thí nghiệm với những hóa chất, tạp chí *Fortune* công bố cái mà họ gọi là “cuộc khảo sát toàn cảnh” nền y học ung thư. Báo cáo này không hề dễ chịu: “Thực tế đáng ngạc nhiên là không có một nguyên lý mới nào cho việc điều trị được đưa ra, dù là chữa trị hay ngăn chặn... Những phương thức điều trị trở nên hiệu lực hơn và nhân đạo hơn. Phẫu thuật chay không gây mê hay vô trùng đã được thay thế bằng phẫu thuật hiện đại không đau với sự tinh vi nhanh nhạy về kỹ thuật. Những hóa chất ăn vào da thịt ở những bệnh nhân ung thư thế hệ trước đã lỗi thời so với việc xạ trị bằng tia X và radium. Nhưng sự thật là việc chữa trị căn bệnh ung thư vẫn chỉ gồm hai nguyên tắc - loại bỏ và phá hủy các mô bệnh [cái đầu làm bằng phẫu thuật; còn cái sau bằng xạ trị]. Không một phương thức nào khác được chứng minh.”

Bài viết của tạp chí *Fortune* mang tên “Ung thư: Bóng ma lớn,” trong đó “bóng ma” này cũng mang tính chính trị chẳng kém gì tính y học, tác giả gợi ý. Y học ung thư bị kẹt trong lối mòn không chỉ vì độ sâu bí ẩn y học xung quanh nó, mà còn vì việc lơ là trong nghiên cứu ung thư: “Không có quá hai mươi quỹ ở Hoa Kỳ dành để nghiên cứu ung thư cơ bản. Chúng chỉ trong phạm vi vốn từ khoảng 500 đô la cho đến khoảng 2.000.000 đô la, nhưng chắc chắn rằng toàn bộ giá trị thì không nhiều hơn 5.000.000 đô la... Công chúng sẵn sàng tiêu tốn một phần ba tổng giá trị trên chỉ trong buổi chiều để xem một trận bóng lớn.”

Kinh phí cho nghiên cứu vẫn giậm chân tại chỗ trái ngược hoàn toàn với sự gia tăng nhanh chóng trở nên nổi bật của căn bệnh này. Ung thư chắc chắn đã có mặt và gây chú ý ở thế kỷ 19 tại Mỹ, nhưng nó chủ yếu vẫn còn ẩn nấp trong cái bóng của nhiều căn bệnh phổ biến hơn. Năm 1899, khi Roswell Park, một bác sĩ ngoại khoa nổi tiếng tại Bệnh viện Buffalo, lập luận rằng ung thư sẽ có ngày vượt qua bệnh đậu mùa, sốt thương hàn, và bệnh lao để trở thành nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong nước, phát biểu của ông chỉ được xem như “lời tiên tri đáng ngạc nhiên,” sự suy đoán quá lên của một người mà, sau tất cả, dành hết cả ngày lẫn đêm để phẫu thuật ung thư. Nhưng đến cuối thập niên, nhận xét của Park đang dần trở nên ít gây ngạc nhiên hơn, và lời tiên tri đó đến gần hơn từng ngày. Thương hàn, ngoại trừ một vài điểm dịch còn bùng phát rải rác, đã trở nên ngày càng hiếm. Bệnh đậu mùa sụt giảm; đến năm 1949, nó biến mất hoàn toàn khỏi nước Mỹ. Trong khi đó ung thư đã phát triển nhanh chóng vượt qua các bệnh khác, bước lên nấc thang của những bệnh gây chết người. Giữa năm 1900 và năm 1916, tỉ lệ tử vong do ung thư tăng 29,8%, vượt qua cả bệnh lao, thứ vốn được coi như là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu. Đến năm 1926, ung thư trở thành sát thủ phổ biến thứ hai của quốc gia, chỉ xếp sau bệnh tim.

Bài báo “Ung thư: Bóng ma lớn” không còn là trường hợp đơn độc nhằm vận động chống ung thư ở cấp quốc gia. Tháng 5 năm đó, tạp chí *Life* đăng những thông điệp riêng về nghiên cứu ung thư, truyền tải cùng một thông điệp mang tính cấp thiết. Từ *New York Times* công bố hai báo cáo về tỉ lệ ung thư đang tăng, vào tháng 4 và tháng 6. Khi ung thư xuất hiện trên các trang của tạp chí *Time* vào tháng 7 năm 1937, sự quan tâm về cái gọi là “vấn đề ung thư” đã lây lan mạnh mẽ trong giới truyền thông.



Các đề xuất để xây dựng chương trình ứng phó quốc gia chống ung thư đã tăng và giảm nhịp nhàng ở Mỹ kể từ đầu thập niên 1900. Năm 1907, một nhóm bác sĩ ngoại khoa ung thư đã tụ họp tại khách sạn New Willard ở Washington để xây dựng lên một tổ chức vận động Quốc hội cho nhiều quỹ tài trợ nghiên cứu ung thư. Đến năm 1910, tổ chức này, Hiệp hội Nghiên cứu Ung thư Hoa Kỳ (American Association for Cancer Research), đã thuyết phục Tổng thống Taft kiến nghị với Quốc hội để lập một phòng thí nghiệm quốc gia được dành riêng cho nghiên cứu ung thư. Mặc dù ban đầu kế hoạch nhận được sự lưu tâm, những nỗ lực đã bị đình trệ tại Washington sau một vài cố gắng thất thường, chủ yếu là do thiếu sự hỗ trợ chính trị.

Vào cuối những năm 1920, một thập niên từ sau lời đề xuất của Tổng thống Taft bị đình trệ, nghiên cứu ung thư đã tìm được một quán quân mới và đầy bất ngờ, Matthew Neely, một cựu luật sư kiên trì và nhiệt huyết từ Fairmont, Tây Virginia, với nhiệm kỳ đầu làm nghị sĩ trong Thượng viện. Mặc dù Neely tương đối ít kinh nghiệm chính trị trong khoa học, ông đã ghi nhận sự gia tăng đáng kể tỉ lệ tử vong do ung thư ở thập niên trước - từ 70.000 người vào năm 1911 lên 115.000 người vào năm 1927. Neely đã yêu cầu Quốc hội treo một giải thưởng 5 triệu đô la cho “bất cứ thông tin nào dẫn đến việc chặn đứng ung thư ở loài người.”

Một chiến lược thu hút những người không chuyên môn tham gia - về khoa học thì đồng nghĩa với việc treo ảnh tội phạm trong văn phòng cảnh sát trưởng - và nó tạo ra sự hồi đáp thu hút người không chuyên môn. Trong một vài tuần, văn phòng của Neely ở Washington tràn ngập hàng ngàn lá thư từ những kẻ lang băm và chữa bệnh bằng niềm tin có nội dung về đủ loại thuốc giải cho ung thư: thuốc thoa, thuốc bổ, thuốc mỡ, những chiếc khăn tay đã được xức dầu, thuốc xoa bóp và nước thánh. Quốc hội, nổi cáu với phản ứng này, cuối cùng chi 50.000 đô la cho dự luật kiểm soát ung thư của Neely, gần như cắt giảm khoản ngân sách này theo một cách nực cười xuống chỉ còn một phần trăm số tiền yêu cầu lúc đầu.

Năm 1937, Neely với tinh thần không biết mệt mỏi, tái đắc cử vào Thượng viện, tiếp tục lao vào những nỗ lực khác để khơi mào cuộc chiến cấp quốc gia chống ung thư, lần này cùng với Thượng nghị sĩ Homer Bone và Hạ nghị sĩ Warren Magnuson. Đến lúc này, ung thư đã giành được sự quan tâm đáng kể trong mắt công chúng. Tạp chí *Fortune* và *tạp chí Time* đã thổi bùng mối lo lắng và bất an, các chính trị gia đều mong muốn bày tỏ phản hồi cụ thể. Tháng 6, một cuộc họp lưỡng viện được tổ chức để xây dựng cơ sở pháp lý nhằm giải quyết vấn đề này. Sau những phiên họp đầu tiên, dự luật đã chạy đua để được thông qua và cuối cùng đã được nhất trí thông qua bằng một phiên họp chung vào ngày 23 tháng 7 năm 1937. Hai tuần sau, vào ngày 5 tháng 8, Tổng thống Roosevelt đã ký Đạo luật Viện Ung thư Quốc gia.

Đạo luật tạo ra một đơn vị khoa học gọi là Viện Ung thư Quốc gia (National Cancer Institute - NCI), được thiết kế để phối hợp giữa nghiên cứu ung thư và giáo dục⁶. Một hội đồng tư vấn các nhà khoa học cho viện được cơ cấu lại từ các trường đại học và bệnh viện. Không gian phòng thí nghiệm hiện đại, với hội trường và phòng hội nghị sáng bóng được xây trong những mái vòm xanh lá và khu vườn ở ngoại ô Bethesda, cách thủ đô vài dặm. “Cả nước đang dồn sức để chiến thắng ung thư, tai họa lớn nhất từng đe dọa nhân loại,” Thượng nghị sĩ Bone tuyên bố trấn an khi động thổ xây dựng vào ngày 3 tháng 10 năm 1938. Sau gần hai thập niên với phần lớn những nỗ lực không có kết quả, chương trình phối hợp quốc gia chống ung thư cuối cùng đã đi đúng đường.

Tất cả điều này là một hướng đi dũng cảm táo bạo - ngoại trừ việc chọn thời điểm của nó. Đến đầu mùa đông năm 1938, chỉ vài tháng sau lễ khánh thành khuôn viên NCI ở Bethesda, cuộc chiến chống lại ung thư đã bị phủ bóng bởi sự chấn động của các cuộc chiến khác. Tháng 11, quân đội Đức Quốc xã mở màn cuộc tàn sát quy mô quốc gia chống người Do Thái ở Đức, đẩy hàng ngàn người vào trại tập trung. Vào cuối đông, những cuộc xung đột quân sự nổ

ra khắp châu Á và châu Âu, hình thành nên Thế chiến II. Đến năm 1939, những cuộc giao tranh đó đã bùng nổ khắp nơi, và vào tháng 12 năm 1941, Hoa Kỳ cũng bị cuốn vào xung đột lan rộng toàn cầu này.

Chiến tranh đòi hỏi phải sắp xếp lại thứ tự những ưu tiên cần thiết. Bệnh viện hải quân Hoa Kỳ ở Baltimore, nơi mà NCI đã từng hi vọng chuyển đổi thành một trung tâm ung thư lâm sàng, giờ đây đã nhanh chóng được tái cấu trúc thành bệnh viện dã chiến. Kinh phí nghiên cứu khoa học bị ngưng trệ và được chuyển vào các dự án có liên quan trực tiếp đến chiến tranh. Các nhà khoa học, những người tham gia vận động hành lang, và bác sĩ rơi ra khỏi tầm quan tâm của công chúng - “hầu hết đều im lặng,” một nhà nghiên cứu nhớ lại, “những đóng góp của họ thường được tóm lược trong bản cáo phó.”

Một bản cáo phó cũng có thể được viết cho NCI. Nguồn vốn được hứa bởi Quốc hội cho một “lịch trình đáp trả lại ung thư” không bao giờ được thực hiện, và NCI dần bị bỏ quên. Được trang bị với những cơ sở vật chất hiện đại như trong mơ vào thập niên 1940, khuôn viên lấp lánh của viện đã trở thành một nơi vắng như chùa Bà Đanh. Một nhà khoa học gọi đùa đây là “chốn đẹp đẽ và yên bình của đất nước này. Trong những ngày đó, êm đềm thay khi ngủ quên dưới cửa sổ lớn đầy nắng.”⁷

Những tiếng kêu của xã hội về ung thư cũng rơi vào im lặng. Sau những trận mưa rào quan tâm ngắn ngủi trong giới báo chí, ung thư lần nữa trở thành chuyện bị tránh đề cập đến, căn bệnh chỉ nói thầm mà không ai công khai. Vào đầu thập niên 1950, Fanny Rosenow, một người từng bị ung thư vú và là luật sư, yêu cầu *New York Times* đăng một thông cáo hỗ trợ cho nhóm phụ nữ bị ung thư vú. Bài của Rosenow được thông qua, gây khó xử cho biên tập viên của tờ báo. Khi cô hỏi về vị trí đặt thông cáo, một lúc lâu sau có lời đáp, “Tôi xin lỗi, cô Rosenow, nhưng tờ *Times* không thể xuất bản từ *vú* hoặc *ung thư* trên trang báo được.

“Có lẽ là,” biên tập viên tiếp tục, “chị nên nói rằng sẽ có một hội thảo về bệnh lý ở thành ngực.”

Rosenow gác máy, cảm thấy vô cùng phần nộ.



Khi Farber bước vào thế giới của ung thư năm 1947, tiếng kêu của công chúng sau thập niên vừa qua đã phai nhạt. Ung thư đã lần nữa trở thành một căn bệnh thầm lặng về mặt chính trị. Trong khu vực phòng khám của Bệnh viện Nhi, các bác sĩ và bệnh nhân chiến đấu cho trận chiến riêng biệt chống lại ung thư. Trong các đường hầm tầng dưới, Farber chiến đấu một trận chiến thậm chí riêng tư hơn với những hóa chất và thí nghiệm của mình.

Sự cô lập là chìa khóa cho thành công ban đầu của Farber. Được cách ly khỏi ánh mắt soi xét từ cộng đồng, ông đã làm việc với những mảnh nhỏ mờ hồ của câu đố. Ung thư bạch cầu là căn bệnh mờ côi, bị các bác sĩ nội khoa bỏ rơi, các vị này không có thuốc gì để kê cho nó, và các bác sĩ ngoại khoa cũng không thể phẫu thuật dòng máu. “Ung thư bạch cầu,” như một bác sĩ viết, “theo một vài ý nghĩa, thậm chí vẫn chưa được xem là ung thư trước Thế chiến II.” Căn bệnh nằm ở biên giới của bệnh tật, bị bỏ rơi ẩn nấp đâu đó giữa các ngành học và các khoa - cũng giống bản thân Farber.

Nếu ung thư bạch cầu “thuộc về” nơi nào đó, thì đó là ngành huyết học, ngành nghiên cứu về máu thông thường. Nếu phương pháp chữa trị được tìm ra, Farber lý luận, nó sẽ được tìm thấy nhờ những nghiên cứu về máu. Nếu khám phá được bằng cách nào các tế bào máu bình thường được tạo ra, ông có thể suy ngược trở lại cách ngăn chặn sự tăng trưởng bất thường của tế bào bạch cầu bất thường. Chiến lược của ông, sau này, là phương pháp tiếp cận bệnh từ bình thường đến bất thường - để đối đầu với ung thư theo cách thức ngược lại.

Nhiều điều Farber biết về tế bào máu bình thường là những điều đã học từ George Minot, một nhà quý tộc gầy và hói đầu có sắc mặt tái nhợt, đôi mắt dữ tợn. Minot vận hành một phòng thí nghiệm trong tòa nhà kết cấu gạch đá kiểu kiến trúc hàng cột nằm trên đại lộ Harrison ở Boston, chỉ cách một vài dặm từ khu bệnh viện phức hợp kéo dài trên đại lộ Longwood bao gồm Bệnh viện Nhi. Giống như nhiều nhà huyết học tại Harvard, Farber đã được đào tạo trong thời gian ngắn với Minot trong thập niên 1920 trước khi trở thành nhân viên tại Bệnh viện Nhi.

Mỗi thập niên đều có một bí ẩn đặc trưng về huyết học, và đối với thời kỳ của Minot, bí ẩn đó là tình trạng thiếu máu ác tính. Tình trạng thiếu tế bào hồng cầu hình liềm - và hình thức phổ biến nhất phát sinh là thiếu sắt, một chất dinh dưỡng quan trọng được sử dụng để tạo nên hồng cầu. Nhưng thiếu máu ác tính, biến thể hiếm hoi Minot nghiên cứu, không phải do thiếu sắt (thật ra, tên của nó xuất phát từ biến thể của điều trị tiêu chuẩn thiếu máu do thiếu sắt). Bằng cách cho bệnh nhân ăn nhiều nguyên liệu được pha chế rừng rợn - nửa cân gan gà, nửa cái hamburger, bao tử lợn chưa chế biến, và thậm chí dịch dạ dày được tiết ra bởi một trong những học sinh của ông (nêm gia vị với bơ, chanh và mùi cây ngò tây) - Minot và nhóm của mình đã chứng minh đầy thuyết phục vào năm 1926 rằng bệnh thiếu máu ác tính được gây ra do thiếu một vi chất quan trọng, một phân tử duy nhất sau đó được biết đến là vitamin B12. Năm 1934, Minot và hai đồng nghiệp của ông được trao giải Nobel cho công trình mở đường này. Minot đã chỉ ra rằng việc thay thế một phân tử duy nhất có thể khôi phục trạng thái bình thường của máu trong bệnh huyết học phức tạp này. Máu là một cơ quan mà hoạt động của nó có thể được bật và tắt bởi việc chuyển đổi của phân tử.

Có những dạng thiếu máu do thiếu dưỡng chất khác mà nhóm của Minot đã không giải quyết, thứ bệnh thiếu máu đúng là “ác tính” - dù là theo ý nghĩa đạo đức của từ đó. Cách đó tám ngàn dặm, trong các phân xưởng vải Bombay (được sở hữu bởi thương nhân

người Anh, và quản lý trung gian qua người quản lý địa phương đầy hà khắc), tiền lương bị hạ tới mức rất thấp, khiến công nhân các phân xưởng sống trong cảnh nghèo đói, suy dinh dưỡng và không có dịch vụ chăm sóc y tế. Khi các bác sĩ người Anh khám cho những công nhân phân xưởng đó vào thập niên 1920 để nghiên cứu ảnh hưởng của việc suy dinh dưỡng mạn tính này, họ phát hiện ra rằng nhiều người trong số đó, đặc biệt là phụ nữ sau khi sinh, bị thiếu máu nặng. (Đây là một nỗi ám ảnh mang tính thực dân nữa: tạo ra tình trạng đói khổ, thiếu thốn trong dân số, sau đó những đối tượng này được mang ra để thử nghiệm y tế và xã hội).

Năm 1928, một bác sĩ trẻ người Anh tên là Lucy Wills, vừa chân ướt chân ráo rời khỏi Trường Nữ sinh Y khoa London, nhận học bổng đến Bombay để nghiên cứu bệnh thiếu máu này. Wills là người năng nổ trong số những nhà nghiên cứu huyết học, một phụ nữ thích mạo hiểm được dẫn dắt bởi sự hiếu kỳ mạnh mẽ về máu, do đó sẵn sàng đi đến một đất nước xa xôi để giải quyết bệnh thiếu máu bí ẩn chỉ vì ý thích. Cô biết công trình của Minot, nhưng không giống bệnh thiếu máu của Minot, cô nhận ra rằng bệnh thiếu máu ở Bombay không thể đảo ngược bởi thứ đồ pha chế của Minot hay bằng vitamin B12. Thật đáng ngạc nhiên, cô phát hiện ra mình có thể chữa khỏi nó với Marmite, một chất ngũ cốc lên men sẫm màu được phổ biến rộng rãi trong các tín đồ sức khỏe ở Anh và Úc. Wills không thể xác định hóa chất chủ chốt trong thành phần dinh dưỡng của Marmite. Cô ấy gọi nó là yếu tố Wills.

Nhân tố Wills hóa ra là acid folic, hoặc folate, chất giống vitamin được thấy trong rau quả (và có dư trong Marmite). Khi tế bào phân chia, chúng cần làm ra một bản sao DNA - hóa chất mang tất cả thông tin di truyền trong tế bào. Acid folic là nền tảng quan trọng tạo ra DNA và do đó quan trọng cho việc phân chia tế bào. Bởi vì tế bào hồng cầu được cho là có tỉ lệ phân bào cao nhất trong cơ thể con người - hơn 300 tỉ tế bào một ngày - sự tạo máu đặc biệt phụ thuộc vào acid folic. Nếu thiếu chất này (ở người ăn thiếu rau như ở

Bombay) sự sản xuất tế bào hồng cầu mới trong tủy xương sẽ tạm dừng. Hàng triệu tế bào chưa trưởng thành hoàn toàn phóng thích ra, chồng chất như đồng hàng hóa mới chỉ được hoàn thiện một nửa ồ ạt đổ ra trên một dây chuyền lắp ráp. Tủy xương trở thành phân xưởng rối loạn chức năng, một nhà máy sinh học bị nuôi dưỡng kém gợi nhớ một cách kỳ quặc đến các nhà máy vải của Bombay.

Những mối liên kết - giữa vitamin, tủy xương, và tế bào máu bình thường - làm Farber bận tâm vào đầu mùa hè năm 1946. Thực ra, thử nghiệm lâm sàng đầu tiên của ông, lấy cảm hứng từ chính sự kết nối này, đã biến thành một sai lầm khủng khiếp. Lucy Wills đã quan sát thấy acid folic, nếu được dùng cho bệnh nhân thiếu dinh dưỡng, có thể khôi phục sự tạo máu bình thường. Farber tự hỏi nếu dùng acid folic cho trẻ mắc ung thư bạch cầu thì có thể phục hồi trạng thái bình thường cho máu của chúng không. Theo sau lối mòn mong manh đó, ông bắt đầu thu thập một số acid folic tổng hợp, tuyển chọn một nhóm trẻ mắc ung thư bạch cầu, và bắt đầu tiêm acid folic vào chúng.

Vài tháng trôi qua, Farber thấy acid folic đó không kìm hãm sự tiến triển ung thư bạch cầu, thực tế thì nó thúc đẩy bệnh nhanh hơn. Ở một bệnh nhân, số lượng bạch cầu gần như tăng gấp đôi. Trong một người khác, các tế bào bạch cầu bùng nổ trong dòng máu và đẩy các tế bào ác tính thâm nhiễm vào da. Farber vội dừng thí nghiệm. Ông gọi đây là hiện tượng tăng tốc, sự kích hoạt những nhân tố nguy hiểm khi ở trạng thái tự do đi theo chiều hướng xấu.

Các bác sĩ nhi khoa tại Bệnh viện Nhi đã rất giận dữ về thử nghiệm của Farber. Những chất tương tự folic không chỉ đẩy nhanh sự tiến triển ung thư bạch cầu; chúng rất có thể còn đẩy nhanh cái chết ở trẻ em. Nhưng Farber bị kích thích vì tò mò. Nếu như acid folic đẩy mạnh các tế bào ung thư bạch cầu ở trẻ, điều gì sẽ xảy ra khi ông cắt đi nguồn cung này với vài thuốc khác - thuốc kháng folate? Chất hóa học này có thể chặn đứng sự tăng trưởng của tế bào bạch cầu, từ đó dừng bệnh ung thư bạch cầu lại hay không?

Quan sát của Minot và Wills bắt đầu khớp với bối cảnh mờ mịt. Nếu như bắt đầu với tủy xương là nhà máy tế bào bận rộn, thì tủy xương bị chiếm đóng bởi các tế bào ung thư bạch cầu là nhà máy bị bất hoạt động quá mức, một đơn vị sản xuất điên cuồng cho các tế bào ung thư. Minot và Wills đã biến đổi dây chuyền sản xuất của tủy xương bằng việc thêm chất dinh dưỡng cho cơ thể. Nhưng tủy xương ác tính có thể được đánh sập bằng cách cắt nguồn cung cấp dinh dưỡng hay không? Tình trạng thiếu máu ở công nhân nhà máy tại Bombay có thể được tái tạo như liệu pháp điều trị trong những đơn vị y tế ở Boston hay không?

Với những bước đi dài từ phòng thí nghiệm dưới Bệnh viện Nhi để về nhà trên con đường Amory ở Brookline, Farber không ngừng tự hỏi bản thân về một liệu thuốc như vậy. Bữa tối, trong căn phòng tối lát gỗ của ngôi nhà, thường là một bữa ăn chiếu lệ, qua loa. Vợ ông, Norma, một nhạc sĩ và nhà văn, nói về opera và thơ; Sidney, nói về khám nghiệm tử thi, thử nghiệm và bệnh nhân. Khi quay lại bệnh viện vào buổi tối, tiếng piano của Norma ngân vang trong tâm thức của ông, triển vọng về một hóa chất chống ung thư đang ám ảnh ông. Ông tưởng tượng nó một cách chắc chắn, rõ ràng, với sự nhiệt tình của một kẻ cuồng tín. Nhưng ông không biết nó là cái gì hay gọi nó là gì. Từ *liệu pháp hóa trị*, theo đúng nghĩa chúng ta hiểu ngày nay, chưa bao giờ được sử dụng trong y học chống ung thư trước đây⁸. Sự chuẩn bị công phu của “thuốc chống vitamin” mà Farber đã mơ về rất sinh động trong tưởng tượng của ông đã không tồn tại.

Nguồn cung cấp acid folic cho thử nghiệm tai hại đầu tiên của Farber đến từ phòng thí nghiệm của một người bạn cũ, một nhà hóa học, Yellapragada Subbarao - hay Yella, như hầu hết các đồng nghiệp của ông gọi. Yella là người tiên phong trong nhiều lĩnh vực, một bác sĩ chuyển sang làm nhà sinh lý học tế bào, một nhà hóa học đã vô tình lạc vào thế giới sinh học. Vòng luẩn quẩn khoa học của ông đã được báo trước bằng những hành động luẩn quẩn đầy tuyệt

vọng và mạo hiểm khác. Ông đến Boston vào năm 1923, không một xu dính túi và không chuẩn bị trước, vừa kết thúc khóa đào tạo y tế ở Ấn Độ và được đảm bảo bằng một suất học bổng lấy chứng chỉ tại Trường Y tế Nhiệt đới ở Harvard. Thời tiết ở Boston, Yelia nhận thấy, khác hẳn kiểu nhiệt đới. Không thể làm nghề y trong mùa đông bão tố và giá lạnh (Yella không có giấy phép hành nghề y tại Hoa Kỳ), ông bắt đầu làm người khuân vác đêm tại Brigham và Bệnh viện Phụ nữ, mở cửa, thay ga trải giường và vệ sinh bồn tiểu.

Sống gần với thế giới y khoa, Subbarao kết bạn và tìm được các mối quan hệ tại bệnh viện và chuyển sang một công việc vào ban ngày như là một nhà nghiên cứu tại Bộ phận Sinh hóa. Dự án đầu tiên của ông liên quan đến việc tinh chiết các phân tử ra khỏi các tế bào sống, phân tích chúng về phương diện hóa học để xác định thành phần của chúng - thực chất là thực hiện “khám nghiệm tử thi” sinh hóa trên tế bào. Công việc này yêu cầu một sự kiên trì không tưởng, nhưng nó giúp kiếm được thu nhập cũng khá khá. Subbarao tinh chế được một phân tử gọi là ATP, nguồn năng lượng trong tất cả sinh vật sống (ATP mang “năng lượng” hóa học trong tế bào), và những phân tử khác gọi là creatine, mang năng lượng trong tế bào cơ. Bất kỳ một trong những thành tựu nào ở trên cũng đủ để đảm bảo cho ông có một chức vị giáo sư tại Harvard. Nhưng Subbarao là người nước ngoài, người ăn chay ẩn dật, sống về đêm, có giọng nói nặng nề sống trong một căn hộ chỉ có một phòng nằm ở trung tâm thành phố, chỉ kết bạn với những ẩn sĩ sống về đêm khác như Farber. Năm 1940, từ chối nhiệm kỳ và sự công nhận, Yella gắt gồng bỏ đi để gia nhập phòng thí nghiệm Lederle, một phòng thí nghiệm dược phẩm ở ngoại ô New York, thuộc sở hữu của Tập đoàn Cyanamid, nơi ông được yêu cầu quản lý một nhóm với công việc là tổng hợp hóa chất.

Tại Lederle, Yelia Subbarao nhanh chóng tái xây dựng chiến lược cũ và tập trung vào việc tổng hợp các phiên bản những hóa chất tự nhiên ông tìm thấy trong tế bào, hi vọng sử dụng chúng như là chất

dinh dưỡng bổ sung. Trong thập niên 1920, một công ty dược phẩm khác, Eli Lilly, đã tổng hợp được và bán dưới dạng cô đặc vitamin B12, chất dinh dưỡng còn thiếu trong bệnh thiếu máu ác tính. Subbarao quyết định tập trung sự chú ý của mình vào tình trạng thiếu máu khác, căn bệnh thiếu máu do thiếu folic. Nhưng vào năm 1946, sau nhiều nỗ lực thất bại để chiết xuất hóa chất này từ gan lợn, ông đổi chiến thuật và bắt đầu tổng hợp acid folic lại từ những bước khởi đầu, với sự giúp đỡ của một nhóm các nhà khoa học, bao gồm Harriet Kiltie, một nhà hóa học trẻ ở Lederle.

Phản ứng hóa học để tạo acid folic mang lại một phần thưởng tình cờ. Bởi các phản ứng hóa học có một vài bước trung gian, nhóm của Subbarao⁹ có thể tạo nhiều biến thể acid folic thông qua những thay đổi nhỏ trong công thức. Những biến thể này của acid folic - các biến thể có liên quan chặt chẽ với nhau - sở hữu những đặc tính khác thường. Enzyme và các thụ thể trong tế bào thường làm việc bằng cách nhận ra các phân tử qua cấu trúc hóa học của chúng. Nhưng một cấu trúc phân tử “môi nhử” - thứ gần như bắt chước cấu hình phân tử tự nhiên - có thể liên kết với thụ thể hoặc enzyme và ức chế sự hoạt động của nó, giống như chìa khóa lỗi kẹt trong một ổ khóa. Vài chất phỏng theo cấu trúc phân tử của Yella do đó có thể hoạt động như *chất kháng* với acid folic.

Đó chính là chất chống vitamin mà Farber đã mừng tưng. Farber viết cho Subbarao hỏi xem liệu ông có thể sử dụng chất kháng folate lên trên những bệnh nhân mắc ung thư bạch cầu hay không. Subbarao đồng ý. Vào cuối mùa hè năm 1947, gói hàng đầu tiên của thuốc kháng folate đã rời phòng thí nghiệm Lederle ở New York và đến phòng thí nghiệm của Farber.

6. Năm 1944, NCI trở thành thành phần chi nhánh của Viện Y tế Quốc gia (National Institutes of Health - NIH). Điều này báo trước sự ra đời của nhiều viện y học trong thập niên tới.

7. Trong giai đoạn 1946-1947, Neely và Thượng nghị sĩ Claude Pepper đưa ra một dự luật ung thư quốc gia. Nó đã bị Quốc hội bác bỏ với tỉ lệ sát sao vào năm 1947.

8. Ở New York trong thập niên 1910, William B. Coley, James Ewing, và Ernest Codman đã điều trị sarcoma dạng ung thư ác tính ở xương với hỗn hợp chất độc của vi khuẩn - được gọi là chất độc của Coley. Coley đã quan sát thấy vài sự đáp ứng, nhưng các đáp ứng này rất khó lường, có thể gây ra bởi sự kích thích miễn dịch, chưa bao giờ gây được sự chú ý của các chuyên gia ung thư hay bác sĩ ngoại khoa.

9. D. R. Seeger và B. Hutchings là những thành viên chủ chốt khác của nhóm.

LỜI THÁCH THỨC CỦA FARBER

Trong nhiều thế kỷ, những người mắc căn bệnh này là đối tượng của đủ loại ý tưởng thử nghiệm. Tất cả những cánh đồng, khu rừng, các cửa hàng bào chế thuốc và đền thờ, đều bị xới tung để tìm một vài phương thức thành công nhằm đẩy lùi căn bệnh nan y này. Hiếm có con vật nào có thể thoát khỏi việc trở thành đối tượng cho cuộc tìm kiếm trong vô vọng phương thức chữa trị - lông hay da, răng hay móng chân, tuyến ức hay tuyến giáp, gan hay lá lách của chúng đều được tận dụng.

William Bainbridge

Việc tìm cách để diệt trừ tai họa này... chỉ là ý tưởng tình thế và là loại nghiên cứu vô tổ chức.

Washington Post, năm 1946

Bảy dặm về hướng nam của Bệnh viện Longwood ở Boston, thị trấn Dorchester là một vùng ngoại ô rộng lớn điển hình của vùng New England, một tam giác nằm giữa các khu công nghiệp ám khói về phía tây và một vịnh ven Đại Tây Dương màu xanh xám nằm về phía đông. Cuối thập niên 1940, làn sóng dân nhập cư người Do Thái và Ireland - những người đóng tàu, thợ rèn, kỹ sư đường sắt, ngư dân và công nhân nhà máy - đến định cư tại Dorchester, họ chiếm các dãy nhà làm từ gạch, gỗ kéo dài ngoằn ngoèo đến tận Đại lộ Blue Hill. Dorchester được tự khai phá thành một thị trấn đặc trưng cho kiểu gia đình vùng ngoại ô, với công viên, các sân chơi chạy dọc sông, một sân golf, một nhà thờ, và một giáo đường Do Thái. Vào chiều chủ nhật, các gia đình đổ về công viên Franklin Park để đi bộ xuyên qua những con đường phủ đầy màu xanh của lá, hoặc đi xem đà điểu, gấu bắc cực, và hổ trong sở thú.

Ngày 16 tháng 8 năm 1947, trong một căn nhà đối diện sở thú, đứa con của một thợ đóng tàu tại xưởng tàu Boston ngã bệnh một cách bí ẩn với triệu chứng sốt nhẹ và thuyên giảm trong hai tuần sau

đó mà không theo kiểu sốt thông thường là tiếp theo phải có một mồi và nhọt nhọt. Robert Sandler đã được hai tuổi. Người em song sinh của bé là Elliott, một đứa trẻ bụ bẫm, năng động và khỏe mạnh.

Mười ngày sau đợt sốt đầu tiên, tình trạng của Sandler trở nên tồi tệ hơn đáng kể. Thân nhiệt tăng cao hơn, làn da từ hồng chuyển thành trắng bạch. Sandler được mang đến Bệnh viện Nhi ở Boston. Lá lách của bé, một cơ quan nhỏ cỡ nắm tay là nơi lưu trữ và tạo máu (thường chỉ sờ thấy dưới lồng xương sườn), đang phình to rõ ràng, trĩu xuống giống một cái túi bị đầy ứ. Một giọt máu dưới kính hiển vi của Farber xác định được danh tính căn bệnh của Sandler; hàng ngàn tế bào lympho chưa trưởng thành đang phân chia trong điên cuồng, nhiễm sắc thể của chúng đang tụ lại và duỗi ra, giống bàn tay bé tí lúc nắm chặt và lúc thì thả ra.

Sandler đến Bệnh viện Nhi chỉ một vài tuần sau khi Farber nhận kiện hàng đầu tiên từ Lederle. Ngày 6 tháng 9 năm 1947, Farber bắt đầu tiêm cho Sandler chất acid pteroylaspartic hay còn gọi là PAA, chất kháng folate đầu tiên của Lederle. (Giấy chấp thuận của bệnh nhân cho việc dùng thử nghiệm lâm sàng một loại thuốc - thậm chí thuốc có độc tính cao - thường chưa được đặt ra lúc này. Cha mẹ của Sandler thỉnh thoảng được thông báo qua loa về thử nghiệm này; những đứa trẻ gần như không bao giờ được thông báo hay tư vấn gì. Hiệp ước Nuremberg cho việc thử nghiệm thuốc trên người, đòi hỏi phải có sự đồng ý tự nguyện rõ ràng từ bệnh nhân, được soạn thảo ngày 9 tháng 8 năm 1947, gần một tháng trước thử nghiệm PAA. Có nghi ngờ cho rằng Farber ở Boston thậm chí đã nghe nói đến quy tắc đồng thuận bắt buộc khi tham gia nghiên cứu).

PAA hầu như không có tác dụng. Qua tháng tiếp theo Sandler ngày càng yếu. Bé bị liệt nhẹ, kết quả của việc tăng sinh bạch cầu làm chèn ép tủy sống. Đau khớp xuất hiện, những cơn đau rất dữ dội và lan tỏa. Ung thư bạch cầu bùng phát đến một xương đùi của bé, tạo một vết nứt và gây ra cảm giác căng cứng mơ hồ và đau nhức khó tả. Đến tháng 12, trường hợp này dường như vô vọng. Ở

phần đầu lá lách của Sandler, tế bào bạch cầu dày đặc hơn bao giờ hết, và lần này chúng lan đến xương chậu của bé. Đứa trẻ được cho xuất viện, bơ phờ, sưng vù, tái nhợt và chỉ chờ chết.

Tuy nhiên, vào ngày 28 tháng 12, Farber nhận được thêm một phiên bản mới thuốc kháng folate từ Subbarao và Kiltie, aminopterin, một hóa chất với một thay đổi nhỏ trong cấu trúc của PAA. Farber giành lấy thuốc ngay khi nó đến và bắt đầu tiêm nó cho cậu bé, với hi vọng, là lúc tốt nhất, có thể trì hoãn phần nào căn bệnh ung thư của em.

Đã có ghi nhận về sự đáp ứng thuốc. Số lượng bạch cầu vọt cao vút - mười ngàn vào tháng 9, hai mươi ngàn vào tháng 11, và gần bảy mươi ngàn vào tháng 12 - đột nhiên ngừng tăng và giữ ở mức ngang. Sau đó, số lượng bắt đầu giảm thật sự, các tế bào bạch cầu non dần dần lẫn ra khỏi dòng máu và sau cùng tất cả chúng biến mất. Trước đêm giao thừa, số lượng đã giảm còn một phần sáu so với giá trị cao nhất của nó, chạm đáy ở mức gần như bình thường. Bệnh ung thư đã không biến mất - dưới kính hiển vi, vẫn có tế bào bạch cầu ác tính - nhưng nó đã tạm thời dịu đi, được đông lạnh trong một tình trạng hòa hoãn vào mùa đông giá lạnh ở Boston.

Ngày 13 tháng 1 năm 1948, Sandler quay trở lại phòng khám, lần đầu tiên trong hai tháng có thể tự đi lại được. Lá lách và gan đã xẹp đáng kể dưới lớp quần áo của bé, làm chỗ vòng bụng lỏng hơn, Farber ghi nhận. Việc chảy máu ở bé đã dừng lại. Bé đã ăn uống bình thường trở lại, như thể bé đang cố gắng lấy lại những bữa ăn bị mất trong sáu tháng qua. Trước tháng 2, Farber ghi chú, sự tỉnh táo, tình trạng dinh dưỡng và hoạt động của Sandler ngang bằng với Elliott. Trong chưa đầy một tháng ngắn ngủi, tình trạng sức khỏe của Robert Sandler và Elliott Sandler một lần nữa dường như lại tương tự nhau.



Sự lui bệnh của Sandler - chưa từng có trong lịch sử ung thư bạch cầu - làm cho Farber trở nên bận rộn hơn với công việc. Đến đầu mùa đông năm 1948, xuất hiện nhiều trẻ em hơn ở phòng khám: một cậu bé ba tuổi được mang đến với triệu chứng đau họng, một bé gái hai tuổi rưỡi với khối u ở vùng đầu vào cổ, tất cả đều được chẩn đoán là mắc ung thư bạch cầu lympho cấp tính. Chìm trong đồng thuốc kháng folate từ Yella và các bệnh nhân thật sự cần bác sĩ, Farber tuyển dụng thêm bác sĩ để giúp mình: một nhà huyết học tên là Louis Diamond cùng một nhóm trợ lý, James Wolf, Robert Mercer, và Robert Sylvester.

Farber đã chọc tức các nhà chức trách tại Bệnh viện Nhi với thử nghiệm lâm sàng đầu tiên của mình. Với thử nghiệm thứ hai này, ông đã khiến họ không thể chấp nhận nổi. Nhân viên bệnh viện đã biểu quyết đưa tất cả bác sĩ nội trú nhi ra khỏi đơn vị hóa trị liệu ung thư bạch cầu (bầu không khí tại các phòng ung thư bạch cầu được cho là quá tuyệt vọng và mang tính thực nghiệm nên không phù hợp với việc giảng dạy y khoa), và chính yếu là, mặc kệ cho Farber và trợ lý tự thân thực hiện tất cả việc chăm sóc bệnh nhân. Đưa trẻ mắc ung thư, như một bác sĩ ngoại khoa ghi nhận, thường “được giấu trong các góc ngách sâu nhất trong các phòng ban của bệnh viện.” Kiểu gì chúng cũng nằm trên giường chờ chết, các bác sĩ nhi khoa tranh luận; phải chăng sẽ là cách ra đi tử tế và nhẹ nhàng, khi “để chúng chết trong hòa bình”? Khi một bác sĩ cho rằng phương pháp “hóa chất” tân thời của Farber chỉ là phương sách cuối cùng cho ung thư bạch cầu ở trẻ, Farber, nhớ lại cuộc sống trước kia như một nhà giải phẫu bệnh, hồi tưởng lại, “vào thời điểm này, hóa chất duy nhất bạn cần sẽ là chất lỏng dùng vào việc ướp xác.”

Farber trang bị phía sau phòng bệnh gần phòng tắm một phòng khám tạm thời. Nhóm nhân viên ít ỏi được bố trí làm việc trong không gian chưa sử dụng khác nhau trong Khoa giải phẫu bệnh - các phòng ở sau, dưới gầm cầu thang và khu văn phòng còn trống. Trợ lý của Farber mài nhọn kim chọc tủy xương, một loại xét nghiệm

cổ xưa như một bác sĩ ngoại khoa mài dao của mình trên cái bánh xe. Nhân viên của Farber theo dõi bệnh tình của bệnh nhân với sự quan tâm tỉ mỉ đến từng chi tiết: mỗi kết quả đếm tế bào máu, mỗi khi truyền máu, khi sốt, tất cả đều được ghi nhận lại. Nếu ung thư bạch cầu bị hạ gục, Farber muốn mỗi phút của trận đánh được ghi lại cho hậu thế - ngay cả nếu không có một ai khác muốn xem nó xảy ra.



Mùa đông năm 1948 đó, cái lạnh buốt giá và ẩm đảm bao trùm Boston. Bão tuyết ập tới, khiến phòng khám của Farber rơi vào thế bế tắc. Con đường nhựa hẹp ra đến đại lộ Longwood chất đầy mưa tuyết lầy lội, và đường hầm dưới đất chẳng mấy khi được sưởi ấm ngay cả trong mùa thu, giờ đây đã đóng băng. Việc tiêm thuốc kháng folate hằng ngày trở nên khó thực hiện, và nhóm của Farber đã giảm xuống ba lần một tuần. Tháng 2, khi những cơn bão dịu đi, mỗi ngày được bắt đầu lại.

Trong khi đó, tin tức về thử nghiệm của Farber với ung thư bạch cầu ở trẻ đã bắt đầu lan rộng, và hàng đoàn những đứa trẻ từ từ kéo đến phòng khám. Trải qua từng trường hợp một, một mô hình đáng kinh ngạc đã xuất hiện: thuốc kháng folate có thể làm lượng tế bào bạch cầu giảm xuống, thậm chí đôi khi dẫn đến sự biến mất hoàn toàn của chúng - ít nhất là trong một khoảng thời gian ngắn. Có những sự thuyên giảm khác đáng kể như ở trường hợp Sandler. Hai cậu bé được điều trị với aminopterin có thể quay lại trường học. Một đứa khác, bé gái hai tuổi rưỡi, bắt đầu “chơi đùa và chạy” sau bảy tháng nằm bẹp trên giường bệnh. Trạng thái bình thường của máu gần như khôi phục lại sự bình thường như thời thơ ấu dù chỉ trong tích tắc thoáng qua.

Nhưng việc điều trị bao giờ cũng gặp vướng mắc. Sau một vài tháng phục hồi, ung thư chắc chắn sẽ lại tái phát, cuối cùng đánh bật cả loại thuốc mạnh nhất của Yella. Tế bào ung thư sẽ quay trở lại tủy xương, sau đó bùng nổ ra máu, và thậm chí thuốc kháng folate hoạt động tốt nhất cũng không làm sự tăng trưởng của chúng giảm xuống. Robert Sandler qua đời năm 1948, có đáp ứng thuốc khoảng vài tháng.

Tuy nhiên sự thuyên giảm, dù là tạm thời, vẫn là sự thuyên giảm thật sự - có tính lịch sử. Đến tháng 4 năm 1948, chỉ có đủ dữ liệu để tập hợp lại trong bài báo sơ bộ cho *Tạp chí Y khoa New England*. Nhóm đã điều trị mười sáu bệnh nhân. Trong số này, mười trường hợp đã có đáp ứng, và năm đứa trẻ - khoảng một phần ba của nhóm ban đầu - vẫn còn sống bốn hoặc thậm chí sáu tháng sau chẩn đoán. Với ung thư bạch cầu, sáu tháng sống sót là một kỳ tích.



Bài báo của Farber, xuất bản ngày 3 tháng 6 năm 1948, dài bảy trang, chi chít bảng, những con số, hình ảnh kính hiển vi, các thông số thí nghiệm và lượng tế bào máu. Ngôn ngữ của nó cứng cỏi, trang trọng, tách bạch, và mang tính khoa học. Tuy nhiên, giống như mọi bài báo y học vĩ đại, nó là một bài báo đáng giá từng trang. Và giống mọi tiểu thuyết hay, nó đã vượt thời gian: đọc nó ngày nay để thấy được hậu cảnh đầy biến động của phòng khám ở Boston, bệnh nhân của phòng khám phó mặc cuộc sống của mình cho Farber và trợ lý thay nhau tìm thuốc mới cho căn bệnh khủng khiếp mà chỉ kìm chân được chốc lát thì đã quay trở lại. Đó là một câu chuyện với sự mở màn, cao trào, và, thật không may, cái kết.

Bài báo đã được tiếp nhận, một nhà khoa học nhớ lại, với sự thận trọng, hoài nghi và phẫn nộ.” Nhưng đối với Farber, nghiên cứu này mang một thông điệp khai sáng: ung thư, dù trong hình thức ác

tính nhất, đã được chữa trị bằng thuốc, bằng hóa chất. Trong vòng sáu tháng giữa năm 1947 và năm 1948, Farber trông thấy một cánh cửa mở ra - trong thời gian ngắn, đầy mê hoặc - sau đó lại đóng chặt. Và qua ô cửa đó, ông thoáng thấy một tia hi vọng sáng chói. Sự biến mất của căn bệnh ung thư toàn thân quái ác nhờ một loại thuốc hóa chất gần như là điều chưa từng có tiền lệ trong lịch sử ung thư. Mùa hè năm 1948, khi một trong những trợ lý của Farber thực hiện lấy sinh thiết tủy xương trên một đứa trẻ bị ung thư bạch cầu sau khi điều trị với aminopterin, anh ta không thể tin được vào các kết quả. “Tủy xương trông rất bình thường,” anh viết, “đó là giấc mơ về việc chữa khỏi bệnh.”

Và Farber đã mơ như vậy. Ông mơ về các tế bào ác tính bị giết bởi một chất chống ung thư đặc hiệu, về các tế bào bình thường tái sinh và giành lại không gian sinh lý của chúng; về sự phối hợp toàn bộ của hệ thống đối kháng mang tính hệ thống để tiêu diệt các tế bào ác tính; về chữa ung thư bạch cầu với các hóa chất, sau đó dùng những kinh nghiệm với hóa chất và ung thư bạch cầu để tiếp cận những loại ung thư phổ biến khác. Ông đã để lại một lời thách thức về phương thuốc chữa ung thư. Sau này cả một thế hệ các bác sĩ và nhà khoa học đã nhận lời thách thức này.

MỘT TAI HỌA RIÊNG TƯ

Chúng ta tiết lộ bản thân mình trong những phép ẩn dụ chúng ta chọn để miêu tả vũ trụ trong cái cực tiểu.

Stephen Jay Gould

Như vậy, trong 3.000 năm hoặc hơn, bệnh này đã được ngành y biết đến. Và trong 3.000 năm hoặc hơn, nhân loại đã gõ cửa ngành y tế để mong “chữa lành.”

Tạp chí *Fortune*, tháng 3 năm 1937

Bây giờ ung thư hóa ra là bệnh không gõ cửa trước khi vào.

Susan Sontag, *Bệnh tật như là ẩn dụ*

Chúng ta có xu hướng nghĩ về ung thư như là căn bệnh của “hiện đại” vì những ẩn dụ của nó quá hiện đại. Nó là bệnh của sự sản xuất quá mức, sự tăng trưởng bất thành linh - phát triển không ngừng, tăng trưởng hướng về phía vực thẳm của sự mất kiểm soát. Sinh học hiện đại khuyến khích chúng ta hãy tưởng tượng về tế bào như một bộ máy phân tử. Ung thư là cỗ máy không thể dập tắt mệnh lệnh ban đầu (là tăng trưởng) để rồi chuyển đổi thành cỗ máy tự động vận hành và không thể phá hủy.

Quan niệm về ung thư như là tai họa từ trên trời giáng xuống cho đến thế kỷ 20 khiến ta nhớ lại, như Susan Sontag đã lập luận rất mạnh mẽ trong cuốn sách *Bệnh tật như là ẩn dụ*, về một căn bệnh khác từng được coi là biểu tượng của một thời đại: bệnh lao trong thế kỷ 19. Cả hai bệnh, như Sontag chỉ ra, tương tự nhau trong ý nghĩa ban đầu của từ “ghê tởm - báo điềm xấu, tồi tệ, gớm ghiếc theo nghĩa nguyên bản của từ này.” Cả hai đều vắt kiệt sức sống; cả hai đều vươn tới cuộc gặp với cái chết; trong hai trường hợp, *sự chết*, thứ hơn cả cái chết, định nghĩa cho căn bệnh.

Nhưng cho dù có sự tương tự như vậy, bệnh lao thuộc một thể kỷ khác. Nó được viết tắt là TB, thứ bệnh lý cực đoan gắn liền với chủ nghĩa lãng mạn thời Victoria - sốt, không suy giảm, ngột thở và ám ảnh. Đó là bệnh của nhà thơ: John Keats âm thầm ủ cái chết trong một phòng nhỏ nhìn ra Spanish Steps ở Rome, hay Byron, một sự lãng mạn đầy ám ảnh, mơ tưởng cái chết do căn bệnh này để gây ấn tượng với tình nhân của mình. “Cái chết và bệnh tật thường đẹp, giống... cơn sốt của bệnh lao,” Thoreau viết vào năm 1852. Trong *Núi thần* của Thomas Mann, “cơn sốt” này giải phóng sức sáng tạo hùng hực ở các nạn nhân - một sự sáng tỏ, khai minh, thanh tẩy, dường như gắn với sự tinh túy của thời đại.

Trái lại, ung thư được hình dung với những hình ảnh hiện đại hơn. Tế bào ung thư là chủ nghĩa cá nhân tuyệt vọng, “trong mọi ý nghĩa khả dĩ, một kẻ vô nguyên tắc,” như Sherwin Nuland nhà văn - bác sĩ đã viết. Từ *di căn*, sử dụng mô tả sự di trú của ung thư từ một vị trí đến những nơi khác, là sự kết hợp kỳ lạ giữa meta và stasis - trong tiếng Latin là “*trên cả tĩnh lặng*” - một trạng thái lạc trôi, bất ổn cục bộ, thu hút tính bất ổn đặc biệt của thời hiện đại. Nếu bệnh lao từng giết nạn nhân bằng sự xâm lấn bệnh lý (vi khuẩn lao lan dần khoét thủng phổi) thì ung thư chèn ép bóp nghẹt chúng ta bằng việc làm đầy các cơ quan với quá nhiều tế bào ung thư; nó cũng mang ý nghĩa tương đương - bệnh lý của sự quá mức. Ung thư là bệnh của sự bành trướng; nó xâm nhập qua các mô, phát triển các cụm tế bào trong khung cảnh chống đối, tìm kiếm “nơi trú ngụ” trong một cơ quan nào đó của cơ thể và sau đó di cư đến nơi khác. Nó sống liều mạng, đầy sáng tạo, quyết liệt, theo khu vực, khôn ngoan và biết cách phòng thủ - đôi khi như thể dạy *chúng ta* cách để sinh tồn. Đối đầu với ung thư là để đo sức với con quái vật tồn tại ngay chính trong cơ thể chúng ta, nó có lẽ giới thích nghi để sống sót hơn cả chúng ta.

Hình ảnh này - về ung thư như là hình bóng tuyệt vọng, tàn ác phản ánh hình ảnh đương đại của chúng ta - quá ám ảnh bởi vì chỉ

ít nó là một phần của sự thật. Tế bào ung thư là một biến thể lạ lùng của các tế bào bình thường. Ung thư là một hiện tượng của kẻ xâm lược thành công phi thường và là kẻ thực dân một phần bởi vì nó khai thác rất nhiều đặc tính đã làm *chúng ta* thành công như một loài hay một sinh vật.

Giống như tế bào bình thường, tế bào ung thư dựa trên tăng trưởng theo ý nghĩa cốt yếu, cơ bản nhất: sự phân chia của một tế bào thành hai. Trong mô bình thường, quá trình này được điều tiết tinh vi, sự tăng trưởng đó được kích thích bởi những tín hiệu đặc hiệu và được ngăn chặn bằng những tín hiệu khác. Trong ung thư, sự tăng trưởng mất kiểm soát làm gia tăng số lượng qua từng thế hệ tế bào. Nhà sinh học sử dụng thuật ngữ *dòng tế bào* để mô tả tế bào chia sẻ chung nguồn gốc di truyền của tổ tiên. Ung thư, chúng ta bây giờ đã biết, là bệnh về một dòng tế bào. Gần như mọi bệnh ung thư được biết bắt nguồn từ một tế bào tổ tiên, thu được khả năng phân chia tế bào không giới hạn và sống sót, làm tăng vô hạn số lượng con cháu - câu nói *omnis cellula e cellula e cellula* (một tế bào tạo ra một tế bào) của Virchow lặp lại đến vô tận.

Nhưng ung thư không đơn giản là bệnh về một dòng tế bào; nó là bệnh về một dòng tế bào *tiến hóa*. Nếu như sự tăng trưởng xảy ra mà không có sự tiến hóa, tế bào ung thư sẽ không có khả năng mạnh mẽ để xâm nhập, tồn tại và di căn. Mỗi thế hệ tế bào ung thư tạo một lượng nhỏ tế bào có khác biệt di truyền với bố mẹ của chúng. Khi một thuốc hóa trị liệu hay hệ thống miễn dịch tấn công tế bào ung thư, dòng tế bào bị đột biến có thể đề kháng lại sự tấn công. Tế bào ung thư thích nghi nhất sẽ sống sót. Chu trình đột biến liên tục, đáng lo ngại này và sự chọn lọc, phát triển quá mức tạo ra các tế bào tiếp tục có nhiều điều chỉnh để thích nghi và tăng trưởng. Trong vài trường hợp, đột biến này lại đẩy mạnh sự thu nhận những đột biến khác. Sự bất ổn về di truyền, giống một sự điên rồ đến hoàn hảo, chỉ cung cấp thêm động lực để tạo các dòng tế bào đột biến. Ung thư như vậy khai thác cơ sở của tiến hóa không giống bất kỳ

bệnh nào khác. Nếu chúng ta, như một loài, là sản phẩm tối thượng của chọn lọc tự nhiên theo Darwin, thì cũng giống vậy, ung thư là căn bệnh khó tin ẩn nấp ngay bên trong chúng ta.

Những cám dỗ mang tính ẩn dụ như vậy có thể làm chúng ta lạc đề, nhưng chúng ta không thể tránh khỏi chủ đề như ung thư. Khi viết cuốn sách này, tôi bắt đầu bằng tưởng tượng dự án này như “lịch sử” về ung thư. Nhưng có một cảm giác bắt buộc rằng như thể tôi không viết về một *cái gì* mà về một *ai đó*. Đối tượng của tôi thay đổi hằng ngày thành vào một thứ gì đó giống như một cá nhân - một hình ảnh bí ẩn, hơi méo mó, như hình ảnh trong gương. Cuốn sách không có quá nhiều lịch sử bệnh học của ung thư, mà có một thứ nhân cách hóa hơn, chi tiết hơn: tiểu sử của nó.



Vì vậy để bắt đầu lại, mọi người viết tiểu sử đều phải đối đầu là sự ra đời của nhân vật: Nơi nào ung thư “sinh ra”? Ung thư bao nhiêu tuổi? Ai là người đầu tiên ghi nhận nó như là một căn bệnh?

Năm 1862, Edwin Smith - một nhân vật khác thường: phần là học giả và phần là người bán rong, một thợ rèn cổ xưa và nhà Ai Cập học tự phong - mua (hoặc như vài người nói, lấy trộm) cuộn giấy papyrus dài gần nửa mét từ một người bán đồ cổ ở Luxor, Ai Cập. Cuộn papyrus trong tình trạng cũ kỹ tồi tệ, các trang rách nát, úa vàng lấp đầy các dòng chữ Ai Cập nguệch ngoạc. Có ý kiến là nó được viết ở thế kỷ 17 TCN, một bản sao của bản thảo có niên đại 2500 năm TCN. Bản sao - vì kẻ đạo văn trong tình trạng quá khắt khe - đã bị sai lạc lúc anh ta chép vội, thường được ghi chú điều chỉnh bằng mực đỏ bên lề.

Được dịch vào năm 1930, cuộn giấy được cho là chứa những lời dạy dỗ được tập hợp lại của Imhotep, một bác sĩ Ai Cập vĩ đại sống vào khoảng năm 2625 TCN. Imhotep, trong số vài người Ai Cập

không thuộc hoàng gia mà chúng ta biết được từ Vương Quốc Cổ Ai Cập, là một con người tân tiến tại trung tâm của sự phục hưng đang lan rộng tại Ai Cập thời đó. Là một tể tướng trong triều đại của vua Djozer, ông tìm tòi nghiên cứu về phẫu thuật thần kinh, thử thách mình trong ngành kiến trúc, và tạo những đột phá ban đầu trong chiêm tinh học và thiên văn học. Ngay cả những người Hy Lạp, khi diện kiến trí tuệ cao minh của ông lúc họ hành quân qua Ai Cập hàng thế kỷ sau này, đã xây dựng hình ảnh về ông như một pháp sư cổ đại và hợp nhất ông với thần y học của chính họ, Asclepius.

Tuy nhiên tính chất đáng ngạc nhiên trong cuộn giấy papyrus của Smith không phải là pháp thuật và tôn giáo mà là sự vắng mặt của pháp thuật và tôn giáo. Ở một thế giới chìm đắm trong bùa phép và thần chú, Imhotep viết về gãy xương và trật đốt sống với từ vựng khoa học rõ ràng, khúc chiết như thể đang viết sách giáo khoa phẫu thuật hiện đại. Bốn mươi tám trường hợp trong cuộn giấy papyrus - các vết gãy tay, ổ hoại tử trên da, hay vỡ xương sọ - được coi như các vấn đề y tế thay vì hiện tượng huyền bí, với mỗi thuật ngữ giải phẫu riêng, chẩn đoán, tóm tắt và tiên lượng.

Và dưới ánh đèn sáng rõ của một bác sĩ ngoại khoa cổ đại, ung thư lần đầu tiên nổi lên như một bệnh riêng biệt. Như mô tả trường hợp thứ bốn mươi lăm, Imhotep khuyên, “nếu bạn kiểm tra [một trường hợp] có khối phòng trên vú và bạn thấy chúng lan khắp vú; nếu bạn đặt tay lên trên [vị trí của vú đó] và thấy chỗ đó mát lạnh, tại đó nhiệt độ luôn thấp mọi lúc khi tay bạn cảm thấy nó; chúng không có tuyến hạt, không chứa chất lỏng, không tiết ra dịch lỏng, nhưng bạn cảm thấy nó phồng lên khi chạm, bạn nên nói về nó: ‘đây là một trường hợp các khối phòng ra tôi phải đối mặt với... khối u lõi của vú nghĩa là tồn tại vết sưng trên ngực, lớn, lan rộng, và cứng; chạm vào chúng giống như chạm vào một quả bóng bọc da, hoặc chúng có thể được so sánh như trái dâu chưa chín, cứng và mát khi chạm.’”

Một “khối phòng ở vú” - mát lạnh, cứng dày đặc như một loại trái dâu, và lan ngấm ngấm dưới da - khó có cách mô tả nào sinh động

hơn cho ung thư vú. Mỗi trường hợp trong cuộn papyrus theo sau là một thảo luận ngắn về phương pháp điều trị, thậm chí chỉ điều trị giảm nhẹ: sữa được đổ qua tai của bệnh nhân phẫu thuật thần kinh, bột thuốc đắp vết thương, mỡ chữa bỏng. Nhưng với trường hợp số bốn mươi lăm, Imhotep rơi vào im lặng khác thường. Dưới chỗ tiêu đề “Điều trị,” ông chỉ ghi vắn vẹn một câu: “Không có cách gì cả.”

Cùng với việc chấp nhận tình trạng bất lực, ung thư hầu như biến mất khỏi lịch sử y học cổ đại. Các bệnh khác xoay vòng liên tục qua quả địa cầu, để lại đặng sau dấu chân bí ẩn trong các truyền thuyết và trong nhiều tài liệu. Một dịch bệnh mạnh mẽ - có lẽ là sốt thương hàn - tràn qua thành phố cảng của Avaris vào năm 1715 TCN, lấy đi một phần mười dân số của thành phố. Bệnh đậu mùa phun trào như núi lửa trong các túi bong, để lại dấu hiệu của các bong nước trên mặt vua Ramses V trong thế kỷ 12 TCN. Bệnh lao lúc tăng lúc giảm tại thung lũng Indus như những cơn lũ theo mùa. Nhưng nếu ung thư tồn tại qua các khe hở của những đại dịch này, thì nó tồn tại trong im lặng, không để lại dấu vết để dễ dàng xác định trong y văn - hoặc trong bất kỳ tài liệu nào.



Hơn hai ngàn năm trôi qua kể từ sự mô tả của Imhotep thì chúng ta mới nghe về ung thư nhiều hơn. Và lần nữa, nó là bệnh được che giấu trong yên lặng, một sự xấu hổ riêng tư. Trong cuốn *Sử ký*, được viết khoảng năm 440 TCN, nhà sử học Hy Lạp Herodotus ghi lại câu chuyện về Atossa, nữ hoàng Ba Tư, người đột ngột bị đánh gục bởi một căn bệnh bất thường. Atossa là con gái của Cyrus, và vợ của Darius, vị hoàng đế kế tiếp của đế quốc Achaemenid, vua của sự tàn bạo huyền thoại, người cai trị một dải đất lớn từ Lydia trên Địa Trung Hải đến Babylon trên Vịnh Ba Tư. Vào giữa vương triều của mình, Atossa nhận thấy một khối u chảy máu trong ngực cô mà có lẽ phát sinh từ một thể đặc biệt ác tính của ung thư vú là

ung thư vú dạng viêm (trong ung thư vú dạng viêm, tế bào ác tính xâm nhập vào các tuyến bạch huyết của vú, gây ra khối đỏ và sưng phồng).

Nếu như Atossa mong muốn, toàn bộ các thầy thuốc từ Babylon đến Hy Lạp sẽ đổ xô đến cạnh giường để chữa trị cho cô. Thay vì vậy, cô rơi vào sự cô đơn khốc liệt và bất khả xâm phạm. Cô cuộn mình trong các tấm khăn, trong sự cách ly tự mình tạo nên. Các bác sĩ của Darius có lẽ đã cố để chữa trị, nhưng không có kết quả. Cuối cùng, một nô lệ Hy Lạp tên là Democedes thuyết phục cô cho phép anh ta cắt bỏ khối u đó.

Ngay sau khi cắt bỏ, Atossa đột nhiên biến mất khỏi câu chuyện của Herodotus. Đối với ông, cô chỉ đơn thuần là một tình tiết nhỏ. Chúng ta không biết liệu khối u có tái phát không, cô chết bằng cách nào hay như thế nào, nhưng thủ thuật chí ít đã thành công tạm thời. Atossa sống, và đó là nhờ công của Democedes. Cô được giúp thoát khỏi cảnh đau đớn và bệnh tật xâm chiếm cô trong thái độ điên cuồng và tham vọng chiếm lĩnh. Darius đã lên kế hoạch cho một chiến dịch chống lại Scythia, trên biên giới phía đông của đế chế. Bị Democedes hối thúc, người muốn quay lại quê hương Hy Lạp của anh ta, Atossa nài nỉ chồng mình chuyển chiến dịch sang phía tây - để xâm chiếm Hy Lạp. Sự chuyển đổi đó của đế chế Ba Tư từ phía đông sang tây, và hàng loạt các cuộc chiến Hy Lạp - Ba Tư nổ ra, đánh dấu một trong những khoảnh khắc trong buổi đầu lịch sử phương Tây. Chính khối u của Atossa đã âm thầm phát động hàng ngàn tàu chiến. Ung thư, thậm chí như là một căn bệnh bí mật, đã để lại dấu vết nhận dạng của nó trong thế giới cổ đại.



Nhưng Herodotus và Imhotep là người kể chuyện, và giống như tất cả các câu chuyện, câu chuyện của họ có những khoảng trống

và không nhất quán. “Ung thư” được họ mô tả có lẽ là khối u thật sự, hoặc có lẽ họ đang mơ hồ mô tả hoại tử, viêm loét, mụn cóc, hoặc nốt ruồi. Những trường hợp không thể chối cãi của ung thư trong lịch sử là trường hợp mô ác tính của người bệnh đã bằng cách nào đó được bảo tồn. Và để đối diện với một căn bệnh ung thư như thế, mặt đối mặt - để thật sự quan sát trực diện những bệnh cổ xưa - người ta cần hành trình đến một ngôi mộ ngàn tuổi ở vùng xa xôi, đồng bằng gió cát phía nam Peru.

Đồng bằng này nằm ở rìa phía bắc của sa mạc Atacama, một dải sáu trăm dặm khô cằn, hoang vắng lọt thỏm trong cái bóng phía khuất gió của dãy núi khổng lồ Andes trải dài từ phía nam Peru vào Chile. Được quét liên tục bởi gió khô nóng, địa hình nơi đây chưa từng có mưa trong lịch sử. Khó tưởng tượng rằng cuộc sống con người đã từng một lần nở rộ ở đây, nhưng nó đã xảy ra. Đồng bằng được phủ rải rác với hàng trăm ngôi mộ - các hố cạn, nhỏ được đào lộ ra khỏi đất sét, và được lót đá cẩn thận. Qua nhiều thế kỷ, loài chó, bão táp, và những kẻ cướp mộ đã đào những ngôi mộ nông, khai quật tử thi.

Những ngôi mộ còn chứa các xác ướp là thành viên của bộ tộc Chiribaya. Bộ tộc Chiribaya không có cố gắng nào để bảo vệ những thi thể, nhưng khí hậu trời phú gần như là hoàn hảo cho sự ướp xác. Đất sét thấm nước và các dịch lỏng ra khỏi thi thể từ bên dưới, và gió sấy khô mô từ phía trên. Thi thể, thường được đặt ngồi, như vậy nhanh chóng đông khô theo thời gian và không gian.

Năm 1990, một nghĩa địa lớn được sấy khô như vậy chứa khoảng 140 thi thể thu hút sự chú ý của Arthur Aufderheide, một giáo sư tại Đại học Minnesota ở Duluth. Aufderheide là bác sĩ giải phẫu bệnh lành nghề nhưng chuyên ngành của ông là khảo cổ học, nghiên cứu mẫu vật cổ đại. Những cuộc khám nghiệm tử thi của ông, không giống của Farber, không được làm trên bệnh nhân sống gần đây, mà trên những thi hài được ướp tìm thấy ở những nơi khảo cổ học. Ông lưu những mẫu mô người đó trong thùng chứa sữa

nhỏ, vô trùng trong căn buồng giống như mái vòm tại Minnesota. Có gần năm ngàn mẫu mô, hàng chục mẫu sinh thiết, và hàng trăm xương bị vỡ trong tủ của ông.

Tại khu vực Chiribaya, Aufderheide dựng lên bàn mổ xẻ tạm bợ và khám nghiệm 140 tử thi trong vài tuần. Một thi thể phát lộ một phát hiện bất thường. Xác ướp là của một người phụ nữ trẻ tầm 35 tuổi, trong thế ngồi, với đôi chân cuộn tròn, trong một ngôi mộ đất sét không sâu. Khi Aufderheide kiểm tra cô ấy, ngón tay của ông thấy một “khối phòng” cứng trong cánh tay trái. Nếp gấp mỏng như giấy của da, được bảo quản rất kỹ, nhường chỗ cho khối u, nó còn nguyên vẹn và được tô điểm với gai xương. Đây, không nghi ngờ gì, là một khối u xương ác tính, một sarcoma xương, ung thư ngàn năm tuổi được lưu lại trong một xác ướp. Aufderheide nghi ngờ rằng khối u đã vỡ qua da trong khi cô vẫn còn sống. Thậm chí những khối u xương nhỏ có thể đau đến không tưởng. Sự đau đớn của cô, ông cho rằng, hẳn phải đau đến mờ lý trí.

Aufderheide không phải là nhà khảo cổ học duy nhất tìm ung thư trong mẫu xác ướp. (Mô xương, bởi vì chúng hình thành mô cứng và vôi hóa, rất có thể tồn tại qua nhiều thế kỷ và được bảo quản ở trạng thái tốt nhất). Có những bệnh ung thư khác được tìm thấy trong xác ướp nơi mô ác tính được bảo tồn. Lâu đời nhất trong số này là khối ung thư bụng của Dakhleh ở Ai Cập khoảng năm 400,” ông nói. Trong những trường hợp khác, các nhà khảo cổ học vẫn chưa tìm thấy khối u thật sự, nhưng có nhiều dấu hiệu còn lại do khối u trong cơ thể. Vài xương bị thủng với những lỗ nhỏ được tạo bởi ung thư trong sọ hoặc xương vai, tất cả phát sinh từ ung thư da hay ung thư vú di căn để lại. Trong năm 1914, một nhóm nhà khảo cổ học tìm thấy xác ướp hai ngàn năm tuổi trong hầm mộ Alexandrian với một khối u xâm lấn xương chậu. Louis Leakey, nhà nhân học đã đào được Lucy, một trong những bộ xương người sớm nhất được biết đến, cũng phát hiện ra một xương hàm có niên đại từ bốn ngàn năm trước từ một nơi gần đó, bộ xương hàm này mang

dấu hiệu của hình thức đặc biệt của ung thư hạch bạch huyết được tìm thấy đặc trưng ở đông nam châu Phi (mặc dù nguồn gốc của khối u đó vẫn chưa được xác nhận bằng giải phẫu bệnh). Nếu phát hiện đó đại diện cho dấu hiệu của một bệnh ác tính cổ xưa, thì ung thư không còn là một bệnh “hiện đại” nữa mà sẽ là một trong những bệnh lâu đời nhất từng thấy trong mẫu cơ thể người - rất có thể là bệnh lâu đời nhất.



Tuy nhiên, phát hiện nổi bật nhất không phải là chuyện ung thư tồn tại trong quá khứ xa xôi, mà là việc nó quá hiếm gặp. Khi tôi hỏi Aufderheide về điều này, ông cười. “Lịch sử ban đầu của ung thư,” ông nói, “là có rất ít lịch sử ban đầu về ung thư.” Một người vùng Lưỡng Hà biết chứng đau nửa đầu của mình; người Ai Cập có từ động kinh. Bệnh giống như phong cùi, *tsara’at*, được đề cập trong sách của Leviticus. Kinh Vệ Đà của người Ấn Độ có thuật ngữ y học cho bệnh phù thũng và nữ thần đặc biệt dành riêng cho bệnh đậu mùa. Bệnh lao có mặt khắp nơi và quen thuộc với người xưa - như băng tuyết đối với người Eskimo - đến nỗi có nhiều từ để chỉ mỗi phiên bản của nó. Nhưng ngay cả những căn bệnh ung thư phổ biến, như vú, phổi và tuyến tiền liệt, lại đều vắng mặt. Với một vài ngoại lệ đáng chú ý, xuyên suốt lịch sử y học kéo dài không có một cuốn sách hay vị thần nào về ung thư.

Có vài lý do đằng sau sự thiếu vắng này. Ung thư là một bệnh liên quan đến tuổi tác - đôi khi mang tính lũy thừa. Tỷ lệ ung thư vú chẳng hạn, là khoảng 1/400 cho phụ nữ độ tuổi 30 và tăng thành 1/9 cho phụ nữ độ tuổi 70. Trong hầu hết các xã hội cổ đại, con người không sống đủ lâu để bị mắc ung thư. Đàn ông và phụ nữ bị hao mòn bởi bệnh lao, bệnh phù nề, dịch tả, bệnh đậu mùa, bệnh phong, dịch hạch hay viêm phổi. Nếu ung thư tồn tại, nó sẽ chìm dưới biển của những bệnh khác. Thật vậy, sự xuất hiện của ung thư trên thế

giới là sản phẩm của hai mặt tối: nó trở nên phổ biến chỉ khi tất cả những tác nhân giết người khác đã bị tiêu diệt. Bác sĩ thế kỷ 19 thường liên kết ung thư với nền văn minh: ung thư, họ tưởng tượng, được gây bởi sự vội vàng và vòng xoáy của cuộc sống hiện đại, bằng cách nào đó đã kích thích sự phát triển bệnh trong cơ thể. Sự liên kết này thì đúng, nhưng nguyên nhân thì không: văn minh không gây ra ung thư, nhưng bằng cách gia tăng tuổi thọ con người - văn minh đã làm nó *hé lộ*.

Tuổi thọ, mặc dù chắc chắn là thành phần đóng góp quan trọng nhất cho số ca mắc ung thư trong những năm đầu thế kỷ 20, có lẽ không chỉ là thành phần đóng góp. Khả năng để chúng ta phát hiện ung thư càng ngày càng sớm, và quy cho những cái chết chính xác là do ung thư, đã tăng lên đáng kể từ cuối thế kỷ trước. Cái chết của đứa trẻ mắc ung thư bạch cầu vào thập niên 1850 được xem là một sự hoại tử hoặc nhiễm trùng (như Bennett mô tả nó, “sự mừng mủ của máu”). Và các kỹ thuật phẫu thuật, sinh thiết và khám nghiệm tử thi tiếp tục mài sắc khả năng chẩn đoán ung thư. Sự ra đời của nhuộm giúp phát hiện ung thư vú sớm trong tiến trình gia tăng nhanh chóng tỉ lệ mắc bệnh - kết quả dường như nghịch lý này tạo cảm giác hoàn hảo khi chúng ta nhận ra rằng tia X cho phép chẩn đoán sớm các khối u.

Cuối cùng, những thay đổi trong cấu trúc cuộc sống hiện đại đã dịch chuyển hoàn toàn phạm vi của bệnh ung thư - gia tăng tỉ lệ mắc của vài bệnh, giảm tỉ lệ này ở vài bệnh khác. Ung thư dạ dày chẳng hạn, tỉ lệ cao trong khu dân cư nào đó đến cuối thế kỷ 19, rất có thể là kết quả của một vài tác nhân sinh ung được tìm thấy trong chất tạo màu và chất bảo quản rồi trở nên trầm trọng hơn do độc chất hay truyền nhiễm với vi khuẩn gây ung thư dạ dày. Với sự ra đời của điện lạnh hiện đại (và những thay đổi trong vệ sinh cộng đồng đã làm giảm tỉ lệ nhiễm độc chất), dịch bệnh ung thư dạ dày dường như đã dịu đi. Ngược lại, tỉ lệ mắc ung thư phổi ở nam giới gia tăng đáng kể trong thập niên 1950 như là kết quả của sự gia tăng hút thuốc lá

trong đầu thế kỷ 20. Ở nữ giới, với một nhóm bắt đầu hút thuốc trong thập niên 1950, tỉ lệ mắc ung thư phổi càng đạt đến đỉnh điểm.

Hậu quả của những thay đổi về nhân khẩu học và dịch tễ học đã và đang rất lớn. Năm 1900, như Roswell Park ghi chú, bệnh lao đến lúc này là nguyên nhân phổ biến nhất gây tử vong ở Mỹ. Sau lao là viêm phổi (William Osler, bác sĩ nổi tiếng từ Đại học Johns Hopkins, gọi nó là “thủ lĩnh của những cái chết ở đàn ông”), tiêu chảy và viêm dạ dày ruột. Ung thư vẫn tụt lại hàng thứ bảy xa xôi. Vào đầu thập niên 1940, ung thư ngày càng đáng báo động theo cách của nó - xếp thứ hai trong danh sách, ngay sau bệnh tim. Trong cùng khoảng thời gian, tuổi thọ dự tính của người Mỹ đã tăng khoảng hai mươi sáu năm. Tỉ lệ người trên sáu mươi tuổi - độ tuổi mà hầu hết bệnh ung thư bắt đầu tấn công - tăng gần gấp đôi.

Bất chấp sự hiếm hoi của ung thư cổ xưa, ta không thể quên được chuyện khối u tăng trưởng trong xương của xác ướp ba mươi lăm tuổi của Aufderheide. Người phụ nữ này hẳn phải lo lắng về nỗi đau gặm nhấm xương cô, và dần lòi lên từ tay cô. Thật khó để nhìn vào khối u mà không có cảm giác rằng ta đang chạm trán với một con quái vật mạnh mẽ trong giai đoạn sơ khai của nó.

KHỐI U

Mật đen không sôi gây ra ung thư.

Galen, năm 130

Chúng ta chẳng biết gì về nguyên nhân thật sự của bệnh ung thư hay bản chất thực của nó. Chúng ta đang đứng nơi người Hy Lạp đã đứng.

Francis Carter Wood, năm 1914

Nó là mật xấu. Nó là những thói quen xấu. Nó là ông chủ xấu tính. Nó là gene xấu.

Mel Greaves, *Ung thư: Di sản tiến hóa*, năm 2000

Ở một số khía cạnh, bệnh tật không tồn tại cho đến khi chúng ta đồng ý là có nó - thừa nhận, đặt tên và đáp trả lại nó.

C. E. Rosenberg

Ngay cả một con quái vật cổ xưa cũng cần có một cái tên. Đặt tên cho một căn bệnh là việc mô tả một tình trạng đau đớn cụ thể - một hành động thiên về học thuyết trước khi nó trở thành một thuật ngữ y khoa. Một bệnh nhân, rất lâu trước khi trở thành chủ thể được y học quan tâm, đơn giản chỉ là một người kể chuyện, một người tường thuật lại sự đau khổ - một người du khách đã đến thăm vương quốc của bệnh tật. Để giải phóng bệnh tật, người ta phải bắt đầu bằng việc tâm tình về câu chuyện của mình.

Tên của những căn bệnh cổ xưa là những câu chuyện cô đọng về thực trạng của chúng. Sốt phát ban (*typhus*), một cơn bệnh cuồng phong với sốt rét run thắt thường, bắt nguồn từ tiếng Hy Lạp *tuphon*, cha đẻ của gió - phát triển thành *typhoon* là từ để chỉ các cơn bão lớn trong thời đại ngày nay. Bệnh cúm (*influenza*) bắt nguồn từ từ *influentia* trong tiếng Latin bởi vì các bác sĩ thời trung cổ tưởng tượng ra rằng các dịch cúm có tính chu kỳ là do chịu sự ảnh hưởng của các ngôi sao và hành tinh tác động va vào trái đất. Lao

(*tuberculosis*) bắt nguồn từ từ *tuber* trong tiếng Latin dùng để chỉ các khối tuyến hạch bị sưng trông như những cây rau nhỏ. Lao hệ bạch huyết, lao hạch, được gọi là bệnh tràng nhạc (*scrofula*), bắt nguồn từ chữ Latin chỉ “heo sữa,” gợi lên hình ảnh bệnh tật của một chuỗi các tuyến bị sưng sắp xếp trên một dòng như một nhóm heo sữa đang bú.

Đó là vào thời của Hippocrates, khoảng năm 400 TCN, từ để chỉ ung thư xuất hiện đầu tiên trong y văn: *karkinos* có nghĩa là “con cua” trong tiếng Hy Lạp. Khối u, với sự ôm áp của các mạch máu bị sưng phồng xung quanh nó đã nhắc Hippocrates rằng ung thư giống như một con cua đang đào vào trong cát với những cái chân tua ra xung quanh. Hình ảnh khá kỳ lạ (một vài loại ung thư thật sự khá giống con cua) nhưng cũng thật sống động. Các tác giả sau này, cả bác sĩ lẫn bệnh nhân đã tô điểm thêm. Đối với một số người, bề mặt cứng, lộn xộn của khối u gợi nhớ đến cái mai cứng của con cua. Nhiều người khác cảm nhận con cua đang di chuyển bên dưới lớp da thịt giống như sự lan tràn một cách lén lút của bệnh đi khắp cơ thể. Còn đối với một số người khác, cơn đau đột ngột như dao đâm của bệnh giống như bị càng cua kẹp.

Một từ khác trong tiếng Hy Lạp giao thoa với lịch sử của bệnh ung thư là từ *onkos*, từ này được sử dụng thường xuyên để mô tả các khối u và từ đó tên của ngành ung thư (*oncology*) ngày nay ra đời. *Onkos* là thuật ngữ Hy Lạp dùng để chỉ một khối hay một đống, hoặc thường hơn là chỉ một gánh nặng; ung thư được hình dung như một gánh nặng của cơ thể. Sân khấu Hy Lạp cũng dùng từ này, *onkos*, để chỉ một vai bi thảm thường “mang gánh nặng” bằng việc mang trên đầu một trọng lượng hình nón chồng kênh nhằm biểu thị gánh nặng tinh thần với người đội nó.

Nhưng trong khi những ẩn dụ sinh động có thể cộng hưởng với hiểu biết tạm thời về bệnh ung thư, những gì mà Hippocrates gọi là *karkinos* và căn bệnh mà ngày nay chúng ta biết là ung thư, thật sự là các thực thể khác nhau rất nhiều. *Karkinos* của Hippocrates hầu

hết là lớn, là các khối u ở bề mặt dễ dàng nhìn thấy bằng mắt thường như: ung thư vú, da, xương hàm, cổ và lưỡi. Ngay cả sự phân biệt giữa các khối u ác tính và lành tính cũng không được Hippocrates đề cập đến: *karkinos* của ông bao gồm mọi dạng sưng phồng có thể hình dung được như nốt, nốt, polyp, chỗ lõm ra, nốt sần, mụn mủ và các tuyến hạch - các khối này được gộp một cách lộn xộn vào cùng một loại bệnh lý.

Người Hy Lạp không có kính hiển vi. Họ chưa bao giờ tưởng tượng ra có một thực thể gọi là tế bào, hướng chỉ là nhìn thấy, và khái niệm *karkinos* là sự tăng trưởng không kiểm soát của các tế bào có thể đã không xảy ra với họ. Tuy nhiên, họ bận tâm đến cơ chế dịch thể - với bánh xe nước, piston bơm, van xả, buồng chứa và ống thải - một cuộc cách mạng trong khoa học thủy lực có nguồn gốc từ tưới tiêu, đào kênh và đỉnh điểm là khám phá của Archimedes về định luật cùng tên trong bồn tắm. Mối bận tâm về thủy lực cũng đã thổi một làn gió vào bệnh học và y học Hy Lạp. Để giải thích bệnh - tất cả các bệnh - Hippocrates đã xây dựng một học thuyết phức tạp dựa trên thể dịch và dung tích, mà ông đã áp dụng một cách tùy thích đối với bệnh viêm phổi, nốt, kiết lỵ và bệnh trĩ. Hippocrates đã đề xuất cơ thể con người bao gồm bốn thể dịch chủ yếu được gọi là các tính khí: máu, mật đen, mật vàng và đờm. Mỗi một thể dịch này có một màu riêng (đỏ, đen, vàng và trắng), độ nhớt và tính chất quan trọng. Trong cơ thể bình thường, bốn thể dịch này được tổ chức hoàn hảo, có thể hơi bấp bênh nhưng vẫn cân bằng. Trong bệnh tật, sự cân bằng này bị phá vỡ bởi sự dư thừa của một yếu tố thể dịch.

Thầy thuốc Claudius Galen, một tác giả có nhiều bài viết khoa học và là thầy thuốc Hy Lạp có sức ảnh hưởng đối với người La Mã vào khoảng năm 160 đã đưa học thuyết thể dịch của Hippocrates đạt đến đỉnh cao của nó. Giống như Hippocrates, Galen phân loại tất cả các bệnh dựa trên sự dư thừa của các thể dịch khác nhau. Viêm - sưng, nóng, đỏ, đau - đã được gán cho sự dư thừa của máu. Sần,

mụn mủ, viêm chảy dịch và các hạch bạch huyết - tất cả đều lạnh, nhầy và trắng - do dư thừa đờm. Vàng da là do quá nhiều mật vàng. Đối với ung thư, Galen dành cho loại thể dịch ác độc và đáng lo ngại nhất trong bốn dịch thể: mật đen. (Chỉ có một bệnh khác, có nhiều ẩn dụ, được quy cho là quá dư thừa dịch nhầy: trầm cảm. Thật vậy, *melancholia*, tên thời trung cổ chỉ “trầm cảm,” được hình thành từ từ *melas* trong tiếng Hy Lạp nghĩa là “đen” và *khole* là “mật.” Trầm cảm và ung thư, bệnh tâm thần và thể chất do mật đen, về bản chất là hòa quyện vào nhau). Galen đề xuất cho rằng ung thư đã “đánh bẫy” mật đen - mật đen đứng yên không thể thoát ra được và điều đó dẫn tới sự kết tụ thành một khối lộn xộn. “Mật đen không sôi gây ung thư,” Thomas Gale, bác sĩ ngoại khoa người Anh, đã viết về lý thuyết của Galen trong thế kỷ 16, “và nếu thể dịch đông lại, nó tạo thành khối u, vì nguyên nhân này, các khối u có màu đen hơn.”

Mô tả ngắn gọn, sinh động đó đã có tác động sâu sắc đối với tương lai của ngành ung thư - rộng lớn hơn nhiều những gì mà Galen (hoặc Gale) có thể đã dự định. Ung thư, lý thuyết của Galen gợi ý, là kết quả của một tình trạng ác tính *toàn thân*, quá dư thừa mật đen nội tại. Các khối u bộc lộ tại chỗ ám chỉ một sự rối loạn chức năng cơ thể ở sâu bên trong, sự mất cân bằng sinh lý lan tràn toàn bộ cơ thể. Hippocrates đã từng phát biểu một cách thâm thúy rằng ung thư “không nên điều trị vì bệnh nhân sẽ sống lâu hơn với cách đó.” Năm thế kỷ sau, Galen đã giải thích sự mơ màng của thầy mình trong một đột phá tuyệt vời dựa trên phỏng đoán sinh lý. Về vấn đề điều trị ung thư bằng phẫu thuật, Galen đề nghị, mật đen ở khắp mọi nơi, không thể tránh khỏi và lan tỏa không như bất kỳ thể dịch nào khác. Bạn có thể loại bỏ ung thư nhưng mật sẽ chảy trở lại giống như nhựa cây thấm qua các cành cây.

Galen đã qua đời ở Rome vào năm 199 nhưng ảnh hưởng của ông đến nền y học đã kéo dài qua nhiều thế kỷ. Học thuyết mật đen về ung thư bằng phép ẩn dụ như vậy có sức hấp dẫn bám chặt vào tâm trí của nhiều bác sĩ. Phẫu thuật cắt bỏ khối u - giải pháp tại chỗ

cho một vấn đề toàn thân - vì thế được xem như là một cuộc phẫu thuật ngu ngốc. Nhiều thế hệ bác sĩ ngoại khoa đã đưa các quan sát riêng của chính họ vào học thuyết của Galen, làm vững chắc hơn học thuyết này. “Đừng để bị dốt mũi và bắt phải phẫu thuật,” John Arderne đã viết vào giữa thập niên 1300. “Nó sẽ chỉ là một điều hổ thẹn với bạn.” Leonard Bertipaglia có lẽ là bác sĩ ngoại khoa có sức ảnh hưởng nhất thế kỷ 15 đã nhắc nhở: “Những ai làm ra vẻ chữa khỏi ung thư bằng cắt bỏ, đào bới lên và nhổ tận gốc rễ chỉ làm cho ung thư dạng không loét thành ung thư dạng loét mà thôi. Trong mọi kinh nghiệm thực hành của tôi, tôi chưa bao giờ thấy một ca ung thư nào được chữa khỏi bằng cách cắt bỏ hoặc biết bất cứ người nào được chữa khỏi bằng cách như vậy.

Một cách vô tình, Galen có lẽ đã giúp cho các bệnh nhân ung thư trong tương lai - ít nhất là tạm thời. Trong trường hợp không có gây mê và thuốc kháng sinh, hầu hết các hoạt động phẫu thuật được thực hiện trong buồng ảm ở nơi chữa bệnh thời trung cổ - hoặc phổ biến hơn là căn phòng phía sau của tiệm hớt tóc với dao mổ bị gỉ và dây đai để cột bệnh nhân - đáng sợ và đe dọa đến tính mạng bệnh nhân. Bác sĩ Ambroise Paré ở thế kỷ 16 đã mô tả các khối u hóa thành than với một thanh sắt hàn nóng trên than hồng hoặc tan vỡ dưới tác động hóa học của miếng dán acid sulfuric. Dù chỉ một vết cắt nhỏ trên da mà điều trị như vậy có thể sẽ bị nhiễm trùng gây tử vong nhanh chóng. Các khối u thường chảy máu đầm đìa tại nơi cắt dù là vết cắt nhỏ nhất.

Lorenz Heister, một bác sĩ người Đức thế kỷ 18, đã mô tả phẫu thuật đoạn nhũ tại phòng khám của ông như thể nó là một nghi lễ hiến tế: “Nhiều phụ nữ có thể chịu được phẫu thuật này với lòng can đảm chưa từng thấy và chẳng hề biết hé răng rên rĩ là gì. Tuy nhiên, nhiều người khác phản đối gay gắt rằng họ có thể làm mất nhuệ khí của ngay cả vị bác sĩ ngoại khoa dũng cảm nhất và cản trở việc phẫu thuật. Để thực hiện ca mổ, bác sĩ ngoại khoa cần phải kiên định và không cho phép mình lo âu bởi nước mắt của bệnh nhân.”

Không ngạc nhiên khi thay vì có cơ hội với các bác sĩ ngoại khoa “kiên định” như vậy thì nhiều bệnh nhân đã chọn đánh đu số phận của họ với Galen và thử thuốc toàn thân để tẩy mật đen. Việc bào chế thuốc như vậy sớm lấp đầy với một danh sách khổng lồ các loại thuốc điều trị ung thư: cồn chì, chiết xuất của asen, răng lợn lòi đực, phổi cáo, ngà voi, hải ly đã lột da, san hô trắng ở mặt đất, cây ipeca, cây keo và một ít thuốc xổ, thuốc nhuận tràng. Rượu và cồn thuốc phiện dùng cho đau khó chữa. Ở thế kỷ 17, miếng dán mắt cua, giá năm shilling một pound, rất phổ biến, xem như là lấy độc trị độc. Thuốc mỡ và sáp phát triển nhanh chóng đến kỳ lạ trong suốt thế kỷ: phân dê, ếch, chân chim, cây thì là, gan rùa, kỹ thuật áp tay, nước thánh, hoặc đè nén khối u với tấm chì.

Bất chấp lời khuyên của Galen, một khối u nhỏ đôi khi vẫn bị phẫu thuật cắt bỏ. (Ngay cả Galen cũng đã từng thực hiện những ca phẫu thuật như vậy có thể vì lý do thẩm mỹ hoặc giảm nhẹ cơn đau). Nhưng ý tưởng về việc phẫu thuật cắt bỏ ung thư như là cách điều trị khỏi bệnh chỉ được hoan nghênh trong những trường hợp tối cần thiết. Khi các loại thuốc và phẫu thuật thất bại, các bác sĩ phải dùng đến cách điều trị chỉ dành cho bệnh ung thư, vay mượn từ lời dạy của Galen: một mớ các bước làm chảy máu và các nghi lễ thanh tẩy để ép các dịch thể ra khỏi cơ thể, như thể ép một tấm bọt biển đã sũng nước.

NHỮNG THẺ DỊCH BIẾN MẤT

Những thân xác bị hành hạ làm khó sự giải phẫu.

John Donne

Mùa đông năm 1533, một sinh viên mười chín tuổi từ Brussels, Andreas Vesalius đến Đại học Paris với hi vọng được học về giải phẫu, bệnh học theo y lý Galen và để bắt đầu thực hành phẫu thuật. Vesalius đã sốc và thất vọng vì các bài học giải phẫu tại trường đại học ở trong tình trạng lộn xộn đến phi lý. Nhà trường thiếu không gian đặc biệt cho việc mổ xác. Tầng hầm bệnh viện Dieu, chỗ tổ chức học giải phẫu là một không gian rùng rợn phô trương, nơi giáo viên hướng dẫn thực hành trên các tử thi đang phân hủy trong khi đó những con chó đang gặm xương và nhả dãi bên dưới. “Ngoài tám cơ bụng biến dạng xấu xí và sắp thứ tự sai ra thì chưa từng ai thấy được cơ cũng như xương, chứ đừng nói đến chuỗi thần kinh, tĩnh mạch và động mạch,” Vesalius đã viết trong một lá thư. Nếu không có một sơ đồ giải phẫu cơ thể người để hướng dẫn họ thì bác sĩ ngoại khoa sẽ đi các đường rạch trên cơ thể con người như người thủy thủ ra biển khơi mà không có bản đồ - con đường mù mịt để khám phá bệnh tật.

Thất vọng với những ca giải phẫu sắp sẵn này, Vesalius đã quyết định tạo ra sơ đồ giải phẫu cho riêng mình. Anh cần mẫu riêng cho mình và bắt đầu sục sạo các nghĩa địa quanh Paris tìm xương và xác. Tại Montfaucon, anh đã tình cờ gặp giá treo cổ lớn của thành phố Paris, nơi xác tù nhân hạ đẳng thường bị treo lủng lẳng. Cách xa vài dặm, tại nghĩa trang Innocents, bộ xương của các nạn nhân

sau trận dịch hạch năm trời nửa thân khỏi mộ phần của họ, bị xói mòn đến tận xương.

Giá treo cổ và nghĩa địa - là những nơi thuận tiện cho các nhà giải phẫu học thời trung cổ - cung cấp hết mẫu vật này đến mẫu vật khác cho Vesalius, và anh buộc phải trộm chúng, thường cứ hai ngày anh lại tới giá treo cổ mang lậu các thi hài treo lủng lẳng về phòng mổ xác của mình. Giải phẫu học trở nên sống động với anh trong thế giới rùng rợn của người chết. Năm 1538, cộng tác với các nghệ sĩ ở xưởng vẽ Titian, Vesalius bắt đầu công bố các bản vẽ chi tiết trên các bản khắc và các cuốn sách - các bản khắc công phu và tinh tế về đường đi của động tĩnh mạch, lập bản đồ các dây thần kinh và hạch bạch huyết. Ở vài bản khắc, anh đã kéo bỏ đi các lớp mô, phơi bày các mặt cắt phẫu thuật tinh tế bên dưới. Ở các bản vẽ khác, anh tạo lát cắt xuyên qua não bằng nhiều mặt cắt ngang khéo léo - như thể máy chụp cắt lớp người đã có rất lâu nhiều thế kỷ trước so với ngày này - để cho thấy mối quan hệ giữa các bể chứa dịch não tủy và các não thất.

Dự án giải phẫu của Vesalius bắt đầu như là một bài tập trí tuệ đơn thuần nhưng đã sớm đẩy hướng tới một nhu cầu thực tế. Lý thuyết thể dịch của Galen về bệnh - tất cả các bệnh là sự tích lũy bệnh lý của bốn thể dịch chủ yếu - đòi hỏi bệnh nhân phải trích máu và thanh lọc để ép các thể dịch thủ phạm ra khỏi cơ thể. Nhưng việc trích máu chỉ thành công khi được thực hiện ở một vài chỗ đặc biệt của cơ thể. Nếu bệnh nhân được trích máu dự phòng (nghĩa là *ngăn ngừa* bệnh) thì việc thanh lọc phải được thực hiện xa nơi mà bệnh có thể hiện diện nhằm mục đích cho các thể dịch có thể chuyển hướng khỏi vị trí đó. Nhưng nếu bệnh nhân được trích máu nhằm *chữa* một bệnh đang có thì việc trích máu nên được thực hiện cạnh các mạch máu gần vị trí *dẫn* vào nơi bị bệnh.

Để làm rõ lý thuyết còn mơ hồ này, Galen đã vay mượn sự biểu hiện mơ hồ của Hippocrates, *kai iiv* - tiếng Hy Lạp nghĩa là “thăng vào” - để mô tả các mạch máu đơn lập dẫn “thăng vào” khối u.

Nhưng thuật ngữ của Galen đã làm cho các bác sĩ bối rối hơn nữa. Điều gì, họ tự hỏi, mà Galen định nghĩa là “thăng vào”? Những mạch máu nào “thăng vào” một khối u hoặc một cơ quan và đường nào dẫn ra? Các hướng dẫn trở thành một mê cung rối rắm. Khi thiếu đi một sơ đồ giải phẫu có tính hệ thống - tức là thiếu đi sự thiết lập một trạng thái bình thường - thì sự giải phẫu khác thường này sẽ không thể hiểu được.

Vesalius đã quyết định giải quyết vấn đề này bằng cách phác thảo ra một cách có hệ thống mỗi mạch máu và dây thần kinh trong cơ thể, tạo ra một bộ atlas giải phẫu cho các bác sĩ ngoại khoa. “Trong quá trình diễn giải ý tưởng của Hippocrates và Galen thần thánh,” anh viết trong một lá thư, “Tôi đã phân định các tĩnh mạch trên một sơ đồ, nghĩ rằng nhờ đó tôi có thể dễ dàng minh họa những gì Hippocrates coi là *kai isiv*, cho bạn biết về những bất đồng và tranh cãi trong việc mổ xẻ các tĩnh mạch, ngay cả trong số những điều đã được học.”

Nhưng khi bắt đầu dự án này, Vesalius thấy rằng anh không thể dừng lại. “Bản vẽ của tôi về các tĩnh mạch làm hài lòng các giáo sư y học và tất cả các sinh viên đến nỗi khiến họ tha thiết muốn tôi cho ra sơ đồ đường đi của các động mạch và của cả các dây thần kinh... Tôi không thể làm họ thất vọng được.” Cơ thể không ngừng kết nối với nhau: tĩnh mạch chạy song song với dây thần kinh, dây thần kinh được kết nối với tủy sống, tủy sống đi đến não... Giải phẫu học chỉ có thể nắm bắt được khi nghiên cứu trong một tổng thể như vậy và vì thế dự án đã trở nên thật đồ sộ và phức tạp, khiến nó cần phải có nhiều người khác cùng tham gia hoàn thành.

Nhưng dù Vesalius siêng năng mài mê nghiên cứu cơ thể người như thế nào thì anh cũng không thể tìm ra được mật đen theo học thuyết của Galen. Từ *autopsy* (*tử thiết*) bắt nguồn từ tiếng Hy Lạp nghĩa là “tự xem xét”; vì Vesalius đã học cách để tự xem xét, nên anh không còn giới hạn tầm nhìn kỳ bí của Galen cho phù hợp với ý nghĩ của mình. Hệ bạch huyết mang dịch màu xám; các mạch máu

thì đầy máu như từng được dự đoán. Mật vàng có ở trong gan. Nhưng mật đen - theo Galen là nguồn gốc của ung thư và trầm cảm thì không thể tìm thấy ở bất kỳ đâu.

Vasalius bấy giờ thấy bản thân mình đang ở vị trí kỳ lạ. Anh đã bắt đầu trên cơ sở sự uyên bác của Galen; anh đã nghiên cứu, chỉnh sửa và tái bản những cuốn sách của Galen. Nhưng mật đen - vấn đề trọng tâm chói sáng của sinh lý học Galen - thì không thể tìm thấy ở đâu cả. Vesalius đã lãng tránh khám phá của mình. Thật đáng thương là anh đã không ngớt lời khen ngợi Galen. Nhưng lấy chủ nghĩa duy nghiệm làm trọng tâm, Vesalius chỉ vẽ ra những gì anh thấy, để người khác tự đưa ra kết luận riêng. Không có mật đen. Vesalius bắt đầu dự án giải phẫu để cứu học thuyết của Galen nhưng cuối cùng anh lặng lẽ chôn vùi nó.



Năm 1793, Matthew Baillie, một nhà giải phẫu học ở London đã xuất bản một cuốn sách mang tên *Giải phẫu bệnh học một số phần quan trọng nhất của cơ thể con người (The Morbid Anatomy of some of the Most Important Parts of the Human Body)*. Cuốn sách của Baillie, viết cho các bác sĩ ngoại khoa và nhà giải phẫu học, là sự đối ứng với dự án của Vesalius: nếu Vesalius đã sơ đồ hóa giải phẫu “bình thường” thì Baillie sơ đồ hóa cơ thể trong tình trạng bệnh tật, bất thường. Nghiên cứu này chính là nghiên cứu của Vesalius được đọc qua một ống kính đảo ngược. Sự suy đoán kỳ quái về bệnh tật của Galen thậm chí còn đáng bàn cãi hơn ở đây. Mật đen có thể không tồn tại rõ ràng ở mô bình thường nhưng khối u thì ngập tràn chúng. Nhưng không thể tìm thấy thứ gì như vậy cả. Baillie đã mô ung thư phổi (“to như một trái cam”), dạ dày (“hình thù cây nấm”) và tinh hoàn (“vết loét sâu hôi thối”) và đã cung cấp các bản khắc sinh động của các khối u. Tuy nhiên, ông không thể tìm ra mật ở bất cứ đâu - không có ngay cả trong các khối u to bằng trái cam hay trong

khoang sâu nhất của “vết loét sâu hôi thối.” Nếu thể dịch vô hình của Gelen tồn tại thì nó đã tồn tại bên ngoài các khối u, bên ngoài thế giới bệnh học, bên ngoài ranh giới của sự hiểu biết về giải phẫu học, tóm lại, bên ngoài khoa học y khoa. Giống như Vesalius, Baillie đã vẽ giải phẫu và bệnh ung thư theo cách mà ông thật sự nhìn thấy nó. Cuối cùng, hình ảnh các đường dẫn mật sinh động, dịch thể của các khối u, bám chặt vào trong tâm trí của các bác sĩ và bệnh nhân trong nhiều thế kỷ đã biến mất.

TỎ CHÚT THƯƠNG CẢM

Trong điều trị ung thư, chúng ta nên nhớ là, đừng nên hi vọng quá nhiều vào các biện pháp điều trị nội khoa, nghĩa là chỉ nên tin vào việc lấy đi toàn bộ các phần bị ảnh hưởng.

Từ điển phẫu thuật thực hành, năm 1836

Cuốn *Giải phẫu bệnh học* của Matthew Baillie đã đặt nền tảng tri thức cho việc phẫu thuật cắt bỏ khối u. Nếu mật đen không tồn tại như Baillie đã phát hiện thì việc cắt bỏ ung thư bằng phẫu thuật có thể giúp cơ thể thoát khỏi bệnh thật sự. Nhưng phẫu thuật, ở khía cạnh thực hành, vẫn chưa sẵn sàng cho các thủ thuật như vậy. Vào thập niên 1760, một bác sĩ ngoại khoa người Scotland, John Hunter, cậu của Baillie, đã bắt đầu cắt bỏ các khối u của bệnh nhân trong một bệnh viện ở London trong yên lặng bất chấp lời dạy của Galen. Nhưng những nghiên cứu kỹ lưỡng của Hunter - ban đầu thực hiện trên động vật và xác chết được cất giữ một cách bí mật trong nhà - đã bị mắc kẹt tại một nút thắt cổ chai rất quan trọng. Ông có thể tiếp cận các khối u nhanh chóng và nếu chúng “di động được” (ông gọi là các ung thư bề mặt) thì ông kéo chúng ra ngoài mà không làm rối loạn các cấu trúc mô mềm yếu nằm bên dưới. “Nếu khối u di động được và một bộ phận cũng như vậy,” Hunter viết, “chúng cũng có thể được cắt bỏ một cách an toàn. Nhưng đòi hỏi phải rất thận trọng để xem liệu có thể tiếp cận một cách phù hợp với bất kỳ khối u nào không vì chúng ta dễ bị đánh lừa.

Tuyên bố cuối cùng rất quan trọng. Mặc dù với cách sơ sài, Hunter đã bắt đầu phân loại khối u thành “các giai đoạn.” Các khối u *di động* thường là ung thư giai đoạn sớm, tại chỗ. Các khối u *không di động* là ung thư tiến triển, xâm lấn và thậm chí là di căn. Hunter

đã kết luận là với ung thư di động thì phẫu thuật cắt bỏ mới có giá trị. Đối với các dạng ung thư tiến triển, ông khuyên nên áp dụng phương thức điều trị chính đáng đến rùng mình như của Imhotep: “tổ chút thương cảm.”¹⁰

Hunter là một nhà giải phẫu học hoàn hảo, nhưng tâm trí phẫu thuật của ông vượt xa bàn tay của ông. Một người thiếu thận trọng và bồng chồn với năng lượng gần như vô hạn, người ngủ chỉ có bốn giờ mỗi đêm, Hunter đã thực hành các kỹ năng phẫu thuật của mình không ngừng nghỉ trên xác chết từ mọi góc ngách trong thế giới động vật - trên khỉ, cá mập, hải mã, chim trĩ, gấu và vịt. Nhưng với người sống thì ông thấy mình ở trạng thái bế tắc. Ngay cả khi ông làm việc với tốc độ chóng mặt, đánh thuốc mê bệnh nhân của mình với rượu và thuốc phiện đến gần bất tỉnh, thì bước nhảy vọt từ xác chết lạnh tanh, không có máu sang người sống vẫn mang đầy nguy hiểm. Như thể cơn đau trong khi phẫu thuật chưa đủ tệ hại, các mối đe dọa từ nhiễm trùng sau phẫu thuật cũng dần hiện ra. Những ai còn sống sót sau thử thách khủng khiếp trên bàn phẫu thuật thì cũng thường chết sớm một cách đáng thương trên chính chiếc giường của họ ngay sau đó.



Trong khoảng ngắn giữa năm 1846 và năm 1867, hai khám phá đã cuốn phăng hai vấn đề ám ảnh trong phẫu thuật, cho phép các bác sĩ ngoại khoa ung thư xem lại các kỹ thuật táo bạo mà Hunter đã cố gắng hoàn thiện tại London.

Khám phá đầu tiên là gây mê, đã được minh họa công khai vào năm 1846 tại một giảng đường phẫu thuật khép kín ở Bệnh viện Đa khoa Massachusetts, chưa đầy mười dặm là phòng thí nghiệm dưới hầm của Sidney Farber một thế kỷ sau đó. Khoảng 10 giờ sáng ngày 16 tháng 10, một nhóm các bác sĩ tập trung tại một căn phòng

giống như hàm mổ tại trung tâm bệnh viện. Nha sĩ Boston, William Morton, đã tiết lộ một bình bay hơi nhỏ bằng thủy tinh chứa khoảng một lít ê-te được gắn với một ống hít. Ông mở vòi và yêu cầu bệnh nhân, Edward Abbott, một thợ in, hít vài hơi. Khi Abbott chìm vào trong giấc ngủ sâu, một bác sĩ ngoại khoa bước vào trung tâm của giảng đường và với một vài thao tác nhanh gọn, khéo léo đã rạch một đường nhỏ ở cổ Abbott và đóng lại mạch máu dị hình, sưng (được cho là “khối u” kết hợp giữa mô sưng lành tính và ác tính) bằng một mũi khâu nhanh gọn. Khi Abbott thức dậy một vài phút sau đó, ông nói, “Tôi không thấy đau bất cứ lúc nào cả dù biết rằng đang được phẫu thuật.”

Gây mê - làm biến mất cơn đau do phẫu thuật - cho phép bác sĩ ngoại khoa thực hiện các thao tác kéo dài, thường mất đến vài giờ. Nhưng vẫn còn rào cản là nhiễm trùng sau mổ. Cho đến giữa thế kỷ 19, những ca nhiễm trùng như vậy thường gặp và gây tử vong nhưng nguyên nhân của chúng vẫn là một bí ẩn. “Nó chứa đựng một nguyên tắc tinh tế [trong vết thương],” một bác sĩ ngoại khoa kết luận vào năm 1819, “mà chưa thể thấy được.”

Năm 1865, một bác sĩ ngoại khoa người Scotland tên là Joseph Lister đưa ra một giả thuyết không bình thường là làm thế nào để vô hiệu hóa “nguyên tắc tinh tế” ẩn trong các vết thương một cách khó hiểu. Lister bắt đầu với một quan sát lâm sàng cổ xưa: vết thương để hở tiếp xúc với không khí sẽ nhanh chóng hoại tử, trong khi đó những vết thương kín thường sạch sẽ và không nhiễm trùng. Ở khu vực hậu phẫu bệnh xá Glasgow, Lister đã một lần nữa lại nhìn thấy một bờ viền đỏ viêm tấy bắt đầu lan rộng ra từ vết thương và sau đó da dường như bị thổi rửa từ trong ra ngoài, thường theo sau là sốt, chảy mủ và một cái chết nhanh chóng (thật sự là “mưng mủ”).

Lister đã nghĩ về một thí nghiệm dường như không liên quan. Tại Paris, Louis Pasteur, nhà hóa học lớn của Pháp, đã chỉ ra rằng nước luộc thịt tiếp xúc với không khí sẽ sớm bị đục và bắt đầu lên men, trong khi nước luộc thịt đóng kín trong một bình chân không tiệt

trùng vẫn còn trong. Dựa trên những quan sát này, Pasteur đã đưa ra một tuyên bố táo bạo: độ đục được gây ra bởi sự phát triển của vi sinh vật vô hình - vi khuẩn - do rơi từ không khí vào nước luộc thịt. Lister phát triển thêm lý luận của Pasteur. Một vết thương hở - một hỗn hợp gồm máu cục và da thịt bị lột trần là một biến thể nước luộc thịt của Pasteur ở con người, một đĩa petri (đĩa thạch nuôi cấy) tự nhiên cho sự tăng trưởng của vi khuẩn. Có thể nào các loại vi khuẩn đã rơi vào nước luộc thịt của Pasteur ở Pháp cũng rơi từ không khí vào vết thương của các bệnh nhân của Lister ở Scotland?

Lister sau đó thực hiện một bước nhảy đầy cảm hứng khác. Nếu nhiễm trùng sau phẫu thuật được gây ra bởi vi khuẩn thì có lẽ quá trình kháng khuẩn hoặc hóa chất có thể hạn chế được sự nhiễm trùng này. Nó “đã xảy ra với tôi,” ông viết trong ghi chú lâm sàng của mình, “sự phân hủy ở phần bị thương có thể tránh được mà không cần loại bỏ không khí, bằng cách bôi một số vật liệu có khả năng tiêu diệt sự sống của các phần tử trôi nổi.”

Tại thị trấn Carlisle lân cận, Lister đã quan sát thấy việc tiêu hủy chất thải bằng một chất lỏng có mùi thơm, giá rẻ chứa acid carbolic. Lister bắt đầu dùng acid carbolic cho vết thương sau phẫu thuật. (Việc dùng chất tẩy rửa cho các bệnh nhân dường như không khiến ông thấy bất thường chút nào).

Tháng 8 năm 1867, một cậu bé mười ba tuổi, người bị thương nghiêm trọng ở cánh tay khi vận hành máy tại một hội chợ ở Glasgow được nhập viện vào bệnh xá của Lister. Vết thương của cậu bé hở và dính đầy bụi bẩn, điều kiện cho hoại tử xảy ra. Nhưng thay vì đoạn cụt cánh tay, Lister đã thử dùng sáp acid carbolic với hi vọng giữ được cánh tay còn sống và không bị nhiễm trùng. Vết thương bấp bênh trên bờ vực bị nhiễm trùng nghiêm trọng, có nguy cơ hoại tử. Nhưng Lister vẫn kiên định, tăng cường bôi acid carbolic. Sau một vài tuần, toàn bộ nỗ lực dường như vô vọng. Nhưng sau đó, giống như ngọn lửa chạy đến cuối của sợi dây thừng, vết

thương bắt đầu khô lại. Một tháng sau đó, khi thuốc đắp được gỡ bỏ, lớp da bên dưới đã lành hoàn toàn.

Chỉ mất một thời gian ngắn để sáng kiến của Lister tham gia vào các bước tiến trong phẫu thuật ung thư. Năm 1869, Lister đã loại bỏ một khối u vú cho chị của ông, Isabella Pim, sử dụng bàn ăn làm bàn phẫu thuật, ê-te cho gây mê và acid carbolic để khử trùng. Cô chị đã sống sót mà không bị nhiễm trùng (mặc dù cuối cùng vẫn chết vì di căn gan ba năm sau đó). Một vài tháng sau, Lister thực hiện phẫu thuật đoạn chi trên một bệnh nhân ung thư khác, có lẽ là một ca sarcoma đùi. Đến giữa năm 1870, Lister đã thường xuyên phẫu thuật trên bệnh ung thư vú và đã phẫu thuật cả các hạch bạch huyết bị ảnh hưởng bởi ung thư nằm dưới vú.



Sát trùng và gây mê là hai đột phá công nghệ làm cho phẫu thuật thoát khỏi cái kén kìm hãm thời trung cổ. Được trang bị ê-te và xà phòng carbolic, một thế hệ mới các bác sĩ ngoại khoa tiến tới các thủ thuật giải phẫu phức tạp đầy nguy hiểm mà Hunter và các đồng nghiệp của ông từng thực hiện trên các tử thi. Một thế kỷ rục rờ của phẫu thuật ung thư xuất hiện; trong giai đoạn 1850-1950, các bác sĩ ngoại khoa đã tấn công ung thư một cách táo bạo bằng cách mở cơ thể và cắt bỏ các khối u.

Biểu tượng của thời đại này là bác sĩ ngoại khoa đa tài Theodor Billroth đến từ Vienna. Sinh năm 1821, Billroth học âm nhạc và phẫu thuật với niềm hăng hái gần như nhau. (Các nghề này ông vẫn làm cùng lúc. Cả hai đầy kỹ năng đôi bàn tay đến mức giới hạn; cả hai đều trưởng thành với việc thực hành và thời gian; cả hai phụ thuộc vào sự tiếp xúc, chính xác và động tác đối của ngón cái). Trong năm 1867, là giáo sư tại Berlin, Billroth phát triển một nghiên cứu hệ thống các phương pháp để mở ổ bụng ở người nhằm cắt bỏ các

khối u ác tính. Cho đến thời điểm của Billroth, tỉ lệ tử vong sau phẫu thuật ổ bụng thật đáng sợ. Cách tiếp cận của Billroth đối với vấn đề này tỉ mỉ và nghiêm túc: trong gần một thập niên, ông đã thực hiện từ phẫu thuật này đến phẫu thuật khác, đơn giản là mở và đóng bụng của động vật và tử thi người, xác định các đường đi rõ ràng và an toàn để vào bên trong. Vào đầu thập niên 1880, ông đã thiết lập được các đường đi: “Tiến trình cho đến nay đã được chứng minh đầy đủ là có thể phẫu thuật được,” ông viết. “Mối quan tâm tiếp theo của chúng tôi và chủ đề những nghiên cứu tiếp theo của chúng tôi là phải xác định các chỉ định và phát triển các kỹ thuật để phù hợp với mọi trường hợp. Tôi hi vọng chúng tôi đã tiến được một bước về phía trước nhằm giúp cho những người kém may mắn cho đến nay vẫn được coi là vô phương cứu chữa.”

Tại Allgemeines Krankenhaus, bệnh viện giảng dạy ở Vienna, nơi ông được bổ nhiệm làm giáo sư, Billroth và các học trò của mình bảy giờ bắt đầu làm chủ và sử dụng một loạt các kỹ thuật để cắt bỏ khối u từ dạ dày, đại tràng, buồng trứng và thực quản với hi vọng chữa khỏi bệnh ung thư. Sự chuyển đổi từ việc thăm dò khám phá sang chữa bệnh đã tạo ra một thách thức không lường trước được. Nhiệm vụ của một bác sĩ ngoại khoa ung thư là loại bỏ các mô ác tính trong khi để lại các mô bình thường và các cơ quan còn nguyên vẹn. Nhưng Billroth sớm phát hiện ra rằng nhiệm vụ này đòi hỏi một tinh thần sáng tạo gần như thần thánh.

Kể từ thời điểm của Vesalius, ngành phẫu thuật đắm mình trong nghiên cứu giải phẫu tự nhiên. Nhưng bệnh ung thư thường bất tuân và làm méo mó các ranh giới giải phẫu tự nhiên đến nỗi cần khám phá ra những ranh giới trái tự nhiên để ngăn chặn ung thư lan tràn. Chẳng hạn để cắt bỏ ung thư ở đoạn cuối dạ dày, Billroth đã phải nối đoạn còn lại sau phẫu thuật vào phần ruột non kế cận. Để cắt bỏ toàn bộ nửa dưới dạ dày, ông đã phải đính kèm phần còn lại vào đoạn hỗng tràng xa. Giữa thập niên 1890, Billroth đã phẫu thuật trên bốn mươi một bệnh nhân ung thư dạ dày bằng cách áp dụng

việc tái cấu trúc giải phẫu mới. Mười chín bệnh nhân đã sống sót sau phẫu thuật.

Những thủ thuật này đại diện cho những tiến bộ quan trọng trong điều trị ung thư. Vào đầu thế kỷ 20, nhiều bệnh ung thư giới hạn tại chỗ (tức là những khối u nguyên phát chưa có tổn thương di căn) có thể được cắt bỏ bằng phẫu thuật. Chúng bao gồm ung thư tử cung và buồng trứng, ung thư vú và tuyến tiền liệt, ung thư đại tràng và ung thư phổi. Nếu những khối u này được cắt bỏ trước khi di căn đến các cơ quan khác thì việc phẫu thuật chữa khỏi được một số bệnh nhân đáng kể. Phẫu thuật vẫn là cách chính trong điều trị các khối u tại chỗ.

Tuy có những tiến bộ đáng kể nhưng một số bệnh ung thư - thậm chí là ung thư cục bộ - vẫn tái phát sau phẫu thuật, cần phải tái phẫu thuật lần thứ hai, thứ ba. Bác sĩ ngoại khoa quay trở lại bàn mổ và cắt tới cắt lui, giống như trò mèo vờn chuột, kiểu như ung thư được dần khai quật ra khỏi cơ thể con người từng mảnh từng mảnh một.

Nhưng nếu toàn bộ ung thư có thể bị bứng tận gốc ở giai đoạn sớm nhất bằng cách phẫu thuật một cách dứt khoát nhất có thể thì sao? Nếu ung thư không thể chữa được bằng phẫu thuật tại chỗ thông thường thì có thể được chữa khỏi bằng phẫu thuật tận gốc, đào hết gốc rễ không để lại bất kỳ dấu vết nào hay không? Trong một thời đại bị quyến rũ bởi những tiềm năng và sáng tạo của bác sĩ ngoại khoa, ý tưởng về một con dao của bác sĩ ngoại khoa bứng gốc rễ ung thư được thấm đẫm lời hứa và sự kỳ vọng. Nó sẽ đáp lên trên vùng đất ung thư vốn mong manh dễ vỡ hết như việc ném pháo vào thùng thuốc súng.

10. Hunter đã sử dụng thuật ngữ này để mô tả ung thư di căn - làn tràn ra xa - và để tranh luận rằng việc điều trị là vô dụng.

Ý TƯỞNG TRIỆT ĐỀ

Giáo sư cho một cơ hội

Để giải thích một điều sâu xa

Tới gần và vui lòng chỉ dẫn tôi

“Đoạn nhũ.”

“Xin lỗi,” tôi đau buồn nói

“Nhưng tôi đã quên ca mổ này.”

Rodolfo Figueroa, trong *Thơ bác sĩ*

Câu chuyện kết thúc: cô ta mặc quần áo, bước nhẹ nhàng và lịch sự xuống bàn, nhìn James; sau đó, chuyển sang bác sĩ ngoại khoa và các học trò, cô ta khẽ cúi chào - và với giọng trầm, rõ ràng, cầu xin sự tha thứ của họ nếu cô ta lỡ cư xử xấu. Các sinh viên - tất cả chúng tôi, khóc như những đứa trẻ; bác sĩ ngoại khoa che cô ta lại.

John Brown

Mô tả phẫu thuật đoạn nhũ thế kỷ 19

William Stewart Halsted, cái tên không thể tách rời khái niệm phẫu thuật “tận gốc,” đã không đòi hỏi một điều như thế. Thay vào đó, nó được trao cho ông mà hầu như không theo yêu cầu nào, như một con dao được trao trong yên lặng vào cánh tay đang dang ra của bác sĩ ngoại khoa. Halsted không phát minh ra phẫu thuật tận gốc. Ông kế thừa ý tưởng từ người tiền nhiệm của mình và làm cho nó hoàn thiện cực độ và hợp lý - để nó gắn liền với tên tuổi mình.

Halsted sinh năm 1852, con trai của một người buôn quần áo khá giả ở New York. Ông hoàn thành trung học tại Học viện Phillips ở Andover và vào học tại Đại học Yale, nơi kỹ năng thao tác, chứ không phải là thành tích học thuật, đã thu hút sự chú ý của các giáo viên và cố vấn. Ông lang thang vào thế giới của phẫu thuật một cách tình cờ, theo học trường y không phải vì ông muốn trở thành một

bác sĩ ngoại khoa mà vì ông không thể tưởng tượng ra mình có thể là một thương nhân như cha ông. Năm 1874, Halsted trúng tuyển vào Đại học Bác sĩ và Phẫu thuật viên tại Columbia. Ông đã ngay lập tức bị cuốn hút bởi giải phẫu. Sự say mê này, giống như nhiều sở thích khác của ông ở những năm sau đó - những chú chó thuần chủng, ngựa, khăn bàn nghi thức, áo sơ mi vải lanh, giày da Paris và các đường khâu phẫu thuật hoàn hảo - nhanh chóng trở thành một nhiệm vụ ám ảnh. Ông ngấu nghiến những cuốn sách giáo khoa giải phẫu và khi những cuốn sách đã bạc màu thì ông chuyển sang các bệnh nhân thật sự với sự say mê chẳng kém.

Giữa thập niên 1870, Halsted đã vượt qua kỳ thi tuyển sinh để trở thành bác sĩ nội trú ngoại khoa tại Bellevue, một bệnh viện của thành phố New York với đầy bệnh nhân phẫu thuật. Ông phân chia thời gian của mình cho trường y khoa và bệnh viện phẫu thuật, di chuyển nhiều dặm khắp New York giữa Bellevue và Columbia. Dễ hiểu là thời điểm hoàn thành việc học tại trường y khoa, ông đã bị suy nhược thần kinh. Ông lấy lại sức bằng vài tuần trên đảo Block, sau đó phải bỏ hết suy nhược và tiếp tục công việc nghiên cứu của mình với đầy năng lượng và sinh lực. Tính cách này - liều lĩnh, sự nỗ lực như một vị thần cho đến khi thể chất không thể chịu nổi nữa, thường theo sau là sự sụp đổ gần như hoàn toàn - đã trở thành một đặc trưng trong cách tiếp cận của Halsted với gần như mọi thử thách. Nó để lại một nét riêng biệt trên phương pháp tiếp cận của ông với phẫu thuật, giáo dục phẫu thuật - và ung thư.

Halsted vào ngành phẫu thuật tại thời điểm chuyển tiếp trong lịch sử ngành này. Trích máu, giác hơi, thanh lọc và tẩy rửa là những thủ thuật thông thường. Một phụ nữ bị co giật và sốt do nhiễm trùng sau phẫu thuật được điều trị với những nỗ lực thậm chí còn man rợ hơn cả lúc phẫu thuật: “Tôi đã mở một lỗ lớn ở mỗi cánh tay,” bác sĩ ngoại khoa của cô ấy đã viết với sự hăng hái tự đắc trong thập niên 1850, “cắt cả hai động mạch thái dương và để máu của cô ta chảy tự do ngay lúc đó, cho máu chảy đến khi cơn co giật chấm dứt.” Một

bác sĩ khác, điều trị ung thư phổi, đã viết, “chảy máu nhỏ giúp ích tạm thời, mặc dù, tất nhiên, không thể lặp đi lặp lại.” Tại Bellevue, các “bác sĩ nội trú” chạy ngang qua các hành lang với “thùng mủ,” mủ chảy ra từ cơ thể của bệnh nhân lênh láng. Chỉ khâu phẫu thuật được làm từ ruột mèo, làm sặc bén với nước bọt, và vết thương để hở thông với không khí bên ngoài. Bác sĩ ngoại khoa đi xung quanh với dao mổ được treo lủng lẳng trong túi. Nếu một dụng cụ rơi trên sàn đầy máu bẩn, nó được phủi bụi và bỏ lại túi - hoặc đưa vào cơ thể của bệnh nhân trên bàn mổ.

Tháng 10 năm 1877, để lại đằng sau thế giới y khoa khủng khiếp của thanh lọc, trích máu, thùng mủ và các lang băm, Halsted đã đến châu Âu viếng thăm các bệnh viện của London, Paris, Berlin, Vienna hay Leipzig, nơi các bác sĩ ngoại khoa trẻ người Mỹ thường được gửi đến học những kỹ thuật phẫu thuật tinh tế của châu Âu. Thời điểm thật tình cờ: Halsted đến châu Âu khi phẫu thuật ung thư chỉ mới nổi lên từ sơ khai. Trong các phòng diễn thuyết về phẫu thuật đầy hoa mỹ của Bệnh viện Allgemeines Krankenhaus ở Vienna, Theodor Billroth đang dạy học trò của mình các kỹ thuật mới để cắt dạ dày (phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn ung thư, Billroth đã nói với học trò của mình, chỉ đơn thuần là một “bước đi táo bạo”). Tại Halle, cách Vienna vài trăm dặm, bác sĩ ngoại khoa người Đức Richard von Volkmann đang thực hiện một kỹ thuật để phẫu thuật ung thư vú. Halsted đã gặp những người khổng lồ của phẫu thuật châu Âu: Hans Chiari, người đã phân chia tỉ mỉ giải phẫu học của gan; Anton Wolfer, người đã nghiên cứu với Billroth và đang học cách cắt tuyến giáp.

Đối với Halsted, hành trình như cơn lốc này qua Berlin, Halle, Zurich, London và Vienna là một phép khai trí. Khi ông trở về để thực hành tại New York vào đầu thập niên 1880, tâm trí ông quay cuồng với những ý tưởng đã gặp trong chuyến đi của mình: thuốc xit carbolic của Lister, nỗ lực phẫu thuật ung thư của Volkmann và các ca phẫu thuật ổ bụng kỳ diệu của Billroth. Tràn đầy sinh lực và cảm

hứng, Halsted thu mình vào công việc, phẫu thuật trên các bệnh nhân tại bệnh viện Roosevelt, tại trường đại học bác sĩ và phẫu thuật tại Columbia, tại Bellevue và tại bệnh viện Chambers. Dũng cảm, sáng tạo và táo bạo, sự tự tin của ông trong công việc bùng nổ. Năm 1882, ông đã cắt bỏ được một túi mật bị nhiễm trùng cho mẹ mình ngay trên bàn ăn, lần đầu tiên một trong những ca phẫu thuật kiểu này được thực hiện thành công ở Mỹ. Được em gái gọi khẩn cấp khi bị chảy máu rất nhiều sau sinh, ông đã rút máu của mình và truyền cho em gái. (Ông không có kiến thức về các nhóm máu; nhưng may mắn thay máu của Halsted và em gái ông phù hợp với nhau).



Năm 1884, thời kỳ đầu sự nghiệp ở New York, Halsted đọc một bài báo mô tả việc sử dụng loại thuốc gây mê phẫu thuật mới gọi là cocaine. Tại Halle, trong bệnh viện Volkmann, ông đã xem bác sĩ ngoại khoa người Đức thực hiện phẫu thuật bằng việc sử dụng thuốc này; giá rẻ, dễ tiếp cận, dễ sử dụng và dễ chỉnh liều - gọi nôm na là thức ăn nhanh của gây mê phẫu thuật. Tính tò mò thực nghiệm đẩy lên, Halsted đã bắt đầu bằng việc tự tiêm vào cơ thể mình loại thuốc này, thử nghiệm nó trước khi sử dụng để gây tê bệnh nhân cho các ca phẫu thuật đầy tham vọng của mình. Ông thấy rằng nó tốt hơn nhiều so với thuốc tê tạm thời: nó làm cho ông thêm tràn đầy sinh lực; nó hiệp đồng với năng lượng hưng phấn sẵn có của ông. Tâm trí của ông đã trở thành, như một nhà quan sát nói, “rõ ràng và rõ ràng hơn, không có cảm giác mệt mỏi và không cần ngủ.” Dường như ông đã chinh phục tất cả những khiếm khuyết chết người của mình: nhu cầu phải ngủ, sự mệt mỏi và chủ nghĩa hư vô. Cá tính bất ổn của ông đã gặp được sự phù hợp được lý hoàn hảo.

Trong năm năm tiếp theo, Halsted duy trì sự nghiệp đáng kinh ngạc là một bác sĩ ngoại khoa trẻ ở New York mặc dù ngày càng

nghiện cocaine. Ông đã cố kiểm soát cơn nghiện bằng việc kiềm chế và kỷ luật theo tinh thần của một anh hùng. (Vào ban đêm, ông để một lọ kín cocaine bên cạnh giường ngủ của mình, để thử thách chính mình bằng việc liên tục để thuốc trong tầm tay). Nhưng cơn nghiện vẫn thường xuyên và dữ dội, ông không thể hoàn toàn vượt qua được thói quen của mình. Ông tự nguyện nhập viện điều dưỡng Butler ở Providence, nơi ông được điều trị với morphin để kiểm soát thói quen nghiện cocaine của mình - về bản chất là chuyển đổi từ nghiện thứ này sang nghiện thứ khác. Năm 1889, vẫn qua lại giữa nghiện hai thứ thuốc (nhưng vẫn còn hữu ích đến ngạc nhiên trong bệnh viện phẫu thuật của mình ở New York), ông được thuê đến Bệnh viện Johns Hopkins vừa mới xây bởi bác sĩ nổi tiếng William Welch - một phần là để bắt đầu một khoa phẫu thuật mới và một phần để kéo ông ra khỏi thế giới bị cô lập, làm việc quá sức và nghiện ma túy ở New York.

Hopkins có ý tốt nhằm thay đổi Halsted, và đã làm được. Sống đời sống tập thể và sự gần gũi thân mật chen vào cuộc sống cũ, ông đã thoát khỏi đế chế cá nhân và bó buộc của mình, nơi mọi thứ được kiểm soát, làm sạch sẽ và hoàn hảo. Ông phát triển một chương trình đào tạo đầy cảm hứng cho các bác sĩ nội trú ngoại khoa trẻ bằng việc muốn xây dựng chúng theo hình ảnh của riêng mình - một siêu nhân bắt đầu vào một nghề siêu nhân, ông đề cao tinh thần của một anh hùng, dám hi sinh, siêng năng và không biết mệt mỏi. (“Nó bị phản đối vì cho rằng học nghề này là quá dài khiến cho các bác sĩ ngoại khoa trẻ cảm thấy chán nản,” ông viết năm 1904, nhưng “những vị trí này không dành cho những người sớm chán nản trong việc nghiên cứu nghề nghiệp của mình.”) Ông kết hôn với Caroline Hampton, trước đây là y tá chính của ông, và sống trong lâu đài ba tầng trên đỉnh một ngọn đồi (“lạnh như đá và khó sống nổi,” như một học trò của ông từng mô tả), mỗi người ở một tầng riêng biệt. Không có con, quan hệ xã hội khó khăn, trọng nghi thức và nổi tiếng là ầm dật, vợ chồng Halsted nuôi ngựa lai và chó

săn lùn thuần chủng. Halsted vẫn nghiện nặng morphine, nhưng ông dùng thuốc với liều trong giới hạn kiểm soát và theo một lịch trình nghiêm ngặt thậm chí không học trò thân cận nào nghi ngờ điều đó. Cặp đôi siêng năng đã trốn tránh xã hội Baltimore. Khi nhiều du khách đến biệt thự trên đồi không báo trước, người hầu thông báo cho họ rằng vợ chồng Halsted không có ở nhà.

Thế giới quanh ông đã bị xóa và im lặng bởi thói quen và nhịp điệu này, Halsted bấy giờ tấn công ung thư vú với năng lượng không ngừng nghỉ. Tại phòng khám của Volkmann ở Halle, Halsted đã chứng kiến vị bác sĩ ngoại khoa người Đức thực hiện các ca phẫu thuật ngày càng tỉ mỉ và táo bạo để cắt bỏ các khối u vú. Nhưng Volkmann, Halsted biết, đã đắm đầu vào bức tường. Mặc dù đã phẫu thuật rộng và tỉ mỉ nhưng ung thư vú cuối cùng cũng tái phát sau nhiều tháng hoặc nhiều năm sau phẫu thuật.

Điều gì làm khối u tái phát? Tại bệnh viện St. Luke ở London trong thập niên 1860, bác sĩ ngoại khoa người Anh Charles Moore cũng đã chú ý tới những trường hợp tái phát tại chỗ đầy tranh cãi. Thất vọng bởi sự thất bại lặp đi lặp lại, Moore đã bắt đầu ghi lại giải phẫu học của các ca tái phát, gồm kích cỡ của khối u ban đầu, bờ rõ ràng của phẫu thuật và vị trí nơi ung thư tái phát bằng cách vẽ những dấu chấm nhỏ màu đen trên một sơ đồ tuyến vú - tạo ra một tấm bia lịch sử về tái phát ung thư. Và ngạc nhiên thay, từng chấm từng chấm, một mô hình đã hiện lên. Tái phát tập trung một cách chính xác quanh bờ phẫu thuật ban đầu, và nếu như chỉ một chút ít tàn dư của ung thư còn sót lại sau phẫu thuật hoàn toàn thì nó sẽ quay trở lại. “Ung thư vú yêu cầu phải nhổ rễ tận gốc một cách cẩn thận toàn bộ cơ quan,” Moore kết luận. “Sự tái phát cục bộ của ung thư sau phẫu thuật là do sự tăng trưởng liên tục của các mảnh khối u nguyên phát.”

Giả thuyết của Moore có một hệ lụy rõ ràng. Nếu ung thư vú tái phát do phẫu thuật ban đầu không đủ vậy thì nên cắt bỏ nhiều mô vú hơn ở lần phẫu thuật đầu tiên. Bởi vì bờ phẫu thuật là vấn đề vậy tại

sao không mở rộng bờ? Moore cho rằng các bác sĩ ngoại khoa nỗ lực cứu những phụ nữ này khỏi một ca phẫu thuật xấu xí (và thường đe dọa mạng sống) đang thực hiện “lòng tốt sai lầm” - cho phép ung thư đánh bại con dao mổ của bác sĩ ngoại khoa. Ở Đức, Halsted đã thấy Volkmann loại bỏ không chỉ vú mà còn một cơ mỏng, trải rộng dưới vú gọi là cơ ngực bé, với hi vọng làm sạch những mảng nhỏ ung thư sót lại.

Halsted đi theo dòng lý luận này cho bước tiếp theo. Volkmann có lẽ đã đâm đầu vào bức tường; Halsted sẽ đào đường xuyên qua nó. Thay vì tước đi cơ ngực bé có ít tác dụng, Halsted quyết định đào thậm chí sâu hơn vào trong khoang ngực, cắt qua cơ ngực lớn, khối cơ to lồi lên chịu trách nhiệm cho việc di chuyển vai và tay. Halsted đã không cô độc trong sự đổi mới này: Willy Meyer, bác sĩ ngoại khoa tại New York, thực hiện thủ thuật tương tự một cách độc lập trong thập niên 1890. Halsted gọi thủ thuật này là “đoạn nhũ tận gốc,” sử dụng từ *radical* trong tiếng Latin nghĩa là “gốc rễ”; ông đã nhổ ung thư khỏi cái gốc của nó.

Nhưng Halsted, rõ ràng là coi khinh “lòng tốt sai lầm,” đã không dừng việc phẫu thuật tại cơ ngực lớn. Khi ung thư vẫn tái phát mặc dù đã đoạn nhũ tận gốc, ông bắt đầu cắt thậm chí tiến xa hơn vào ngực. Năm 1898, thủ thuật đoạn nhũ của Halsted đã thực hiện điều mà ông gọi là “thậm chí tận gốc hơn.” Bấy giờ, ông bắt đầu cắt qua xương đòn, tiếp cận tới một nhóm nhỏ các hạch bạch huyết nằm ngay bên dưới. “Chúng tôi làm sạch hoặc loại bỏ hồ trên đòn với rất ít ngoại lệ,” ông đã công bố tại một hội nghị phẫu thuật, củng cố khái niệm cho rằng phẫu thuật vú bảo tồn, không tận gốc bằng cách nào đó là sự “ô uế.”

Tại Bệnh viện Johns Hopkins, các học trò siêng năng của Halsted bấy giờ đua nhau đạt được sự thành thực với con dao mổ. Joseph Bloodgood, một trong các bác sĩ nội trú ngoại khoa đầu tiên của Halsted đã bắt đầu cắt xa hơn vào cổ để lấy đi một chuỗi các tuyến nằm trên xương đòn. Harvey Cushing, một ngôi sao khác, thậm chí

“làm sạch trung thất trước,” các hạch bạch huyết sâu bị chôn vùi bên trong ngực. “Có khả năng” Halsted ghi lại, “trong tương lai gần chúng tôi sẽ loại bỏ một số thứ trong trung thất ngay trong lần phẫu thuật ban đầu.” Cuộc chạy đua marathon khủng khiếp đang diễn ra. Halsted và các đệ tử của mình sẽ cắt bỏ toàn bộ những gì bất thường trong cơ thể thay vì phải đối mặt với ung thư tái phát. Ở châu Âu, một bác sĩ ngoại khoa đã cắt bỏ ba xương sườn và các bộ phận khác của lồng ngực và cắt cụt một vai và xương đòn ở một phụ nữ bị ung thư vú.

Halsted thừa nhận “hình phạt thể chất” trong phẫu thuật của mình; việc đoạn nhũ tàn bạo làm xấu đi vĩnh viễn cơ thể của bệnh nhân. Với cơ ngực lớn bị cắt bỏ, vai sẽ bị sụp vào bên trong làm co rút vai vĩnh viễn, khiến cho bệnh nhân không thể di chuyển cánh tay về phía trước hoặc sang ngang. Việc loại bỏ các hạch bạch huyết dưới nách làm gián đoạn dòng chảy của bạch huyết, làm cho cánh tay bị sưng lên do dịch tích lũy như chân của một con voi, một tình trạng mà ông gọi một cách sinh động là “chân voi do phẫu thuật.” Việc phục hồi sức khỏe sau phẫu thuật thường mất nhiều tháng, thậm chí nhiều năm. Dù vậy, Halsted vẫn chấp nhận mọi hậu quả như thể chúng là những vết thương không thể tránh khỏi của một trận chiến trong cuộc chiến toàn diện. “Bệnh nhân là một phụ nữ trẻ mà tôi miễn cưỡng khiến cho cô ấy trở nên xấu xí,” ông đã viết với mối quan tâm chân thật, mô tả một ca phẫu thuật rộng theo mọi hướng vào cổ bệnh nhân mà ông đã thực hiện trong thập niên 1890. Một thứ gì đó yếu mềm, như tình cha con, xuất hiện trong các ghi chú phẫu thuật của ông, với những kết quả nguệch ngoạc cùng hồi tưởng cá nhân. “Sử dụng tốt cánh tay. Đón gối được... không bị sưng,” ông viết vào cuối một trường hợp. “Đã kết hôn, bốn con,” ông viết vội bên lề khác.



Nhưng thủ thuật đoạn nhũ mà Halsted đã thực hiện có cứu sống được nhiều bệnh nhân không? Liệu phẫu thuật tận gốc có chữa, khỏi bệnh ung thư? Người phụ nữ trẻ mà ông rất “miễn cưỡng làm cho xấu xí” có được lợi ích từ ca phẫu thuật ấy hay không?

Trước khi trả lời những câu hỏi đó, cần hiểu hoàn cảnh mà đoạn nhũ tận gốc phát triển mạnh mẽ. Trong thập niên 1870, khi Halsted đến châu Âu để học hỏi từ các bậc thầy vĩ đại, phẫu thuật là một ngành học mới mẻ đang nổi lên. Đến năm 1898, nó đã trở thành một nghề bùng nổ với sự tự tin, một môn thực hành gây ấn tượng với các khả năng kỹ thuật khiến cho các bác sĩ ngoại khoa tài ba không ngại ngần tưởng mình là nghệ sĩ biểu diễn. Phòng mổ được gọi là rạp hát phẫu thuật, và phẫu thuật là màn trình diễn phức tạp thường được dõi theo bởi các khán giả quan sát trong trạng thái căng thẳng, yên lặng từ trên lỗ tròn đỉnh vòm sân khấu. Xem Halsted phẫu thuật, một nhà quan sát đã viết vào năm 1898, là để xem “màn trình diễn của một nghệ sĩ ở gần với bệnh nhân và lao động tỉ mỉ như nghệ thuật chạm khắc chìm theo phong cách của Venetian hoặc Florentine hay một nghệ nhân bậc thầy làm tranh khảm.” Halsted chào đón những thách thức kỹ thuật trong phẫu thuật, thường coi những ca khó nhất là những ca dễ chữa nhất: “tôi tự nghiêng mình để chào đón [một khối u] lớn,” ông viết - thách thức ung thư đấu với con dao mổ của mình.

Nhưng thành công tức thời của thủ thuật đoạn nhũ không phải là yếu tố dự báo cho thành công lâu dài của nó, cho khả năng làm giảm tái phát ung thư. Thủ thuật đoạn nhũ của Halsted có thể cao siêu như nghệ thuật làm tranh khảm kiểu Florentine, nhưng nếu ung thư là một bệnh tái phát mạn tính, thì việc có thể cắt nó đi, thậm chí với độ chính xác của Halsted, là không đủ. Để xác định xem Halsted đã thật sự chữa khỏi ung thư vú, cái người ta cần theo dõi không phải là tình trạng sống tức thì, hay thậm chí là năm đến mười tháng tiếp đó mà là tình trạng sống của năm hoặc mười năm sau.

Thủ thuật này phải được kiểm tra bằng việc theo dõi các bệnh nhân trong thời gian dài. Vì vậy, vào giữa thập niên 1890, ở đỉnh cao sự nghiệp phẫu thuật, Halsted bắt đầu thu thập số liệu thống kê dài hạn để cho thấy thủ thuật của mình là lựa chọn tốt nhất. Đến thời điểm đó, đoạn nhũ tận gốc đã tồn tại hơn một thập niên. Halsted đã phẫu thuật trên đủ nhóm phụ nữ và lấy ra đủ khối u để tạo ra cái mà ông gọi là toàn bộ “kho ung thư” tại Bệnh viện Hopkins.



Halsted gần như chắc chắn đã đúng trong lý thuyết của ông về phẫu thuật tận gốc: tấn công ngay cả các khối u nhỏ bằng phẫu thuật tại chỗ tích cực là cách tốt nhất để khỏi bệnh. Nhưng có một sai lầm cơ bản về nhận thức ở đây. Thử hình dung về một nhóm dân số, trong đó ung thư vú xảy ra với một tỉ lệ cố định, khoảng 1 % mỗi năm. Tuy nhiên, các khối u cho thấy một phổ biểu hiện khác nhau ngay thời điểm ban đầu. Ở một số phụ nữ, ngay lúc được chẩn đoán khối u thì nó đã lan rộng ra khỏi vú: có di căn vào xương, phổi và gan. Ở những phụ nữ khác, ung thư giới hạn ở vú, hoặc ở vú và hạch; nó mới thật sự là bệnh tại chỗ.

Vị trí của Halsted lúc bấy giờ, với dao mổ và mũi khâu của mình, ở giữa nhóm dân số này, là sẵn sàng thực hiện đoạn nhũ tận gốc trên bất kỳ phụ nữ nào bị ung thư vú. Khả năng chữa khỏi ung thư vú của Halsted rõ ràng phụ thuộc vào loại ung thư - giai đoạn của ung thư vú - mà ông phải đối mặt. Phụ nữ bị ung thư di căn sẽ không thể chữa khỏi bằng đoạn nhũ tận gốc, cho dù Halsted phẫu thuật cắt bỏ khối u trong ngực tích cực và tỉ mỉ ra sao: khối u của bệnh nhân không còn là bệnh tại chỗ. Ngược lại, phụ nữ với khối u nhỏ, giới hạn có được lợi ích từ phẫu thuật - nhưng có thể bệnh nhân chỉ cần một thủ thuật ít tàn bạo hơn, đoạn nhũ cục bộ, là đủ. Thủ thuật đoạn nhũ của Halsted không phù hợp trong cả hai trường

hợp đặc biệt; nó không đúng mức trong trường hợp thứ nhất và lại quá tay trong trường hợp thứ hai. Trong cả hai trường hợp, phụ nữ phải trải qua các ca phẫu thuật bừa bãi, làm biến dạng và chết người - quá nhiều, quá sớm cho phụ nữ bị ung thư vú cục bộ, và quá ít, quá muộn, cho phụ nữ bị ung thư di căn.

Ngày 19 tháng 4 năm 1898, Halsted đã tham dự hội nghị thường niên của Hiệp hội Phẫu thuật Hoa Kỳ ở New Orleans. Vào ngày thứ hai, trước các bác sĩ ngoại khoa im lặng đầy háo hức, ông đã trèo lên bục với các sơ đồ và bảng biểu trưng bày dữ liệu dự đoán của mình. Thoạt nhìn, những quan sát của ông thật đáng kinh ngạc: kỹ thuật đoạn nhũ của ông đã vượt trội so với kỹ thuật của các bác sĩ ngoại khoa khác về việc ngăn tái phát tại chỗ. Tại Baltimore, Halsted đã làm giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ xuống chỉ còn vài phần trăm, một tiến bộ đáng kể so với số liệu của Volkmann hay Billroth. Như Halsted đã hứa, ông dường như đã tiêu diệt ung thư tận gốc.

Nhưng nếu ta nhìn kỹ, gốc rễ vẫn còn tồn tại. Bằng chứng cho việc chữa khỏi thật sự ung thư vú đáng thất vọng hơn nhiều. Trong số bảy mươi sáu bệnh nhân ung thư vú được điều trị bằng phương pháp tận gốc,” chỉ có bốn mươi người còn sống sau hơn ba năm. Ba mươi sáu người, hay gần một nửa số lượng ban đầu, đã chết trong vòng ba năm kể từ khi phẫu thuật - được giả định là do bệnh “chưa nhổ gốc rễ” khỏi cơ thể.

Nhưng Halsted và các học trò vẫn không hề bối rối. Thay vì giải quyết các câu hỏi thật sự dựa trên dữ liệu - đoạn nhũ tận gốc có thật sự kéo dài sự sống không? - Họ bám chặt vào những học thuyết của mình thậm chí còn quyết liệt hơn. Một bác sĩ ngoại khoa phải “phẫu thuật trên cổ trong mọi trường hợp,” Halsted đã nhấn mạnh ở New Orleans. Nơi những người khác có thể thấy lý do để thận trọng, Halsted lại chỉ thấy cơ hội: “Tôi không thấy lý do tại sao tiếp cận vùng cổ là nghiêm trọng hơn [vùng] nách. Cổ có thể được làm sạch triệt để như nách.”

Mùa hè năm 1907, Halsted trình bày nhiều dữ liệu hơn với Hiệp hội Phẫu thuật Hoa Kỳ tại Washington, D.C. Ông đã chia các bệnh nhân của mình thành ba nhóm dựa vào việc ung thư đã di căn trước khi phẫu thuật đến hạch bạch huyết ở nách hoặc cổ. Khi ông đưa ra bảng tình trạng sống của mình, một mô hình trở nên rõ ràng. Trong số sáu mươi bệnh nhân không có ung thư di căn hạch ở nách hoặc cổ, số lượng đáng kể là bốn mươi lăm người đã được chữa khỏi ung thư vú tại thời điểm năm năm. Trong số bốn mươi bệnh nhân với di căn hạch, chỉ có ba người còn sống sót.

Tình trạng sống cuối cùng sau khi mắc ung thư vú, thực chất, ít liên quan đến độ rộng của phẫu thuật trên vú; nó phụ thuộc vào mức độ lan tràn của ung thư trước phẫu thuật. Như George Crile, một trong những nhà phê bình nhiệt thành nhất về phẫu thuật tận gốc, sau đó đã nhận định, “Nếu căn bệnh đã phát triển tới mức cần cắt bỏ các cơ để loại bỏ khối u, thì nó đã lan tràn khắp cơ thể” - tạo ra sự tranh luận toàn diện về phẫu thuật.

Nhưng khi Halsted đã sắp nhận thức ra điều đó vào năm 1907, ông tránh xa nó một cách dứt khoát. Ông lặp lại những luận điệu cũ. “Nhưng dù không có bằng chứng cho điều chúng tôi đưa ra, tôi vẫn nghĩ rằng phạm sự của các bác sĩ ngoại khoa là thực hiện nhiều ca phẫu thuật trên xương đòn,” ông đã khuyên trong một bài báo. Bởi bấy giờ viễn cảnh thay đổi vĩnh viễn ung thư vú đã bắt đầu làm ông mệt mỏi. Những thử nghiệm, bảng biểu không bao giờ được xem là sở trường của ông; ông là một bác sĩ ngoại khoa, không phải là một nhân viên kế toán. “Nó đặc biệt đúng trong ung thư vú,” ông viết, “bác sĩ ngoại khoa quan tâm đến việc cung cấp số liệu thống kê tốt nhất có thể sẽ làm điều đó theo những cách cao quý nhất.” Tuyên bố đó - gần như chống lại chính các tiêu chuẩn của Halsted - là minh chứng cho sự hoài nghi ngày càng tăng về việc đưa các ca phẫu thuật của ông ra kiểm tra. Bản năng mách bảo rằng ông đã rời xa khỏi sự hiểu biết về căn bệnh vô định hình này, căn bệnh đã liên tục trượt ra khỏi tầm tay của ông.

Bài báo năm 1907 là thảo luận cuối cùng và toàn diện nhất của Halsted về bệnh ung thư vú. Ông muốn những tóm tắt về giải phẫu mới mẻ và cởi mở, nơi ông có thể thực hành các thủ thuật về mặt kỹ thuật tuyệt vời của mình trong hòa bình, không tranh luận về việc tính tới tính lui kết cục của phẫu thuật. Chưa bao giờ chỉ huy một nhiệm vụ đặc biệt như vậy, ông rút lui hoàn toàn vào phòng mổ ẩn dật của mình và vào thư viện lạnh lẽo, rộng lớn trong biệt thự. Ông đã chuyển lưỡi dao đến các cơ quan khác, ngực, tuyến giáp, các động mạch lớn - nơi ông tiếp tục thực hiện các đổi mới phẫu thuật rục rịch. Tuy nhiên, ông không bao giờ viết một phân tích học thuật nào khác về các ca phẫu thuật hoành tráng và không hoàn thiện mang tên ông.



Giữa năm 1891 và năm 1907 - trong mười sáu năm bận rộn trải dài từ sự ra mắt giản dị của đoạn nhũ tận gốc ở Baltimore đến sự xuất hiện điều trị theo giai đoạn bệnh tại các hội nghị ngoại khoa lớn trên toàn quốc - sự tìm kiếm cho việc chữa khỏi ung thư tiến một bước nhảy vọt về phía trước và một bước lùi lớn chẳng kém. Halsted đã chứng minh một cách chắc chắn rằng các phẫu thuật lớn, tỉ mỉ là kỹ thuật khả dụng trong ung thư vú. Các phẫu thuật này có thể làm giảm đáng kể nguy cơ tái phát tại chỗ của một căn bệnh chết người. Nhưng những gì Halsted không thể chứng minh, mặc dù ông đã nỗ lực rất vất vả, là những bí mật sâu xa hơn. Sau gần hai thập niên thu thập dữ liệu, đã được tăng bốc, ca ngợi, phân tích tới lui trong hội nghị này đến hội nghị khác, tính ưu việt của phẫu thuật tận gốc “chữa khỏi” bệnh ung thư vẫn đứng trên một nền tảng bất ổn. Việc phẫu thuật nhiều hơn đã không tạo thành một liệu pháp hiệu quả hơn.

Bất chấp sự không chắc chắn này, các bác sĩ ngoại khoa vẫn thực hiện những ca phẫu thuật tàn bạo. “Thuyết tận gốc” đã trở thành một nỗi ám ảnh tâm lý, ăn sâu vào bên trong việc phẫu thuật ung thư. Chính từ *radical* đã trở thành một cái bẫy khái niệm đầy quyến rũ. Halsted đã sử dụng nó theo ý nghĩa Latin là “gốc rễ” bởi vì phẫu thuật của ông là đào bới các gốc rễ ngầm của bệnh ung thư. Nhưng *radical* cũng có nghĩa là “tàn bạo,” “đổi mới” và “trắng trợn,” và đó là ý nghĩa để lại ấn tượng trong trí tưởng tượng của bệnh nhân. Dù là đàn ông hay phụ nữ, khi đối diện với ung thư, thì họ có mong muốn chọn phẫu thuật *không* tận gốc hay còn gọi là “bảo tồn” không?

Thật vậy, thuyết tận gốc đã trở thành trung tâm không chỉ là cách các bác sĩ ngoại khoa nhìn nhận ung thư mà còn là cách họ mừng tượng chính mình. “Khi không có bất kỳ sự phản đối nào và không có gì thay thế, việc thực hành phẫu thuật tận gốc,” một nhà sử học đã viết, “sớm hóa thành giáo điều.” Khi một ca phẫu thuật quả cảm không đáp ứng được mong đợi, một số bác sĩ ngoại khoa bắt đầu rũ bỏ trách nhiệm chữa khỏi bệnh nói chung. “Không nghi ngờ gì, nếu phẫu thuật được tiến hành với điều kiện thích hợp có thể chữa khỏi được bệnh tại chỗ, thì đó là điều duy nhất mà bác sĩ ngoại khoa phải có trách nhiệm,” một trong những học trò của Halsted công bố tại một hội nghị ở Baltimore vào năm 1931. Điều tốt nhất một bác sĩ ngoại khoa có thể làm, nói cách khác, là tiến hành việc phẫu thuật hoàn hảo nhất về mặt kỹ thuật. Chữa khỏi ung thư là vấn đề của người khác.

Xu hướng phẫu thuật này ngày càng tàn bạo đến trâng tráo - “càng tận gốc càng tốt” - phản ánh con đường suy nghĩ chung của bác sĩ ngoại khoa đầu thập niên 1930. Tại New York, bác sĩ ngoại khoa Alexander Brunschwig phát minh ra một kỹ thuật phẫu thuật cho ung thư cổ tử cung, được gọi là “đoạn chậu hoàn toàn,” rất vất vả và nỗ lực mà ngay cả bác sĩ ngoại khoa theo tinh thần của Halsted cũng cần phải nghỉ ngơi và thay đổi vị trí giữa cuộc mổ. Bác

sĩ ngoại khoa George Pack ở New York được mệnh danh là Pack dao kéo - Pack the Knife (theo tên bài hát nổi tiếng “Mack the Knife”), như thể vị bác sĩ này và dụng cụ yêu thích của ông ta, như một giống nhân mã kỳ quái, đã bằng cách nào đó hợp nhất với nhau.

Chữa khỏi bệnh là một khả năng bấy giờ còn ở tí tặn tương lai. “Ngay cả trong ý nghĩa rộng nhất,” một bác sĩ ngoại khoa người Anh đã viết vào năm 1929, “thước đo của khả năng phẫu thuật tùy thuộc vào câu hỏi: ‘Tổn thương này có loại bỏ được không?’ chứ không phải câu hỏi: ‘Việc loại bỏ tổn thương có *chữa khỏi* cho bệnh nhân hay không?’” Các bác sĩ ngoại khoa thường cho mình là may mắn nếu bệnh nhân của họ sống sót ngay sau những ca phẫu thuật kiểu này. “Có một câu tục ngữ Ả-rập cổ xưa,” một nhóm bác sĩ ngoại khoa đã viết ở phần cuối của một cuộc thảo luận gay gắt đặc biệt về ung thư dạ dày vào năm 1933, “rằng không có bác sĩ nào là không giết chết nhiều bệnh nhân, và bác sĩ ngoại khoa tiến hành mổ ung thư dạ dày phải thường xuyên nhớ như vậy.”

Theo kiểu lập luận đó - lời tuyên thệ của Hippocrates đã bị lộn ngược - yêu cầu cả sự tuyệt vọng lẫn sự lạc quan tột cùng. Trong thập niên 1930, dư luận về phẫu thuật ung thư dao động một cách tuyệt vọng giữa hai điểm. Halsted, Brunschwig và Pack kiên định với các ca phẫu thuật tận gốc của họ bởi vì họ thật sự tin rằng chúng có thể làm giảm các triệu chứng đáng sợ của bệnh ung thư. Nhưng họ thiếu bằng chứng chính thức, và vì họ đã đi xa hơn cả niềm tin cá nhân của họ, bằng chứng trở nên không liên quan và không thể thử nghiệm. Càng có nhiều bác sĩ ngoại khoa tin vào việc phẫu thuật của họ, thì càng khó tiến hành các thử nghiệm khoa học chính thức. Như vậy phẫu thuật tận gốc đã đưa những người mù quáng với một thứ logic vòng vo tự đi vòng quanh trong gần một thế kỷ.



Sức lôi cuốn và quyền rũ của phẫu thuật tận gốc đã xóa nhòa sự phát triển quan trọng của các thủ thuật phẫu thuật ung thư ít tận gốc hơn. Các học trò của Halsted nỗ lực phát minh các thủ thuật mới nhằm bứng tận gốc ung thư. Mỗi người được “gán cho” một cơ quan. Sự tự tin của Halsted trong chương trình đào tạo phẫu thuật cao đến mức ông mừng rỡ chào các học trò của mình có khả năng đương đầu và tiêu diệt ung thư ở bất kỳ hệ thống cơ quan nào. Năm 1897, khi gặp một bác sĩ nội trú ngoại khoa trẻ, Hugh Hampton Young, trong một hành lang tại Hopkins, Halsted đề nghị anh ta trở thành người đứng đầu khoa phẫu thuật mới về tiết niệu. Young đã phản đối rằng anh không biết gì về phẫu thuật tiết niệu. “Tôi biết cậu không biết bất cứ điều gì,” Halsted đã trả lời cộc lốc, “nhưng chúng tôi tin cậu có thể học được” - rồi bỏ đi.

Lấy cảm hứng từ sự tự tin của Halsted, Young đi sâu vào phẫu thuật ung thư tiết niệu - ung thư tuyến tiền liệt, thận và bàng quang. Năm 1904, là trợ lý của Halsted, Young đã tiến hành thành công phẫu thuật ung thư tuyến tiền liệt bằng việc cắt bỏ toàn bộ tuyến này. Mặc dù được gọi là cắt tuyến tiền liệt tận gốc theo đúng truyền thống của Halsted nhưng phẫu thuật của Hampton nếu so sánh thì có tính bảo tồn hơn. Anh đã không bỏ các cơ, hạch bạch huyết hoặc xương. Anh giữ lại khái niệm của việc loại bỏ nguyên khối cơ quan từ phẫu thuật tận gốc, nhưng đã ngừng việc loại bỏ toàn bộ xương chậu hoặc bàng quang hay niệu đạo. (Một biến thể của thủ thuật này vẫn được sử dụng để cắt bỏ ung thư tuyến tiền liệt tại chỗ và nó chữa khỏi cho một số lượng đáng kể bệnh nhân có khối u như vậy).

Harvey Cushing, học trò của Halsted và là bác sĩ nội trú ngoại khoa chính tập trung vào não. Vào đầu thập niên 1900, Cushing đã tìm được những cách thức khéo léo để phẫu thuật lấy khối u não, bao gồm cả các u nguyên bào thần kinh đệm khét tiếng - các u với rất nhiều mạch máu đan xen phức tạp khiến chúng có thể xuất huyết bất kỳ lúc nào, và u màng não được bao bọc giống như lớp vỏ xung quanh các cấu trúc tinh tế và quan trọng trong não. Giống như

Young, Cushing kế thừa kỹ thuật phẫu thuật như điêu khắc của Hashed - “tách chậm u ra khỏi não, thực hiện lúc nơi này, lúc nơi khác, chèn từng miếng gạc nhỏ, mỏng để kiểm soát chảy máu” - nhưng không theo thiên hướng phẫu thuật tận gốc của Halsted. Thật vậy, Cushing thấy rằng phẫu thuật tận gốc ở các khối u não không chỉ khó khăn, mà còn không thể tưởng tượng nổi: ngay cả khi ông mong muốn điều đó, bác sĩ ngoại khoa có thể cũng không lấy được toàn bộ cơ quan.

Năm 1933, tại bệnh viện Barnes ở St. Louis, một nhà cải cách phẫu thuật khác, Evarts Graham, đi tiên phong trong phẫu thuật cắt bỏ một lá phổi bị ung thư bằng cách lồng ghép các phẫu thuật trước đó từng được sử dụng để loại bỏ thùy phổi bị nhiễm lao. Graham, cũng, đã giữ lại tinh thần trọng yếu của phẫu thuật Halsted: cắt tỉ mỉ của các cơ quan nguyên khối và cắt bờ rộng xung quanh khối u để ngăn ngừa tái phát tại chỗ. Nhưng ông đã cố gắng để tránh né những cạm bẫy của nó. Chống lại sự cám dỗ cắt bỏ nhiều mô - các hạch bạch huyết khắp ngực, các mạch máu lớn hoặc các thanh mạc liền kề xung quanh khí quản và thực quản - ông chỉ cắt bỏ phổi, giữ lại nguyên vẹn nhất có thể các thành phần khác.

Mặc dù vậy, bị ám ảnh bởi học thuyết của Halsted và không thể nhìn thấy xa hơn, các bác sĩ ngoại khoa đã trách mắng những nỗ lực phẫu thuật không tận gốc như vậy. Một thủ thuật phẫu thuật không cố gắng để xóa sạch ung thư khỏi cơ thể là bỏ đi vì đó là “phẫu thuật tạm thời.” Chấp nhận những phẫu thuật tạm thời như vậy là phải chống chọi lại với sự thiếu sót của “lòng tốt sai lầm,” thứ mà một thế hệ các bác sĩ ngoại khoa đã cố gắng loại trừ.

ỐNG TIA CỨNG VÀ ÁNH SÁNG YẾU

Chúng ta đã tìm thấy cách chữa khỏi bệnh [bằng tia X].

Los Angeles Times, ngày 6 tháng 4 năm 1902

Đặc tính [sức mạnh hủy hoại của tia X] làm chúng ta nhớ lại gần như tất cả những người tiên phong trong các phòng thí nghiệm X quang y khoa tại Hoa Kỳ đã chết vì ung thư do hậu quả của tia này.

Washington Post, năm 1945

Cuối tháng 10 năm 1895, vài tháng sau khi Halsted công bố thủ thuật đoạn nhũ tận gốc ở Baltimore, Wilhelm Röntgen, một giảng viên tại Học viện Würzburg ở Đức, đang làm việc với một ống điện tử - ống chân không bắn các điện tử từ một điện cực này bay đến một điện cực khác - đã nhận thấy có một sự rò rỉ lạ. Bức xạ năng lượng mạnh mẽ và không nhìn thấy được, có khả năng thâm nhập qua các lớp màng đen và tạo ra ánh trắng ở màn hình bằng chất bari một cách tình cờ để lại trên băng ghế trong phòng.

Röntgen lôi nhanh vợ, Anna, vào phòng thí nghiệm và đặt bàn tay của vợ vào giữa nguồn tia của mình và tạo ra một tấm ảnh. Tia xâm nhập xuyên qua bàn tay của bà và để lại bóng của các xương ngón tay và chiếc nhẫn cưới bằng kim loại trên tấm ảnh - giải phẫu bên trong một bàn tay được thấy qua một ống kính ma thuật. Tôi đã thấy cái chết của mình,” Anna nói - nhưng chồng bà đã nhìn thấy một cái gì đó khác: một dạng năng lượng mạnh mẽ như vậy có thể xuyên qua hầu hết các mô sống. Röntgen gọi là dạng ánh sáng này là tia X.

Lúc đầu, các tia X được cho là một năng lượng nhân tạo kỳ lạ tạo ra bởi ống điện tử. Nhưng năm 1896, chỉ một vài tháng sau khám phá của Röntgen, Henri Becquerel, nhà hóa học người Pháp, người

biết việc làm của Röntgen, đã phát hiện ra một số vật liệu tự nhiên - uranium là một trong số đó - tự phát ra các tia không nhìn thấy với những đặc tính tương tự như tia X. Ở Paris, các bạn của Becquerel, cặp đôi nhà vật lý, hóa học trẻ tên là Pierre và Marie Curie, bắt đầu lùng sục thế giới tự nhiên thậm chí các nguồn hóa học mạnh hơn tia X. Pierre và Marie (Maria Sklodowska, một người Ba Lan nhập cư nghèo đói sinh sống tại một tháp canh ở Paris) gặp nhau tại Đại học Sorbonne và đã gặp nhau vì mối quan tâm chung về từ trường. Giữa thập niên 1880, Pierre Curie đã sử dụng các tinh thể thạch anh rất nhỏ để tạo ra một dụng cụ gọi là điện tử kế, thứ có khả năng đo lường một cách tinh xảo các lượng nhỏ của năng lượng. Sử dụng thiết bị này, Marie nhận thấy thậm chí lượng bức xạ nhỏ phát ra từ quặng uranium vẫn có thể đo lường được. Với dụng cụ đo phóng xạ mới này, Marie và Pierre bắt đầu tìm kiếm các nguồn mới cho tia X. Một cuộc hành trình hoành tráng khác của khám phá khoa học bùng nổ với cách đo lường này.

Trong quặng thải được gọi là Uranit, bùn đen đến từ các cánh rừng có than bùn ở Cộng hòa Séc, ông bà Curie đã tìm thấy tín hiệu đầu tiên của một nguyên tố mới - một nguyên tố có phóng xạ cao hơn nhiều lần uranium. Ông bà Curie thiết lập cách chưng cất bùn lầy để lấy được nguồn phóng xạ mạnh ở dạng tinh khiết nhất. Từ vài tấn quặng thải, bốn trăm tấn nước rửa và hàng trăm thùng chất thải bùn chưng cất, cuối cùng họ đã lấy ra được một phần mười gram nguyên tố mới vào năm 1902. Loại kim loại này nằm ở rìa xa của bảng tuần hoàn hóa học, phát ra tia X với cường độ mạnh đến mức bùng sáng với một ánh sáng màu xanh thoi miên trong bóng tối. Mang tính chất không ổn định, nó là một thứ lai tạp kỳ lạ giữa vật chất và năng lượng - vật chất phân hủy thành năng lượng. Marie Curie gọi là nguyên tố mới là radium, từ tiếng Hy Lạp có nghĩa là “ánh sáng.”

Radium, với tiềm năng của nó, đã tiết lộ một đặc tính mới và bất ngờ của tia X: chúng không chỉ mang theo năng lượng bức xạ xuyên

qua mô con người mà còn giữ năng lượng ở sâu bên trong các mô. Röntgen đã có thể chụp ảnh tay vợ vì đặc tính đầu tiên: tia X của ông đã đi qua thịt và xương và để lại bóng của các mô ở trên phim. Bàn tay của Marie Curie, ngược lại, chịu sự tác động đau đớn của đặc tính thứ hai: chưng cất quặng radium thành một phần triệu phần từ tuần này qua tuần khác để lấy được phóng xạ ngày càng tinh khiết hơn, da ở lòng bàn tay bà bắt đầu trầy xước và tróc các lớp màu đen, kiểu như các mô bị cháy từ bên trong. Một vài milligram radium còn lại trong lọ để trong túi của Pierre cháy xém qua vải tuyết dày áo gi-lê của ông và để lại vết sẹo vĩnh viễn trên ngực. Một người đàn ông đã mang đến sự biểu diễn “ma thuật” tại hội chợ công cộng với một máy radium bị rò rỉ, không che chắn, khiến cho môi bị sưng và phồng rộp, má và móng tay bong ra. Bức xạ cuối cùng đi vào tủy xương của Marie Curie, làm cho bà bị thiếu máu vĩnh viễn.

Các nhà sinh học phải mất nhiều thập niên để giải mã đầy đủ cơ chế nằm sau những tác dụng phụ, nhưng hình ảnh của những mô thường bị tổn thương - da, môi, máu, nướu răng và móng tay - đã cung cấp một dữ kiện quan trọng: radium tấn công DNA. DNA là một phân tử trơ, kháng với hầu hết các phản ứng hóa học, chức năng là để duy trì sự ổn định của thông tin di truyền trong bộ gene. Nhưng tia X có thể làm vỡ các mạch DNA hoặc tạo ra hóa chất độc ăn mòn DNA. Các tế bào phản ứng với tổn thương này bằng cách chết hay thường là ngừng phân chia. Do đó, tia X ưu tiên tiêu diệt hầu hết các tế bào sinh sôi nhanh chóng trong cơ thể, các tế bào trong da, móng tay, nướu răng và máu.

Khả năng tiêu diệt một cách chọn lọc và nhanh chóng các tế bào đang phân chia của tia X đã được chú ý, đặc biệt là các nhà nghiên cứu ung thư. Năm 1896, chưa đầy một năm sau khi Röntgen phát hiện ra tia X, một sinh viên y khoa hai mươi một tuổi ở Chicago, Emil Grubbe, có ý niệm đầy cảm hứng cho việc sử dụng tia X để điều trị ung thư. Tự tin, liều lĩnh và sáng tạo mãnh liệt, Grubbe đã làm việc tại một nhà máy ở Chicago nơi anh tạo ra các ống tia X chân không

và anh đã tạo ra một phiên bản thô của ống này bằng các thử nghiệm của mình. Gặp những công nhân nhà máy tiếp xúc với tia X bị lột da và bong các móng tay - tay của chính anh cũng bị nứt nẻ và sưng lên do tiếp xúc thường xuyên - Grubbe nhanh chóng mở rộng logic về sự chết tế bào này cho các khối u.

Ngày 29 tháng 3 năm 1896, trong một nhà máy tạo ống tia X ở đường Halsted (tên đường này không liên quan gì với bác sĩ ngoại khoa Halsted) ở Chicago, Grubbe bắt đầu bắn tia X cho Rose Lee, một phụ nữ cao tuổi bị ung thư vú, với bức xạ sử dụng một ống tia X điều biến. Ung thư của Lee đã tái phát sau đoạn nhũ và khối u bùng phát thành một khối đau ở ngực. Cô đã được giới thiệu đến gặp Grubbe như một biện pháp cuối cùng, để thỏa mãn sự tò mò trong thử nghiệm của mình hơn là để cung cấp bất kỳ lợi ích lâm sàng nào. Grubbe nhìn quanh nhà máy tìm một cái gì đó để che phần còn lại của vú, và không thấy có tấm kim loại nào, ông đã bọc ngực của Lee bằng một số giấy thiếc mà ông tìm thấy ở dưới đáy của hộp trà Trung Quốc. Ông chiếu xạ khối u của cô mỗi đêm trong mười tám ngày liên tục. Việc điều trị gây đau đớn, nhưng phần nào thành công. Khối u trong vú của Lee bị loét, thắt chặt và co lại, tạo ra bằng chứng cho việc đáp ứng tại chỗ lần đầu tiên trong lịch sử của điều trị bằng tia X. Tuy nhiên, một vài tháng sau điều trị ban đầu, Lee bắt đầu chóng mặt và buồn nôn. Ung thư đã di căn đến xương sống, não và gan, cô ấy đã chết không lâu sau. Grubbe đã tình cờ quan sát thấy một phát hiện quan trọng: tia X chỉ có thể được sử dụng để điều trị ung thư tại chỗ, ít tác dụng trên khối u đã di căn.¹¹

Lấy cảm hứng từ sự đáp ứng, ngay cả khi nó chỉ tạm thời, Grubbe bắt đầu sử dụng trị liệu tia X để điều trị rất nhiều bệnh nhân có khối u tại chỗ. Một nhánh mới của y học ung thư, xạ trị ung thư, được ra đời, với khoa tia X mọc lên như nấm ở châu Âu và Mỹ. Những năm đầu thập niên 1900, chưa đầy một thập niên sau khám phá của Röntgen, các bác sĩ bị bao bọc trong niềm đam mê về khả năng chữa ung thư bằng bức xạ. “Tôi tin rằng phương pháp điều trị

này chữa khỏi bệnh hoàn toàn cho tất cả các dạng ung thư,” một bác sĩ Chicago đã ghi chú lại vào năm 1901. “Tôi không biết nó có những hạn chế gì.”

Với khám phá ra radium của vợ chồng Curie vào năm 1902, các bác sĩ ngoại khoa có thể chiếu năng lượng mạnh hàng ngàn lần lên các khối u. Các hội nghị và tổ chức về liệu pháp điều trị bằng bức xạ liều cao đã được hình thành trong làn gió của sự phấn khích. Radium được tẩm vào dây vàng và khâu trực tiếp vào các khối u, để tạo ra liều tia X tại chỗ thậm chí cao hơn. Bác sĩ ngoại khoa cấy ghép các viên bi radium vào các khối u ở bụng. Thập niên 1930 và 1940, tại Mỹ có một sự lạm phát radium toàn quốc, nhiều đến nỗi nó đã được quảng cáo ở mặt sau tạp chí bán cho người không chuyên. Công nghệ ống chân không phát triển song song; giữa thập niên 1950 các biến thể của ống có thể cung cấp các liều lượng cao của năng lượng tia X một cách chính xác vào các mô ung thư.

Liệu pháp xạ trị đã đưa y học ung thư vào kỷ nguyên của nguyên tử - một kỷ nguyên đầy hứa hẹn và hiểm nguy. Chắc chắn rằng, ngôn từ, các hình ảnh và các ẩn dụ mang biểu tượng mạnh mẽ của năng lượng nguyên tử đã được giải phóng nhờ ung thư. Có hạt gia tốc và “chùm tia siêu năng lượng” và “hạt gia tốc tuyến tính” và “chùm tia neutron.” Một người đàn ông được hỏi đã nghĩ trị liệu tia X chính là “hàng triệu các viên đạn nhỏ năng lượng.” Các miêu tả khác về điều trị bằng bức xạ được thấm đẫm sự hồi hộp và kinh dị của một chuyến hành trình không gian: “Bệnh nhân được đặt trên cang nằm trong buồng oxy. Một nhóm sáu bác sĩ, y tá và kỹ thuật viên ở buồng bên cạnh, bác sĩ X quang thao tác máy betatron¹² vào vị trí. Sau khi đóng sập cửa cuối buồng, các kỹ thuật viên đẩy oxy vào. Sau mười lăm phút đầy áp lực... bác sĩ X quang bật máy betatron và bắn bức xạ vào khối u. Sau điều trị, bệnh nhân được tháo khỏi bộ đồ thời trang dành cho thợ lặn sâu dưới biển và đưa đến phòng hồi sức.”

Nhét vào và tháo ra khỏi buồng áp, treo lơ lửng, theo dõi qua màn hình khép kính, tạo áp lực, thổi oxy, tháo bỏ áo và đưa đến phòng hồi tỉnh, bệnh nhân vượt qua các tấn công dữ dội của liệu pháp xạ trị như thể nó là phước lành vô hình.

Và trong một số dạng ung thư, nó là một phước lành. Giống như phẫu thuật, bức xạ có tác dụng đáng chú ý là phá hủy các dạng ung thư giới hạn tại chỗ. Khối u vú đã được nghiền nát bằng các tia X. Khối u ung thư hạch tan chảy đi. Một người phụ nữ với khối u não đã tỉnh dậy từ cơn hôn mê một năm dài để xem trận bóng rổ trong phòng bệnh viện.

Nhưng giống như phẫu thuật, y học bức xạ cũng phải vất vả chống lại giới hạn vốn có của nó. Emil Grubbe đã lần đầu gặp phải các giới hạn đó trong điều trị thử nghiệm ban đầu: vì tia X chỉ có thể tác động tại chỗ, bức xạ có tác dụng hạn chế đối với bệnh ung thư đã di căn.¹³ Có thể tăng gấp đôi hay gấp bốn lần liều lượng bức xạ, nhưng điều này đã không trở thành các phương thức điều trị. Thay vào đó, chiếu xạ bữa bãi làm cho bệnh nhân bị sẹo, mù và bỏng bởi liều đã vượt quá khả năng dung nạp.

Giới hạn thứ hai âm thầm hơn nhiều: bức xạ gây ra ung thư. Tác động tiêu diệt các tế bào phân chia nhanh chóng của tia X - tổn thương DNA - cũng tạo ra những đột biến gây ung thư trong gene. Trong thập niên 1910, không lâu sau khi ông bà Curie khám phá ra radium, một tập đoàn ở New Jersey được gọi là Radium Hoa Kỳ bắt đầu trộn radium với sơn để tạo ra một sản phẩm được gọi là sơn radium Undark (không tối) - phát ra một thứ ánh sáng màu trắng xanh vào ban đêm. Mặc dù nhận thức được nhiều tác động nguy hiểm của radium, Radium Hoa Kỳ xúc tiến dùng Undark cho đồng hồ quay, lấy làm kiêu hãnh về đồng hồ phát sáng trong bóng tối. Vẽ mặt đồng hồ là nghề cần sự chính xác và thủ công, và những phụ nữ trẻ có bàn tay nhanh nhẹn, đều đặn thường được thuê. Những phụ nữ này đã được khuyến khích sử dụng sơn mà không có biện pháp

phòng ngừa nào, và thường xuyên dùng lưới liếm bàn chải của mình để tạo ra các ký tự sắc nét trên đồng hồ.

Các công nhân radium sớm bắt đầu phàn nàn về đau hàm, mệt mỏi và các vấn đề về da, răng. Vào cuối thập niên 1920, các cuộc điều tra y tế cho thấy xương hàm của họ đã hoại tử, lưới của họ bị nứt nẻ do tia xạ và nhiều người đã bị thiếu máu mạn tính (một dấu hiệu nghiêm trọng của tổn thương tủy xương). Một số phụ nữ, được kiểm tra tìm phóng xạ, cho thấy họ phát sáng với phóng xạ. Trong những thập niên tiếp theo, hàng tá khối u do radium gây ra xuất hiện ở những công nhân tiếp xúc với radium này - ung thư trung mô - sarcoma và ung thư bạch cầu, các khối u xương, lưới, cổ và quai hàm. Năm 1927, một nhóm năm phụ nữ bị ảnh hưởng nặng ở New Jersey - được gọi chung chung là “các cô gái Radium” bởi các phương tiện truyền thông đã kiện công ty Radium Hoa Kỳ. Không ai trong số họ bị ung thư; họ bị các tác động nhiễm độc cấp tính của radium - hoại tử hàm, da và răng. Một năm sau đó, vụ kiện đã được giải quyết ngoài tòa án với một khoản bồi thường 10.000 đô la cho mỗi cô gái, và 600 đô la mỗi năm để trang trải sinh hoạt và các chi phí y tế. “Sự bồi thường” không kéo dài lâu. Nhiều người trong số “các cô gái Radium,” quá yếu, thậm chí không thể giơ tay tuyên thệ tại tòa án, đã qua đời vì ung thư bạch cầu và các ung thư khác không lâu sau khi trường hợp của họ được giải quyết.

Marie Curie qua đời vì ung thư bạch cầu vào tháng 7 năm 1934. Emil Grubbe, người đã tiếp xúc với các tia X yếu hơn, cũng không chịu nổi những tác dụng muộn chết người của bức xạ mạn tính. Vào giữa thập niên 1940, các ngón tay của Grubbe đã bị đoạn từng ngón một để loại bỏ các xương bị hoại tử, và khuôn mặt của ông đã bị cắt trong nhiều lần phẫu thuật để loại bỏ các khối u do bức xạ gây ra và các sẹo tiền ác tính. Năm 1960, ở tuổi tám mươi lăm, ông qua đời tại Chicago, với nhiều dạng ung thư lan rộng khắp cơ thể.



Mối tương quan phức tạp của bức xạ với ung thư - chữa khỏi ung thư ở thời điểm đó - gây ung thư ở thời điểm khác, làm nản lòng nhiệt huyết ban đầu của các nhà khoa học ung thư. Bức xạ là một con dao vô hình mạnh mẽ - nhưng vẫn là một con dao. Và con dao, bất kể khéo léo và thâm nhập như thế nào, chỉ có thể đạt đến một chừng mực trong cuộc chiến chống lại ung thư. Một liệu pháp có tính phân biệt hơn là cần thiết, nhất là đối với các dạng ung thư không còn khu trú.

Năm 1932, Willy Meyer, bác sĩ ngoại khoa người New York, người đã phát minh ra đoạn nhũ tận gốc cùng lúc với Halsted, được đề nghị phát biểu trong cuộc họp thường niên của Hiệp hội Phẫu thuật Hoa Kỳ. Bệnh nặng và nằm liệt giường, Meyer biết rằng mình sẽ không thể tham gia, nhưng ông đã chuyển lời một cách ngắn gọn, bài nói sáu đoạn đã được gửi đi. Ngày 31 tháng 4, sáu tuần sau cái chết của Meyer, bức thư của ông đã được đọc to cho cả phòng đầy các bác sĩ ngoại khoa. Trong lá thư đó, có một sự công nhận chắc chắn là y học ung thư đã đạt đến vài điểm cuối, nên một hướng đi mới là điều cần thiết. “Nếu một chất sinh học toàn thân được thêm vào sau phẫu thuật trong mọi trường hợp,” Meyer viết, “chúng tôi tin rằng đa số những bệnh nhân này sẽ khỏi bệnh sau khi được phẫu thuật tận gốc.”

Meyer đã nắm bắt được một nguyên tắc sâu về ung thư. Ung thư, ngay cả khi nó bắt đầu một cách cục bộ, thì không thể đợi cho nó bùng phát khỏi sự giam cầm. Bởi thời điểm mà nhiều bệnh nhân tìm đến bác sĩ, bệnh thường lan ngoài tầm kiểm soát của phẫu thuật và lan tràn trong cơ thể đúng như mật đen mà Galen đã hình dung rất sinh động gần hai ngàn năm trước.

Thực tế, Galen dường như đã đúng sau tất cả - theo hình thức mang tính cách ngôn, cũng tình cờ như Democritus đã đúng về nguyên tử hay Erasmus đã thực hiện một phỏng đoán về vụ nổ Big

Bang trước khi xuất hiện các thiên hà. Galen đã, dĩ nhiên, bỏ qua nguyên nhân thật sự của ung thư. Không có mật đen làm tắc nghẽn cơ thể và nổi bóng lên thành các khối u trong sự thất vọng. Nhưng ông đã nói đúng một cách kỳ lạ về một điều gì đó thiết yếu về ung thư trong phép ẩn dụ mơ mộng và theo bản năng của mình. Ung thư thường là một bệnh thể dịch. Giống con cua và liên tục chuyển động, nó có thể chui qua các kênh vô hình từ cơ quan này đến cơ quan khác. Nó là một bệnh “hệ thống,” như Galen từng đề cập.

11. Các chỗ di căn của ung thư đôi khi có thể được điều trị bằng tia X, mặc dù với sự thành công hạn chế.

12. Máy gia tốc electron kiểu vòng, trong đó hạt electron được gia tốc (tăng năng lượng) nhờ điện trường xoáy cảm ứng, tạo ra bởi từ trường thay đổi làm cho từ thông gửi qua quỹ đạo hạt biến thiên. (BT)

13. Xạ trị có thể được sử dụng để kiểm soát hay làm giảm nhẹ các khối u di căn trong vài trường hợp cụ thể nhưng ít khi chữa khỏi trong trường hợp này.

NHUỘM VÀ CHẾT

Những người chưa được đào tạo trong hóa học hoặc y khoa có thể không nhận ra vấn đề điều trị ung thư thật sự khó khăn như thế nào. Gần như - không hoàn toàn, nhưng gần như - khó kiếm được một tác nhân nào làm tan đi tai bên trái mà tai bên phải không hề hấn gì. Vì sự khác biệt giữa các tế bào ung thư và tổ tiên bình thường của nó rất vi tế.

William Woglom

Cuộc sống là... một sự cố hóa học.

Paul Ehrlich khi là học sinh, năm 1870

Một bệnh toàn thân đòi hỏi phải điều trị toàn thân - nhưng liệu pháp toàn thân nào có thể chữa khỏi ung thư? Liệu có một loại thuốc, như một bác sĩ ngoại khoa bằng kính hiển vi, thực hiện đoạn nhũ theo đúng được lý học - chữa lại mô bình thường trong khi cắt bỏ tế bào ung thư? Willy Meyer đã không đơn độc khi mơ về một liệu pháp thần tiên - nhiều thế hệ bác sĩ trước ông cũng đã mơ về một loại thuốc như vậy. Nhưng làm thế nào để có một loại thuốc chảy qua toàn bộ cơ thể giúp tấn công một cách đặc biệt vào cơ quan bị bệnh?

Tính đặc trưng là khả năng của loại thuốc nào đó có thể phân biệt được giữa các mục tiêu dự định và ký chủ của nó. Tiêu diệt tế bào ung thư trong ống nghiệm không phải là một nhiệm vụ quá khó khăn: thế giới hóa học chứa đầy các chất độc nguy hiểm, ngay cả với lượng rất nhỏ, có thể tiêu diệt tế bào ung thư trong vòng vài phút. Vấn đề nằm ở việc tìm ra một chất độc *có tính chọn lọc* - thuốc sẽ tiêu diệt ung thư mà không giết chết bệnh nhân. Điều trị toàn thân mà không đặc hiệu là một quả bom bừa bãi. Để một độc chất chống ung thư trở thành một loại thuốc hữu ích, Meyer biết, nó cần phải là

một con dao cực kỳ lạnh lợi: đủ sắc bén để tiêu diệt ung thư nhưng đủ chọn lọc để chữa lại tế bào bình thường cho bệnh nhân.

Cuộc săn lùng những độc chất có tính toàn thân, đặc hiệu như vậy cho bệnh ung thư đã bị bị chùn xuống bởi việc tìm kiếm một loạt các chất rất khác nhau. Câu chuyện bắt đầu với chủ nghĩa thực dân và chiến lợi phẩm chính của họ: bông vải. Vào giữa thập niên 1850, khi những con tàu từ Ấn Độ và Ai Cập chất đầy các kiện bông được dỡ hàng tại các cảng của Anh, sản xuất vải bùng nổ thành một ngành kinh doanh thành công ngoạn mục tại Anh, một ngành công nghiệp đủ lớn để duy trì toàn bộ các ngành công nghiệp phụ trợ. Một mạng lưới rộng lớn các nhà máy mọc trên vùng công nghiệp Midlands, trải dài qua Glasgow, Lancashire và Manchester. Xuất khẩu hàng dệt thống trị nền kinh tế Anh. Giữa năm 1851 và năm 1857, xuất khẩu hàng hóa từ Anh tăng gấp bốn lần - từ 6 triệu lên 27 triệu đơn vị mỗi năm. Trong năm 1784, các sản phẩm từ bông chỉ chiếm 6% trong tổng xuất khẩu của Anh. Đến thập niên 1850, tỉ lệ đó đã đạt đỉnh 50%.

Sản xuất vải bùng nổ kéo theo sự bùng nổ của ngành nhuộm vải, nhưng hai ngành công nghiệp - vải và nhuộm - nằm ngoài bước tiến công nghệ một cách kỳ lạ. Nhuộm vải không giống dệt, vẫn là một nghề tiền công nghiệp. Thuốc nhuộm vải phải được chiết xuất từ nguồn rau củ bị thối rữa - màu đỏ bạc màu từ gốc cây thiên thảo Thổ Nhĩ Kỳ, hay màu xanh đậm từ cây chàm - sử dụng các quá trình truyền thống đòi hỏi sự kiên nhẫn, chuyên nghiệp và theo dõi liên tục. In trên vải bằng thuốc nhuộm màu (chẳng hạn như để tạo ra các bản in hoa nổi tiếng) thậm chí còn thách thức hơn - đòi hỏi các chất làm đặc, thuốc cắn màu và dung môi trong nhiều bước - và thường khiến các thợ nhuộm mất nhiều tuần để hoàn thành. Ngành công nghiệp dệt may vì vậy cần các nhà hóa học chuyên nghiệp để hòa tan các chất tẩy trắng và chất làm sạch, để giám sát việc chiết xuất các thuốc nhuộm, và tìm cách để thuốc nhuộm mau bám vào vải. Một môn học mới được gọi là hóa học thực hành, tập trung vào việc

tổng hợp các sản phẩm cho ngành nhuộm dệt may, đã sớm hưng thịnh trong các trường bách khoa và học viện trên khắp London.

Năm 1856, William Perkin, một sinh viên mười tám tuổi tại một trong những viện nghiên cứu đó, đã tình cờ gặp thứ sớm trở thành Chén Thánh cho ngành công nghiệp: một chất nhuộm màu hóa học rẻ tiền có thể được chế ra hoàn toàn nhân tạo. Trong phòng thí nghiệm một buồng tạm thời ở căn hộ của mình tận cùng phía đông London (“một nửa của căn phòng nhỏ nhưng dài với vài kệ đầy các chai và một cái bàn”) Perkin đun sôi acid nitric và benzen trong bình thủy tinh lậu và thu được một phản ứng bất ngờ. Một hóa chất đã hình thành bên trong các ống với màu tím nhạt, thu hút. Trong thời đại bị ám ảnh bởi việc tạo thuốc nhuộm, bất kỳ hóa chất màu nào đều được coi là một thuốc nhuộm tiềm năng - và nhúng nhanh một miếng bông vào bình sẽ cho biết các hóa chất mới có thể nhuộm vải hay không. Hơn thế nữa, hóa chất mới này không bị tẩy trắng hoặc chảy màu. Perkin gọi nó là màu hoa cà anilin.

Phát hiện của Perkin là của trời cho đối với ngành công nghiệp dệt may. Màu hoa cà anilin rẻ tiền và tồn tại lâu - dễ dàng tạo ra và dự trữ hơn so với các thuốc nhuộm thực vật. Như Perkin sớm phát hiện, hợp chất gốc của nó có thể hoạt động như một khối xây dựng phân tử cho các thuốc nhuộm khác, một bộ khung hóa học trên đó một loạt các chuỗi bên có thể được gắn vào để tạo ra một phổ rộng màu sắc sinh động. Vào giữa thập niên 1860, thị trường tràn ngập thuốc nhuộm tổng hợp mới, màu hoa cà, xanh, đỏ tươi, ngọc xanh biển, đỏ và tím ở các nhà máy vải của châu Âu. Năm 1857, Perkin, chỉ mới 19 tuổi, được giới thiệu vào Hội Hóa học của London như một hội viên chính, một trong những người trẻ nhất trong lịch sử được tôn vinh.

Màu hoa cà anilin đã được phát hiện ở Anh, nhưng việc sản xuất thuốc nhuộm đạt tới đỉnh cao hóa học ở Đức. Vào cuối thập niên 1850, Đức, một quốc gia công nghiệp hóa nhanh chóng, rất mong muốn cạnh tranh với thị trường vải châu Âu và Mỹ. Nhưng không

giống như Anh, Đức khó tiếp cận các thuốc nhuộm tự nhiên: thời điểm đó đã bước vào cuộc tranh giành để nắm bắt các thuốc địa, thế giới đã được cắt lát thành nhiều phần, chỉ còn một chút để chia nhỏ. Các chủ nhà máy vải của Đức do đó đã ném mình vào sự phát triển của thuốc nhuộm nhân tạo, hi vọng sẽ tái gia nhập ngành công nghiệp mà họ đã một lần từ bỏ vì thất bại.

Sản xuất thuốc nhuộm ở Anh đã nhanh chóng trở thành một ngành kinh doanh hóa học phức tạp. Tại Đức - được thúc đẩy bởi ngành công nghiệp dệt may, được nâng niu bởi trợ cấp quốc gia và lèo lái bởi sự tăng trưởng kinh tế mạnh mẽ - hóa học tổng hợp đã trải qua một sự bùng nổ thậm chí còn khổng lồ hơn. Năm 1883, sản lượng alizarin của Đức, hóa chất màu đỏ rực rỡ bắt chước màu đỏ son tự nhiên, đạt mười hai ngàn tấn, khiến cho sản lượng được sản xuất bởi nhà máy Perkin ở London trở nên thật nhỏ bé. Các nhà hóa học người Đức vội vàng tạo ra các hóa chất sáng hơn, bền hơn, rẻ hơn và xâm nhập theo cách của họ vào các nhà máy dệt may toàn châu Âu. Vào giữa thập niên 1880, Đức đã nổi lên như là nhà vô địch của cuộc đua vũ khí hóa học (báo trước cuộc chạy đua trong quân đội còn tồi tệ hơn) để trở thành “rổ thuốc nhuộm” của châu Âu.

Ban đầu, các nhà hóa học dệt may ở Đức sống hoàn toàn trong bóng tối của ngành công nghiệp thuốc nhuộm. Nhưng được khích lệ bởi sự thành công của họ, các nhà hóa học bắt đầu tổng hợp không chỉ thuốc nhuộm và dung môi, mà toàn bộ thế giới các phân tử mới: phenol, rượu, bromide, alkaloid, alizarin và các amid, các hóa chất không bao giờ gặp trong tự nhiên. Vào cuối thập niên 1870, các nhà hóa học tổng hợp ở Đức đã tạo ra nhiều phân tử hơn là việc họ biết phải làm gì với chúng. “Hóa học thực hành” đã gần như trở thành bức tranh biếm họa về chính nó: một ngành công nghiệp tìm kiếm mục đích thiết thực cho các sản phẩm được chạy đua phát minh một cách điên cuồng.



Mối liên hệ đầu tiên giữa hóa học tổng hợp và y học đã gây thất vọng lớn. Gideon Harvey, bác sĩ thế kỷ 17, đã gọi các nhà hóa học là “thành phần trơ tráo, dốt nát, tự đại, béo mập, và khoác lác tự mãn nhất của nhân loại.” Sự khinh miệt và căm ghét lẫn nhau giữa hai ngành tiếp tục tồn tại. Năm 1849, August Hofmann, thầy giáo của William Perkin ở Đại học Hoàng gia, thừa nhận một cách cay đắng lỗ hổng giữa y học và hóa học: “Không hợp chất nào, như được nêu ra, có bất kỳ ứng dụng nào trong cuộc sống. Chúng tôi không có thể sử dụng chúng... để chữa bệnh.”

Nhưng ngay cả Hofmann cũng biết rằng ranh giới giữa thế giới tổng hợp và thế giới tự nhiên kiểu gì cũng sụp đổ. Năm 1828, một nhà khoa học Berlin tên Friedrich Wöhler đã gây ra một cơn bão siêu hình trong khoa học bằng việc đun sôi amoni cyanate, muối vô cơ đơn giản và tạo ra u-rê, một hóa chất thường được thận tiết ra. Thử nghiệm của Wöhler - dường như tầm thường - có những tác động rất lớn. U-rê là một hóa chất “tự nhiên,” trong khi tiền thân của nó là một muối vô cơ. Việc một hóa chất được tạo ra bởi các sinh vật tự nhiên có thể điều chế một cách dễ dàng trong bình đựng đã đe dọa lật ngược toàn bộ quan niệm về sinh vật: trong nhiều thế kỷ, hóa học của sinh vật được cho là gắn liền với một đặc tính bí ẩn, một chất quan trọng không thể tạo ra được trong phòng thí nghiệm - một lý thuyết được gọi là thuyết sự sống. Thử nghiệm của Wöhler đã phá vỡ thuyết sự sống. Các hóa chất hữu cơ và vô cơ, ông đã chứng minh, có thể hoán đổi cho nhau. Sinh học là hóa học: có lẽ ngay cả cơ thể con người cũng không khác gì một túi các hóa chất phản ứng một cách bận rộn - một cốc thí nghiệm với cánh tay, chân, mắt, não và tâm hồn.

Thuyết sự sống đã chết, phần mở rộng của logic này đối với y học này là điều không thể tránh khỏi. Nếu các hóa chất của sự sống có thể được tổng hợp trong phòng thí nghiệm thì chúng có thể hoạt động trên các hệ thống sống không? Nếu sinh học và hóa học có thể

hoán đổi cho nhau như vậy thì một phân tử được pha chế ở bình thí nghiệm có thể tác động vào hoạt động bên trong của một cơ thể sinh học hay không?

Wöhler là một bác sĩ, với các học trò và cộng sự, ông đã cố gắng đưa thế giới hóa học vào thế giới y khoa. Nhưng các phân tử tổng hợp của ông vẫn còn quá đơn giản - chỉ là những cấu trúc hóa học đơn điệu nơi cần nhiều phân tử phức tạp hơn để can thiệp vào các tế bào sống.

Nhưng các hóa chất phong phú như vậy đã từng tồn tại: các phòng thí nghiệm của các nhà máy thuốc nhuộm ở Frankfurt có đầy chúng. Để xây dựng cầu nối giữa sinh học và hóa học, Wöhler chỉ cần dành một chuyến đi ngắn ngày từ phòng thí nghiệm của mình ở Göttingen đến các phòng thí nghiệm của Frankfurt. Nhưng Wöhler cũng như các học trò không thể kéo dài mối liên kết này. Tấm bảng lớn về các phân tử nằm vu vơ trên kệ của các nhà hóa học dệt may Đức, tiền thân của một cuộc cách mạng trong y học, giống như một lục địa chưa được khám phá.

Mất trọn năm mươi năm sau thử nghiệm u-rê của Wöhler thì các sản phẩm của ngành công nghiệp thuốc nhuộm mới có mối liên hệ thực thể với các tế bào sống. Năm 1878, ở Leipzig, một sinh viên y khoa hai mươi bốn tuổi, Paul Ehrlich, lòng sục một đề tài luận văn, đề xuất việc sử dụng thuốc nhuộm vải - anilin và dẫn xuất màu của nó - để nhuộm mô động vật. Ehrlich chỉ hi vọng rằng thuốc nhuộm có thể nhuộm các mô soi kính hiển vi dễ dàng hơn. Nhưng ngạc nhiên thay, thuốc nhuộm không hề là các tác nhân nhuộm đen một cách lộn xộn. Các dẫn xuất của anilin chỉ nhuộm một phần của tế bào, làm mờ một số cấu trúc và để lại những vùng khác không bị ảnh hưởng. Thuốc nhuộm dường như làm xáo trộn các hóa chất ẩn bên trong các tế bào - dính chặt với một số và số khác thì không dính.

Tính đặc hiệu phân tử này, chứa đựng một cách sinh động trong phản ứng giữa một loại thuốc nhuộm và một tế bào, bắt đầu ám ảnh Ehrlich. Năm 1882, làm việc với Robert Koch, ông phát hiện ra thêm một chuỗi hóa học mới, thời đại của vi khuẩn lao, các sinh vật mà Koch đã khám phá ra là nguyên nhân gây ra bệnh lao. Một vài năm sau, Ehrlich tìm thấy một số chất độc, tiêm vào động vật, có thể tạo ra “kháng độc tố,” kết nối và bất hoạt các độc tính với sự đặc hiệu nổi bật (các kháng độc tố sau này được xác định là các kháng thể). Ông đã tinh chế một huyết thanh mạnh chống lại độc tố bạch hầu từ máu ngựa, sau đó chuyển tới Viện Nghiên cứu và Thử nghiệm Huyết thanh ở Steglitz và chuẩn bị huyết thanh này trong nhiều xô và sau đó tới Frankfurt để thiết lập phòng thí nghiệm cho riêng mình.

Nhưng Ehrlich càng khám phá về thế giới sinh vật, càng có nhiều thứ khiến ông quay lại với ý tưởng ban đầu của mình. Vũ trụ sinh học đầy các phân tử chọn ra đối tác của chúng như ổ khóa thông minh được thiết kế để vừa với một chìa khóa: độc tố bám chặt không thể tách rời khỏi kháng độc tố, thuốc nhuộm chỉ đánh dấu các phần đặc biệt của tế bào, các vết màu hóa học có thể nhanh chóng chọn ra lớp vi sinh vật từ hỗn hợp các vi khuẩn. Nếu sinh học là một cuộc đấu hóa chất kết hợp phức tạp, Ehrlich lý luận, liệu có tồn tại một số hóa chất có thể phân biệt các tế bào vi khuẩn với các tế bào động vật và giết chúng trước mà không cần tiếp xúc vật chủ hay không?

Trở về từ một hội nghị vào cuối một buổi tối, trong khoang chật hẹp của chuyến tàu đêm từ Berlin đến Frankfurt, Ehrlich đã mô tả sinh động ý tưởng của mình cho hai nhà khoa học đồng hành, “Nó đã nảy ra trong tôi... có thể tìm các chất nhân tạo mang sẵn đặc tính chữa bệnh cho các bệnh nhất định, không chỉ đơn thuần là thuốc giảm đau tác động hiệu quả trên một hoặc vài triệu chứng... Những chất chữa bệnh như vậy - *đầu tiên* - phải tiêu diệt trực tiếp vi khuẩn gây bệnh; không phải nhờ “tác động từ xa,” mà chỉ diễn ra khi các hợp chất hóa học được ký sinh trùng cố định. Ký sinh trùng chỉ bị

giết nếu hợp chất hóa học có một mối quan hệ đặc biệt, một ái lực đặc hiệu với chúng.”

Lúc đó, các hành khách khác của khoang tàu chở Ehrlich đã chìm vào giấc ngủ. Nhưng ý tưởng bật thành lời trong khoang tàu này là một trong những ý niệm quan trọng nhất về loại thuốc ở dạng chưng cất, nguyên thủy. “Hóa trị,” việc sử dụng các hóa chất đặc hiệu để chữa bệnh, là khái niệm được sinh ra vào giữa đêm.



Ehrlich bắt đầu tìm kiếm “chất chữa bệnh” của mình ở một nơi quen thuộc: kho tàng hóa chất công nghiệp thuốc nhuộm đã chứng tỏ tầm quan trọng trong các thí nghiệm sinh học ban đầu của ông. Phòng thí nghiệm của ông tọa lạc gần các nhà máy nhuộm đang nở rộ của Frankfurt - công ty Frankfurter Anilinfarben - Fabrik và Leopold Cassella - và ông có thể dễ dàng mua các hóa chất thuốc nhuộm và các chất chiết xuất, chỉ cần đi một quãng đường ngắn qua trung tâm. Với hàng ngàn hợp chất sẵn có của mình, Ehrlich đã bắt tay vào một loạt các thí nghiệm để kiểm tra các tác động sinh học của chúng ở động vật.

Ông bắt đầu với tìm kiếm các hóa chất kháng khuẩn, một phần vì ông đã biết thuốc nhuộm hóa học có thể kết hợp đặc hiệu với các tế bào vi sinh vật. Ông gây nhiễm cho những con chuột và thử với Trypanosoma brucei, ký sinh trùng gây bệnh ngủ đáng sợ, sau đó tiêm cho các con vật này các dẫn xuất hóa học để xác định xem trong số chúng con nào có thể hết nhiễm trùng. Sau hàng trăm hóa chất, Ehrlich và cộng sự đã có được kháng sinh đầu tiên: dẫn xuất thuốc nhuộm màu đỏ ruby rực rỡ mà Ehrlich gọi là Trypan Đỏ. Đó là cái tên được dùng trong gần một thế kỷ lịch sử y khoa.

Phản kích trước khám phá này, Ehrlich săn đuổi một loạt các thử nghiệm hóa học. Thế giới của hóa học sinh học mở ra trước mặt

ông ta: các phân tử với tính chất đặc thù, một vũ trụ chi phối bởi các quy tắc mang phong cách riêng. Một số hợp chất chuyển từ tiền chất sang các chất hoạt động trong máu; một số khác chuyển ngược từ các chất hoạt động thành các phân tử không hoạt động. Một số được bài tiết trong nước tiểu; một số khác ngưng tụ trong mật hoặc bị phát tán ra ngay trong máu. Một phân tử có thể tồn tại nhiều ngày ở động vật, nhưng anh em của hóa chất đó - một biến thể với chỉ một vài phân tử quan trọng - có thể biến mất khỏi cơ thể trong vài phút.

Ngày 19 tháng 4 năm 1910, tại Hội nghị Nội khoa chặt ních người ở Wiesbaden, Ehrlich thông báo rằng ông đã phát hiện thêm một phân tử với “ái lực đặc hiệu” - đây là một sự kiện bom tấn. Loại thuốc mới, được gọi một cách khó hiểu là hợp chất 606, hoạt động chống lại một loại vi khuẩn khét tiếng, *Treponema pallidum*, gây ra bệnh giang mai. Trong thời đại của Ehrlich, giang mai - “căn bệnh bí ẩn” của thế kỷ 18 tại châu Âu - là một căn bệnh gây chấn động, một bệnh dịch khiến báo chí quan tâm. Ehrlich biết rằng thuốc chống giang mai sẽ là một thành công tức thời và ông đã chuẩn bị. Hợp chất 606 đã được thử nghiệm bí mật ở các bệnh nhân trong khoa của bệnh viện St. Petersburg, sau đó được kiểm tra lại ở các bệnh nhân giang mai thần kinh tại bệnh viện Magdeburg - mỗi lần là một thành công đáng ghi nhận. Một nhà máy khổng lồ, được tài trợ bởi Hoechst Chemical Works, đã và đang được xây dựng để sản xuất cho mục đích thương mại.

Thành công của Ehrlich với Trypan Đỏ và hợp chất 606 (mà ông đặt tên là Salvarsan, bắt nguồn từ từ *salvation* - sự cứu rỗi) đã chứng minh các bệnh chỉ là những ổ khóa bệnh lý chờ đợi để được mở ra bởi các phân tử chính xác. Những bệnh tật có khả năng chữa được giờ đã xếp hàng kéo dài vô tận trước mặt ông. Ehrlich gọi thuốc của mình là “những viên đạn ma thuật” - *viên đạn* biểu thị cho khả năng tiêu diệt và tính đặc hiệu *ma thuật* của nó. Đó là một cụm

từ mang đặc điểm của thuật giả kim cổ xưa, thứ vang vọng không ngừng xuyên suốt tương lai của ngành ung thư.



Những viên đạn ma thuật của Ehrlich có một mục tiêu cuối cùng để phá vỡ: ung thư. Bệnh giang mai và nhiễm trypanosomiasis là bệnh do vi khuẩn. Ehrlich đã từ từ nhích về phía mục tiêu cuối cùng của mình: tế bào ác tính của con người. Giữa năm 1904 và năm 1908, ông đã xây dựng vài kế hoạch tỉ mỉ để tìm một loại thuốc chống ung thư bằng việc sử dụng kho vũ khí hóa chất lớn của mình. Ông đã thử amid, anilin, các dẫn xuất sulfa, arsenic, bromua và rượu để tiêu diệt tế bào ung thư. Không thứ nào hiệu quả. Những gì độc với tế bào ung thư thì cũng gây độc cho các tế bào bình thường. Không nản lòng, ông đã cố gắng thực hiện chiến lược còn kỳ quái hơn. Ông nghĩ về sự chết đói của các tế bào chuyển hóa ở sarcoma, hoặc lừa cho chúng vào cái chết bằng cách sử dụng các phân tử mồi (một chiến lược đi trước các chất dẫn xuất kháng folate của Subbarao gần năm mươi năm). Nhưng việc tìm kiếm loại thuốc chống ung thư có tính phân biệt chọn lọc không có kết quả. Các viên đạn dược lý, không còn ma thuật, hoặc là quá bừa bãi hoặc quá yếu.

Năm 1908, ngay sau khi Ehrlich được trao giải Nobel cho việc khám phá ra nguyên tắc ái lực đặc hiệu, Hoàng đế Wilhelm của Đức đã mời ông triều kiến riêng trong cung điện. Hoàng đế đang tìm kiếm lời khuyên: chứng nghi bệnh làm ông khổ sở bởi những căn bệnh có thực và tưởng tượng, ông muốn biết liệu Ehrlich có loại thuốc chống ung thư nào khả dĩ hay không.

Ehrlich thoái thác. Ông đã giải thích, tế bào ung thư là đối tượng khác về bản chất với tế bào vi khuẩn. Ái lực thụ thể không dựa trên “ái lực,” mà dựa trên phản đối nghịch của nó - sự khác biệt. Các hóa

chất của Ehrlich đã nhắm mục tiêu vi khuẩn thành công vì các enzyme vi khuẩn không hoàn toàn giống với các enzyme của con người. Với ung thư, tế bào ung thư với tế bào bình thường của con người *tương tự nhau*, khiến nó gần như không thể bị nhắm trúng.

Ehrlich tiếp tục với nguồn cảm hứng này, gần như đắm mình vào đó. Ông đang đi vòng quanh một cái gì đó sâu sắc, một ý tưởng trong giai đoạn phôi thai: nhắm mục tiêu vào tế bào bất thường, con người cần phải giải mã sinh học của tế bào bình thường. Ông đã trở lại, hàng thập niên sau cuộc gặp gỡ lần đầu của ông với aniline, với sự đặc hiệu hóa một lần nữa, với sự ghi mã vạch sinh học ẩn bên trong mỗi tế bào sống.

Tư tưởng của Ehrlich đã không còn được Hoàng đế chú ý nữa. Chẳng mấy quan tâm đến khám phá bất đắc dĩ mà không có kết cục rõ ràng này, ông cho Ehrlich thôi triều kiến.

Năm 1915, Ehrlich bị bệnh lao, một bệnh có lẽ bị lây từ những ngày ông ở trong phòng thí nghiệm của Koch. Ông đến để dưỡng bệnh tại Bad Homburg, một thị trấn nghỉ dưỡng nổi tiếng với các phòng tắm muối carbonic trị liệu. Từ căn phòng của mình, nhìn xuống những vùng đồng bằng xa xôi bên dưới, ông cảm thấy cay đắng vì đất nước của ông tự đắm đầu vào Thế chiến I. Các nhà máy nhuộm đã từng cung cấp các hóa chất trị liệu - Bayer và Hoechst nằm trong số đó - đã được chuyển đổi thành các nhà máy hóa chất khổng lồ, thứ hóa chất sẽ biến đổi thành tiền chất cho các loại khí độc dùng trong chiến tranh. Trong đó có một loại khí độc đặc biệt, một dung dịch không màu, gây phồng rộp khi phản ứng với dung môi thioglycol (một thuốc nhuộm trung gian) tạo thành acid hydrochloric. Mùi của loại khí này không thể nhầm lẫn được, mô tả gợi nhớ về mù tạt (mustard), tỏi cháy, hoặc cây cải ngựa bị cháy trên mặt đất. Nó được biết đến như là khí mustard.

Vào đêm mù sương ngày 12 tháng 7 năm 1917, hai năm sau khi Ehrlich qua đời, một loạt đạn pháo được đánh dấu bằng các chữ

thập nhỏ, màu vàng trút như mưa xuống quân đội Anh đóng quân gần thị trấn Ypres của Bỉ. Dung dịch trong các quả bom nhanh chóng bốc hơi, một “đám mây dày, màu vàng nhạt che phủ bầu trời,” như một người lính nhớ lại, sau đó hòa lẫn vào không khí mát mẻ ban đêm. Những người đàn ông trong doanh trại và chiến hào đang ngủ vào ban đêm thì bị đánh thức bởi một mùi ngọt ngào mà họ sẽ không thể nào quên trong hàng thập niên tới: mùi hôi chát chúa của cây cải ngựa lan rộng ra như bụi phấn. Trong vài giây, những người lính tháo chạy, ho và hắt hơi trong bùn, người mù trườn bò giữa người chết. Khí mustard thấm vào vải da và cao su, và thấm qua từng lớp vải. Nó được treo lơ lửng như một màn sương độc trên chiến trận trong nhiều ngày cho đến khi cái chết cũng ngửi thấy mùi này. Chỉ trong đêm đó, khí mustard đã làm bị thương và giết chết hai ngàn binh lính. Trong một năm, nó đã làm hàng ngàn người chết sau đó.

Những ảnh hưởng cấp tính, ngắn hạn của nitrogen mustard - các biến chứng về hô hấp, da bị cháy, phỏng rộp, mù lòa - đã trở nên khốc liệt đến mức những ảnh hưởng lâu dài của nó bị bỏ qua. Năm 1919, hai nhà nghiên cứu bệnh học người Mỹ, Edward và Helen Krumbhaar, đã phân tích những ảnh hưởng của vụ đánh bom Ypres trên vài người đàn ông còn sống sót. Họ phát hiện ra rằng những người sống sót có một tình trạng tủy xương bất thường. Các tế bào tạo máu bình thường đã khô cạn; tủy xương, trong sự bất chước kỳ lạ giống trận chiến bị đốt cháy và nổ tung, đã cạn kiệt rõ rệt. Những người đàn ông này bị thiếu máu và cần được truyền máu, liên tục mỗi tháng một lần. Họ có xu hướng dễ bị nhiễm trùng. Số lượng tế bào bạch cầu của họ thường lơ lửng liên tục dưới mức bình thường.

Trong một thế giới ít bận tâm với những nỗi kinh hoàng khác, tin tức này chỉ gây ra một cảm giác nhỏ trong các bác sĩ ung thư. Mặc dù rõ ràng là có độc, hóa chất này, xét cho cùng, nhắm vào mục tiêu tủy xương và chỉ quét sạch một số quần thể tế bào nhất định - một hóa chất có ái lực đặc hiệu. Nhưng châu Âu đầy những câu chuyện

kinh dị vào năm 1919, và điều này dường như không có gì đáng chú ý hơn những thứ khác. Edward và Helen Krumpholtz xuất bản bài báo của họ trong một tạp chí y học bậc hai và nhanh chóng bị quên lãng trong cơn mê man của chiến tranh.

Các nhà hóa học thời chiến đã trở lại phòng thí nghiệm để tạo ra các hóa chất mới cho các trận đánh khác, và những người kế thừa di sản của Ehrlich đã đi săn tìm các hóa chất đặc hiệu của ông ở một nơi khác. Họ đang tìm kiếm một viên đạn ma thuật để loại bỏ ung thư ra khỏi cơ thể, không phải là chất khí độc hại có thể làm cho nạn nhân sống dở chết dở, mù, phồng rộp và bị thiếu máu vĩnh viễn. Viên đạn của họ cuối cùng đã xuất hiện trong vũ khí hóa học giống như một sự lầm lạc về ái lực đặc hiệu, một sự bóp méo ghê gớm giấc mơ của Ehrlich.

BẦU KHÔNG KHÍ NGỘC ĐỘC

Điều gì sẽ xảy ra nếu hỗn hợp này không hoạt động?...

Điều gì sẽ xảy ra nếu nó là độc chất...?

Romeo và Juliet

Chúng ta sẽ làm ngộ độc bầu không khí của màn kịch mở đầu, đến mức mà sẽ không ai chấp nhận việc ngồi xem cho đến hết vở kịch này.

James Watson nói về hóa trị, 1977

Mỗi loại thuốc, bác sĩ Paracelsus vào thế kỷ 16 từng phát biểu, là một chất độc được ngụy trang. Hóa trị ung thư, bị chiếm hữu bởi nỗi ám ảnh của việc xóa bỏ được tế bào ung thư, đã tìm thấy cội nguồn hợp lý của nó: tất cả các chất độc có thể là một loại thuốc được ngụy trang.

Ngày 2 tháng 12 năm 1943, hơn hai mươi năm sau, những quả bom được đánh chữ thập màu vàng đổ xuống Ypres, một phi đội máy bay Đức thả bom một đội tàu của Mỹ chen chúc trong một bến cảng bên ngoài Bari ở miền nam nước Ý và thả ra hàng loạt vỏ đạn. Những con tàu ngay lập tức bốc cháy. Ngay cả thủy thủ đoàn cũng không biết, một trong những con tàu trong hạm đội, *John Harvey*, đã được dự trữ với bảy mươi tấn khí mustard để sử dụng khi cần. Khi tàu *Harvey* nổ tung, khí độc cũng tràn ra. Kết quả là quân Đồng minh đã tự đánh bom mình.

Cuộc đột kích của quân Đức đầy bất ngờ và là một thành công đáng kinh ngạc. Các ngư dân và cư dân xung quanh bến cảng Bari bắt đầu phàn nàn về mùi hôi của tời cháy và cây cải ngựa trong gió. Những người đàn ông đầy bụi bẩn, bị ngâm trong dầu, hầu hết là các thủy thủ trẻ tuổi người Mỹ, được kéo lên bờ trong ngộp tràn đau

đón và nỗi kinh hoàng, đôi mắt của họ sừng húp. Họ được cho uống trà và bọc trong những tấm chăn, điều này càng khiến cho khí độc dễ xâm nhập cơ thể của họ hơn. Trong số 617 người được giải cứu, 83 người đã chết trong tuần đầu tiên. Khí độc lan nhanh khắp cảng Bari, để lại một vòng cung tàn phá. Gần một ngàn người đã chết vì các biến chứng trong những tháng tiếp theo.

“Sự cố” Bari, như các phương tiện truyền thông gọi nó, là một nỗi xấu hổ khủng khiếp về mặt chính trị đối với quân Đồng minh. Những người lính và thủy thủ bị thương được di dời đến Hoa Kỳ một cách nhanh chóng, và các chuyên gia y khoa đã bí mật tiến hành các cuộc khám nghiệm tử thi đối với dân thường đã chết. Các cuộc khám nghiệm tử thi cho thấy những gì Krumbhaars đã lưu ý trước đó. Ở nam giới và nữ giới, những người thoát đầu sống sót sau vụ đánh bom nhưng sau đó lại bị các thương tổn, các tế bào bạch cầu hầu như đã biến mất trong máu của họ, còn tủy xương thì bị thiêu đốt và suy kiệt. Khí độc đã nhắm vào mục tiêu cụ thể là các tế bào tủy xương - một sự bất chước các hóa chất chữa bệnh của Ehrlich về mặt phân tử theo cách đầy kỳ quái.

Sự cố Bari đã đẩy nhanh nỗ lực điều tra về khí độc dùng trong chiến tranh và tác động của chúng đối với binh lính. Một đơn vị bí mật, được gọi là Đơn vị Chiến tranh Hóa học (được đặt trong Văn phòng Nghiên cứu và Phát triển Khoa học thời chiến) đã được hình thành để nghiên cứu khí độc dùng trong chiến tranh. Những hợp đồng nghiên cứu về các hợp chất độc hại khác nhau đã được rải ra khắp các viện nghiên cứu trên khắp đất nước. Hợp đồng điều tra nitrogen mustard đã được giao cho hai nhà khoa học, Louis Goodman và Alfred Gilman, tại Đại học Yale.

Goodman và Gilman không quan tâm đến tính chất ‘ăn mòn’ của khí mustard - khả năng làm cháy da và niêm mạc. Họ bị quyến rũ bởi hiệu ứng Krumbhaar - khả năng phá hủy các tế bào bạch cầu. Liệu tác động này, hay các tác động tương tự, được khai thác trong một sự thiết lập được kiểm soát, trong một bệnh viện, với liều lượng

nhỏ, được theo dõi, có thể nhắm vào các tế bào bạch cầu ác tính hay không?

Để thử nghiệm ý tưởng này, Gilman và Goodman bắt đầu bằng những nghiên cứu trên động vật. Tiêm vào các con thỏ và chuột, mustard làm cho các tế bào bạch cầu trong máu và tủy xương gần như biến mất mà không gây ra những phản ứng rộp da khó chịu, tách bạch hai tác dụng dược lý này. Được khuyến khích, Gilman và Goodman chuyển sang nghiên cứu trên người, tập trung vào ung thư hạch bạch huyết. Năm 1942, họ đã thuyết phục một bác sĩ ngoại khoa lồng ngực, Gustaf Lindskog, điều trị cho một thợ bạc bốn mươi tám tuổi ở New York bị ung thư hạch bạch huyết với mười liều mustard tiêm tĩnh mạch liên tục. Đó là một trong những thử nghiệm nhưng nó đã hiệu quả. Ở con người, cũng như ở chuột, thuốc tạo ra sự lui bệnh kỳ diệu. Các hạch sưng biến mất. Các bác sĩ lâm sàng đã mô tả hiện tượng này như sự “mềm nhũn” kỳ quái khối ung thư, như thể lớp vỏ cứng của ung thư mà Galen đã mô tả tồn tại gần hai ngàn năm trước đã tan chảy.

Tuy nhiên, không thể tránh khỏi việc ung thư tái phát sau đó. Các khối u cứng lại và tái phát - giống như ung thư bạch cầu mà Farber điều trị đã biến mất và sau đó tái xuất hiện một cách tàn bạo. Được giấu trong bí mật suốt những năm chiến tranh, Goodman và Gilman cuối cùng đã công bố những phát hiện của họ vào năm 1946, vài tháng trước khi bài báo của Farber về chất kháng folate xuất hiện trên báo chí.



Chỉ vài trăm dặm về phía nam của Yale, tại phòng thí nghiệm Burroughs Wellcome ở New York, nhà hóa sinh học George Hitchings cũng đã quay sang phương pháp của Ehrlich để tìm các phân tử với khả năng đặc hiệu tiêu diệt tế bào ung thư. Lấy cảm

hứng từ chất kháng folate của Yella Subbarao, Hitchings tập trung vào việc tổng hợp các phân tử bấy để bắt và tiêu diệt các tế bào. Mục tiêu đầu tiên của ông là tiền thân của DNA và RNA. Cách tiếp cận của Hitchings đã bị các nhà khoa học coi như là “cuộc thám hiểm câu cá.” “Các nhà khoa học trong giới học thuật đã đứng đưng ngoài hành động này,” một đồng nghiệp của Hitchings nhớ lại. “ [Họ] lập luận rằng quá sớm khi thử hóa trị mà không cần có kiến thức cơ bản về hóa sinh, sinh lý học và dược lý. Thật ra, lĩnh vực này đã khô cằn trong suốt ba mươi lăm năm hay kể từ công trình của Ehrlich.”

Đến năm 1944, chuyến thám hiểm câu cá của Hitchings vẫn chưa mang lại một hóa chất nào. Hàng đĩa vi khuẩn chồng lên quanh ông như một khu vườn bị cày xới tan hoang mà vẫn không có dấu hiệu của một loại thuốc hứa hẹn. Gần như theo bản năng, ông đã thuê một trợ lý trẻ tên là Gertrude Elion, người mà tương lai dường như còn bấp bênh hơn cả Hitchings. Cô là con gái của một người nhập cư từ Lithuania, sinh ra với một trí tuệ khoa học sớm nở và khao khát về kiến thức hóa học. Elion đã hoàn thành bằng thạc sĩ về hóa học tại Đại học New York năm 1941 trong khi giảng dạy môn khoa học tại trường trung học ban ngày và thực hiện nghiên cứu cho luận án của mình vào ban đêm và cuối tuần. Mặc dù có trình độ cao, tài năng và có động lực nhưng cô đã không thể tìm được việc làm trong phòng thí nghiệm học thuật. Thất vọng vì bị từ chối nhiều lần, cô tìm được vị trí giám sát sản phẩm tại siêu thị. Khi Hitchings tìm thấy Trudy Elion, người sẽ nhanh chóng trở thành một trong những nhà hóa học tổng hợp sáng tạo nhất trong thế hệ của cô (và là một người đoạt giải Nobel trong tương lai), cô đang làm việc cho một phòng thí nghiệm thực phẩm ở New York, kiểm tra tính acid của dưa chua và màu sắc của lòng đỏ trứng để làm mayonnaise.

Được giải thoát khỏi cuộc sống của dưa chua và mayonnaise, Gertrude Elion nhảy vào hóa học tổng hợp. Giống như Hitchings, cô bắt đầu với việc săn tìm các hóa chất có thể ngăn chặn sự phát triển

của vi khuẩn bằng cách ức chế DNA - nhưng sau đó đã có thay đổi cho chiến lược của riêng mình. Thay vì sàng lọc hàng đồng hóa chất chưa biết một cách ngẫu nhiên, Elion đã tập trung vào một nhóm các hợp chất, được gọi là các purine. Purine là các phân tử hình nhẵn với lõi trung tâm gồm sáu nguyên tử carbon được biết là có liên quan đến việc tạo ra DNA. Cô nghĩ cô sẽ thêm các chuỗi hóa học khác nhau cho mỗi một trong sáu nguyên tử carbon, tạo ra hàng tá biến thể mới của purine.

Bộ sưu tập các phân tử mới của Elion là các con thú vui vẻ kỳ lạ. Phân tử - 2,6-diaminopurine - quá độc thậm chí với liều lượng thấp để thử nghiệm trên động vật. Một phân tử khác có mùi giống tỏi được tinh chế một ngàn lần. Nhiều chất không ổn định, hoặc vô dụng, hoặc cả hai. Nhưng đến năm 1951, Elion đã tìm thấy một phân tử biến thể gọi là 6-mercaptopurine, hay 6-MP.

6-MP thất bại trong một số xét nghiệm độc tính ban đầu trên động vật (thuốc rất độc hại cho chó), và gần như bị lãng quên. Nhưng sự thành công của khí mustard trong việc tiêu diệt các tế bào ung thư đã thúc đẩy sự tự tin cho các nhà hóa trị liệu trẻ. Năm 1948, Cornelius "Dusty" Rhoads, cựu chiến binh của quân đội, rời vị trí trưởng Đơn vị Chiến tranh Hóa học của quân đội để trở thành giám đốc Bệnh viện Memorial (và có viện nghiên cứu gắn liền), điều này hàn gắn mối liên hệ giữa chiến tranh hóa chất trên chiến trường và chiến tranh hóa học trong cơ thể. Bị hấp dẫn bởi tính chất tiêu diệt ung thư của các hóa chất độc hại, Rhoads tích cực theo đuổi sự hợp tác giữa Hitchings và phòng thí nghiệm của Elion tại Bệnh viện Burroughs Wellcome và Memorial. Trong vài tháng sau khi được thử nghiệm trên tế bào trong một đĩa petri, 6-MP được đóng gói để thử nghiệm trên bệnh nhân.

Có thể đoán trước được, mục tiêu đầu tiên là ung thư bạch cầu ALL - khối u hiếm gặp hiện đang chiếm giữ ánh đèn sân khấu của ngành ung thư. Vào đầu thập niên 1950, hai nhà khoa học - bác sĩ, Joseph Burchenal và Mary Lois Murphy, đã tiến hành một thử

nghiệm lâm sàng tại Memorial, sử dụng 6-MP cho trẻ em bị bệnh ALL.

Burchenal và Murphy ngạc nhiên vì sự lui bệnh nhanh chóng do 6-MP. Các tế bào ung thư bạch cầu biến dạng và biến mất trong tủy xương và máu, thường chỉ trong vòng vài ngày sau điều trị. Nhưng, cũng giống như sự lui bệnh ở Boston, đây chỉ là kết quả tạm thời, kéo dài trong vài tuần. Cũng giống như chất kháng folate, chỉ chữa khỏi bệnh trong chốc lát.

LÒNG TỐT CỦA GIỚI NGHỆ SĨ

*Tên gọi “Jimmy” là một từ dùng trong gia đình ở Anh
... một biệt danh chỉ cậu bé nhà bên.*

Ngôi nhà “Jimmy” đã xây

Tôi đã có một chuyến đi dài tới một vương quốc xa lạ, và tôi đã thấy thần chết ở rất gần.

Thomas Wolfe

Mỏng manh và yếu ớt, sự thoái lui của ung thư bạch cầu ở Boston và New York vẫn không ngừng làm mê hoặc Farber. Nếu bệnh ALL, một trong những dạng ung thư nguy hiểm nhất, có thể bị cản trở bằng hai hóa chất khác nhau (thậm chí chỉ trong một hoặc hai tháng), thì có lẽ một nguyên tắc sâu sắc hơn đang nằm đâu đó. Có lẽ một loạt các chất độc như vậy đã ẩn nấp trong thế giới hóa học, được thiết kế hoàn hảo để xóa bỏ các tế bào ung thư, và không làm hại các tế bào bình thường. Ý tưởng nhỏ đó cứ hiện lên trong tâm trí khi ông đi bộ lên và xuống các khoa vào mỗi tối, viết các ghi chú và kiểm tra các phết lam vào cuối đêm. Có lẽ ông đã vấp phải một nguyên lý còn khiêu khích hơn - ung thư có thể được chữa khỏi chỉ bằng các hóa chất.

Nhưng làm thế nào ông có thể bắt đầu khám phá ra những hóa chất đáng kinh ngạc này? Hoạt động của ông ở Boston rõ ràng là quá nhỏ. Làm thế nào ông có thể tạo ra một nền tảng mạnh mẽ hơn để đưa ông tới việc chữa khỏi ung thư bạch cầu cấp ở trẻ em - và sau đó là ung thư?

Giống như giới sử gia, các nhà khoa học thường nghiên cứu về quá khứ một cách đầy ám ảnh bởi vì rất ít ngành nghề phụ thuộc quá nhiều vào nó. Mỗi thử nghiệm là một cuộc đối thoại với một thử

nghiệm trước đó, mỗi lý thuyết mới là sự bác bỏ của cái cũ. Farber, cũng vậy, đã nghiên cứu quá khứ một cách miễn cưỡng - và phần chủ yếu đã làm ông say mê là câu chuyện về chiến dịch chống bại liệt quốc gia. Khi là một sinh viên tại Harvard trong thập niên 1920, Farber đã chứng kiến dịch bệnh bại liệt tàn phá qua thành phố, để lại làn sóng trẻ em bị liệt sau đó. Trong đợt cấp tính của dịch bệnh bại liệt, virus có thể làm liệt cơ hoành, làm bệnh nhân gần như không thể thở được. Ngay cả một thập niên sau đó, vào giữa những năm 1930, phương pháp điều trị duy nhất cho tình trạng liệt này là thở nhân tạo, được biết đến với tên là máy phổi sắt. Khi Farber ở khoa của Bệnh viện Nhi với tư cách là một bác sĩ nội trú, máy phổi sắt liên tục thở hỗn hển trong lặng lẽ, và trẻ em cứ bị bó buộc với những cỗ máy ấy trong những tuần sau đó. Sự lệ thuộc của bệnh nhân vào máy phổi sắt được ví như sống trong cảnh lao tù, tình trạng bại liệt của nghiên cứu về bệnh. Bản chất của virus hay cơ chế sinh học của sự lây nhiễm không được biết rõ, và các chiến dịch để kiểm soát sự lây lan của bệnh bại liệt được tuyên truyền tệ hại và thường bị công chúng bỏ qua.

Nghiên cứu về bệnh bại liệt đã được Franklin Roosevelt kéo ra khỏi sự tuyệt vọng vào năm 1937. Một bệnh nhân của đại dịch trước đó, bị liệt từ thắt lưng trở xuống, Roosevelt đã xây dựng bệnh viện và trung tâm nghiên cứu bệnh bại liệt, được gọi là Quỹ Mùa xuân Ấm áp, ở Georgia vào năm 1927. Lúc đầu, các cố vấn chính trị của ông đã cố gắng không gán hình ảnh của ông với căn bệnh này. (Một tổng thống bị liệt cố gắng điều hành một quốc gia thoát khỏi sự suy yếu được coi là một hình ảnh thảm họa; hình ảnh trong mắt công chúng của Roosevelt đã được sắp xếp tỉ mỉ để chỉ cho thấy ông từ thắt lưng trở nên). Nhưng bằng việc tái đắc cử một cách áp đảo vào năm 1936, một Roosevelt bướng bỉnh và tươi mới đã quay trở lại với mục tiêu ban đầu của mình và đã phát động Quỹ Quốc gia Bại liệt Trẻ em, một nhóm ủng hộ tích cực để tiến hành nghiên cứu và công bố rộng rãi về bệnh bại liệt.

Quỹ này, hiệp hội tập trung nhiều nhất vào bệnh tật trong lịch sử của nước Mỹ, đã dẫn dắt những nghiên cứu về bệnh bại liệt. Chỉ trong một năm kể từ khi ra mắt, diễn viên Eddie Cantor đã tổ chức chiến dịch March of Dimes (Diễu hành vì một xu) cho quỹ - một nỗ lực gây quỹ kết nối toàn quốc quy mô lớn kêu gọi mọi công dân gửi Roosevelt một xu để hỗ trợ nghiên cứu và giáo dục về bệnh bại liệt. Những ngôi sao nổi tiếng của Hollywood, những ngôi sao Broadway, và các nhân vật truyền thông đã sớm gia nhập phong trào, và kết quả thu được thật rực rỡ. Trong vòng vài tuần, 2.680.000 xu đã đổ về Nhà Trắng. Những tấm áp phích được lưu hành rộng rãi, tiền bạc và sự chú ý của công chúng đổ vào những nghiên cứu về bệnh bại liệt. Vào cuối thập niên 1940, John Enders đã gần như thành công trong việc nuôi cấy poliovirus trong phòng thí nghiệm, và Sabin và Salk, dựa trên công trình của Enders, đang trên đường chuẩn bị cho các loại vaccine bại liệt đầu tiên.

Farber đã tưởng tượng về một chiến dịch tương tự cho ung thư bạch cầu, có lẽ cả với ung thư nói chung. Ông hình dung một quỹ cho ung thư trẻ em sẽ là một nỗ lực mang tính mũi nhọn. Nhưng ông cần một đồng minh để giúp thực hiện quỹ, tốt hơn là một đồng minh bên ngoài bệnh viện, nơi ông có ít đồng minh.



Farber không cần nhìn đâu xa. Vào đầu tháng 5 năm 1947, trong khi Farber vẫn đang trong giai đoạn thử nghiệm aminopterin, một nhóm người từ câu lạc bộ Variety ở New England, dẫn đầu bởi Bill Koster, đã đến thăm phòng thí nghiệm của ông.

Được thành lập năm 1927 tại Philadelphia bởi một nhóm dàn ông trong giới nghệ sĩ - giám đốc, đạo diễn, diễn viên, nhà làm phim, và chủ rạp hát - câu lạc bộ Variety ban đầu theo mô hình các câu lạc bộ ăn uống ở New York và London. Nhưng năm 1928, chỉ một năm sau

khi bắt đầu, câu lạc bộ đã vô tình có được một chương trình nghị sự xã hội tích cực hơn. Mùa đông năm 1928, khi thành phố chên vênh bên bờ vực của cuộc suy thoái, một phụ nữ đã bỏ rơi đứa con của mình ngay trước cửa của rạp phim Sheridan Square. Một ghi chú gắn trên mình đứa trẻ:

Hãy chăm sóc con tôi. Tên nó là Catherine. Tôi không thể chăm sóc con gái tôi nữa. Tôi có tám đứa con khác. Chồng tôi đang thất nghiệp. Nó sinh ra vào ngày lễ Tạ ơn. Tôi luôn nghe nói về lòng tốt của giới nghệ sĩ và tôi cầu Chúa sẽ có người nuôi đứa bé.

Lời khẩn cầu thống thiết đậm chất điện ảnh này và lời kêu gọi chân thành đối với “lòng tốt của giới nghệ sĩ,” đã gây ấn tượng sâu sắc trong các thành viên của câu lạc bộ mới này. Tiếp nhận bé gái mồ côi, câu lạc bộ đã chi trả cho việc nuôi dạy và giáo dục cho bé. Bé được đặt tên là Catherine Variety Sheridan - tên đệm của bé là từ tên của câu lạc bộ và họ của bé là từ nhà hát nơi bé được tìm thấy.

Câu chuyện của Catherine Sheridan đã được biết đến rộng rãi trên báo chí và mang lại nhiều sự tiếp xúc truyền thông với câu lạc bộ hơn so với hình dung trước đó của các thành viên. Được tin tưởng trong con mắt của công chúng như là một tổ chức từ thiện, câu lạc bộ bấy giờ làm dự án phúc lợi cho trẻ em. Vào cuối thập niên 1940, khi sự bùng nổ của việc quay phim hậu chiến tranh mang lại nhiều tiền hơn cho câu lạc bộ, các chương trình mới của câu lạc bộ đã nảy nở trong các thành phố khắp cả nước. Câu chuyện của Catherine Sheridan và bức ảnh của bé được in và công khai trong các văn phòng câu lạc bộ khắp cả nước. Sheridan đã trở thành người đem lại phước lành không chính thức của câu lạc bộ.

Tiền bạc chảy vào và sự chú ý của công chúng cũng mang lại một sự tìm kiếm cho các dự án từ thiện khác cho trẻ em. Chuyển

thăm của Koster đến Bệnh viện Nhi ở Boston là một nhiệm vụ tìm kiếm một dự án khác. Ông được đi quanh bệnh viện đến các phòng thí nghiệm và các phòng khám của các bác sĩ nổi tiếng. Khi Koster hỏi trưởng khoa huyết học về lời đề nghị đóng góp cho bệnh viện, trưởng khoa đặc biệt thận trọng: “Ồ, tôi cần xem xét kỹ,” ông nói.

Trái lại, khi Koster dừng lại tại văn phòng của Farber, ông đã tìm ra một nhà khoa học phù hợp, nhiệt huyết với tầm nhìn về cuộc sống lớn hơn - giống như một Đấng cứu thế. Farber không muốn xem xét kỹ; ông đã có một kế hoạch viễn vọng táo bạo làm say đắm Koster. Farber yêu cầu câu lạc bộ giúp ông tạo ra một quỹ mới để xây dựng một bệnh viện nghiên cứu lớn dành cho bệnh ung thư ở trẻ em.

Farber và Koster bắt đầu ngay lập tức. Vào đầu năm 1948, họ đã xây dựng một tổ chức được gọi là Quỹ Nghiên cứu Ung thư Trẻ em để bắt đầu nghiên cứu và vận động mọi thứ xung quanh các ung thư ở trẻ em. Tháng 3 năm 1948, họ tổ chức một buổi bán hàng để gây quỹ và kiếm được 45.456 đô la - một khoản tiền ấn tượng để bắt đầu, nhưng vẫn còn thấp so với những gì Farber và Koster kỳ vọng. Nghiên cứu về ung thư, họ cảm thấy, cần một thông điệp hiệu quả hơn, một chiến lược để thu hút sự quan tâm của công chúng. Mùa xuân năm đó, Koster nhớ lại thành công của Sheridan, đã có ý tưởng đầy cảm hứng về việc tìm một “một nhân vật ban phước lành” cho quỹ nghiên cứu của Farber - một Catherine Sheridan cho bệnh ung thư. Koster và Farber đã tìm kiếm trong các khoa của Bệnh viện Nhi và phòng khám của Farber để có hình một đứa trẻ in trên áp phích gửi tới công chúng nhằm gây quỹ.

Đó không phải là một nhiệm vụ đầy hứa hẹn. Farber đang điều trị cho một số trẻ em bằng aminopterin, và các giường trong các khoa ở tầng trên kín chỗ bởi những bệnh nhân khốn khổ - mất nước và buồn nôn bởi hóa trị, trẻ em hầu như không thể giữ được đầu và cơ thể ngay thẳng, hướng chỉ là trở thành một người ban phước lành lạc quan diễu hành trước công chúng cho việc điều trị ung thư. Nhìn

một cách điên cuồng qua danh sách bệnh nhân, Farber và Koster đã tìm thấy một đứa trẻ khỏe mạnh đủ để mang thông điệp - một đứa trẻ tóc vàng, mắt xanh, đôi mắt tròn trĩnh, cao tên là Einar Gustafson, không bị ung thư bạch cầu nhưng đang được điều trị một loại ung thư hạch bạch huyết hiếm gặp ở ruột.

Gustafson trầm tính và nghiêm túc, một cậu bé đầy tự tin đến từ New Sweden, Maine. Ông bà của cậu là người nhập cư Thụy Điển, cậu sống trong một trang trại trồng khoai tây và đi học ở một ngôi trường nhỏ chỉ có một phòng học. Vào cuối mùa hè năm 1947, vừa qua mùa viêt quất, cậu ta phàn nàn về đau bụng cồn cào, quặn thắt. Các bác sĩ ở Lewiston, nghi ngờ cậu bị viêm ruột thừa, đã phẫu thuật cắt ruột thừa nhưng thay vào đó lại phát hiện ra bệnh ung thư hạch bạch huyết. Tỷ lệ sống của bệnh thấp ở mức 10%. Suy nghĩ rằng hóa trị là một cơ hội mỏng manh cứu cậu, các bác sĩ đã gửi Gustafson đến nơi chăm sóc của Farber ở Boston.

Tuy nhiên, Einar Gustafson là một cái tên khó đọc. Farber và Koster, trong một nguồn cảm hứng bất chợt, đã gọi cậu là Jimmy.



Koster bấy giờ chuyển nhanh sang việc giới thiệu về Jimmy. Ngày 22 tháng 5 năm 1948, một đêm thứ Bảy ẩm áp ở vùng Đông Bắc, Ralph Edwards, người dẫn chương trình radio *Sự thật hay Hậu quả*, đã ngắt đoạn phát thanh bình thường của ông từ California và kết nối với một đài phát thanh ở Boston. “Một phần nhiệm vụ của *Sự thật hay Hậu quả*” Edwards đã bắt đầu, “là mang trò chơi trong nhà xưa cũ này đến với những người không thể đến buổi diễn... Tới nay chúng tôi đưa bạn đến một người bạn nhỏ tên Jimmy.

“Chúng tôi sẽ không cho bạn biết họ của cậu bởi vì cậu giống như hàng ngàn người bạn nhỏ khác trong các khu riêng và bệnh viện trên toàn quốc. Jimmy đang bị ung thư. Cậu là một chú nhóc cừ

khô, mặc dù cậu không thể hiểu nổi tại sao mình lại khác với những đứa trẻ khác, cậu yêu đội bóng chày của mình và theo dõi mọi chuyển động của đội mình yêu thích, Boston Braves. Bây giờ, nhờ sự kỳ diệu của đài phát thanh, chúng tôi sẽ mở rộng phạm vi khắp Hoa Kỳ và đưa bạn đến ngay cạnh giường của Jimmy, tại một trong những thành phố lớn nhất của Hoa Kỳ, Boston, Massachusetts, và vào một trong những bệnh viện lớn của Hoa Kỳ, Bệnh viện Nhi ở Boston, nơi đang làm một nghiên cứu ung thư tuyệt vời. Lúc này, Jimmy đã không nghe được chúng tôi... Hãy vui lòng kết nối với Jimmy.”

Rồi trên tiếng lách cách của đường dây điện thoại, giọng Jimmy vang lên.

Jimmy: Chào chú.

Edwards: Chào cháu, Jimmy! Chú là Ralph Edwards của chương trình phát thanh *Sự thật hay Hậu quả*. Chú đã nghe nói cháu thích bóng chày. Đúng không nhóc?

Jimmy: Dạ vâng ạ, đó là môn thể thao yêu thích của cháu.

Edwards: Đó là môn thể thao yêu thích của cháu ư! Cháu nghĩ ai sẽ thắng được cờ hiệu năm nay?

Jimmy: Boston Braves, cháu hi vọng như vậy.

Sau khi đùa giỡn, Edwards đã nảy ra “một trò đùa” mà anh đã hứa hẹn.

Edwards: Cháu đã bao giờ hẹn gặp Phil Masi chưa?

Jimmy: Dạ chưa.

Phil Masi (đi vào): Chào, Jimmy. Chú tên là Phil Masi.

Edwards: Cái gì? Ai vậy, Jimmy?

Jimmy (thở hổn hển): Phil Masi!

Edwards: Và chú ấy ở đâu?

Jimmy: Trong phòng cháu!

Edwards:Ồ, cháu biết gì không? Ngay trong phòng bệnh của cháu - Phil Masi từ Berlin, Illinois! Ai là người giỏi nhất trong nhóm vậy Jimmy?

Jimmy: Jeff Heath.

(Heath bước vào phòng).

Edwards: Ai vậy, Jimmy?

Jimmy: Jeff... Health.

Khi Jimmy thở hổn hển, từng cầu thủ một bước vào phòng của cậu mang theo áo thun, bóng chày có chữ ký, vé xem thi đấu và mũ: Eddie Stanky, Bob Elliott, Earl Torgeson, Johnny Sain, Alvin Dark, Jim Russell, Tommy Holmes. Một cây đàn piano đã được đưa vào. Đội Braves chơi một bài, cùng với Jimmy, hát to nhưng lạc giọng đầy say mê:

Đưa em ra chơi với quả bóng,

Đưa em ra với đám đông.

Mua cho em ít đậu phộng và bỏng Craker Jack,

Em không quan tâm dù em không bao giờ trở lại.

Những khán giả trong phòng thu của Edwards cổ vũ, một số người nhận ra đoạn kết đầy cay đắng, nhiều người gần như khóc. Vào cuối buổi phát sóng, liên lạc từ Boston bị ngắt kết nối. Edwards dừng lại và hạ giọng.

“Bây giờ hãy lắng nghe, những bài dân ca. Jimmy không nghe thấy, phải không?... Chúng tôi không sử dụng bất kỳ hình ảnh nào của cậu, hay sử dụng tên đầy đủ của cậu, hay cậu sẽ biết về điều

này. Hãy làm cho Jimmy và hàng ngàn bé trai và bé gái đang bị ung thư hạnh phúc bằng cách trợ giúp cho nghiên cứu để giúp tìm ra cách chữa ung thư cho trẻ em. Bởi vì bằng cách nghiên cứu ung thư cho trẻ em, chúng tôi tự sẽ giúp được cho người lớn và ngăn chặn nó ngay từ đầu.”

“Bây giờ chúng ta biết rằng điều mà Jimmy muốn nhất là một chiếc TV để xem các trận bóng chày cũng như nghe chúng. Nếu bạn và bạn bè của bạn gửi 25 cent, vài đô là hay hàng chục đô la đến Jimmy cho Quỹ Nghiên cứu Ung thư Trẻ em, và hơn hai trăm ngàn đô la đã được đóng góp vào lý do xứng đáng này, chúng ta sẽ giúp Jimmy có được chiếc TV.”

Chương trình của Edwards kéo dài tám phút. Jimmy nói mười hai câu và hát một bài. Từ *sưng* đã được sử dụng năm lần. Ít người nói về bệnh ung thư của Jimmy: nó ẩn náu đằng sau, phảng phất trong phòng bệnh. Sự phản hồi của công chúng thật đáng kinh ngạc. Thậm chí trước khi Braves rời phòng của Jimmy vào buổi tối hôm đó, các nhà tài trợ đã bắt đầu xếp hàng bên ngoài tiền sảnh của Bệnh viện Nhi. Hộp thư của Jimmy tràn ngập bưu thiếp và thư, một số trong số đó chỉ để “Jimmy, Boston, Massachusetts.” Một số gửi tiền với viết thư hoặc ký séc; trẻ nhỏ gửi tiền tiêu vặt, 25 xu và vài hào. Braves giúp đỡ bằng những đóng góp của riêng mình. Đến tháng 5 năm 1948, mốc 20.000 đô la mà Koster đặt ra đã bị vượt từ lâu; hơn 231.000 đô la đã được quyên góp. Hàng trăm hộp thiếp màu đỏ và trắng để quyên góp cho các quỹ Jimmy được đặt bên ngoài các sân đấu bóng chày. Các hộp đã được truyền quanh rạp chiếu phim để thu thập từng xu một. Những cầu thủ Little League trong bộ đồng phục bóng chày đã đi đến tận cửa với những chiếc hộp thu thập trong những đêm hè oi ả. Ngày Jimmy được tổ chức tại các thị trấn nhỏ khắp nước Anh. Chiếc TV đã hứa cho Jimmy - chiếc TV đen trắng với một màn hình mười hai inch đặt vào một chiếc hộp bằng gỗ - đã được đem đến và đặt trên một băng ghế màu trắng giữa các giường bệnh.

Trong thế giới nghiên cứu y học đang phát triển nhanh chóng và tác động mạnh mẽ năm 1948, 231.000 đô la được Quỹ Jimmy tài trợ là một khoản tiền khá ấn tượng, nhưng vẫn khiêm tốn - đủ để xây dựng một vài tòa nhà mới ở Boston, nhưng không đủ để xây dựng một viện khoa học quốc gia chống lại ung thư. So với năm 1944, Dự án Manhattan đã chi 100 triệu đô la mỗi tháng tại khu vực Oak Ridge. Năm 1948, người Mỹ đã chi hơn 126 triệu đô la chỉ để mua Coca Cola.

Nhưng đo lường sự sáng suốt của chiến dịch Jimmy bằng tiền là đã bỏ lỡ mục tiêu của nó. Đối với Farber, chiến dịch Quỹ Jimmy là một thử nghiệm ban đầu - cho việc xây dựng một mô hình khác. Chiến dịch chống lại ung thư, Farber đã học được, giống như một chiến dịch chính trị: nó cần các biểu tượng, linh vật, hình ảnh, khẩu hiệu - các chiến lược quảng cáo nhiều như các công cụ khoa học. Đối với bất kỳ căn bệnh nào để làm nổi bật về mặt chính trị, nó cần phải được tiếp thị, giống như một chiến dịch chính trị cần tiếp thị. Một bệnh cần phải được chuyển đổi về mặt chính trị trước khi nó có thể được chuyển đổi về mặt khoa học.

Nếu chất kháng folate của Farber là khám phá đầu tiên của ông trong ngành ung thư thì sự thật quan trọng này là khám phá quan trọng thứ hai của ông. Nó đem đến một sự chuyển đổi địa chấn trong sự nghiệp của ông, có thể vượt xa việc ông từ một nhà nghiên cứu bệnh học thành một bác sĩ điều trị ung thư bạch cầu. Sự biến đổi lần thứ hai - từ một bác sĩ lâm sàng thành một người ủng hộ nghiên cứu ung thư - đã phản ánh sự chuyển đổi của chính bản thân bệnh ung thư. Sự vươn mình của ung thư từ tầng hầm ra ngoài ánh sáng rõ ràng trước công chúng sẽ thay đổi đường đi của câu chuyện này. Đó là một sự biến chuyển nằm ở trung tâm của cuốn sách này.

NGÔI NHÀ JIMMY ĐÃ XÂY

Theo nguyên gốc, bệnh nhân nghĩa là người cam chịu. Không phải cam chịu điều đáng sợ nhất mà cam chịu sự suy giảm sức khỏe.

Susan Sontag, *Bệnh tật như là ẩn dụ*

Toàn bộ mục đích của Sidney Farber chỉ gồm “những trường hợp tuyệt vọng.”

Tin tức y học thế giới, ngày 25 tháng 11 năm 1966

Có một thời điểm Sidney Farber nói đùa về phòng thí nghiệm bé nhỏ của ông. Ông gọi nó là “Một trợ lý và mười ngàn con chuột.” Thực tế, toàn bộ cuộc sống y học của ông có thể đo lường bằng con số. Một căn phòng với kích thước bằng tủ quần áo của dược sĩ và bị nhồi nhét vào tầng hầm của bệnh viện. Một loại thuốc tên là aminopterin, đôi khi có tác dụng kéo dài thời gian sống của một đứa trẻ mắc ung thư bạch cầu. Một trong năm trường hợp có sự thuyên giảm của bệnh nhưng thời gian sống dài nhất không quá một năm.

Tuy nhiên, vào những tháng đầu của năm 1951, công việc của Farber tiến triển vượt bậc, vượt xa so với phòng thí nghiệm cũ. Phòng khám ngoại khoa trước đây nhiều cha mẹ và con cái xúm xít khám chữa bệnh đã được chuyển ra bên ngoài bệnh viện, đến nơi rộng hơn nằm ở trong một tòa nhà chung cư bên góc giao giữa đường Binney và đại lộ Longwood. Nhưng ngay cả phòng khám mới cũng sớm quá tải. Các phòng nội trú ở khu khám Nhi cũng đầy nhanh chóng. Vì nhiều bác sĩ nhi khoa ở khu khám Nhi cho rằng Farber là kẻ xâm phạm nên việc làm tăng không gian phòng bệnh trong bệnh viện là không thể chấp nhận được. “Hầu hết bác sĩ nghĩ rằng ông ấy kiêu ngạo và cứng nhắc,” một tình nguyện viên ở bệnh viện nhắc lại. Ở khu khám Nhi, thậm chí nếu có vài chỗ cho cơ thể của ông thì vẫn không còn chỗ cho bản ngã của ông.

Bị cô lập và giận dữ, giờ đây Farber lao vào gây quỹ. Ông cần cả tòa nhà cho tất cả bệnh nhân ở. Nản lòng về nỗ lực kêu gọi trường y cho xây thêm một trung tâm ung thư mới cho trẻ em nên ông bắt đầu tự mình xây dựng. Ông đã xây dựng một bệnh viện khác phía trước bệnh viện này.

Việc gây quỹ thành công đã khích lệ Farber. Ông nghĩ ra những cuộc chơi lớn hơn bao giờ hết để có tiền nghiên cứu, nhờ cậy vào hàng đoàn người nổi tiếng các ngôi sao Hollywood, ông trùm chính trị, nhân vật tiếng tăm trong giới thể thao, và các nhà tài phiệt. Năm 1953, khi công ty nhượng quyền thương mại Braves rời Boston để đến Milwaukee, Farber và Koster tiếp cận Boston Red Sox thành công nhằm biến quỹ Jimmy thành một quỹ từ thiện chính thức.

Farber sớm tìm thấy thành viên nổi tiếng mới, đó là Ted Williams - một cầu thủ bóng chày trẻ, mê điện ảnh - anh vừa trở về sau khi phục vụ chiến tranh Triều Tiên. Tháng 8 năm 1953, quỹ Jimmy dự định tổ chức tiệc “Chào mừng Ted về nhà” cho Williams - một cú gây quỹ lớn bằng một bữa ăn tối với hóa đơn 100 đô la mỗi đĩa đã tăng giá lên tới 150.000 đô la. Cuối năm đó, Williams là vị khách thường xuyên tham quan bệnh viện của Farber, anh thường kéo theo một đoàn các nhiếp ảnh gia đang tìm kiếm những hình ảnh của các cầu thủ chơi bóng tuyệt vời với bệnh nhân ung thư trẻ tuổi cho tờ báo khổ nhỏ.

Quỹ Jimmy trở thành một cái tên phổ biến và một mục tiêu phổ biến. Bên ngoài khách sạn Statler có đặt một “ống heo” lớn, màu trắng để quyên góp (hình dạng giống quả bóng khổng lồ). Quảng cáo Quỹ Nghiên cứu Ung thư Trẻ em được dán trên các bảng quảng cáo khắp Boston. Vô số hộp quyên góp màu đỏ trắng được gọi là “hộp của Jimmy” nằm bên ngoài rạp chiếu phim. Quỹ thu từ nguồn lớn và nhỏ: 100.000 đô la từ NCI, 5.000 đô la từ bữa ăn tối với món đậu ở Boston, 111 đô la từ quầy nước chanh, vài đô từ rạp xiếc dành cho trẻ em ở New Hampshire.

Vào đầu mùa hè năm 1952, tòa nhà mới, có hình khối rộng, trông chắc chắn của Farber được xây trên mép đường Binney, cách đại lộ Longwood không xa đã xây dựng xong. Nó thanh thoát, nhiều chức năng, hiện đại - có thể phân biệt với các cột đá cẩm thạch và miệng máng xối của các bệnh viện xung quanh đó. Người ta có thể thấy bàn tay của Farber ám ảnh trong từng chi tiết. Là sản phẩm của thập niên 1930, Farber có bản tính tiết kiệm ("Bạn có thể đưa đứa trẻ ra khỏi cuộc Đại suy thoái, nhưng bạn không thể tách cuộc Đại suy thoái khỏi nó," Loenard Lauder thích nói về thể hệ của mình), nhưng với bệnh viện của Jimmy, Farber đã làm tất cả những gì phải làm. Các bậc cầu thang xi măng rộng dẫn tới phía trước tiền sảnh - khoảng cách các bậc chỉ một inch, vì vậy trẻ em có thể dễ dàng leo lên - nơi có hơi sưởi chống lại những trận bão tuyết ở Boston, thứ gần như làm ngừng công việc của Farber năm mùa đông về trước.

Đi lên cầu thang sẽ thấy phòng đợi sạch sẽ, đầy đủ ánh sáng, có trò kéo quân kê vù vù và những cái hộp đựng đầy đồ chơi. Một chiếc tàu hỏa đồ chơi đi xuyên một "núi" đá, phát ra tiếng bình bịch trên đường chạy của nó. Một chiếc TV được gắn trên bề mặt núi mô hình. "Nếu một cô bé thích một con búp bê thì cô bé có thể giữ nó; có nhiều con nữa sẽ được cung cấp," tạp chí *Time* đăng tin vào năm 1952. Một thư viện được lấp đầy bằng hàng trăm cuốn sách, ba con ngựa đá và hai chiếc xe đạp. Thay vì những bức chân dung quen thuộc của các giáo sư đã chết thường xuất hiện ở ngoài hành lang như các bệnh viện lân cận, Farber mời họa sĩ đến vẽ những bức tranh đủ kích cỡ về các nhân vật trong truyện cổ tích như Bạch Tuyết, Pinocchio và Jiminy Cricket. Đó là Thế giới Disney hòa cùng với vùng đất Ung thư.

Sự phô trương, vẻ tráng lệ có thể khiến người xem cho rằng Farber gần như đã tìm thấy cách chữa ung thư bạch cầu, và phòng khám với thương hiệu mới là toàn cảnh thắng lợi của ông. Nhưng thực ra mục tiêu chữa ung thư bạch cầu vẫn lảng tránh ông. Bấy giờ, nhóm của ông ở Boston đã bổ sung một loại thuốc khác, là

steroid vào phác đồ điều trị ung thư bạch cầu. Bằng cách kết hợp steroid với chất kháng acid folic, bệnh sẽ thuyên giảm thêm vài tháng nữa. Nhưng mặc dù là liệu pháp mạnh nhất, cuối cùng các tế bào bạch cầu tăng tính kháng và tái phát, thường rất mạnh mẽ. Những đứa trẻ chơi búp bê và xe lửa đồ chơi trong những căn phòng tươi sáng dưới lầu chắc chắn sẽ bị đẩy trở lại những căn phòng u buồn trong bệnh viện, mê sảng hoặc hôn mê và vật lộn với cơn đau cuối cùng.

Một người phụ nữ có con được điều trị ung thư tại bệnh viện của Farber vào thập niên 1950 đã viết rằng, “Khi phát hiện ra hầu hết trẻ em mà tôi thấy phải chết trong vòng một vài tháng, tôi không bao giờ hết ngạc nhiên vì bệnh viện luôn tràn ngập không khí vui vẻ. Đúng, nếu nhìn kỹ, đôi mắt của cha mẹ sáng lên đầy ngò vức rưng rưng nước mắt hoặc kìm nén nỗi đau vào bên trong. Một số hình ảnh mạnh mẽ của những đứa trẻ mà tôi thấy là do có một loại thuốc kháng ung thư bạch cầu làm cơ thể trẻ sưng phồng lên. Và có những em bé với những vết sẹo, những em bé bị phù lên khủng khiếp trên các bộ phận khác nhau của cơ thể, những đứa trẻ thiếu chân tay, những đứa trẻ đầu trọc, trông xanh xao và yếu ớt, rõ ràng là do vừa phẫu thuật, những đứa trẻ đi khắp khiêng hoặc ngồi trên xe lăn, những đứa trẻ bị ho và những đứa trẻ gầy yếu.”

Thật vậy, nhìn càng gần, sự thật càng đau đớn. Thu mình trong tòa nhà mới thoáng mát với hàng chục phụ tá chạy quanh, Farber bị ám ảnh bởi sự thật không thể tránh được. Ông giam mình trong phòng đợi riêng để tìm kiếm một loại thuốc khác giúp bọn trẻ kéo dài thời gian sống thêm một vài tháng nữa. Bệnh nhân đi bộ lên cầu thang trông lạ mắt rồi đến văn phòng ông và nhảy cẫng lên quanh băng chuyền trò kéo quân có nhạc và đắm mình trong tia sáng hạnh phúc; và rồi cái chết lại đến, điều này là không thể khác được bởi vì chúng mang trong mình cùng một loại ung thư chết người vào năm 1947.

Nhưng đối với Farber, sự thuyên giảm lâu dài và tiến triển tốt lên mang một thông điệp khác: ông cần phải nỗ lực nhiều hơn nữa để khởi động một cuộc chiến chống lại ung thư bạch cầu. “Ung thư bạch cầu ác tính,” ông viết vào năm 1953, “đáp ứng với mức độ rõ rệt hơn nhiều so với bất kỳ loại ung thư nào khác... đối với các hóa chất mới phát triển trong một vài năm qua. Việc kéo dài thời gian sống, cải thiện triệu chứng và thậm chí quay lại cuộc sống bình thường hạnh phúc hơn trong nhiều tuần, nhiều tháng là nhờ việc sử dụng thuốc.

Farber cần một phương tiện để kích thích và tài trợ cho nỗ lực tìm ra loại thuốc chống lại ung thư bạch cầu. “Chúng tôi đang đẩy mạnh càng nhanh càng tốt,” ông viết trong một bức thư khác - nhưng với ông thì vẫn chưa nhanh lắm. Ông lưu ý rằng số tiền mà ông đã kiếm được ở Boston “đã giảm xuống đến mức chỉ còn một con số nhỏ đáng lo ngại.” Ông cần một nỗ lực lớn hơn nữa, một nền tảng lớn hơn và có lẽ một tầm nhìn rộng hơn về ung thư. Ông đã vươn ra khỏi ngôi nhà mà Jimmy đã xây dựng.

PHẦN HAI

CUỘC CHIẾN VỘI VÀNG

Có lẽ chỉ có một sai lầm cốt yếu: Sự vội vàng. Vì vội vàng nên chúng ta đã bị đuổi khỏi Thiên đường, vì vội vàng nên chúng ta không thể quay trở lại.

Franz Kafka

325.000 bệnh nhân ung thư - những người sẽ chết trong năm nay không thể chờ đợi; và để tạo ra tiến bộ lớn trong việc chữa trị ung thư, chúng ta cũng không cần giải quyết toàn bộ các vấn đề của nghiên cứu cơ bản... lịch sử Y học có đầy đủ những ví dụ về các cách chữa bệnh đã tồn tại trong nhiều năm, nhiều thập niên và thậm chí nhiều thế kỷ trước khi hiểu rõ về cơ chế hoạt động của những cách điều trị này.

Sidney Farber

Vì sao chúng ta không cố gắng đánh bại ung thư vào sinh nhật lần thứ 200 của nước Mỹ? Sẽ là một ngày lễ thật tuyệt vời!

Quảng cáo của nhóm Laskerite đăng trên *New York Times*, tháng 12 năm 1969

HỌ ĐÃ XÂY DỰNG MỘT ĐOÀN THỂ

Tất cả điều này chứng minh tại sao chỉ có vài nhà nghiên cứu khoa học giữ các vị trí hoạch định chính sách được sự tín nhiệm của công chúng. Sự rèn luyện đến chi tiết của họ tạo ra tầm nhìn sâu và yêu cầu có những người có tầm nhìn xa trông rộng để ứng dụng các tiến bộ khoa học một cách hữu ích.

Michael Shimkin

Tôi nhận thấy một sự cảnh báo trong cộng đồng khoa học về ung thư... một khởi đầu trực tiếp từ tổng thống dẫn đến sự phá rào của viện Y tế Quốc gia theo cách nào đó. Tôi không chia sẻ những cảm xúc này... Chúng ta đang chiến đấu với một kẻ thù quỷ quyệt và tàn nhẫn. Chúng ta cần có hành động dứt khoát rõ ràng một cách đúng đắn - không phải là các cuộc họp hội đồng liên tục, các buổi xét duyệt không bao giờ ngừng và sự bào chữa cho hiện trạng này.

Lister Hill

Năm 1831, Alexis de Tocqueville - một nhà quý tộc Pháp đi du lịch Mỹ và ngạc nhiên bởi năng lực tổ chức đáng nể của người dân Mỹ. “Người Mỹ ở mọi lứa tuổi, mọi hoàn cảnh và mọi tính cách luôn luôn hình thành các hiệp hội... của một ngàn dạng khác nhau - tôn giáo, đạo đức, lễ nghi, phù phiếm, phổ quát hoặc giới hạn, to lớn hoặc bé nhỏ,” Tocqueville đã viết. “Người Mỹ thành lập các hiệp hội cho mục đích giải trí, tìm các trường đạo, xây nhà nội trú, xây dựng nhà thờ, truyền bá sách, gửi các nhà truyền giáo đến những nơi chống đối... Nếu được đề nghị ghi nhớ một số sự thật hoặc để nuôi dưỡng cảm xúc bằng sự cổ vũ của một ví dụ tuyệt vời, thì họ sẽ hình thành một đoàn thể.”

Hơn một thế kỷ sau khi Tocqueville đi qua các bang ở Mỹ, khi Farber tìm cách làm thay đổi tình hình bệnh ung thư, ông đã nhanh chóng nắm bắt được sự thật đằng sau quan sát của Tocqueville.

Nếu những thay đổi về tầm nhìn chiến lược được tôi luyện tốt nhất bởi nhóm tư nhân xây dựng nên xã hội, sau đó Farber cần liên minh để khởi đầu cuộc chiến chống ung thư trên toàn quốc. Đây là chuyến đi mà ông không thể bắt đầu hoặc kết thúc một mình. Ông cần một lực lượng khổng lồ làm hậu phương - một lực lượng sẽ vượt qua Quỹ Jimmy về sức ảnh hưởng, tổ chức và tiền bạc. Đồng tiền thật và năng lượng thật, vẫn nằm dưới sự kiểm soát của Quốc hội. Nhưng ý định mở kho bạc lớn của liên bang, đồng nghĩa với việc triển khai lực lượng lớn của một xã hội tư nhân, và Farber biết rằng quy mô của cuộc vận động hành lang này là quá sức ông.

Ông biết rằng có một người sở hữu nguồn năng lượng, tài nguyên và niềm đam mê cho dự án này: một người New York đã tuyên bố sứ mệnh cá nhân của mình là biến đổi tình trạng sức khỏe của người Mỹ thông qua việc xây dựng nhóm, vận động hành lang và hoạt động chính trị. Với sự giàu có, hiểu biết về chính trị và giỏi giao thiệp, bà ấy đã ăn trưa với nhà Rockefeller, nhảy với nhà Truman, ăn tối với nhà Kennedy và gọi Phu nhân Bird Johnson bằng tên riêng. Farber đã nghe nói về bà từ những người bạn và các nhà tài trợ của ông ở Boston. Ông tình cờ gặp bà trong lần tham gia chính trị đầu tiên của ông ở Washington. Nụ cười thân thiện cùng với mái tóc phòng của bà có thể dễ dàng nhận diện trong giới chính trị ở Washington như trong các cuộc họp mặt ở New York. Tên của bà là Mary Woodard Lasker.



Mary Woodard sinh ra Ở Watertown, Wisconsin vào năm 1900. Cha của bà là Frank Wookard, một chủ ngân hàng thành công trong một thị trấn nhỏ. Mẹ của bà là Sara Johnson đã di cư đến từ Ireland vào thập niên 1880. Bà Johnson là nhân viên bán hàng ở cửa hàng bách hóa Carson ở Chicago, và nhanh chóng leo lên để trở thành một trong những người phụ nữ bán hàng hưởng lương cao nhất

trong cửa hàng. Như Lasker đã viết, nghề bán hàng là “một tài năng thiên bẩm” của Johnson. Sau đó, bà Johnson đã chuyển từ công việc ở cửa hàng bách hóa sang vận động hành lang có tính nhân đạo và các dự án cộng đồng - bán ý tưởng thay vì bán quần áo. Cũng như nhà Lasker, bà là một người phụ nữ có thể bán... bất cứ thứ gì mà bà ấy muốn.

Mary Lasker có những kiến thức bán hàng từ đầu thập niên 1920, khi bà tốt nghiệp trường Cao đẳng Radcliffe, bà tìm được công việc đầu tiên là bán những bức tranh châu Âu cho một phòng tranh ở New York - một nghề đầy khốc liệt đòi hỏi kinh nghiệm xã hội như sự khôn ngoan, cẩn thận trong kinh doanh. Vào giữa thập niên 1930, Lasker nghỉ việc ở phòng tranh và bắt đầu một công việc kinh doanh mới, gọi là Hollywood Patterns, bán những mẫu váy thiết kế đơn giản đã may sẵn cho chuỗi cửa hàng. Một lần nữa, nhân hòa kết hợp cùng với thiên thời. Khi số lượng phụ nữ tham gia lực lượng lao động tăng lên vào thập niên 1940, quần áo may sẵn được sản xuất với quy mô lớn của Lasker đã tìm thấy thị trường lớn. Lasker vượt qua cuộc Đại suy thoái và cuộc chiến tranh tài chính đang trở lại. Vào cuối thập niên 1940, bà đã trở thành một nữ doanh nhân quyền lực phi thường, một vị trí lâu bền trong bầu trời xã hội New York, một ngôi sao đang lên trong xã hội này.

Năm 1939, Mary Woodard gặp Albert Lasker, vị chủ tịch sáu mươi tuổi của Lord và Thomas, một công ty quảng cáo có trụ sở tại Chicago. Albert Lasker, giống như Mary Woodard, được coi là có một bản năng thiên tài trong chuyên môn của mình. Tại Lord và Thomas, ông đã phát minh và hoàn thiện chiến lược quảng cáo mới mà ông gọi là “Nghệ thuật bán hàng mang dấu ấn.” Lasker cho rằng một quảng cáo thành công không chỉ đơn thuần là sự kết hợp giữa âm điệu và hình ảnh được thiết kế để thu hút khách hàng đến mua sản phẩm; mà đúng hơn, nó là một kiệt tác của người viết bài quảng cáo nói cho người tiêu dùng biết tại sao phải mua sản phẩm. Quảng cáo chỉ là hình thức mang thông tin và lý do, và để công chúng nắm

bắt được vai trò của sản phẩm, thông tin phải được “chưng cất” thành một dạng “nguyên tố thiết yếu.” Mỗi chiến dịch quảng cáo thành công rộng rãi của Lasker - đối với những quả cam Sunkist, kem đánh răng Pepsodent, và thuốc lá Lucky Strike trong số các loại sản phẩm khác đã nêu bật chiến lược này. Sự kịp thời, một biến thể của ý tưởng này, về quảng cáo như là một chất bôi trơn thông tin và về sự cần thiết phải chốt lọc thông tin thành một hình tượng biểu trưng sẽ để lại tác động sâu sắc và lâu dài đối với chiến dịch ung thư.

Mary và Albert đã có một mối tình lãng mạn và tán tỉnh nhanh như cơn lốc, và họ đã cưới nhau chỉ sau mười lăm tháng kể từ ngày gặp nhau - Đây là cuộc hôn nhân lần thứ hai của Mary và lần thứ ba của Albert. Bây giờ Mary Lasker đã bốn mươi tuổi. Với sự giàu có, độ lượng và dám nghĩ dám làm, giờ đây bà bắt đầu thể hiện tính thương người của riêng mình - giống như mẹ bà đã chuyển từ một nữ doanh nhân thành một nhà hoạt động cộng đồng.

Đối với Mary Lasker, sự thể hiện này mang tính hướng nội, hướng vào đời sống cá nhân của bà. Ba kỷ niệm từ thời thơ ấu và thời niên thiếu đã ám ảnh bà. Một lần, bà thức dậy sau một trận ốm kinh khủng - cơn vật lộn kề cận cái chết vì bệnh kiết lỵ hoặc viêm phổi - khiến cho bà sốt rét và rối trí, rồi nghe trộm được một người bạn của gia đình nói với mẹ bà rằng bà sẽ không qua khỏi: “Sara, tôi không nghĩ cậu sẽ còn được thấy con bé dậy nữa.”

Kỷ niệm thứ hai là bà đã đi cùng mẹ đến thăm một chị thợ giặt của gia đình ở Watertown, Wisconsin. Người phụ nữ đang hồi phục sau phẫu thuật cắt bỏ cả hai bên ngực vì ung thư vú. Lasker bước vào cái lều tối om có chiếc võng nhỏ, đung đưa chậm với bảy đứa trẻ xung quanh và bà bất ngờ trước cảnh hoang tàn và nghèo khổ này. Ý định cắt bỏ bộ ngực để ngăn chặn ung thư - “Cắt bỏ sao?” Lasker hỏi kỹ mẹ của bà - bà bối rối và ôm chặt mẹ. Người thợ giặt sẽ sống; Lasker nhận ra rằng, “Ung thư có thể là một căn bệnh hiểm nghèo nhưng không đến mức phải tử vong.”

Trong kỷ niệm thứ ba, bà là một nữ sinh đại học và bị giam hãm trong khu vực cúm của trận dịch năm 1918. Những trận dịch cúm gây chết người từ Tây Ban Nha đã tàn sát cả thị trấn và thành phố. Lasker may mắn sống sót nhưng trận đại dịch này đã giết chết 600.000 người Mỹ trong năm đó, và lấy đi mạng sống của gần 50 triệu người trên thế giới. Đây là đại dịch khủng khiếp nhất trong lịch sử.

Một sợi dây liên kết xuyên qua những kỷ niệm này: Sự tàn phá của bệnh tật - đe dọa tính mạng con người mọi lúc và khả năng của y học để thay đổi cuộc sống con người, thứ vẫn chưa được tìm ra. Lasker hình dung về việc tận dụng sức mạnh của nghiên cứu y học để chiến đấu chống bệnh tật - một sức mạnh mà bà cảm thấy vẫn chưa được khai thác hết. Năm 1939, năm mà bà gặp Albert, cuộc đời bà lại đối diện với bệnh tật một lần nữa: ở Wisconsin, mẹ bà bị đau tim và sau đó dẫn đến đột quỵ, gây liệt và mất chức năng. Lasker đã viết thư cho người đứng đầu Hiệp hội Y khoa Hoa Kỳ để hỏi về cách điều trị. Bà ngạc nhiên và tức điên lên lần nữa - về sự thiếu kiến thức và tiềm năng y học chưa được tìm ra: “Tôi nghĩ điều đó là vô lý. Những bệnh khác có thể được chữa trị... thuốc sunfamid bảo đảm sự sống còn. Sự thiếu hụt vitamin có thể được điều chỉnh, chẳng hạn như bệnh scurvy¹⁴ và bệnh pellagra¹⁵. Và tôi nghĩ chẳng có lý do nào khiến chúng ta không thể chống được sự đột quỵ, vì không phải ai cũng chết vì đột quỵ... phải có một yếu tố nào đó gây ảnh hưởng.”

Năm 1940, sau một thời gian hồi phục kéo dài nhưng không thành, mẹ của Lasker đã qua đời ở Watertown. Đối với Lasker, cái chết của mẹ đã làm bà nổi cơn nóng giận và phẫn nộ hàng chục năm nay. Bà đã tìm thấy sứ mệnh của mình. “Tôi sẽ chiến đấu với bệnh tim và ung thư,” bà đã nói với cánh phóng viên sau đó, “theo cách mà người ta chống lại tội ác.” Mary Lasker đã chọn cách để loại trừ bệnh tật vì một số người có thể loại trừ tội lỗi - thông qua việc truyền giáo. Nếu người ta không tin vào tầm quan trọng của

chiến lược quốc gia chống lại bệnh tật, bà sẽ thay đổi họ, sử dụng mọi phương tiện mà bà có.

Người theo đạo đầu tiên là chồng bà. Hiểu được sự tận tâm của Mary với ý tưởng này, Albert Lasker trở thành đối tác, cố vấn, nhà chiến lược và người đồng hành của bà. Ông nói với bà rằng, “nguồn tài trợ không giới hạn, anh sẽ chỉ em cách để đạt chúng.” Ý tưởng thay đổi quang cảnh về nghiên cứu y học ở Mỹ bằng cách vận động hành lang chính trị và gây quỹ với quy mô chưa bao giờ thấy - đã kích thích bà. Vợ chồng Lasker là những người hoạt động xã hội chuyên nghiệp, họ theo kiểu nhà khoa học chuyên nghiệp hoặc vận động viên điền kinh chuyên nghiệp; họ là nhà kết nối, người vận động hành lang, người trà trộn, người trò chuyện, người thuyết phục, người viết thư, người pha cocktail, nhà đàm phán, người giao thiệp rộng, người giao dịch. Gây quỹ, và quan trọng hơn là xây dựng tình hữu nghị đã thấm nhuần trong máu của họ, chiều sâu và bề rộng của những mối kết giao xã hội cho phép chúng đi sâu vào trong tâm trí - và những túi tiền - của các nhà tài trợ tư nhân và của chính phủ.

“Nếu một loại kem đánh răng... nhận được tiền quảng cáo ở mức hai hoặc ba hay bốn triệu đô la mỗi năm,” Mary Lasker lý luận, “thì nghiên cứu chống những căn bệnh làm tàn tật người Mỹ và ở các nước khác trên thế giới xứng đáng được hàng trăm triệu đô la.” Chỉ trong một vài năm, bà thay đổi tạp chí *BusinessWeek* thành “bà tiên đỡ đầu cho nghiên cứu y học.”



“Bà tiên đỡ đầu” đã thổi vào thế giới nghiên cứu ung thư trong một buổi sáng với quyền lực vũ bão ngoài mong đợi. Tháng 4 năm 1943, Mary Lasker đến thăm cơ quan của Tiến sĩ Clarence Cook Little, là giám đốc của Hiệp hội Kiểm soát Ung thư Hoa Kỳ

(American Society for the Control of Cancer - ASCC) Ở New York. Lasker quan tâm đến việc biết chính xác hội của ông sẽ làm gì để thúc đẩy nghiên cứu ung thư, và quỹ tài trợ của bà có thể giúp đỡ như thế nào.

Chuyến tham quan khiến bà thất vọng. ASCC, một tổ chức chuyên nghiệp của các bác sĩ và một số nhà khoa học, đã tự tìm hăm và suy tàn, một câu lạc bộ xã hội cứng nhắc ở Manhattan. Trong ngân sách nhỏ hàng năm khoảng 250.000 đô la, hội đã dành một khoản tiền nhỏ hơn cho các chương trình nghiên cứu. Việc gây quỹ được bỏ thầu lại cho một tổ chức được gọi là Đạo quân Phụ nữ, nơi mà những tình nguyện viên không đại diện cho ASCC. Đối với vợ chồng Lasker, những người đã quen với cuộc vận động quảng cáo ồn ào và chú ý truyền thông tràn ngập - với “Nghệ thuật bán hàng mang dấu ấn” - tất cả nỗ lực này dường như mang tính may rủi, không mang lại kết quả mong muốn, nặng nề, không chuyên nghiệp. Lasker phê bình một cách chua cay: “Bác sĩ,” bà viết, “không phải là người quản lý lượng tiền lớn. Họ thường là các nhà kinh doanh nhỏ... những chuyên gia nhỏ” - những người rõ ràng thiếu tầm nhìn tổng quát về ung thư. Bà đã quyên góp 5.000 đô cho ASCC và hứa sẽ quay lại.

Lasker nhanh chóng đi làm công việc riêng của mình. Bà ưu tiên tiến hành vấn đề cộng đồng rộng rãi bên ngoài ung thư. Tránh phần lớn báo và tạp chí nổi tiếng, bà bắt đầu đầu tư vào giới truyền thông mà bà biết sẽ vươn xa nhất, len lỏi vào tinh thần người Mỹ: *Readers Digest*. Tháng 10 năm 1943, Lasker đã thuyết phục một người bạn làm ở *Digest* viết một loạt bài về tầm soát và phát hiện ung thư. Trong nhiều tuần, các bài báo thu hút hàng loạt bưu thiếp, điện báo, những bức thư ngắn được viết bằng tay gửi đến tòa soạn, thường đi kèm với một khoản tiền túi nho nhỏ, những câu chuyện và hình ảnh cá nhân. Một quân nhân đau buồn vì cái chết của mẹ, đã gửi đến một bài viết nhỏ: “Cách đây vài năm mẹ tôi đã chết do bệnh ung thư... chúng tôi đã sống trong những cái hố cá nhân ở chiến trường

Thái Bình Dương, nhưng thích giúp đỡ người bên ngoài.” Một nữ sinh có ông đã chết vì ung thư phải nộp hóa đơn hàng ngàn đô la. Qua những tháng tiếp theo, *Digest* đã nhận hàng ngàn bức thư và tiền quyên góp 300.000 đô la, vượt qua tổng ngân sách hằng năm của ASCC.

Nhờ những phản hồi này, bây giờ Lasker bắt đầu kiểm tra kỹ lưỡng toàn bộ ASCC với hi vọng lớn hơn là khơi dậy nỗ lực chống ung thư. Năm 1949, một người bạn viết cho bà, “một cuộc tấn công hai hướng vào sự thiếu hiểu biết của quốc gia về các sự thật y tế có thể được thực hiện: một chương trình dài hạn về hợp tác liên kết chuyên nghiệp... và một nhóm gây sức ép trong ngắn hạn.” Sau đó, ASCC phải trở thành “nhóm gây sức ép trong ngắn hạn” này. Albert Lasker, người tham gia vào hội đồng ASCC, đã tuyển Emerson Foote - giám đốc quảng cáo để tham gia vào hội nhằm sắp xếp tổ chức. Foote, kinh hãi trước những hoạt động bị ngưng trệ của cơ quan này giống như vợ chồng Lasker, đã soạn thảo bản kế hoạch hoạt động ngay lập tức: ông sẽ chuyển đổi câu lạc bộ xã hội đang hấp hối này thành nhóm vận động hành lang có tổ chức cao. Kế hoạch này cần những con người hành động: doanh nhân, nhà sản xuất phim, người chuyên viết quảng cáo, quản lý hãng dược, luật sư - những người bạn và người đầu mối liên lạc được chọn từ mạng lưới rộng rãi của Lasker - chứ không phải là nhà sinh học, dịch tễ học, nhà nghiên cứu y học và bác sĩ. Đến năm 1945, đại diện phi y tế ở trong hội đồng ASCC đã tăng lên vượt bậc, lấn át các cựu thành viên của ASCC. “Nhóm không chuyên” này đã đổi tên gọi ASCC thành Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (American Cancer Society - ACS).

Một cách tinh tế, mặc dù có thể thấy rõ, bản sắc xã hội cũng thay đổi. Theo Little, ASCC tập trung vào việc soạn thảo những điều khoản về tiêu chuẩn chăm sóc bệnh nhân ung thư cho học viên y tế một cách rất kỹ càng. (Kể từ khi có ít cách chữa trị được đưa ra, những điều này trở nên không hữu dụng lắm). Nhờ vợ chồng

Lasker, nỗ lực quảng cáo và gây quỹ bắt đầu chi phối những công việc phải làm. Trong một năm, họ đã in 9 triệu hộp đồ “giáo dục,” 50.000 bảng quảng cáo; 1,5 triệu nhãn dán trên cửa sổ; 165.000 hộp tiền xu; 12.000 thẻ xe hơi; và 3.000 vật trưng bày ở cửa sổ. Đạo quân Phụ nữ hay là “Câu lạc bộ sân vườn của quý bà” như Lasker mô tả - dần dần bị lấn át và được thay thế bởi một cỗ máy gây quỹ mạnh mẽ, bền bỉ. Số tiền quyên góp tăng lên đáng kể: 832.000 đô la năm 1944, 4.292.000 đô la năm 1945, 12.045.000 đô la năm 1947.

Tiền bạc và sự thay đổi trong tầm nhìn chung, mang đến những xung đột không thể tránh khỏi giữa các thành viên cũ và mới. Clarence Litde là chủ tịch ASCC và đã từng chào đón Lasker gia nhập. Ông thấy ngày càng bị Nhóm không chuyên lấn át. Ông phàn nàn rằng các nhà vận động hành lang và người góp vốn là “phi lý, phiền hà và hung hăng” - nhưng đã quá muộn rồi. Vào cuộc họp hằng năm của hội năm 1945, sau khi tranh luận gay gắt với những người “không chuyên,” ông buộc phải từ chức.

Với việc Little bị hạ bệ, hội đồng quản trị bị thay thế, Foote và Lasker không thể can ngăn. Văn bản pháp lý và hiến chương của hội đã được viết lại nhanh chóng để thích ứng với việc tiếp quản, một lần nữa nhấn mạnh các hoạt động vận động hành lang và hoạt động gây quỹ. Trong một bức điện tín gửi cho Mary Lasker, Jim Adams, chủ tịch tập đoàn Standard (và một trong những nhân vật chủ chốt của Nhóm không chuyên), đã đặt ra những quy định mới, trong đó những quy định ít thông dụng hơn được thông qua bởi một tổ chức khoa học: “Ban điều hành không nên có nhiều hơn bốn thành viên chuyên môn và khoa học. Giám đốc điều hành phải là người không chuyên.”

Trong hai câu đó, Adams tóm tắt sự thay đổi bất thường đã quét qua ACS. Giờ đây họ là thế lực lớn dẫn đầu bởi một nhóm các nhà hoạt động không chuyên đầy nhiệt huyết, để quyên góp tiền và quảng cáo chiến dịch y tế. Lasker là trung tâm của tập thể này, là lực lượng nòng cốt, là ong chúa. Nói chung, các nhà hoạt động bắt đầu

được gọi là nhóm Laskerite trên truyền thông. Đó là cái tên mà họ đã nắm lấy với niềm tự hào.



Trong năm năm, Mary Lasker đã xây dựng lại ACS từ tình trạng như chết rồi. “Nhóm gây áp lực trong ngắn hạn” của bà đã làm việc rất sung sức. Các Laskerite bây giờ đã có mục tiêu dài hạn: Quốc hội. Nếu họ có thể có được sự ủng hộ liên bang về Cuộc chiến chống Ung thư thì quy mô và phạm vi của chiến dịch sẽ được mở rộng vô cùng.

“Bà có thể là người đầu tiên nhận ra rằng Cuộc chiến chống Ung thư phải diễn ra trước tiên trên sàn Quốc hội, để từ đó tiếp tục cuộc chiến trong phòng thí nghiệm và bệnh viện,” bệnh nhân ung thư vú và nhà hoạt động Rose Kushner đã viết cho Mẹ Maria Lasker một cách đầy ngưỡng mộ. Nhưng có tính cẩn trọng, Lasker nắm một sự thật cốt yếu hơn: đó là cuộc chiến phải bắt đầu trong phòng thí nghiệm trước khi được trình lên Quốc hội. Bà cần thêm một đồng minh trong giới khoa học để bắt đầu một cuộc chiến gây quỹ khoa học. Cuộc chiến ung thư cần một nhà khoa học chân chính đỡ đầu giữa các chuyên gia quảng cáo và nhà vận động hành lang - một bác sĩ thực thụ để hợp thức hóa những phát ngôn của họ. Người này cần phải hiểu những ưu tiên chính trị của nhóm Laskerite theo cách gần như là theo bản năng, sau đó hỗ trợ họ bằng thẩm quyền khoa học không thể nghi ngờ và không thể chê bai. Lý tưởng nhất là người đó phải đắm mình trong nghiên cứu ung thư, chưa sẵn sàng thoát ra khỏi đam mê nghiên cứu để chiếm giữ vũ đài quốc gia lớn hơn nhiều. Một người - và có lẽ chỉ một người duy nhất - có thể phù hợp với vai này là Sidney Farber.

Thật sự, những nhu cầu của họ hoàn toàn phù hợp: Farber đang rất cần một người vận động hành lang chính trị như nhóm Laskerite

cần một nhà chiến lược khoa học. Nó giống như cuộc gặp mặt của hai du khách bị bỏ rơi, mỗi người mang một nửa bản đồ.



Farber và Mary Lasker gặp nhau ở Washington vào những năm cuối thập niên 1940, không lâu sau khi Farber nổi danh với chất kháng folate. Mùa đông năm 1948, chỉ vài tháng sau bài báo của Farber về chất kháng folate được công bố, John Heller, giám đốc của NCI, đã viết cho Lasker để giới thiệu bà với ý tưởng hóa trị và với các bác sĩ từng mơ về nó ở Boston. Ý tưởng hóa trị liệu - một hóa chất có thể chữa khỏi ung thư hoàn toàn (“thuốc penicillin cho ung thư,” khi bác sĩ ung thư Dusty Rhoads tại Bệnh viện Memorial mô tả nó) - làm Lasker mê mẩn. Đến những năm đầu thập niên 1950, bà thường xuyên trao đổi với Farber về loại thuốc này. Farber đã viết lại một bức thư dài, chi tiết mà ông gọi là “các luận thuyết khoa học.” Nó đã cho bà biết về sự tiến bộ của ông ở Boston.

Đối với Farber, mối quan hệ với Lasker đang phát triển tốt đẹp, rõ ràng - “một sự thanh tẩy,” như ông gọi nó. Ông thể hiện kiến thức khoa học của mình với bà, nhưng quan trọng hơn, ông cũng nói ra khát vọng khoa học và chính trị của mình, một khát vọng dễ dàng phản chiếu, thậm chí được tán dương trong mắt bà. Vào giữa thập niên 1950, phạm vi kiến thức mở rộng đáng kể: Farber và Lasker đề cập đến khả năng khởi đầu một cuộc tấn công tổng lực, kết hợp nhằm chống lại ung thư. “Một mô hình tổ chức đang phát triển với tốc độ nhanh hơn nhiều so với những gì tôi đã hi vọng,” Farber viết. Ông nói về chuyến viếng thăm Washington, để cố gắng tổ chức lại NCI thành một lực lượng trực tiếp và tiềm năng hơn chống lại ung thư.

Lasker đã là “người thường gặp” rồi, như một bác sĩ đã mô tả bà - khuôn mặt, với mái tóc xoắn màu sen-lắc, và bộ quần áo màu rất

đặc biệt và ngọc trai của bà hiện diện ở từng ban điều hành và nhóm trọng tâm liên quan đến chăm sóc sức khỏe. Farber giờ đây cũng trở thành “người thường gặp.” Ông ăn vận rất hoàn hảo trong bộ com lê tối màu chần chu, đôi mắt kính đọc sách hình đầu vỏ trứng thường đặt phía trên sống mũi. Ông mang hình ảnh giống hệt một bác sĩ khoa học của một nghị sĩ. Ông sở hữu một “phong cách truyền giảng” về y khoa, một người quan sát kể lại. “Đặt một cái trống lục lạc trên tay” và ông ngay lập tức “đi biểu diễn.”

Cùng với trống lục lạc truyền giảng của Farber, Lasker thêm tiếng trống nhiệt thành của chính bà. Bà nói và viết về lý do của mình, nhấn mạnh các điểm bằng cách sử dụng dấu ngoặc kép và câu hỏi một cách nhiệt tình và tự tin. Trở lại New York, bà đã thuê đoàn trợ lý lùng sục những trang báo, tạp chí và cắt ra những bài báo thậm chí chứa tài liệu tham khảo ngẫu nhiên liên quan đến ung thư - bà đã đọc tất cả, chú thích bên lề với các câu hỏi bằng nét chữ nhỏ, chính xác rồi đưa cho các Laskerite khác mỗi tuần.

“Tôi đã viết cho bà rất nhiều lần theo phương thức đang trở thành kỹ thuật ưa thích - thần giao cách cảm,” Farber đã viết cho Lasker rất trù ối, “nhưng quá nhiều chữ nên không bao giờ gửi được.” Vì mối quan hệ quen biết trở nên thân thiết, và sự thân thiết trở thành tình bạn, Farber và Lasker cộng tác phát triển và kéo dài nhiều thập niên. Trong một bức thư được viết vào năm 1954, Farber sử dụng từ ngữ *Thập tự chinh* để mô tả chiến dịch chống ung thư. Từ ẩn dụ rất sâu sắc. Với Sidney Farber, cũng như với Mary Lasker, các chiến dịch chống ung thư đã thật sự trở thành một cuộc *Thập tự chinh*, một trận chiến khoa học thấm nhuần sự cuồng tín đến nỗi chỉ có một ngôn ngữ tôn giáo mới có thể nắm bắt được bản chất của nó. Như thể họ bỗng có một mục tiêu cố định, không thể lay chuyển được về một phương thức chữa trị - và họ sẵn sàng làm bất cứ điều gì để lôi kéo cả một quốc gia đang do dự hướng về nó.

14. Bệnh do thiếu hụt vitamin C, biểu hiện dưới những triệu chứng như: chảy máu nướu răng, chậm lành vết thương, các vết thâm tím rộng trên da (mảng xuất huyết dưới da, dân gian thường gọi là “vết ma cắn”). (BT)

15. Bệnh do chế độ ăn kiêng thiếu niacin hoặc tryptophan hoặc thiếu cả hai và mất cân bằng các acid amin. (BT)

NHỮNG NGƯỜI BẠN MỚI CỦA HÓA TRỊ

*Cái chết của một người giống như sự sụp đổ của một quốc gia hùng mạnh
Một quốc gia có quân đội, chỉ huy dũng cảm, và giáo đồ,
Những bến cảng giàu có và tàu thuyền khắp biển
Nhưng bây giờ nó sẽ không cứu trợ bất kỳ thành phố bị bao vây nào
Nó sẽ không gia nhập vào một liên minh*

Czeslaw Milosz, “Sự sụp đổ”

Gần đây tôi bắt đầu nhận thấy các sự kiện bên ngoài khoa học, chẳng hạn như các bữa tiệc cocktail của Mary Lasker hoặc Quỹ Jimmy của Sidney Farber, có gì đó để làm với việc thiết lập chính sách khoa học.

Robert Morison

Năm 1951, khi Farber và Lasker liên lạc với sức mạnh “ngoại cảm” về một chiến dịch chống ung thư, một sự kiện làm thay đổi nhanh chóng sắc thái và tính cấp thiết của những nỗ lực của họ. Albert Lasker được chẩn đoán mắc bệnh ung thư đại tràng. Bác sĩ ngoại khoa ở New York cố gắng loại bỏ khối u, nhưng hạch bạch huyết quanh ruột đã lan rộng, và có rất ít khối u có thể thực hiện bằng phẫu thuật. Tháng 2 năm 1952, Albert hạn chế đến bệnh viện, chết lặng đi trước những cú sốc sau khi chẩn đoán và chỉ chờ chết.

Sự trớ trêu của sự kiện này không thể thoát khỏi nhóm Laskerite. Trong quảng cáo của họ vào những năm cuối thập niên 1940 để nâng cao nhận thức về bệnh ung thư, nhóm Laskerite thường xuyên chỉ ra rằng cứ bốn người Mỹ sẽ có một người không chống chọi nổi với ung thư. Giờ đây Albert là “một trong bốn” - giật mình bởi căn bệnh mà ông đã một lần tìm cách chinh phục. “Có vẻ có một chút

không công bằng,” một trong những người bạn thân của ông ở Chicago đã viết (với cách nói gia giảm nói tránh đi nhiều), “đối với một người đã cống hiến nhiều như anh cho lĩnh vực này để phải chịu tổn thất một mình.”

Trong bộ sưu tập báo đồ sộ của bà - gần tám trăm hộp đựng đầy sách hồi ký, thư từ, những ghi chép, và các cuộc phỏng vấn - Mary Lasker để lại ít dấu hiệu phản ứng với bi kịch khủng khiếp này. Mặc dù bị ám ảnh bởi bệnh tật, bà đặc biệt im lặng trước vấn đề cụ thể này, về lẽ thường của sự chết. Đầu đó có những nét nội tâm và nỗi tiếc thương thoáng qua: những lần bà đến Harkness Pavilion ở New York để theo dõi tình trạng của Albert ngày càng xấu đi và đi vào hôn mê, hoặc những lá thư cho bác sĩ ung thư, gồm có Farber - tìm hiểu về một loại thuốc sống còn nữa. Trong những tháng trước khi Albert qua đời, những lá thư này mang giọng điệu nài nỉ và vui buồn thất thường. Ung thư bắt đầu di căn sang gan, và bà đã kín đáo tìm kiếm, nhưng rất kiên nhẫn, bất cứ liệu pháp nào có thể, tuy nhiên có phần gượng gạo, thứ có thể ngăn cản căn bệnh. Nhưng phần lớn thời gian là sự tịch mịch - không thể thấu hiểu, đè nén, và cô đơn đến không tưởng. Mary Lasker chọn cách đi vào nỗi u sầu một mình.

Albert Lasker qua đời lúc 8:00 sáng ngày 30 tháng 5 năm 1952. Tang lễ tại tư gia nhỏ đã được tổ chức ở khu dân cư Lasker, New York. Trong lời cáo phó của ông, tờ *Times* ghi rằng, “Ông không chỉ là một nhà từ thiện, vì ông không chỉ cống hiến của cải vật chất mà còn cả kinh nghiệm, năng lực và sức khỏe.”

Mary Lasker cố đưa bản thân quay lại với cuộc sống cộng đồng sau cái chết của chồng. Bà trở lại với công việc gây quỹ, bỏ phiếu, và phúc lợi. Lịch xã hội của bà đã kín: tổ chức khiêu vũ cho các cơ sở y tế khác nhau, bữa tiệc chia tay cho Harry Truman, một buổi quyên góp cho bệnh nhân viêm khớp. Bà tỏ ra bình thản, hăng say và tràn đầy năng lượng - rực sáng trong bầu không khí chung đã nhạt bớt của New York.

Nhưng người phụ nữ quay trở lại xã hội New York năm 1953 hoàn toàn khác so với người phụ nữ từng ra đi một năm trước. Một cái gì đó đã bị phá vỡ và tôi luyện trong bà. Dưới bóng cái chết của Albert, chiến dịch ung thư của Mary Lasker có vẻ khẩn cấp và quyết tâm hơn. Bà không còn tìm kiếm chiến lược để *công khai* cuộc vận động chống ung thư mà bà tìm một chiến lược để *vận hành* nó. “Chúng ta đang chiến đấu với một kẻ thù quỷ quyệt và tàn nhẫn,” như một người bạn của bà là Thượng nghị sĩ Lister Hill sau này đã nói - và một cuộc chiến quan trọng như vậy đòi hỏi cam kết không ngừng, tổng thể và vững vàng. Chiến lược ở đây không chỉ đơn thuần là truyền cảm hứng khoa học mà phải thâm nhập vào khoa học. Để chiến đấu với ung thư, nhóm Laskerite muốn có một cơ quan về ung thư được tái cấu trúc hoàn toàn, một NCI dựng lại từ gốc, loại bỏ hết những gì thừa thãi, tài trợ mạnh mẽ, giám sát chặt chẽ - một viện nghiên cứu có định hướng mục tiêu sẽ quyết tâm theo hướng nghiên cứu điều trị ung thư. Nỗ lực của quốc gia trong phòng chống ung thư, Mary Lasker tin rằng, sẽ trở nên chuyên biệt hóa, lan tỏa, và trừu tượng hóa. Để làm tươi mới nó phải cần đến di sản di thường của Albert Lasker: một chiến lược có mục tiêu, định hướng mượn từ giới kinh doanh và quảng cáo.

Cuộc sống của Farber cũng chạm trán với bệnh ung thư - một cú va chạm mà có lẽ ông đã linh cảm trong một thập niên qua. Trong những năm cuối của thập niên 1940, ông đã mắc một căn bệnh đường ruột mạn tính và khó giải thích - có thể là bệnh viêm loét đại tràng, một căn bệnh tiền ung thư làm suy nhược đại tràng và óng mạt dẫn đến ung thư. Vào những năm giữa thập niên 1950 (chúng tôi không biết ngày chính xác), Farber đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ đại tràng bị viêm ở Bệnh viện Mount Auburn, Boston, có khả năng ông đã chọn Bệnh viện Cambridge tư nhân nhỏ trên sông Charles để tiếp tục chẩn đoán, phẫu thuật cũng như che giấu đồng nghiệp và bạn bè của mình trong khuôn viên Longwood. Cũng có thể đó không chỉ là “tiền ung thư” được phát hiện bằng phẫu thuật - trong những

năm sau đó, Mary Lasker cho rằng Farber như một “người bị ung thư còn sống tiếp,” mà không bao giờ tiết lộ bản chất căn bệnh ung thư của mình. Kiêu hãnh, thận trọng, và kín đáo - một cách miễn cưỡng để kết hợp trận chiến cá nhân chống lại ung thư với cuộc chiến chung - Farber cũng thẳng thừng từ chối thảo luận về trường hợp của cá nhân ông một cách công khai. (Thomas Farber, con trai ông, cũng sẽ không thảo luận về nó. “Tôi không xác nhận cũng không phủ nhận điều đó,” ông nói, mặc dù ông thừa nhận rằng cha mình đã sống “trong cái bóng của bệnh tật trong suốt những năm cuối cùng” - một sự mơ hồ mà tôi nguyên tôn trọng). Thứ duy nhất còn sót lại sau phẫu thuật đại tràng là một túi hậu môn nhân tạo. Rất chuyên nghiệp, Farber giấu nó dưới cổ tay áo sơ mi màu trắng và bộ com lê bốn khuy của mình trong khi ở bệnh viện.

Mặc dù được che giấu một cách bí mật và thận trọng, cuộc đối đầu của cá nhân Farber với ung thư cũng thay đổi cơ bản về sắc thái và tính cấp bách của cuộc chiến. Như với Lasker, ung thư không còn là một khái niệm trừu tượng nữa; ông đã cảm thấy cái bóng của nó di chuyển đến chỗ tối hơn mình. “[Nó không] cần thiết,” ông viết, “để tạo ra tiến bộ lớn trong điều trị ung thư, chúng ta cũng không cần giải quyết toàn bộ các vấn đề của nghiên cứu cơ bản... lịch sử Y học có đầy đủ những ví dụ về các cách chữa bệnh đã tồn tại trong nhiều năm, nhiều thập niên và thậm chí nhiều thế kỷ trước khi hiểu rõ về cơ chế hoạt động của những cách điều trị này.”

“Bệnh nhân ung thư sắp chết trong năm nay không thể chờ đợi,” Farber nhấn mạnh. Cả ông và Mary Lasker cũng không thể.



Mary Lasker biết rằng sự đánh đổi cho nỗ lực này là rất lớn: chiến lược đề xuất của nhóm Laskerite trực tiếp phản đối mô hình có ảnh hưởng lớn đối với nghiên cứu y sinh học trong thập niên 1950. Kiến

trúc sư trưởng của mô hình hiện hành là một kỹ sư cao, gầy và được MIT đào tạo, tên là Vannevar Bush. Ông từng là giám đốc Văn phòng Nghiên cứu và Phát triển Khoa học (Office of Scientific Research and Development - OSRD). Được thành lập vào năm 1941, OSRD đóng vai trò rất quan trọng trong những năm chiến tranh, trong đó phần lớn là kết nối sự khéo léo về khoa học của Hoa Kỳ với việc phát minh những công nghệ quân sự mới lạ cho chiến tranh. Để đạt được điều này, cơ quan này đã tuyển dụng các nhà khoa học thực hiện nghiên cứu cơ bản về dự án “nghiên cứu theo chương trình.” Nghiên cứu cơ bản - dằn trải và thắc mắc không hồi kết về các câu hỏi cơ bản - là sự xa hoa của thời bình. Cuộc chiến yêu cầu cái gì đó khẩn cấp và định hướng mục tiêu hơn. Vũ khí mới cần được sản xuất, và các công nghệ mới được phát minh để hỗ trợ binh lính trên chiến trường. Đây là một cuộc chiến dần tràn ngập công nghệ quân sự - “cuộc chiến của phù thủy,” như báo chí đã gọi nó - và một lực lượng nòng cốt gồm các phù thủy khoa học là cần thiết để giúp người Mỹ chiến thắng.

Những “phù thủy” này đã tạo ra thứ ảo thuật công nghệ đáng kinh ngạc. Các nhà vật lý đã tạo ra sonar (thiết bị phát hiện tàu ngầm), bom cảm ứng radar, và xe tăng lội nước. Các nhà hóa học đã sản xuất vũ khí hóa học hiệu quả cao và sức công phá mạnh gây chết người, trong đó có các loại khí độc khét tiếng. Các nhà sinh học đã nghiên cứu ảnh hưởng của việc sống ở vùng cao và ảnh hưởng của việc uống nước biển. Ngay cả các nhà toán học, bậc thầy về những điều khó hiểu, cũng được triệu tập để giải mật mã bí mật cho quân đội.

“Vương miện” tuyệt đối của nỗ lực có mục tiêu xác định này, tất nhiên, là bom nguyên tử, sản phẩm của Dự án Manhattan, dưới sự chỉ đạo của OSRD. Vào sáng ngày 7 tháng 8 năm 1945, sau vụ đánh bom Hiroshima, tờ *New York Times* tiết lộ về thành công phi thường của dự án: “Các giáo sư của trường đại học phản đối việc tổ chức, lập kế hoạch và hướng dẫn nghiên cứu theo cách thức của

các phòng thí nghiệm công nghiệp... giờ đã có điều gì đó để suy ngẫm. Phần quan trọng nhất của nghiên cứu được tiến hành nhân danh Quân đội bằng chính các phương tiện được phát triển trong phòng thí nghiệm công nghiệp. Kết quả cuối cùng: một phát minh được đưa ra thế giới trong ba năm, mà có lẽ nó sẽ đã lấy đi nửa thế kỷ để phát triển nếu chúng ta phải tin vào các nhà khoa học nghiên cứu từ giả thuyết đến thực hành... Một vấn đề được đặt ra, nó đã được giải quyết bằng cách làm việc nhóm, bởi việc lên kế hoạch, bởi chỉ đạo có thẩm quyền, chứ không phải chỉ do lòng mong muốn thỏa mãn sự tò mò.”

Giai điệu chúc mừng của bài xã luận bắt được tâm lý chung về khoa học trên khắp đất nước. Dự án Manhattan đã lật đổ mô hình khám phá khoa học đang thịnh hành. Bom được thiết kế, như tờ *Times* viết một cách đùa cợt, không phải bởi các giáo sư đại học quê mùa “hay dỗi” lang thang đi tìm chân lý ít người biết đến (được dẫn dắt chỉ bởi “mong muốn thỏa mãn sự tò mò”), mà do một đội SWAT tinh nhuệ gồm các nhà nghiên cứu được gửi đến thực hiện một sự mệnh cụ thể. Một mô hình mới về quản trị khoa học xuất hiện từ dự án này - nghiên cứu với nhiệm vụ cụ thể, thời gian, và mục tiêu (khoa học “tấn công trực diện,” theo sự mô tả của một nhà khoa học) - nơi đã sản xuất ra loại bom công nghệ có sức công phá cực lớn trong cuộc chiến.

Nhưng Vannevar Bush không tin vào điều đó. Trong một báo cáo có ảnh hưởng sâu sắc tới Tổng thống Truman có tên *Khoa học là Biên giới vô tận (Science the Endless Frontier)*, được xuất bản lần đầu vào năm 1945, Bush đã đặt quan điểm nghiên cứu sau chiến tranh, thứ đã trở thành mô hình về nghiên cứu trong thời chiến của ông, lên phần đầu của báo cáo: “Nghiên cứu cơ bản,” Bush viết, “được thực hiện mà không cần suy nghĩ về kết quả thực tế. Nó mang đến kiến thức chung và sự hiểu biết về bản chất và quy luật của nó. Kiến thức tổng quát này cung cấp phương tiện để trả lời một số lượng lớn các vấn đề thực tiễn quan trọng, mặc dù nó có thể

không đưa ra câu trả lời cụ thể hoàn chỉnh cho bất kỳ vấn đề nào trong số đó...

“Nghiên cứu cơ bản đưa tới kiến thức mới. Nó cung cấp cơ sở khoa học. Nó tạo ra quỹ mà từ đó các ứng dụng thực tiễn của những kiến thức này phải được vẽ ra... Nghiên cứu cơ bản là ‘người chỉ đạo tốc độ’ của sự tiến bộ công nghệ. Vào thế kỷ 19, tài năng về máy móc của người Mỹ, chủ yếu dựa trên những khám phá cơ bản của các nhà khoa học châu Âu, có thể thúc đẩy mạnh mẽ sự tiến bộ trong công nghệ. Giờ đây tình hình đã khác. Một quốc gia phụ thuộc vào những quốc gia khác về kiến thức khoa học cơ bản tiền tuyến sẽ làm chậm sự phát triển công nghiệp và làm suy yếu thế cạnh tranh trong thương mại quốc tế, bất kể kỹ thuật cơ khí ra sao.”

Nghiên cứu định hướng, có mục tiêu - khoa học “theo chương trình” - trong những năm chiến tranh, Bush lập luận, không phải là một mô hình bền vững cho tương lai của nền khoa học Mỹ. Như Bush nhận định, ngay cả dự án Manhattan được ca ngợi rộng rãi cũng hội tụ đầy những điểm tốt của nghiên cứu cơ bản. Đúng, quả bom này là sản phẩm của người Mỹ, “tài năng về máy móc.” Nhưng tài năng về máy móc này được dựa trên nền tảng của những khám phá khoa học về bản chất cơ bản của nguyên tử và năng lượng bị khóa bên trong - thứ nghiên cứu được thực hiện không để sản xuất ra bất cứ cái gì tương tự như bom nguyên tử. Trong khi quả bom đã trở thành hiện thực ở Los Alamos, về mặt lý thuyết có thể nói nó là một sản phẩm vật lý và hóa học trước chiến tranh có nguồn gốc sâu xa ở châu Âu. Các sản phẩm cây nhà lá vườn tượng trưng của khoa học Mỹ thời chiến là hàng nhập khẩu, ít ra là theo cách hiểu triết học.

Một bài học mà Bush đã học được từ tất cả những điều này là các chiến lược định hướng mục tiêu, có thể rất hữu ích trong thời chiến, sẽ hạn chế lợi ích trong thời bình. “Các cuộc tấn công trực diện” hữu ích ở mặt trận chiến tranh, nhưng khoa học sau chiến tranh không thể là sản phẩm của sắc lệnh. Vì vậy, Bush đã thúc đẩy

một mô hình đảo ngược hoàn toàn cho phát triển khoa học, trong đó các nhà nghiên cứu được phép tự chủ hoàn toàn với khám phá của họ và nghiên cứu mở được ưu tiên.

Kế hoạch này có ảnh hưởng sâu sắc và lâu dài ở Washington. Quỹ Khoa học Quốc gia (National Science Foundation - NSF), thành lập vào năm 1950, được tạo ra rõ ràng để khuyến khích tinh thần tự chủ khoa học, như một nhà sử học viết, biến nó thành “hiện thân thật sự của thiết kế đồ sộ [của Bush] trong việc phối hợp ngân sách của chính phủ và sự độc lập khoa học.” Một văn hóa nghiên cứu mới - “nghiên cứu khoa học cơ bản, dài hạn, chứ không phải tập trung mạnh vào các nhiệm vụ điều trị và phòng bệnh” - đã phát triển nhanh chóng ở NSF và sau đó là ở NIH.



Đối với nhóm Laskerite, điều này báo trước một cuộc xung đột sâu sắc. Họ muốn thấy một cuộc chiến về ung thư có sự cam kết trọng điểm và không bị dàn trải như thành tựu đầy hiệu quả ở Los Alamos. Thế chiến II đã đem lại cho nghiên cứu y học những vấn đề mới và giải pháp mới; đã thúc đẩy sự phát triển của các kỹ thuật hồi sức mới lạ, nghiên cứu trên máu và huyết tương đông lạnh, về vai trò của steroid thượng thận khi bị sốc, về lưu lượng máu ở não và tim. Chưa bao giờ trong lịch sử y học, như A. N. Richards phát biểu, Chủ tịch Hội đồng Nghiên cứu Y khoa, đã có được “sự phối hợp lao động khoa học y học tuyệt vời như vậy.”

Ý thức về mục đích và sự phối hợp chung này đã kích thích nhóm Laskerite: họ muốn có một dự án Manhattan về ung thư. Càng ngày họ càng cảm thấy không cần thiết phải chờ những câu hỏi cơ bản về ung thư được giải quyết trước khi dốc toàn lực lao vào tấn công ung thư. Rốt cuộc thì Farber được tôi luyện thông qua các thử nghiệm ung thư bạch cầu giai đoạn sớm mà chẳng biết mấy về cách hoạt

động của aminopterin trong các tế bào bình thường, chứ đừng nói đến tế bào ung thư. Oliver Heaviside, một nhà toán học người Anh từ thập niên 1920, từng nói đùa về một nhà khoa học với vẻ đăm chiêu trên bàn ăn tối, “Tôi có nên từ chối bữa tối của mình vì không hiểu được hệ tiêu hóa không?” Với câu hỏi của Heaviside, Farber có thể thêm vào câu hỏi của riêng mình: Tôi có nên từ chối cuộc chiến chống ung thư vì tôi không giải quyết được những cơ chế cơ bản của tế bào?

Các nhà khoa học khác cũng rơi vào tâm trạng thất vọng này. Nhà nghiên cứu bệnh học Stanley Reimann ở Philadelphia thẳng thắn viết, “Những người làm về ung thư phải nỗ lực để giải quyết công việc của họ với các mục tiêu trong tầm nhìn không chỉ vì các mục tiêu này ‘thú vị’ mà vì chúng sẽ giúp giải quyết vấn đề ung thư.” Sự tôn sùng nghiên cứu mở, do tính tò mò thúc đẩy của Bush - thứ khoa học “vì đam mê” - đã trở thành giáo điều cứng nhắc. Để đánh bại ung thư, cần phải lật đổ giáo điều đó.

Bước đầu tiên trong hướng đi này là sự ra đời của một đơn vị chuyên nghiên cứu thuốc chống ung thư. Năm 1954, sau một cơn giận dữ trong cuộc vận động hành lang chính trị của nhóm Laskerite, Thượng viện cho phép NCI xây dựng chương trình tìm ra thuốc hóa trị với định hướng mục tiêu rõ ràng hơn. Đến năm 1955, kết quả đạt được, là Trung tâm Dịch vụ Hóa trị Ung thư Quốc gia (Cancer Chemotherapy National Service Center), được tự do hoạt động. Giữa năm 1954 và năm 1964, đơn vị này sẽ thử nghiệm 82.700 hóa chất tổng hợp, 115.000 sản phẩm lên men, 17.200 chất dẫn xuất từ thực vật và xử lý gần 1 triệu con chuột mỗi năm với các hóa chất khác nhau để tìm loại thuốc lý tưởng.

Farber đam mê, nhưng thiếu kiên nhẫn. “Sự nhiệt tình... của những người bạn mới về liệu pháp hóa trị như một luồng gió mới và dường như là có cơ sở rõ ràng,” ông đã viết cho Lasker năm 1955. “Tuy nhiên nó có vẻ chậm kinh khủng. Đôi khi nó trở nên đơn điệu

để ngày thấy càng nhiều người đến với chương trình rồi trải qua những niềm vui khám phá nước Mỹ.”



Trong khi đó, Farber đã tăng cường nỗ lực khám phá thuốc của riêng mình ở Boston. Trong thập niên 1940, nhà nghiên cứu vi sinh vật trong đất Selman Waksman đã tìm hệ vi khuẩn trong đất và tinh sạch một loạt các loại kháng sinh. (Giống như mốc *Penicillium*, thứ sản sinh ra penicillin, vi khuẩn cũng sản sinh ra kháng sinh để tiến hành chiến tranh hóa học với các vi khuẩn khác). Một trong những kháng sinh đến từ một loại vi khuẩn hình que gọi là *Actinomyces*. Waksman gọi nó là actinomycin D. Một phân tử khổng lồ có hình dạng giống như một bức tượng Hy Lạp cổ đại, với một thân hình nhỏ, không đầu và hai cánh dang rộng, sau đó người ta thấy actinomycin D có tác động là liên kết và gây tổn thương DNA. Nó có tiềm năng tiêu diệt tế bào vi khuẩn - nhưng tiếc là nó cũng tiêu diệt các tế bào người, nên cần hạn chế việc sử dụng nó như một chất kháng khuẩn.

Nhưng một chất độc tế bào lúc nào cũng có thể gây hứng thú cho một bác sĩ ung thư. Mùa hè năm 1954, Farber thuyết phục Waksman gửi cho ông một số thuốc kháng sinh, bao gồm actinomycin D, sử dụng lại chúng với mục đích như chất kháng khối u bằng cách thử nghiệm thuốc trên một loạt các khối u chuột. Farber thấy Actinomycin D có hiệu quả rõ rệt trên chuột. Chỉ cần một vài liều có thể làm suy thoái nhiều loại ung thư trên chuột, bao gồm cả ung thư bạch cầu, ung thư hạch bạch huyết và ung thư vú. “Mọi người do dự khi gọi chúng là ‘phương thuốc,’” Farber ghi lại đầy hào hứng, “nhưng thật khó để định danh chúng theo cách khác.”

Với hiệu quả của “phương thuốc” thử nghiệm trên động vật, vào năm 1955 ông bắt đầu tiến hành một loạt các thử nghiệm để đánh

giá hiệu quả của thuốc trên người. Actinomycin D không có tác dụng trên ung thư bạch cầu ở trẻ em. Không nản lòng, Farber thử nghiệm thuốc trên 275 trẻ em mắc các loại ung thư khác nhau như ung thư mô bạch huyết, sarcoma thận, sarcoma cơ, và u nguyên bào thần kinh. Các thử nghiệm là cơn ác mộng của dược sĩ. Actinomycin D độc hại đến nỗi nó cần phải được pha rất loãng trong dung dịch muối; nếu chỉ một lượng nhỏ bị rò rỉ khỏi tĩnh mạch, thì da xung quanh chỗ đó sẽ bị hoại tử và chuyển sang màu đen. Ở trẻ em có tĩnh mạch nhỏ, thuốc thường được đưa vào thông qua một đường truyền tĩnh mạch xuyên qua da đầu.

Một trong những dạng ung thư đáp ứng trong các thử nghiệm ban đầu là khối u Wilms, một loại biến thể hiếm của ung thư thận. Thường được phát hiện ở trẻ nhỏ, khối u Wilms được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ thận bị ảnh hưởng. Phẫu thuật cắt bỏ bằng tia xạ X vào phần thân bị ảnh hưởng. Nhưng không phải mọi trường hợp u Wilms đều được điều trị bằng liệu pháp tại chỗ. Trong một số trường hợp, khi khối u được phát hiện thì nó đã di căn, thường di căn đến phổi. Rất khó để điều trị khi di căn, khối u Wilms thường bị phá hủy bằng tia X và các thuốc khác nhau nhưng chỉ có rất ít hi vọng về sự đáp ứng lâu dài.

Farber thấy rằng actinomycin D tiêm vào tĩnh mạch có khả năng ức chế sự di căn của khối u đến phổi, sự thuyên giảm kéo dài nhiều tháng. Với tính tò mò, ông tiếp tục đẩy mạnh hơn nữa. Tia X và actinomycin D có thể tấn công khối u Wilms di căn một cách độc lập, vậy nếu kết hợp chúng lại với nhau thì sao? Năm 1958, ông bố trí hai chuyên gia X quang trẻ, tên là Giulio D'Angio và Audrey Evans cùng một bác sĩ ung thư tên là Donald Pinkel để thực hiện dự án này. Trong vòng vài tháng, nhóm nghiên cứu khẳng định rằng tia X và actinomycin D có tác dụng hiệp lực đáng kể, mỗi loại làm tăng tác dụng gây độc của chất kia lên nhiều lần. Trẻ em bị ung thư di căn được điều trị với phác đồ kết hợp thường đáp ứng rất nhạy. “Trong khoảng ba tuần phần phổi xuất hiện khối u Wilms di căn đã bị loại bỏ

hoàn toàn,” D’Angio nhớ lại. “Hãy tưởng tượng sự phấn khích của những ngày này khi lần đầu tiên người ta có thể tự tin tuyên bố một cách xác đáng rằng, chúng ta có thể chữa được nó.”

Niềm say mê đã lan truyền nhờ những phát hiện này. Mặc dù việc kết hợp tia X và hóa trị không phải lúc nào cũng giúp chữa trị lâu dài, khối u Wilms là khối u rắn di căn đầu tiên đáp ứng với hóa trị. Farber đã đạt được bước nhảy mà ông tìm kiếm bấy lâu nay từ thế giới ung thư dạng lỏng sang khối u rắn.



Vào những năm cuối thập niên 1950, Farber đang hăng hái với tinh thần lạc quan quá mức. Tuy nhiên, khách đến phòng khám của Quỹ Jimmy vào giữa thập niên 1950 có thể chứng kiến một thực tế phức tạp và đầy sắc thái. Đối với Sonja Goldstein, người có con trai hai tuổi tên David được điều trị bằng hóa trị cho khối u Wilms vào năm 1956, thì phòng khám này dường như cứ lơ lửng liên hồi giữa hai thái cực - cả “kỳ diệu và bi thảm... buồn không nói nên lời và hi vọng mơ hồ.” Khi vào khu vực ung thư, Goldstein viết, “tôi cảm nhận được làn sóng ngầm của sự phấn khích, một cảm giác (dai dẳng mặc dù liên tục bị thất vọng) đang trên ngưỡng cửa của sự khám phá, thứ đã cho tôi hi vọng.

“Chúng tôi đi vào hội trường lớn được trang trí với chiếc tàu lửa bằng bìa các tông dọc theo bức tường. Một nửa đường xuống khu bệnh nhân là đèn báo tín hiệu như thật, có thể phát ánh sáng màu xanh lá cây, đỏ và màu hổ phách. Toa đầu tàu có thể leo vào được và kéo chuông. Ở cuối đầu kia là một máy bơm xăng có kích thước lớn nhìn như thật, có cả đồng hồ chỉ lượng xăng và giá cả... Ấn tượng đầu tiên của tôi là hoạt động này trở nên quá mức cần thiết, đem lại cảm giác gần như một bệnh viện thần kinh.”

Đó là một bệnh viện thần kinh - chỉ liên quan đến ung thư, giống như một chiếc hộp bị nhấn chìm trong bệnh tật, niềm hi vọng và nỗi tuyệt vọng. Cô bé Jenny, khoảng bốn tuổi, chơi với bộ bút chì màu mới trong góc phòng. Mẹ của cô bé là một phụ nữ quyến rũ và dễ bị kích động. Cô ấy không rời mắt khỏi Jenny, nhìn chăm chăm vào con khi Jenny cúi xuống nhặt bút màu lên. Không có hoạt động nào là không có hại ở đây; bất cứ việc gì cũng có thể là một dấu hiệu, triệu chứng, một điềm báo. Jenny, Goldstein nhận ra, “bị ung thư bạch cầu và hiện đang trong bệnh viện vì cô bé bị bệnh da vàng ngày càng nặng. Nhãn cầu của cô bé vẫn còn màu vàng” - triệu chứng sẽ dẫn đến suy gan nhanh chóng. Cô bé, giống như nhiều đứa trẻ trong phòng, không biết gì về căn bệnh của mình. Mọi quan tâm của Jenny chỉ là chiếc ấm trà nhôm mà cô bé đã quen chơi.

“Ngồi trong chiếc xe đẩy bên trong sảnh là một cô bé và tôi nghĩ cô bé có tiền lượng xấu... Lucy, hai tuổi, bị ung thư di căn đến vùng phía sau mắt và bị xuất huyết ở vùng đó. Lucy không phải là một đứa trẻ quá thu hút, và la khóc gần như không ngớt trong ngày đầu tiên. Debbie cũng vậy, cô bé bốn tuổi trông như thiên thần nhỏ, với khuôn mặt trắng và nhãn mặt do đau. Debbie mắc cùng một loại ung thư với Lucy - đó là u nguyên bào thần kinh. Teddy nằm trong phòng một mình. Phải mất nhiều ngày trước khi tôi liếc mình vào phòng; với thân hình nhỏ bé và bị mù, Teddy có một thứ kỳ quái trên khuôn mặt. Khối u của cậu bé bắt đầu từ phía sau tai, bọc một bên đầu và xóa mờ các đặc điểm bình thường của cậu bé. Cậu bé được cho ăn với một cái ống thông qua lỗ mũi và hoàn toàn tỉnh táo.”

Khắp khu vực này là những phát minh và ứng biến nhỏ thường được nghĩ ra bởi chính Farber. Vì những đứa trẻ quá kiệt sức đến nỗi không thể đi bộ, những chiếc xe đẩy nhỏ bằng gỗ được để rải rác trong phòng cho bệnh nhân có thể tự do di chuyển xung quanh. Giá treo chai truyền dùng cho hóa trị được buộc trên những chiếc xe kéo để có thể vào thuốc hóa trị suốt ngày. Goldstein đã viết, “Đối với tôi, một trong những cảnh đáng thương nhất trong tất cả những gì

mà tôi thấy là chiếc xe đẩy nhỏ, cùng với các em nhỏ, chân hoặc cánh tay bị băng bó chặt để giữ kim tiêm vào tĩnh mạch, và giá treo chai truyền cao với ống buret của nó. Tác dụng kết hợp của nó như là một chiếc thuyền với cột buồm nhưng không có cánh buồm, trôi một mình bất lực trên một vùng biển hoang sơ chưa được thám hiểm.”



Mỗi buổi tối, Farber đến các phòng bệnh, mạnh mẽ lái chiếc thuyền không buồm của ông qua vùng biển hoang sơ chưa được thám hiểm này. Ông dừng lại ở mỗi giường, ghi chép và thảo luận về ca bệnh, thường quát to những lời hướng dẫn cộc cằn rất đặc trưng. Một đoàn tùy tùng đi theo ông: bác sĩ nội trú, y tá, nhân viên xã hội, bác sĩ tâm thần, bác sĩ dinh dưỡng, và dược sĩ. Ung thư, ông nhấn mạnh, là một bệnh toàn diện - chèn ép bệnh nhân không chỉ về thể chất mà còn về tinh thần, xã hội, và tình cảm. Chỉ có một cuộc tấn công đa yếu tố, đa tác động mới có cơ hội đánh bại căn bệnh này. Ông gọi đây là khái niệm “chăm sóc toàn diện”.

Nhưng bất chấp mọi nỗ lực “chăm sóc toàn diện”, cái chết luôn rình rập ở phòng bệnh. Mùa đông năm 1956, một vài tuần sau chuyến thăm của David, một loạt bệnh nhân đã chết tại bệnh viện của Farber. Betty, một đứa trẻ bị ung thư bạch cầu, là người đầu tiên ra đi. Sau đó là Jenny, bốn tuổi với cái ấm trà bằng nhôm. Teddy mắc u nguyên bào vồng mạc, là người tiếp theo. Một tuần sau đó, Axel, một đứa trẻ bị ung thư bạch cầu, xuất huyết trong miệng và xuất huyết cho đến chết. Goldstein quan sát, “Cái chết lấy đi ngoại hình, tình trạng sức khỏe, và thói quen. Cha mẹ thoát khỏi căn phòng của con mình, vì có lẽ họ đã chịu một thời gian vất vả và giờ cần nghỉ ngơi tạm thời. Y tá đưa họ đến văn phòng nhỏ của bác sĩ; bác sĩ bước vào và đóng cửa lại. Sau đó một y tá mang cà phê đến. Tuy nhiên sau đó, cô đưa cho bậc phụ huynh một chiếc túi giấy màu

nâu lớn, có chứa đồ dùng cá nhân. Một vài phút sau, đi dạo quanh phòng, chúng tôi ghi chú có một giường trống khác. *Kết thúc*”.

Mùa đông năm 1956, sau một cuộc chiến kéo dài và đau đớn về thể xác lẫn tinh thần, con trai của Sonja, ba tuổi, tên là David Goldstein, chết vì khối u Wilms đã di căn tại phòng khám Quỹ Jimmy, sau khi trải qua những giờ phút cuối cùng của cuộc đời trong mê sảng và rên rỉ dưới chiếc mặt nạ thở oxy. Sonja Goldstein rời bệnh viện mang túi giấy màu nâu chứa đồ của con mình.

Nhưng Farber đã không hề bối rối. Các kho thuốc hóa trị ung thư trống rỗng trong nhiều thế kỷ, nay được lấp đầy với các loại thuốc mới. Các khả năng đều rộng mở vì có rất nhiều khám phá mới: thay đổi trật tự và kết hợp các loại thuốc, những thay đổi về liều lượng và lịch trình, các thử nghiệm với những phác đồ gồm hai, ba và bốn loại thuốc. Chí ít về mặt nguyên tắc, có khả năng tái điều trị ung thư với một loại thuốc mới nếu thuốc thử nghiệm trước đã thất bại, hoặc thử kết hợp với một loại thuốc khác tiếp theo. Farber tự nhắc nhở bản thân mình với niềm tin chắc chắn, đây không phải là “*kết thúc*.” Đây chỉ là sự khởi đầu của một cuộc tấn công toàn diện.



Trên giường bệnh ở tầng mười bốn, Carla Reed vẫn bị “cách ly” - nằm trong một căn phòng mát mẻ, vô trùng mà ngay cả những phân tử không khí cũng phải lọc qua hàng chục màng lọc. Mùi xà phòng sát khuẩn tràn ngập quần áo của cô. Chiếc TV thỉnh thoảng bật lên rồi tắt. Thực phẩm trong khay được dán nhãn với những cái tên dửng dưng, lạc quan - Chunky Potato Salad hoặc Chicken Kiev - nhưng mọi thứ có vị như thể đã được đun sôi và làm khô để khử trùng. (Thức ăn phải được khử trùng trước khi được đưa vào phòng). Chồng của Carla là một kỹ sư máy tính, đến thăm cô vào mỗi buổi chiều và ngồi cạnh giường vợ. Ginny, mẹ cô, đã dành cả

ngày đầu đưa trên ghế, khi tôi thấy bà vào buổi sáng đầu tiên. Khi những đứa con của Carla ghé thăm cô trong chiếc mặt nạ và đôi găng tay, cô đã khóc lặng lẽ, quay mặt về phía cửa sổ.

Đối với Carla, sự cách ly thể chất trong những ngày đó đã trở thành một phép ẩn dụ bị che đậy công khai cho một sự cô độc đầy bí ẩn và khắc nghiệt, một sự cách ly tâm lý thậm chí đau đớn hơn nhiều so với sự giam hãm này. “Trong hai tuần đầu tiên, tôi bị biến thành một người khác,” cô nói. “Người đi vào và người đi ra khỏi phòng là hai người khác nhau.”

“Tôi nghĩ đi nghĩ lại về cơ hội sống sót qua tất cả chuyện này. Ba mươi phần trăm. Tôi sẽ nhắc lại con số đó với chính tôi vào ban đêm. Thậm chí một phần ba. Tôi thức tới khuya để nhìn lên trần nhà và nghĩ rằng: Ba mươi phần trăm là gì? Điều gì xảy ra trong ba mươi phần trăm thời gian? Tôi ba mươi tuổi, khoảng ba mươi phần trăm của chín mươi. Nếu ai đó chấp tôi ba mươi phần trăm trong một trò chơi, tôi sẽ cược?”

Buổi sáng sau khi Carla đến bệnh viện, tôi đi vào phòng cô với xấp giấy tờ. Chúng là các giấy tờ thỏa thuận để hóa trị mà sẽ cho phép chúng tôi bắt đầu bơm chất độc vào cơ thể cô ngay lập tức để tiêu diệt tế bào ung thư.

Hóa trị được tiến hành theo ba giai đoạn. Giai đoạn đầu tiên sẽ kéo dài khoảng một tháng. Thuốc được đưa vào nhanh chóng - hi vọng sẽ giúp thuyên giảm bệnh liên tục. Chắc chắn chúng sẽ tiêu diệt các tế bào bạch cầu bình thường. Số lượng tế bào bạch cầu của cô sẽ giảm tự do, xuống tận bằng không. Trong một số ngày nguy cấp, cô sẽ sống ở một trong những tình trạng dễ bị tổn thương nhất mà y học hiện đại có thể làm nên: một cơ thể không có hệ thống miễn dịch, khả năng tự vệ chống lại môi trường xung quanh nó.

Nếu ung thư bạch cầu thuyên giảm, sau đó chúng tôi sẽ “củng cố” và tăng cường sự thuyên giảm qua một vài tháng. Điều đó có

nghĩa là hóa trị nhiều hơn, nhưng ở liều thấp hơn, được đưa vào điều trị trong khoảng thời gian lâu hơn. Cô có thể rời bệnh viện và trở về nhà, và trở lại mỗi tuần để hóa trị thêm. Củng cố và tăng cường sẽ kéo dài thêm tám tuần, có thể lâu hơn.

Có lẽ phần cuối cùng mới là phần tồi tệ nhất. Bệnh ALL có thiên hướng xấu là ẩn trong não. Phương pháp hóa trị tĩnh mạch mà chúng tôi sẽ cung cấp cho Carla, bất kể hiệu lực như thế nào, đơn giản là không thể đi vào trong sọ và não thất. Hàng rào máu não cơ bản đã biến não thành “nơi trú ẩn” (một từ không may, ngụ ý rằng chính cơ thể của bạn có thể kích thích sinh ung thư) cho các tế bào bạch cầu. Để đưa thuốc trực tiếp vào trong não thì thuốc cần được tiêm trực tiếp vào dịch não tủy của Carla, thông qua hàng loạt thủ thuật chọc tủy sống. Xạ trị cho toàn bộ não - tia X xuyên thấu cao đi trực tiếp qua sọ của cô với lượng nhất định - tia X này cũng sẽ được sử dụng dự phòng chống lại sự phát triển ung thư bạch cầu ở não. Và thậm chí sau đó sẽ hóa trị nhiều hơn, kéo dài trong hơn hai năm, nhằm “duy trì” sự thuyên giảm nếu có.

Cảm ứng. Tăng cường. Duy trì. Chữa khỏi. Đầu bút chì nổi bốn điểm trên một mảnh giấy trắng. Carla gật đầu.

Khi tôi đọc qua một loạt các loại thuốc hóa trị mà những thuốc này sẽ được sử dụng trong hai năm tới để chữa trị cho Carla, cô nhắc những cái tên nhẹ nhàng theo tôi với hơi thở yếu ớt, giống như một đứa trẻ khám phá việc uốn lười nói từ mới: “Cyclophosphamide, cytarabine, prednisone, asparaginase, adriamycin, thioguanine, vincristine, 6 - mercaptopurine, methotrexate.”

CỬA HÀNG THỊT

Các thử nghiệm sàng lọc ngẫu nhiên thật khó chịu. Phải mất nhiều thời gian để đi đến một câu trả lời và cần phải có những dự án quy mô lớn để trả lời các câu hỏi. [Nhưng...] ở đây không có lựa chọn tốt nhất nào khác.

H. J. DE Koning, tạp chí *Annals of Oncology*, năm 2003

Các bác sĩ giỏi dường như có một giác quan thứ sáu về bệnh. Họ cảm thấy sự hiện diện của nó, biết nó ở đó và cảm nhận được sức nặng của nó trước khi bất kỳ quá trình trí tuệ nào có thể xác định được, lập danh mục và gọi nó bằng các từ ngữ. Các bệnh nhân cũng cảm nhận được về một bác sĩ như thế: rằng người đó chu đáo, cảnh giác, sẵn sàng; những điều mà người đó quan tâm. Không có sinh viên y khoa nào lại bỏ lỡ dịp chứng kiến một cuộc gặp gỡ như thế. Trong tất cả những khoảnh khắc của y học, sự kiện này mang nhiều nhất về kịch tính, xúc cảm và tính lịch sử.

Michael Lacombe, tạp chí *Annals of Oncology*, năm 1993

Ở Bethesda, tại chính một viện từng được so sánh với câu lạc bộ chơi golf ngoại ô vào thập niên 1940, kho vũ khí mới chống ung thư đã được triển khai trên các bệnh nhân còn sống.

Tháng 4 năm 1955, giữa một mùa xuân ẩm ướt ở Maryland, một nhà nghiên cứu vừa mới được tuyển dụng tại NCI tên là Emil Freireich đi tới văn phòng mới của mình trong tòa nhà Trung tâm Lâm sàng xây bằng gạch đỏ mới thành lập và thấy phát bực khi tên của ông đã bị viết sai chính tả trên cửa với năm ký tự cuối bị mất. Tám bảng trên cửa ghi EMIL FREI, MD. “Tất nhiên, suy nghĩ đầu tiên của tôi là: Liệu đó có phải là đặc trưng của chính quyền này?”

Đó không phải là một lỗi chính tả. Khi Freireich bước vào văn phòng, ông gặp một người đàn ông trẻ tuổi cao gầy tự xưng là Emil Frei. Văn phòng của Freireich, với tên viết đúng chính tả, là phòng kế bên.

Tên của họ mặc dù khá giống nhau nhưng hai Emil này là hai nhân vật vô cùng khác nhau. Freireich - chỉ ba mươi lăm tuổi và mới hoàn thành nghiên cứu tại khoa huyết học tại Đại học Boston - tự tin, nóng tính và mạo hiểm. Ông nói nhanh, mạnh mẽ với giọng nói sang sảng thường kèm sau là tiếng cười còn lớn hơn. Ông từng là bác sĩ nội trú gắn bó với “Khu 55” của Bệnh viện Hạt Cook ở Chicago và cũng gây phiền toái cho các nhà chức trách khi ông đã chấm dứt hợp đồng của mình sớm hơn thường lệ. Tại Boston, Freireich đã làm việc với Chester Keefer, một trong những đồng nghiệp của Minot, người sau đó đã đi tiên phong trong sản xuất penicillin trong Thế chiến II. Thuốc kháng sinh, acid folic, vitamin và thuốc kháng folate gắn liền với tâm hồn của Freireich. Ông rất ngưỡng mộ Farber - không chỉ với vai trò một nhà khoa học tỉ mỉ, học thuật, mà còn là một Farber chẳng ngần ngại, bốc đồng và gây chú ý, người có thể chống lại kẻ thù của mình một cách nhanh chóng như cách ông thuyết phục ân nhân của mình. Frei đã nói sau đó, “Tôi chưa bao giờ thấy Freireich trong một tâm trạng ôn hòa.”

Nếu Freireich là một nhân vật trong một bộ phim, ông sẽ cần một cộng sự điện ảnh, một Laurel cho Hardy hoặc một Felix cho Oscar. Người đàn ông cao và gầy, người đối đầu với ông tại cửa văn phòng NCI chiều hôm đó chính là cộng sự này. Trong khi Freireich tỏ ra lỗ mãng và đầy tự tin, bốc đồng đến phản tác dụng và đam mê đến từng chi tiết, thì Frei lại tỏ ra tuyệt vời, điềm tĩnh và thận trọng, một nhà đàm phán điềm đạm, người thích làm việc ở hậu trường. Emil Frei - được hầu hết đồng nghiệp biết đến với biệt danh của ông, Tom - từng là một sinh viên nghệ thuật tại St. Louis ở tuổi ngoài ba mươi. Việc theo học trường y tế gần như là một ý nghĩ nảy sinh quá muộn vào cuối thập niên 1940, ông phục vụ trong lực lượng hải quân trong chiến tranh Triều Tiên và trở về St. Louis làm một bác sĩ nội trú. Ông có sức quyến rũ, nói nhẹ nhàng và cẩn thận, một người đàn ông ít nói, kiệm lời. Khi quan sát cách ông xử lý trẻ em bệnh nặng và sự cău kỉnh của chúng, những bậc cha mẹ đầy lo lắng như

được dõi theo một động viên bơi lội vô địch lướt qua làn nước - quá lão luyện trong nghệ thuật đến nỗi mà ông đã làm nghệ thuật biến mất.



Người chịu trách nhiệm mang hai Emil đến Bethesda là Gordon Zubrod, giám đốc mới của Trung tâm Lâm sàng NCI. Trí thức, thận trọng và oai nghiêm, một bác sĩ lâm sàng và nhà khoa học nổi tiếng với sự điềm tĩnh vương giả của mình, Zubrod đã đến NIH và dành gần một thập niên phát triển thuốc sốt rét trong Thế chiến II, một thử nghiệm mà sẽ ảnh hưởng sâu sắc đến sự hứng thú ban đầu của ông trên các thử nghiệm lâm sàng với ung thư.

Sự quan tâm đặc biệt của Zubrod là ung thư bạch cầu ở trẻ em - dạng ung thư mà Farber đặt vào vị trí hàng đầu trong khảo sát lâm sàng của NCI. Nhưng để chống lại ung thư bạch cầu, Zubrod biết sẽ phải đối mặt với tính hung hăng, dễ bùng phát và sự thất thường khó tiên đoán của nó. Thuốc có thể được thử nghiệm, nhưng đầu tiên, trẻ em cần được bảo toàn sinh mạng. Là một đại diện tinh tú - một “Eisenhower” của nghiên cứu ung thư, như Freireich đã gọi ông - Zubrod nhanh chóng chiêu mộ hai bác sĩ trẻ để duy trì tính tiên phong tại các khu bệnh: Freireich và Frei, mới nhận học bổng sau đại học ở Boston và St. Louis. Frei lái xe xuyên quốc gia trong một chiếc Studebaker cũ để tham gia với Zubrod. Freireich đã đến chỉ vài tuần sau đó, trong một chiếc Oldsmobile đã nát chứa tất cả đồ đạc của mình, người vợ đang mang thai, và đứa con gái chín tháng tuổi.

Đây có thể dễ dàng trở thành một công thức cho thảm họa - nhưng nó đã tỏ ra hiệu quả. Ngay từ khi bắt đầu, hai Emil thấy rằng họ đã chia sẻ một sự kết hợp độc đáo. Sự hợp tác của họ là biểu tượng của một sự phân chia trí tuệ sâu sắc xuyên suốt các vấn đề

tiên phong của ung thư học: việc chia rẽ giữa sự ôn hòa quá mức và thử nghiệm táo bạo. Mỗi lần Freireich đẩy quá mạnh vào một đầu của đòn bẩy thử nghiệm - thường đưa bản thân ông và bệnh nhân đến bờ vực thất bại - thì Frei sẽ đẩy trở lại để đảm bảo rằng các phương pháp mới, viển vông và thường có độc tính cao được giảm nhẹ bằng cách khuyến cáo. Những cuộc tranh luận của Frei và Freireich nhanh chóng trở thành điển hình của việc đấu khẩu trong NCI. Một nhà nghiên cứu nhớ lại “Công việc của Frei, trong những ngày đó là giữ Freireich không vướng vào rắc rối.”



Zubrod có đề án riêng để giữ cho việc nghiên cứu ung thư bạch cầu tránh khỏi rắc rối. Khi các loại thuốc mới, sự kết hợp và thử nghiệm tăng lên nhanh chóng, Zubrod lo lắng rằng các cơ quan sẽ có mục đích chòng chéo, gặp vấn đề trên các bệnh nhân và quy trình khi họ thật sự phải chiến đấu với căn bệnh ung thư. Burchenal ở New York, Farber ở Boston, James Holland ở Roswell Park, và hai Emil ở NCI đều vô cùng hào hứng để khởi động các thử nghiệm lâm sàng. Và bởi vì ALL là một căn bệnh hiếm gặp, mỗi bệnh nhân là một nguồn tài nguyên quý giá cho một thử nghiệm ung thư bạch cầu. Để ngăn chặn xung đột, Zubrod đề xuất rằng một “tổ hợp” của các nhà nghiên cứu được lập ra để chia sẻ bệnh nhân, thử nghiệm, dữ liệu và kiến thức.

Lời đề xuất đã làm thay đổi lĩnh vực này. “Mô hình nhóm hợp tác của Zubrod đã cổ vũ cho y học ung thư,” Robert Mayer (người sau này sẽ trở thành chủ tịch của một trong các nhóm) nhớ lại. “Lần đầu tiên, một bác sĩ ung thư cảm thấy như thể anh ta đã có một cộng đồng. Bác sĩ ung thư không phải là kẻ bị ruồng bỏ nữa, không phải là người đã kê đơn các chất độc từ căn hầm ngầm nào đó ở bệnh viện.” Cuộc họp của nhóm đầu tiên, dưới sự chủ trì của Farber, là một thành công vang dội. Các nhà nghiên cứu đã đồng ý tiến hành

một loạt các thử nghiệm thông thường, được gọi là các quy trình, càng sớm càng tốt.

Tiếp theo, Zubrod thiết lập việc tổ chức tiến trình mà các thử nghiệm có thể được vận hành. Thử nghiệm ung thư, ông lập luận, trước nay đã gây bối rối hỗn loạn và sự vô tổ chức. Các bác sĩ ung thư cần cạnh tranh với các thử nghiệm tốt nhất trong y học. Và để hiểu làm thế nào để vận hành những thử nghiệm lâm sàng khách quan, không thiên vị và tân tiến, chúng tôi cần nghiên cứu lịch sử của sự phát triển thuốc kháng sinh.

Trong thập niên 1940, khi thuốc kháng sinh mới bắt đầu xuất hiện ở đường chân trời, các bác sĩ đã gặp phải một tình thế khó khăn quan trọng: làm thế nào để kiểm tra một cách khách quan hiệu quả của bất kỳ loại thuốc mới nào? Tại Hội đồng Nghiên cứu Y khoa ở Anh, câu hỏi này đã nhận được sự lưu ý đặc biệt cấp thiết và đầy sự phấn nộ. Đầu thập niên 1940, việc phát hiện ra streptomycin, đã thổi một luồng gió lạc quan rằng bệnh lao có thể được chữa khỏi. Streptomycin tiêu diệt bệnh lao - gây ra bởi vi trùng lao kiểm chứng trong đĩa cấy, nhưng hiệu lực của nó ở người chưa được biết. Thuốc chỉ được cung cấp hạn chế, làm các bác sĩ ngại ngần sử dụng thậm chí là chỉ một vài milligram thuốc này để điều trị một loạt các bệnh nhiễm trùng khác. Để chính thức dùng streptomycin, một thí nghiệm khách quan để xác định hiệu quả của nó trong bệnh lao của con người là cần thiết.

Nhưng là kiểu thí nghiệm nào đây? Một nhà thống kê người Anh tên là Bradford Hill (một cựu nạn nhân của bệnh lao) đã đề xuất một giải pháp ngoạn mục. Hill bắt đầu bằng cách nhận ra rằng các bác sĩ, của tất cả mọi người, có thể không đủ tin tưởng để thực hiện một thí nghiệm như vậy mà không mang thành kiến cố hữu. Mỗi thí nghiệm sinh học đòi hỏi một nhóm “đối chứng” - đối tượng không được điều trị để đối chứng lại những người mà hiệu quả của phương pháp điều trị có thể được đánh giá. Nhưng nếu để họ tự do thử nghiệm, các bác sĩ không tránh khỏi khả năng (thậm chí một

cách vô thức) sẽ chọn một số dạng bệnh nhân đặc biệt, sau đó đánh giá tác động của một loại thuốc trong nhóm dân số thiên lệch này, sử dụng tiêu chí chủ quan, chồng thành kiến này lên thành kiến khác.

Giải pháp đề xuất của Hill để loại bỏ những thành kiến đó là gán *ngẫu nhiên* bệnh nhân sẽ điều trị bằng streptomycin hay giả dược. Bằng cách điều trị “ngẫu nhiên” cho các bệnh nhân, bất kỳ thành kiến nào của bác sĩ trong việc lựa chọn bệnh nhân sẽ được xua tan. Tính trung lập sẽ được thiết lập và như vậy một giả thuyết có thể được kiểm tra nghiêm ngặt.

Thử nghiệm ngẫu nhiên của Hill là một thành công. Nhóm streptomycin của cuộc thử nghiệm cho thấy rõ ràng phản ứng được cải tiến so với nhóm giả dược, thứ kháng sinh này được công nhận như một loại thuốc chống lao mới. Nhưng có lẽ quan trọng hơn, điều đó đã làm cho phương pháp can thiệp của Hill được chấp thuận vĩnh viễn. Đối với các nhà khoa học y học, các thử nghiệm ngẫu nhiên trở thành phương tiện nghiêm ngặt nhất để đánh giá hiệu quả của bất kỳ sự can thiệp nào theo cách trung lập nhất.

Zubrod được truyền cảm hứng từ các thử nghiệm kháng sinh này. Ông đã sử dụng những nguyên tắc này vào cuối năm 1940 để thử nghiệm thuốc chống sốt rét, và ông đề xuất việc sử dụng chúng để đặt ra những nguyên tắc mà theo đó NCI sẽ thử nghiệm các phác đồ mới. Các thử nghiệm NCI sẽ có tính hệ thống: mỗi thử nghiệm sẽ kiểm tra một phần quan trọng của lập luận hoặc giả thuyết và đưa ra câu trả lời có và không có. Các thử nghiệm sẽ được tiến hành tuần tự: những bài học của một thử nghiệm sẽ dẫn đến thử nghiệm kế tiếp và cứ thế - một cuộc hành quân không ngơi nghỉ của tiến trình cho đến khi ung thư bạch cầu được chữa khỏi. Các thử nghiệm sẽ là khách quan, ngẫu nhiên nếu có thể, với tiêu chí rõ ràng, không thiên lệch để đánh giá bệnh nhân và đo lường các đáp ứng.



Phương pháp thử nghiệm không phải là bài học mạnh mẽ duy nhất mà Zubrod, Frei, và Freireich học được từ thế giới kháng sinh. Freireich đã nhớ lại “sự giống nhau của kháng thuốc và kháng sinh đã tạo ra suy nghĩ sâu sắc.” Từ khi Farber và Burchenal phát hiện ra sự thất vọng của họ ở Boston và New York, ung thư bạch cầu được điều trị bằng một loại thuốc duy nhất chắc chắn sẽ phát triển khả năng kháng thuốc, dẫn đến mất tác dụng, đáp ứng thoáng qua theo sau đó là tái phát dữ dội.

Hoàn cảnh này gợi nhớ đến bệnh lao. Cũng giống như các tế bào ung thư, mycobacteria - vi khuẩn gây bệnh lao - cũng trở nên đề kháng với thuốc kháng sinh nếu các loại thuốc được sử dụng đơn lẻ. Vi khuẩn sống sót sau một phác đồ thuốc đơn chất, đột biến và có được sự kháng thuốc, do đó làm cho thuốc gốc vô tác dụng. Để ngăn chặn tình trạng này, các bác sĩ điều trị lao đã sử dụng một cuộc tấn công chớp nhoáng của kháng sinh - hai hoặc ba loại được sử dụng cùng nhau như một tấm chắn được tính dày đặc để ngăn cản sự phân chia tế bào và ngăn chặn các vi khuẩn kháng thuốc, từ đó dập tắt sự lây nhiễm theo cách càng dứt khoát càng tốt.

Nhưng hai hoặc ba loại thuốc có thể được kiểm tra đồng thời khả năng kháng lại bệnh ung thư không - hay các độc tính cấm của chúng sẽ ngay lập tức giết chết bệnh nhân? Từ khi Freireich, Frei, và Zubrod nghiên cứu danh sách ngày càng tăng của các loại thuốc kháng ung thư bạch cầu, khái niệm kết hợp các loại thuốc ngày càng trở nên rõ ràng: bất chấp độc tính, ung thư bạch cầu có thể bị tiêu diệt nhờ việc kết hợp của hai hay nhiều loại thuốc.

Quy trình đầu tiên đã được triển khai để kiểm tra liều lượng kết hợp khác nhau giữa methotrexate của Farber và 6-MP của Burchenal, hai loại thuốc kháng ung thư bạch cầu tích cực nhất. Ba bệnh viện đồng ý tham gia: NCI, Roswell Park, và Bệnh viện Nhi ở

Buffalo, New York. Mục tiêu của cuộc thử nghiệm được cố ý giữ đơn giản. Một nhóm sẽ được điều trị với liều methotrexate chuyên sâu, trong khi các nhóm khác sẽ được điều trị với liều nhẹ hơn và ít chuyên sâu. Tám mươi tư bệnh nhân tham gia. Vào ngày nhập viện, cha mẹ của bọn trẻ được trao phong bì màu trắng với quy trình được sắp xếp ngẫu nhiên bên trong.

Mặc dù có nhiều trung tâm và nhiều cá nhân tham gia, thử nghiệm đã diễn ra thuận lợi một cách đáng ngạc nhiên. Phức hợp độc tính; hai phác đồ thuốc là hầu như chấp nhận được. Tuy nhiên, nhóm chuyên sâu ở tình trạng tốt hơn, với phản ứng dài hơn và bền hơn. Mặc dù vậy, phác đồ chưa đạt tới một sự chữa khỏi: ngay cả những trẻ em được điều trị chuyên sâu cũng sớm tái phát và qua đời vào cuối năm.

Quy trình I đã thiết lập một tiền lệ quan trọng. Mô hình áp ủ của Zubrod và Farber về nhóm kết hợp kháng ung thư cuối cùng đã hoạt động. Hàng chục bác sĩ, y tá và bệnh nhân trong ba bệnh viện độc lập đã liên kết nhau để làm theo một công thức duy nhất nhằm điều trị một nhóm các bệnh nhân - và từng người một tuân theo các hướng dẫn một cách hoàn hảo. Frei đã ghi chú “Công việc này là một trong những nghiên cứu tương đối đầu tiên trong hóa trị liệu ung thư ác tính.” Trong một thế giới được sắp sẵn, với các chiến lược thường là liều lĩnh, sự phục tùng cuối cùng đã xuất hiện ở ung thư.

Mùa đông năm 1957, nhóm nghiên cứu ung thư bạch cầu tung ra thêm một sự điều chỉnh cho thử nghiệm đầu tiên. Lần này, một nhóm bệnh nhân nhận được phác đồ phối hợp, trong khi hai nhóm khác mỗi nhóm được điều trị bằng một loại thuốc khác nhau. Và với câu hỏi ngày càng phân ranh giới rõ ràng, mô hình đáp ứng thậm chí còn rõ ràng hơn. Nếu chỉ dùng một loại thuốc, cả hai sẽ nhận được đáp ứng kém, với một tỉ lệ đáp ứng từ 15% đến 20%. Nhưng khi methotrexate và 6-MP được kết hợp với nhau, tỉ lệ thuyên giảm đã tăng đến 45%.

Năm 1959, quy trình hóa trị liệu tiếp theo được đưa ra, mạo hiểm tiến vào một nơi còn rủi ro hơn. Bệnh nhân được điều trị bằng hai loại thuốc để thuyên giảm hoàn toàn ung thư. Sau đó, một nhóm nhận được các loại thuốc bổ sung trong vài tháng, trong khi nhóm còn lại sử dụng giả dược. Một lần nữa, mô hình là phù hợp. Các nhóm được điều trị tích cực hơn có đáp ứng lâu bền hơn.

Thử nghiệm tiếp nối thử nghiệm, cả nhóm tiến về phía trước, giống như một mùa xuân tuôn trào lúc cuối mùa. Chỉ trong sáu năm then chốt, nhóm nghiên cứu ung thư bạch cầu đã dần làm việc để đem lại cho bệnh nhân không phải là một hoặc hai, mà bốn loại thuốc hóa trị nối tiếp nhau. Mùa đông năm 1962, la bàn của y học ung thư bạch cầu chỉ một hướng không sai lầm. Nếu hai loại thuốc là tốt hơn so với một, và nếu là ba thì tốt hơn so với hai, sẽ ra sao nếu bốn loại thuốc kháng ung thư bạch cầu có thể được *kết hợp* - như với bệnh lao?

Cả hai Frei và Freireich đều cảm nhận rằng đây là đỉnh cao không thể chối cãi cho các thử nghiệm của NCI. Nhưng ngay cả khi họ biết điều đó, thì trong tiềm thức, họ chỉ dám nhón chân quanh ý niệm này trong nhiều tháng. Freireich biết “sự kháng thuốc sẽ mãnh liệt.” Bộ phận ung thư bạch cầu đã được gọi là một “cửa hàng bán thịt” bởi những người khác tại NCI. Freireich đã nói “ý tưởng về điều trị trẻ em với ba hoặc bốn loại thuốc rất độc với tế bào được coi là tàn bạo và điên rồ.” Ngay cả Zubrod cũng không thể thuyết phục được mọi người thử nó. Không ai muốn biến NCI thành một lò mổ.

MỘT CHIẾN THẮNG SỚM

... Nhưng tôi tán thành quan điểm cho rằng những từ ngữ này có nội dung và nghĩa ẩn rất mạnh mẽ. “Chiến tranh” thật sự là một trạng thái độc đáo, “chiến tranh” có một ý nghĩa rất đặc biệt. Nó có nghĩa là đặt nam thanh nữ tú vào trong tình huống mà họ có thể bị giết hoặc bị thương trầm trọng. Không nên dùng lối ẩn dụ đó để nói về hoạt động học thuật trong các giai đoạn của một cuộc chiến thực tế. NIH là một cộng đồng học giả tập trung vào việc tạo ra kiến thức để nâng cao sức khỏe cộng đồng. Đó là một hoạt động tuyệt vời. Đó không phải là một cuộc chiến.

Samuel Broder, giám đốc NCI

Ở giữa cuộc thảo luận của cuộc bàn cãi kịch tính về việc sử dụng liệu pháp phối hợp bốn loại thuốc, Frei và Freireich nhận được một phần tin tức vô cùng thú vị. Chỉ cách văn phòng của Freireich tại NCI vài cánh cửa là văn phòng của hai nhà nghiên cứu, Min Chiu Li và Roy Hertz, những người từng thử nghiệm với ung thư nhau thai choriocarcinoma. Thậm chí còn hiếm hơn ung thư bạch cầu, choriocarcinoma thường phát triển trong mô nhau thai trong một thai kỳ bất thường, sau đó di căn một cách nhanh chóng và nguy hiểm vào phổi và não. Khi xảy ra, choriocarcinoma là một thảm kịch kép: một thai kỳ bất thường kết hợp với một khối u ác tính gây chết người, một trường hợp sinh đẻ gây tử vong.

Nếu các nhà hóa trị liệu ung thư thường bị cộng đồng y tế xem như người không có chuyên môn trong thập niên 1950, thì Min Chiu Li thậm chí còn là một người không có chuyên môn giữa những người không có chuyên môn. Ông đến Mỹ từ Đại học Mukden Trung Quốc, sau đó đã dành một thời gian ngắn tại Bệnh viện Memorial ở New York. Trong một nỗ lực để tránh quân dịch trong chiến tranh Triều Tiên, ông đã làm việc suốt hai năm trên cương vị là một trợ lý sản khoa của Hertz. Ông quan tâm đến nghiên cứu (hoặc ít nhất là

giả vờ), nhưng Li được xem là một kẻ đào tẩu có trí tuệ, không thể dính dáng đến bất kỳ câu hỏi hoặc kế hoạch nào. Kế hoạch hiện tại của ông là lẩn trốn ở Bethesda cho đến khi chiến tranh đi qua.

Nhưng những gì đã bắt đầu như một mối quan hệ nguy trang đối với Li đã đổi chiều, chỉ trong một buổi tối duy nhất của tháng 8 năm 1956, để trở thành một nỗi ám ảnh. Trong cuộc gọi vào một tối khá trễ, ông đã cố gắng để ổn định về mặt y khoa cho một người phụ nữ bị ung thư nhau thai di căn. Các khối u ở giai đoạn tiến triển và chảy máu đằm đằm khiến bệnh nhân chết trước mắt Li sau ba giờ. Li đã nghe nói về thuốc kháng folate của Farber. Gần như bản năng, ông đã thấy sự liên kết giữa các tế bào ung thư bạch cầu phân chia nhanh chóng trong tủy xương của trẻ em ở Boston và các tế bào nhau phân chia nhanh chóng trong những người phụ nữ ở Bethesda. Chất kháng folate chưa bao giờ được thử nghiệm trong bệnh này, nhưng nếu các loại thuốc có thể ngăn chặn ung thư bạch cầu tăng trưởng, thậm chí là tạm thời, liệu chúng có thể hoặc ít nhất là một phần làm giảm sự phát triển của ung thư nhau thai?

Li đã không phải chờ đợi lâu. Một vài tuần sau trường hợp đầu tiên đã xuất hiện một bệnh nhân khác, một phụ nữ trẻ tên Ethel Longoria, với tình trạng bệnh tồi tệ hơn bệnh nhân đầu tiên. Các khối u của cô phát triển các cụm như chùm nho trong phổi của cô. Chúng đã bắt đầu chảy máu vào màng trong của phổi một cách nhanh chóng đến mức gần như không thể xử lý tình trạng mất máu. Một nhà huyết học nhớ lại, “cô ấy bị chảy máu rất nhanh, chúng tôi nghĩ có thể truyền máu của chính cô trở lại cho cô. Vì vậy, [các bác sĩ] nhanh chóng ở xung quanh và thiết lập ống để thu thập lượng máu đã chảy và đưa nó trở lại ngay vào người bệnh nhân, giống như một máy bơm nội sinh. (Giải pháp này đánh dấu sự tinh túy của NCI. Truyền dịch cho người có rò rỉ máu từ khối u của chính người đó sẽ bị coi là bất thường, thậm chí là không thể chấp nhận ở nơi khác, nhưng tại NCI, chiến lược này - hay bất kỳ chiến lược nào - là điều hết sức bình thường). “Họ ổn định cô ấy và sau đó bắt đầu tiêm

chất kháng folate. Sau liều đầu tiên, khi các bác sĩ rời đi vào ban đêm, họ chẳng kỳ vọng buổi sáng hôm sau vẫn còn thấy cô ở đó. Tại NCI, bạn không kỳ vọng. Bạn chỉ cần chờ đợi và đón nhận những điều bất ngờ khi chúng đến.”

Sinh mạng của Ethel Longoria như đang treo lơ lửng. Buổi sáng hôm sau, cô vẫn còn sống, thở chậm nhưng sâu. Việc chảy máu bây giờ đã giảm đến mức nhiều liều hơn sẽ được thử nghiệm. Vào thời điểm cuối của bốn vòng hóa trị, Li và Hertz mong sẽ thấy những thay đổi nhỏ trong kích thước của khối u. Thay vào đó, những gì họ tìm thấy khiến cho họ sửng sốt: “Các khối u biến mất, chụp X quang cho thấy tình hình được cải thiện, và bệnh nhân nhìn bình thường,” Freireich viết. Mức độ choriogonadotropin, hormone được tiết ra bởi các tế bào ung thư, nhanh chóng giảm mạnh về gần bằng không. Các khối u đã thật sự tan biến. Không ai từng thấy một sự đáp ứng như vậy. Phim X quang được gửi xuống để xem xét lại tránh trường hợp bị nhầm lẫn. Sự đáp ứng là có thật: ung thư di căn u rốn đã biến mất với hóa trị liệu. Jubilant, Li và Hertz vội công bố phát hiện của họ.



Nhưng có một trục trặc trong toàn bộ sự việc - một quan sát rất nhỏ có thể dễ dàng bị gạt đi. Các tế bào choriocarcinoma tiết ra một dấu hiệu, một hormone gọi là choriogonadotropin, một protein có thể được đo bằng một thử nghiệm vô cùng nhạy trong máu (một biến thể của thử nghiệm này được sử dụng để phát hiện việc có thai). Giai đoạn đầu thử nghiệm, Li đã quyết định rằng ông sẽ sử dụng mức độ hormone để theo dõi tiến trình của ung thư khi nó đáp ứng với methotrexate. Mức HCG này sẽ là dấu hiệu nhận biết cho bệnh ung thư, dấu vết của nó trong máu.

Vấn đề là, dự kiến ở phần cuối của liệu pháp hóa trị, mức HCG đã giảm đến một giá trị gần như không đáng kể, nhưng nó lại là vấn đề phiền toái với Li vì nó đã không hạ xuống mức bình thường. Khi ông đo đi đo lại nó trong phòng thí nghiệm của mình hằng tuần, nó vẫn tồn tại, một con số không đáng kể chẳng chịu mất đi.

Li dần trở nên ám ảnh với con số này. Ông lập luận rằng các hormone trong máu là dấu vết của ung thư, và nếu nó vẫn còn hiện diện, sau đó ung thư cũng có mặt, chúng có thể ẩn trong cơ thể ở đâu đó ngay cả khi các khối u có thể nhìn thấy đã biến mất. Vì vậy, bất chấp mọi dấu hiệu khác cho thấy các khối u đã biến mất, Li lập luận rằng bệnh nhân của ông đã không được chữa khỏi hoàn toàn. Cuối cùng, ông đã gần như điều trị cho một con số chứ không phải là một bệnh nhân; phớt lờ các độc tính đi kèm của những vòng bổ sung thuốc, Li kiên trì dùng hết liều này đến liều khác cho đến khi mức HCG chìm xuống bằng không.

Khi hội đồng tại NCI biết được quyết định của Li, họ đã phản ứng giận dữ. Những bệnh nhân nữ này là những người được cho là đã được “chữa khỏi” bệnh ung thư. Các khối u của họ đã không còn nhìn thấy, và hóa trị bổ sung cho họ là tương đương với việc đầu độc họ với liều lượng khó lường của thuốc có độc tính cao. Li đã được biết đến là một kẻ phản bội, một người đã phá vỡ những niềm tin trước đó. Lần này, NCI cảm thấy ông đã đi quá xa. Vào giữa tháng 7, hội đồng triệu tập ông đến một cuộc họp và ngay lập tức sa thải ông.

Freireich nói rằng, “Li bị cáo buộc đã thử nghiệm trên người. Nhưng tất nhiên, tất cả chúng ta đã thử nghiệm. Tom [Frei] cùng Zubrod và những người còn lại - tất cả chúng ta đều là những người làm thí nghiệm. Không thử nghiệm có nghĩa là làm theo các quy tắc cũ và rồi chẳng làm được gì. Li đã không được chuẩn bị để ngồi lại, theo dõi và không làm gì cả. Vì vậy, ông đã bị sa thải vì việc hành động cho niềm tin của mình, để làm một điều gì đó.

Freireich và Li cùng là bác sĩ nội trú ở Chicago. Tại NCI, họ đã phát triển một mối quan hệ như hai người bị ruồng bỏ. Khi Freireich nghe nói về việc Li bị sa thải, ông ngay lập tức đến nhà Li để an ủi ông, nhưng Li không nguôi được. Trong một vài tháng, ông cảm thấy chán New York, nên quay lại viện Memorial Sloan-Kettering. Và ông không bao giờ quay trở lại NCI.

Nhưng câu chuyện cuối cùng cũng đã có một cốt truyện xoay chuyển. Như Li đã dự đoán, với nhiều liều bổ sung methotrexate mà ông đã thực hiện, mức hormone cuối cùng biến mất về bằng không. Bệnh nhân của ông đã hoàn tất chu kỳ bổ sung của họ về hóa trị liệu. Sau đó, từ từ, một mô hình bắt đầu xuất hiện. Trong khi các bệnh nhân đã ngừng thuốc đều không tránh khỏi bị tái phát ung thư, các bệnh nhân được điều trị trên quy trình của Li không mắc bệnh - trong nhiều tháng sau khi đã ngưng thuốc methotrexate.

Li đã đi vào một nguyên tắc sâu xa và cơ bản về ung thư học: ung thư cần phải được điều trị có hệ thống đủ lâu sau khi mọi dấu hiệu nhìn thấy được của nó đã biến mất. Mức HCG - lượng hormone tiết ra bởi choriocarcinoma - hóa ra là dấu hiệu thật sự. Trong những thập niên sau đó, hết thử nghiệm này đến thử nghiệm khác đã chứng minh nguyên tắc này. Nhưng vào năm 1960, ung thư vẫn chưa sẵn sàng cho đề xuất này. Mãi đến vài năm sau nó mới khiến hội đồng nhận ra họ đã sa thải Li quá vội vàng vì các bệnh nhân mà ông đã chữa trị với những chiến lược chữa trị kéo dài đã *không bao giờ* tái phát. Đây là chiến lược được trả giá bằng công việc của Min Chiu Li, có kết quả hóa trị liệu đầu tiên trong điều trị ung thư ở người trưởng thành.

CHUỘT VÀ NGƯỜI

Mô hình là sự dối trá sẽ giúp bạn nhìn thấy sự thật.

Howard Skipper

Trải nghiệm của Min Chiu Li với ung thư nhau thai là một cú hích mang tính triết lý dành cho Frei và Freireich. “Nghiên cứu lâm sàng là một vấn đề cấp bách,” Freireich lập luận. Đối với một đứa trẻ bị ung thư bạch cầu, việc chậm trễ dù chỉ một tuần có nghĩa là sự khác biệt giữa sự sống và cái chết. Nguyên tắc mang tính học thuật của nhóm nghiên cứu ung thư bạch cầu - nhấn mạnh một cách từ từ và có hệ thống vào việc thử nghiệm hết sự kết hợp thuốc này đến sự kết hợp thuốc khác - giờ đây đã khiến Freireich trở nên ngày càng muốn phát điên. Để kiểm tra ba loại thuốc, nhóm được yêu cầu kiểm tra “tất cả những khả năng kết hợp ba loại thuốc và sau đó có thể tiến hành tất cả những khả năng kết hợp bốn loại thuốc với liều lượng khác nhau và lịch trình cho từng loại.” Với tốc độ làm việc như vậy, ông cho rằng sẽ phải mất hàng chục năm trước khi có bất kỳ tiến bộ đáng kể trong điều trị ung thư bạch cầu. Freireich nhớ lại, “các phòng bệnh được lấp đầy bởi những đứa trẻ bệnh trầm trọng. Một cậu bé hay cô gái có thể có số lượng tế bào bạch cầu cao gấp ba trăm lần bình thường dẫn đến tử vong trong đêm. Tôi là người đến vào sáng hôm sau để nói chuyện với cha mẹ. Tôi cố gắng giải thích chiến lược trong các thử nghiệm liên tục, có hệ thống và khách quan của Zubrod với một người phụ nữ có con gái vừa chìm trong tình trạng hôn mê và tử vong.”

Năm 1960, khi một nhân tố kháng ung thư mới đã được giới thiệu tại Trung tâm Lâm sàng thì những kiểu kết hợp của các loại thuốc và

liều lượng khả thi đã được tăng thêm đáng kể. Một loại thuốc mới - vincristine, là một loại cây có alkaloid độc thuộc giống cây dừa cạn Madagascar, một loại cây leo nhỏ như cỏ dại có hoa màu tím và bện chặt, thân cuộn. (Tên *vincristine* có gốc là *vinca*, từ Latin nghĩa là “ràng buộc.”) Vincristine đã được phát hiện vào năm 1958 bởi công ty Eli Lilly thông qua một chương trình khám phá thuốc. Chương trình đã tham gia vào việc tạo ra hàng ngàn pound nguyên liệu thực vật và thử nghiệm các chất chiết xuất trong những xét nghiệm sinh học khác nhau. Mặc dù ban đầu được dự định như là một vị thuốc trị đái tháo đường, nhưng vincristine ở liều nhỏ lại có khả năng tiêu diệt tế bào ung thư bạch cầu. Các tế bào phát triển nhanh chóng, chẳng hạn như tế bào ung thư bạch cầu, thường tạo ra một bộ khung của protein (gọi là các vi ống) cho phép hai tế bào con tách khỏi nhau và phân chia hoàn toàn. Vincristine hoạt động bằng cách gắn vào một đuôi các vi ống và sau đó làm tê liệt khung tế bào tại chỗ nó bám vào - cái tên này đã phản ánh đúng nghĩa đen theo gốc Latin của nó.

Với vincristine được thêm vào dược điển, các nhà nghiên cứu ung thư bạch cầu phải đối mặt với nghịch lý thừa: làm thế nào một người có thể chấp nhận bốn loại thuốc hoạt động độc lập - methotrexate, prednisone, 6-MP và vincristine - rồi ghép chúng lại với nhau thành một phác đồ điều trị hiệu quả? Bởi vì mỗi loại thuốc đều có khả năng gây độc nghiêm trọng, và liệu sẽ có ai tìm thấy một sự kết hợp có thể tiêu diệt ung thư bạch cầu nhưng không giết chết một đứa trẻ?

Hai loại thuốc đã sản sinh ra hàng chục khả năng; với bốn loại thuốc, nhóm nghiên cứu ung thư bạch cầu sẽ mất không chỉ năm mươi, mà là một trăm năm mươi năm để hoàn thành các thử nghiệm của họ. David Nathan là một tân binh tại NCI, nhớ lại sự bế tắc gần đây do vô số loại thuốc mới: “Frei và Freireich chỉ đơn giản là đem các loại thuốc đã có sẵn kết hợp lại với nhau... Các thể kết hợp, liều lượng, và lịch trình của bốn, năm loại thuốc là vô hạn. Các nhà nghiên cứu có thể làm việc trong nhiều năm để tìm kiếm sự kết

hợp các loại thuốc và lịch trình.” Những thử nghiệm khách quan, tuần tự, có hệ thống của Zubrod đã đi vào bế tắc. Những gì cần thiết lại hoàn toàn ngược lại với một cách tiếp cận trực quan - một bước nhảy trực giác và đầy cảm hứng vào vực thẳm chết chóc của các loại thuốc chết chóc.

Một nhà khoa học đến từ Alabama, Howard Skipper - một người đàn ông uyên bác giọng nhẹ nhàng và thích được gọi là “bác sĩ chuột” - đã cho Frei và Freireich cách thoát khỏi tình trạng bế tắc này. Skipper là một người ngoài NCI. Nếu ung thư bạch cầu là một dạng ung thư điển hình, thì Skipper đã nghiên cứu căn bệnh này nhờ việc tái tạo ung thư bạch cầu ở động vật - bằng cách xây dựng một mô hình điển hình về dạng ung thư điển hình. Mô hình mà Skipper sử dụng là một dòng tế bào chuột được gọi là L-1210, một dạng ung thư bạch cầu lympho có thể được nuôi cấy trong đĩa petri. Khi những con chuột trong phòng thí nghiệm được tiêm các tế bào này, chúng sẽ mắc ung thư bạch cầu, một quá trình được gọi là cấy ghép vì nó giống như kiểu chuyển giao một phần mô bình thường (ghép) từ một động vật này sang động vật khác.

Skipper thích nghĩ về ung thư không phải là một bệnh mà là một thực thể toán học trừu tượng. Trong một con chuột được cấy ghép các tế bào L-1210, các tế bào phân chia ghê gớm với khả năng phân chia thường là hai lần một ngày, một tỉ lệ đáng giết mình ngay cả đối với các tế bào ung thư. Một tế bào ung thư bạch cầu đơn được cấy ghép vào chuột từ đó có thể tạo đà cho một vòng cung đáng sợ của các con số: 1, 4, 16, 64, 256, 1.024, 4.096, 16.384, 65.536, 262.144, 1.048.576... và cứ thế đến vô cùng. Trong mười sáu hay mười bảy ngày, hơn hai tỷ tế bào con có thể phát triển từ tế bào đơn được đưa vào - nhiều hơn toàn bộ số tế bào máu ở chuột.

Skipper biết rằng ông có thể ngăn chặn sự phân chia tế bào không kiểm soát này bằng cách dùng hóa trị liệu trên chuột cấy ghép tế bào ung thư bạch cầu. Bằng cách lập sơ đồ về sự sống và cái chết của các tế bào ung thư bạch cầu khi chúng phản ứng với

thuốc ở những con chuột, Skipper tìm thấy hai phát hiện then chốt. Đầu tiên, ông nhận ra rằng hóa trị thường tiêu diệt các tế bào ung thư với một tỉ lệ nhất định ở bất kỳ trường hợp nào bất kể tổng số tế bào ung thư là bao nhiêu. Tỉ lệ này là một con số duy nhất và đặc trưng cho mọi loại thuốc. Nói cách khác, nếu bạn bắt đầu với 100.000 tế bào ung thư bạch cầu ở chuột và tiêm một loại thuốc thì chúng sẽ tiêu diệt 99% số tế bào này trong một lượt thuốc duy nhất, sau đó mỗi lượt thuốc sẽ tiêu diệt các tế bào một cách phân đoạn, kết quả là ngày càng có ít tế bào ung thư sau mỗi lượt hóa trị: 100.000... 1.000... 10... và cứ thế cho đến khi số cuối cùng giảm xuống bằng không sau bốn lượt hóa trị. Tiêu diệt ung thư bạch cầu là một quá trình *lặp lại*, như giảm một nửa cơ thể của một con quái vật, sau đó giảm một nửa của một nửa, rồi lại giảm một nửa của một nửa còn lại.

Thứ hai, Skipper thấy rằng bằng cách thêm các loại thuốc kết hợp, ông thường thu được tác dụng hiệp đồng trong việc tiêu diệt ung thư. Vì các loại thuốc khác nhau có các cơ chế kháng thuốc khác nhau, và sản sinh ra độc tính khác nhau trong các tế bào ung thư, việc sử dụng thuốc kết hợp đã làm giảm đáng kể nguy cơ đề kháng và tăng khả năng tiêu diệt tế bào ung thư. Do đó, hai loại thuốc thường tốt hơn một và ba loại thuốc tốt hơn so với hai. Với nhiều loại thuốc và nhiều lượt hóa trị liệu nhắc lại liên tục một cách nhanh chóng, Skipper đã chữa khỏi ung thư bạch cầu ở đám chuột thí nghiệm của mình.

Đối với Frei và Freireich, những quan sát của Skipper dẫn đến một kết luận tất yếu, nếu không muốn nói là kinh khủng. Nếu ung thư bạch cầu ở người giống như ung thư bạch cầu ở chuột trong mô hình của Skipper, thì trẻ em sẽ cần được điều trị với phác đồ có chứa không chỉ một hoặc hai, mà gồm nhiều thuốc. Hơn nữa, một lần điều trị duy nhất sẽ là không đủ. Một liệu pháp hóa trị “tối đa, liên tục, chuyên sâu, đón đầu” sẽ cần được tiến hành với sự kiên định đến tàn nhẫn, không thể lay chuyển, liều tiếp liều, đẩy đến những

giới hạn cuối cùng của khả năng dung nạp. Việc hóa trị sẽ không dừng lại, thậm chí sau khi các tế bào ung thư bạch cầu đã dường như biến mất trong máu và những đứa trẻ dường như đã được “chữa khỏi.”

Freireich và Frei giờ đã sẵn sàng để có bước nhảy vọt then chốt mang tính trực giác qua vực thẳm. Ở phác đồ sau đó, họ sẽ cố gắng kết hợp tất cả bốn loại thuốc: vincristine, amethopterin, mercaptopurine, và prednisone. Phác đồ này được biết đến bởi một từ viết tắt mới, với mỗi chữ cái ứng với một loại thuốc: VAMP.

Cái tên này đã mang lại nhiều tiếng vang mong đợi và không mong đợi. *Vamp* là một từ có nghĩa là ứng biến hay sửa chữa, kết nối gì đó với nhau từ các mảnh và mẩu có thể sụp đổ bất kỳ khi nào. Nó còn có nghĩa là một người quyến rũ - người hứa hẹn nhưng không cho đi. Nó cũng có nghĩa là phần trước một đôi giày, phần mang đầy đủ lực của một cú đá.

VAMP

Các bác sĩ là những người quyết định sử dụng thuốc mà họ biết rất ít, để chữa những bệnh mà họ biết ít hơn, trong những con người mà họ không biết gì.

Voltaire

Nếu chúng ta không diệt khối u, tức là chúng ta đã giết bệnh nhân.

William Moloney trong những ngày đầu của liệu pháp hóa trị

VAMP - liệu cao, bốn loại thuốc điều trị phối hợp - là thứ có thể được Skipper, Frei và Freireich cảm nhận một cách hiển nhiên, nhưng với nhiều đồng nghiệp của họ thì đó là một ý niệm kinh khủng, một thứ gớm ghiếc. Cuối cùng Freireich đã tiếp cận Zubrod với ý tưởng của mình: “Tôi muốn trị liệu cho họ với liều đầy đủ của vincristin và amethopterin, kết hợp với 6-MP và prednisone.” Chữ và trong câu được in nghiêng để gây sự chú ý của Zubrod.

Zubrod sửng sốt. “Đây là liệu thuốc tạo nên một chất độc,” như một câu ngạn ngữ cũ trong y học: tất cả các loại thuốc là chất độc trong dạng này hay dạng khác chỉ đơn thuần được pha loãng với liều lượng thích hợp. Nhưng hóa trị liệu là chất độc ngay cả ở liều lượng chính xác¹⁶. Một đứa trẻ bị ung thư bạch cầu đã được kéo dài giới hạn sống mong manh, cuộc sống như ngàn cân treo sợi tóc. Những người ở NCI thường bảo nhau rằng hóa trị liệu là “chất độc của tháng.” Nếu bốn chất độc của tháng đồng thời được đưa hằng ngày vào một đứa trẻ ba hay sáu tuổi, hầu như không có gì đảm bảo rằng đứa trẻ có thể tồn tại ngay cả ở liều đầu tiên của phác đồ này, chứ đừng nói đến sống sót từ tuần này sang tuần khác.

Khi Frei và Freireich trình bày kế hoạch sơ bộ về VAMP tại một hội nghị quốc gia về ung thư bạch cầu thì thính giả đã do dự. Farber

thì ủng hộ việc điều trị bằng từng loại thuốc một tại một thời điểm và thêm vào loại thuốc thứ hai chỉ sau khi tái phát và cứ thế, noi theo phương pháp chậm mà chắc bằng cách thêm vào các loại thuốc một cách cẩn thận và liên tục. “Ôi trời,” Freireich nhớ lại, “đó là một thảm họa khủng khiếp. Chúng tôi đã bị cười nhạo rồi sau đó bị gọi là ngu ngốc, không đủ năng lực và độc ác.” Với số bệnh nhân hạn chế và hàng trăm loại thuốc với nhiều sự kết hợp để thử, mọi thử nghiệm mới trên bệnh nhân ung thư bạch cầu phải đi lòng vòng một quá trình phê duyệt phức tạp thông của nhóm nghiên cứu. Cứ như thế Frei và Freireich đã làm một bước nhảy vọt trái phép. Nhóm này đã từ chối tài trợ cho VAMP - ít nhất là không cho đến khi nhiều thử nghiệm khác đã được hoàn thành.

Nhưng Frei đã cố đạt được một thỏa hiệp vào phút chót: VAMP sẽ được nghiên cứu độc lập tại NCI, bên ngoài phạm vi của ALGB. Freireich nhớ lại, “Ý tưởng này thật phi lý, để tiến hành thử nghiệm, chúng tôi cần phải tách khỏi ALGB, nhóm mà chúng ta đã cùng thành lập.” Zubrod không hài lòng với sự thỏa hiệp: nó là một sự đứt đoạn khỏi mô hình “hợp tác” mà ông ấp ủ. Tệ hơn nữa, nếu VAMP thất bại, nó sẽ là một cơn ác mộng kinh hoàng với ông. Freireich thừa nhận, “Nếu những đứa trẻ chết, chúng tôi sẽ bị cáo buộc tiến hành thử nghiệm trên người tại một cơ sở liên bang thuộc NCI.” Mọi người đều biết đó là khu vực bấp bênh. Frei từ chức chủ tịch ALGB, ông bị cuốn vào tranh cãi, ngay cả khi ông đã giải quyết nó bằng cách tốt nhất có thể. Nhiều năm sau, Freireich thừa nhận những rủi ro liên quan: “Chúng tôi có thể đã giết chết tất cả những đứa trẻ đó.”



Cuối cùng, cuộc thử nghiệm VAMP đã được thực hiện vào năm 1961. Gần như ngay lập tức, nó có vẻ như một sai lầm khủng khiếp - chính xác là một loại ác mộng mà Zubrod đã cố gắng để tránh.

Những đứa trẻ đầu tiên được điều trị “đã rất yếu, yếu kinh khủng,” Freireich nhớ lại. “Chúng tôi bắt đầu VAMP vào cuối tuần, nhiều đứa trẻ đã tệ hơn trước. Đó là một thảm họa.” Phác đồ thể hiện đáp ứng của bốn loại thuốc hóa trị đã cho thấy sự lan ra khắp cơ thể và xóa sạch tất cả các tế bào bình thường. Một vài đứa trẻ rơi vào trạng thái gần như hôn mê và phải sử dụng máy thở. Freireich tuyệt vọng để cứu chúng, ông lo lắng đến thăm những bệnh nhân trên giường bệnh. Ông viết, “bạn có thể tưởng tượng được sự căng thẳng, tôi chỉ có thể nghe thấy mọi người nói, ‘tôi đã bảo rồi, đứa trẻ này sẽ chết.’” Ông cứ đi đi lại lại và làm phiền nhân viên với những câu hỏi và gợi ý. Bản năng người cha trong ông trỗi dậy: “Đây là những đứa trẻ của tôi. Tôi đã cố gắng để chăm sóc chúng.”

Như một tổng thể, NCI cũng theo dõi sát sao sự sinh tồn của họ, thứ trở nên mong manh. Freireich viết, “tôi đã làm những điều nhỏ nhặt, có lẽ tôi có thể làm cho bọn trẻ cảm thấy thoải mái hơn bằng việc cho chúng một ít aspirin, làm giảm nhiệt độ chúng và cho chúng một tấm chăn.” Bị đẩy đến những giới hạn của thuốc chống ung thư với những sự kết hợp độc hại và sự kết hợp trong tương lai của các loại thuốc, các bác sĩ NCI đã quay trở lại với các nguyên tắc lâu đời nhất của họ. Họ cung cấp sự thoải mái. Họ nuôi dưỡng. Họ tập trung vào việc chăm sóc và hỗ trợ. Họ làm phồng những cái gối.

Vào khúc cuối của ba tuần đau đớn, một vài trong số những bệnh nhân của Freireich bằng cách nào đó đã vượt qua. Sau đó, thật bất ngờ, tại một thời điểm khi sự đau đớn đã gần như không thể chịu đựng nổi, thì một phản thường đã xuất hiện. Các tế bào tủy xương bình thường đã bắt đầu hồi phục dần dần, ung thư bạch cầu đã thuyên giảm. Những lần sinh thiết tủy xương cũng đã đem lại kết quả, tất cả đều không thấy tế bào ung thư bạch cầu. Các tế bào hồng cầu, tế bào bạch cầu và tiểu cầu dần hình thành trở lại trong phần bị hủy hoại của tủy xương. Nhưng ung thư bạch cầu đã không tái phát. Một tập hợp các mẫu sinh thiết của tuần sau đó xác nhận

kết quả này. Không thấy bất kỳ một tế bào ung thư bạch cầu nào dưới kính hiển vi. Sau khi bị tàn phá gần như hoàn toàn thì đây là một sự thuyên giảm đáng kể đến nỗi nó vượt quá sự mong đợi của tất cả mọi người tại NCI.

Một vài tuần sau, nhóm NCI đã đánh lên hồi trống can đảm để thử nghiệm VAMP trên một nhóm nhỏ bệnh nhân khác. Một lần nữa, sau khi đối diện với thảm họa - “giống như việc rơi từ một vách đá với một sợi buộc vào cổ chân của bạn,” như một nhà nghiên cứu nhớ lại - tủy xương hồi phục và ung thư bạch cầu biến mất. Một vài ngày sau đó, tủy xương bắt đầu phục hồi, và Freireich tiến hành sinh thiết các tế bào, về do dự. Ung thư bạch cầu đã biến mất một lần nữa. Những gì nó để lại phía sau là đầy hứa hẹn: các tế bào máu bình thường phát triển trở lại trong tủy xương.

Đến năm 1962, Frei và Freireich đã điều trị cho sáu bệnh nhân với một số liều VAMP. Sự thuyên giảm là đáng tin cậy và lâu dài. Trung tâm Lâm sàng luôn nhộn nhịp với hình ảnh quen thuộc của những đứa trẻ trong đầu tóc giả và khăn quàng cổ. Đó là những đứa trẻ đã sống sót qua hai hoặc ba lượt hóa trị - một hiện tượng nổi bật bất thường trong lịch sử điều trị ung thư bạch cầu. Các nhà phê bình đã dần thay đổi quan điểm. Những trung tâm lâm sàng khác trên toàn quốc đã tham gia chế độ thử nghiệm của Frei và Freireich. Một nhà huyết học ở Boston điều trị cho một bệnh nhân mười một tuổi đã viết vào năm 1964, “Bệnh nhân được hồi phục một cách đáng ngạc nhiên.” Sự kinh ngạc dần nhường chỗ cho sự tin tưởng. Thậm chí William Dameshek, nhà huyết học bướng bỉnh của Harvard, một trong những đối thủ đáng chú ý nhất của VAMP, cũng viết, “Tâm trạng của các bác sĩ ung thư ở trẻ em thay đổi hầu như qua một đêm từ ‘thuyết định mệnh đau thương’ sang ‘thuyết lạc quan mạnh mẽ.’”



Sự lạc quan là đầy thuyết phục, nhưng nó chỉ tồn tại ngắn ngủi. Tháng 9 năm 1963, không lâu sau khi Frei và Freireich trở về từ một trong những hội nghị tán dương sự thành công bất ngờ của VAMP, một vài bệnh nhi đã thuyên giảm trở lại phòng khám với khiếu nại nhỏ: đau đầu, động kinh, thi thoảng ngứa râm ran trên dây thần kinh ở mặt.

“Một số người trong chúng tôi thoát tiên đã không coi trọng vấn đề này,” một nhà huyết học nhớ lại. “Chúng tôi cứ nghĩ các triệu chứng sẽ biến mất.” Nhưng Freireich, người đã nghiên cứu sự lây lan của các tế bào ung thư bạch cầu trong cơ thể trong gần một thập niên, biết rằng chúng đau đầu không chịu biến mất. Đến tháng 10, đã có nhiều bệnh nhi trở lại phòng khám, lần này bị tê, ngứa, đau đầu, co giật và liệt mặt. Frei và Freireich bắt đầu lo lắng.

Trong thập niên 1880, Virchow đã quan sát thấy rằng các tế bào ung thư bạch cầu đôi khi có thể xâm nhập vào não. Để điều tra khả năng xâm nhập của các tế bào ung thư, Frei và Freireich xem xét trực tiếp dịch não tủy bằng cách chọc tủy sống. Đây là phương pháp để thu hồi một vài ml dịch tủy sống bằng một cây kim thẳng và mỏng. Dịch này là một chất lỏng trong suốt lưu thông kết nối trực tiếp với não, là chất dùng cho kiểm tra não.

Trong những câu chuyện được kể trong cộng đồng khoa học, có những câu chuyện thường được kể tại thời điểm phát hiện: mạch đập nhanh, sự khai sáng của các sự kiện bình thường, những giây thời gian như ngừng trôi khi các quan sát kết tinh và chuyển thành mô hình, giống như các miếng màu sắc của kính vạn hoa. Quả táo rơi từ trên cây. Người đàn ông nhảy khỏi bồn tắm; một phương trình khó nắm bắt tự cân bằng.

Nhưng có một khoảnh khắc khác của sự khám phá đối lập với chính nó, thứ hiếm khi được ghi nhận: khám phá về sự thất bại. Đó là khoảnh khắc mà một nhà khoa học thường phải đối mặt một mình. Ảnh chụp cắt lớp của một bệnh nhân cho thấy một khối u

lymphoma tái phát. Một tế bào từng bị tiêu diệt bởi một loại thuốc bắt đầu phát triển trở lại. Một đứa trẻ quay lại NCI với chứng nhức đầu.

Điều mà Frei và Freireich phát hiện trong dịch não tủy khiến họ giật mình: tế bào ung thư bạch cầu phát triển bùng nổ trong dịch tủy sống trong hàng triệu tế bào não bị xâm chiếm. Các cơn đau đầu và gây mê là những dấu hiệu sớm của nhiều sự phá hủy sâu đang đến. Trong những tháng sau đó, lần lượt từng đứa trẻ quay trở lại viện với những khiếu nại về thần kinh - chứng đau đầu, ngứa ran, nổi mẩn - rồi sau đó rơi vào tình trạng hôn mê. Sinh thiết tủy xương không phát hiện thấy gì. Không thấy biểu hiện của ung thư trong cơ thể. Nhưng các tế bào ung thư bạch cầu đã xâm chiếm các hệ thống thần kinh, gây ra một sự sụp đổ bất ngờ nhanh chóng.

Đó là một hệ quả của việc hệ thống phòng vệ trong cơ thể đã chống lại quá trình điều trị ung thư. Bộ não và tủy sống được ngăn cách bằng một lớp tế bào dày đặc gọi là hàng rào máu não có thể ngăn chặn hóa chất ở ngoài dễ dàng đi vào não. Nó là một hệ thống sinh học đã tiến hóa để giữ chất độc không lên não bộ. Nhưng cũng chính hệ thống này cũng đã giữ VAMP tránh xa hệ thần kinh, tạo ra một “nơi trú ẩn” tự nhiên cho ung thư trong cơ thể. Các tế bào ung thư bạch cầu đã phát triển trong nơi trú ẩn, xâm chiếm một nơi mà về cơ bản là không thể có sự xâm nhập bằng hóa trị liệu. Những đứa trẻ chết lần lượt - ngã xuống bởi tác dụng của sự tiến hóa được thiết kế để bảo vệ chúng.

Frei và Freireich bị tác động nặng nề trước tình trạng này. Đối với một nhà khoa học lâm sàng, thử nghiệm giống như một đứa trẻ, một khoản đầu tư mang tính cá nhân sâu sắc. Việc phải thấy khoản đầu tư thân thuộc này sụt giảm và mất đi chính là việc phải chịu đựng cái chết của một đứa trẻ. Một bác sĩ ung thư bạch cầu đã viết, “Tôi biết các bệnh nhân, tôi biết anh chị em của chúng, tôi biết tên con chó và con mèo của chúng... Nỗi đau này là khi có rất nhiều tình yêu thương chết theo.”

Sau bảy thử nghiệm làm hồi sinh và tăng liều, câu chuyện yêu thương ở NCI đã thật sự kết thúc. Sự tái phát ở não sau điều trị VAMP dường như đã khiến tinh thần của viện đạt đến giới hạn. Frei, người đã rất cố gắng để giữ VAMP tồn tại qua giai đoạn khó khăn nhất - mười hai tháng vận động, trấn an và những nỗ lực không ngừng - giờ đây đã thấy mình cạn kiệt năng lượng. Thậm chí Freireich, con người không biết mệt mỏi, cũng đã bắt đầu mất dần sự nhiệt huyết. Ông cảm nhận được sự thiếu thiện chí ngày càng tăng đến từ những người khác tại viện. Tại đỉnh cao của sự nghiệp, ông cũng cảm thấy mệt mỏi trong những cuộc tranh cãi bất tận trong viện; những cuộc tranh cãi đã từng tiếp thêm sức mạnh cho ông.

Mùa đông năm 1963, Frei rời khỏi viện để nhận vị trí ở trung tâm ung thư MD Anderson ở Houston, Texas. Những thử nghiệm đã tạm hoãn lại (mặc dù cuối cùng chúng cũng sẽ được tái thử nghiệm ở Texas). Freireich sớm rời NCI tham gia với Frei ở Houston. Hệ sinh thái mong manh của Freireich, Frei và Zubrod biến mất trong một vài tháng.



Câu chuyện được truyền từ viện này qua viện khác không phải là câu chuyện về các bác sĩ đã đấu tranh và tồn tại mà đó là câu chuyện về ung thư bạch cầu - câu chuyện về ung thư. Đó là câu chuyện về những bệnh nhân đã đấu tranh và tồn tại, vượt qua hết giới hạn này đến giới hạn khác. Khả năng phục hồi nhanh, sáng tạo, và sống sót - những phẩm chất thường được gán cho các thầy thuốc - là những phẩm chất được phản chiếu từ những người đấu tranh với bệnh tật rồi sau đó trở thành tấm gương cho những người chữa trị cho họ. Nếu lịch sử y học được kể thông qua những câu chuyện của các bác sĩ, thì đó là vì những đóng góp của họ biểu hiện cho một chủ nghĩa anh hùng rõ ràng hơn so với bệnh nhân của họ.

Tôi đã nói rằng tất cả bệnh nhi đều tái phát ung thư và chết - nhưng điều này không hoàn toàn đúng. Một vài bệnh nhi, một số nhỏ, vì một vài lý do bí ẩn mà không bao giờ tái phát ung thư bạch cầu trong hệ thống thần kinh trung ương. Tại NCI và một số ít các bệnh viện khác đã đủ can đảm để thử VAMP, khoảng 5% trẻ em được điều trị đã kết thúc hành trình kéo dài cả năm của chúng. Những đứa trẻ này duy trì sự thuyên giảm không chỉ cho tuần hay vài tháng, mà là trong nhiều năm. Chúng trở lại, sau năm năm, và ngồi lo lắng trong phòng chờ tại các trung tâm thử nghiệm trên toàn quốc. Giọng của chúng trầm hơn và tóc cũng đã mọc trở lại. Sinh thiết tiếp nối sinh thiết được thực hiện. Và không có dấu hiệu rõ ràng của ung thư.

Vào một chiều mùa hè, tôi lái xe qua miền tây Maine đến thị trấn nhỏ của Waterboro. Vượt qua sương mù, bầu trời u ám, phong cảnh tuyết vời hiện ra với cây thông cổ và rừng bạch dương nghiêng vào mặt hồ trong suốt. Nơi phương xa của thành phố, tôi rẽ vào một con đường đất dẫn ra khỏi hồ. Ở cuối con đường, bao quanh bởi rừng thông ngút ngàn, là một ngôi nhà gỗ tám nhỏ. Một phụ nữ năm mươi sáu tuổi trong áo thun màu xanh ra cửa trả lời. Tôi đã mất mười bảy tháng và vô số các cuộc điện thoại, câu hỏi, phỏng vấn và giới thiệu để tìm cách liên hệ với bà. Một buổi chiều, tìm kiếm trên internet, tôi đã tìm thấy chỉ dẫn. Tôi nhớ là đã bấm số, mong ngóng tốt cùng và chờ đợi trong sự bất tận trước khi một phụ nữ trả lời. Tôi đã xin bố trí một cuộc hẹn để gặp bà trong tuần đó và lái xe khá liêu lĩnh đến Maine để kịp cuộc hẹn đó. Khi đến, tôi nhận ra mình đã đến sớm hai mươi phút.

Tôi không thể nhớ những gì tôi đã nói, hoặc nỗ lực để nói, như một cách giới thiệu. Nhưng tôi cảm thấy kinh ngạc. Đứng trước tôi và tựa vào cánh cửa, mỉm cười một cách lo lắng, là một trong những người sống sót sau khi được điều trị VAMP, được chữa khỏi ung thư bạch cầu khi còn nhỏ.

Tầng hầm bị ngập và chiếc ghế dài đang mọc nấm mốc, vì vậy chúng tôi ngồi ngoài trời dưới bóng râm của cây cối trong một căn lều với rận và muỗi vo ve bên ngoài. Người phụ nữ mà tôi sẽ gọi là Ella đã thu thập một chồng hồ sơ y tế và hình ảnh cho tôi xem qua. Khi đưa chúng cho tôi, tôi cảm nhận một cơn rùng mình chạy qua cơ thể bà. Như thể đến tận hôm nay, bốn mươi lăm năm sau thử thách, ký ức ấy vẫn luôn ám ảnh bà.

Ella được chẩn đoán mắc ung thư bạch cầu vào tháng 6 năm 1964, khoảng mười tám tháng sau lần điều trị VAMP đầu tiên được tiến hành tại NCI. Lúc đó bà mười một tuổi. Trong bức ảnh được chụp trước khi chẩn đoán, Ella là một bệnh nhân thiếu niên điển hình với mái ngố và niềng răng. Trong bức ảnh chụp chỉ sáu tháng sau đó (sau khi hóa trị), Ella bị hói, phờ phạc do thiếu máu và sụt cân trầm trọng, sụp người trên một chiếc xe lăn và mất khả năng đi lại.

Ella được điều trị với VAMP. (Bác sĩ ung thư của bà ở Boston, đã nghe nói về những phản hồi ngoạn mục tại NCI, ông đã khá mạnh dạn khi quyết định chữa trị - không còn là thử nghiệm nữa - bằng phác đồ sử dụng bốn loại thuốc). Thoạt đầu nó có vẻ giống như một cơn đại hồng thủy. Các liều lượng cao của vincristine gây ra những tổn thương nghiêm trọng ở thần kinh và di chứng để lại là cảm giác rất vĩnh viễn ở chân và ngón tay. Prednisone thì gây mê sảng. Các y tá không thể đối phó với một bệnh nhi bị loạn trí nặng đi lang thang qua các hành lang của bệnh viện la hét và gào thét vào ban đêm, họ chỉ có thể hạn chế hành động của bệnh nhân bằng cách lấy dây thừng cột tay người bệnh vào chân giường. Bị giữ trên giường, Ella thường cuộn mình trong tư thế bào thai, cơ bắp thoái hóa dần và bệnh thần kinh trở nên tệ hơn. Năm mười hai tuổi, Ella nghiện morphine, thứ giúp xoa dịu nỗi đau. (Ella “thanh lọc” bản thân bằng sức mạnh đơn thuần của ý chí, bằng cách “chịu đựng qua những cơn nghiện.”) Môi dưới của Ella vẫn còn thương nhẹ từ thời tụt cân

mình trong những tháng ngày khủng khiếp khi chờ đợi liều morphine tiếp theo.

Tuy nhiên lạ thay, thứ mà bà rất nhớ chính là cảm giác ngập tràn của việc được giải phóng. Bà nói rằng, “Tôi cảm thấy như thể mình đã lợt qua tất cả,” khi xếp lại các hồ sơ vào phong bì. Bà quay mặt đi, như thể để đập một con ruồi tưởng tượng, và tôi có thể nhìn thấy đôi mắt bà tràn đầy nước mắt. Bà đã gặp nhiều trẻ em khác bị ung thư bạch cầu trong viện; không một ai sống sót. “Thoạt tiên tôi không biết tại sao mình lại mắc bệnh, nhưng sau đó tôi không biết tại sao mình được chữa khỏi. Ung thư bạch cầu là như thế. Nó làm bạn bối rối. Nó thay đổi cuộc sống của bạn.” Tâm trí của tôi chợt lóe lên hình ảnh xác ướp Chiribaya, rồi Atossa, rồi người phụ nữ trẻ chờ Halsted phẫu thuật.

Sidney Farber chưa bao giờ gặp Ella, nhưng ông đã gặp những bệnh nhân sống một thời gian sau khi áp dụng VAMP như bà. Năm 1964, năm mà Ella bắt đầu hóa trị, ông đắc thắng mang hình ảnh của một vài bệnh nhân như vậy tới Washington như là một loại bằng chứng cho Quốc hội, bằng chứng sống về việc hóa trị có thể chữa khỏi ung thư. Hiện tại con đường đã trở nên ngày càng rõ ràng với ông. Nghiên cứu ung thư cần một lực đẩy bổ sung: nhiều tiền hơn, nhiều nghiên cứu hơn, công khai hơn, và một quỹ đạo hướng tới việc chữa lành bệnh. Bằng chứng của ông trước Quốc hội đã nhận được sự ủng hộ gần như mang tính chất cứu tinh. Sau những hình ảnh và bằng chứng của ông, bất kỳ bằng chứng nào nữa là “không đáng kể và không cần thiết,” một người chứng kiến hồi tưởng lại. Farber giờ đây đã sẵn sàng để chuyển từ ung thư bạch cầu sang các dạng ung thư phổ biến hơn rất nhiều. Ông đã viết, “Chúng tôi đang cố gắng để phát triển các hóa chất mà có thể tác động đến các khối u không thể chữa khỏi của vú, buồng trứng, tử cung, phổi, thận, ruột, và các khối u ác tính trên da, chẳng hạn như ung thư màu đen, hay còn gọi là khối u hắc tố ác tính.” Farber cho biết việc chữa trị thành công dù chỉ một u đặc ở người lớn sẽ là cuộc cách mạng phi

thường trong ung thư học. Nó sẽ cung cấp những bằng chứng vững chắc nhất rằng đây là một cuộc chiến có thể giành phần thắng.

16. Vì hầu hết các loại thuốc kháng ung thư lúc đầu là gây độc tế bào - giết tế bào - ngưỡng giữa liều trị liệu (diệt ung thư) và liều độc hại là rất hẹp. Nhiều loại thuốc phải được định lượng rất cẩn thận để phòng tránh các sự cố dù không có cơ sở nhưng liên quan chặt chẽ với độc tính.

KHỐI U CỦA MỘT NHÀ GIẢI PHẪU HỌC

Để trở thành một nhà hóa trị liệu trong thập niên 1960 chỉ cần có sự can đảm cộng với niềm tin vững chắc rằng ung thư cuối cùng sẽ bị tiêu diệt bằng thuốc.

Vincent DeVita, Nhà nghiên cứu tại NCI (và sau là giám đốc NCI)

Vào một buổi sáng se lạnh của tháng 2 năm 2004, một vận động viên hai mươi tư tuổi, Ben Orman, phát hiện ra một khối u trong cổ. Lúc này anh đang ở trong căn hộ của mình, đọc báo, và quơ tay lơ đãng trên mặt mình, những ngón tay chạm vào một chỗ sưng nhỏ. Kích thước khối u tầm bằng một quả nho khô nhỏ. Tưởng chừng nếu hít một hơi thật sâu thì anh có thể nuốt nó trở lại khoang ngực. Anh đã bỏ qua nó. Anh cho rằng đó chỉ là một khối u và các vận động viên đã quá quen với những khối u như thế: cục chai, đầu gối sưng, nốt, sưng, bầm tím - chúng xuất hiện và biến mất không rõ nguyên nhân. Anh quay lại đọc báo và những lo lắng cứ thế tan biến khỏi tâm trí. Khối u ở trong cổ anh, và dù nó là gì đi nữa thì chắc chắn nó cũng sẽ biến mất theo thời gian.

Nhưng nó đã lớn dần, càng ngày càng rõ, từ kích thước một trái nho khô trở thành kích thước của một trái mận khô trong vòng một tháng. Anh có thể cảm nhận được nó trên vùng lõm của xương đòn. Để giải đáp những lo lắng của mình, Orman đã đi đến dịch vụ không hẹn trước của bệnh viện, gần như thấy có lỗi về những lời than phiền của mình. Y tá phân loại bệnh nhân viết vội trong ghi chú: “Khối u trong cổ” - và thêm một dấu chấm hỏi ở cuối câu.

Với câu hỏi đó, Orman bước vào thế giới xa lạ của ung thư, thế giới của khối u, sự kỳ lạ và những khoảng không gian của ung thư.

Cửa ra vào của bệnh viện mở ra và đóng lại sau lưng anh. Một bác sĩ trong bộ đồ màu xanh lam bước qua rèm cửa và đưa bàn tay lên xuống cổ anh. Anh được xét nghiệm máu và chụp X quang nhanh chóng, tiếp theo là chụp cắt lớp và nhiều xét nghiệm khác. Những hình ảnh quét cho thấy khối u trong cổ chỉ là phần nhỏ của một khối u lớn hơn nhiều, như đỉnh của một tảng băng trôi. Bên dưới khối u chính, là một chuỗi các khối u rải từ cổ xuống ngực, mà đỉnh điểm là một khối u có kích thước bằng nắm tay ngay sau xương ức của anh. Những khối u lớn nằm trong lồng ngực trước, như sinh viên y khoa đã học, đến trong bốn chữ **T**, gần giống như một vằn ươm rừng rợn cho bệnh ung thư: ung thư tuyến giáp (**Thyroid cancer**), ung thư tuyến ức (**Thymoma**), u quái (**Teratoma**), và ung thư hạch bạch huyết (**Terrible lymphoma**). Vấn đề của Orman - theo như tuổi tác và sự xuất hiện dày đặc các khối u - gần như chắc chắn là ung thư hạch bạch huyết, kiểu ung thư cuối cùng trong số trên.



Tôi gặp lại Ben Orman sau gần hai tháng kể từ lần anh đến bệnh viện. Anh đang ngồi trong phòng chờ, đọc một cuốn sách (anh đọc một cách chăm chú, miệt mài, như thể cạnh tranh trong một cuộc đua và thường kết thúc một cuốn tiểu thuyết mỗi tuần). Trong tám tuần kể từ lần khám khẩn cấp, anh đã được chụp cắt lớp positron PET, khám với bác sĩ ngoại khoa, và kiểm tra sinh thiết của các khối u cổ. Vì nghi ngờ, khối u này là một dạng ung thư hạch bạch huyết, một biến thể tương đối hiếm gặp gọi là bệnh Hodgkin.

Những thông tin sau đó: các bản chụp PET cho thấy ung thư ở Orman được giới hạn hoàn toàn ở một bên của thân trên. Và anh đã không có triệu chứng tiên lượng xấu B - giảm cân, sốt, ớn lạnh, hay ra mồ hôi đêm là triệu chứng mà thỉnh thoảng đi kèm bệnh Hodgkin. Trong một hệ thống phân loại giai đoạn bệnh từ I đến IV (với A hoặc B thêm để biểu thị sự có mặt hay vắng mặt của các triệu chứng tiên

lượng xấu), anh rơi vào giai đoạn IIA - tương đối sớm trong sự tiến triển của bệnh. Đó là một thông tin xấu, nhưng trong tất cả các bệnh nhân qua lại như con thoi trong và ngoài phòng chờ sáng hôm đó, tình hình của Orman được cho là có tiên lượng lành tính nhất. Với một chu trình hóa trị liệu liều cao thì nhiều khả năng - khoảng 85% - anh sẽ được chữa khỏi.

Tôi nói với Orman, “bằng liều cao. Ý tôi là vài tháng, thậm chí còn có thể kéo dài đến nửa năm. Các loại thuốc sẽ được đưa vào theo chu kỳ, sẽ có hai lần nghỉ giữa chừng để kiểm soát số lượng tế bào máu.” Cứ ba tuần, số lượng tế bào máu phục hồi, toàn bộ chu trình sẽ bắt đầu một lần nữa - một hình phạt lặp đi lặp lại khi hóa trị liệu.

Orman sẽ mất đi mái tóc của mình với những chu kỳ đầu tiên. Anh gần như chắc chắn sẽ bị vô sinh vĩnh viễn. Nhiễm trùng có thể đe dọa đến tính mạng khi mà số lượng bạch cầu sẽ chạm đáy gần bằng không. Đáng ngại nhất là các hóa chất có thể gây ung thư thứ cấp trong tương lai. Anh gật đầu. Tôi đã dõi theo suy nghĩ này đến khi nó tác động đầy đủ đến não bộ của anh.

“Nó sẽ là một đoạn đường dài. Một cuộc chạy marathon,” tôi lắp bắp cố xin lỗi. “Nhưng chúng ta sẽ đi đến cùng.”

Anh lặng lẽ gật đầu một lần nữa, như thể đã biết từ trước.

Vào một buổi sáng thứ Tư, không lâu sau buổi nói chuyện với Orman, tôi ghé qua Boston để xem xét các bệnh nhân tại Viện Ung thư Dana-Farber. Hầu hết chúng tôi gọi đơn giản viện này là “Farber,” hồi còn sống Sidney Farber đã là một người có tiếng, danh tiếng ấy đã trở nên lớn hơn khi ông chết: viện Farber được đặt theo tên ông hiện nay là một mê cung trải dài của mười sáu tầng nhà phức tạp có đầy các nhà khoa học và bác sĩ, một cơ sở tổng hợp bao gồm phòng thí nghiệm kiêm phòng khám kiêm dược kiêm hóa trị liệu. Viện Faber có 2.934 nhân viên, hàng tá phòng hội nghị, nhiều phòng thí nghiệm, một khu vực giặt là, một chuỗi bốn thang máy, và nhiều thư viện. Khu vực của phòng thí nghiệm ở tầng hầm

ngày xưa từ lâu đã bị lấn át bởi các tòa nhà đồ sộ xung quanh. Như một đền thờ thời trung cổ rộng lớn, đồ sộ, và được trau chuốt về mặt kiến trúc, viện Farber từ lâu đã che lấp bề thờ của nó.

Khi bạn bước vào tòa nhà mới, một bức tranh sơn dầu của Farber - với khuôn mặt nửa tươi cười, nửa cau có đặc trưng - sẽ nhìn lại bạn trong phòng giải lao. Những thứ nhỏ nhất mang dấu ấn của ông dường như vương vãi khắp nơi. Hành lang trên đường đến văn phòng của đồng nghiệp vẫn còn treo những “bức chân dung” hoạt hình mà ông từng ủy thác cho Quỳ Jimmy: Bạch Tuyết, Pinocchio, Jiminy Cricket, Dumbo. Các kim tử xương mà chúng tôi dùng để thực hiện lấy sinh thiết trông như thể đến từ thời đại khác; có lẽ chúng đã được mài nhọn bởi Farber hoặc một trong các học viên của ông năm mươi năm trước. Lang thang qua các phòng thí nghiệm và phòng khám, bạn thường cảm thấy dường như có thể chứng kiến lịch sử ung thư ở bất kỳ thời khắc nào. Như một buổi sáng: lao nhanh đến thang máy, tôi tình cờ gặp một ông già ngồi xe lăn mà đầu tiên tôi nghĩ một bệnh nhân. Đó là Tom Frei, giờ đây là một giáo sư danh dự, đang đi lên văn phòng của mình trên tầng mười sáu.



Bệnh nhân của tôi vào sáng thứ Tư hôm ấy là một phụ nữ bảy mươi sáu tuổi tên là Beatrice Sorenson. Bà thích được gọi là Bea, bà gọi tôi nhớ về một trong những loài côn trùng nhỏ hoặc động vật mà trong sách giáo khoa lịch sử tự nhiên nói rằng chúng có thể mang vác gấp mười lần trọng lượng của chúng hoặc nhảy gấp năm lần chiều cao của chúng. Bà nhỏ bé đến khác thường: nặng chưa đến bốn mươi cân và cao chưa được một mét tư, với các đặc tính như loài lông vũ và bộ xương mảnh dẻ, dường như được treo vào nhau như những cành cây trong mùa đông. Tuy có thân hình nhỏ bé nhưng bà có tính cách mạnh mẽ, sự nhẹ nhàng của cơ thể đối trọng

với sức nặng của tinh thần. Bà từng phục vụ hải quân trong hai cuộc chiến tranh. Dù cao vượt hẳn bà trên bàn khám, tôi vẫn cảm thấy lúng túng và nhún nhường, như thể bà đang vượt trên tôi về tinh thần.

Sorenson bị ung thư tuyến tụy. Khối u đã vô tình được phát hiện vào cuối mùa hè năm 2003 khi bà bị một cơn đau bụng và tiêu chảy. Ảnh chụp cắt lớp đã cho thấy một khối u rắn nhỏ tầm bốn centimet treo ở phần đuôi tuyến tụy. (Khi nhìn lại, triệu chứng tiêu chảy có thể không liên quan). Một bác sĩ ngoại khoa dũng cảm đã cố gắng để cắt bỏ nó, nhưng phần còn lại vẫn còn chứa một số tế bào khối u. Thậm chí trong ung thư học, một môn học ảm đạm, khối ung thư tụy không thể cắt bỏ cũng được xem là hình ảnh thu nhỏ của sự ảm đạm.

Cuộc sống của Sorenson đã bị đảo lộn. Ngay từ lần đầu gặp tôi bà đã nói, “tôi muốn đánh bại nó đến cùng.” Chúng tôi đã cố gắng. Qua đầu mùa thu, chúng tôi chiếu xạ tuyến tụy để tiêu diệt các tế bào ung thư, và theo sau là hóa trị, sử dụng thuốc 5-fluorouracil. Khối u vẫn phát triển dù đã áp dụng tất cả các phương pháp điều trị. Vào mùa đông, chúng tôi đã chuyển sang một loại thuốc mới gọi là gemcitabine, hay còn gọi là Gemzar. Các tế bào ung thư đã khinh nhờn loại thuốc này - thay vì chế giễu các tế bào đã di căn một cách đau đớn vào gan của bà. Đôi khi, chúng tôi cảm thấy như thể sẽ tốt hơn nếu không sử dụng loại thuốc nào cả.

Sorenson đã ở bệnh viện vào sáng hôm đó để xem chúng tôi có thể cung cấp thêm gì chẳng. Bà mặc quần trắng áo trắng. Làn da mỏng như giấy của bà được đánh dấu bằng những đường nứt nẻ. Bà có thể đang khóc, nhưng khuôn mặt bà là một mặt nạ mà tôi không thể đọc được.

“Vợ tôi sẽ cố thử bất cứ điều gì, bất cứ điều gì,” chồng bà nài nỉ. “Vợ tôi mạnh mẽ hơn bà ấy tưởng.”

Nhưng mạnh mẽ hay không không phải là vấn đề bởi lẽ không còn gì để thử. Tôi nhìn xuống đôi chân mình, không thể đối đầu với những câu hỏi rõ ràng. Người thầy thuốc cùng tham dự giờ đây chỉ biết cựa quậy trên chiếc ghế một cách khó khăn.

Beatrice cuối cùng đã phá vỡ sự im lặng khó xử. “Tôi xin lỗi.” Bà nhún vai và nhìn lơ đãng qua chúng tôi: “Tôi biết chúng ta đã đạt đến sự kết thúc.”

Chúng tôi cúi đầu mình và xấu hổ. Tôi đoán đây không phải là lần đầu tiên một bệnh nhân an ủi một bác sĩ về phương pháp chữa trị không hiệu quả của ông ấy.



Hai khối u được trông thấy ở hai buổi sáng khác nhau. Hai hiện thân rất khác của ung thư: một khối gần như chắc chắn có thể chữa được, khối thứ hai, một vòng xoáy không thể tránh khỏi dẫn đến cái chết. Gần hai ngàn năm trăm năm sau khi Hippocrates đã vô tình đặt ra thuật ngữ bao quát *karkinos* - có cảm giác rằng ung thư hiện đại hầu như chẳng có gì phức tạp hơn theo nguyên tắc phân loại ung thư kia. Ung thư hạch bạch huyết của Orman và ung thư tụy của Sorenson đều là “ung thư,” sự tăng sinh ác tính của các tế bào. Nhưng chúng lại quá khác nhau về biểu hiện và đặc tính của chúng. Dù chúng có cùng tên, *ung thư*, có cảm giác như thuật ngữ y học này đã lỗi thời, như thói quen thời trung cổ sử dụng từ *ngập máu* (*apoplexy*) để mô tả bất cứ điều gì từ một cơn đột quỵ đến chảy máu hay xuất huyết não. Giống như Hippocrates, như thể chúng ta cũng đã ngây thơ gộp chung các khối u lại với nhau.

Dù ngây thơ hay không, chính niềm tin gộp chung, mạnh mẽ và không dễ lay chuyển về *tính chất đơn lẻ* nền tảng của ung thư thay vì trạng thái đa số của nó - đã kích thích nhóm Laskerite trong thập niên 1960.

Ngành ung thư học đang trên con đường tìm kiếm những sự thật có liên hệ với nhau - một “sự chữa trị phổ quát” mà Farber đã tiến hành vào năm 1962. Và nếu như các bác sĩ ung thư của thập niên 1960 nghĩ ra một phương thức chữa bệnh thông thường cho tất cả các loại ung thư, thì đó là vì họ hình dung về một loại bệnh phổ biến được gọi là ung thư. Chữa được một loại, niềm tin dâng lên, chắc chắn sẽ dẫn đến việc chữa một loại khác, và cứ thế như một phản ứng dây chuyền, cho đến khi toàn bộ hệ thống ung thư ác tính sụp đổ như các quân cờ domino.

Giả định đó - rằng một cây búa đá nguyên khối cuối cùng cũng sẽ phá hủy một căn bệnh nguyên khối - đã cung cấp sức sống và năng lượng cho các bác sĩ, các nhà khoa học, và những nhà vận động hành lang. Đối với nhóm Laskerite, đó là một nguyên tắc tổ chức, một vấn đề của đức tin, một ngọn hải đăng duy nhất mà tất cả họ bị cuốn hút vào. Thật vậy, sự thống nhất trong *chính trị* về ung thư mà nhóm Laskerite tìm kiếm ở Washington (một viện nghiên cứu riêng biệt, một nguồn quỹ độc lập, được dẫn đầu bởi một bác sĩ hay nhà khoa học) dựa trên một khái niệm sâu sắc hơn, đó là sự thống nhất trong *y học* về việc ung thư là một loại bệnh độc nhất, một khối vững chắc, một câu chuyện chính duy nhất. Nếu không có câu chuyện lớn lao bao quát này, cả Mary Lasker lẫn Sidney Farber đều không thể hình dung được một cuộc chiến có hệ thống và mục tiêu.



Căn bệnh mang Ben Orman đến phòng khám vào một đêm khuya, ung thư hạch Hodgkin, đã xuất hiện khá muộn trong thế giới của ung thư. Người phát hiện ra nó, Thomas Hodgkin, là một nhà giải phẫu thấp gầy gốc Anh thế kỷ 19 với một bộ râu quai nón và một cái mũi cong một cách đáng kinh ngạc - một nhân vật mà có lẽ đã bước ra khỏi một bài thơ của Edward Lear. Hodgkin được sinh ra

vào năm 1798 trong gia đình Quaker ở Pentonville, một ngôi làng nhỏ ngoại ô London. Là một đứa trẻ sớm phát triển, ông lớn lên nhanh chóng để trở thành cậu thanh niên thậm chí còn khôn lớn sớm hơn, hứng thú của ông khởi nguồn từ địa chất đến toán học và hóa học. Ông học nghề trong thời gian ngắn như một nhà địa chất, sau đó là một người bào chế thuốc, và cuối cùng tốt nghiệp ở Đại học Edinburgh với tấm bằng y khoa.

Một sự kiện tình cờ đã cám dỗ Hodgkin đi vào thế giới của giải phẫu bệnh học và dẫn ông đến với căn bệnh sẽ mang tên mình. Năm 1825, một cuộc đấu tranh xảy ra trong nội bộ giảng viên bệnh viện St. Thomas và Guy tại London, nó đã phân chia cơ sở đáng kính này thành hai nửa đối lập: bệnh viện Guy và đối thủ mới của nó St. Thomas. Sự tách biệt này, giống như nhiều vụ tranh cãi hôn nhân, đã gần như lập tức theo sau bởi một cuộc tranh luận gay gắt về việc phân chia tài sản. Thứ “tài sản” ở đây là một quần thể khủng khiếp - một bộ sưu tập giải phẫu quý giá của bệnh viện: não, tim, dạ dày, và bộ xương trong lọ ướp xác formalin được lưu trữ để sử dụng như các công cụ giảng dạy cho sinh viên y khoa của bệnh viện. Bệnh viện St. Thomas từ chối chia các mẫu vật quý giá này, vì vậy bệnh viện Guy đã đấu tranh để có một viện bảo tàng giải phẫu riêng. Hodgkin vừa trở về từ chuyến thăm thứ hai đến Paris, nơi ông đã học chuẩn bị và phân tích các mẫu vật xác chết. Ông nhanh chóng được chiêu mộ để thu thập mẫu vật cho bảo tàng mới của bệnh viện Guy. Đặc quyền học thuật sáng tạo nhất của công việc này có lẽ là danh hiệu mới của ông: người phụ trách bảo tàng và chuyên gia nhà xác.

Hodgkin tỏ ra mình là một chuyên gia phi thường ở nhà xác, một người phụ trách giải phẫu bất khả kháng tích trữ hàng trăm mẫu trong vòng vài năm. Tuy thu thập mẫu vật là một nhiệm vụ khá nhàm chán; nhưng tài năng đặc biệt của Hodgkin nằm ở việc *tổ chức* chúng. Ông trở thành một thủ thư bên cạnh một nhà nghiên cứu bệnh học; ông đã phát minh ra hệ thống bệnh lý học của riêng mình.

Tòa nhà ban đầu nơi cất giữ bộ sưu tập của ông đã bị phá hủy. Nhưng bảo tàng mới, nơi các mẫu ban đầu của Hodgkin vẫn đang được trưng bày, là một điều ngạc nhiên kỳ lạ. Một sảnh giữa bốn khoang nằm sâu bên trong một tòa nhà lớn hơn, nó là một cổ quan tài khổng lồ của những kỳ quan, có lối vào riêng, được xây dựng bằng sắt rèn và kính. Bạn bước vào một cánh cửa và đi lên cầu thang, sau đó sẽ thấy mình trên tầng cao nhất của một loạt các phòng trưng bày xếp chồng. Trên mỗi bức tường là hàng loạt bình kín formalin: những lá phổi trong một phòng trưng bày, trái tim trong một khu trưng bày khác, não, thận, xương, và hơn thế nữa. Phương pháp tổ chức giải phẫu bệnh theo hệ thống cơ quan thay vì theo ngày tháng hoặc loại bệnh chính là một bước đột phá. Bằng cách như vậy, “cư trú” trong cơ thể về mặt khái niệm, bằng cách leo vào và ra khỏi cơ thể theo ý muốn, thường xuyên ghi nhận về những mối tương quan giữa các cơ quan và hệ thống - Hodgkin thấy rằng ông có thể nhận ra mô hình trong mô hình một cách bản năng, đôi khi thậm chí chẳng cần chú ý ghi lại chúng.

Đầu mùa đông năm 1832, Hodgkin công bố rằng ông đã thu thập một loạt các tử thi, chủ yếu là của nam thanh niên, những người sở hữu một căn bệnh mang tính hệ thống kỳ lạ. Căn bệnh được đặc trưng, như ông nói, bởi “một sự bành trướng khác thường của các hạch bạch huyết.” Với một cặp mắt thông thường, sự bành trướng này có thể dễ dàng là từ bệnh lao phổi hoặc giang mai - những nguồn phổ biến hơn nỗi hạch tại thời điểm đó. Nhưng Hodgkin đã bị thuyết phục rằng ông gặp phải một căn bệnh hoàn toàn mới, một bệnh lý không rõ ràng đặc trưng cho những người đàn ông trẻ tuổi. Ông đã viết về trường hợp của bảy tử thi đó và có báo cáo được trình bày trước Cộng đồng Y học và Giải phẫu: “Một số biểu hiện bệnh tật ở các hạch và lá lách.”

Câu chuyện của một bác sĩ trẻ khẳng khẳng đưa những vết sưng cũ vào những cái chai bệnh mới không nhận được quá nhiều sự đồng tình. Được biết chỉ có tám thành viên của cộng đồng đến nghe

báo cáo này. Họ ra về trong sự im lặng, thậm chí không thêm ghi tên mình vào danh sách tham dự bám đầy bụi bặm.

Hodgkin cũng có chút xấu hổ về khám phá của mình. “Một bài báo bệnh lý có lẽ sẽ bị nghĩ rằng có ít giá trị nếu không kèm theo các gợi ý được thiết kế để hỗ trợ điều trị, như chữa bệnh hoặc giảm đau,” ông viết. Chỉ mô tả một căn bệnh, mà không đưa ra bất kỳ gợi ý trị liệu nào, có vẻ giống như một bài tập học thuật trống rỗng cho ông, một dạng phung phí trí tuệ. Ngay sau khi công bố nghiên cứu của mình, ông bắt đầu rời xa khỏi y học hoàn toàn. Năm 1837, sau một vụ tranh cãi chính trị khá gay gắt với cấp trên, ông đã từ chức tại bệnh viện Guy. Ông đã có một thời gian ngắn gắn bó tại bệnh viện St. Thomas như một người phụ trách bảo tàng - một sự trở lại không thành công. Năm 1844, ông hoàn toàn từ bỏ hoạt động học thuật. Việc nghiên cứu giải phẫu của ông dần dần ngưng lại.

Năm 1898, ba mươi năm sau cái chết của Hodgkin, một nhà bệnh lý học người Áo, Carl Sternberg, quan sát qua kính hiển vi các hạch của một bệnh nhân rồi tìm thấy các nhóm tế bào đặc biệt: khổng lồ, phân chia vô tổ chức, nhân có hai thùy - “mắt của con cú,” như ông mô tả, với ánh nhìn sâu thẳm toát ra từ những khu rừng bạch huyết. Nghiên cứu giải phẫu của Hodgkin đã đạt đến cấp độ tế bào cuối cùng. Các tế bào mắt cú là tế bào bạch huyết *ác tính*, tế bào bạch huyết đã biến thành ung thư. Bệnh Hodgkin là một dạng ung thư hạch bạch huyết - lymphoma.



Hodgkin có thể sẽ thất vọng bởi những gì ông nghĩ là chỉ có một nghiên cứu mô tả căn bệnh này. Tuy nhiên, ông đã đánh giá thấp giá trị của sự quan sát cẩn thận - bằng việc tự ép mình nghiên cứu giải phẫu, ông đã tình cờ có khám phá quan trọng nhất về thể lymphoma này: bệnh Hodgkin có một xu hướng đặc thù là xâm nhập *cục bộ*

vào các hạch bạch huyết, từng cái từng cái một. Những bệnh ung thư khác có thể sẽ không dự đoán trước - “thất thường” hơn, như lời một nhà ung thư. Chẳng hạn, ung thư phổi có thể bắt đầu như một khối u tế bào gai trong phổi, sau đó tự lây lan và xâm lấn bất ngờ vào não. Ung thư tuyến tụy thì gửi các tế bào ác tính vào những vị trí ở xa như xương và gan. Nhưng bệnh Hodgkin - phát hiện của nhà giải phẫu học - thì thật tuần tự trên phương diện giải phẫu: nó di chuyển như thể với một tốc độ nhịp nhàng có thứ bậc, từ nốt hạch tiếp giáp này sang nốt hạch khác - từ hạch này đến hạch kia và giữa các vùng với nhau.

Chính khuynh hướng lây lan *cục bộ* giữa các nốt hạch này đã làm cho bệnh Hodgkin có một vị thế độc đáo trong lịch sử ung thư. Bệnh Hodgkin là một sự lai tạp khác giữa những căn bệnh ác tính. Nếu ung thư bạch cầu của Farber nằm ở ranh giới mờ hồ giữa các khối u lỏng và rắn, thì bệnh Hodgkin nằm ở một ranh giới kỳ lạ khác: một bệnh lý cục bộ bị biến đổi thành dạng bệnh toàn thân - tầm nhìn của Halsted về ung thư đang trên đường trở thành của tầm nhìn của Galen.



Trong thập niên 1950, tại một bữa tiệc cocktail ở California, Henry Kaplan, một giáo sư về X quang tại Stanford, tình cờ nghe được cuộc trò chuyện về kế hoạch xây dựng một máy gia tốc tuyến tính được sử dụng bởi các nhà vật lý tại Đại học Stanford. Máy gia tốc tuyến tính là một ống tạo tia X được gia tốc đến cực độ. Giống một ống tia X thông thường, máy gia tốc tuyến tính bắn electron vào một bia đích để tạo ra tia X cường độ cao. Tuy nhiên, không giống với ống thông thường, “máy gia tốc tuyến tính” đưa một lượng lớn năng lượng vào các electron, đẩy chúng đến những vận tốc chóng mặt trước khi va đập chúng với bề mặt kim loại. Những tia X xuất hiện từ

đây thâm nhập sâu - không chỉ đủ mạnh để xuyên qua mô, mà còn có thể làm bỏng các tế bào cho đến chết.

Kaplan được đào tạo tại NCI, nơi ông đã học cách sử dụng tia X để điều trị ung thư bạch cầu trên động vật, nhưng ông đã dần chuyển sự hứng thú sang các khối u đặc ở người - ung thư phổi, ung thư vú, ung thư hạch bạch huyết. Các khối u đặc có thể được điều trị bằng bức xạ, ông biết, nhưng vỏ ngoài của ung thư, giống như mai cua, cần phải được thâm nhập sâu để tiêu diệt các tế bào ung thư. Một máy gia tốc tuyến tính với chùm tia bẻ như dao của nó có thể cho phép ông chạm đến các tế bào khối u nằm sâu bên trong các mô. Năm 1953, ông đã thuyết phục một nhóm các nhà vật lý và kỹ sư tại Đại học Stanford để thiết kế một máy gia tốc dành riêng cho bệnh viện. Máy gia tốc này đã được lắp đặt trong một nhà kho hình vòm tại San Francisco vào năm 1956. Lượn lách trong dòng giao thông giữa Fillmore Street và Mission Hill, Kaplan tự mình lái chiếc xe đi mượn nhà hàng xóm đến tòa nhà khổng lồ được bao bọc bằng chì này.

Thông qua một lỗ nhỏ xíu trong khối chì đó, ông có thể định hướng những liều rất nhỏ được kiểm soát của một chùm tia X cực mạnh - lên đến hàng triệu electron volt năng lượng tập trung - để bắn vào bất kỳ tế bào ung thư nào cho đến khi nó chết. Nhưng áp dụng với dạng ung thư nào đây? Nếu như Kaplan đã học được một bài học tại NCI, thì đó là bằng cách tập trung kính hiển vi vào một bệnh duy nhất, người ta có thể suy ra mọi thứ về các loại bệnh. Các đặc điểm của đối tượng mà Kaplan tìm kiếm được xác định tương đối rõ. Vì máy gia tốc tuyến tính chỉ có thể chiếu chùm tia sát thủ vào các vị trí cục bộ, đó phải là một bệnh ung thư cục bộ, không phải là ung thư hệ thống. Ung thư bạch cầu bị loại. Ung thư vú và ung thư phổi là những mục tiêu quan trọng, nhưng cả hai đều không thể dự đoán trước, chúng hay thay đổi, với khuynh hướng phát tán bí ẩn và có hệ thống. Tầm nhìn quyền năng của trí tuệ Kaplan đã lướt qua

toàn bộ thế giới ác tính, cuối cùng nhắm vào mục tiêu tự nhiên nhất cho cuộc điều tra của ông: bệnh Hodgkin.



“Henry Kaplan /à bệnh Hodgkin,” George Canellos, nguyên bác sĩ cấp cao tại NCI nói với tôi rồi tựa lưng vào ghế. Chúng tôi ngồi trong văn phòng của ông trong khi ông đang lục lọi đồng bản thảo, công trình chuyên khảo, bài báo, sách, mục lục, và nhiều giấy tờ, kéo ra những bức hình sự kiện của Kaplan từ đồng hồ sơ của ông. Đó là Kaplan, mang một chiếc nơ trên cổ đang nhìn vào các bài báo tại NCI. Hoặc Kaplan trong một chiếc áo khoác màu trắng đứng bên cạnh máy gia tốc tuyến tính tại Stanford, đầu dò 5 triệu volt của nó chỉ cách mũi ông có vài inch.

Kaplan không phải là bác sĩ đầu tiên điều trị bệnh Hodgkin bằng tia X, nhưng ông chắc chắn là người kiên trì nhất, có phương pháp nhất và chuyên tâm nhất. Vào giữa thập niên 1930, một bác sĩ X quang người Thụy Sĩ tên là Rene Gilbert đã chỉ ra rằng các hạch bạch huyết sưng lên của bệnh Hodgkin có thể bị suy giảm một cách hiệu quả và nhanh chóng nhờ bức xạ. Nhưng bệnh nhân của Gilbert đã bị tái phát sau khi điều trị, thường là trong các hạch tiếp giáp trực tiếp với trường chiếu xạ trị ban đầu. Tại Bệnh viện đa khoa Toronto, một bác sĩ ngoại khoa người Canada tên là Vera Peters đã đẩy mạnh nghiên cứu của Gilbert bằng cách mở rộng các trường chiếu bức xạ thậm chí còn xa hơn, đưa tia X không chỉ đến một hạch sưng duy nhất, mà đến toàn bộ khu vực của các hạch bạch huyết. Peters gọi chiến lược của mình là “trường chiếu xạ mở rộng.” Năm 1958, phân tích đoàn hệ các bệnh nhân mà cô đã điều trị, Peters thấy rằng trường chiếu xạ rộng hơn có thể cải thiện đáng kể sự sống lâu dài cho bệnh nhân Hodgkin giai đoạn đầu. Nhưng dữ liệu của Peters là hồi cứu dựa trên những phân tích lịch sử của bệnh nhân được điều trị trước đó. Những gì Peters cần là một thử nghiệm y khoa chặt chẽ

hơn, một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. (Hàng loạt nhóm trong quá khứ có thể bị sai lệch bởi sự lựa chọn có chọn lọc của bác sĩ đối với bệnh nhân cần điều trị, hoặc họ chỉ thống kê những người đáp ứng tốt nhất).

Độc lập với Peters, Kaplan cũng nhận ra rằng việc mở rộng trường chiếu xạ có thể cải thiện sự sống mà không gây tái phát bệnh, thậm chí có thể chữa được bệnh Hodgkin giai đoạn đầu. Nhưng ông không có bằng chứng xác thực. Năm 1962, bị thách thức bởi một trong những học trò của mình, Henry Kaplan tiến hành chứng minh quan điểm đó.

Các thử nghiệm mà Kaplan thiết lập vẫn được xếp vào nhóm những đề cương nghiên cứu kinh điển. Trong thử nghiệm đầu tiên, được gọi là thử nghiệm L1, ông chỉ định số lượng bệnh nhân bằng nhau vào hai nhóm: mở rộng trường chiếu xạ hoặc chiếu xạ giới hạn. Từ đó ông vẽ những đồ thị cong về tỉ lệ sống mà không tái phát bệnh. Câu trả lời đã rõ ràng. Mở rộng trường chiếu xạ - “xạ trị tỉ mỉ” như một bác sĩ đã mô tả, làm giảm tỉ lệ tái phát của bệnh Hodgkin một cách mạnh mẽ.

Nhưng Kaplan hiểu rằng tỉ lệ tái phát giảm đi không có nghĩa là chữa khỏi bệnh. Vì vậy, ông đã đi sâu hơn nữa. Hai năm sau đó, nhóm nghiên cứu Stanford tiến đến một lĩnh vực rộng hơn của bức xạ, liên quan đến các nốt hạch quanh động mạch chủ, những mạch máu lớn dạng vòm dẫn ra khỏi tim. Ở đây họ đã có sự đổi mới sẽ là minh chứng then chốt cho thành công của họ. Kaplan biết rằng chỉ có những bệnh nhân bị bệnh Hodgkin cục bộ mới có thể thu được lợi ích từ liệu pháp xạ trị. Để kiểm tra hiệu quả của việc xạ trị một cách chính xác, Kaplan nhận thấy ông sẽ cần một đoàn hệ bệnh nhân được kiểm soát nghiêm ngặt, những người mà bệnh Hodgkin mới chỉ phát triển ở một vài hạch bạch huyết lân cận. Để loại trừ các bệnh nhân với những hình thức phổ biến hơn của ung thư hạch bạch huyết, Kaplan đã thiết kế ra một loạt thử nghiệm để sắp xếp những bệnh nhân của ông. Bao gồm các xét nghiệm máu, một bài

kiểm tra lâm sàng chi tiết, một thủ thuật gọi là chụp X quang mạch bạch huyết (khởi nguồn của việc chụp cắt lớp hạch bạch huyết), và sinh thiết tủy xương. Mặc dù vậy, Kaplan vẫn không hài lòng: cẩn thận hơn, ông bắt đầu thực hiện phẫu thuật thăm dò ổ bụng và sinh thiết nội hạch để đảm bảo rằng chỉ những bệnh nhân bị bệnh cục bộ tham gia thử nghiệm này.

Liều lượng bức xạ giờ đây cao vượt bậc. Nhưng may thay, các đáp ứng cũng gia tăng. Kaplan ghi nhận khoảng thời gian tái phát bệnh thậm chí còn lớn hơn, bây giờ nó được kéo dài ra thành hàng chục tháng - rồi hàng chục năm. Khi loạt bệnh nhân đầu tiên đã sống được năm năm mà không tái phát, ông bắt đầu suy đoán rằng một số bệnh nhân có thể được chữa khỏi bằng trường chiếu xạ mở rộng. Ý tưởng thử nghiệm của Kaplan cuối cùng cũng đã thoát ra khỏi nhà kho ở San Francisco để đi vào thế giới lâm sàng chính thống.

Nhưng phải chăng Halsted đã không đặt cược trên cùng một con ngựa đua và nhận thất bại? Phẫu thuật tận gốc đã không bị vương vào cùng một kiểu lý luận - loại bỏ các khu vực rộng hơn để điều trị - để rồi bị cuốn vào vòng xoáy đó ư? Tại sao Kaplan lại thành công khi những người khác thất bại?

Thứ nhất, vì Kaplan đã hạn chế tỷ lệ xạ trị cho những bệnh nhân mắc bệnh giai đoạn sớm. Ông đã theo dõi bệnh nhân cẩn thận trước khi xạ trị. Bằng cách thu hẹp nghiêm ngặt nhóm bệnh nhân được điều trị, Kaplan đã tăng đáng kể khả năng thành công của mình.

Và thứ hai, ông thành công vì ông đã chọn đúng căn bệnh. Bệnh Hodgkin thường là một bệnh khu trú. “Điều cơ bản cho mọi nỗ lực chữa trị bệnh Hodgkin,” một nhà phê bình đã bình luận trên *Tạp chí Y học New England* năm 1968, “là giả định rằng trong một số lượng đáng kể những trường hợp, [căn bệnh] khu trú tại chỗ. Kaplan điều chỉnh sinh học bên trong của bệnh Hodgkin với sự cẩn trọng bậc nhất. Nếu ung thư hạch Hodgkin trở nên phức tạp hơn bằng việc lan

tràn trong cơ thể (và các khu vực lây lan nhiều hơn, như ở một số dạng ung thư vú), thì chiến lược sắp xếp của Kaplan, mặc cho tất cả những sự bố trí cực kỳ tỉ mỉ này, kiểu gì cũng sẽ thất bại. Thay vì cố gắng điều chỉnh căn bệnh để phù hợp với thuốc của mình, Kaplan đã học cách điều chỉnh thuốc của mình để phù hợp với căn bệnh.

Nguyên tắc đơn giản này - sự kết hợp tỉ mỉ của một liệu pháp cụ thể với một dạng và giai đoạn ung thư cụ thể - cuối cùng sẽ thu được thành quả xứng đáng trong điều trị ung thư. Kaplan nhận ra các dạng ung thư cục bộ giai đoạn đầu vốn thường khác biệt với các dạng ung thư di căn lan rộng - ngay cả với cùng một loại ung thư. Một trăm ca bệnh Hodgkin, dù được phân loại bệnh lý vào cùng một nhóm, vẫn là một trăm biến thể của một căn bệnh. Và sự không đồng nhất sinh học đòi hỏi sự không đồng nhất trong điều trị, việc điều trị giống nhau không thể áp dụng bừa bãi cho tất cả. Nhưng ngay cả nếu Kaplan hiểu rõ điều này vào năm 1963 và tạo ra tiền lệ trong việc điều trị bệnh Hodgkin, thì cũng phải mất hàng thập niên để một thế hệ các bác sĩ ung thư cùng nhận thức được điều này.

ĐỘI QUÂN ĐANG HÀNH QUÂN

Bây giờ chúng tôi là một đội quân đang hành quân.

Sidney Farber, năm 1963

Bước tiếp theo - việc chữa trị hoàn toàn - gần như chắc chắn sẽ theo sau.

Kenneth Endicott, giám đốc NCI, năm 1963

Vai trò của liệu pháp dùng nhiều loại thuốc đặc trị trong việc tìm kiếm sự ổn định bệnh lâu dài [trong ung thư] là khá rõ ràng.

R. Stein, một nhà khoa học năm 1969

Một buổi chiều vào cuối hè năm 1963, George Canellos, hồi đó là một đồng sự cao cấp tại NCI, bước vào Trung tâm Lâm sàng để tìm Tom Frei, người đang viết dứt khoát trên một trong những tấm bảng đen của viện. Frei, trong chiếc áo khoác dài màu trắng của mình, đang ghi danh sách hóa chất và vẽ các mũi tên. Một bên của tấm bảng là danh sách các loại thuốc gây độc tế bào - Cytosan, vincristine, procarbazine, methotrexate. Ở phía bên kia là danh sách các loại ung thư mới mà Zubrod và Frei muốn nhắm tới: vú, buồng trứng, phổi, lymphoma. Kết nối hai nửa bảng đen là các đường phấn màu kết hợp các loại thuốc gây độc tế bào với ung thư. Trong một khoảnh khắc, trông như thể Frei đã bắt được phương trình toán học: $A + B$ giết chết C ; $E + F$ loại bỏ G .

Các loại thuốc trong danh sách của Frei chủ yếu đến từ ba nguồn. Một số, chẳng hạn như aminopterin hoặc methotrexate, là những sản phẩm được phỏng đoán bởi các nhà khoa học (Farber đã phát hiện ra aminopterin bằng cách đoán rằng một chất kháng folate có thể ngăn chặn sự tăng trưởng của các tế bào ung thư bạch cầu). Những chất khác, như nitrogen mustard hoặc actinomycin D, đến từ các nguồn khác, như khí mustard hoặc vi khuẩn đất, vô tình

được phát hiện là có khả năng tiêu diệt tế bào ung thư. Tuy nhiên, những chất khác nữa, như 6-MP, đến từ những nỗ lực sàng lọc thuốc, trong đó hàng ngàn các phân tử này đã được thử nghiệm để tìm ra số ít có hoạt tính tiêu diệt tế bào ung thư.

Đặc điểm chung đáng chú ý liên kết tất cả các loại thuốc này là chúng đều là những chất ức chế không chọn lọc của sự tăng trưởng tế bào. Chẳng hạn, nitrogen mustard có thể phá hủy DNA và tiêu diệt gần như mọi tế bào phân chia; nó tiêu diệt các tế bào ung thư một cách ưu tiên vì các tế bào ung thư phân chia tích cực nhất. Để thiết kế một loại thuốc chống ung thư lý tưởng, cần phải xác định một mục tiêu phân tử cụ thể trong một tế bào ung thư và tạo ra một hóa chất để tấn công mục tiêu đó. Nhưng hiểu biết về sinh học cơ bản của ung thư ít ỏi đến mức việc xác định các mục tiêu phân tử như vậy là hầu như không thể tưởng tượng trong thập niên 1960. Tuy nhiên, thậm chí thiếu các mục tiêu như vậy, Frei và Freireich vẫn chữa khỏi bệnh ở một số trẻ em. Ngay cả các chất độc tế bào chung, được định lượng vừa đủ, cũng có thể tiêu diệt tế bào ung thư.

Sự dững cãm trong lý luận đó đầy tính mê hoặc. Vincent DeVita, một đồng sự khác ở viện trong thời gian đó, đã viết, “Một thế hệ các nhà nghiên cứu ung thư mới trong thập niên 1960 đã giải quyết được câu hỏi chung rằng liệu pháp hóa trị gây độc tế bào có thể chữa trị bệnh nhân với bất kỳ loại ung thư ác tính tiến triển nào hay không. Đối với Frei và Zubrod, cách duy nhất để trả lời “câu hỏi chung” này là chương trình hóa trị liệu kết hợp thuốc chống ung thư khác - lần này là một khối u rắn - sẽ lặp lại các bước điều trị với ung thư bạch cầu. Nếu một loại ung thư khác đáp ứng với chiến lược này, thì có thể tin rằng ung thư học đã tìm được một giải pháp chung cho vấn đề chung. Một cách chữa trị sẽ hiệu quả đối với mọi loại ung thư.

Nhưng dạng ung thư nào sẽ được sử dụng để kiểm tra nguyên lý này? Giống như Kaplan, Zubrod, DeVita, và Canellos cũng tập trung

vào bệnh Hodgkin - một dạng ung thư nằm trung gian giữa thể rắn và thể lỏng, một bước đệm giữa ung thư bạch cầu và ung thư phổi hoặc ung thư vú. Tại Stanford, Kaplan đã chứng minh rằng bệnh Hodgkin có thể được tổ chức với độ chính xác tinh tế và bệnh cục bộ có thể được chữa trị bằng trường chiếu xạ mở rộng liều cao. Kaplan đã giải được một nửa phương trình: ông đã sử dụng liệu pháp cục bộ bằng bức xạ để chữa các dạng bệnh Hodgkin cục bộ. Nếu bệnh Hodgkin di căn có thể được chữa bằng hóa trị liệu kết hợp toàn thân và tích cực, thì “giải pháp chung” của Zubrod sẽ bắt đầu có vẻ hợp lý. Phương trình sẽ được giải quyết hoàn toàn.



Thẳng thắn, thích gây gỗ và táo bạo, một đứa trẻ ở khu Yonker chợ búa của New York chọn con đường theo học ngành y, Vincent DeVita, đã đến NCI năm 1963 và rơi vào quỹ đạo say mê của Zubrod, Frei, và Freireich. Cách thức tiếp cận không chính thống của họ - sự “say mê nghiên cứu ung thư,” như ông gọi nó - đã ngay lập tức mê hoặc ông. Đây là những con người dám ăn gan hùm trong nghiên cứu y học, những nghệ sĩ nhào lộn tạo ra những loại thuốc mới gần như giết chết bệnh nhân; những người này chơi trò đấu trí với tử thần. “Ai đó phải cho những người hoài nghi thấy rằng thật sự có thể chữa được ung thư với các loại thuốc đúng,” ông tin tưởng. Trong những tháng đầu năm 1964, ông đã tìm cách để chứng minh những người hoài nghi đã sai.

Thử nghiệm đầu tiên của hóa trị liệu kết hợp liều cao cho bệnh Hodgkin giai đoạn tiến triển, dẫn đầu bởi DeVita, đã kết hợp bốn loại thuốc - methotrexate, vincristine (còn gọi là Oncovin), nitrogen mustard và prednisone, thành một loại cocktail có độc tính cao gọi là MOMP. Chỉ có mười bốn bệnh nhân được điều trị. Tất cả đều phải gánh chịu hậu quả đã dự đoán của hóa trị liệu kết hợp; tất cả đều phải nằm viện và được giữ trong các phòng cách ly để ngăn ngừa

sự lây nhiễm trong suốt quá trình công thức máu sụt giảm gây đe dọa tính mạng. Đúng như dự đoán, liệu pháp này đã bị chỉ trích gay gắt tại NCI; một lần nữa, đây là một bước nhảy lượng tử vào thế giới chết chóc của các chất độc hỗn hợp. Nhưng Frei đã can thiệp, làm các nhà phê bình phải im lặng và cho phép chương trình tiếp tục.

Năm 1964, DeVita sửa đổi phác đồ hơn nữa. Methotrexate được tiêm với một tác nhân mạnh hơn, procarbazine và thời gian điều trị kéo dài từ hai tháng rưỡi đến sáu tháng. Với một nhóm nghiên cứu sinh trẻ, có chung chí hướng tại NCI, DeVita bắt đầu ghi danh cho những bệnh nhân bị bệnh Hodgkin tiến triển vào một thử nghiệm với loại cocktail mới này, được gọi là MOPP. Giống như ung thư bạch cầu nguyên bào lympho, bệnh Hodgkin là một bệnh hiếm gặp, nhưng các nhà nghiên cứu không cần phải tìm kiếm bệnh nhân. Bệnh Hodgkin tiến triển, thường đi kèm với các triệu chứng B, luôn gây tử vong. Những thanh niên trẻ tuổi (bệnh thường tấn công nam giới và nữ giới ở độ tuổi hai mươi và ba mươi) thường được NCI gọi là trường hợp vô vọng - đây chính là những đối tượng thí nghiệm lý tưởng. Chỉ trong ba năm, DeVita và Canellos đã tích lũy các bệnh án ở một con số kinh ngạc, bốn mươi ba bệnh nhân. Chín người đã được điều trị với các trường chiếu xạ ngày càng tăng, đúng kiểu Kaplan, mà bệnh vẫn tiến triển không thể tránh khỏi thành di căn rộng. Những người khác đã được điều trị bằng một hỗn hợp đặc biệt của các tác nhân đơn lẻ. Không ai có đáp ứng bền vững với thuốc trước đó.

Vì vậy, giống như nhóm bệnh nhân ung thư bạch cầu trước đó, một đoàn hệ mới xuất hiện tại viện mỗi hai tuần, chiếm những chiếc ghế nhựa của Trung tâm Lâm sàng, xếp hàng lấy bánh do chính phủ cấp và chờ đợi sự tấn công đáng sợ của thuốc thử nghiệm. Người trẻ nhất mười hai tuổi, thậm chí chưa phải là thiếu niên, với các tế bào lymphoma đầy trong phổi và gan. Một cậu bé mười ba tuổi có Hodgkin trong khoang màng phổi; chất lỏng ác tính đã tụ nén vào

lớp lót giữa thành ngực và phổi khiến cho cậu khó thở. Người lớn tuổi nhất là một phụ nữ sáu mươi chín tuổi bị bệnh Hodgkin gây tắc nghẽn lối thông vào ruột.



Nếu nỗi sợ hãi của phác đồ VAMP là chết do nhiễm trùng - trẻ em bị gắn chặt vào máy thở do không có bạch cầu hoạt động và vi khuẩn chảy đầy trong máu - thì sự khủng khiếp của phác đồ MOPP lại liên quan đến nội tạng: tử vong do buồn nôn. Buồn nôn đi kèm với điều trị quả thật là tàn phá. Nó xuất hiện đột ngột, sau đó dịu đi đột ngột, gần như có khả năng đánh bại tâm trí với cường độ của nó. Nhiều bệnh nhân trong phác đồ bay đến từ các thành phố lân cận hai tuần một lần. Đối với nhiều người, chuyến bay trở về, với các loại thuốc lẫn quất trong máu và máy bay chập choạng trong không trung, là một cơn ác mộng còn tệ hơn căn bệnh của họ.

Buồn nôn chỉ đơn thuần là một tín hiệu. Như DeVita đã dự liệu với hóa trị liệu kết hợp, những sự tàn phá mới hơn và phức tạp hơn đã lộ diện. Hóa trị gây ra vô sinh vĩnh viễn ở nam giới và một số phụ nữ. Sự hủy diệt hệ thống miễn dịch của các thuốc độc tế bào dẫn đến sự nhiễm trùng đặc biệt bùng phát: trường hợp đầu tiên là một ca viêm phổi hiếm gặp, do vi khuẩn *Pneumocystis carinii* (PCP) gây ra, được quan sát thấy ở bệnh nhân nhận MOPP (bệnh viêm phổi này, phát sinh một cách tự phát ở nam giới đồng tính bị suy giảm miễn dịch vào năm 1981, sẽ làm tăng sự xuất hiện của dịch HIV ở Mỹ). Có lẽ tác dụng phụ đáng lo ngại nhất của hóa trị liệu sẽ xuất hiện gần một thập niên sau đó. Một số bệnh nhân trẻ, đã được chữa khỏi bệnh Hodgkin, sẽ tái phát với một bệnh ung thư thứ hai - điển hình là một dạng ung thư bạch cầu kháng thuốc mạnh bắt nguồn từ việc điều trị trước bằng hóa trị liệu MOPP. Như với bức xạ, liệu pháp hóa trị độc hại sẽ trở thành một con dao hai lưỡi: một mặt chữa được ung thư và mặt khác gây ra ung thư.

Mặc dù rõ ràng các tác dụng phụ nghiêm trọng có tồn tại, thậm chí từ rất sớm trong quá trình điều trị, việc điều trị đã có phần thưởng. Trong nhiều bệnh nhân trẻ, các hạch bạch huyết sưng, sờ thấy được đã tan mất trong vài tuần. Một cậu bé mười hai tuổi từ Illinois đã bị tàn phá nặng nề bởi bệnh Hodgkin khi cân nặng giảm xuống còn hai mươi hai cân; trong vòng ba tháng điều trị, cậu đã tăng gần một nửa trọng lượng cơ thể và cao thêm hai feet. Ở những người khác, sự bóp nghẹt của bệnh Hodgkin được nói lỏng trên các cơ quan. Tràn dịch màng phổi đã được xóa sạch và các hạch trong ruột biến mất. Khi các tháng trôi qua, rõ ràng là hóa chất kết hợp đã tấn công mạnh mẽ một lần nữa. Sau sáu tháng, ba mươi lăm trong số bốn mươi ba bệnh nhân đã thuyên giảm hoàn toàn. Thử nghiệm MOPP không có nhóm chứng, nhưng không cần thiết phải phân biệt hiệu quả. Tỷ lệ đáp ứng và thuyên giảm là chưa từng có đối với bệnh Hodgkin tiến triển. Thành công này sẽ tiếp tục trong dài hạn: hơn một nửa nhóm bệnh nhân ban đầu sẽ được chữa khỏi.

Ngay cả Kaplan, không phải là một người sớm tin tưởng hóa trị, đã rất ngạc nhiên. “Một số bệnh nhân mắc bệnh tiến triển giờ đã sống sót mà không tái phát,” ông viết. “Việc phát minh ra hóa trị nhiều thuốc đã thay đổi đáng kể tiên lượng của bệnh nhân mắc bệnh Hodgkin giai đoạn III hoặc giai đoạn IV không được điều trị từ trước.”

Tháng 5 năm 1968, khi thử nghiệm MOPP đang đạt đến đỉnh điểm, có những tin tức bất ngờ trong thế giới của ung thư bạch cầu nguyên bào lympho.

Liệu pháp VAMP của Frei và Freireich đã xuất hiện một điểm kỳ lạ và ảm đạm. Hóa trị kết hợp đã chữa khỏi cho hầu hết các trẻ em với ung thư bạch cầu trong máu và tủy xương, nhưng ung thư đã bùng phát trong não. Trong những tháng sau hóa trị VAMP vào năm 1962, hầu hết những đứa trẻ này đã trở lại phòng khám với những triệu chứng thần kinh dường như vô hại và sau đó chuyển thành tử

vong chỉ sau một hoặc hai tuần. VAMP, từng được nhắc đến rộng rãi như câu chuyện thành công của viện giờ đã biến thành cơn ác mộng không ngừng. Trong số mười lăm bệnh nhân được điều trị theo phác đồ ban đầu, chỉ có hai bệnh nhân còn sống sót. Tại NCI, tham vọng và sự can đảm từng thúc đẩy những nghiên cứu ban đầu đã nhanh chóng nghiêng về một thực tế lạnh lẽo hơn. Có lẽ các nhà phê bình của Farber đã đúng. Có lẽ ung thư bạch cầu nguyên bào lympho là một căn bệnh có thể thuyên giảm trong thời gian ngắn, nhưng không bao giờ chữa khỏi được. Có lẽ việc chăm sóc xoa dịu là lựa chọn tốt nhất sau tất cả.

Nhưng khi nếm trải sự thành công của hóa trị liệu liều cao, nhiều bác sĩ ung thư không thể đánh giá lại sự lạc quan của họ: điều gì sẽ xảy ra nếu ngay cả liệu pháp VAMP cũng chưa đủ mạnh? Điều gì sẽ xảy ra nếu liệu pháp hóa trị có thể tăng thêm nữa, tiến gần hơn đến giới hạn dung nạp?

Lãnh đạo của nhóm bác sĩ này là một người được Farber bảo trợ, một bác sĩ ung thư ba mươi sáu tuổi, Donald Pinkel, người đã được tuyển dụng từ Boston để bắt đầu một chương trình ung thư bạch cầu ở Memphis, Tennessee¹⁷. Bằng nhiều cách, Memphis là đối cực của Boston.

Lẫn lộn với căng thẳng chủng tộc và nhạc rock-and-roll - luân chuyển giữa màu vàng và hồng của biệt thự Graceland ở phía nam và các khu phố đen tách biệt rõ rệt ở phía bắc - Memphis là một nơi hỗn loạn, không thể đoán trước, đầy màu sắc, ám áp, và nói theo kiểu y học, hầu như không phải là vùng đất cho con người. Bệnh viện mới của Pinkel, được gọi là St. Jude (được đặt, đủ khéo léo, theo tên vị thánh bảo trợ của những người mất hết hi vọng), mọc lên như một con sao biển bằng bê tông màu nâu từ chỗ bãi đậu xe bê tông trên một cánh đồng cỏ cỗi. Năm 1961, khi Pinkel đến, bệnh viện hầu như không hoạt động, với “không hồ sơ theo dõi, tài chính không chắc chắn, những tòa nhà chưa hoàn thành, không có nhân viên hay khoa bệnh.”

Tuy nhiên, Pinkel vẫn có một bộ phận hóa trị liệu hoạt động, với các y tá, bác sĩ nội trú và nghiên cứu sinh được đào tạo trong việc quản lý các loại thuốc độc hại, chứa thủy ngân. Và tách biệt với những nghiên cứu về ung thư bạch cầu ở New York và Boston, nhóm nghiên cứu của Pinkel đã quyết tâm vượt qua mọi thử nghiệm khác - đi sau nhưng sẽ đến trước - để đẩy logic hóa trị liệu kết hợp liều cao đến mức cực đoan. Pinkel cứ thế làm hết thử nghiệm này đến thử nghiệm khác, tìm đường đạt đến giới hạn của sự chịu đựng. Pinkel cùng các cộng tác viên đã nổi lên với bốn cải tiến quan trọng cho các phác đồ trước đó?¹⁸

Đầu tiên, Pinkel lý luận rằng trong khi sự kết hợp của các loại thuốc là cần thiết để gây ra thuyên giảm, sự kết hợp này là chưa đủ trong bản thân liệu pháp. Có lẽ cần có sự kết hợp thêm nữa - sáu, bảy, hoặc thậm chí tám chất độc hóa học khác nhau được trộn lẫn và kết hợp để có hiệu lực tối đa.

Thứ hai, hệ thống thần kinh có thể tái phát bệnh bởi vì ngay cả những hóa chất mạnh này cũng không thể phá vỡ hàng rào mạch máu não, có lẽ cần truyền hóa trị trực tiếp vào hệ thần kinh bằng cách tiêm nó vào chất dịch não tủy trong tủy sống.

Thứ ba, có lẽ ngay cả như thế cũng chưa đủ. Vì tia X có thể xuyên qua não bất chấp hàng rào mạch máu não, có lẽ cần phải thêm bức xạ liều cao vào hộp sọ để tiêu diệt các tế bào tồn dư trong não.

Và cuối cùng, như Min Chiu Li đã nhìn thấy với ung thư nhau thai, có lẽ một người cần phải tiếp tục hóa trị liệu không chỉ trong nhiều tuần rồi tháng như Frei và Freireich đã làm, mà phải từ tháng này qua tháng khác, kéo dài đến hai hoặc thậm chí ba năm.

Liệu pháp điều trị xuất phát từ các nguyên tắc hướng dẫn này chỉ có thể được mô tả, theo một trong những đồng nghiệp của Pinkel, là “một trận chiến toàn diện.” Để bắt đầu, các loại thuốc chống bạch cầu tiêu chuẩn sẽ được đưa vào liên tục. Sau đó, trong khoảng thời

gian xác định, methotrexate được tiêm vào kênh tủy sống bằng cách chọc dò tủy sống. Não được chiếu xạ liều cao. Sau đó, hóa trị liệu được đưa vào với liều cao hơn và xen kẽ giai đoạn, “ở liều dung nạp tối đa.” Kháng sinh và truyền máu thường là cần thiết, thường liên tục và kéo dài nhiều tuần không dứt. Việc điều trị kéo dài đến hai năm rưỡi; nó liên quan đến phơi nhiễm phóng xạ, kiểm tra máu, hàng chục lần chọc tủy sống và nhiều loại thuốc tiêm tĩnh mạch - một chiến lược rất chính xác và đòi hỏi khắt khe đến nỗi một tạp chí từ chối xuất bản nó, lo ngại rằng không thể kiểm tra liều lượng và theo dõi nó một cách chính xác mà không gây tử vong cho một số bệnh nhân trong các thử nghiệm. Ngay cả ở St. Jude, liệu pháp này cũng được coi là độc hại quá mức khi thử nghiệm, nó được chỉ định cho các bác sĩ tương đối trẻ dưới sự giám sát của Pinkel bởi vì các nhà nghiên cứu cấp cao, biết những rủi ro của nó, không muốn tiến hành thử nghiệm. Pinkel gọi nó là “tổng liệu pháp.”

Là đồng sự, chúng tôi gọi nó là “tổng địa ngục.”



Carla Reed bước vào hình thức địa ngục này vào mùa hè năm 2004. Hóa trị và xạ trị cứ thế xoay vòng, hết cơn thủy triều đen này lại đến cơn khác. Một vài ngày cô về nhà vào buổi tối (những đứa con của cô đã nằm trên giường, chồng cô đang đợi bữa tối) chỉ quay lại vào sáng hôm sau. Cô mất ngủ, rụng tóc, và mất luôn sự thèm ăn của mình và rồi mất luôn thứ gì đó quan trọng hơn và không thể diễn tả - nội lực của cô, động lực của cô, ý chí của cô. Cô đi quanh bệnh viện như một thân ma, loạng quạng từng bước nhỏ từ chiếc ghế nhựa vinyl màu xanh trong phòng truyền dịch đến bình lọc nước ở trung tâm, sau đó quay trở lại chiếc ghế băng trong những bước đi đều đặn.

“Xạ trị là thứ nặng nề nhất,” cô nhớ lại. “Nằm im như chết trên bàn điều trị, đeo mặt nạ, tôi thường tự hỏi liệu mình có còn thức dậy nữa không.” Ngay cả mẹ cô, người đã đến Boston thường xuyên trong tháng đầu tiên Carla điều trị, cũng rút về nhà riêng ở Florida, mắt đỏ hoe và kiệt sức.

Carla đã lúi sâu hơn vào thế giới của riêng mình. Nỗi u sầu của cô cứng lại thành thứ gì đó không thể xuyên thủng, như một cái mai rùa, và cô thu mình vào đó theo bản năng, đóng mọi thứ lại. Cô dần mất bạn bè. Trong một vài lần thăm viếng đầu tiên, tôi nhận thấy ở bên cô là một phụ nữ trẻ vui vẻ, một người bạn đồng hành. Một buổi sáng, tôi nhận thấy người bạn đó đã mất tích.

“Chị không có bạn đồng hành ngày hôm nay ư?” tôi hỏi.

Carla quay đi và nhún vai. “Chúng tôi đã cãi nhau.” Có một cái gì đó tro tro như đá trong giọng nói của cô. “Cô ấy cần được cảm thấy hữu ích, và tôi không thể đáp ứng được nhu cầu đó. Không phải bây giờ.”

Về buổi rồi, tôi nhận thấy bản thân mình cảm thông với người bạn mất tích kia. Là bác sĩ của Carla, tôi cũng cần được cảm thấy hữu ích, dù chỉ là một người bên lề trong cuộc chiến của cô ấy. Nhưng Carla hầu như không có bất kỳ năng lượng tình cảm nào cho sự hồi phục của bản thân - và chắc chắn không dư thừa để dành cho nhu cầu của người khác. Đối với cô, cuộc đấu tranh với ung thư bạch cầu đã trở nên cá nhân hóa, nội tâm hóa sâu sắc, nên những người khác như chúng tôi chỉ là những người quan sát dật dờ bám quanh: *chúng tôi* là những thầy ma đi quanh đầu cô. Các chuyến thăm khám bệnh của cô bắt đầu và kết thúc với những sự ngập ngừng gượng gạo. Đi ngang qua bệnh viện vào buổi sáng để làm một sinh thiết tủy xương khác, với ánh sáng chói lọi trong phòng, tôi cảm thấy một nỗi sợ hãi nào đó đè lên tôi, một sự nặng nề gần với sự cảm thông nhưng không hẳn là thế.

Hết thử nghiệm này tới thử nghiệm khác. Trong bảy tháng điều trị, Carla đã đến phòng khám sáu mươi sáu lần, đã có năm mươi tám xét nghiệm máu, bảy lần chọc tủy sống, và một số sinh thiết tủy xương. Một tác giả, một cựu y tá, đã mô tả quá trình diễn hình của “tổng liệu pháp” về các xét nghiệm liên quan: “Từ thời điểm chẩn đoán, bệnh của Eric đã kéo dài 628 ngày. Anh đã dành một phần tư những ngày này trên giường bệnh hoặc đi khám bác sĩ. Anh đã nhận được hơn tám trăm xét nghiệm máu, nhiều lần chọc tủy sống và tủy xương, 30 lần xạ trị, 120 thử nghiệm sinh hóa, và hơn hai trăm lần truyền máu. Không ít hơn hai mươi bác sĩ - nhà huyết học, bác sĩ chuyên khoa hô hấp, bác sĩ thần kinh, bác sĩ ngoại khoa, chuyên gia và vân vân - đã tham gia điều trị, chưa bao gồm nhà tâm lý học và hàng chục y tá.”



Làm thế nào để Pinkel và cộng sự thuyết phục được những đứa trẻ bốn và sáu tuổi ở Memphis hoàn thành liệu pháp đặc trưng kia vẫn còn là một bí ẩn theo đúng nghĩa của nó. Nhưng Pinkel đã làm được. Tháng 7 năm 1968, nhóm nghiên cứu của St. Jude đã công bố dữ liệu sơ bộ về kết quả của sự lặp lại tốt nhất của tổng liệu pháp. (Nhóm nghiên cứu của Pinkel sẽ tiến hành tám thử nghiệm liên tiếp từ năm 1968 đến năm 1979, mỗi lần bổ sung một sửa đổi khác cho phác đồ). Thử nghiệm đặc biệt này, một biến thể sớm, không mang tính ngẫu nhiên và trên quy mô nhỏ, trải nghiệm đơn lẻ của bệnh viện với một nhóm bệnh nhân duy nhất. Nhưng mặc cho những bất lợi đó, kết quả đạt được là đột phá. Nhóm Memphis đã điều trị cho ba mươi mốt bệnh nhân. Hai mươi bảy người trong số đó đã tuyên giảm hoàn toàn. Thời gian trung bình tái phát (thời gian giữa chẩn đoán và tái phát, một thước đo hiệu quả của điều trị) đã kéo dài đến gần năm năm - gấp hơn hai mươi lần so với thời

gian thuyên giảm lâu nhất của phần lớn những bệnh nhân đầu tiên được Farber điều trị.

Nhưng quan trọng nhất là mười ba bệnh nhân, khoảng một phần ba của đoàn hệ nghiên cứu, chưa bao giờ tái phát. Chúng vẫn còn sống, không cần hóa trị. Bọn trẻ đã trở lại phòng khám sau vài tháng. Thời gian thuyên giảm dài nhất giờ đã sang năm thứ sáu, bằng một nửa tuổi thọ của đứa trẻ đó.

Năm 1979, nhóm của Pinkel xem xét lại toàn bộ đoàn hệ bệnh nhân được điều trị trong vài năm với tổng liệu pháp. Nhìn chung, 278 bệnh nhân trong tám thử nghiệm liên tiếp đã hoàn thành các chu kỳ của họ với thuốc và ngừng hóa trị. Trong số đó, khoảng một phần năm đã tái phát. Phần còn lại, 80% - vẫn không tái phát sau khi hóa trị - được “chữa khỏi,” như lời ai đó có thể nói. “ALL ở trẻ em không thể được xem là một căn bệnh nan y,” Pinkel đã viết trong một bài phê bình. “điều trị xoa dịu không còn là cách tiếp cận chấp nhận được trong điều trị ban đầu.”

Tất nhiên, Pinkel viết cho tương lai, nhưng theo một nghĩa thần bí hơn đó chính là viết cho quá khứ, cho các bác sĩ đã không hề tin vào liệu pháp chữa ung thư bạch cầu và đã từng tranh cãi với Farber rằng nên để cho bọn trẻ của ông lặng lẽ “chết trong hòa bình.”

17. Mặc dù được đào tạo tại Boston dưới quyền Farber, Pinkel đã trải qua nhiều năm tại Viện Ung thư Roswell Park ở Buffalo, New York, trước khi chuyển đến Memphis vào năm 1961.

18. Nhóm Roswell Park do James Holland dẫn đầu và Joseph Burchenal tại Bệnh viện Memorial ở New York đã tiếp tục hợp tác với Pinkel trong việc phát triển các liệu pháp chữa ung thư bạch cầu.

CỔ XE VÀ CON NGỰA

Tôi không phản đối sự lạc quan, nhưng tôi sợ sự lạc quan do ảo tưởng mà ra.

**Marvin Davis, trong *Tạp chí Y học New England*, nói về việc
“chữa khỏi” Ung thư**

Sắt đang nóng và đây là lúc để rèn mà không do dự.

Sidney Farber viết cho Mary Lasker, tháng 9 năm 1965

Một con én xuất hiện có thể chỉ là ngẫu nhiên, nhưng hai con én thì làm nên mùa xuân. Mùa thu năm 1968, khi các thử nghiệm ở Bethesda và Memphis đã công bố những thành công đáng chú ý của họ, toàn cảnh ung thư học đã chứng kiến một sự thay đổi địa chấn. Vào những năm cuối thập niên 1950, như DeVita nhớ lại, “chỉ cần sự can đảm đơn thuần để trở thành một nhà hóa trị liệu... và chắc chắn cả sự can đảm để kết luận rằng ung thư cuối cùng sẽ không thể chống lại thuốc điều trị. Rõ ràng, bằng chứng là cần thiết.”

Chỉ một thập niên sau, gánh nặng chứng minh đã bắt đầu thay đổi đáng kể. Việc chữa trị ung thư bạch cầu nguyên bào lympho với hóa trị liệu liều cao có thể đã bị bác bỏ như là một loại ký sinh y học, nhưng thành công của cùng một chiến thuật trong bệnh Hodgkin khiến nó dường như là một nguyên tắc chung. “Một cuộc cách mạng [đã được] thiết lập,” DeVita viết. Kenneth Endicott, giám đốc NCI, đồng tình: “Bước tiếp theo - việc chữa trị hoàn toàn - gần như chắc chắn sẽ theo sau.”

Ở Boston, Farber chào đón tin tức bằng cách kỷ niệm theo cách ông biết rõ nhất - đặt một bữa tiệc công cộng lớn. Ngày tượng trưng cho bữa tiệc không khó nghĩ ra. Tháng 9 năm 1968, Quý Jimmy đã kỷ niệm sinh nhật thứ hai mươi mốt¹⁹. Farber gắn dịp này với sinh

nhật lần thứ hai mươi hai của Jimmy, một khoảnh khắc trưởng thành cho “cậu bé bị ung thư” của ông. Phòng khiêu vũ Imperial của khách sạn Statler, bên ngoài câu lạc bộ Variety đã từng là nơi đặt hộp quyên góp cho Jimmy vào thập niên 1950, được trang hoàng cho một lễ kỷ niệm khổng lồ. Danh sách khách mời bao gồm các nhà khoa học, nhà nghiên cứu, nhà từ thiện và chính trị gia. Mary Lasker không thể tham dự sự kiện này, nhưng bà đã cử Elmer Bobst từ ACS đến. Zubrod bay tới từ NCI. Kenneth Endicott đến từ Bethesda.

Trong danh sách này, sự thiếu vắng rõ ràng nhất chính là Jimmy Einar Gustafson. Farber biết về nơi ở của Jimmy (cậu ta còn sống và khỏe mạnh, Farber nói với báo chí một cách rõ ràng) nhưng ông chọn cố tình không công khai thông tin. Jimmy, Farber khẳng định, là một biểu tượng, một sự trù tượng. Jimmy bằng xương bằng thịt đã trở lại với một cuộc sống riêng tư, kín đáo ở một nông trại vùng nông thôn Maine, nơi anh sống với vợ và ba đứa con - sự phục hồi bình thường Jimmy là dấu hiệu của sự chiến thắng căn bệnh ung thư. Anh đã ba mươi hai tuổi. Không ai nhìn thấy hoặc ghi hình được anh trong hai thập niên qua.

Vào cuối buổi tối, khi những chiếc tách được dọn đi, Farber bước lên sân khấu trong ánh sáng chói lóa. Phòng khám Jimmy, ông nói, giờ đây hiện diện ở “thời điểm may mắn nhất trong lịch sử khoa học và y học.” Các tổ chức và cá nhân trên toàn quốc - “tổ chức Variety Club, ngành công nghiệp điện ảnh, đội Boston Braves... Red Sox, thể giới thể thao, báo chí, truyền hình, đài phát thanh” - đã tập hợp với nhau chống lại ung thư. Những gì đã được tổ chức trong phòng dạ tiệc tối hôm đó, Farber tuyên bố, không phải là ngày sinh của một cá nhân, mà là sự ra đời của một cộng đồng từng tập hợp lại để chống một căn bệnh.

Cộng đồng đó giờ đây như đang ở ranh giới của một bước đột phá. Theo DeVita, “Miếng ghép còn thiếu của bức tranh điều trị, hóa trị liệu hiệu quả cho các bệnh ung thư toàn thân,” đã được tìm ra. Hóa trị liệu phối hợp liều cao sẽ chữa khỏi mọi dạng ung thư - một

khi tìm ra sự kết hợp đúng. “Các kho vũ khí hóa học,” một tác giả lưu ý, “giờ nằm trong tay của bác sĩ kê đơn, giúp họ có thêm từng chút sức mạnh... như một vị bác sĩ ngoại khoa quả cảm vung dao mổ vào đầu thế kỷ này.”

Triển vọng của một giải pháp có hệ thống đối với việc chữa bệnh đã chinh phục các bác sĩ ung thư. Nó cũng làm say đắm các lực lượng chính trị đã tập hợp để chống lại ung thư. Mạnh mẽ, đói khát và lan rộng, từ *chiến tranh* đã nắm lấy bản chất của chiến dịch chống ung thư này. Cuộc chiến tranh đòi hỏi các chiến sĩ, vũ khí, binh lính, những người bị thương, người sống sót, những người ngoài cuộc, cộng tác viên, nhà chiến lược, lính gác, chiến thắng - và không khó để tìm ra một ẩn dụ tương tự cho mỗi thứ như vậy trong cuộc chiến này.

Chiến tranh cũng đòi hỏi một định nghĩa rõ ràng về kẻ thù. Những kẻ địch vô hình cũng có dạng thức. Vậy nên, ung thư, một căn bệnh dịch chuyển hình dạng với nhiều tính trạng, được xem xét lại như một thực thể đơn nguyên khối. Đó là *một* căn bệnh. Như Isaiah Fidler, bác sĩ ung thư Houston có ảnh hưởng, đã mô tả nó một cách ngắn gọn, ung thư phải có “một nguyên nhân, một cơ chế và một cách chữa trị.”



Nếu các bác sĩ ung thư lâm sàng có liệu pháp hóa trị gây độc tế bào bằng nhiều loại thuốc như là giải pháp tổng quan điều trị ung thư - “một cách chữa trị” - thì các nhà khoa học ung thư đã có lý thuyết riêng để đề xuất nguyên nhân tổng quan gây ung thư: virus. Ông tổ của lý thuyết này là Peyton Rous, một nhà virus học rút rè có mái tóc trắng, đang lặng lẽ làm việc trong một phòng thí nghiệm tại Viện Rockefeller ở New York cho đến khi ông thoát khỏi sự lãng quên tương đối trong thập niên 1960.

Năm 1909 (lưu ý: Halsted vừa kết thúc nghiên cứu phẫu thuật đoạn nhũ, Neely vẫn chưa quảng cáo “phần thưởng” cho việc chữa bệnh ung thư), là một nhà khoa học ba mươi tuổi bắt đầu khởi sự phòng thí nghiệm của mình tại Viện Rockefeller, Peyton Rous đã tạo ra một khối u phát triển trên lưng của một con gà mái của một loài gà đen và trắng được gọi là Plymouth Rock. Một khối u hiếm có trong một con gà có thể khiến những người khác không bị ấn tượng, nhưng Rous không thể cưỡng lại được một khoản trợ cấp 200 đô la để nghiên cứu ung thư ở loài gà. Chẳng mấy chốc, ông đã phân loại khối u này thành sarcoma, một dạng ung thư của các mô liên kết, với những tấm tế bào hình thoi, dạng mắt cáo xâm nhập vào gân và cơ.

Công trình đầu tiên của Rous về sarcoma ở gà liên quan rất ít đến ung thư ở người. Vào thập niên 1920, nguyên nhân duy nhất gây ung thư ở người là các tác nhân sinh ung trong môi trường như radium (như ung thư bạch cầu ở Marie Curie) hoặc hóa chất hữu cơ, chẳng hạn như parafin và các sản phẩm phụ của thuốc nhuộm, được biết là gây ra các khối u rắn. Vào cuối thế kỷ 18, một bác sĩ ngoại khoa người Anh tên là Percivall Pott đã lập luận rằng ung thư da bìu, chỉ xảy ra khi quét dọn ống khói, là do tiếp xúc lâu dài với bồ hóng và khói. (Chúng ta sẽ gặp lại Pott ở các trang sau).

Những quan sát này đã dẫn đến một lý thuyết gọi là giả thuyết đột biến sinh dưỡng tế bào ung thư. Lý thuyết ung thư tế bào sinh dưỡng cho rằng các tác nhân sinh ung từ môi trường như bồ hóng hoặc radium bằng cách nào đó đã làm thay đổi vĩnh viễn cấu trúc tế bào và từ đó gây ung thư. Nhưng bản chất chính xác của sự thay đổi là không rõ. Rõ ràng, bồ hóng, parafin và radium có khả năng làm thay đổi tế bào theo một cách nào đó để tạo ra một tế bào ác tính. Nhưng làm thế nào những hiện tượng đa dạng như vậy lại hội tụ thành cùng một bệnh lý? Có lẽ cần phải có một lời giải thích mang tính hệ thống hơn - một lý thuyết cơ bản về ung thư.

Năm 1910, vô tình, Rous đẩy lý thuyết đột biến sinh dưỡng vào vòng nghi ngờ nghiêm trọng. Thử nghiệm với sarcoma tế bào hình thoi, Rous tiêm khối u trong một con gà vào một con gà khác và phát hiện ra rằng ung thư có thể được truyền từ một con này sang con khác. “Tôi đã truyền một sarcoma tế bào hình thoi của một con gà vào thể hệ thứ tư của nó,” ông viết. “Khối u phát triển nhanh chóng, xâm nhập, di căn, và vẫn là dạng ban đầu.

Điều này gây tò mò, nhưng dù sao vẫn dễ hiểu - ung thư là một căn bệnh có nguồn gốc từ tế bào, và việc chuyển các tế bào từ một sinh vật này sang cơ thể khác có thể được dự đoán là sẽ truyền bệnh ung thư. Nhưng rồi Rous vấp phải một kết quả đặc biệt hơn. Chuyển các khối u từ con gà này sang con khác, ông bắt đầu truyền tế bào qua một bộ lọc, một loạt sàng lọc mịn hơn và mịn hơn, cho đến khi các tế bào đã được loại bỏ khỏi hỗn hợp và tất cả những gì còn lại là dịch lọc lấy từ các tế bào. Rous dự kiến sự truyền khối u sẽ dừng lại, nhưng thay vào đó, các khối u tiếp tục lan truyền như có ma vậy - đôi khi còn lan truyền mạnh hơn khi các tế bào dần biến mất.

Tác nhân chịu trách nhiệm cho việc truyền bệnh ung thư, Rous kết luận, không phải là một tế bào hoặc một tác nhân sinh ung từ môi trường, mà là một hạt nhỏ nào đó ẩn *trong* một tế bào. Hạt nhỏ đến nỗi nó có thể dễ dàng đi qua hầu hết các bộ lọc và tiếp tục sản sinh ung thư ở động vật. Hạt sinh học duy nhất có các tính chất này là một loại virus. Virus này sau đó được gọi là virus sarcoma Rous, hay RSV.

Việc phát hiện ra RSV, loại virus gây ung thư đầu tiên, đã giáng một đòn mạnh vào lý thuyết đột biến sinh dưỡng và dẫn tới cuộc tìm kiếm điên cuồng cho nhiều loại virus ung thư hơn. Tác nhân gây bệnh ung thư dường như đã được tìm thấy. Năm 1935, một đồng nghiệp của Rous tên là Richard Schope đã báo cáo về một loại virus sinh u như papillomavirus gây ra các khối u dạng mụn cóc ở thỏ con.

Mười năm sau, vào giữa thập niên 1940, đã có tin tức về một loại virus gây ung thư bạch cầu ở chuột và sau đó ở mèo - nhưng vẫn không có dấu hiệu nào của một loại virus gây ung thư ở người.

Năm 1958, sau gần ba thập niên nỗ lực, cuộc săn lùng cuối cùng đã mang lại một phần thưởng quan trọng. Một bác sĩ ngoại khoa người Ireland, Denis Burkitt, đã phát hiện ra một dạng ung thư hạch - giờ được gọi là lymphoma Burkitt - xuất hiện ở trẻ em trong vành đai sốt rét của vùng cận Sahara châu Phi. Các mô hình phân phối bệnh cho thấy một nguyên nhân lây nhiễm. Khi hai nhà virus học người Anh phân tích các tế bào ung thư hạch từ châu Phi, họ phát hiện ra một tác nhân lây nhiễm bên trong chúng - không phải ký sinh trùng sốt rét, mà là một loại virus gây ung thư ở người. Loại virus mới này được đặt tên là virus Epstein-Barr hay EBV. (EBV quen thuộc hơn với chúng ta như là loại virus gây tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng).

Tổng số virus gây ung thư ở người bây giờ đứng ở con số một. Nhưng gạt sự khiêm tốn của con số đó sang một bên, lý thuyết virus ung thư giờ đã đầy đủ - một phần vì virus là niềm đam mê mới trong cả ngành y. Các bệnh do virus, từng được coi là không thể chữa trị trong nhiều thế kỷ, hiện đang trở nên có khả năng phòng ngừa được: thuốc chủng ngừa bại liệt, được giới thiệu vào mùa hè năm 1952, đã thành công phi thường và quan điểm cho rằng bệnh ung thư và bệnh truyền nhiễm rất cuộc chỉ là một dạng bệnh lý duy nhất thật quyến rũ đến khó cưỡng.

“Ung thư có thể lây nhiễm,” một mảnh bìa tạp chí *Life* khẳng định vào năm 1962. Rous đã nhận được hàng trăm bức thư từ những người lo lắng hỏi về sự tiếp xúc với vi khuẩn hoặc virus gây ung thư. Sự suy đoán sớm nhích về phía cuồng loạn và sợ hãi. Nếu ung thư lây nhiễm được, một số tự hỏi, tại sao không cách ly bệnh nhân để ngăn chặn sự lây lan của nó? Tại sao không gửi bệnh nhân ung thư đến các khu an toàn hoặc các cơ sở cách li, nơi mà các bệnh nhân mắc lao và bệnh đậu mùa từng bị giữ? Một phụ nữ tin rằng mình đã

tiếp xúc với một bệnh nhân ung thư phổi đang ho đã viết: “Có điều gì tôi có thể làm để tiêu diệt mầm bệnh ung thư không? Các phòng có thể được xông khói không...? Tôi có nên từ bỏ hợp đồng thuê và chuyển đi không?”

Nếu “mầm bệnh ung thư” có nhiễm vào một không gian nào đó, thì đó chính là trí tưởng tượng của công chúng - và, tương tự, trí tưởng tượng của các nhà nghiên cứu. Farber trở thành một tín đồ đặc biệt nhiệt thành. Vào đầu thập niên 1960, NCI đã mở đầu một Chương trình Virus Ung thư Đặc biệt, một cuộc săn lùng có hệ thống đối với các loại virus ung thư ở người được mô tả rõ ràng sau chương trình khám phá hóa trị. Dự án thu hút sự quan tâm nổi bật của công chúng, nhận được sự hỗ trợ rất lớn. Hàng trăm con khỉ tại phòng thí nghiệm do NCI tài trợ đã được cấy vào các khối u ở người với hi vọng biến những con khỉ này thành lò ấp trứng để phát triển vaccine. Thật không may, những con khỉ không sản xuất được dù chỉ một loại virus ung thư đơn lẻ, nhưng không có gì làm mờ đi sự lạc quan. Trong thập niên tiếp theo, chương trình virus ung thư đã tiêu tốn hơn 10% số tiền hợp đồng của NCI - gần 500 triệu đô la. (Ngược lại, chương trình dinh dưỡng ung thư của viện, để đánh giá vai trò của chế độ ăn uống trong ung thư - một câu hỏi cũng quan trọng chẳng kém - chỉ nhận được một phần hai mươi số tiền đó).

Peyton Rous đã quay lại dòng chảy khoa học chính thống và được biến thành vị thánh khoa học vĩnh cửu. Năm 1966, sau mười lăm năm được trọng vọng, ông đã được trao giải Nobel về sinh lý và y học. Vào tối ngày 10 tháng 12 tại lễ mừng ở Stockholm, ông đã lên bục giảng như một Đấng cứu thế phục sinh. Rous thừa nhận trong bài nói chuyện rằng lý thuyết virus ung thư vẫn được nghiên cứu thêm và minh bạch hơn. “Tương đối ít virus có sự kết nối nào đó với sự hình thành của khối u,” Rous nói. Nhưng quyết liệt và không sẵn sàng đầu hàng, Rous thẳng thừng bác bỏ ý tưởng rằng ung thư có thể được gây ra bởi thứ gì đó vốn gắn liền với các tế bào, chẳng hạn như một đột biến di truyền. “Một lời giải thích yêu thích là cho

rằng các gene sinh ung gây ra những thay đổi trong bộ gene của các tế bào trong cơ thể, gây đột biến sinh dưỡng như chúng được gọi là thể. Nhưng nhiều sự kiện, khi được tập hợp lại, đã loại trừ dứt khoát giả định này.”

Ông tiếp tục: “Đâu là [thành quả] của giả thuyết đột biến sinh dưỡng này?... Nghiêm trọng nhất trong tất cả các kết quả của giả thuyết đột biến sinh dưỡng là sự tác động đến các nhà nghiên cứu. Nó hoạt động như một liều thuốc an thần cho những người tin điều đó.”

Rous có loại thuốc an thần của riêng mình để cung cấp: một giả thuyết thống nhất rằng virus gây ung thư. Và nhiều người trong số khán giả, không chấp nhận những sự cảnh báo và những điều rối rắm, đã tuyệt vọng nuốt chửng loại thuốc của ông. Lý thuyết đột biến sinh dưỡng ung thư đã chết. Các nhà khoa học đã nghiên cứu ung thư sinh học cần suy nghĩ về các cách giải thích khác cho việc tại sao radium hoặc bồ hóng có thể gây ung thư. (Có lẽ, các nhà lý thuyết virus lý luận, những chấn thương đã kích hoạt virus nội sinh).



Từ đó, hai lý thuyết hời hợt đã được ghép vào nhau một cách táo bạo - và hấp tấp - thành một thể toàn diện. Một người đưa ra nguyên nhân: *virus gây ung thư* (mặc dù phần lớn trong số đó vẫn chưa được khám phá). Người khác đưa ra cách chữa trị: *sự kết hợp đặc biệt của các chất độc tế bào sẽ chữa khỏi bệnh ung thư* (mặc dù sự kết hợp cụ thể cho phần lớn các bệnh ung thư vẫn chưa được khám phá).

Thuyết virus gây ung thư rõ ràng cần một lời giải thích sâu hơn: làm thế nào virus - vi sinh vật cơ bản trôi nổi từ tế bào này sang tế bào khác - có thể gây ra sự thay đổi sâu sắc trong sinh lý tế bào để tạo ra một tế bào ác tính? Sự thành công của hóa trị liệu gây độc tế

bào đặt ra những câu hỏi cơ bản: tại sao có một loạt các chất độc khá phổ biến chữa khỏi một số dạng ung thư, trong khi các dạng khác hoàn toàn không bị tổn thương?

Rõ ràng, một lời giải thích cơ bản hơn ẩn nấp bên dưới tất cả những điều này, một lời giải thích có thể *kết nối* nguyên nhân và cách chữa bệnh. Vì vậy, một số nhà nghiên cứu thúc giục sự kiên nhẫn, siêng năng và thời gian. Kenneth Endicott, giám đốc NCI, thừa nhận vào năm 1963, “Chương trình do NCI chỉ đạo bị chế giễu là ngược đời khi đặt cỗ xe lên trước con ngựa, tìm kiếm cách chữa trị trước khi biết được nguyên nhân. Chúng tôi có một tá hóa chất tốt hơn một chút so với những thứ được biết trước khi chương trình bắt đầu nhưng không có thứ gì tốt hơn đáng kể. Chúng kéo dài tuổi thọ của bệnh nhân và làm cho anh ta thoải mái hơn, nhưng đó là tất cả.”

Nhưng nhóm Laskerite có ít thời gian cho những mô tả như vậy về sự tiến triển; chiếc xe này sẽ phải kéo con ngựa. “Sắt đang nóng và đây là lúc để rèn mà không do dự,” Farber đã viết cho Lasker. Nền tảng cho một trận chiến toàn diện đã được thiết lập. Tất cả những gì cần thiết là gây áp lực lên Quốc hội để xin kinh phí. “Không sứ mệnh lớn hoặc nỗ lực hướng mục tiêu nào [chống lại ung thư] với nguồn kinh phí như vậy từng được tổ chức,” Mary Lasker đã tuyên bố trong một bức thư ngỏ gửi Quốc hội năm 1969.

Những suy nghĩ của Lasker đã được hưởng ứng bởi Solomon Garb, một nhà nghiên cứu dược học ít được biết đến tại Đại học Missouri bỗng trở nên nổi danh khi xuất bản cuốn sách *Chữa lành ung thư: Mục tiêu quốc gia* năm 1968. “Chủ đề của cuốn sách này,” Garb bắt đầu, “đó là đã đến lúc xem xét kỹ hơn về nghiên cứu ung thư và cho một sự hợp nhất mới của nỗ lực nhằm chữa trị hoặc kiểm soát ung thư... Một trở ngại lớn đối với nỗ lực này là tình trạng thiếu hụt kinh phí kinh niên, trầm trọng - một tình thế không được công nhận rộng rãi. Tuy nhiên, vẫn chưa đủ để chỉ ra điều này hoặc lặp lại nó; cũng cần phải giải trình cách sử dụng các khoản kinh phí bổ sung, các dự án họ sẽ chi trả, tại sao các dự án đó xứng đáng

được hỗ trợ, các nhà khoa học và kỹ thuật viên lành nghề để thực hiện nghiên cứu sẽ lấy ở đâu.”

Cuốn sách của Garb được mô tả như là một “bàn đạp để tiến bộ,” và nhóm Laskerite như được hồi tỉnh. Còn với Farber, những từ trên chính là đơn thuốc tối ưu. Garb đã kê đơn chính xác chiến lược được ủng hộ bởi nhóm Laskerite, ngay lập tức trong mắt họ Garb trở thành một hình mẫu. Cuốn sách của ông trở thành Kinh Thánh của họ.

Các phong trào tôn giáo tín ngưỡng thường được thành lập dựa trên bộ tứ yếu tố: một nhà tiên tri, một lời tiên tri, một cuốn sách, và một sự mặc khải. Mùa hè năm 1969, cuộc thập tự chinh ung thư đã thu được ba trong số bốn yếu tố này. Nhà tiên tri là Mary Lasker, người phụ nữ đã hướng họ ra khỏi vùng hoang dã tối tăm của thập niên 1950 thành sự kiện nổi bật tầm quốc gia chỉ trong hai thập niên sau đó. Lời tiên tri ở đây là cách chữa ung thư bạch cầu ở trẻ em, được mở đầu những thí nghiệm của Farber ở Boston và kết thúc với những thành công đáng kinh ngạc của Pinkel ở Memphis. Cuốn sách ở đây là *Chữa lành ung thư* của Garb. Yếu tố còn thiếu cuối cùng là một sự mặc khải - một dấu hiệu cho thấy tương lai và chiếm được trí tưởng tượng của công chúng. Theo tinh thần của tất cả những điều mặc khải vĩ đại, điều này sẽ xuất hiện theo một cách bất ngờ và huyền bí. Nó sẽ xuất hiện, theo đúng nghĩa đen, từ trên trời.



Vào 4:17 PM giờ EDT ngày 20 tháng 7 năm 1969, một con tàu vũ trụ mười lăm tấn di chuyển âm thầm qua bầu không khí lạnh lẽo mỏng phía trên mặt trăng và đáp xuống một miệng núi lửa đá bazan trên mặt trăng. Một phong cảnh cằn cỗi rộng lớn - một “khung cảnh đìu hiu kỳ vĩ” - trải ra xung quanh tàu vũ trụ. “Đột nhiên tôi thăng thốt,” một trong hai phi hành gia sẽ nhớ lại, “khi thấy một hạt đậu

nhỏ, đẹp và màu xanh, chính là Trái đất. Tôi giơ ngón tay cái lên và nhắm một mắt lại, và ngón tay cái của tôi che mất hành tinh này.”

Trên hành tinh xanh có kích thước hạt đậu lép lấp lánh phía đường chân trời, đây là một khoảnh khắc thức nhận. “Đó là một thành tựu khoa học và trí tuệ tuyệt vời,” tạp chí *Time* đưa tin vào tháng 7 năm 1969, “cho một sinh vật, mới tồn tại được vài triệu năm - một khoảnh khắc trong niên đại tiến hóa - trỗi dậy từ các khu rừng nguyên sinh để ném mình vào các vì sao... Đó là một sự tái khẳng định sáng chói của tiền đề lạc quan rằng con người có thể hiện thực hóa bất cứ điều tưởng tượng nào.”

Các nhà thập tự chinh ung thư không thể đòi hỏi một minh chứng rõ ràng hơn cho dự án của riêng họ. Đây là một nỗ lực “có lập trình” khác - được lên kế hoạch, nhắm mục tiêu, định hướng mục tiêu và tập trung mạnh mẽ - đã mang lại kết quả trong thời gian kỷ lục. Khi Max Faget, kỹ sư ít nói tài ba của chương trình Apollo, được yêu cầu bình luận về thách thức khoa học chính của việc đáp xuống mặt trăng, anh ta chỉ có thể nghĩ ra một từ duy nhất: “Lực đẩy.” điều ẩn tượng ở đây là việc đi bộ trên mặt trăng hóa ra là một sự phô diễn công nghệ - không gì phức tạp hơn việc xây dựng một chiếc máy bay phản lực mạnh mẽ hơn, phóng đại nó hàng chục lần, và phóng thẳng nó lên mặt trăng.

Nhóm Laskerite, sững sờ nhìn vào những chiếc màn hình TV nhấp nháy của họ ở Boston, Washington và New York vào tối ngày đáp xuống mặt trăng, đã vớ lấy tất cả những thông tin này. Giống như Faget, họ tin rằng yếu tố còn thiếu trong cuộc thập tự chinh ung thư chính là một loại lực đẩy, một cú đẩy thẳng đứng đơn giản, từ bên trong sẽ biến đổi quy mô và phạm vi nỗ lực của họ và phóng chúng về phía phương thức chữa bệnh.

Thực tế, họ tin rằng lực đẩy còn thiếu cuối cùng đã được tìm thấy. Thành công chống lại ung thư bạch cầu ở trẻ em - và gần đây hơn, bệnh Hodgkin - hiện diện như là các bằng chứng đặc trưng,

những bước chập chững đầu tiên trên một không gian rộng lớn chưa được khám phá. Ung thư, giống như mặt trăng, cũng là một khung cảnh điều hiu kỳ vĩ - nhưng là một cảnh quan sắp sửa được khám phá. Trong các bức thư, Mary Lasker bắt đầu đề cập đến một Cuộc chiến chống Ung thư được lập trình như cuộc chinh phục “không gian bên trong” (trái ngược với “không gian bên ngoài” vũ trụ), ngay lập tức hợp nhất hai dự án.

Việc bay lên mặt trăng đã đánh dấu một bước ngoặt trong vòng đời của cuộc thập tự chinh ung thư. Trong quá khứ, nhóm Laskerite đã tập trung nhiều nỗ lực vào việc vận động chính trị ở Washington. Khi các quảng cáo hoặc poster hướng về phía công chúng, họ đã được truyền thông điệp. Nhóm Laskerite ưa thích vận động hậu trường, vận động chính trị để từ đó vận động công chúng.

Nhưng đến năm 1969, chính trị đã thay đổi. Lister Hill, Thượng nghị sĩ Alabama và là một trong những người ủng hộ mạnh nhất của Mary Lasker, đã nghỉ hưu sau nhiều thập niên ở Thượng viện. Thượng nghị sĩ Edward Kennedy, đồng minh của Farber đến từ Boston, bị vướng vào vụ bê bối Chappaquiddick (tháng 7 năm 1969, một chiếc xe chở Kennedy và một nhân viên chiến dịch rơi khỏi cây cầu Martha's Vineyard và chìm dưới nước, làm người đi cùng ông trên xe chết đuối, Kennedy bị buộc tội ngộ sát dù cuối cùng được tha bổng) nên sau đó ông đã gần như biến mất. Nhóm Laskerite giờ đã mất đi hai nguồn ủng hộ lớn. “Chúng tôi ở trong tình trạng tồi tệ nhất,” Lasker nhớ lại. “Chúng tôi trở lại giai đoạn những năm đầu thập niên 1950... chúng tôi không có bạn trong Thượng viện. Chúng tôi vận động liên tục - nhưng không nhận được sự đồng tình.”

Với tiếng nói giờ đã tắt ở Washington, với chút thông cảm trong Nhà Trắng và không có người bạn nào trong Thượng viện, nhóm Laskerite đã buộc phải sửa đổi chiến lược cho cuộc thập tự chinh của họ - từ hậu trường chính trị vận động đến vận động cộng đồng công khai. Nhìn lại, sự thay đổi trong quỹ đạo của họ là đúng thời điểm. Sự thành công của Apollo 11 có thể đã ảnh hưởng đáng kể

đến quan điểm của nhóm Laskerite về dự án của họ, nhưng có lẽ quan trọng hơn, nó đã tạo ra sự thay đổi địa chấn tương ứng trong nhận thức của công chúng về khoa học. Ung thư đó có thể bị chinh phục, cũng giống như mặt trăng đã bị chinh phục, là chuyện khó có thể nghi ngờ. Nhóm Laskerite đặt ra một cụm từ để mô tả sự tương ứng này. Họ gọi đó là “chinh phục mặt trăng” ung thư.

19. Quỹ Jimmy được thành lập vào tháng 5 năm 1948. Tháng 9 năm 1968 đánh dấu năm thứ hai mươi hai của nó. Ngày sinh nhật của Jimmy được Farber đặt ra ngẫu nhiên.

CHINH PHỤC MẶT TRĂNG UNG THƯ

Mối quan hệ của chính phủ đối với khoa học trong những năm sau chiến tranh là một trường hợp cụ thể. Không có sự tính toán rõ ràng nhưng với nhiều nghi thức, chúng ta có ít hơn một thập niên để nâng tầm khoa học tới mức gây tác động lớn đến chính sách quốc gia; và bây giờ khi đạt được điều đó, chúng ta không chắc chắn phải làm gì với nó.

William Carey, năm 1963

Ông già Noel Nixon vừa tặng cho chúng ta thứ gì vậy?

New York Times, năm 1971

Ngày 9 tháng 12 năm 1969, vào một buổi sáng chủ nhật lạnh lẽo, một quảng cáo toàn trang xuất hiện trên tờ *Washington Post*²⁰:

Ngài Nixon: Ông có thể chữa trị ung thư.

Nếu những lời cầu nguyện được nghe trên thiên đường, lời cầu nguyện này sẽ được nghe nhiều nhất:

“Lạy Chúa, xin vui lòng cho con không bị ung thư.”

Tuy nhiên, hơn 318.000 người Mỹ đã chết vì bệnh ung thư năm ngoái.

Năm nay, Ngài Tổng thống, ông có quyền lực để bắt đầu kết thúc lời nguyện này.

Khi ông phân chia ngân sách, chúng tôi cầu xin ông nhớ sự đau đớn của 318.000 người Mỹ. Và gia đình của họ.

... Chúng tôi cần một quan điểm tốt hơn, một cách phân bổ tiền của chúng tôi tốt hơn để cứu hàng trăm ngàn mạng sống mỗi năm.

... Bác sĩ Sidney Farber, Cựu Chủ tịch của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ, tin rằng: “Chúng ta sắp tìm ra cách chữa ung thư. Chúng ta chỉ thiếu ý chí, kinh phí và quy hoạch toàn diện, những thứ đã đưa con người lên mặt trăng.”

... Nếu ông từ chối chúng tôi, Ngài Tổng thống, điều này sẽ xảy ra:

Cứ một trên sáu người Mỹ hiện đang sống, 34.000.000 người, sẽ chết vì ung thư trừ phi có phương thức chữa trị mới.

Cứ một trên bốn người Mỹ hiện đang sống, 51.000.000 người, sẽ bị ung thư trong tương lai.

Chúng tôi chỉ đơn giản là không thể chịu nổi điều này.

Một hình ảnh mạnh mẽ đi kèm với con chữ. Ở phía dưới trang, một cụm tế bào ung thư được kết nhóm lỏng lẻo thành một khối. Một số tế bào đang tách khỏi khối tế bào đó, gửi một trận mưa các tế bào di căn qua con chữ. Các chữ cái e và r trong từ *ung thư* (cancer) đã bị các tế bào này ăn qua, như những lỗ thủng trong xương do ung thư vú.

Đó là một hình ảnh không thể nào quên, một cuộc đối đầu. Các tế bào di chuyển trên trang, gần như đổ nhào vào nhau trong sự điên cuồng của chúng. Chúng phân chia dữ dội; di căn trong trí tưởng tượng. Đây là loại ung thư ở dạng nguyên bản nhất - trần trụi, ghê tởm và mở rộng.

Quảng cáo *Times* đã đánh dấu một điểm giao thoa trong lịch sử ung thư. Với nó, ung thư tuyên bố sự trỗi dậy cuối cùng từ trong bóng tối y học thành thứ được công chúng nhìn nhận đầy đủ, biến thành một căn bệnh nhức nhối mang tính quốc gia và quốc tế. Đây là một thế hệ không còn thì thầm về ung thư nữa. Ung thư xuất hiện trên báo chí và ung thư trong sách, ung thư trong nhà hát và phim ảnh: trong 450 bài báo trên tờ *New York Times* năm 1971; trong tiểu

thuyết *Khoa Ung thư* Aleksandr Solzhenitsyn, sự miêu tả đáng sợ về một bệnh viện ung thư ở Liên Xô; trong *Love Story (Chuyện tình)*, một bộ phim năm 1970 về một cô gái hai mươi tư tuổi chết do ung thư bạch cầu; trong *Bang the Drum Slowly (Đánh trống chậm)*, tiểu thuyết phát hành năm 1973 về một cầu thủ bóng chày được chẩn đoán mắc bệnh Hodgkin; trong bộ phim *Brian's Song (Bài hát của Brian)*, câu chuyện về ngôi sao của đội Chicago Bears là Brian Piccolo, người đã chết vì ung thư tinh hoàn. Một loạt các thư từ cá nhân xuất hiện trên báo và tạp chí. Một người đàn ông đã viết cho tờ *Wall Street Journal* mô tả cách gia đình ông đã “rơi vào đau đớn tê liệt” khi con trai ông được chẩn đoán bị ung thư. “Ung thư thay đổi cuộc sống của bạn,” một bệnh nhân đã viết sau khi cắt bỏ ngực. “Nó làm thay đổi thói quen của bạn... Mọi thứ trở nên phóng đại.”

Khi nhìn lại, một điều gì đó đã hình thành từ trước trong sự phóng đại đó, một sự cộng hưởng sâu sắc hơn - như thể ung thư từng đánh thức sự lo lắng trong tâm lý cộng đồng từ trước. Khi một căn bệnh tác động mạnh mẽ vào trí tưởng tượng của một thời đại, thường là vì nó đã chạm vào sự lo lắng ẩn trong trí tưởng tượng đó. Bệnh AIDS ảnh hưởng quá lớn vào thập niên 1980 một phần vì đây là một thể hệ vốn đã bị ám ảnh bởi tình dục và tự do tình dục; SARS gây ra sự hoảng loạn về lây nhiễm và lan rộng toàn cầu vào thời điểm chủ nghĩa toàn cầu và sự lây lan xã hội là vấn đề sôi nổi ở phương Tây. Mọi thời đại đều mang bệnh trong chính ý niệm về nó. Xã hội, giống như một bệnh nhân tâm thần, kết hợp những nỗi đau y học của nó với những cơn khủng hoảng tinh thần của nó; khi một căn bệnh đánh thức tiếng lòng nào đó, thường là bởi vì tiếng lòng này vốn đã âm vang rồi.

Điều đó cũng đúng với ung thư. Là tác gia và nhà triết học, Renata Salecl đã mô tả nó, “Một sự thay đổi triệt để xảy ra với nhận thức về đối tượng của nỗi kinh sợ” vào thập niên 1970, một sự tiến triển từ bên ngoài vào bên trong. Trong thập niên 1950, trong giai đoạn Chiến tranh Lạnh, người Mỹ đã bị ám ảnh bởi nỗi sợ bị hủy

diệt từ bên ngoài: từ bom và chiến tranh, từ các hồ chứa nước độc, quân đội cộng sản và những kẻ xâm lược từ ngoài vũ trụ. Mỗi đe dọa đối với xã hội được coi là từ bên ngoài. Phim kinh dị - nhiệt kế của sự lo lắng trong văn hóa đại chúng - đặc trưng với những cuộc xâm lược ngoài hành tinh, sự xâm chiếm ký sinh não bộ, và đánh cắp thân xác: các bộ phim *It came from outer space* (Nó đến từ ngoài không gian) hoặc *The man from planet X* (Người từ hành tinh X).

Nhưng vào đầu thập niên 1970, vị trí của sự lo lắng - “đối tượng của sự kinh sợ,” như Salecl mô tả nó - đã đột ngột chuyển từ bên ngoài vào bên trong. Sự thối rữa, kinh dị - sự phân rã sinh học đi kèm với sự phân rã tinh thần - giờ đã được di dời vào *trong* cấu trúc xã hội và, bằng cách mở rộng, trong cơ thể con người. Xã hội Mỹ vẫn bị đe dọa, nhưng lần này, mối đe dọa đến từ bên trong. Tên của bộ phim kinh dị phản ánh sự chuyển đổi: *The Exorcist* (Quỷ ám); *They came from within* (Chúng đến từ bên trong).

Ung thư biểu hiện sự kinh dị nội tâm này. Đó là sự trỗi dậy tột bậc của kẻ thù từ bên trong - một tế bào lang thang bò ra khỏi cơ thể của một người và chiếm lấy nó từ bên trong, một kẻ xa lạ từ bên trong. “Big Bomb,” một nhà báo viết, đã được thay thế bằng “Big C”:

“Khi tôi lớn lên vào thập niên 1950, đó là The Bomb. Thứ này, The Bomb, thuộc về một thế hệ của những đứa trẻ sinh, ra trong chiến tranh... Nhưng chúng ta cũng thay đổi sự sợ hãi. Dường như chúng ta đã bỏ qua nỗi sợ bom đạn mà không bớt được những lý do để sợ hãi. Ung thư hiện đang dẫn đầu cuộc diễu hành rùng rợn này. Những đứa trẻ tầm trung mà tôi biết dường như nghĩ rằng cái chết đến, không phải với một tiếng nổ mà là với một khối u... Ung thư là nỗi ám ảnh của những người cảm nhận rằng thảm họa có thể không phải là một phương tiện có chủ đích do chính sách công, mà là một vấn đề vô tình, ngẫu nhiên.”

Những thay đổi ẩn dụ này mạnh hơn, phổ biến hơn, và có ảnh hưởng nhiều hơn so với hình dung của nhóm Laskerite. Quảng cáo *Times* đại diện cho sự sắp xếp lại quyền lực một cách chiến lược. Bằng cách gửi thư cho tổng thống nhân danh “hàng triệu người Mỹ,” nhóm Laskerite đã thực hiện một bước ngoặt chiến lược xuất sắc. Trong quá khứ, họ đã cầu xin quốc gia tài trợ kinh phí cho việc chống ung thư. Giờ đây, khi họ cầu xin quốc gia cho một cuộc tấn công phối hợp chống lại bệnh ung thư, họ thấy mình được trao quyền lực to lớn trong trí tưởng tượng của công chúng. Việc chữa bệnh ung thư đã hợp nhất với giấc mơ Mỹ. “Phản đối khoản chi tiêu lớn chống ung thư,” một người quan sát nói với nhà sử học James Patterson, chính là “chống lại Mẹ, bánh táo và quốc kỳ.” Ở Mỹ, đây là bộ ba quyền lực đến mức cả tổng thống cũng chẳng dám phớt lờ.



Nôn nóng, hùng hổ, nhắm thẳng vào mục tiêu, Tổng thống Richard Milhous Nixon vốn cũng thích các dự án có những tính chất trên. Khái niệm khoa học như sự tìm kiếm bỏ ngỏ về những sự thật mơ hồ làm phiền và quấy rầy ông. Nixon thường thốt lên rằng các nhà khoa học không “biết cái quái gì hết” về quản lý khoa học. Ông cũng không đặc biệt thông cảm với nguồn tài trợ khoa học mở. Được tiêu pha thoải mái nhờ các khoản tài trợ liên bang ngày càng hào phóng, các nhà khoa học (thường được gọi là “dở hơi” hay “lũ khốn” bởi các thành viên trong chính quyền của ông) được cho là đã trở nên kiêu ngạo và thiển cận. Nixon muốn họ được “chỉnh đốn.”

Đối với Nixon, sự “chỉnh đốn” này đồng nghĩa với việc giành quyền kiểm soát khoa học từ bàn tay học thuật và trao nó cho một cán bộ khoa học mới - các nhà quản lý khoa học, những người sẽ mang đến kỷ luật và trách nhiệm về khoa học. Việc thay thế cố vấn khoa học của Nixon, Lee DuBridge, một nhà vật lý nguyên tử học

thuật từ Caltech, bằng Ed David, một người quản lý từng là kỹ sư với thái độ hăng hái nhanh nhẩu từ phòng thí nghiệm nghiên cứu của Bell, có ý nghĩa như là một tín hiệu “chỉnh đốn” dành cho cộng đồng khoa học. David là cố vấn khoa học tổng thống đầu tiên đến từ một phòng thí nghiệm công nghiệp và không có mối liên hệ trực tiếp với trường đại học. Nhiệm vụ của ông là để có được một hoạt động khoa học hiệu quả, thứ sẽ hướng năng lượng của nó đến việc đạt được các mục tiêu quốc gia xác định. Những gì các nhà khoa học cần - những gì công chúng yêu cầu - không phải là một “biên giới bất tận” (nói theo kiểu Vannevar Bush) mà là một sự tuân thủ với các biên giới thực dụng và những cái kết được xác định rõ ràng.

Công việc của Lasker, sau đó, là chuyển đổi thành thứ đã được chuyển đổi. Năm 1969, vận dụng tài năng chiến lược đặc trưng của mình, Mary Lasker đã đề xuất một ủy ban “trung lập” của các chuyên gia, được gọi là Ủy ban Chinh phục Ung thư, được tạo ra để tư vấn cho tổng thống về chiến lược hiệu quả nhất nhằm xây dựng một hệ thống phản ứng với ung thư. Ủy ban này, bà viết, nên “bao gồm các nhà khoa học không gian, các nhà công nghiệp, quản trị viên, các nhà hoạch định, và các chuyên gia nghiên cứu ung thư... được ủy thác để vạch ra khả năng chinh phục ung thư cho Quốc hội Hoa Kỳ với bất kỳ giá nào.”

Tất nhiên, Lasker đảm bảo rằng không có gì trung lập trong ủy ban này (cuối cùng được gọi là Hội đồng Tư vấn). Các thành viên của nó, được lựa chọn với sự thận trọng tinh tế, là tất cả bạn bè của Lasker, các cộng sự và những người thông cảm - những người đã tham gia trong Cuộc chiến chống Ung thư. Sidney Farber được chọn làm đồng chủ tịch, cùng với Thượng nghị sĩ Ralph Yarborough từ Texas (Yarborough, giống như Lister Hill, là một trong những đồng minh lâu đời nhất của nhà Lasker trong Quốc hội). Solomon Garb được bổ nhiệm nhờ vào cuốn sách của ông. Joseph Burchenal được đưa vào từ Bệnh viện Memorial, James Holland từ Bệnh viện Roswell Park, Henry Kaplan từ Stanford. Benno Schmidt, một đối tác

trong một công ty đầu tư nổi tiếng ở New York và là nhà tài trợ chính cho Bệnh viện Memorial, đã gia nhập nhóm. (Một nhà nghiên cứu năng lượng, Schmidt cuối cùng đã được yêu cầu thay thế Farber và Yarborough để đứng đầu ủy Ban, việc Schmidt là một nghị sĩ đảng Cộng hòa và là một người thân cận của Tổng thống Nixon là một điểm cộng đáng chú ý). Chính trị, khoa học, y học và tài chính cùng nhau tạo ra phản ứng quốc gia. Để tạo vẻ trung lập, Yarborough đã viết cho Mary Lasker vào mùa hè năm 1970, “yêu cầu” bà tham gia (mặc dù ông viết ở phía dưới, “Thư của bà phải là lá thư đầu tiên. Chính tài năng, năng lượng và ý chí của bà sẽ giúp đỡ mọi người.”)

Báo cáo cuối cùng của hội đồng, được gọi là *Chương trình Quốc gia về Cuộc chinh phục Ung thư*, được công bố vào mùa đông năm 1970, và kết luận của nó có thể đoán trước được: “Trước đây, khi Chính phủ Liên bang muốn ưu tiên hàng đầu cho một dự án khoa học lớn về tầm quan trọng của việc tham gia vào cuộc chinh phục ung thư, đôi khi, với sự thành công đáng kể, việc chịu trách nhiệm cho dự án phải được giao cho một cơ quan độc lập.” Trong khi bàn luận về ý tưởng này, ban hội thẩm đã đề xuất việc tạo ra một cơ quan độc lập chống ung thư - một NASA cho bệnh ung thư.

Cơ quan này sẽ bắt đầu với ngân sách 400 triệu đô la, sau đó các khoản phân bổ sẽ tăng từ 100 triệu đô la lên 150 triệu đô la mỗi năm, cho đến giữa thập niên 1970, nó sẽ đứng ở mức 1 tỷ đô la. Khi Schmidt được hỏi liệu ông có nghĩ rằng đất nước có thể “đủ sức cho một chương trình như vậy,” ông trả lời dứt khoát: “Không chỉ đủ sức, chúng ta không thể nói không với việc đó.”

Ngày 9 tháng 3 năm 1971, dựa theo các đề xuất của hội đồng, Ted Kennedy và Jacob Javits đề xuất một Dự luật Thượng viện - S 1828, Đạo luật Chinh phục Ung thư - để lập ra Cơ quan Ung thư Quốc gia, một cơ quan độc lập, tự quản để nghiên cứu ung thư. Giám đốc cơ quan này sẽ được tổng thống bổ nhiệm và được Thượng viện xác nhận - một lần nữa nhấn mạnh mức độ tự chủ đặc biệt. (Thông thường, các viện nghiên cứu về bệnh cụ thể, chẳng hạn

như Viện Tim Quốc gia, được giám sát bởi NIH). Một hội đồng cố vấn gồm mười tám thành viên sẽ báo cáo lại cho Quốc hội về tình hình tiến bộ. Hội đồng này bao gồm các nhà khoa học, quản lý, chính trị gia, bác sĩ - và, gây tranh cãi nhất là những “cá nhân được sắp xếp” như Lasker, Foote, và Bobst, những người có nhiệm vụ duy nhất là theo dõi sát sao cuộc chiến này bằng con mắt công chúng đã qua rèn luyện. Mức độ tài trợ, sự giám sát của công chúng, và quyền tự chủ sẽ chưa từng có trong lịch sử của NIH - và có thể là trong lịch sử khoa học Mỹ.

Mary Lasker đang bận rộn vận động hậu trường để thúc đẩy dự luật Kennedy/Javits. Tháng 1 năm 1971, bà đã gửi một lá thư của những người bạn của mình để tìm kiếm sự hỗ trợ cho cơ quan độc lập. Tháng 2, bà tận dụng được một cơ hội tốt khác: bà thuyết phục người bạn thân Ann Landers (tên thật là Eppie Lederer), một tác giả được yêu thích từ Chicago, xuất bản một bài báo về ung thư và dự luật Kennedy vào đúng thời điểm bỏ phiếu máu chốt ở Thượng viện.

Bài báo của Landers xuất hiện vào ngày 20 tháng 4 năm 1971. Nó bắt đầu đầy ấn tượng, “Độc giả thân mến: Nếu bạn đang tìm kiếm một tiếng cười ngày hôm nay, bạn nên bỏ qua Ann Landers. Nếu bạn muốn trở thành một phần của một nỗ lực có thể cứu hàng triệu mạng sống - có thể là của chính bạn - hãy ở lại với tôi... Có bao nhiêu người trong chúng ta đã đặt câu hỏi, ‘Nếu đất nước vĩ đại này có thể đưa con người lên mặt trăng thì tại sao chúng ta không thể tìm ra cách chữa bệnh ung thư?’”

Câu trả lời của Landers cho câu hỏi đó - vang vọng tinh thần Laskerite - là ung thư không chỉ thiếu một phương thuốc y khoa mà thiếu cả một phương thuốc chính trị. “Nếu có đủ công dân bày tỏ cho các thượng nghị sĩ biết rằng chúng ta muốn dự luật S-34 được thông qua, nó sẽ được thông qua... Hãy bỏ phiếu cho S-34,” bà nài nỉ. “Và xin vui lòng ký tên của bạn.”

Ngay cả Landers và Lasker cũng bị sốc bởi “cơn bão” các lá thư gửi tới. “Tôi thấy xe tải đến Thượng viện,” nhà báo Barbara Walters nhớ lại. Các bức thư tuôn ra từ trong túi - hàng triệu bức cả thảy - khiến cho phòng văn thư của Thượng viện chật ních. Một thượng nghị sĩ đã viết rằng ông đã nhận được sáu mươi ngàn bức thư. Một thư ký phát bức với việc phân loại đã dán một dòng chữ lên bàn: TÔI ĐỒ ANN LANDERS. Stuart Symington, Thượng nghị sĩ Missouri, đã viết cho Landers cầu xin bà đăng một bài báo khác khuyên mọi người ngừng viết. “Làm ơn Eppie,” ông cầu xin, “Tôi hiểu thông điệp này rồi.”

Thượng viện cũng hiểu được thông điệp này. Tháng 6 năm 1971, một bản sửa đổi của dự luật Kennedy/Javits được công bố. Vào buổi trưa thứ Tư, ngày 7 tháng 7, sau hàng chục lời chứng thực của các nhà khoa học và bác sĩ, cuối cùng đã đến thời điểm bỏ phiếu. Vào lúc 5:30 chiều hôm đó, số phiếu đã được kiểm: 79 phiếu thuận và 1 phiếu chống.



Chiến thắng mau lẹ và quyết định ở Thượng viện diễn ra chính xác như những gì mà nhóm Laskerite hoạch định. Dự luật cho ung thư giờ trên đường đến Hạ viện, nhưng con đường này hứa hẹn sẽ có nhiều rào cản hơn. Nhóm Laskerite có ít đồng minh và ít ảnh hưởng hơn ở Hạ viện. Quốc hội muốn nhiều lời chứng thực hơn - và không chỉ là thông tin đã được bàn bạc cẩn thận từ nhóm Laskerite. Nó bao gồm ý kiến từ các bác sĩ, nhà khoa học, quản lý và các nhà hoạch định chính sách - và những ý kiến đó phải bất đồng rõ ràng với những ý kiến được trình bày cho Thượng viện. Philip Lee, cựu thư ký trợ lý y tế than phiền, “Ung thư không đơn giản là một hòn đảo bị cô lập đang chờ một chương trình hành động quét sạch nó. Không thể so sánh việc đó với việc chinh phục mặt trăng - với

chương trình Gemini hay Apollo - đòi hỏi chủ yếu là huy động kinh phí, con người và cơ sở vật chất để cùng được nhét vào chiếc hộp kiến thức khoa học mà chúng ta đã sở hữu.” Sứ mệnh Apollo và Dự án Manhattan, hai mô hình đã thúc đẩy cuộc chiến chống ung thư đều là những thành tựu công nghệ đứng trên vai những khám phá khoa học lâu dài và chuyên sâu (hạt nhân nguyên tử, cơ học chất lưu và nhiệt động lực học). Ngược lại, ngay cả một sự hiểu biết cơ bản về tiến trình khiến cho tế bào trở nên ác tính cũng chưa có. Nắm bắt được ẩn dụ yêu thích của nhóm Laskerite, Sol Spiegelman, nhà khoa học ung thư của Đại học Columbia, đã lập luận: “Một nỗ lực toàn diện vào thời điểm này sẽ giống như việc cố đưa người lên mặt trăng mà không biết các định luật hấp dẫn của Newton.” James Watson, người đã khám phá ra cấu trúc của DNA, đã nổi cơn tam bành với dự luật này của Thượng viện. “Nghiên cứu ‘thích hợp’ không nhất thiết là nghiên cứu ‘tốt,’” Watson sau đó đã viết. “Đặc biệt chúng ta phải từ chối quan niệm rằng chúng ta sẽ gặp may... Thay vào đó, chúng ta sẽ chứng kiến cảnh mở rộng ồ ạt của sự tầm thường mang ý tốt.”

Những người khác lập luận rằng khái niệm về một cuộc chiến nhắm vào một bệnh cụ thể không thể tách rời khỏi sự hiệp lực với những lĩnh vực nghiên cứu khác. Một nhà quản lý NIH phản nản, “Tóm lại, [đạo luật này] nói rằng tất cả các viện NIH đều bình đẳng, nhưng một viện [NCI] bình đẳng hơn những viện khác.” Những người khác cũng cho rằng ẩn dụ về chiến tranh chắc chắn sẽ trở thành một sự phân tâm. Nó sẽ thổi bùng lên ảo tưởng và hi vọng, và sự thất vọng sẽ là thảm họa. Irvine Page, biên tập viên của một tạp chí khoa học nổi tiếng viết, “Tôi nghi ngờ có vấn đề đang chờ đợi nghiên cứu ung thư. Mọi người đã trở nên thiếu kiên nhẫn với những gì họ coi là thiếu tiến bộ. Nhìn thấy những gì có thể đạt được bằng phân tích hệ thống, nghiên cứu trực tiếp, và những thành tựu phối hợp tuyệt vời như đi bộ trên mặt trăng, họ nghĩ việc chinh phục

ung thư cũng chẳng khó khăn gì.” Bong bóng này chắc chắn sẽ bùng nổ nếu dự án ung thư bị đình trệ hoặc thất bại.



Nixon, trong khi đó, đã chạm tới giới hạn kiên nhẫn. Cuộc bầu cử đang đến gần vào năm 1972. Đầu năm đó, các nhà bình luận như Bob Wiedrich từ Chicago Tribune đã phân tích: “Nếu Richard Milhous Nixon... có thể đạt được hai mục tiêu khổng lồ này - chấm dứt chiến tranh ở Việt Nam và đánh bại sự tàn phá của ung thư - thì ông ấy sẽ tự khắc tên mình vào lịch sử quốc gia này bằng công trạng tương đương với Lincoln, vì ông ấy sẽ làm nhiều hơn là đưa người lên mặt trăng.”

Việc kết thúc chiến tranh ở Việt Nam còn chưa đi đến đâu, nhưng một chiến dịch chống lại ung thư thì dường như dễ dàng hơn nhiều, và Nixon sẵn sàng tác động để một dự luật về ung thư - *bất kỳ* dự luật về ung thư nào - được Quốc hội thông qua. Khi Schmidt đến thăm ông tại phòng Bầu dục vào mùa thu năm 1971 (một phần, để đề xuất một thỏa hiệp), Nixon trấn an Schmidt rằng ông sẽ lo liệu - hoặc dùng vũ lực - để có một giải pháp: “Đừng lo lắng về nó. Tôi sẽ lo chuyện đó.”

Tháng 11 năm 1971, Paul Rogers, một nghị sĩ đảng Dân chủ trong Hạ viện từ Florida, đã thảo ra một dự luật ung thư mang tính thỏa hiệp. Để phù hợp với tầm nhìn của nhóm Laskerite, dự luật của Rogers đề xuất một sự gia tăng lớn trong ngân sách cho nghiên cứu ung thư. Nhưng trái ngược với dự luật Kennedy/Javits, nó đề nghị hạn chế mạnh mẽ quyền tự chủ của NCI. Sẽ không có “NASA cho ung thư.” Nhưng với khoản kinh phí tăng vượt bậc, chỉ thị tập trung từ liên bang, và sự gia tăng đáng kinh ngạc về hi vọng và năng lượng, ản ý về một “cuộc chiến” chống ung thư vẫn được giữ

nguyên. Nhóm Laskerite, những người phê bình họ, và Nixon đều sẽ về nhà trong hạnh phúc.

Tháng 12 năm 1971, Nhà Trắng cuối cùng đã đưa ra một phiên bản sửa đổi cho dự luật của Rogers để bỏ phiếu. Phán quyết hầu như đã rõ ràng: 350 phiếu thuận và 5 phiếu chống. Một tuần sau đó, một cuộc họp Hạ viện - Thượng viện đã giải quyết những khác biệt nhỏ trong các dự luật của họ, và bản sửa sau cùng đã được gửi đến tổng thống để ký.

Ngày 23 tháng 12 năm 1971, trong một buổi chiều lạnh lẽo, lộng gió ở Washington, Nixon đã ký Đạo luật Ung thư Quốc gia tại một buổi lễ nhỏ ở Nhà Trắng. Cánh cửa dẫn đến phòng tiệc đã được mở ra, và vị tổng thống ngồi ở một chiếc bàn gỗ nhỏ. Các nhiếp ảnh gia giữ chỗ cho các vị trí trên sàn xung quanh bàn. Nixon cúi xuống và vung bút ký đạo luật rất nhanh. Ông đưa cây bút làm quà cho Benno Schmidt, chủ tịch Hội đồng Tư vấn. Mary Lasker cố tỏ vẻ rạng rỡ trên ghế. Farber lựa chọn không tham dự.

Đối với nhóm Laskerite, ngày này đã đánh dấu cho một sự minh chứng buồn vui lẫn lộn. Khoản kinh phí được ủy thác cho việc nghiên cứu và kiểm soát ung thư - 400 triệu đô la cho năm 1972; 500 triệu đô la cho năm 1973; và 600 triệu đô la cho năm 1974 (tổng số 1,5 tỉ đô la trong vòng ba năm tới) - là một thành tựu vĩ đại. Nếu tiền là “năng lượng đông lạnh,” như Mary Lasker thường mô tả nó, thì thứ này là một nôi năng lượng được đem đến để đun sôi thoải mái.

Nhưng việc thông qua dự luật cũng là một bài kiểm tra thực tế. Ý kiến nổi trội của các nhà khoa học (ngoài những người trong Hội đồng Tư vấn) rằng đây là một cuộc tấn công sớm vào ung thư. Mary Lasker không bằng lòng với kết quả cuối cùng. Dự luật mới, bà nói với một phóng viên, “không có gì hữu ích để sánh với dự luật của Thượng viện.”

Bế bàng vì thất bại, ngay sau khi Hạ viện bỏ phiếu, Lasker và Sidney Farber rút lui khỏi thế giới chính trị của bệnh ung thư. Farber trở lại Boston và kín đáo chăm sóc vết thương. Lasker đã nghỉ hưu tại căn hộ giống như bảo tàng của bà ở Beekman Place, New York - một chiếc hộp màu trắng chứa đầy đồ nội thất màu trắng - và chuyển nỗ lực từ ung thư sang các dự án làm đẹp đô thị. Bà sẽ tiếp tục tích cực vận động tại Washington cho luật pháp liên quan đến sức khỏe và trao giải thưởng Lasker, giải thưởng thường niên dành cho các nhà nghiên cứu về những đột phá trong y học và khoa học sinh học. Nhưng sức mạnh mà bà đã triệu tập trong chiến dịch hai thập niên cho Cuộc chiến chống Ung thư, thứ năng lượng gần như nóng chảy có khả năng chảy vào bất kỳ cơ quan liên bang nào và tiêu diệt sự phản kháng trên đường đi, đã từ từ tiêu tan. Tháng 4 năm 1974, một phóng viên trẻ tìm đến Lasker để hỏi bà về một trong nhiều đề xuất trồng hoa tulip cho New York. Vào cuối cuộc phỏng vấn, phóng viên đã hỏi Lasker rằng bà nghĩ sao về quyền lực của chính mình: liệu bà có phải là một trong những phụ nữ quyền lực nhất đất nước không? Lasker ngắt lời nhà báo: “Quyền lực? Tôi không biết. Không. Nếu tôi thật sự quyền lực, tôi đã làm được nhiều việc hơn.”

Các nhà khoa học cũng rút lui khỏi cuộc chiến - một phần, bởi vì họ chẳng có mấy đóng góp cho nó. Sự hùng biện của cuộc chiến này ngụ ý rằng các công cụ, vũ khí, quân đội, mục tiêu và chiến lược của nó đã được lắp ráp. Khoa học, khám phá ra cái chưa biết, đã bị đẩy đến vùng ngoại vi của trận chiến này. Các thử nghiệm lâm sàng lớn, được tài trợ mạnh mẽ với sự kết hợp các loại thuốc diệt tế bào sẽ được ưu tiên. Nhiệm vụ tìm kiếm nguyên nhân và các giải pháp phổ quát - virus ung thư nằm trong số đó - sẽ được tài trợ nhiều. “Trong một thời gian tương đối ngắn, chúng tôi sẽ tìm cách giải quyết vấn đề ung thư, Farber đã thông báo cho Quốc hội vào năm 1970. Đạo quân của ông giờ đây đang “trên đường hành quân,” ngay cả khi ông và Mary Lasker đã tự tách họ khỏi tuyến đầu.

Đạo luật về ung thư là một thứ dị thường, được thiết kế để làm hài lòng mọi thân chủ, nhưng không thể đáp ứng được bất kỳ ai trong số họ. NIH, nhóm Laskerite, các nhà khoa học, các nhà vận động hành lang, các nhà quản lý, và các chính trị gia - mỗi bên có lý do riêng của mình - cảm thấy rằng đạo luật được soạn ra hoặc là quá thiếu chuẩn mực hoặc là quá chuẩn mực. Đánh giá đáng ngại nhất về nó đến từ bài báo của tờ *Chicago Tribune*: “Một chương trình hành động chỉ có thể tạo ra một kết quả: một vụ tai nạn.”



Ngày 30 tháng 3 năm 1973, lúc cuối buổi chiều, một cuộc gọi mã cấp cứu, một tín hiệu biểu thị tình trạng khẩn cấp y tế cao nhất, vang khắp các tầng của Tòa nhà Quỹ Jimmy. Tín hiệu nghe có vẻ khẩn cấp qua cánh cửa mở của phòng khám trẻ em, qua các hành lang với các bức vẽ hoạt hình trên tường và giường bệnh được lót bằng những tấm vải trắng và trẻ em được truyền tĩnh mạch, tới tận Bệnh viện Phụ nữ Brigham là nơi Farber đã được đào tạo với tư cách là một thực tập viên - theo một nghĩa nào đó đã vẽ lại cuộc đời ông.

Một nhóm các bác sĩ và y tá chạy vội về phía cầu thang. Cuộc hành trình mất nhiều thời gian hơn bình thường một chút bởi vì điểm đến của họ nằm ở phía cuối bệnh viện, trên tầng tám. Trong căn phòng có cửa sổ cao, thoáng mát, họ thấy Farber với khuôn mặt úp trên bàn. Ông đã chết vì tim ngừng đập. Những giờ cuối cùng của ông được dành để thảo luận về tương lai của Quỹ Jimmy và phương hướng của Cuộc chiến chống Ung thư. Các bài báo của ông được sắp xếp gọn gàng trên các kệ xung quanh, từ cuốn sách đầu tiên của ông về bài hậu kiểm tới bài báo mới nhất về những tiến bộ trong liệu pháp ung thư bạch cầu, trên tờ báo vừa được đưa đến trong tuần.

Lời chia buồn đổ về từ mọi nơi trên thế giới. Mary Lasker có lời chia buồn ngắn gọn và chân thành nhất, vì không chỉ mất đi một người bạn, bà còn mất đi một phần của chính mình. “Chắc chắn,” bà viết, “thế giới sẽ không bao giờ như trước nữa.”



Từ văn phòng của các đồng nghiệp tại Viện Ung thư Dana-Farber, chỉ cách vài trăm mét dọc con đường từ nơi Farber đã đột quỵ, tôi gọi cho Carla Reed. Đó là tháng 8 năm 2005, một buổi sáng ấm áp, đầy sức sống ở Boston. Giọng nói của một đứa trẻ vang lên trên điện thoại, sau đó tôi giữ máy chờ. Trong nền âm thanh tôi có thể nghe thấy tiếng ồn nhỏ của một hộ gia đình trong độ rung nghiêng nghiêng: đồ sành sứ, chuông cửa, báo động, tin tức buổi sáng phát thanh. Carla nhắc điện thoại, giọng cô đột nhiên thắt chặt khi nhận ra tôi.

“Tôi có tin tức,” tôi nói nhanh, “tin tốt.”

Kết quả tủy xương của cô vừa được trả. Một vài vùng của các tế bào máu bình thường đang phát triển trở lại xen kẽ giữa các mảnh xương và các tế bào mỡ - dấu hiệu của một tủy tái sinh giành lại không gian của nó. Nhưng không có dấu vết của ung thư bạch cầu ở bất cứ đâu. Dưới kính hiển vi, những gì đã từng bị mất do ung thư đang dần trở lại bình thường. Đây là lần đầu tiên trong nhiều sự kiện quan trọng mà chúng tôi sẽ cùng nhau vượt qua, một khoảnh khắc đáng mừng.

“Chúc mừng, Carla,” tôi nói. “Cô đang ở trong một giai đoạn lui bệnh hoàn toàn.”

20. Nó sẽ xuất hiện trên *New York Times* vào ngày 17 tháng 12.

PHẦN BA

ÔNG SẼ TỪ CHỐI TÔI NẾU TÔI KHÔNG THỂ KHÁ HƠN?

*Bao ước vọng không thành, thường ở đây
Đầy hứa hẹn nhất; và luôn chạm tới
Nơi hi vọng lạnh lẽo nhất, và tuyệt vọng ngự trị*

William Shakespeare, Mọi điều tốt sẽ kết thúc tốt

*Tôi đã thấy khoảnh khắc vĩ đại của tôi lóe lên
Và tôi đã thấy người hầu vĩnh cửu giữ áo khoác của tôi, rồi cười thầm, Và tóm lại, tôi đã
sợ.*

T. S. Eliot

*Dĩ nhiên, bà hoàn toàn chính xác, khi bà nói rằng chúng tôi không thể tiếp tục đòi hỏi
thêm tiền từ Tổng thống trừ phi chúng tôi chứng minh sự tiến bộ.*

**Frank Rauscher - Giám đốc Chương trình Ung thư Quốc gia, viết
cho Mary Lasker, năm 1974**

CHÚNG TA TIN VÀO CHÚA. MỌI THỨ KHÁC THÌ PHẢI CÓ CƠ SỞ

Trong khoa học, hệ tư tưởng có xu hướng lệch lạc; hệ tư tưởng tuyệt đối, [lệch lạc] tuyệt đối.

Robert Nisbet

Tính chất chính thống trong phẫu thuật cũng giống như trong các bộ phận khác của tâm trí - nó... gần như bắt đầu thách thức một sự so sánh với tôn giáo.

Goeffrey Keynes

Ý anh là tôi phải đoạn nhũ vô ích?

Rose Kusner

Farber may mắn được sống đúng thời điểm, nhưng có lẽ ông còn may mắn hơn khi qua đời đúng thời điểm. Vào năm ông qua đời, năm 1973, đánh dấu sự khởi đầu của một giai đoạn rạn nứt và gây tranh cãi sâu sắc trong lịch sử ung thư. Các lý thuyết bị tan vỡ; khám phá thuốc đã được phát hiện; các thử nghiệm bị đình trệ; và các hội thảo khoa học đã biến thành những cuộc cãi vã hoàn toàn. Các chuyên gia xạ trị, hóa trị và bác sĩ ngoại khoa đã tranh đấu dữ dội cho quyền lực và thông tin. Cuộc chiến chống Ung thư dường như, đôi khi, biến thành một cuộc chiến trong ung thư học.

Sự gỡ rối đã bắt đầu ở chính trung tâm của ung thư học. Phẫu thuật tận gốc, di sản áp ủ của Halsted, đã trải qua một sự bùng nổ đáng kinh ngạc trong thập niên 1950 và 1960. Tại các hội nghị phẫu thuật trên toàn thế giới, thế hệ sau của Halsted - các bác sĩ ngoại khoa mạnh mẽ và bộc trực như Cushman Haagensen và Jerome Urban - đã đứng lên để thông báo rằng họ đã vượt qua chính người thầy của phương pháp phẫu thuật tận gốc. “Trong cuộc phẫu thuật

của tôi về ung thư biểu mô vú,” Haagensen viết năm 1956, “Tôi đã tuân theo nguyên tắc cơ bản rằng căn bệnh này, ngay cả trong giai đoạn đầu, là một kẻ thù ghê gớm đến mức tôi bắt buộc phải thực hiện phẫu thuật tận gốc hơn nữa.”

Do đó, phẫu thuật ung thư vú tận gốc đã đi đến mức “siêu tận gốc” rồi thành “siêu tận gốc hơn nữa,” một thủ thuật gây biến dạng, cực kỳ tiêu cực, trong đó các bác sĩ ngoại khoa cắt bỏ vú, cơ ngực, các nhóm hạch, thành ngực và đôi khi xương sườn, các bộ phận của xương ức, xương đòn và các hạch bạch huyết bên trong ngực.

Halsted, trong khi đó, đã trở thành vị thánh bảo trợ của phẫu thuật ung thư, một vị thần chủ trì toàn bộ “lý thuyết” toàn diện về ung thư. Ông đã gọi nó, theo kiểu Shakespeare, là “thuyết ly tâm” - ý tưởng rằng ung thư, giống như một vòng xoáy ác độc, có xu hướng lan rộng trong các vòng cung không ngừng phát triển từ một trung tâm duy nhất trong cơ thể. Ông tuyên bố ung thư vú có thể lan từ ngực vào các hạch bạch huyết dưới cánh tay (thơ ca một lần nữa, ông gọi những nút này là “lính canh”), sau đó được quay vòng qua máu vào gan, phổi và xương. Công việc của một bác sĩ ngoại khoa là bắt giữ sự lây lan ly tâm đó bằng cách cắt từng mảnh của nó ra khỏi cơ thể, như thể bắt và phá vỡ bánh xe đang xoay. Điều này có nghĩa là điều trị ung thư vú sớm tích cực và dứt khoát. Càng phẫu thuật nhiều, anh càng chữa trị tốt hơn.

Ngay cả đối với bệnh nhân, sự chăm chỉ hưng phấn đó đã trở thành một hình thức trị liệu. Phụ nữ viết thư cho bác sĩ ngoại khoa của họ trong sự ngưỡng mộ và kinh ngạc, cầu xin bác sĩ cứu phẫu thuật tận gốc cho họ, như thể phẫu thuật là một nghi lễ hiến tế mà đồng thời sẽ loại bỏ ung thư và mang cho họ sức khỏe. Haagensen từ bác sĩ ngoại khoa đã biến thành pháp sư: “Ở chừng mực nào đó,” ông viết về bệnh nhân của mình, “không nghi ngờ gì, họ chuyển gánh nặng [bệnh của họ] sang tôi.” Một bác sĩ khác đã viết - lạnh lùng - rằng đôi khi ông “phẫu thuật ung thư vú chỉ vì nó có hiệu quả về mặt tinh thần.” Ông cũng cho rằng, “Tôi không hết hi vọng vào

việc ung thư biểu mô sẽ được chữa khỏi trong tương lai, nhưng thành tựu thiêng liêng này, tôi tin rằng, không bao giờ được rèn bởi con dao của bác sĩ ngoại khoa.”



Halsted có thể đã biến cả một thế hệ bác sĩ ở Mỹ tin vào “thành tựu thiêng liêng” với con dao phẫu thuật của ông. Nhưng càng xa Baltimore thì dường như sức mạnh của lý thuyết ly tâm này càng ít tác dụng; tại Bệnh viện St. Bartholomew ở London, một bác sĩ trẻ tên là Geoffrey Keynes đã không bị thuyết phục.

Tháng 8 năm 1924, Keynes kiểm tra một bệnh nhân bị ung thư vú, một phụ nữ mỏng manh, ốm yếu bốn mươi bảy tuổi với một khối u ác tính loét ở ngực. Ở Baltimore hoặc ở New York, một bệnh nhân như vậy sẽ ngay lập tức bị phẫu thuật tận gốc. Nhưng Keynes lo ngại về sự yếu đuối về thể chất của bệnh nhân. Thay vì tiếp cận một cách bừa bãi đối với thủ thuật tận gốc (có khả năng sẽ giết chết bệnh nhân trên bàn mổ), ông đã chọn một chiến lược thận trọng hơn nhiều. Lưu ý rằng các bác sĩ xạ trị, như Emil Grubbe, đã chứng minh hiệu quả của tia X trong điều trị ung thư vú, Keynes đã chôn năm mươi milligram radium trong vú để chiếu xạ khối u và theo dõi bệnh nhân để quan sát hiệu ứng, hi vọng có thể giảm triệu chứng của bệnh nhân. Đáng ngạc nhiên, ông đã tìm thấy một sự cải thiện đáng kể. “Vết loét nhanh chóng được chữa lành,” ông viết, “và toàn bộ khối u [trở nên] nhỏ hơn, mềm hơn và ít bất động hơn.” Khối u của bệnh nhân bé đi rất nhanh, Keynes nghĩ rằng có thể thực hiện một ca tiểu phẫu không tận gốc để hoàn toàn loại bỏ nó.

Được khuyến khích bởi thành công này, giữa năm 1924 và năm 1928, Keynes đã thử các biến thể khác trên cùng một chiến lược. Biến thể thành công nhất, ông phát hiện ra, liên quan tới một sự kết hợp cẩn thận của phẫu thuật và xạ trị, đều ở liều tương đối nhỏ.

Ông đã loại bỏ khối u ác tính tại chỗ bằng một ca phẫu thuật tối thiểu (mà không cần phải phẫu thuật tận gốc hoặc siêu tận gốc). Ông theo dõi phẫu thuật kèm với xạ trị vú. Không cắt bỏ hạch, không làm tổn thương xương đòn, không kéo dài phẫu thuật tận gốc đến sáu hay tám tiếng. Chẳng có gì là tận gốc, nhưng hết trường hợp này đến trường hợp khác, Keynes và các đồng nghiệp phát hiện ra rằng tỉ lệ tái phát ung thư là nhỏ nhất so với những bệnh nhân ở New York hoặc Baltimore - đạt được mà không cần đưa bệnh nhân qua cái máy nghiền khủng khiếp của phẫu thuật tận gốc.

Năm 1927, trong một báo cáo khá kỹ thuật cho khoa của mình, Keynes đã xem xét lại kinh nghiệm kết hợp phẫu thuật tại chỗ với xạ trị. Đối với một số trường hợp ung thư vú, ông đã viết, với cách nói giảm đặc trưng, việc “mở rộng hoạt động [ra ngoài] có thể không cần thiết.” Mệnh đề của Keynes được xây dựng một cách cẩn thận, mang tính chiến lược, được thiết kế với đặc tính của phẫu thuật. Hàm ý của nó là rất lớn. Nếu phẫu thuật cục bộ dẫn đến kết quả tương tự như phẫu thuật tận gốc, thì lý thuyết ly tâm phải được xem xét lại. Keynes đã kín đáo khơi mào cuộc chiến với phẫu thuật tận gốc, dù ông chỉ làm thế với một con dao mổ cỡ nhỏ.

Nhưng những ủng hộ của Halsted ở Mỹ đã cười vào những nỗ lực của Keynes. Họ trả thù, bằng cách đặt biệt danh cho việc phẫu thuật của Keynes: cắt u vú. Biệt danh này giống như một trò đùa thiếu năng, chỉ một trò phẫu thuật cho vui trong đó một bác sĩ da trắng kéo ra một phần cơ thể và gọi nó là “cục u.” Lý thuyết và việc phẫu thuật của Keynes gần như bị giới bác sĩ ngoại khoa ở Mỹ phớt lờ. Ông đã nhanh chóng lấy lại danh tiếng ở châu Âu như là người tiên phong trong việc truyền máu trong Thế chiến I, nhưng thách thức của ông với phẫu thuật tận gốc đã lặn lẽ chôn vùi.

Keynes sẽ vẫn bị lãng quên bởi những người Mỹ, nếu không có một loạt các sự kiện định mệnh. Năm 1953, một đồng nghiệp của Keynes, đang làm tại Bệnh viện St. Bart thuộc Cleveland Clinic ở Ohio, đã có một bài giảng về lịch sử ung thư vú, tập trung vào

những quan sát của Keynes về phẫu thuật tối thiểu cho vú. Trong số khán giả tối hôm đó có một bác sĩ ngoại khoa trẻ tên là George Barney Crile. Crile và Keynes chưa bao giờ gặp nhau, nhưng họ chia sẻ cùng các kiến thức hàn lâm cũ. Cha của Crile, George Crile Sr., đã đi tiên phong trong việc áp dụng truyền máu ở Mỹ và viết một cuốn sách giáo khoa được đọc rộng rãi về chủ đề này. Trong Thế chiến I, Keynes đã học cách truyền máu trong các bình hình nón, đã khử trùng - một dụng cụ do bác sĩ Crile nghĩ ra một phần.

Các cuộc cách mạng chính trị, nhà văn Amitav Ghosh viết, thường xảy ra trong các sân của cung điện, trong không gian trên đỉnh của quyền lực, không nằm bên ngoài hay bên trong; Các cuộc cách mạng khoa học, ngược lại, thường xảy ra ở tầng hầm, ở những nơi bị chôn vùi tách biệt khỏi các hành lang chính của tư tưởng. Nhưng một cuộc cách mạng phẫu thuật phải bắt đầu từ *bên trong* khu vực phẫu thuật - vì phẫu thuật là một nghề về bản chất không dành cho người ngoài cuộc. Thậm chí để vào phòng mổ, người ta phải được ngâm trong xà phòng và nước, và trong cả truyền thống phẫu thuật. Để thay đổi phẫu thuật, người đó phải là một bác sĩ ngoại khoa.

Nhà Crile, cha và con trai, là các bác sĩ ngoại khoa trong cuộc. Crile Sr., người đề xướng sớm về phẫu thuật tận gốc, là người cùng thời với Halsted. Còn Crile Jr. đã học được giải phẫu tận phẫu từ chính bản thân Halsted. Nhà Crile đã được ngâm mình trong truyền thống kiểu Halsted, tin vào phẫu thuật tận gốc trong nhiều thế hệ. Nhưng giống như Keynes ở London, Crile Jr. đã bắt đầu có những nghi ngờ riêng của mình về phẫu thuật tận gốc. Những nghiên cứu trên động vật được thực hiện ở chuột (bởi Skipper ở Alabama, trong số những người khác) đã tiết lộ rằng các khối u cấy vào động vật không hoạt động như Halsted hình dung. Khi một khối u lớn mọc lên ở một vị trí, các thành phần di căn vi mô từ nó thường bỏ qua các hạch cục bộ và xuất hiện ở những nơi xa xôi như gan và lá lách. Ung thư không di chuyển một cách ly tâm bằng cách xoay vòng qua

các đường xoắn ốc ngày một lớn hơn; sự lây lan của nó là thất thường và không thể đoán trước được. Khi Crile nghiên cứu dữ liệu của Keynes, các mô hình cũ đột nhiên bắt đầu có ý nghĩa: phải chăng Halsted cũng không quan sát thấy rằng bệnh nhân đã chết bốn hoặc năm năm sau khi phẫu thuật tận gốc khỏi sự di căn “huyền bí”? Có thể ung thư vú ở những bệnh nhân này cũng đã di căn đến các cơ quan xa từ trước khi phẫu thuật tận gốc?

Lỗi hổng trong lý luận bắt đầu kết tinh. Nếu khối u được giới hạn tại chỗ, Crile lập luận, thì nó có thể được loại bỏ hoàn toàn bằng phẫu thuật và xạ trị tại chỗ, và loại bỏ các hạch và cơ phụ có thể không đem thêm lợi ích nào. Ngược lại, nếu khối u đã lan ra ngoài vú thì phẫu thuật sẽ vô dụng, và càng phẫu thuật thêm sẽ càng vô ích. Ung thư vú, Crile nhận ra, hoặc là một bệnh vốn đã tại chỗ hóa - có thể chữa được bằng kiểu phẫu thuật vú nhẹ hơn - hoặc là một bệnh toàn thân - không thể chữa khỏi dù bằng kiểu phẫu thuật toàn diện nhất.

Crile sớm từ bỏ hoàn toàn phẫu thuật vú tận gốc và thay vào đó, bắt đầu phẫu thuật theo cách tương tự như của Keynes, sử dụng phương pháp phẫu thuật giới hạn (Crile gọi nó là “phẫu thuật vú đơn giản”). Trong khoảng hơn sáu năm, ông nhận thấy rằng việc phẫu thuật “đơn giản” của ông khá giống với sự kết hợp cắt u vú và xạ trị của Keynes trong tác động của nó: tỉ lệ sống của bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật tại chỗ có xu hướng không khác biệt với bệnh nhân từng được phẫu thuật tận gốc. Cách nhau một đại dương và bốn mươi năm thực hành lâm sàng, cả Keynes và Crile dường như đều vấp phải một sự thật lâm sàng tương tự.

Nhưng đó có phải là sự thật không? Keynes không có phương tiện để chứng minh điều đó. Cho đến thập niên 1930, các thử nghiệm lâm sàng thường được thiết kế để chứng minh kết quả *dương tính*: điều trị A tốt hơn điều trị B, hoặc thuốc X vượt trội hơn thuốc Y. Nhưng để chứng minh kết quả *âm tính* - phẫu thuật tận gốc

không tốt hơn phẫu thuật thông thường - người ta cần một bộ các thước đo thống kê mới.

Việc phát minh ra thước đo đó sẽ có ảnh hưởng sâu sắc đến lịch sử của ung thư, một lĩnh vực y học đặc biệt tràn ngập hi vọng (và do đó dễ thiên về những tuyên bố thành công không được chứng minh). Năm 1928, bốn năm sau khi Keynes bắt đầu tiến hành phẫu thuật cắt u vú tại London, hai nhà thống kê, Jerzy Neyman và Egon Pearson, đã cung cấp một phương pháp có hệ thống để đánh giá một tuyên bố thống kê âm tính. Để đo lường sự tin cậy trong một tuyên bố âm tính, Neyman và Pearson đã dùng một khái niệm được gọi là sức mạnh thống kê. Về mặt thuật ngữ đơn giản, đây là thước đo khả năng của một bài kiểm tra hoặc thử nghiệm để bác bỏ một giả thuyết. Theo trực giác, Neyman và Pearson lý luận rằng khả năng của một nhà khoa học để bác bỏ một giả thuyết phụ thuộc nhiều nhất vào việc ông ta đã thử nghiệm giả thuyết một cách kỹ lưỡng như thế nào - nghĩ là về *số lượng* mẫu đã được thử nghiệm độc lập. Nếu người ta so sánh năm ca phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc với năm ca phẫu thuật đoạn nhũ thông thường và thấy không có sự khác biệt về kết quả, thật khó để đưa ra một kết luận đáng kể về kết quả. Nhưng nếu một ngàn ca của mỗi loại giúp đem lại kết quả chính xác, thì người ta có thể tuyên bố mạnh mẽ về việc phẫu thuật tận gốc là vô ích.

Ngay tại đó, bị chôn vùi bên trong độ tin cậy thống kê đó, là một trong những cạm bẫy kỳ lạ nhất của y học. Đối với bất kỳ thử nghiệm nào có “sức mạnh thống kê,” nó cần phải có đủ số lượng bệnh nhân. Nhưng để có bệnh nhân, một người nghiên cứu phải thuyết phục các bác sĩ tham gia thử nghiệm - nhưng các bác sĩ này thường chính là những người ít quan tâm đến việc có một lý thuyết bị từ chối hoặc bác bỏ. Đối với ung thư vú, nguyên tắc chung là kế thừa phẫu thuật tận gốc, những xung đột này đặc biệt bị lên án. Không có ca thử nghiệm điều trị ung thư vú nào có thể tiến hành mà không có sự đồng ý rõ ràng và sự tham gia của các bác sĩ ngoại

khoa huên hoàng như Haagensen và Urban. Tuy nhiên, các bác sĩ ngoại khoa này, tất cả đều là những hậu duệ bị mê hoặc bởi Halsted, ít có khả năng bảo đảm cho một thử nghiệm có thể chống lại lý thuyết mà họ đã nhiệt tình ủng hộ trong nhiều thập niên. Khi các nhà phê bình tự hỏi liệu Haagensen có bị thành kiến trong đánh giá của mình khi chỉ chọn những ca bệnh tốt nhất, ông đã thách thức các bác sĩ ngoại khoa nhân rộng thành công đáng kinh ngạc của ông bằng cách sử dụng các phương pháp thay thế riêng của họ: “Giỏi thì làm tương tự đi.”

Vậy là, ngay cả Crile - bốn mươi năm sau phát hiện của Keynes - cũng không thể tiến hành thử nghiệm để chống lại phẫu thuật đoạn nhũ của Halsted. Việc thực hành y khoa có thứ bậc, văn hóa nội bộ, các nghi lễ thực hành (kinh Phúc âm của Ngành Phẫu thuật,” như Crile gọi nó), được sắp xếp lý tưởng để chống lại sự thay đổi và duy trì tính chính thống. Crile tự cảm thấy mình đang chống lại chính khoa của ông, chống lại bạn bè và đồng nghiệp. Các bác sĩ mà ông cần phải tuyển dụng để tiến hành thử nghiệm thường khăng khăng phản đối nó. “Sức mạnh,” theo nghĩa thông tục của từ này, đã va chạm với “sức mạnh” theo nghĩa thống kê. Các bác sĩ ngoại khoa đã tạo nên thế giới phẫu thuật tận gốc một cách cẩn thận đã hoàn toàn không có động lực để cách mạng hóa nó.



Phải nhờ có một bác sĩ ngoại khoa tại Pennsylvania tên là Bernard Fisher, nút thắt của truyền thống phẫu thuật mới được khai thông. Fisher là người khó tính, đầy tham vọng, kiên trì và hăng hái - một người đàn ông được xây dựng theo hình ảnh của Halsted. Ông được đào tạo tại Đại học Pittsburgh, một nơi tràn ngập trong truyền thống phẫu thuật tận gốc vinh quang kiểu Halsted như các bệnh viện của New York và Baltimore. Nhưng ông đến từ một thế hệ bác sĩ ngoại khoa trẻ hơn - một thế hệ có đủ khoảng cách quan trọng so

với thời Halsted để có thể thách thức nguyên tắc mà không làm suy yếu tính đáng tin cậy của nó. Giống như Crile và Keynes, ông cũng đã mất niềm tin vào lý thuyết ung thư ly tâm. Càng xem xét lại dữ liệu của Keynes và Crile, Fisher càng tin rằng phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc là không có cơ sở trong thực tế sinh học. Sự thật, ông ngờ rằng, là hoàn toàn trái ngược. “Có thể thấy rõ rằng mạng lưới các sợi chỉ ở mặt trái của tấm thảm thật sự đại diện cho một thiết kế đẹp khi nó được kiểm tra đúng cách, một mô hình có ý nghĩa, một giả thuyết... đối lập hoàn toàn với những người được coi là ‘kiểu Halsted,’” Fisher viết.

Cách duy nhất để lật lại tấm thảm lộn ngược của lý thuyết kiểu Halsted là tiến hành một thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát để kiểm tra thủ thuật đoạn nhũ tận gốc chống lại cắt u vú và xạ trị. Nhưng Fisher cũng biết rằng sự phản đối sẽ rất mãnh liệt đối với bất kỳ thử nghiệm nào như vậy. Quanh quẩn trong phòng phẫu thuật, với đôi chân nhúng sâu vào phẫu thuật tận gốc, hầu hết các bác sĩ ngoại khoa hàn lâm ít có khả năng hợp tác.

Nhưng có một người khác trong phòng phẫu thuật lúc đó đang tỉnh giấc: cơ thể được gây mê nằm ở đầu xa của con dao mổ - chính là *bệnh nhân* ung thư. Vào cuối thập niên 1960, mối quan hệ giữa các bác sĩ và bệnh nhân đã bắt đầu thay đổi đáng kể. Y học, từng được coi là gần như không được phép sai lầm khi phán đoán, hóa ra cũng có những sai lầm khủng khiếp - nhiều sai sót liên quan đến vấn đề sức khỏe phụ nữ. Thuốc Thalidomide, được kê đơn rộng rãi để kiểm soát chứng “loạn thần” và “lo âu” liên quan đến thai kỳ, đã nhanh chóng được rút khỏi thị trường vào năm 1961 vì xu hướng gây ra dị tật thai nhi nghiêm trọng. Ở Texas, Jane Roe (một bút danh) đã kiện chính quyền bang vì đã ngăn cô phá thai tại một phòng khám y tế - khởi động vụ kiện *Roe v. Wade* về phá thai và làm nổi bật mối quan hệ phức tạp giữa chính quyền, cơ quan y tế và cơ thể phụ nữ. Chủ nghĩa nữ quyền chính trị, tóm lại, là chủ nghĩa nữ quyền về sinh đẻ - và thực tế là một trong những thủ thuật phổ biến

nhất và gây biến dạng nhất được thực hiện trên cơ thể phụ nữ, thứ chưa từng được thử nghiệm chính thức, hóa ra đang ngày càng chống lại một thể hệ phụ nữ mới. “Từ chối chấp nhận phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc,” Crile khuyên bệnh nhân của ông vào năm 1973.

Và bệnh nhân đã từ chối làm phẫu thuật. Rachel Carson, tác giả của cuốn *Mùa xuân im lặng* và một người bạn thân của Crile, đã từ chối phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc (nhìn lại, bà đã đúng: ung thư vú đã lan đến xương và phẫu thuật tận gốc sẽ là vô nghĩa). Betty Rollin và Rose Kushner cũng từ chối và sớm tham gia với Carson trong việc thách thức các bác sĩ ngoại khoa tận gốc. Rollin và Kushner - hai cây viết tuyệt vời: khiêu khích, thực tế, đĩnh đạc, dí dỏm - đặc biệt giỏi trong việc thách thức phẫu thuật chính thống. Họ làm tràn ngập báo chí với các bài xã luận, thư từ và xuất hiện (thường không được mời) tại các hội nghị y khoa và phẫu thuật, ở đây họ hỏi các bác sĩ ngoại khoa về dữ liệu của bệnh nhân và thực tế rằng phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc chưa bao giờ được thử nghiệm. “Hạnh phúc thay cho phụ nữ,” Kushner viết, “... các thói quen phẫu thuật đang thay đổi. Nó như thể người phụ nữ trẻ trên bức hình khắc nổi tiếng của Halsted - bệnh nhân mà ông “miễn cưỡng khiến cho cô ấy trở nên xấu xí” - đã thức dậy từ trên băng ca và bắt đầu hỏi tại sao bác sĩ ngoại khoa ung thư cứ nhất nhất muốn làm biến dạng cô ấy.

Năm 1967, được tiếp sức bởi bệnh nhân và sự chú ý của công chúng đến bệnh ung thư vú, Fisher trở thành chủ tịch mới của Dự án Quốc gia về Phẫu thuật Hỗ trợ Ung thư vú và Đại tràng (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project - NSABP), một tập hợp các bệnh viện hàn lâm theo mô hình nhóm ung thư bạch cầu của Zubrod sẽ tiến hành các thử nghiệm quy mô lớn về ung thư vú. Bốn năm sau, NSABP đề xuất kiểm tra việc phẫu thuật bằng cách sử dụng một thử nghiệm ngẫu nhiên, có hệ thống. Thật trùng hợp, đó là lễ “kỷ niệm” thứ tám mươi cho bản mô tả của Halsted về phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc. Sự ngăm định, gần như đức tin vào một lý thuyết ung thư cuối cùng đã được đưa vào thử nghiệm. “Bác sĩ lâm sàng,

bất kể đáng kính đến đâu, phải chấp nhận một thực tế rằng kinh nghiệm, dù nó lớn đến độ nào, không thể được sử dụng như là một chỉ báo độ nhạy về giá trị khoa học,” Fisher viết trong một bài báo. Ông sẵn sàng có niềm tin vào trí tuệ thần thánh, nhưng không coi Halsted là trí tuệ ấy. “Chúng ta tin vào Chúa,” ông nói đồng đặc với một nhà báo. “Mọi thứ khác [phải] có cơ sở.”

Phải mất mười năm để Fisher thật sự thu thập được cơ sở dữ liệu đó. Tập hợp bệnh nhân cho nghiên cứu của ông là một nhiệm vụ khó khăn. “Để có được một phụ nữ tham gia vào một thử nghiệm lâm sàng, nơi cô ấy sẽ được đoan nhũ hay không đoan nhũ là một việc khá khó khăn. Không giống như thử nghiệm thuốc A so với thuốc B,” ông nhớ lại.

Nếu bệnh nhân miễn cưỡng, bác sĩ ngoại khoa gần như không thể làm gì. Đắm mình trong truyền thống phẫu thuật đoan nhũ tận gốc, nhiều bác sĩ ngoại khoa người Mỹ đã đưa ra những rào cản ghê gớm đối với việc tập hợp bệnh nhân đến mức các bác sĩ ngoại khoa ở Canada và bệnh nhân của họ đã được bổ sung để hoàn thành nghiên cứu. Cuộc thử nghiệm đã tập hợp 1.765 bệnh nhân tại ba mươi bốn trung tâm ở Hoa Kỳ và Canada. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên thành ba nhóm: một nhóm được điều trị bằng phẫu thuật đoan nhũ tận gốc, nhóm thứ hai với phẫu thuật đoan nhũ đơn giản, và nhóm thứ ba với phẫu thuật theo sau là xạ trị. Ngay cả khi mọi thứ đã sẵn sàng, vẫn mất nhiều năm để tập hợp đủ số lượng. Bị tê liệt bởi các rào cản trong chính ngành phẫu thuật, thử nghiệm NSABP-04 hầu như không đi đến cùng.

Năm 1981, kết quả của thử nghiệm cuối cùng đã được công bố. Tỷ lệ tái phát ung thư vú, tử vong và di căn xa được thống kê là giống nhau trong cả ba nhóm. Nhóm được điều trị bằng phẫu thuật đoan nhũ tận gốc đã có rất nhiều biến chứng, nhưng không thu được lợi ích nào về sự sống còn, tái phát hoặc tử vong.

Giữa năm 1891 và năm 1981, trong gần một trăm năm đoạn nhũ tận gốc, ước tính có năm trăm ngàn phụ nữ đã trải qua thủ thuật này để “tổng khử” ung thư. Nhiều người đã chọn phương pháp này. Nhiều người bị ép buộc. Nhiều người khác thậm chí không nhận ra rằng đó là một sự lựa chọn. Nhiều người bị biến dạng vĩnh viễn; nhiều người coi phẫu thuật như là một phước lành; nhiều người dũng cảm chịu sự trừng phạt này, hi vọng rằng họ đã được điều trị ung thư một cách mạnh mẽ và triệt để nhất có thể. “Kho ung thư” của Halsted đã vượt xa các bức tường ban đầu của nó tại Hopkins. Ý tưởng của ông đã được đưa vào ung thư học, kho từ vựng của nó, sau đó là tâm lý học, đặc tính và sự tự nhận thức về ung thư. Khi phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc không còn, toàn bộ nền tảng về phẫu thuật đã sụp đổ cùng với nó. Phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc hiếm khi được tiến hành bởi các bác sĩ ngoại khoa ngày nay.

BÁC SĨ UNG THƯ MỈM CƯỜI

Dường như rất ít các bác sĩ ở đất nước này quan tâm đến các tác dụng phụ không đe dọa tính mạng của việc điều trị ung thư... Tại Hoa Kỳ, rụng tóc, buồn nôn và ói mửa, tiêu chảy, tắc tĩnh mạch, vấn đề tài chính, hôn nhân tan vỡ, ảnh hưởng tới con cái, mất ham muốn tình dục, mất sự tự tin, và hình ảnh cơ thể là vấn đề của các y tá.

Rose Kushner

Và tự do chỉ thu được bằng cách mạo hiểm mạng sống.

Hegel

Sự sụp đổ đáng ngại của phẫu thuật tận gốc khối u bẹn thờ có thể đã cho các bác sĩ hóa trị ung thư một điểm dừng để suy xét lại. Nhưng họ có ảo tưởng riêng về chủ nghĩa triệt để, có kho vũ khí triệt để riêng để chống lại ung thư. Phẫu thuật, cuộc chiến chống ung thư bằng búa rìu truyền thống, được coi là quá thô sơ, quá bừa bãi và quá mệt mỏi. Một “cuộc tấn công bằng hóa trị quy mô lớn,” theo một bác sĩ, là cần thiết để tiêu diệt ung thư.

Mỗi trận chiến cần có một chiến trường mang tính biểu tượng, và nếu có một nơi cô đọng lại hình ảnh các cuộc chiến chống ung thư vào cuối thập niên 1970, thì đó là khoa hóa trị. Đó là “chiến hào của chúng tôi và hầm trú ẩn của chúng tôi,” một bác sĩ hóa trị nhớ lại, một nơi không thể nào xóa khỏi lịch sử ung thư. Khi vào khoa đó tức là tự động có tư cách công dân - Susan Sontag sẽ bảo vệ - của vương quốc bệnh tật.

Nhà báo Stewart Alsop đã nằm ở một khoa như vậy tại NIH vào năm 1973 để điều trị một bệnh ung thư bạch cầu hiếm gặp và không thể nhận diện được. Vượt qua ngưỡng đó, ông gặp phải hình ảnh của địa ngục trước mắt. “Lang thang ở trung tâm lâm sàng NIH, trong hành lang hoặc trong cầu thang, ai đó đến bất chợt như một

quái vật vốn là con người, trong một cơn ác mộng sống, trên mặt hoặc cơ thể bị biến dạng ghê gớm,” ông viết. Bệnh nhân, thậm chí cải trang trong những bộ quần áo “dân thường,” vẫn có thể được nhận ra bằng ánh cam mà hóa trị để lại trên làn da của họ, bên dưới lằn quất màu xanh xao độc đáo của tình trạng thiếu máu do ung thư. Không gian như chốn lao tù, chẳng có cách nào để ra vào - không lối thoát. Trong khu điều dưỡng ộp kính nơi bệnh nhân bước đi để thư giãn, Alsop nhớ lại, các cửa sổ đã được bao phủ bởi lưới thép nặng để ngăn chặn những người bị giam cầm trong khoa nhảy khỏi lan can và tự tử.

Chứng mất trí tập thể lây lan trong các khoa này. Nếu nhớ là một điều kiện tiên quyết cần thiết cho sự sống còn, thì quên cũng vậy. “Mặc dù đây là khoa ung thư,” một nhà nhân học đã viết, “từ ‘ung thư’ được các nhân viên và bệnh nhân chủ động tránh dùng.” Bệnh nhân sống dưới những quy tắc - “chấp nhận các điều kiện, một thói quen định trước, kích thích liên tục.” Sự cổ vũ giả tạo (yêu cầu cần có cho những người lính trong trận chiến) khiến cho các khoa này càng thêm thê lương hơn: ở một khu vực, nơi một phụ nữ nằm chờ chết do ung thư vú, có “các bức tường màu vàng và màu cam ở hành lang; các sọc màu be và màu trắng trong phòng các bệnh nhân.” Tại NIH, trong một nỗ lực đưa sự lạc quan vào các khoa, các y tá mặc đồng phục với cúc nhựa màu vàng với đường nét hoạt hình vẽ một khuôn mặt tươi cười.

Những khoa này không chỉ tạo ra buồng cách ly tâm lý mà còn là một vi môi trường vật lý, một bong bóng vô trùng nơi lý thuyết cốt lõi của hóa trị ung thư - xóa bỏ ung thư bằng những quả bom thuốc chết người - được kiểm tra đầy đủ. Không thể phủ nhận, đây là thực nghiệm. Tại NIH, Alsop đã viết một cách châm chọc, “Cứu sống một bệnh nhân không phải là nhiệm vụ thiết yếu. Các nỗ lực khổng lồ được thực hiện để làm như vậy, hoặc ít nhất là để kéo dài cuộc sống của bệnh nhân đến giây phút cuối cùng. Nhưng mục tiêu cơ bản

không phải là để cứu lấy mạng sống đặc biệt của bệnh nhân đó mà là tìm ra những phương thức để cứu sống các bệnh nhân khác.”



Trong vài ca, thử nghiệm đã có tác dụng. Năm 1976, năm mà thử nghiệm NSABP-04 đạt đến đỉnh điểm, một loại thuốc mới, cisplatin, xuất hiện trong các khoa ung thư. Cisplatin - viết tắt của *cis-platinum* - là một loại thuốc mới phát triển từ một loại thuốc cũ. Cấu trúc phân tử của nó, nguyên tử platinum phẳng ở trung tâm với bốn “cánh tay” mở rộng ra ngoài, đã được mô tả lại trong thập niên 1890. Nhưng các nhà hóa học đã không bao giờ tìm thấy một ứng dụng nào của cisplatin: cấu trúc hóa học xinh đẹp, đối xứng hoàn hảo không có ứng dụng cho con người. Nó được cất kín vào tủ trong phòng thí nghiệm. Không ai bỏ công để kiểm tra các tác dụng sinh học của nó.

Năm 1965, tại Đại học bang Michigan, một nhà lý sinh học, Barnett Rosenberg, bắt đầu nghiên cứu xem liệu dòng điện có thể kích thích các vi khuẩn tế bào phân chia không. Rosenberg sáng chế ra một bình vi khuẩn mà dòng điện có thể chạy qua được bằng cách sử dụng hai điện cực platinum. Khi Rosenberg bật nguồn điện, ông thấy, thật đáng ngạc nhiên, các tế bào vi khuẩn ngừng phân chia hoàn toàn. Rosenberg ban đầu đề xuất rằng dòng điện là tác nhân hoạt hóa việc ức chế phân chia tế bào. Nhưng dòng điện, ông sớm nhận ra, chỉ đơn thuần là một kẻ ngoài cuộc. Điện cực platinum đã phản ứng với muối trong dung dịch vi khuẩn để tạo ra một phân tử mới có thể hòa tan khắp dung dịch làm ngừng sự tăng trưởng các tế bào. Hóa chất đó là cisplatin. Giống như mọi tế bào, vi khuẩn cần tái tạo DNA để phân chia. Cisplatin đã tấn công DNA theo con đường hóa học với các cánh tay phân tử phản ứng, liên kết ngang và làm tổn thương các phân tử đến mức không thể sửa chữa được, buộc các tế bào ngừng phân chia.



Đối với những bệnh nhân như John Cleland, cisplatin mang đến một hạt giống mới của hóa trị liệu tích cực trong thập niên 1970. Năm 1973, Cleland là sinh viên thú y hai mươi mốt tuổi ở Indiana. Tháng 8 năm đó, hai tháng sau ngày cưới, ông phát hiện một khối u phát triển nhanh chóng ở tinh hoàn phải của mình. Ông đến gặp một bác sĩ tiết niệu vào buổi chiều thứ Ba của tháng 11. Ngày thứ Năm, ông được đưa nhanh đến phòng mổ để phẫu thuật. Ông trở về với một vết sẹo kéo dài từ bụng đến xương ức. Chẩn đoán là ung thư tinh hoàn di căn - ung thư tinh hoàn đã lan tỏa vào các hạch bạch huyết và phổi.

Năm 1973, tỉ lệ sống còn của ung thư tinh hoàn di căn là nhỏ hơn 5%. Cleland vào khoa ung thư của Đại học Indiana và bắt đầu điều trị với một bác sĩ ung thư trẻ tuổi tên là Larry Einhorn. Liệu pháp, là một hỗn hợp ba thứ thuốc độc gọi là ABO bắt nguồn từ những nghiên cứu của NCI trong thập niên 1960 - có hiệu quả không đáng kể. Cleland sống trong và ngoài bệnh viện. Cân nặng của ông sụt mạnh từ 158 xuống 106 pound. Một ngày năm 1974, trong khi vẫn đang hóa trị, vợ ông đề nghị họ ngồi bên ngoài để tận hưởng buổi chiều. Cleland nhận ra rằng, trong sự hổ thẹn, ông quá yếu để đứng dậy. Ông được bế vào giường như một đứa trẻ, ông khóc vì xấu hổ.

Mùa thu năm 1974, liệu pháp ABO đã dừng lại. Ông được chuyển sang một loại thuốc khác nhưng cũng không hiệu quả. Einhorn đề xuất một nỗ lực một mất một còn: một hóa chất mới gọi là cisplatin. Các nhà nghiên cứu khác đã thấy một số đáp ứng ở bệnh nhân ung thư tinh hoàn được điều trị với cisplatin đơn chất, mặc dù không kéo dài lâu. Einhorn muốn kết hợp cisplatin với hai thuốc khác để xem liệu ông có thể làm tăng tỉ lệ đáp ứng.

Có một điều không chắc chắn về sự kết hợp mới và một điều chắc chắn về cái chết. Ngày 7 tháng 10 năm 1974, Cleland đã đánh

cực: ông tham gia như là “bệnh nhân đầu tiên” dùng BVP, viết tắt của một liệu pháp mới chứa bleomycin, vinblastine và cisplatin (*P* viết tắt cho “platinum”). Mười ngày sau đó, khi ông kiểm tra lại, các khối u trong phổi đã biến mất. Ngây ngất và hoang mang, ông gọi cho vợ từ điện thoại của bệnh viện. “Tôi không thể nhớ những gì đã nói, nhưng tôi đã nói với cô ấy.”

Trải nghiệm của Cleland là điển hình. Năm 1975, Einhorn đã điều trị cho hai mươi bệnh nhân nữa với liệu pháp này và thấy các các đáp ứng mạnh mẽ và bền vững hầu như chưa từng thấy trong lịch sử căn bệnh này. Einhorn trình bày dữ liệu của mình tại hội nghị thường niên các bác sĩ ung thư được tổ chức tại Toronto vào mùa đông năm 1975. “Việc bước lên bục giống như bước đi riêng của tôi trên mặt trăng,” ông nhớ lại. Cuối mùa đông năm 1976, mọi thứ trở nên dần rõ ràng khi một số bệnh nhân hầu như không tái phát. Einhorn đã chữa khỏi một dạng ung thư đặc bằng hóa trị. “Không thể nào quên. Trong tâm trí ngờ nghệch của mình, tôi nghĩ rằng đây chính là công thức mà chúng ta đang tìm kiếm bấy lâu nay.”



Cisplatin là thứ không thể nào quên được theo nhiều cách. Thứ thuốc gây buồn nôn không ngớt, buồn nôn do thuốc tàn suất nhiều và nặng như vậy hiếm khi xuất hiện trong lịch sử y học: tính *trung bình*, các bệnh nhân được điều trị với thuốc ới mười hai lần một ngày. (Trong thập niên 1970, đã có vài loại thuốc chống nôn hiệu quả. Hầu hết bệnh nhân được truyền dịch tĩnh mạch để họ vượt qua buồn nôn; một số tồn tại được nhờ cần sa, một thuốc chống nôn nhẹ, được tuồn vào các khoa hóa trị). Trong vở kịch *Wit* của Margaret Edson, một sự miêu tả gay gắt về một phụ nữ chiến đấu với ung thư buồng trứng, một giáo sư tiếng Anh trải qua hóa trị phải ôm chặt cái chậu nôn dưới sàn nhà của bệnh viện, đã nôn khan trong cơn đau đớn của cổ họng (bỏ qua chi tiết này, “Bạn có thể nghĩ

rằng từ ngữ của tôi đã chuyển sang ngữ hệ Anglo-Saxon”). Thủ phạm bí mật ẩn đằng sau cảnh đó là cisplatin. Ngay cả ngày nay, các điều dưỡng ở khoa ung thư, những người chăm sóc cho các bệnh nhân trong những năm đầu thập niên 1980 (trước sự ra đời của các thuốc chống nôn mới hơn phần nào giảm bớt tác dụng phụ của thuốc) có thể nhớ lại một cách sinh động những cú giật do buồn nôn đột ngột giáng xuống các bệnh nhân và làm cho họ nôn khan xuống mặt đất. Trong tiếng lóng của điều dưỡng, thuốc này được biết đến như “cisflatten.”

Các tác dụng phụ này, tuy ghê gớm, được coi như cái giá nhỏ nhỏ phải trả cho một loại thuốc thần kỳ. Cisplatin đã được mời chào như sản phẩm hóa trị tuyệt vời vào cuối thập niên 1970, một ví dụ tinh túy về cách chữa bệnh ung thư liên quan đến việc đẩy bệnh nhân đến gần bờ vực của cái chết. Tính đến năm 1978, hóa trị dựa trên cisplatin là một xu thế mới trong dược học ung thư; mỗi sự kết hợp thuốc có thể được thử nghiệm trên hàng ngàn bệnh nhân khắp nước Mỹ. Hóa chất màu vàng chanh nhỏ giọt qua các đường tĩnh mạch này có mặt trong khắp các khoa ung thư trong khi bệnh nhân cứ ói lên ói xuống ngay sau đó.

Trong khi đó NCI đã trở thành một nhà máy chất độc. Dòng chảy của đồng tiền từ Đạo luật Ung thư Quốc gia đã kích thích mạnh mẽ chương trình khám phá thuốc của viện, thứ đã phát triển thành một nỗ lực phi thường và đang kiểm tra hàng trăm hàng ngàn hóa chất mỗi năm để phát hiện ra các loại thuốc độc tế bào mới. Chiến lược khám phá này đã được thực nghiệm - đưa hóa chất vào tế bào ung thư trong ống nghiệm để xác định các chất tiêu diệt ung thư. Sinh học của ung thư vẫn còn được biết rất ít. Nhưng thậm chí các tác nhân gây độc tế bào khá lộn xộn được phát hiện một cách tình cờ với khả năng chữa khỏi ung thư cũng trở thành ý niệm làm say đắm ngành ung thư. “Chúng ta muốn và cần và tìm kiếm một sự hướng dẫn tốt hơn và đang đạt được nó,” Howard Skipper (cộng sự của Frei và Freireich trong những nghiên cứu ban đầu về ung thư bạch

cầu) đã thừa nhận vào năm 1971, “nhưng chúng ta không thể cứ ngồi và chờ những hứa hẹn của tương lai trong khi sự tiến bộ dần dần có thể đạt được với những công cụ hiện nay.” Cụm từ đầy quyền rũ của Ehrlich - “viên đạn ma thuật” - dường như đã được rút ngắn lại. Những gì cuộc chiến này cần chỉ đơn giản là “những viên đạn,” dù có ma thuật hay không, để tiêu diệt ung thư.

Kết quả là các hóa chất được đồ ra khỏi những vạc dầu của NCI, mỗi chất có một tính chất độc đáo. Có Taxol, một gram tinh chế từ vỏ của một trăm cây thông đỏ Thái Bình Dương, có cấu trúc phân tử giống một loài côn trùng có cánh. Adriamycin, được phát hiện vào năm 1969, màu đỏ máu (do hóa chất nhuộm màu đỏ cam mà Alsop đã nhìn thấy ở khoa ung thư của NCI); ngay cả ở liều điều trị, nó cũng có thể làm tổn hại đến tim không thể hồi phục được. Etoposide từ quả cây táo ma có độc. Bleomycin, có thể gây sẹo phổi mà không có cảnh báo trước, là chất kháng sinh bắt nguồn từ một nấm mốc.

“Chúng tôi có tin rằng chúng tôi sẽ chữa được ung thư với các hóa chất này?” George Canellos nhớ lại. “Chắc chắn, chúng tôi tin như vậy. NCI là nơi để thử thách. Giám đốc [Zubrod] muốn dùng chúng với các khối u rắn. Tôi đề xuất ung thư buồng trứng. Những người khác đề nghị ung thư vú. Chúng tôi muốn bắt tay vào các vấn đề lâm sàng lớn hơn. Chúng tôi đã nói về việc chữa bệnh ung thư như thể đúng rồi.”

Vào giữa thập niên 1970, hóa trị kết hợp liều cao ghi được một chiến thắng khác. Lymphoma Burkitt, khối u được phát hiện có nguồn gốc ở phía nam châu Phi (và hiếm khi thấy ở trẻ em và thanh thiếu niên ở Hoa Kỳ và châu Âu), đã được chữa khỏi với một hỗn hợp bảy thuốc, bao gồm một họ phân tử nitrogen mustard - một liệu pháp do Ian Magrath và John Ziegler tại NCI tạo ra²¹. Việc có thêm một khối u hung hãn bị khuất phục bởi hóa trị kết hợp càng thúc đẩy mạnh mẽ sự tự tin của viện hơn - nhấn mạnh một lần nữa về khả năng “giải pháp chung” cho bệnh ung thư đã được tìm thấy.

Các sự kiện bên ngoài thế giới y học cũng tác động đến ngành ung thư, truyền máu và nguồn sinh lực mới cho viện. Đầu thập niên 1970, các bác sĩ trẻ phản đối chiến tranh Việt Nam ủa tới NCI. (Do một điều luật mập mờ, việc ghi danh vào một chương trình nghiên cứu liên bang, chẳng hạn như NIH sẽ được miễn nhập ngũ). Những binh sĩ không nhập ngũ này sẽ được chuyển sang một trận chiến khác. “Các đơn xin tăng vọt. Họ thông minh và tràn đầy năng lượng, những nghiên cứu sinh mới tại học viện,” Canellos cho biết. “Họ muốn tiến hành các thử nghiệm mới, muốn kiểm tra các hoán vị mới của các loại thuốc. Chúng tôi là nơi để thử thách.” Tại NCI và ở các tiền đồn học thuật trên toàn thế giới, tên của các liệu pháp phát triển thành một ngôn ngữ của riêng họ: ABVD, BEP, C-MOPP, ChlaVIP, CHOP, ACT.

“Không có bệnh ung thư nào mà không có khả năng chữa được,” một bác sĩ hóa trị ung thư buồng trứng tự tin nói với các phương tiện truyền thông tại một hội nghị vào năm 1979. “Cơ hội cho vài trường hợp là rất nhỏ, nhưng khả năng thì vẫn ở đó. Đó là tất cả những gì bệnh nhân cần biết và đó là tất cả những gì bệnh nhân muốn biết.”

Các kho được mở rộng ngày càng lớn của NCI cũng đã kích thích các thử nghiệm lớn, đắt tiền, đa trung tâm, cho phép các trung tâm học thuật công bố sự kết hợp mạnh hơn bao giờ hết của các loại thuốc độc tế bào. Bệnh viện ung thư, cũng được trợ cấp từ NCI, tự biến thành các cỗ máy chạy thử nghiệm hiệu quả và đều đều. Năm 1979, NCI đã công nhận hai mươi cái gọi là Trung tâm Ung thư Toàn diện trải khắp nước Mỹ - các bệnh viện với các khoa lớn dành riêng cho bệnh ung thư - điều hành bởi đội ngũ đặc biệt các bác sĩ ngoại khoa và hóa trị, cũng như được hỗ trợ bởi các bác sĩ tâm thần, bác sĩ giải phẫu bệnh, bác sĩ hình ảnh học, nhân viên xã hội và nhân viên phụ trợ. Các hội đồng xem xét thuộc bệnh viện đã phê duyệt và điều phối các thử nghiệm ở người được điều chỉnh lại để cho phép các nhà nghiên cứu bỏ qua sự chậm trễ thủ tục ở viện.

Đó là thử nghiệm và sai sót trên con người, với quy mô khổng lồ - và đôi khi, có sự nhấn mạnh rõ ràng về sai sót. Một thử nghiệm được tài trợ bởi NCI đã cố gắng vượt hơn Einhorn bằng cách tăng gấp đôi liều cisplatin trong điều trị ung thư tinh hoàn. Độc tính tăng gấp đôi, mặc dù không có hiệu quả điều trị nào thêm. Ở một thử nghiệm đặc biệt ngoạn mục khác, được biết đến như là nghiên cứu tám trong một, bệnh nhi bị u não được điều trị bằng tám loại thuốc trong một ngày. Như dự đoán, biến chứng khủng khiếp đã xảy ra sau đó. 50% bệnh nhân cần truyền máu, 6% nhập viện vì nhiễm trùng đe dọa tính mạng, 14% bị tổn thương thận, 3% mất thính giác. Một bệnh nhân chết vì sốc nhiễm trùng. Tuy vậy, mặc cho sự leo thang mạnh mẽ của thuốc và liều thuốc, hiệu quả của liệu pháp cũng chỉ ở mức hạn chế. Hầu hết bệnh nhi trong thử nghiệm tám trong một qua đời sớm ngay sau đó, chỉ đáp ứng rất ít với hóa trị.

Mô hình này được lặp đi lặp lại đều đặn ở nhiều loại bệnh ung thư. Chẳng hạn như ung thư phổi di căn, hóa trị kết hợp cho thấy khả năng sống được tăng lên ba hoặc bốn tháng; ung thư đại tràng, ít hơn sáu tháng; ung thư vú, khoảng mười hai tháng. (Tôi không có ý hạ thấp giá trị của mười hai hay mười ba tháng sống thêm. Một năm sống thêm có thể mang lại cuộc sống đầy ý nghĩa cho một người bị kết án tử vì bệnh ung thư. Nhưng nó dẫn đến một hình thức đặc biệt cuồng tín của việc từ chối công nhận rằng những kết quả này còn cách xa việc “chữa khỏi bệnh.”) Giữa năm 1984 và năm 1985, tại tâm điểm của sự mở rộng mạnh mẽ nhất về hóa trị, gần sáu ngàn bài báo được xuất bản về chủ đề này trên các tạp chí y học. Nhưng không có bài nào nói về một chiến lược mới cho việc chữa khỏi hoàn toàn khối u đặc tiến triển chỉ bằng liệu pháp hóa trị kết hợp thuốc.

Như những người vẽ bản đồ cuồng si, các bác sĩ hóa trị điên cuồng vẽ tới vẽ lui các chiến lược để tiêu diệt ung thư. MOPP, sự kết hợp đã được chứng minh thành công trong bệnh Hodgkin, đã có mọi hoán vị có thể tưởng tượng được cho ung thư vú, phổi và

buồng trứng. Nhiều sự kết hợp đã được vào thử nghiệm lâm sàng - mỗi lần đều mạnh hơn so với lần trước đó và được gán cho một cái tên gần như không thể đọc được và khó hiểu. Rose Kushner (hồi đó là thành viên của Hội đồng Tư vấn Ung thư Quốc gia) cảnh báo về sự mất kết nối đang phát triển giữa bác sĩ và bệnh nhân của họ. “Khi các bác sĩ nói những tác dụng phụ là có thể chịu đựng được hoặc chấp nhận được, họ đang nói về những thứ đe dọa tính mạng,” bà viết. “Nhưng nếu bạn chỉ bị nôn như muốn nổ tung các mạch máu trong mắt... họ không xem thậm chí đó là vấn đề cần quan tâm. Và họ chắc chắn không quan tâm nếu bạn bị trọc đầu.” Bà đã viết một cách mỉa mai, “Bác sĩ ung thư mỉm cười không biết liệu bệnh nhân của mình có đang nôn mửa hay không.”

Ngôn ngữ của sự chịu đựng đã tách “bác sĩ ung thư mỉm cười” sang một bên và để bệnh nhân ở phía bên kia. Trong vở *Wit* của Edson - một tác phẩm không ưu ái cho ngành y tế - một bác sĩ ung thư trẻ với sự kiêu ngạo của quyền lực, chính là hiện thân của sự chia tách này khi anh ta tuôn ra một danh sách các loại thuốc vô nghĩa và các kết hợp trong khi bệnh nhân của anh ta, giáo sư tiếng Anh, đối diện với nỗi khiếp sợ và giận dữ trong im lặng: “Hexamethosphacil với Vinplatin. Hex 300 mg mỗi mét vuông da. Vin một trăm. Hôm nay là chu kỳ hai, ngày ba. Cả hai chu kỳ ở *liều đầy đủ*.”

21. Nhiều thử nghiệm do NCI tài trợ được thực hiện ở Uganda, nơi lymphoma Burkitt đặc hữu ở trẻ em.

HIỂU KẺ THÙ

Biết người biết ta, trăm trận không nguy; không biết người mà chỉ biết ta, một trận thắng một trận thua; không biết người, không biết ta, mọi trận đều bại.

Tôn Tử

Khi hạm đội của liệu pháp gây độc tế bào sẵn sàng cho các trận chiến chống lại ung thư còn ác liệt hơn nữa, một vài ý kiến bất đồng bắt đầu xuất hiện từ bên ngoài. Những ý kiến này được kết nối nhau bởi hai chủ đề phổ biến.

Đầu tiên, các nhà bất đồng chính kiến lập luận rằng hóa trị bừa bãi, việc dùng hết loại thuốc này đến thuốc độc khác, không thể là chiến lược duy nhất để tấn công bệnh ung thư. Trái với thuyết hiện hành, các tế bào ung thư sở hữu những điểm yếu riêng biệt và đặc hiệu làm cho chúng đặc biệt nhạy cảm với vài hóa chất có ít tác động trên các tế bào bình thường.

Thứ hai, các hóa chất như vậy chỉ có thể được phát hiện bằng việc khám phá cơ chế sinh học sâu bên trong mỗi tế bào ung thư. Các liệu pháp điều trị ung thư cụ thể đã tồn tại, nhưng chúng chỉ có thể được biết đến từ dưới lên, tức là, từ việc giải quyết các câu hỏi sinh học cơ bản của mỗi dạng bệnh ung thư, chứ không phải từ trên xuống, bằng cách tối đa hóa trị gây độc tế bào hay bằng cách phát hiện ra các chất độc tế bào theo kinh nghiệm. Để tấn công tế bào ung thư một cách đặc hiệu, cần bắt đầu bằng việc xác định hành vi sinh học, thành phần bộ gene và các điểm yếu đặc biệt. Cuộc tìm kiếm những viên đạn ma thuật cần bắt đầu với một sự hiểu biết về *các mục tiêu* có ma thuật của ung thư.

Ý kiến mạnh mẽ này xuất phát từ một nguồn chẳng ai nghĩ đến, một bác sĩ ngoại khoa tiết niệu, Charles Huggins, không phải là nhà sinh học tế bào cũng không phải là nhà sinh học ung thư, mà là một nhà sinh lý học quan tâm đến sự tiết ra của các tuyến. Sinh ra tại Nova Scotia vào năm 1901, Huggins theo học Trường Y khoa Harvard vào đầu thập niên 1920 (nơi ông tiếp xúc với Farber trong thời gian ngắn) và được đào tạo như một bác sĩ ngoại khoa tổng quát ở Michigan. Năm 1927, ở tuổi hai mươi sáu, ông được bổ nhiệm vào khoa của Đại học Chicago với tư cách là một bác sĩ ngoại khoa tiết niệu, chuyên gia trong các bệnh của bàng quang, thận, cơ quan sinh dục và tuyến tiền liệt.

Sự bổ nhiệm Huggins chính là hình ảnh thu nhỏ về sự tự tin (và sự ngạo mạn) của khoa ngoại: ông không được đào tạo chính thống trong ngành tiết niệu, cũng không được đào tạo như một bác sĩ ung thư. Đó là thời kỳ khi mà ngoại khoa chuyên ngành vẫn là khái niệm thay đổi liên tục; nếu một người có thể cắt bỏ ruột thừa hay một hạch bạch huyết, theo triết lý, anh ta chắc chắn sẽ học được cắt bỏ một quả thận. Huggins vì thế đã học tiết niệu như bay bằng cách nhồi nhét một cuốn sách trong khoảng sáu tuần. Ông đến Chicago đầy lạc quan, dự kiến sẽ có một công việc bận rộn. Nhưng phòng khám mới của ông, nằm trong tòa nhà phủ đá tân Gothic, vẫn trống rỗng suốt mùa đông. (Việc không phải là bác sĩ chuyên ngành có lẽ đã không làm yên lòng các bệnh nhân). Mệt mỏi với việc ghi nhớ những cuốn sách và tạp chí trong phòng chờ lạnh lẽo, trống không, Huggins đã thay đổi hướng đi và thiết lập một phòng thí nghiệm để nghiên cứu các bệnh tiết niệu trong khi chờ đợi bệnh nhân đến phòng khám của mình.

Việc chọn một chuyên khoa cũng là lựa chọn chất dịch chính yếu của cơ thể. Bác sĩ huyết học có máu. Bác sĩ chuyên khoa gan có mật. Huggins có dịch tuyến tiền liệt: một hỗn hợp lỏng, màu vàng nhạt gồm muối và đường để bôi trơn và nuôi dưỡng tinh trùng. Nguồn gốc của nó, tuyến tiền liệt, là một tuyến nhỏ chôn sâu trong

đáy chậu, bao bọc xung quanh lối ra của đường tiết niệu ở nam giới. (Vesalius là người đầu tiên xác định nó và vẽ nó trong giải phẫu học người). Hình dạng quả óc chó, và kích thước chỉ bằng quả óc chó, nó còn là nơi ung thư trú ngụ. Ung thư tuyến tiền liệt chiếm một phần ba tỉ lệ mắc ung thư ở đàn ông - gấp sáu lần ung thư bạch cầu và ung thư hạch bạch huyết. Khi khám nghiệm đàn ông hơn sáu mươi tuổi, gần như cứ ba mẫu sẽ có một mẫu mang dấu hiệu ung thư tuyến tiền liệt ác tính.

Nhưng mặc dù là một dạng ung thư rất phổ biến, ung thư tuyến tiền liệt cũng thay đổi nhiều trong diễn tiến lâm sàng của nó. Hầu hết những trường hợp là nhẹ - đàn ông lớn tuổi thường chết với ung thư tuyến tiền liệt hơn là chết vì ung thư tuyến tiền liệt - nhưng ở các bệnh nhân khác bệnh có thể ác tính và xâm lấn, có khả năng bùng nổ thành các tổn thương đau đớn trong xương và hạch bạch huyết ở giai đoạn tiến triển, di căn.

Huggins mặc dù ít quan tâm đến ung thư so với sinh lý học của dịch tuyến tiền liệt. Các hormone nữ, chẳng hạn như estrogen, được biết đến với tác dụng kiểm soát sự tăng trưởng của mô vú. Liệu hormone nam, tương tự vậy, có kiểm soát sự tăng trưởng của tuyến tiền liệt bình thường - và từ đó điều chỉnh việc tiết ra sản phẩm chính, dịch tuyến tiền liệt hay không? Cuối thập niên 1920, Huggins đã nghĩ ra một thiết bị để thu thập các giọt quý giá từ dịch tuyến tiền liệt của chó. (Ông đã chuyển hướng nước tiểu bằng cách chèn một ống thông vào bàng quang và gắn một ống thu thập ở cửa tuyến tiền liệt). Nó là sáng kiến ngoại khoa duy nhất ông đã nghĩ ra trong sự nghiệp.

Huggins bây giờ đã có một công cụ để đo chức năng tuyến tiền liệt; ông có thể định lượng số dịch do tuyến này tạo ra. Ông thấy rằng nếu phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn ở chó - từ đó làm suy yếu hormone testosterone của chúng - tuyến tiền liệt bị cuộn vào trong, nhả lại và dịch tiết ra sẽ cạn kiệt. Nếu ông tiêm testosterone tinh khiết cho các con chó bị thiếu, hormone ngoại sinh sẽ làm cho tuyến

tiền liệt không bị nhấn lại. Các tế bào tuyến tiền liệt phụ thuộc sâu sắc vào hormone testosterone cho sự tăng trưởng và chức năng của chúng. Các hormone sinh dục nữ giữ cho tế bào vú tăng trưởng; hormone nam tác động tương tự như vậy trên các tế bào tuyến tiền liệt.

Huggins muốn nghiên cứu sâu hơn nữa sự chuyển hóa của testosterone và tế bào tuyến tiền liệt, nhưng các thử nghiệm của ông đã bị cản trở bởi một vấn đề đặc biệt. Chó, con người và sư tử là các loài động vật duy nhất được biết là có mắc ung thư tuyến tiền liệt, và các con chó với khối u tuyến tiền liệt khá lớn xuất hiện tại phòng thí nghiệm của ông trong quá trình nghiên cứu. “Thật bực mình khi có một con chó với khối u tuyến tiền liệt trong một nghiên cứu trao đổi chất,” ông viết. Lựa chọn đầu tiên của ông là loại bỏ các con chó bị ung thư khỏi nghiên cứu và tiếp tục chuyên tâm vào việc sưu tập dịch, nhưng sau đó là câu hỏi hình thành trong tâm trí ông. Nếu việc thiếu testosterone có thể làm co các tế bào tuyến tiền liệt bình thường, vậy thiếu testosterone có thể làm được gì với các tế bào ung thư?

Câu trả lời, như bất kỳ nhà sinh học ung thư có lòng tự trọng nào đó có thể đã nói cho ông, gần như chắc chắn: rất ít. Các tế bào ung thư, sau rốt, đã trực trặc, tự do và biến đổi - chỉ đáp ứng với các kết hợp thuốc độc nhất. Các tín hiệu và hormone điều hòa tế bào bình thường từ lâu đã bị quăng sang một bên; những gì còn lại là một tế bào có xu hướng phân chia với khả năng sinh sản không thể khống chế khiến nó chẳng còn gì bình thường nữa.

Nhưng Huggins biết rằng một số dạng ung thư không tuân theo nguyên tắc này. Chẳng hạn, các biến thể của ung thư tuyến giáp tiếp tục tạo hormone tuyến giáp, phân tử kích thích tăng trưởng được bài tiết bởi tuyến giáp bình thường; mặc dù là ung thư nhưng các tế bào này nhớ bản thân trước đây của chúng. Huggins thấy các tế bào ung thư tuyến tiền liệt cũng giữ lại “bộ nhớ” sinh lý về nguồn gốc của chúng. Khi ông loại bỏ tinh hoàn của các con chó bị ung thư tuyến

tiền liệt, cướp đi nguồn testosterone của tế bào ung thư, các khối u đã bị cuộn lại trong vòng vài ngày. Thực tế, nếu các tế bào tuyến tiền liệt bình thường phụ thuộc vào testosterone cho sự sống còn, thì các tế bào ác tính của tuyến tiền liệt cũng gần như nghiện loại hormone này - đến mức độ mà sự chặn đứng cấp tính này hoạt động như một loại thuốc điều trị mạnh nhất có thể hình dung được. “Ung thư không phải nhất thiết phải mang bản chất tự tồn tại,” Huggins viết. “Sự tăng trưởng của nó có thể được duy trì và sinh sôi do chức năng nội tiết trong ký chủ.” Liên kết giữa chất tăng trưởng của các tế bào bình thường và các tế bào ung thư đã gần gũi hơn so với hình dung trước đó: ung thư có thể được cơ thể chúng ta cho ăn và nuôi dưỡng.



Thiến bằng phẫu thuật, may mắn thay, không phải là cách duy nhất để làm chết đói các tế bào ung thư tuyến tiền liệt. Nếu các hormone nam làm tăng trưởng các tế bào ung thư này, Huggins lập luận, thì thay vì loại bỏ các hormone nam, điều gì sẽ xảy ra nếu lừa cho ung thư suy nghĩ rằng cơ thể này là “nữ” bằng cách ức chế tác dụng của testosterone?

Năm 1929, Edward Doisy, một nhà hóa sinh, đã cố gắng để xác định các yếu tố nội tiết trong chu kỳ sinh sản của phụ nữ. Doisy đã thu thập hàng trăm gallon nước tiểu của phụ nữ mang thai trong các thùng bằng đồng lớn, sau đó trích một vài mg của một hormone gọi là estrogen. Việc Doisy làm đã tạo ra một cuộc chạy đua để sản xuất estrogen hoặc chất tương tự nó với số lượng lớn. Giữa thập niên 1940, một số phòng thí nghiệm và công ty dược phẩm, tranh nhau để nắm bắt thị trường “chất nữ tính,” đã chạy đua để tổng hợp các chất tương tự estrogen hay tìm phương thức mới để tinh chế nó một cách hiệu quả. Hai phiên bản thuốc được sử dụng rộng rãi nhất là diethylstilbestrol (hoặc DES), một estrogen nhân tạo tổng hợp hóa

học bởi các nhà hóa sinh ở London, hay Premarin, estrogen tự nhiên được tinh chế từ nước tiểu ngựa ở Montreal. (Chất tổng hợp tương tự, DES, sẽ trở lại trong một hình thức tai họa hơn ở các trang tiếp theo).

Cả Premarin (tên gọi của nó có nguồn gốc từ nước tiểu ngựa cái mang thai - *pregnant mare urine*) và DES ban đầu được tiếp thị như thuốc chữa mãn kinh. Nhưng đối với Huggins, sự tồn tại của estrogen tổng hợp đã đề xuất một cách sử dụng khác rõ ràng: ông có thể tiêm chúng để “nữ hóa” cơ thể nam giới và dừng sự sản xuất testosterone ở các bệnh nhân mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Ông gọi đây là phương pháp “thiến hóa học.” Và một lần nữa, ông thấy các đáp ứng ấn tượng. Giống với thiến bằng phẫu thuật, các bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt tiến triển được thiến hóa học với hormone nữ đã đáp ứng mạnh mẽ với liệu pháp điều trị, thường với các tác dụng phụ tối thiểu. (Điều phàn nàn nổi bật nhất ở các bệnh nhân là sự xuất hiện của các cơn nóng bừng mặt như thời kỳ mãn kinh). Ung thư tuyến tiền liệt không được chữa khỏi với các steroid này; các bệnh nhân chắc chắn sẽ tái phát với ung thư đã trở nên kháng điều trị bằng hormone. Nhưng sự lui bệnh, thường kéo dài nhiều tháng, đã chứng minh rằng thao tác hormone có thể ngăn sự phát triển của bệnh ung thư lệ thuộc hormone. Để tạo ra sự thuyên giảm bệnh ung thư, người ta không cần đến hóa chất gây độc tế bào bừa bãi (như cisplatin hay nitrogen mustard).



Nếu ung thư tuyến tiền liệt có thể bị bỏ đói đến gần chết bằng cách cắt nguồn testosterone, vậy thì sự thiếu hormone có thể được áp dụng để bỏ đói một dạng ung thư lệ thuộc vào hormone khác không? Có một ứng cử viên rõ ràng - ung thư vú. Vào cuối thập niên 1890, một bác sĩ ngoại khoa thích phiêu lưu người Scotland tên là George Beatson, cố gắng đưa ra các phương pháp phẫu thuật mới

để điều trị ung thư vú, đã học từ những người chăn bò ở cao nguyên Scotland rằng việc cắt bỏ buồng trứng của bò làm thay đổi khả năng tiết sữa và thay đổi kích cỡ bầu vú của chúng. Beatson không hiểu cơ sở của hiện tượng này (estrogen, hormone buồng trứng lúc đó chưa được Doisy phát hiện ra), nhưng bị hấp dẫn bởi mối liên hệ không thể giải thích được giữa buồng trứng và vú, Beatson đã phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng của ba phụ nữ bị ung thư vú.

Trong thời đại trước khi các vòng hormone giữa buồng trứng và vú được hình thành một cách mơ hồ, đây là một phương thức không chính thống vượt ra ngoài sự mô tả - như cắt bỏ phổi để chữa trị một tổn thương não. Nhưng trước sự ngạc nhiên của Beatson, ba bệnh nhân của ông cho thấy các đáp ứng rõ rệt khi cắt bỏ buồng trứng - các khối u vú đã co lại một cách đáng kể. Khi các bác sĩ ngoại khoa ở London cố lặp lại phát hiện của Beatson trên một nhóm phụ nữ lớn hơn, việc phẫu thuật đã dẫn đến một kết quả nhiều sắc thái hơn: chỉ có khoảng hai phần ba trong tất cả phụ nữ bị ung thư vú có đáp ứng.

Hiệu quả lúc này lúc khác đã làm hoang mang các nhà sinh lý học thế kỷ 19. “Không thể nói trước liệu có bất kỳ lợi ích nào từ việc phẫu thuật hay không, hiệu quả của nó khá là không chắc chắn,” một bác sĩ ngoại khoa đã viết vào năm 1902. Làm thế nào mà việc phẫu thuật cắt bỏ một cơ quan xa xôi lại ảnh hưởng đến sự phát triển của bệnh ung thư? Và tại sao, trớ trêu thay, chỉ có một số trường hợp đáp ứng? Hiện tượng này gần như đã khiến người ta nhớ lại một yếu tố dịch thể bí ẩn lưu thông trong cơ thể - mật đen của Galen. Nhưng tại sao yếu tố dịch thể này chỉ hoạt động ở một số phụ nữ bị ung thư vú?



Gần ba thập niên sau, khám phá estrogen của Doisy đã cung cấp một phần câu trả lời cho câu hỏi đầu tiên. Estrogen là hormone chính do buồng trứng tiết ra. Như với testosterone ở tuyến tiền liệt bình thường, estrogen sớm được chứng minh là một hormone quan trọng cho việc duy trì và phát triển mô vú bình thường. Phải chăng ung thư vú cũng được estrogen từ buồng trứng nuôi? Nếu vậy, câu hỏi của Beatson: tại sao cắt buồng trứng lại làm một số ca ung thư vú co nhỏ lại trong khi một số khác vẫn hoàn toàn không đáp ứng?

Vào giữa thập niên 1960, làm việc chặt chẽ với Huggins, một nhà hóa học trẻ ở Chicago, Elwood Jensen, đến gần với cách giải quyết câu hỏi của Beatson. Jensen bắt đầu nghiên cứu của mình không phải với các tế bào ung thư, mà là sinh lý bình thường của estrogen. Các hormone, Jensen biết: thường hoạt động bằng cách liên kết với một thụ thể trong tế bào đích, nhưng thụ thể cho các hormone steroid estrogen vẫn còn chưa tìm thấy. Bằng cách sử dụng kiểu hormone có gắn phóng xạ làm mồi, vào năm 1968 Jensen tìm thấy thụ thể estrogen - phân tử chịu trách nhiệm cho việc liên kết estrogen và chuyển tiếp tín hiệu của nó đến tế bào.

Jensen bây giờ đặt câu hỏi rằng liệu tế bào ung thư vú có sở hữu cùng dạng thụ thể này hay không. Bất ngờ thay, một số thì có một số thì không. Thật vậy, những trường hợp ung thư vú có thể được chia khéo léo thành hai loại - những người với tế bào ung thư bộc lộ mức độ cao thụ thể này và những người bộc lộ mức độ thấp, u “ER dương tính” và u “ER âm tính.”

Các quan sát của Jensen đã gợi ý câu trả lời cho câu hỏi của Beatson. Có lẽ sự thay đổi rõ ràng của các tế bào ung thư vú trong đáp ứng với việc loại bỏ buồng trứng phụ thuộc vào việc các tế bào ung thư có bộc lộ các thụ thể estrogen hay không. Các khối u ER dương tính, sở hữu các thụ thể, giữ lại “sự đói khát” của chúng đối với estrogen. Các khối u ER âm tính đã thoát khỏi sự phụ thuộc vào thụ thể và hormone. Các khối u ER dương tính do đó đáp ứng với

phẫu thuật của Beatson, Jensen đề xuất, trong khi các khối u ER âm tính thì không đáp ứng.

Cách đơn giản nhất để chứng minh giả thuyết này là tiến hành thử nghiệm - để thực hiện phẫu thuật của Beatson trên phụ nữ với khối u ER dương tính và ER âm tính, từ đó xác định liệu tình trạng thụ thể của các tế bào ung thư tiên đoán đáp ứng như thế nào. Nhưng thủ thuật phẫu thuật này đã không được ưa chuộng. (Cắt bỏ buồng trứng gây ra nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng khác như loãng xương). Một sự thay thế là sử dụng *phương pháp được lý* để ức chế chức năng estrogen, một phiên bản thiên hóa học ở nữ theo kiểu của Huggins.

Nhưng Jensen đã không có loại thuốc như vậy. Testosterone không hiệu quả, và thuốc “kháng estrogen” tổng hợp vẫn đang được phát triển. Trong việc theo đuổi bền bỉ phương thức điều trị cho sự mãn kinh và tìm các tác nhân tránh thai mới (bằng cách sử dụng estrogen tổng hợp), các công ty dược phẩm đã từ bỏ việc phát triển một chất kháng estrogen, và không có hứng thú trong việc phát triển một chất kháng estrogen cho ung thư. Trong thời đại bị kìm kẹp bởi sự hứa hẹn đầy hấp dẫn của hóa trị độc tế bào, như Jensen đề cập, “có rất ít sự nhiệt tình trong việc phát triển liệu pháp nội tiết giúp điều trị ung thư. Hóa trị kết hợp [được cho là] nhiều khả năng thành công trong việc điều trị không chỉ ung thư vú mà còn các khối u rắn khác.” Việc phát triển một chất kháng estrogen, sự đối kháng với thứ thuốc tiên cho tuổi thanh xuân phụ nữ, được coi là một sự phung phí nỗ lực, tiền bạc và thời gian.



Chẳng mấy ai chú ý đến việc, vào ngày 13 tháng 9 năm 1962, một nhóm các nhà hóa học tài năng người Anh từ Các ngành công nghiệp Hóa học Hoàng Gia (Imperial Chemical Industries - ICI) đã

đăng ký bằng sáng chế cho hóa chất tên là ICI 46474 hay tamoxifen. Ban đầu được phát minh như là một thuốc kiểm soát sinh sản, tamoxifen đã được tổng hợp bởi một đội ngũ dẫn đầu là nhà sinh học nội tiết Arthur Walpole và nhà hóa học tổng hợp Dora Richardson, cả hai là thành viên của “chương trình kiểm soát sinh sản” tại ICI. Nhưng mặc dù được thiết kế để trở thành một chất kích thích mạnh của estrogen - một bộ khung có cánh, giống chim được thiết kế để kết dính hoàn hảo vào các cánh tay mở của thụ thể estrogen - hóa ra tamoxifen lại có tác dụng hoàn toàn đối nghịch: thay vì bật tín hiệu estrogen, yêu cầu cho một loại thuốc tránh thai, thì đáng ngạc nhiên thay, nó lại tắt tín hiệu trong nhiều mô. Đó là một tác nhân kháng estrogen - vì thế được coi như một loại thuốc gần như vô dụng.

Song, mối liên hệ giữa các thuốc sinh sản và ung thư đã làm cho Walpole bận tâm. Ông biết các thử nghiệm của Huggins bằng thiên phẫu thuật cho ung thư tuyến tiền liệt. Ông biết về câu hỏi của Beatson - hầu như được giải quyết bởi Jensen. Tính chất kháng estrogen ở loại thuốc mới của ông đặt ra một tiềm năng đầy hấp dẫn. ICI 46474 có thể là một biện pháp tránh thai vô ích, nhưng có lẽ, ông lý luận, nó có thể hữu ích trong việc kháng lại ung thư vú nhạy cảm với estrogen.

Để thử nghiệm ý tưởng đó, Walpole và Richardson đã tìm kiếm một cộng tác viên lâm sàng. Nơi sẵn có cho một thử nghiệm như vậy ngay lập tức rõ ràng, Bệnh viện Christie ở Manchester, một trung tâm ung thư nổi tiếng thế giới chỉ cách khu nghiên cứu của ICI ở Alderley Park một quãng ngắn đi qua những ngọn đồi nhấp nhô của Cheshire. Và cũng sẵn có một cộng tác viên: Mary Cole, một bác sĩ ung thư và xạ trị tại Manchester có sự quan tâm đặc biệt với ung thư vú. Được các bệnh nhân và đồng nghiệp gọi một cách trìu mến là Moya, Cole nổi danh là một bác sĩ nhiệt tình và tỉ mỉ, tận tụy hết lòng vì bệnh nhân. Bà có một khoa đầy ắp bệnh nhân nữ bị ung thư vú di căn, tiến triển, nhiều người trong số họ gần chạm đến cái

chết mà không thể nào cứu vãn được. Moya Cole sẵn sàng thử bất cứ thứ gì - thậm chí một biện pháp tránh thai bị bỏ rơi - để cứu sống những phụ nữ này.

Thử nghiệm của Cole được thực hiện tại Bệnh viện Christie vào cuối mùa hè năm 1969. Bốn mươi sáu phụ nữ bị ung thư vú được điều trị với viên nén ICI 46474. Cole ít mong đợi hiệu quả từ thuốc - đáp ứng một phần là tốt lắm rồi. Nhưng trong mười bệnh nhân, đáp ứng gần như ngay lập tức rõ ràng. Các khối u teo lại rõ rệt ở vú. Di căn phổi nhỏ lại. Đau xương mất dần và hạch bạch huyết mềm ra.

Giống các bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt của Huggins, nhiều phụ nữ đã đáp ứng với thuốc cuối cùng cũng tái phát. Nhưng sự thành công của thử nghiệm là không thể bàn cãi - đây là bằng chứng của nguyên tắc mang tính lịch sử. Một loại thuốc được thiết kế để nhắm mục tiêu vào con đường đặc hiệu trong tế bào ung thư - không phải là một chất độc tế bào được phát hiện theo kinh nghiệm bằng cách thử-sai - đã thành công trong việc làm cho các khối u di căn thuyên giảm.

Hành trình của tamoxifen quay về điểm xuất phát ở một phòng thí nghiệm dược lý ít được biết đến tại Shrewsbury, Massachusetts. Năm 1973, V. Craig Jordan, một nhà hóa sinh làm việc tại phòng thí nghiệm của Worcester Foundation (một viện nghiên cứu tham gia vào sự phát triển các loại thuốc tránh thai mới), đã điều tra các mô hình đằng sau các ca ung thư có và không có đáp ứng với điều trị bằng tamoxifen. Jordan sử dụng một kỹ thuật phân tử đơn giản để nhuộm tế bào các thụ thể estrogen ung thư vú mà Elwood Jensen đã khám phá ra ở Chicago, và lời giải cho câu hỏi bí ẩn của Beatson cuối cùng cũng xuất hiện nhờ thử nghiệm. Các tế bào ung thư biểu lộ thụ thể estrogen đáp ứng rất tốt với tamoxifen, trong khi các tế bào thiếu thụ thể estrogen không đáp ứng. Lý do đằng sau sự đáp ứng lúc có lúc không ở những phụ nữ bị ung thư vú được quan sát thấy ở Anh gần một thế kỷ trước đó giờ đây đã rõ ràng. Các tế bào bộc lộ thụ thể estrogen có thể dính với tamoxifen và thuốc, tác nhân

đối kháng estrogen, làm đóng sự đáp ứng của estrogen, điều này chặn đứng sự tăng trưởng của tế bào. Nhưng các tế bào ER âm tính thiếu thụ thể cho loại thuốc này và như vậy không nhạy cảm với nó. Một nguyên lý thật đơn giản và thuyết phục. Lần đầu tiên trong lịch sử ung thư, một loại thuốc, mục tiêu của nó và một tế bào ung thư đã được nối với nhau bằng lý luận cốt lõi về phân tử.

TRO TÀN CỦA HALSTED

Tôi thà làm tro tàn còn hơn làm bụi.

Jack London

Ông sẽ từ chối tôi nếu tôi không thể khá hơn?

Một bệnh nhân ung thư viết cho bác sĩ điều trị, thập niên 1960

Thử nghiệm tamoxifen của Moya Cole ban đầu được thiết kế để điều trị cho phụ nữ mắc ung thư vú di căn, đã tiến triển. Nhưng khi thử nghiệm này được tiến hành, Cole bắt đầu tự hỏi về một chiến lược thay thế khác. Thông thường, các thử nghiệm lâm sàng cho những thuốc ung thư mới có xu thế leo thang nhanh chóng về phía những bệnh nhân bệnh ngày càng nặng hơn (khi tin tức về một thuốc mới lan đi, ngày càng nhiều những bệnh nhân tuyệt vọng thử những nỗ lực cuối cùng để cứu cuộc sống của họ). Nhưng Cole có khuynh hướng nghiêng về hướng ngược lại. Chuyện gì nếu như phụ nữ có khối u ở giai đoạn sớm được điều trị với tamoxifen? Nếu thuốc có thể ngăn chặn sự tiến triển ung thư giai đoạn IV di căn và lan rộng, liệu nó có thể hoạt động thậm chí tốt hơn ở giai đoạn khác, ung thư vú giai đoạn II, lúc mà ung thư mới lan đến các hạch bạch huyết không?

Cole đã tình cờ quay về với lý luận của Halsted. Halsted đã phát minh ra phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc dựa trên tiền đề rằng ung thư vú giai đoạn sớm cần được tấn công triệt để và dứt khoát - “dọn sạch” bằng phẫu thuật mọi nguồn bệnh có thể, thậm chí khi ung thư chưa hiện diện ở đó. Kết quả là phẫu thuật đoạn nhũ trở nên kỳ cục và gây biến dạng, gộp vào cả những phụ nữ với khối u nhỏ, khu trú cục bộ hạn chế để ngăn ngừa tái phát và di căn sang các cơ quan ở

xa. Nhưng Cole giờ đây tự hỏi phải chăng Halsted đã cố làm sạch các khu vực bị ung thư với mục đích đúng, nhưng bằng công cụ sai. Phẫu thuật không thể loại bỏ các nguồn không thể thấy của ung thư. Nhưng có lẽ cái cần là một hóa chất mạnh - liệu pháp hệ thống, “điều trị giai đoạn sau,” thứ mà Willy Meyer đã mơ từ năm 1932.

Một biến thể của ý tưởng này đã được một nhóm nhà khoa học chống đối tại viện NCI đưa ra thậm chí trước khi tamoxifen xuất hiện. Năm 1963, gần một thập niên trước khi Moya Cole hoàn thành thí nghiệm ở Manchester, một bác sĩ ba mươi ba tuổi ở NCI, Paul Carbone, đã tiến hành một thử nghiệm để xem liệu rằng hóa trị có hiệu quả không khi được dùng cho phụ nữ sau khi khối u nguyên phát giai đoạn sớm đã được loại bỏ hoàn toàn bằng phẫu thuật - tức là bệnh nhân không còn sót khối u quan sát thấy trong cơ thể. Carbone được truyền cảm hứng từ vị thánh bảo trợ của những kẻ chống đối ở NCI: Min Chiu Li, nhà nghiên cứu bị trục xuất khỏi viện vì điều trị bệnh nhân nữ ung thư nhau thai bằng methotrexate kéo dài sau khi khối u của họ đã rõ ràng biến mất.

Li đã ra đi trong sự khinh miệt, nhưng chiến lược từng khiến ông phải cuốn gói - sử dụng hóa trị liệu để “dọn sạch” cơ thể khỏi khối u còn sót lại - thì ngày càng được coi trọng ở viện. Trong một thử nghiệm nho nhỏ, Carbone thấy rằng việc hóa trị sau phẫu thuật làm giảm tỉ lệ tái phát ở ung thư vú. Để mô tả hình thức chữa trị này, Carbone và nhóm của ông sử dụng từ *adjuvant*, tiếng Latin nghĩa là “để giúp đỡ.” Liệu pháp hóa trị bổ trợ *adjuvant chemotherapy*, Carbone phỏng đoán, có thể là phương pháp giúp đỡ ít nhiều cho bác sĩ ngoại khoa. Nó sẽ tiêu diệt những mảnh nhỏ tế bào ung thư còn sót sau phẫu thuật, từ đó diệt tận gốc những nguồn còn lại của các tế bào ác tính trong cơ thể ở ung thư vú giai đoạn sớm - về bản chất là hoàn thành nhiệm vụ gian nan làm sạch ung thư mà Halsted đã tự đặt ra cho mình.

Nhưng các bác sĩ ngoại khoa không hứng thú với việc nhận sự giúp đỡ từ bất kỳ ai - nhất là các nhà hóa trị liệu. Đến giữa thập niên

1960, khi phẫu thuật tận gốc ngày càng được đẩy lên cao độ, hầu hết các bác sĩ ngoại khoa bắt đầu xem các nhà hóa trị liệu như là kình địch cần phải xa lánh, không thể tin tưởng với bất cứ điều gì, nhất là trong mọi kết quả phẫu thuật được cải thiện. Và kể từ khi các bác sĩ ngoại khoa thống trị lĩnh vực ung thư vú (và thấy tất cả bệnh nhân khi chẩn đoán), Carbone không thể tiến hành thử nghiệm của mình vì ông hầu như không tập hợp được bệnh nhân nào. “Ngoài trừ một phụ nữ trải qua phẫu thuật đoạn nhũ ở NCI... nghiên cứu này chưa bao giờ đạt thuận lợi từ lúc khởi đầu đến giờ,” Carbone nhớ lại.

Nhưng Carbone đã tìm được một phương án thay thế. Bị các bác sĩ ngoại khoa xa lánh, giờ đây ông trở lại với vị bác sĩ đã xa lánh đồng nghiệp của chính mình - Bernie Fisher, người mà rơi vào vòng xoáy gây tranh cãi của việc kiểm tra phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc. Fisher lập tức bị cuốn hút bởi ý tưởng của Carbone. Thật ra, Fisher từng cố tiến hành một thử nghiệm tương tự - kết hợp liệu pháp hóa trị với phẫu thuật đoạn nhũ. Nhưng Fisher chỉ có thể chọn một cuộc chiến lúc này. Với thử nghiệm NSABP-04 (thử nghiệm kiểm tra phẫu thuật tận gốc so với phẫu thuật không tận gốc) gần như không đi đến cùng, ông khó lòng thuyết phục được các bác sĩ ngoại khoa tham gia một liệu pháp kết hợp giữa hóa trị và phẫu thuật đoạn nhũ.

Một nhóm người Ý đã đến giải cứu. Năm 1972, khi NCI đang tìm một nơi để “liệu pháp hóa trị bổ trợ” sau phẫu thuật có thể được thử nghiệm, bác sĩ ung thư Gianni Bonadonna đã đến Bethesda để thăm viện. Khéo léo, trang nhã và tinh tế, diện lên mình bộ vét Milanese không chê vào đâu được, Bonadonna đã tạo ấn tượng ngay lập tức với viện NCI. Ông được DeVita, Canellos, và Carbone cho biết rằng họ đang kiểm tra việc kết hợp các loại thuốc để điều trị ung thư vú giai đoạn tiến triển và đã tìm ra một công thức rất có thể sẽ có công hiệu: Cytosan (cùng họ với nitrogen mustard), methotrexate (biến thể khác aminopterin của Farber), và fluorouracil (chất ức chế tổng hợp DNA). Liệu pháp này, được gọi là CMF, có tác dụng phụ tương

đổi nhỏ, mà vẫn đủ hoạt tính kết hợp để ngăn chặn những khối u rất nhỏ - sự kết hợp lý tưởng có thể sử dụng như một liều thuốc bổ trợ trong điều trị ung thư vú.

Bonadonna làm việc tại trung tâm ung thư lớn nhất ở Milan gọi là Istituto Tumori (Viện Ung thư), nơi ông có một tình bạn thân thiết với bác sĩ trưởng khoa vú, Umberto Veronesi. Được thuyết phục bởi Carbone (người vẫn đang đấu tranh để có thử nghiệm tương tự được triển khai ở Mỹ), Bonadonna và Veronesi, cặp đôi bác sĩ ngoại khoa - nhà hóa trị duy nhất có mối giao hảo với nhau, đã đề xuất một thử nghiệm ngẫu nhiên quy mô lớn để nghiên cứu liệu pháp hóa trị sau phẫu thuật đoạn nhũ cho bệnh ung thư vú giai đoạn sớm. Họ ngay lập tức được trao quyền thử nghiệm ở NCI.

Thật trớ trêu khi sự trao quyền đó phải chật vật mới có thể thoát khỏi những nhà nghiên cứu tại viện NCI. Ở Mỹ, viễn cảnh về thuốc ung thư có những rạn nứt nội bộ rất sâu, đến mức thử nghiệm quan trọng nhất về liệu pháp hóa trị gây độc được viện NCI triển khai sau khi có tuyên bố về Cuộc chiến chống Ung thư đã phải dời đến một quốc gia nước ngoài.



Bonadonna bắt đầu thử nghiệm vào mùa hè năm 1973. Đến đầu đông năm đó, ông có gần bốn trăm phụ nữ ngẫu nhiên đến với thử nghiệm này - phần nửa tới không phải để điều trị và phân nửa tới để điều trị với CMF. Veronesi là người ủng hộ quan trọng, nhưng các bác sĩ ngoại khoa vú khác vẫn chẳng mấy để tâm. “Các bác sĩ ngoại khoa không chỉ hoài nghi,” Bonadonna nhớ lại. “Họ chống đối. [Họ] không muốn biết. Vào thời điểm đó chỉ có vài nhà hóa trị, và họ không được đánh giá cao, và thái độ giữa các bác sĩ ngoại khoa là ‘những nhà hóa trị đưa thuốc vào bệnh nhân giai đoạn tiến triển [trong khi] các bác sĩ ngoại khoa mổ và chúng ta thấy có sự thuyên

giảm hoàn toàn trong toàn bộ cuộc sống của bệnh nhân... Bác sĩ ngoại khoa hiếm khi nhìn thấy bệnh nhân quay lại, và tôi nghĩ họ chẳng muốn nghe có bao nhiêu bệnh nhân thất bại trong điều trị khi chỉ được phẫu thuật không. Đó hẳn là vấn đề uy tín.”

Vào buổi sáng u ám mùa đông năm 1975, Bonadonna bay đến Brussels trình bày kết quả tại hội nghị của bác sĩ ung thư châu Âu. Thử nghiệm vừa mới kết thúc năm thứ hai. Nhưng hai nhóm, Bonadonna báo cáo, đã có kết quả khác biệt. Gần một nửa số phụ nữ được điều trị chỉ với phẫu thuật đã tái phát. Ngược lại, chỉ một phần ba phụ nữ được điều trị với liệu pháp thuốc hỗ trợ tái phát. Hóa trị hỗ trợ đã ngăn chặn ung thư vú tái phát trên khoảng một phần sáu phụ nữ được điều trị.

Tin tức đó nằm ngoài sự mong đợi, đến mức mà nó được chào đón bằng sự im lặng sững sờ trong hội trường. Bài thuyết trình của Bonadonna đã lay động những tư tưởng cứng nhắc về liệu pháp hóa trị trong ung thư. Trên chuyến bay trở về Milan, cách mặt đất ba ngàn mét, Bonadonna cuối cùng cũng được những nhà nghiên cứu khác trên cùng chuyến bay vây quanh để đặt câu hỏi.



Thử nghiệm đáng chú ý của Gianni Bonadonna ở Milan đã để lại một câu hỏi rất cần được trả lời. Phải chăng liệu pháp hóa trị hỗ trợ CMF có thể giảm tái phát ở phụ nữ ung thư vú giai đoạn sớm, thì phải chăng tamoxifen hỗ trợ - thuốc ung thư vú hoạt tính khác được thiết lập bởi nhóm của Cole - cũng có thể làm giảm tái phát ở phụ nữ ung thư vú ER dương tính sau phẫu thuật? Phải chăng bản năng của Moya Cole đã đúng trong việc điều trị ung thư vú giai đoạn sớm với liệu pháp thuốc kháng estrogen?

Đây là câu hỏi mà Bernie Fisher, mặc dù bị lôi kéo vào vài thử nghiệm khác, cũng rất muốn trả lời. Tháng 1 năm 1977, năm năm

sau khi Cole đã công bố kết quả của mình về tamoxifen trong ung thư di căn, Fisher tập hợp được 1.891 phụ nữ ung thư vú ER dương tính đã lan tới hạch bạch huyết nách. Ông điều trị một nửa số bệnh nhân với tamoxifen bổ trợ và một nửa không có tamoxifen bổ trợ. Đến năm 1981, hai nhóm chênh lệch khá rõ. Điều trị với tamoxifen sau phẫu thuật giảm tỷ lệ ung thư tái phát tới gần 50%. Tác dụng đặc biệt rõ rệt trong những phụ nữ trên năm mươi tuổi - nhóm kháng hầu hết các liệu pháp hóa trị tiêu chuẩn và có nguy cơ cao tái phát ung thư vú di căn, ác tính.

Ba năm sau, năm 1985, khi Fisher phân tích lại đường cong chênh lệch giữa tái phát và sống sót, tác dụng điều trị với tamoxifen còn ngoạn mục hơn nhiều. Trong số năm trăm phụ nữ lớn hơn năm mươi tuổi được phân vào mỗi nhóm, tamoxifen đã ngăn tái phát và tử vong ở năm mươi năm ca. Fisher đã thay đổi nền sinh học ung thư vú sau phẫu thuật bằng việc sử dụng một loại thuốc hormone nhắm trúng đích hầu như không có bất kỳ tác dụng phụ đáng kể nào.



Đến đầu thập niên 1980, những mô hình điều trị đột phá mới đã trỗi dậy ra từ đống tro tàn của những liệu pháp cũ. Mong tưởng của Halsted về việc tấn công ung thư giai đoạn sớm được tái sinh thành liệu pháp bổ trợ. “Viên đạn ma thuật” của Ehrlich cho ung thư đã đầu thai với liệu pháp kháng hormone đối với ung thư vú và tuyến tiền liệt.

Không phương pháp điều trị nào được coi là hoàn chỉnh. Liệu pháp bổ trợ và liệu pháp hormone thường không xóa sạch ung thư. Liệu pháp hormone giúp kéo dài sự thuyên giảm trong nhiều năm hoặc thậm chí vài thập niên. Liệu pháp bổ trợ chủ yếu là phương pháp dọn sạch các tế bào ung thư còn lại khỏi cơ thể; nó kéo dài

khả năng sống, nhưng nhiều bệnh nhân rất cục lại tái phát. Cuối cùng, thường sau sự thuyên giảm hàng thập niên, tình trạng kháng lại liệu pháp hóa trị liệu và liệu pháp hormone tăng vọt mặc cho những can thiệp trước đó, bất chấp sự cân bằng được thiết lập trong quá trình điều trị.

Nhưng mặc dù những phương pháp này không là cách chữa trị dứt khoát, vài nguyên tắc quan trọng trong sinh học ung thư và liệu pháp ung thư đã được củng cố vững chắc trong các thử nghiệm mạnh mẽ này. Đầu tiên, như phát hiện của Kaplan với bệnh Hodgkin, những thử nghiệm một lần nữa khẳng định rõ thông điệp rằng ung thư cực kỳ không đồng nhất. Ung thư vú hay tuyến tiền liệt có một loạt các dạng thức khác nhau, mỗi dạng có những hành vi sinh học độc nhất. Tính không đồng nhất về mặt di truyền: như trong ung thư vú, vài biến thể đáp ứng với điều trị bằng hormone, trong khi những biến thể khác thì trơ với phác đồ điều trị đó. Và tính không đồng nhất, trong khi các dạng khác có khuynh hướng lan đến những cơ quan xa hơn.

Thứ hai, việc hiểu rằng tính không đồng nhất là một hệ quả sâu xa. Như câu ngạn ngữ “hiểu kẻ thù của chính mình,” và thử nghiệm của Fisher và Bonadonna cho thấy rằng việc “biết” về ung thư tường tận nhất có thể trước khi gấp gáp điều trị nó là rất quan trọng. Việc chia ung thư vú thành các giai đoạn khác nhau chẳng hạn, là điều kiện tiên quyết cho thành công trong nghiên cứu của Bonadonna: ung thư vú giai đoạn sớm có thể không được điều trị giống ung thư giai đoạn trễ. Phân tách tỉ mỉ ung thư ER dương tính và ER âm tính là cần thiết đối với nghiên cứu của Fisher: nếu như tamoxifen được thử nghiệm bừa bãi trên ung thư ER âm tính, thì thuốc đó hẳn đã bị loại bỏ vì không có công dụng gì.

Hiểu biết đa dạng về ung thư này được nhấn mạnh bởi những thử nghiệm có tác dụng làm bùng tỉnh nền y học ung thư. Như Frank Rauscher, giám đốc NCI, phát ngôn năm 1985, “Chúng tôi đã ngây thơ hơn một thập niên trước. Chúng tôi hi vọng rằng việc chỉ

dùng một loại thuốc sẽ mang lại lợi ích đáng kể. Chúng tôi giờ đã hiểu ra nó phức tạp hơn rất nhiều. Mọi người lạc quan nhưng chúng tôi thì không mong đợi về những đột phá. Ngay bây giờ, mọi người sẽ hạnh phúc với loạt thuốc đơn hoặc đôi.”

Tuy nhiên, tiềm năng của việc chống và xóa bỏ ung thư một cách bừa bãi vẫn tạo ra sức hút với ngành ung thư học (“một nguyên nhân, một cách chữa trị”). Hóa trị liệu bổ trợ và hormone trị liệu giống như giai đoạn tạm ngưng trong cuộc chiến - những dấu hiệu chỉ cho thấy rằng một cuộc tấn công mạnh mẽ hơn là cần thiết. Sức hút của việc triển khai trang đầy đủ các loại thuốc gây độc tế bào - đưa cơ thể đến bờ vực của cái chết để loại bỏ những phần ác tính của nó - vẫn không thể cưỡng lại được. Vậy nên y học ung thư vẫn không thay đổi, dù như thế có nghĩa là từ bỏ sự thánh thiện, sự lành mạnh, và an toàn. Với lòng tự tin, sự tự phụ và bị thôi miên bởi sức mạnh của y học, các bác sĩ ung thư đẩy bệnh nhân của họ - và nguyên tắc chung của họ - đến bờ vực thảm họa. “Chúng ta sẽ làm nhiệm vụ độc bầu khí quyển từ màn kịch đầu tiên,” nhà sinh học James Watson cảnh báo về tương lai của bệnh ung thư năm 1977, “đến mức mà không ai biết phép tắc lại muốn xem hết vở kịch này.”

Đối với nhiều bệnh nhân ung thư bị ép buộc trong màn kịch đầu tiên, có rất ít lựa chọn ngoài việc xem vở kịch này kết thúc ra sao.



“Nhiều là tốt,” cô con gái của một bệnh nhân nói với tôi cộc lốc. (Tôi đã gợi ý cho cô ấy một cách tế nhị rằng đối với vài bệnh nhân ung thư, “ít có thể là tốt.”) Bệnh nhân là một phụ nữ lớn tuổi người Ý mang trên mình căn bệnh ung thư gan đã di căn rộng khắp ổ bụng. Bà đã đến Bệnh viện Đa Khoa Massachusetts tìm liệu pháp hóa trị, phẫu thuật, hoặc xạ trị - nếu được, thì cả ba. Bà nói một cách lưỡng lự, có giọng Anh trầm nặng, thường dừng lại giữa lúc nói để lấy hơi.

Da bà ngả vàng xám - thần thái đó, tôi lo rằng, sẽ thành bệnh vàng da sậm màu nếu khối u làm tắc nghẽn ống mật và máu bắt đầu lấp đầy với những sắc tố mật. Một mỗi, bà nửa mê nửa tỉnh thậm chí trong lúc tôi đang khám bệnh. Tôi yêu cầu bà giữ lòng bàn tay thẳng lên, như thể đang ra hiệu dừng xe, tìm kiếm những dấu hiệu của sự vấy nhẹ tinh tế thường có trước khi gan bị suy. Thật may mắn, không một cơn run, nhưng bụng có thứ âm thanh đầy, đặc của dịch lỏng tích bên trong, như thể chứa đầy tế bào ác tính.

Cô con gái là một bác sĩ, và cô ấy quan sát tôi với ánh mắt chăm chú, như cặp mắt điều hâu trong khi tôi kết thúc thử nghiệm. Cô ấy tận tụy với mẹ mình, với bản năng trời dấy - dữ dội gấp hai - như một người mẹ, dấu hiệu đánh dấu khoảnh khắc đáng sợ của độ tuổi trung niên khi vai trò của người mẹ và con gái bắt đầu chuyển đổi. Cô con gái muốn chăm sóc tốt nhất cho người mẹ của mình - bác sĩ tốt nhất, phòng tốt nhất với tầm nhìn tốt nhất ở Beacon Hill, và thuốc tốt nhất, mạnh nhất mà phải có đặc quyền và tiền mới có thể mua.

Trong khi đó, người mẹ già nua của cô khó mà chịu đựng được thậm chí là loại thuốc nhẹ nhất. Gan bà tuy chưa hỏng nhưng sắp như vậy, và các dấu hiệu tinh vi cho thấy thận bà chỉ vừa đủ duy trì chức năng. Tôi đề nghị rằng chúng tôi thử một loại thuốc giúp giảm nhẹ, có lẽ là chất điều trị hóa học duy nhất có thể cải thiện được tình trạng của bà cụ thay vì dùng một phác đồ khó khăn hơn để cố chạy chữa một căn bệnh không thể chữa.

Cô con gái nhìn tôi như thể tôi bị điên. “Tôi đến đây để điều trị, không phải để tìm sự an ủi bằng cách xoa dịu,” cô ấy cuối cùng nói, toát ra vẻ giận dữ.

Tôi hứa sẽ xem xét lại bằng việc hỏi các bác sĩ có kinh nghiệm hơn. Có lẽ tôi quá vội vàng với sự thận trọng của mình. Nhưng vài tuần sau, tôi biết được rằng bà cụ và cô con gái đã tìm một vị bác sĩ khác, người sẵn sàng chấp nhận những yêu cầu của họ. Tôi không biết liệu người phụ nữ già này chết vì ung thư hay do việc chữa trị.



Tuy nhiên, tiếng nói bất đồng thứ ba trong ung thư học đã cất lên vào thập niên 1980, mặc dù từ nhiều thế kỷ trước tiếng nói này đã xuất hiện ở vùng ngoại biên ung thư. Khi hết thử nghiệm này đến thử nghiệm khác về hóa trị liệu và phẫu thuật không làm giảm tỷ lệ tử vong với ung thư giai đoạn tiến triển, một thế hệ bác sĩ ngoại khoa và các nhà hóa trị liệu, không thể chữa khỏi cho bệnh nhân, bắt đầu học (hoặc học lại) nghệ thuật *chăm sóc* bệnh nhân.

Đó là một bài học không thoải mái và hay thay đổi. Chăm sóc xoa dịu, một nhánh của y học giờ đây tập trung vào việc giảm nhẹ các triệu chứng và khuyên giải, được coi như sự tương phản với liệu pháp ung thư, cực âm đối với cực dương, sự thừa nhận thất bại so với việc tuyên bố thành công. Từ *palliate* có nguồn gốc Latin là “để che đậy” - và việc làm giảm đau được xem là giấu đi bản chất của căn bệnh, bưng bít các triệu chứng thay vì tìm cách tấn công bệnh tật. Viết về sự giảm đau, một bác sĩ ngoại khoa ở Boston đã lý luận vào thập niên 1950 rằng: “nếu cơn đau dai dẳng không thể giảm bớt bằng phẫu thuật trực tiếp tấn công vào thương tổn về mặt bệnh lý của căn bệnh..., thì sự giảm nhẹ có thể đạt được bằng việc phẫu thuật can thiệp lên các đường cảm giác.” Chỉ có thể thay thế cho phẫu thuật bằng việc phẫu thuật thêm nữa - gây cháy để chống hỏa hoạn. Những thuốc giảm đau gây nghiện như morphine hay fentanyl bị từ chối một cách thận trọng. “Nếu phẫu thuật không hiệu quả,” vị bác sĩ tiếp, “người chịu đựng sẽ nghiện thuốc phiện, suy giảm về mặt thể chất hoặc thậm chí là tự tử” - một đánh giá đầy mỉa mai, vì chính bản thân Halsted, khi phác họa lý thuyết của ông về phẫu thuật tận gốc, đã bị nghiện cả cocaine lẫn morphine.

Đúng như dự đoán, phong trào khôi phục lại sự lành mạnh và thánh thiện đối với việc chăm sóc cuộc sống cuối đời của những bệnh nhân ung thư đã xuất hiện không phải từ Mỹ, nơi coi việc chăm

sóc như một nỗi ám ảnh, mà là từ châu Âu. Người sáng lập nó là Cecily Saunders, cựu y tá được đào tạo bác sĩ ở Anh. Vào cuối thập niên 1940, Saunders đã chăm sóc một người tị nạn Do Thái đến từ Warsaw hấp hối vì ung thư ở London. Người đàn ông này đã để lại cho Saunders một khoản tiết kiệm - 500 bảng Anh - với mong muốn là được trở thành “một cánh cửa trong nhà [cô].” Khi Saunders bước vào và khảo sát các khoa ung thư bị bỏ quên của khu đông London vào thập niên 1950, cô bắt đầu thực hiện yêu cầu bí ẩn đó theo một nghĩa khác: cô gặp các bệnh nhân ở giai đoạn cuối bị khước từ điều trị, thuốc giảm đau, và thậm chí cả chăm sóc y tế cơ bản - cuộc sống của họ bị hạn chế, đôi khi theo nghĩa đen, những căn phòng không có cửa sổ. Những trường hợp “vô vọng” này, Saunders nhận thấy, trở thành những người cùng khổ vì ung thư, không thể nhét được vào đâu, để rồi bị đẩy khỏi tầm nhìn và tâm trí, như những người lính bị thương, vô dụng.

Saunders đáp lại điều này bằng việc phát minh, hoặc đúng hơn là phục hồi lại, một nguyên tắc ngược - y học xoa dịu. (Cô tránh cụm từ *chăm sóc xoa dịu* bởi vì *chăm sóc*, cô viết, “là từ nói giảm nói tránh” sẽ không bao giờ giành được sự tôn trọng trong giới y khoa). Nếu các bác sĩ ung thư không thể tự chăm sóc cho bệnh nhân nan y của họ, cô sẽ thúc đẩy các nhà chuyên môn khác - bác sĩ tâm thần học, bác sĩ gây mê, bác sĩ lão khoa, chuyên gia vật lý trị liệu, và các nhà thần kinh học - đến giúp bệnh nhân chết một cách không đau đớn và nhẹ nhàng. Và cô sẽ loại bỏ sự chết chóc khỏi những phòng bệnh ung thư: vào năm 1967, cô thành lập một trung tâm ở London để chăm sóc đặc biệt cho người bệnh nan y và hấp hối, lấy cảm hứng đặt tên nó là St. Christopher - không phải là vị thánh bảo trợ cái chết, mà là vị thánh bảo trợ lũ khách.

Phải mất trọn một thập niên để phong trào của Saunders du nhập vào Mỹ và thâm nhập vào những phòng bệnh ung thư giúp bệnh nhân lạc quan hơn. Một y tá phòng bệnh nhớ lại, “sự chống đối việc chăm sóc xoa dịu cho bệnh nhân lớn đến nỗi các bác sĩ thậm chí

không nhìn chúng tôi khi chúng tôi đề nghị họ ngừng những nỗ lực điều trị và thay vào đó hãy bắt đầu chăm sóc xoa dịu... các bác sĩ dị ứng với mùi của cái chết. Chết nghĩa là thất bại - cái chết *của họ*, cái chết của nền y học, cái chết của ung thư học.”

Việc cung cấp sự chăm sóc cuối đời đòi hỏi một cuộc vận động khổng lồ về tái đổi mới tư tưởng. Các thử nghiệm về sự đau đớn và giảm đau - các thử nghiệm được thực hiện không kém phần nghiêm ngặt và chính xác so với các thử nghiệm được tiến hành để kiểm định thuốc và phác đồ phẫu thuật mới - lật đổ một vài quan niệm về sự đau đớn và đưa ra các nguyên tắc nền tảng đầy bất ngờ và đột phá. Á phiện, được sử dụng rộng rãi và đầy thương cảm với những bệnh nhân ung thư, không gây nghiện, suy kiệt, và tự tử; thay vào đó, họ được giải tỏa khỏi chu kỳ trừng phạt đến từ sự lo lắng, đau đớn và tuyệt vọng. Các loại thuốc chống buồn nôn được triển khai nhằm cải thiện đáng kể cuộc sống bệnh nhân trải qua hóa trị. Trung tâm chăm sóc đầu tiên ở Hoa Kỳ được khai trương ở Bệnh viện Yale-New Haven vào năm 1974. Đến đầu thập niên 1980, các trung tâm dành cho bệnh nhân ung thư được xây dựng trên mô hình của Saunders đã mọc lên như nấm khắp thế giới - nổi bật nhất ở Anh, nơi gần hai trăm trung tâm đã và đang vận hành đến cuối thập niên đó.

Saunders từ chối công nhận đây là thành quả nhằm “chống” ung thư. Cô viết, “Việc cung cấp... sự chăm sóc cuối cùng, nên coi là một phần tách rời và là phần mang nghĩa tiêu cực của cuộc chiến chống ung thư. Đây không chỉ là giai đoạn thất bại, thật khó để trầm trồ nó và việc thực hiện nó không đáng để khích lệ. Theo nhiều cách, các nguyên tắc về cơ bản là giống với mọi giai đoạn chăm sóc và điều trị khác, mặc dù phần thưởng cho nó có khác.”

Từ giờ phút này trở đi, vấn đề ở đây chính là việc hiểu kẻ địch.

ĐO LƯỜNG UNG THƯ

Chúng ta phải học đo lường cuộc sống với sự chú ý đặc biệt giống như chúng ta đo lường cái chết.

Audre Lord

Việc đo lường là tín ngưỡng của thế hệ này. Nó mở ra hi vọng và sự cứu rỗi.

Gertrude Stein

Tháng 11 năm 1985, khi làn sóng ung thư học giao thoa tại ngã tư then chốt giữa thực tế phũ phàng của hiện tại và sự cường điệu từ những lời hứa xa xưa, thì nhà sinh học trường Harvard tên là John Cairns đã làm hồi sinh nhiệm vụ đo lường sự tiến triển trong cuộc chiến ung thư.

Từ *hồi sinh* ám chỉ cái chết, và kể từ bài viết trên tạp chí *Fortune* năm 1937, những đánh giá tổng thể về Cuộc chiến chống Ung thư hầu như đều bị chôn vùi - một cách kỳ quặc, trong một mớ thông tin tràn ngập. Từng bước tiến nhỏ và cực nhỏ đều được đưa lên phương tiện truyền thông, ám ảnh đến mức gần như không thể nhận ra bước tiến tổng thể của lĩnh vực này. Một phần, Cairns phản ứng lại sự chú tâm quá mức đến tiểu tiết từ thập niên trước. Ông muốn thoát khỏi các chi tiết và đưa ra một cái nhìn tổng thể. Nhìn chung, các bệnh nhân ung thư có sống lâu hơn không? Phải chăng những khoản đầu tư khổng lồ vào Cuộc chiến chống Ung thư từ năm 1971 đã chuyển thành những thành tựu lâm sàng rõ rệt?

Để định lượng “sự tiến triển,” một chỉ số mơ hồ, Cairns bắt đầu bằng việc đem lại sức sống mới cho những hồ sơ cũ mốc meo đã tồn tại từ Thế chiến II, sổ theo dõi ung thư, hồ sơ thống kê từng bang về tử vong do ung thư được phân nhỏ thành từng loại ung thư

có liên quan. Cairns viết trên tạp chí *Scientific American*, “những số theo dõi này cho thấy khung cảnh chính xác hơn về lịch sử tự nhiên của ung thư, và đó là điểm khởi đầu cần thiết cho bất kỳ thảo luận nào về tình trạng điều trị.” Bằng việc nghiên cứu xuyên suốt đồng hồ sơ đó, ông hi vọng sẽ phác họa được chân dung bệnh ung thư theo thời gian - không phải qua từng ngày, từng tuần, mà qua từng thập niên.

Cairns bắt đầu bằng việc sử dụng số theo dõi ung thư để ước tính số lượng bệnh nhân được cứu sống nhờ những tiến bộ điều trị trong ung thư học kể từ thập niên 1950. (Vì phẫu thuật và liệu pháp xạ trị có trước thập niên 1950, chúng bị loại trừ; Cairns quan tâm hơn đến những tiến bộ xuất hiện từ sự mở rộng nhanh chóng nghiên cứu y sinh vào thập niên 1950). Ông chia những tiến bộ trong điều trị này thành nhiều mục khác nhau, sau đó lập ra các phòng đoán số học về tác động tương đối của chúng lên tỷ lệ tử vong do ung thư.

Đầu tiên trong danh mục này là “chữa bệnh” bằng hóa trị liệu - cách tiếp cận được ủng hộ bởi Frei và Freireich ở Viện NCI và Einhorn cùng đồng nghiệp ở Indiana. Giả sử tỉ lệ khỏi bệnh tương đối rộng rãi vào khoảng 80% hay 90% đối với các dạng ung thư có thể chữa bằng hóa trị liệu, Cairns ước tính rằng có khoảng 2.000 đến 3.000 ca bệnh được cứu sống mỗi năm - 700 bệnh nhi mắc ung thư bạch cầu ALL, khoảng 1.000 nam giới và nữ giới mắc bệnh Hodgkin, 300 nam giới mắc ung thư tinh hoàn giai đoạn tiến triển, và 20 đến 30 phụ nữ mang trong mình ung thư nhau thai. (Nhiều dạng u hạch bạch huyết không Hodgkin, có thể chữa bằng liệu pháp đa hóa trị tính đến năm 1986, sẽ cứu sống thêm 2.000 ca bệnh khác, đưa tổng số này lên đến 5.000, nhưng Cairns không đưa những ca này vào tính toán ban đầu).

Hóa trị liệu “bổ trợ” - hóa trị sau phẫu thuật, như trong thử nghiệm ung thư vú của Bonadonna và Fisher - đã góp thêm 10.000 đến 20.000 ca bệnh khác được cứu sống mỗi năm. Cuối cùng, Cairns

tính cả các chiến lược sàng lọc như là phết tế bào Pap và chụp nhũ ảnh giúp phát hiện ung thư giai đoạn sớm. Ông ước tính sơ bộ những kỹ thuật này đã cứu thêm 10.000 đến 15.000 ca bệnh liên quan đến ung thư mỗi năm. Tổng cộng, một cách hào phóng, có khoảng 35.000 đến 40.000 ca bệnh được cứu sống mỗi năm.

Con số này tương phản với tỉ lệ ung thư hằng năm vào năm 1985 ở Mỹ - 448 ca mắc ung thư mới được chẩn đoán tính trên 100.000 người, hay khoảng 1 triệu người mỗi năm - và tỉ lệ tử vong do ung thư vào năm 1985 - 211 người chết trên 100.000 người, hay 500.000 người chết mỗi năm. Tóm lại, thậm chí với ước tính tương đối rộng rãi về những ca bệnh được cứu sống, chưa đầy một phần hai mươi bệnh nhân được chẩn đoán là mắc ung thư ở Mỹ, và chưa đầy một phần mười tổng số bệnh nhân tử vong do ung thư, được hưởng lợi ích từ những tiến bộ trong điều trị và sàng lọc bệnh.

Cairns không ngạc nhiên trước con số quá khiêm tốn đó; thực ra, ông tuyên bố, không nhà dịch tễ học có tự trọng nào lại ngạc nhiên cả. Trong lịch sử y học, không một căn bệnh kinh điển nào từng được loại trừ chỉ bằng một chương trình điều trị. Chẳng hạn, nếu một ai đó lên kế hoạch giảm tỉ lệ tử vong do lao thì sự sụt giảm đã xảy ra trước thời đại mà kháng sinh thật sự nở rộ cả vài thập niên. Có tiềm năng lớn hơn bất kỳ thần dược nào, các thay đổi chưa được đánh giá về sự bố trí cư dân - dinh dưỡng tốt hơn, nhà ở, và cải thiện điều kiện vệ sinh, hệ thống nước thải và thông gió - đã làm giảm tỷ lệ tử vong do lao ở châu Âu và Mỹ. Bệnh bại liệt và đậu mùa cũng đã giảm, đó là kết quả của việc tiêm chủng. Cairns viết, "Tỉ lệ tử vong do sốt rét, bệnh tả, sốt phát ban, lao, bệnh scurvy, bệnh pellagra, và những bệnh dịch khác trong quá khứ đã giảm ở Hoa Kỳ bởi vì nhân loại đã biết cách ngăn ngừa những bệnh này... Việc dồn nỗ lực vào điều trị chính là đã phủ nhận tất cả những thành quả trước đó."



Bài báo của Cairns có ảnh hưởng rộng rãi trong các vòng tròn chính sách, nhưng nó vẫn thiếu một điểm mấu chốt mang tính thống kê. Điều còn thiếu là vài đo lường về các xu thế *so sánh* trong tỉ lệ tử vong do ung thư qua các năm - liệu nhiều hơn hay ít người tử vong hơn vì ung thư vào năm 1985 so với năm 1975. Tháng 5 năm 1986, chưa đầy một năm sau bài báo của Cairns, hai đồng nghiệp của ông từ Harvard, John Bailer và Elaine Smith, đã cung cấp chính xác một phân tích như vậy trên *Tạp chí Y học New England*.

Để hiểu phân tích của Bailer-Smith, chúng ta cần bắt đầu bằng việc hiểu nó không phải là gì. Ngay từ đầu, Bailer đã bác bỏ chỉ số quen thuộc nhất với các bệnh nhân: thay đổi trong tỷ lệ sống qua thời gian. Tỷ lệ sống năm năm là thước đo cho phần nhỏ những bệnh nhân được chẩn đoán bị một loại ung thư cụ thể mà vẫn sống được thêm năm năm nữa. Nhưng lỗ hổng quan trọng trong phân tích tỷ lệ sống là nó bị ảnh hưởng bởi các thành kiến.

Để hiểu những thành kiến này, hãy tưởng tượng hai ngôi làng cạnh nhau có số người giống hệt nhau và tỉ lệ tử vong do ung thư tương tự nhau. Trung bình, ung thư được chẩn đoán ở độ tuổi bảy mươi trong cả hai ngôi làng. Các bệnh nhân sống sót được mười năm sau chẩn đoán và chết ở tuổi tám mươi.

Bây giờ tưởng tượng rằng một trong hai ngôi làng, một xét nghiệm ung thư mới có tính chuyên biệt cao được đưa ra - như cấp độ của một loại protein tạm gọi là Preventin trong máu là dấu hiệu cho ung thư. Giả sử rằng Preventin là xét nghiệm phát hiện ung thư hoàn hảo. “Dương tính” với Preventin ở nam giới và nữ giới sẽ ngay lập tức được ghi nhận là mắc ung thư. Chúng ta hãy giả định thêm, Preventin là xét nghiệm cực kỳ nhạy và cho thấy được ung thư ở giai đoạn rất sớm. Ngay sau khi đưa ra xét nghiệm, độ tuổi trung bình của người được *chẩn đoán* ung thư trong ngôi làng 1 giảm từ bảy mươi xuống sáu mươi, bởi vì ung thư đang được phát hiện sớm

hơn nhờ công nghệ đáng kinh ngạc này. Tuy nhiên, vì không có sẵn phương pháp điều trị ngay cả khi xét nghiệm Preventin được đưa ra, độ tuổi trung bình của người tử vong vẫn giống nhau ở cả hai ngôi làng.

Với một người quan sát ngây thơ, kịch bản này có thể tạo ra một hiệu ứng lạ. Trong ngôi làng thứ 1, nơi có sàng lọc Preventin, ung thư giờ đây được phát hiện ở độ tuổi sáu mươi và bệnh nhân qua đời ở độ tuổi tám mươi - tức là sống được hai mươi năm. Ở ngôi làng 2, không có sự sàng lọc, ung thư được phát hiện ở độ tuổi bảy mươi và bệnh nhân qua đời ở độ tuổi tám mươi - tức sống mười năm. Tuy nhiên, không thể nói rằng sự sống sót “tăng lên.” Làm thế nào Preventin có thể gia tăng khả năng sống mà không có bất kỳ sự can thiệp điều trị nào?

Câu trả lời hiển nhiên như sau: sự gia tăng khả năng sống dĩ nhiên là ảo. Tỷ lệ sống dường như gia tăng, nhưng thứ thật sự gia tăng là *thời gian từ khi chẩn đoán cho đến lúc chết* nhờ xét nghiệm sàng lọc.

Cách đơn giản để tránh thành kiến này là không đo tỉ lệ sống còn, mà tính tỉ lệ tử vong tổng thể. (Trong ví dụ trên, tỉ lệ tử vong vẫn không thay đổi, thậm chí sau khi có xét nghiệm chẩn đoán giai đoạn sớm).

Nhưng ở đây cũng có những trục trặc trong phương pháp luận sâu sắc. “Tử vong do ung thư” là một con số thô trong sổ theo dõi ung thư, thống kê phát sinh từ chẩn đoán được bác sĩ nhập vào khi có thông báo bệnh nhân đã chết. Vấn đề trong việc so sánh số liệu thô qua các khoảng thời dài đó là dân số Hoa Kỳ tổng thể đang dần lão hóa, và tỉ lệ tử vong do ung thư tự nhiên cũng tăng cùng với nó. Tuổi già khó mà tránh khỏi mắc ung thư kèm theo, giống như nước lên thì thuyền lên. Một quốc gia với một bộ phận không nhỏ các công dân lớn tuổi sẽ có khuynh hướng mang trên mình ung thư

nhiều hơn là một quốc gia với công dân trẻ, thậm chí nếu tỉ lệ tử vong thật sự do ung thư không thay đổi.

Để so sánh các mẫu theo thời gian, cần có phương tiện để *chuẩn hóa* hai dân số về cùng một tiêu chuẩn giống nhau - thực ra là bằng việc thống kê “thu hẹp” một mẫu. Việc này mang lại cho chúng ta sự đổi mới cốt lõi trong phân tích của Bailer: để đạt được tỉ lệ này, ông sử dụng hình thức đặc biệt hiệu quả cho sự chuẩn hóa gọi là sự điều chỉnh chuẩn hóa theo tuổi.

Để hiểu về sự điều chỉnh chuẩn hóa theo tuổi, hãy tưởng tượng có hai nhóm cư dân khác nhau. Nhóm thứ nhất có độ tuổi cư dân nghiêng rõ rệt về phía nam giới và nữ giới trẻ. Nhóm thứ hai độ tuổi cư dân lệch về phía nam giới và nữ giới lớn tuổi hơn. Nếu như đo số liệu “thô” các ca tử vong do ung thư, rõ ràng nhóm cư dân lớn tuổi có nhiều ca tử vong hơn.

Bây giờ tưởng tượng việc chuẩn hóa nhóm cư dân thứ hai sao cho độ lệch tuổi được loại trừ. Nhóm cư dân đầu tiên được coi là thông số tham khảo. Nhóm thứ hai được điều chỉnh: độ lệch tuổi được loại trừ và tỉ lệ tử vong cũng thu hẹp lại tương ứng. Cả hai nhóm cư dân giờ đây đều có cùng số người già trẻ đã điều chỉnh về tuổi, và tỉ lệ tử vong cũng được điều chỉnh theo, từ đó tỉ lệ tử vong do ung thư cũng đồng bộ theo. Bailer thực hiện thao tác này qua hàng chục năm: ông chia dân số mỗi năm thành các nhóm tuổi - 20-29 tuổi, 30-39 tuổi, 40-49 tuổi, v.v. - sau đó sử dụng sự phân phối dân số theo độ tuổi của năm 1980 (được chọn ngẫu nhiên như một thông số chuẩn) để chuyển đổi sự phân phối dân số cho tất cả các năm về thành phân phối giống nhau. Tỉ lệ ung thư lúc này đã được điều chỉnh phù hợp. Một khi tất cả các phân phối được khớp với cùng một tiêu chuẩn nhân khẩu học, các nhóm dân số có thể được nghiên cứu và so sánh theo thời gian.



Bailar và Smith công bố bài viết của họ vào tháng 5 năm 1986 - và nó đã làm chấn động giới ung thư. Thậm chí cả Cairns, một người khá bi quan, cũng mong đợi một sự giảm nhỏ về tỉ lệ tử vong do ung thư theo thời gian. Bailar và Smith thấy rằng ngay cả Cairns cũng quá lạc quan: từ năm 1962 đến năm 1985, những ca tử vong liên quan đến ung thư đã tăng tới 8,7%. Sự gia tăng đó phản ánh nhiều nhân tố - góp phần lớn nhất là sự gia tăng tỷ lệ hút thuốc vào thập niên 1950 đã làm tăng những ca mắc ung thư phổi.

Một điều rõ đáng sợ là: tỉ lệ tử vong do ung thư không giảm ở Hoa Kỳ. Bailar và Smith viết, “Không có bằng chứng cho thấy những nỗ lực ngày càng tăng trong khoảng ba mươi lăm năm qua nhằm cải thiện việc điều trị ung thư có tác dụng nhiều về mặt tổng thể, theo như phép đo cơ bản nhất về kết quả lâm sàng - tử vong.” Họ viết tiếp, “chúng ta đang thua trong cuộc chiến chống ung thư mặc dù có sự tiến bộ trong việc chống lại vài dạng ung thư không phổ biến [như là ung thư bạch cầu ở trẻ em và bệnh Hodgkin], những tiến bộ trong việc cải thiện tình trạng bệnh và kéo dài số năm sống... Một số nỗ lực chủ yếu chú trọng vào việc cải thiện điều trị trong ba mươi lăm năm qua phải được đánh giá là một thất bại gần như hoàn toàn.”

Cụm từ “thất bại gần như hoàn toàn,” với vẻ học thuật trong đó, đã được chọn lựa thận trọng. Khi sử dụng nó, Bailar đã tuyên bố một cuộc chiến cho riêng mình - chống lại đạo quân chống ung thư, chống lại NCI, chống lại ngành công nghiệp điều trị ung thư hàng tỉ đô la. Một phóng viên mô tả ông như “cái gai trong mắt của NCI.” Các bác sĩ phản đối kịch liệt phân tích của Bailar, mô tả ông như kẻ bất đồng, khoác lác, người theo thuyết hư vô, theo chủ nghĩa thất bại, kẻ lập dị.

Dễ thấy khi một tràng những phản hồi sẽ xuất hiện trên tạp chí y học. Một nhóm các nhà phê bình cho rằng phân tích Bailar-Smith cho kết quả tiêu cực không phải vì điều trị ung thư không hiệu quả,

mà vì nó không được tiến hành chính xác. Việc hóa trị liệu, theo các nhà phê bình, là quá trình rất phức tạp mà Bailar và Smith khó lòng ước đoán - phức tạp đến mức thậm chí hầu hết các bác sĩ ung thư thường e dè với việc điều trị đủ liều. Để chỉ ra bằng chứng, họ đưa ra một khảo sát từ năm 1985 đã ước tính rằng chỉ một phần ba các bác sĩ ung thư đang sử dụng liệu pháp điều trị kết hợp hiệu quả nhất cho ung thư vú. Một nhà phê bình nổi tiếng viết, “Tôi ước tính rằng 10.000 bệnh nhân đáng lẽ đã được cứu bằng việc sử dụng liệu pháp hóa trị đa chất tấn công vào giai đoạn sớm ở ung thư vú, so với lượng sống sót không đáng kể, có lẽ vài ngàn, mà bây giờ mới được cứu.”

Về mặt nguyên tắc, điều này có thể đúng, như cuộc khảo sát vào năm 1985 cho thấy nhiều bác sĩ thực ra đã giảm liều hóa trị - ít nhất so với liều chuẩn được ủng hộ bởi hầu hết các bác sĩ ung thư, hay thậm chí bởi NCI. Nhưng ý kiến trái chiều - cho rằng tăng tối đa liều lượng hóa trị sẽ tối đa hóa được khả năng sống - cũng không được kiểm chứng. Đối với một vài dạng ung thư (như vài dạng phụ của ung thư vú), việc tăng liều lượng sẽ giúp gia tăng hiệu quả điều trị. Nhưng đối với phần lớn các dạng ung thư, liệu pháp điều trị mạnh hơn so với liều hóa trị đa chất tiêu chuẩn không đồng nghĩa với khả năng sống cao hơn. “Đánh mạnh và đánh sớm,” lý lẽ vay mượn từ kinh nghiệm của NCI với ung thư bạch cầu ở trẻ, không phải là giải pháp chung cho mọi dạng ung thư.

Một bài phê bình mang nhiều sắc thái hơn dành cho Bailar và Smith đến từ Lester Breslow, không có gì là đáng ngạc nhiên vì ông là nhà dịch tễ học ở Đại học California Los Angeles (UCLA). Breslow lý luận rằng trong khi tỷ lệ tử vong đã được điều chỉnh theo độ tuổi là một phương thức đánh giá Cuộc chiến chống Ung thư, nhưng nó không phải là thông số đo lường duy nhất cho sự tiến triển hay thất bại. Thực tế, bằng việc làm sáng tỏ chỉ một thông số đo lường, Bailar và Smith đã tạo ra sai lầm cho chính họ: họ đã quá đơn giản hóa việc đo lường sự tiến triển. Breslow viết, “Vấn đề ở đây là việc

chỉ phụ thuộc vào một phép đo sự tiến triển duy nhất, thì thông điệp được truyền tải có thể khác nhau đáng kinh ngạc khi phép đo thay đổi.”

Để minh họa cho luận điểm này, Breslow đề xuất một thông số thay thế. Ông lập luận, nếu liệu pháp hóa trị chữa lành một đứa trẻ năm tuổi mắc ung thư bạch cầu ALL, tức là cứu được sáu mươi lăm năm sống tiềm năng (với tuổi thọ kỳ vọng trung bình là khoảng bảy mươi). Ngược lại, việc chữa trị bằng hóa trị liệu ở một người lớn sáu mươi lăm tuổi chỉ đóng góp thêm năm năm cho tuổi thọ dự kiến là bảy mươi. Nhưng thông số được lựa chọn của Bailer và Smith - tỉ lệ chết điều chỉnh theo độ tuổi - có thể không phát hiện ra bất kỳ khác biệt nào trong hai trường hợp trên. Một phụ nữ trẻ được chữa khỏi ung thư hạch, sống thêm năm mươi tuổi, được đánh giá bằng thông số giống với một phụ nữ trung niên được chữa khỏi ung thư vú, người sẽ tử vong do một nguyên nhân khác trong vài năm kế tiếp. Nếu “số năm cuộc đời sau khi khỏi bệnh” được sử dụng như là phép đo cho sự tiến triển trong điều trị ung thư, thì sẽ khó lòng chấp nhận các con số ấy. Giờ đây, thay vì thua trong Cuộc chiến chống Ung thư, dường như chúng ta đang giành chiến thắng.

Breslow rõ ràng không thích việc tính toán dựa trên một tính toán khác; mục đích của ông là chỉ ra rằng bản thân phép đo mang tính chủ quan. Ông viết, “mục đích của chúng tôi trong việc tính toán là cho thấy những kết luận nhạy cảm thế nào với việc lựa chọn phép đo. Năm 1980, ung thư chịu trách nhiệm cho 1.824 triệu năm sống tiềm năng bị tước đi ở Mỹ tính theo tuổi thọ là 65. Tuy nhiên, nếu tính theo tỷ lệ tử vong do ung thư của năm 1950, sẽ có 2.093 triệu năm sống tiềm năng bị tước đi.”

Việc đo lường bệnh tật, Breslow lập luận, là hoạt động vốn đã chủ quan: nó chắc chắn sẽ kết thúc với thông số đo lường của chính chúng ta. Các quyết định khách quan phụ thuộc vào các chuẩn quy tắc. Cairns hay Bailer có thể cho chúng ta biết có bao nhiêu sinh mệnh chắc chắn được cứu hoặc mất đi sau điều trị ung thư. Nhưng

để quyết định xem liệu đầu tư vào nghiên cứu ung thư có “đáng giá” không, ai đó cần bắt đầu bằng việc đặt câu hỏi về khái niệm “đáng giá” này: việc kéo dài sự sống thêm năm năm liệu có “đáng giá” hơn việc kéo dài sự sống của một đứa trẻ sáu tuổi. Thậm chí ngay cả “phép đo cơ bản nhất về kết quả lâm sàng” của Bailar và Smith - cái chết - cũng còn lâu mới là cơ bản. Cái chết (hoặc ít ra là ý nghĩa xã hội về cái chết) có thể được tính đi tính lại với những tiêu chuẩn khác nhau, thường dẫn đến những kết luận rất khác nhau. Breslow lập luận, việc đánh giá bệnh tật phụ thuộc vào sự đánh giá của *chính* chúng ta. Xã hội và bệnh tật thường chạm trán nhau trong những cái gương song song, mỗi đối tượng đều có một bài trắc nghiệm tâm lý Rorschach cho đối tượng còn lại.



Bailar có thể đã sẵn sàng thừa nhận những khía cạnh triết học này, nhưng ông có một đề tài thảo luận thực dụng hơn. Ông sử dụng các con số để minh chứng một nguyên tắc. Như Cairns từng chỉ ra, sự can thiệp duy nhất từng làm giảm tỷ lệ tử vong tổng thể do bệnh tật - *bất kỳ* bệnh nào - ở cấp độ dân số chính là việc phòng bệnh. Ngay cả khi có các phép đo khác để đánh giá sự tiến triển chống lại ung thư, Bailar lập luận rằng việc phòng bệnh đã bị NCI bỏ mặc trong nỗ lực theo đuổi các phương pháp chữa trị.

Phần lớn các khoản tài trợ của viện, khoảng 80%, được chuyển thẳng cho những chiến lược điều trị ung thư; nghiên cứu phòng bệnh chỉ nhận khoảng 20%. (Đến năm 1992, con số này đã tăng thành 30%; với ngân sách nghiên cứu 2 tỉ đô la của NCI, thì 600 triệu đô la đang được dùng cho nghiên cứu phòng bệnh). Năm 1974, mô tả cho Mary Lasker về các hoạt động toàn diện của NCI, giám đốc Frank Rauscher viết không ngừng về ba mũi nhọn tiếp cận ung thư: “điều trị, Phục hồi chức năng và Chăm sóc Liên tục.” Không

hệ đề cập tới việc phòng bệnh hay phát hiện sớm triệu chứng: viện thậm chí không coi việc phòng ngừa ung thư là sức mạnh cốt lõi.

Một thành kiến sai lệch tương tự đã tồn tại trong các viện nghiên cứu tư nhân. Tại viện Memorial Sloan-Kettering ở New York chẳng hạn, chỉ có một phòng thí nghiệm trong gần một trăm phòng thí nghiệm tương tự là có chương trình nghiên cứu phòng ngừa vào thập niên 1970. Khi một nhà nghiên cứu khảo sát một đoàn hệ lớn các bác sĩ trong những năm đầu thập niên 1960, ông ngạc nhiên khi biết rằng “không một ai” có thể đề xuất “ý tưởng, hướng dẫn hay lý thuyết về phòng ngừa ung thư.” Ông viết ngắn gọn, việc phòng bệnh đang được tiến hành trên “nền tảng tạm thời.”²²

Bailar cho rằng, sự thiên lệch này là hệ quả được tính toán của kỷ nguyên khoa học 1950; của các cuốn sách, như *Chữa lành Ung thư* của Garb, với dự đoán về những mục tiêu cao vời không thể xảy ra; của niềm tin gần như thôi miên của nhóm Laskerite cho rằng ung thư có thể được chữa khỏi trong một thập niên; của sự nhiệt tình mãnh liệt, nồng cháy trong các nhà nghiên cứu như Farber. Vọng tưởng này có thể bắt nguồn từ Ehrlich, được ẩn vào trong cụm từ mang tính biểu tượng của ông: “viên đạn ma thuật.” Cấp tiến, lạc quan, và duy lý, phải thừa nhận rằng vọng tưởng này - vào viên đạn ma thuật và các phương thức chữa bệnh thần kỳ - đã quét sạch sự bi quan bao trùm lên ung thư và làm biến đổi hoàn toàn lịch sử ung thư học. Nhưng khái niệm “chữa bệnh” như là giải pháp duy nhất cho ung thư đã biến thành sự giáo điều máy móc. Bailar và Smith lưu ý, “Một sự dịch chuyển trong mục tiêu nghiên cứu, từ nghiên cứu điều trị sang tìm cách phòng bệnh, dường như cần thiết nếu sự tiến triển đáng kể trong việc chống ung thư đã sẵn sàng... Những nỗi thất vọng trong quá khứ phải được giải quyết một cách khách quan, đơn giản và toàn diện trước khi chúng ta đi xa hơn trong việc tìm kiếm một phương thức chữa bệnh dường như luôn nằm ngoài tầm với.”

22. Mặc dù dòng câu hỏi này về bản chất có thể chưa kín kẽ vì không ghi nhận mối tương quan giữa nghiên cứu phòng ngừa và điều trị.

PHẦN BỐN

PHÒNG NGỪA LÀ CHỮA BỆNH

Tuy nhiên, cần lưu ý rằng thập niên 1960 và 1970 không chứng kiến quá nhiều sự ra đời của các phương pháp tiếp cận trong phòng ngừa, các phương pháp chú trọng vào nguyên nhân gây ung thư do môi trường và lối sống, cũng như việc nối lại một truyền thống cũ, đó là để tâm đến những nguyên nhân khả dĩ này.

David Cantor

Ý tưởng về y học phòng ngừa khá xa lạ với người Mỹ. Đầu tiên cần nhận ra rằng kẻ thù ở đây chính là chúng ta.

Chicago Tribune, năm 1975

Mối tương quan tương tự có thể rút ra từ sự tiêu thụ sữa. Không cuộc phỏng vấn nào có thể nhận được kết quả vừa ý từ bệnh nhân... vì không có bằng chứng nào ủng hộ việc tiến hành thử nghiệm theo hướng này.

Bác sĩ ngoại khoa người Mỹ Leonard Scheele viết về sự liên hệ giữa hút thuốc và ung thư

CỔ QUAN TÀI ĐEN

*Khi mẹ qua đời tôi còn rất trẻ,
Và cha bán tôi trong khi miệng lưỡi của tôi,
không thể khóc nước nỡ,
Ổng khói nhà anh tôi quét và trong bồ hóng tôi ngủ...
Và hân im lặng, đêm đó rất tối.
Khi Tom đang ngủ, anh thấy một cảnh tượng
Hàng ngàn người quét dọn Dick, Joe, Ned và Jack
Tất cả họ bị nhốt trong những cỗ quan tài đen.*

William Blake

Năm 1775, hơn một thế kỷ trước khi Ehrlich tưởng tượng về hóa trị liệu hay Virchow tán thành lý thuyết của ông về tế bào ung thư, một bác sĩ ngoại khoa tại Bệnh viện St. Bartholomew tên là Percivall Pott nhận thấy sự gia tăng rõ các ca ung thư tinh hoàn ở phòng khám của mình. Pott là người ngăn nắp, trật tự, sống cô độc, và nỗ lực đầu tiên của ông hẳn là thử tìm ra một phương pháp phẫu thuật tinh tế để loại bỏ khối u. Nhưng khi các ca bệnh được đưa vào phòng khám ở London, ông nhận thấy một xu thế lớn hơn. Bệnh nhân hầu như lúc nào cũng là người quét dọn ống khói hay là “những đứa bé leo trèo” - những đứa trẻ mồ côi nghèo khổ bị ép làm việc, bị huấn luyện để quét dọn và chui vào trong ống khói dọn sạch tro tàn, thường gần như trần truồng và dính đầy dầu. Mối tương quan này đã khiến Pott giật mình. Ông viết, bệnh này “đặc biệt thường xảy ra trên một số người nhất định...; ý tôi đây là bệnh ung thư của những người quét dọn ống khói. Là căn bệnh luôn nhằm thẳng vào... phần dưới của cơ quan sinh dục nam; để lại ở đó một vết loét đau đớn xấu xí trên bề mặt, không đều với bề mặt không

sâu, các cạnh nhô lên và cứng... Tôi chưa bao giờ thấy căn bệnh này dưới tuổi dậy thì, tôi cho rằng đó là lý do tại sao bệnh này thường được xem như bệnh hoa liễu ở cả bệnh nhân cũng như các bác sĩ ngoại khoa; và việc điều trị bằng thủy ngân khiến căn bệnh sớm trầm trọng và nặng hơn nhiều.”

Pott có lẽ dễ dàng chấp nhận lời giải thích qua loa này. Nước Anh thời Georgia, những đứa trẻ và người quét dọn ống khói được xem như nơi lưu trú thường xuyên cho những căn bệnh - ghẻ, lao, giang mai, đậu mùa - với “một vết loét sần sùi, ghê tởm,” dễ gợi liên tưởng đến các bệnh liên quan đến đường tình dục, thường được điều trị với hóa chất có chứa thủy ngân độc hại hoặc bị bỏ mặc. (“Giang mai,” như người ta vẫn nói, “nghĩa là một đêm với mỹ nhân và ngàn đêm với thủy ngân.”) Nhưng Pott tìm kiếm một lời giải thích sâu sắc và có tính hệ thống hơn. Nếu đây là một dạng bệnh hoa liễu, thì tại sao trong mọi trường hợp nó lại chỉ hướng về một loại đối tượng? Nếu là “vết loét” tình dục, tại sao sau đó nó lại trở nên “trầm trọng” với các thuốc chữa trị thông thường?

Bé tắc, Pott miễn cưỡng trở thành một nhà dịch tễ học bất đắc dĩ. Thay vì nghĩ ra những phương pháp mới để mổ các khối u này, ông bắt đầu săn lùng nguyên nhân của căn bệnh bất thường này. Ông ghi chú rằng những người quét dọn đã dành hàng giờ tiếp xúc thân thể với bồ hóng và tro bần. Ông ghi nhận lại phút giây đó, các hạt bồ hóng vô hình có thể tìm thấy nằm đầy dưới da họ trong nhiều ngày, và căn bệnh thường vỡ ra từ vết thương nông trên da mà những người chủ cửa hàng gọi là mụn cơm bồ hóng. Nghiên cứu tỉ mỉ qua những quan sát đó, cuối cùng Pott hướng nghi ngờ về đám bồ hóng cư ngụ thường xuyên trên da chính là nguyên nhân thích đáng nhất cho căn bệnh này.

Quan sát của Pott đã mở rộng nghiên cứu của bác sĩ Bernardino Ramazzini người Paduan. Năm 1713, Ramazzini đã công bố một tác phẩm để đời - *De Morbis Artificum Diatriba* - tác phẩm này đã ghi lại hàng chục căn bệnh có liên quan đến các ngành nghề cụ thể.

Ramazzini gọi những bệnh này *morbis artificum* - bệnh nhân tạo. Pott tuyên bố, ung thư do bồ hóng là một căn bệnh *morbis artificum* - chỉ những trường hợp, bệnh do con người với tác nhân kích thích xác định. Dù Pott thiếu từ vựng để mô tả căn bệnh, ông đã khám phá ra tác nhân sinh ung²³.

Những gợi ý về công trình của Pott có ảnh hưởng sâu rộng. Nếu bồ hóng, không phải là sự hài hước huyền bí, linh thiêng (theo tinh thần của Galen), gây ra ung thư da bìu, thì có hai sự thật phải đúng. Đầu tiên, tác nhân ngoại sinh, không phải là sự mất cân bằng dịch lỏng bên trong cơ thể, phải nằm ở gốc rễ của quá trình gây ung thư - một lý thuyết quá triệt để vào thời đó khiến ngay cả Pott cũng chẳng dám tin. “Tất cả điều này làm cho căn bệnh (thoạt tiên) rất khác với ung thư xuất hiện ở những người lớn tuổi, thứ mà dịch lỏng rỉ ra nhiều hơn qua thời gian,” ông viết (tỏ lòng kính trọng ma mãnh với Galen, đồng thời ngầm bác bỏ lý thuyết của Galen).

Thứ hai, nếu một chất lạ chính là tác nhân gây bệnh, thì dạng ung thư này có thể phòng ngừa được. Không cần phải tẩy sạch khối u khỏi dịch lỏng. Vì bệnh tật sinh ra từ con người, giải pháp cho nó có thể cũng được nghĩ ra bởi con người. Loại bỏ tác nhân sinh ung - và ung thư sẽ ngừng xuất hiện.

Nhưng phương thức đơn giản nhất để loại bỏ tác nhân sinh ung có lẽ là điều khó khăn nhất cần thực hiện. Nước Anh thế kỷ 18 là vùng đất của các nhà máy, than và ống khói - và nói rộng ra, cũng là vùng đất của lao động trẻ em và công nhân quét dọn phục vụ cho những nhà máy và ống khói này. Dù việc quét dọn ống khói vẫn là nghề tương đối hiếm hoi dành cho trẻ em - đến năm 1851, nước Anh đã có khoảng một ngàn một trăm công nhân quét dọn dưới độ tuổi mười lăm - biểu tượng cho một nền kinh tế phụ thuộc nhiều vào lao động trẻ em. Trẻ mồ côi, thường là bốn hay năm tuổi, được “học việc” chuyên cho quét dọn với mức giá thấp. (“Tôi muốn một đứa trẻ mới học nghề, và tôi sẵn sàng nhận nó,” đó là lời của Gamfield, người quét dọn ống khói độc ác, nham hiểm trong tác phẩm *Oliver*

Twist của Dickens. Bằng một sự may mắn lạ lùng, Oliver không được bán cho Gamfield, người đã làm cho hai đứa bé học việc trước chết ngạt trong ống khói).

Nhưng cơn gió chính trị đã đổi chiều. Đến cuối thế kỷ 18, cảnh ngộ đáng xấu hổ về những đứa trẻ quét dọn ống khói của London bị phơi bày công khai, và các nhà cải cách xã hội ở Anh đưa ra những đạo luật để chỉnh đốn nghề này. Năm 1788, Đạo luật Quét dọn Ống khói được thông qua bởi Quốc hội, ngăn việc quét dọn chuyên nghiệp thuê trẻ dưới tám tuổi (trẻ trên tám tuổi mới cho phép được học nghề). Năm 1834, độ tuổi đó được nâng lên thành mười bốn, và vào năm 1840 thành mười sáu. Đến năm 1875, việc sử dụng trẻ em để quét dọn ống khói bị cấm triệt để và nghề này được kiểm soát mạnh để ngăn chặn các sai phạm. Pott đã không sống để thấy những thay đổi - ông bị viêm phổi và chết vào năm 1788 - nhưng bệnh dịch ung thư da bùi do chính con người gây ra cho những người quét ống khói đã biến mất sau vài thập niên.



Nếu bồ hóng có thể gây ung thư, thì phải chăng những nguyên nhân có thể ngăn ngừa được như thế - và thứ ung thư “*nhân tạo*” từ chúng mà ra - cũng đang rải khắp thế giới?

Năm 1761, hơn một thập niên trước khi Pott công bố nghiên cứu của về ung thư liên quan đến bồ hóng, một nhà khoa học nghiệp dư và là người bào chế thuốc ở London, John Hill, tuyên bố đã tìm ra một tác nhân sinh ung có trong một chất liệu dường như vô hại khác. Trong một cuốn sách nhỏ mang tên *Đề phòng sử dụng quá nhiều thuốc lá*, Hill cho rằng ngửi hoặc nhai thuốc lá có thể gây ung thư môi, miệng, và vòm họng.

Bằng chứng của Hill không hề yếu hơn hay mạnh hơn của Pott. Ông cũng vẽ ra mối dây liên kết giữa thói quen (sử dụng thuốc lá),

tiếp xúc (khói thuốc), và một dạng ung thư cụ thể. Nội dung tố trạng của ông là việc hút thuốc thường xuyên hay nhai, cũng *giống với* trường hợp bồ hóng. Nhưng Hill - người tự xưng là “nhà thực vật, dược sĩ, nhà thơ, diễn giả hoặc bất cứ điều gì bạn muốn gọi” - lại bị xem như một anh hề của ngành y học Anh, gã tài tử nghiệp dư tự đề cao bản thân, phần là học giả phần là kẻ pha trò. Trong khi chuyên khảo nghiêm túc của Pott về ung thư do bồ hóng được lưu hành khắp các biên niên y khoa của Anh, thu hút rất nhiều sự ngưỡng mộ và khen ngợi, thì cuốn sách mỏng của Hill, được viết bằng ngôn ngữ thông dụng đầy màu sắc và được công bố mà chẳng một sự hậu thuẫn của bất kỳ cơ quan y tế nào, lại bị xem như một trò hề.

Trong khi đó, ở Anh thuốc lá nhanh chóng trở thành cơn nghiện quốc gia. Trong các quán rượu, phòng hút thuốc, và các quán cà phê - “những căn phòng đê mê mờ ảo, nóng nực, đầy khói, đóng kín” - những người với bộ tóc giả, vớ dài và cổ áo xếp nếp tụ tập cả ngày lẫn đêm để hít khói từ điếu tẩu và xì gà hay hút thuốc lá trong những chiếc hộp được trang trí. Tiềm năng thương mại của thói quen này không mất đi trong thời đại vàng kim hay thuộc địa của nó. Bằng qua Đại Tây Dương chính là nơi thuốc lá được khám phá và điều kiện trồng cây tối ưu gần như do trời phú, với sản lượng tăng theo cấp số nhân qua từng thập niên. Đến giữa thập niên 1700, tiểu bang Virginia sản xuất ra hàng ngàn tấn thuốc lá mỗi năm. Ở Anh, việc nhập khẩu thuốc lá tăng đột biến vào giữa thập niên 1700 và 1770, gần gấp ba lần từ 38 triệu pound lên đến hơn 100 triệu pound mỗi năm.

Với một sự đổi mới tương đối nhỏ - bổ sung một mẫu giấy mờ, dễ cháy vào miếng thuốc lá - lượng tiêu thụ thuốc lá càng được đẩy cao hơn nữa. Năm 1855, chuyện kể rằng có một người lính Thổ Nhĩ Kỳ trong Chiến tranh Crimea vì hết nguồn cung cấp điếu tẩu bằng đất sét nên đã cuốn thuốc lá trong tờ giấy báo để hút. Câu chuyện nghe thì có vẻ bịa đặt, và ý tưởng cuốn thuốc lá trong tờ báo chắc chắn không phải là mới. (Papirossi hay papelito - tên của hãng thuốc

này - đã chu du đến Thổ Nhĩ Kỳ qua Ý, Tây Ban Nha, và Brazil). Nhưng bối cảnh then chốt là: chiến tranh đã ép binh lính từ ba lục địa vào một bán đảo hẹp, đáng nguyên rủa, và những phong tục và tập quán được định sẵn lan nhanh chóng qua những rãnh hào như virus. Đến năm 1855, những người lính Anh, Nga, Pháp đều phì phèo khẩu phần thuốc lá của họ cuốn trong những tờ giấy. Khi những người lính này trở về từ chiến trường, họ mang theo những thói quen này, lại giống như virus lần nữa, về quê hương của chính họ.

Sự truyền nhiễm đầy ắp ý này đặc biệt phù hợp, vì việc hút thuốc lá đã sớm lan rộng giống như cơn đại dịch kinh hoàng qua tất cả những quốc gia này và sau đó nhảy qua Đại Tây Dương đến Mỹ. Năm 1870, mức tiêu thụ thuốc lá bình quân đầu người ở Hoa Kỳ là ít hơn một điếu mỗi năm. Chỉ ba mươi năm sau, người Mỹ đã tiêu thụ 3,5 tỷ điếu thuốc và 6 tỉ điếu xì gà mỗi năm. Đến năm 1953, mức tiêu thụ thuốc lá trung bình hằng năm đã lên đến ba ngàn năm trăm trên một người. Trung bình, cứ một người Mỹ trưởng thành hút mười điếu mỗi ngày, người Anh là mười hai điếu, và một người Scotland tiêu thụ gần hai mươi điếu mỗi ngày.

Giống như virus, thuốc lá đã biến đổi và thích nghi với nhiều bối cảnh khác nhau. Nó trở thành một loại tiền tệ phi chính thức trong trại cải tạo lao động ở Liên Xô; là biểu tượng cho cuộc nổi dậy trong những người phụ nữ Anh đòi quyền bầu cử; là dấu hiệu nam tính phong trần trong những người Mỹ sống ở vùng ngoại ô; là sự rạn nứt thế hệ trong thanh thiếu niên bất mãn với xã hội. Vào thế kỷ hỗn loạn từ năm 1850 đến năm 1950, thế giới chìm trong xung đột, chia rẽ, mất phương hướng. Thuốc lá mang lại điều an ủi giúp cân bằng với thực tại: sự gắn kết, một cảm giác thuộc về đâu đó, và sự thân thuộc của những thói quen. Nếu ung thư là sản phẩm tinh túy của thời hiện đại, thì nguyên nhân chính của nó cũng có thể ngăn ngừa được: thuốc lá.



Chính khả năng lan rộng nhanh chóng như virus của thuốc lá làm cho các mối nguy hiểm y tế hầu như không thể nhìn thấy. Sự sắc sảo bằng trực giác của chúng ta về mối tương quan mang tính thống kê, giống như sự nhạy bén của mắt người, thể hiện tốt nhất ở các giới hạn. Khi các sự kiện hiếm hoi chồng lên chồng lại các sự kiện hiếm hoi, mối liên kết giữa chúng có thể trở nên nổi bật. Chẳng hạn, Pott đã phát hiện sự liên kết giữa ung thư da bìu và công việc quét dọn ống khói bởi vì quét dọn ống khói (nghề nghiệp) và ung thư da bìu (bệnh) đều khác thường đủ để thấy rằng việc chúng đứng cạnh nhau cũng giống như nhật thực vậy - hai sự trùng khớp chính xác đến bất thường.

Nhưng khi sự tiêu thụ thuốc lá leo thang thành cơn nghiện cấp quốc gia, ngày càng khó khăn hơn để nhận ra mối liên hệ của nó với ung thư. Đến đầu thế kỷ 20, cứ năm đàn ông thì có bốn - và vài nơi trên thế giới là gần chín trên mười - người hút thuốc lá (phụ nữ rồi cũng sớm theo). Và khi yếu tố nguy cơ cho bệnh tật trở nên cực kỳ phổ biến trong dân số, theo một cách đầy nghịch lý nó bắt đầu biến vào trong sự nhiễu động ngẫu nhiên của môi trường. Như nhà dịch tễ học Đại học Oxford, Richard Peto nói: “Đầu thập niên 1940, việc hỏi về mối liên hệ giữa thuốc lá và ung thư cũng giống như hỏi về sự liên quan giữa việc ngồi và ung thư.” Nếu gần như tất cả mọi người đều hút thuốc, và chỉ vài người trong số họ mắc ung thư, vậy làm thế nào để có thể phân biệt rạch ròi sự liên hệ mang tính thống kê giữa thứ này với thứ kia?

Ngay cả các bác sĩ ngoại khoa đùng độ thường xuyên nhất với ung thư phổi cũng không nhận thấy bất kỳ mối liên quan nào. Vào thập niên 1920, khi Evarts Graham, bác sĩ ngoại khoa nổi tiếng ở St. Louis, người tiên phong trong việc cắt phổi bằng phẫu thuật (phẫu thuật phổi để loại bỏ khối u), được hỏi rằng liệu việc hút thuốc lá có

gây gia tăng tỷ lệ ung thư phổi lên không, ông đã phản bác mạnh mẽ, “nó cũng như việc sử dụng tất nylon vậy.”

Thuốc lá, giống những đôi tất nylon của dịch tễ học ung thư, từ đó đã biến mất khỏi quan điểm y học phòng ngừa. Và với những mối nguy về mặt y tế của nó bị che giấu phần lớn, việc sử dụng thuốc lá thậm chí còn tăng nhanh, mạnh hơn với tốc độ chóng mặt trên khắp bán cầu tây. Đến thời điểm thuốc lá bị nhìn nhận là nguồn gây ung thư nguy hiểm nhất trên thế giới thì đã quá muộn. Đại dịch ung thư phổi xuất hiện tràn lan, và thế giới chìm đắm sâu, không thể rút ra, như nhà sử học Allan Brandt mô tả, vào trong “kỷ nguyên thuốc lá.”

23. Bỏ hóng là hỗn hợp các chất hóa học mà cuối cùng được tìm thấy có chứa vài tác nhân sinh ung.

SỰ THỐNG TRỊ CỦA TẤT NYLON

Việc dịch tế học có thể chứng minh quan hệ nhân quả theo logic nghiêm ngặt hay không, thậm chí theo quan điểm hiện đại, là điều còn gây hoài nghi, và điều tương tự cũng đúng với các thí nghiệm trên động vật.

Richard Doll

Vào đầu mùa đông năm 1947, các nhà thống kê của chính phủ Anh đã cảnh báo Bộ Y tế rằng một “dịch bệnh” không mong muốn đã ngầm bùng phát ở Anh: tỷ lệ mắc bệnh ung thư phổi đã tăng gần gấp mười lăm lần trong gần hai thập niên vừa qua. Đây là một vấn đề “cần được nghiên cứu,” vị phó lục sự đã viết. Câu này mặc dù không gì đặc biệt trong tiếng Anh, nhưng đã đủ mạnh để gây chú ý. Tháng 2 năm 1947, giữa mùa đông lạnh giá, Bộ Y tế đã yêu cầu Hội đồng Nghiên cứu Y khoa tổ chức một hội nghị của các chuyên gia ở ngoại ô London để thảo luận về mức tăng khó giải thích này của ung thư phổi và truy tìm nguyên nhân.

Hội nghị này giống như một bộ phim hài điên rồ. Một chuyên gia đã ghi chú trong ngoặc rằng những đô thị lớn (nơi có mức tiêu thụ thuốc lá cao nhất) có tỉ lệ ung thư phổi cao hơn ở nông thôn (nơi tiêu thụ thuốc lá ít nhất), đã kết luận rằng “lý do thích đáng duy nhất” là “khói hoặc sự ô nhiễm của khí quyển.” Những người khác đổ lỗi do cúm, sương mù, thiếu ánh sáng, tia X, nhựa đường, lạnh, lửa than, ô nhiễm công nghiệp, khí đốt, khí thải ô tô - tóm lại, mọi thứ chất độc có thể hít phải ngoại trừ khói thuốc lá.

Do có quá nhiều ý kiến khác nhau, hội đồng đã giao cho Austin Bradford Hill, một nhà thống kê sinh học nổi tiếng, người đã đưa ra phương pháp thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên vào năm 1940, tiến hành nghiên cứu phân tích tổng quan để phát hiện yếu tố

nguy cơ của ung thư phổi. Tuy nhiên, các nguồn lực hỗ trợ cho nghiên cứu lại rất hạn chế: ngày 1 tháng 1 năm 1948, hội đồng trả mức lương bán thời gian là 600 bảng cho một sinh viên, 350 bảng/người cho hai nhân viên xã hội, và 300 bảng cho các chi phí khác. Hill đã tuyển một nhà nghiên cứu y khoa năm mươi sáu tuổi, Richard Doll, người chưa từng tiến hành một nghiên cứu so sánh có quy mô hay tầm quan trọng tương đương.



Trên khắp Đại Tây Dương, mối liên hệ giữa hút thuốc lá và ung thư dường như chỉ hiện hữu với những người mới vào nghề - các bác sĩ mới thực tập hoặc người dân “chưa được đào tạo” về phẫu thuật và y tế nhận thấy mối liên hệ giữa hai điều này. Mùa hè năm 1948, Ernst Wynder, một bác sĩ thực tập ở New York, đã gặp một ca bệnh không quên của bệnh nhân nam bốn mươi hai tuổi tử vong do ung thư biểu mô phế quản - ung thư ống dẫn khí ở phổi. Bệnh nhân là người hút thuốc và tương tự như hầu hết những người hút thuốc khác, cơ thể anh ta đầy dấu hiệu bệnh của người hút thuốc: phế quản bị nhuộm đen và lá phổi trở nên đen như bồ hóng. Bác sĩ phẫu thuật đã tiến hành mổ mà không lưu ý gì. (Với hầu hết các nhà phẫu thuật, sự liên hệ này gần như trở nên vô hình). Nhưng với Wynder, người chưa từng gặp ca nào tương tự, hình ảnh ung thư phát triển từ lá phổi đen này là không thể quên được; mối liên hệ đã hiện rõ trên khuôn mặt anh ta.

Wynder trở về St. Louis, nơi anh học ở trường Y, và xin tài trợ để nghiên cứu mối liên hệ giữa hút thuốc và ung thư phổi. Anh được bảo thẳng thừng rằng nỗ lực này sẽ “vô ích.” Anh đã viết cho Tổng Y sĩ Hoa Kỳ chỉ rõ rằng những nghiên cứu trước đã đưa ra giả thuyết về mối tương quan này, nhưng được đáp lại rằng anh sẽ không thể chứng minh bất cứ điều gì. “Mối tương quan tương tự có thể rút ra từ sự tiêu thụ sữa. Không cuộc phỏng vấn nào có thể nhận được kết

quả vừa ý từ bệnh nhân vì không có bằng chứng nào ủng hộ việc tiến hành thử nghiệm theo hướng này.”

Nỗ lực thuyết phục bị ngăn trở nên Wynder đã nhờ cậy một cố vấn ở St. Louis: Everts Graham, với biệt danh “tắt nylon.” Graham đã không tin có sự liên kết giữa hút thuốc và ung thư. Ông là một nhà phẫu thuật phổi nổi tiếng, tiến hành hàng chục ca phẫu thuật về ung thư phổi mỗi tuần, người hiếm khi bắt gặp mà không hút thuốc. Nhưng ông lại đồng ý giúp Wynder nghiên cứu để chứng minh mối liên hệ này không tồn tại và chấm dứt vấn đề. Graham cũng cho rằng thử nghiệm sẽ dạy cho Wynder biết về sự phức tạp của thiết kế thí nghiệm và cho phép ông thiết kế một thử nghiệm để tìm được yếu tố nguy cơ đích thực của ung thư phổi trong tương lai.

Wynder và Graham tiến hành thử nghiệm theo một phương pháp đơn giản. Nhóm bệnh nhân ung thư phổi và nhóm bệnh nhân đối chứng không bị ung thư phổi được hỏi về lịch sử hút thuốc. Tỷ lệ người hút thuốc trên người không hút thuốc trong cả hai nhóm được tính toán để ước lượng xem người hút thuốc có xuất hiện nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân ung thư khi so với nhóm khác hay không. Cách thiết kế này (được gọi là nghiên cứu bệnh chứng) được cho là mang tính phương pháp luận mới, nhưng bản thân thử nghiệm bị coi là không quan trọng. Khi Wynder đưa ra ý tưởng ban đầu của mình tại hội nghị về sinh học phổi ở Memphis, chẳng hề có một câu hỏi hay ý kiến nào đến từ phía người nghe, hầu hết đều bỏ qua bài phát biểu và rất ít quan tâm về chủ đề mới này. Ngược lại, bài trình bày sau Wynder về một căn bệnh chưa được biết gọi là ung thư phổi đa u tuyến ở cừu lại được tranh luận sôi động cả nửa giờ.



Giống như Wynder và Graham ở St. Louis, Doll và Hill cũng không thể khơi dậy được bất kỳ mối quan tâm nào về nghiên cứu

của họ ở London. Trụ sở thống kê của Hill là một căn nhà nhỏ ở Bloomsbury, London. Những chiếc máy tính Brunsviga khổng lồ, tiền thân của máy vi tính hiện đại, kêu lách cách từng nhịp trong căn phòng, reo như đồng hồ mỗi khi tiến hành một phép chia dài. Các nhà dịch tễ học từ châu Âu, Mỹ, Úc kéo đến các hội thảo thống kê. Cách đó vài bước chân trên lan can mạ vàng của Trường Y Nhiệt Đới London, buổi hội thảo về những khám phá dịch tễ của thế kỷ 19 - muỗi là vật mang ký sinh trùng sốt rét, hay ruồi cát truyền bệnh Leishmania - đang được tổ chức với những tấm huy chương kỷ niệm và lời đề tặng.

Nhưng nhiều nhà dịch tễ học cho rằng các mối liên hệ nhân quả như vậy chỉ có thể được thiết lập cho các bệnh truyền nhiễm, khi mà đã biết mầm bệnh và vật mang (gọi là vector - trung gian) cho một bệnh - muỗi cho ký sinh trùng sốt rét hay ruồi tsetse cho bệnh mắc ngủ. Các bệnh mạn tính, không phải bệnh truyền nhiễm như ung thư hay tiểu đường rất phức tạp và có nhiều mối liên hệ với các vector và nhiều nguyên nhân, không phải một nguyên nhân “có thể phòng ngừa được.” Quan niệm cho rằng một bệnh mạn tính như ung thư phổi có thể có một “vật mang” theo cách riêng của nó, rồi sẽ được trao một tấm huy chương dịch tễ trên những ban công nói trên, đã bị bác bỏ vì bất hợp lý.

Trong không khí căng thẳng bao trùm, Hill và Doll lao vào công việc. Họ là một đôi kỳ lạ, người trẻ hơn là Doll chần chừ, lý trí, và lạnh lùng; người già hơn tên là Hill hoạt bát, hay bày trò và hài hước; là một người Anh chân thật và một bản sao tinh nghịch của Doli. Nền kinh tế hậu chiến bấp bênh và kho bạc đang trên bờ vực khủng hoảng. Khi giá thuốc lá tăng lên một shilling để tăng thuế thu, “thẻ bài thuốc lá” được cấp cho những người công khai mình là “người dùng thường xuyên.” Trong giờ nghỉ giữa những giờ làm việc liên tục và bận rộn, Doll, một “người dùng thường xuyên” bước ra khỏi tòa nhà, tranh thủ hút nhanh một điếu thuốc.

Nghiên cứu của Doll và Hill thoát tiên bắt đầu như một bài tập về phương pháp luận. Những bệnh nhân ung thư phổi (“nhóm bệnh”) và những bệnh nhân bị các bệnh khác (“nhóm chứng”) được lựa chọn từ hai mươi bệnh viện trong và ngoài khu vực London và được phỏng vấn bởi một nhân viên xã hội trong bệnh viện. Kể từ khi Doll tin rằng thuốc lá không phải là nguyên nhân thật sự, mạng lưới những mối tương quan đã lan rộng. Cuộc điều tra bao gồm những câu hỏi về khoảng cách giữa nhà máy gas và nhà bệnh nhân, mức độ sử dụng cá chiên, thịt xông khói, xúc xích hay bánh mì cho bữa tối. Trong một mớ câu hỏi đó, Doll đã chôn vùi cuộc điều tra về thói quen hút thuốc.

Ngày 1 tháng 5 năm 1948, 156 bài phỏng vấn được gửi tới. Khi Doll và Hill xem xét những câu trả lời trong đợt đầu tiên này, chỉ có một yếu tố từ thống kê chắc chắn và không thể chối cãi liên quan tới ung thư phổi: đó là hút thuốc. Khi càng nhiều người phỏng vấn theo thời gian, mối tương quan thống kê càng rõ rệt. Ngay cả Doll, người cho rằng việc phơi nhiễm với nhựa đường là nguyên nhân của ung thư phổi cũng không thể chối cãi nổi với dữ liệu thu được. Giữa cuộc điều tra, lời cảnh báo đã rõ ràng, ông ngừng hút thuốc.

Ngược lại, ở St. Louis, nhóm của Wynder-Graham cũng thu được kết quả tương tự (Hai nghiên cứu này tiến hành ở hai quần thể của hai châu lục, đã cho cùng một kết quả chính xác về mức độ nguy cơ - một bằng chứng cho sức mạnh của mối tương quan này). Doll và Hill sốt sắng công bố công trình của họ trên tạp chí. Vào tháng 9, nghiên cứu của họ về “Hút thuốc và Ung thư phổi,” được công bố trên *Tạp chí Y học Anh*. Wynder và Graham cũng đã công bố nghiên cứu của họ vài tháng trước đó trên *Tạp chí Hiệp Hội Y học Mỹ*.



Rõ ràng là Doll, Hill, Wynder và Graham đã dễ dàng chứng minh được mối liên hệ giữa ung thư phổi và hút thuốc lá. Nhưng, trên thực tế, họ đã chứng minh một điều gì đó khác biệt. Để hiểu đó là sự khác biệt và nó rất quan trọng, chúng ta cùng quay trở lại với phương pháp luận của nghiên cứu bệnh chứng.

Trong nghiên cứu bệnh chứng, nguy cơ được ước lượng trong trường hợp của Doll và Wynder bằng cách hỏi bệnh nhân ung thư phổi là đã hút thuốc chưa. Trong một phép thống kê tương tự, điều này giống như yêu cầu các nạn nhân tai nạn ô tô xem họ có lái xe dưới sự ảnh hưởng của cồn không - nhưng phỏng vấn họ sau tai nạn. Số người xuất phát từ một thí nghiệm như vậy chắc chắn sẽ cho chúng ta biết về mối liên hệ giữa tai nạn và cồn. Nhưng nó không cho người uống biết chính xác xác suất họ bị tai nạn. Đó là rủi ro được xem xét sau khi đã xảy ra, rủi ro được đánh giá ngược. Cũng như bất kỳ sai lệch nào khác, các sai số khó thấy có thể ảnh hưởng tới các phép ước lượng như vậy. Nếu tài xế có xu hướng đánh giá quá mức (hoặc dưới mức) tình trạng say rượu tại thời điểm xảy ra tai nạn? Hoặc giả (với bệnh nhân của Doll và Hill) những người phỏng vấn đã vô tình cho thấy nhóm bệnh ung thư phổi nhạy cảm với thói quen hút thuốc lá và bỏ qua những thói quen tương tự ở nhóm chứng hay không?

Hill đã biết tới phương pháp đơn giản nhất để loại bỏ những sai số như vậy: ông đã tìm ra phương pháp này. Nếu một nhóm người có thể chia *ngẫu nhiên* thành hai nhóm, một nhóm hút thuốc và một nhóm không hút thuốc, và theo dõi hai nhóm theo thời gian để xác định nhóm nào xuất hiện tỉ lệ ung thư phổi cao hơn. Từ đó có thể chứng minh mối quan hệ nhân quả, nhưng một thử nghiệm như vậy là không thể chấp nhận nổi, chứ đừng nói đến chuyện tiến hành trên người sống mà không vi phạm các nguyên tắc cơ bản của y đức.

Dù không thể tiến hành thử nghiệm đó, nhưng nếu có thể bố trí một chọn lựa tốt không kém để giải quyết thử nghiệm mới hoàn

chính một nửa này? Bỏ qua việc chia ngẫu nhiên, vấn đề trong nghiên cứu của Doll và Hill là ước tính nguy cơ hồi cứu. Nhưng họ đâu thể quay ngược thời gian và bắt đầu nghiên cứu khi ai đó phát triển thành ung thư? Liệu một nhà dịch tễ có thể biết một bệnh như ung thư phổi phát triển từ lúc bắt đầu, giống như nhà phôi học có thể quan sát sự nở của trứng?



Vào đầu 1940, một quan niệm tượng tự đã kìm nén một nhà di truyền học lập dị ở Oxford, Edmund Ford. Một người tin vào thuyết tiến hóa của Darwin, mặc dù Ford biết thuyết Darwin xuất phát từ một sự hạn chế quan trọng: cho đến nay, quá trình tiến hóa đã được suy diễn gián tiếp thông qua hồ sơ hóa thạch, nhưng không bao giờ được mô tả trực tiếp trên một quần thể sinh vật. Vấn đề của hóa thạch là chúng bị hóa thạch - tĩnh và bất động theo thời gian. Sự tồn tại của ba mẫu hóa thạch A, B, C tương ứng cho ba giai đoạn tiến hóa khác nhau có thể đoán rằng hóa thạch A tạo ra hóa thạch B và B tạo ra C. Nhưng, bằng chứng này là hồi cứu và gián tiếp; sự tồn tại của ba giai đoạn tiến hóa là suy đoán và không thể chứng minh, rằng một hóa thạch là thứ tạo ra hóa thạch tiếp theo.

Phương pháp duy nhất để chứng minh rằng quần thể trải qua những thay đổi di truyền xác định theo thời gian liên quan tới việc nắm bắt sự thay đổi trong thế giới thực, thời gian thực là *tiền cứu*. Ford bắt đầu bị ám ảnh bởi việc đưa ra một thí nghiệm tiền cứu để theo dõi các thuyết của Darwin. Để giải quyết, ông thuyết phục một số sinh viên đi qua những đầm lầy ẩm ướt gần Oxford để thu thập mẫu ngai. Mỗi lần thu được một con ngai, nó sẽ được đánh dấu bằng một cây bút dạ cellulose và thả về với thiên nhiên. Hằng năm, sinh viên của Ford quay lại để bắt những con ngai đã được đánh dấu năm trước cùng với thế hệ con chưa được đánh dấu của nó, tạo ra một “cuộc tổng điều tra” về các loại ngai trong tự nhiên.

Những thay đổi trong quần thể ngài đó như các dấu hiệu trên cánh, kích thước, hình dạng, màu sắc được ghi nhận hằng năm một cách cẩn thận. Lập biểu đồ sự thay đổi suốt gần cả thập niên, Ford bắt đầu thấy sự vận động của tiến hóa. Ông đã ghi lại sự thay đổi dần dần về màu sắc của ngài (cùng với sự thay đổi gene), những biến động lớn về quần thể và những dấu hiệu của chọn lọc tự nhiên bởi các loài thiên địch - cả một hệ thống vĩ mô trong đầm lầy²⁴.

Cả Doll và Hill đã theo đuổi công việc này một cách say mê. Và ý định sử dụng một đoàn hệ thí nghiệm tương tự đã xuất hiện ở Hill vào mùa đông 1951 - giống như các quan niệm khoa học vĩ đại khác, trong lúc ông đang tắm. Giả sử một nhóm người nam có thể được đánh dấu bằng chiếc bút dạ cellulose kỳ diệu và theo dõi sau hàng thập kỷ. Nhóm sẽ bao gồm những người hút thuốc và người không hút thuốc hòa lẫn một cách ngẫu nhiên. Nếu hút thuốc thật sự gây nguy cơ mắc bệnh ung thư phổi (giống như đôi cánh sáng màu của con ngài làm chúng có nguy cơ bị săn bởi kẻ địch), thì những người hút thuốc sẽ có tỉ lệ chết vì bị ung thư tăng cao. Bằng cách theo dõi nhóm này theo thời gian - một nhà dịch tễ học có thể tính được chính xác nguy cơ ung thư phổi của người hút thuốc so với người không hút thuốc.

Nhưng làm thế nào để tìm được một đoàn hệ đủ lớn? Một lần nữa, sự trùng hợp lại xuất hiện. Ở Anh, những nỗ lực để quốc hữu hóa việc chăm sóc sức khỏe đã giúp hình thành một trung tâm đăng ký cho tất cả các bác sĩ, gồm hơn sáu mươi nghìn cái tên. Khi một bác sĩ trong danh sách qua đời, cơ quan đăng ký sẽ được thông báo, thường đi kèm với mô tả chi tiết nguyên nhân cái chết. Kết quả, như cộng sự của Doll và sinh viên Richard Peto đã mô tả, là việc tạo ra một “phòng thí nghiệm ngẫu nhiên” cho một nghiên cứu đoàn hệ. Ngày 31 tháng 10 năm 1952, Doll và Hill gửi thư tới 59.600 bác sĩ trong cuộc khảo sát của họ. Những câu hỏi ngắn gọn như: người trả lời được hỏi về thói quen hút thuốc của họ, ước tính số lượng hút

thuốc và một số điều khác. Hầu hết các bác sĩ có thể trả lời trong vòng chưa đầy năm phút.

Một con số đáng kinh ngạc - 41.024 người phản hồi. Trở lại London, Doll và Hill đã tạo ra một danh sách tổng thể các đoàn hệ của các bác sĩ, phân chia thành những người hút thuốc và không hút thuốc. Mỗi khi có người chết trong danh sách được báo cáo, họ liên hệ với văn phòng đăng ký để xác định chính xác nguyên nhân tử vong. Những ca tử vong do ung thư phổi được chia thành trường hợp người hút thuốc và không hút thuốc. Doll và Hill có thể ngồi theo dõi ung thư bộc lộ theo thời gian.

Trong hai mươi chín tháng giữa tháng 10 năm 1951 và tháng 3 năm 1954, 789 ca tử vong được báo cáo trong đoàn hệ của Doll và Hill. Ba mươi sáu ca trong số đó được cho là do ung thư phổi. Những người này được chia thành hai nhóm hút thuốc và không hút thuốc, mối tương quan trở nên hiện hữu: cả ba mươi sáu ca tử vong đều xảy ra ở những người hút thuốc lá. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa tới mức Doll và Hill không cần tiến hành bất cứ một phương pháp thống kê phức tạp nào để nhận ra nó. Cuộc thử nghiệm được thiết kế để đưa ra phân tích thống kê chính xác nhất về nguyên nhân của ung thư phổi hầu như chỉ cần những phép toán cơ bản để chứng minh.

24. Sinh viên của Ford là Henry B. D. Kettlewell đã sử dụng kỹ thuật đánh dấu ngài này để chỉ ra rằng những con ngài tối màu - có khả năng ngụy trang tốt hơn trong cây cối sẫm màu vì ô nhiễm - có xu hướng bị những con chim săn mồi bỏ qua, đây chính là sự minh họa cho “chọn lọc tự nhiên” trong thực tiễn.

KẺ TRỘM TRONG BÓNG ĐÊM

Dù sao đi nữa, [bệnh ung thư của tôi] là một tế bào ung thư biểu mô vảy xuất hiện giống như hầu hết các loại ung thư phổi khác. Tôi không nghĩ ai đó có thể phản đối ý tưởng về mối quan hệ nhân quả với hút thuốc lá vì rõ ràng tôi đã hút thuốc năm mươi năm trước khi ngừng lại.

Evarts Graham gửi Ernst Wynder, năm 1957

Chúng tôi tin sản phẩm chúng tôi làm ra không ảnh hưởng tới sức khỏe.

Chúng tôi luôn luôn hợp tác mật thiết với những người có nhiệm vụ bảo vệ sức khỏe cộng đồng.

***“Tuyên bố thẳng thắn cho những người hút thuốc,” Một trang
quảng cáo thuốc lá năm 1954***

Richard Doll và Bradford Hill đã công bố nghiên cứu tiền cứu về ung thư phổi năm 1956 - năm mà tỉ lệ người hút thuốc ở người trưởng thành của Mỹ đạt mức cao nhất là 45%. Nó đã trở thành một thập kỷ lịch sử của dịch tễ học ung thư, nhưng cũng là một kỷ nguyên lịch sử của thuốc lá. Chiến tranh thường thúc đẩy hai ngành công nghiệp, vũ khí và thuốc lá, và thực tế cả hai cuộc Thế chiến đã kích thích mạnh mẽ ngành công nghiệp thuốc lá. Doanh thu thuốc lá đã vọt lên tận mây xanh từ thập niên 1940 và tiếp tục lên cao cho tới thập niên 1950. Từ năm 1864, khi những người lính nghiện thuốc trở về cuộc sống bình thường, họ đã mang theo cơn nghiện này vào trong cộng đồng.

Để thúc đẩy sự tăng trưởng bùng nổ vào thời kỳ hậu chiến, nền công nghiệp thuốc lá đã đổ hàng chục, rồi hàng trăm triệu đô vào quảng cáo. Và nếu quảng cáo đã giúp biến chuyển nền công nghiệp thuốc lá trong quá khứ thì giờ đây nền công nghiệp thuốc lá lại làm biến chuyển ngành quảng cáo. Sự đổi mới nổi bật nhất của kỷ nguyên này là đối tượng của quảng cáo thuốc lá được nhắm tới

những người tiêu dùng theo phân khúc nhằm đạt được hiệu quả cao nhất. Trong quá khứ, thuốc lá được quảng cáo tới tất cả người dùng một cách khá chung chung. Vào đầu thập niên 1950, quảng cáo thuốc lá và nhãn hiệu thuốc lá đã được thiết kế thành các nhóm: lao động thành thị, các bà nội trợ, phụ nữ, người nhập cư, người Mỹ gốc Phi - và để tận dụng luôn ngành y - bản thân các bác sĩ. “Nhiều bác sĩ hút Camel,” một tờ quảng cáo nhắc nhở người tiêu dùng, do đó có thể trấn an các bệnh nhân về sự an toàn của thuốc lá. Các tập san y khoa thường đưa vào quảng cáo thuốc lá. Tại hội nghị thường niên của Hiệp hội Y khoa Mỹ vào đầu thập niên 1950, thuốc lá đã được phát miễn phí cho các bác sĩ, những người xếp hàng ngoài cửa hiệu thuốc lá. Năm 1955, khi Philip Morris giới thiệu Marlboro Man, biểu tượng thuốc lá thành công nhất tới nay, doanh thu của thương hiệu này đã tăng 5.000% sau tám tháng. Marlboro đã hứa hẹn về cuộc chơi mang tính gợi tình của thuốc lá và sự nam tính được cuộn vào một gói thuốc quynh rữ: “Hương vị đàn ông lan tỏa trong thuốc lá đích thực. Đầu lọc mịn tạo cảm giác ngay trong miệng bạn. Hoạt động mượt mà không bị gián đoạn.” Vào đầu thập niên 1960, tổng mức doanh thu hằng năm của ngành thuốc lá ở Mỹ đạt gần 5 tỷ đô la, con số kỷ lục trong lịch sử. Trung bình, người Mỹ đã tiêu thụ gần bốn nghìn điếu thuốc mỗi năm tương ứng mười một điếu mỗi ngày - gần một điếu mỗi giờ họ thức.



Các tổ chức y tế công cộng ở Mỹ giữa thập niên 1950 phần lớn không lo ngại trước phát hiện về mối liên hệ giữa thuốc lá với ung thư trong nghiên cứu của Doll và Hill. Ban đầu, rất ít tổ chức nhấn mạnh nghiên cứu này như là một phần của chiến dịch chống ung thư (mặc dù điều này sẽ sớm thay đổi). Nhưng nền công nghiệp thuốc lá còn lâu mới bằng lòng. Mối quan ngại về sự liên kết ngày càng chặt chẽ giữa nhựa thuốc lá, thuốc lá và ung thư sẽ làm người

tiêu dùng lo sợ, các nhà sản xuất đã chủ động đề cập tới lợi ích của đầu lọc được thêm vào đầu điếu thuốc như là một biện pháp “an toàn.” (Biểu tượng Man Marlboro, với vẻ đầy nam tính của dây thòng lọng và hình xăm, là một sự mời gọi tinh vi được thiết lập để chứng minh rằng không có gì là ảo tưởng hay yếu đuối khi hút thuốc lá điếu đầu lọc).

Vào ngày 28 tháng 12 năm 1953, ba năm sau khi nghiên cứu tiền cứu của Doll được công bố, những người đứng đầu các công ty thuốc lá đã chủ động gặp mặt tại khách sạn Plaza, New York. Phản ứng tiêu cực của cộng đồng đang lấp ló phía đường chân trời. Để đáp trả lại đòn đánh mang tính khoa học này, sẽ cần một cuộc phản công trực diện tương xứng.

Trọng tâm của cuộc phản công đó là một quảng cáo mang tên “Tuyên bố thẳng thắn,” đã làm bão hòa thông tin báo chí vào năm 1954, xuất hiện cùng lúc trong hơn bốn trăm tờ báo trong vài tuần. Như một bức thư ngỏ của các nhà sản xuất thuốc lá tới công chúng, tuyên bố này nhằm giải quyết những lo ngại và tin đồn về mối liên hệ giữa ung thư và thuốc lá. Trong khoảng sáu trăm từ, nó gần như có thể sửa lại nghiên cứu về ung thư và thuốc lá.

“Tuyên bố thẳng thắn” có tất cả trừ sự thẳng thắn. Sự khôn ngoan bắt đầu ngay từ dòng đầu tiên: “Các báo cáo thí nghiệm gần đây trên chuột đã làm lan tỏa giả thuyết rằng việc hút thuốc lá theo những cách nào đó có liên quan tới ung thư phổi ở người.” Thực tế, không gì có thể lệch khỏi sự thật hơn thế. Điều bất lợi ở đây là “các thử nghiệm gần đây” (đã được công bố rộng rãi) trong nghiên cứu hồi cứu của Doll/Hill và Wynder/Graham đều được tiến hành trên người, không phải trên chuột. Bằng cách làm cho khoa học trở nên tối nghĩa và bí ẩn, những câu văn này đã diễn giải các kết quả một cách phức tạp. Khoảng cách về tiến hóa sẽ tạo ra khoảng cách cảm xúc: rốt cục, ai thêm quan tâm về ung thư phổi ở chuột đây? (Sai sót này sau cả thập kỷ mới được tiết lộ, khi các nghiên cứu trên *người* ngày càng nhiều, ngành thuốc lá sẽ phản bác rằng hút thuốc lá chưa

bao giờ được chứng minh rõ ràng là gây ung thư phổi, ngay cả trên chuột).

Tuy nhiên, việc làm xáo trộn sự thật chỉ là bước đầu để phòng vệ. Các hình thức khác khéo léo hơn là tác động vào sự tự nghi ngờ của khoa học: “Các số liệu thống kê với mục đích liên hệ việc hút thuốc lá và ung thư có thể áp dụng cho bất kỳ khía cạnh nào trong những khía cạnh của đời sống hiện đại. Thực tế, tính chính xác của thống kê vẫn là dấu chấm hỏi cho nhiều nhà khoa học.” Bằng cách tiết lộ một phần và che giấu một phần về sự bất đồng giữa các nhà khoa học, quảng cáo này giống như một vũ điệu phức tạp, mê hoặc. “Dấu chấm hỏi cho nhiều nhà khoa học” chính xác là gì? (hoặc mối liên hệ giữa ung thư phổi và các khía cạnh khác của “đời sống hiện đại” là gì) đã được đặt hoàn toàn vào trí tưởng tượng của người đọc.

Làm xáo trộn sự thật và tác động của sự tự nghi vấn - sự kết hợp của khói và gương - đã đủ cho các chiến dịch trước công chúng. Tuy nhiên, kịch bản cuối cùng mới là đỉnh cao thiên tài. Thay vì ngăn cản các nghiên cứu sâu hơn về mối liên quan giữa thuốc lá và ung thư, các công ty thuốc lá đề xuất các nhà khoa học hãy nghiên cứu nhiều hơn nữa. “Chúng tôi cam kết hỗ trợ mọi nỗ lực nghiên cứu liên quan đến việc sử dụng thuốc lá và sức khỏe... ngoài những gì đã được các công ty riêng lẻ đóng góp.” Ngụ ý là nếu cần nhiều nghiên cứu hơn, tức là vấn đề này vẫn còn chưa rõ ràng - và chưa được giải quyết. Cứ để công chúng nghiện và cứ để các nhà nghiên cứu làm việc của họ.

Để hiện thực hóa ba mục tiêu chiến lược này, một “ủy ban nghiên cứu” đã được thành lập, gọi là Ủy ban Nghiên cứu Công nghiệp Thuốc lá, viết tắt là TIRC. Rõ ràng, TIRC sẽ hoạt động như một đơn vị trung gian giữa giới học thuật ngày càng bất đồng, ngành công nghiệp thuốc lá ngày càng tăng trưởng, và một cộng đồng ngày càng rối loạn. Tháng 1 năm 1954, sau một cuộc tìm kiếm kéo dài, TIRC đã công bố rằng họ đã chọn được giám đốc, người có viện

nghiên cứu không bao giờ thất bại trong việc nhắc nhở công chúng, người được chọn lựa từ các lĩnh vực chuyên sâu nhất của khoa học. Như thể để sự mỉa mai được hoàn hảo, người được lựa chọn là Clarence Cook Little, người phản đối đầy tham vọng mà nhóm Laskerite từng đề cử làm chủ tịch Hiệp hội Kiểm soát Ung thư Hoa Kỳ (ASCC).



Nếu Clarence Little không được phát hiện bởi các nhà vận động hành lang cho thuốc lá vào năm 1954, thì họ cũng cần phải tạo ra một người như ông: ông có những đặc điểm mà họ cần. Ngoan cố, mạnh mẽ và hoạt ngôn, Little là một nhà di truyền học được đào tạo. Ông đã thành lập một phòng thí nghiệm nghiên cứu động vật rộng lớn ở Bar Harbor, Maine, nơi lưu trữ các giống chuột thuần chủng cho nghiên cứu y khoa. Sự tinh khiết và di truyền học là mối quan tâm của Little. Ông là một người ủng hộ mạnh mẽ lý thuyết rằng mọi bệnh tật, kể cả ung thư, về cơ bản là do di truyền, và những bệnh này là một hình thức thanh lọc y tế, cuối cùng sẽ mang đi những người mắc các bệnh như vậy, giữ lại quần thể chứa nhiều gene kháng bệnh. Quan niệm này - là thuyết ưu sinh - cũng được áp dụng với ung thư phổi, bệnh mà ông cũng coi là kết quả của sai lệch di truyền. Hút thuốc chỉ đơn thuần làm bộc lộ những sai lệch di truyền vốn có, làm cho những mầm bệnh phát triển và bộc phát trên cơ thể con người, Little lập luận. Đổ lỗi cho thuốc lá gây ung thư phổi, cũng như đổ lỗi cho cái ô mang tới cơn mưa. TIRC và các nhà vận động hành lang cho thuốc lá nhiệt liệt tán thành quan điểm đó. Doll và Hill, Wynder và Graham đã chắc chắn thuốc lá có liên quan đến ung thư phổi. Nhưng mối liên quan này, không được đánh đồng là nguyên nhân, Little nhấn mạnh. Trong một bài bình luận gửi tới tạp chí *Nghiên cứu Ung thư* năm 1956, Little lập luận rằng nếu ngành công nghiệp thuốc lá bị đổ lỗi vì sự bất lương trong khoa học, thì các nhà

hoạt động chống thuốc lá nên bị quở trách vì sự không trung thực trong khoa học. Làm thế nào các nhà khoa học có thể dễ dàng kết hợp hai sự kiện hút thuốc lá và ung thư phổi thành mối quan hệ nhân quả?

Graham, người đã biết Little từ những ngày còn ở ASCC, đã nổi giận. Trong một bài phản đối gửi tới cho biên tập viên, ông đã phàn nàn, “Một mối quan hệ nhân quả giữa hút nhiều thuốc lá và ung thư phổi còn mạnh hơn hiệu quả của tiêm vaccine ngừa bệnh đậu mùa, đó đơn thuần là phép thống kê.”

Thật vậy, như nhiều nhà nghiên cứu dịch tễ học cùng thời, Graham đã trở nên giận dữ vì sự phóng đại từ *nguyên nhân*. Từ này, ông tin rằng, đã vượt ra ngoài ý nghĩa ban đầu và chuyển thành ý nghĩa pháp lý. Năm 1884, nhà vi sinh vật học Robert Koch đã quy định rằng để một tác nhân được định nghĩa như “nguyên nhân” của một bệnh, nó cần ít nhất ba tiêu chí. Tác nhân gây bệnh cần phải xuất hiện trên động vật bị bệnh; nó phải được phân lập ra từ động vật bị bệnh; và có truyền bệnh khi lây nhiễm nó lên vật chủ khác. Nhưng các định đề của Koch xuất phát từ việc nghiên cứu các bệnh truyền nhiễm và các tác nhân lây nhiễm; các tiêu chí trên không thể áp dụng một cách đơn thuần vào các bệnh không lây nhiễm. Trong ung thư phổi, thật vô lý để có thể phân lập tác nhân gây ung thư từ phổi ung thư sau vài tháng, hay năm. Các nghiên cứu truyền nhiễm trên chuột cũng không thể tiến hành. Như Bradford Hill lập luận, “Chúng ta có thể bắt chuột hoặc các loại động vật thí nghiệm khác vào một bầu khí quyển có khói thuốc giống như một ông lão trong truyện cổ tích ngủ hay không ngủ; nó có thể không sinh sản hay không ăn. Và ung thư phổi có thể hay không phát triển tới một mức độ đáng kể. Vậy thì sao?

Thật vậy, sau đó là gì? Với Wynder và các đồng nghiệp khác, Graham đã cố gắng để chuột phơi nhiễm với “bầu khói thuốc” độc hại - hoặc giống như vậy nhất có thể. Việc cho chuột hút thuốc liên miên là không thể. Vì vậy, trong một thí nghiệm tiến hành ở phòng

thí nghiệm tại St. Louis, Graham đã phát minh ra “máy hút thuốc,” một thiết bị có thể nhả ra một lượng tương đương hàng trăm điếu thuốc mỗi ngày và tạo cặn màu đen, thông qua một loạt đường ống dẫn vào bình acetone. Bằng cách bôi những cặn màu đen này lên lưng chuột, Graham và Wynder nhận thấy họ có thể tạo ra các khối u trên lưng chuột. Nhưng những nghiên cứu này lại càng gây nên nhiều tranh cãi hơn. Tạp chí *Forbes* đã chế nhạo nghiên cứu này bằng cách hỏi Graham “Có bao nhiêu người chưng cất nhựa thuốc lá để bôi lên lưng họ?” Và các nhà chỉ trích như Little lại phản nản rằng thí nghiệm này giống như việc cô đặc một quả cam thành một phần triệu triệu so với ban đầu rồi kết luận rằng quả cam này là quá độc để ăn.

Dịch tễ học giống như một ông lão trong câu truyện cổ tích của Hill vì nó phải tự chống lại các định đề của Koch. Ba điều kiện cổ điển gồm liên kết, phân lập, lây nhiễm - đơn giản là không đủ; cái y học phòng ngừa cần đó là sự hiểu biết riêng về “nguyên nhân.”

Một lần nữa, Bradford Hill, người giữ vai trò then chốt của dịch tễ học, đề xuất một giải pháp cho vấn đề bế tắc này. Đối với các nghiên cứu về bệnh mạn tính và phức tạp của con người như ung thư, Hill đề xuất rằng sự hiểu biết cổ điển về nguyên nhân cần phải được mở rộng và chỉnh sửa. Nếu ung thư phổi không đáp ứng đủ các tiêu chí đề ra của Koch, thì các tiêu chí ấy cần được nới lỏng. Hill chấp nhận cuộc đấu tranh về phương pháp luận trong dịch tễ học về vấn đề nguyên nhân, kết quả - đây không phải một thử nghiệm bị đóng khung theo quy ước - mà phải dựa trên nó để phát triển. Ít nhất trong trường hợp của ung thư phổi và hút thuốc, ông lập luận, mỗi liên quan có một số đặc trưng bổ sung như sau:

Nó đủ mạnh: Nguy cơ ung thư tăng từ năm tới mười lần ở những người hút thuốc lá.

Nó nhất quán: Thử nghiệm của Doll và Hill, Wynder và Graham tiến hành ở những điều kiện khác nhau trên những quán thể lớn, có

cùng một mối liên hệ.

Nó đặc hiệu: Thuốc lá liên quan tới ung thư phổi - đặc hiệu tại vị trí khi hút vào cơ thể.

Nó theo thời gian: Doll và Hill đã phát hiện rằng một người càng hút thuốc lâu năm thì càng có nguy cơ mắc bệnh.

Nó có đặc tính như một “dải nồng độ sinh học”: Hút càng nhiều thuốc thì càng có nguy cơ bị ung thư phổi.

Nó đáng tin cậy: Một liên kết vật lý giữa một chất hít vào gây ung thư và một sự thay đổi ác tính trong phổi là hoàn toàn có thể.

Nó hợp lý; nó được củng cố bởi các bằng chứng thực nghiệm: Các phát hiện về dịch tế học và thử nghiệm như của Graham bôi nhựa thuốc lá ở chuột là tương đồng.

Nó xảy ra tương tự ở những trường hợp tương đồng: Hút thuốc có liên hệ với ung thư phổi, ung thư miệng, họng, lưỡi và thực quản.

Hill đã dùng những tiêu chí này để hình thành một mệnh đề cấp tiến. Ông lập luận, các nhà dịch tế học có thể suy ra quan hệ nhân quả bằng cách sử dụng danh sách chín tiêu chí trên. Không một tiêu chí đơn thuần nào có thể chứng minh mối quan hệ nhân quả. Ngoài ra, danh sách của Hill có chức năng như một danh mục tiêu chuẩn, từ đó các nhà khoa học có thể chọn và sử dụng các tiêu chí để chứng minh (hoặc loại trừ) quan niệm về mối quan hệ nhân quả. Với các nhà khoa học thuần túy, nó giống như bản thiết kế cổ điển, tất cả đều dễ mô phỏng: tưởng tượng một nhà toán học hay vật lý chọn những tiêu chí từ “danh mục” chín tiêu chí trên để tìm ra nguyên nhân. Chưa hết, danh sách của Hill còn giúp các nhà dịch tế học thấy được sự rõ ràng mang tính thực tế. Thay vì sử dụng các ý tưởng siêu hình về quan hệ nhân quả (cái gì, theo nguyên nghĩa tạo thành “nguyên nhân?”), Hill đã biến nó thành một ý tưởng về chức năng hay hoạt động. Nguyên nhân là thứ mà nguyên nhân *làm*, Hill tuyên bố. Thông thường, giống như giá trị của bằng chứng trong

một vụ án, những chứng cứ nhỏ chiếm ưu thế, thay vì một thử nghiệm xác định duy nhất, sẽ xác định được nguyên nhân.



Trong quá trình tái lập lịch sử của dịch tế học, giữa mùa đông năm 1956, Evarts Graham đột nhiên bị bệnh, ông cho là mình đã bị bệnh cúm. Ông đã ở đỉnh cao sự nghiệp của mình, một nhà phẫu thuật hàng đầu. Di sản của ông được tiếp cận sâu rộng: ông đã cách mạng hóa phẫu thuật ung thư phổi bằng cách gắn kết đồng thời những tiến trình phẫu thuật học được từ những dịch lao ở thế kỷ 19. Ông đã nghiên cứu cơ chế phát sinh tế bào ung thư, coi thuốc lá như là một tác nhân gây ung thư. Và với Wynder, ông đã thiết lập mối quan hệ dịch tế học vững chắc giữa thuốc lá và ung thư phổi.

Tuy nhiên, cuối cùng, ông đã bị hạ gục bởi chính mối ác cảm với lý thuyết mà ông đã chứng minh. Tháng 1 năm 1957, khi bệnh cúm không thuyên giảm, Graham đã trải qua một loạt thử nghiệm ở bệnh viện Barnes. Tia X quang đã tiết lộ nguyên nhân của những rắc rối ông gặp phải: một lớp vỏ thô, lớn của khối u làm tắc nghẽn phế quản và cả hai phổi rải rác hàng trăm khối u di căn. Giữ bí mật danh tính của bệnh nhân, Graham đưa hình chụp của ông cho một đồng nghiệp giải phẫu. Người bác sĩ giải phẫu nhìn vào ảnh chụp X quang và cho rằng khối u không thể phẫu thuật, vô vọng. Graham lặng lẽ báo cho anh ta biết, “[Khối u] là của tôi.”

Ngày 14 tháng 2, tình trạng của ông ngày càng xấu đi, Graham đã viết cho bạn mình và đồng nghiệp phẫu thuật Alton Ochsner: “Có lẽ anh đã biết rằng gần đây tôi là một bệnh nhân ở bệnh viện Barnes vì ung thư biểu mô phế quản hai bên phổi, thứ đến với tôi như một tên trộm trong đêm tối... Anh biết tôi bỏ hút thuốc hơn năm năm trước, nhưng vấn đề là tôi đã hút thuốc hơn 50 năm.”

Hai tuần sau, Graham thấy chóng mặt, buồn nôn và rối loạn khi đang cạo râu. Ông đã được đưa tới bệnh viện Barnes lần nữa, đến một phòng cách căn phòng mổ mà ông yêu mến vài tầng. Ông được điều trị bằng liệu pháp hóa trị qua tĩnh mạch bằng khí ni tơ, nhưng tác dụng hạn chế. “Tê liệt” đã lan rộng; ung thư đã phát triển trong phổi của ông, hạch bạch huyết, tuyến thượng thận, gan và não. Ngày 26 tháng 2, bối rối, hôn mê và mất tỉnh táo, ông hôn mê và mất trong phòng. Ông hưởng dương bảy mươi tư tuổi. Theo yêu cầu, cơ thể của ông được tặng cho khoa giải phẫu như là một mẫu khám nghiệm tử thi cho sinh viên.

Mùa đông năm 1954, ba năm trước khi mất, Evarts Graham đã viết một bài tiểu luận tiên đoán gây chú ý trong cuốn sách mang tên *Hút thuốc lá và Ung thư*. Cuối bài, Graham tự hỏi về sự lan rộng của thuốc lá trong xã hội loài người có thể bị đánh bại trong tương lai không. Y học không đủ mạnh để ngăn chặn sự lan rộng của thuốc lá, ông kết luận. Các nhà điều tra học có thể cung cấp dữ liệu chứng minh về các nguy cơ và tranh luận không ngừng về bằng chứng và nguyên nhân, nhưng thứ giải quyết vấn đề phải là chính trị. Ông viết, “Sự bảo thủ của các nhà chính trị buộc người ta phải kết luận rằng chính bệnh nghiện của họ... đã làm họ mù quáng. Họ có mắt để thấy, nhưng không thấy vì họ không có khả năng hay không thể từ bỏ việc hút thuốc. Tất cả điều này dẫn đến một câu hỏi... Có phải đài truyền hình và phát thanh được phép quảng cáo cho ngành công nghiệp thuốc lá? Phải chăng chưa đến lúc nơi bảo vệ sức khỏe người dân, Cơ quan Y tế Công cộng Hoa Kỳ, có chí ít một tuyên bố cảnh báo hay sao?”

MỘT LỜI CẢNH BÁO

Thực vậy, tính cả tin của chúng tôi bị lợi dụng bởi một giả định rằng một trường hợp tử vong do ung thư phổi có thể phát triển... sau khi viện cớ rằng việc hút thuốc lá Cooper of Camel dựa trên sự miêu tả của bên bị dưới vô vàn hình thức quảng cáo khác nhau.

Phán quyết về vụ Cooper, năm 1956

Tất nhiên, những người sống ở Mỹ vào nửa cuối thế kỷ 20, phải mù, câm, điếc mới không nhận ra những mối nguy hiểm không thể chối cãi, dù là ở thực tại hay trong tưởng tượng của việc hút thuốc lá. Tuy thế, việc bản thân chọn lựa hút thuốc cũng giống như người tài xế uống bia rồi sau đó tự đâm vào trụ điện.

Thư ngỏ từ ngành công nghiệp thuốc lá, năm 1988

Mùa hè năm 1963, bảy năm sau cái chết của Graham, một đội gồm ba người đã đến East Orange để thăm phòng thí nghiệm của Oscar Auerbach. Vốn tính kiệm lời, Auerbach là một nhà nghiên cứu bệnh học về phổi có tầm ảnh hưởng rộng rãi, người hiện tại đã hoàn thành một công trình nghiên cứu đồ sộ về so sánh mẫu phổi từ 1.522 ca giải phẫu những người hút thuốc lá và không hút thuốc lá.

Bài báo của Auerbach mô tả những tổn thương mà ông đã tìm thấy là một bước ngoặt trong việc hiểu về quá trình phát sinh ung thư. Thay vì bắt đầu nghiên cứu về cách phát triển của ung thư thì Auerbach cố gắng tìm hiểu về sự phát sinh của ung thư. Ông bắt đầu không chỉ với ung thư mà còn với tiền thân và tổn thương của nó - *tiền ung thư*. Một khoảng thời gian dài trước khi khối u lớn dần và biểu hiện triệu chứng ra ngoài phổi của người hút thuốc, Auerbach thấy rằng, lớp bao phổi ở bên trên một lớp chứa những tổn thương tiền ung thư ở trạng thái tiến hóa khác nhau - như một vết tích tiền sử của quá trình sinh ung thư. Sự thay đổi bắt đầu diễn ra ở các đường dẫn khí phế quản. Khi khói thuốc đi qua phổi, lớp cuống phổi, nơi tiếp xúc với nồng độ nhựa thuốc lá cao nhất, trở nên

dày lên và trương phình. Bên trong những lớp này, Auerbach tìm thấy giai đoạn tiếp theo của sự tiến hóa ác tính: các tế bào không điển hình với nhân tối trong các mảnh không đồng đều. Trong những phân mảnh nhỏ của bệnh nhân, các tế bào bất thường này bắt đầu biểu hiện những thay đổi về đặc tính tế bào của ung thư như nhân phình to và bất thường làm tế bào phân chia không kiểm soát. Trong giai đoạn cuối, cụm tế bào này phá vỡ lớp màng nền của mô liên kết và chuyển dạng thành ung thư xâm lấn mạnh. Auerbach lập luận rằng ung thư là một căn bệnh tiến triển từ từ theo thời gian. Nó không hoạt động nhanh mà hình thành chậm.

Ba vị khách của Auerbach sáng hôm đó đang đi thực địa tìm hiểu về sự tiến triển của ung thư một cách toàn diện nhất có thể. William Cochran là một nhà thống kê chính xác ở Harvard; Peter Hamill, một bác sĩ chuyên khoa phổi làm việc ở trung tâm y tế công cộng; Emmanuel Farber,²⁵ một nhà nghiên cứu bệnh học. Cuộc hành trình đến phòng thí nghiệm của Auerbach đánh dấu bước đầu của một hành trình khoa học dài. Cochran, Hamill và Farber là ba thành viên của một ủy ban tư vấn gồm mười thành viên được bổ nhiệm bởi Tổng Y sĩ Hoa Kỳ. (Hamill là điều phối viên y tế của ủy ban). Nhiệm vụ của ủy ban này là xem xét các bằng chứng về mối liên quan giữa hút thuốc lá với ung thư phổi để bác sĩ ngoại khoa có thể đưa ra báo cáo chính thức - một lời cảnh báo được chờ đợi từ lâu mà Graham đã thúc giục quốc gia ban hành.



Năm 1961, Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ, Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ và Hiệp hội Lao phổi Quốc gia đã gửi một lá thư chung đến Tổng thống Kennedy nhằm yêu cầu ông lập ra một hội đồng quốc gia để tìm hiểu mối liên hệ giữa hút thuốc và sức khỏe. Lá thư kêu gọi ủy ban nên tìm kiếm “giải pháp cho vấn đề sức khỏe này, thứ ít ra sẽ gây ảnh hưởng đến quyền tự do công nghiệp hay hạnh phúc cá

nhân.” Không thể tin được “giải pháp” này vừa mang tính xung đột, vừa mang tính hòa giải - rõ ràng nó đã công bố mối quan hệ giữa ung thư, bệnh về phổi, bệnh tim mạch và hút thuốc lá, nhưng lại không gây ra bất cứ mối đe dọa cụ thể nào cho nền công nghiệp sản xuất thuốc lá. Nghi ngờ nhiệm vụ không thể giải quyết, Kennedy (với sự hậu thuẫn chính trị nằm ở vùng giàu thuốc lá phía nam khá mỏng) đã nhanh chóng giao nó cho vị Tổng Y sĩ, Luther Terry.

Với giọng điệu mềm mỏng, mang tính hòa giải và không chút hiếu chiến, Luther Terry là một người Alabama đã dùng thuốc lá từ khi còn nhỏ. Ngày từ lúc còn rất nhỏ, ông đã đam mê ngành y, ông tốt nghiệp Đại học Tulane năm 1935, sau đó thực tập ở bệnh viện St. Louis, là nơi mà ông đã gặp Evarts Graham trong lần phẫu thuật đầu tiên của mình. Terry đã chuyển đến làm tại Cơ quan Y tế Công cộng sau khi tốt nghiệp, sau đó đến NIH năm 1953, tại trung tâm nghiên cứu lâm sàng này, phòng thí nghiệm của ông nằm kế bên một phòng khám lớn, nơi mà Zubrod, Frei và Freireich đã bắt tay vào cuộc chiến chống lại ung thư bạch cầu ác tính. Do đó, Terry đã dành tuổi trẻ đắm mình vào nghiên cứu mặt hại của thuốc lá và dành cả đời học thuật để nghiên cứu ung thư.

Công việc mà Kennedy giao cho Terry có ba sự lựa chọn. Ông có thể giữ im lặng theo dõi vấn đề - như thế dẫn đến sự phẫn nộ của ba tổ chức y tế quan trọng của quốc gia. Ông có thể đưa ra báo cáo đơn phương từ văn phòng Tổng Y sĩ về mối nguy của thuốc lá đối với sức khỏe - biết rằng những thế lực chính trị hùng mạnh sẽ nhanh chóng hợp sức vô hiệu hóa bản báo cáo này. (Trong giai đoạn đầu của thập niên 1960, văn phòng Tổng Y sĩ ít được biết đến và không có thực quyền, trong khi đó, những tiểu bang trồng thuốc lá, và những công ty bán thuốc lá lại nắm giữ quyền lực, tiền bạc và tầm ảnh hưởng to lớn). Hoặc là ông có thể bằng cách nào đó tận dụng sức ảnh hưởng của khoa học để khơi lại mối liên hệ giữa thuốc lá và ung thư trong con mắt đại chúng.

Do dự lúc đầu, nhưng với sự tự tin ngày càng tăng cao - “con rồng bất đắc dĩ,” như lời miêu tả của Kenneth Endicott, giám đốc NCI - Terry lựa chọn con đường thứ ba. Tạo ra một chiến lược thoát tiên có vẻ phản động, ông tuyên bố rằng có thể bổ nhiệm một hội đồng cố vấn để thu thập những bằng chứng về mối liên hệ giữa hút thuốc lá và ung thư phổi. Ông biết rằng báo cáo của hội đồng sẽ quá thừa tính khoa học: gần mười lăm năm đã qua kể từ những nghiên cứu của Doll và Wynder, và điểm số của những nghiên cứu này đã được công nhận, xác nhận rồi xác nhận lại những kết quả của họ. Trong lĩnh vực y tế, mối liên hệ giữa hút thuốc lá và ung thư như là một thông tin nhạt nhẽo khi mà hầu hết các nhà điều tra đã bắt đầu tập trung sang việc hút thuốc lá *thụ động* dẫn đến nguy cơ gây ung thư. Tuy nhiên, bằng cách “xem xét lại” bằng chứng, hội đồng của Terry sẽ làm nó trở nên sinh động. Điều này nhằm mục đích tạo ra một phiên tòa dàn dựng ngoài những phiên tòa thực tế, từ đó khiến công chúng nhìn nhận lại về những bi kịch từ thuốc lá.

Terry bổ nhiệm mười người vào hội đồng của mình. Charles LeMaistre, đến từ Đại học Texas, được lựa chọn làm chuyên gia trong lĩnh vực sinh lý học phổi. Stanhope Bayne-Jones, thành viên lâu năm nhất của hội đồng, là một nhà vi khuẩn học râu rậm tóc bạc, là chủ tọa của một vài hội đồng trước đây cho NIH. Louis Fieser, nhà hóa học hữu cơ từ Harvard, là một chuyên gia về hóa học trong sự phát sinh ung thư. Jacob Furth đến từ Colombia, một nhà bệnh lý học, người có uy tín về mảng di truyền trong ung thư; John Hickam là một chuyên gia lâm sàng có sự quan tâm đặc biệt tới cơ chế bệnh lý của tim và phổi; Warter Burdette, một bác sĩ ngoại khoa bang Utah; Leonard Schunman, một nhà dịch tễ học nổi tiếng; Maurice Seevers, một dược sĩ, William Cochran, một nhà thống kê học ở Harvard; Emmanuel Farber, một nhà bệnh lý học chuyên về sự tăng sinh của tế bào.

Trong suốt chín kỳ họp kéo dài trong mười ba tháng, cả nhóm đã họp mặt trong một căn phòng trống trải, với ánh đèn neon của Thư

viện Y học Quốc gia, một tòa nhà hiện đại trong khuôn viên của NIH. Những chiếc gạt tàn đầy tàn thuốc rải rác khắp bàn. (Hội đồng được chia thành năm - năm giữa những người không hút thuốc và những người hút thuốc - dù nghiện nặng cũng không bị lung lay khi suy xét đến khả năng gây ung thư của khói thuốc). Hội đồng tham quan hàng chục phòng thí nghiệm. Số liệu, phỏng vấn, các ý kiến và những lời khai được rút ra từ khoảng 6.000 bài báo, 1.200 tờ báo, và từ 155 nhà sinh học, hóa học, vật lý học, toán học và dịch tễ học. Cuối cùng, cuộc thử nghiệm sử dụng cho bản báo cáo này thực hiện nghiên cứu trên khoảng 1.123.000 nam giới và nữ giới - một trong những đoàn hệ lớn nhất được phân tích trong một bài báo về dịch tễ.

Mỗi thành viên của hội đồng đều có cái nhìn sâu sắc vào một chiều duy nhất của vấn đề. Với tính chính xác và tỉ mỉ của mình, Cochran đã đưa ra ý kiến ở góc độ toán học dành để đánh giá thử nghiệm này. Thay vì dành đặc quyền cho bất kỳ nghiên cứu cụ thể nào, ông lý luận, có lẽ con người chỉ cần sử dụng một phương pháp ước tính nguy cơ tương đối như một hỗn số thông qua một tổng thể là tất cả các cuộc thử nghiệm. (Phương pháp này, được gọi là phân tích tổng hợp, sẽ ảnh hưởng sâu sắc đến những nghiên cứu dịch tễ học trong tương lai). Vấn đề hóa học hữu cơ của Fieser cũng tương tự: cuộc thảo luận của ông về hóa chất trong khói thuốc lá vẫn là một trong những văn bản có thẩm quyền nhất trong chủ đề này. Chứng cứ được lựa chọn từ những thí nghiệm trên động vật, trong hàng loạt những giải phẫu, từ ba mươi sáu nghiên cứu lâm sàng, và quan trọng hơn, từ bảy thử nghiệm độc lập đầy hứa hẹn.

Từng phần một, bức tranh rõ ràng và khó chối cãi đã xuất hiện. Mỗi liên hệ được tìm thấy giữa hút thuốc lá và ung thư phổi đã trở thành một trong những minh chứng vững chắc nhất của lịch sử dịch tễ học ung thư - vô cùng đáng chú ý, được thể hiện một cách rõ nét ở nhiều chủng tộc khác nhau, rất bền vững theo thời gian và có thể lặp lại trong hết cuộc thử nghiệm này đến thử nghiệm khác. Những

thử nghiệm trên động vật về mối quan hệ nhân quả giữa việc hút thuốc lá và ung thư phổi không đưa đến một kết luận chắc chắn nào. Nhưng việc tiến hành thử nghiệm là không cần thiết - ít nhất là không làm trong phòng thí nghiệm theo như cách hiểu truyền thống. Chủ yếu dựa trên công trình trước đây của Hill, bản báo cáo chỉ ra rằng, “từ ‘nguyên nhân’ có khả năng truyền tải khái niệm về một mối liên hệ đặc biệt và giàu ý nghĩa giữa một tác nhân và một rối loạn hay một loại bệnh liên quan trong cơ thể... Một khi đã công nhận vấn đề phức tạp này, cần ghi chú rõ ràng rằng hội đồng đã cân nhắc khi quyết định sử dụng từ ‘nguyên nhân’ hay ‘nguyên nhân chính’... trong những kết luận về hút thuốc và sức khỏe.”

Chỉ với câu nói rành mạch và duy nhất đó, bản báo cáo đã chôn vùi cả ba thế kỷ nghi vấn và tranh luận.



Bản báo cáo của Luther Terry, là “quả bom” (như ông gọi nó) 387 trang bọc da, được thả xuống một căn phòng chật ních các nhà báo vào ngày 11 tháng 1 năm 1964. Đó là một buổi sáng thứ Bảy đẹp trời ở Washington, thời điểm được lựa chọn một cách có chủ ý lúc sàn chứng khoán đóng cửa (và như thế sẽ giúp đối phó với tình trạng hỗn loạn về tài chính được dự đoán sẽ xuất hiện theo sau bản báo cáo). Để chứa quả bom này, cửa vào hội trường của Bộ Ngoại giao đã được đóng kín ngay khi các phóng viên vừa tới. Terry bước lên bục. Các thành viên khác trong ban cố vấn ngồi phía sau ông, mặc đồ tối màu và đeo thẻ tên. Trong khi Terry phát biểu, bằng những câu nói thận trọng và đầy cân nhắc, tiếng động duy nhất trong phòng là âm thanh sột soạt khô khốc của những phóng viên đang vội vã ghi chép. Tới sáng ngày hôm sau, theo như Terry nhớ lại, bản báo cáo “được đưa tin trên trang nhất, là phần mở đầu của tất cả các chương trình truyền thanh và truyền hình ở Hoa Kỳ và nhiều quốc gia trên thế giới.”

Trong một quốc gia bị ám ảnh bởi ung thư, việc quy kết rằng sự trội hơn của một căn bệnh ung thư phổ biến đến từ một nguyên nhân đơn lẻ, có thể ngăn ngừa được dự đoán nhiều khả năng sẽ kích động một phản ứng mạnh mẽ tức thì. Nhưng bất kể độ phủ sóng trên các trang nhất, phản ứng của người dân Washinton là cực kỳ bất bình thường. “Trong khi truyền thông bùng nổ,” George Weissman, một nhà điều hành quan hệ công chúng, đã tự mãn viết cho Joseph Cullman, chủ tịch của Philip Morris, “... tôi có cảm giác là phản ứng cộng đồng không quá nghiêm trọng cũng không hề có chiều sâu về cảm xúc mà tôi đã lo ngại. Chắc chắn rằng bản chất của việc này không giống như khi những người ủng hộ cấm rượu mạnh muốn xách rìu đi đập bỏ các quán rượu.”

Thậm chí khi bản báo cáo đã tạm thời mài sắc cuộc tranh luận khoa học, những chiếc “rìu” mang quyền lập pháp của những người tán thành lại đã cùn từ lâu. Kể từ những sai lầm nghiêm trọng trong việc cố gắng kiểm soát rượu suốt thời gian cấm, Quốc hội đã nhanh chóng vô hiệu hóa thẩm quyền của bất kỳ cơ quan liên bang nào trong việc điều chỉnh một ngành công nghiệp. Rất ít cơ quan nắm giữ quyền kiểm soát trực tiếp đối với bất kỳ ngành công nghiệp nào. Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration - FDA) là một trường hợp ngoại lệ dễ thấy nhất đối với luật này. Thuốc được kiểm soát khắt khe bởi FDA, nhưng thuốc lá lại lách ra khỏi định nghĩa về “thuốc”). Do đó, thậm chí ngay cả khi những báo cáo từ Tổng Y sĩ đã cung cấp những lý lẽ thuyết phục để kiểm soát ngành công nghiệp thuốc lá, có ít điều mà Washington sẽ làm - quan trọng hơn là, *có thể* làm - để đạt được mục tiêu đó.

Một cơ quan nhìn chung là lạc hậu và kỳ cục của Washington được giao nhiệm vụ giải quyết những thách thức của thuốc lá. Ủy ban Thương mại Liên bang (Federal Trade Commission - FTC) ban đầu được hình thành để điều chỉnh các quảng cáo, tuyên bố của nhiều sản phẩm khác nhau: liệu viên gan nén của Carter thật sự có chứa gan, hoặc liệu một sản phẩm được quảng cáo trị hói đầu thật

sự giúp mọc tóc. Đối với phần lớn, FTC được coi là một thực thể mê muội và tàn lụi, lạc hậu, quyền hạn mỏng manh. Chẳng hạn vào năm 1950, năm mà các bản báo cáo của Doll/Hill và Wynder/Graham đã làm dậy sóng y học nghiên cứu, đóng góp đáng kể nhất của ủy ban này trong việc lập pháp là kiểm soát cách sử dụng đúng các từ ngữ để mô tả thực phẩm chức năng, hay (có vẻ khẩn trương hơn nữa) là sự phù hợp khi sử dụng những từ “chống trượt” và “kháng lại trơn trượt” so với “giảm độ trơn trượt” để mô tả về sáp phủ sàn.

Sứ mệnh của FTC đã thay đổi vào mùa hè năm 1957. Cho tới giữa thập niên 1950, mối liên hệ giữa hút thuốc lá và ung thư đã khiến các nhà sản xuất thuốc lá cảnh giác, điều này làm cho nhiều nhà sản xuất bắt đầu quảng cáo những đầu lọc mới trên điều thuốc - thứ được cho là sẽ lọc bỏ những tác nhân sinh ung và khiến cho thuốc lá trở nên “an toàn.” Năm 1957, John Blatnik, một nghị sĩ vốn là giáo viên dạy hóa ở Minnesota, đã nêu ra trách nhiệm của FTC trong việc điều tra tính xác thực của tuyên bố này. Các cơ quan liên bang không thể trực tiếp kiểm soát thuốc lá, Blatnik thừa nhận. Nhưng vì vai trò của FTC là điều chỉnh *quảng cáo* về thuốc lá, họ chắc chắn có thể điều tra được liệu thuốc lá đầu lọc có thật sự an toàn như đã quảng cáo hay không. Đó là một nỗ lực “đeo nhạc cho mèo” rất can đảm và sáng tạo, nhưng bởi có rất nhiều quy định về thuốc lá, những phiên điều trần thực tế xảy ra sau đó giống y như một buổi diễn xiếc. Clarence Little được yêu cầu chứng minh, và với sự liều lĩnh vốn có, ông ta lý luận rằng việc yêu cầu chứng tỏ khả năng của đầu lọc là vô nghĩa, bởi vì cuối cùng thì có gì có hại cần phải lọc đâu.

Vì vậy, những phiên điều trần của Blatnik cung cấp ít kết quả tức thời vào cuối thập niên 1950. Nhưng sau hơn sáu năm ấp ủ, chúng đã tạo ra hiệu quả mạnh mẽ. Việc công bố bản báo cáo của Tổng Y sĩ năm 1964 đã khơi lại lập luận của Blatnik. FTC đã sửa đổi để trở thành một tổ chức mới mẻ, hợp lý hơn, và cũng trong ngày công bố

bản báo cáo, một nhóm gồm nhiều nhà lập pháp trẻ đã bắt đầu tập hợp tại Washington để xem xét lại định nghĩa về kiểm soát quảng cáo thuốc lá. Một tuần sau đó, tháng 1 năm 1964, FTC đã đưa ra thông báo rằng họ sẽ theo đuổi tiềm năng đó. Đã biết tới mối liên hệ giữa hút thuốc và ung thư - một mối liên hệ nhân quả, theo như những gì đã được thừa nhận trong báo cáo của Tổng Y sĩ - các nhà sản xuất cần phải làm rõ nguy cơ này một cách trực tiếp khi quảng cáo sản phẩm. Ủy ban cảm thấy cách hiệu quả nhất để cảnh báo người tiêu dùng về mối nguy hiểm này là khắc ghi những thông điệp lên chính sản phẩm. Từ đó, trên gói thuốc lá được gắn dòng chữ *Cảnh báo: Hút thuốc lá gây nguy hiểm cho sức khỏe. Nó có thể dẫn đến cái chết do ung thư và nhiều căn bệnh khác.* Cảnh báo tương tự cũng được gắn kèm với tất cả những quảng cáo trên phương tiện truyền thông in ấn.

Khi tin tức về hành động mà FTC đề xuất truyền khắp Washington, sự hoang mang sợ hãi lan ra trong cả ngành công nghiệp thuốc lá. Các nhà sản xuất thuốc lá tiến hành vận động hành lang và thảo luận tỉ mỉ nhằm ngăn chặn việc những dòng cảnh báo này trở thành cơn sốt. Tuyệt vọng trong nỗ lực ngăn lại những phán quyết của FTC, ngành công nghiệp thuốc lá đã dựa dẫm vào Abe Fortas, là bạn, là cố vấn pháp luật của Tổng thống Johnson (rồi sớm trở thành thẩm phán của Tòa án Tối cao), và Earle Clements, cựu thống đốc bang Kentucky, người đã thay vào vị trí của Little ở TIRC năm 1959. Được Clements và Fortas chỉ đạo, các nhà sản xuất thuốc lá đã phác thảo chiến lược, thoáng nhìn có vẻ ngược với dự đoán: thay vì chịu sự kiểm soát của FTC, họ tự nguyện đề nghị chịu sự kiểm soát của Quốc hội.

Bước đầu ấy có một logic được tính toán kỹ lưỡng. Quốc hội, như đã thừa hiểu, vốn đồng cảm nhiều hơn với lợi ích của các nhà sản xuất. Thuốc lá là nguồn sống trong nền kinh tế của những bang phía Nam. Nền công nghiệp này đã mua chuộc các chính trị gia, hỗ trợ cho các cuộc tranh cử suốt nhiều năm qua, nên đã có rất nhiều

hành động chính trị tiêu cực không thể tưởng tượng được. Ngược lại, hành động đơn phương của FTC gây phiền toái cho các chính trị gia đang kỳ vọng Quốc hội ít nhất cũng có thể né tránh được quyền hạn của ủy ban giám sát - một phần, bằng cách giảm nhẹ sự công kích vào thuốc lá. Quả là một công đôi việc. Bằng cách tự nguyện chịu sự giám sát của Quốc hội, ngành công nghiệp thuốc lá có thể thực hiện một cuộc nhào lộn chính trị - nhảy một bước từ ngọn lửa ngùn ngụt thù địch của ủy ban sang chiếc chảo chiên liu liu của Quốc hội.

Thế là việc phải vậy thôi. Trong Quốc hội, lời đề nghị của FTC đã bị pha loãng và mất chất khi nó chuyển từ phiên điều trần này qua phiên điều trần khác, từ ủy ban tới tiểu ban, cuối cùng trở thành cái bóng mờ nhạt của chính nó. Với Đạo luật Quản lý Nhãn hiệu và Quảng cáo Thuốc lá Liên bang (Federal Cigarette Labeling and Advertising Act - FCLAA) năm 1965, lời cảnh báo của FTC bị chuyển thành *Cảnh báo: Hút thuốc lá có thể gây hại cho sức khỏe*. Ngôn ngữ mạnh mẽ, tàn khốc của dòng nhãn ban đầu - đáng chú ý nhất là những từ ngữ như *ung thư*, *gây ra*, và *chết* - đã bị xóa bỏ. Để đảm bảo tính đồng nhất, luật pháp của tiểu bang có hiệu lực gói gọn trong FCLAA - hệ quả là không một nhãn cảnh báo mạnh mẽ hơn nào có thể tồn tại ở bất kỳ tiểu bang nào trên đất Mỹ. Kết quả này, như nhà báo Elizabeth Drew viết trên tờ *Atlantic Monthly*, là “một hành động nhơn nhơn nhằm bảo vệ ngành công nghiệp tư nhân khỏi những quy định của chính phủ. Các chính trị gia ưu ái bảo vệ lợi ích nhỏ hẹp từ thuốc lá thay vì lợi ích sức khỏe chung của cộng đồng. Những nhà sản xuất thuốc lá không cần phải bận tâm đến việc chế tạo đầu lọc bảo vệ sức khỏe nữa, Drew viết một cách cộc lốc: Quốc hội đã trở thành “đầu lọc tốt nhất.”



Dự luật của FCLAA là một nỗi thất vọng nhưng nó đã vực dậy một làn sóng chống lại thuốc lá. Việc đan kết một điều luật thương mại không rõ ràng thành một nút thắt mang tính quy định với thuốc lá là một việc làm có cả tính biểu tượng lẫn tính chiến lược: ngành công nghiệp khó kiểm soát đã được nắm trong lòng bàn tay - thậm chí dù chỉ phần nào. Năm 1966, một luật sư vừa mới tốt nghiệp, John Banzhaf, đã đẩy chiến lược này đi xa hơn. Ngạo mạn, tự tin, và vô thần, Banzhaf đã nằm dài ở nhà suốt kỳ nghỉ lễ Tạ ơn năm 1966 (xem quảng cáo thuốc lá tràn ngập ở khắp mọi nơi) trong khi trong đầu đã mài miết suy nghĩ về một điều khoản pháp lý còn mơ hồ. Năm 1949, Quốc hội đã đưa ra “nguyên tắc công bằng,” điều này giữ cho các phương tiện truyền thông công cộng phải phát sóng thời lượng “công bằng” cho những quan điểm trái ngược về những vấn đề gây tranh cãi. (Quốc hội đã lập luận rằng bởi các phương tiện truyền thông sử dụng nguồn công cộng - sóng phát thanh - đương nhiên chúng phải đảm nhiệm một chức năng công cộng, đó là cung cấp thông tin một cách trung lập đối với những vấn đề đang gây tranh cãi). Nguyên tắc đó ít được biết đến cũng như sử dụng. Nhưng Banzhaf bắt đầu tự hỏi rằng liệu nó có được áp dụng cho quảng cáo thuốc lá hay không. FTC đã tấn công vào tính không trung thực trong những nỗ lực quảng cáo của ngành công nghiệp thuốc lá. Có nên sử dụng một chiến lược song song để đánh vào sự hiện diện không tương xứng của nó trên phương tiện truyền thông?

Vào đầu mùa hè năm 1967, Banzhaf gửi một lá thư đến Ủy ban Truyền thông Liên bang (Federal Communications Commission - FCC, cơ quan chịu trách nhiệm về việc thực thi nguyên tắc công bằng) phàn nàn về việc một kênh truyền hình ở New York đang để thời lượng phát sóng không tương xứng cho quảng cáo thuốc lá khi mà hoàn toàn không có những quảng cáo đối lập về quan điểm chống lại thuốc lá. Lời phàn nàn đó quá là bất thường và Banzhaf, suốt bốn tuần sau đó, đã không mong đợi có phản hồi nào đáng kể. Nhưng ngạc nhiên thay, lá thư của Banzhaf đã đến được với người

đồng cảm. Tổng cố vấn của FCC, Henry Geller, một nhà cải cách đầy hoài bão, từ lâu vẫn quan tâm tới lợi ích phát sóng dành cho cộng đồng, đã âm thầm điều tra khả năng tấn công quảng cáo thuốc lá. Khi trở về từ Bahamas, Banzhaf nhận được một lá thư từ Geller:

“Những quảng cáo được đề cập rõ ràng đang quảng bá rằng việc sử dụng một loại thuốc lá nào đó là thu hút và thư giãn. Thật vậy, họ chắc hẳn không có mục đích nào khác cả. Chúng ta tin rằng một kênh truyền thông khi phát sóng những quảng cáo như vậy phải có trách nhiệm nhắc nhở khán giả về mặt kia của vấn đề cộng đồng quan trọng còn gây nhiều tranh cãi này - rằng tuy ngon nhưng hút thuốc lá có thể gây hại cho sức khỏe.”

Với sự tán thành của Geller, Banzhaf đâm đơn kiện chống lại đài truyền hình. Có thể lường trước, các công ty thuốc lá đã phản đối âm ỉ, lấy lý do là hành động pháp lý kiểu này sẽ cản trở quyền tự do ngôn luận và thế sẽ chống lại vụ kiện cho tới cùng. Đối diện với nguy cơ về một trận chiến kéo dài, Banzhaf đã nhờ tới sự hỗ trợ của Hội Ung thư Hoa Kỳ, Hiệp hội Phổi Hoa Kỳ và một số tổ chức sức khỏe cộng đồng khác. Trong mọi trường hợp, ông đều bị từ chối thẳng thừng.

Banzhaf quyết định ra tòa dù thế nào chăng nữa. Khi bị triệu tập lên tòa năm 1968, ông đường hoàng chống lại “một đội gồm toàn những luật sư đắt giá nhất trong nước, ngồi hết hàng này tới hàng khác mặc com lê sọc nhỏ và cài khuy măng séc” - rồi trước sự kinh ngạc của ngành thuốc lá, ông thắng kiện. Tòa án đưa ra quyết định rằng “thời lượng phát sóng công bằng” phải được thực hiện cho cả những quảng cáo khuyến khích và những quảng cáo chống sử dụng thuốc lá. FCC và Geller nhảy lại vào cuộc đấu. Tháng 2 năm 1969, Ủy ban đã đưa ra một thông báo rằng sẽ thực thi một cách chặt chẽ điều luật “thời lượng phát sóng công bằng” và, vì tác hại của thuốc lá đối với sức khỏe cộng đồng, tìm cách cấm hoàn toàn những quảng cáo thương mại thuốc lá trên truyền hình. Các nhà sản xuất thuốc lá đã kháng cáo và kháng cáo lần hai chống lại quyết định

trong vụ Banzhaf nhưng Tòa án Tối cao quyết định từ chối xem xét, vẫn giữ nguyên quyết định.

Ngành công nghiệp thuốc lá đã cố gắng tập hợp một cuộc phản kháng mạnh mẽ. Một bản báo cáo nội bộ đã được đưa ra năm 1969 nhằm phản ứng lại mối đe dọa mơ hồ từ quyết định cấm quảng cáo của FCC, “ngghi ngờ là sản phẩm của chúng tôi vì nó là phương tiện tốt nhất để cạnh tranh với ‘hình hài của sự thật?’” Nhưng người ủng hộ việc chống hút thuốc cũng đã biết tới những mảnh khoe của thương mại; nếu những người bán thuốc lá có “sự nghi ngờ” để gieo vào tâm trí của công chúng thì những người phản đối cũng có một thứ từ sâu thẳm tâm can: nỗi sợ - cụ thể là nỗi sợ về bệnh tật cùng cực. Một đòn đánh của quảng cáo thương mại chống hút thuốc lá đã xuất hiện trên truyền hình. Năm 1968, William Talman héo mòn, gầy trơ xương, một diễn viên kỳ cựu từng hút thuốc lá, đã phát biểu trong khung giờ vàng quảng cáo rằng ông đang chết dần vì ung thư phổi. Đờ ẫn vì dùng thuốc giảm đau, tuy lời nói ra lấp bắp nhưng Talman vẫn truyền đạt được một thông điệp sáng rõ tới cộng đồng: “Nếu bạn hút thuốc - hãy từ bỏ. Đừng trở thành kẻ thua cuộc.”

Vào cuối năm 1970, đối diện với gánh nặng hàng ngày từ sự phản đối của cộng đồng, những nhà sản xuất đã chủ động xin gỡ bỏ quảng cáo thuốc lá khỏi các phương tiện phát sóng (từ đó cũng không cần phải có sự hiện diện cân bằng của những quảng cáo thương mại chống lại hút thuốc). Quảng cáo thuốc lá cuối cùng được phát sóng trên truyền hình vào ngày 1 tháng 1 năm 1971. Vào lúc 11:59 tối, trong đêm đầu tiên của năm mới, câu khẩu hiệu của Virginia Slims *Em đã đi một chặng đường dài, cưng à nháy lên* trong giây lát trên màn hình vô tuyến, sau đó biến mất mãi mãi.

Talman không sống tới lúc xem được quảng cáo cuối cùng đó. Ông đã chết vào năm 1968 vì ung thư phổi di căn tới gan, xương và não.



Giai đoạn giữa thập niên 1970 vì thế đã đánh dấu ngày tàn của một kỷ nguyên phi thường cho nền công nghiệp thuốc lá. Báo cáo của Tổng Y sĩ, nhãn cảnh báo của FCLAA, và cuộc tấn công vào quảng cáo thuốc lá đã đại diện cho những cuộc tấn công tuần tự, mạnh mẽ vào nền công nghiệp thuốc lá vốn từng bất khả xâm phạm. Rất khó để có thể đánh giá được tác động chính xác của từng chiến lược riêng biệt, nhưng những cuộc công kích này ăn khớp với sự thay đổi trong quỹ đạo tiêu thụ thuốc lá: đã gia tăng không ngừng trong gần sáu thập niên, lượng thuốc lá tiêu thụ ở Hoa Kỳ đã đạt tới khoảng bốn ngàn điều thuốc trên bình quân đầu người.

Chiến dịch chống thuốc lá hiện nay cần thêm một chiến lược cuối cùng để củng cố những thắng lợi này và đưa chúng gần với công chúng. “Số liệu thống kê,” phóng viên Paul Brodeur từng viết, “không có những con người với dòng nước mắt,” và cho tới nay chiến dịch chống thuốc lá đã đưa ra rất nhiều những số liệu thống kê, nhưng bằng cách nào đó những nạn nhân của thuốc lá đã bị xóa bỏ. Kiện tụng và quy định đã diễn ra một cách chung chung; hoạt động của nhãn cảnh báo FCLAA và vụ kiện về nguyên tắc công bằng đã được tiến hành *nhân danh* những “nạn nhân” của thuốc lá, chỉ có điều không có khuôn mặt và tên họ. Rốt cuộc thì luân khúc cuối cùng của trận chiến pháp lý chống lại thuốc lá cũng sẽ cho người Mỹ thấy những nạn nhân thật sự, những người đã và đang lặng lẽ chết dần vì ung thư phổi trong khi Quốc hội mãi cân nhắc lợi hại của việc gắn một câu văn chín chữ lên bao thuốc.



Rose Cipollone, tên khai sinh là Rose Defrancesco ở New York, đã hút điều thuốc đầu tiên khi còn là một thiếu niên vào năm 1942.

Bà đã đại diện cho điểm giữa của một đường cong đi lên: giữa năm 1940 và năm 1944, tỉ lệ phụ nữ hút thuốc ở Hoa Kỳ tăng hơn gấp đôi, từ 15% lên 36%. Sự tăng lên đáng kinh ngạc này là sản phẩm của chiến dịch hướng đích thành công nhất trong lịch sử quảng cáo Hoa Kỳ - thuyết phục phụ nữ hút thuốc. Trong trường hợp này, thuốc lá cầm cương một sự thay đổi xã hội sâu sắc hơn nhiều: trong một thế giới ngày càng bất ổn cho phụ nữ - những người phụ nữ tung hứng với nào là bản sắc cá nhân, việc chăm con trẻ, đảm đang nội trợ rồi cả làm việc kiếm tiền - thuốc lá đã được tiếp thị như một nguồn năng lượng bình thường hóa, giúp ổn định, thậm chí giải phóng. Chiến dịch của Camel mô tả một sĩ quan hải quân đang phóng ngư lôi ngoài khơi xa, trong khi vợ ông ta ở nhà đã làm dịu cơn khủng hoảng thần kinh bằng thuốc lá. “Đó là một trò chơi chỉ dành cho những người vững thần kinh,” quảng cáo ghi. “Nhưng rồi có gì là không diễn ra trong những ngày này - tất cả chúng ta đều tranh, làm việc và sống với nhịp sống hối hả nhất trong nhiều năm.” Rosie Thợ tán đinh (Rosie the Riveter), một biểu tượng tinh hoa của phụ nữ thời chiến, bây giờ được xây dựng lại thành Rosie Người hút thuốc (Rosie the Smoker), được mô tả trong các quảng cáo của Chesterfield với điếu thuốc lá trên tay. Hút thuốc là loại hình dịch vụ của quốc gia, và có lẽ ngay cả nét điềm tĩnh vĩnh cửu của Rosie khi phải đối mặt với áp lực nặng nề (“không bao giờ bồn chồn, lo lắng hay hốt hoảng” như lời bài hát quảng cáo) cũng có thể giãn ra nhờ sự tác động êm dịu của thuốc lá.

Giống như cô Rosie cùng tên trong các bảng quảng cáo quá khổ trên cao, Cipollone cũng chọn cách làm mình bình tĩnh nhờ thuốc lá Chesterfields. Bà bắt đầu khi là một nữ sinh, nổi loạn với vài điếu thuốc lá đây đó sau giờ học. Nhưng khi nền kinh tế khủng hoảng vào thập niên 1930, bà bỏ học, kiếm được công việc đóng gói trong các nhà máy sản xuất khăn và sau đó làm nhân viên thanh toán, thói quen cũng cùng đó mà leo thang. Chỉ trong vòng vài năm, bà đã tăng mức tiêu dùng lên hàng chục điếu thuốc mỗi ngày.

Nếu Cipollone *từng* lo lắng hay hốt hoảng, đó hẳn là những khoảnh khắc hiếm hoi khi bà đối mặt với những cảnh báo sức khỏe về thuốc lá. Sau khi cưới, chồng bà là Anthony Cipollone đã âm thầm tiến hành một chiến dịch phản công, để lại cho bà những mẫu tin cảnh báo về mối nguy hại từ thuốc lá. Rose đã cố gắng cai nhưng lại tái nghiện nặng hơn. Khi hết thuốc lá, bà lục lọi thùng rác để hút lại những mẫu thuốc hút rồi.

Điều làm Cipollone phiền muộn không phải là cơn nghiện ngập của bà mà kỳ quặc thay lại là việc lựa chọn đầu lọc. Năm 1955, khi Liggett giới thiệu loại thuốc lá đầu lọc mới có tên là L&M, bà đã chuyển thương hiệu, trông chờ và hi vọng rằng quảng cáo “nhẹ, ít nhựa, ít nicotine” sẽ an toàn hơn. Việc tìm kiếm loại “thuốc lá an toàn” đã biến thành một nỗi ám ảnh nho nhỏ đối với Cipollone. Giống như một kẻ đơn thương độc mã, bà kinh qua hết thương hiệu này đến thương hiệu khác, mong sẽ tìm được thứ có thể bảo vệ mình. Vào giữa thập niên 1960, bà chuyển sang dùng Virginia Slims, nguyên nhân có lẽ vì nghĩ rằng loại thuốc lá dành riêng cho phụ nữ có thể chứa ít nhựa thuốc lá hơn. Năm 1972, bà lại chuyển lần nữa sang dùng Parliaments, được hứa hẹn rằng đầu lọc dài và lõm có thể “ngăn cách” môi người hút thuốc khỏi đầu điếu thuốc. Hai năm sau, bà lại thay đổi, lần này là thuốc lá True vì, như bà trình bày sau đó trước vẻ ngạc nhiên của bồi thẩm đoàn, “Bác sĩ đã khuyên dùng... Ông ấy nói với tôi rằng ‘cô hút thuốc thì có thể hút loại này,’ và ông ấy lấy gói thuốc lá ra từ túi áo của mình.”

Mùa đông năm 1981, Cipollone ho nhiều. Hình chụp X quang lồng ngực định kỳ giúp kiểm tra bệnh ho cho thấy một khối u ở thùy phải trên trong phổi của bà. Phẫu thuật sinh thiết mô đã tiết lộ bệnh ung thư phổi. Tháng 8 năm 1983, ung thư phổi di căn được tìm thấy trên khắp cơ thể của Cipollone - đó là những khối u ác tính trong phổi, xương và gan. Bà bắt đầu hóa trị, nhưng lại có đáp ứng kém. Khi ung thư tiến sâu vào trong tủy xương và xâm lấn vào não và tủy sống, bà phải nằm gượng gượng trên giường bệnh, với những mũi

tiêm morphine để giảm đau. Cipollone qua đời vào sáng ngày 21 tháng 10 năm 1984, thọ 58 tuổi.



Marc Edell, một luật sư ở New Jersey, đã nghe tin về chẩn đoán bệnh của Cipollone mười một tháng trước khi bà qua đời. Là người tham vọng, khôn ngoan và năng động, Edell am hiểu các vụ kiện bồi thường (ông đã bảo vệ những người sản xuất amiăng chống lại các vụ kiện bồi thường sản phẩm trong thập niên 1970) và đang tìm kiếm một “nạn nhân” mang tính biểu tượng của khói thuốc lá để khởi động một cuộc công kích hợp pháp về thuốc lá. Chính vì vậy, vào mùa hè năm 1983, Edell đã đến thị trấn nhỏ yên tĩnh ngoại ô Little Ferry để thăm Rose Cipollone và gia đình bà. Nhận ra rằng bà đang hấp hối, ông đã thúc giục Cipollone nộp đơn kiện chống lại ba nhà sản xuất thuốc lá mà Rose đã dùng nhiều - Liggett, Lorillard và Philip Morris.

Vụ kiện của Edell vào năm 1983 đã được tạo ra một cách tài tình. Các vụ kiện chống lại các công ty thuốc lá trước đây thường theo một khuôn mẫu khá rõ ràng: người đứng đơn kiện lập luận rằng họ không được cảnh báo những nguy cơ của việc hút thuốc. Các nhà sản xuất thuốc lá đã phản bác rằng các nạn nhân phải “mù, câm, điếc” mới không biết điều đó, và các bồi thẩm đoàn đã luôn cùng phe với các nhà sản xuất thuốc lá, thừa nhận rằng việc nhãn dán bao bì đã cung cấp các cảnh báo đầy đủ cho người tiêu dùng. Đối với bên nguyên, kết quả thật sự rất ảm đạm. Trong ba thập niên giữa năm 1954 và năm 1984, hơn ba trăm vụ kiện bồi thường sản phẩm đã được đưa ra chống lại các công ty thuốc lá. Mười sáu vụ trong số đó đã tiến hành xét xử. Không một trường hợp nào đưa đến phán quyết chống lại công ty thuốc lá, và cũng không có vụ nào được dàn xếp bên ngoài tòa án. Ngành công nghiệp thuốc lá gần như đã tuyên bố chiến thắng tuyệt đối: “Các luật sư bên nguyên

chắc đã thấy điềm gờ ròi,” một báo cáo hả hê, “họ chẳng thắng được vụ kiện nào cả.”

Tuy nhiên, Edell chẳng thêm để ý tới bất kể điềm gờ nào. Ông thừa nhận một cách công khai rằng Rose Cipollone đã biết về những nguy cơ từ việc hút thuốc lá. Phải, bà đã đọc các nhãn cảnh báo về thuốc lá và các bài viết trên tạp chí mà Tony Cipollone cẩn thận cắt ra. Tuy nhiên, cũng không thể khai thác thói quen của bà ấy, bà ấy nghiện nặng. Cipollone không mù mờ thông tin, Edell thừa nhận. Nhưng vấn đề không phải là Rose Cipollone biết gì về rủi ro của thuốc lá mà là *những nhà sản xuất* biết gì rồi họ tiết lộ những gì với người tiêu dùng như Rose về nguy cơ gây ung thư của thuốc lá.

Cuộc tranh luận đã làm cho các công ty thuốc lá bất ngờ. Việc Edell nhấn mạnh rằng ông cần biết điều các nhà sản xuất thuốc lá đã biết về nguy cơ khi hút thuốc cho phép ông yêu cầu tòa án cấp quyền truy cập tới các hồ sơ nội bộ của Philip Morris, Liggett và Lorillard. Đây là điều chưa từng có tiền lệ. Được trang bị quyền năng pháp lý trong việc điều tra những hồ sơ riêng tư này, Edell đã khai quật ra một bộ sử thi hoành tráng ngợi ca sự đồi bại. Nhiều nhà sản xuất thuốc lá đã không chỉ biết về nguy cơ gây ung thư của thuốc lá và các tính chất gây nghiện mạnh mẽ của nicotine, mà còn nỗ lực hạn chế những nghiên cứu nội bộ muốn chứng minh điều đó. Hết tài liệu này đến tài liệu khác cho thấy các cuộc đấu tranh điên cuồng trong nội bộ ngành công nghiệp nhằm che giấu rủi ro, thậm chí thường để lại cho chính nhân viên của họ một cảm giác ghê tởm.

Trong một lá thư, Fred Panzer, quản lý quan hệ công chúng của Viện Nghiên cứu Thuốc lá, đã viết cho Horace Kornegay, là chủ tịch của viện, nhằm giải thích về chiến lược tiếp thị ba mũi nhọn của ngành - “tạo ra nghi ngờ về chi phí sức khỏe mà không thật sự phủ nhận nó, ủng hộ quyền cộng đồng được hút thuốc mà không thật sự thúc giục họ thực hiện việc này và khuyến khích nghiên cứu khoa học khách quan như là cách duy nhất để giải quyết vấn đề nguy hiểm tới sức khỏe.” Trong một bản ghi nhớ nội bộ khác (được đánh

dầu “tuyệt mật”), có những khẳng định khá nực cười: “Theo một quan điểm nào đó, ngành công nghiệp thuốc lá có thể được xem như là một phân đoạn được chuyên biệt hóa và cách điệu hóa trong ngành công nghiệp dược phẩm. Một cách độc đáo, các sản phẩm thuốc lá chứa và cung cấp chất nicotine, một loại thuốc mạnh với nhiều ảnh hưởng sinh lý khác nhau.”

Nghiên cứu dược phẩm về nicotine giải thích lý do tại sao những người phụ nữ như Rose Cipollone cảm thấy rất khó bỏ thuốc lá - không phải vì họ thiếu quyết tâm, mà vì chất nicotine phá vỡ quyết tâm của họ. Một nhà nghiên cứu ở Philip Morris đã viết: “Hãy nghĩ về bao thuốc lá như một hộp dự trữ cung cấp chất nicotine trong ngày. Hãy nghĩ đến điếu thuốc như một thiết bị phân phối liều lượng nicotine... Hãy nghĩ mỗi hơi thuốc như một phương tiện lan truyền nicotine.”

Trong một cuộc trao đổi đặc biệt đáng nhớ, Edell đã hỏi chủ tịch của Liggett về lý do tại sao công ty chi gần năm triệu đô la để chứng minh rằng thuốc lá có thể gây ra các khối u phát triển trên lưng chuột và sau đó lờ đi bất kỳ ngụ ý nào về việc gây ung thư ở người:

Edell: Mục đích của thí nghiệm này là gì?

Dey: Để giảm khối u trên lưng chuột.

Edell: Điều này không liên quan gì đến sức khỏe và lợi ích của con người? Đúng không?

Dey: Đúng rồi...

Edell: Và đây là để cứu những con chuột phải không? Ông đã dành tất cả số tiền này để cứu loài chuột khỏi vấn đề phát triển khối u sao?

Các trao đổi như trên đã làm rõ những rắc rối của ngành công nghiệp thuốc lá. Khi những chuyên gia của ngành công nghiệp thuốc lá lướt qua bài kiểm tra chéo của Edell, sự thâm sâu của những trò

mánh khỏe lừa bịp làm cho đến cả những luật sư riêng của ngành này cũng phải rùng mình kinh hãi. Những thống kê vô nghĩa được đem ra để đậy diệm những gì cần giấu giếm; những lời dối lừa được nói ra để che phủ những lời gian trá khác. Edell được phép đào sâu vào hồ sơ nội bộ của các nhà sản xuất thuốc lá, điều này đã tạo ra một tiền lệ pháp lý mang tính lịch sử, cho phép những người khác có khả năng làm những điều tương tự nhằm lôi ra những tang vật đen tối đối với các vụ đòi bồi thường trong tương lai.

Sau bốn năm dài tranh cãi pháp lý, phiên xử về bệnh ung thư của Cipollone diễn ra trước tòa vào năm 1987. Mặc dù có nhiều hi vọng và nhiều người theo dõi đã đưa ra dự đoán nhưng lời tuyên án đã làm cho Edell và gia đình Cipollone vô cùng thất vọng. Ban bồi thẩm nhận thấy Rose Cipollone chịu trách nhiệm 80% đối với bệnh ung thư của bà. Liggett, thương hiệu sản xuất thuốc lá mà bà đã hút trước năm 1966 (nghĩa là trước khi nhãn dán cảnh báo được áp dụng), chịu 20% trách nhiệm còn lại. Philip Morris và Lorillard không bị thiệt hại gì. Ban bồi thẩm trao cho Anthony Cipollone 400.000 đô la tiền bồi thường thiệt hại - chỉ đủ để trang trải các chi phí văn phòng của bốn năm kiện tụng. Nếu điều này được tính như một chiến thắng, như ngành công nghiệp thuốc lá hoan hỉ nêu ra, thì đây quả là một chiến thắng đầy cay đắng.

Tuy nhiên, di sản thật sự trong vụ kiện của Cipollone không liên quan gì đến việc thắng thua pháp lý. Bị công khai nhạo báng trong phiên tòa là người nghiện thiếu ý chí, mù thông tin và tội dạ không nhận thức được các mối nguy hiểm “hiển nhiên” của thuốc lá, Rose Cipollone vẫn trở thành một biểu tượng anh hùng về một nạn nhân ung thư chiến đấu với căn bệnh của mình - thậm chí khi bà đã qua đời.

Một loạt các vụ kiện nối theo sau vụ kiện của Cipollone. Ngành công nghiệp thuốc lá mạnh mẽ tự bảo vệ mình chống lại những vụ kiện này, nhanh chóng giơ nhãn hiệu cảnh báo trên bao bì thuốc lá lên để chứng minh rằng trách nhiệm của họ là không đáng kể. Tuy

nhiên, những tiền lệ được đặt ra bởi những vụ kiện này đã thúc đẩy nhiều vụ đòi bồi thường hơn nữa. Trở nên quý quái, suy thoái và bị phá hoại bởi công chúng tiêu cực, các nhà sản xuất thuốc lá thấy chính mình đang ngày càng phải chịu cáo buộc và trở thành đối tượng để quy lỗi cũng như trách nhiệm nhiều hơn.

Đến năm 1994, mức tiêu dùng thuốc lá theo đầu người ở Hoa Kỳ đã giảm trong hai mươi năm liên tiếp (từ 4.141 điếu năm 1974 giảm còn 2.500 điếu năm 1994), đại diện cho sự suy giảm mạnh nhất về tỷ lệ hút thuốc trong lịch sử. Đó là một cuộc chiến mòn mỏi kéo dài và chậm chạp. Không có sự can thiệp nào tiêu diệt thuốc lá một cách đơn lẻ, nhưng sức mạnh tích lũy của các bằng chứng khoa học, áp lực chính trị, và sự sáng tạo về mặt pháp lý đã làm cho ngành công nghiệp này sụp đổ trong hơn một thập niên.

Tuy nhiên, tội ác luôn kéo theo hệ lụy, với tội ác ung thư thì lại càng như vậy. Khoảng thời gian giữa thời điểm tiếp xúc với thuốc lá và phát hiện ung thư phổi là gần ba thập niên và dịch bệnh ung thư phổi ở Hoa Kỳ tiếp diễn một thời gian dài sau khi tỉ lệ hút thuốc giảm xuống. Với đàn ông, tỉ lệ ung thư tuyến phổi xác định theo độ tuổi đạt mức 102 trên 100.000 người vào năm 1984 đã giảm xuống còn 77 trong năm 2002. Thế nhưng đối với phụ nữ thì dịch bệnh vẫn không giảm. Sự gia tăng số lượng phụ nữ hút thuốc lá trong thế hệ của Rose Cipollone vẫn đang tung hoành trong tử địa ung thư phổi.



Hai mươi bảy năm trôi qua kể từ khi Marc Edell gửi hồ sơ vụ kiện bất thường của mình cho phòng xử án New Jersey, các vụ kiện đòi bồi thường chống lại các công ty thuốc lá bây giờ đã trở thành một cơn đại hồng thủy. Năm 1994, một vụ khác đã để lại dấu ấn trong lịch sử kiện tụng thuốc lá, tiểu bang Mississippi đâm đơn kiện chống lại một số công ty thuốc lá nhằm lấy lại hơn một tỷ đô la chi phí

chăm sóc sức khỏe mà tiểu bang phải gánh chịu cho các bệnh liên quan đến hút thuốc, trong đó nổi bật nhất là ung thư phổi. (Tổng chưởng lý Michael Moore đã tóm tắt cuộc tranh luận cho các công ty thuốc lá: “Các ông gây ra bệnh tật, các ông phải trả tiền.”) Nhiều tiểu bang khác cũng làm theo, đáng chú ý có Florida, Texas và Minnesota.

Tháng 6 năm 1997, đối mặt với một loạt các vụ kiện tương tự, các công ty thuốc lá đã đề xuất một hiệp ước toàn cầu. Do đó, năm 1998, bốn mươi sáu bang đã ký Hiệp ước Dàn xếp Tổng thể (Master Settlement Agreement - MSA) với bốn nhà sản xuất thuốc lá lớn nhất - Philip Morris, R. J. Reynolds, Brown & Williamson và Công ty Thuốc lá Lorillard. (Kể từ năm 1998, thêm bốn mươi bảy công ty sản xuất thuốc lá đã tham gia vào hiệp ước). Hiệp ước bao gồm sự hạn chế mạnh mẽ về quảng cáo thuốc lá, giải tán các hiệp hội thương mại và các nhóm vận động hành lang trong ngành công nghiệp này, cho phép tự do truy cập vào tài liệu nghiên cứu nội bộ và đề xuất việc tạo ra một diễn đàn quốc gia để giáo dục công chúng về các mối nguy đến sức khỏe của thuốc lá. MSA thể hiện một trong những thỏa thuận về trách nhiệm pháp lý lớn nhất đã từng đạt được và có lẽ sâu xa hơn là sự thừa nhận công khai nhất cho sự thông đồng và tội lỗi trong lịch sử ngành công nghiệp thuốc lá.

MSA có tạo nên chiến thắng pháp lý bị trì hoãn của Rose Cipollone trước thuốc lá không? Trong một vài khía cạnh, câu trả lời là không. Trong một tóm lược sai lầm về “luật nhãn dán cảnh báo của FCLAA thập niên 1970, trên thực tế, hiệp ước có thể đã lập ra thêm một bến an toàn cho ngành công nghiệp thuốc lá. Bằng cách chấp nhận sự bảo vệ tương đối khỏi hành động pháp lý trong tương lai, bằng cách hạn chế quảng cáo thuốc lá và cho phép các công ty có thể thay đổi giá bán, hiệp ước cung cấp một độc quyền ảo cho các công ty đã ký kết MSA. Các nhà sản xuất độc lập nhỏ không dám chen vào hay cạnh tranh trong kinh doanh, để cho các công ty thuốc lá lớn càng trở nên lớn hơn. Các khoản thanh toán chi trả

hàng năm theo thỏa thuận từ các nhà sản xuất thuốc lá tạo ra “những khách hàng tiểu bang” phụ thuộc vào số tiền này để tài trợ cho chi phí y tế leo thang. Thật vậy, chi phí thật sự của hiệp ước này sinh ra từ việc những người nghiện đang phải trả nhiều tiền hơn cho thuốc lá, và sau đó trả bằng cả tính mạng của họ.

MSA cũng không báo hiệu sự sụp đổ của ngành công nghiệp ở mức độ toàn cầu; bị bủa vây ở Mỹ, Marlboro Man đơn giản là tìm ra các xứ sở Marlboro mới. Với thị trường và lợi nhuận thu hẹp lại trong khi chi phí pháp lý tăng lên, các nhà sản xuất thuốc lá ngày càng nhắm mục tiêu vào các nước đang phát triển như những thị trường mới, và số lượng người hút thuốc tại nhiều quốc gia này đã tăng lên tương ứng. Hút thuốc lá bây giờ là nguyên nhân chủ yếu gây tử vong ở cả Ấn Độ và Trung Quốc. Richard Peto, một nhà dịch tễ học ở Oxford và là người cộng tác thân thiết của Richard Doll (cho đến khi Doll mất năm 2005), gần đây đã ước tính rằng số ca tử vong có nguyên nhân liên quan đến hút thuốc ở Ấn Độ sẽ tăng lên mức một triệu người mỗi năm vào thập niên 2010 và còn tiếp tục tăng trong thập niên sau đó. Ở Trung Quốc, ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu cho nam giới hút thuốc.

Cuộc tấn công vững vàng của thuốc lá vào thế giới đang phát triển được hậu thuẫn bởi hậu trường vận động chính trị tàn bạo. Năm 2004, các công ty thuốc lá đã ký một hiệp ước công khai với Bộ Y tế ở Mexico về “những khoản đóng góp” hào phóng từ các nhà sản xuất thuốc lá cho một chương trình bảo hiểm y tế cộng đồng, đổi lại việc giảm thiểu các quy định về quảng cáo và cảnh báo trên gói thuốc lá - đúng kiểu “giật gấu vá vai,” như một bài xã luận gần đây cho biết. Vào đầu thập niên 1990, theo một nghiên cứu, British American Tobacco đã ký thỏa thuận tương tự với chính phủ Uzbekistan để thành lập việc độc quyền sản xuất, sau đó tăng cường vận động hành lang mạnh mẽ để lật đổ các luật gần đây cấm quảng cáo thuốc lá. Tỷ lệ hút thuốc tăng khoảng 8% mỗi năm ở

Uzbekistan sau vụ đầu tư của British American Tobacco và doanh thu thuốc lá tăng 50% trong khoảng giữa năm 1990 và năm 1996.

Trong một bài xã luận gần đây trên *Tạp chí Y học Anh*, Stanton Glantz, một nhà dịch tễ học tại Đại học California San Francisco (UCSF), mô tả về một thảm họa khác đang hình thành: “Các công ty thuốc lá đa quốc gia hoạt động như một loại vật trung gian truyền bệnh và gây chết chóc trên khắp thế giới. Điều này phần lớn là vì ngành công nghiệp thuốc lá sử dụng sự giàu có của nó để gây ảnh hưởng tới các chính trị gia nhằm tạo ra một môi trường thuận lợi thúc đẩy việc hút thuốc lá. Ngành công nghiệp này thực hiện điều đó bằng cách giảm thiểu tối đa những hạn chế về quảng cáo và khuyến mãi đồng thời ngăn chặn các chính sách cộng đồng có hiệu quả trong việc kiểm soát thuốc lá như thuế cao, nhãn cảnh báo đồ họa ấn tượng mạnh trên gói thuốc, nơi làm việc và nơi công cộng cấm hút thuốc, việc ngăn cản chiến dịch truyền thông và việc cấm quảng cáo. Không giống như con muỗi, một vật trung gian mang bệnh toàn cầu khác, các công ty thuốc lá nhanh chóng chuyển thông tin và chiến lược mà họ học được ở một phần của thế giới sang những phần còn lại.”



Tôi khó có thể truyền tải phạm vi và chiều sâu của sự tàn phá mà mình đã chứng kiến ở các phòng bệnh ung thư có nguyên nhân do hút thuốc lá. Một chuyên viên quảng cáo trẻ trung với gu ăn mặc tinh tế ban đầu hút thuốc cho khuây cuối cùng phải tháo xương hàm để loại bỏ ung thư lưỡi xâm lấn. Một người bà dạy cháu hút thuốc rồi cùng hút với chúng được chẩn đoán bị ung thư thực quản. Một thầy tu bị ung thư phổi giai đoạn cuối đã thề rằng hút thuốc là thói tật duy nhất mà ông chưa bao giờ có thể buông bỏ. Ngay cả khi những bệnh nhân này đã phải trả cái giá tột bậc cho thói quen của họ, thì mức độ phủ nhận ở một số người vẫn còn đáng kinh ngạc; nhiều

bệnh nhân của tôi tiếp tục lén hút thuốc trong suốt quá trình điều trị ung thư (tôi có thể ngửi thấy mùi thuốc lá trên quần áo của họ khi họ ký đơn chấp thuận cho hóa trị liệu). Một bác sĩ ngoại khoa thực tập ở Anh trong thập niên 1970 - thời điểm tỷ lệ ung thư phổi đang tăng lên đỉnh điểm như một cơn ác mộng - không quên đem đầu tiên của mình ở phòng bệnh khi bệnh nhân vừa hồi tỉnh sau ca phẫu thuật ung thư đi dật dờ như xác sống qua các hành lang và cầu xin y tá để lấy những điều thuốc.

Mặc cho tính chất nguy hại trầm trọng của việc nghiện thuốc lá kèm theo những hậu quả lâu dài, mức tiêu thụ thuốc lá hầu như không hề bị ảnh hưởng cho đến ngày nay. Tỷ lệ hút thuốc giữ mức ổn định hàng thập niên, đã bắt đầu tăng trở lại trong một số nhóm người và các chiến dịch chống thuốc lá nhạt dần trong tâm trí cộng đồng. Độ rờn rạc giữa mối đe dọa và việc ứng đáp đang ngày càng rộng. Thực tế này thật lạ lùng, ở Mỹ gần như mọi loại thuốc mới đều bị kiểm soát nghiêm ngặt để phòng liệu chúng có phải là một chất tiềm năng gây ung thư hay không, và thậm chí chỉ một dấu hiệu mong manh về khả năng gây ung thư cũng thổi bùng lên cơn bão lửa cuồng nộ của công chúng và sự lo lắng của truyền thông. Vậy mà tại đây một trong những tác nhân sinh ung có tiềm năng và phổ biến nhất cho con người lại có thể được mua bán tự do tại mọi cửa hàng với một vài đô la.

25. Không có liên quan gì đến Sydney Farber.

TÒ MÒ GHÊ, CÀNG LÚC CÀNG TÒ MÒ HƠN

Bạn đang phải chịu đựng quá nhiều áp lực thôi, bạn thương mến. Đó không phải lỗi của bạn. Chúng tôi sẽ cho bạn một viên an thần.

Barry Marshall khi điều trị cho những phụ nữ bị viêm dạ dày, một dạng tổn thương tiền ung thư vào thập niên 1960

Việc phân loại khối thuốc lá như là một tác nhân sinh ung tiềm năng và các nỗ lực trên diện rộng được thực hiện để hạn chế thuốc lá vào thập niên 1980 được coi là một trong những chiến thắng có ảnh hưởng lâu dài của việc phòng chống ung thư. Nhưng đồng thời nó cũng đánh dấu một thiếu sót quan trọng trong dịch tễ học ung thư. Các phương pháp thống kê để xác định các nhân tố rủi ro cho ung thư mang tính mô tả hơn là tìm cơ chế: chúng cho thấy mối tương quan, không phải nguyên nhân. Và trong một mức độ nhất định, nó dựa trên việc tiên đoán. Để tiến hành một thử nghiệm “bệnh chứng” cổ điển giúp xác định một yếu tố nguy cơ chưa biết, nghịch lý thay, một nhà dịch tễ học phải biết vấn đề cần tìm hiểu là gì. Ngay cả Doll và Hill, khi đưa ra các nghiên cứu bệnh chứng cổ điển và tiền cứu, đã dựa vào các kiến thức có từ nhiều chục năm trước - thậm chí là vài thế kỷ trước nếu tính cả cuốn sách nhỏ của John Hill - về mối liên hệ có thể có giữa thuốc lá và ung thư.

Điều này không làm giảm giá trị phi thường của phương pháp bệnh chứng. Trong những năm đầu thập niên 1970, một loạt các nghiên cứu đã xác định chắc chắn nhân tố nguy cơ cho một dạng ung thư phổi hiếm nghèo hiếm gặp gọi là ung thư biểu mô màng phổi (mesothelioma). Khi so sánh một trường hợp ung thư biểu mô

màng phổi với bệnh chứng thì bệnh này xuất hiện tập trung vào một số nghề nhất định: thợ lắp đặt thiết bị cách nhiệt, lính cứu hỏa, công nhân đóng tàu, thợ xử lý thiết bị nhiệt và thợ mổ amiăng trắng. Cũng giống như bệnh lao cột sống và ung thư biểu bì, hồi quy thống kê của các nghề hiếm gặp và khối u hiếm giúp dễ dàng xác định được nguyên nhân của ung thư này là phơi nhiễm với amiăng. Kien tụng đòi bồi thường và giám sát liên bang nhanh chóng diễn ra và việc giảm tiếp xúc với amiăng đã giúp giảm nguy cơ ung thư biểu mô màng phổi.

Tuy nhiên, vào năm 1971, một nghiên cứu tương tự phát hiện một chất gây ung thư bất thường hơn, một thuốc hormone tổng hợp có tên gọi diethylstilbestrol (DES). DES đã được kê đơn cho phụ nữ mang thai vào thập niên 1950 để ngăn ngừa tình trạng sinh non (mặc dù lợi ích của nó còn là dấu hỏi trong vấn đề này). Ở thế hệ con cái, khi những người phụ nữ bị ung thư âm đạo và tử cung được hỏi về mức độ phơi nhiễm với estrogen, một mô hình đặc thù xuất hiện: Người phụ nữ không phơi nhiễm trực tiếp với hóa chất nhưng mẹ của họ thì có. Chất gây ung thư đã truyền sang thế hệ con cái. Nó là nguyên nhân gây ung thư không phải ở những người sử dụng DES mà ở con cái của họ, những người phơi nhiễm với thuốc trong bụng mẹ.

Nhưng, nếu sự phơi nhiễm với ung thư là hoàn toàn không rõ ràng thì sao? Nếu người ta không biết gì về lịch sử của ung thư biểu mô màng phổi, hoặc sự liên kết giữa estrogen và ung thư âm đạo, để hỏi những người bệnh về tiền sử nghề nghiệp hoặc sự tiếp xúc với amiăng và estrogen thì sao? Thì phải chăng các tác nhân sinh ung có thể được phát hiện trước tiên không phải nhờ các phân tích thống kê về những người bị ung thư mà nhờ một số đặc tính có thể thấy được của các tác nhân sinh ung?



Vào cuối thập niên 1960, một nhà vi trùng học tên là Bruce Ames ở Berkeley, nghiên cứu về một vấn đề không liên quan đã vấp phải một thử nghiệm các chất hóa học gây ung thư. Ames đã nghiên cứu các đột biến ở *Salmonella* - một chủng vi khuẩn. *Salmonella*, giống bất kỳ vi khuẩn nào khác, chứa các gene giúp tiêu hóa galactose nhờ đó có thể phát triển dưới những điều kiện khác nhau, như sống sót trên đĩa petri khi nguồn đường duy nhất là galactose.

Ames quan sát thấy rằng những đột biến trên các gene thiết yếu này có thể tăng cường hoặc ức chế sự phát triển của vi khuẩn trên đĩa petri. Một chủng *Salmonella* bình thường không thể phát triển trên galactose có thể cần đột biến một gene để phát triển trong điều kiện này. Một khi kích hoạt tăng trưởng được, một vi khuẩn đơn lẻ có thể hình thành nên một khuẩn lạc nhỏ trên đĩa petri. Bằng cách đếm số lượng khuẩn lạc đã được tạo ra do kích hoạt tăng trưởng, Ames có thể định lượng tỉ lệ đột biến ở mọi thí nghiệm. Vi khuẩn phơi nhiễm dưới một cơ chất nhất định có thể tạo ra sáu khuẩn lạc, trong khi vi khuẩn phơi nhiễm với cơ chất khác có thể tạo ra sáu mươi. Cơ chất thứ cấp này, có khả năng tạo thay đổi trên gene gấp mười lần hay nói cách khác là tạo gấp mười lần đột biến.

Ames giờ đây có thể kiểm tra hàng ngàn hóa chất để tạo ra một danh mục hóa chất làm tăng tỷ lệ đột biến - gọi là tác nhân gây đột biến. Và khi lập danh mục này ông quan sát thấy: *các hóa chất có tiềm năng là một tác nhân gây đột biến trong thử nghiệm của ông cũng có xu hướng là tác nhân sinh ung*. Các dẫn xuất thuốc nhuộm, được biết tới như là chất có tiềm năng cao gây ung thư ở người, đã tạo ra hàng trăm khuẩn lạc. Tia X, các hợp chất benzen và dẫn xuất nitrosoguanidine - đều được xem như nguyên nhân gây ung thư ở chuột. Theo truyền thống của tất cả các thử nghiệm tốt, thử nghiệm của Ames chuyển những thứ không thấy và không đo được thành thấy được và đo được. Các tia X vô hình đã giết chết những cô gái Radium vào năm 1920 đã có thể “thấy được” bằng các khuẩn lạc hoàn nguyên trên đĩa petri.

Thử nghiệm của Ames không hề hoàn hảo. Có những tác nhân sinh ung đã biết không phát hiện được bằng thử nghiệm này: DES hay amiăng tiếp xúc với vi khuẩn *Salmonella* đã bất hoạt đều không tạo ra lượng vi khuẩn đột biến đáng kể. (Ngược lại, các thành phần hóa học của khói thuốc lá lại gây đột biến trên vi khuẩn, như ghi chép của nhiều nhà sản xuất thuốc lá đã tiến hành thử nghiệm, nhận thấy sự đột biến rõ ràng, đã nhanh chóng chôn vùi những kết quả này). Tuy vậy, thử nghiệm của Ames cung cấp một mối liên hệ quan trọng giữa một cách tiếp cận mô tả thuần túy hướng tới việc phòng ngừa ung thư và một cách tiếp cận mang tính cơ chế. Các tác nhân sinh ung đều có chung một đặc tính chức năng dị biệt: chúng biến đổi gene. Ames không thể tìm ra nguyên nhân sâu xa của những quan sát này: Tại sao khả năng gây nên đột biến lại đi kèm với khả năng gây ung thư? Nhưng ông đã chứng minh rằng các tác nhân sinh ung có thể tìm thấy trong thực nghiệm - thay vì bằng hồi cứu (bằng cách điều tra các ca bệnh và bệnh chứng ở người) mà bằng cách xác định *tiền cứu* các hóa chất có thể gây nên đột biến trong một thử nghiệm sinh học đơn giản và nhẹ nhàng hơn.



Các hóa chất, hóa ra không phải là tác nhân sinh ung duy nhất; cũng như các thử nghiệm của Ames không phải là phương pháp duy nhất để tìm ra các tác nhân như vậy. Cuối thập niên 1960, Baruch Blumberg, một nhà sinh học làm việc ở Philadelphia đã khám phá ra một chứng viêm nhiễm mạn tính do virus viêm gan ở người cũng có thể gây ung thư.

Là một sinh viên sinh hóa ở Oxford vào thập niên 1950, Blumberg đã bắt đầu quan tâm tới nhân học di truyền và các nghiên cứu về biến thể di truyền trong quần thể người. Nhân học sinh học truyền thống của thập niên 1950 chủ yếu liên quan tới việc thu thập, đo

lượng và phân loại các mẫu giải phẫu ở người. Blumberg muốn thu thập, đo lường và phân loại gene của người - và ông muốn liên hệ các biến đổi gene ở người với việc dễ mắc bệnh.

Vấn đề mà Blumberg sớm nhận ra là sự thiếu hụt những gene người có thể đo lường hay phân loại. Di truyền học vi khuẩn vẫn còn sơ khai trong thập niên 1950 - thậm chí cấu trúc DNA và bản chất của gene hầu như chưa được khám phá - đồng thời các gene ở người vẫn chưa được phát hiện và phân tích. Gợi ý rõ ràng duy nhất về sự biến đổi trong di truyền ở người bắt nguồn từ các quan sát ngẫu nhiên. Các protein trong máu, được gọi là các kháng nguyên máu, đa dạng giữa các cá thể và được di truyền trong gia đình, ngụ ý rằng có một nguồn gene cho sự biến đổi này. Các protein trong máu này có thể đo lường và so sánh giữa các quần thể bằng các thử nghiệm tương đối đơn giản.

Blumberg bắt đầu tìm đến những nơi xa xôi trên thế giới để thu thập máu, tháng này thì kiếm các ống huyết tương từ các bộ lạc Fulani ở châu Phi và tháng sau thì tới những người chăn cừu Basque. Năm 1964, sau một thời gian ngắn ngủi làm việc ở NIH, ông chuyển sang Viện Nghiên cứu Ung thư ở Philadelphia (sau này đổi tên thành Fox Chase Cancer Center) để tổ chức một hệ thống các biến thể kháng nguyên máu mà ông đã phân loại, hi vọng có thể liên kết chúng với các bệnh ở người. Đó là một cách tiếp cận thăm dò ngược lạ lùng, giống như việc nhặt lấy một từ trong từ điển rồi sau đó tìm một câu đồ phù hợp để mô tả từ đó.

Một kháng nguyên máu làm ông chú ý xuất hiện trong một vài người bản xứ Australia và thường thấy ở quần thể người châu Á, châu Phi, nhưng lại hiếm có ở người châu Âu, châu Mỹ. Nghi ngờ rằng kháng nguyên này là dấu ấn của một yếu tố di truyền cổ xưa được truyền lại theo huyết thống, Blumberg gọi nó là kháng nguyên Australia hay viết tắt là *Au*.

Năm 1966, phòng thí nghiệm của Blumberg đã đề ra đặc tính của kháng nguyên bản địa chi tiết hơn. Ông sớm ghi nhận một mối tương quan lạ thường: các cá thể mang kháng nguyên *Au* thường bị viêm gan mạn tính. Những mô gan viêm này cho thấy dấu hiệu của các chu kỳ viêm nhiễm và hồi phục - tế bào ở một số vùng sẽ chết bù lại nỗ lực hồi phục và tái tạo tế bào gan ở nơi khác dẫn tới trường hợp gan có sẹo, bị teo hay có nốt sần - biểu hiện của xơ gan mạn tính.

Mối liên hệ giữa kháng nguyên cổ xưa với bệnh xơ gan gợi ý về một tình trạng miễn cảm do gene với bệnh gan - một lý thuyết vô vọng khiến Blumberg đi chệch hướng. Nhưng một sự cố đã lật ngược lý thuyết đó và thay đổi hoàn toàn nghiên cứu của Blumberg. Phòng thí nghiệm này đã theo dõi một bệnh nhân trẻ tại một bệnh viện tâm thần ở New Jersey. Ban đầu, người này được kiểm tra âm tính với kháng nguyên *Au*. Nhưng trong một lần thử máu vào mùa hè năm 1966, huyết thanh của anh ta đột nhiên chuyển từ “âm tính với kháng nguyên *Au*” thành “dương tính với kháng nguyên *Au*”. Khi đó anh ta được xét nghiệm chức năng gan và phát hiện bị viêm gan cấp tính.

Nhưng làm thế nào một gene “nội tại” có thể gây đột biến huyết thanh và viêm gan đột ngột thế? Nhìn chung, gene thường không kích hoạt theo ý muốn. Lý thuyết hoàn hảo của Blumberg về các biến thể di truyền đã bị hủy bỏ bởi một sự thật trớ trêu. Ông nhận ra rằng *Au* không thể đánh dấu biến đổi cố hữu trong gene người. Trên thực tế, *Au* đã sớm được phát hiện không phải là protein người hay kháng nguyên nhóm máu. *Au* là một phần của protein virus trong máu, là dấu hiệu bị nhiễm trùng. chàng trai ở New Jersey đã bị nhiễm trùng bởi vi sinh vật này và vì vậy chuyển từ *Au* âm tính sang dương tính.

Giờ đây Blumberg mài miết phân lập cơ quan gây nhiễm trùng. Vào đầu thập niên 1970, cùng với một nhóm cộng tác, phòng thí

nghiệm của ông đã tinh sạch được hạt của một loại virus mới gọi là virus viêm gan B hay HBV. Virus này có cấu trúc đơn giản “gần tròn... kích thước khoảng bốn mươi hai nano mét, là một trong những virus DNA nhỏ nhất xâm nhiễm ở người” - nhưng cấu trúc đơn giản lại hoạt động rất phức tạp. Ở người, HBV xâm nhiễm dẫn tới nhiều bệnh, từ nhiễm trùng không triệu chứng đến viêm gan cấp cho tới xơ gan mạn tính.

Việc xác định một virus mới ở người đã tạo ra cơn địa chấn cho các nhà dịch tễ học. Năm 1969, những nhà nghiên cứu người Nhật (và theo sau là nhóm của Blumberg) đã biết được rằng virus có thể chuyển nhiễm từ cá thể này sang cá thể khác thông qua truyền máu. Bằng cách sàng lọc máu trước khi truyền - sử dụng kháng nguyên *Au* như là một dấu hiệu sinh học sớm trong huyết thanh - việc nhiễm trùng do máu có thể được ngăn chặn, vì vậy giảm nguy cơ viêm gan B.

Tuy nhiên, một căn bệnh khác sớm xuất hiện có liên hệ với HBV: một dạng ung thư gan nguy hiểm chết người xuất hiện ở châu Á và châu Phi nảy sinh từ những vết sẹo và đốm sẫm màu trong gan của những người bị viêm gan mạn tính do virus từ hàng chục năm trước. Khi các ca ung thư gan được so sánh với nhóm bệnh chứng bằng phương pháp thống kê cổ điển, nhiễm HBV mạn tính và chu kỳ viêm nhiễm rồi hồi phục ở tế bào gan nổi bật như một nhân tố nguy cơ rõ rệt - làm tăng từ năm tới mười lần nguy cơ so với người không nhiễm. HBV sau đó được xem như là một tác nhân sinh ung - mặc dù là một tác nhân sinh ung có sự sống, có thể chuyển từ vật chủ này sang vật chủ khác.²⁶



Việc khám phá ra HBV đã làm NCI lúng túng. Chương trình Virus Ung thư Đặc biệt mang tính hướng đích cao và tốn nhiều tiền đầu tư

của viện này đã tiêm vào hàng ngàn con khỉ dịch chiết ung thư ở người mà vẫn chưa tìm ra loại virus gây ung thư nào. Ấy vậy, một nhà nhân học đi khám phá những kháng nguyên ban sơ lại tìm ra một loại virus liên quan phổ biến đến ung thư ở người. Blumberg nhận thức sâu sắc về sự lúng túng của NCI và về niềm may mắn trong công việc của mình. Việc ông rời NIH vào năm 1964, dù khá thân ái, thật sự đã bị thúc đẩy bởi ít nhiều xung đột; sự tò mò liên ngành của ông đã trêu tức cái gọi là “sự bền vững có tính kỷ luật của các viện thành phần,” trong đó NCI, với việc săn tìm virus ung thư theo hướng tiếp cận mục tiêu, là thủ phạm tồi tệ nhất. Tệ hơn cả đối với những người cổ xúy thuyết virus ung thư là dường như bản thân virus của Blumberg cũng không phải là nguyên nhân gây bệnh chính. *Sự viêm* do virus gây ra trong tế bào gan, chu kỳ viêm nhiễm và hồi phục dường như chịu trách nhiệm chính cho nguyên nhân gây ra ung thư - một đòn chí mạng cho khái niệm virus trực tiếp gây ung thư.²⁷

Nhưng Blumberg không có nhiều thời gian để ngâm ngời về những điều này và ông chắc hẳn không có một trực lý thuyết nào để nghiền ngẫm về virus và ung thư. Là một người theo chủ nghĩa thực dụng, ông đã định hướng đội của mình tìm kiếm vaccine HBV. Đến năm 1979, đội của ông đã tìm ra. Giống như chiến lược sàng lọc máu, vaccine tất nhiên cũng không làm thay đổi quá trình của ung thư sau khởi phát, nhưng nó làm giảm đáng kể tính nhạy cảm đối với nhiễm HBV ở những người không nhiễm. Blumberg đã tạo ra một liên hệ quan trọng giữa nguyên nhân và phòng ngừa. Ông đã xác định được một tác nhân sinh ung do virus, tìm ra một phương pháp để phát hiện ra nó trước khi lây truyền, sau đó tìm ra một phương tiện để cản trở sự dẫn truyền.



Thứ kỳ lạ nhất trong số các tác nhân sinh ung “có khả năng phòng ngừa” mới được phát hiện không phải một loại virus hay một hóa chất mà là một tổ chức tế bào - một loại vi khuẩn. Năm 1979, năm mà vaccine viêm gan B của Blumberg bắt đầu được thử nghiệm ở Mỹ, một bác sĩ nội trú ít thâm niên tên là Barry Marshall và một bác sĩ chuyên khoa dạ dày ruột, Robin Warren, cả hai đều trực thuộc Bệnh viện Royal Perth tại Úc, bắt đầu điều tra nguyên nhân gây viêm nhiễm dạ dày hay viêm dạ dày, một tình trạng vốn sẽ dẫn bệnh nhân đến loét dạ dày và ung thư dạ dày.

Trong nhiều thế kỷ, căng thẳng và loạn thần kinh chức năng được xem là nguyên nhân không rõ ràng dẫn đến viêm dạ dày. (Theo cách sử dụng phổ biến, thuật ngữ *khó tiêu (dyspeptic)* vẫn còn đề cập đến một trạng thái tâm lý bất định và dễ bị tác động). Do đó, ung thư dạ dày là dạng ung thư xảy ra do căng thẳng thần kinh, về bản chất là một biến thể hiện đại của lý thuyết về u sâu tắc nghẽn do Galen đề xuất.

Nhưng Warren đã tự thuyết phục mình rằng nguyên nhân thật sự của viêm dạ dày là một loại vi khuẩn chưa được biết đến, một sinh vật mà theo tin điều, thậm chí không thể tồn tại trong acid của lòng dạ dày. Warren đã viết, “Kể từ những ngày đầu của vi khuẩn y học cách đây hơn trăm năm, người ta đã dạy rằng vi khuẩn không phát triển trong dạ dày. Khi tôi còn là một sinh viên, điều này được xem là hiển nhiên không đáng được đề cập đến. Đó là một ‘thực tế được thừa nhận’ giống như ‘mọi người đều biết rằng Trái đất này phẳng.’”

Nhưng lý thuyết Trái đất phẳng của viêm dạ dày chẳng có nghĩa lý gì với Warren. Khi khám nghiệm sinh thiết của nam giới và nữ giới bị viêm hoặc loét dạ dày, ông đã tìm thấy một lớp xanh dương mờ phủ trên bề mặt lõm như miệng núi lửa của những vết loét trong dạ dày. Khi quan sát kỹ càng hơn nữa lớp xanh nhạt đó, ông chắc chắn đã trông thấy những sinh vật xoắn ốc đầy ắp trong nó.

Hay là ông chỉ tưởng tượng ra thế? Warren tin rằng những sinh vật này đại diện cho một loại vi khuẩn mới gây ra viêm và loét dạ dày. Nhưng ông không thể phân lập vi khuẩn đó dưới bất kỳ hình thức nào trên đĩa petri hay nuôi cấy nó. Những người khác không thể nhìn thấy và Warren không thể tăng sinh đám sinh vật này; toàn bộ giả thuyết với các sinh vật ngoài hành tinh phủ lớp sương xanh mờ trên miệng hố loét trong dạ dày đúng như kiểu khoa học giả tưởng.

Ngược lại, Barry Marshall không có giả thuyết ưng ý nào để kiểm tra hoặc bác bỏ. Là con trai của một người hàn thép vùng Kalgoorlie với một y tá, ông đã được đào tạo về y khoa ở Perth và là một nhà nghiên cứu cấp cơ sở chưa được mài giũa đang tìm kiếm cho mình một dự án. Ông thấy dữ liệu của Warren khá lôi cuốn (mặc dù không khỏi hoài nghi về mối liên hệ với một loại vi khuẩn hư ảo bất khả tri), ông bắt đầu thu thập các mẫu quét từ những bệnh nhân bị loét và trải nó ra các đĩa petri với hi vọng có sự tăng trưởng của một loại vi khuẩn. Nhưng giống với Warren, không có vi khuẩn nào sinh ra. Tuần này sang tuần khác, các chồng đĩa petri của Marshall được xếp vào trong tủ ủ rồi lại bị bỏ đi sau vài ngày thử nghiệm.

Nhưng sau đó thì phước lành xuất hiện, đó là một cuối tuần cực kỳ bận rộn trong lễ Phục sinh năm 1982, bệnh viện quá tải các ca nhập viện nên Marshall đã không kiểm tra các đĩa của mình và bỏ quên trong tủ ủ. Khi nhớ ra và trở lại để kiểm tra chúng, ông đã bất ngờ tìm thấy những khuẩn lạc hình cầu tí xíu lơ lửng đang phát triển trên thạch. Thời gian ủ dài hóa ra rất quan trọng. Dưới kính hiển vi, vi khuẩn phát triển trên đĩa là một sinh vật nhỏ bé, lớn chậm, mỏng manh với một cái đuôi xoắn ốc, là một loài mà chưa từng được các nhà vi sinh vật học biết tới. Warren và Marshall đã gọi nó là *Helicobacter pylori* - *helicobacter* cho vẻ ngoài của nó, và *pylorus* trong tiếng Latin nghĩa là “người gác cổng,” vì vị trí của nó gần miệng van cửa của dạ dày.

Nhưng chỉ có sự tồn tại của vi khuẩn hay thậm chí là mối liên hệ của nó với những vết loét thì không đủ để chứng tỏ nó gây ra viêm dạ dày. Định đề thứ ba của Koch đã quy định rằng yếu tố gây bệnh phải được phân loại như một nguyên nhân chính xác cho bệnh tật, một sinh vật cần thiết để tái gây bệnh khi được đưa vào một vật chủ lành bệnh. Marshall và Warren đã tiêm vi khuẩn này vào lợn và thực hiện nội soi nối tiếp. Nhưng những con lợn nặng bảy mươi cân vốn không thích thú gì việc kiểm tra nội soi hằng tuần này lại không bị một vết loét nào. Và việc thử nghiệm lý thuyết trên người thì quả là trái đạo đức, ai lại có thể lây nhiễm cho người ta những loại vi khuẩn mới lạ, chưa được hiểu rõ để xem nó có gây viêm dạ dày hay có khuynh hướng gây ung thư không?

Tháng 7 năm 1984, với những thí nghiệm đình trệ và nguồn tài trợ eo hẹp, Marshall đã thực hiện một thử nghiệm cuối cùng: “Vào buổi sáng thử nghiệm, tôi đã bỏ bữa sáng... Hai giờ sau, Neil Noakes cạo một tấm màng *Helicobacter* đã nuôi cấy bốn ngày và phân tán vi khuẩn trong nước peptone kiềm (một loại nước thịt cung cấp nguồn sống cho vi khuẩn). Tôi vẫn nhịn cho đến mười giờ sáng khi Neil đưa cho tôi một cốc 200 ml chứa khoảng một phần tư thứ chất lỏng màu nâu đục. Tôi đã uống một hơi rồi tiếp tục nhịn ăn cho đến hết ngày. Dạ dày phát ra một vài tiếng ọc ạch. Đó là do vi khuẩn hay chỉ là do tôi đói bụng?”



Marshall không “đơn thuần là đói.” Trong vài ngày từ khi nuốt dịch đục nuôi cấy vi khuẩn, ông ốm nặng, nôn nao, ói mửa, đổ mồ hôi vào ban đêm và ớn lạnh. Ông thuyết phục một đồng nghiệp thực hiện các xét nghiệm sinh thiết nối tiếp để ghi lại những thay đổi về bệnh lý và ông được chẩn đoán có viêm dạ dày hoạt động cao, với vi khuẩn phủ đặc kín trong dạ dày và các ổ loét bên dưới - đó

chính xác là những triệu chứng mà Warren đã tìm thấy ở bệnh nhân của mình. Vào cuối tháng 7, Marshall, với Warren làm đồng tác giả, đã công bố báo cáo ca bệnh của chính mình trên *Tạp chí Y học Australia* (ông viết rằng “một tình nguyện viên bình thường đã nuốt dịch nuôi cấy sinh vật đó”). Các nhà phê bình cuối cùng cũng đã nín lời. *Helicobacter pylori* là nguyên nhân không thể chối cãi được gây ra viêm dạ dày.

Mối liên hệ giữa *Helicobacter* và viêm dạ dày đã làm tăng khả năng nhiễm khuẩn và viêm mạn tính gây ra ung thư dạ dày²⁸. Thật vậy, vào cuối thập niên 1980, một số nghiên cứu dịch tễ học đã liên hệ viêm dạ dày do *H. pylori* gây ra với ung thư dạ dày. Bên cạnh đó, Marshall và Warren đã thử nghiệm các phác đồ kháng sinh (bao gồm cả tác nhân hóa học bismuth đã bị bỏ quên) để tạo ra một phương pháp điều trị đa kháng sinh có hiệu quả cho nhiễm trùng *H. pylori*²⁹. Các thử nghiệm ngẫu nhiên được thực hiện ở phía tây Nhật Bản, nơi dạ dày nhiễm *H. pylori* là bệnh địa phương, đã cho thấy việc điều trị kháng sinh làm giảm viêm loét dạ dày.

Tuy nhiên, hiệu quả của liệu pháp kháng sinh đối với ung thư lại phức tạp hơn. Việc loại trừ nhiễm *H. pylori* ở nam, nữ thanh niên làm giảm tỷ lệ mắc bệnh ung thư dạ dày. Ở những bệnh nhân lớn tuổi, những người mà bệnh viêm dạ dày mạn tính đã âm ỉ trong nhiều thập niên, việc loại trừ nhiễm trùng ít có tác dụng. Ở những bệnh nhân cao tuổi này, có thể chứng viêm mạn tính đã tiến triển đến mức mà việc loại trừ nó không tạo ra sự khác biệt. Để việc phòng chống ung thư trở nên hiệu quả, tiến trình của Auerbach - dấu hiệu báo trước ung thư - phải bị ngăn chặn sớm.



Mặc dù là cách làm không hề chính thống, “thử nghiệm” của Barry Marshall - nuốt một tác nhân sinh ung để tạo ra trạng thái tiền

ung thư trong dạ dày của mình - đã tóm lược cảm giác mất kiên nhẫn và bức bối đang lớn dần lên trong các nhà dịch tễ học ung thư. Các chiến lược mạnh mẽ nhằm phòng ngừa ung thư nổi lên, rõ ràng là từ sự hiểu biết sâu sắc về các nguyên nhân. Việc xác định tác nhân sinh ung mới chỉ là bước đầu tiên hướng tới sự hiểu biết đó. Để đạt được một chiến lược thành công chống lại ung thư, người ta không chỉ cần biết tác nhân sinh ung *là gì* mà còn cần biết tác nhân sinh ung *làm gì*?

Nhưng tập hợp các quan sát khác nhau - từ Blumberg đến Ames đến Warren và Marshall - không thể đơn giản được chấp vá với nhau thành một lý thuyết mạch lạc về tác nhân sinh ung. Làm thế nào mà DES, amiăng, phóng xạ, virus viêm gan và vi khuẩn dạ dày, tất cả đều hội tụ trên cùng một trạng thái bệnh lý, mặc dù ở các quần thể khác nhau và trong các cơ quan khác nhau? Danh sách các tác nhân sinh ung - như lời của một người chuyên nuốt những dung dịch chưa biết rõ nữa - có vẻ “càng lúc càng kỳ lạ hơn.”

Có rất ít tiền lệ ở các bệnh khác mà nguyên nhân lại đa dạng đến kinh ngạc như vậy. Bệnh tiểu đường, một bệnh phức tạp với các biểu hiện phức tạp, vẫn cơ bản là do tín hiệu insulin bất thường. Bệnh mạch vành xảy ra khi có một cục máu đông, phát sinh từ mảng xơ vữa động mạch bị rách và viêm, làm tắc nghẽn mạch máu của tim. Tuy nhiên, khó tìm được một sự mô tả cơ học thống nhất về ung thư. Ngoài sự phân chia tế bào bất thường, rối loạn, cơ chế sinh lý chung của ung thư là gì?

Để trả lời câu hỏi này, các nhà sinh học ung thư sẽ cần phải trở lại với sự ra đời của ung thư, về với những bước đầu tiên trong hành trình biến đổi ác tính của tế bào - trở thành *tác nhân sinh ung*.

26. Trong thập niên 1970, Harald zur Hausen đã phát hiện một loại virus khác - HPV - gây ung thư cổ tử cung. Chứng ngừa một số chủng HPV có thể làm giảm đáng kể nguy cơ ung thư cổ tử cung.

27. HBV có thể gây ung thư ở những lá gan không bị xơ. Ngày nay, virus này cũng được xem là có tác động gây ung thư trực tiếp.

28. Nhiễm trùng HP có liên hệ với một số dạng ung thư bao gồm ung thư dạ dày và ung thư hạch niêm mạc.

29. Marshall sau đó đã tự điều trị bằng phác đồ và khỏi bệnh.

MỘT CÁI MẠNG NHỆN

Để chẩn đoán sớm hơn, chúng ta phải tìm kiếm bất kỳ sự cải tiến thiết thực nào trong chữa bệnh ung thư.

John Lockhart-Mummery, năm 1926

Nhu cầu lớn nhất của chúng ta ngày nay trong vấn đề ung thư ở người, ngoài phương pháp chữa trị phổ quát, là một phương pháp phát hiện ung thư ở giai đoạn tiền lâm sàng.

Sidney Farber, Thư gửi đến Etta Roensohn, tháng 11 năm 1962

Này quý cô, quý cô đã xét nghiệm “Pap” chưa?

New York Amsterdam News, Khi viết về xét nghiệm Pap, năm 1957

Sự tiến triển kéo dài, chậm rãi của tác nhân sinh ung - tiến trình từng bước một có hệ thống để các tổn thương ung thư giai đoạn sớm trở thành các tế bào ung thư ác tính, đã truyền cảm hứng cho một chiến lược ngăn ngừa ung thư khác. Nếu ung thư thật sự chưa thành hình khi mới bắt đầu, như Auerbach nghi ngờ, thì có lẽ người ta vẫn có thể can thiệp vào sự tiến triển đó trong giai đoạn sớm nhất bằng cách tấn công vào tiền ung thư chứ không phải là ung thư. Liệu có thể ngăn cản sự tiến triển của tác nhân sinh ung ở giữa tiến trình ấy?

Rất ít nhà khoa học đã nghiên cứu sự chuyển đổi sớm của tế bào ung thư một cách riết róng như George Papanicolaou, nhà tế bào học người Hy Lạp tại Đại học Cornell ở New York. Con người thấp đậm, cường tráng, tính tình hơi cổ và trọng lễ thói ấy được đào tạo về y học và động vật học ở Athens và Munich, đã đến New York vào năm 1913. Xuống tàu không một xu dính túi, ông mong tìm được công việc trong một phòng thí nghiệm y khoa nhưng lại phải sinh

nhai bằng công việc bán thảm ở cửa hàng Gimbels trên Phố Ba mươi ba. Sau vài tháng lao động chẳng như mơ (nói thế nào thì ông cũng không có phẩm chất của người bán thảm chân chính), Papanicolaou đã tìm được một vị trí nghiên cứu tại Cornell, một công việc có lẽ chẳng hơn gì việc bán thảm: ông được phân công nghiên cứu chu kỳ kinh nguyệt của chuột lang, một loài không chảy máu rõ ràng hay rụng mô trong thời kỳ kinh nguyệt. Dẫu thế, sử dụng mũi kẹp và tấm bông, Papanicolaou đã học được cách cạo tế bào cổ tử cung của chuột lang và trải chúng thành lớp mỏng trên kính phết.

Các tế bào mà ông tìm thấy giống như kim phút trên đồng hồ. Khi các hormone tăng lên và ứ đọng trong động vật theo chu kỳ, các tế bào lấy từ cổ tử cung chuột lang cũng thay đổi hình dạng và kích cỡ của chúng. Sử dụng hình thái học của chúng như là một chỉ dẫn, ông có thể báo trước giai đoạn chính xác của chu kỳ kinh nguyệt cho tới lúc đến ngày.

Vào cuối thập niên 1920, Papanicolaou đã mở rộng kỹ thuật của mình trên bệnh nhân. (Vợ ông, Maria, thể hiện sự đồng lòng “thuận vợ thuận chồng” một cách đầy can đảm, đã tự nguyện tham gia thử nghiệm và lấy mẫu thử ở cổ tử cung mỗi ngày). Giống như với chuột lang, ông phát hiện ra rằng các tế bào bong tróc ở cổ tử cung phụ nữ cũng có thể giúp tiên đoán được các giai đoạn trong chu kỳ kinh nguyệt của họ.

Nhưng tất cả điều này, đặc biệt là với ông, chỉ là một sáng chế phức tạp và vô ích không hơn. Như một bác sĩ phụ khoa đã hóm hỉnh nhận xét, “ở loài linh trưởng, kể cả phụ nữ,” thì cần gì một cuộc phân tích chẩn đoán để tính toán giai đoạn hoặc thời gian của chu kỳ kinh nguyệt. Chẳng cần tới sự trợ giúp tầm tế bào học của Papanicolaou, phụ nữ đã tự tính đếm hàng thế kỷ rồi.

Phật ý với những lời chỉ trích, Papanicolaou quay trở lại với đam lam kính của mình. Ông đã trải qua gần một thập niên đăm đuổi với

những phết mỏng tầm thường; nhưng có lẽ, ông tự lập luận, giá trị thật sự của thử nghiệm ông đã làm không nằm trong những phết mỏng tầm thường mà ở trong điều kiện bệnh lý. Sẽ thế nào nếu ông có thể chẩn đoán trạng thái *bệnh lý* bằng những phết mỏng ấy? Sẽ thế nào nếu những năm tháng nhìn chăm chăm vào tế bào bình thường chỉ là một khúc dạo đầu cho phép ông xác định những dị dạng tế bào?

Từ đó, Papanicolaou bắt đầu thám hiểm thế giới của các điều kiện bệnh lý, thu thập các lam kính mẫu từ những phụ nữ bị rối loạn phụ khoa - u xơ; u nang; u lao; viêm tử cung và cổ tử cung; bệnh nhiễm trùng liên cầu, khuẩn cầu và tụ cầu; thai ngoài tử cung; thai dị hình; các khối u ác tính và lành tính; ung có tử và u nhọt, hi vọng tìm thấy một số dấu hiệu bệnh lý trong các tế bào bị bong tróc.

Ông thấy rằng ung thư đặc biệt có xu hướng làm rơi rụng các tế bào bất thường. Trong hầu hết mọi trường hợp ung thư cổ tử cung, khi Papanicolaou quét ra các tế bào, ông đã phát hiện thấy “những hình dạng dị thường và kỳ quái” với nhân tế bào bất thường, nở to, các màng xếp nếp, và tế bào chất bị thu nhỏ trông không giống các tế bào bình thường. Việc đã “trở nên rõ ràng,” ông viết, rằng ông đã vấp phải một thử nghiệm mới về các tế bào ác tính.

Phấn khích bởi kết quả của mình, vào năm 1928 Papanicolaou đã công bố phương pháp của mình trong một bài báo mang tên “Chẩn đoán ung thư mới.” Nhưng báo cáo đó, ban đầu được trình bày tại một cuộc hội thảo về thuyết ưu sinh “cải thiện chủng tộc” chỉ nhận được sự chiếu cố từ các nhà bệnh lý học. Kỹ thuật phết tế bào Pap, như ông gọi, không chính xác cũng không đặc biệt tinh nhạy. Các đồng nghiệp của ông đã lập luận rằng nếu ung thư cổ tử cung chẩn đoán được thì tại sao không thực hiện sinh thiết cổ tử cung, một thủ tục tỉ mỉ, cho dù rườm rà và có tính xâm lấn, được xem là chính xác hơn nhiều so với một phết mỏng nhò nhem? Tại các hội nghị khoa học, các chuyên gia đã chê bai sự lựa chọn mới được phác ra này. Ngay cả Papanicolaou cũng không thể tranh cãi được.

Ông đã viết một cách tự ti vào cuối bài báo năm 1928 của mình: “Tôi nghĩ công trình này sẽ còn phải nghiên cứu thêm một chút nữa.” Sau đó, với gần hai thập niên sáng tạo ra hai phát minh hoàn toàn vô ích, ông hầu như biến mất khỏi ánh đèn sân khấu khoa học trong hơn hai mươi năm.



Trong khoảng thời gian từ năm 1928 đến năm 1950, Papanicolaou lặn ngụp trong nghiên cứu về các phết mỏng của mình. Thế giới của ông trở thành chuỗi các thói quen: chuyển đi nửa giờ mỗi ngày đến văn phòng của ông do Maria lái; những ngày cuối tuần ở nhà tại Long Island với kính hiển vi trong nghiên cứu và kính hiển vi bên hiên nhà; các buổi tối viết các báo cáo về mẫu vật với nền nhạc Schubert từ máy quay đĩa và một ly nước cam ép đông lại trên bàn. Một nhà bệnh lý học phụ khoa tên là Herbert Traut đã tham gia với ông để giúp giải thích các phết mỏng. Một họa sĩ chuyên vẽ tranh chim và cá người Nhật tên là Hashime Murayama, đồng nghiệp trong những năm đầu ở Cornell, đã được thuê vẽ tranh màu nước các phết mỏng của ông với sự trợ giúp của lăng kính lucida.

Đối với Papanicolaou cũng vậy, giai đoạn áp ủ, suy tư này giống như một lăng kính lucida cá nhân đã phóng to và tái định hình các chủ đề thử nghiệm cũ sang những chủ đề mới. Một ý nghĩ từ vài thập niên trước đã trở lại ám ảnh ông: nếu các tế bào bình thường của cổ tử cung thay đổi theo hình thái học, từng bước một theo thời gian, liệu tế bào ung thư có thể thay đổi hình thái theo thời gian, trong một điệu nhảy chậm rãi từng bước một từ bình thường đến ác tính? Giống như Auerbach (công trình của Auerbach chưa được công bố), liệu ông có thể xác định được các giai đoạn trung gian của bệnh ung thư - những tổn thương biến chuyển theo cách riêng cho đến khi chuyển đổi hoàn toàn?

Trong một bữa tiệc giáng sinh vào mùa đông năm 1950, một bác sĩ phụ khoa trẻ tuổi cùng phòng thí nghiệm lúc ngà say đã thách Papanicolaou xác định chính xác tác dụng của những phết mỏng, ông trình bày hàng tá ý tưởng trong gần một thập niên qua. Rồi một ý nghĩ gần như bật ra khỏi ông. Việc sử dụng phết mỏng Pap thật sự không phải là để tìm ra bệnh ung thư, mà là để phát hiện cái có trước của nó, tiền thân của nó - dấu hiệu của ung thư.

Một học trò của ông nhớ lại, “Đó là một sự mặc khải. Một phết mỏng Pap sẽ mang đến cho phụ nữ cơ hội được chăm sóc phòng ngừa và làm giảm đáng kể khả năng mắc bệnh ung thư.” Ung thư cổ tử cung thường phát sinh ở lớp ngoài của cổ tử cung, sau đó phát triển khó đoán trước khi thâm nhập vào trong các mô xung quanh. Bằng cách lấy mẫu các phụ nữ không có triệu chứng, Papanicolaou cho rằng xét nghiệm của mình, mặc dù không hoàn hảo, có thể bắt được bệnh ở giai đoạn đầu của nó. Về bản chất, ông đẩy đồng hồ chẩn đoán ngược trở lại - từ những bệnh ung thư không thể chữa khỏi, ung thư xâm lấn đến các khối u ác tính tiền khởi.



Năm 1952, Papanicolaou thuyết phục NCI đưa ra thử nghiệm lâm sàng lớn nhất về phòng ngừa thứ phát trong lịch sử ung thư bằng cách sử dụng kỹ thuật tạo phết mỏng của mình. Gần như mọi cư dân nữ trưởng thành của quận Shelby, Tennessee - khoảng 150.000 phụ nữ trong vòng tám trăm dặm vuông - đã được kiểm tra với phết mỏng Pap và tiếp tục theo dõi. Phết mỏng được áp dụng tại hàng trăm địa điểm: từ các phòng mạch đơn nằm giữa các trang trại ngựa của Germantown đến các phòng khám cộng đồng lớn nằm rải rác khắp thành phố Memphis. “Phòng khám Pap” tạm thời được lập ra tại các nhà máy và tòa nhà văn phòng. Sau khi thu thập, các mẫu được đưa vào một cơ sở kính hiển vi khổng lồ tại Đại học

Tennessee, nơi những bức ảnh phác họa phết mỏng bình thường và bất thường được treo đầy tường. Các kỹ thuật viên ngày đêm soi lam kính, tìm sự tương đồng giữa ảnh thấy được trong kính hiển vi và các bức tranh trên tường. Vào thời gian cao điểm, gần một ngàn phết mỏng được soi mỗi ngày.

Như dự đoán, nhóm nghiên cứu Shelby đã tìm thấy một phần đáng kể những tổn thương ung thư phát triển trong dân số. Trong nhóm nghiên cứu ban đầu khoảng 150.000 người, ung thư cổ tử cung xâm lấn đã được tìm thấy ở 555 phụ nữ. Nhưng bằng chứng thật sự về nguyên tắc của Papanicolaou nằm trong một phát hiện đáng kinh ngạc khác: có 557 phụ nữ bị ung thư tiền xâm lấn hoặc thậm chí là những thay đổi tiền ung thư - những vết thương ở giai đoạn sớm, cục bộ có thể chữa khỏi bằng các thủ thuật phẫu thuật tương đối đơn giản. Gần như tất cả những phụ nữ này đều không có triệu chứng. Nếu không được thử nghiệm, họ sẽ không bao giờ bị nghi là có tổn thương tiền xâm lấn. Đáng chú ý, độ tuổi chẩn đoán trung bình của phụ nữ bị tổn thương tiền xâm lấn thấp hơn khoảng hai mươi năm so với tuổi trung bình của phụ nữ bị tổn thương xâm lấn - một lần nữa khẳng định sự tiến triển của tác nhân sinh ung. Phết mỏng Pap đã tác động thúc đẩy mốc phát hiện ung thư tiến lên sớm gần hai thập niên, và thay đổi hình ảnh của ung thư cổ tử cung từ hầu như không thể chữa khỏi đến hầu như có thể chữa khỏi.



Cách một vài dặm từ phòng thí nghiệm của Papanicolaou tại New York, logic cốt lõi của phết mỏng Pap đã được mở rộng cho một dạng ung thư rất khác biệt. Các nhà dịch tễ học đã nghĩ tới hai hình thức phòng ngừa. Trong phòng ngừa ban đầu, một bệnh được ngăn ngừa bằng cách tấn công vào nguyên nhân gây ra nó - cai thuốc lá ngừa ung thư phổi hoặc dùng vaccine viêm gan B phòng ung thư gan. Trong phòng ngừa thứ phát (còn gọi là sàng lọc), một bệnh

được ngăn ngừa bằng cách sàng lọc trong giai đoạn sớm, trước khi có triệu chứng bệnh. Phết mỏng Pap được phát minh như một phương tiện phòng ngừa thứ phát cho ung thư cổ tử cung. Nhưng nếu một chiếc kính hiển vi có thể phát hiện được trạng thái triệu chứng của mô sẹo cổ tử cung, thì liệu một phương tiện “nhìn thấy” ung thư khác có thể phát hiện sớm tổn thương ở một cơ quan bị ung thư khác không?

Năm 1913, một bác sĩ ngoại khoa người Berlin tên là Albert Salomon đã thử nghiệm ý tưởng trên. Là một người ủng hộ ngoan cố, không ngừng nghỉ của phẫu thuật đoạn nhũ, Salomon từng chụp X quang gần ba ngàn bộ ngực sau khi tiến hành phẫu thuật nhằm phát hiện dấu hiệu ung thư. Salomon đã phát hiện ra dấu vết của ung thư bằng tia X - những mẫu canxi nhỏ li ti rắc trong mô ung thư (hay “hạt muối” như các bác sĩ X quang về sau thường gọi) hoặc giáp xác nhỏ của các tế bào ác tính gợi nhớ lại nguồn gốc của từ *ung thư*.

Bước kế tiếp hẳn là xác định hình ảnh ngực *trước* khi phẫu thuật như một phương pháp sàng lọc, nhưng những nghiên cứu của Salomon đã bị gián đoạn một cách đột ngột. Ông bất ngờ bị Đức quốc xã sa thải khỏi vị trí của mình tại trường đại học vào giữa năm 1930. Salomon trốn thoát khỏi trại giam đến Amsterdam rồi biến mất - và phim X quang của ông cũng vậy. Việc chụp nhũ ảnh, như Salomon gọi kỹ thuật của mình, phai nhạt trong sự bỏ bê. Hầu như không ai nhớ được: trong một thế giới bị ám ảnh bởi phẫu thuật tận gốc, khi mà những khối u nhỏ hoặc lớn trong ngực đều được điều trị đồng đều với một ca đại phẫu như nhau, việc sàng lọc những tổn thương nhỏ có rất ít ý nghĩa.

Do đó, trong gần hai thập niên, chụp nhũ ảnh đã lẫn lộn ở các vùng ngoại vi của y học - tại Pháp, Anh và Uruguay, nơi mà các ca phẫu thuật tận gốc có mức độ ảnh hưởng ít nhất. Nhưng vào giữa thập niên 1960, lý luận của Halsted đang lung lay, chụp nhũ ảnh đã trở lại các phòng chụp X quang ở Mỹ, được ưu chuộng bởi các nhà

chụp X quang tiên phong như Robert Egan ở Houston. Egan, giống như Papanicolaou, đã tự cho mình là một nhà điều tra tinh tế thay vì là một nhà khoa học - một nhiếp ảnh gia thứ thiệt đang chụp ảnh ung thư bằng tia X, dạng sắc sảo nhất của ánh sáng. Ông đã sửa film, góc độ, vị trí và độ phơi sáng cho đến khi, như một người quan sát cho hay, “những vết thương mỏng như một mạng nhện” trong ngực có thể thấy được trên hình ảnh.

Nhưng liệu ung thư bắt được trong “mạng nhện” của bóng tối ấy có bị sập bẫy đủ sớm để ngăn chặn sự lây lan của nó? Chụp nhũ ảnh của Egan bây giờ có thể phát hiện các khối u nhỏ một vài millimet, bằng kích thước của một hạt lúa mạch. Nhưng liệu việc sàng lọc phụ nữ để phát hiện các khối u sớm và phẫu thuật tách các khối u có cứu sống được bệnh nhân không?



Các thử nghiệm sàng lọc ung thư là một trong những thử nghiệm lâm sàng không đáng tin cậy nhất - nổi tiếng là rất khó để tiến hành và rất dễ bị sai sót. Để hiểu tại sao, hãy xem xét cuộc phiêu lưu từ phòng thí nghiệm đến phòng khám của một thử nghiệm sàng lọc ung thư. Giả sử một thử nghiệm mới được phát minh ra trong phòng thí nghiệm để phát hiện giai đoạn sớm, có triệu chứng của một loại ung thư cụ thể, như mức độ của một protein được các tế bào ung thư tiết ra trong huyết thanh. Thử thách đầu tiên cho một thử nghiệm như vậy là về kỹ thuật: hiệu suất của nó trong thế giới thực. Các nhà dịch tễ học đã xét đến hai lỗi về hiệu suất đặc trưng của thử nghiệm sàng lọc. Lỗi đầu tiên là chẩn đoán quá mức - khi một cá nhân xét nghiệm dương tính trong thử nghiệm nhưng không bị ung thư. Những người như vậy được gọi là “dương tính giả.” Nam giới và nữ giới có xét nghiệm dương tính giả sẽ thấy bản thân bị mắc kẹt trong sự khắc nghiệt của ung thư, bắt đầu chu kỳ quen thuộc của sự lo

lắng và kinh hãi (và mong muốn “làm điều gì đó”), từ đây dẫn đến xét nghiệm và điều trị xâm lấn xa hơn.

Ngược lại của chẩn đoán quá mức là *chẩn đoán dưới mức* - ở lỗi này, một bệnh nhân thật sự bị ung thư nhưng không có kết quả dương tính với nó. Chẩn đoán dưới mức đã cam đoan sai với các bệnh nhân rằng họ không bị bệnh. Những người này (“âm tính giả” trong cách gọi của dịch tễ học) bước vào một chu kỳ khốc liệt khác - thất vọng, sốc và thấy bị phản bội - một khi căn bệnh của họ, không được phát hiện bởi xét nghiệm sàng lọc, sau cùng cũng sẽ được phát hiện khi nó bắt đầu có triệu chứng.

Vấn đề rắc rối là chẩn đoán quá mức và dưới mức về bản chất thường được kết hợp, khóa vĩnh viễn trên hai đầu ván bập bênh. Các xét nghiệm sàng lọc cố gắng giới hạn các ca chẩn đoán quá mức bằng cách thu hẹp tiêu chuẩn để bệnh nhân được xếp loại dương tính, điều này phải trả giá bằng việc các ca chẩn đoán dưới mức tăng lên do họ bỏ lỡ các bệnh nhân nằm trong vùng màu xám giữa dương tính và âm tính. Có một ví dụ minh họa cho sự cân bằng này. Sử dụng, ngay phép ẩn dụ sống động của Egan, hãy hình dung về một con nhện đang cố gắng tạo ra một mạng nhện hoàn hảo để bắt ruồi trong không khí. Tăng mật độ của mạng lưới đó, con nhện chắc chắn sẽ tăng cơ hội để bắt ruồi (dương tính thực) nhưng nó cũng làm tăng khả năng bắt phải rác và mảnh vỡ trôi nổi trong không khí (dương tính giả). Trái lại, khi làm mạng lưới bớt dày đặc cũng làm giảm cơ hội bắt con mồi thật sự, nhưng một khi bắt được thì khả năng đó là một con ruồi cao hơn. Trong bệnh ung thư, khi cả chẩn đoán quá mức và dưới mức đều phải trả giá đắt thì việc tìm thấy sự cân bằng tinh tế thường là điều bất khả. Chúng ta muốn mọi kiểm tra ung thư hoạt động với độ chính xác và tinh nhạy hoàn hảo. Nhưng công nghệ sàng lọc lại không hoàn hảo. Các xét nghiệm sàng lọc thường không thành công vì không thể vượt qua trở ngại ban đầu này - tỉ lệ chẩn đoán quá mức hoặc dưới mức đều cao không thể chấp nhận được.

Tuy nhiên, hãy giả sử rằng xét nghiệm mới của chúng ta vượt qua được nút thắt quyết định này. Tỷ lệ chẩn đoán quá mức cũng như chẩn đoán dưới mức là chấp nhận được và chúng ta công bố xét nghiệm với một số tình nguyện viên háo hức. Ngoài ra, giả sử khi các xét nghiệm được phổ cập, các bác sĩ ngay lập tức bắt đầu phát hiện các tổn thương sớm, dường như lành tính, có thể dẫn tới ung thư - tương phản hoàn toàn với các khối u ác tính, phát triển nhanh được nhìn thấy trước khi làm xét nghiệm, thì xét nghiệm đó có được xem là thành công không?

Không; việc chỉ *phát hiện* một khối u nhỏ là chưa đủ. Ung thư có rất nhiều biểu hiện hành vi. Một số khối u lành tính, được xác định về mặt di truyền là không bao giờ đạt đến trạng thái ác tính hoàn toàn; và một số khối u có bản chất ác tính, sự can thiệp ngay cả ở giai đoạn sớm, bắt đầu có triệu chứng cũng có thể không tạo sự khác biệt nào cho tiên lượng của bệnh nhân. Để giải quyết sự không đồng nhất về hành vi vốn có của ung thư, các xét nghiệm sàng lọc phải đi xa hơn. Nó phải làm tăng khả năng sống.

Bây giờ, hãy tưởng tượng rằng chúng ta đã thiết kế một thử nghiệm để xác định liệu xét nghiệm sàng lọc của chúng ta có làm tăng khả năng sống không. Một cặp song sinh giống hệt nhau, gọi họ là Hi vọng và Thận trọng, sống trong hai ngôi nhà cạnh nhau và được mời thử nghiệm. Hi vọng chọn được sàng lọc bằng xét nghiệm. Thận trọng, lẩn tránh về chẩn đoán quá mức và chẩn đoán dưới mức, từ chối được sàng lọc.

Hi vọng và Thận trọng không biết rằng các dạng ung thư giống hệt nhau phát triển ở cả hai người sinh đôi cùng một lúc - vào năm 1990. Khối u của Hi vọng được phát hiện bằng xét nghiệm sàng lọc vào năm 1995, và cô trải qua điều trị phẫu thuật và hóa trị liệu. Cô sống thêm năm năm, sau đó tái phát và chết vào năm 2000, là sau mười năm từ chẩn đoán ban đầu của cô. Thận trọng thì ngược lại, cô chỉ phát hiện ra khối u của mình khi cô cảm thấy nó trong ngực

vào năm 1999. Cô cũng đã được điều trị, có một vài tác dụng sau đó tái phát và chết cùng lúc với Hi vọng vào năm 2000.

Trong tang lễ chung, khi những người đưa tang than khóc đi quanh cặp quan tài song sinh, một cuộc cãi vã xảy ra giữa các bác sĩ của Hi vọng và Thận trọng. Các bác sĩ của Hi vọng nhấn mạnh rằng cô đã sống sót qua năm năm: khối u của cô được phát hiện vào năm 1995 và cô qua đời vào năm 2000. Các bác sĩ của Thận trọng nhấn mạnh rằng khả năng sống của cô là một năm: khối u của Thận trọng được phát hiện vào năm 1999 và cô qua đời vào năm 2000. Nhưng cả hai bên đều không đúng: cặp sinh đôi chết cùng một lúc vì cùng một khối u. Giải pháp cho điều dường như nghịch lý này - nghịch lý thời gian sống sót từ lúc phát bệnh đến lúc qua đời - hiện ra ngay lập tức. Sử dụng *khả năng sống* như là một điểm kết thúc cho xét nghiệm sàng lọc là không hoàn thiện vì việc phát hiện sớm đã đẩy thời điểm chẩn đoán lùi về phía sau. Khối u của Hi vọng và khối u của Thận trọng có hành vi sinh học chính xác như nhau. Nhưng vì bác sĩ phát hiện ra khối u của Hi vọng trước nên có vẻ như cô ấy sống lâu hơn và việc xét nghiệm sàng lọc mang lại lợi ích cũng không thật sự chính xác.

Vì vậy, xét nghiệm của chúng ta bây giờ phải vượt qua một trở ngại bổ sung: nó phải cải thiện *tỷ lệ tử vong*, chứ không phải khả năng sống. Cách duy nhất để đánh giá liệu thử nghiệm của Hi vọng thật sự có ích lợi hay không là hỏi rằng liệu Hi vọng có *sống lâu hơn* bất kể thời điểm chẩn đoán hay không. Nếu Hi vọng sống đến năm 2010 (lâu hơn Thận trọng một thập niên) chúng ta có thể đã đánh giá được lợi ích của thử nghiệm một cách thấu tình đạt lý. Nhưng vì cả hai người phụ nữ đều đã chết cùng một lúc, bây giờ chúng ta khám phá ra rằng việc sàng lọc cũng không ích gì.

Con đường dẫn đến thành công của thử nghiệm sàng lọc là rất dài và hẹp. Nó phải tránh được những cạm bẫy của việc chẩn đoán quá mức và chẩn đoán dưới mức. Nó phải vượt qua được sự cám dỗ của việc sử dụng phát hiện sớm như là một kết thúc cho chính

nó. Sau đó, nó phải né khỏi những khúc co khó lường của thành kiến và chọn lựa. “Khả năng sống,” đơn giản một cách quyến rũ, không thể là điểm kết thúc của nó. Và sự ngẫu nhiên tương ứng ở mỗi bước là rất quan trọng. Chỉ có xét nghiệm nào đáp ứng được tất cả các tiêu chí này - làm rõ tỷ lệ tử vong ở một môi trường hoàn toàn ngẫu nhiên với tỉ lệ chẩn đoán quá mức và dưới mức chấp nhận được - mới có thể được đánh giá là thành công. Với ngàn ấy điều kiện ngặt nghèo, chỉ có rất ít thử nghiệm đủ mạnh để đáp ứng được và thật sự mang lại lợi ích trong điều trị ung thư.



Mùa đông năm 1963, có ba người đã tiến hành kiểm tra xem liệu việc sàng lọc một đoàn hệ lớn những phụ nữ không có triệu chứng bằng cách chụp nhũ ảnh có giúp ngăn ngừa tử vong do ung thư vú không. Cả ba, những người bị tẩy chay khỏi lĩnh vực của họ, đều đang tìm kiếm những cách mới để nghiên cứu ung thư vú. Louis Venet, bác sĩ ngoại khoa được đào tạo theo cách truyền thống, muốn phát hiện các bệnh ung thư sớm như là một phương tiện để ngăn ngừa những cuộc đại phẫu mất thẩm mỹ đã trở thành tiêu chuẩn trong lĩnh vực này. Sam Shapiro, một nhà thống kê, tìm cách phát minh ra các phương pháp mới giúp kết hợp các thử nghiệm thống kê. Và Philip Strax, một bác sĩ nội trú ở New York, có lẽ là người có lý do thương tâm nhất: ông đã chăm sóc người vợ bị ung thư giai đoạn cuối của mình giữa thập niên 1950. Sự cố gắng của Strax muốn chụp lại các tổn thương tiền xâm lấn bằng tia X là một cuộc thập tự chinh cá nhân để chặn đứng cái đồng hồ sinh học cuối cùng đã lấy đi mạng sống của vợ ông.

Venet, Strax, và Shapiro là những nhà thử nghiệm lâm sàng tinh tế: ngay khi bắt đầu, họ nhận ra rằng họ sẽ cần một thử nghiệm tiềm năng, ngẫu nhiên, sử dụng tỉ lệ tử vong làm đích để kiểm tra nhũ ảnh. Về mặt phương pháp luận, thử nghiệm của họ sẽ tóm tắt lại thử

nghiệm hút thuốc nổi tiếng của Doll và Hill ở thập niên 1950. Nhưng làm thế nào để một thử nghiệm như vậy có thể được vận hành một cách logic? Nghiên cứu của Doll và Hill là sản phẩm phụ ngẫu nhiên của việc quốc hữu hóa chăm sóc sức khỏe ở Anh - đoàn hệ nghiên cứu ổn định của nó đa phần là từ “sổ địa chỉ” của các bác sĩ đã đăng ký trên toàn nước Anh. Đối với chụp nhũ ảnh, ngược lại, chính làn sóng tư nhân hóa sâu rộng ở Hoa Kỳ thời hậu chiến đã tạo cơ hội để tiến hành thử nghiệm. Mùa hè năm 1944, các nhà lập pháp ở New York đã công bố một chương trình mới cho người đăng ký bảo hiểm y tế trong các nhóm công nhân viên ở New York. Chương trình này, được gọi là Chương trình Bảo hiểm Y tế (Health Insurance Plan - HIP), là tiền thân của HMO hiện đại.

HIP lấp đầy một khoảng trống lớn trong ngành bảo hiểm. Vào giữa thập niên 1950, bộ ba thế lực - gồm sự nhập cư, Thế chiến II và cuộc Đại suy thoái - đã đưa phụ nữ ra khỏi nhà và chiếm gần một phần ba tổng lực lượng lao động ở New York. Những phụ nữ lao động này muốn có bảo hiểm y tế; và HIP, thứ cho phép những người tham gia giảm rủi ro và từ đó hạ chi phí, là một giải pháp tự nhiên. Vào đầu thập niên 1960, chương trình này đã thu hút hơn 300.000 người đăng ký trải rộng trên khắp 31 nhóm y tế ở New York, trong đó gần 80.000 người là phụ nữ.

Strax, Shapiro và Venet đã nhanh chóng xác định được tầm quan trọng của nguồn phụ nữ tham gia thử nghiệm: ở đây xuất hiện một định nghĩa - “nắm giữ” - đoàn hệ phụ nữ trải khắp New York và vùng phụ cận mà có thể được sàng lọc và theo dõi trong một thời gian dài. Thử nghiệm được thực hiện một cách đơn giản: phụ nữ đăng ký vào HIP trong độ tuổi từ bốn mươi đến sáu mươi tư được chia thành hai nhóm. Một nhóm được sàng lọc bằng chụp nhũ ảnh, trong khi đó nhóm còn lại không được sàng lọc. Các tiêu chuẩn đạo đức đối với các thử nghiệm sàng lọc trong thập niên 1960 đã làm cho việc xác định các nhóm thậm chí còn đơn giản hơn. Nhóm không được sàng lọc - hay những người không được chụp nhũ ảnh, thậm chí không

cần phải đồng ý, có thể chỉ là được đăng ký thụ động trong đợt thử nghiệm và được theo dõi theo thời gian.

Cuộc thử nghiệm, được tiến hành vào tháng 12 năm 1963, ngay lập tức trở thành một cơn ác mộng. Việc chụp nhũ ảnh rất rườm rà: một chiếc máy có kích thước bằng một con bò đực trưởng thành; tấm phim như những khung cửa sổ nhỏ; hóa chất độc hại trong phòng tối. Kỹ thuật được thực hiện tốt nhất trong các phòng khám X quang chuyên dụng nhưng không thể thuyết phục được những người phụ nữ đi đến các phòng khám này (đa số họ sống xa trung tâm), Strax và Venet cuối cùng đã trang bị máy X quang trên một chiếc xe tải di động và đỗ nó ở trung tâm Manhattan, bên cạnh xe bán kem và quầy bán sandwich, để chiêu mộ phụ nữ tham gia vào nghiên cứu trong giờ ăn trưa.³⁰

Strax bắt đầu một chiến dịch chiêu mộ đầy ám ảnh. Khi một đối tượng từ chối tham gia vào nghiên cứu, ông sẽ gọi, viết thư và gọi lại cho cô để thuyết phục cô tham gia. Các phòng khám đã được mài giũa với một độ chính xác như những cái máy để cho phép hàng ngàn phụ nữ được kiểm tra trong một ngày:

“Phòng vắn... 5 trạm x 12 phụ nữ mỗi giờ = 60 phụ nữ... Phòng thay đồ: 16 phòng x 6 phụ nữ mỗi giờ = 96 phụ nữ mỗi giờ. Mỗi phòng nhỏ cung cấp một khoảng trống cho việc thay quần áo và chứa bốn ngăn tủ, tổng cộng có 64 tủ. Vào lúc kết thúc ‘chu trình,’ người phụ nữ đi vào cùng phòng ban đầu để lấy quần áo của mình và mặc lại... Để đẩy nhanh chu trình, các tiện nghi như ghế và gương được bỏ qua.”

Rèm được kéo lên và hạ xuống. Cửa được mở ra và đóng vào. Phụ nữ đi vào, đi ra những căn phòng không ghế, không gương. Vòng quay này diễn ra suốt từ ban ngày đến tối muộn. Trong khoảng thời gian đáng kinh ngạc là sáu năm, bộ ba đã hoàn thành một cuộc sàng lọc mà thông thường phải mất hai thập niên để hoàn thành.

Nếu một khối u được phát hiện bằng chụp nhũ ảnh, người phụ nữ được điều trị bằng can thiệp thông thường có sẵn tại thời điểm đó - phẫu thuật, thường là phẫu thuật cắt bỏ cơ bản, để loại bỏ khối u (hoặc phẫu thuật rôi chiếu xạ). Một khi chu trình sàng lọc và can thiệp đã hoàn thành, Strax, Venet và Shapiro có thể theo dõi thử nghiệm theo thời gian bằng cách định lượng tỷ lệ tử vong do ung thư vú ở nhóm được sàng lọc so với nhóm không được sàng lọc.



Năm 1971, tám năm sau khi nghiên cứu được tiến hành, Strax, Venet và Shapiro đã tiết lộ những phát hiện ban đầu của thử nghiệm HIP. Nhìn thoáng qua, nó có vẻ như là một minh chứng vang dội của việc sàng lọc. Tổng cộng sáu mươi hai ngàn phụ nữ đã được ghi danh vào đợt thử nghiệm, khoảng một nửa đã được sàng lọc bằng chụp nhũ ảnh. Đã có ba mươi một người chết trong nhóm đã được sàng lọc bằng chụp nhũ ảnh và năm mươi hai người chết trong nhóm đối chứng. Số tuyệt đối của những người sống sót được thừa nhận là khiêm tốn, nhưng tỉ lệ tử vong giảm xuống do sàng lọc - gần 40% - là rất đáng kể. Strax rất sung sướng: “Bác sĩ X quang,” ông viết, “đã trở thành vị cứu tinh tiềm năng cho phụ nữ - và bộ ngực của họ.”

Các kết quả tích cực của thử nghiệm HIP có một hiệu ứng bùng nổ trong chụp nhũ ảnh. Một nhà X quang học đã viết, “Trong vòng năm năm, chụp nhũ ảnh đã chuyển từ lãnh cung của một phương thức bị chối bỏ đến ngưỡng được áp dụng rộng rãi.” Tại NCI, sự hăng hái trong việc sàng lọc ngay lập tức tăng đến đỉnh điểm. Arthur Holleb, giám đốc y tế của ACS, đã nhanh chóng coi nó tương đương với xét nghiệm Pap. Holleb tuyên bố vào năm 1971, “Đã đến lúc để... xã hội được trang bị một chương trình lớn về chụp nhũ ảnh như chúng ta đã làm với xét nghiệm Pap... Chúng ta không thể để

số người dân của đất nước này chết đi vì ung thư vú mỗi năm tương đương với số người đã ngã xuống trong mười năm qua ở Việt Nam. Đã đến lúc cần có một nỗ lực quốc gia lớn hơn. Tôi tin chắc rằng đã đến lúc.”

Chiến dịch lớn của ACS được gọi là Dự án Phát hiện và Chứng minh Ung thư vú (Breast Cancer Detection and Demonstration Project - BCDDP). Đáng chú ý, đây không phải là một thử nghiệm mà như tên gọi, đó là một “sự chứng minh.” Không có nhóm điều trị hay đối chứng. Dự án dự định sàng lọc gần 250.000 phụ nữ trong một năm duy nhất, gấp gần tám lần số người đã được Strax sàng lọc trong vòng ba năm, chủ yếu cho thấy khả năng tầm quốc gia trong sàng lọc chụp nhũ ảnh. Mary Lasker ủng hộ nó mạnh mẽ, cũng như hầu hết các tổ chức ung thư ở Mỹ. Chụp nhũ ảnh từ chỗ bị thất sủng sắp sửa trở thành chính cung tôn quý.



Tuy nhiên, ngay cả khi BCDDP đã tiến lên phía trước, thì vẫn có những nghi ngờ đang được ghi nhận qua nghiên cứu HIP. Shapiro nhớ lại đã chọn thử nghiệm ngẫu nhiên bằng cách đặt “phụ nữ thử nghiệm” và “đối chứng” vào hai nhóm và so sánh tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên, như thực tế phổ biến ở thập niên 1960, nhóm đối chứng đã không biết mình đang tham gia một thử nghiệm. Đó là một nhóm ảo - một đoàn hệ thu được từ các hồ sơ của HIP. Khi một người phụ nữ chết vì ung thư vú trong nhóm đối chứng, Strax và Shapiro đã cập nhật sổ sách của họ một cách cẩn thận nhưng - như cái cây đổ xuống trong cánh rừng thống kê - nhóm này đã được coi là một thực thể trừu tượng, thậm chí không biết đến sự tồn tại của chính nó.

Về nguyên tắc, so sánh một nhóm ảo với một nhóm thực là hoàn toàn ổn. Tuy nhiên, bởi vì việc đăng ký thử nghiệm tiến hành vào giữa thập niên 1960, Strax và Shapiro đã bắt đầu lo lắng về việc liệu

một số phụ nữ vốn được chẩn đoán bị ung thư vú *từ trước* có thể đã tham gia thử nghiệm hay không. Một cuộc xét nghiệm sàng lọc tất nhiên sẽ là một thử nghiệm vô ích đối với những phụ nữ như vậy bởi vì họ đã mang bệnh. Để khắc phục điều này, Shapiro đã bắt đầu chọn lọc loại bỏ những phụ nữ như vậy từ cả hai nhóm của thử nghiệm.

Loại bỏ các đối tượng như vậy khỏi nhóm xét nghiệm chụp nhũ ảnh là tương đối dễ dàng: bác sĩ X quang đơn giản chỉ cần hỏi một người phụ nữ về tiền sử bệnh trước khi chụp nhũ ảnh. Nhưng bởi vì nhóm đối chứng là một thực thể ảo, không thể có câu hỏi ảo. Shapiro đã cố gắng tỏ ra vô tư và nghiêm ngặt bằng cách bỏ ra số lượng phụ nữ tương đương từ hai nhóm của thử nghiệm. Nhưng cuối cùng, ông có lẽ đã chọn lựa một cách có chọn lọc. Có thể ông đã sửa chữa quá mức: nhiều bệnh nhân vốn bị ung thư vú *từ trước* đã bị loại trừ khỏi nhóm được sàng lọc. Sự sai khác là một li - chỉ có 434 bệnh nhân trong một thử nghiệm 30.000 người - nhưng về mặt thống kê lại là đi một dặm. Các nhà phê bình giờ đây đã buộc tội rằng tỉ lệ tử vong vượt trội ở nhóm không sàng lọc là một tạo tác có lựa chọn. Do nhầm lẫn, nhóm không sàng lọc đã có quá nhiều các bệnh nhân vốn bị ung thư vú *từ trước* - và tỉ lệ tử vong vượt mức ở nhóm không được điều trị chỉ đơn thuần là thống kê.

Những người ủng hộ chụp nhũ ảnh cảm thấy bàng hoàng. Điều cần thiết, họ thừa nhận, là một cuộc đánh giá lại công bằng, một thử nghiệm lại. Nhưng có thể thực hiện một cuộc thử nghiệm như vậy ở đâu? Chắc chắn không phải ở Hoa Kỳ - nơi 200.000 phụ nữ đã tham gia BCDDP (và do đó không đủ điều kiện cho một thử nghiệm khác), và một cộng đồng học thuật nhốn nháo đang mải cãi nhau về việc diễn giải những thứ mù mờ. Sự xáo trộn đã vượt khỏi tầm kiểm soát, toàn bộ cộng đồng các nhà chụp nhũ ảnh cũng bị thiệt hại quá mức. Thay vì xây dựng thử nghiệm một cách có phương pháp dựa trên các thử nghiệm khác, họ tung ra một loạt các thử nghiệm song song được nhào trộn với nhau. Giữa năm 1976 và năm 1992, một

lượng lớn thử nghiệm chụp nhũ ảnh song song đã được tiến hành ở châu Âu: tại Edinburgh, Scotland, và tại một số vùng của Thụy Điển - Malmö, Kopparberg, Östergötland, Stockholm và Göteborg. Trong khi đó, ở Canada, các nhà nghiên cứu đang lao đao với thử nghiệm chụp nhũ ảnh ngẫu nhiên của riêng họ, gọi là Nghiên cứu Sàng lọc Ung thư vú Quốc gia (National Breast Screening Study - CNBSS). Cũng như nhiều thử nghiệm khác trong lịch sử ung thư vú, việc tiến hành thử nghiệm chụp nhũ ảnh đã trở thành một cuộc chạy đua vũ trang, mỗi nhóm đều cố làm tốt hơn nhóm khác.



Edinburgh là một thảm họa. Bị tách ra thành hàng trăm thử nghiệm y học cô lập và mất kết nối, đó là vùng thử nghiệm khủng khiếp cho việc bắt đầu. Các bác sĩ đã chỉ định các khối phụ nữ tham gia vào nhóm sàng lọc hoặc nhóm đối chứng dựa trên các tiêu chí dường như tùy ý. Hoặc, tệ hơn nữa là những người phụ nữ tự phân công mình. Các giao thức ngẫu nhiên hóa bị gián đoạn. Những người phụ nữ đã chuyển qua lại giữa nhóm này và nhóm kia khi cuộc thử nghiệm đang tiến hành, làm tê liệt và gây rối loạn việc giải thích ý nghĩa của nghiên cứu này như một tổng thể.

Trong khi đó, thử nghiệm ở Canada mô tả chính xác và chú ý đến từng chi tiết. Mùa hè năm 1980, một chiến dịch quốc gia đã được công bố rộng rãi, liên quan đến việc gửi thư, phát quảng cáo, và gọi điện thoại cho cá nhân, được tiến hành để tập hợp ba mươi chín ngàn phụ nữ đến mười lăm trung tâm được công nhận để sàng lọc chụp nhũ ảnh. Khi một phụ nữ đến bất kỳ trung tâm nào, cô ấy trả lời một số câu hỏi sơ bộ với một nhân viên tiếp tân, điền một bảng câu hỏi, rồi được y tá hoặc bác sĩ kiểm tra, sau đó tên cô ấy được đưa vào sổ. Sổ cái - một cuốn sổ có dòng màu xanh, được sử dụng trong hầu hết các phòng khám - lưu thông tự do. Sự ghi nhận ngẫu nhiên được thực hiện bằng cách xen kẽ các dòng trong cuốn sổ đó.

Một phụ nữ được chỉ định vào nhóm được sàng lọc, người phụ nữ hàng tiếp theo sẽ vào nhóm đối chứng, dòng thứ ba là nhóm sàng lọc, dòng thứ tư là nhóm đối chứng, và cứ thế.

Cần lưu ý chuỗi các sự kiện đó: một người phụ nữ thường được chọn ngẫu nhiên sau tiền sử bệnh và thăm khám sức khỏe của cô ấy. Trình tự đó không được dự liệu hoặc quy định trong giao thức ban đầu (những bản hướng dẫn chi tiết đã được gửi tới từng trung tâm). Nhưng sự thay đổi nhỏ đó đã hủy bỏ hoàn toàn việc thử nghiệm. Những phân bổ được thực hiện sau cuộc phỏng vấn với y tá không còn là ngẫu nhiên nữa. Phụ nữ có kiểm tra ngực hoặc hạch bạch huyết bất thường đã được phân chia không cân xứng đến nhóm chụp nhũ ảnh (mười bảy người vào nhóm chụp nhũ ảnh, năm người vào nhóm đối chứng, tại một địa điểm). Những phụ nữ có tiền sử ung thư vú trước đây cũng vậy. Những phụ nữ được biết là có nguy cơ cao dựa trên tiền sử bệnh hoặc các yêu cầu bảo hiểm trước đó của họ lại cũng như vậy (tám người vào nhóm chụp nhũ ảnh, một người vào nhóm đối chứng).

Các lý do cho sự chênh lệch này vẫn chưa được biết. Liệu có phải các y tá đã phân bổ những phụ nữ có nguy cơ cao đến nhóm chụp nhũ ảnh nhằm xác nhận một cuộc kiểm tra lâm sàng đáng ngờ - để có được ý kiến thứ hai về việc chụp X quang? Liệu việc làm đó là có ý thức hay không? Hay liệu đó là một hành động từ bi không chủ đích, một nỗ lực để giúp đỡ phụ nữ có nguy cơ cao bằng cách buộc họ phải chụp nhũ ảnh? Những phụ nữ có nguy cơ cao liệu có bỏ qua lượt của họ trong phòng đợi để cố ý rơi vào đúng dòng của cuốn sổ phân bổ không? Họ có được các điều phối viên của thử nghiệm như bác sĩ, kỹ thuật viên chụp X quang, nhân viên tiếp tân hướng dẫn làm điều đó?

Các nhóm chuyên gia dịch tễ học, các nhà thống kê, bác sĩ X quang và ít nhất một nhóm chuyên gia pháp y đã xem xét các sổ ghi chép cầu thả đó để trả lời những câu hỏi này và giải mã những gì sai trái đã xảy ra trong thử nghiệm. Và một trong những điều tra viên

của cuộc điều tra đã phản bác, “sự ngờ vực, giống như cái đẹp, nằm trong mắt của người xem.” Nhưng có rất nhiều thứ gây nghi ngờ. Sổ sách bị chèn ép với các lỗi văn thư: tên đã thay đổi, danh tính bị đảo ngược, các dòng bị xóa, tên bị thay thế hoặc ghi đè. Lời khai của các nhân viên tại chỗ đã củng cố những quan sát này. Tại một trung tâm, một điều phối viên thử nghiệm chọn lọc tập hợp những người bạn của cô ấy vào nhóm chụp nhũ ảnh (hi vọng, có lẽ, ban cho họ một ân huệ và cứu sống họ). Ở một trường hợp khác, một kỹ thuật viên đã báo cáo việc xáo trộn sự ngẫu nhiên hóa trong những phụ nữ đang bị “điều hướng” vào các nhóm. Các cáo buộc và phản biện xuất hiện trên các tạp chí chuyên ngành. Nhà nghiên cứu ung thư Norman Boyd đã bức dọc viết trong một bài xã luận tóm tắt: “sự ngẫu nhiên trong các thử nghiệm lâm sàng nên được quản lý theo cách mà không thể lật nhào.”

Nhưng bên cạnh những bài học thông thái đó, ít thứ khác rõ ràng. Điều hiện ra từ màn sương mù ấy là một nghiên cứu thậm chí còn mất cân bằng hơn nghiên cứu HIP. Strax và Shapiro đã chùn bước vì chọn lọc làm suy yếu nhóm chụp nhũ ảnh với những bệnh nhân có nguy cơ cao. CNBSS cũng chùn bước, những người hoài nghi đã buộc tội họ làm đảo ngược kết quả: làm cho nhóm chụp nhũ ảnh *tăng thêm* một cách có chọn lọc với những phụ nữ có nguy cơ cao. Không có gì đáng ngạc nhiên, kết quả của CNBSS là tiêu cực thấy rõ: dù cho vì bất kỳ điều gì, nhiều phụ nữ đã chết vì ung thư vú ở nhóm chụp nhũ ảnh so với nhóm không được sàng lọc.



Cuối cùng thì, sau một thời gian dài, di sản nhếch nhác này cũng đã đi đến hồi kết ở Thụy Điển. Mùa đông năm 2007, tôi đến Malmö, một trong những nơi của Thụy Điển đã thử nghiệm chụp nhũ ảnh vào cuối thập niên 1970. Nằm gần mũi phía nam của bán đảo Thụy Điển, Malmö là một thị trấn công nghiệp ôn hòa màu xám nhạt, nằm

giữa cảnh quan thiên nhiên màu xám xanh không mấy đặc sắc. Những vùng núi đá vôi của Skåne trải dài về phía bắc, và mặt nước của eo biển Øresund cuộn chảy về phía nam. Bị tàn phá bởi một cuộc suy thoái trầm trọng vào giữa thập niên 1970, khu vực đã bị đóng băng về mặt kinh tế và nhân khẩu học trong gần hai thập niên. Sự di cư vào và ra khỏi thành phố đã giảm xuống đáng kinh ngạc tới mức 2% trong gần hai mươi năm. Malmö đã bị bỏ quên với một đoàn hệ cố định nam giới và nữ giới. Đó là nơi lý tưởng để tiến hành một thử nghiệm khó khăn.

Năm 1976, có đến bốn mươi hai ngàn phụ nữ ở Malmö tham gia vào nghiên cứu chụp nhũ ảnh. Một nửa trong số đó (khoảng hai mươi mốt ngàn phụ nữ) đã được sàng lọc hằng năm tại một phòng khám nhỏ bên ngoài bệnh viện đa khoa Malmö, và một nửa khác không được sàng lọc - cả hai nhóm đã được theo dõi sát sao từ đó. Thử nghiệm diễn ra rất bài bản. Ingvar Andersson, nhà nghiên cứu đứng đầu, nhớ lại: “Chỉ có một phòng khám ung thư vú ở Malmö - thật bất thường cho một thành phố có quy mô như vậy. Tất cả phụ nữ được khám sàng lọc tại cùng một phòng khám từ năm này qua năm khác, kết quả rất phù hợp cho một nghiên cứu có kiểm soát, nhất quán - đây là nghiên cứu nghiêm ngặt nhất có thể được tiến hành.”

Năm 1988, vào cuối năm thứ mười hai, nghiên cứu tại Malmö đã báo cáo kết quả. Nhìn chung, 588 phụ nữ được chẩn đoán bị ung thư vú trong nhóm được sàng lọc, và 447 trong nhóm đối chứng - nhấn mạnh lại một lần nữa khả năng của chụp nhũ ảnh trong việc phát hiện ung thư sớm. Nhưng đáng chú ý là việc phát hiện sớm đã không biến thành số lượng áp đảo của những người được cứu sống. 129 phụ nữ đã chết vì ung thư vú - 63 người trong nhóm được sàng lọc và 66 người trong nhóm không sàng lọc - không có sự khác biệt rõ rệt về mặt thống kê.

Nhưng có một khuôn mẫu đáng sau những cái chết. Khi các nhóm được phân tích theo độ tuổi, phụ nữ ngoài năm mươi lăm tuổi

đã được hưởng lợi ích từ việc sàng lọc, tỉ lệ tử vong do ung thư vú giảm 20%. Ở phụ nữ trẻ, ngược lại, sàng lọc bằng chụp nhũ ảnh không cho thấy lợi ích nào rõ rệt.

Khuôn mẫu này - có lợi ích rõ ràng cho phụ nữ lớn tuổi và lợi ích khó phát hiện cho phụ nữ trẻ - sẽ được khẳng định trong nhiều điểm nghiên cứu theo sau Malmö. Năm 2002, hai mươi sáu năm sau khi tiến hành thử nghiệm ban đầu tại Malmö, một phân tích toàn diện kết hợp tất cả những nghiên cứu ở Thụy Điển đã được xuất bản trên tạp chí *Lancet*. Tổng số 247.000 phụ nữ đã được ghi danh vào các thử nghiệm này. Phân tích gộp lại đã cho thấy kết quả giống Malmö. Tóm lại, trong suốt quãng thời gian mười lăm năm, chụp nhũ ảnh đã cho thấy kết quả làm giảm 20% đến 30% tỷ lệ tử vong vì ung thư vú ở phụ nữ từ năm mười lăm đến bảy mươi tuổi. Nhưng đối với phụ nữ dưới năm mươi lăm tuổi, lợi ích đó hầu như không thể nhận ra.

Tóm lại, chụp nhũ ảnh không phải là “cứu tinh” rõ ràng của tất cả những phụ nữ bị ung thư vú. Ảnh hưởng của nó, như nhà thống kê Donald Berry đã mô tả, “không thể bàn cãi đối với một phân nhóm phụ nữ - nhưng cũng chỉ ở một mức độ nhất định với phân nhóm đó.” Berry đã viết, “Sàng lọc là một cuộc xổ số. Bất kỳ khoản tiền thưởng nào cũng được phân chia cho thiểu số... Tỷ lệ phụ nữ thử nghiệm không thu được lợi ích trội hơn áp đảo và họ phải trả bằng thời gian tham gia và rủi ro liên quan đến việc sàng lọc... Rủi ro của việc không chụp nhũ ảnh cho đến khi sau năm mươi tuổi cũng giống như đạp xe trong mười lăm giờ mà không đội mũ bảo hiểm.” Nếu tất cả phụ nữ trên toàn quốc chọn đi xe đạp trong mười lăm giờ liên tiếp, chắc chắn sẽ có nhiều người chết hơn nếu họ không có mũ bảo hiểm so với việc tất cả đều đội mũ bảo hiểm. Nhưng đối với một người phụ nữ cụ thể, không đội mũ bảo hiểm mà đi xe đạp của cô ấy đến cửa hàng tạp hóa ở góc phố một tuần một lần, thì rủi ro là quá nhỏ đến mức một số người sẽ phẩy tay bỏ qua ngay lập tức.

Ít nhất, ở Malmö, thông điệp này vẫn chưa thấm thía. Rất nhiều phụ nữ thuộc nhóm chụp nhũ ảnh ban đầu đã chết (vì nhiều nguyên

nhân khác nhau), nhưng chụp nhũ ảnh, như một cư dân của Malmö đã mô tả, “là một niềm tin tôn giáo.” Trong buổi sáng mùa đông đầy gió khi mà tôi đứng bên ngoài phòng khám, rất nhiều phụ nữ - một số hơn năm mươi lăm tuổi và một số thì trẻ hơn - đến một cách đều đặn để chụp X quang hằng năm. Phòng khám, tôi nghi ngờ, vẫn hoạt động với hiệu quả và sự siêng năng cho phép, sau những nỗ lực tai hại ở những thành phố khác, để thực hiện một trong những thử nghiệm tinh túy và khó khăn nhất của lịch sử phòng chống ung thư. Bệnh nhân vào và ra nhanh chóng, gần như thể đang chạy một công việc vặt buổi chiều. Nhiều người trong số họ đạp chiếc xe của mình - chẳng hay biết tới cảnh báo của Berry - không đội mũ bảo hiểm.



Tại sao một kỹ thuật đơn giản, lặp lại được, rẻ tiền và dễ học như ảnh chụp tia X giúp phát hiện bóng của một khối u nhỏ trong ngực mà phải đấu tranh trong năm thập niên và thông qua chín thử nghiệm trước khi bất kỳ ích lợi nào được gán cho nó?

Một phần của câu trả lời nằm ở sự phức tạp của việc tiến hành các thử nghiệm phát hiện sớm, vốn đã rất khó tin cậy, gây tranh cãi và dễ bị lỗi. Thử nghiệm ở Edinburgh đã không hoàn thành bởi sự ngẫu nhiên bị lỗi; ở BCDDP bởi sự không ngẫu nhiên. Thử nghiệm của Shapiro đã bị đánh bại bởi một khao khát sai lầm là không thiên vị; thử nghiệm ở Canada bởi một sự thúc đẩy không hoàn thiện để tỏ ra đồng cảm.

Một phần của câu trả lời cũng nằm trong câu hỏi hóc búa về việc chẩn đoán quá mức và dưới mức - mặc dù với một bước ngoặt quan trọng. Chụp nhũ ảnh, hóa ra, không phải là một công cụ đặc biệt tốt để phát hiện sớm ung thư vú. Tỷ lệ dương tính giả và âm tính giả làm cho nó khó trở thành một xét nghiệm sàng lọc lý tưởng.

Nhưng các lỗ hồng chết người trong chụp nhũ ảnh nằm ở chỗ tỉ lệ này không tuyệt đối: chúng phụ thuộc vào tuổi tác. Đối với phụ nữ trên năm mươi lăm tuổi, tỷ lệ mắc bệnh ung thư vú đủ cao, thậm chí một công cụ sàng lọc tương đối kém cũng có thể phát hiện sớm khối u và làm tăng khả năng sống. Tuy nhiên, đối với phụ nữ từ bốn mươi đến năm mươi tuổi, tỉ lệ mắc ung thư vú sẽ giảm xuống đến mức mà “khối u” được phát hiện trên một nhũ ảnh thường là một trường hợp dương tính giả. Hãy sử dụng một phép so sánh trực quan: một ống kính lúp được thiết kế để làm cho chữ viết nhỏ có thể đọc được hoàn hảo khi kích thước phông chữ là mười hoặc thậm chí là sáu. Nhưng sau đó nó đạt đến một giới hạn. Với một kích thước phông nhất định, khả năng đọc một lá thư chính xác và không chính xác là tương đương nhau. Ở phụ nữ trên năm mươi lăm tuổi, khi “kích thước phông” của tỉ lệ mắc bệnh ung thư vú là đủ lớn, việc chụp nhũ ảnh sẽ biểu hiện đầy đủ. Nhưng ở phụ nữ từ bốn mươi đến năm mươi tuổi, việc chụp nhũ ảnh bắt đầu phải nheo mắt không thoải mái - vượt quá khả năng vốn có của nó để trở thành một xét nghiệm sáng suốt. Cho dù chúng ta xét nghiệm nhũ ảnh ở nhóm phụ nữ này một cách nghiêm túc thế nào, nó sẽ luôn là một công cụ sàng lọc kém.

Nhưng phần cuối cùng của câu trả lời nằm ở cách chúng ta hình dung ra ung thư và sàng lọc. Chúng ta là giống loài trực quan. Thấy mới tin, và thấy ung thư trong dạng thức ban đầu mới chớm của nó hẳn là cách tốt nhất để ngăn chặn nó, chúng ta tin như thế. Như tác giả Malcolm Gladwell từng mô tả, “Đây là một ví dụ điển hình về việc cuộc chiến chống lại bệnh ung thư cần diễn ra thế nào. Sử dụng một máy ảnh đầy quyền năng. Chụp ảnh thật chi tiết. Phát hiện khối u càng sớm càng tốt. Trị nó ngay và luôn... Sự nguy hiểm của một khối u thể hiện trực quan. Càng to càng tệ; nhỏ tốt hơn.”

Nhưng dù máy ảnh có quyền năng ra sao, ung thư vẫn phá bĩnh quy tắc đơn giản này. Bởi vì di căn là thứ giết chết bệnh nhân ung thư vú, nên nhìn chung khả năng phát hiện và loại bỏ khối u tiền di

căn sẽ cứu sống những người phụ nữ. Nhưng cũng đúng khi nói rằng chỉ vì một khối u nhỏ không có nghĩa nó là tiền di căn. Ngay cả những khối u tương đối nhỏ hiếm khi phát hiện được bằng chụp nhũ ảnh cũng có thể mang các chương trình di truyền làm cho chúng có khả năng di căn sớm hơn rất nhiều. Ngược lại, các khối u lớn có thể là di truyền lành tính - không có khả năng xâm lấn và di căn. Nói cách khác, kích thước là cả một vấn đề nhưng mới chỉ là một phần. Sự khác nhau trong đặc tính của các khối u không chỉ là kết quả của tăng trưởng định lượng, mà còn do tăng trưởng định tính.

Một bức ảnh tĩnh không thể nắm bắt được sự tăng trưởng về chất lượng này. Nhìn thấy một khối u “nhỏ” và tách nó khỏi cơ thể không đảm bảo chúng ta thoát khỏi bệnh ung thư - một thực tế mà chúng ta vẫn còn phải vật lộn để tin tưởng. Cuối cùng, chụp nhũ ảnh hoặc xét nghiệm phết mỏng Pap là một bức chân dung của ung thư khi còn trong trứng nước. Giống như bất kỳ bức chân dung nào khác, nó được vẽ ra trong hi vọng có thể nắm bắt được cái thần của chủ thể - tâm tính, bản thể, tương lai, hành vi. Như họa sĩ Richard Avedon hay nói, “Tất cả các bức ảnh đều chính xác, [nhưng] không cái nào là sự thật.”



Nhưng nếu “sự thật” của mỗi bệnh ung thư được in dấu trong hành vi của nó, thì làm sao người ta có thể nắm bắt được tính chất bí ẩn này? Làm thế nào các nhà khoa học có thể tạo được sự chuyển đổi quan trọng giữa việc chỉ đơn thuần hình dung ra bệnh ung thư và việc biết được tiềm năng ác tính của nó, những điểm yếu, các mô hình lây lan - tương lai của nó?

Vào cuối thập niên 1980, toàn bộ phương pháp phòng chống ung thư dường như đã bị đình trệ trong thời điểm quan trọng này. Yếu tố còn thiếu trong câu đố là sự hiểu biết sâu sắc hơn về tác nhân sinh

ung - một sự hiểu biết cơ học có thể giải thích các cách thức mà tế bào bình thường trở thành các tế bào ung thư. Nhiễm trùng mạn tính với virus viêm gan B và H. pylori đã dẫn đầu đoàn diễu hành của tác nhân sinh ung, nhưng theo con đường nào? Thử nghiệm Ames đã chứng minh rằng đột biến có liên quan đến khả năng gây ung thư, nhưng đó là những đột biến ở gene nào và theo cơ chế ra sao?

Và nếu những đột biến này được biết đến, chúng có thể được sử dụng để khởi động các nỗ lực thông minh hơn nhằm ngăn ngừa ung thư? Chẳng hạn, thay vì tiến hành thử nghiệm chụp nhũ ảnh rộng rãi hơn, liệu người ta có thể tiến hành thử nghiệm chụp nhũ ảnh thông minh hơn bằng cách phân tầng rủi ro ở phụ nữ (xác định những người có sẵn những đột biến gây ung thư vú) sao cho phụ nữ với nguy cơ cao nhận được mức độ giám sát cao hơn? Liệu chiến lược đó, cùng với công nghệ tốt hơn, có thể nhận dạng căn bệnh ung thư một cách chính xác hơn so với một bức chân dung tính đơn thuần?

Các liệu pháp điều trị ung thư dường như cũng bị dồn đến cùng một nút thắt cổ chai. Huggins và Walpole đã chỉ ra rằng hiểu biết cơ chế bên trong của tế bào ung thư có thể tiết lộ những điểm yếu độc đáo. Nhưng khám phá này phải đi từ dưới lên - từ tế bào ung thư đến liệu pháp của chính nó. Bruce Chabner, cựu giám đốc Bộ phận điều trị Ung thư của NCI nhớ lại, “Vào thời điểm kết thúc thập niên, dường như toàn bộ vấn đề về ung thư học, cả phòng ngừa và chữa bệnh, đều đã bị cản trở bởi một giới hạn về kiến thức. Chúng tôi đang cố gắng chống lại căn bệnh ung thư mà không hiểu tế bào ung thư, giống như phóng tên lửa mà không hiểu động cơ đốt trong.”

Nhưng những người khác lại không đồng tình. Với các xét nghiệm sàng lọc vẫn còn nhầm lẫn, với các tác nhân sinh ung vẫn còn nhiều và với sự hiểu biết mang tính cơ chế về ung thư còn sơ khởi, sự thiếu kiên nhẫn trong việc triển khai một cuộc tấn công điều trị quy mô lớn vào ung thư đã tăng đến đỉnh điểm. Một chất độc hóa học trị liệu vẫn là một chất độc, và người ta không cần phải hiểu một

tế bào ung thư để hạ độc nó. Vì vậy, giống như một thế hệ các bác sĩ ngoại khoa cực đoan đã từng sập cửa quanh mình và đẩy phương pháp đến những giới hạn đáng sợ của nó, một thế hệ các nhà hóa học trị liệu cực đoan lại một lần nữa cũng như thế. Nếu mọi tế bào đang phân chia trong cơ thể cần phải được xóa sạch để loại bỏ khả năng bị ung thư, thì phải vậy thôi. Đó là một niềm tin sẽ đẩy khoa học về ung thư vào giờ khắc tối tăm nhất của nó.

30. Bên cạnh việc được chụp nhũ ảnh, những người phụ nữ này cũng thường được các bác sĩ ngoại khoa kiểm tra ngực.

STAMP

Bấy giờ ta nghiền tan nó thành bụi đất, dậm lên nó như bùn ngoài phố, chà nó xuống mặt đường.

Sách Samuel 22:43

Điều trị ung thư cũng giống như đánh một con chó bằng gậy để trừ bọ chét cho nó.

Anna Deavere Smith, *Làm tôi buồn một cách nhẹ nhàng thôi*

Tháng Hai là tháng tàn nhẫn nhất với tôi. Tháng thứ hai của năm 2004 đến với một loạt các ca tử vong và tái phát, mà mỗi ca đều ghi dấu với sự rõ ràng đáng kinh ngạc như một phát súng trong mùa đông. Steve Harmon, ba mươi sáu tuổi, bị ung thư thực quản phát triển ở đầu dạ dày. Trong sáu tháng, anh đã chiến đấu để vượt qua giai đoạn hóa trị như thể đang phải chịu một hình phạt lặp đi lặp lại trong thần thoại Hy Lạp. Anh bị suy nhược bởi dạng buồn nôn nghiêm trọng nhất mà tôi từng thấy ở bệnh nhân, nhưng vẫn phải tiếp tục ăn để tránh sụt cân. Khi khối u hạ gục anh từng tuần, anh bị ám ảnh một cách vô lý, đo đếm trọng lượng của mình đến từng gram, như thể đang chìm đắm vào nỗi sợ hãi rằng mình có thể sẽ tan biến hoàn toàn khi đạt đến mức không.

Trong khi đó, đoàn hộ tống gồm các thành viên của gia đình đi cùng anh tới phòng khám ngày một đông: ba đứa trẻ mang đồ chơi, sách truyện, đến theo dõi không yên lòng khi cha chúng run rẩy với cơn ớn lạnh vào buổi sáng; người em bắn khoăn một cách đầy ngờ vực và cáo buộc khi chúng tôi chuyển hết loại thuốc này sang loại thuốc khác nhằm ngăn Steve khỏi ói mửa; người vợ đã dững cảm dùi dặt toàn bộ gia đình qua toàn bộ vấn đề như thể đó là một chuyến du lịch gia đình đi chệch hướng hoàn toàn.

Vào một buổi sáng, khi thấy Steve đang nằm một mình trên ghế tựa của phòng truyền dịch, tôi đã hỏi xem liệu anh có muốn dùng hóa chất trị liệu một mình, trong một căn phòng riêng. Như thế này có nặng nề quá cho gia đình của anh - cho con cái của anh?

Anh cúi kính nhìn đi chỗ khác. “Tôi đã biết về các số liệu. Để tôi một mình ư, tôi sẽ không thử đâu. Tôi đang làm việc này vì bọn trẻ.” Giọng anh căng thẳng như thể bị siết chặt.



William Carlos Williams từng viết: “Nếu một người đàn ông chết, đó là vì thần chết / từ phút đầu đã làm chủ trí tưởng tượng của anh ta.” Thần chết đã chiếm hữu trí tưởng tượng của các bệnh nhân của tôi vào tháng đó, và nhiệm vụ của tôi là lấy lại trí tưởng tượng ấy từ tay thần chết. Đây là một nhiệm vụ hầu như khó có thể mô tả được, một hoạt động tinh tế và phức tạp hơn nhiều so với việc quản lý thuốc hoặc thực hiện phẫu thuật. Thật dễ dàng để thu hồi trí tưởng tượng với những lời hứa hão; làm điều đó khó hơn nhiều với những sắc thái của sự thật. Nó yêu cầu một hành động đo lường đi đo lường lại thật tinh vi, bơm đầy và rút kiệt oxy khỏi ống thở tâm lý học. Quá nhiều nỗ lực “thu hồi” thì trí tưởng tượng có thể phồng lên thành ảo tưởng. Quá ít thì nó có thể bóp nghẹt hi vọng.

Trong cuốn hồi ký sâu sắc về căn bệnh của mẹ mình, con trai của Susan Sontag, David Rieff, đã kể lại cuộc gặp giữa Sontag và vị bác sĩ nổi tiếng ở New York. Sontag, sống sót sau ung thư tử cung và ung thư vú, đã được chẩn đoán là bị rối loạn cơ xương, một bệnh tiền ung thư thường phát triển mạnh thành ung thư bạch cầu. (Bệnh rối loạn cơ xương của Sontag là do hóa trị liệu liều cao mà bà đã làm khi điều trị loại ung thư khác gây ra). Vị bác sĩ - mà Rieff gọi là bác sĩ A - hoàn toàn bi quan. Không có hi vọng, ông ấy đã nói thẳng với bà. Và không chỉ thế; không thể làm được gì ngoài chờ cho ung

thư bùng nổ ra khỏi tử xương. Tất cả các lựa chọn khép lại. Lời của ông - sự phán xét - thật dứt khoát, bất biến, làm chết lặng. Rieff nhớ lại: “Giống như nhiều bác sĩ, ông nói với chúng tôi như thể chúng tôi là những đứa trẻ mà bỏ qua việc để tâm đến cách sử dụng từ ngữ như cách người lớn hay làm với trẻ con.”

Sự thiếu linh hoạt của cách tiếp cận đó và tính dứt khoát của lời nói cuối cùng của nó gần như là một cú đánh chết người cho Sontag. Nỗi tuyệt vọng đã trở thành sự ngột thở, đặc biệt đối với một người phụ nữ muốn sống hăng hái gấp hai, hít thở thế giới nhanh gấp hai lần so với bất cứ ai khác - người mà sự tĩnh lặng là sự chết. Phải mất vài tháng trước khi Sontag tìm được một bác sĩ khác có thái độ thận trọng hơn rất nhiều và sẵn sàng thương lượng với tinh thần của bà. Bác sĩ A nói đúng, tất nhiên, theo nghĩa chính thống của thống kê. Chứng ung thư bạch cầu âm thầm cuối cùng đã bùng phát từ tử của Sontag, và có rất ít lựa chọn y khoa. Nhưng bác sĩ mới của Sontag đã nói với bà cùng một thông tin chính xác như vậy mà chẳng hề bóp nghẹt khả năng về một sự thuyên giảm diệu kỳ nào đó. Ông đã cho bà dùng thay đổi từ các loại thuốc tiêu chuẩn đến thuốc thí nghiệm cho đến thuốc giảm đau. Tất cả đều được thực hiện một cách thành thạo, một động thái tiến dần đến sự hòa hợp với thần chết, nhưng dù sao vẫn là một động thái - với những số liệu thống kê không gây thống khổ.

Trong số các bác sĩ lâm sàng tôi gặp trong suốt thời gian làm nghiên cứu sinh, bậc thầy của cách tiếp cận này là Thomas Lynch, một bác sĩ ung thư phổi, người mà tôi thường đi khám cùng. Việc đi khám cùng với Lynch, một người đàn ông trông trẻ trung có một mái tóc xám đáng kinh ngạc, là một bài tập về sắc thái y tế. Chẳng hạn, một buổi sáng, một phụ nữ sáu mươi sáu tuổi, Kate Fitz, đến phòng khám khi vừa mới hồi phục từ ca phẫu thuật cho một khối u phổi lớn được xác định là ung thư. Ngồi trong phòng một mình, chờ đợi tin tức về những bước tiếp theo, bà trông có vẻ sợ hãi.

Tôi chuẩn bị bước vào phòng thì Lynch chộp lấy vai tôi và kéo vào phòng bên cạnh. Anh đã nhìn qua phim chụp và các bệnh án của bà. Tất cả mọi thứ về khối u đã cắt bỏ cho thấy có nguy cơ tái phát cao. Nhưng quan trọng hơn, anh đã nhìn thấy Fitz co mình lại trong sợ hãi ở phòng chờ. Ngay lập tức anh nói, bà ấy cần thứ khác. “Một sự tiếp sức,” anh gọi nó một cách bí ẩn khi bước vào phòng bệnh.

Tôi đã chứng kiến việc anh tiếp sức cho bệnh nhân. Anh nhấn mạnh cách thức thay vì kết quả và truyền tải một lượng thông tin đáng kinh ngạc với một cái chạm nhẹ đến nỗi thậm chí bạn không thể cảm thấy nó. Anh nói với Fitz về khối u, tin tốt về cuộc giải phẫu, hỏi về gia đình bà, rồi nói về chính mình. Anh nói tới đứa con hay phàn nàn về những ngày dài ở trường của nó. Fitz có cháu không? Anh hỏi. Và có con gái hay con trai sống ở gần không? Và rồi sau đó, tôi quan sát thấy, anh bắt đầu chèn các con số vào đây vào đó với một sự nhẹ nhàng thật kỳ diệu.

Anh nói: “Có thể cô đã biết rằng dạng ung thư riêng biệt của cô có nguy cơ tái phát cục bộ hoặc di căn cao. Thậm chí lên tới 50% hay 60%.

Bà gật đầu, căng thẳng.

“Chà, có vài cách mà chúng ta sẽ chăm sóc nó khi nào điều đó xảy ra.”

Tôi lưu ý rằng anh đã nói “khi nào” chứ không phải là “nếu.” Những con số nói lên ý nghĩa thống kê, nhưng câu nói lại ngụ ý một sắc thái. Anh nói, “Chúng ta sẽ chăm sóc” thay vì “chúng ta sẽ xóa sạch.” Chăm sóc, không phải chữa khỏi. Cuộc đối thoại diễn ra gần một giờ. Trong tay anh, thông tin là thứ gì đó đang sống và nóng chảy, đã sẵn sàng để đóng băng vào một hình dạng cứng bất cứ lúc nào, là một thứ gì đó như tinh thể nhưng cũng thương lượng được; anh tác động và tạo hình nó như thủy tinh được thổi trong tay một nghệ nhân.

Một phụ nữ lo lắng với ung thư vú giai đoạn III cần chiếm hữu lại trí tưởng tượng của mình trước khi chấp nhận hóa trị liệu để có thể sẽ kéo dài sự sống. Một người đàn ông bảy mươi sáu tuổi đang thử một đợt hóa trị liệu tích cực cho bệnh ung thư bạch cầu kháng thuốc hiếm nghèo cần sự tưởng tượng của mình để hòa hợp với thực tế rằng bệnh của ông không thể điều trị được. *Ars longa, vita brevis*. Nghệ thuật y học rất dài, Hippocrates nói với ta, “và cuộc sống thì lại ngắn; cơ hội là thoáng qua; thí nghiệm đầy nguy hiểm; phán đoán không hoàn thiện.”



Đối với điều trị ung thư, giữa và cuối thập niên 1980 là những năm thảm khốc lạ thường, hòa trộn sự hứa hẹn với sự thất vọng, khả năng phục hồi với nỗi tuyệt vọng. Như nhà văn, bác sĩ Abraham Verghese đã viết, “Nếu nói đây là thời kỳ của nỗi hoang mang không thật và vô song, gần như là ngạo mạn, trong thế giới y học phương Tây thì vẫn là nói giảm nói tránh... Khi kết quả của việc điều trị không tốt, đó là vì cơ thể người bệnh đã già, nguyên sinh chất yếu, hoặc bệnh nhân đã đến quá muộn - không bao giờ vì y học đã bất lực.

“Dường như có ít điều mà y học không thể làm được... Các bác sĩ ngoại khoa, như Tom Starzl... bắt tay vào những ca “phẫu thuật thành nhóm” kéo dài mười hai đến mười bốn giờ, cắt gan, tuyến tụy, tá tràng và không tràng từ người hiến tặng và cấy ghép vào một bệnh nhân mà ổ bụng bị ung thư, bây giờ đã được mổ, làm sạch để chuẩn bị cho cấy ghép một loạt cơ quan nội tạng mới.

“Starzl là một biểu tượng của thời kỳ đó trong y học, những ngày trước AIDS, những ngày căng thẳng tột độ của các cuộc gọi cách đêm.”

Tuy nhiên, ngay cả những bệnh nhân được mổ và tái cấy ghép với những cơ quan nội tạng này cũng không qua khỏi: họ sống sót qua phẫu thuật, nhưng không khỏi bệnh.

Phép hóa trị liệu tương đương với cuộc tấn công phẫu thuật - khám phá cơ thể và thay thế nó bằng cấy ghép - là một thủ thuật được gọi là ghép tủy xương tự thân (autologous bone marrow transplant - ABMT), trở thành vấn đề đáng chú ý tầm quốc gia và quốc tế vào giữa thập niên 1980. Ở điểm cốt lõi của nó, ABMT dựa trên một phỏng đoán táo bạo. Kể từ khi các phác đồ liều cao, đa thuốc đã thành công trong việc chữa ung thư bạch cầu cấp tính và bệnh Hodgkin trong thập niên 1960, các nhà nghiên cứu hóa trị liệu đã tự hỏi phải chăng những khối u rắn như ung thư vú hoặc ung thư phổi vẫn còn ngoan cố qua các đợt hóa trị liệu chỉ đơn giản là do việc dùng thuốc chưa đủ mạnh. Điều gì sẽ xảy ra nếu như, một số người tưởng tượng, người ta thậm chí có thể đưa cơ thể bệnh nhân tới gần bờ vực của cái chết hơn với những liều lượng thuốc gây độc tế bào cao hơn? Liệu bệnh nhân có thể quay về từ bờ vực đó, loại bỏ được ung thư? Điều gì sẽ xảy ra nếu người ta có thể tăng gấp đôi, hoặc thậm chí gấp bốn lần liều lượng thuốc?

Giới hạn liều lượng của một loại thuốc được xác định bởi độc tính của nó đối với các tế bào bình thường. Đối với hầu hết các loại thuốc hóa trị liệu, liều lượng này được giới hạn trên một cơ quan duy nhất - tủy xương, nhà máy sản xuất tế bào, như Farber đã nhận thấy, là nơi rất nhạy cảm với hầu hết các loại thuốc nên bệnh nhân sử dụng thuốc để tiêu diệt ung thư sẽ không hình thành tế bào máu bình thường. Một thời gian sau, chính độ nhạy của tủy xương đối với các thuốc gây độc tế bào đã xác định giới hạn ngoại biên của liều, điều trị hóa trị liệu. Tủy xương đại diện cho biên giới của độc tính, một rào cản không thể tiếp cận làm cản trở khả năng truyền hóa chất trị liệu - đó là “trần đỏ” như một số bác sĩ ung thư gọi nó.

Nhưng đến cuối thập niên 1960, ngay cả cái trần đó dường như cũng được nâng lên. Ở Seattle, một trong những người đầu tiên được Farber chỉ dẫn, E. Donnall Thomas, đã cho thấy tủy xương, giống như thận hoặc gan, có thể được thu thập từ một bệnh nhân và được cấy ghép lại - hoặc là vào cùng một bệnh nhân (được gọi là ghép tạng tự thân) hoặc vào một bệnh nhân khác (ghép tạng dị sinh).

Cấy ghép nội tạng dị sinh (nghĩa là cấy ghép tủy ở ngoài vào bệnh nhân) có tính thất thường - phức tạp, đòi hỏi sự tinh xảo và dễ gây tử vong. Nhưng ở một số bệnh ung thư, đặc biệt là ung thư bạch cầu thì nó có khả năng chữa bệnh. Chẳng hạn, người ta có thể loại bỏ tủy sống ở người bị ung thư bạch cầu bằng cách sử dụng liều cao hóa trị và thay thế nó bằng tủy xương mới và sạch của bệnh nhân khác. Một khi tủy mới đã được ghép vào, người nhận sẽ phải chịu nguy cơ tủy xương cấy ghép quay trở lại tấn công cơ thể của chính mình cũng như bất kỳ tế bào ung thư bạch cầu nào còn sót lại trong tủy, một biến chứng chết chóc được gọi bằng thuật ngữ bệnh ghép chống chủ (graft-versus-host disease - GVHD). Nhưng ở một số bệnh nhân, bộ ba cuộc tấn công - tác dụng hóa trị liệu, thay thế tủy và công kích khối u bằng các tế bào bên ngoài - có thể tạo thành một loại vũ khí điều trị rất hiệu quả chống lại ung thư. Phương thức này có những rủi ro nghiêm trọng. Trong thử nghiệm đầu tiên của Thomas tại Seattle, chỉ có mười hai trong số một trăm bệnh nhân sống sót. Nhưng đến đầu thập niên 1980, các bác sĩ đã sử dụng phương thức này cho ung thư bạch cầu khó chữa, u xơ đa u tủy và hội chứng loạn sản tủy - các loại bệnh di truyền kháng với hóa trị liệu. Thành công chỉ có giới hạn nhất định, nhưng ít ra một số bệnh nhân cuối cùng đã được chữa khỏi.

Cấy ghép tủy xương *tự thân*, nếu có thể hiểu theo nghĩa nhẹ nhàng, là anh em sinh đôi với ghép tạng dị sinh. Ở đây, tủy xương của *chính* bệnh nhân đã được thu nhận, đông lạnh và cấy ghép lại vào cơ thể họ. Không cần người cho. Mục đích chính là không cần

thay thế tủy xương bệnh (sử dụng tủy xương bên ngoài) mà là để tối đa hóa liều lượng hóa trị liệu. Tủy của bệnh nhân, có chứa tế bào hình thành máu đã được thu nhận và đông lạnh. Sau đó, mức độ vô cùng cao của các loại thuốc được sử dụng để tiêu diệt ung thư. Tủy được rã đông và cấy ghép trở lại. Bởi vì các tế bào tủy đông lạnh đã được bảo tồn để tránh gánh nặng hóa trị liệu, sự cấy ghép cho phép các bác sĩ, ít nhất là về mặt lý thuyết, đẩy liều hóa trị đến giới hạn cuối cùng của chúng.

Đối với những người ủng hộ hóa trị liệu liều cao, ABMT đã phạm vào một rào chắn cốt yếu cuối cùng. Giờ đây, có thể đưa ra liều thuốc gấp từ năm thậm chí đến mười lần so với liều điển hình các loại hỗn hợp và kết hợp độc hại đã từng được coi là không tương thích với sự sống. Trong số những người ủng hộ đầu tiên và mạnh mẽ nhất của chiến lược này có Tom Frei - cẩn thận, trình độ cao, người đã chuyển từ Houston đến Boston làm giám đốc của viện Farber. Vào đầu thập niên 1980, Frei đã tự thuyết phục mình rằng một chế độ kết hợp liều cao, được củng cố bằng ghép tủy là giải pháp có thể hiểu được duy nhất trong điều trị ung thư.

Để kiểm tra lý thuyết này, Frei mong muốn đưa ra một trong những thử nghiệm tham vọng nhất trong lịch sử hóa trị liệu. Với sở thích dành cho các từ viết tắt hấp dẫn, Frei đặt tên cho liệu pháp này là Chương trình Tủy xương Tự thân U rắn (Solid Tumor Autologous Marrow Program - STAMP). Điểm tinh túy trong cái tên đó là cơn bão và cơn thịnh nộ của y học ung thư; nếu vũ lực là cần thiết, thì vũ lực sẽ được triệu hồi. Với liều lượng rất cao của thuốc gây độc tế bào, STAMP sẽ chà đạp lên ung thư theo cách riêng. Frei nói với một trong những đồng nghiệp của mình vào mùa hè năm 1982 rằng, “Chúng ta có cách chữa ung thư vú.” Thật kỳ lạ, ông đã để cho sự lạc quan của mình bay đến tận giới hạn được ăn cả ngã về không. Bệnh nhân đầu tiên thậm chí không được ghi danh vào thử nghiệm.



VAMP đã thành công, cá nhân Frei tin thế, không chỉ vì sức mạnh điều trị hóa học tổng hợp độc đáo giữa các loại thuốc, mà còn bởi vì sự kết hợp độc nhất vô nhị của những người ở NCI - sự hòa quyện giữa trí tuệ trẻ trung và con người bất chấp rủi ro - đã tập trung lại ở Bethesda giữa năm 1955 và năm 1960. Ở Boston, hai thập niên sau, Frei cố gắng thiết lập lại bầu không khí mạnh mẽ như vậy, loại bỏ những phần mục ruỗng và thay máu mới. Bác sĩ ung thư Robert Mayer nhớ lại: “Đây là một nơi cạnh tranh mạnh mẽ, một chiếc nồi áp suất cho các cán bộ cấp cơ sở và cấp cao.” Tiến hành thử nghiệm là cơ sở cho tiến bộ học thuật, và vô số các thử nghiệm được đưa ra tại viện với sự quyết tâm không lay chuyển được. Những phép ẩn dụ chiến tranh thấm vào viện Farber. Ung thư là kẻ thù tối thượng và đây là thách thức cuối cùng, là chiến trường hùng vĩ của nó. Không gian phòng thí nghiệm và không gian phòng khám đã được cố tình xen kẽ nhau thông qua các tầng để tạo ra ấn tượng của một máy móc liên hợp rất tinh vi dành riêng cho một sự nghiệp duy nhất. Trên các tấm bảng đen gắn trên tường phòng thí nghiệm, các biểu đồ phức tạp với các đường mũi tên zig-zag mô tả vòng đời của một tế bào ung thư. Đi bộ qua những hành lang hẹp của viện nghiên cứu, người ta cảm thấy mình bị chìm đắm trong một căn phòng chiến tranh khổng lồ dưới lòng đất, nơi mà sức mạnh của công nghệ đã được phô bày đầy đủ và mọi phân tử không khí dường như đã sẵn sàng cho một trận chiến.

Năm 1982, Frei tuyển dụng William Peters, một bác sĩ trẻ từ New York, với tư cách là cộng sự của viện. Peters là một trí thức toàn diện. Anh đã tốt nghiệp Đại học Bang Pennsylvania với ba chuyên ngành về hóa sinh, sinh lý học và triết học. Sau đó anh tới Đại học Bác sĩ và Phẫu thuật viên tại Columbia để kiếm bằng y khoa và tiến sĩ. Nhẫn nại, quyết đoán, nhiệt tình và đầy tham vọng, anh được coi là người có khả năng nhất trong nhóm các cán bộ trẻ của viện Farber. Frei và Peters ngay lập tức thu hút nhau, phát triển một mối

quan hệ giống như cha con. Peters tự bị lôi cuốn bởi uy tín, sự sáng tạo và các phương pháp phi chính thống của Frei; với Frei thì là năng lượng và sự nhiệt tình của Peters. Mỗi người đều nhìn thấy một hiện thân hồi xưa hoặc hồi sau của chính mình trong đối phương.



Vào các buổi chiều thứ Ba, các cộng sự và cán bộ tại Farber tập trung tại một phòng họp trên tầng mười sáu. Căn phòng được đặt ở vị trí mang tính biểu tượng trên tầng cao nhất của tòa nhà, những cửa sổ lớn nhìn ra vùng đầm lầy xanh mướt của Boston, những bức tường gỗ ghép tái chế màu vàng nhạt, tạo ra một chiếc áo quan tràn ánh sáng lơ lửng giữa không trung. Bữa trưa được phục vụ và các cánh cửa được đóng lại. Đó là thời gian dành cho tư duy học thuật, tách khỏi các công việc hằng ngày trong phòng thí nghiệm và phòng khám ở các tầng bên dưới.

Chính tại các buổi họp chiều đó mà Frei bắt đầu giới thiệu về ý tưởng kết hợp liệu cao hóa trị liệu với sự hỗ trợ của ghép tủy tự thân cho các cộng sự và cán bộ trẻ. Mùa thu năm 1983, ông đã mời diễn giả Howard Skipper, vị “bác sĩ chuột” hoạt ngôn, người có ảnh hưởng sâu sắc đến công việc trước đó của Frei đến nói chuyện. Skipper đã nhích dần liều lượng thuốc gây độc tế bào lên cao hơn, cao hơn nữa trong các mô hình chuột của mình và say mê nói về khả năng điều trị bằng các phác đồ điều trị liệu cao này. Theo sau ông là Frank Schabel, một nhà khoa học khác đã chứng minh rằng sự kết hợp các tác nhân, với liều gây tử vong cho tủy, có tác dụng đồng thời trên các khối u của chuột. Bài thuyết trình của Schabel đặc biệt gây hứng khởi, là một “sự kiện quan trọng,” Peters mô tả vậy. Sau cuộc nói chuyện, như Frei nhớ lại, căn phòng tràn ngập sự phấn khích; Schabel được bao quanh bởi những nhà điều tra trẻ

tuổi, háo hức, bị mê hoặc bởi những ý tưởng của ông. Trong số những người trẻ nhất, và cũng hăng hái nhất, có Bill Peters.

Tuy nhiên, Frei càng chắc chắn về hóa trị liệu liều cao bao nhiêu thì vài người xung quanh ông lại càng băn khoăn bấy nhiêu. Có thể kể tới George Canellos, một người đã cảnh giác ngay từ đầu. Rắn chắc và cao ráo, dáng lưng tôm với giọng nam trầm bệ vệ, Canellos gần ngang hàng với Frei tại viện, một thành viên ban đầu của NCI từ những ngày đầu phát triển mạnh vào giữa thập niên 1960. Tuy nhiên, không giống như Frei, Canellos đã chuyển từ ủng hộ sang phản đối các phác đồ hóa trị liệu liều cao, một phần bởi vì ông là một trong những người đầu tiên nhận ra tác dụng phụ tàn phá lâu dài: khi liều leo thang, một số loại thuốc điều trị hóa học đã làm hỏng tủy rất nghiêm trọng đến mức mà trong một thời gian, những phác đồ này có thể làm xuất hiện một hội chứng tiền ác tính được gọi là rối loạn cơ xương, là tình trạng có xu hướng tiến triển thành ung thư bạch cầu. Dạng ung thư bạch cầu phát sinh từ tàn dư của tủy xương được điều trị bằng hóa trị liệu mang những đột biến kỳ cục và dị thường đến mức chúng hầu như có khả năng đề kháng với bất kỳ loại thuốc nào, như thể bước đi đầu tiên qua ngọn lửa đỏ đã làm cho chúng trở nên bất tử.

Với cuộc tranh cãi mà Canellos và Frei ở hai bên đối đầu, viện Farber đã bị chia thành những phe đối lập. Tuy nhiên, Peters và Frei vẫn nhiệt tình không ngừng. Đến cuối năm 1982, với sự hướng dẫn của Frei, Peters đã viết một bản phác đồ chi tiết cho liệu pháp STAMP. Vài tuần sau đó, ban xét duyệt tại viện Farber đã phê chuẩn STAMP, bật đèn xanh cho Peters và Frei bắt đầu thử nghiệm của họ. Peters nhớ lại, “Chúng tôi như đang bước vào một trận đấu quyền Anh vậy. Chúng tôi bị thôi thúc. Cần phải tin rằng mình sắp làm nên điều gì đó sẽ thay đổi lịch sử.”



Bệnh nhân đầu tiên “thay đổi lịch sử” bằng STAMP là một tài xế vận tải ba mươi tuổi từ Massachusetts bị ung thư vú. Là một phụ nữ táo bạo, quyết đoán, mạnh mẽ bị chai sạn bởi văn hóa gai góc của bến xe và đường cao tốc, cô đã được điều trị và tái điều trị bằng nhiều phác đồ từ tiêu chuẩn đến leo thang của hóa trị liệu. Khối u của cô, một đĩa mô viêm dễ vỡ, rộng gần sáu centimet, có thể thấy rõ ràng trong ngực. Nhưng khi tất cả các phương pháp điều trị thông thường “thất bại,” cô đã trở nên gần như vô hình đối với viện. Trường hợp của cô đã được xem như giai đoạn cuối, giai đoạn sẽ bị gạch bỏ khỏi mọi phác đồ thử nghiệm khác. Khi cô ký tên tham gia phác đồ của Peters, không ai phản đối.

Cấy ghép tủy xương bắt đầu, tất nhiên, bằng việc thu thập tủy xương. Vào buổi sáng của lần thu thập đầu tiên, Peters đi xuống phòng khám bệnh ung thư bạch cầu và hai tay anh ôm đầy mớ kim tiêm lấy tủy xương. Anh đẩy người bệnh đầu tiên của mình đến phòng phẫu thuật tại Bệnh viện Beth Israel lân cận (viện Farber không có phòng phẫu thuật) và bắt đầu hút tủy, liên tục nhét chiếc kim chọc bằng thép vào hông và rút ra các tế bào, để lại trên hông đầy vết bầm tím đỏ. Mỗi lần anh hút, một ít giọt quánh đỏ tụ lại trong ống tiêm.

Sau đó tai họa xảy ra. Lúc Peters rút ra một mẫu thì kim bị gãy, để lại một miếng thép bị chôn sâu trong hông của bệnh nhân. Trong một vài phút, sự hỗn loạn nổ ra trong phòng phẫu thuật. Các y tá điên cuồng gọi điện thoại đến các tầng khác, yêu cầu các bác sĩ ngoại khoa đến giúp đỡ. Một tiếng sau, bằng cách sử dụng một cặp kìm chỉnh hình để chọc vào hông, Peters đã lấy được kim ra.

Vào tối hôm ấy, tác động đầy đủ của khoảnh khắc đó đã đánh vào Peters. Suýt thì nguy. Peters nói, “thử nghiệm cuối cùng về tăng cường hóa trị liệu gần như đã sụp đổ chỉ vì một mũi kim cũ.” Đối với Peters và Frei, đó là một phép ẩn dụ quá đỗi hiển nhiên cho sự lỗi thời của hiện trạng khi đó. Cuộc chiến chống ung thư đã được tiến

hành bởi các bác sĩ nhút nhát (không muốn tối đa hóa hóa trị liệu) bằng những thứ vũ khí cùn mòn, lạc hậu.

Trong vài tuần sau sự náo động ban đầu đó, cuộc sống của Peters đã rơi vào một thói quen ổn định. Sáng sớm, né tránh Canellos và những người hoài nghi khác, anh đi thăm bệnh nhân của mình ở góc xa của tầng mười hai, nơi một vài phòng đã được dành riêng cho thử nghiệm. Buổi tối ở nhà trên nền bản *Masterpiece Theatre*, anh mài nhọn những chiếc kim bằng tay và mài sắc các thử nghiệm bằng trí não. Khi thử nghiệm bắt đầu tăng tốc thì nó cũng trở nên rõ ràng. Những bệnh nhân đầu tiên của Peters là những người bị bỏ quên, những trường hợp vô vọng, những phụ nữ với các khối u quá cứng đầu đối với tất cả các loại thuốc nên việc họ tham gia vào các thử nghiệm này giống như phương sách cuối cùng, với chút hi vọng có được dù chỉ một sự thuyên giảm nhỏ nhoi. Tuy nhiên, khi các tin đồn về cuộc thử nghiệm lan truyền qua mạng lưới bệnh nhân và bạn bè của họ, người bệnh ung thư bắt đầu liên hệ với Peters và Frei để thử chiến lược liều cao trước - không phải sau khi họ đã thất bại với các phác đồ điều trị thông thường, mà thậm chí trước khi họ thử bất cứ cách nào khác. Vào cuối mùa hè năm 1983, khi một phụ nữ bị ung thư vú di căn chưa từng được điều trị trước đó tham gia vào STAMP, như Peters nhớ lại, cả viện đã tỏ ra ngạc nhiên. “Đột nhiên, mọi điều tan biến và mọi thứ vỡ ra.”

Người phụ nữ này ba mươi sáu tuổi - quyến rũ, tinh tế, mãnh liệt, bám víu lấy mùa xuân trong cuộc chiến kéo dài hàng năm của cô với bệnh tật. Cô đã chứng kiến mẹ mình chết khi căn bệnh ung thư vú kháng lại các liệu pháp thông thường một cách dữ dội. Theo bản năng, cô tin rằng bệnh của mình cũng sẽ ác tính và kháng thuốc như vậy. Cô muốn sống và muốn thử cách điều trị tích cực nhất trước tiên, mà không cần phải trải qua những thử nghiệm mà cô cho rằng chẳng nào cũng thất bại. Khi Peters mời cô tham gia thử nghiệm STAMP, cô nắm lấy nó mà chẳng mấy may do dự.

Tiến trình lâm sàng của cô là một trong những ca được theo dõi sát sao nhất trong lịch sử của viện. May mắn thay cho Peters, hóa trị liệu và cấy ghép đã diễn ra suôn sẻ. Vào ngày thứ bảy sau đợt hóa trị liệu liều cao, khi Frei và Peters vội vã xuống tầng hầm để xem phim chụp nhũ ảnh đầu tiên sau điều trị, họ nhận được một kết quả bất ngờ. Một cuộc hội họp có đủ mặt các bác sĩ hiệu kỳ đã tập trung trong phòng giống như một bồi thẩm đoàn hội ý quanh các tấm phim chụp. Hiện ra từ ánh sáng huỳnh quang, phim X quang ngực của bệnh nhân cho thấy một phản ứng đáng kể. Những hạch hạch di căn ở xung quanh phổi của cô đã co lại rõ rệt và ngay cả các hạch bạch huyết sưng lên quanh nó cũng bị xẹp xuống trông thấy. Như Peters nhớ lại, “Đó là sự thuyên giảm đẹp nhất mà bạn có thể mừng tượng.”

Trong một năm, Peters đã điều trị và cấy ghép nhiều trường hợp hơn và thu được những sự thuyên giảm tốt đẹp. Mùa hè năm 1984, cơ sở dữ liệu về các ca cấy ghép đã đủ lớn để bắt đầu thấy rõ các mô hình. Những biến chứng y học của liệu pháp STAMP dĩ nhiên là khủng khiếp: các bệnh nhiễm trùng gần chết, thiếu máu nặng, viêm phổi và xuất huyết trong tim. Nhưng dưới vô số lần chụp X quang, xét nghiệm máu, và chụp cắt lớp, Peters và Frei nhìn thấy ánh sáng hi vọng. Sự thuyên giảm do STAMP mang lại, họ tự tin, tất cả đều bền hơn so với những gì được tạo ra bởi hóa trị liệu truyền thống. Đó chỉ là một ấn tượng - nhiều nhất thì là một dự đoán thôi. Để chứng minh được điều đó, Peters cần một thử nghiệm ngẫu nhiên. Năm 1985, với sự khích lệ của Frei, anh rời Boston để thiết lập chương trình STAMP tại Đại học Duke ở Bắc Carolina. Anh muốn bỏ lại “nồi áp suất” của viện Farber phía sau để đến một môi trường học thuật yên tĩnh và ổn định, nơi anh có thể tiến hành thử nghiệm trong yên bình.



Khi William Peters mơ tưởng về một môi trường yên tĩnh và ổn định để thử nghiệm hóa trị liệu liều cao, thế giới y học đã bị chao đảo bởi một sự kiện bất ngờ và dường như không liên quan. Tháng 3 năm 1981, trên tạp chí *Lancet*, một nhóm các bác sĩ đã báo cáo về tám ca bệnh của một dạng ung thư rất khác thường gọi là sarcoma Kaposi (hay ung thư Kaposi) trong một nhóm người đàn ông ở New York. Bệnh này không phải mới: được đặt tên theo một bác sĩ da liễu Hungary ở thế kỷ 19, sarcoma Kaposi từ lâu đã được nhận biết là khối u màu tím, phát triển chậm từng len lỏi dọc theo da của những người đàn ông Italia lớn tuổi, đôi khi nghiêm trọng, nhưng thường được coi là một dạng diêm dúa của nốt ruồi hoặc mụn nhọt. Tuy nhiên, tất cả những trường hợp trên tạp chí *Lancet* hầu như là dạng không thể nhận biết được của bệnh, các biến thể trầm trọng và ác tính đã bùng nổ thành các khối u chảy máu, di căn và vết đen xanh lan ra khắp cơ thể của những thanh niên này. Tất cả tám người này đều đồng tính. Trường hợp thứ tám đặc biệt đáng báo động và quan tâm: người đàn ông này, với các thương tổn trên đầu và lưng, cũng được chẩn đoán mắc bệnh viêm phổi hiếm gặp gọi là PCP do vi khuẩn *Pneumocystis carinii* gây ra. Sự bùng phát của một cơn bệnh bí ẩn trong một nhóm thanh niên vốn đã kỳ lạ rồi. Kết hợp hai điều trên cho thấy một sự sai khác sâu hơn và tối tăm hơn - không chỉ là bệnh, đây còn là một hội chứng.

Cách xa New York, sự xuất hiện đột ngột của *Pneumocystis carinii* cũng gây ngạc nhiên tại Trung tâm Kiểm soát Bệnh tật (Centers for Disease Control - CDC) ở Atlanta, Georgia. CDC là màn hình ra đa y tế của quốc gia, một cơ quan theo dõi các bệnh đang phát triển để phân biệt các mô hình và kiểm chế sự lây lan của chúng. Viêm phổi do viêm phế quản chỉ xảy ra ở người khi hệ thống miễn dịch bị tổn hại nghiêm trọng. Nạn nhân chủ yếu là bệnh nhân ung thư có bạch cầu bị tiêu tan bởi hóa trị liệu. (DeVita đã gặp phải nó trong các bệnh nhân ung thư Hodgkin được điều trị với bốn loại thuốc hóa trị). Các ca bệnh mới của PCP khá vô lý: đây là những

người đàn ông trẻ tuổi, vốn khỏe mạnh lại đột ngột phải chống lại PCP cùng với hệ thống miễn dịch đang trên bờ vực sụp đổ.

Vào cuối mùa hè năm đó, khi các thành phố ven biển mệt mỏi vì nóng, CDC bắt đầu cảm thấy rằng một thảm họa dịch tễ hiện ra giữa không trung. Từ tháng 6 tới tháng 8 năm 1981, chong chóng gió của những căn bệnh lạ quay tít quanh trục của nó: các nhóm PCP bổ sung, sarcoma Kaposi, viêm màng não do *cryptococcus*, và ung thư hạch bạch huyết hiếm gặp được phát hiện ở nam thanh niên tại các thành phố trên khắp nước Mỹ. Mô hình chung của tất cả những bệnh này, ngoại trừ việc thường gặp ở những người đồng tính nam, là sự sụp đổ gần như toàn bộ của hệ miễn dịch. Một lá thư trên *Lancet* gọi đó là “hội chứng đồng tính thỏa hiệp.” Những người khác gọi đó là bệnh miễn dịch liên quan đến người đồng tính (gay-related immune deficiency - GRID) hoặc cay nghiệt hơn là ung thư đồng tính. Tháng 7 năm 1982, vẫn còn thiếu hiểu biết về nguyên nhân, căn bệnh này đã có cái tên như hiện nay là hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, hay AIDS.

Có sự đối sánh ngay từ khi ra đời, quỹ đạo của AIDS và của ung thư được định trước để giao cắt nhau ở nhiều cấp độ. Và lại là Sontag, một lần nữa viết từ căn hộ ở New York của bà (từ những cửa sổ nhà mình bà có thể quan sát dịch AIDS càn quét các đường phố vùng Chelsea bên dưới), người ngay lập tức nhận ra những sự tương đồng mang tính biểu tượng giữa hai căn bệnh này. Trong một bài luận sắc sảo được viết như một lời phản hồi cho *Bệnh tật như là ẩn dụ* trước đó của bà, Sontag lập luận rằng AIDS, giống như ung thư, không chỉ trở thành một căn bệnh sinh học mà còn là một cái gì đó lớn hơn nữa - một phạm trù xã hội và chính trị đầy đủ với các ẩn dụ trùu tượng của nó. Giống như các bệnh nhân ung thư, bệnh nhân AIDS cũng bị tê liệt và bị che khuất bởi những ẩn dụ này - bị lột trần, giống như bệnh nhân ung thư trong cuốn *Khoa Ung thư* của Solzhenitsyn, sau đó buộc phải mặc bộ đồng phục của căn bệnh họ mắc. Các dấu hiệu gắn liền với ung thư - tội lỗi, giấu giếm, xấu hổ -

được tái chế và gắn cho AIDS, nhưng gấp mười lần hiệu lực: tội lỗi *tình dục*, bí mật *tình dục*, xấu hổ *tình dục*. Nếu ung thư, như Sontag từng lập luận, được coi là sản phẩm của mầm bệnh hư hại, sự biến đổi sinh học man rợ, thì AIDS là kết quả của mầm bệnh ô nhiễm, sự biến động xã hội man rợ: con người nhỏ neo khỏi các quy ước thông thường của xã hội, “di căn” từ bờ biển này sang bờ biển khác bằng máy bay, mang theo bệnh tật và sức tàn phá của nó. Một bệnh nhân nhiễm AIDS bốc hơi khỏi sự tồn tại mang tính cá nhân và ngay lập tức trở thành một hình mẫu tưởng tượng - người đàn ông đồng tính trẻ tuổi, bước ra khỏi nhà tắm công cộng, bị cưỡng bức và hủy hoại bởi sự phóng đãng, bây giờ nằm vô danh trong phòng bệnh viện ở New York hay San Francisco.

Sontag kết nối bản thân mình với những ẩn dụ tương đồng, nhưng ở những khoa bệnh đó, các cuộc chiến y tế cũng tương đương với những trận chiến chống lại ung thư. Những ngày đầu, trong số các bác sĩ đầu tiên gặp và điều trị bệnh nhân AIDS có các bác sĩ ung thư. Một trong những bệnh “báo hiệu” suy giảm miễn dịch là sarcoma Kaposi, một biến thể bùng nổ của một loại ung thư không đau đã xuất hiện không báo trước trên thân thể của người trẻ tuổi. Tại San Francisco, tâm chấn của bệnh dịch, phòng khám đầu tiên được lập ra cho bệnh nhân AIDS là một phòng khám sarcoma đã bắt đầu mở hàng tuần từ tháng 9 năm 1981 dưới sự dẫn dắt của bác sĩ da liễu Marcus Conant và bác sĩ ung thư Paul Volberding. Volberding là hiện thân cho số phận giao cắt của hai căn bệnh này. Được đào tạo như một bác sĩ ung thư tại UCSF, ông đã trải qua một thời gian khá thất vọng trong phòng thí nghiệm nghiên cứu retrovirus ở chuột, và buồn bực chuyển từ phòng thí nghiệm sang phòng khám ung thư tại Bệnh viện Đa khoa San Francisco.

Đối với Volberding, và đối với nhiều bệnh nhân sớm nhất của ông, AIDS là bệnh ung thư. Để điều trị bệnh nhân sarcoma của mình, Volberding đã mượn các bước hóa trị liệu khác nhau từ các phác đồ³¹ của NCI. Nhưng hơn cả các phác đồ hóa trị liệu,

Volberding mượn một thứ không thể nào hiểu nổi - một đặc tính. Tại Bệnh viện Đa khoa San Francisco, ở cuối hành lang dài lót vải dầu với những vết sơn nứt nẻ trên tường và những bóng đèn trần treo lủng lẳng trên đầu dây điện, Volberding và nhóm của ông đã tạo ra khu bệnh AIDS đầu tiên trên thế giới, được gọi là Khu 5B, rõ ràng được mô hình hóa giống những khoa ung thư mà ông đã thấy hồi làm nghiên cứu sinh. Ông nhớ lại: “Những gì chúng tôi đã làm ở đây, giống như một đơn vị ung thư nhưng với một trọng tâm khác, AIDS... Nhưng nó thật sự đã được mô phỏng theo các đơn vị ung thư, nơi ta có các bệnh lý phức tạp với nhiều lớp màng tâm lý xã hội, việc sử dụng các loại thuốc rất phức tạp đòi hỏi một đội ngũ nhân viên y tá tinh tế và nhân viên hỗ trợ tâm lý.”

Các y tá, nhiều người trong số họ là những người đồng tính nam, bị cuốn vào Khu 5B để chăm sóc bạn bè của họ (hoặc, chua chát thay, trở thành bệnh nhân khi dịch bệnh bùng phát). Ở đây, các bác sĩ đã phát minh lại thuốc, khơi dậy trí thông minh để chống lại một căn bệnh bí ẩn, thù nghịch mà họ không thăm dò được, thứ đang giáng tai họa cho một cộng đồng mà họ không hiểu thấu. Khi nhiều bệnh nhân có những cơn sốt kỳ quái, các quy tắc đã được gỡ bỏ và sáng tạo lại, khiến phòng bệnh giống với một cuộc sống phi chính thống cho những người đàn ông ở đó. Việc cố định giờ thăm bị loại bỏ. Bạn bè, bạn đồng hành, người yêu và các thành viên trong gia đình được phép, thậm chí được khuyến khích, ngủ qua đêm trong những chiếc giường đi kèm để giúp bệnh nhân vượt qua những đêm ảo giác thiêu đốt đó. Vào chiều Chủ nhật, các vũ công của San Francisco phục vụ một bữa lững công phu với các điệu nhảy, khăn quàng lông vũ và bánh brownie tẩm cà phê. Farber có thể đã không hình dung ra những đổi mới đặc biệt này, nhưng trong một cộng đồng thấm đẫm đau buồn, đây chính là cách giải thích riêng, không thể bắt chước về cái gọi là sự “chăm sóc toàn diện.”

Về mặt chính trị, các nhà hoạt động vì AIDS cũng vay mượn ngôn ngữ và chiến thuật của các nhà vận động hành lang vì ung thư, và

sau đó thấm nhuần ngôn ngữ này với sự khẩn cấp và hiệu quả của riêng họ. Tháng 1 năm 1982, khi các ca bệnh AIDS bùng nổ, một nhóm sáu người đã thành lập tổ chức Cơn bệnh Sức khỏe của Người đồng tính (Gay Mens Health Crisis - GMHC) ở New York, một tổ chức tình nguyện chuyên về phòng chống AIDS thông qua hoạt động hỗ trợ, vận động hành lang, tổ chức chiến dịch và biểu tình. Những tình nguyện viên đầu tiên đã tụ tập bên ngoài các vũ trường, quán bar và nhà tắm công cộng, quyên góp và phân phát áp phích. Từ văn phòng của họ ở khu nhà giàu của Chelsea, GMHC phối hợp một nỗ lực quốc gia phi thường nhằm đưa nhận thức về AIDS đến với quần chúng. Đây chính là nhóm Laskerite của AIDS, mặc dù họ không mặc com lê xám và đeo ngọc trai.

Trong khi đó, bước đột phá khoa học trong nghiên cứu AIDS đã được tiến hành tại một phòng thí nghiệm ở Viện Pasteur, Paris. Tháng 1 năm 1983, nhóm của Luc Montagnier đã phát hiện ra dấu hiệu của một virus trong sinh thiết hạch bạch huyết của một thanh niên đồng tính bị sarcoma Kaposi và một phụ nữ Zairean đã chết vì thiếu miễn dịch. Montagnier sớm luận ra đây là một virus RNA có thể biến đổi gene của nó thành DNA và ghép vào bộ gene người - một retrovirus. Ông đã gọi virus của mình là IDAV, các virus liên quan đến thiếu miễn dịch, cho rằng đây có thể là nguyên nhân gây ra AIDS.

Tại NCI, một nhóm được dẫn dắt bởi Robert Gallo cũng khoanh vùng cùng một loại virus mặc dù dưới một cái tên khác. Mùa xuân năm 1984, hai nỗ lực hội tụ một cách đột ngột. Gallo cũng tìm thấy một retrovirus trong bệnh nhân AIDS - chính là IDAV của Montagnier. Vài tháng sau, danh tính của virus đã được xác nhận bởi một nhóm khác ở San Francisco. Ngày 23 tháng 4 năm 1984, Margaret Heckler, thư ký của Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh, đã xuất hiện trước báo chí với một tuyên bố táo bạo về tương lai của dịch bệnh. Khi có tác nhân gây bệnh trong tay, cách chữa trị dường như chỉ cần thêm vài bước. “Mũi tên của các quỹ, nhân viên y tế, nghiên

cứu... đã trúng đích,” bà nói. “Chúng tôi hi vọng sẽ có một vaccine sẵn sàng để thử nghiệm trong khoảng hai năm... Phát hiện hôm nay thể hiện sự chiến thắng của khoa học trước căn bệnh khủng khiếp này.”

Tuy nhiên, các nhà hoạt động vì AIDS, đối mặt với cuộc khủng hoảng của dịch bệnh đã tàn sát cộng đồng của họ, không đủ sức để chờ đợi. Mùa xuân năm 1987, một nhóm tình nguyện viên tách ra khỏi GMHC để thành lập một nhóm có tên là Liên minh Giải phóng Sức mạnh vì AIDS (AIDS Coalition to Unleash Power - ACT UP). Dưới sự dẫn dắt của một cây viết trào phúng đầy sức thuyết phục tên là Larry Kramer, ACT UP hứa hẹn sẽ biến chuyển việc điều trị AIDS bằng cách sử dụng một loại hoạt động quân sự chưa từng có trong lịch sử y học. Kramer đổ lỗi cho nhiều thế lực thù địch đã xúi giục và tiếp tay cho đại dịch này - ông gọi đó là “nạn diệt chủng bằng cách bỏ bê” - và kẻ đầu sỏ là FDA. Kramer đã viết trên tờ *Times* rằng, “Nhiều người trong chúng ta sống trong nỗi lo sợ hằng ngày về bệnh AIDS và không thể hiểu tại sao FDA lại quá dửng dưng khi đối mặt với đợt sóng chết chóc khổng lồ này.”

Biểu hiện của thái độ dửng dưng này là quá trình mà FDA đánh giá và phê chuẩn các loại thuốc chữa bệnh AIDS, một quá trình mà Kramer mô tả là biếng nhác cùng cực và chậm chạp cùng cực. Và già nua cùng cực: cơ chế “học thuật” chậm rãi, trầm ngâm của việc kiểm tra thuốc đe dọa cuộc sống chứ không cứu rỗi cuộc sống, Kramer cău nhàu. Các thử nghiệm ngẫu nhiên, giả dược cũng được kiểm soát không có gì để chê trong tháp ngà của y học, nhưng những bệnh nhân của căn bệnh chết người cần dùng thuốc ngay. “Thuốc vào cơ thể; Thuốc vào cơ thể,” ACT UP hô vang. Cần có một mô hình mới giúp các thử nghiệm lâm sàng tăng tốc. “FDA rối loạn, NIH rối loạn... các chàng trai và cô gái đang điều hành chương trình này không hiểu được bất kỳ hệ thống nào mà họ đang làm việc,” Kramer nói với khán giả của mình ở New York. “Những nghiên cứu giúp loại bỏ sai lầm từ hai phía,” ông lập luận trong một bài báo,

“không được tạo ra bởi những bệnh hiểm nghèo trong tâm trí.” Ông kết luận, “những người bị AIDS không có gì để mất, họ sẵn sàng làm chuột bạch.”

Ngay cả Kramer cũng biết rằng tuyên bố đó là đặc biệt khác thường; linh hồn của Halsted cũng vừa mới yên nghỉ. Nhưng khi các thành viên của ACT UP diễu hành qua các đường phố ở New York và Washington, sôi sục vì giận dữ và đốt cháy hình nộm của những người điều hành FDA, lập luận của họ cũng tác động mạnh đến các phương tiện truyền thông và trí tưởng tượng của công chúng. Và cuộc tranh cãi đã lan tràn tự nhiên sang các dịch bệnh cũng bị chính trị hóa khác. Nếu bệnh nhân AIDS yêu cầu tiếp cận trực tiếp với thuốc và được điều trị, phải chăng những người có bệnh hiểm nghèo giai đoạn cuối khác lại không có nhu cầu tương tự hay sao? Bệnh nhân AIDS muốn thuốc vào cơ thể, vậy tại sao cơ thể bị ung thư lại không được dùng thuốc?

Ở Durham, Bắc Carolina, một thành phố ít bị ảnh hưởng bởi đại dịch AIDS vào năm 1987, âm thanh và cuồng nộ của những cuộc biểu tình này dường như là tiếng sấm xa xôi. Lặn sâu trong thử nghiệm của mình về hóa trị liệu liều cao ở Đại học Duke, William Peters không tài nào dự đoán được rằng cơn bão này sắp sửa chuyển hướng về phía nam và đánh vào cửa nhà mình.



Liệu pháp STAMP - hóa trị liệu liều cao cho bệnh ung thư vú - đang trên đà tiến bước mỗi ngày. Mùa đông năm 1984, ba mươi hai phụ nữ đã hoàn thành nghiên cứu Giai đoạn I “an toàn” - một thử nghiệm được thiết kế để xác định liệu STAMP có được tiến hành một cách an toàn hay không. Các dữ liệu được xem là có triển vọng: mặc dù có độc tính rõ ràng, bệnh nhân được chọn có thể sống sót qua liệu pháp. (Những nghiên cứu về Giai đoạn I không được thiết

kể để đánh giá hiệu quả). Tháng 12 năm đó, tại hội nghị thường niên ung thư vú lần thứ năm ở San Antonio, Texas, cũng có nhiều sự lạc quan về tính hiệu quả. Nhà nghiên cứu Donald Berry cho biết: “Trong cộng đồng ung thư có rất nhiều sự hứng khởi, một số người đã bị thuyết phục.” Peters thể hiện sự quyến rũ điển hình của mình trong cuộc hội nghị - nam tính, cởi mở, thận trọng, nhưng vô cùng tích cực. Ông gọi hội nghị này là một “chiến thắng nhỏ.”

Sau hội nghị ở San Antonio, những thử nghiệm giai đoạn đầu đã có thêm động lực. Được đánh giá cao bởi phản ứng tích cực, Peters đã thúc đẩy việc xem xét STAMP không chỉ đối với ung thư vú di căn, mà còn là một liệu pháp bổ trợ cho những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc ung thư giai đoạn tiến triển (bệnh nhân có hơn mười hạch bạch huyết gây ung thư). Theo sau các quan sát ban đầu của Peters, một số nhóm trên khắp cả nước cũng theo đuổi việc hóa trị liệu cao kết hợp với cấy ghép tủy xương. Hai năm sau, với những thử nghiệm giai đoạn đầu hoàn thành thành công, một thử nghiệm Giai đoạn III ngẫu nhiên là cần thiết. Peters đã tiếp cận tổ chức Ung thư và Ung thư bạch cầu nhóm B (Cancer and Leukemia Group B - CALGB), một nhóm tập trung đã hoạt động như một tổ chức trung gian cho các thử nghiệm lâm sàng, nhằm tài trợ cho một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm.

Vào một buổi chiều mùa đông, Peters bay từ Duke đến Boston để trình bày chi tiết thử nghiệm STAMP trước CALGB cho việc phê duyệt nó. Như dự đoán, các lập luận tồi tệ đã nổ ra trong phòng. Một số bác sĩ lâm sàng vẫn cho rằng STAMP trên thực tế không có gì khác biệt với hóa trị liệu gây độc tế bào tới giới hạn cùng cực - rượu cũ bình mới. Những người khác lại cho rằng cuộc chiến chống ung thư cần phải được đẩy đến giới hạn ấy. Cuộc họp kéo dài hàng giờ, mỗi bên tranh biện sôi nổi về quan điểm của mình. Cuối cùng, CALGB đồng ý tài trợ thử nghiệm. Peters rời phòng hội nghị ở tầng thứ sáu của Bệnh viện Đa khoa Massachusetts, cảm thấy hoang mang nhưng nhẹ nhõm. Khi bản lề của cánh cửa phòng hội trường

đóng lại phía sau, anh như thể vừa dứt ra khỏi một vụ lùm xùm trong quán bar nhếch nhác.

31. Khái niệm sử dụng một hỗn hợp thuốc chống lại HIV được mượn từ ung thư học - mặc dù sẽ mất vài năm nữa trước khi có thuốc chống HIV.

BẢN ĐỒ VÀ CÁI DÙ

Oedipus: Nghi lễ thanh tẩy là gì? Nó sẽ được thực hiện thế nào?

Creon: Bằng lưu đày, hoặc nợ máu phải trả bằng máu.

Sophocles, vở *Oedipus làm vua*

Khi William Peters còn đang cố gắng thuyết phục bản thân rằng việc sử dụng một thử nghiệm ngẫu nhiên nghiêm ngặt và hóa trị liệu liều cao sẽ thành công thì những người khác đã bị thuyết phục rồi. Nhiều bác sĩ ung thư từ lâu đã cho rằng liệu pháp này có hiệu quả quá rõ rệt đến mức không cần thêm một thử nghiệm nào nữa. Sau cùng, nếu những nguồn chứa sâu nhất của tủy xương có thể được làm cạn kiệt bởi những liều thuốc cực mạnh, thì làm thế nào ung thư có thể kháng lại được?

Đến cuối thập niên 1980, các bệnh viện và ngày càng nhiều các phòng khám tư đề nghị cấy ghép tủy cho bệnh ung thư vú đã xuất hiện và lan rộng khắp Mỹ, Anh và Pháp, với danh sách chờ kéo dài tới vài trăm phụ nữ. Trong số những người cấy ghép liều cao nổi bật và thành công nhất có Werner Bezwoda, một bác sĩ ung thư tại Đại học Witwatersrand ở Johannesburg, Nam Phi, người đã thu hút hàng chục phụ nữ vào thử nghiệm của mình mỗi tháng. Cấy ghép là việc làm ăn lớn: thuốc lảm, tiền to, cơ sở hạ tầng lớn và rủi ro nhiều. Tại những trung tâm học thuật lớn, như bệnh viện Beth Israel ở Boston, toàn bộ các tầng đều thành những nơi đặt máy móc cho cấy ghép, với khối lượng ca bệnh lên tới vài tá mỗi tuần. Việc giảm thiểu những rủi ro của quy trình bằng sự diễn đạt sáng tạo đã trở thành chuyện nhỏ. Khi các phòng khám tư nhân xếp hàng để thực hiện cấy ghép trên phụ nữ, họ đặt tên cho những thử thuật này là “cấy

ghép mini” hay “cấy ghép nhẹ nhàng” hay thậm chí là “cấy ghép nhanh gọn.” Những người thực hiện cấy ghép, như một bác sĩ ung thư đã nói, “trở thành thần thánh tại nhiều bệnh viện.”

Quang cảnh điên rồ này bị xáo trộn hơn nữa khi các bệnh nhân bắt đầu yêu cầu các nhà cung cấp dịch vụ bảo hiểm thanh toán cho thủ tục, giá chỗ nào cũng từ 50.000 đô la đến 400.000 đô la cho mỗi bệnh nhân. Mùa hè năm 1991, một giáo viên trường công lập có tên Nelene Fox tại Temecula, California, được chẩn đoán mắc ung thư giai đoạn cuối. Fox đã ba mươi tám tuổi, là mẹ của ba đứa con. Lúc cô tái phát ung thư vú di căn là lúc mọi liệu pháp thông thường hoàn toàn trở nên vô tác dụng, bác sĩ đề nghị ghép tủy tủy thân xem như là phương án cuối cùng dành cho cô. Fox đã đồng ý với đề nghị ấy. Nhưng khi cô nộp đơn cho Health Net là nhà cung cấp dịch vụ bảo hiểm của cô để thanh toán chi phí cho cấy ghép, Health Net đã từ chối và nói rằng liệu pháp đó vẫn “đang được nghiên cứu” và do đó không nằm trong danh sách tiêu chuẩn của những phác đồ được chứng minh lâm sàng của HMO.

Ở một thập niên khác và với bất kỳ căn bệnh nào khác, trường hợp của Fox có thể đã không thu hút được bất kỳ sự chú ý nào từ cộng đồng. Nhưng một điều gì đó mang tính nền tảng về mối quan hệ giữa bệnh nhân và y học đã thay đổi sau hậu quả của AIDS. Trước giai đoạn cuối thập niên 1980, một loại thuốc hay quy trình thử nghiệm chỉ được coi là mang tính thử nghiệm, và do đó không có giá trị sử dụng rộng rãi. Nhưng hoạt động phòng chống AIDS đã thay đổi ý tưởng đó. Một hoạt động xác thực nghiên cứu, các nhà hoạt động chống AIDS nhấn mạnh, không phải là loài hoa nhiệt đới chỉ có thể được trồng trong những căn nhà kính tinh xảo của y học học thuật, mà chính là một nguồn lực công cộng đang châu chực trước ngôi nhà khoa học trong khi các bác sĩ hoàn tất những thử nghiệm lâm sàng mà cuối cùng chẳng nào cũng sẽ chứng minh hiệu quả của các loại thuốc hoặc quy trình.

Tóm lại, các bệnh nhân đã mất kiên nhẫn. Họ không muốn thử nghiệm; họ muốn thuốc và cách chữa trị. ACT UP, điều hành trên đường phố New York và Washington, đã biến FDA thành ông trùm quan liêu mờ ám - chính xác nhưng trì trệ một cách phát bực, với mục đích chính là trì hoãn việc tiếp cận các loại thuốc thiết yếu. Do vậy, việc Health Net từ chối ca ghép của Nelene Fox đã gây ra một phản ứng rộng rãi trong cộng đồng. Giận dữ và tuyệt vọng, Fox quyết định quyên tiền riêng bằng cách viết hàng ngàn lá thư. Đến giữa tháng 4 năm 1992, nỗ lực gây quỹ khổng lồ để chi trả cho ca ghép của Fox đã có biến chuyển theo chiều hướng tốt. Temecula, một nơi yên bình với những sân golf và những cửa hàng đồ cổ, được trao một sứ mệnh. Tiền đổ đến từ các trận đấu bóng mềm và bán bánh; từ những trạm nước chanh và rửa xe; từ nhà hàng Sizzler địa phương; từ cửa hàng sữa chua đã trích một phần lợi nhuận vào việc quyên tặng. Ngày 19 tháng 6, nhóm những người ủng hộ Fox hô vang “cấy ghép, cấy ghép,” và tên của Fox, họ tổ chức một cuộc biểu tình bên ngoài trụ sở của tập đoàn Health Net. Vài ngày sau, anh trai Fox, một luật sư tên là Mark Hiepler đã đệ đơn kiện Health Net để buộc HMO phải chi trả cho ca ghép của em gái mình. “Các bạn đã bán bảo hiểm cho em tôi khi em ấy còn khỏe,” Hiepler đã viết. “Xin vui lòng cung cấp nó bây giờ khi em ấy đang bệnh nặng.”

Vào cuối mùa hè năm 1992, khi Health Net lại từ chối yêu cầu cung cấp dịch vụ bảo hiểm, khác, một lần nữa lấy cớ là thiếu chứng cứ lâm sàng, Fox đã chọn cách tự mình đi tiếp. Đến lúc này, cô đã quyên được 220.000 đô la từ gần hai ngàn năm trăm bạn bè, hàng xóm, họ hàng, đồng nghiệp, và những người lạ - đủ để chi trả cho ca ghép của mình.

Tháng 8 năm 1992, Nelene Fox đã trải qua hóa trị liệu liều cao và ghép tủy xương cho căn bệnh ung thư vú di căn, với hi vọng có một cuộc sống mới.



Trong những phòng bệnh mới sáng bóng tại Trung tâm Norris ở Los Angeles, nơi Fox trải qua quá trình ghép tủy, câu chuyện về sự thành công rực rỡ của Werner Bezwoda cùng với hóa trị liệu liều cao đã lan truyền rộng rãi. Trong tay Bezwoda, mọi thứ về liệu pháp điều trị dường như diễn ra theo một phép lạ hoàn hảo. Là một người đàn ông cô độc, mạnh mẽ, quyết liệt, có khả năng khơi nguồn cảm hứng cho cả sự quyến rũ và sự nghi ngờ, như ở xứ Oz, Bezwoda giống một phù thủy tự tung tự tác có tài ghép tủy tự thân, người chủ trì một đế chế lâm sàng bắt diệt tại Witwatersrand ở Johannesburg với nhiều bệnh nhân bay đến từ châu Âu, châu Á, và châu Phi. Khi hàng loạt ca được Bezwoda cứu chữa ngày một tăng, danh tiếng ông theo đó cũng ngày một vững chắc. Đến giữa thập niên 1990, ông thường xuyên lên máy bay phản lực rời Nam Phi để thảo luận về kinh nghiệm của mình với hóa trị liệu cao tại các cuộc họp và hội nghị được tổ chức trên khắp thế giới. “Rào cản giới hạn liều lượng,” Bezwoda công bố một cách táo bạo vào năm 1992, đã bị “vượt qua” - ngay lập tức nâng tầm vị thế bản thân và phòng khám của ông lên chín tầng mây.

Các bác sĩ ung thư, các nhà khoa học, và những bệnh nhân xúm đông quanh những chuyên đề nghiên cứu được gói gọn của ông thấy bản thân như bị mê hoặc bởi những kết quả này. Bezwoda giảng giải một cách chậm rãi và bình thản, trong một bài nói lạnh lùng, khô khốc, thỉnh thoảng nhìn vào màn hình với cái liếc ngang đặc trưng của mình, đưa ra những quan sát sống động nhất trong giới ung thư lâm sàng, như thể đọc những mẫu tin tức của Liên Xô lúc buổi tối. Tại những thời điểm mà phong thái chậm rãi đó dường như không phù hợp một cách có chủ ý, ngay cả Bezwoda cũng biết rằng kết quả mà ông đưa ra rất đáng kinh ngạc. Khi ánh đèn bật lên để soi rõ tám áp phích tại hội nghị thường niên về ung thư được tổ chức tại San Diego vào tháng 5 năm 1992, các bác sĩ lâm sàng vây

quanh ông, hỏi và chúc mừng dồn dập. Ở Johannesburg, hơn 90% phụ nữ được điều trị với liệu pháp liều cao đã có đáp ứng hoàn chỉnh - tỉ lệ mà ngay cả những trung tâm học thuật rất lớn ở Hoa Kỳ cũng không thể đạt được. Bezwoda dường như đã dẫn lĩnh vực ung thư học thoát khỏi cảnh bế tắc hàng chục năm dài với bệnh ung thư.

Tuy nhiên, Nelene Fox không may mắn như vậy. Cô đã chiến đấu hết sức với liệu pháp hóa trị liều cao cùng nhiều biến chứng của nó. Nhưng chưa đầy một năm sau khi ghép, ung thư vú đã tái phát dữ dội khắp cơ thể cô, trong phổi, gan, hạch bạch huyết, và kinh khủng nhất, nó đã lan tới não cô. Ngày 22 tháng 4, mười một tháng sau khi tầm áp phích của Bezwoda được treo lên gần San Diego, Fox qua đời tại nhà mình trong một hẻm cụt tại Temecula. Cô chỉ mới bốn mươi tuổi. Cô để lại đằng sau một người chồng cùng ba cô con gái được bốn, chín, và mười một tuổi. Và một vụ kiện chống lại Health Net, hiện còn đang gặp rắc rối trên con đường của nó qua hệ thống tòa án tại California.



Đặt bên cạnh kết quả phi thường của Bezwoda, cuộc chiến đau đớn và cái chết không đúng lúc của Fox dường như là một kết quả thậm chí còn khốc liệt hơn. Tin tưởng rằng việc cấy ghép diễn ra chậm trễ- chứ không phải ung thư - đã đẩy nhanh sự ra đi của em gái mình, Hiepler liên tục đòi Health Net bồi thường và đẩy mạnh một phiên tòa xét xử. Điểm mấu chốt cho vụ kiện của Hiepler dựa trên định nghĩa của từ “xác thực.” Anh lập luận rằng hóa trị liều cao khó lòng được coi là một quy trình cần xác thực nếu gần như mọi trung tâm lâm sàng lớn trong nước đã và đang cung cấp cho bệnh nhân, cả điều trị lẫn thử nghiệm. Chỉ riêng năm 1993, 1.177 bài báo trên tạp chí y khoa đã viết về chủ đề này. Tại một số bệnh viện, toàn bộ phòng bệnh đã được dành riêng cho quy trình này. Cái nhãn “thử nghiệm” được HMO dùng để lấy có nhằm tiết kiệm tiền bằng

cách từ chối bảo hiểm, Hiepler tranh luận. “Nếu bạn chỉ bị cảm lạnh hay cảm cúm, chắc chắn họ sẽ chăm sóc tốt cho bạn, nhưng khi bạn bị ung thư vú, thì chuyện gì xảy ra? Kết quả là ‘xác thực.’ Kết quả là ‘thử nghiệm.’”

Sáng ngày 28 tháng 12 năm 1993, Mark Hiepler đã dành gần hai tiếng đồng hồ trong phòng xử án mô tả về năm tháng cuối cùng tàn khốc trong cuộc đời em gái mình. Ban công và băng ghế đông đảo những người bạn của Fox, những người ủng hộ cô, và những bệnh nhân, nhiều người trong số họ xúc động cùng với đó là tức giận và đồng cảm. Ban bồi thẩm mất chưa đầy hai giờ để cân nhắc ra và quyết định. Buổi tối hôm đó, phiên tòa ra phán quyết về việc bồi thường thiệt hại cho gia đình Fox là tám mươi chín triệu đô la - khoản tiền cao thứ hai trong lịch sử kiện tụng tại California và là một trong những vụ bồi thường cao nhất từng được biết trong tố tụng y tế ở Mỹ.

Tám mươi chín triệu đô la phần lớn là mang tính biểu tượng (vụ kiện cuối cùng được dàn xếp với một khoản tiền nhỏ hơn không được tiết lộ), nhưng đó cũng là một biểu tượng để bất kỳ HMO nào cũng hiểu. Năm 1993, những nhóm ủng hộ bệnh nhân kêu gọi phụ nữ chiến đấu cho những trường hợp tương tự trên khắp đất nước. Thật dễ hiểu khi hầu hết các công ty bảo hiểm bắt đầu trở nên dễ tính. Ở Massachusetts, một y tá bốn mươi bảy tuổi tên là Charlotte Turner được chẩn đoán mắc ung thư vú giai đoạn di căn, vận động một cách hăng hái cho ca ghép của mình, bà lao nhanh trên chiếc xe lăn từ văn phòng của nhà lập pháp này đến văn phòng của nhà lập pháp khác với tập báo y khoa trên tay. Cuối năm 1993, như là kết quả cho nỗ lực đó của Turner, cơ quan lập pháp tiểu bang Massachusetts ban hành điều luật được gọi là Charlotte, chấp thuận yêu cầu bảo hiểm cấy ghép cho các bệnh nhân đủ điều kiện trong bang. Đến giữa thập niên 1990, bảy tiểu bang yêu cầu HMO phải chi trả cho việc cấy ghép tủy xương, với điều luật tương tự đang chờ được xử lý ở bảy tiểu bang khác. Từ năm 1988 đến năm 2002, tám

mười sáu vụ kiện đã được đệ trình chống lại HMO bởi những bệnh nhân đã bị từ chối cấy ghép trước đó. Trong đó có bốn mươi bảy trường hợp mà bệnh nhân đã thắng kiện.

Sự chuyển biến này - hóa trị tích cực và ghép tủy *bắt buộc* theo luật - thật sự là phi thường và đã được nhiều nhà quan sát chú ý. Về giá trị trước mắt thì đó là thời điểm giải tỏa cho nhiều bệnh nhân và những người ủng hộ bệnh nhân. Tuy nhiên, các tạp chí y khoa lại rộ lên những lời chỉ trích gay gắt về phác đồ này. Đây là một “công nghệ phức tạp, tốn kém và nguy hiểm tiềm tàng,” như lời phàn nàn mang tính châm chọc trong một bài báo. Thường để lại những biến chứng nghiêm ngặt: nhiễm trùng, xuất huyết, khối huyết trong động mạch và gan, suy tim, hình thành sẹo ở phổi, da, thận, và gân. Và thường sẽ gây vô sinh vĩnh viễn. Bệnh nhân bị giam trong bệnh viện vài tuần, và đáng lo ngại nhất, khoảng 5% đến 10% phụ nữ có nguy phát triển dạng ung thư thứ hai hoặc tổn thương tiền ác tính do hậu quả của điều trị - các dạng ung thư trở nên ngoan cố ương bướng với bất kỳ liệu pháp nào khác.

Nhưng khi việc cấy ghép tủy tự thân cho bệnh ung thư đã rộ lên thành một ngành công nghiệp lớn, sự đánh giá khoa học cho phác đồ này đã ngày càng bị quên lãng. Thật ra các thử nghiệm đã bị mắc kẹt trong một vũng lầy cũ và ngoan cố. Tất cả mọi người từ bệnh nhân, bác sĩ, HMO, đến những nhóm vận động đều muốn thử nghiệm theo nguyên tắc. Nhưng không ai muốn là người thử nghiệm, không ai muốn là người thực hành. Càng nhiều kế hoạch bảo hiểm y tế mở rộng cánh cửa chào đón việc ghép tủy thì càng nhiều phụ nữ tránh xa các thử nghiệm lâm sàng, sợ rằng họ có thể được giao cho bên không liên quan đến việc điều trị một cách hên xui.

Từ năm 1991 đến năm 1999, khoảng bốn mươi ngàn phụ nữ trên khắp thế giới trải qua ghép tủy vì căn bệnh ung thư vú, với chi phí tiêu tốn ước tính khoảng hai đến bốn tỷ đô la (con số ước tính này cao hơn gấp đôi ngân sách mỗi năm của NCI). Trong khi đó, sự tích

lũy bệnh nhân cho các thử nghiệm lâm sàng, bao gồm cả thử nghiệm của Peters tại Duke, gần như dần ngừng lại. Sự chia rẽ thật chua xót. Ngay cả khi các phòng khám đông nghịt với nhiều phụ nữ đang được điều trị bằng hóa trị liệu cao và các phòng bệnh đều kín giường với những bệnh nhân được cấy ghép, biện pháp có tính lâu dài để kiểm tra hiệu quả của liệu pháp điều trị đó vẫn bị đẩy sang một bên, gần như thể đó chỉ là một việc được vẽ ra sau này. “Cấy ghép, cấy ghép ở khắp mọi nơi nhưng không có một bệnh nhân nào để kiểm tra,” theo lời Robert Mayer.



Khi Bezwoda trở lại hội nghị thường niên về ung thư ở Atlanta vào tháng 5 năm 1999, ông rõ ràng đã chiến thắng. Ông tràn đầy tự tin khi lên bục phát biểu, giả vờ phật ý rằng tên mình bị phát âm sai trong lúc giới thiệu, và rồi mở những slide đầu tiên của mình. Khi Bezwoda trình bày dữ liệu - giọng nói đơn điệu của ông lan tỏa qua biển người menh mông trước mặt - một câu thần chú im lặng đã bao trùm lên khán giả. Thuật sĩ của sự thông thái đã làm phép một lần nữa. Tại bệnh viện Witwatersrand, những phụ nữ trẻ có nguy cơ cao mắc ung thư vú được điều trị bằng việc ghép tủy đã cho thấy kết quả thành công đáng kinh ngạc. Tám năm rưỡi, gần 60% bệnh nhân nhờ quyền lực của ghép tủy/hóa trị liệu cao mà còn sống sót, so với 20% ở nhóm đối chứng. Đối với những bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ Bezwoda, đường biểu thị khả năng sống ổn định tại con số khoảng bảy năm và không còn tử vong thêm nữa, điều này cho thấy nhiều bệnh nhân còn lại không chỉ sống sót, mà rất có thể đã được chữa khỏi. Tròng pháo tay nổ ra giữa các bác sĩ cấy ghép.

Nhưng thắng lợi của Bezwoda đã trở nên kỳ quặc, tuy kết quả tại Witwatersrand thật ngoạn mục, nhưng ba thử nghiệm khác có cả của Peters được trình bày vào chiều hôm đó thì hoặc là lập lờ không rõ hoặc theo chiều hướng tiêu cực. Tại Duke, thật xấu hổ khi mà thử

nghiệm thậm chí còn không kết thúc vì tính tích lũy thấp. Và khi mà quá sớm để đánh giá lợi ích sống sót của việc cấy ghép, thì mặt tối hơn của nó lại quá rõ rệt: trong số ba trăm bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm cấy ghép, đã có ba mươi một phụ nữ chết vì các biến chứng - như nhiễm trùng, huyết khối, cơ quan bị thải loại, và ung thư bạch cầu. Tin từ Philadelphia thậm chí còn dữ dội hơn. Liệu pháp hóa trị liệu cao đã không cho thấy bất kỳ một dấu vết lợi ích nào, thậm chí “chỉ một sự cải thiện khiêm tốn nhất” cũng không, các nhà điều tra thông báo một cách ủ rũ đến khán giả. Một thử nghiệm phức tạp và rối rắm từ Thụy Điển, với bệnh nhân được chia thành các nhóm và phân nhóm nhỏ, cũng đi đến thất bại theo chiều hướng không thể cứu vãn mà không một lợi ích sống sót rõ ràng nào có thể thấy được.

Vậy sau đó làm thế nào để giải hòa những kết quả quá khác biệt này? Chủ tịch Hiệp hội Ung thư Lâm sàng Hoa Kỳ (American Society of Clinical Oncology - ASCO) đã yêu cầu một nhóm thảo luận cố gắng đưa tất cả những dữ liệu mâu thuẫn thành một hình mẫu gắn kết duy nhất, nhưng ngay cả những chuyên gia cũng phải bó tay chịu trói. “Mục tiêu của tôi ở đây là để phê bình dữ liệu được đưa ra, duy trì tính đáng tin cậy trong lĩnh vực này, và để tiếp tục giữ tình bạn với cả những người thuyết trình lẫn những người thảo luận,” một người tham gia thảo luận phát biểu thẳng thừng.

Nhưng ngay cả điều đó cũng rất khó để hoàn thành. Trên và đằng sau sân khấu, các diễn giả và những người thảo luận cãi nhau về những điểm nhỏ, ném những lời phê bình vào các cuộc thử nghiệm của nhau. Không có gì được giải quyết và chắc chắn là không một tình bạn nào được hình thành. Larry Norton, một bác sĩ ung thư vú nổi tiếng và là chủ tịch Liên minh các Tổ chức Ung thư Vú Quốc gia (National Alliance of Breast Cancer Organizations - NABCO), nói với một phóng viên của tờ New York Times rằng “những người muốn cấy ghép sẽ tiếp tục cấy ghép, còn những người không sẽ tiếp tục không.” Buổi hội thảo đã trở thành một thảm

họa. Khi khán giả mệt mỏi tràn ra khỏi khán phòng lớn ở Atlanta, trời bên ngoài thì tối và bầu không khí căng thẳng, ngột ngạt không làm dịu đi tí nào.



Bezwodà rời khỏi cuộc họp ở Atlanta trong vội vã, để lại đằng sau một biển trời tràn ngập sự hỗn loạn và náo động. Ông đã đánh giá thấp tác động do các dữ liệu của mình, vì giờ đây nó là điểm tựa duy nhất mà nhờ đó toàn bộ lý thuyết trị liệu ung thư, chưa kể đến ngành công nghiệp bốn tỉ đô la, dựa vào. Các bác sĩ ung thư đã đến Atlanta để hiểu rõ. Họ rời đi cùng với nỗi bức tức và sự rối bời.

Tháng 12 năm 1999, cùng với những lợi ích chưa chắc chắn của liệu pháp và hàng ngàn phụ nữ đang kêu gọi được chữa trị, một nhóm các nhà điều tra Hoa Kỳ viết thư cho Bezwodà tại Witwatersrand hỏi liệu họ có thể đích thân tới Johannesburg kiểm tra dữ liệu từ thử nghiệm của ông được hay không. Vì chỉ có duy nhất các ca ghép của Bezwodà là đã thành công. Có lẽ những bài học quan trọng có thể được tìm hiểu và mang trở về Mỹ.

Bezwodà vui lòng nhận lời. Vào ngày đầu tiên cho chuyến viếng thăm, khi các nhà điều tra yêu cầu hồ sơ và sổ ghi chép của 154 bệnh nhân trong nghiên cứu của ông, Bezwodà đã gửi họ chỉ 58 hồ sơ - tất cả, thật kỳ quặc, đến từ nhánh điều trị của thử nghiệm. Khi nhóm thôi thúc hồ sơ từ nhánh đối chứng, Bezwodà nói rằng chúng đã bị “mất.”

Hoang mang, nhóm nghiên cứu thăm dò thêm, và bối cảnh trở nên lộn xộn. Những hồ sơ được cung cấp cực kỳ kém chất lượng: gạch xóa, những ghi chú trong một trang được viết cẩu thả ngẫu nhiên như là nhớ lại, chỉ tóm tắt sáu hay tám tháng chăm sóc được cho là cần thiết. Tiêu chí thích hợp cho điều trị luôn bị thiếu trong hồ sơ. Bezwodà tuyên bố đã cấy ghép cho số lượng phụ nữ da đen và

da trắng cân bằng nhau, tuy nhiên gần như tất cả hồ sơ đều của những phụ nữ da đen nghèo khó, ít biết đọc tại Bệnh viện Hillbrow ở Johannesburg. Khi các nhà phê bình yêu cầu các giấy đồng thuận mở cho một quy trình có thể làm chết người, thì không một giấy tờ nào như thế được tìm thấy. Những bảng đánh giá của bệnh viện nhằm bảo vệ cho những phác đồ như vậy, tất nhiên không có một bản sao nào. Không một ai, dường như vậy, đã chấp thuận quy trình hay thậm chí có kiến thức nghèo nàn nhất về cuộc thử nghiệm. Nhiều bệnh nhân được xem là “sống sót” từ lâu đã bị đưa tới các cơ sở chăm sóc đặc biệt với các thương tổn do ung thư vú như loét, di căn, có thể sẽ chết mà không một bước theo dõi nào được chỉ định. Một phụ nữ được coi là thuộc nhánh điều trị chưa bao giờ được điều trị với bất kỳ loại thuốc nào. Một hồ sơ bệnh nhân khác, truy ngược đến cùng thì thấy thuộc về một người đàn ông - không phải là bệnh nhân mắc ung thư vú.

Toàn bộ mọi thứ là một trò lừa đảo, bịa đặt, giả mạo. Cuối tháng 2 năm 2000, với cuộc thử nghiệm bị vạch trần và thông lộng của cuộc điều tra thắt chặt quanh ông mỗi ngày, Werner Bezwoda đã đánh máy một bức thư ngắn gửi cho các đồng nghiệp của mình tại Witwatersrand thừa nhận có nhiều phần nghiên cứu bị sai lệch (ông còn tuyên bố sau đó rằng đã thay đổi hồ sơ của mình để làm cho cuộc thử nghiệm “dễ tiếp cận” hơn đối với những nhà nghiên cứu Mỹ). “Tôi đã phạm một sai lầm nghiêm trọng về sự trung thực và tính liêm khiết trong khoa học,” ông viết. Sau đó, ông từ chức khỏi vị trí ở trường đại học và nhanh chóng ngừng các buổi phỏng vấn, giao việc trả lời tất cả các câu hỏi lại cho luật sư của mình. Số điện thoại của ông không còn được liệt kê ở Johannesburg. Năm 2008, khi tôi cố gắng liên hệ cho một buổi phỏng vấn, không thể tìm thấy Werner Bezwoda ở bất cứ đâu.



Thất bại toàn diện của Werner Bezwoda như là đòn cuối cùng giáng xuống tham vọng về liệu pháp hóa trị liệu cao. Mùa hè năm 1999, một cuộc thử nghiệm cuối được thiết kế để kiểm tra xem liệu STAMP có thể làm tăng khả năng sống ở những phụ nữ mắc ung thư vú đã lan đến nhiều hạch bạch huyết hay không. Bốn năm sau, câu trả lời đã quá rõ ràng. Không một lợi ích rõ rệt nào có thể thấy được. Trong số năm trăm bệnh nhân được phân vào nhóm hóa trị liệu cao, chín người đã tử vong do các biến chứng liên quan đến cấy ghép. Chín người khác phát triển ung thư bạch cầu dòng tủy cấp tính có khả năng kháng lại liệu pháp hóa trị, do hậu quả từ việc điều trị - bệnh ung thư giờ đây còn tồi tệ hơn những loại ung thư mà họ đã mắc phải lúc trước. (Mặc dù hoàn toàn không thành công với ung thư vú, và nhiều khối u rắn khác, ABMT sau đó đã được chứng minh là có thể chữa được một số dạng ung thư bạch cầu dòng lympho - một lần nữa nó đã làm nổi bật lên tính không đồng nhất giữa các loại ung thư).

“Đến cuối thập niên 1990, câu chuyện lãng mạn này đã đi đến hồi kết,” Robert Mayer nói. “Các cuộc thử nghiệm cuối chỉ đơn thuần là thử nghiệm nhằm để đóng nắp cỗ quan tài. Chúng ta đã nghi ngờ kết quả này gần một thập niên rồi.”

Maggie Keswick Jencks chứng kiến sự kết thúc của kỷ nguyên cấy ghép vào năm 1995. Jencks, một nghệ sĩ vẽ tranh phong cảnh sống ở Scotland, đã tạo ra khu vườn hoang vắng kỳ ảo - những lốc xoáy tương lai giữa những cái que, những cái hồ, đá tảng, và mặt đất chống đỡ lại các thế lực tự nhiên hỗn độn. Được chẩn đoán mắc ung thư vú vào năm 1988, bà được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ khối u và sau đó là phẫu thuật cắt bỏ vú. Trong nhiều tháng trời, bà tưởng bản thân xem như đã được chữa khỏi. Mãi đến năm năm sau, khi gần đến sinh nhật lần thứ năm mươi hai của mình, bà tái phát với ung thư vú di căn tới gan, xương, và cột sống. Tại Bệnh viện Đa khoa Phía tây ở Edinburgh, bà được điều trị với hóa trị liệu cao và sau đó là kết hợp với cấy ghép tự thân. Jencks đã không biết

rằng thử nghiệm STAMP cuối cùng rồi sẽ thất bại. “Bác sĩ Bill Peters... từng điều trị vài trăm bệnh nhân với [cấy ghép],” bà viết, với hi vọng được chữa khỏi bệnh. Thời gian thuyên giảm trung bình đối với những bệnh nhân của ông sau điều trị là mười tám tháng. Đó dường như là cả một cuộc đời.” Nhưng sự thuyên giảm của Jencks chưa kịp kéo dài đủ một cuộc đời: năm 1994, chỉ gần mười tám tháng sau ca cấy ghép, bà lại tiếp tục tái phát lần nữa. Bà qua đời vào tháng 7 năm 1995.

Trong một bài luận mang tên *Góc nhìn nơi tiền tuyến*, Jencks mô tả trải nghiệm của mình với ung thư giống như bị đánh thức giữa một chuyến bay và rồi bị ném ra bầu trời ngoại quốc cùng một cái dù mà không một tấm bản đồ trong tay:

“Đó! Đúng rồi, bệnh nhân tương lai, lặng lẽ tiến tới một nơi xa xôi cùng những hành khách khác, bỗng ngạc nhiên chưa (Tại sao lại là tôi?) một cái hố lớn xuất hiện trên sàn ngay cạnh bạn. Máy người mặc áo trắng xuất hiện, giúp bạn đeo dù và - không có thời gian để suy nghĩ - *bạn bay khỏi đó*.

“Bạn rơi xuống. Bạn tiếp đất... Nhưng đâu là kẻ thù? Kẻ thù là gì? Chuyện gì xảy ra vậy?... Không một con đường. Không la bàn. Không bản đồ. Không được đào tạo. Điều gì bạn nên biết mà không biết?

“Đám áo trắng ở xa, xa mãi, bạn bị buộc những người khác vào chiếc dù của họ. Thỉnh thoảng họ vẫy tay nhưng, ngay cả khi bạn hỏi, họ không biết câu trả lời. Họ ở đó trên chiếc máy bay, lo việc của những chiếc dù, không phải lo vẽ bản đồ.”

Hình ảnh đó biểu thị cho sự cô quạnh và tuyệt vọng của thời đại này. Bị ám ảnh với những liệu pháp triệt để và tích cực, các bác sĩ ung thư phát minh ra ngày càng nhiều những chiếc dù mới hơn, nhưng không có bản đồ mang tính hệ thống về bãi lầy này để hướng dẫn những người bệnh và các bác sĩ. Cuộc chiến Ung thư đã “thất bại” - dù hiểu theo nghĩa nào.



Mùa hè là mùa của những phần tiếp theo, nhưng nói thẳng ra thì không một ai mong chờ công bố từ John Bailer. Bị cô lập tại Đại học Chicago, Bailer vẫn âm thầm nung nấu trong văn phòng mình kể từ khi ông công bố bài báo đầu tiên - “Tiến bộ chống ung thư?” - giáng một đòn nặng nề lên trung ương đầu não của NCI vào tháng 5 năm 1986. Nhưng mười một năm đã trôi qua kể từ khi công bố bài báo đó và Bailer, với tư cách người chịu trách nhiệm nhắc nhở của quốc gia về ung thư, dự kiến sẽ bùng nổ với một bản cập nhật mới vào bất cứ ngày nào. Tháng 5 năm 1997, chính xác mười một năm sau công bố đầu tiên của mình, Bailer đã tái xuất trên *Tạp chí Y học New England* với một đánh giá khác về tiến bộ trong ung thư.

Điểm nút trong bài viết của Bailer (đồng tác giả với một nhà dịch tễ tên là Heather Gornik) được thể hiện rõ ở tiêu đề của bài: “Ung thư bất khả chiến bại.” Ông mở đầu một cách rõ ràng, “Năm 1986, khi một người trong chúng tôi báo cáo về xu thế tỷ lệ mắc ung thư tại Hoa Kỳ từ năm 1950 đến hết năm 1982, có thể thấy rõ ràng là khoảng bốn mươi năm nghiên cứu ung thư chỉ chú trọng vào điều trị và đã thất bại trong việc cố gắng làm giảm tỷ lệ tử vong, kéo dài thời gian sống. Trong bài báo này chúng tôi cập nhật phân tích đến hết năm 1994. Đánh giá của chúng tôi bắt đầu từ năm 1970, cung cấp cả thông số trùng lặp với bài báo trước vì việc thông qua Đạo luật Ung thư Quốc gia của năm 1971 đánh dấu một sự gia tăng quan trọng về cả tầm vóc và sức mạnh của những nỗ lực quốc gia trong nghiên cứu ung thư.”

Không có nhiều thay đổi trong phương pháp luận so với phân tích trước đó của Bailer. Như trước đây, Bailer và Gornik bắt đầu bằng việc “điều chỉnh độ tuổi” dân số Hoa Kỳ, sao cho mỗi năm kể từ năm 1970 đến năm 1994 có sự phân phối về tuổi tác chính xác như nhau (phương pháp được mô tả chi tiết hơn trong các trang trước). Tỷ lệ

tử vong do ung thư đối với mỗi nhóm tuổi cũng được điều chỉnh theo tỉ lệ sao cho cân xứng, kết quả là tạo một quần thể tĩnh, không bị biến động từ đó tỉ lệ tử vong do ung thư có thể được so sánh trực tiếp từ năm này sang năm khác.

Mô hình xuất hiện từ phân tích này thì đúng mực. Từ năm 1970 đến năm 1994, tỉ lệ tử vong do ung thư có thể nói là đã tăng nhẹ khoảng 6%, từ 189 ca tử vong trong 100.000 người lên đến 201 ca. Phải thừa nhận tỷ lệ tử vong này đã đi ngang trong mười năm qua, nhưng ngay cả như vậy thì điều này rất khó có thể coi là chiến thắng. Bailer kết luận, ung thư vẫn ở vị trí “bất khả chiến bại.” Như được vẽ trong biểu đồ, tiến bộ của quốc gia về ung thư là một đường bằng phẳng, Cuộc chiến chống Ung thư cho đến nay vẫn bế tắc.

Nhưng liệu đường ngang của tỉ lệ tử vong do ung thư có thật sự bằng phẳng đến vậy? Vật lý dạy chúng ta phân biệt cân bằng ở trạng thái tĩnh và cân bằng ở trạng thái động; sản phẩm của hai tương tác cân bằng và đối chọi nhau có thể dừng hoàn hảo tại một điểm cho đến khi một trong hai lực được tách ra. Chuyện gì xảy ra nếu như đường bằng phẳng thể hiện cho tỉ lệ tử vong do ung thư đại diện cho trạng thái cân bằng động giữa hai lực kéo và đẩy?

Khi Bailer và Gornik dò xét dữ liệu của họ xa hơn, họ bắt đầu phân biệt được các lực đối nghịch lẫn nhau với sự chính xác hết sức tinh tế. Khi tỷ lệ tử vong do ung thư giữa năm 1970 và năm 1994 được phân thành hai nhóm tuổi, sự đối trọng của các lực ngay lập tức rõ ràng: ở những nam giới và nữ giới trên năm mươi lăm tuổi, tỉ lệ tử vong do ung thư tăng, trong khi ở những nam giới và nữ giới dưới năm mươi lăm tuổi, tỉ lệ tử vong giảm với cùng một tỉ lệ chính xác như nhau. (Một phần lý do cho điều này sẽ được làm rõ ở phần sau).

Một sự cân bằng động tương tự cũng rất rõ ràng khi mà tỉ lệ tử vong do ung thư được đánh giá lại bằng chính loại ung thư có liên

quan. Tỷ lệ tử vong đã giảm trong vài dạng, một số thì không đổi, và tăng ở những dạng khác, gần như bù trừ cho nhau. Chẳng hạn, tỷ lệ tử vong do ung thư đại tràng đã giảm gần 30%, ung thư tử cung và ung thư cổ tử cung giảm 20%. Cả hai đều có thể phát hiện được bằng xét nghiệm sàng lọc (nội soi với ung thư đại tràng và xét nghiệm phết mỏng Pap với ung thư cổ tử cung) và phần tỷ lệ tử vong đã giảm chính là kết quả của việc phát hiện sớm.

Tỷ lệ tử vong đối với hầu hết các dạng ung thư ở trẻ em cũng giảm mạnh trong thập niên 1970, với sự sụt giảm liên tục qua các thập niên. Cũng như vậy đối với tỷ lệ tử vong do bệnh Hodgkin và ung thư tinh hoàn. Mặc dù số lượng ròng của những loại ung thư đó vẫn chỉ đại diện một phần nhỏ trong tổng số tử vong do ung thư gây ra, nhưng điều trị về cơ bản đã làm thay đổi diện mạo của những bệnh này.

Tác nhân đối nghịch nổi bật nhất chống lại những tiến bộ này là ung thư phổi. Ung thư phổi vẫn là kẻ sát nhân hàng đầu trong số các loại ung thư, chịu trách nhiệm gần một phần tư số ca tử vong do ung thư. Nhìn chung tỷ lệ tử vong do ung thư phổi đã tăng từ năm 1970 đến năm 1994. Nhưng sự phân bố những ca tử vong đã bị lệch đáng kể. Tỷ lệ tử vong ở nam giới đã lên đến đỉnh điểm và hạ xuống ở những năm giữa thập niên 1980. Ngược lại, tỷ lệ tử vong do ung thư phổi đã tăng đáng kể ở nữ giới, đặc biệt ở những phụ nữ già hơn, và nó vẫn tiếp tục tăng. Từ năm 1970 đến năm 1994, những ca tử vong do ung thư phổi ở phụ nữ thuộc nhóm lớn hơn năm mươi lăm tuổi đã tăng vọt đến 400%, hơn cả sự gia tăng ở tỷ lệ ung thư vú và ung thư ruột kết hợp lại. Sự tăng vọt theo cấp số mũ này ở tỷ lệ tử vong đã làm lu mờ gần như tất cả những gì đạt được về khả năng sống không chỉ đối với ung thư phổi, mà còn đối với tất cả những loại ung thư khác.

Sự thay đổi trong mô hình tỷ lệ tử vong do ung thư phổi cũng phần nào giải thích độ lệch tuổi chung trong tỷ lệ tử vong do ung thư. Tỷ lệ mắc ung thư phổi cao nhất ở nhóm trên năm mươi lăm, và thấp

hơn ở cả nam và nữ dưới năm mươi lăm, đây là kết quả của những thay đổi về hành vi hút thuốc lá kể từ thập niên 1950. Mức giảm tỷ lệ tử vong do ung thư ở những người trẻ tuổi đã bị bù trừ hoàn hảo bằng sự gia tăng tỷ lệ tử vong do ung thư ở những người lớn tuổi hơn.

Với sự cân bằng này, “Ung thư bất khả chiến bại” là bài báo có tiêu đề thể hiện không đúng thông điệp của nó. Sự bế tắc của quốc gia về ung thư hầu như không phải là một sự bế tắc, mà hơn thế đó là kết quả của một trò chơi điên cuồng về cái chết vẫn đang tiếp diễn. Bailar đã minh chứng rằng Cuộc chiến chống Ung thư đã đi đến tình trạng trì trệ cuối cùng. Đúng hơn, ông đã ghi lại một cuộc chiến đầy biến động đang diễn ra chống lại một mục tiêu đầy biến động.

Vì vậy ngay cả Bailar - *đặc biệt* là Bailar, nhà phê bình sáng tạo và mãnh liệt nhất về cuộc chiến này - cũng không thể phủ nhận sự sáng tạo mãnh liệt của cuộc chiến này. Phỏng vấn trên truyền hình, ông miễn cưỡng thừa nhận điểm này:

Người phỏng vấn: Tại sao anh nghĩ các con số đang giảm xuống một chút, hay đang cân bằng?

Bailar: Chúng tôi nghĩ rằng các con số đang giảm xuống có lẽ là một phần trăm, tôi muốn đợi lâu hơn một chút để nhìn thấy sự suy giảm này được xác nhận, nhưng nếu nó chưa rõ ràng thì nó sẽ đến thôi...

Người phỏng vấn: Thưa bác sĩ Bailar?

Bailar: Tôi nghĩ chúng ta có thể đồng ý rằng chiếc cốc đầy một nửa.



Không một chiến lược đơn lẻ nào trong phòng ngừa hay điều trị ung thư có sự thành công dễ dàng. Nhưng không thể phủ nhận “chiếc cốc đầy một nửa” là sản phẩm của một loạt các chiến lược tài tình đáng kinh ngạc được triển khai chống lại ung thư. Những sự hứa hẹn được tán dương vào thập niên 1960 và 1970 cũng như cuộc đấu tranh vào thập niên 1980 đã dẫn đường tới chủ nghĩa hiện thực có tính cơ sở hơn vào thập niên 1990 - nhưng sự thiết thực mới này đã tự đem đến những sự hứa hẹn.

Richard Klausner, giám đốc NCI, khi phê bình sắc sảo chủ nghĩa thất bại trong đánh giá của Bailar và Gornik, đã nêu ra:

“‘Ung thư’ thực ra là một loạt các bệnh. Xem nó như là bệnh đơn lẻ sẽ mang lại một cách tiếp cận duy nhất, việc đó không hợp lý hơn là bao so với việc xem bệnh tâm thần như một thực thể duy nhất sẽ đáp ứng lại với chỉ một chiến lược. Không chắc chúng ta sẽ sớm nhìn thấy ‘viên đạn ma thuật’ trong điều trị ung thư. Nhưng cũng không chắc sẽ có một viên đạn ma thuật ngăn chặn hay phát hiện sớm giúp loại bỏ được toàn bộ các dạng ung thư... Chúng ta vẫn đang tiến bộ. Mặc dù chúng ta cũng có một chặng đường dài để đi, nhưng có thể khẳng định rằng nhịp độ của những xu thế về tỉ lệ tử vong phản ánh những chính sách nghèo nàn hoặc những ưu tiên sai lầm.”

Một kỷ nguyên ung thư đang đến hồi kết. Lĩnh vực này đã qua khỏi cái thời niên thiếu nổi loạn của nó rồi, thời nó xâm nhập cùng những giải pháp phổ quát và các phương pháp chữa trị tận gốc, và đang phải vật lộn với những câu hỏi cơ bản về ung thư. Đây là những nguyên tắc làm nền tảng điều chỉnh hành vi gốc rễ của một dạng ung thư cụ thể? Điều gì là phổ biến với tất cả các dạng ung thư, và điều gì làm ung thư vú khác với ung thư phổi và ung thư tuyến tiền liệt? Phải chăng những con đường phổ biến đó, hoặc những con đường khác, sẽ thiết lập những tấm bản đồ mới dẫn tới việc chữa trị và phòng bệnh ung thư?

Nhiệm vụ chống lại ung thư phải hướng vào nội tại, về phía sinh học cơ bản, về phía những cơ chế nền tảng. Để trả lời những câu hỏi này, chúng ta cũng phải hướng vào nội tại. Rốt cuộc, chúng ta phải trở lại với tế bào ung thư.

PHẦN NĂM PHIÊN BẢN LỖI CỦA CHÍNH CHÚNG TA

Thật vô ích khi nói về chữa bệnh, hay nghĩ đến các biện pháp khắc phục, trừ phi chúng ta luôn xem xét các nguyên nhân... việc chữa trị sẽ là không hoàn hảo, lệch lạc, và vô mục đích, nếu như nguyên nhân không phải là điều đầu tiên được tìm kiếm.

Robert Burton, *Giải phẫu sự sâu muộn*, năm 1893

Bạn không thể làm thí nghiệm để thấy thứ gây ra ung thư. Đó không phải là một vấn đề có thể chạm tới và không phải điều mà các nhà khoa học có thể làm được.

I. Hermann, Nhà nghiên cứu ung thư, năm 1978

Đâu là “lý do” cho những điều này?

Peyton Rous, *Về bí ẩn của nguồn gốc ung thư*, năm 1966

NGUYÊN NHÂN ĐƠN NHẤT

Đó là mùa xuân năm 2005 - thời điểm mấu chốt của nghiên cứu ung thư. Con đường của chúng tôi sắp phân nhánh. Ba người sẽ tiếp tục trong phòng khám, hướng trọng tâm chính vào nghiên cứu lâm sàng và chăm sóc bệnh nhân hằng ngày. Bốn người sẽ khám phá ung thư trong phòng thí nghiệm, hiện diện tối thiểu trong phòng khám và chỉ thăm khám một nhóm nhỏ bệnh nhân mỗi tuần.

Sự lựa chọn giữa hai ngã đường mang tính bản năng. Một số người trong chúng tôi vốn nhận thức bản thân là bác sĩ lâm sàng; một số người khác lại coi mình là nhà khoa học. Khuynh hướng của riêng tôi ít thay đổi kể từ ngày đầu trong khóa thực tập. Y học lâm sàng tác động theo một cách rất bản năng. Nhưng tôi là con chuột trong phòng thí nghiệm, một sinh vật sống về đêm, chuộng thú tiêu dao, bị hấp dẫn bởi sinh học ung thư cơ bản. Tôi nghiên ngẫm về loại ung thư nghiên cứu trong phòng thí nghiệm và thấy bản thân bị ung thư bạch cầu lôi cuốn. Tôi có thể chọn phòng thí nghiệm, nhưng chủ đề nghiên cứu của tôi bị chi phối bởi một bệnh nhân. Bệnh của Carla đã để lại dấu ấn hằn sâu trong cuộc đời tôi.

Mặc dù vậy, trong ánh hoàng hôn đang mờ dần của sự đắm chìm toàn thời gian ở bệnh viện, có những khoảnh khắc không yên lòng nhắc tôi nhớ rằng y học lâm sàng có thể gây ngạc nhiên và thu hút đến nhường nào. Đó là vào một buổi tối muộn trong phòng của những nghiên cứu sinh, bệnh viện xung quanh chúng tôi đã chìm vào im lặng chỉ còn tiếng kêu leng keng của dao đĩa trong bữa ăn. Bên ngoài không khí oi bức báo hiệu một trận mưa rào. Khi bảy người chúng tôi, giờ đã là những người bạn thân thiết, đang biên soạn danh sách bệnh nhân để chuyển sang cho những nghiên cứu

sinh kế tiếp, thì Lauren bắt đầu đọc lớn danh sách trong tay, gọi tên những người mà cô chăm sóc đã qua đời trong hai năm nghiên cứu của chúng tôi. Nổi hứng đột xuất, cô dừng lại và thêm một câu cho mỗi tên như một loại văn bia.

Đó là một dịch vụ tưởng niệm ngẫu hứng, và nó khuấy động căn phòng. Tôi liền tham gia, gọi tên những bệnh nhân đã qua đời của tôi và nối thêm một hoặc hai câu lục trong ký ức.

Kenneth Armor, sáu mươi hai tuổi, bác sĩ nội khoa bị ung thư dạ dày. Vào những ngày cuối đời, tất cả những gì ông mong muốn là một kỳ nghỉ với vợ và dành thời gian chơi với những con mèo của mình.

Oscar Fisher, ba mươi tám tuổi, mắc ung thư phổi tế bào nhỏ. Bị khiếm khuyết về nhận thức từ lúc mới sinh, anh là đứa con cưng của mẹ mình. Khi anh mất, bà đang luồn những chuỗi tràng hạt qua các ngón tay anh.

Tối đó tôi ngồi cùng danh sách của mình, nhớ lại những cái tên và những khuôn mặt cho tới khuya. Làm thế nào để tưởng niệm một bệnh nhân? Những người này là bạn của tôi, những người đối thoại, những người thầy - một gia đình không cùng huyết thống. Tôi đứng dậy bên bàn, như thể tại một tang lễ, đôi tai nóng lên vì xúc động, nước mắt trào dâng. Tôi nhìn những bàn làm việc trống quanh phòng và nhận ra hai năm qua đã định hình lại cả bảy người chúng tôi thế nào. Eric cực kỳ kiêu ngạo, tham vọng và thông minh thì ngày càng khiêm tốn và hướng nội hơn. Edwin vô cùng vui vẻ và lạc quan trong tháng đầu tiên thì giờ thẳng thừng nói về từ chức và đau buồn. Rick, một nhà hóa học hữu cơ đã trở nên say đắm với y học lâm sàng tới mức nghi ngờ khả năng sẽ trở lại phòng thí nghiệm. Lauren, thận trọng và trưởng thành, đã thêm vào các đánh giá sắc sảo của mình những câu đùa về ung thư. Cuộc gặp gỡ với ung thư

đã mài giữa chúng tôi; làm chúng tôi mịn và bóng như những viên đá dưới sông.



Vài ngày sau, tôi gặp Carla trong phòng truyền dịch. Cô chuyện gẫu với y tá, như thể đang hỏi thăm những người bạn cũ. Tôi không dễ dàng nhận ra cô ấy từ xa. Nước da trắng mượt từ lần đầu tiên cô tới bệnh viện đã đổ lên vài phần. Những vết bầm trên cánh tay sau nhiều lần truyền máu đã biến mất. Những đứa con của cô trở lại với cuộc sống đời thường của chúng, chồng cô quay lại với công việc, mẹ cô về lại căn nhà tại Florida. Cuộc sống của Carla gần như bình thường. Cô nói với tôi rằng con gái cô thỉnh thoảng thức dậy giữa đêm, khóc vì mơ thấy ác mộng. Khi tôi hỏi cô ấy có phải đây là những thương tổn còn sót lại từ năm trường mà Carla chiến đấu với bệnh tật không, cô lắc đầu một cách quyết liệt: “Không. Đó chỉ là đám quái vật trong bóng tối thôi.

Đã hơn một năm kể từ lần chẩn đoán đầu tiên. Cô vẫn dùng thuốc 6-mercaptopurine và methotrexate - thuốc của Burchenal và thuốc của Farber, một sự kết hợp nhằm ngăn chặn sự tăng trưởng của bất kỳ tế bào ung thư nào còn sót lại. Khi nhớ lại những lần tưởng chừng như cận kề cái chết vì căn bệnh, cô rùng mình trong ghê sợ. Nhưng điều gì đó vẫn đang được bình thường hóa và chữa lành bên trong cô. Con quái vật trong chính cô đang biến mất, như vết bầm tím ngày nào.

Khi công thức máu được trả về từ phòng thí nghiệm, chúng đã hoàn toàn bình thường. Sự thuyên giảm trong cô vẫn diễn ra. Tôi kinh ngạc và phấn khởi biết mấy khi nghe tin đó, nhưng tôi mang nó đến cho cô một cách thận trọng, và cố bình thường hết sức có thể. Như mọi bệnh nhân, Carla đánh hơi được sự nhiệt tình thái quá với một sự ngờ vực từ sâu thẳm: một bác sĩ say sưa thái quá với những

chiến thắng nhỏ cũng là vị bác sĩ đang chuẩn bị cho bệnh nhân đối mặt với thất bại cuối cùng. Nhưng lần này không có lý do gì để nghi ngờ. Tôi nói với Carla rằng công thức máu của cô trông hoàn hảo, và hôm nay không cần thêm xét nghiệm nào nữa. Ở ung thư bạch cầu, cô biết, không có tin mới tức là có tin tốt nhất.



Tối muộn hôm đó, kết thúc ghi chú của mình, tôi trở lại phòng thí nghiệm. Đó là một tổ ong chăm chỉ. Các tiến sĩ và nghiên cứu sinh di chuyển xung quanh kính hiển vi và máy ly tâm. Những từ và cụm từ y học thỉnh thoảng được thấy ở đây, nhưng thuật ngữ của phòng thí nghiệm ít có điểm tương đồng với thuật ngữ y học. Giống như việc đi du lịch đến một nước láng giềng - quốc gia có những cách diễn đạt tương tự nhưng nói bằng một thứ ngôn ngữ khác:

“Nhưng PCR trong các tế bào ung thư bạch cầu nên được chọn ban.”

“Bạn chạy gel này trong điều kiện gì?”

“Agarose, 4%.”

“RNA có bị phân hủy trong bước quay ly tâm không?”

Tôi tìm lại được một đĩa tế bào từ tủ ủ. Đĩa này có 384 giếng siêu nhỏ, mỗi giếng đều chỉ lớn vừa đủ chứa hai hạt thóc. Trong mỗi giếng, tôi đã để vào hai trăm tế bào ung thư bạch cầu người, sau đó thêm một hóa chất độc nhất vào từ mớ hóa chất chưa được kiểm tra. Song song đó, tôi có đĩa “y chang” - chứa hai trăm tế bào gốc tạo máu của người bình thường, với cùng một bảng những chất hóa học được thêm vào mỗi giếng.

Vài lần mỗi ngày, một máy ảnh hiển vi tự động sẽ chụp ảnh từng giếng ở cả hai đĩa, và chương trình máy tính sẽ tính toán số lượng tế bào ung thư bạch cầu và tế bào gốc tạo máu. Thí nghiệm này

đang tìm kiếm một hóa chất có thể giết các tế bào ung thư bạch cầu nhưng để lại các tế bào gốc bình thường - một liệu pháp nhắm mục tiêu chuyên biệt chống ung thư bạch cầu.

Tôi hút một vài microlit chứa các tế bào ung thư bạch cầu từ một giếng ra và quan sát chúng dưới kính hiển vi. Các tế bào trông như phình lên và quá dị với nhân nở rộng và vành tế bào chất mỏng lại, là dấu hiệu của một tế bào mà linh hồn nó đã được đồng chọn để phân chia và liên tục phân chia với mục đích gây bệnh, đơn độc. Các tế bào ung thư bạch cầu này đến với phòng thí nghiệm của tôi từ NCI, nơi chúng được nuôi dưỡng và nghiên cứu gần ba thập niên. Các tế bào đó vẫn tiếp tục tăng trưởng trong sự dồi dào ghê rợn như là minh chứng cho sức mạnh khủng khiếp của căn bệnh này.

Các tế bào đó, nói một cách nghiêm túc, là bất tử. Chúng được lấy ra từ cơ thể một người phụ nữ đã chết cách đây ba mươi năm.



Ngay từ năm 1858, Virchow đã nhận ra sức mạnh của sự tăng sinh này. Nhìn vào mẫu bệnh ung thư dưới kính hiển vi, Virchow hiểu rằng ung thư là sự tăng sản tế bào, sự phát triển bệnh lý, bị rối loạn của tế bào. Tuy Virchow nhận ra và mô tả sự bất thường cốt lõi đó, nhưng ông không thể tìm ra nguyên nhân của nó. Ông lập luận rằng viêm - phản ứng của cơ thể với thương tổn có hại, mà đặc trưng của nó là sưng, đỏ, và sự kích hoạt hệ thống miễn dịch - gây ra tăng sinh tế bào, dẫn đến sự tăng trưởng quá mức của các tế bào ác tính. Ông gần như đã đúng: viêm mạn tính, âm ỉ qua nhiều thập niên, gây ra ung thư (nhiễm virus viêm gan mạn tính trong gan lâu ngày sẽ dẫn đến ung thư gan), nhưng Virchow bỏ qua bản chất của nguyên nhân. Viêm làm các tế bào phân chia để đáp ứng với tổn thương, nhưng sự phân chia tế bào này được lèo lái như một phản

ứng với những tác nhân bên ngoài như một vi khuẩn hay một vết thương. Trong ung thư, tế bào có được sự tăng sinh tự phát; nó kiểm soát phân chia bằng tín hiệu nội bào. Virchow cho rằng ung thư đến từ môi trường sinh lý xung quanh tế bào bị xáo trộn. Ông đã thất bại, không nhận ra sự xáo trộn thật sự nằm ngay trong chính tế bào ung thư.

Hai trăm dặm về phía nam từ phòng thí nghiệm của Virchow đặt tại Berlin, Walther Flemming, một nhà sinh học làm việc tại Prague cố gắng khám phá nguyên nhân của sự phân chia bất thường này, mặc dù ông sử dụng trứng loài lưỡng cư thay cho tế bào người như là đối tượng trong nghiên cứu. Để hiểu sự phân chia tế bào, Flemming phải hình dung về giải phẫu bên trong tế bào. Năm 1879, Flemming nhuộm các tế bào đang phân chia của loài lưỡng cư với aniline, thuốc nhuộm hóa học đã được dùng bởi Paul Ehrlich. Vết nhuộm làm nổi bật một vật chất màu xanh lam, nhỏ như sợi chỉ nằm sâu trong nhân tế bào cô đặc và sáng lên thành vệt xanh da trời ngay trước khi phân chia tế bào. Flemming gọi cấu trúc bắt màu xanh đó là *chromosomes* - “nhiễm sắc thể.” Ông nhận ra các tế bào từ mỗi loài có số lượng nhiễm sắc thể khác nhau (ở người có bốn mươi sáu; loài lưỡng cư có bốn mươi). Nhiễm sắc thể được nhân lên trong quá trình phân chia tế bào và được phân đều về cho hai tế bào con, do đó giữ được số lượng nhiễm sắc thể liên tục từ thế hệ này qua thế hệ khác trong quá trình phân chia. Nhưng Flemming không thể gán thêm bất kỳ chức năng nào cho những nhiễm sắc thể xanh huyền bí trong tế bào này.

Nếu như Flemming di chuyển ống kính của mình ra khỏi trứng của loài lưỡng cư để đến với những mẫu bệnh phẩm trên người của Virchow, thì có lẽ ông đã làm nên một bước nhảy vọt về khái niệm quan trọng tiếp theo trong việc hiểu thấu sự bất thường mang tính nền tảng của các tế bào ung thư. Cựu trợ lý của Virchow tên David Paul von Hansemann, theo sau những công trình của Flemming và Virchow để lại, đã thực hiện bước nhảy vọt hợp lý giữa hai người.

Kiểm tra các tế bào ung thư nhờ nhuộm thuốc aniline và qua kính hiển vi, von Hanseemann thấy rằng nhiễm sắc thể của Flemming biểu hiện sự bất thường trong các tế bào ung thư. Các tế bào đó có nhiễm sắc thể bị đứt, tua tủa, rời rạc, nhiễm sắc thể bị phá vỡ và nối lại, nhiễm sắc thể ở thể tam hoặc tứ bội.

Quan sát của von Hanseemann có một hệ quả sâu sắc. Hầu hết các nhà khoa học đã tiếp tục săn tìm ký sinh trùng trong tế bào ung thư. (Một số nhà bệnh lý học vẫn bị mê hoặc ghê gớm bởi lý thuyết của Bennett về mưng mủ tự phát). Nhưng von Hanseemann đề xuất rằng sự bất thường thật sự nằm ở cấu trúc của những cơ quan bên trong tế bào ung thư - ở những nhiễm sắc thể - tức là trong chính tế bào ung thư.

Nhưng liệu nó là nguyên nhân hay hiệu ứng? Ung thư làm thay đổi cấu trúc nhiễm sắc thể? Hay sự thay đổi nhiễm sắc thể dẫn đến ung thư? Von Hanseemann đã quan sát thấy mối tương quan giữa sự thay đổi nhiễm sắc thể và ung thư. Điều ông cần là một thí nghiệm để xâu chuỗi lại mối quan hệ nhân quả giữa chúng.

Liên kết thử nghiệm còn thiếu đã xuất hiện từ phòng thí nghiệm của Theodor Boveri, một cựu trợ lý khác nữa của Virchow. Giống Flemming làm việc với tế bào của loài lưỡng cư, Boveri chọn nghiên cứu với các tế bào đơn giản trong các sinh vật đơn giản, trứng của nhím biển mà ông thu thập được trên những bãi biển lộng gió gần Naples. Trứng nhím biển, giống hầu hết các loại trứng trong giới động vật, là chế độ đơn phu đơn thê nghiêm ngặt; một khi tinh trùng đi vào trứng, trứng sẽ lập lên một rào cản ngăn chặn những tinh trùng khác. Sau khi thụ thai, trứng phân chia, làm tăng lên hai, sau đó là bốn tế bào - mỗi lần như vậy nhiễm sắc thể sẽ nhân đôi và phân tách đều về hai tế bào con. Để hiểu sự phân tách nhiễm sắc thể tự nhiên này, Boveri đã thiết kế một thí nghiệm rất không tự nhiên. Thay vì cho phép trứng của nhím được thụ tinh bởi chỉ một tinh trùng, ông đã lột lớp màng ngoài của trứng bằng hóa chất và thụ tinh ép buộc cho trứng bằng hai tinh trùng.

Boveri nhận thấy thụ tinh nhiều làm kết tủa sự hỗn loạn nhiễm sắc thể. Hai tinh trùng thụ tinh một trứng tạo ra ba bộ mỗi nhiễm sắc thể - một con số không thể chia đều. Trứng nhím biển, không thể chia số lượng nhiễm sắc thể một cách thích hợp cho hai tế bào con, đã rơi vào sự hỗn loạn nội bộ điên cuồng. Tế bào hiếm hoi có sự kết hợp đúng của ba mươi sáu nhiễm sắc thể nhím biển thì phát triển bình thường. Các tế bào có sự kết hợp sai về số lượng nhiễm sắc thể thì không phát triển hay ngừng phát triển, bị co lại và chết. Boveri kết luận, nhiễm sắc thể phải mang thông tin cần thiết cho sự phát triển phù hợp và sự tăng trưởng bình thường của tế bào.

Kết luận này cho phép Boveri đưa ra một phỏng đoán táo bạo, có thể coi là gượng gạo về sự bất thường cốt lõi trong các tế bào ung thư. Vì khi ung thư có những khác thường nổi bật trong nhiễm sắc thể, Boveri cho rằng sự bất thường ở nhiễm sắc thể có lẽ là nguyên nhân cho đặc tính tăng trưởng bệnh học của ung thư.

Boveri thấy mình quay trở lại cái thời của Galen - về với quan niệm lâu đời rằng tất cả ung thư đều được kết nối bởi một bất thường phổ biến - “nguyên nhân đơn nhất của ung thư biểu mô,” như Boveri gọi nó. Ung thư không phải là “một tập hợp không tự nhiên của nhiều bệnh tật khác nhau,” Boveri viết. Thay vì vậy, một đặc tính phổ biến ẩn náu sau tất cả các loại ung thư, đó là sự bất thường đồng bộ xuất phát từ những nhiễm sắc thể bất thường - và do đó nằm trong chính mỗi tế bào ung thư. Boveri không thể chạm ngón tay mình vào bản chất của sự bất thường nằm sâu hơn bên trong này. Nhưng “nguyên nhân đơn nhất” của ung thư biểu mô nằm ở tình trạng hỗn độn ấy - không phải sự hỗn loạn của mật đen, mà là sự hỗn loạn của nhiễm sắc thể màu xanh.

Boveri công bố lý thuyết nhiễm sắc thể của mình trong một cuốn sách nhỏ thanh nhã về khoa học mang tên “Về nguồn gốc của khối u ác tính” vào năm 1914. Đó hẳn là một điều kỳ diệu của thực tế, tưởng tượng và phỏng đoán đầy cảm hứng mới xâu chuỗi được

trứng nhím biến và bệnh ác tính vào cùng một khung. Nhưng lý thuyết của Boveri đã gặp phải một vấn đề khôn lường, một thực tế mâu thuẫn khó khăn không thể giải thích được. Năm 1910, bốn năm trước khi Boveri công bố lý thuyết của mình, Peyton Rous làm việc tại Viện Rockefeller, đã chứng minh rằng ung thư ở gà có thể gây ra bởi virus, sớm được đặt tên là virus sarcoma Rous, hay RSV.

Vấn đề chủ chốt ở đây: được coi là tác nhân gây bệnh, virus của Rous và nhiễm sắc thể của Boveri không hề tương thích. Virus là tác nhân gây bệnh bên ngoài, một kẻ xâm lược ngoại sinh chui vào tế bào. Nhiễm sắc thể lại là một thực thể bên trong, một cấu trúc nội sinh được chôn sâu bên trong tế bào. Hai thể đối lập này không tài nào là “nguyên nhân đơn nhất” cho cùng một căn bệnh được. Vậy làm thế nào một cấu trúc bên trong là nhiễm sắc thể và tác nhân lây nhiễm bên ngoài là virus đều tạo ra ung thư?

Thiếu đi bằng chứng cụ thể cho cả hai lý thuyết, một nguyên nhân gây ra ung thư do virus dường như có vẻ lồi cuồn và đáng tin cậy hơn. Virus được phân lập lần đầu vào năm 1898 như là những vi sinh vật lây nhiễm rất nhỏ gây ra các bệnh trên thực vật, ngày càng được công nhận như là nguyên nhân gây ra nhiều căn bệnh ở cả trên người và động vật. Năm 1909, một năm trước khi Rous tìm ra virus gây ung thư của ông, Karl Landsteiner tìm ra virus gây bại liệt. Đến đầu thập niên 1920, virus gây ra bệnh đậu mùa và bệnh mụn rộp nhiễm trùng trên người đã được phân lập và nuôi trong phòng thí nghiệm, điều này càng củng cố thêm mối liên hệ giữa virus với bệnh trên người và động vật.

Không thể phủ nhận rằng niềm tin vào nguyên nhân được pha lẫn với hi vọng về cách điều trị. Nếu tác nhân gây bệnh là ngoại sinh và lây nhiễm, thì việc chữa trị ung thư dường như sẽ khả quan hơn. Tiêm phòng đối với bệnh đậu mùa, như Jenner cho thấy, đã ngăn ngừa được sự lây lan rộng hơn của căn bệnh chết người này, và khám phá của Rous về virus gây ung thư (dù ở gà) đã ngay lập tức khơi dậy ý tưởng về vaccine cho liệu pháp phòng bệnh ung thư.

Ngược lại, lý thuyết của Boveri cho rằng ung thư có nguyên nhân do một vấn đề huyền bí ẩn sâu trong nhiễm sắc thể trông giống như những sợi chỉ được dựa trên những bằng chứng thực nghiệm mỏng manh và không đưa ra một triển vọng nào cho việc điều trị.



Trong khi hiểu biết mang tính cơ chế của tế bào ung thư vẫn dậm chân tại chỗ trong trạng thái lắp lửng giữa virus và nhiễm sắc thể, một cuộc cách mạng trong hiểu biết về tế bào bình thường đã quét qua sinh học đầu thế kỷ 20. Mầm mống cho cuộc cách mạng này được gieo rắc bởi một tu sĩ cận thị về hưu, sống ẩn dật trong một tu viện cô lập ở Brno nước Áo, người có thú vui chăm sóc những cây đậu. Vào những năm đầu thập niên 1860, trong khi làm việc một mình, Gregor Mendel đã xác định được một vài đặc tính trong cây đậu thuần chủng được duy trì từ thế hệ này qua thế hệ khác - màu hoa, hình thái hạt, và chiều cao của cây. Khi Mendel cho thụ phấn chéo giữa cây cao và thấp, hay giữa cây có hoa màu xanh dương và xanh lục, ông tình cờ thấy một hiện tượng gây sửng sốt. Những cây đậu thấp lai với những cây đậu cao không cho ra thế hệ con có chiều cao trung bình; mà chúng đều cho ra những cây cao. Các cây có hạt đậu sần sùi thụ phấn chéo với những cây có hạt nhẵn chỉ cho ra những cây có hạt sần sùi.

Ý nghĩa trong thí nghiệm của Mendel có tầm ảnh hưởng khá sâu rộng: Mendel cho rằng những đặc điểm di truyền được truyền đi trong những gói rời rạc, không chia tách được. Những tổ chức sinh học truyền “sự hướng dẫn” từ một tế bào sang cho con cháu chúng bằng cách chuyển những gói thông tin này.

Mendel có thể chỉ hình dung những đặc điểm hay thuộc tính này ở những mặt có thể miêu tả được - như màu, hình thái, hay chiều cao truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác; ông không thể nhìn hay

hiểu thứ gì đã truyền tải thông tin này từ một cây đậu sang cho thế hệ con cháu chúng. Kính hiển vi lamplitt thô sơ của ông hầu như không thể nhìn vào bên trong tế bào, và không có quyền năng tiết lộ cơ chế di truyền đó. Mendel thậm chí không có cái tên cho đơn vị di truyền này; sau nhiều thập niên, vào năm 1909 các nhà thực vật học gọi tên nó là gene. Nhưng cái tên vẫn chỉ là cái tên; nó không cung cấp bất kỳ lời giải thích thêm nào về chức năng hay cấu trúc của gene. Nghiên cứu của Mendel để lại một câu hỏi khiêu khích ngành sinh học trong nửa thế kỷ: một gene - hạt di truyền - được mang trong tế bào dưới hình dạng thể chất nào?



Năm 1910, Thomas Hunt Morgan, một nhà phôi học tại Đại học Columbia ở New York, đã tìm ra câu trả lời. Giống với Mendel, Morgan là một nhà lai tạo cưỡng bách, với hàng ngàn con ruồi giấm nuôi bằng chuối thối trong phòng Fly Room ở phía rìa xa của khuôn viên trường Columbia. Một lần nữa, giống như Mendel, Morgan phát hiện ra các đặc điểm di truyền được chuyển liên tục qua các thế hệ ruồi giấm - màu mắt và hình dạng cánh là thứ mà được chuyển từ cha mẹ qua cho con cái mà không pha trộn vào nhau.

Morgan đã đưa ra một quan sát khác. Ông để ý thấy đặc điểm hiếm thỉnh thoảng xuất hiện, như màu mắt trắng, được liên kết chặt chẽ với giới tính của ruồi: màu mắt trắng chỉ tìm thấy ở ruồi đực. Nhưng “giống đực” - sự kế thừa giới tính - Morgan biết, có liên quan đến những nhiễm sắc thể. Vì vậy nhiều gene phải được mang trên nhiễm sắc thể - cấu trúc giống sợi chỉ được Flemming đưa ra ba thập niên trước đó. Thật vậy, một vài quan sát ban đầu của Flemming về tính chất của nhiễm sắc thể đã bắt đầu có ý nghĩa đối với Morgan. Nhiễm sắc thể được nhân đôi trong suốt quá trình phân bào, và gene cũng được nhân đôi do vậy được truyền từ một tế bào sang cho tế bào kế tiếp, và từ một sinh vật sang cho sinh vật tiếp

theo. Sự bất thường trong nhiễm sắc thể gây ra những bất thường trong sự phát triển và tăng trưởng ở trứng loài nhím biển, và vì vậy các gene bất thường phải có trách nhiệm nào đó cho sự rối loạn chức năng này. Năm 1915, Morgan đề xuất một bước tiến quan trọng đối với lý thuyết di truyền của Mendel: gene được sinh ra trong những nhiễm sắc thể. Chính sự chuyển tải các nhiễm sắc thể trong quá trình phân bào cho phép gene di chuyển từ một tế bào sang cho con cái chúng.



Tầm nhìn thứ ba về “gene” xuất hiện từ công trình của Oswald Avery, một nhà vi trùng học tại Đại học Rockefeller ở New York. Mendel đã thấy các gene đó có thể di chuyển từ thế hệ này sang thế hệ khác; Morgan đã chứng minh rằng chúng có thể như vậy vì được mang trên các nhiễm sắc thể. Năm 1926, Avery thấy trong một số loài vi khuẩn, gene cũng có thể được truyền giữa hai sinh vật - từ một con vi khuẩn sang những con lân cận. Thậm chí vi khuẩn tro đã chết - một tập hợp hóa chất, không hơn - vẫn có thể truyền thông tin di truyền sang cho vi khuẩn còn sống. Điều này cho thấy rằng một hóa chất tro chịu trách nhiệm cho việc mang các gene này. Avery tách vi khuẩn chết do nhiệt thành các thành phần hóa học. Và bằng cách kiểm tra mỗi thành phần hóa học để xem xét khả năng chuyển gene của chúng, Avery cùng đồng nghiệp đã công bố vào năm 1944, gene được mang bởi một hóa chất là acid deoxy ribonucleic hay còn gọi là DNA. Đây là thứ mà các nhà khoa học trước kia đã bỏ qua, coi như một dạng chất nhồi nhét trong tế bào không có chức năng thật sự - một “phân tử ngu ngốc,” như nhà sinh học Max Delbruck từng gọi nó một cách tùy tiện - hóa ra lại là băng tải trung tâm cho thông tin di truyền giữa các tế bào, là phân tử ít ngu ngốc nhất trong tất cả các phân tử của thế giới hóa học.

Đến giữa thập niên 1940, ba thập niên sau khi được các nhà sinh vật học đặt tên, bản chất tự nhiên của gene đã được chú ý. Về mặt chức năng, gene là đơn vị thừa kế mang đặc điểm sinh học từ một tế bào đến cho các tế bào khác hay từ thế hệ này sang thế hệ khác. Về mặt vật lý, gene được mang trong tế bào dưới dạng nhiễm sắc thể. Về mặt hóa học, gene bao gồm DNA, là các acid deoxyribonucleic.



Nhưng một gene chỉ mang thông tin. Những hiểu biết về chức năng, thể chất và đặc tính hóa học của gene đòi hỏi hiểu biết về cơ chế: Thông tin di truyền đã xuất hiện trong tế bào như thế nào? Gene đã “làm” gì và như thế nào?

George Beadle là sinh viên của Thomas Morgan, đã chuyển từ ruồi giấm qua một sinh vật thậm chí còn nguyên sơ hơn là nấm nhầy để trả lời những câu hỏi này. Hợp tác với nhà sinh vật học Edward Tatum thuộc Đại học Stanford ở California, Beadle phát hiện ra rằng các gene đưa ra chỉ dẫn để xây dựng các phân tử protein, những đại phân tử đa nhiệm phức tạp làm bộ máy chính của tế bào.

Protein được các nhà nghiên cứu phát hiện vào thập niên 1940, chịu trách nhiệm phần lớn cho các chức năng tế bào. Protein tạo ra các enzyme, các chất xúc tác làm tăng tốc các phản ứng hóa sinh quan trọng đối với sự sống của tế bào. Protein là thụ thể cho các protein hoặc phân tử khác, chịu trách nhiệm truyền tín hiệu từ tế bào này sang tế bào khác. Protein có thể tạo ra các thành phần cấu trúc của tế bào, như các phân tử làm bộ khung cho phép một tế bào tồn tại dưới dạng kết hợp đặc biệt trong không gian. Protein cũng có thể điều hòa các protein khác, tạo ra các vi mạch trong tế bào chịu trách nhiệm điều phối chu trình sống của tế bào.

Beadle và Tatum nhận thấy rằng một gene “hoạt động” bằng cách đưa ra kế hoạch chi tiết để xây dựng một protein. Một protein là một nhận dạng gene - một cỗ máy được xây dựng từ trình tự gene. Nhưng các protein không được tạo ra trực tiếp từ gene. Vào cuối thập niên 1950, Jacques Monod và François Jacob, làm việc tại Paris, Sydney Brenner và Matthew Meselson tại Caltech và Francis Crick ở Cambridge đã phát hiện ra rằng sự hình thành các protein từ các gene đòi hỏi một bước trung gian - một phân tử gọi là acid ribonucleic, hay RNA.

RNA là bản sao hoạt động của kế hoạch di truyền. Thông qua RNA, một gene được chuyển thành một protein. Bản sao của gene - RNA trung gian, được gọi là “thông điệp” của gene. Thông tin di truyền được truyền từ một tế bào đến con cháu của chúng thông qua một loạt các bước rời rạc và phối hợp. Thứ nhất, các gene, nằm trong nhiễm sắc thể, được nhân đôi khi một tế bào phân chia và được truyền vào các tế bào con. Tiếp theo, một gene, ở dạng DNA, được chuyển đổi thành bản RNA. Cuối cùng, thông điệp RNA này được chuyển thành một protein. Protein, sản phẩm cuối cùng của thông tin di truyền, thực hiện chức năng được mã hóa bởi gene.

Một ví dụ sau đây, được mượn từ Mendel và Morgan, sẽ giúp minh họa quá trình truyền thông tin của tế bào. Những con ruồi giấm mắt đỏ mang gene thông tin để tạo ra một protein tạo sắc tố đỏ. Mỗi khi một tế bào phân chia, bản sao của gene mắt đỏ sẽ được tạo ra, chuyển đến các tế bào trứng của con ruồi mẹ, và sau đó vào các tế bào của con ruồi con. Trong các tế bào mắt của con cháu, gene này được “giải mã” - chuyển thành RNA trung gian. RNA hướng các tế bào mắt tạo protein sắc tố đỏ, từ đó tạo ra những con ruồi giấm mắt đỏ của thế hệ tiếp theo. Nếu trong quá trình chuyển thông tin mắt đỏ có gián đoạn thì có thể khiến cho ruồi giấm con tạo ra đôi mắt không màu.

Việc chuyển giao một chiều của thông tin di truyền - DNA → RNA → protein - đã được công nhận phổ quát trong các sinh vật sống, từ vi khuẩn đến nấm mốc đến ruồi giấm rồi đến cả người. Vào giữa thập niên 1950, các nhà sinh vật học gọi đây là “học thuyết trung tâm” của sinh học phân tử.



Một thế kỷ chói lọi của phát kiến sinh học trải dài từ việc phát hiện ra gene của Mendel vào năm 1860 tới sự nhận dạng RNA của gene vào cuối thập niên 1950 đã làm sáng tỏ những hoạt động bên trong của một tế bào bình thường. Nhưng vẫn chưa đủ để làm sáng tỏ hoạt động của một tế bào ung thư hoặc nguyên nhân của bệnh ung thư, ngoại trừ hai ví dụ kinh ngạc dưới đây.

Ví dụ đầu tiên đến từ những nghiên cứu trên người. Các bác sĩ của thế kỷ 19 đã lưu ý rằng một số dạng ung thư, như ung thư vú và buồng trứng, có xu hướng di truyền trong các gia đình. Nhưng chỉ thế vẫn không thể chứng minh được ung thư là do di truyền: các thành viên trong gia đình có chung với nhau không chỉ gene mà cả thói quen, virus, thực phẩm, sự tiếp xúc với hóa chất và các hành vi thuộc về thần kinh - tức là gần như tất cả các yếu tố, từ ngày này qua ngày khác, liên quan đến các nguyên nhân gây ung thư. Nhưng thỉnh thoảng, vẫn có những gia đình chứa đựng lịch sử ung thư rất ấn tượng đến nỗi chúng ta không thể bỏ qua nguyên nhân do di truyền. Năm 1872, Hilário de Gouvêa, một bác sĩ nhãn khoa người Brazil đang công tác tại Rio, đã điều trị cho một cậu bé bị bệnh ung thư mắt hiếm gặp được gọi là ung thư võng mạc bằng cách phẫu thuật cắt bỏ mắt. Cậu bé đã sống sót, lớn lên và kết hôn với một phụ nữ không có tiền sử gia đình bị ung thư. Đôi vợ chồng có nhiều con, và hai con gái đã phát triển bệnh ung thư võng mạc giống cha ở cả hai mắt sau đó qua đời. De Gouvêa báo cáo trường hợp này như là

một bí ẩn khó hiểu. Ông không sử dụng ngôn ngữ di truyền học, nhưng với các nhà quan sát về sau, trường hợp này cho thấy một nhân tố di truyền “sống” trong gene và gây ung thư. Nhưng những trường hợp như vậy rất hiếm hoi đến nỗi khó có thể kiểm tra giả thuyết này bằng thử nghiệm, và báo cáo của Gouvêa hầu như bị bỏ qua.

Lần thứ hai các nhà khoa học khoanh vùng nguyên nhân của bệnh ung thư - gần như chạm tới điểm mấu chốt của tác nhân sinh ung - là vài thập niên kể từ ca bệnh kỳ lạ ở Brazil. Vào thập niên 1910, Thomas Hunt Morgan, nhà di truyền học ruồi giấm ở Columbia, đã nhận thấy rằng đôi khi trong đàn ruồi giấm của mình xuất hiện những con ruồi giấm đột biến. Trong sinh học, đột biến được định nghĩa là các sinh vật khác với bình thường. Morgan nhận thấy rằng trong một đàn ruồi giấm lớn có đôi cánh bình thường thỉnh thoảng có thể sinh ra một “con quái vật” với đôi cánh thô ráp bất thường. Morgan đã phát hiện ra những đột biến này là kết quả của những biến đổi trong gene và có thể được truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác.

Nhưng điều gì gây ra đột biến? Năm 1928, Hermann Joseph Muller, một trong những sinh viên của Morgan, phát hiện ra rằng tia X có thể làm tăng tỉ lệ đột biến ở ruồi giấm. Tại Columbia, Morgan đã tạo ra đột biến ruồi tự phát. (Khi DNA được sao chép trong quá trình phân chia tế bào, thỉnh thoảng một lỗi sao chép tạo ra sự thay đổi ngẫu nhiên trong gene, gây ra đột biến). Muller phát hiện ra rằng ông có thể tăng tần số xảy ra các lỗi này. Bằng cách sử dụng tia X để bắn vào ruồi giấm, ông thấy rằng có thể sản xuất hàng trăm con đột biến trong một vài tháng - nhiều hơn Morgan và các đồng nghiệp của ông đã sản xuất bằng cách sử dụng chương trình nhân giống rộng lớn của họ trong gần hai thập niên.

Mối liên hệ giữa tia X và đột biến gần như đã dẫn Morgan và Muller đến ngưỡng cửa của một nhận thức rất quan trọng về ung thư. Người ta đã biết bức xạ có thể gây ung thư. (Hãy nhớ về ung thư

bạch cầu của Marie Curie và ung thư lưỡi của những người sản xuất đồng hồ radium). Vì các tia X cũng gây đột biến gene ruồi giấm, vậy ung thư có thể là một bệnh về *đột biến* không? Và vì đột biến là những thay đổi trong gene, vậy biến đổi di truyền có thể là “nguyên nhân đơn nhất” gây ung thư không?

Nếu Muller và Morgan, một học trò và một cố vấn, có thể cùng nhau kết hợp những kỹ năng khoa học tài tình của họ lại, có thể họ đã trả lời được câu hỏi này và khám phá ra mối liên kết thiết yếu giữa đột biến và ung thư. Nhưng từng là những đồng nghiệp thân thiết, họ đã trở thành những đối thủ khốc liệt.

Khó tính và cứng nhắc vì tuổi già, Morgan từ chối việc hoàn toàn công nhận Muller với lý thuyết biến đổi gene, ông coi lý thuyết này phần lớn là quan sát phái sinh. Sau đó, Muller trở nên nhạy cảm và hoang tưởng; ông cảm thấy rằng Morgan đã đánh cắp ý tưởng của mình và chiếm phần công trạng quá mức. Năm 1932, khi chuyển phòng thí nghiệm đến Texas, Muller bước vào khu rừng gần đó và uống thuốc ngủ để tự sát. Ông sống sót, nhưng bị ám ảnh bởi sự lo lắng và trầm cảm, năng suất khoa học của ông giảm sút tột độ trong những năm cuối đời.

Sau đó, Morgan vẫn rất bi quan về việc tần suất xuất hiện đột biến của ruồi giấm có vai trò gì trong những hiểu biết về bệnh ở người không. Năm 1933, Morgan được trao giải Nobel Sinh lý học hoặc Y học cho những bước tiến sâu rộng của ông về di truyền ruồi giấm. (Muller sẽ được trao giải Nobel một cách độc lập vào năm 1946). Nhưng Morgan đã tự phản đối mối liên hệ y học trong công việc của mình, Theo ý kiến của tôi, sự đóng góp quan trọng nhất đối với nền y học mà di truyền đã làm là trí tuệ.” Trong tương lai, ông tưởng tượng sẽ có một sự hội tụ giữa y học và di truyền học. “Có thể,” ông suy đoán, lúc bấy giờ bác sĩ có thể muốn gọi cho bạn bè ngành di truyền học của mình để được tham vấn!”

Nhưng đối với các bác sĩ ung thư vào thập niên 1940, một “sự tham vấn” như vậy dường như rất khó tin. Việc săn tìm nguyên nhân di truyền nội tại của ung thư đã ngưng lại từ thời của Boveri. Phân bào bệnh học đã được nhìn thấy trong mô ung thư nhưng các nhà di truyền học và phôi học đều không trả lời được câu hỏi then chốt: điều gì gây ra những biến dạng đột ngột làm quá trình phân bào từ chỗ được điều hòa tinh vi lại trở nên hỗn loạn?

Sâu xa hơn, trí tưởng tượng mang tính sinh học đã thất bại. Trí tuệ của Boveri đã nhảy nhót tài tình từ nhím biển sang ung thư biểu mô tế bào, hay Morgan từ các cây đậu sang ruồi giấm, một phần bởi vì sinh vật học đã nhảy từ sinh vật này sang sinh vật khác, tìm kiếm các bản thiết kế tế bào mang tính hệ thống ẩn sâu khắp thế giới sống. Nhưng việc mở rộng bản thiết kế đó trên những bệnh ở người đã trở thành một nhiệm vụ gian nan hơn nhiều. Tại Columbia, Morgan đã tập hợp được một bộ sưu tập những con ruồi giấm khác thường, nhưng không có gì so sánh được dù chỉ chút ít với nỗi đau ung thư của con người. Quan điểm cho rằng bác sĩ ung thư có thể gọi cho “người bạn di truyền” để hiểu thêm về sinh lý bệnh học của ung thư trở nên thật buồn cười.

Các nhà nghiên cứu ung thư trở lại với ngôn ngữ của gene và đột biến vào thập niên 1970. Nhưng cuộc hành trình trở lại với ngôn ngữ này - và trở lại với nguyên nhân “đơn nhất” thật sự của bệnh ung thư - sẽ đi theo một đường vòng rối rắm thông qua một lĩnh vực sinh học mới, và mất hơn năm mươi năm nữa.

DƯỚI NGỌN ĐÈN CỦA VIRUS

Vật thể bay không xác định, những người tuyết đáng sợ, quái vật hồ Loch Ness và virus ung thư ở người.

Tin tức Y học Thế giới, năm 1974, về bốn “bí ẩn” được báo cáo rộng khắp và phổ biến nhưng thấy bao giờ

Nhà sinh hóa học Arthur Kornberg từng nói đùa rằng nguyên tắc của sinh học hiện đại trong những ngày đầu của nó hoạt động như người đàn ông trong câu chuyện ngụ ngôn đang điên cuồng tìm kiếm chìa khóa của mình dưới cột đèn đường. Khi một người qua đường hỏi người đàn ông có phải anh ta đã mất chìa khóa của mình tại chỗ đó không, người đàn ông nói rằng anh ta thật sự bị mất ở nhà - nhưng anh ta đang tìm kiếm chìa khóa dưới ngọn đèn vì “ánh đèn ở đây là sáng nhất.”

Trước buổi bình minh của sinh học hiện đại, việc thử nghiệm rất khó thực hiện trên sinh vật và kết quả của các thao tác không thể đoán trước được, các nhà khoa học đã bị hạn chế nghiêm trọng trong lựa chọn thử nghiệm của họ. Việc thử nghiệm được tiến hành trên các sinh vật có mô hình đơn giản nhất - ruồi giấm, nhím biển, nấm nhầy - vì “ánh đèn” nơi đó sáng nhất.

Trong sinh học ung thư, virus sarcoma của Rous đại diện cho tư tưởng như trên. Phải thừa nhận rằng, nó là một loại virus hiếm gây một bệnh ung thư hiếm gặp ở một loài là gà³². Nhưng đây là cách đáng tin cậy nhất để tạo ra một loại ung thư thật sự trong cơ thể sống. Các nhà nghiên cứu ung thư biết rằng tia X, bồ hóng, khói thuốc lá và amiăng là các yếu tố nguy cơ phổ biến gây ung thư ở người. Họ đã nghe nói về một trường hợp đặc biệt ở Brazil, tại một gia đình, dường như các thành viên mang bệnh ung thư vồng mạc

ngay trong chính gene của họ. Nhưng khả năng *điều khiển* ung thư trong môi trường thực nghiệm chỉ có ở virus Rous, nó đứng ở trung tâm, chiếm tất cả ánh đèn sân khấu.

Sự hấp dẫn của việc nghiên cứu virus Rous tiếp tục được tăng thêm bởi cá tính mạnh mẽ của Peyton Rous. Cứng đầu, có sức thuyết phục và luôn rõ ràng, Rous đã gắn bó với virus của mình như với đứa con cưng, ông không định đầu hàng bất kỳ lý thuyết về nguyên nhân nào khác. Ông thừa nhận các nhà dịch tễ học đã chỉ ra rằng tác nhân sinh ung ngoại sinh có liên quan đến ung thư (nghiên cứu của Doll và Hill, xuất bản năm 1950, rõ ràng cho thấy hút thuốc có liên quan đến sự gia tăng ung thư phổi), nhưng điều này không hề đưa ra lời giải thích mang tính cơ chế về nguyên nhân gây ung thư. Rous cảm thấy rằng virus là câu trả lời duy nhất.

Vào đầu thập niên 1950, các nhà nghiên cứu ung thư đã chia thành ba phe đối đầu. Những nhà virus học do Rous dẫn đầu đã tuyên bố rằng virus gây ra ung thư, mặc dù trong những nghiên cứu ở người không tìm thấy có virus như vậy. Các nhà dịch tễ học, như Doll và Hill, lập luận rằng các hóa chất ngoại sinh gây ra ung thư, mặc dù họ không thể cung cấp một giải thích mang tính cơ chế cho lý thuyết hoặc kết quả của họ. Phe thứ ba của người kế nhiệm Theodor Boveri đứng ở ngoại vi xa nhất. Họ có những bằng chứng yếu ớt cho thấy các gene bên trong tế bào có thể gây ung thư, nhưng không có dữ liệu mạnh mẽ trên người như các nhà dịch tễ học hay những hiểu biết thực nghiệm tinh tế trên gà như các nhà virus học. Khoa học vĩ đại nảy sinh từ mâu thuẫn lớn lao và đây là một vết rạn nứt ra giữa trung tâm của sinh học ung thư. Ung thư ở người do một tác nhân lây nhiễm gây nên? Hay do một hóa chất ngoại sinh? Hay do một gene nội sinh? Làm sao ba nhóm các nhà khoa học có thể kiểm tra cùng một con voi và trở lại với những ý kiến cực kỳ khác biệt về việc giải phẫu nó như vậy?



Năm 1951, một nhà vi khuẩn học và sau đó là một nhà nghiên cứu sau tiến sĩ, Howard Temin, đến Viện Công nghệ California ở Pasadena, California, để nghiên cứu về di truyền của ruồi giấm. Hoạt bát và giàu trí tưởng tượng, Temin nhanh chóng chán ruồi giấm. Ông chuyển ngành, chọn nghiên cứu về virus sarcoma Rous ở phòng thí nghiệm của Renato Dulbecco. Dulbecco, một nhà quý tộc người Calabria phong nhã và thanh lịch, điều hành phòng thí nghiệm của ông tại Caltech theo kiểu xa cách và uể oải. Temin hoàn toàn phù hợp: Nếu Dulbecco muốn khoảng cách thì Temin muốn độc lập. Temin sống trong một ngôi nhà ở Pasadena cùng với vài nhà khoa học trẻ khác (gồm cả John Cairns, tương lai sẽ thành tác giả về Cuộc chiến chống Ung thư trên tạp chí *Scientific American*), dành thời gian nấu những bữa ăn thất thường trong những chiếc xoong dùng chung và rụt rè tán chuyện về những bí ẩn sinh học lúc đêm khuya.

Trong phòng thí nghiệm cũng vậy, Temin tiến hành những thử nghiệm khác thường và hầu như đảm bảo sẽ thất bại. Cho đến cuối thập niên 1950, virus sarcoma Rous chỉ gây ung thư trên gà. Temin, lúc bấy giờ đang làm việc thân thiết cùng với Harry Rubin, muốn nghiên cứu về lý do tại sao virus này lại biến các tế bào bình thường trở thành tế bào ung thư. Để làm điều này, họ cần có một hệ thống giản thể rộng rãi - một hệ thống không cần gà và ung thư, tương tự như vi khuẩn trong đĩa petri. Và vì thế Temin đã nghĩ về việc tạo ra *ung thư* trong đĩa petri. Năm 1958, năm thứ bảy ở phòng thí nghiệm của Dulbecco, Temin đã thành công. Ông cho virus sarcoma Rous lên một lớp tế bào bình thường đặt trên đĩa petri. Việc cho lây nhiễm virus lên tế bào đã kích thích tế bào tăng trưởng một cách không kiểm soát khiến chúng hình thành nên những cụm méo mó chứa hàng trăm tế bào được Temin gọi là foci (số nhiều của *focus*). Foci, theo như Temin giải thích, là đại diện cho ung thư dưới dạng nguyên tố cơ bản: các tế bào tăng trưởng không kiểm soát, sự phân bào

bệnh lý không ngừng nghỉ. Chính sức mạnh tuyệt vời của trí tưởng tượng đã cho phép Temin nhìn một cụm tế bào nhỏ li ti mà liên tưởng tới bản chất của căn bệnh chết người có tính hệ thống kia. Nhưng Temin tin rằng tế bào và sự tương tác của chúng với virus có toàn bộ những thành phần sinh học cần thiết để định hướng cho chu trình ác tính này. Con ma đã thoát khỏi cơ thể sinh vật.

Temin giờ đây có thể sử dụng thứ ung-thư-trên-đĩa này để tiến hành những thử nghiệm gần như không thể làm trên cơ thể động vật. Một trong những thử nghiệm đầu tiên của ông với hệ thống này được thực hiện vào năm 1959, cho kết quả không như mong đợi. Thông thường, virus lây nhiễm vào tế bào, sản xuất nhiều virus hơn và lây nhiễm nhiều tế bào hơn, nhưng chúng không trực tiếp tác động đến di truyền, tức là DNA của tế bào. Chẳng hạn như virus cúm, lây nhiễm tế bào phổi và sản xuất ra nhiều virus cúm hơn, nhưng không bao giờ đụng đến bộ gene của chúng ta và khi virus biến mất, DNA của chúng ta vẫn nguyên vẹn. Nhưng virus sarcoma Rous lại biểu hiện rất khác biệt. Virus sarcoma Rous, đã lây nhiễm tế bào, tự gắn mình vào DNA của tế bào và từ đó thay thế thành phần di truyền, bộ gene của tế bào. Temin đã viết rằng, “Virus trở thành một phần của hệ gene trong tế bào cả về cấu trúc lẫn chức năng.”³³

Việc nhận thấy bản sao DNA của virus có thể gắn cấu trúc của chính nó vào hệ gene tế bào đã khiến Temin và Dulbecco tò mò. Nhưng nó thậm chí làm dấy lên một vấn đề mang tính khái niệm hấp dẫn hơn nữa. Trong virus, đôi khi gene được mang dưới dạng RNA trung gian. Một số virus phân chia với bản sao DNA gốc và giữ hệ gene của chúng ở cấu trúc RNA, trực tiếp phiên mã thành protein virus khi virus lây nhiễm vào tế bào.

Từ kết quả của những nhà nghiên cứu khác, Temin biết rằng virus sarcoma Rous chính là một virus RNA. Nhưng nếu khởi đầu của virus này là RNA thì bằng cách nào một bản sao bộ gene của chúng lại chuyển thành DNA? Lý thuyết cốt lõi của sinh học phân tử

không cổ vũ cho sự chuyển đổi đó. Nguyên tắc sinh học từ bao lâu nay chỉ đề xuất con đường một chiều từ DNA thành RNA và thành Protein. Vậy điều gì đã khiến cho RNA lộn trở lại và tạo ra một bản sao DNA từ chính nó, đi ngược hướng trên con đường một chiều của thông tin sinh học?

Temin đã có một bước nhảy vọt trong đức tin rằng: nếu dữ liệu không đúng với lý thuyết, có lẽ chính lý thuyết, không phải dữ liệu, cần phải thay đổi. Ông đã đặt ra một định đề rằng virus sarcoma Rous mang một tính chất đặc biệt, một tính chất chưa từng có ở bất kỳ sinh vật sống nào khác: nó có thể chuyển RNA ngược lại thành DNA. Ở tế bào bình thường, sự chuyển đổi từ DNA thành RNA được gọi là sự phiên mã. Virus (hoặc tế bào bị lây nhiễm) do đó phải sở hữu một khả năng đảo ngược: phiên mã ngược. Hai mươi lăm năm sau, nhà virus học Michael Bishop nhớ lại, “Temin hiểu, nhưng bằng chứng ông ấy đưa ra quá dựa vào tình huống - và vì thế mà yếu ớt - khiến cho ông khó lòng thuyết phục được ai. Giả thuyết ông đưa ra không giúp ích gì nhiều mà chỉ khiến ông bị nhạo báng và buồn đau.”



Ban đầu, Temin thậm chí khó thuyết phục ngay cả bản thân mình. Ông đưa ra một mệnh đề táo bạo, nhưng ông cần bằng chứng. Năm 1960, để tìm bằng chứng thực nghiệm, Temin chuyển đến phòng thí nghiệm McArdle ở Wisconsin. Madison, không giống Caltech, là một nơi xa xôi và lạnh giá, cô lập cả về cơ sở vật chất và thông tin trí tuệ, nhưng lại rất thích hợp với Temin. Lúc bấy giờ vô tình ông đang đứng ở ranh giới của cuộc cách mạng phân tử và ông muốn lặng im. Vào những lúc đi dạo hằng ngày dọc theo con đường Lakeshore tuyết phủ dày đặc, Temin đã lên kế hoạch thử nghiệm để tìm ra bằng chứng xác thực thông tin này.

RNA chuyển đổi thành DNA. Thậm chí ngay cả suy nghĩ này cũng khiến ông rùng mình: một phân tử có thể ngược về quá khứ, đảo hướng dòng chảy không ngừng nghỉ của thông tin sinh học. Để minh chứng cho sự tồn tại của quá trình này, Temin cần phân lập được một enzyme virus trong ống nghiệm có khả năng phiên mã ngược và chứng minh rằng nó có thể tạo ra DNA là sản phẩm sao chép từ RNA. Trong những năm đầu của thập niên 1960, ông thuê một nghiên cứu sinh tiến sĩ người Nhật tên là Satoshi Mizutani. Nhiệm vụ của Mizutani là lọc sạch enzyme phiên mã ngược này từ các tế bào nhiễm virus.

Mizutani là một thảm họa. Không bao giờ là một nhà sinh học tế bào thật sự, như lời của một đồng nghiệp nhận xét, Mizutani đã làm ô nhiễm các tế bào, làm nhiễm trùng ổ cấy và khiến cho những bóng nấm phát triển trên đĩa petri. Temin rất thất vọng và chuyển Mizutani qua một dự án khác không liên quan đến tế bào. Nếu Mizutani không thể thao tác với tế bào, ông có thể cố gắng thanh lọc enzyme khỏi các chiết xuất hóa học lấy từ các tế bào bị nhiễm virus. Việc chuyển công tác này hợp với những kỹ năng tự nhiên của Mizutani: ông là một nhà hóa học cực kỳ có năng khiếu. Qua đêm, ông thu được một enzyme hoạt động yếu ớt trong các chiết xuất tế bào của virus Rous có khả năng chuyển đổi RNA thành DNA. Khi thêm RNA vào chiết xuất tế bào này, ông có thể “thấy” nó tạo ra một bản sao DNA - phiên mã ngược. Temin đã nắm trong tay bằng chứng của mình. Virus sarcoma Rous không phải là virus bình thường. Nó có thể viết thông tin di truyền ngược lại: nó là một retrovirus³⁴.

Tại MIT ở Boston, một nhà virus học trẻ khác là David Baltimore cũng bắt được những gợi ý trong hoạt động phiên mã ngược từ RNA thành DNA, mặc dù trên một retrovirus khác. Thông minh, quả quyết và độc lập trong suy nghĩ, Baltimore từng gặp và kết bạn với Howard Temin vào thập niên 1940 tại hội trại khoa học mùa hè ở Maine, nơi Temin là trợ giảng và Baltimore là sinh viên. Dù đã bước trên lối đi riêng gần một thập niên, con đường trí tuệ của họ cũng có

những điểm gặp gỡ. Khi Temin khám phá ra sự sao chép ngược trong virus sarcoma Rous ở Madison, Baltimore đã bắt đầu thu thập bằng chứng cho thấy retrovirus của ông cũng có một enzyme có thể chuyển đổi RNA thành DNA. Baltimore chỉ cách vài bước tới chỗ phân lập enzyme.

Ngày 27 tháng 5 năm 1970, chỉ vài tuần sau khi tìm ra bằng chứng ban đầu chứng minh cho enzyme phiên mã ngược từ RNA thành DNA trong phòng thí nghiệm, Temin bắt chuyến bay đến Houston để trình bày thành quả của mình tại Hội nghị Ung thư Quốc tế lần thứ mười. Sáng hôm sau, ông đi đến thính phòng lồng lầy tại Trung tâm Hành chính Houston. Bài thuyết trình của Temin mang tên “Vai trò của DNA trong việc nhân bản các virus RNA,” tiêu đề nhạt nhẽo một cách cố tình. Đó là một phần nói rất ngắn gọn trong mười lăm phút. Tại khán phòng lúc bấy giờ chủ yếu là những chuyên gia về virus ung thư, có người thậm chí còn ngủ gật.

Tuy nhiên, khi Temin bắt đầu phơi bày những phát kiến của mình, bài nói của ông dần trở nên quan trọng với thính giả. Một nhà nghiên cứu nhớ lại, “Toàn bộ bài nói đã rất khô khan... Temin phát biểu với chất giọng mũi đơn điệu bình thường của ông ấy, không hề có chút phấn khích nào.” Nhưng kết quả của công trình kết tinh từ chính giọng nói đơn điệu khô khan đó. Temin không chỉ nói về virus. Ông đã gỡ bỏ một cách có hệ thống một trong những nguyên tắc cơ bản của sinh học. Thính giả của ông trở nên bồn chồn, bối rối. Khi Temin nói được một nửa, cả khán phòng hoàn toàn im lặng. Các nhà khoa học trong số những thính giả sốt sắng ghi chép, viết hết trang này đến trang khác với những nét bút nguệch ngoạc. Khi đã ở bên ngoài phòng hội nghị, Temin nhớ lại, “Bạn có thể nhìn thấy mọi người nhấc điện thoại lên... gọi cho người ở phòng thí nghiệm của họ.” Việc Temin thông báo rằng ông đã xác định được hoạt động của enzyme trong các tế bào bị nhiễm virus sau một thời gian dài tìm kiếm để lại chút nghi hoặc về lý thuyết này. RNA có thể tạo ra DNA.

Hệ gene của một virus gây ung thư có thể trở thành một bộ phận trong hệ gene của tế bào.

Temin quay trở lại Madison vào sáng hôm sau, lúc bảy giờ phòng thí nghiệm của ông ngập trong vô số những tin nhắn điện thoại. Tin nhắn khẩn cấp nhất là từ David Baltimore, người đã nghe được thông tin của Temin từ buổi hội nghị. Temin gọi lại cho ông.

Baltimore nói, “Anh biết có một enzyme trong hạt virus.”

Temin đáp, “Tôi biết.”

Baltimore, người đã luôn giữ bí mật về công việc mình làm, bỗng choáng váng. “Sao mà anh biết được?”

Temin trả lời nhẹ nhàng, “Chúng tôi đã tìm ra nó.”

Baltimore cũng đã tìm thấy nó. Ông cũng đã xác định được hoạt động của enzyme chuyển RNA thành DNA từ các hạt virus. Hai phòng thí nghiệm tuy làm việc độc lập cũng đã hội tụ về cùng một kết quả. Temin và Baltimore đều khẩn trương đưa ra các quan sát của họ để công bố. Hai bài báo sinh đôi của họ đã xuất hiện liên tục trên tạp chí *Nature* vào mùa hè năm 1970.

Trong các bài báo này, Temin và Baltimore đề xuất một lý thuyết hoàn toàn mới về vòng đời của retrovirus. Hệ gene của những retrovirus tồn tại dưới dạng RNA bên ngoài tế bào. Khi những virus RNA này nhiễm vào tế bào, chúng tạo ra một bản sao DNA các gene của chúng và đính bản sao này vào các gene của tế bào. Bản sao DNA này, được gọi là provirus, tạo ra các bản sao RNA và virus được tái sinh, như sự tái sinh của phượng hoàng, để tạo ra các virus mới. Những virus do đó liên tục chuyển đổi, phát triển từ hệ gene tế bào, trở lại thành RNA một lần nữa, rồi tiếp tục thành DNA, rồi thành RNA; RNA lại thành DNA rồi lại thành RNA - tạo ra một vòng lặp vô hạn.



Đó chắc hẳn là một dấu hiệu mê cuồng của thời đại bấy giờ khi mà phát kiến của Temin nhanh chóng trở thành lời giải thích mang tính cơ chế cho ung thư được các nhà khoa học lý thuyết ung thư chấp nhận, nhưng lại bị lờ đi bởi phần lớn các bác sĩ ung thư lâm sàng. Bài thuyết trình của Temin tại Houston là một phần của một hội nghị vĩ mô về ung thư. Cả Farber và Frei đều từ Boston đến dự. Song, hội nghị đã mô tả những cách biệt hầu như không thể vượt qua được giữa điều trị ung thư và khoa học ung thư. Hóa trị liệu và phẫu thuật được bàn luận ở một phòng. Cơ chế gây ung thư do virus được thảo luận ở một phòng khác. Sự cách biệt này giống như một dải phân cách kín đã được xây dựng xuyên qua thế giới của bệnh ung thư, với “nguyên nhân” ở một bên và “điều trị” ở bên kia. Rất ít các nhà khoa học hay bác sĩ ung thư lâm sàng qua lại giữa hai thế giới bị cô lập ấy. Frei và Farber trở lại Boston mà không có thay đổi đáng kể nào trong lối suy nghĩ của họ về chữa trị ung thư.

Tuy nhiên, đối với một số nhà khoa học tham dự hội nghị, phát kiến của Temin khi đẩy đến tận cùng logic sẽ gợi ý một lời giải thích mạnh mẽ mang tính cơ chế cho bệnh ung thư, và do đó chỉ ra một con đường dẫn tới phương pháp điều trị. Sol Spiegelman, một nhà virus học thuộc Đại học Columbia, người nổi tiếng vì sự nhiệt tình nồng cháy và nguồn năng lượng không ngừng nghỉ, đã nghe bài thuyết trình của Temin và ngay lập tức xây dựng một lý thuyết hoành tráng từ đó - một lý thuyết cực kỳ hợp lý mà Spiegelman gần như có thể phù phép nó thành hiện thực. Temin đã gợi ý rằng một virus RNA có thể xâm nhập vào một tế bào, tạo ra một bản sao DNA các gene của nó, và tự gắn kết với bộ gene của tế bào. Spiegelman tin rằng quá trình này, thông qua một cơ chế chưa được biết, có thể kích hoạt một gene virus. Gene virus được kích hoạt sẽ làm cho tế bào bị nhiễm khuẩn kéo dài sự sống - phân bào bệnh lý trở thành ung thư.

Thật là một lời giải thích hấp dẫn. Lý thuyết virus của Rous về nguồn gốc của ung thư sẽ hợp nhất với lý thuyết di truyền nội sinh

của Boveri. Temin đã chỉ ra rằng virus có thể trở thành một nguyên tố nội sinh gắn liền với gene của tế bào, và do đó cả sự phá hủy nội sinh và nhiễm trùng ngoại sinh sẽ gây ra ung thư. Robert Weinberg, nhà sinh vật học ung thư của MIT, nhớ lại: “Sự cải đạo của Spiegelman sang một tôn giáo mới [về bệnh ung thư] chỉ mất vôn vẹn vài phút. Ngày hôm sau [sau buổi hội thảo của Temin] ông trở lại phòng thí nghiệm của mình tại Đại học Columbia ở thành phố New York, thiết lập lại thí nghiệm.”

Spiegelman đang chạy đua để chứng minh rằng retrovirus gây ung thư ở người. Weinberg nhớ lại: “Việc đó trở thành mối quan tâm duy nhất của ông.” Sự ám ảnh mang lại kết quả nhanh chóng. Trong sơ đồ thí nghiệm của Spiegelman, ông cần phải chứng minh rằng tế bào ung thư của con người có gene retrovirus ẩn bên trong. Làm việc nhanh nhẹn và chăm chỉ, Spiegelman tìm thấy dấu vết của retrovirus trong ung thư bạch cầu, ung thư vú, lymphoma, sarcoma, u não, u ác tính - tức là trong hầu hết các bệnh ung thư ở người mà ông kiểm tra. Chương trình Virus Ung thư Đặc biệt, ra đời từ thập niên 1950 nhằm săn tìm virus ung thư ở người đã hấp hối suốt hai thập niên giờ được hồi sinh nhanh chóng: mãi rồi hàng ngàn loại virus ung thư chờ đợi rất lâu để được khám phá cũng được khám phá. Tiền đổ vào phòng thí nghiệm của Spiegelman từ kho bạc của SVCP. Thật đúng là một trường hợp tương hỗ hoàn hảo - nguồn quỹ bất tận thúc đẩy sự nhiệt tình vô hạn và ngược lại. Spiegelman càng tìm kiếm các retrovirus trong tế bào ung thư thì lại càng tìm ra nhiều hơn và càng có nhiều tiền được gửi tới. Mặc dù vậy cuối cùng nỗ lực của Spiegelman hóa ra là một lỗi sai có hệ thống. Trong cuộc săn lùng điên cuồng để tìm retrovirus ung thư, Spiegelman đã thúc ép những bài kiểm tra của mình đến nỗi thấy được các virus hoặc các dấu vết virus không hề tồn tại. Khi những phòng thí nghiệm khác trên toàn quốc cố gắng sao chép lại công trình này vào giữa thập niên 1970, đám virus của Spiegelman hoàn toàn bất tầm. Hóa ra, retrovirus chỉ gây ra duy nhất một bệnh ung thư ở người - một dạng

ung thư bạch cầu hiếm gặp ở một số vùng của Caribe. “Con virus được kỳ vọng đã âm thầm lẩn vào màn đêm,” Weinberg viết. “Hàng trăm triệu đô SVCP chi trả... cũng không thể làm chuyện đó xảy ra. Quả tên lửa chẳng bao giờ rời bệ phóng.” Giả thuyết của Spiegelman về retrovirus ở người là nửa đúng nửa sai: ông tìm kiếm đúng loại virus nhưng ở sai tế bào. Retrovirus sẽ được phát hiện là nguyên nhân gây ra bệnh khác - không phải ung thư. Spiegelman mất năm 1983 vì ung thư tuyến tụy, đã nghe phong thanh về một loại bệnh lạ đang bùng nổ trong những người đồng tính và những người được truyền máu ở New York và San Francisco. Một năm sau khi Sol Spiegelman qua đời ở New York, nguyên nhân của căn bệnh cuối cùng cũng được nhận dạng. Đó là một retrovirus ở người gọi là HIV.

32. Những virus gây ung thư khác, như SV40 và HPV, sẽ được tìm ra tương ứng vào năm 1960 và năm 1983.

33. Tuyên bố của Temin là suy đoán nhưng nó thể hiện bản năng sinh học tinh nhạy của ông. Những bằng chứng chính thức về sự gắn kết cấu trúc gene vào tế bào của RSV chỉ được đưa ra vào nhiều năm sau.

34. Tên *retrovirus* được các nhà virus học đặt ra sau này.

CUỘC SĂN LỪNG SARC

Quái vật Snark này chính là một Boojum, bạn thấy đấy.

Lewis Carroll

Sol Spiegelman đã săn tìm các retrovirus gây ung thư ở người trong vô vọng. Tình thế này đã được dự đoán trước: sinh học ung thư, NCI và Chương trình Virus Ung thư Đặc biệt hướng đích đều tập trung vào sự tồn tại của các retrovirus ở đầu thập niên 1970. Khi mà các virus này không thể được tìm ra, thì như thể một phần thiết yếu trong cá tính hay trí tưởng tượng của họ đã bị cắt bỏ. Nếu retrovirus ung thư ở người không tồn tại thì ung thư ở người phải do một số cơ chế bí ẩn khác gây ra. Con lắc đã quay mạnh về phía nguyên nhân gây ung thư do virus rồi nhanh chóng quay đi.

Temin cũng không xem retrovirus là tác nhân sinh ung ở người vào giữa thập niên 1970. Phát hiện của ông về sự sao chép ngược chắc chắn đã lật đổ các giáo điều về sinh học tế bào, nhưng nó không đẩy sự hiểu biết về tác nhân sinh ung ở người đi xa. Các gene của virus có thể gắn kết với các gene của tế bào, Temin biết, nhưng điều này không thể giải thích được việc virus gây ung thư như thế nào.

Đối mặt với sự khác biệt giữa lý thuyết và dữ liệu, Temin đã đề xuất một giả thuyết khác táo bạo hơn - một lần nữa dựa trên nền tảng chứng cứ mỏng manh nhất. Temin cho rằng Spiegelman và những người săn lùng retrovirus đã đồng nhất sự tương quan với thực tế, đã nhầm lẫn giữa người đưa tin và tin. Virus sarcoma Rous có thể gây ung thư bằng cách chèn một gene virus vào tế bào. Điều này chứng minh những thay đổi di truyền có thể gây ung thư. Nhưng

sự thay đổi di truyền, Temin đề xuất, không cần bắt nguồn từ virus. Loại virus này chỉ đơn thuần mang một thông điệp vào một tế bào. Để hiểu nguồn gốc của ung thư, thì *thông điệp* của thủ phạm - không phải là người đưa tin - cần được xác định. Các nhà săn lùng virus ung thư cần quay trở lại với virus gây bệnh của họ một lần nữa, nhưng lần này với những câu hỏi mới: gene virus nào đã gây sự nguyên phân bệnh lý trong các tế bào? Và gene này liên quan đến đột biến nội tại trong tế bào như thế nào?

Vào thập niên 1970, một số phòng thí nghiệm đã bắt đầu nghiên cứu về gene này. Thật may mắn, RSV chỉ có bốn gene trong bộ gene của nó. Tại California, thời điểm đó là nơi thuận lợi để nghiên cứu virus ung thư, các nhà virus học Steve Martin, Peter Vogt và Peter Duesberg đã tạo ra những đột biến của virus Rous sao chép lại một cách thông thường, nhưng không thể tạo ra những khối u - cho thấy gene gây ra khối u đã bị phá vỡ. Bằng cách phân tích các gene đã bị thay đổi trong những virus đột biến này, các nhóm này cuối cùng đã xác định được khả năng gây ra ung thư của RSV trong một gene duy nhất trong virus. Gene này được gọi là *src* (phát âm là “sarc”), viết gọn của *sarcoma*.

Src là câu trả lời cho câu hỏi của Temin, “thông điệp” gây ra ung thư đến từ virus sarcoma Rous. Vogt và Duesberg đã loại bỏ hoặc bất hoạt *src* từ virus và chứng minh các virus không có *src* không thể gây ra sự gia tăng tế bào cũng không gây ra sự chuyển đổi. *Src*, họ suy đoán, là một loại gene bị biến dạng của RSV trong quá trình tiến hóa và đưa vào các tế bào bình thường. Nó được gọi là gene sinh ung³⁵, một gene có khả năng gây ung thư.

Một phát hiện tình cờ trong phòng thí nghiệm của Ray Erikson tại Đại học Colorado đã làm sáng tỏ hơn nữa chức năng của *src*. Erikson từng là một sinh viên sau đại học ở Madison vào đầu thập niên 1960 khi Temin tìm ra retrovirus. Erikson đã theo dõi sự khám phá ra gene *src* ở California và đã bị ám ảnh bởi chức năng của *src* kể từ đó. Năm 1977, làm việc với Mark Collett và Joan Brugge,

Erikson đã đề cập đến việc giải mã chức năng của *src*. *Src*, Erikson đã khám phá, là một gene bất thường. Nó mã hóa một protein có chức năng nổi bật nhất là sửa đổi các protein khác bằng cách gắn một hóa chất nhỏ, một nhóm phosphate vào các protein này - thực chất là chơi một trò chơi phức tạp của phân tử³⁶. Thực tế, các nhà khoa học đã tìm thấy một số protein tương tự trong các tế bào bình thường - các enzyme gắn các nhóm phosphate vào các protein khác. Các enzyme này được gọi là “kinase,” và chức năng của chúng sớm được tìm thấy: những công tắc phân tử tài năng trong tế bào. Sự gắn kết của nhóm phosphate với một protein hoạt động giống như “bật” công tắc - kích hoạt chức năng của protein. Thông thường, một kinase “bật” một kinase khác, sau đó “bật” một kinase khác, vân vân. Tín hiệu được khuếch đại tại mỗi bước của phản ứng dây chuyền, cho đến khi nhiều công tắc phân tử được đưa vào vị trí “bật.” Sự hợp lưu của nhiều công tắc được kích hoạt như vậy đã tạo ra một tín hiệu nội tại mạnh mẽ khiến một tế bào thay đổi “trạng thái” - như chuyển từ trạng thái không phân chia thành phân chia.

Src là một kinase nguyên bản, mặc dù là một kinase hoạt động quá mức³⁷. Protein được tạo ra bởi gene *src* virus rất mạnh và tăng hoạt đến mức nó phosphoryl hóa mọi thứ xung quanh, bao gồm nhiều protein quan trọng trong tế bào. *Src* làm việc bằng cách tung ra một loạt sự phosphoryl hóa bừa bãi - “bật” hàng tá công tắc phân tử. Trong trường hợp của *src*, chuỗi các protein bị hoạt hóa cuối cùng ảnh hưởng đến các protein kiểm soát sự phân chia tế bào. Do đó, *src* đã buộc một tế bào thay đổi trạng thái của nó từ không phân chia thành phân chia, dẫn đến sự nguyên phân gia tăng nhanh chóng, đặc trưng của bệnh ung thư.

Vào cuối thập niên 1970, những nỗ lực kết hợp của các nhà sinh học và các nhà virus học về khối u đã tạo ra một quan điểm tương đối đơn giản về khả năng biến đổi tế bào của *src*. Virus sarcoma Rous gây ra ung thư ở gà bằng cách đưa vào các tế bào một gene, *src*, mã hóa một kinase tăng hoạt quá mức. Kinase này “bật” một

loạt các tín hiệu tế bào để phân chia không ngừng. Tất cả những thứ này đại diện cho công việc sáng tạo, xinh đẹp, cẩn thận, tỉ mỉ. Nhưng vì không xuất hiện retrovirus gây ung thư ở người nào trong nghiên cứu, chẳng có gì trong nghiên cứu này dường như liên quan trực tiếp đến ung thư ở người.



Tuy nhiên, một Temin không biết một mối vẫn cảm thấy rằng *src* virus sẽ giải quyết được bí ẩn của ung thư ở người. Trong tâm trí của Temin, có một câu hỏi chưa được giải quyết: nguồn gốc tiến hóa của gene *src*. Làm thế nào mà virus có được một gene với những tính chất mạnh mẽ, đáng lo ngại như vậy? Có phải *src* là một kinase virus hung bạo không? Hay nó là một kinase mà virus đã hình thành nên từ các mảnh gene khác giống như một quả bom bị cuộn lại với nhau? Tiến hóa, Temin biết, có thể hình thành nên các gene mới từ các gene cũ. Nhưng từ đâu mà virus sarcoma Rous tìm được những thành phần cần thiết của một gene để tạo ra một tế bào ung thư ở gà?

Tại UCSF, trong một tòa nhà nằm cao trên một ngọn đồi của thành phố, một nhà virus học có tên là J. Michael Bishop quan tâm tới nguồn gốc tiến hóa của *src* virus. Sinh ra ở vùng nông thôn Pennsylvania, nơi cha ông từng là một mục sư Luther, Bishop đã theo học lịch sử tại Đại học Gettysburg, sau đó thay đổi hướng đi của mình vào Trường Y Harvard. Sau khi là bác sĩ nội trú tại Bệnh viện Đa khoa Massachusetts, ông được đào tạo như một nhà virus học. Trong thập niên 1960, Bishop đã chuyển đến UCSF để thành lập một phòng thí nghiệm khám phá các virus.

UCSF thời đó là một trường y khoa ít được biết đến, không nổi bật. Văn phòng của Bishop chiếm một không gian nhỏ ở rìa tòa nhà, một căn phòng tù túng và chật hẹp mà người bạn cùng phòng của

ông phải đứng lên để cho ông ta đi qua bàn làm việc. Mùa hè năm 1969, một nhà nghiên cứu tự tin và vững vàng từ NIH, Harold Varmus, trên hành trình đi bộ đến California, đã gõ cửa văn phòng của Bishop hỏi xem liệu ông có thể tham gia thí nghiệm nghiên cứu retrovirus không, khi ấy hầu như không có chỗ nào để đứng trong phòng cả.

Varmus đã đến California tìm kiếm sự phiêu lưu. Là một cựu sinh viên văn khoa, ông bị say mê bởi y học, lấy bằng tiến sĩ tại Đại học Columbia ở New York, sau đó học về virus học tại NIH. Giống như Bishop, ông cũng là một người lười lạc trong học thuật - lang thang từ văn chương thời trung cổ đến y học sang virus học. Tác phẩm *Săn lùng quái vật Snark* của Lewis Carroll kể về câu chuyện của một nhóm hỗn tạp thợ săn bắt đầu một hành trình khổ sở để bắt một sinh vật vô hình, loạn trí gọi là Snark. Cuộc săn lùng đó dẫn đến một sai lầm khủng khiếp. Không nghi ngờ gì khi Varmus và Bishop bắt đầu tìm hiểu về nguồn gốc của gene *src* vào đầu thập niên 1970, các nhà khoa học đã gọi dự án này là “cuộc săn lùng *src*.”



Varmus và Bishop tiến hành cuộc săn lùng của họ bằng một kỹ thuật đơn giản - một phương pháp được Sol Spiegelman phát minh một phần vào thập niên 1960. Mục tiêu của họ là tìm ra các gene tế bào gần giống với gene *src* virus - từ đó tìm ra tiền thân tiến hóa của *src*. Các phân tử DNA tồn tại theo từng cặp, các chuỗi bổ sung, như âm và dương, “dính” với nhau bởi các lực phân tử mạnh. Mỗi sợi, nếu tách ra, có thể dính vào một sợi khác được bổ sung vào cấu trúc. Nếu một phân tử DNA có tính phóng xạ, nó sẽ tìm ra phân tử bổ sung của nó trong một hỗn hợp và dính vào nó, từ đó truyền tính phóng xạ cho phân tử thứ hai. Khả năng bám dính có thể được đo bằng lượng phóng xạ.

Vào giữa thập niên 1970, Bishop và Varmus bắt đầu sử dụng gene *src* virus để săn tìm các đồng đẳng của nó, sử dụng phản ứng “dính” này. *Src* là một gene virus, và họ chỉ mong muốn tìm thấy những mảnh vỡ hoặc đoạn của *src* trong các tế bào bình thường - tổ tiên và những người họ hàng xa của gene *src* gây ra ung thư. Nhưng cuộc săn tìm nhanh chóng trở nên bí ẩn. Khi Varmus và Bishop nhìn vào các tế bào bình thường, họ không tìm thấy một người anh em thứ ba hay thứ năm nào của *src*. Họ tìm thấy một phiên bản gần giống hệt *src* virus dính chặt vào bộ gene của tế bào bình thường.

Varmus và Bishop, làm việc với Deborah Spector và Dominique Stehelin, đã thăm dò thêm nhiều tế bào, và một lần nữa gene *src* xuất hiện trong chúng: trong các tế bào của vịt, chim cú và ngỗng. Các đồng đẳng liên quan chặt chẽ của gene *src* rải rác khắp vương quốc loài chim; mỗi khi nhóm của Varmus nhìn lên hoặc xuống một nhánh tiến hóa, họ tìm thấy một số biến thể của *src* đang nhìn chăm chăm lại. Ngay sau đó, nhóm UCSF đã xem xét nhiều giống loài hòng tìm kiếm các đồng đẳng của *src*. Họ tìm thấy *src* trong các tế bào của gà lôi, gà tây, chuột, thỏ và cá. Các tế bào từ chim emu sơ sinh tại vườn thú Sacramento đã có *src*. Cũng vậy ở cừu và bò. Quan trọng nhất, tế bào người cũng vậy. “*Src*,” Varmus đã viết vào năm 1976, “... ở khắp mọi nơi.”

Nhưng gene *src* đã tồn tại trong các tế bào bình thường không giống với *src* virus. Khi Hidesaburo Hanafusa, một nhà virus học người Nhật Bản tại Đại học Rockefeller ở New York, so sánh gene *src* virus với gene *src* của tế bào bình thường, ông đã tìm thấy sự khác biệt quan trọng trong mã di truyền giữa hai dạng của *src*. *Src* virus mang những đột biến ảnh hưởng đáng kể đến chức năng của nó. Protein *src* virus, như Erikson đã tìm thấy ở Colorado, là một kinase tăng hoạt, kích hoạt sự gắn kết không ngừng của các protein với các nhóm phosphate, từ đó cung cấp một tín hiệu “bật” liên tục cho sự phân chia tế bào. Protein *src* của tế bào có hoạt tính kinase

giống nhau, nhưng nó ít tăng hoạt hơn; trái ngược với *src* virus, nó đã được điều chỉnh chặt chẽ - “bật” và “tắt” - trong sự phân chia tế bào. Protein *src* virus, ngược lại, là một chuyển đổi được hoạt hóa vĩnh viễn - “một thứ tự động,” như Erikson mô tả - đã biến tế bào thành một cỗ máy phân chia. *Src* virus - gene gây ra ung thư - là *src* tế bào hoạt động không ngừng.

Một giả thuyết đã bắt đầu trở nên thuyết phục nhờ những kết quả này, một giả thuyết trái ngược và mạnh mẽ đến nỗi nó sẽ giải thích hàng thập niên các quan sát khác nhau chỉ trong một cú đòn: *Có lẽ là src, tiền thân của gene gây ra ung thư, là nội sinh của tế bào. Có lẽ src virus đã tiến hóa từ src tế bào.* Các chuyên gia về virus học tin rằng virus đã đưa ra một *src* hoạt hóa vào các tế bào bình thường để biến chúng thành các tế bào ác tính. Nhưng gene *src* không có nguồn gốc từ virus. Nó có nguồn gốc từ một gene tiền thân tồn tại trong tế bào - trong *mọi* tế bào. Cuộc săn lùng kéo dài hàng thập niên của sinh học ung thư đã bắt đầu với con gà và kết thúc trong quả trứng một cách ần dụn - trong một gene tiền thân hiện diện trên mọi tế bào ở người.

Virus sarcoma Rous là sản phẩm của một tai nạn tiến hóa lạ thường. Retrovirus, Temin đã cho thấy, di chuyển liên tục trong bộ gene của tế bào: RNA thành DNA rồi thành RNA. Trong quá trình luân chuyển này, chúng có thể nhặt các mẫu gene của tế bào và mang theo chúng từ tế bào này sang tế bào khác. Virus sarcoma Rous có thể đã lấy một gene *src* hoạt hóa từ một tế bào ung thư và mang nó vào bộ gene của virus, tạo ra nhiều ung thư hơn. Virus chỉ đơn thuần là mang theo một gene có nguồn gốc từ tế bào ung thư - một ký sinh trùng bị ung thư ký sinh. Rous đã sai - sai lầm ngoạn mục. Các virus đúng là gây ung thư, nhưng chúng làm vậy bằng cách giả mạo gene có nguồn gốc từ các tế bào.



Khoa học thường được mô tả như là một quá trình lặp đi lặp lại và tích lũy, một câu đố được giải từng mảnh, với mỗi mảnh đóng góp một vài điểm ảnh mờ của một bức tranh lớn hơn. Nhưng sự xuất hiện của một giả thuyết mới thật sự mạnh mẽ trong khoa học thường đi xa khỏi việc lặp đi lặp lại như thông thường. Thay vì giải thích một quan sát hay hiện tượng theo từng bước đơn lẻ, vụn vặt, toàn bộ trường quan sát đột nhiên dường như kết tinh thành một tổng thể hoàn hảo. Hiệu quả là gần như nó đã tự giải quyết được câu đố.

Các thử nghiệm của Varmus và Bishop đã có một kết quả cô đọng, sáng tỏ về di truyền ung thư như vậy. Ý nghĩa quan trọng về thử nghiệm của Varmus và Bishop là tiền thân của một gene sinh ung - “tiền gene sinh ung,” như Bishop và Varmus gọi nó - là một gene di truyền bình thường. Những đột biến gây ra bởi hóa chất hoặc tia X gây ra ung thư không phải bằng cách “chèn” các gene lạ vào tế bào, mà bằng cách hoạt hóa các tiền gene sinh ung *nội sinh* như vậy.

Rous đã viết vào năm 1966, “Tự nhiên đôi khi dường như hài hước đến trớ trêu.” Và bài học cuối cùng về virus sarcoma Rous chính là sự trớ trêu lớn nhất. Trong gần sáu thập niên, virus Rous đã quyến rũ các nhà sinh vật học - Spiegelman là đáng buồn nhất trong số họ - đi một con đường sai lầm. Tuy nhiên, con đường sai lầm cuối cùng đã quay trở lại đúng hướng - từ *src* virus tới *src* tế bào và ý niệm về các tiền gene sinh ung nội sinh có khắp mọi nơi trong bộ gene tế bào bình thường.

Trong bài thơ của Lewis Carroll, khi những thợ săn cuối cùng tóm được quái vật Snark, nó đã tự chứng minh nó không phải là một con thú lạ, nhưng một trong những thợ săn vẫn muốn đánh bẫy nó. Và ung thư cũng như vậy. Các gene ung thư đến từ bên trong hệ gene người. Thực tế, người Hy Lạp lại thể hiện tính tiên tri một lần nữa trong việc sử dụng thuật ngữ *oncos*. Ung thư tự bản chất “nằm”

trong hệ gene của chúng ta, đang chờ hoạt hóa. Định mệnh của chúng ta là mang theo gánh nặng chết người này trong gene - những “oncos” di truyền của chúng ta.

Varmus và Bishop đã được trao giải Nobel cho khám phá ra nguồn gốc tế bào của các gene sinh ung retrovirus vào năm 1989. Tại bữa tiệc ở Stockholm, Varmus, nhớ lại cuộc đời trước đây của mình là một sinh viên văn khoa, đọc các dòng thơ của bài sử thi Beowulf, tóm tắt lại việc giết con rồng trong câu chuyện: “Chúng ta đã không giết chết kẻ thù của chúng ta, tế bào ung thư, hay nói một cách ẩn dụ là xé xác nó,” Varmus nói. “Trong những chuyến phiêu lưu này, chúng ta chỉ nhìn thấy con quái vật ung thư rõ ràng hơn, mô tả vảy và nanh của nó theo những cách mới - những cách cho thấy một tế bào ung thư là như thế nào, giống như Grendel, một phiên bản lỗi của chính chúng ta.”

35. Thuật ngữ *gene sinh ung* đã được hai nhà khoa học NCI, Robert Huebner và George Todaro đưa ra vào năm 1969, mặc dù dựa trên rất ít bằng chứng.

36. Art Levinson, trong phòng thí nghiệm của Mike Bishop tại UCSF, cũng phát hiện ra hoạt động phosphoryl hóa này; chúng ta sẽ quay lại khám phá của Levinson ở các trang sau.

37. Gene mã hóa các protein - nhưng gene (*rrc*) và protein của nó (*src* kinase) đôi khi được xem là cùng tên gọi. Các nhà sinh học sử dụng ngữ cảnh để xác định xem liệu đang đề cập đến là gene hay protein của nó.

GIÓ TRONG RẠNG CÂY

Một làn gió nhẹ vượt qua sự hỗn loạn của thế giới

Giống như một cái đục tinh xảo, tinh tế, một hình nêm được chêm vào...

D. H. Lawrence

Những tiến bộ của mùa hè năm 1976 đã làm biến đổi một cách mạnh mẽ thế giới sinh học ung thư và đưa các gene trở lại vị trí trung tâm của thế giới ấy. Giả thuyết tiền gene sinh ung của Harold Varmus và Michael Bishop là lập luận đầu tiên và giả thuyết toàn diện về sự sinh ung. Giả thuyết giải thích bằng cách nào mà sự bức xạ, bồ hóng và khói thuốc lá, những chấn thương đa dạng và dường như không liên quan, đều có thể gây ra ung thư - bằng cách biến đổi rồi hoạt hóa các gene sinh ung tiền thân trong tế bào. Giả thuyết đã đưa ra ý nghĩa tương quan đặc biệt của Bruce Ames giữa tác nhân sinh ung và đột biến: các hóa chất gây đột biến DNA tạo ra các loại ung thư do chúng làm thay đổi các tiền gene sinh ung tế bào. Giả thuyết này đã làm sáng tỏ lý do tại sao cùng một loại ung thư có thể xuất hiện ở những người hút thuốc lá và những người không hút thuốc lá, mặc dù ở những mức độ khác nhau: cả người hút thuốc lá và người không hút thuốc lá đều có cùng một tiền gene sinh ung trong tế bào của họ, nhưng người hút thuốc lại phát triển ung thư với tỉ lệ cao hơn bởi vì các tác nhân sinh ung trong thuốc lá làm tăng tỉ lệ đột biến của các gene này.

Nhưng các gene ung thư ở người trông như thế nào? Các nhà virus học về khối u đã tìm thấy src trong các virus và trong các tế bào, nhưng chắc chắn các tiền gene sinh ung nội sinh khác nằm rải rác trong bộ gene tế bào con người.

Di truyền học có hai cách khác nhau để “xem” gene. Đầu tiên là cấu trúc: các gene có thể được hình dung như các cấu trúc vật lý - các đoạn DNA xếp dọc theo các nhiễm sắc thể, giống như Morgan và Flemming ban đầu đã hình dung ra chúng. Thứ hai là chức năng: có thể tưởng tượng gene, theo kiểu Mendel, như sự thừa kế những đặc điểm di chuyển từ thế hệ này sang thế hệ khác. Trong thập niên 1970 và 1980, di truyền ung thư bắt đầu “nhìn” các gene gây ung thư ở hai khía cạnh này. Mỗi cách nhìn khác nhau sẽ làm tăng sự hiểu biết về cơ chế sinh ung, làm cho lĩnh vực này ngày càng gần hơn sự hiểu biết về sự khác thường phân tử chính yếu trong các dạng ung thư ở người.

Cấu trúc giải phẫu học xuất hiện đầu tiên. Năm 1973, khi Varmus và Bishop tiến hành những nghiên cứu ban đầu về src, một nhà huyết học ở Chicago, Janet Rowley, đã nhìn thấy một gene ung thư người ở dạng thực thể. Chuyên ngành của Rowley đang nghiên cứu các mẫu nhuộm của nhiễm sắc thể trong tế bào để xác định những bất thường nhiễm sắc thể trong tế bào ung thư. Nhuộm nhiễm sắc thể, kỹ thuật bà đã hoàn thiện, là một thứ khoa học mang tính nghệ thuật. Nó cũng là một nghệ thuật lỗi thời kỳ quặc, giống như vẽ với màu keo trong thời đại của bản in kỹ thuật số. Vào thời điểm khi di truyền học ung thư đang thu nhỏ để khám phá thế giới của RNA, các virus khối u và các gene sinh ung, Rowley đã có ý định kéo phương pháp trở về nguồn gốc của nó - với các nhiễm sắc thể của Boveri và Flemming nhuộm màu xanh. Lỗi thời chồng lấp lỗi thời, loại ung thư mà bà chọn để nghiên cứu là ung thư bạch cầu dòng tủy mạn tính (CML) - “sự mừng mủ của máu” nổi tiếng của Bennett.

Nghiên cứu của Rowley được xây dựng dựa trên những nghiên cứu trước đó bởi một nhóm gồm các nhà bệnh học từ Philadelphia, người cũng đã nghiên cứu ung thư bạch cầu CML. Vào cuối thập niên 1950, Peter Nowell và David Hungerford đã tìm thấy một dạng nhiễm sắc thể bất thường trong loại bệnh này: các tế bào ung thư mang một nhiễm sắc thể bị rút ngắn cố định. Các tế bào người có

bốn mươi sáu nhiễm sắc thể - hai mươi ba cặp - một được thừa hưởng từ cha một từ mẹ. Trong các tế bào CML, Nowell phát hiện ra một bản sao của nhiễm sắc thể số hai mươi hai có đầu bị cắt ngắn. Nowell đã gọi đó là nhiễm sắc thể bất thường Philadelphia sau khi phát hiện ra nó. Nhưng Nowell và Hungerford không thể hiểu được nhiễm sắc thể đã bị ngắn lại đến từ đâu, hoặc phần đầu đã bị mất đi đâu.

Rowley, theo nghiên cứu này, bắt đầu theo dõi nhiễm sắc thể không đầu trong tế bào CML. Bằng cách tạo ra những bức ảnh nhiễm sắc thể CML được làm lớn lên hàng ngàn lần - bà thường để chúng trên bàn ăn của mình rồi quan sát, săn tìm những mảnh thiếu của nhiễm sắc thể Philadelphia nổi tiếng - Rowley đã tìm thấy một mẫu. Phần đầu bị thiếu của nhiễm sắc thể số hai mươi hai đã gắn kết ở nơi khác - tới đỉnh nhiễm sắc thể số chín. Và một phần của nhiễm sắc thể số chín đã tự gắn nó vào nhiễm sắc thể số hai mươi hai. Sự kiện di truyền này được gọi là chuyển vị - sự chuyển đổi qua lại của hai mẫu nhiễm sắc thể.

Rowley đã nghiên cứu từng trường hợp bệnh nhân mắc CML. Trong mỗi trường hợp, bà tìm thấy sự chuyển vị này trong các tế bào. Các bất thường về nhiễm sắc thể trong tế bào ung thư đã được biết đến kể từ thời của von Hansemann và Boveri. Tuy nhiên các kết quả của Rowley cho thấy một điểm sâu sắc hơn nhiều. Ung thư không phải là sự hỗn loạn của nhiễm sắc thể vô tổ chức. Nó là sự hỗn loạn của nhiễm sắc thể có tổ chức, những đột biến đặc hiệu và giống hệt nhau tồn tại trong các dạng ung thư đặc biệt.

Các chuyển vị nhiễm sắc thể có thể tạo ra các gene mới gọi là thể khảm bằng cách kết hợp hai gene nằm trước trên hai nhiễm sắc thể khác nhau - “đầu” của nhiễm sắc thể số chín, hợp nhất với “đuôi” của một gene trong nhiễm sắc thể số mười ba. Sự chuyển vị trong bệnh CML, Rowley đã đưa ra giả thuyết, đã tạo ra một thể khảm như vậy. Rowley không biết danh tính hay chức năng của quái vật thể khảm mới này. Nhưng bà đã chứng minh rằng một sự thay đổi di

truyền mới lạ, độc đáo - sau đó được tìm thấy là một gene sinh ung - có thể tồn tại trong tế bào ung thư ở người, tự nó thể hiện bản chất của cấu trúc nhiễm sắc thể bất thường.



Ở Houston, Alfred Knudson, một nhà di truyền học được đào tạo ở Caltech, cũng “nhìn thấy” một gene gây ung thư ở người vào đầu thập niên 1970, mặc dù ở một khía cạnh khác.

Rowley đã quan sát các gene gây ung thư bằng cách nghiên cứu cấu trúc vật lý của nhiễm sắc thể tế bào ung thư. Knudson tập trung vào chức năng của một gene. Gene là đơn vị di truyền: chúng truyền các đặc tính - các dấu vết - từ thế hệ này sang thế hệ kế tiếp. Nếu các gene gây ung thư, Knudson lý luận, thì ông có thể nắm bắt được một mô hình về sự di truyền của ung thư, giống như Mendel đã nắm bắt được ý tưởng về gene bằng cách nghiên cứu di truyền thừa hưởng màu sắc hoặc chiều cao ở đậu Hà Lan.

Năm 1969, Knudson chuyển đến Trung tâm Ung thư MD Anderson ở Texas, nơi Freireich đã thiết lập một trung tâm lâm sàng cho các bệnh ung thư ở trẻ em. Knudson cần một loại ung thư mô hình,” một bệnh ác tính di truyền có tính kế thừa sẽ tiết lộ các gene gây ung thư hoạt động như thế nào. Sự lựa chọn tự nhiên là u nguyên bào võng mạc, một biến thể kỳ lạ, hiếm gặp của ung thư mắt mà de Gouvêa đã xác định ở Brazil với xu hướng nổi bật bùng phát trong cùng một gia đình qua nhiều thế hệ.

U nguyên bào võng mạc là một dạng ung thư đặc biệt bi thảm, không chỉ vì nó tấn công trẻ em mà vì nó tấn công cơ quan tinh hoa của trẻ: khối u phát triển trong mắt. Trẻ em bị bệnh đôi khi được chẩn đoán khi thế giới xung quanh bắt đầu mờ dần. Nhưng thỉnh thoảng ung thư lại được phát hiện tình cờ trong bức ảnh của một đứa trẻ khi mắt, qua ánh sáng máy ảnh, sáng rực lên như mắt của

con mèo trong đêm, cho thấy khối u nằm sâu dưới thủy tinh thể. Nếu không được điều trị, khối u sẽ xâm lấn ra sau từ ổ mắt vào trong dây thần kinh thị giác, và sau đó vào trong não. Các phương pháp điều trị chủ yếu là làm nhỏ khối u với bức xạ gamma liều cao hoặc mức mắt bằng phẫu thuật, để lại một hốc mắt trống rỗng.

U nguyên bào võng mạc có hai biến thể riêng biệt, một dạng di truyền “gia đình” và một dạng đơn lẻ. De Gouvêa đã xác định được dạng gia đình. Trẻ bị dạng gia đình hay di truyền này có thể có tiền sử gia đình - cha, mẹ, anh em họ, anh chị em bị bệnh tương tự - và họ thường phát triển các khối u ở cả hai mắt, như trong trường hợp của de Gouvêa từ Rio. Nhưng khối u cũng phát sinh ở trẻ em không có tiền sử gia đình mắc bệnh. Trẻ em bị dạng đơn lẻ này không bao giờ có một tiền sử gia đình và luôn có khối u chỉ trong một mắt.

Mô hình thừa kế này hấp dẫn Knudson. Ông tự hỏi liệu có thể phân biệt một sự khác biệt tinh tế trong sự phát triển của ung thư giữa dạng đơn lẻ và dạng di truyền bằng cách sử dụng các phân tích toán học không. Ông đã tiến hành các thử nghiệm đơn giản nhất: ông cho trẻ dạng đơn lẻ vào một nhóm và trẻ dạng gia đình vào nhóm thứ hai. Và thông qua các hồ sơ cũ của bệnh viện, Knudson lập bảng xếp loại các độ tuổi mà bệnh đã tấn công hai nhóm, sau đó vẽ chúng thành hai đường cong. Điều đáng lưu ý là ông nhận thấy hai nhóm nghiên cứu đã phát triển ung thư với tốc độ “khác nhau.” Ở u nguyên bào võng mạc di truyền, khởi phát ung thư nhanh chóng, với chẩn đoán thường từ hai đến sáu tháng sau sinh. U nguyên bào võng mạc đơn lẻ thường xuất hiện từ hai đến bốn năm sau sinh.

Nhưng tại sao bệnh giống nhau lại phát tác với tốc độ khác nhau ở các trẻ khác nhau? Knudson đã sử dụng các con số và phương trình đơn giản mượn từ giả thuyết vật lý và xác suất để mô hình sự phát triển của ung thư ở hai nhóm đoàn hệ này. Ông thấy rằng dữ liệu phù hợp với mô hình đơn giản. Ở trẻ em dạng u nguyên bào

võng mạc di truyền, chỉ cần một sự thay đổi di truyền để hình thành ung thư. Trẻ em dạng đơn lẻ cần hai sự thay đổi di truyền.

Điều này đã đưa ra một câu hỏi gây bối rối khác: tại sao chỉ một sự thay đổi di truyền cần thiết là hình thành ung thư trong trường hợp gia đình, trong khi hai thay đổi cần thiết ở dạng đơn lẻ? Knudson nhận thấy một lời giải thích đơn giản và đẹp. “Con số hai,” ông nhớ lại, “là con số yêu thích của các nhà di truyền học”. Mỗi tế bào bình thường ở người phải có hai bản sao của mỗi nhiễm sắc thể và có hai bản sao của mỗi gene. Mỗi tế bào bình thường có hai bản sao bình thường của gene u nguyên bào võng mạc - *Rb*. Để hình thành u nguyên bào võng mạc đơn lẻ, Knudson cho rằng cả hai bản sao của gene cần được bất hoạt thông qua một đột biến ở mỗi bản sao của gene *Rb*. Do đó, u nguyên bào võng mạc đơn lẻ hình thành ở những độ tuổi muộn hơn vì hai đột biến độc lập phải tích tụ trong cùng một tế bào.

Trẻ em với dạng u nguyên bào võng mạc di truyền, ngược lại, được sinh ra với một bản sao *Rb* khiếm khuyết. Trong các tế bào của chúng, một bản sao gene đã bị khiếm khuyết và chỉ cần thêm một đột biến di truyền nữa trước khi tế bào cảm nhận được sự thay đổi và bắt đầu phân chia. Do vậy, những đứa trẻ này dễ mắc ung thư và chúng hình thành ung thư nhanh hơn, tạo ra các khối u “tốc độ nhanh” mà Knudson đã thấy trong các bảng thống kê của mình. Knudson đã gọi giả thuyết ung thư này là giả thuyết hai cú đánh. Đối với các gene gây ung thư nhất định, cần phải có hai “cú đánh” đột biến để kích thích sự phân chia tế bào và từ đó tạo ra ung thư.

Giả thuyết hai cú đánh của Knudson là một lời giải thích mạnh mẽ cho mô hình thừa kế của u nguyên bào võng mạc, nhưng nhìn thoáng qua nó dường như trái với sự hiểu biết ban đầu về phân tử của bệnh ung thư. Gene *src* yêu cầu một bản sao hoạt hóa duy nhất để gây ra sự phân chia tế bào không kiểm soát được. Gene của Knudson yêu cầu hai. Tại sao một đột biến duy nhất ở *src* đủ để gây ra sự phân chia tế bào, trong khi phải cần hai đột biến ở *Rb*?

Câu trả lời nằm trong chức năng của hai gene. *Src* hoạt hóa một chức năng trong phân chia tế bào. Đột biến ở *src*, như Ray Erikson và Hidesaburo Hanafusa đã khám phá ra, tạo ra một protein tế bào không thể dập tắt được chức năng của nó - một loại kinase tăng hoạt quá mức gây ra sự phân chia tế bào vĩnh cửu. Gene của Knudson, *Rb*, thực hiện chức năng ngược lại. Nó *ngăn chặn* sự gia tăng tế bào và sự bất hoạt của một gene như vậy đã giải phóng sự phân chia tế bào (nhờ tác dụng của hai cú đánh). Vậy nên *Rb* là một gene *ức chế* ung thư - là một sự đối nghịch về chức năng với *src* - “gene kháng ung,” như Knudson đã gọi nó.

“Hai lớp gene đều có vai trò rõ ràng đối với nguồn gốc ung thư trẻ em,” ông viết. “Một lớp là các gene sinh ung, kích hoạt do hoạt động bất thường hoặc tăng cao... Lớp khác là gene kháng ung [hoặc gene ức chế khối u], là tính lặn trong sự sinh ung; ung thư hình thành khi cả hai bản sao thông thường bị đột biến hoặc biến mất. Một số người đã mang một đột biến như vậy trong tế bào sinh dục sẽ rất dễ thành khối u bởi vì chỉ cần thêm một đột biến tế bào sinh dưỡng là đủ. Một số trẻ em, mặc dù không mang đột biến như vậy trong tế bào sinh dục, có thể có khối u do kết quả của hai đột biến tế bào sinh dưỡng.

Đó là một giả thuyết cực kỳ sắc bén chỉ dựa trên lý luận thống kê đơn thuần. Knudson không biết được tính đồng nhất phân tử của các gene kháng ung theo giả thuyết của ông. Ông chưa bao giờ nhìn vào một tế bào ung thư để “trông thấy” các gene này; ông đã không bao giờ thực hiện một thử nghiệm sinh học để xác định *Rb*. Giống như Mendel, Knudson biết các gene của ông chỉ mang ý nghĩa thống kê. Ông đã suy luận, như ông từng viết, “người ta có thể biết là có gió từ sự chuyển động của cây cối.”



Vào cuối thập niên 1970, Varmus, Bishop và Knudson bắt đầu mô tả sự sai lệch phân tử chính yếu của tế bào ung thư, kết hợp các hành động phối hợp của gene sinh ung và gene kháng ung lại với nhau. Các gene ung thư, Knudson đề xuất, có hai đặc thù. Các gene “dương,” chẳng hạn như *src*, là những phiên bản đột biến hoạt hóa của gene tế bào bình thường. Trong tế bào bình thường, các gene này tăng tốc độ phân bào, nhưng chỉ khi tế bào nhận được một tín hiệu tăng trưởng thích hợp. Trong dạng đột biến của chúng, các gene này bị đẩy vào sự tăng hoạt thái quá, làm cho sự phân chia tế bào vượt khỏi tầm kiểm soát. Một tiền gene sinh ung bị hoạt hóa, sử dụng suy luận của Bishop, như một cỗ xe bị “kẹt chân ga.” Một tế bào như vậy sẽ đi theo con đường phân chia tế bào, không thể ngừng nguyên phân, phân chia và phân chia nữa không ngừng nghỉ.

Các gene “âm,” như *Rb*, ngăn chặn sự phân chia tế bào. Trong các tế bào bình thường, các tế bào kháng ung này, hoặc các gene ức chế khối u, cung cấp “phanh” cho sự tăng sinh tế bào, ngăn chặn sự phân chia tế bào khi tế bào nhận các tín hiệu thích hợp. Trong các tế bào ung thư, những phanh này đã bị vô hiệu hóa do đột biến. Trong các tế bào thiếu phanh, sử dụng lại suy luận của Bishop lần nữa, các tín hiệu “dừng” sự nguyên phân không còn tác dụng nữa. Một lần nữa, tế bào phân chia và tiếp tục phân chia, thách thức mọi tín hiệu dừng.

Cả hai sự bất thường này, tiền gene sinh ung bị hoạt hóa và các gene ức chế khối u bị bất hoạt (“kẹt chân ga” và “hỏng phanh”), đại diện cho những sai sót phân tử chính yếu trong tế bào ung thư. Bishop, Knudson và Varmus không biết rốt cuộc có bao nhiêu khiếm khuyết như vậy là đủ để gây ung thư ở người. Nhưng với cả hai điều kiện như vậy, họ nghĩ, sẽ gây ung thư.

TIỀN ĐOÁN NGUY CƠ

Họ chỉ nhìn thấy cái bóng của họ hoặc cái bóng của người khác do lửa chiếu lên bức tường đối diện của hang động.

Plato

Triết gia khoa học Karl Popper đã đặt ra thuật ngữ tiên đoán nguy cơ để mô tả quá trình mà các nhà khoa học xác minh các giả thuyết chưa được kiểm chứng. Các giả thuyết tốt, Popper đề xuất, tạo ra các tiên đoán nguy cơ. Họ miêu tả một thực tế hoặc sự kiện bất ngờ xuất hiện mà nhiều khả năng sẽ không xảy ra hoặc được chứng minh là không chính xác. Khi thực tế không thể dự đoán trước này chứng minh sự thật hoặc sự kiện xảy ra, giả thuyết này sẽ đạt được sự tín nhiệm và tính mạnh mẽ. Sự hiểu biết của Newton về lực hấp dẫn đã được chứng minh một cách ngoạn mục nhất khi nó chứng tỏ chính xác sự trở lại của sao chổi Halley vào năm 1758. Thuyết tương đối của Einstein đã được chứng minh vào năm 1919 bằng cách chứng minh rằng ánh sáng từ những ngôi sao xa xôi bị “uốn cong” bởi khối lượng của mặt trời, hệt như dự đoán từ các phương trình lý thuyết.

Vào cuối thập niên 1970, giả thuyết sinh ung do Varmus và Bishop đề xuất cũng đã tạo ra ít nhất một tiên đoán nguy cơ như vậy. Varmus và Bishop đã chứng minh tiền thân của các gene sinh ung - các tiền gene sinh ung - tồn tại trong mọi tế bào bình thường. Họ đã tìm thấy các dạng hoạt hóa của tiền gene sinh ung *src* trong virus sarcoma Rous. Họ đã đề xuất là những đột biến trong các gene bên trong như vậy gây ra ung thư - nhưng một mảnh bằng chứng quan trọng vẫn còn thiếu. Nếu Varmus và Bishop đúng, thì các dạng đột biến của tiền gene sinh ung phải tồn tại bên trong các

tế bào ung thư. Tuy nhiên cho đến nay, mặc dù các nhà khoa học khác đã phân lập được các gene sinh ung từ retrovirus, nhưng không ai có thể phân lập được một gene sinh ung được hoạt hóa, đột biến ra khỏi tế bào ung thư.

“Việc phân lập một gene như vậy,” như nhà sinh học ung thư Robert Weinberg viết, “sẽ giống như đi ra khỏi hang động của bóng tối... Nơi các nhà khoa học trước đó chỉ nhìn thấy các gene sinh ung, thì giờ họ có thể thấy các gene này, trong da thịt và máu, sống trong tế bào ung thư.”

Robert Weinberg đặc biệt quan tâm đến việc thoát khỏi bóng tối. Được đào tạo như một nhà virus học trong kỷ nguyên của các nhà virus học vĩ đại, ông từng làm việc trong phòng thí nghiệm của Dulbecco tại Viện Salk vào thập niên 1960, nhiệm vụ là phân lập DNA từ các virus ở khỉ để nghiên cứu gene của chúng. Năm 1970, khi Temin và Baltimore phát hiện ra sự phiên mã ngược, Weinberg vẫn ở băng ghế dự bị, cần cù tinh chế các gene ra khỏi các virus của khỉ. Sáu năm sau, khi Varmus và Bishop tuyên bố khám phá ra *src* tế bào, Weinberg vẫn còn tinh chế DNA từ các virus. Weinberg cảm thấy như thể mình bị mắc kẹt trong một cối vĩnh cửu, bao quanh bởi danh vọng nhưng không bao giờ nổi tiếng. Cuộc cách mạng retrovirus, với tất cả các bí ẩn và phần thưởng, đã lặng lẽ bỏ qua ông.

Năm 1972, Weinberg chuyển đến MIT, tới một phòng thí nghiệm nhỏ cách phòng thí nghiệm của Baltimore vài cánh cửa để nghiên cứu các virus gây ra ung thư. “Ông trưởng khoa,” ông nói, “coi tôi như một thằng ngốc. Một thằng ngốc tốt bụng. Một thằng ngốc chăm chỉ, nhưng vẫn là một thằng ngốc.” Phòng thí nghiệm của Weinberg chiếm một không gian vô trùng, bình dị tại MIT, trong một tòa nhà xây thô theo kiểu thập niên 1960 với một chiếc thang máy ọp ẹp. Sông Charles đủ xa để không nhìn thấy được từ cửa sổ, nhưng đủ gần để gửi gió lạnh cóng thổi qua tòa nhà vào mùa đông. Tầng hầm của tòa nhà được kết nối với một đường hầm có các phòng thiếu

thông gió, nơi chìa khóa bị cắt và những cỗ máy được sửa chữa cho các phòng thí nghiệm khác.

Các phòng thí nghiệm cũng có thể trở thành máy móc. Trong khoa học, nó thường là sự mô tả miệt thị hơn là một sự ca ngợi: một phòng thí nghiệm hiệu quả, sôi nổi, hoàn thiện về mặt kỹ thuật giống như một dàn nhạc robot tạo ra các giai điệu hoàn hảo nhưng không có âm nhạc. Vào giữa thập niên 1970, Weinberg giành được danh tiếng trong số các đồng nghiệp của mình như là một nhà khoa học có kỹ thuật, cẩn thận, nhưng lại thiếu hướng đi. Weinberg cảm thấy công việc của mình đang trì trệ. Những gì ông cần là một câu hỏi đơn giản, rõ ràng.

Sự sáng tỏ đã đến với ông vào một buổi sáng ở giữa một trong những trận bão tuyết khủng khiếp ở Boston. Vào một ngày tháng 2 năm 1978, đang đi bộ đến nơi làm việc, Weinberg đã bị mắc kẹt trong một cơn bão tuyết rất lớn. Giao thông công cộng bị đình trệ, và Weinberg, trong chiếc mũ và đôi ủng cao su, phải lê bước qua cầu Longfellow gió nổi ào ào từ nhà mình đến phòng thí nghiệm, từ từ bước chân qua bãi tuyết. Tuyết đã bao phủ cảnh quan và hấp thụ mọi âm thanh, tạo ra một không gian im lặng, như thôi miên. Và khi Weinberg băng qua sông băng, ông nghĩ về retrovirus, ung thư và gene ung thư ở người.



Src dễ dàng được phân lập và xác định như một gene gây ung thư, Weinberg biết, bởi vì virus sarcoma Rous có bốn gene gây bệnh. Một gene hiếm khi có thể quay lại bộ gene retrovirus mà không bị va chạm với một gene sinh ung. Trái lại, một tế bào ung thư có khoảng hai vạn gene. Tìm kiếm một gene gây ung thư trong cơn bão tuyết của các gene đó hầu như là vô vọng.

Nhưng một gene sinh ung, theo định nghĩa, có một đặc tính: nó kích thích sự phát triển tế bào không kiểm soát trong một tế bào bình thường. Temin đã sử dụng đặc tính này trong thử nghiệm ung-thư-trên-đĩa của mình để thúc đẩy các tế bào tạo thành “các ổ.” Và khi Weinberg suy nghĩ về các gene sinh ung, ông vẫn quay trở lại đặc tính thiết yếu này.

Trong số hai vụn gene trong tế bào ung thư, Weinberg đã lý giải rằng đa số có thể là bình thường và chỉ có một thiểu số nhỏ là tiền gene sinh ung bị đột biến. Bây giờ hãy tưởng tượng, trong một khoảnh khắc, có thể đưa tất cả hai vụn gene này vào tế bào ung thư, tốt, xấu, rất xấu, và chuyển chúng thành hai vụn tế bào bình thường, sao cho mỗi tế bào nhận được một trong các gene đó. Các gene bình thường, không đột biến sẽ có ít tác động trên các tế bào. Nhưng một tế bào bất kỳ sẽ nhận được một gene sinh ung, và bị kích thích bởi tín hiệu đó, nó sẽ bắt đầu phát triển và sinh sản không bình thường. Tái sinh sản mười lần, các tế bào này sẽ hình thành một cụm nhỏ trên đĩa petri; ở lần phân chia mười hai tế bào, cụm đó sẽ hình thành một “ổ” có thể nhìn thấy được - ung thư được chứng cất thành dạng nguyên tố, nguyên thủy.

Cơ bản tuyệt là sự phẫn chấn của Weinberg; ông đã loại bỏ các retrovirus. Nếu các gene sinh ung hoạt hóa tồn tại trong các tế bào ung thư, thì việc chuyển các gene này vào các tế bào bình thường sẽ làm cho các tế bào bình thường phân chia và tăng sinh. Trong nhiều thập niên, các nhà sinh học ung thư đã dựa vào virus sarcoma Rous để đưa src hoạt hóa vào các tế bào và kích thích sự phân chia tế bào. Nhưng Weinberg sẽ bỏ qua virus Rous; ông sẽ xác định xem các gene gây ung thư có thể được chuyển trực tiếp từ tế bào ung thư sang tế bào bình thường hay không. Ở cuối cây cầu, với tuyệt vẫn xoay quanh ông, ông thấy mình ở ngã tư trống trải với ánh đèn tín hiệu vẫn đang chớp chớp. Ông băng qua đường, thẳng tiến tới trung tâm ung thư.



Thử thách ngay lập tức của Weinberg là kỹ thuật: làm thế nào ông có thể chuyển DNA từ tế bào ung thư đến một quần thể tế bào bình thường? May mắn thay, đây là một trong những kỹ thuật mà ông đã hoàn thiện rất tinh vi trong phòng thí nghiệm trong suốt thập niên trì trệ của mình. Phương pháp chuyển DNA được ông chọn bắt đầu với sự phân tách DNA ra khỏi tế bào ung thư, các gram DNA kết tủa từ các chất chiết xuất của tế bào trong một hệ thống treo có mật độ dày đặc, kết bông như sữa đông. Sau đó DNA này được cắt thành hàng ngàn miếng, mỗi miếng mang một hoặc hai gene. Để chuyển DNA này vào các tế bào, ông cần một vật mang, một phân tử có thể chèn DNA vào bên trong tế bào. Ở đây, Weinberg đã sử dụng một mero. DNA liên kết với phosphate canxi hóa học để hình thành các hạt trắng nhỏ. Các hạt này được hấp thụ bởi tế bào, và khi tế bào ăn các hạt này, chúng cũng ăn các đoạn DNA liên kết với phosphate canxi. Được phủ lên trên một lớp các tế bào bình thường phát triển trong đĩa petri, những hạt DNA và canxi phosphate này giống như một quả cầu tuyết đầy các hạt trắng xóa, một trận bão tuyết của các gene mà Weinberg đã hình dung rõ ràng khi đi bộ ở Boston.

Khi mà trận bão tuyết DNA được rải trên các tế bào và được chúng hấp thụ, Weinberg hình dung một thử nghiệm đơn giản. Tế bào nhận được gene sinh ung sẽ bắt đầu tăng trưởng không kiểm soát, tạo thành ổ các tế bào tăng sinh. Weinberg sẽ phân lập các ổ như vậy và sau đó tinh chế đoạn DNA đã gây ra sự gia tăng tế bào. Do đó, ông sẽ nắm bắt được một gene sinh ung ở người thật sự.

Mùa hè năm 1979, Chiaho Shih, một sinh viên sau đại học trong phòng thí nghiệm của Weinberg, bắt tay vào thực hành với mười lăm tế bào ung thư chuột khác nhau, cố gắng tạo ra một đoạn DNA có thể sản sinh các ổ ngoài các tế bào bình thường. Shih gọn gàng

và giữ kẽ, với tính khí khó nắm bắt, hoạt bát, hay hoang tưởng về những thử nghiệm của mình. Anh cũng cứng đầu: khi không đồng ý với Weinberg, các đồng nghiệp nhớ anh đã làm đặc giọng và giả vờ không hiểu tiếng Anh, một ngôn ngữ anh nói chuyện thoải mái và thành thạo trong những hoàn cảnh bình thường. Nhưng ngoài các tật trên, Shih cũng là một người cầu toàn. Anh đã học được kỹ thuật chuyển nhiễm DNA từ những người tiền nhiệm ở phòng thí nghiệm, nhưng quan trọng hơn, anh có cảm giác bản năng đối với các tế bào, gần như là bản năng của người làm vườn để phân biệt sự phát triển bình thường với bất thường.

Shih đã nuôi rất nhiều tế bào bình thường trong các đĩa petri và mỗi tuần đều phủ lên chúng các gene bắt nguồn từ tế bào ung thư. Từng đĩa các tế bào được chuyển nhiễm nằm chồng lên nhau trong phòng thí nghiệm. Như Weinberg đã tưởng tượng khi bước chân qua sông, Shih nhanh chóng vấp phải một kết quả rất quan trọng. Anh nhận thấy việc chuyển DNA từ các tế bào ung thư chuột lúc nào cũng tạo ra các ổ trong tế bào bình thường, từ đó chứng tỏ các gene sinh ung có thể được khám phá thông qua một phương pháp như vậy.³⁸

Vui mừng và hoang mang, Weinberg và Shih thực hiện một biến thể mạnh mẽ hơn của thử nghiệm. Họ đã sử dụng các dòng tế bào ung thư ở chuột để lấy DNA của chúng. Thay đổi chiến thuật và các loài, họ chuyển sang tế bào ung thư ở người. “Nếu chúng tôi có thể cấy được một gene sinh ung,” Weinberg nhớ lại, “chúng tôi nghĩ rằng cũng có thể tìm ra các gene đó trên ung thư ở người. Shih tìm đến Viện Ung thư Dana-Farber và mang về một dòng tế bào ung thư xuất phát từ một bệnh nhân, Earl Jensen, một người hút thuốc lâu năm đã chết vì ung thư bàng quang. DNA từ các tế bào này được cắt thành các mảnh nhỏ và được chuyển nhiễm vào dòng tế bào bình thường ở người. Shih quay trở lại với chiếc kính hiển vi của mình, truy tìm các ổ trên từng đĩa một.

Thử nghiệm lại thành công một lần nữa. Giống như các dòng tế bào ung thư ở chuột, các ổ nổi bật, không bị ngăn cản xuất hiện trong các đĩa. Weinberg thúc đẩy Shih tìm ra gene chính xác có thể chuyển đổi một tế bào bình thường thành một tế bào ung thư. Phòng thí nghiệm của Weinberg bây giờ đang chạy đua để phân lập và xác định gene sinh ung nguyên thủy đầu tiên ở người.

Ông nhanh chóng nhận ra cuộc đua có những ứng cử viên khác. Tại viện Farber, bên kia thành phố, Geoff Cooper, cựu sinh viên của Temin, cũng đã chỉ ra rằng DNA từ các tế bào ung thư có thể tạo ra sự chuyển dạng trong tế bào. Cũng có Michael Wigler tại Phòng thí nghiệm Cold Spring Harbor ở New York. Weinberg, Cooper và Wigler cũng có những đối thủ cạnh tranh khác. Tại NCI, một nhà nghiên cứu người Tây Ban Nha ít người biết đến tên là Mariano Barbacid cũng đã tìm thấy một đoạn DNA từ một dòng tế bào ung thư khác chuyển dạng các tế bào bình thường. Vào cuối mùa đông năm 1981, cả bốn phòng thí nghiệm đều gấp rút để hoàn thành công việc. Vào đầu mùa xuân, mỗi phòng thí nghiệm đã tìm thấy gene cần tìm của mình.

Năm 1982, Weinberg, Barbacid và Wigler xuất bản độc lập những khám phá và so sánh các kết quả của họ. Đó là một sự hội tụ mạnh mẽ và bất ngờ: cả ba phòng thí nghiệm đã phân lập cùng một đoạn DNA, chứa một gene gọi là *ras*, từ các tế bào ung thư tương ứng của chúng³⁹. Giống như *src*, *ras* cũng là một gene hiện diện trong mọi tế bào. Vẫn như *src*, gene *ras* ở các tế bào bình thường có chức năng hoạt động khác *ras* hiện diện trong các tế bào ung thư. Trong các tế bào bình thường, gene *ras* mã hóa một protein điều tiết chặt chẽ “bật” và “tắt” như một công tắc điều chỉnh cẩn thận. Trong các tế bào ung thư, gene đã bị đột biến, giống như Varmus và Bishop đã tiên đoán. *Ras* đột biến mã hóa một protein tăng hoạt liên tục khiến nó bị khóa vĩnh viễn vào nút “bật”. Protein đột biến này tạo ra một tín hiệu không thể kiểm soát cho tế bào phân chia - và cứ tiếp tục phân chia. Nó là gene sinh ung “nguyên thủy” ở người đã được tìm kiếm

lâu dài, bắt gập trong da thịt và máu ngoài tế bào ung thư. “Một khi chúng ta đã nhân bản một gene ung thư”, Weinberg viết, “thế giới sẽ ở dưới chân chúng ta”. Những hiểu biết mới về sự sinh ung và những cuộc xâm nhập của điều trị mới theo sau ngay đó. “Đó là”, như Weinberg viết sau đó, “một giấc mơ viễn vông thật tuyệt vời”.



Năm 1983, vài tháng sau khi Weinberg tách chiết được *ras* đột biến ra khỏi tế bào ung thư, Ray Erikson đã tới Washington để nhận giải thưởng uy tín General Motors cho nghiên cứu về hoạt động và chức năng của *src*. Những người được giải thưởng khác tối hôm đó là Tom Frei, được vinh danh vì sự tiến bộ của ông trong việc chữa ung thư bạch cầu.

Đó là một buổi tối rực rỡ. Đó là bữa tối dưới ánh nến thanh lịch trong một sảnh tiệc tại Washington, tiếp theo là những bài phát biểu chúc mừng và món bánh mì nướng. Các nhà khoa học, bác sĩ và các nhà hoạch định chính sách, bao gồm cả nhiều cựu Laskerite⁴⁰, tập trung quanh các bàn phủ vải lanh. Cuộc nói chuyện thường xuyên chuyển sang việc khám phá ra gene sinh ung và phát minh ra hóa trị liệu. Tuy nhiên, hai cuộc đối thoại dường như đang xảy ra trong các vũ trụ bị kín và tách rời, giống như chúng đã có tại hội nghị Temin ở Houston hơn một thập niên trước đó. Giải thưởng của Frei, cho việc chữa ung thư bạch cầu và giải thưởng của Erikson cho việc xác định chức năng của một gene sinh ung quan trọng, gần như được xem là hai hoạt động không liên quan. “Tôi không nhớ có bất kỳ nỗ lực tiếp cận nào của các bác sĩ lâm sàng với các nhà sinh học ung thư để tổng hợp nên hai cực kiến thức về bệnh ung thư. Erikson nhớ lại. Hai nửa của ung thư, nguyên nhân và cách điều trị, đã ăn mừng cùng nhau, rồi ra về trên những chiếc taxi riêng biệt.



Sự khám phá ra *ras* đã mang lại một thách thức rất gần cho các nhà di truyền học ung thư: họ đã tách chiết được gene sinh ung đột biến từ tế bào ung thư. Nhưng nó đã mở ra một thách thức khác. Giả thuyết hai cú đánh của Knudson cũng tạo ra một tiên đoán nguy cơ: các tế bào u nguyên bào võng mạc có hai bản sao bất hoạt của gene *Rb*. Weinberg, Wigler và Barbacid đã chứng minh Varmus và Bishop đúng. Bây giờ ai đó đã phải chứng minh dự đoán của Knudson bằng cách phân lập gene ức chế khối u hư cấu của ông và chứng minh rằng cả hai bản sao của nó đã bị bất hoạt ở u nguyên bào võng mạc.

Tuy nhiên, thách thức này đi kèm với một mâu thuẫn khái niệm kỳ quặc. Các gene ức chế khối u, theo bản chất của chúng, được xác nhận khi chúng *vẫn mất*. Một gene sinh ung khi bị đột biến cung cấp tín hiệu “bật” cho tế bào phát triển. Một gene ức chế khối u khi bị đột biến, ngược lại, loại bỏ một tín hiệu “tắt” cho sự tăng trưởng. Các xét nghiệm chuyển nhiễm của Weinberg và Chiaho Shih đã thành công vì các gene sinh ung có thể làm cho tế bào bình thường phân chia không kiểm soát, từ đó tạo thành một ổ các tế bào. Nhưng một gene kháng ung, được chuyển nhiễm vào một tế bào, không thể được kỳ vọng sẽ tạo ra một “kháng ổ”. “Làm thế nào để chúng ta có thể bắt các gene như bóng ma này”, Weinberg viết, “bằng việc gây tác động đến các tế bào từ phía sau bức màn tối”?

Giữa thập niên 1980, các nhà di truyền học ung thư đã bắt đầu nhận ra những đường nét mờ ảo sau “bức màn tối” của u nguyên bào võng mạc. Bằng cách phân tích nhiễm sắc thể từ tế bào ung thư u nguyên bào võng mạc với kỹ thuật do Janet Rowley tiên phong, các nhà di truyền học đã chứng minh gene *Rb* nằm ở nhiễm sắc thể số mười ba. Nhưng một nhiễm sắc thể chứa hàng ngàn gene. Việc phân lập một gene duy nhất từ tập hợp rộng lớn đó - đặc biệt là sự

hiện diện của chức năng chỉ được lộ ra khi bắt hoạt - dường như là một nhiệm vụ bất khả thi. Các phòng thí nghiệm lớn được trang bị chuyên nghiệp để săn tìm các gene ung thư - phòng thí nghiệm của Webster Cavenee ở Cincinnati, của Brenda Gallie ở Toronto và của Weinberg ở Boston - đang sốt sắng tìm kiếm một chiến lược để phân lập *Rb*. Nhưng những nỗ lực này đã dừng lại. “Chúng tôi biết *Rb* nằm ở đâu,” Weinberg nhớ lại, “nhưng chúng tôi không biết *Rb* là gì”.

Bên kia sông Charles từ phòng thí nghiệm của Weinberg, Thad Dryja, một bác sĩ nhãn khoa chuyển thành một nhà di truyền học, cũng tham gia cuộc săn tìm *Rb*. Phòng thí nghiệm của Dryja nằm trên tầng sáu của Bệnh viện Mắt và Tai Massachusetts - bệnh viện Mắt, là tên gọi là thông tục trong các bác sĩ nội trú. Bệnh viện Mắt được biết đến với những nghiên cứu lâm sàng trên các bệnh về mắt, nhưng hầu như không được công nhận cho nghiên cứu trong phòng thí nghiệm. Viện Whitehead của Weinberg thúc đẩy sức mạnh của các công nghệ mới nhất, một đội quân máy móc có thể sắp xếp hàng ngàn mẫu DNA và các kính hiển vi huỳnh quang mạnh mẽ có thể nhìn xuống tận cùng của mọi tế bào. Ngược lại, bệnh viện Mắt, tự hào với những bộ kính hiển vi và ống kính thế kỷ 19 nằm trong tủ trưng bày bằng gỗ sơn, gần như lỗi thời một cách có chủ đích.

Dryja cũng không hẳn là một nhà di truyền học ung thư. Vào giữa thập niên 1980, sau khi hoàn thành nghiên cứu sinh lâm sàng trong khoa mắt của bệnh xá tại Boston, ông đã vượt qua thị trấn đến các phòng thí nghiệm khoa học tại Bệnh viện Nhi để nghiên cứu di truyền học các bệnh về mắt. Là một bác sĩ nhãn khoa quan tâm đến ung thư, Dryja có một mục tiêu rõ ràng: u nguyên bào võng mạc. Nhưng ngay cả Dryja, một người luôn lạc quan, cũng do dự khi tiến hành tìm kiếm *Rb*. “Brenda [Gallie] và Web [Cavenee] đều đã bị sa lầy trong nỗ lực của họ [để nhân bản *Rb*]. Đó là một khoảng thời gian buồn tẻ, đầy bức bối.”

Dryja bắt đầu săn tìm *Rb* với một vài giả định quan trọng. Các tế bào bình thường ở người, ông biết, có hai bản sao của mỗi nhiễm sắc thể (ngoại trừ các nhiễm sắc thể giới tính), một từ cha một từ mẹ, hai mươi ba cặp nhiễm sắc thể, tổng cộng là bốn mươi sáu. Mỗi tế bào bình thường do đó có hai bản sao của gene *Rb*, một trong mỗi bản sao của nhiễm sắc thể số mười ba.

Giả sử Knudson đúng trong giả thuyết hai cú đánh của mình, thì mỗi khối u mắt phải có hai đột biến bất hoạt độc lập trong gene *Rb*, một trong mỗi nhiễm sắc thể. Đột biến, Dryja biết, có nhiều dạng. Chúng có thể là những thay đổi nhỏ trong DNA có thể hoạt hóa một gene. Hoặc chúng có thể bị mất cấu trúc lớn trong một gene, kéo dài qua đoạn lớn nhiễm sắc thể. Vì gene *Rb* bị *ngưng hoạt hóa* để gây ra u nguyên bào võng mạc, Dryja lý luận rằng đột biến này chịu trách nhiệm cho sự xóa bỏ đoạn gene. Xóa một phần lớn của một gene có lẽ là cách nhanh nhất, ác liệt nhất để làm tê liệt và bất hoạt nó.

Trong hầu hết các khối u nguyên bào võng mạc, Dryja nghi ngờ, sự xóa bỏ trong hai bản sao của gene *Rb* sẽ nằm trong các phần khác nhau của gene. Vì đột biến xảy ra ngẫu nhiên, cơ hội cả hai đột biến nằm chính xác cùng một vùng gene cũng giống như đổ ra hai mặt lục trên con xúc xắc có một trăm mặt. Thông thường, một sự xóa bỏ sẽ “đánh” vào đầu trước của gene, sự xóa bỏ còn lại đánh vào đầu kia (trong cả hai trường hợp, các hậu quả chức năng sẽ là như nhau - *Rb* bị bất hoạt). Hai “cú đánh” trong hầu hết các khối u do đó tác động không đều vào hai phần khác nhau của gene trên hai nhiễm sắc thể.

Nhưng ngay cả những con xúc xắc trăm mặt, khi được đổ nhiều lần, cũng có thể cho ra hai mặt lục. Hiếm khi, Dryja biết, một người gặp phải một khối u trong đó cả hai cú đánh đã xóa chính xác cùng một phần của gene trên hai nhiễm sắc thể chị em. Trong trường hợp này, đoạn nhiễm sắc thể đó sẽ bị mất hoàn toàn khỏi tế bào. Và nếu Dryja có thể tìm ra một phương pháp để xác định đoạn bị thiếu hoàn

toàn của nhiễm sắc thể số mười ba trong tế bào khối u nguyên bào võng mạc, ông sẽ ngay lập tức tóm được gene *Rb*. Đó là chiến thuật đơn giản nhất: để sẵn lòng gene có chức năng vắng mặt, Dryja sẽ tìm kiếm sự vắng mặt trong cấu trúc.

Để xác định một đoạn gene bị mất như vậy, Dryja cần đánh dấu mốc tuần tự dọc theo nhiễm sắc thể số mười ba - các đoạn DNA nhỏ được gọi là mẫu dò, được sắp xếp dọc theo chiều dài của nhiễm sắc thể. Ông có thể sử dụng các mẫu dò DNA này trong một biến thể của phản ứng “kết dính” tương tự mà Varmus và Bishop đã sử dụng trong thập niên 1970: nếu đoạn DNA tồn tại trong tế bào khối u, nó sẽ dính; nếu không tồn tại, mẫu dò sẽ không dính, đoạn bị mất sẽ được xác định trong tế bào. Dryja đã thu thập được một loạt các mẫu dò như vậy. Nhưng ngoài các mẫu dò, ông còn cần một nguồn tài nguyên độc đáo mà chỉ ông mới có: một ngân hàng khổng lồ các khối u đông lạnh. Cơ hội để tìm ra đoạn gene *Rb* cùng bị xóa trong cả hai nhiễm sắc thể là mỏng manh, do đó, ông cần thử nghiệm trên một mẫu rộng mới mong tìm được.

Đây là lợi thế quan trọng của ông so với các phòng thí nghiệm rộng lớn ở Toronto và Houston. Các nhà khoa học trong phòng thí nghiệm hiếm khi mạo hiểm ra bên ngoài để tìm kiếm các mẫu ung thư của con người. Dryja, một bác sĩ lâm sàng, đã có một tủ đông đầy các mẫu này. “Tôi đã lưu trữ các khối u này một cách đầy ám ảnh,” ông nói với vẻ thích thú của một người sưu tầm. “Tôi nói với các bệnh nhân và bác sĩ rằng tôi đang đi tìm các ca bệnh u nguyên bào võng mạc. Mỗi khi có ai đó thấy một trường hợp, họ sẽ nói, ‘Lấy đi Dryja.’ Sau đó tôi sẽ lái xe hoặc bay tới hoặc thậm chí đi bộ đến lấy mẫu và mang chúng về đây. Tôi thậm chí còn phải biết tên bệnh nhân. Vì bệnh xảy ra trong gia đình, nên tôi gọi tới nhà họ để xem liệu có anh trai hoặc em gái hay anh em họ nào bị u nguyên bào võng mạc không. Đôi khi, thậm chí tôi biết [về một khối u] trước khi các bác sĩ biết.”

Tuần này qua tuần nọ, Dryja chiết xuất nhiễm sắc thể từ các khối u và chạy mẫu dò của mình trên các nhiễm sắc thể. Nếu mẫu dò dính, chúng luôn tạo ra tín hiệu trên gel; nếu mẫu dò bị thiếu hoàn toàn, tín hiệu sẽ trống. Một buổi sáng, khi đang chạy hàng tá khối u khác, Dryja đến phòng thí nghiệm, giờ tờ kết quả ra trước cửa sổ và liếc mắt từ trái sang phải, theo từng dòng từng dòng một, giống như một nghệ sĩ piano đang đọc một bản nhạc. Trong một khối u, ông thấy một không gian trống. Một trong số các mẫu dò của ông - H3-8, ông đã gọi nó - đã bị xóa ở cả hai nhiễm sắc thể ở khối u đó. Ông cảm thấy một cơn ngất ngây nổi lên, rồi chuyển sang choáng váng. “Lúc đó tôi cảm thấy chúng tôi đã nắm được một gene trong tay. Tôi đã tóm được u nguyên bào vồng mạc.”



Dryja đã tìm thấy một đoạn DNA bị thiếu trong các tế bào khối u. Bây giờ ông cần tìm đoạn tương ứng hiện diện trong các tế bào bình thường, từ đó phân lập được gene *Rb*. Gần đến phút chót, Dryja giống như một người nhào lộn ở đoạn cuối của sợi dây. Phòng thí nghiệm một buồng của ông đầy áp lực, bị kéo căng đến mức tới hạn. Ông đã không có đủ các kỹ năng để phân lập các gene và nguồn lực thì hạn chế. Để phân lập gene, ông cần được giúp đỡ, vì vậy ông tìm một giải pháp khác. Ông đã nghe nói các nhà nghiên cứu trong phòng thí nghiệm của Weinberg cũng đang săn tìm gene u nguyên bào vồng mạc. Những lựa chọn của Dryja là rõ ràng: ông có thể hợp tác với Weinberg, hoặc ông có thể thử phân lập gene một mình và thua cả cuộc đua.

Nhà khoa học trong phòng thí nghiệm của Weinberg đang cố gắng phân lập *Rb* là Steve Friend. Là một nhà di truyền học phân tử vui vẻ, được đào tạo y khoa bài bản với trí thông minh nhạy bén và tính cách dễ chịu, Friend đã tình cờ đề cập đến mối quan tâm về *Rb*

cho Dryja tại một hội thảo. Không giống như Dryja, làm việc với các mẫu khối u được cất giữ, Friend đã xây dựng một bộ sưu tập các tế bào bình thường - các tế bào mà trong đó gene *Rb* hoàn toàn nguyên vẹn. Phương pháp tiếp cận của Friend là tìm được các gene có trong các tế bào võng mạc bình thường rồi mới cố gắng xác định các tế bào bất thường ở các khối u nguyên bào võng mạc - cách làm ngược với của Dryja.

Đối với Dryja, sự bổ sung của hai phương pháp đã rõ ràng. Ông đã xác định đoạn DNA bị thiếu trong các khối u. Giờ đây liệu Friend và Weinberg có thể kéo đoạn gene toàn vẹn, đầy đủ này ra khỏi tế bào bình thường không? Họ vạch ra một sự hợp tác tiềm năng giữa hai phòng thí nghiệm. Một buổi sáng năm 1985, Dryja lấy mẫu dò, H3-8, và gần như chạy qua cầu Longfellow, tự tay đặt nó trên băng ghế của Friend ở Whitehead.

Friend đã tiến hành một thử nghiệm nhanh để kiểm tra mẫu dò của Dryja. Sử dụng phản ứng “kết dính” DNA, Friend đã bắt và phân lập gene tế bào bình thường gắn vào mẫu dò H3-8. Gene được phân lập “nằm” trên nhiễm sắc thể số mười ba như dự đoán. Khi Dryja tiếp tục kiểm tra gene này trong ngân hàng các mẫu khối u, ông đã tìm ra chính xác những gì mà Knudson đã đưa ra giả thuyết hơn một thập niên trước đó: tất cả các tế bào u nguyên bào võng mạc có sự bất hoạt ở cả hai bản sao gene - hai cú đánh - trong khi các tế bào bình thường có hai bản sao gene thông thường. Gene mà Friend đã phân lập chắc chắn là *Rb*.

Tháng 10 năm 1986, Friend, Weinberg và Dryja công bố các phát hiện của họ trong tạp chí Nature. Bài báo đã đánh dấu sự bổ sung hoàn hảo cho bài báo *ras* của Weinberg, âm đến dương - sự phân lập một tiền gene sinh ung hoạt hóa và sự xác định gene kháng ung (*Rb*). “Mười lăm năm trước,” Weinberg viết, “Knudson đã đưa ra giả thuyết cơ bản cho việc hình thành khối u nguyên bào võng mạc bằng việc đề xuất ít nhất hai sự kiện di truyền là cần thiết để kích hoạt sự phát triển của khối u,” Weinberg lưu ý, “Chúng tôi đã phân

lập [một gene người] dường như đại diện cho nhóm các gene này” - một gene ức chế khối u.

Chức năng của gene *Rb* trong tế bào bình thường vẫn là một câu đố mở. Tên của nó, như nó gợi mở, là một sự nhầm lẫn. *Rb*, nguyên bào võng mạc, không chỉ bị đột biến ở các khối u mắt hiếm gặp ở trẻ em. Khi các nhà khoa học kiểm tra gene được Dryja, Friend và Weinberg phân lập ở các dạng ung thư khác vào đầu thập niên 1990, họ đã phát hiện ra nó đột biến nhiều trong ung thư phổi, xương, thực quản, vú và bàng quang ở người lớn. Giống như *ras*, nó biểu hiện trong hầu hết các tế bào đang phân chia. Và nó bị bất hoạt trong toàn bộ ký chủ ác tính. Gọi nó là nguyên bào võng mạc retinoblastoma chẳng khác gì đánh giá thấp sức ảnh hưởng, chiều sâu và sức mạnh của gene này.

Gene retinoblastoma mã hóa một protein, cũng được gọi là *Rb*, với một “túi” phân tử ở sâu. Chức năng chính của nó là liên kết với một số protein khác và giữ chúng chặt kín trong túi đó, ngăn không cho chúng hoạt hóa sự phân chia tế bào. Khi tế bào quyết định phân chia, nó gắn *Rb* vào một nhóm phosphate, một tín hiệu phân tử làm bất hoạt gene và từ đó buộc protein giải phóng các đối tác của nó. *Rb* hoạt động như một người gác cửa trong phân chia tế bào, mở ra một loạt cửa phân tử trọng điểm mỗi khi sự phân chia tế bào được hoạt hóa và đóng chúng lại nhanh chóng khi sự phân chia tế bào hoàn tất. Đột biến trong *Rb* làm bất hoạt chức năng này. Tế bào ung thư sẽ nhận biết được các cổng này mở liên tục và không thể dừng việc phân chia.



Việc nhân bản được *ras* và *retinoblastoma* - gene sinh ung và gene kháng ung - là một thời khắc quan trọng trong di truyền ung thư. Trong thập niên giữa năm 1983 và năm 1993, một loạt các

gene sinh ung và gene kháng ung khác đã được xác định một cách nhanh chóng trong các bệnh ung thư ở người: *myc*, *neu*, *fos*, *ret*, *akt* (tất cả là gene sinh ung) và p53, VHL, APC (tất cả là gene kháng ung). Các retrovirus, các chất mang ung thư vô tình, đã chìm vào quên lãng. Giả thuyết của Varmus và Bishop - các gene sinh ung là các gene tế bào được hoạt hóa - được công nhận là đúng với nhiều dạng ung thư. Và giả thuyết hai cú đánh - rằng các gene ức chế khối u là các gene cần được làm bất hoạt ở cả hai nhiễm sắc thể - cũng được chấp nhận rộng rãi trong nghiên cứu ung thư. Khung khái niệm khái quát về sự sinh ung đã dần trở nên rõ ràng. Tế bào ung thư là một cỗ máy bị hỏng, trục trặc. Các gene sinh ung như chân ga bị kẹt và các gene ức chế khối u bị bất hoạt như phanh bị hỏng.⁴¹

Vào cuối thập niên 1980, một dòng nghiên cứu khác, hồi sinh từ quá khứ, đã đem đến thêm một cơ sở gene liên quan đến ung thư. Kể từ báo cáo của Gouvêa về gia đình người Brazil với các khối u ở mắt vào năm 1872, các nhà di truyền học đã phát hiện ra một số gia đình khác có biểu hiện mang ung thư trong gene của họ. Câu chuyện về những gia đình này mang một cái nhìn quen thuộc, bi thảm: ung thư ám ảnh họ từ thế hệ này sang thế hệ khác, xuất hiện và tái xuất hiện ở cha mẹ, con cái và các cháu. Hai tính chất nổi bật trong tiền sử các gia đình này. Thứ nhất, các nhà di truyền học nhận thấy rằng phổ ung thư ở mỗi gia đình có giới hạn và thường là bản sao: ung thư đại tràng và ung thư buồng trứng trong một gia đình; vú và buồng trứng trong gia đình khác; sarcoma, ung thư bạch cầu và u tế bào thần kinh đệm trong một gia đình khác nữa. Thứ hai, các hình mẫu tương tự thường tái xuất hiện trong các gia đình khác nhau, từ đó gợi ý một hội chứng di truyền thông thường. Trong hội chứng Lynch (được mô tả đầu tiên bởi một bác sĩ ung thư sắc sảo, Henry Lynch, trong một gia đình ở Nebraska) là ung thư đại tràng, buồng trứng, dạ dày và túi mật lặp lại từ thế hệ này sang thế hệ khác. Trong hội chứng Li-Fraumeni là sarcoma xương và nội tạng, ung thư bạch cầu và u não.

Sử dụng những kỹ thuật di truyền phân tử mạnh mẽ, các nhà di truyền học ung thư trong thập niên 1980 và 1990 có thể nhân bản và xác định một số gene liên quan đến ung thư. Rất nhiều gene ung thư gia đình, như *Rb*, là các gene ức chế khối u (mặc dù còn tình cờ phát hiện ra các gene sinh ung). Hầu hết các hội chứng như vậy là hiếm hoi. Nhưng thỉnh thoảng các nhà di truyền học đã xác định những sự thay đổi gene gây ra ung thư thường gặp trong dân số. Có lẽ nổi bật nhất trong số này, được gợi ý đầu tiên bởi nhà di truyền học Mary Claire- King và sau đó nhân bản một cách chắc chắn bởi nhóm của Mark Skolnick tại công ty dược Myriad Genetics, là BRCA-1, một gene tác động mạnh đến sự hình thành ung thư vú và buồng trứng ở người. BRCA-1 (chúng ta sẽ trở lại ở các trang sau) có thể được tìm thấy trong 1% phụ nữ ở các quần thể được lựa chọn, làm cho nó trở thành một trong các gene liên quan đến ung thư phổ biến nhất ở người.

Vào đầu thập niên 1990, những khám phá về sinh học ung thư đã lấp đầy khoảng cách giữa các khối u ở gà của Peyton Rous và các dạng ung thư thật sự ở người. Nhưng những người theo chủ nghĩa thuần túy vẫn phân nân. Bóng ma cọc cằn của Robert Koch vẫn ám ảnh giả thuyết di truyền về ung thư. Koch đã đưa ra giả thuyết đối với một tác nhân được xác định là “nguyên nhân” của một bệnh, nó phải (1) có mặt trong cơ thể bệnh, (2) có khả năng được phân lập khỏi cơ thể bệnh và (3) tạo ra bệnh ở ký chủ thứ hai khi tác nhân gây bệnh được chuyển từ cơ thể bệnh. Các gene sinh ung đã đạt được hai tiêu chuẩn thứ nhất. Chúng được tìm thấy có trong các tế bào ung thư và chúng đã được phân lập từ các tế bào ung thư. Nhưng không ai có thể chỉ ra một gene ung thư, tự nó, có thể tạo ra một khối u chắc chắn ở một con vật.

Vào giữa thập niên 1980, một loạt những thử nghiệm đáng chú ý cho phép các nhà di truyền học ung thư đáp ứng ba tiêu chuẩn của Koch. Năm 1984, các nhà sinh vật học làm việc trên các tế bào gốc đã phát minh ra một công nghệ mới cho phép họ đưa gene ngoại lai

vào phôi chuột mới hình thành, sau đó tạo ra một con chuột sống từ những phôi đã biến đổi này. Điều này cho phép họ tạo ra “chuột chuyển gene”, những con chuột có một hoặc nhiều gene đã được điều chỉnh nhân tạo và vĩnh viễn. Các nhà di truyền học ung thư đã nắm lấy cơ hội này. Trong số những loại gene ban đầu như vậy được đưa vào chuột là *c-myc*, một gene sinh ung được phát hiện trong tế bào lymphoma.

Sử dụng công nghệ chuột chuyển gene, nhóm nghiên cứu của Philip Leder tại Harvard đã làm thay đổi gene *c-myc* ở chuột, nhưng với một chút thay đổi: một cách khéo léo, họ đảm bảo chỉ những mô vú ở chuột mới có thể biểu hiện quá mức gene. (*Myc* không được hoạt hóa trong tất cả các tế bào. Nếu *myc* được hoạt hóa vĩnh viễn trong phôi, phôi chuyển thành một quả bóng các tế bào quá tăng sinh, sau đó được giảm sản và chết bằng các cơ chế chưa biết. Cách duy nhất để hoạt hóa *myc* trong một con chuột sống là hạn chế việc hoạt hóa chỉ một tập con các tế bào. Vì phòng thí nghiệm của Leder nghiên cứu ung thư vú, ông đã chọn các tế bào vú). Nói cách thông thường, Leder gọi chuột là OncoMouse. Năm 1988, ông đã đăng ký bằng sáng chế với chuột OncoMouse, biến nó trở thành động vật đầu tiên được cấp bằng sáng chế trong lịch sử.

Leder hi vọng những con chuột biến đổi gene của mình sẽ mắc ung thư, nhưng trước sự ngạc nhiên của ông, chỉ có một số bị mắc bệnh. Mặc dù một gene sinh ung hung hãn đánh vào các nhiễm sắc thể của chúng, những con chuột chỉ hình thành các khối ung thư vú nhỏ, một bên, hoặc không mắc bệnh cho đến lúc cuối đời. Thậm chí còn đáng ngạc nhiên hơn nữa, những con chuột của Leder thường phát triển ung thư chỉ sau thời kỳ mang thai, cho thấy rằng những tác động của môi trường, như các hormone, là yêu cầu bắt buộc để đạt được sự chuyển dạng hoàn toàn ở các tế bào vú. “Gene *myc* hoạt động có vẻ là không đủ cho sự phát triển của các khối u này,” Leder viết. “Nếu đúng như vậy, chúng ta sẽ trông đợi sự phát triển đồng nhất của khối u liên quan đến toàn bộ tuyến [vú] hai bên của

tất cả năm động vật có khối u. Thay vào đó, kết quả của chúng tôi gợi ý ít nhất hai yêu cầu bổ sung. Một trong số chúng có thể sẽ là một sự kiện chuyển dạng... Điều còn lại dường như là một môi trường hormone liên quan đến thai kỳ chỉ được gợi ý từ những nghiên cứu ban đầu này.”

Để kiểm tra vai trò của các gene sinh ung khác và các kích thích môi trường, Leder đã tạo ra một OncoMouse thứ hai, trong đó có hai tiền gene sinh ung được hoạt hóa, *ras* và *myc*, được đưa vào nhiễm sắc thể và thể hiện trong các tế bào vú. Nhiều khối u phát triển trong các tuyến vú của những con chuột trong nhiều tháng. Yêu cầu về tình trạng hormone trong thai kỳ được cải thiện một phần. Tuy nhiên, chỉ có một vài dòng khác nhau của ung thư phát triển trong các con chuột có *ras- myc*. Có hàng triệu tế bào vú ở mỗi con chuột sở hữu *ras* và *myc* hoạt hóa. Tuy nhiên, trong số hàng triệu tế bào này, mỗi tế bào đều có khả năng sinh ung mạnh nhất, chỉ có một vài tế bào là biến thành những khối u sống thật sự.

Mặc dù vậy, đây là một thử nghiệm mang tính bước ngoặt: ung thư đã được tạo ra theo cách nhân tạo trong một con vật. “Di truyền học ung thư,” như nhà di truyền học Cliff Tabin nhớ lại, “đã vượt qua biên giới mới. Nó không phải chỉ liên quan đến các gene, những con đường và các khối u nhân tạo trong phòng thí nghiệm, mà còn là một khối u đang phát triển thật sự trong một con vật.” Cuộc tranh luận dài của Peyton Rous với vấn đề - rằng ung thư chưa bao giờ được tạo ra trong một sinh vật sống bằng cách thay đổi bộ gene di truyền - cuối cùng đã đạt đến cái mốc muộn màng của nó.

38. Thực tế, các tế bào “bình thường” mà Weinberg đã sử dụng không hoàn toàn bình thường. Chúng thích ứng với sự phát triển, như vậy một gene sinh ung hoạt hóa đơn lẻ có thể dẫn chúng vào sự tăng trưởng chuyển dạng. Các tế bào thật sự “bình thường,” Weinberg phát hiện ra sau này, đòi hỏi một vài gene được chuyển đổi.

39. Thực tế, *ras*, giống như *src*, cũng đã được phát hiện ra trước đó trong một loại virus gây ung thư - một lần nữa nhấn mạnh khả năng nổi bật của những virus này để khám phá ra cơ chế của các gene sinh ung nội sinh.

40. Nhóm Laskerite phần lớn đã bị giải tán trong cuộc viễn chinh của Đạo luật Ung thư Quốc gia năm 1971. Mary Lasker vẫn tham gia vào chính sách khoa học, mặc dù không nơi nào có gần đủ năng lực và năng lượng nội tại như bà yêu cầu vào thập niên 1960.

41. Mặc dù ung thư không phải do virus gây ra, nhưng một số loại virus gây ra các dạng ung thư đặc biệt, chẳng hạn như virus HPV gây ung thư cổ tử cung. Khi cơ chế điều khiển ung thư này được giải mã vào thập niên 1990, HPV làm mất tín hiệu của *Rb* và p53 - nhấn mạnh tầm quan trọng của gene nội sinh ở các dạng ung thư do virus gây ra.

CÁC CỘT MỐC CỦA UNG THƯ

Tôi không ước đạt được sự bất tử qua các tác phẩm của tôi. Tôi ước đạt được sự bất tử bằng cách không phải chết.

Woody Allen

Chạy hồi hải trong chuồng ở khu vườn thú trên Trường Y Harvard, con chuột OncoMouse của Philip Leder mang những ý nghĩa lớn trên những cặp đùi nhỏ. Con chuột biểu hiện sự trưởng thành của di truyền ung thư: các nhà khoa học đã tạo ra những khối u sống, thật sự (không chỉ là các ổ bệnh yếu ớt, trừu tượng trong các đĩa petri) bằng việc thao tác nhân tạo hai gene, *ras* và *myc*, trong một con vật. Tuy nhiên, thử nghiệm của Leder đã đặt ra nhiều câu hỏi hơn về nguồn gốc của ung thư. Ung thư không chỉ là một khối u trong cơ thể; nó là một căn bệnh di cư, tiến hóa, xâm nhập các cơ quan, tiêu hủy các mô và kháng lại các loại thuốc. Hoạt hóa ngay cả hai tiền gene sinh ung có tiềm năng đã không tóm tắt hội chứng đầy đủ của ung thư trong mỗi tế bào chuột. Di truyền ung thư đã làm sáng tỏ nhiều về nguồn gốc của ung thư, nhưng rõ ràng, vẫn còn những điều chưa được hiểu.

Nếu hai gene sinh ung là chưa đủ để tạo ra ung thư, vậy thì bao nhiêu tiền gene sinh ung hoạt hóa và các gene ức chế khối u bất hoạt cần có? Các bước di truyền cần thiết để chuyển đổi một tế bào bình thường thành tế bào ung thư là gì? Đối với ung thư ở người, những câu hỏi này không thể trả lời được bằng thực nghiệm. Người ta không thể chủ động “tạo ra” ung thư ở người và theo dõi sự hoạt hóa và bất hoạt của các gene. Nhưng những câu hỏi có thể được trả lời theo kiểu hồi cứu. Năm 1988, bằng cách sử dụng các mẫu vật ở người, một bác sĩ - nhà khoa học tên là Bert Vogelstein tại Trường Y

Johns Hopkins ở Baltimore đã mô tả số lượng các thay đổi di truyền cần thiết để khởi phát ung thư. Câu hỏi, trong các hiện thân khác nhau, ám ảnh Vogelstein trong gần hai thập niên.

Vogelstein lấy cảm hứng từ những quan sát của George Papanicolaou và Oscar Auerbach vào thập niên 1950. Cả Papanicolaou và Auerbach, làm việc trên các bệnh ung thư khác nhau, đã lưu ý rằng ung thư không phát sinh trực tiếp từ một tế bào bình thường. Thay vào đó, ung thư thường có sự hình thành không rõ ràng, trải qua các giai đoạn chuyển tiếp, rời rạc giữa tế bào hoàn toàn bình thường và tế bào ác tính. Các thập niên trước khi ung thư cổ tử cung phát triển thành hiện tượng xâm lấn tàn nhẫn, các vòng xoắn của tế bào tiền ác tính không xâm lấn có thể được quan sát trong mô, bắt đầu các bước đi đầu tiên của chúng trong cuộc hành trình ác nghiệt thành ung thư. (Xác định và búng tận gốc giai đoạn tiền ác tính này trước khi ung thư lan tràn là cơ sở cho xét nghiệm Pap). Tương tự như vậy, Auerbach đã ghi nhận các tế bào tiền ác tính được thấy ở phổi người hút thuốc lâu năm trước khi ung thư phổi xuất hiện. Ung thư đại tràng ở người cũng trải qua những thay đổi từng bước và rời rạc trong sự phát triển của nó, từ một tổn thương tiền ác tính không xâm lấn gọi là u tuyến đến giai đoạn cuối xâm lấn được gọi là ung thư xâm lấn.

Vogelstein đã chọn để nghiên cứu tiến trình này trong ung thư đại tràng. Ông thu thập mẫu bệnh phẩm từ bệnh nhân đại diện cho từng giai đoạn của ung thư đại tràng. Sau đó, ông đã tập hợp một loạt bốn gene ung thư ở người - các gene sinh ung và gene ức chế khối u - và đánh giá từng giai đoạn ung thư trong các mẫu của ông về sự hoạt hóa và bất hoạt của bốn gene này⁴².

Biết được sự không đồng nhất của mỗi loại ung thư, có thể giả định mỗi bệnh nhân ung thư có một chuỗi đột biến gene và một bộ các gene bị đột biến đặc thù. Nhưng Vogelstein đã tìm thấy một mô hình phù hợp đáng kinh ngạc trong các mẫu ung thư đại tràng của ông: qua nhiều mẫu và nhiều bệnh nhân, sự chuyển tiếp trong các

giai đoạn của ung thư song song với sự chuyển tiếp tương tự các thay đổi di truyền. Các tế bào ung thư không hoạt hóa hay bất hoạt ngẫu nhiên. Thay vào đó, sự chuyển đổi từ trạng thái tiền ác tính thành ung thư xâm lấn có thể tương quan chính xác với sự hoạt hóa và bất hoạt của các gene trong một trình tự nghiêm ngặt và như khuôn đúc.

Năm 1988, trong *Tạp chí Y học New England*, Vogelstein đã viết: “Bốn biến đổi phân tử tích lũy theo một hình thức song song với sự tiến triển lâm sàng của các khối u.” Ông đề xuất, “Trong quá trình tân sinh sớm một tế bào dòng xuất hiện sự tăng trưởng vượt ngoài các tế bào khác để hình thành một tân sản nhỏ, lành tính. Trong quá trình phát triển của các tế bào [này], một đột biến trong gene *ras*... thường xảy ra. Cuối cùng, việc mất các gene ức chế khối u... có thể liên quan đến sự tiến triển của u tuyến thành ung thư.”

Vì Vogelstein chọn trước danh sách bốn gene nên ông không thể liệt kê được tổng số gene cần thiết cho sự tiến triển của ung thư. (Công nghệ có sẵn năm 1988 không cho phép phân tích như vậy, ông phải chờ đợi hai thập niên trước khi có công nghệ này. Nhưng ông đã chứng minh một điểm quan trọng, đó là có một tiến trình di truyền tồn tại độc lập. Papanicolaou và Auerbach đã mô tả quá trình chuyển đổi bệnh lý của ung thư như là một quá trình đa giai đoạn, bắt đầu từ tiền ác tính và tiến triển không thể tránh khỏi để thành ung thư xâm lấn. Vogelstein cho thấy tiến trình *di truyền* của ung thư cũng là một quá trình đa giai đoạn.

Thật là một sự thờ phào. Trong thập niên 1980 và 1990, các tiền gene sinh ung và các gene ức chế khối u được phát hiện với số lượng đáng kinh ngạc trong bộ gene của con người - và cuối cùng đếm được khoảng một trăm gene như vậy - sự dư thừa của chúng đã đặt ra một câu hỏi gây lo lắng: nếu bộ gene thừa bãi đông đúc với các gene không khỏe mạnh như vậy - các gene chờ đợi để đẩy một tế bào thành ung thư như thể bật tắt công tắc - thì tại sao cơ thể người lại không bùng phát ung thư theo từng phút?

Các nhà di truyền học ung thư đã biết hai câu trả lời cho câu hỏi này. Thứ nhất, các tiền gene sinh ung cần được hoạt hóa thông qua sự đột biến và sự đột biến là những sự kiện hiếm hoi. Thứ hai, các gene ức chế khối u cần phải được bất hoạt, nhưng thường có hai bản sao tồn tại trong mỗi gene ức chế khối u, và vì thế cần phải có hai đột biến độc lập để bất hoạt một gene ức chế khối u, một sự kiện thậm chí còn hiếm hơn. Vogelstein đưa ra câu trả lời thứ ba. Hoạt hóa hay bất hoạt bất kỳ một gene nào, ông cho rằng, chỉ tạo ra các bước đầu tiên để phát triển ung thư. Tiến trình ung thư rất dài, chậm chạp và qua nhiều bước đột biến ở nhiều gene với nhiều lần lặp đi lặp lại. Về mặt di truyền, tế bào của chúng ta không ngồi trên rìa vực thẳm của ung thư. Chúng bị kéo về phía vực thẳm đó theo những bước đi từng cấp, rời rạc.



Trong khi Bert Vogelstein mô tả tiến trình chậm chạp của ung thư từ một đột biến gene này sang một đột biến khác, các nhà sinh vật học ung thư đang điều tra chức năng của những đột biến này. Đột biến gene ung thư, họ biết, có thể được mô tả ngắn gọn theo hai nhóm: cả hoạt hóa các tiền gene sinh ung và bất hoạt các gene ức chế khối u. Mặc dù sự phân chia tế bào không được điều hòa là đặc trưng bệnh lý của ung thư, các tế bào ung thư không đơn thuần chỉ phân chia; chúng di chuyển khắp cơ thể, phá hủy các mô khác, xâm chiếm các cơ quan và định cư ở các cơ quan xa xôi. Để hiểu được hội chứng đầy đủ của ung thư, các nhà sinh vật học cần phải liên kết những đột biến gene trong tế bào ung thư với hành vi bất thường, phức tạp và đa diện của các tế bào này.

Các gene mã hóa các protein, và các protein thường hoạt động như những công tắc phân tử nhỏ, hoạt hóa các protein này và bất hoạt các protein khác, điều khiển những công tắc phân tử “bật” và

“tắt” bên trong tế bào. Do đó, một sơ đồ mang tính khái niệm có thể được rút ra cho bất kỳ loại protein nào: protein A bật B, bật C và tắt D, bật E, v.v. Dòng thác phân tử được gọi là con đường tín hiệu cho một protein. Những con đường như vậy liên tục hoạt động trong tế bào, mang tín hiệu và truyền tín hiệu đi, cho phép tế bào hoạt động trong môi trường của nó.

Các tiền gene sinh ung và gene ức chế khối u, các nhà sinh học ung thư đã phát hiện ra, nằm tại trung tâm của những con đường tín hiệu như vậy. Chẳng hạn, Ras hoạt hóa một protein gọi là Mek. Mek lần lượt hoạt hóa Erk, qua nhiều bước trung gian, cuối cùng đẩy nhanh sự phân chia tế bào. Dòng thác từng bước này, được gọi là con đường Ras-Mek-Erk - được điều hòa chặt chẽ trong các tế bào bình thường, từ đó đảm bảo sự kiểm soát chặt chẽ việc phân chia tế bào. Trong tế bào ung thư, “Ras” bị hoạt hóa sẽ hoạt hóa mạn tính và vĩnh viễn Mek, đến lượt Mek cũng sẽ hoạt hóa vĩnh viễn Erk, dẫn đến sự phân chia tế bào không kiểm soát - nguyên nhân bệnh lý.

Nhưng con đường *ras* hoạt hóa ($\text{Ras} \rightarrow \text{Mek} \rightarrow \text{Erk}$) không đơn thuần chỉ thúc đẩy phân chia tế bào; con đường này cũng giao cắt với những con đường khác để cho phép một số “hành vi” khác của tế bào ung thư. Tại Bệnh viện Nhi ở Boston vào thập niên 1990, nhà khoa học phẫu thuật Judah Folkman đã chứng minh một số đường dẫn tín hiệu hoạt hóa trong tế bào ung thư, *ras* là một trong số đó, cũng có thể kích hoạt các mạch máu lân cận phát triển. Do đó, khối u có thể “kiểm soát” nguồn cung cấp máu cho nó bằng cách kích hoạt một mạng lưới các mạch máu xung quanh và sau đó phát triển trong các cụm như chùm nho quanh các mạch máu đó, một hiện tượng mà Folkman gọi là sinh mạch khối u.

Đồng nghiệp của Folkman tại Đại học Harvard là Stan Korsmeyer tìm thấy những con đường hoạt hóa khác trong tế bào ung thư, có nguồn gốc từ các gene đột biến, cũng ngăn sự chết tế bào, làm cho tế bào ung thư có khả năng chống lại các tín hiệu gây chết. Những con đường khác cho phép tế bào ung thư với khả năng di chuyển từ

mô này sang mô khác bắt đầu di căn. Tuy có các dòng thác gene khác làm tăng sự sống còn tế bào trong các môi trường khắc nghiệt, nhưng các tế bào ung thư di chuyển qua dòng máu có thể xâm nhập các cơ quan khác và không bị loại ra hay bị phá hủy trong các môi trường không được thiết kế cho sự sống của chúng.

Ung thư, nói tóm lại, không chỉ đơn thuần liên quan đến gene lúc mới bắt đầu; nó mang tính di truyền một cách tổng thể. Các gene bất thường điều khiển tất cả các khía cạnh của hành vi ung thư. Các dòng thác tín hiệu sai lệch, có nguồn gốc từ gene bị đột biến, được lan tỏa trong tế bào ung thư, thúc đẩy sự sống còn, thúc đẩy tăng trưởng, cho phép di động, hình thành mạch máu, tăng cường nuôi dưỡng, rút cạn oxy - duy trì sự sống của ung thư.

Các dòng thác gene này, đáng chú ý, là sự dịch chuyển của những con đường truyền tín hiệu mà cơ thể sử dụng trong những hoàn cảnh bình thường. Chẳng hạn, các gene di động được hoạt hóa bởi tế bào ung thư là các gene mà tế bào bình thường sử dụng khi chúng cần chuyển động trong cơ thể, như khi tế bào miễn dịch cần di chuyển đến vị trí nhiễm trùng. Sự sinh mạch khối u lợi dụng những con đường tương tự để sử dụng khi mạch máu được tạo ra để làm lành vết thương. Không có gì tự sinh ra; không có gì không liên quan. Cuộc sống của ung thư là một bản tóm tắt về cuộc sống của cơ thể, sự tồn tại của nó phản chiếu bệnh lý của chính chúng ta. Susan Sontag đã cảnh báo về sự quá tải một căn bệnh bằng phép ẩn dụ. Nhưng đây không phải là phép ẩn dụ. Bên trong lõi phân tử bẩm sinh của chúng, các tế bào ung thư là các tế bào tăng động, sống dai, thích gây rối, có khả năng sinh sản và sáng tạo.



Vào đầu thập niên 1990, các nhà sinh vật học ung thư bắt đầu mô hình hóa nguồn gốc của ung thư dưới dạng các thay đổi phân tử

trong gene. Để hiểu được mô hình này, chúng ta hãy bắt đầu với một tế bào bình thường, như một tế bào phổi nằm trong phổi trái của công nhân lắp đặt bình chữa cháy an toàn bốn mươi tuổi. Một buổi sáng năm 1968, một mảnh vụn amiăng từ bình chữa cháy của ông thoảng qua không khí và kẹt vào vùng lân cận của tế bào đó. Cơ thể của ông phản ứng với mảnh vụn đó bằng hiện tượng viêm. Các tế bào xung quanh mảnh vụn đó bắt đầu phân chia dữ dội, giống như một vết thương nhỏ đang cố lành, và một cụm nhỏ các tế bào bắt nguồn từ tế bào gốc phát sinh tại chỗ.

Trong cụm tế bào đó có một tế bào xuất hiện một đột biến ngẫu nhiên ở gene *ras*. Đột biến tạo ra một phiên bản hoạt hóa của *ras*. Tế bào chứa gene đột biến này được thúc đẩy phát triển nhanh hơn các tế bào lân cận và tạo thành một cụm trong cụm tế bào ban đầu. Nó không phải là một tế bào ung thư, mà là một tế bào trong đó sự phân chia tế bào không kiểm soát được giải phóng một phần - tổ tiên nguyên thủy của ung thư.

Một thập niên trôi qua. Bộ sưu tập nhỏ các tế bào đột biến đột biến *ras* tiếp tục tăng sinh, không được chú ý, ở ngoại vi xa xôi của phổi. Người hút thuốc lá, và hóa chất gây ung thư trong nhựa thuốc lá đi đến ngoại biên của phổi và va chạm với đám tế bào bị đột biến *ras*. Một tế bào trong đám này có được đột biến thứ hai trong gene của nó, hoạt hóa gene sinh ung thứ hai.

Một thập niên khác trôi qua. Một tế bào khác trong đám các tế bào thứ phát này bị mắc vào đường đi của một tia X lang thang và có được một đột biến nữa, lần này làm bất hoạt một gene ức chế khối u. Đột biến này có ít tác động vì tế bào có một bản sao thứ hai của gene đó. Nhưng trong năm tới, một đột biến khác sẽ bất hoạt bản sao thứ hai của gene ức chế khối u, tạo ra một tế bào có hai gene sinh ung hoạt hóa và một gene ức chế khối u bất hoạt.

Bây giờ một tiến trình chết người đang diễn ra; một sự bộc phát bắt đầu. Các tế bào, bấy giờ với bốn đột biến, bắt đầu phát triển

vượt xa anh em chúng. Khi các tế bào phát triển, chúng có thêm những đột biến và chúng hoạt hóa những con đường tín hiệu, kết quả là các tế bào thậm chí còn thích nghi hơn với sự phát triển và sống còn. Một đột biến trong khối u cho phép nó kích thích mạch máu phát triển; một đột biến khác trong khối u được nuôi dưỡng bởi máu này cho phép khối u tồn tại ngay cả ở các vùng trên cơ thể với lượng oxy thấp.

Các tế bào đột biến sinh sôi nảy nở. Một gene làm tăng tính di động của tế bào được hoạt hóa trong tế bào. Tế bào này, có được chức năng di động, có thể di chuyển qua mô phổi và đi vào dòng máu. Một hậu duệ của tế bào ung thư di động này có được khả năng sống sót trong xương. Tế bào này đã di cư qua máu đến mép ngoài của xương chậu, nơi nó bắt đầu một chu kỳ sống còn, chọn lọc và định cư khác. Nó đại diện cho sự di căn đầu tiên của khối u có nguồn gốc từ phổi.

Người đàn ông trên thỉnh thoảng bị hụt hơi. Ông ta cảm thấy một cơn đau thắt ở vùng ngoại biên của phổi. Thỉnh thoảng, ông ta cảm nhận được điều gì đó đang di chuyển dưới lồng ngực khi đi lại. Một năm trôi qua và những cảm giác tăng lên. Ông ta đến khám bác sĩ và được chụp cắt lớp, cho thấy một khối bao quanh phế quản trong phổi. Sinh thiết cho biết đó là ung thư phổi. Bác sĩ ngoại khoa khám cho ông và chụp cắt lớp ngực cho rằng khối u này không thể mổ được. Ba tuần sau khi khám bệnh, ông ta trở lại phòng khám phàn nàn về sự đau đớn ở hông và xương sườn. Xạ hình xương cho thấy sự di căn trong xương chậu và xương sườn.

Hóa trị đường tĩnh mạch được bắt đầu. Các tế bào trong khối u phổi đáp ứng. Ông ta trải qua một liệu pháp trừng phạt với nhiều loại thuốc tiêu diệt tế bào. Nhưng trong quá trình điều trị, một tế bào trong khối u đã có một đột biến khác làm cho nó kháng thuốc đang sử dụng để điều trị ung thư. Bảy tháng sau chẩn đoán ban đầu, khối u tái phát khắp cơ thể - trong phổi, xương, gan. Vào sáng ngày 10 tháng 10 năm 2004, trong cơn mê man do thuốc giảm đau bên

giường bệnh ở Boston, xung quanh là vợ và các con, người đàn ông qua đời vì ung thư phổi di căn, với một mảnh amiăng vẫn nằm trong ngoại vi phổi. Ông thọ bảy sáu tuổi.

Tôi bắt đầu điều này như một câu chuyện giả tưởng về ung thư. Các gene, các tác nhân sinh ung và chuỗi đột biến trong câu chuyện này đều là giả thuyết. Nhưng bệnh nhân này thì có thật. Người đàn ông này là bệnh nhân đầu tiên chết dưới sự chăm sóc của tôi trong thời gian tôi học ung thư nội khoa tại Bệnh viện Đa khoa Massachusetts.

Y học, tôi đã nói, bắt đầu bằng việc kể chuyện. Bệnh nhân kể chuyện để mô tả về bệnh tật; bác sĩ kể chuyện để hiểu nó. Khoa học kể chuyện để giải thích bệnh tật. Câu chuyện về nguồn gốc của ung thư - các tác nhân sinh ung tạo ra đột biến trong gene nội sinh, giải phóng những con đường tín hiệu như thác đổ trong tế bào sau đó biến đổi, chọn lọc và sống còn - thể hiện đường nét cơ bản nhất mà chúng ta biết được về nguồn gốc của ung thư.



Mùa thu năm 1999, Robert Weinberg đã tham dự một hội nghị về sinh học ung thư ở Hawaii. Một buổi chiều muộn, ông và Douglas Hanahan, một nhà sinh vật học ung thư khác, đi bộ qua những bãi đá vôi của dãy núi thấp, đến cho đến khi họ thấy mình đang đứng bên miệng núi lửa, nhìn chăm chăm vào đó. Cuộc đối thoại của họ đượm vẻ bức bối. Trong một thời gian dài, dường như ung thư đã được nói đến như thể nó là một hỗn hợp gây hoang mang của sự hỗn loạn. Các đặc tính sinh học của khối u được mô tả nhiều đến mức khó lòng phản bác bất kỳ bộ quy chuẩn đáng tin cậy nào. Dường như không có một bộ quy chuẩn chung nào cả.

Tuy nhiên, Weinberg và Hanahan biết rằng những khám phá trong hai thập niên trước đã đưa ra các nguyên tắc và quy tắc sâu

sắc. Các nhà sinh học nhìn thẳng vào ung thư đã nhận ra rằng sự khuấy động nằm dưới sự không đồng nhất đáng kinh ngạc của ung thư là các hành vi, các gene và những con đường tín hiệu. Tháng 1 năm 2000, một vài tháng sau cuộc dạo bộ đến miệng núi lửa, Weinberg và Hanahan xuất bản một bài báo mang tên “Các đặc trưng của ung thư” để tóm tắt các quy tắc này. Đó là một tác phẩm đầy tham vọng và mang tính biểu tượng, đánh dấu sự trở lại sau gần cả thế kỷ chệch hướng, tới khái niệm ban đầu của Boveri về “nguyên nhân đơn nhất gây ung thư”:

“Chúng ta thảo luận... các quy tắc chi phối việc chuyển đổi các tế bào bình thường của con người thành ung thư ác tính. Chúng ta cho rằng nghiên cứu trong những thập niên qua đã cho thấy một số ít đường nét về phân tử, sinh hóa và tế bào - những đặc tính thu được - giống nhau ở hầu hết và có lẽ là trên tất cả các dạng ung thư ở người.”

Có bao nhiêu “quy tắc,” mà Weinberg và Hanahan có thể nêu ra để giải thích hành vi cốt lõi của hơn một trăm loại khối u và các phân nhánh khác nhau? Đây là một câu hỏi táo bạo vì sự bao hàm của nó; câu trả lời thậm chí còn táo bạo hơn: sáu. “Chúng tôi cho rằng một danh mục lớn các kiểu di truyền tế bào ung thư là biểu hiện của sáu sự thay đổi cơ bản trong sinh lý tế bào đã chi phối sự phát triển ác tính.”

1. *Tự cung cấp các tín hiệu tăng trưởng*: tế bào ung thư có thể tự biến đổi để tăng sinh - nguyên phân bệnh lý - do hoạt hóa các gene gây ung thư như *ras* hoặc *myc*.

2. *Không nhạy cảm với các tín hiệu ức chế tăng trưởng (kháng tăng trưởng)*: tế bào ung thư làm bất hoạt các gene ức chế khối u, chẳng hạn như *Rb*, thường ức chế sự tăng trưởng.

3. *Trốn tránh sự chết tế bào theo chương trình (apoptosis)*: các tế bào ung thư ức chế và làm bất hoạt các gene và những con đường tín hiệu thường cho phép các tế bào chết đi.

4. *Khả năng nhân đôi vô hạn*: tế bào ung thư hoạt hóa những con đường gene đặc hiệu làm cho chúng trở nên bất tử thậm chí cả các thế hệ sau.

5. *Sinh mạch liên tục*: tế bào ung thư có khả năng tự cung cấp máu và mạch máu - sự sinh mạch khối u.

6. *Xâm lấn mô và di căn*: tế bào ung thư có khả năng di chuyển đến các cơ quan khác, xâm lấn các mô khác, và định cư ở các cơ quan này, dẫn đến sự di căn của chúng khắp cơ thể.

Đáng chú ý, Weinberg và Hanahan đã viết, sáu quy tắc này không phải là những mô tả tóm tắt về hành vi của ung thư. Nhiều gene và đường tín hiệu cho phép một trong sáu hành vi đó được xác định cụ thể - *ras*, *myc*, *Rb* chỉ là vài ví dụ như vậy. Nhiệm vụ hiện nay là *kết nối* sự hiểu biết cơ bản về sinh học ung thư với việc tìm ra phương pháp chữa trị nó:

“Một số người cho rằng việc tìm kiếm nguồn gốc và cách điều trị bệnh này sẽ tiếp tục trong các thế kỷ kế tiếp theo cách tương tự như trong thời gian gần đây, bằng cách thêm các lớp phức tạp hơn vào một tài liệu khoa học vốn đã phức tạp đến mức khó lòng đong đếm. Nhưng chúng tôi dự đoán khác: những người nghiên cứu về vấn đề ung thư sẽ thực hành một loại khoa học khác biệt đáng kể với kinh nghiệm của chúng ta trong hai mươi lăm năm vừa qua.”

Sự phát triển về mặt cơ học của khoa học ung thư sẽ tạo ra một loại thuốc ung thư mới, Weinberg và Hanahan khẳng định: “Với cơ chế rõ ràng, tiên lượng và điều trị ung thư sẽ trở thành một khoa học có lý trí, thứ mà các bác sĩ thực hành hiện tại khó lòng nhận ra nổi.” Sau khi mò mẫm trong bóng tối suốt nhiều thập niên, các nhà khoa học cuối cùng đã đạt được sự thấu hiểu về ung thư. Nhiệm vụ của y học là tiếp tục hành trình tiến tới một cuộc tấn công trị liệu mới.

42. Năm 1988, danh tính chính xác của một gene - *ras* - đã được biết. Ba gene khác được nghi ngờ là các gene kháng ung ở người, mặc dù danh tính của chúng chỉ được biết

đến sau đó.

PHẦN SÁU THÀNH QUẢ CHO NHỮNG NỖ LỰC LÂU DÀI

Chúng ta thật sự gặt hái được thành quả cho những nỗ lực lâu dài của mình.

Michael Gorman viết cho Mary Lasker, năm 1985

NCI, nơi giám sát những nỗ lực của người Mỹ trong việc nghiên cứu và đấu tranh với ung thư từ năm 1971, nên đặt ra một mục tiêu mới đầy hoài bão trong thập niên tới: phát triển các loại thuốc mới, cung cấp các liệu pháp chữa bệnh lâu dài cho nhiều loại ung thư phổ biến, nếu không phải là mọi loại. Đánh bại ung thư giờ đây là một hoài bão thực tế bởi vì cuối cùng chúng ta đã biết được các đặc tính di truyền và hóa học thật sự của nó.

James Watson, năm 2009

Sức mạnh càng hoàn hảo, càng khó dập tắt.

Thánh Aquinas

KHÔNG AI LÀM VIỆC VÔ ÍCH

Bạn đã gặp Jimmy chưa?... Jimmy là một trong hàng ngàn trẻ mắc ung thư bạch cầu hoặc các dạng ung thư khác, trên toàn quốc hay từ khắp nơi trên thế giới.

Sổ tay cho Quỹ Jimmy, năm 1963

Mùa hè năm 1997, một phụ nữ tên là Phyllis Clauson, từ Billerica, Massachusetts, đã gửi một lá thư tới Viện Ung thư Dana- Farber. Bà đã viết thư thay cho “Jimmy,” biểu tượng của Farber. Đã gần năm mươi năm kể từ khi Jimmy đến phòng khám của Farber ở Boston từ tận bang Maine với chẩn đoán bị ung thư hạch bạch huyết ở ruột. Giống như tất cả những người bạn cùng phòng từ thập niên 1950, Jimmy được cho là đã chết từ lâu.

Không đúng, Clauson đã viết; Jimmy vẫn còn sống và khỏe mạnh. Jimmy-Einar Gustafson - là anh trai bà, một tài xế xe tải ở Maine với ba đứa con. Trong năm thập niên qua, gia đình ông đã giữ kín thông tin về danh tính và sự sống còn của Jimmy. Chỉ có Sidney Farber là biết; các thiệp Giáng sinh từ Farber đến vào mỗi mùa đông, cho đến khi Farber chết vào năm 1973. Hằng năm, trong nhiều thập niên, Clauson và các anh chị em của bà đã gửi một khoản tiền khiêm tốn vào Quỹ Jimmy, không để lộ ra việc gương mặt in bóng trên thẻ mời đóng góp chính là anh trai của họ. Nhưng sau năm mươi năm, Clauson cảm thấy bà không còn giữ được bí mật trong lương tâm nữa. “Câu chuyện của Jimmy,” bà nhớ lại, “đã trở thành một câu chuyện mà tôi không thể nắm giữ. Tôi biết tôi phải viết lá thư này trong khi Einar vẫn còn sống.”

Lá thư của Clauson suýt nữa đã bị ném vào thùng rác. “Sự trông thấy” Jimmy, giống như trông thấy Elvis, được báo cáo thường

xuyên, nhưng ít khi được xem là nghiêm túc; tất cả hóa ra đều là trò lừa. Các bác sĩ đã thông báo cho bộ phận công chúng của Quỹ Jimmy rằng khả năng để Jimmy sống sót là bằng không, và mọi tuyên bố đều bị hoài nghi. Nhưng lá thư của Clauson đã có những chi tiết không thể phớt lờ. Bà đã viết về việc nghe thấy radio ở New Sweden, Maine hồi hè năm 1948 chuyển sang chương trình của Ralph Edwards. Bà nhớ lại những chuyến đi giữa mùa đông của anh trai tới Boston thường mất hai ngày đường, Jimmy trong bộ đồng phục bóng chày kiên nhẫn nằm chờ ở sau xe tải.

Khi Clauson thông báo cho anh trai về lá thư đã gửi đi, bà thấy anh mình cảm thấy nhẹ nhõm thay vì nổi giận. “điều đó đối với anh tôi giống như sự bày tỏ nỗi lòng,” bà kể. “Einar là một người khiêm tốn. Anh ấy kiềm chế mình vì không muốn khoe khoang.” (“Tôi sẽ đọc trên báo rằng họ đã tìm thấy tôi ở đâu đó,” Jimmy nói, “và tôi sẽ mỉm cười.”)

Lá thư của Clauson được phát hiện bởi Karren Cummings, một hội viên ở văn phòng phát triển Quỹ Jimmy, người ngay lập tức hiểu được ý nghĩa tiềm năng của nó. Cô liên hệ với Clauson, và sau đó là Gustafson.



Vài tuần sau, tháng 1 năm 1998, Cummings bố trí gặp Jimmy tại một chiếc xe đỗ ngoài trung tâm thương mại ở ngoại ô Boston. Lúc đó là 6 giờ sáng vào một ngày trời đông lạnh lẽo, Gustafson và vợ bước vào chiếc xe ấm áp của Cummings. Cummings đã mang theo cuộn băng ghi cảnh Jimmy hát bài yêu thích từ năm 1948. Cô mở lên:

Đưa em ra chơi với quả bóng

Đưa em ra với đám đông.

Mua cho em ít đậu phộng và bỏng Craker Jack,

Em không quan tâm dù em không bao giờ trở lại.

Gustafson đã nghe giọng hát ấy trong nước mắt. Cummings và vợ Jimmy ngồi trong chiếc ô tô, mắt của họ cũng sưng lên vì những giọt lệ âm thầm.

Sau đó một tháng, Cummings tới New Sweden, một thị trấn đẹp ở phía bắc Maine với những căn nhà góc nhọn trên những vùng hoang sơ. Những người già ở thị trấn cũng nhớ lại chuyến đi của Gustafson tới Boston để trị liệu. Ông đã đi nhờ trên xe khách và xe tải để tới Boston khi gặp được những người từ thị trấn chở hàng ra bờ biển hay ngược lại; điều đó đã cứu một đứa trẻ. Khi Cummings ngồi bên bếp của Gustafson, ông leo lên lầu và trở lại với một hộp giấy. Bên trong đó là bộ đồng phục bóng chày mà đội Boston Braves đã tặng cho Jimmy vào đêm phát sóng của Edward. Cummings không cần thêm bằng chứng gì nữa.

Và tới tháng 5 năm 1998, gần năm mươi năm sau chuyến đi từ thị trấn nhỏ Maine tới Bệnh viện Nhi để gặp vị bác sĩ lạ lùng, khó tính trong bộ đồ ba mảnh, Jimmy đã trở lại quảng cáo cho Quỹ Jimmy. Những người bạn nằm cùng trong viện - cặp song sinh Sandler với căn bệnh bạch cầu đang di căn sang lách, cô gái tóc vàng thắt bím trên TV, bé Jenny bị ung thư bạch cầu - đã nằm xuống từ lâu đã trong những ngôi mộ nhỏ gần Boston. Gustafson bước vào Tòa nhà Quỹ Jimmy⁴³, leo lên những bậc thang thấp, kéo dài tới căn phòng có chiếc xe lửa mô hình đi xuyên qua khe núi. Các bệnh nhân, y tá, và bác sĩ vây quanh ông. Giống như tỉnh giấc sau nhiều năm, ông đã thấy một hiện tại không thể nhận ra và hiểu được. “Mọi thứ đã thay đổi,” Clauson kể lại. “Căn phòng, bệnh nhân, thuốc.” Nhưng trên hết là sự sống sót đã thay đổi. “Einar nhớ lại khu phòng ung thư là nơi có nhiều tấm rèm,” bà tiếp tục, “Khi những đứa trẻ khỏe hơn, những tấm rèm sẽ mở. Nhưng những tấm rèm cũng sẽ sớm khép lại và sẽ không có đứa trẻ nào nữa khi họ lại mở ra.”

Nơi đây, năm mươi năm sau, Gustafson trở lại những hành lang dài với những bức tranh vẽ trên tường, tấm rèm của ông đã được bỏ đi. Không biết được là Jimmy đã sống sót nhờ phẫu thuật, hay liệu pháp hóa trị, hoặc vì căn bệnh ung thư của ông vốn đã nhẹ sẵn. Nhưng sự thật về lịch sử trị liệu của ông là không cần thiết; ông đã trở thành biểu tượng. Jimmy đã vô tình được lựa chọn là biểu tượng của trẻ em bị ung thư. Nhưng Einar Gustafson, giờ đã sáu mươi ba tuổi, đã trở lại như là biểu tượng của một con người vượt lên ung thư.



Tác giả người Ý, Primo Levi, người đã sống sót sau khi vào trại tập trung rồi sau đó vượt biển qua Đức tới quê hương Turin của ông, thường nhấn mạnh rằng điều nguy hiểm nhất của trại tập trung là nó xóa đi suy nghĩ về cuộc sống bên ngoài và hơn thế. Quá khứ và hiện tại của một người đã bị xóa bỏ như một chuyện hiển nhiên - việc ở trong trại là để từ bỏ lịch sử, bản sắc và tính cách - nhưng khắc nghiệt nhất là phải xóa đi tương lai. Với sự hủy diệt đó, Levi viết, đã không có đạo lý và tâm hồn tồn tại trong những nhà tù. Nếu không có cuộc sống tồn tại bên ngoài trại, thì thứ logic méo mó vận hành cuộc sống ở trại sẽ trở thành thường nhật.

Ung thư không phải là một trại tập trung, nhưng nó có cùng tính hủy diệt. Nó phủ nhận khả năng về cuộc sống bên ngoài và hơn thế; nó trở thành cuộc sống. Cuộc sống hằng ngày của một bệnh nhân trở nên quá bận rộn với căn bệnh của họ và thế giới dần biến mất. Tất cả năng lượng được dùng để chăm sóc bệnh tật. “Làm sao để vượt qua nó vì nó là nỗi ám ảnh của tôi,” nhà báo Max Lerner đã viết về ung thư bạch cầu trong lá lách của ông. “Nếu đó là một trận chiến thì tôi phải tham gia với mọi thứ tôi có - kiến thức và mưu mẹo, với đủ loại phương thức khác nhau.”

Đối với Carla, trong thời kỳ tồi tệ nhất giai đoạn hóa trị của cô, các nghi lễ ngày qua ngày của sự sống còn xóa bỏ mọi suy nghĩ về sự sống sau này. Khi tôi hỏi một người phụ nữ bị thể hiếm ung thư cơ di căn về cuộc sống của cô ngoài bệnh viện, cô nói với tôi rằng cô ngày đêm tìm kiếm tin tức về bệnh của mình trên internet. “Tôi như ở trong bệnh viện, mặc dù tôi đang ngoài bệnh viện,” cô nói. Nhà thơ Jason Shinder viết, “Ung thư là một cơ hội tốt để bạn soi gương và đối mặt trực tiếp với cái chết của bạn.” Nhưng những gì bệnh nhân thấy thông qua chiếc gương không phải là một thế giới bên ngoài ung thư, mà là một thế giới bị ung thư bao trùm toàn bộ vây quanh họ như một căn phòng đầy gương trên tường.

Tôi cũng không miễn nhiễm với nỗi bận tâm hiển nhiên này. Mùa hè năm 2005, khi chương trình của tôi gần kết thúc, tôi đã trải qua một biến cố kỳ lạ trong đời: con gái tôi chào đời. Rực rỡ, đẹp đẽ và tròn trịa, Leela được sinh ra trong một đêm ấm áp ở Bệnh viện Đa khoa Massachusetts, rồi được quấn chăn và mang tới khu sơ sinh trên tầng mười bốn. Khu này nằm đối diện khu ung thư. (Sự liền kề của hai khu này không phải là sự trùng hợp ngẫu nhiên. Như một thủ tục y khoa, trẻ sơ sinh ít có khả năng gây ra các biến chứng liên quan đến truyền nhiễm và vì vậy nó an toàn nhất khi ở cạnh khu hóa trị, nơi mà bất kỳ sự lây nhiễm nào cũng có thể thành một liều thuốc độc chết người. Do đó, việc đặt hai khu này cạnh nhau hoàn toàn là theo chức năng thông thường).

Tôi muốn thấy bản thân mình bên cạnh vợ tôi, chờ đợi khoảnh khắc kỳ diệu khi con gái chào đời như hầu hết những người cha khác. Nhưng sự thật là tôi đã mặc đồ và đeo găng như một bác sĩ phẫu thuật, một tấm màu xanh, vô khuẩn trải lên trước tôi, một kim tiêm dài trên tay tôi, dùng để thu các tế bào máu từ dây rốn. Khi tôi cắt dây, một phần tôi là người cha, nhưng phần khác tôi lại là của một nhà ung thư học. Máu dây rốn là một nguồn nhiều tế bào tạo máu nhất - loại tế bào có thể lưu giữ trong ngân hàng đông lạnh và sử dụng để cấy ghép tủy điều trị ung thư bạch cầu trong tương lai,

một nguồn tài nguyên quý giá thường bị đổ xuống bồn rửa sau sinh ở bệnh viện.

Các nữ hộ sinh đưa mắt nhìn; bác sĩ sản khoa, một người bạn cũ, hỏi đùa rằng liệu tôi có ngừng suy nghĩ về công việc không. Nhưng tôi quá say mê nghiên cứu về máu mà bỏ qua bản năng của mình. Trong phòng cấy ghép tủy xương dọc theo hành lang là các bệnh nhân khiến tôi phải lòng sục khắp cả nước để tìm chút tế bào gốc có thể giúp cứu sống họ. Ngay cả trong thời điểm quan trọng nhất của sự sống này, bóng tối của di căn - và cái chết - luôn ám ảnh tâm trí tôi.



Nhưng không phải mọi thứ đều dẫn đến cái chết. Một sự thay đổi gì đó cũng đang xảy ra trong các phòng khám của những đồng nghiệp vào mùa hè năm 2005: nhiều bệnh nhân của tôi, những người đang phải đối mặt với cái chết hiển hiện, bắt đầu nhìn thấy một thế giới ngoài ung thư. Tháng 2, như tôi đã đề cập từ trước, là thời điểm trọng tâm của cuộc tấn công khủng khiếp. Ung thư đã lan tràn, gây tử vong trong tháng đó. Gần như mỗi tuần đều có tin tử vong, đỉnh điểm là khi xuất hiện Steve Harmon ở phòng cấp cứu và anh ta mất sau đó. Có những ngày tôi sợ phải lại gần chiếc máy fax bên ngoài cửa phòng, nơi một chồng giấy chứng tử đang chờ chữ ký của tôi.

Nhưng rồi, giống như con nước độc rút đi, tin xấu cũng không còn. Các cuộc gọi hằng đêm từ bệnh viện hoặc các phòng cấp cứu quanh Boston về thêm một ca tử vong nữa (“tôi gọi để báo cho anh biết là bệnh nhân của anh đã tới đây vào buổi chiều tối với triệu chứng chóng mặt và khó thở”) đột nhiên ngưng lại. Nó giống như tấm màn chết chóc đã được nhấc ra - sự sống bắt đầu trỗi dậy từ bên dưới.

Ben Orman đã được chữa khỏi ung thư Hodgkin. Đó không phải là chuyện đơn giản. Lượng tế bào máu của anh đã giảm mạnh giữa những chu kỳ hóa trị. Trong vài tuần có vẻ như ung thư đã ngưng đáp ứng - một dấu hiệu tiên lượng kém của sự kháng liệu pháp, sẽ dẫn tới tử vong. Nhưng cuối cùng khối u trên cổ và các u lớn hơn ở ngực đã tiêu biến, chỉ để lại những mô sẹo nhỏ. Anh đã cảm thấy nhẹ nhõm hơn. Lần cuối tôi thấy anh vào mùa hè năm 2005, anh đã nói về việc dời Boston tới Los Angeles để làm ở công ty luật. Anh bảo đảm sẽ thường xuyên tới để kiểm tra sức khỏe nhưng tôi không nghĩ như vậy. Orman mô tả cuộc sống sau ung thư - mong muốn quên đi bệnh viện và các liệu pháp, nó như là một chuyến đi ra nước ngoài tồi tệ.

Katherine Fitz cũng có thể thấy được cuộc sống ngoài ung thư. Đối với Fitz, với các khối u bao quanh phế quản, rào cản lớn nhất chính là việc kiểm soát cục bộ căn bệnh của bà. Khối u đã được cắt bỏ trong một ca mổ cực kỳ tỉ mỉ; bà cũng hoàn thành xong điều trị bổ sung bằng hóa trị và xạ trị. Gần mười hai tháng sau phẫu thuật, không thấy dấu hiệu của việc tái phát cục bộ. Cũng không có dấu hiệu nào của người phụ nữ đã đến phòng khám vài tháng trước đó, bà gần như đã vượt qua sự sợ hãi. Cắt khối u, hóa trị xong, xạ trị cũng chấm dứt. Tinh thần mạnh mẽ của Fitz xuất phát từ tâm hồn bà. Đôi khi, bằng việc quan sát biểu hiện tinh thần của bà bộc phát như một cái vòi phun, có thể thấy rõ là tại sao người Hy Lạp lại suy nghĩ về ung thư như một bệnh lý tắc nghẽn dịch thể.

Carla trở lại gặp tôi vào tháng 7 năm 2005, mang theo những tấm hình của ba đứa con đang lớn. Cô từ chối để một bác sĩ khác tiến hành sinh thiết tủy xương của mình, vì vậy tôi đã tới phòng thí nghiệm vào một buổi sáng ấm áp để tiến hành thủ thuật. Cô cảm thấy nhẹ nhõm khi thấy tôi, chào tôi với nụ cười lo lắng. Chúng tôi đã phát triển mối quan hệ mang vẻ nghi thức; tôi là ai để xúc phạm nghi lễ may mắn này? Mẫu sinh thiết cho thấy không còn tế bào ung thư trong tủy xương của cô. Cô đã khỏi bệnh hoàn toàn từ đây.

Tôi đã chọn những trường hợp này không phải do họ khỏi bệnh một cách “thần kỳ” mà chính xác là vì lý do ngược lại. Họ đại diện cho các bệnh nhân còn sống - được cứu chữa khỏi bệnh Hodgkin bằng nhiều thuốc hóa trị; ung thư phổi tiến triển cục bộ được kiểm soát bằng phẫu thuật, hóa trị, và xạ trị; nguyên bào lympho ở ung thư bạch cầu hồi phục trong thời gian dài sau hóa trị. Với tôi, như vậy là quá kỳ diệu. Có một lời phản nản cũ rích rằng thực hành trong y khoa khiến cho bạn quen với cái chết. Nhưng khi y học cho bạn suy nghĩ về cuộc sống, để tồn tại, thì đó là một sự thất bại cay đắng. Nhà văn Thomas Wolfe, nhớ lại cuộc đấu tranh suốt đời với bệnh tật, đã ghi lại trong lá thư cuối cùng, “tôi đã có một chuyến đi dài tới một vương quốc xa lạ, và tôi đã thấy thần chết ở rất gần.” Tôi không có chuyến hành trình như vậy, và tôi chỉ thấy thần chết hiện diện trong ánh mắt của người khác. Nhưng chắc chắn, đó là khoảnh khắc tuyệt vời nhất trong đời trị liệu của tôi khi thấy một chuyến đi ngược lại, gặp gỡ những người đàn ông, phụ nữ *quay trở về* từ vương quốc xa lạ đó - để thấy họ ở rất gần.



Những tiến bộ dần dần tới sự thay đổi mang tính đột phá. Năm 2005, một loạt bài công bố có cùng thông điệp nổi bật - diện mạo ung thư về cơ bản đã thay đổi. Tỷ lệ tử vong của hầu hết các bệnh ung thư phổi, vú, ruột và tuyến tiền liệt đã liên tục giảm trong mười lăm năm qua. Đây không phải là một sự chuyển biến mạnh mẽ mà là một sự thay đổi chậm đều: tỷ lệ tử vong đã giảm khoảng 1% mỗi năm. Tỷ lệ này có vẻ khiêm tốn nhưng tác động tích lũy rất đáng kể: từ năm 1990 tới năm 2005, tỷ lệ tử vong do ung thư đã giảm gần 15%, một sự sụt giảm chưa từng có trong lịch sử. Để chế ung thư vẫn còn ảnh hưởng đáng kể - hơn nửa triệu đàn ông và phụ nữ ở Mỹ đã tử vong vì ung thư trong năm 2005 - nhưng nó đang giảm dần tác động và phạm vi ảnh hưởng.

Nguyên nhân nào dẫn tới sự suy giảm này? Câu trả lời là có nhiều yếu tố chứ không phải một yếu tố. Với ung thư phổi, nguyên nhân chính là sự phòng ngừa - giảm dần tình trạng hút thuốc do các nghiên cứu của Doll-Hill và Wynder-Graham, được châm ngòi bởi bản báo cáo của Tổng Y sĩ, và đạt tới đỉnh điểm bằng sự kết hợp với hoạt động chính trị (dán nhãn cảnh báo), tố tụng (trường hợp của Banzhaf và Cipollone), vận động y tế và quảng cáo ngược (quảng cáo chống lại thuốc lá).

Với ung thư đại tràng và ung thư cổ tử cung, nguyên nhân sự suy giảm là nhờ thành công của việc phòng ngừa và tầm soát ung thư thứ phát. Ung thư đại tràng đã được phát hiện ở giai đoạn sớm trong quá trình tiến hóa của nó, thường là ở giai đoạn tiền di căn và điều trị bằng tiểu phẫu nhỏ. Tầm soát ung thư cổ tử cung bằng kỹ thuật Papanicolaou đã được áp dụng ở các trung tâm chăm sóc trên khắp nước Mỹ, và với ung thư đại tràng, các tổn thương tiền di căn đã được xử lý bằng các kỹ thuật vi phẫu có liên quan.

Với ung thư bạch cầu, ung thư hạch bạch huyết và ung thư tinh hoàn, thì sự giảm này là do thành công trong điều trị hóa trị. Ở trẻ bị ALL, tỉ lệ được chữa khỏi là 80%. Bệnh Hodgkin cũng chữa được như vậy, và một số dạng ung thư hạch bạch huyết tế bào lớn cấp tính cũng vậy. Thật vậy, với bệnh Hodgkin, ung thư tinh hoàn và ung thư bạch cầu ở trẻ, câu hỏi đặt ra không phải là cần bao nhiêu liều hóa trị liệu để chữa khỏi, mà là cần *tối thiểu* bao nhiêu: các thử nghiệm đang tập trung giải quyết vấn đề về liều lượng nào ít độc, giảm thiểu liều nhưng vẫn đạt được hiệu quả tương tự.

Có lẽ thành công trong việc giảm tỉ lệ tử vong ở ung thư vú là biểu tượng rõ ràng nhất về kết quả tích lũy và kết hợp của những chiến thắng này - và tầm quan trọng của việc tấn công ung thư bằng nhiều biện pháp độc lập. Từ năm 1990 đến năm 2005, tỉ lệ tử vong do ung thư vú giảm xuống 24%, con số chưa từng thấy. Ba sự can thiệp góp phần vào tác động giảm tỷ lệ tử vong do ung thư vú gồm -

chụp nhũ ảnh (tầm soát ung thư vú giai đoạn sớm và phòng ngừa ung thư vú xâm lấn), phẫu thuật, và liệu pháp hóa trị bổ sung (hóa trị sau phẫu thuật để loại bỏ tế bào ung thư còn sót lại). Donald Berry, một nhà thống kê ở Houston, Texas đã tìm ra câu trả lời cho một câu hỏi gây tranh cãi: Chụp nhũ ảnh và hóa trị đóng góp độc lập bao nhiêu vào việc khỏi bệnh? Điều gì là quyết định - phòng ngừa hay điều trị can thiệp?⁴⁴

Câu trả lời của Berry như là một tác động làm dịu đi sự tranh cãi giữa những người ủng hộ phòng ngừa và những người đề xướng hóa trị. Khi Berry đánh giá tác động của từng can thiệp độc lập bằng mô hình thống kê, đó là một kết quả thuyết phục: cả phòng ngừa ung thư và hóa trị đã làm giảm tỷ lệ tử vong như nhau - giảm 12% do chụp nhũ ảnh và giảm 12% do hóa trị. Tổng cộng là giảm 24% tỷ lệ tử vong. “Không ai lao động vô ích cả,” Barry trích Kinh Thánh.



Đó là những chiến thắng sâu sắc, táo bạo và đầy ý nghĩa của những người lao động miệt mài và nỗ lực. Nhưng thực tế thì chiến thắng lại dành cho thế hệ khác - những kết quả từ các khám phá này xuất phát từ thập niên 1950 và 1960. Những tiến bộ cốt lõi từ những chiến lược điều trị này xuất phát từ các nghiên cứu trên sinh học tế bào về ung thư. Sự bùng nổ chỉ trong hai thập niên, các nhà khoa học đã phát hiện ra một thế giới mới lạ - về các gene sinh ung và các gene ức chế khối u làm tăng hoặc giảm sự phát triển của ung thư; về nhiễm sắc thể có thể đứt gãy và chuyển vị để tạo ra một thể khảm di truyền mới, về những con đường tế bào bị sửa đổi để giúp ung thư phát triển. Nhưng những tiến bộ trong trị liệu góp phần vào việc giảm tỷ lệ tử vong do ung thư lại không xuất phát từ các cơ chế sinh học mới về ung thư này. Một mặt là khoa học tiến bộ và mặt kia lại là y học lạc hậu. Mary Lasker từng tìm cách để mở ra một thời kỳ

mới về ung thư. Nhưng sự thay đổi này dường như lại thuộc về một thời kỳ khác.

Mary Lasker chết vì suy tim vào năm 1994 tại nhà riêng dưới sự chăm sóc cẩn thận của gia đình ở Connecticut - bà đã bỏ lại những vấn đề còn bỏ ngỏ trong nghiên cứu ung thư và hoạch định chính sách ở Washington, New York, Boston. Bà thọ chín mươi ba tuổi. Cuộc sống của bà gần như kéo dài suốt thế kỷ biến đổi và hỗn loạn nhất trong khoa học y sinh. Sự sôi nổi của bà đã mờ đi trong những năm cuối đời. Bà ít khi nói về những thành tựu (hay sự thất vọng) của Cuộc chiến chống Ung thư. Nhưng bà đã hi vọng y học ung thư đạt được nhiều thành tựu hơn trong đời bà - để có được một sự thúc đẩy tiến tới phương thuốc trị bách bệnh của Farber cho ung thư và đánh dấu một chiến thắng thuyết phục hơn cho cuộc chiến. Sự phức tạp, ngoan cố - sức mạnh đầy quyền uy của ung thư - đã khiến một đối thủ quá ư tận tụy và kiên định cũng phải tỏ ra thận trọng và khiêm nhường.

Năm 1994, một vài tháng sau cái chết của Mary Lasker, nhà di truyền học ung thư Ed Harlow đã nắm bắt được tinh thần của thời đại này. Vào cuối cuộc hội nghị kéo dài một tuần diễn ra tại Phòng thí nghiệm Cold Spring Harbor ở New York, hân hoan về những thành tựu ngoạn mục trong sinh học ung thư, Harlow đưa ra một đánh giá nghiêm túc rằng: “Kiến thức của chúng ta về... các khiếm khuyết phân tử trong ung thư đã có từ hai mươi năm trước trong các nghiên cứu sinh học phân tử. Tuy nhiên, những thông tin này vẫn chưa được ứng dụng vào điều trị hiệu quả và cũng không hiểu tại sao nhiều cách điều trị lại hiệu quả và nhiều cách thất bại. Đó là một quãng thời gian đầy thất vọng.”

Hơn một thập niên sau, tôi có thể thấy sự thất vọng tương tự ở phòng khám Mass General. Một buổi chiều, tôi quan sát Tom Lynch, bác sĩ ung thư phổi, nói về tác nhân sinh ung, di truyền ung thư, và liệu pháp hóa trị cho bệnh nhân mới, một phụ nữ trung tuổi bị ung thư tế bào phế nang. Cô là một giáo sư về lịch sử với phong cách

nghiêm túc và đầu óc nhanh nhạy sắc bén. Anh ngồi đối diện cô. Các tế bào trong phế quản của cô, đã bị đột biến trong gene và tự phát triển không kiểm soát. Chúng đã tạo nên các khối u cục bộ. Khuynh hướng của chúng là sẽ xuất hiện các đột biến mới và cho phép chúng di căn, xâm lấn các mô, lớn lên. Các liệu pháp hóa trị bằng Carboplatin và Taxol (Hai thuốc hóa trị chuẩn), cộng thêm xạ trị, có thể giết các tế bào và ngăn chúng di chuyển tới các cơ quan khác để di căn. Trong trường hợp tốt nhất, các tế bào mang gene đột biến có thể chết, và bệnh ung thư của cô sẽ được chữa khỏi.

Cô nhìn Lynch đặt cây bút của anh xuống và liếc mắt. Lời giải thích có vẻ hợp lý và có tổ chức, nhưng cô đã nắm được điểm yếu của chuỗi suy luận này. Mỗi liên quan giữa lời giải thích này và liệu pháp hóa trị được đề nghị là gì? Làm cách nào, cô muốn biết, Carboplatin sẽ “sửa” các gene bị đột biến của cô? Làm sao Taxol biết tế bào nào mang gene bị đột biến để tiêu diệt? Làm sao để giải thích cơ chế giữa bệnh của cô và các can thiệp y tế?

Cô đã nắm được cách bề gãy lập luận quen thuộc của các nhà ung thư học. Trong gần một thập niên, việc thực hành y học ung thư đã trở nên giống như việc sống trong một nhà giam bị chèn ép - một mặt bị thúc đẩy bởi những kiến thức sinh học rõ ràng hơn về ung thư, nhưng mặt khác lại gặp phải bức tường trì trệ trong y tế dường như cản trở việc tạo ra các loại thuốc thật sự dựa trên những kiến thức sinh học này. Mùa đông năm 1945, Vannevar Bush đã viết thư cho Tổng thống Roosevelt, “Những tiến bộ lớn của y tế trong chiến tranh chỉ có thể là do chúng ta đã có nhiều dữ liệu khoa học được tích lũy dựa trên các nghiên cứu cơ bản trong các ngành khoa học trước khi cuộc chiến diễn ra.”

Với ung thư, “các dữ liệu khoa học” đã đạt tới điểm then chốt. Điểm bùng nổ của khoa học, như Bush đã hình dung, chắc chắn sẽ tạo ra một luồng áp lực cấp bách chỉ có thể được giải phóng bằng công nghệ. Khoa học ung thư đang rất cần khám phá ra một loại thuốc ung thư mới.

43. Jimmy bắt đầu được hóa trị ở Bệnh viện Nhi vào năm 1948, nhưng sau đó được theo dõi và điều trị ở Tòa nhà Quỹ Jimmy vào năm 1952.

44. Đóng góp của việc phẫu thuật không thể đánh giá được vì nó được áp dụng từ thời điểm trước năm 1990, và gần như mọi bệnh nhân nữ đều được phẫu thuật.

THUỐC MỚI CHO BỆNH UNG THƯ CŨ

Trong câu chuyện của Patroclus

Không ai sống sót, kể cả Asin

Người gần như một vị thần

Patroclus giống ông, họ mặc

Cùng áo giáp

Louise Glück

Liệu pháp hoàn hảo vẫn chưa được phát triển. Hầu hết chúng ta tin rằng nó sẽ không liên quan tới liệu pháp gây độc tế bào, đó là lý do chúng ta ủng hộ nghiên cứu cơ bản để hiểu rõ hơn về bản chất của sinh học khối u. Nhưng... chúng ta phải làm tốt nhất với những gì đang có.

Bruce Chabner viết cho Rose Kushner

Trong thần thoại, Asin được nhúng cả người vào sông Styx chỉ trừ phần gót chân. Chạm vào phần tối của nước, mọi bộ phận trên cơ thể của anh ngay lập tức trở nên không thể bị tổn thương kể cả trước loại vũ khí chết người nhất - ngoại trừ phần gót chân. Một mũi tên nhắm vào phần gót dễ tổn thương này đã giết chết Asin trên chiến trường Troy.

Trước thập niên 1980, vũ khí y khoa của liệu pháp ung thư được xây dựng chủ yếu dựa trên hai nhược điểm cơ bản của tế bào ung thư. Đầu tiên là hầu hết ung thư hình thành như các bệnh cục bộ trước khi lan truyền ra toàn bộ hệ thống. Phẫu thuật và xạ trị khai thác nhược điểm này. Bằng cách loại bỏ các khối u ở vị trí xác định trước khi tế bào ung thư lan truyền hoặc bằng cách đốt cháy tế bào ung thư cục bộ với tia X - phẫu thuật và xạ trị giúp loại bỏ ung thư ra khỏi cơ thể.

Nhược điểm thứ hai của tế bào ung thư là tỷ lệ phát triển nhanh của một số tế bào ung thư. Hầu hết thuốc hóa trị được phát hiện trước năm 1980 nhắm vào yếu tố này. Thuốc kháng folate, như aminopterin, làm gián đoạn trao đổi chất acid folic và bỏ đói tất cả tế bào cần năng lượng để phân chia. Chất nitrogen mustard và cisplatin phản ứng với DNA, và các tế bào chứa DNA sai hỏng không thể nhân đôi gene và không thể phân chia. Vincristine, chất độc từ cây dừa cạn, làm cản trở khả năng tạo “khung nền” phân tử cần thiết cho tế bào phân chia.

Nhưng những gót chân Asin truyền thống này của ung thư chỉ có thể được nhắm vào một điểm. Phẫu thuật và xạ trị là những chiến lược cục bộ nội tại, và nó thất bại khi tế bào ung thư đã lan tràn ra ngoài giới hạn giải phẫu cắt bỏ hay chiếu xạ. Phẫu thuật nhiều không dẫn tới chữa khỏi nhiều, các bác sĩ phẫu thuật cấp tiến phát hiện ra điều này vào thập niên 1950.

Việc nhắm vào sự tăng trưởng tế bào cũng vấp phải hạn chế sinh học vì các tế bào bình thường cũng phải phát triển. Tăng trưởng là dấu hiệu của ung thư, nhưng cũng gần như là điều kiện của sự sống. Một chất độc nhắm thẳng vào sự tăng trưởng tế bào, như vincristine hay cisplatin, cũng tấn công vào sự sinh trưởng bình thường, và các tế bào phát triển nhanh nhất trong cơ thể bắt đầu bị tác động bởi hóa trị. Tóc rụng. Thiếu máu. Lốp ngoài da và niêm mạc ruột tróc ra. Nhiều thuốc rất độc và không thể chữa trị được, các nhà hóa trị cấp tiến phát hiện điều này vào thập niên 1980.

Để nhắm trúng tế bào ung thư bằng các liệu pháp mới, các nhà khoa học và bác sĩ cần khai thác những nhược điểm đặc trưng của tế bào ung thư. Các khám phá về sinh học ung thư vào thập niên 1980 cho biết nhiều nhược điểm mới của chúng. Ba nguyên lý mới đại diện tiêu biểu cho ba gót chân Asin của ung thư.

Thứ nhất, các tế bào ung thư phát triển nhờ sự tích lũy đột biến trong DNA. Những đột biến kích hoạt các tiền gene sinh ung nội tại

và bất hoạt các gene ức chế khối u, từ đó giải phóng các “chân ga” và “phanh” vận hành trong quá trình tế bào phân chia. Nhắm vào những gene tăng hoạt này, trong khi bỏ qua các tiền chất cần thiết cho hoạt động của nó, có thể là một cách mới để tấn công tế bào ung thư hiệu quả hơn.

Thứ hai, các tiền gene sinh ung và gene ức chế khối u thường nằm ở vị trí trung tâm của những con đường truyền tín hiệu tế bào. Các tế bào ung thư phân chia và phát triển vì chúng được thúc đẩy bởi các tín hiệu tăng hoặc giảm ở những con đường chủ chốt này. Những con đường tồn tại trong các tế bào bình thường nhưng được điều hòa chặt chẽ. Sự phụ thuộc của tế bào ung thư vào những con đường được kích hoạt vĩnh viễn này là nhược điểm thứ hai của tế bào ung thư.

Thứ ba, chu kỳ liên tục của đột biến, sự chọn lọc và tồn tại tạo ra một tế bào ung thư có thêm vài đặc tính bên cạnh sự phát triển không kiểm soát. Đó là khả năng kháng lại các tín hiệu gây chết, đề di căn khắp cơ thể, và kích thích sự phát triển mạch máu. Những “dấu hiệu của ung thư” không được tạo ra bởi tế bào ung thư; chúng thường xuất phát từ sự sai lệch của các quá trình tương tự diễn ra theo sinh lý bình thường của cơ thể. Sự phụ thuộc của ung thư vào các quá trình này là nhược điểm thứ ba của tế bào ung thư.

Thách thức chính của các liệu pháp mới trong y học ung thư là để tìm ra sự khác biệt tinh vi trong gene, con đường và biểu hiện đặc trưng giữa vô vàn điểm giống nhau giữa tế bào bình thường và tế bào ung thư - từ đó tận dụng gót chân Asin mới này.



Có một vấn đề trong việc xác định gót chân Asin - và một vấn đề khác trong việc khám phá ra một thứ vũ khí có thể tấn công nó. Cho tới cuối thập niên 1980, không có loại thuốc nào làm đảo ngược

được sự hoạt hóa của một tiền gene sinh ung hay sự bất hoạt của một gene ức chế khối u. Ngay cả tamoxifen, thuốc trị ung thư hiệu quả nhất hiện nay, cũng hoạt động bằng cách tấn công vào sự phụ thuộc estrogen của một số tế bào ung thư vú, chứ không trực tiếp ức chế gene sinh ung hay tín hiệu kích hoạt bởi gene sinh ung. Năm 1986, việc phát minh ra loại thuốc đầu tiên nhắm vào tiền gene sinh ung đã trực tiếp thúc đẩy y học ung thư. Mặc dù đã có nhiều phát minh, sự tồn tại của một phân tử như vậy sẽ là bước khởi đầu cho những nỗ lực khám phá thuốc trong thập niên tiếp theo.

Bệnh giữ vai trò trung tâm của ung thư học là một biến thể hiếm khác của ung thư bạch cầu gọi là ung thư bạch cầu tiền dòng tủy cấp tính (acute promyelocytic leukemia - APL). Được phát hiện lần đầu như là một dạng khác của ung thư bạch cầu ở người trưởng thành vào năm 1950, bệnh APL có một số đặc điểm riêng: các tế bào ở dạng ung thư không phân chia nhanh, nó cũng giữ trạng thái phát triển tiền trưởng thành. Các tế bào bạch cầu bình thường phát triển ở tủy xương trải qua một loạt bước trưởng thành để phát triển thành các tế bào trưởng thành có chức năng. Một tế bào trung gian trong giai đoạn trưởng thành như vậy gọi là tiền tế bào tủy, một tế bào chưa trưởng thành đang hoàn thiện chức năng. APL là một dạng tăng sinh ác tính của các tiền tế bào tủy chưa trưởng thành này. Các tiền tế bào tủy bình thường bị tác động bởi các enzyme độc và các chất giải phóng từ tế bào bạch cầu để tiêu diệt virus, vi khuẩn, và ký sinh trùng. Ở ung thư bạch cầu tiền dòng tủy, máu chứa nhiều tiền tế bào tủy bị nhiễm độc này. Các tế bào APL giải phóng chất độc từ túi nội bào ra cơ thể, gây chảy máu hay nhiễm trùng trong cơ thể. Ở APL, triệu chứng về sự tăng sinh của ung thư có một sự sai lệch. Hầu hết ung thư chứa tế bào không ngừng phát triển. Ở APL, tế bào ung thư lại không muốn phát triển.

Kể từ đầu thập niên 1970, sự mất trưởng thành của tế bào APL đã thúc đẩy các nhà khoa học tìm kiếm một chất hóa học để làm cho những tế bào này trưởng thành. Nhiều thuốc đã được kiểm tra trên

các tế bào APL, và chỉ acid retinoic có tác dụng, một dạng oxy hóa của Vitamin A. Tuy nhiên, acid retinoic lại bị một số nghiên cứu coi là chất không đáng tin cậy. Có khi một liều acid retinoic có thể làm các tế bào trưởng thành, có khi lại không. Thất vọng với những kết quả khó hiểu, các nhà sinh học và hóa học đã từ bỏ việc tìm kiếm loại hóa chất làm tế bào trưởng thành.

Mùa hè năm 1985, một nhóm các nhà nghiên cứu ung thư bạch cầu từ Trung Quốc đã tới Pháp để gặp Laurent Degos, một nhà huyết học ở bệnh viện Saint Louis Paris đã theo đuổi APL từ lâu. Nhóm các nhà khoa học Trung Quốc, dẫn đầu bởi Zhen Yi Wang cũng đang điều trị cho các bệnh nhân APL ở Thụy Kim, một trung tâm lâm sàng ở Thượng Hải, Trung Quốc. Cả Degos và Wang đều đã thử các loại thuốc của liệu pháp hóa trị chuẩn, thuốc nhắm vào sự tăng sinh nhanh của tế bào để thúc đẩy sự phục hồi ở bệnh nhân APL, nhưng không có kết quả. Wang và Degos đã nói về sự cần thiết của một chiến lược mới để tấn công loại bệnh kỳ quái nguy hiểm này, và họ trở lại với sự mất trưởng thành của các tế bào APL để tìm kiếm một tác nhân gây trưởng thành cho căn bệnh này.

Wang và Degos đã biết đến acid retinoic, có hai dạng phân tử tồn tại là acid cis-retinoic và acid trans-retinoic. Hai dạng đều giống hệt nhau nhưng có sự khác biệt nhỏ ở cấu trúc phân tử, và chúng có phản ứng khác nhau. (Acid cis-retinoic và acid trans-retinoic có cùng nguyên tử, nhưng sự sắp xếp các nguyên tử khác nhau). Trong hai dạng này, acid cis-retinoic đã được thử nghiệm nhiều và tạo ra kết quả không ổn định, phản ứng thay đổi. Nhưng Wang và Degos tự hỏi liệu acid trans-retinoic có phải là tác nhân làm trưởng thành thật sự? Có phải kết quả không đáng tin từ các thử nghiệm trước là do thành phần acid trans-retinoic và acid cis-retinoic trong các thử nghiệm là không giống nhau?

Wang, đã từng học trường dòng Pháp ở Thượng Hải, nói giọng Pháp nặng và nhấn nhá. Các rào cản ngôn ngữ và địa lý bị phá vỡ, hai nhà huyết học này đã tạo ra một sự hợp tác quốc tế. Wang biết

đến một nhà máy dược phẩm ngoài Thượng Hải có thể sản xuất acid trans- retinoic tinh khiết không bị lẫn acid cis-retinoic. Ông sẽ thử nghiệm thuốc trên bệnh nhân APL ở Bệnh viện Thụy Kim. Nhóm của Degos ở Pháp sẽ theo sau khi vòng thử nghiệm đầu ở Trung Quốc kết thúc để xác nhận tác dụng của nó trên bệnh nhân APL ở Pháp.

Wang công bố thử nghiệm của ông vào năm 1986 với hai mươi tư bệnh nhân. Hai mươi ba bệnh nhân đáp ứng tốt. Các tiền tế bào tủy trong máu nhanh chóng trưởng thành thành tế bào bạch cầu. “Nhân tế bào trở nên lớn hơn,” Wang viết, “và giảm biểu hiện các hạt trong tế bào chất. Sau bốn ngày nuôi cấy, những tế bào này phát triển thành tế bào tủy bao gồm các hạt đặc hiệu hay hạt thứ cấp... [cho thấy sự phát triển của] các bạch cầu hạt đầy đủ chức năng.”

Một điều bất ngờ đã xảy ra: khi trưởng thành hoàn toàn, các tế bào ung thư bắt đầu chết đi. Ở một số bệnh nhân, sự biệt hóa và chết tế bào bùng nổ khiến tủy xương chứa đầy các tiền tế bào tủy đã biệt hóa hoàn toàn rồi biến mất dần sau vài tuần như là các tế bào ung thư trưởng thành và trải qua một chu trình chết được gia tốc. Sự trưởng thành đột ngột của các tế bào ung thư tạo ra sự rối loạn chuyển hóa trong thời gian ngắn, có thể được kiểm soát nhờ thuốc, nhưng tác dụng phụ duy nhất của acid trans-retinoic là bị khô môi, miệng và phát ban. Sự phục hồi nhờ acid trans-retinoic kéo dài trong vài tuần đến vài tháng.

Bệnh APL vẫn tái phát, thường sau khoảng ba đến bốn tháng sau trị liệu với acid trans-retinoic. Nhóm hợp tác giữa Thượng Hải và Paris tiếp tục kết hợp các thuốc điều trị chuẩn với acid trans-retinoic - một hỗn hợp gồm thuốc cũ và mới - và kéo dài hiệu quả thêm được vài tháng. Trên khoảng ba phần tư, sự thuyên giảm ung thư bạch cầu kéo dài được nguyên một năm, rồi tận năm năm. Năm 1993, Wang và Degos kết luận rằng 75% bệnh nhân của họ điều trị với liệu pháp kết hợp acid trans-retinoic và liệu pháp hóa trị chuẩn

đã khỏi bệnh hoàn toàn mà không tái phát - một tỷ lệ chưa từng có trong lịch sử bệnh APL.

Các nhà sinh học ung thư sẽ cần một thập kỷ nữa để giải thích sự đáp ứng của liệu pháp này ở cấp độ phân tử. Chìa khóa để giải thích nằm ở nghiên cứu được tiến hành bởi Janet Rowley, nhà tế bào học từ Chicago. Năm 1984, Rowley đã phát hiện một chuyển vị đặc trưng ở nhiễm sắc thể của tế bào APL - một đoạn gene từ nhiễm sắc thể số mười lăm hợp với một đoạn gene ở nhiễm sắc thể số mười bảy. Nó gây nên sự hoạt hóa gene sinh ung “khảm” dẫn tới sự tăng sinh của tiền tế bào tủy và khóa sự trưởng thành của chúng, từ đó tạo ra các triệu chứng của bệnh APL.

Năm 1990, tròn bốn năm sau thử nghiệm lâm sàng ở Thượng Hải, gene sinh ung này đã được phân lập bởi một nhóm các nhà khoa học của Pháp, Ý và Mỹ. Gene sinh ung APL, các nhà khoa học phát hiện, mã hóa một protein gắn chặt với acid trans-retinoic. Liên kết này ngay lập tức làm mất các tín hiệu của gene sinh ung ở tế bào APL, qua đó giải thích được hiệu quả mà thử nghiệm ở Thượng Hải ghi nhận.



Khám phá ở Thụy Kim là rất ấn tượng: acid trans-retinoic tượng trưng cho một cuộc tìm kiếm lâu dài trong ung thư học phân tử - một loại thuốc nhắm trúng gene sinh ung. Nhưng khám phá này là một sự tưởng tượng ngược. Wang và Degos đầu tiên phát hiện ra acid trans- retinoic thông qua phỏng đoán theo linh cảm - và sau này mới khám phá ra rằng phân tử này có thể nhắm trúng gene sinh ung.

Nhưng nó đã tạo ra một cuộc du hành ngược - bắt đầu từ gene sinh ung cho tới thuốc điều trị? Thực tế, phòng thí nghiệm của Robert Weinberg ở Boston đã bắt đầu cuộc du hành ngược này, mặc dù chính Weinberg lại không hay biết về nó.

Vào đầu thập niên 1980, phòng thí nghiệm của Weinberg đã tiến hành được một kỹ thuật phân lập gene gây ung thư trực tiếp từ các tế bào ung thư. Sử dụng kỹ thuật của Weinberg, các nhà nghiên cứu đã phân lập được hàng tá gene sinh ung từ tế bào ung thư. Năm 1982, một nhà khoa học sau tiến sĩ từ Bombay làm tại phòng thí nghiệm của Weinberg, Lakshmi Charon Padhy, công bố việc phân lập một gene sinh ung nữa từ khối u nguyên bào thần kinh của chuột. Weinberg đã đặt tên gene đó là *neu*, cái tên của bệnh ung thư gây ra bởi gene này.

Neu đã được thêm vào danh sách các gene sinh ung, nhưng nó có sự khác biệt. Các tế bào được bao bởi màng mỏng lipid và protein như là một rào cản chống lại tác dụng của thuốc. Hầu hết các gene sinh ung đã được khám phá, như *ras* và *myc*, bị bao bên trong tế bào (*ras* gắn lên màng tế bào nhưng quay ngược vào trong), làm chúng không thể tiếp cận được với các thuốc không có tính thẩm thấu qua màng. Sản phẩm của gene *neu*, ngược lại, là một protein mới, không ẩn sâu trong tế bào mà gắn chặt với màng tế bào với một đoạn treo bên ngoài, dễ tác dụng với mọi loại thuốc.

Lakshmi Charon Padhy thậm chí đã có một “thuốc” để kiểm tra. Năm 1981, khi đang phân lập gene, ông đã tạo ra một kháng thể kháng lại protein mới của *neu*. Kháng thể là phân tử được thiết kế để gắn với phân tử khác, và sự liên kết thường khóa và bất hoạt protein bị gắn. Nhưng kháng thể không thể xuyên qua màng tế bào và cần một protein biểu hiện trên bề mặt tế bào để gắn vào. *Neu* là một đích gắn hoàn hảo, với một bộ phận lớn, một phân tử “chân” dài, được biểu hiện ngoài màng tế bào. Padhy sẽ chỉ mất một buổi chiều làm thí nghiệm thêm kháng thể *neu* vào tế bào u nguyên bào thần kinh để phân tích tác động gắn. “Đó sẽ là một thí nghiệm qua đêm,” Weinberg nhớ lại. “Tôi chỉ có thể tự trách mình. Nếu tôi tiến hành nhiều nghiên cứu hơn, tập trung hơn và không quá tập trung vào những ý tưởng khi đó, hẳn tôi đã tìm ra mối liên hệ đó.”

Mặc dù đã có những đầu mối ấn tượng, Padhy và Weinberg không có ý định tiến hành thử nghiệm. Mọi thứ cứ thế trôi đi. Hướng nội và sách vở, Padhy đi vào phòng thí nghiệm với chiếc áo khoác, tiến hành các thử nghiệm của riêng mình và nói một chút về chúng cho mọi người. Mặc dù khám phá của Padhy đã được công bố trên một tạp chí khoa học nổi tiếng, nhưng ít nhà khoa học nhận ra tiềm năng về thuốc kháng ung thư (kháng thể gắn *neu* được ẩn trong một sơ đồ mờ ảo trên bài báo). Ngay cả Weinberg, bị mắc kẹt trong những gene sinh ung mới và bị ám ảnh bởi sinh học cơ bản về tế bào ung thư, cũng quên đi thử nghiệm về *neu*⁴⁵.

Weinberg đã có một gene sinh ung và có thể có một thuốc khóa gene sinh ung, nhưng hai điều này đã không bao giờ xảy ra (ở tế bào và cơ thể người). Ở các tế bào u nguyên bào thần kinh phân chia trong tủ nuôi của ông, *neu* thoải mái tăng sinh mạnh và dường như không thể ngăn cản. Tuy nhiên, phần gốc của phân tử đó vẫn phơi ra bề mặt màng tế bào, lộ liễu và dễ bị tấn công, giống như gót chân Asin nổi tiếng.

⁴⁵. Năm 1986, Jeffrey Drebin và Mark Greene cho thấy việc điều trị bằng một kháng thể *neu* sẽ làm ngưng sự phát triển của tế bào ung thư. Nhưng viễn cảnh biến kháng thể này thành thuốc chống ung thư ở người vẫn chưa thành công.

MỘT THÀNH PHỐ CỦA NHỮNG SỢI DÂY

Ở Ersilia, để thiết lập các mối quan hệ duy trì cuộc sống của thành phố, người dân căng dây từ các góc nhà, trắng hoặc đen hoặc xám hoặc trắng- và-đen nhằm đánh dấu mối quan hệ gia đình, kinh doanh, thẩm quyền, cơ quan. Khi quá nhiều dây khiến bạn không còn vượt qua được chúng, người ta bỏ đi: căn nhà bị phá dỡ.

Italo Calvino

Weinberg có thể tạm thời quên đi ý nghĩa của liệu pháp *Neu*, nhưng các gene sinh ung, về bản chất, không dễ lãng quên. Trong cuốn *Những thành phố vô hình*, Italo Calvino mô tả một đô thị hư cấu, trong đó mọi mối quan hệ giữa một gia đình với nhà bên cạnh được thể hiện bằng một sợi dây màu nối giữa hai ngôi nhà. Khi đô thị phát triển, mạng lưới dây dày đặc và các ngôi nhà mờ đi. Cuối cùng, thành phố của Calvino trở thành một mạng lưới liên kết giữa các sợi dây màu.

Nếu ai đó vẽ một bản đồ tương tự về những mối quan hệ giữa các gene ở tế bào bình thường, thì các tiền gene sinh ung và ức chế khối u như *ras*, *myc*, *neu*, *Rb* sẽ nằm ở vị trí trung tâm của thành phố tế bào này, nơi xuất phát mạng lưới sợi liên kết ra mọi hướng. Các tiền gene sinh ung và ức chế khối u là các phân tử trụ cột trong tế bào. Đó là những yếu tố kiểm soát tế bào phân chia, và sự phân chia tế bào là trung tâm đối với sinh lý của chúng ta, sự phối hợp giữa những gene và con đường này liên quan tới mọi khía cạnh sinh học của cơ thể. Trong phòng thí nghiệm, chúng ta gọi đây là sáu cấp độ liên quan đến ung thư: bạn có thể hỏi mọi câu hỏi sinh học, cho dù rất ít liên quan - cái gì gây ra suy tim, hay tại sao giun già đi, cách

mà chim học hát - và bạn sẽ kết thúc, trong ít hơn sáu bước di truyền, liên kết với một tiền gene sinh ung hay ức chế khối u.

Thật ngạc nhiên khi *neu* gần như bị bỏ quên trong phòng thí nghiệm của Weinberg nhưng lại được hồi sinh ở một nơi khác. Mùa hè năm 1984, một nhóm các nhà nghiên cứu, cộng tác với Weinberg, đã khám phá ra gene tương đồng *neu* ở người. Nhận thấy sự tương đồng với gene điều hòa phát triển đã được phát hiện trước đó - thụ thể EGF ở người (Human EGF Receptor - HER), gene này được gọi là *Her-2*.

Một gene có bao nhiêu tên thì vẫn là cùng một gene, nhưng điều quan trọng là nó liên quan đến câu chuyện của *neu*. Gene của Weinberg đã được khám phá trong một phòng thí nghiệm học thuật. Sự chú ý của Weinberg là tập trung vào việc phân tích cơ chế phân tử của gene sinh ung *neu*. *Her-2*, ngược lại, được khám phá trong công ty sinh dược phẩm Genetech. Sự khác biệt về nơi chốn, và dẫn tới khác biệt về mục đích, làm thay đổi hoàn toàn số phận của gene này. Với Weinberg, *neu* tượng trưng cho sự hiểu biết sinh học về u nguyên bào thần kinh. Với Genetech, *Her-2* là con đường để phát triển thuốc mới.



Nằm ở rìa phía nam San Francisco, giữa các phòng thí nghiệm mạnh của Stanford, UCSF và Berkeley và các công ty khởi nghiệp ở Silicon Valley, Genentech - viết tắt của Genetic Engineering Technology - đã được tạo ra từ một ý tưởng với tính biểu tượng học thuật sâu xa. Vào cuối thập niên 1970, các nhà nghiên cứu ở Stanford và UCSF đã phát minh ra một công nghệ mang tên “DNA tái tổ hợp.” Công nghệ cho phép gene có thể thao tác theo cách không tưởng. Các gene có thể được chuyển từ một cơ thể này sang cơ thể khác: gene của bò có thể chuyển vào vi khuẩn hoặc một

protein người được tổng hợp trong các tế bào chó. Gene cũng có thể được cắt ghép thành gene mới, tạo ra các protein chưa từng xuất hiện trong tự nhiên. Genentech đã nghĩ đến việc áp dụng công nghệ gene này để phát triển các loại thuốc mới. Thành lập vào năm 1976, công ty đã mua công nghệ DNA tái tổ hợp từ UCSF, kêu gọi được 200.000 đô la vốn đầu tư mạo hiểm, và tiến hành cuộc truy tìm các loại thuốc mới.

Một loại “thuốc,” theo những khái niệm cơ bản, là một chất có thể tạo ra một tác động sinh lý trên động vật. Thuốc có thể là một phân tử đơn giản; nước và muối, dưới các điều kiện thích hợp, có thể có chức năng như là một tác nhân sinh dược phẩm. Hoặc thuốc, có thể là phức hợp nhiều phân tử hóa học dẫn xuất từ thiên nhiên như penicillin, hay hóa chất tổng hợp nhân tạo như aminoprotein. Hầu hết các loại thuốc phức tạp nhất trong y học là protein, các phân tử được tổng hợp từ tế bào có nhiều tác động khác nhau đến sinh lý con người. Insulin, được sản xuất từ tế bào tuyến tụy, là một protein điều hòa đường huyết có thể được sử dụng để kiểm soát bệnh tiểu đường. Hormone sinh trưởng, tạo ra bởi tế bào tuyến yên, tăng cường sự phát triển bằng cách tăng sự chuyển hóa ở cơ và tế bào xương.

Trước Genentech, các loại thuốc protein tuy có tiềm năng dễ nhận thấy, nhưng lại rất khó để sản xuất. Insulin, được sản xuất bằng cách chiết xuất protein từ bò và heo đã nghiền nhuyễn - để thu được một cân insulin cần cần tám nghìn cân tuyến tụy. Các hormone sinh trưởng, sử dụng để trị chứng lùn, được tách chiết từ tuyến yên của hàng ngàn tử thi. Thuốc đông máu để trị bệnh chảy máu được thu từ máu người.

Công nghệ DNA tái tổ hợp cho phép Genentech tổng hợp protein người trong phòng thí nghiệm: thay vì thu protein từ động vật và cơ quan của người, Genentech có thể “đưa” một gene của người vào vi khuẩn, và dùng tế bào vi khuẩn như là một nhà máy sinh học để sản xuất hàng loạt protein. Công nghệ đã chuyển mình. Năm 1982,

Genentech tạo ra insulin người “tái tổ hợp” đầu tiên; năm 1984, họ tạo ra một yếu tố đông máu để kiểm soát sự chảy máu ở bệnh nhân thiếu máu; năm 1985, họ tạo ra một phiên bản tái tổ hợp của hormone sinh trưởng người - tất cả đều được tạo ra nhờ kỹ thuật sản xuất protein người bằng tế bào vi khuẩn hoặc tế bào động vật.

Vào cuối thập niên 1980, sau sự phát triển đầy kinh ngạc, Genentech chuyển sang sản xuất đại trà thuốc bằng công nghệ tái tổ hợp. Những thành công ban đầu, rất cuộc, là kết quả một quá trình chứ không phải một sản phẩm: công ty đã tìm ra một cách hoàn toàn mới để sản xuất các loại thuốc cũ. Giờ đây, khi Genentech bắt đầu phát minh ra các loại thuốc mới, họ cần thay đổi chiến lược: họ cần tìm mục tiêu cho các loại thuốc - các protein trong tế bào giữ vai trò chính trong sinh lý bệnh, từ đó có thể kiểm soát việc sản xuất các protein khác bằng DNA tái tổ hợp.

Dưới sự bảo trợ của chương trình “khám phá đích,” Axel Ullrich, một nhà khoa học người Đức làm việc tại Genentech, đã tái phát hiện ra gene của Weinberg - *Her-2/neu*, một gene sinh ung gắn trên màng tế bào⁴⁶. Nhưng, sau khi khám phá ra gene này, Genentech không biết phải làm gì với nó. Các loại thuốc mà Genentech đã tổng hợp thành công được thiết kế để điều trị bệnh ở người, trong đó các protein hoặc tín hiệu bị khiếm khuyết hoặc yếu - như insulin cho bệnh tiểu đường, các yếu tố đông máu cho người bị máu khó đông, hormone sinh trưởng cho người lùn. Một gene sinh ung thì hoàn toàn ngược lại - không phải là tín hiệu bị mất, mà tín hiệu quá mạnh. Genentech có thể tạo ra một protein khiếm khuyết trong tế bào vi khuẩn, nhưng không biết phải làm sao để ức chế một protein hoạt động quá mức ở tế bào người.



Mùa hè năm 1986, khi Genentech vẫn còn đang bối rối về phương pháp bất hoạt gene ung thư, Ullrich tổ chức một hội thảo ở UCLA. Nổi bật và hăng say, trong bộ com lê sẫm màu trang trọng, Ullrich là một người dẫn chuyện thú vị. Ông nhấn mạnh với người nghe về câu chuyện kinh ngạc trong việc phân lập *Her-2*, và điểm trùng hợp không ngờ của khám phá này với công trình trước đó của Weinberg. Song, ông đã đặt người nghe vào câu hỏi quyết định. Genentech là một công ty thuốc. Vậy thuốc ở đâu?

Dennis Slamon, một nhà ung thư học ở UCLA, đã tham dự buổi nói chuyện chiều hôm đó. Là con trai một thợ mỏ ở Appalachia, Slamon đã tới UCLA với tư cách là một người nghiên cứu về ung thư sau khi tốt nghiệp trường Y, đại học Chicago. Ông kiên trì và hòa nhã lạ thường, một “cây búa tạ dịu dàng,” như một ký giả đã mô tả. Ngay từ những năm đầu trong sự nghiệp học thuật, ông đã có thứ được gọi là “một giải pháp giết người” để chữa ung thư, nhưng cho đến nay, đó là một giải pháp không có kết quả. Ở Chicago, Slamon đã tiến hành một loạt thí nghiệm về một loại virus bạch cầu người tên là HTLV-1, một retrovirus hiếm gặp gây ung thư ở người. Nhưng HTLV-1 cũng hiếm khi gây ung thư. Khi virus lây lan, Slamon biết rằng, sẽ không chữa được căn bệnh. Ông biết cần phải có một phương pháp để tiêu diệt gene sinh ung.

Slamon, nghe câu chuyện của Ullrich về *Her-2*, nhanh chóng liên tưởng. Ullrich có một gene sinh ung; Genentech muốn có một loại thuốc - nhưng thiếu một bước trung gian. Một loại thuốc nếu thiếu đi căn bệnh thì sẽ trở thành một công cụ vô dụng; để tạo ra thuốc ung thư giá trị, cần có một loại ung thư mà gene *Her-2* tăng hoạt mạnh. Slamon có một danh sách các dạng ung thư có thể dùng để kiểm tra hoạt tính quá mức của *Her-2*. Một sự kết hợp, giống như Thad Dryja ở Boston, Slamon đã thu thập và dự trữ mẫu của các mô ung thư từ các bệnh nhân phẫu thuật ở UCLA, tất cả đều được bảo quản đông lạnh. Slamon đề xuất một sự cộng tác đơn giản. Nếu Ullrich gửi cho ông mẫu dò DNA của *Her-2* ở Genentech, Slamon có thể kiểm tra

các mẫu tế bào ung thư biểu hiện mạnh hoạt tính *Her-2* - từ đó lấp đầy khoảng trống giữa gene sinh ung và ung thư ở người.

Ullrich đã đồng ý. Năm 1986, ông gửi Slamon mẫu dò *Her-2* để thử các mẫu ung thư. Trong vài tháng, Slamon báo lại với Ullrich rằng ông đã tìm ra một mô hình đặc trưng, mặc dù ông vẫn chưa hiểu rõ về nó. Các tế bào ung thư trở nên lệ thuộc thường xuyên vào hoạt động của gene kiểm soát sinh có thể nhân dòng gene này bằng cách tạo ra nhiều bản sao của nó trong nhiễm sắc thể. Hiện tượng này - giống một người nghiện thỏa mãn cơn nghiện bằng cách sử dụng thuốc - gọi là sự khuếch đại gene ung thư. *Her-2*, Slamon phát hiện ra, biểu hiện mạnh ở các mẫu ung thư vú nhưng không phải ở mọi tế bào ung thư vú. Dựa trên mô hình nhuộm, ung thư vú cần được chia thành có *Her-2* khuếch đại và không có *Her-2* khuếch đại - hay *Her-2* dương tính hoặc *Her-2* âm tính.

Bối rối với mô hình “bật-tắt,” Slamon đã cử một trợ lý xác định sự khác biệt của hai khối u *Her-2* âm tính và *Her-2* dương tính. Kết quả cho thấy một mô hình đặc biệt nữa: các khối u vú có khuếch đại gene của Ullrich thường ác tính hơn, di căn và dễ gây tử vong. Sự khuếch đại *Her-2* cho biết một sự tiên lượng xấu.

Các dữ liệu của Slamon đã dẫn tới một chuỗi phản ứng trong phòng thí nghiệm của Ullrich ở Genentech. Sự liên kết giữa *Her-2* với một dạng ung thư - ung thư vú ác tính - dẫn tới một thử nghiệm quan trọng. Điều gì sẽ xảy ra, Ullrich tự hỏi, nếu *Her-2* hoạt tính bị mất? Có phải ung thư thật sự “nghiện” việc khuếch đại *Her-2*? Và nếu vậy, việc chặn tín hiệu nghiện này bằng thuốc kháng *Her-2* có thể khóa sự phát triển của tế bào ung thư không? Ullrich đã tiến tới thử nghiệm mà Weinberg và Padhy quên thực hiện.

Ullrich biết có thể tìm được loại thuốc để tắt chức năng của *Her-2* ở đâu. Vào giữa thập niên 1980, Genentech đã tự tổ chức thành một mô hình đại học. Khuôn viên South San Francisco là các phòng ban, hội nghị, bài giảng, các nhóm nhỏ, thậm chí các nhà khoa học với

quần jean trên bãi cỏ. Một buổi chiều, Ullrich bước tới Khoa Miễn dịch học ở Genentech. Khoa này chuyên tạo ra các phân tử miễn dịch. Ullrich tự hỏi liệu một nhà miễn dịch có thể thiết kế một loại thuốc gắn vào *Her-2* và làm mất tín hiệu của nó.

Ullrich đã có một loại protein đặc biệt trong suy nghĩ - một kháng thể. Kháng thể là protein miễn dịch gắn vào đích của nó với ái lực và độ đặc hiệu cao. Hệ miễn dịch tổng hợp kháng thể để gắn và giết chết các phân tử đích trên vi khuẩn và virus; kháng thể là những viên đạn ma thuật trong tự nhiên. Vào thập niên 1970, hai nhà miễn dịch học từ Đại Học Cambridge, Cesar Milstein và George Kohler, đã đưa ra một phương pháp sản xuất kháng thể bằng tế bào miễn dịch lai với tế bào ung thư. (Tế bào miễn dịch tiết kháng thể trong khi tế bào ung thư, một chuyên gia về phát triển không thể kiểm soát, biến nó thành một nhà máy). Khám phá này đã lập tức được đón nhận như một con đường tiềm năng cho điều trị ung thư. Nhưng để khai thác trị liệu kháng thể, các nhà khoa học cần phải xác định mục tiêu riêng biệt cho tế bào ung thư, và các mục tiêu đặc hiệu cho ung thư lại rất khó xác định. Ullrich tin rằng ông đã tìm được mục tiêu đó. *Her-2*, được khuếch đại ở một số khối u vú nhưng lại ít xuất hiện ở tế bào bình thường, có lẽ đây là mục tiêu còn thiếu của Kohler.

Trong lúc đó, tại UCLA, Slamon đã tiến hành một thử nghiệm quan trọng khác với ung thư biểu hiện *Her-2*. Ông đã cấy ghép các tế bào ung thư này vào chuột, chúng phát triển thành khối u, di căn, mô phỏng lại căn bệnh ác tính trên người. Năm 1988, các nhà miễn dịch học ở Genentech sản xuất thành công kháng thể chuột có thể gắn vào và bất hoạt *Her-2*. Ullrich gửi cho Slamon lọ kháng thể đầu tiên, và Slamon tiến hành một loạt thí nghiệm then chốt. Khi ông xử lý tế bào ung thư vú biểu hiện vượt mức *Her-2* với kháng thể, tế bào ngừng phát triển rồi biến mất và chết. Đáng chú ý hơn là khi tiêm kháng thể *Her-2* lên cơ thể chuột, khối u biến mất. Đó là một kết quả hoàn hảo mà ông và Ullrich đã kỳ vọng. Sự ức chế *Her-2* đã có hiệu quả trên động vật.

Slamon và Ullrich giờ đã có bộ ba cần thiết cho liệu pháp trúng đích trong ung thư: một gene sinh ung, một dạng ung thư do hoạt hóa gene sinh ung đó, và một thuốc đặc hiệu với nó. Cả hai đã dự kiến Genentech sẽ nắm lấy cơ hội sản xuất một loại thuốc protein mới để loại bỏ tín hiệu quá mức từ gene ung thư. Nhưng Ullrich, giam mình trong phòng thí nghiệm với *Her-2*, đã không nắm bắt được xu thế của công ty bên ngoài phòng thí nghiệm. Genentech, giờ ông phát hiện ra, đã không còn quan tâm tới ung thư. Qua thập niên 1980, khi Ullrich và Salmon đang săn tìm mục tiêu đặc hiệu cho tế bào ung thư, các công ty dược phẩm khác đã nỗ lực phát triển các loại thuốc kháng ung thư bằng kiến thức hạn hẹp về cơ chế phát triển của tế bào ung thư. Thật dễ hiểu, các loại thuốc mới hầu như không phân biệt được tế bào - gây độc cả tế bào ung thư và tế bào thường - và tất cả đều thất bại khi thử nghiệm lâm sàng. Cách tiếp cận của Ullrich và Slamon - một gene sinh ung thư và một kháng thể nhắm trúng gene sinh ung thư - phức tạp và đặc hiệu hơn nhiều, nhưng Genentech lo lắng rằng đổ tiền vào sự phát triển một loại thuốc khác không thành công sẽ làm tê liệt nguồn tài chính của công ty. Được đánh động bởi kinh nghiệm của những người khác - “dị ứng với ung thư,” như một nhà nghiên cứu ở Genentech đã mô tả - Genentech đã rút kinh phí ra khỏi hầu hết các dự án ung thư.

Quyết định này tạo ra một kẽ hở sâu trong công ty. Một nhóm nhỏ các nhà khoa học đã nhiệt tình hỗ trợ chương trình ung thư, nhưng ban điều hành của Genentech muốn tập trung vào các loại thuốc đơn giản và mang lại lợi nhuận nhiều hơn. *Her-2* nằm ở giữa cuộc chiến này. Kiệt quệ và thất vọng, Ullrich đã rời khỏi Genentech. Cuối cùng, ông tham gia vào một phòng thí nghiệm học thuật ở Đức, ở đây ông có thể làm việc trên di truyền ung thư mà không phải chịu áp lực cứng nhắc của công ty dược phẩm đè lên tinh thần khoa học.

Giờ đây Slamon làm việc một mình ở UCLA, rất nỗ lực giữ cho *Her-2* tồn tại ở Genentech, mặc dù ông không được trả lương. “Không có ai quan tâm đến nó ngoại trừ anh ta,” John Curd, giám

đốc y khoa của Genentech nhớ lại. Slamon trở thành một người bị bỏ rơi ở Genentech, như một chú ruồi trâu bị ám ảnh, thường bay đến từ Los Angeles và lẩn vào hành lang để tìm kiếm bất kỳ ai quan tâm đến kháng thể chuột của mình. Hầu hết các nhà khoa học mất hứng thú. Nhưng Slamon vẫn giữ niềm tin vào nhóm nhỏ các nhà khoa học của Genentech, các nhà khoa học luyến tiếc về những ngày đầu cùng nhau ở Genentech khi những vấn đề được coi trọng vì chúng rất khó giải quyết. Một nhà di truyền học được đào tạo ở MIT, David Botstein và nhà sinh học phân tử, Art Levinson, cả hai đều làm việc ở Genentech, đều là những người ủng hộ mạnh mẽ dự án *Her-2*. (Levinson từng nghiên cứu về chức năng phosphoryl hóa của *src*, một gene sinh ung đã gắn chặt vào đầu óc của Levinson tại phòng thí nghiệm Michael Bishop ở UCSF). Sử dụng sức ảnh hưởng, các nguồn lực, sự kết nối, Slamon và Levinson đã thuyết phục được một đội ngũ tiên phong để thúc đẩy dự án *Her-2*.

Giới hạn về kinh phí, công trình vận hành chậm, gần như vô hình với ban điều hành của Genentech. Năm 1989, Mike Shepard, nhà nghiên cứu miễn dịch học tại Genentech, đã cải tiến việc sản xuất và tinh sạch kháng thể *Her-2*. Tuy nhiên, kháng thể chuột đã được tinh chế mà Slamon biết, còn lâu mới trở thành một loại thuốc ở người. Các kháng thể chuột, là các protein “ngoại lai,” sẽ kích thích phản ứng miễn dịch mạnh ở người và biến thành các loại thuốc đáng sợ cho con người. Để đánh lừa phản ứng đó, kháng thể của Genentech cần được chuyển đổi thành một protein gần giống như một kháng thể của người hơn. Quá trình này, gọi là “nhân hóa” một kháng thể, là một nghệ thuật tinh vi, hơi giống việc dịch một cuốn tiểu thuyết; vấn đề không chỉ là nội dung mà còn là bản chất không thể tránh khỏi của kháng thể - đó là cấu trúc của nó. Nhân viên đảm nhiệm việc “nhân hóa” kháng thể của Genentech là Paul Carter, một anh chàng người Anh hai mươi chín tuổi, khi ở Cambridge đã học nghề từ Cesar Milstein, một nhà khoa học đã tiên phong tạo ra những kháng thể này bằng cách dung hợp các tế bào ung thư và miễn dịch.

Dưới sự hướng dẫn của Slamon và Shepard, Carter tiến hành nhân hóa kháng thể chuột. Mùa hè năm 1990, Carter tự hào sản xuất kháng thể *Her-2* được nhân hóa đầy đủ, sẵn sàng sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng. Giờ đây kháng thể này là một loại thuốc tiềm năng, sẽ sớm được đổi tên thành Herceptin, sự kết hợp của các từ *Her-2*, *intercept* và *inhibitor*⁴⁷.

Đó là sự ra đời ngập ngừng và đau thương của một loại thuốc mới, khiến cho những thành tựu lớn lao mà nó đạt được rất dễ bị quên đi. Slamon đã xác định sự khuếch đại *Her-2* trong mô ung thư vú vào năm 1987; Carter và Shepard đã tạo ra một kháng thể được nhân hóa để chống lại nó vào năm 1990. Họ chuyển từ ung thư sang thuốc đặc hiệu trong vòng có ba năm, đây là một bước tiến chưa từng thấy trong lịch sử ung thư.



Mùa hè năm 1990, Barbara Bradfield, một phụ nữ bốn mươi sáu tuổi đến từ Burbank, California, phát hiện ra một khối u trong vú và một cục u dưới cánh tay. Sinh thiết đã xác nhận những gì bà đã nghi ngờ: bà bị ung thư vú, nó đã lan đến các hạch bạch huyết. Bà đã được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ hai bên ngực, tiếp đó là gần bảy tháng hóa trị. “Khi kết thúc mọi thứ,” bà nhớ lại, “tôi cảm thấy như thể mình đã vượt qua một con sông bị kịch.”

Nhưng có nhiều con sông phải lội qua: cuộc sống của Bradfield đã gặp phải một bi kịch khác. Mùa đông năm 1991, khi lái xe trên đường cao tốc gần nhà, cô con gái của bà, hai mươi ba tuổi và đang mang thai, đã bị chết trong một tai nạn khủng khiếp. Vài tháng sau, ngồi một mình trong lớp học Kinh Thánh vào buổi sáng, Bradfield đặt ngón tay của mình dọc trên cổ. Và bà đã phát hiện một khối u cỡ quả nho nằm phía trên xương đòn. Ung thư vú đã tái phát và di căn - gần như chắc chắn là dấu hiệu của cái chết.

Bác sĩ ung thư của Bradfield ở Burbank đã đề nghị hóa trị nhiều hơn, nhưng bà từ chối. Bà tham gia một chương trình trị liệu bằng thảo dược, mua một máy ép trái cây và lên kế hoạch một chuyến đi đến Mexico. Khi bác sĩ hỏi liệu ông có thể gửi mẫu ung thư của bà đến phòng thí nghiệm của Slamon tại UCLA cho lựa chọn thứ hai không, bà đã đồng ý một cách miễn cưỡng. Bà biết rằng một bác sĩ xa lạ thực hiện những xét nghiệm kỳ lạ trên mẫu khối u của bà sẽ không thể tác động gì đến bà.

Một buổi chiều mùa hè năm 1991, Bradfield nhận được cú điện thoại từ Slamon. Ông tự giới thiệu mình là một nhà nghiên cứu đã phân tích các lát cắt mô của bà. Slamon nói với Bradfield về *Her-2*. “Giọng anh ta thay đổi,” bà nhớ lại. Khối u của bà, ông nói, có một trong các mức độ khuếch đại *Her-2* cao nhất mà ông từng thấy. Slamon nói với bà rằng ông đang tiến hành một thử nghiệm về một kháng thể có liên quan đến *Her-2* và bà sẽ là ứng viên lý tưởng cho loại thuốc mới này. Bradfield từ chối. “Tôi đã đi đến đường cùng,” bà nói, “và tôi đã chấp nhận những điều dường như không thể tránh khỏi.” Slamon đã cố gắng giải thích với bà một lúc, nhưng thấy bà không chịu xiêu lòng. Ông cảm ơn bà vì sự cân nhắc và cúp máy.

Sáng sớm hôm sau, Slamon gọi lại. Ông xin lỗi vì làm phiền, nhưng quyết định của bà đã làm ông phiền lòng suốt đêm. Trong tất cả các biến thể khuếch đại *Her-2* mà ông gặp phải, sự khuếch đại của bà thật sự bất thường; Khối u của Bradfield đã tràn đầy *Her-2*, gần như chứa toàn gene sinh ung. Một lần nữa ông cầu mong bà tham gia vào thử nghiệm.

Joan Didion viết, “Những người sống sót nhìn lại và nhìn thấy diêm báo, những thông điệp mà họ bỏ lỡ.” Đối với Bradfield, cú điện thoại thứ hai của Slamon là một diêm báo không thể bỏ qua; điều gì đó trong cuộc trò chuyện đó đâm thấu tâm chấn mà bà đã vẽ ra xung quanh mình. Vào một buổi sáng ẩm áp tháng 8 năm 1992, Bradfield đến gặp Slamon tại phòng khám ở UCLA. Ông gặp bà ở

hành lang và dẫn bà đến một căn phòng ở phía sau. Dưới kính hiển vi, ông cho bà thấy khối u đã được cắt bỏ khỏi cơ thể của bà, với những phần đuôi sẫm màu của tế bào *Her-2*. Trên một tấm bảng trắng, ông đã vẽ một bức tranh từng bước một của chuyến hành trình khoa học đậm chất sử thi. Ông bắt đầu với việc khám phá *neu*, rồi việc tái phát hiện ra nó trong phòng thí nghiệm của Ullrich, những cuộc tranh cãi để sản xuất thuốc, đỉnh cao là kháng thể được nhân hóa rất cẩn thận bởi Shepard và Carter. Bradfield xem xét con đường trải dài từ gene sinh ung đến thuốc. Bà đã đồng ý tham gia thử nghiệm của Slamon.

Đó là một quyết định vô cùng may mắn. Trong bốn tháng giữa cuộc điện thoại của Slamon và lần truyền Herceptin đầu tiên, khối u của Bradfield đã lan ra, mọc thêm mười sáu khối u mới đi vào phổi.



Mười lăm phụ nữ, gồm cả Bradfield tham gia vào thử nghiệm của Slamon ở UCLA năm 1992. (Sau đó con số tăng lên mười bảy). Sử dụng thuốc trong chín tuần kết hợp với cisplatin, một thuốc hóa trị tiêu chuẩn dùng để tiêu diệt tế bào ung thư vú, cả hai loại thuốc đều tiêm tĩnh mạch. Để cho thuận tiện, Slamon đã dự định điều trị tất cả bệnh nhân cùng ngày và ở cùng phòng. Hiệu quả thật kịch tính; đây là một sân khấu có rất nhiều diễn viên tham gia. Một số phụ nữ tự nguyện tham gia thử nghiệm của Slamon thông qua bạn bè và người thân; một số khác, như Bradfield, được mời tham gia. “Tất cả chúng tôi đều biết rằng mình sắp hết thời hạn sống, và vì vậy chúng tôi cảm thấy cần sống mãnh liệt hơn gấp bội,” Bradfield nói. Một phụ nữ Trung Quốc tầm năm mươi tuổi đã dùng rất nhiều thuốc thảo mộc truyền thống mà bà cho là đã giúp bà sống tới nay; bà chỉ dùng thuốc ung thư mới nhất, Herceptin, khi bà có thể sử dụng nó với thuốc cổ truyền. Một người phụ nữ gầy gò, ở độ tuổi ba mươi, gần đây tái phát ung thư vú sau khi ghép tử xương, trầm lặng và cam

chịu trong một góc. Một số người phản ứng với căn bệnh một cách tôn kính. Một số đã bối rối, một số rất khó chịu để điều trị. Một người mẹ từ Boston tầm giữa năm mươi tuổi đã không còn đùa giỡn với bệnh ung thư của mình. Những ngày dài truyền thuốc và xét nghiệm máu thật mệt mỏi. Vào một buổi tối muộn, sau tất cả các xét nghiệm, mỗi người phụ nữ đi con đường của họ. Bradfield về nhà và cầu nguyện. Một phụ nữ khác đắm mình trong rượu martini.

Các khối u trên cổ Bradfield - khối u duy nhất trong nhóm có thể sờ, đo và quan sát trực tiếp - đã trở thành la bàn cho thử nghiệm. Vào buổi sáng đầu tiên tiêm kháng thể *Her-2*, mọi phụ nữ đều đến để xem khối u, từng người một, chạm tay dọc xương đòn của Bradfield. Đó là nghi thức riêng thân mật được lặp lại mỗi tuần. Hai tuần sau liệu kháng thể đầu tiên, khi họ đi ngang Bradfield, chạm vào nó lần nữa, có một sự thay đổi rõ ràng. Khối u của Bradfield đã trở nên mềm và co lại. “Chúng tôi bắt đầu tin rằng có điều gì đó đang xảy ra ở đây. Đột nhiên, may mắn đã đến với chúng tôi,” Bradfield nhớ lại.

Không phải ai cũng may mắn như Bradfield. Mệt mỏi và nôn nao vào buổi tối, một cô gái trẻ mang ung thư ác tính tái phát không thể giữ lại được lượng chất lỏng cần thiết cho cơ thể. Cô nôn cả đêm và sau đó, quá mệt mỏi để uống nước và không đủ minh mẫn để hiểu được hậu quả của nó, cô chìm vào giấc ngủ. Cô đã tử vong vì suy thận vào tuần sau đó.

Phản ứng phi thường của Bradfield tiếp tục kéo dài. Khi chụp cắt lớp lại sau hai tháng thử nghiệm, khối u trên cổ bà đã biến mất, và di căn ở phổi đã thu nhỏ cả về kích thước và số lượng. Các đáp ứng ở mười ba phụ nữ khác thì mơ hồ hơn. Tại thời điểm ba tháng giữa thử nghiệm, khi Slamon xem lại kết quả ở Genetech và kéo dài theo dõi thử nghiệm, các quyết định khó khăn cần được đưa ra. Các khối u vẫn không thay đổi kích thước ở một số phụ nữ - không nhỏ lại, nhưng bất động: điều này có được cho là đáp ứng tốt? Một số phụ nữ bị di căn xương được báo cáo giảm đau ở xương, nhưng việc

đau thì khó đánh giá khách quan. Sau một cuộc tranh luận gay gắt kéo dài, các cộng sự đề xuất loại bảy người ra khỏi nghiên cứu vì các đáp ứng của họ không thể định lượng. Một người tự bỏ thuốc. Chỉ còn năm người từ đoàn hệ ban đầu, gồm cả Bradfield, đã tiếp tục thử nghiệm cho tới sáu tháng cuối. Đau đớn và thất vọng, những người còn lại trở về điều trị với các bác sĩ ung thư ở địa phương, họ hi vọng có một loại thuốc thần kỳ khác sẽ tới.

Barbara Bradfield kết thúc tám tuần trị liệu vào năm 1993. Bà vẫn sống tới bây giờ. Một phụ nữ tóc bạc, đôi mắt xám long lanh, sống ở một thị trấn nhỏ ở Puyallup gần Seattle, đi bộ trong rừng và dẫn các nhóm thảo luận về nhà thờ. Bà nhớ tới những ngày điều trị ở Los Angeles - căn phòng nửa sáng ở đằng sau nơi những y tá tiêm thuốc, sự tiếp xúc mật thiết của những người phụ nữ khác vào khối u ở cổ của bà. Và tất nhiên là cả Slamon nữa. “Dennis là người hùng của tôi. Tôi đã từ chối cú điện thoại đầu tiên của anh ấy, nhưng tôi chưa và không bao giờ từ chối anh ấy bất cứ thứ gì kể từ lúc đó,” bà nói. Hình ảnh và năng lượng trong giọng bà truyền qua đường dây điện thoại như một dòng điện. Bà đã hỏi về nghiên cứu của tôi. Tôi cảm ơn vì bà đã dành thời gian, nhưng bà lại xin lỗi vì đã làm phiền. “Trở lại công việc thôi, có rất nhiều người đang chờ những khám phá,” bà cười và nói.

46. Thực ra Ullrich đã tìm thấy một phiên bản gene *neu* trên người. Có hai nhóm độc lập khác cũng cùng tìm thấy gene này.

47. Thuốc cũng được biết đến theo tên dược lý là Trastuzumab; hậu tố “ab” được sử dụng để biểu thị đây là một kháng thể.

48. *Abl* ban đầu cũng được phát hiện ra trong một virus, nhưng sau đó lại hiện diện trong tế bào người - một lần nữa nó lặp lại câu chuyện của *ras* và *src*. Một lần nữa, một retrovirus đã “cướp” lấy một gene ung thư ở người và biến thành một virus gây ung thư.

49. Gleevec là tên thương mại và được sử dụng ở đây vì nó quen thuộc hơn với bệnh nhân. Tên khoa học của CGP57148 là imatinib. Thuốc cũng được gọi là STI571.

THUỐC, CƠ THỂ VÀ BẰNG CHỨNG

Người đang hấp hối không còn thời gian hoặc năng lượng. Chúng ta không thể tiếp tục làm điều này với một phụ nữ, một loại thuốc, một công ty trong cùng một thời điểm.

Gracia Buffleben

Dường như chúng ta đã bước vào một thế giới mới đầy can đảm về liệu pháp kết hợp chính xác, ít độc và hiệu quả hơn.

Bản tin Hành động chống Ung thư vú, năm 2004

Mùa hè năm 1993, tin tức về thử nghiệm giai đoạn đầu của Slamon đã lan rộng như lửa cháy thông qua cộng đồng các bệnh nhân ung thư vú, lan truyền qua các kênh chính thống và không chính thống. Trong phòng chờ của trung tâm truyền dịch và phòng khám của các bác sĩ ung thư, các bệnh nhân nói chuyện với nhau mô tả các phản ứng và hồi phục tuy hiếm nhưng chưa từng thấy trước đây. Các bản tin được in bởi các nhóm hỗ trợ ung thư vú nhằm thúc đẩy quảng bá và thêm hi vọng cho Herceptin. Chắc chắn những kỳ vọng bị nhồi nhét này sẽ đến lúc bùng nổ.

Vấn đề ở đây chính là “việc ưu tiên sử dụng cho bệnh nhân.” Ung thư vú dương tính Her-2 là một trong những biến thể gây tiến triển bệnh và dẫn đến tử vong nhanh nhất, và bệnh nhân sẵn sàng thử bất cứ liệu pháp nào có thể tạo ra lợi ích lâm sàng. Các nhà hoạt động vì ung thư vú đã đập phá cửa của công ty Genentech để thúc giục việc phát hành thuốc cho phụ nữ bị ung thư dương tính Her-2, những người đã thất bại trong các liệu pháp khác. Những bệnh nhân này, các nhà hoạt động lập luận, không thể đợi cho đến khi thuốc được trải qua những cuộc thử nghiệm dài dòng; họ muốn có một loại thuốc cứu sống tiềm năng *ngay bây giờ*. “Thành công thật sự

xảy ra,” như một tác giả đã viết vào năm 1995, “chỉ khi những loại thuốc mới này thật sự xâm nhập vào cơ thể.”

Tuy nhiên, đối với Genentech, “thành công thật sự” được xác định bởi các mệnh lệnh rất khác nhau. Herceptin không được FDA cho phép; nó là một phân tử trong giai đoạn trứng nước. Genentech muốn thực hiện cẩn thận các thử nghiệm giai đoạn đầu - không chỉ là các loại thuốc mới đi vào cơ thể, mà còn là việc theo dõi cẩn thận các loại thuốc đi vào những cơ thể đã được theo dõi cẩn thận trong các thử nghiệm được giám sát cẩn thận. Trong giai đoạn tiếp theo của thử nghiệm Herceptin ra mắt vào năm 1993, Genentech muốn tiến hành ở quy mô nhỏ và tập trung. Số phụ nữ tham gia vào các thử nghiệm này được giữ ở mức tối thiểu: hai mươi bảy bệnh nhân ở Sloan-Kettering, mười sáu bệnh nhân ở UCSF, và ba mươi chín bệnh nhân ở UCLA, một đoàn hệ nhỏ mà công ty dự định theo dõi kỹ càng và tỉ mỉ theo thời gian. “Chúng tôi không cung cấp... các chương trình ưu tiên sử dụng cho bệnh nhân,” Curd nói với một phóng viên một cách kín đáo. Hầu hết các bác sĩ tham gia vào các thử nghiệm giai đoạn đầu đã đồng ý. Debu Tripathy, một trong những lãnh đạo của thử nghiệm ở UCSF cho hay, “Nếu bạn bắt đầu tạo ra những ngoại lệ và tách rời khỏi quy trình của bạn, thì bạn sẽ có nhiều bệnh nhân mà kết quả của họ không giúp bạn hiểu liệu một loại thuốc có hiệu quả hay không. Tất cả những gì bạn đang làm là trì hoãn... đến khi có thể công khai chúng.”

Bên ngoài các phòng thí nghiệm tách biệt của Genentech, cuộc tranh cãi này đã bắt lửa. San Francisco, dĩ nhiên, không lạ gì với vấn đề ưu tiên sử dụng cho bệnh nhân so với nghiên cứu tập trung. Vào cuối thập niên 1980, khi AIDS bùng nổ trong thành phố, bệnh nhân tràn ngập cả Khu 5B của Paul Volberding, những người đồng tính đã kết hợp thành các nhóm như ACT UP để yêu cầu được tiếp cận thuốc nhanh hơn thông qua các chương trình ưu tiên sử dụng cho bệnh nhân. Các nhà hoạt động chống ung thư vú đã chứng kiến một phản ứng đối với cuộc đấu tranh của họ. Như một bản tin đã

đưa, “Tại sao phụ nữ chết vì ung thư vú lại gặp rắc rối khi dùng các loại thuốc thử nghiệm có thể kéo dài cuộc sống của họ? Trong nhiều năm, các nhà hoạt động AIDS đã và đang đàm phán với các công ty dược phẩm và FDA để có được các loại thuốc HIV mới trong khi các liệu pháp vẫn còn trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng. Chắc chắn những phụ nữ bị ung thư vú di căn mà những phương pháp điều trị chuẩn đã không thành công cần được biết, và tiếp cận với các loại thuốc thử nghiệm trong các chương trình ưu tiên sử dụng cho bệnh nhân.”

Hoặc, như một câu viết khác cho hay, “sự không chắc chắn của khoa học không phải là lý do để không hành động... Chúng ta không thể chờ đợi ‘bằng chứng.’”



Marti Nelson chắc chắn không thể kiên nhẫn để chờ đợi bằng chứng. Là một bác sĩ phụ khoa tóc đen, thân thiện ở California, Nelson đã phát hiện ra một khối u ác tính trong ngực mình vào năm 1987, khi cô mới ba mươi ba tuổi. Cô đã được phẫu thuật cắt bỏ vú và nhiều đợt hóa trị, sau đó trở lại thực hành y khoa tại một bệnh viện ở San Francisco. Khối u đã biến mất. Những vết sẹo đã lành lại. Nelson nghĩ rằng có thể mình đã được chữa khỏi.

Năm 1993, sáu năm sau cuộc phẫu thuật đầu tiên, Nelson nhận thấy vết sẹo ở vú bắt đầu cứng lại. Cô xua đuổi nó đi. Nhưng đường bên ngoài của mô đã cứng lại làm tái phát ung thư vú, lan rộng theo đường sẹo và hợp thành những khối nhỏ, lộn xộn trong ngực cô. Nelson, người dõi theo các tài liệu lâm sàng về ung thư vú, đã nghe nói về *Her-2*. Khả năng cao là khối u của cô dương tính với *Her-2*, cô đã thử đưa mẫu bệnh của mình đi làm xét nghiệm gene.

Nhưng Nelson sớm nhận ra mình đang ở trong cơn ác mộng kiểu Kafka. HMO của cô nhấn mạnh rằng vì Herceptin đang trong các thử

nghiệm khảo sát nên việc kiểm tra *Her-2* trong khối u là vô ích. Genentech khẳng định rằng nếu không xác định tình trạng *Her-2* thì việc cho phép sử dụng Herceptin là không thể được.

Mùa hè năm 1993, với bệnh ung thư của Nelson tiến triển từng ngày, di căn vào phổi và tủy xương, cuộc chiến chống lại ung thư đã trở nên khẩn cấp và mang tính chính trị. Nelson liên lạc với dự án Hành động chống Ung thư Vú (Breast Cancer Action - BCA), một tổ chức địa phương tại San Francisco kết nối với ACT UP, để giúp cô tìm được ai đó có thể kiểm tra khối u và nhận được Herceptin cho việc ưu tiên sử dụng trên bệnh nhân. BCA, làm việc thông qua mạng lưới các nhà hoạt động, đã yêu cầu một số phòng thí nghiệm ở San Francisco và các vùng xung quanh để kiểm tra khối u của Nelson. Tháng 10 năm 1994, khối u được kiểm tra biểu hiện *Her-2* tại UCSE. Nó dương tính với *Her-2* khá rõ ràng. Nelson là một ứng cử viên lý tưởng cho loại thuốc này. Nhưng tin tức đến quá muộn. Chín ngày sau, vẫn đang chờ sự chấp thuận Herceptin từ Genentech, Marti Nelson đã chìm vào hôn mê và qua đời. Khi đó cô bốn mươi một tuổi.



Đối với các nhà hoạt động BCA, cái chết của Nelson là một sự kiện khởi đầu. Giận dữ và tuyệt vọng, một nhóm phụ nữ từ BCA đã đột nhập vào khuôn viên của Genentech vào ngày 5 tháng 12 năm 1994 để tổ chức “tang lễ” cho Nelson cùng với những tấm áp phích có hình Nelson trong áo choàng hóa trị trước khi qua đời. Những người phụ nữ hét lên, bấm còi và lái xe qua những bãi cỏ đã được cắt xén. Gracia Buffeben, một y tá bị ung thư vú và là một trong những nhà lãnh đạo bọc trực nhất của BCA, đã đậu xe bên ngoài một tòa nhà chính và tự còng tay vào vô lăng. Một nhà nghiên cứu tức giận lao ra từ một trong những phòng thí nghiệm và hét lên, “Tôi là một nhà khoa học chữa bệnh AIDS. Tại sao mọi người lại ở đây?”

Mọi người đang làm ồn ào quá.” Đó là một sự bày tỏ cô đọng về vết rạn đang lớn dần lên giữa các nhà khoa học và bệnh nhân.

“Tang lễ” của Marti Nelson khiến Genentech nhận ra một thực tế mới. Sự phẫn nộ đang tăng đến đỉnh điểm, có nguy cơ trở thành một thảm họa quan hệ công chúng. Genentech có rất ít lựa chọn: không thể làm im lặng các nhà hoạt động, buộc phải tham gia cùng họ. Ngay cả Curd cũng phải thừa nhận với một chút miễn cưỡng rằng BCA là “một nhóm mạnh mẽ [và] chủ nghĩa hành động của họ không sai lầm.”

Năm 1995, một phái đoàn nhỏ các nhà khoa học và giám đốc điều hành của Genentech bay đến Washington để gặp Frances Visco, Chủ tịch Liên hiệp Ung thư vú Quốc gia (National Breast Cancer Coalition - NBCC), một liên đoàn quốc gia các nhà hoạt động chống ung thư hùng mạnh, hi vọng sử dụng NBCC làm trung gian giữa công ty và nhà hoạt động chống ung thư vú ở San Francisco. Thực dụng, có sức thuyết phục và khôn khéo, Visco, một cựu luật sư, đã trải qua gần một thập niên đắm chìm trong mớ chính trị rối rắm liên quan đến ung thư vú. Visco đã có một đề xuất cho Genentech, nhưng các điều khoản cứng nhắc: Genentech phải cung cấp một chương trình truy cập mở rộng cho Herceptin. Chương trình này cho phép các bác sĩ ung thư điều trị cho bệnh nhân bên ngoài các thử nghiệm lâm sàng. Đổi lại, NBCC sẽ hành động như là một bước đi giữa Genentech và cộng đồng bệnh nhân ung thư giận dữ và tách biệt. Visco đề xuất tham gia vào hội đồng lên kế hoạch cho các thử nghiệm giai đoạn III của Herceptin, và giúp tập hợp bệnh nhân cho cuộc thử nghiệm bằng cách sử dụng mạng lưới mở rộng của NBCC. Đối với Genentech, đây là một sự thay đổi dài hạn. Thay vì thực hiện các thử nghiệm trên bệnh nhân ung thư vú, công ty đã học cách tiến hành thử nghiệm với bệnh nhân ung thư vú. (Cuối cùng Genentech sẽ đưa chương trình truy cập mở rộng vào một hệ thống xổ số do một cơ quan độc lập điều hành. Phụ nữ sẽ tham gia

chơi xổ số và “giành” quyền được điều trị, từ đó giúp công ty tránh được bất kỳ quyết định khó khăn nào về đạo đức).

Đó là một tam giác các lực lượng không dễ có - các nhà nghiên cứu học thuật, ngành công nghiệp dược phẩm và những người bệnh của bệnh nhân - đã hợp nhất bởi một căn bệnh chết người. Giai đoạn tiếp theo với các thử nghiệm của Genentech liên quan đến những nghiên cứu ngẫu nhiên trên quy mô lớn, với hàng ngàn phụ nữ bị ung thư di căn dương tính với *Her-2*, so sánh việc điều trị bằng Herceptin với điều trị bằng giả dược. Visco đã gửi các bản tin từ NBCC tới bệnh nhân bằng cách sử dụng mạng lưới Listservs. Kay Dickersin, một thành viên của liên đoàn và là một nhà dịch tễ học, đã tham gia vào ủy ban An toàn và Giám sát Dữ liệu của thử nghiệm, nhấn mạnh mối quan hệ hợp tác mới giữa Genentech và NBCC, giữa y học học thuật và chủ nghĩa hành động. Một đội ngũ bác sĩ ung thư vú đã được tập hợp để thực hiện thử nghiệm: Larry Norton từ Sloan-Kettering, Karen Antman từ Columbia, Daniel Hayes từ Harvard, và tất nhiên, Slamon từ UCLA.

Năm 1995, được trợ giúp của chính những lực lượng từ chối hợp tác trong một thời gian dài, Genentech đã tiến hành ba thử nghiệm giai đoạn III độc lập để kiểm tra Herceptin. Thử nghiệm đóng vai trò then chốt nhất trong số ba thử nghiệm này mang tên 648, lựa chọn ngẫu nhiên các phụ nữ được chẩn đoán mới ung thư vú di căn để hóa trị liệu thông thường so với hóa trị liệu kết hợp Herceptin. Thử nghiệm 648 được tiến hành ở 150 phòng khám ung thư vú trên khắp thế giới. Thử nghiệm gồm 469 phụ nữ tham gia và tốn 15 triệu đô la của Genentech để thực hiện.



Tháng 5 năm 1998, mười tám ngàn bác sĩ ung thư đã đến Los Angeles để tham dự hội nghị lần thứ ba mươi tư của Hiệp hội Ung

thư Lâm sàng Hoa Kỳ, đây là nơi mà Genentech sẽ công bố dữ liệu của các thử nghiệm Herceptin, bao gồm cả thử nghiệm 648. Vào Chủ nhật, ngày 17 tháng 5, ngày thứ ba của hội nghị, hàng ngàn thính giả ùa vào giảng đường trung tâm choáng ngợp ở trung tâm hội nghị để tham dự một phiên thuyết trình đặc biệt dành riêng cho *Her-2/neu* trong ung thư vú. Slamon được dự kiến sẽ là diễn giả cuối cùng. Với tinh thần tràn đầy năng lượng cùng với bộ ria mép cong đặc trưng, ông đứng lên bục.

Các bài thuyết trình lâm sàng tại ASCO thường được đơn giản hóa và đẹp mắt, với các trang trình bày bằng PowerPoint màu xanh và trắng mô tả thông điệp nằm bên dưới bằng các đường cong tỉ lệ sống và phân tích thống kê. Nhưng Slamon bắt đầu - thường thức khoảnh khắc quan trọng này - không chỉ với các con số và số liệu thống kê, mà còn với bốn mươi chín mảnh băng nhem nhuốc trên gel điện di do một sinh viên đại học thực hiện vào năm 1987. Các bác sĩ ung thư viết chậm lại. Các báo cáo viên nheo mắt để xem chúng.

Miếng gel kia, ông nhắc lại với khán giả, đã xác định được một gene không có nguồn gốc - không có lịch sử, không có chức năng, không có cơ chế. Nó chỉ là một tín hiệu được phân lập và khuếch đại trong một phần của những trường hợp ung thư vú. Slamon đã đánh cược những năm quan trọng nhất trong cuộc đời khoa học của mình trên các băng điện di đó. Những người khác đã tham gia vào vụ đánh cược: Ullrich, Shepard, Carter, Botstein và Levinson, Visco và các nhà hoạt động, các nhà điều hành dược phẩm, bác sĩ lâm sàng và Genentech. Kết quả thử nghiệm được thông báo vào buổi chiều sẽ đại diện cho kết quả của vụ đánh cược đó. Nhưng Slamon không thể nào - ông không thể đến đích cuối cùng của cuộc hành trình mà không nhắc mọi người trong căn phòng về lịch sử thất thường và không trong sạch của loại thuốc này.

Slamon tạm dừng một khoảnh khắc trước khi tiết lộ kết quả thử nghiệm. Trong nghiên cứu 648 chủ chốt, 469 phụ nữ đã được hóa trị

gây độc tế bào thông thường (Adriamycin và Cytosan kết hợp, hoặc Taxol) và nhận Herceptin hoặc giả dược một cách ngẫu nhiên. Trong mỗi chỉ số đáp ứng có thể nhận thấy, phụ nữ được điều trị bổ sung Herceptin đã cho thấy lợi ích đáng kể và rõ ràng. Tỷ lệ đáp ứng với hóa trị liệu thông thường đã tăng lên 150%. Các khối u giảm đi ở một nửa số phụ nữ được điều trị bằng Herceptin so với một phần ba số phụ nữ trong nhóm đối chứng. Sự tiến triển đã kéo dài từ bốn đến bảy tháng rưỡi. Ở những bệnh nhân có khối u kháng lại chế độ điều trị tiêu chuẩn của Adriamycin và Cytosan, đây là nhóm đạt được kết quả cao nhất: sự kết hợp giữa Herceptin và Taxol đã làm tăng tỷ lệ đáp ứng lên gần 50% - một tỷ lệ chưa từng có trong kinh nghiệm lâm sàng gần đây. Tỷ lệ sống cũng sẽ theo xu hướng này. Phụ nữ điều trị bằng Herceptin sống bốn tháng hoặc lâu hơn phụ nữ thuộc nhóm đối chứng.

Thoạt nhìn, một số lợi ích mang lại này dường như không nhiều theo các giá trị tuyệt đối - cuộc sống kéo dài chỉ có bốn tháng. Tuy nhiên, những phụ nữ tham gia các thử nghiệm ban đầu này là những bệnh nhân bị ung thư di căn giai đoạn cuối, thường được điều trị bằng hóa trị thông thường trước và khó điều trị với tất cả các loại thuốc - những phụ nữ mang các biến thể tồi tệ nhất và ác tính nhất của ung thư vú. (Mô hình này là điển hình: trong y học ung thư, các thử nghiệm bắt đầu với những trường hợp khó chữa nhất và bệnh đã tiến triển nhất, thậm chí cả những lợi ích nhỏ của một loại thuốc cũng quan trọng hơn rủi ro đi kèm). Việc đo lường đúng hiệu quả của Herceptin sẽ nằm ở việc điều trị cho những bệnh nhân chưa qua điều trị - những phụ nữ được chẩn đoán mắc ung thư vú giai đoạn sớm chưa từng được điều trị trước đó.

Năm 2003, hai nghiên cứu lớn đa quốc gia được tiến hành để thử nghiệm Herceptin trên những bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm chưa qua điều trị. Ở nghiên cứu thứ nhất, việc điều trị bằng Herceptin đã tăng tỷ lệ sống của bệnh nhân ung thư vú lên bốn năm, cao hơn 18% so với nhóm dùng giả dược. Ở nghiên cứu thứ hai,

mặc dù đã dừng lại trước đó nhưng đã cho mức độ đáp ứng tương tự. Khi các thử nghiệm kết hợp về mặt thống kê, tỉ lệ sống tổng thể ở phụ nữ được điều trị bằng Herceptin tăng 33% - một mức chưa từng có trong lịch sử hóa trị cho bệnh nhân ung thư dương tính *Her-2*. Một bác sĩ ung thư đã viết rằng: “Những kết quả thật đáng kinh ngạc... không chỉ là sự tiến triển mà còn là một cuộc cách mạng. Sự phát triển hợp lý của các liệu pháp nhắm trúng đích phân tử cho thấy hướng đi tiếp tục cải thiện việc điều trị ung thư vú. Các mục tiêu khác và các tác nhân khác sẽ theo sau.”



Vào tối ngày 17 tháng 5 năm 1998, sau khi Slamon công bố kết quả của nghiên cứu 648 khiến thính giả bất ngờ trong hội nghị ASCO, Genentech đã tổ chức bữa tiệc cocktail lớn tại Hollywood Terrace, một nhà hàng nằm trên những ngọn đồi ở Los Angeles. Rượu được uống thoải mái, cuộc trò chuyện nhẹ nhàng và vui vẻ. Chỉ vài ngày trước đó, FDA đã xem xét dữ liệu từ ba thử nghiệm Herceptin, bao gồm nghiên cứu của Slamon, và đang trong tình trạng “theo dõi nhanh” sự chấp thuận Herceptin. Đó là một chiến thắng rất đáng hoan nghênh đối với Marti Nelson: loại thuốc có khả năng cứu sống cô sẽ trở nên dễ tiếp cận hơn cho mọi bệnh nhân ung thư vú - không chỉ dành cho các thử nghiệm lâm sàng nữa hoặc chỉ ưu tiên sử dụng cho bệnh nhân khi được phép.

“Công ty,” nhà báo Robert Bazell đã viết, “đã mời tất cả các điều tra viên, cũng như hầu hết các thành viên nhóm *Her-2* của Genentech. Các nhà hoạt động xã hội cũng đã đến: Marilyn McGregor và Bob Erwin [chồng của Marti Nelson] từ San Francisco và Fran Visco từ NBCC.

Buổi tối êm dịu, thoáng mát, và đẹp mắt. Những ánh sáng cam rực rỡ ấm áp của ánh nắng mặt trời trong thung lũng San Fernando

đã tạo nên âm điệu của lễ hội. Mọi người trong bữa tiệc ăn mừng thành công to lớn. Cuộc sống của phụ nữ sẽ được cứu và vận may to lớn được tạo ra.

Chỉ có một người rõ ràng mất tích trong bữa tiệc - Dennis Slamon. Sau khi dành buổi chiều để lập kế hoạch cho giai đoạn tiếp theo của các thử nghiệm Herceptin với các bác sĩ ung thư vú ở ASCO, Slamon đã vào trong chiếc xe Nissan cũ và lái về nhà.

MỘT DẠM BỐN PHÚT

Các hợp chất chữa bệnh không độc hại vẫn còn chưa được khám phá nhưng không có nghĩa là không thể mơ đến.

James F. Holland

Tại sao việc cung cấp các loại thuốc thần kỳ mới lại tụt hậu quá đà, trong khi sinh học đang ngày càng phát triển...? Vẫn còn sự bất đối xứng rõ rệt giữa sinh học phân tử và liệu pháp điều trị ung thư phổi chẳng hạn.

Lewis Thomas, *Những cuộc đời của một tế bào*, năm 1978

Mùa hè năm 1990, khi Herceptin bắt đầu được thử nghiệm, một loại nhấm trúng gene sinh ung khác đã bắt đầu hành trình lâu dài để tới phòng khám. Hơn bất kỳ loại thuốc nào khác trong lịch sử ung thư, thậm chí hơn cả Herceptin, sự phát triển của loại thuốc này - từ ung thư đến gene sinh ung rồi đến liệu pháp nhắm mục tiêu và đến các thử nghiệm liên tiếp trên người - sẽ báo hiệu sự xuất hiện một kỷ nguyên mới trong y học ung thư. Tuy nhiên, để đi đến thời đại mới này, các nhà sinh vật học ung thư cần phải quay lại với những quan sát cũ - căn bệnh lạ mà John Bennett gọi là “sự mừng mủ của máu,” thứ mà Virchow đã phân loại là *weisses Blut* năm 1847 và các nhà nghiên cứu sau đó đã phân loại là ung thư bạch cầu dòng tủy mạn tính hay CML.

Hơn một thế kỷ, *weisses Blut* của Virchow sống trên các vùng ngoại vi của ung thư học. Năm 1973, CML đã đột ngột bị đẩy vào giai đoạn trung tâm. Kiểm tra các tế bào CML, Janet Rowley đã xác định được sự lệch nhiễm sắc thể duy nhất còn tồn tại trong tất cả các tế bào bạch cầu. Sự bất thường nhiễm sắc thể này được gọi là Philadelphia, là kết quả của sự chuyển vị mà trong đó “đầu” của nhiễm sắc thể số hai mươi hai và “đuôi” của nhiễm sắc thể số chín

đã được kết hợp để tạo ra một gene mới. Công trình của Rowley đã gợi ý rằng các tế bào CML có một bất thường di truyền khác biệt và duy nhất - có thể là gene sinh ung đầu tiên của con người.



Rowley bắt đầu lao vào cuộc tìm kiếm lâu dài một gene khả năng được tạo ra bởi sự dung hợp nhiễm sắc thể 9:22. Sự xác định gene này được làm rõ từng phần sau hơn một thập niên. Năm 1982, một nhóm các nhà nghiên cứu người Hà Lan ở Amsterdam đã phân lập gene trên nhiễm sắc thể số chín. Họ gọi nó là *abl*⁴⁸. Năm 1984, làm việc với các cộng tác viên người Mỹ ở Maryland, nhóm nghiên cứu đã phân lập đối tác của *abl* trên nhiễm sắc thể số hai mươi hai - một gene tên là *Bcr*. Gene sinh ung được tạo ra bởi sự dung hợp của hai gene này trong tế bào CML được đặt tên là *Bcr-abl*. Năm 1987, phòng thí nghiệm của David Baltimore ở Boston đã “thiết kế” một con chuột có gene sinh ung *Bcr-abl* được kích hoạt trong các tế bào máu. Con chuột này đã phát triển ung thư bạch cầu làm tắc nghẽn lá lách gây tử vong, căn bệnh mà Bennett đã thấy trong lớp đá ở Scodand và Virchow đã thấy ở một đầu bếp Đức hơn một thế kỷ trước - điều đó chứng tỏ rằng *Bcr-abl* đã gây ra sự tăng sinh bệnh lý tế bào CML.

Như đối với nghiên cứu của bất kỳ gene sinh ung nào, lĩnh vực giờ đây chuyển từ cấu trúc sang chức năng: *Bcr-abl* làm gì để gây ra ung thư bạch cầu? Khi phòng thí nghiệm của Baltimore và phòng thí nghiệm của Owen Witte nghiên cứu về chức năng của gene *Bcr-abl* bất thường, họ đã phát hiện ra rằng, giống như *src*, đây là một loại kinase khác - một protein gắn các protein khác vào nhóm phosphate làm giải phóng một loạt các tín hiệu trong tế bào. Trong các tế bào bình thường, gene *Bcr* và *abl* tồn tại riêng biệt; cả hai đều được điều hòa chặt chẽ trong quá trình phân chia tế bào. Trong các tế bào CML, sự chuyển vị tạo ra một loại kết hợp mới - *Bcr-abl*, một loại

kinase tăng cả số lượng lẫn hoạt động đã kích hoạt một con đường tín hiệu cho tế bào phân chia liên tục.



Vào giữa thập niên 1980, với một chút kiến thức về di truyền học phân tử của CML, một nhóm các nhà hóa học tại Ciba-Geigy, một công ty dược phẩm ở Basel, Thụy Sĩ, đã cố gắng phát triển loại thuốc có thể ức chế kinase. Bộ gene của con người có khoảng năm trăm kinase (trong số đó, khoảng chín mươi thuộc phân lớp có chứa *src* và *Bcr-abl*).

Mỗi kinase gắn đuôi phosphate vào một chuỗi protein duy nhất trong tế bào. Do đó, các kinase hoạt động như là công tắc điều khiển phân tử trong các tế bào - “bật” con đường này và “tắt” con đường khác - từ đó cung cấp cho tế bào một tập hợp các tín hiệu nội bào kết hợp để phát triển, co lại, di chuyển, dừng lại, hoặc chết. Nhận thấy vai trò quan trọng của kinase trong sinh lý học tế bào, nhóm nghiên cứu Ciba-Geigy hi vọng tìm ra các loại thuốc có thể kích hoạt hoặc ức chế kinase một cách có chọn lọc trong tế bào, từ đó tác động đến các công tắc điều khiển của tế bào. Nhóm này được dẫn dắt bởi một nhà hóa học kiêm bác sĩ người Thụy Sĩ có vóc dáng cao, kín đáo, gay gắt, tên là Alex Matter. Năm 1986, Matter đã tham gia cuộc săn lùng các chất ức chế kinase có chọn lọc của Nick Lydon, một nhà hóa sinh học từ Leeds, Anh.

Các nhà hóa dược học thường nghĩ về các phân tử trên bề mặt tế bào. Thế giới của họ mang tính địa hình; họ hình dung về việc chạm vào các phân tử với xúc giác mẫn cảm của người mù. Nếu bề mặt của một protein là nhẵn và không đặc hiệu, thì protein đó thường “không thể tạo thuốc”; bề mặt phẳng lì khó tạo ra mục tiêu cho thuốc nhắm vào. Nhưng nếu bề mặt của một protein được đánh dấu bằng các khe sâu và dạng túi, thì protein đó có xu hướng tạo ra

một mục tiêu thu hút các phân tử khác liên kết - và do đó có thể là một mục tiêu “có thể tạo thuốc.”

Tình cờ kinase chiếm hữu ít nhất một cái túi sâu có thể tạo thuốc. Năm 1976, một nhóm các nhà nghiên cứu người Nhật đang tìm kiếm chất độc trong vi khuẩn biển đã tình cờ phát hiện ra một phân tử gọi là staurosporine, một phân tử lớn có hình dạng như một chữ thập nghiêng Maltese liên kết với chiếc túi hiện diện ở hầu hết kinase. Staurosporine ức chế hàng chục phân tử kinase. Đó là một chất độc nhạy, nhưng là một loại thuốc khủng khiếp - hầu như không có khả năng phân biệt giữa bất kỳ loại kinase nào, hoạt hóa hay không hoạt hóa, tốt hay xấu, trong hầu hết các tế bào.

Sự tồn tại của staurosporine đã truyền cảm hứng cho Matter. Nếu vi khuẩn biển có thể tổng hợp một loại thuốc để khống chế kinase một cách không đặc hiệu, thì chắc chắn một nhóm các nhà hóa học có thể tạo ra một loại thuốc để ức chế các kinase nhất định trong tế bào. Năm 1986, Matter và Lydon đã tìm ra một hướng đi quan trọng. Sau khi kiểm tra hàng triệu các phân tử tiềm năng, họ phát hiện ra một chất hóa học của xương, giống như staurosporine, cũng có thể tự đưa nó vào rãnh của protein kinase và ức chế chức năng của nó. Không giống như staurosporine, cấu trúc xương này là một hóa chất đơn giản hơn nhiều. Matter và Lydon có thể tạo ra hàng chục biến thể của hóa chất này để xác định xem biến thể nào liên kết tốt hơn với một số kinase nào đó hay không. Đó là cuộc đua tự giác của Paul Ehrlich, người đã dần chinh phục được tính đặc hiệu bằng thuốc nhuộm aniline của mình và từ đó tạo ra thế giới các loại thuốc mới vào thập niên 1890. Lịch sử vẫn lặp lại, nhưng ngành hóa học, Matter và Lydon biết, cần được lặp lại nhiều hơn.

Đó là một cuộc chơi hóa học của sự cần cù, lặp đi lặp lại - bằng cách thử-sai. Jürg Zimmermann, một nhà hóa học tài năng trong nhóm của Matter, đã tạo ra hàng ngàn biến thể của phân tử mẹ và giao nó cho một nhà sinh học tế bào, Elisabeth Buchdunger. Buchdunger đã thử nghiệm các phân tử mới này trên tế bào, loại bỏ

các chất không tan hoặc gây độc, sau đó trả lại cho Zimmermann để tái tổng hợp, thiết lập lại tiến trình hướng về các chất không gây độc và đặc hiệu hơn. Zimmermann nói: “Đó là những gì mà một thợ khóa thực hiện khi ông ta phải làm một chìa khóa khớp với ổ khóa. “Bạn thay đổi hình dạng của chìa khóa và kiểm tra nó. Liệu nó có khớp không? Nếu không, bạn thay đổi nó một lần nữa.”

Vào những năm đầu thập niên 1990, việc làm khớp này đã tạo ra hàng chục phân tử mới liên quan đến cấu trúc của chất ức chế kinase ban đầu của Matter. Khi Lydon thử nghiệm loạt chất ức chế lên các loại kinase khác nhau trong tế bào, ông phát hiện ra rằng các phân tử này có đặc tính riêng biệt: một phân tử có thể ức chế *src* và bỏ qua tất cả các kinase khác, trong khi một loại khác có ức chế *abl* và bỏ qua *src*. Điều mà giờ đây Matter và Lydon cần là một căn bệnh để ứng dụng bộ sưu tập hóa chất này - một dạng ung thư do một kinase bị khóa hoạt động quá mức gây nên, thứ có thể bị tiêu diệt bằng cách sử dụng một chất ức chế kinase đặc hiệu.

Vào cuối thập niên 1980, Nick Lydon đã đi đến Viện Ung thư Dana-Farber ở Boston để xem liệu một trong những chất ức chế kinase được tổng hợp ở Basel có thể ức chế sự phát triển của một dạng ung thư đặc biệt không. Lydon đã gặp Brian Druker, một thành viên trẻ tuổi tại viện này vừa hoàn thành chương trình bác sĩ ung thư và sắp làm ở một phòng thí nghiệm độc lập ở Boston. Druker đặc biệt quan tâm đến ung thư bạch cầu dòng tủy mạn tính - ung thư do kinase *Bcr-abl* gây ra.

Druker nghe nói về bộ sưu tập các chất ức chế đặc hiệu kinase của Lydon, và anh đã nhanh chóng thực hiện bước nhảy hợp lý. “Tôi bị thu hút bởi ung thư học khi là một sinh viên y khoa vì tôi đã đọc bài báo gốc của Farber về aminopterin và nó có sức ảnh hưởng sâu sắc đến tôi,” anh nhớ lại. “Thế hệ của Farber đã cố gắng nhắm trúng các tế bào ung thư theo kinh nghiệm, nhưng đã thất bại vì chưa thật sự hiểu sâu về cơ chế ung thư. Farber đã có ý tưởng đúng, nhưng chưa phải là lúc thích hợp.”

Druker đã có ý tưởng đúng vào thời điểm đúng. Một lần nữa, như với Slamon và Ullrich, hai nửa của một câu đố được ghép lại với nhau. Druker đã có một nhóm nghiên cứu của các bệnh nhân CML bị tấn công bởi một khối u do một kinase hoạt động mạnh. Lydon and Matter đã tổng hợp một bộ sưu tập toàn bộ các chất ức chế kinase hiện đang tồn trữ trong tủ đông của Ciba-Geigy ở Basel. Druker đã lý giải, một nơi nào đó trong bộ sưu tập Ciba có loại thuốc tưởng tượng của anh - một chất ức chế kinase với ái lực đặc hiệu đối với *Bcr-abl*. Druker đề xuất một sự hợp tác đầy tham vọng giữa Ciba-Geigy và Viện Ung thư Dana-Farber để kiểm tra các chất ức chế kinase ở bệnh nhân. Nhưng thỏa thuận không thành; đội ngũ pháp lý ở Basel và Boston không thể đồng ý các điều khoản. Thuốc có thể nhận biết và liên kết kinase một cách đặc hiệu, nhưng các nhà khoa học và luật sư không thể hợp tác với nhau để đưa những loại thuốc này cho bệnh nhân. Dự án với hàng loạt các biên bản pháp lý nội bộ dài dằng dặc đã bị hoãn lại một cách lặng lẽ.

Nhưng Druker vẫn kiên trì. Năm 1993, anh rời khỏi Boston để thành lập phòng thí nghiệm của mình tại Đại học Khoa học và Sức khỏe Oregon (OHSU) ở Portland. Cuối cùng cũng nghỉ làm ở viện nghiên cứu từng ngăn cản sự cộng tác, ngay lập tức anh gọi cho Lydon để thiết lập lại mối quan hệ. Lydon thông báo rằng nhóm Ciba-Geigy đã tổng hợp một bộ sưu tập lớn của các chất ức chế và đã tìm ra một phân tử có thể liên kết *Bcr-abl* với độ đặc hiệu và độ nhạy cao. Phân tử này được gọi là CGP57148. Cố tỏ ra thờ ơ - sau kinh nghiệm học được ở Boston - Druker đi đến phòng pháp chế tại OHSU, và tiết lộ tiềm năng của các hóa chất, theo dõi khi các luật sư đã ký vào văn kiện mà không chú ý. “Ai cũng cười tôi,” anh nhớ lại. “Thậm chí không ai nghĩ rằng thuốc này có thể hoạt động.” Trong hai tuần, anh nhận được một gói bộ sưu tập nhỏ các chất ức chế kinase từ Basel để thử nghiệm.



Trong khi đó, thế giới lâm sàng của bệnh CML quay cuồng từ nỗi thất vọng này đến thất vọng khác. Tháng 10 năm 1992, chỉ một vài tháng trước khi CGP57148 vượt qua Đại Tây Dương từ phòng thí nghiệm Basel của Lydon vào tay của Druker ở Oregon, một chuyên gia về ung thư bạch cầu đã tới thành phố lịch sử Bologna của Ý để tham dự một hội nghị quốc tế về CML. Địa điểm lộng lẫy và mang tính gợi nhớ - có lẽ Vesalius đã thuyết trình và dạy ở những khu vực tứ giác và khu giảng đường, bác bỏ lý thuyết về ung thư theo từng phần một của Galen. Tuy nhiên, tin tức tại hội nghị đã không gây chú ý. Biện pháp điều trị chính cho CML vào năm 1993 là ghép tủy dị sinh, một quy trình tiên phong được thực hiện bởi Donmall Thomas tại Seattle vào thập niên 1960. Cây ghép dị sinh, trong đó tủy của một người lạ được ghép vào cơ thể bệnh nhân, có thể làm tăng sự sống của bệnh nhân CML, nhưng kết quả mang lại quá ít đến nỗi phải cần rất nhiều thử nghiệm mới phát hiện được. Tại Bologna, ngay cả những người cấy ghép cũng thừa nhận lợi ích mang lại ít ỏi: “Tuy ghép tủy dị sinh có thể chữa khỏi ung thư bạch cầu,” một nghiên cứu kết luận, “nhưng lợi ích của ghép tủy đối với khả năng sống tổng thể chỉ có thể được phát hiện trong một nhóm bệnh nhân... Hàng trăm trường hợp và một thập niên có thể là cần thiết để đánh giá hiệu quả của khả năng sống.”

Giống như hầu hết các chuyên gia về ung thư bạch cầu, Druker đã quá quen thuộc với tài liệu ảm đạm này. “Ung thư thì phức tạp, mọi người vẫn nói với tôi theo kiểu bề trên như thế - như thể tôi cho rằng nó không phức tạp.” Sự giáo điều lớn dần, ông biết, có lẽ bản chất của CML là một bệnh kháng hóa trị. Ngay cả khi ung thư bạch cầu được khởi phát do sự chuyển vị đơn của gene *Bcr-abl*, vào thời điểm mà bệnh được xác định là phát triển hoàn toàn ở các bệnh nhân thật sự, nó đã tích lũy được một loạt đột biến, tạo ra một cơ lốc di truyền rất hỗn độn khiến cho việc cấy ghép, thứ vũ khí cùn nhất của bác sĩ hóa trị, cũng không có kết quả. Kinase *Bcr-abl* bị kích hoạt dường như bị lấn át bởi những đột biến chủ chốt có ảnh

hưởng lớn hơn. Sử dụng một chất ức chế kinase để kiểm soát bệnh, Druker lo ngại, sẽ chỉ như thổi mạnh một que diêm, lâu sau khi nó đã khởi phát một vụ cháy rừng.

Mùa hè năm 1993, khi thuốc của Lydon đến tay Druker, anh đã bổ sung vào môi trường nuôi cấy tế bào CML trên đĩa petri, hi vọng có một tác động nhỏ. Nhưng các dòng tế bào phản ứng nhanh. Để qua đêm, các tế bào CML được xử lý bằng thuốc đã chết, và bình nuôi cấy mô tràn đầy xác tế bào nổi lên. Druker ngạc nhiên. Anh đã cấy tế bào CML vào chuột để tạo khối u thực đang sống và xử lý chuột với thuốc. Giống như thử nghiệm đầu tiên, các khối u thoái lui trong vài ngày. Các phản ứng cho thấy tính đặc hiệu tốt: tế bào máu bình thường không bị ảnh hưởng. Druker đã tiến hành thử nghiệm thứ ba. Anh đưa ra các mẫu tủy xương của một số bệnh nhân mắc CML và đưa CGP57148 vào tế bào nuôi trong đĩa petri. Tế bào bạch cầu từ tủy chết ngay lập tức. Tế bào duy nhất còn lại trong đĩa là tế bào máu bình thường. Anh đã chữa ung thư bạch cầu trong cái đĩa.

Druker mô tả những phát hiện này trên tạp chí *Nature Medicine*. Đó là một nghiên cứu đơn giản mà chất lượng - chỉ cần thực hiện năm thử nghiệm nhanh gọn và được xây dựng tốt - dẫn tới kết luận đơn giản: “Hợp chất này có thể hữu ích trong điều trị ung thư bạch cầu dương tính *Bcr-abl*. Druker là chủ biên và Lydon là tác giả cao cấp, cùng với Buchdunger và Zimmermann là những người đóng góp quan trọng.



Druker mong Ciba-Geigy sẽ rất vui mừng về những kết quả này. Sau tất cả, công trình này như là một sản phẩm mơ ước cuối cùng của ung thư học - một loại thuốc có tính đặc hiệu cao cho một gene sinh ung trong tế bào ung thư. Nhưng ở Basel, Ciba-Geigy đang trong tình trạng nội bộ hỗn loạn. Công ty đã hợp nhất với đối thủ của

mình ở bên kia con sông, nhà sản xuất dược phẩm Sandoz, thành một hãng dược phẩm tên là Novartis. Với Novartis, chính tính đặc hiệu cao của CGP57148 đã khiến cho họ ngần ngại. Việc phát triển CGP57148 thành một loại thuốc lâm sàng dùng cho người có thể bao gồm những nghiên cứu thử nghiệm động vật và các thử nghiệm lâm sàng khác, chi phí từ 100 đến 200 triệu đô la. CML tác động đến vài ngàn bệnh nhân mỗi năm ở Mỹ. Viễn cảnh chi ra hàng triệu đô la trên một phân tử để mang lại lợi nhuận hàng ngàn đô làm cho Novartis cảm thấy e dè.

Druker đã tự thấy mình đang sống trong một thế giới ngược, trong đó một nhà nghiên cứu học thuật đã phải xin một công ty dược phẩm đưa các sản phẩm của họ vào thử nghiệm lâm sàng. Novartis đã thấy trước những lời biện hộ: “Thuốc này... sẽ không giờ hoạt động, sẽ quá độc hại, sẽ không bao giờ kiếm được tiền.” Từ năm 1995 đến năm 1997, Druker qua lại giữa Basel và Portland để thuyết phục Novartis tiếp tục phát triển thuốc về mặt lâm sàng. “Có thể đưa [thuốc] vào các thử nghiệm lâm sàng hoặc cấp phép cho tôi. Hãy đưa ra quyết định,” Druker nhấn mạnh. Nếu Novartis không sản xuất thuốc, Druker nghĩ rằng anh có thể tìm một nhà hóa học khác để đảm nhiệm. “Trong trường hợp xấu nhất,” anh nhớ lại, “tôi nghĩ mình có thể điều chế thuốc dưới tầng hầm.”

Dự định tiến bước, anh tập hợp một nhóm các bác sĩ khác để tiến hành thử nghiệm lâm sàng tiềm năng trên bệnh nhân CML: Charles Sawyers từ UCLA, Moshe Talpaz, một nhà huyết học từ Houston, và John Goldman từ Bệnh viện Hammersmith ở London, mọi các chuyên gia về CLM được đánh giá cao. Druker nói, “Tôi đã có bệnh nhân CML ở phòng khám mà không còn có lựa chọn điều trị hiệu quả nào cả. Mỗi ngày tôi về nhà từ phòng khám và hứa sẽ cố thúc đẩy Novartis dần dần.”

Vào đầu năm 1998, cuối cùng Novartis cũng chịu nhượng bộ. Công ty tổng hợp và đưa ra một vài gram CGP57148, vừa đủ để tiến hành thử nghiệm trên khoảng một trăm bệnh nhân. Druker có một

cơ hội - và chỉ một. Đối với Novartis, CGP57148, sản phẩm của chương trình khám phá thuốc đầy tham vọng nhất tính đến lúc đó, là một thất bại.



Tôi nghe nói về thuốc của Druker lần đầu tiên vào mùa thu năm 2002. Khi đó, tôi là một bác sĩ nội trú đang phân loại bệnh nhân trong phòng cấp cứu tại Bệnh viện Mass General thì một bác sĩ gọi cho tôi về một người đàn ông trung niên đến bệnh viện với một cơn phát ban và có tiền sử CML. Tôi lắng nghe câu chuyện theo một cách bản năng và nhanh chóng đưa ra kết luận. Tôi cho rằng bệnh nhân đã được cấy ghép với tủy xương ngoại lai và phát ban là dấu hiệu đầu tiên của đáp ứng miễn dịch. Các tế bào miễn dịch trong tủy xương ngoại lai đã tấn công cơ thể của người bệnh - phần cấy ghép chống lại vật chủ. Tiên lượng thật tồi tệ và người bệnh sẽ cần steroid (thuốc ức chế miễn dịch) và nhập viện ngay vào tầng cấy ghép của bệnh viện.

Nhưng tôi đã sai. Khi lướt qua biểu đồ trong bìu hồ sơ màu đỏ thì không thấy đề cập gì đến việc cấy ghép. Dưới ánh sáng đèn neon của phòng xét nghiệm, anh ta giơ tay ra để kiểm tra và phát ban chỉ là một ít đốm rải rác, trông không nguy hiểm - không có gì giống với dấu hiệu của một phản ứng cấy ghép với những vết sẫm màu, những vết chấm lốm đốm phủ dày. Tôi tìm kiếm một lời giải thích khác và nhanh chóng lướt qua danh sách thuốc của anh ấy. Chỉ có một loại thuốc được liệt kê: Gleevec, một cái tên mới cho thuốc CGP57148 của Druker⁴⁹.

Phát ban là tác dụng phụ nhỏ của thuốc. Tuy tác dụng phụ chính yếu của thuốc ít nhìn thấy được nhưng trầm trọng hơn nhiều. Trong phòng thí nghiệm bệnh lý ở tầng hai, khi được phết trên lam kính và soi dưới kính hiển vi thì các tế bào máu của anh ta trông cực kỳ bình

thường - “các tế bào hồng cầu bình thường, tiểu cầu bình thường, bạch cầu bình thường,” tôi đã thì thầm trong hơi thở của mình khi lướt mắt chậm rãi qua ba dòng trên. Thật khó để làm cho sự bình thường của các tế bào máu dưới lam kính trước mắt tôi thống nhất với sự chẩn đoán; không quan sát thấy bất kỳ một “tế bào non” ung thư bạch cầu nào cả. Nếu người đàn ông này bị CML thì căn bệnh đã thuyên giảm sâu đến mức hầu như không thể phát hiện được.

Mùa đông năm 1998, Druker, Sawyers và Talpaz đã chứng kiến hàng tá sự thuyên giảm như vậy. Bệnh nhân đầu tiên của Druker được điều trị với Gleevec là một nhân viên tàu hỏa sáu mươi tuổi đã về hưu đến từ bờ biển Oregon. Ông được biết về thuốc này khi đọc một bài báo về Druker trên một trang tin địa phương. Ông gọi cho Druker ngay lập tức và đề nghị trở thành một “con chuột bạch.” Druker cho ông một liều thuốc nhỏ, sau đó đứng cạnh giường bệnh của ông cho đến hết buổi chiều và lo lắng chờ đợi bất kỳ dấu hiệu độc tính nào. Vào cuối ngày, không có tác dụng phụ nào và người đàn ông vẫn còn sống. Druker nhớ lại, “Đây là lần đầu tiên phân tử này được đưa vào cơ thể con người, nó có thể dễ dàng tạo ra sự tàn phá nhưng nó đã không làm như thế. Cảm giác nhẹ nhõm thật đáng kinh ngạc.”

Druker đã tăng liều cao hơn và cao hơn - 25, 50, 85 và 140 mg. Nhóm bệnh nhân đến điều trị cũng tăng lên. Và khi liều được tăng lên ở bệnh nhân thì tác dụng của Gleevec cũng trở nên rõ ràng hơn. Trong đó, một bệnh nhân nữ người Portland đã đến phòng khám với số lượng tế bào máu tăng gần ba mươi lần so với bình thường. Các mạch máu của cô bị ứ và lá lách gần như căng lên với các tế bào ung thư bạch cầu. Sau một vài liều thuốc, Druker nhận thấy số lượng tế bào máu của cô giảm mạnh và bình thường hóa trong vòng một tuần. Trong khi đó, các bệnh nhân khác được điều trị bởi Sawyers tại UCLA và Talpaz ở Houston cũng có những đáp ứng tương tự với số lượng tế bào máu bình thường trong vòng vài tuần.

Tin tức về thuốc lan đi nhanh chóng và sự phát triển của Gleevec song hành với sự ra đời của phòng trò chuyện trên internet của các bệnh nhân. Đến năm 1999, các bệnh nhân đã lên mạng để trao đổi thông tin về các thử nghiệm. Trong nhiều trường hợp, chính bệnh nhân đã thông báo cho bác sĩ của họ về thuốc của Druker, thấy các bác sĩ này có ít thông tin và còn ngờ vực nên đã tự bay đến Oregon hoặc Los Angeles để ghi danh vào thử nghiệm Gleevec.

Trong năm mươi tư bệnh nhân nhận liều cao trong giai đoạn I của nghiên cứu, có năm mươi ba người cho thấy phản ứng hoàn toàn trong vòng vài ngày kể từ khi bắt đầu điều trị với Gleevec. Bệnh nhân tiếp tục dùng thuốc trong nhiều tuần, sau đó là vài tháng, và các tế bào ác tính đã không trở lại rõ ràng trong tủy xương. Khi không được điều trị, ung thư bạch cầu tủy mạn tính chỉ “mạn tính” theo tiêu chuẩn của bệnh bạch cầu: khi bệnh tiến triển nhanh, các triệu chứng sẽ bộc phát nhanh hơn và phần lớn bệnh nhân chỉ sống được từ ba đến năm năm. Các bệnh nhân được điều trị với Gleevec cho thấy sự thuyên giảm bệnh tình rõ nét. Sự cân bằng giữa tế bào bình thường và tế bào ác tính đã được khôi phục. Đó là sự *không mừng mủ* của máu.

Tháng 6 năm 1999, Gleevec đã thành công với nhiều bệnh nhân đầu tiên vẫn giữ được sự thuyên giảm rõ rệt. Thành công này tiếp tục và Gleevec đã trở thành tiêu chuẩn chữa trị cho bệnh nhân mắc CML. Các bác sĩ ung thư giờ đây sử dụng cụm từ “thời kỳ tiền Gleevec” và “thời kỳ hậu Gleevec” khi thảo luận về căn bệnh chết người này. Hagop Kantarjian, bác sĩ về ung thư bạch cầu tại trung tâm ung thư MD Anderson ở Texas, gần đây đã tóm tắt tác động của thuốc trên bệnh nhân mắc CML: “Trước năm 2000, khi chúng tôi nhìn thấy bệnh nhân bị ung thư bạch cầu dòng tủy mạn tính, chúng tôi nói với họ rằng họ mắc một căn bệnh rất xấu, rằng giai đoạn của họ là tử vong, tiên lượng của họ xấu với khả năng sống trung bình có thể là ba đến sáu năm, liệu pháp trước mắt là cấy ghép dị sinh... và không có liệu pháp điều trị thứ hai... Hôm nay khi trông thấy một

bệnh nhân mắc CML, tôi nói với họ rằng bệnh này là một bệnh ung thư bạch cầu phát triển chậm với tiên lượng rất tốt, rằng họ sẽ sống bình thường nếu uống thuốc Gleevec suốt phần đời còn lại.”



Như Novartis lưu ý, CML hầu như không phải là một tai họa về sức khỏe cộng đồng, nhưng ung thư là căn bệnh của các biểu tượng. Những ý tưởng trứng nước bắt đầu ở những vùng ngoại biên của sinh học ung thư, sau đó được áp dụng với những dạng bệnh phổ biến. Và ung thư bạch cầu, trong tất cả các dạng ung thư, thường là hạt giống của các mô hình mới. Câu chuyện này bắt đầu với ung thư bạch cầu ở phòng khám của Sidney Farber vào năm 1948 và nó phải trở lại với ung thư bạch cầu. Nếu ung thư nằm trong máu chúng ta như Varmus nhắc nhở, thì tốt nhất chúng ta nên tiếp tục quay trở lại, trong những vòng tròn ngày càng mở rộng, với ung thư về máu.

Loại thuốc thành công của Druker đã để lại ấn tượng sâu sắc trong lĩnh vực ung thư học. Bruce Chabner viết trong một bài xã luận, “Khi tôi còn là một thanh niên ở Illinois vào thập niên 1950, lúc này giới thể thao bị sốc trước kỳ tích của Roger Bannister... Ngày 6 tháng 5 năm 1954, ông đã phá vỡ kỷ lục chạy được một dặm trong vòng bốn phút. Mặc dù so với kỷ lục thế giới thì chỉ cải thiện vài giây nhưng chỉ trong một buổi chiều mà ông đã thay đổi cục diện về khoảng cách chạy... Các kỷ lục liên tục được lập vào cuối thập niên 1950 và 1960. Liệu điều tương tự như vậy có xảy ra trong lĩnh vực điều trị ung thư?”

Suy luận của Chabner đã được lựa chọn một cách cẩn thận. Một dặm của Bannister vẫn là một tiêu chuẩn trong lịch sử thể thao không phải vì Bannister đã thiết lập một kỷ lục không thể vượt qua - hiện tại thì kỷ lục nhanh nhất chênh với của Bannister mười lăm

giây. Trong nhiều thế hệ, bốn phút được cho là đại diện cho giới hạn sinh lý nội tại, như thể các cơ vốn không sinh ra để chuyển động nhanh hơn hoặc phổi không thể thở sâu hơn được. Bannister đã chứng minh được rằng những quan niệm như vậy về ranh giới nội tại chỉ là hoang đường. Những gì ông đã làm không chỉ vĩnh viễn phá vỡ một giới hạn mà còn là ý niệm về các giới hạn.

Điều này cũng đúng với Gleevec. Chabner tiếp tục, “Nó chứng minh một nguyên tắc. Nó chứng minh một cách tiếp cận. Nó cho thấy sự khả thi của một liệu pháp đặc hiệu cao mà không độc.” Nó đã mở ra một cánh cửa mới cho liệu pháp điều trị ung thư. Sự tổng hợp hợp lý của một phân tử để tiêu diệt các tế bào ung thư - một loại thuốc được thiết kế đặc biệt để làm bất hoạt gene sinh ung - hiện thực hóa hình dung của Ehrlich về “ái lực đặc biệt.” Phương pháp trị liệu phân tử nhắm mục tiêu cho ung thư là khả thi; việc nghiên cứu sâu về sinh học của các tế bào ung thư là điều kiện duy nhất để săn tìm nó.

Một lưu ý cuối cùng: Tôi đã nói CML là một bệnh “hiếm” và điều đó là đúng trong thời kỳ trước Gleevec. Tỷ lệ mắc CML không thay đổi so với trước đây: chỉ một vài ngàn bệnh nhân được chẩn đoán với dạng ung thư bạch cầu này hằng năm. Tuy nhiên, *tổng số ca bệnh* CML - số bệnh nhân hiện đang chung sống với căn bệnh - đã thay đổi đáng kể từ khi Gleevec được đưa ra. Đến năm 2009, bệnh nhân mắc CML đã tiến hành điều trị với Gleevec sẽ sống thêm trung bình là ba mươi năm sau chẩn đoán. Dựa vào con số sống sót đó, Hagop Kantarjian ước tính rằng trong thập niên tới, 250.000 người sẽ sống chung với CML ở Mỹ và tất cả họ đều được điều trị nhắm mục tiêu. Thuốc của Druker sẽ làm thay đổi thể trạng quốc gia về ung thư, chuyển đổi một căn bệnh hiếm gặp thành một căn bệnh khá phổ biến. (Druker đùa rằng anh đã làm đảo ngược hoàn hảo các mục tiêu của y học ung thư: thuốc của anh đã làm tăng số ca mắc ung thư trên thế giới). Cho rằng hầu hết các mạng lưới xã hội của chúng ta thường mở rộng đến khoảng một ngàn cá nhân, mỗi người

chúng ta trên trung bình sẽ biết một người bị bệnh ung thư bạch cầu đang được giữ lại mạng sống bởi một loại thuốc chống ung thư nhắm mục tiêu.

CUỘC ĐUA CỦA NỮ HOÀNG ĐỎ

Alice vừa thở gấp gấp vừa nói, “Vâng, ở đất nước của chúng tôi, theo lẽ thường bà sẽ đi đến một nơi khác nếu bà chạy thật nhanh trong một thời gian dài như chúng tôi đang làm.”

Nữ hoàng nói, “Một đất nước chậm chạp! Bây giờ, ở đây, người có chạy thế nào thì vẫn ở nguyên một nơi. Nếu người muốn đi đến nơi nào khác người phải chạy nhanh gấp hai lần như thế là ít!”

Lewis Carroll, *Xứ sở trong gương*

Tháng 8 năm 2000, Jerry Mayfield, một cảnh sát bốn mươi mốt tuổi ở Louisiana được chẩn đoán mắc CML bắt đầu điều trị với Gleevec. Căn bệnh ung thư của Mayfield phản ứng nhanh vào lúc đầu. Tỷ lệ các tế bào ung thư bạch cầu trong tủy xương giảm xuống trong vòng sáu tháng. Xét nghiệm công thức máu của ông bình thường và các triệu chứng của ông được cải thiện. Ông cảm thấy được trẻ hóa - “giống như một con người mới [nhờ] một loại thuốc tuyệt vời.” Nhưng sự đáp ứng chỉ tồn tại chóng vánh. Mùa đông năm 2003, bệnh CML của Mayfield ngừng đáp ứng. Moshe Talpaz, bác sĩ ung thư điều trị cho Mayfield ở Houston đã tăng liều Gleevec, sau đó tăng nó lên nữa với hi vọng vượt qua ung thư bạch cầu. Nhưng đến tháng 10 năm đó thì không còn đáp ứng nào xảy ra nữa. Các tế bào ung thư bạch cầu đã tái xâm chiếm hoàn toàn tủy xương, máu và lá lách của ông. Căn bệnh của Mayfield đã trở nên kháng lại liệu pháp nhắm mục tiêu.

Trong năm thứ năm của cuộc thử nghiệm với Gleevec, Talpaz và Sawyers đã nhìn thấy vài trường hợp như của Mayfield. Những trường hợp này rất hiếm và phần lớn bệnh nhân CML có tính duy trì cao, thuyên giảm rõ rệt khi dùng thuốc mà không cần điều trị khác. Nhưng đôi khi, căn bệnh ngừng đáp ứng với Gleevec và thay vào đó

là sự trở lại của các tế bào ung thư bạch cầu kháng Gleevec. Sawyers, vừa bước vào thế giới của liệu pháp nhắm mục tiêu đã nhanh chóng bước vào một thế giới trị liệu phân tử ngoài mục tiêu với câu hỏi: làm thế nào một tế bào ung thư lại có thể kháng lại một loại thuốc trực tiếp ức chế gene sinh ung?

Trong kỷ nguyên của thuốc không nhắm mục tiêu, các tế bào ung thư đã trở nên kháng thuốc thông qua một loạt các cơ chế khéo léo. Một số tế bào có những đột biến có thể kích hoạt các hệ thống bơm phân tử. Trong tế bào bình thường, các bơm này đẩy chất độc tự nhiên và chất thải từ bên trong tế bào ra ngoài. Trong tế bào ung thư, các bơm được hoạt hóa này đẩy thuốc hóa trị ra khỏi tế bào. Được thoát khỏi hóa trị liệu, các tế bào ung thư kháng thuốc trở nên vượt trội hơn các tế bào ung thư khác. Các tế bào ung thư khác thì kích hoạt các protein tiêu diệt hoặc vô hiệu hóa các loại thuốc. Cũng có các dạng ung thư khác thoát khỏi các loại thuốc bằng cách di chuyển vào vùng dự trữ của cơ thể nơi mà thuốc không thể xâm nhập vào - như ung thư bạch cầu nguyên bào lympho tái phát trong não.

Các tế bào CML, được Sawyers phát hiện, trở nên kháng Gleevec thông qua một cơ chế quỷ quyệt: theo đó, các tế bào có được những đột biến làm thay đổi cụ thể cấu trúc của *Bcr-abl*, tạo ra một protein vẫn có thể điều khiển sự tăng trưởng của ung thư bạch cầu nhưng thuốc không thể gắn vào chúng. Thông thường, Gleevec chen vào vị trí chặt, hẹp như cái khe ở trung tâm của *Bcr-abl* - giống như “mũi tên xuyên qua trung tâm của trái tim protein.” Và những đột biến kháng Gleevec trong *Bcr-abl* làm thay đổi “trái tim” phân tử của protein *Bcr-abl* để thuốc không còn khả năng tiếp cận được cái khe quan trọng trong protein, từ đó làm cho thuốc trở nên không hiệu quả. Trong trường hợp của Mayfield, một sự thay đổi duy nhất trong protein *Bcr-abl* đã làm cho nó hoàn toàn kháng Gleevec, dẫn đến kết quả là sự tái phát đột ngột của ung thư bạch cầu. Để trốn khỏi liệu pháp nhắm mục tiêu, ung thư đã làm mục tiêu thay đổi.

Đối với Sawyers, những quan sát này gợi ý rằng để vượt qua được sự kháng Gleevec bằng một loại thuốc thế hệ thứ hai sẽ đòi hỏi một dạng tấn công rất khác. Biện pháp tăng liều Gleevec hoặc phát minh ra các biến thể phân tử liên quan chặt chẽ của thuốc sẽ đều là vô dụng. Bởi vì những đột biến này làm thay đổi cấu trúc của *Bcr-abl*, một loại thuốc thế hệ thứ hai sẽ cần phải khóa protein này lại thông qua một cơ chế độc lập, có lẽ bằng cách thông qua một con đường khác để tiến vào khe trung tâm protein.

Năm 2005, nhóm của Sawyers đã tạo ra một chất ức chế kinase khác để nhắm vào *Bcr-abl* kháng Gleevec trong khi làm việc với các nhà hóa học tại Bristol-Myers Squibb. Như dự đoán, loại thuốc mới này, dasatinib, không phải là một cấu trúc đơn giản kiểu Gleevec, mà nó xâm nhập vào “trái tim” của *Bcr-abl* thông qua một khe phân tử riêng biệt trên bề mặt của protein. Khi Sawyers và Talpaz thử nghiệm dasatinib trên những bệnh nhân kháng Gleevec có tác dụng rõ rệt: các tế bào ung thư bạch cầu một lần nữa lại trở nên thoái triển. Ung thư bạch cầu của Mayfield hoàn toàn kháng Gleevec thì giờ đã thuyên giảm vào năm 2005. Xét nghiệm công thức máu của ông bình thường trở lại và các tế bào ung thư bạch cầu dần dần biến mất khỏi tủy xương. Đến năm 2009, Mayfield vẫn giữ được sự thuyên giảm nhờ thuốc dasatinib.

Ngay cả liệu pháp điều trị nhắm mục tiêu cũng là một trò chơi mèo đuổi chuột. Người ta có thể hướng vô vàn mũi tên vào gót chân của Asin, nhưng căn bệnh chỉ cần dịch chuyển gót chân là xong, chuyển điểm yếu này thành điểm yếu khác. Chúng ta bị vướng trong một cuộc chiến luân hồi với một kẻ địch biến đổi. Khi các tế bào CML kháng thuốc Gleevec, cần có một biến thể thuốc khác để áp chế chúng, và khi chúng chống lại loại thuốc mới này thì chúng ta lại cần một thế hệ thuốc tiếp theo. Nếu sự cảnh giác giảm xuống, thậm chí trong một khoảnh khắc thì cán cân của trận đánh cũng sẽ thay đổi. Trong cuốn *Xứ sở trong gương* của Lewis Carroll, Nữ hoàng Đỏ cho Alice biết rằng thế giới dịch chuyển quá nhanh dưới bàn chân

cô, rằng cô phải tiếp tục chạy chỉ để giữ vị trí của mình. Đây là tình thế khó khăn của chúng ta với ung thư: chúng ta bị buộc phải tiếp tục chạy để giữ cho bệnh không tiến triển xấu.



Trong một thập niên kể từ khi khám phá ra Gleevec, hai mươi tư loại thuốc mới được NCI liệt kê như là các liệu pháp nhắm mục tiêu điều trị ung thư. Hàng chục liệu pháp nữa đang trong quá trình phát triển. Hai mươi tư loại thuốc này đã được chứng minh là có hiệu quả chống lại các loại ung thư như: phổi, vú, đại tràng, tuyến tiền liệt, sarcoma, hệ bạch huyết và ung thư bạch cầu. Một số, như dasatinib, trực tiếp làm bất hoạt gene sinh ung. Những con đường hoạt hóa gene sinh ung khác - “dấu hiệu của ung thư” - đã được Weinberg hệ thống hóa. Thuốc Avastin làm gián đoạn sự hình thành khối u bằng cách tấn công khả năng kích thích tăng trưởng mạch máu của các tế bào ung thư. Bortezomib hoặc Velcade ngăn chặn cơ chế phân phối chất thải bên trong cho các protein đặc biệt tăng hoạt trong tế bào ung thư.

Hơn bất kỳ dạng ung thư nào khác, đa u tủy, một dạng ung thư của các tế bào thuộc hệ miễn dịch là hình ảnh đặc trưng cho tác động của các liệu pháp mới được phát hiện này. Trong thập niên 1980, đa u tủy được điều trị bằng liệu pháp hóa trị tiêu chuẩn liều cao - các loại thuốc cũ cực mạnh thường sát hại bệnh nhân cũng nhanh như cách chúng tiêu diệt ung thư. Trong hơn một thập niên, đã có ba liệu pháp nhắm mục tiêu mới cho u tủy - Velcade, thalidomide và Revlimid - tất cả đều làm gián đoạn những con đường hoạt hóa trong tế bào tủy. Điều trị đa u tủy ngày nay liên quan đến việc pha trộn và kết hợp các thuốc này với các liệu pháp hóa trị tiêu chuẩn, chuyển đổi thuốc khi khối u tái phát và lại chuyển đổi khi khối u tiếp tục tái phát. Không có loại thuốc duy nhất hoặc liệu pháp chữa trị u tủy trực tiếp hoàn toàn, u tủy vẫn là một căn

bệnh nguy hiểm. Nhưng cũng như với CML, trò chơi mèo đuổi chuột với ung thư đã mở rộng sự sống của bệnh nhân u tủy - đặc biệt trong một số trường hợp. Năm 1971, khoảng một nửa số bệnh nhân được chẩn đoán bị đa u tủy đã chết trong vòng hai mươi tư tháng sau chẩn đoán trong khi nửa kia thì chết sau mười năm. Năm 2008, khoảng một nửa các bệnh nhân u tủy được điều trị với các loại thuốc mới thay đổi luân phiên vẫn sống thêm được năm năm. Nếu xu hướng này tiếp tục, thì một nửa còn lại sẽ tiếp tục sống thêm được mười năm.

Năm 2005, một người đàn ông được chẩn đoán mắc đa u tủy hỏi tôi liệu anh ta có còn sống để thấy con gái tốt nghiệp trung học trong vài tháng tới. Năm 2009, anh ta ngồi xe lăn và đã thấy con gái mình tốt nghiệp đại học. Chiếc xe lăn không liên quan gì với căn bệnh ung thư. Người đàn ông này đã đột quỵ trong khi huấn luyện đội bóng chày của cậu con trai út.



Theo một nghĩa rộng hơn, hội chứng Nữ hoàng Đỏ - di chuyển liên tục để giữ vị trí - áp dụng cho mọi khía cạnh của cuộc chiến chống ung thư, bao gồm sàng lọc ung thư và ngăn ngừa ung thư. Vào đầu mùa đông năm 2007, tôi đã đến Framingham ở Massachusetts để thăm một địa điểm nghiên cứu mà có thể sẽ làm thay đổi cách chúng ta hình dung về việc ngăn ngừa ung thư. Là một thị trấn nhỏ, khó tả nằm ở phía đông bắc được bao quanh bởi một chuỗi các hồ nước đóng băng vào giữa mùa đông, nhưng Framingham vẫn là nơi mang tính biểu tượng trong lịch sử y học. Năm 1948, các nhà dịch tễ học đã nhận diện một đoàn hệ khoảng năm ngàn nam giới và nữ giới đang sống ở Framingham. Hành vi của đoàn hệ này, các thói quen, các mối quan hệ và bệnh tật đã được ghi lại chi tiết từ năm này sang năm khác, giúp tạo ra một nguồn dữ liệu vô giá theo chiều dọc của hàng trăm nghiên cứu dịch

tế học. Tác giả trinh thám người Anh Agatha Christie đã thường xuyên sử dụng một ngôi làng tưởng tượng, St. Mary Mead, như một mô hình thu nhỏ của toàn thể nhân loại. Framingham là một ngôi làng như thế của chuyên gia dịch tế học người Mỹ. Dưới những thấu kính thống kê sắc nét, đoàn hệ này đã sống, tái sinh, già đi và chết, cho thấy một đường nét hiểm hoai về lịch sử tự nhiên của sự sống, bệnh tật và cái chết.

Bộ dữ liệu Framingham là cơ sở cho những nghiên cứu về rủi ro và bệnh tật. Sự liên quan giữa cholesterol và các cơn đau tim đã được hình thành ở đây, như là sự kết hợp của đột quỵ và huyết áp cao. Nhưng gần đây, một sự chuyển đổi khái niệm về tư duy dịch tế học cũng được hình thành tại đây. Các nhà dịch tế học thường đo lường các yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạn tính và không truyền nhiễm bằng cách nghiên cứu hành vi của các cá nhân. Nhưng gần đây họ đã đặt ra một câu hỏi rất khác: nếu cơ sở thật sự của rủi ro không nằm trong hành vi của các cá nhân riêng lẻ mà nằm trong các *mạng lưới* xã hội thì sao?

Tháng 5 năm 2008, hai nhà dịch tế học từ Harvard, Nicholas Christakis và James Fowler đã sử dụng khái niệm này để kiểm tra tính động học của việc hút thuốc lá. Đầu tiên, Fowler và Christakis vẽ sơ đồ tất cả các mối quan hệ đã biết ở Framingham - bạn bè, hàng xóm, họ hàng, anh chị em, vợ cũ, chú bác và cô dì - như một mạng lưới liên kết mật thiết. Được xem xét một cách trừu tượng, mạng lưới bắt đầu cho thấy các mô hình quen thuộc và trực quan. Một vài nam giới và nữ giới (gọi là “những người xã hội hóa”) đứng ở tâm của các mạng lưới này và kết nối mật thiết với nhau qua nhiều mối quan hệ. Ngược lại, “những người cô đơn” với ít mối liên hệ nằm ở vùng ngoại vi của mạng lưới này.

Khi các nhà dịch tế học đặt hành vi hút thuốc lá vào mạng lưới này và theo dõi mô hình của việc hút thuốc trong nhiều thập niên, thì một hiện tượng nổi bật đã xuất hiện: các vòng tròn của các mối quan hệ hóa ra có thể dự báo tính động học của việc hút thuốc, các dự

báo tốt hơn bất kỳ yếu tố nào khác. Toàn bộ các mạng lưới đã ngừng hút thuốc một cách hài hòa, giống như toàn bộ các vòng tròn đã tắt đi. Nó giống như việc một gia đình ăn tối cùng nhau cũng là một gia đình bỏ thuốc lá cùng nhau. Khi những người “xã hội hóa” được kết nối chặt chẽ ngừng hút thuốc thì vòng tròn xã hội dày đặc bao quanh họ cũng dần dần dừng lại như một nhóm. Kết quả là việc hút thuốc dần dần bị khóa vào vùng ngoại vi xa xôi của tất cả các mạng lưới, nơi “những người cô đơn” với ít mối liên hệ xã hội đang nhả khói một cách yên lặng ở những góc xa xôi biệt lập của thị trấn.

Đối với tôi, nghiên cứu mạng lưới hút thuốc lá là một thách thức đáng gờm đối với các mô hình phòng chống ung thư đơn giản thái quá. Mô hình này cho rằng việc hút thuốc được gắn vào DNA xã hội của chúng ta như mật độ dày đặc và không thể giải thích được các gene sinh ung được gắn vào vật liệu di truyền của chúng ta. Dịch bệnh thuốc lá, chúng ta có thể nhớ lại, có nguồn gốc như một dạng hành vi di căn - một địa điểm gieo mầm cho một địa điểm khác nữa. Những người lính đưa thói quen hút thuốc đến châu Âu sau chiến tranh, phụ nữ thuyết phục phụ nữ hút thuốc. Ngành công nghiệp thuốc lá cảm nhận thấy cơ hội, đã đăng quảng cáo rằng thuốc lá như một dạng keo dán xã hội để “gắn” các cá nhân thành các nhóm cố kết. Khả năng di căn này tồn tại trong việc hút thuốc lá. Nếu toàn bộ mạng lưới người hút thuốc có thể ẩn đi với tốc độ như một phản ứng xúc tác thì sau đó chúng cũng có thể xuất hiện trở lại với tốc độ này. Việc cắt bỏ các mối quan hệ ràng buộc những người không hút thuốc của Framingham (hoặc tệ hơn, tạo ra một mạng lưới xã hội lớn với một người hút thuốc) sẽ làm biến đổi cả mạng lưới một cách tổng thể.

Đó là lý do tại sao ngay cả những chiến lược phòng chống ung thư thành công nhất cũng có thể sụp đổ nhanh chóng. Khi đôi chân của Nữ hoàng Đỏ ngừng lướt dù là tạm thời thì bà ta sẽ không thể duy trì vị trí của mình. Thế giới xung quanh bà ta đi ngược lại và khiến bà ta mất thế cân bằng. Với việc phòng chống ung thư cũng

như thế. Khi các chiến dịch chống thuốc lá đã mất đi tính chủ động hoặc xâm nhập - như đã xảy ra gần đây ở các thanh thiếu niên ở Mỹ hoặc ở châu Á, thì việc hút thuốc thường trở lại như một bệnh dịch cũ. Hành vi xã hội đang di căn, từ trung tâm của nó hướng tới ngoại vi của các mạng lưới xã hội. Các bệnh dịch nho nhỏ của các loại ung thư liên quan đến hút thuốc chắc chắn sẽ theo sau.

Bức tranh về các tác nhân sinh ung cũng không phải là tĩnh. Chúng ta là những con khỉ hóa học: khi đã phát hiện ra khả năng chiết xuất, tinh chế và phản ứng các phân tử để tạo ra các phân tử mới và kỳ diệu, chúng ta bắt đầu làm quay một vũ trụ hóa học mới quanh mình. Cơ thể chúng ta, các tế bào của chúng ta, các gene của chúng ta đang đắm chìm trong dòng chảy biến đổi của các phân tử - thuốc trừ sâu, dược phẩm, chất dẻo, mỹ phẩm, estrogen, thực phẩm, hormone hay thậm chí là các dạng tác động vật lý mới như bức xạ, từ tính. Một số trong đó chắc chắn sẽ là tác nhân sinh ung. Tất nhiên, chúng ta không thể ước ao thế giới này biến mất mà nhiệm vụ của chúng ta là phải xem xét nó một cách thận trọng để phân biệt các tác nhân sinh ung khỏi những tác nhân hữu ích và vô tội khác.

Nói thì dễ hơn làm. Năm 2004, sự xuất hiện đột ngột của các báo cáo khoa học đầu tiên cho thấy điện thoại di động, thứ sản sinh năng lượng tần số vô tuyến điện, có thể gây ra một dạng ung thư não nguy hiểm gọi là u thần kinh đệm. Việc các u thần kinh đệm xuất hiện ở cùng một bên não, nơi người ta áp điện thoại vào, càng củng cố mối liên hệ này. Một cơn đại khủng hoảng nổ ra trên truyền thông. Nhưng liệu đây có phải là một sự suy diễn nhầm lẫn giữa một hiện tượng phổ biến và một căn bệnh hiếm gặp - việc sử dụng điện thoại và bệnh u thần kinh đệm? Hoặc phải chăng các nhà dịch tễ học đã bỏ quên “những đôi tất nylon” của thời đại kỹ thuật số?

Năm 2004, một nghiên cứu lớn của Anh đã được tiến hành để xác nhận những báo cáo bước đầu đầy quan ngại này. Các ca mắc bệnh u thần kinh đệm được so sánh với những người “đối chứng”

không có u thần kinh đệm về việc sử dụng điện thoại di động. Nghiên cứu được báo cáo vào năm 2006, ban đầu xuất hiện nhằm xác nhận sự gia tăng nguy cơ mắc ung thư não phải ở nam giới và nữ giới - những người nghe điện thoại phía bên tai phải. Nhưng khi các nhà nghiên cứu đánh giá dữ liệu tỉ mỉ thì một mô hình khó hiểu xuất hiện: việc sử dụng điện thoại di động bên phải làm *giảm* nguy cơ ung thư não *trái*. Lời giải thích hợp lý đơn giản nhất cho hiện tượng này là “trí nhớ thiên lệch”: bệnh nhân được chẩn đoán với các khối u đã phóng đại một cách vô ý việc sử dụng điện thoại di động ở cùng một bên đầu, mà quên đi việc sử dụng điện thoại ở nửa đầu bên kia. Khi các tác giả sửa sai cho sự thiên lệch trên thì không thấy có sự liên quan giữa u thần kinh đệm và việc sử dụng điện thoại di động. Các chuyên gia ngăn ngừa ung thư và thanh thiếu niên nghiện điện thoại có thể vui mừng nhưng chỉ trong thời gian ngắn. Vào lúc nghiên cứu đã hoàn thành thì các loại điện thoại mới đã được đưa vào thị trường và trộn lẫn với số điện thoại cũ - làm cho ngay cả những kết quả âm tính cũng trở nên đáng ngờ.

Trường hợp về điện thoại di động là một lời nhắc nhở mạnh mẽ của việc đánh giá thật cẩn trọng các tác nhân sinh ung mới. Thật dễ dàng để thổi bùng lên sự lo lắng về ung thư. Việc xác định được một tác nhân sinh ung có thể ngăn ngừa được, ước lượng mức độ rủi ro của liệu tiếp xúc hợp lý và sự phơi nhiễm hợp lý, từ đó làm giảm sự phơi nhiễm thông qua can thiệp bằng khoa học và luật pháp - giữ cho di sản của Percivall Pott còn tồn tại - còn phức tạp hơn nhiều.

“Ung thư ở thời kỳ cuối,” như bác sĩ ung thư Harold Burstein miêu tả, “nằm ở sự giao nhau giữa xã hội và khoa học.” Nó không phải là một mà là hai thách thức. Điều đầu tiên là “thách thức sinh học” của ung thư có liên quan đến “việc khai thác sự gia tăng tuyệt vời trong kiến thức khoa học... để chinh phục căn bệnh cổ xưa và khủng khiếp này.” Nhưng điều thứ hai, “thách thức xã hội” cũng rất khó khăn: nó đòi hỏi chúng ta phải đương đầu với các tập quán, nghi thức và hành vi của chúng ta. Thật không may, chúng không phải là

những tập quán hay hành vi nằm ở ngoại biên của xã hội hay trên chính bản thân chúng ta mà nằm trong thứ cốt lõi định hình chúng ta: chúng ta ăn gì và uống gì, thứ chúng ta sản xuất ra và thải vào môi trường, khi nào chúng ta chọn việc tái sinh và chúng ta già đi như thế nào.

MƯỜI BA NGỌN NÚI

*“Mỗi căn bệnh
là một vấn đề mang tính nhạc,”
như Novalis nói.
“và mỗi lần chữa bệnh
là một giải pháp mang tính nhạc.”*

W. H. Auden

Cuộc cách mạng trong nghiên cứu ung thư có thể tổng kết bằng một câu đơn giản: ung thư thực chất là bệnh di truyền.

Bert Vogelstein

Khi bắt đầu viết cuốn sách này, vào đầu mùa hè năm 2004, tôi thường hỏi làm thế nào để kết thúc nó. Thông thường, tôi sẽ né tránh câu hỏi đó hay vờ quên đi. Tôi không biết, tôi sẽ nói thận trọng. Hay tôi không chắc. Thực ra tôi biết chắc, mặc dù không có can đảm để thừa nhận điều đó với chính bản thân. Tôi biết chắc rằng cuốn sách sẽ kết thúc với sự tái phát và cái chết của Carla.

Tôi đã sai. Tháng 6 năm 2009, chính xác năm năm sau khi nhìn qua kính hiển vi vào trong tủy xương của Carla và xác nhận sự thuyên giảm đầu tiên của cô, tôi lái xe đến nhà cô ở Ipswich, Massachusetts, với một bó hoa. Đó là một buổi sáng u ám, cực kỳ oi bức, với bầu trời tối tăm mịt mù như muốn trút mưa nhưng không có lấy một hạt rơi. Ngay trước lúc rời bệnh viện, tôi liếc nhanh vào ghi chú đầu tiên về ca nhập viện của Carla vào năm 2004. Khi viết ghi chú đó, tôi nhớ lại với sự bối rối, tôi đã dự đoán rằng Carla thậm chí sẽ không sống tới pha cảm ứng hóa trị liệu.

Nhưng cô đã làm được; một cuộc chiến riêng tư, chiến đấu tới tận cùng vừa kết thúc. Ở ung thư bạch cầu cấp tính, trải qua năm năm không một lần tái phát gần như đồng nghĩa với việc khỏi bệnh. Tôi trao cho cô một bó đồ quỳên và cô đứng nhìn chúng không nói lên lời, gần như chết lặng đi trước chiến thắng vĩ đại này. Có một lần vào đầu năm, bận rộn với công việc lâm sàng, tôi đã chờ hai ngày trước khi gọi cho cô để thông báo về kết quả sinh thiết tủy xương âm tính. Cô đã nghe từ một nữ y tá về việc đã có kết quả, và sự chậm trễ của tôi đã khiến cô trào dâng nỗi thất vọng ngập tràn khủng khiếp: suốt hai mươi tư giờ cô đã tin rằng căn bệnh đã âm thầm trở lại và sự do dự của tôi là dấu hiệu của số mệnh cận kề.

Dường như các bác sĩ ung thư và bệnh nhân của họ bị ràng buộc bởi một ma lực cực mạnh ở cấp độ hạ nguyên tử. Nhưng, theo một ý nghĩa nhỏ bé hơn nhiều, điều này cũng là một chiến thắng đối với tôi. Tôi ngồi ở bàn và xem Carla tự rót nước cho bản thân, nước chưa lọc được lấy thẳng từ vòi. Cô rạng rỡ phần khởi, mắt cô khép hờ lại, như thể câu chuyện tự sự dồn nén suốt năm năm cuối cùng đang nhấp nháy qua một màn ảnh bên trong cô. Các con cô chơi với chú chó sục Scotland ở phòng bên, quên bẵng trong vui sướng cái ngày mang tính bước ngoặt đối với mẹ chúng. Tất cả mọi thứ là vì điều tốt nhất. “Mục đích cuốn sách của tôi,” Susan Sontag kết luận trong *Bệnh tật như là ẩn dụ*, “là để trấn tĩnh trí tưởng tượng, không kích động nó.” Chuyến viếng thăm của tôi cũng vậy. Mục đích là để tuyên bố cô đã qua khỏi căn bệnh, để bình thường hóa cuộc sống của cô - để cắt đứt thế lực đã khóa chúng tôi lại với nhau suốt năm năm qua.

Tôi hỏi Carla rằng làm sao cô lại nghĩ mình đã sống sót qua cơn ác mộng này. Lái xe đến nhà cô từ bệnh viện sáng đó đã khiến tôi mất một tiếng rưỡi đồng hồ len qua dòng chảy xe cộ đông đến nghẹt thở. Làm thế nào cô xoay sở, qua những ngày dài của mùa hè phiến muộn đó, để lái xe đến bệnh viện, đợi trong phòng khám hàng giờ đồng hồ khi các xét nghiệm máu được tiến hành, và rồi, được nói

rằng công thức máu của cô quá thấp để cô được hóa trị liệu một cách an toàn, cô quay về và trở lại vào ngày hôm sau để tiếp tục lặp lại những điều trên?

“Không có sự lựa chọn nào khác,” cô nói, khi di chuyển như vô thức đến căn phòng nơi những đứa trẻ đang nô đùa. “Bạn tôi thường hỏi liệu tôi có cảm thấy như thể cuộc sống này bằng cách nào đó đã trở nên phi thường nhờ căn bệnh. Tôi vẫn nói với họ rằng: đối với người bệnh, đó là một lẽ thường mới.”



Đến năm 2003, các nhà khoa học biết rằng sự phân biệt chủ yếu giữa “sự bình thường” của tế bào không bệnh và “bất thường” của tế bào ung thư nằm ở sự tích tụ đột biến trên gene - *ras*, *myc*, *Rb*, *neu*, v.v. - đã giải phóng những hành vi đặc trưng của tế bào ung thư. Nhưng mô tả này về ung thư là chưa đầy đủ. Nó khơi gợi một câu hỏi không thể tránh khỏi: liệu tổng cộng bao nhiêu đột biến như vậy mới gây nên quá trình ung thư thật sự? Các gene sinh ung và các gene ức chế khối u riêng lẻ đã được phân lập, nhưng tập hợp bao quát các gene đột biến như vậy tồn tại trong bất kỳ bệnh ung thư thật sự nào ở người là thế nào đây?

Dự án Bộ Gene Người (Human Genome Project - HGP), giải trình tự đầy đủ bộ gene người bình thường, được hoàn thành vào năm 2003. Nó kéo theo một dự án khác còn lâu mới được công bố nhưng phức tạp hơn nhiều: giải trình tự đầy đủ bộ gene các tế bào ung thư ở người. Một khi hoàn thành, nỗ lực này, được gọi là Bản đồ Gene Ung thư (Cancer Genome Atlas - CGA), sẽ khiến HGP trở nên thật bé nhỏ. Nỗ lực giải trình tự gene có liên quan tới hàng chục nhóm nghiên cứu khắp thế giới. Danh sách ban đầu về các loại ung thư được giải trình tự gồm ung thư não, phổi, tụy, và buồng trứng.

HGP sẽ cung cấp bộ gene bình thường, dựa vào đó bộ gene bất thường của tế bào ung thư có thể đặt cạnh và đối chiếu.

Kết quả, như Francis Collins, lãnh đạo HGP mô tả về, sẽ là một “bản đồ khổng lồ” về ung thư - bản tóm lược của mỗi gene đột biến trong các dạng ung thư phổ biến nhất: “Khi áp dụng cho 50 loại ung thư phổ biến nhất, nỗ lực này có thể tương đương với hơn 10.000 dự án HGP tính theo số lượng DNA được giải trình tự. Giấc mơ này do đó phải phù hợp với một đánh giá đầy tham vọng nhưng thực tế về những cơ hội khoa học của việc phát động một cuộc chiến thông minh hơn.” Phép ẩn dụ duy nhất có thể mô tả hợp lý dự án này là địa chất học. Thay vì hiểu ung thư qua từng gene một, CGA sẽ biểu thị toàn bộ khu vực ung thư: bằng cách giải trình tự bộ gene tổng thể của vài loại khối u, mỗi gene đột biến đơn lẻ sẽ được xác định. Nó sẽ đại diện cho sự khởi đầu của “bản đồ” toàn diện được dự báo trước bởi Maggie Jencks trong bài luận cuối của bà.

Có hai nhóm đã đi tiên phong trong việc nỗ lực giải trình tự bộ gene ung thư. Nhóm một, được gọi liên minh CGA, có nhiều nhóm kết nối với nhau qua vài phòng thí nghiệm ở một số quốc gia. Thứ hai là nhóm của Bert Vogelstein ở Johns Hopkins, nhóm đã tự lắp ráp thiết bị giải trình tự gene, kêu gọi rót vốn tư nhân cho nỗ lực này, và tiên phong giải trình tự bộ gene của u vú, ruột, và tụy. Năm 2006, nhóm Vogelstein tiết lộ nỗ lực giải trình tự đột phá đầu tiên bằng việc phân tích mười ba ngàn gene trong mười một ca ung thư vú và ruột. (Mặc dù bộ gene người chứa khoảng hai mươi ngàn gene, nhóm của Vogelstein ban đầu đã có công cụ để truy cập vào mười ba ngàn gene). Năm 2008, cả hai nhóm Vogelstein và liên minh CGA mở rộng nỗ lực này bằng việc giải trình tự hàng trăm gene của vài chục mẫu u não. Năm 2009, bộ gene ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư hắc tố, ung thư phổi, và vài dạng ung thư bạch cầu đã được giải trình tự, tiết lộ danh mục đầy đủ những đột biến trong mỗi loại.

Có lẽ không một ai nghiên cứu về bộ gene ung thư có sự tỉ mỉ hay nhiệt thành như Bert Vogelstein. Một con người thô kệch, hoạt bát, nhăn nhó trong quần jean xanh và một chiếc áo nhàu nhĩ, mới đây Vogelstein đã bắt đầu một bài diễn thuyết về bộ gene ung thư tại hội trường nằm gọn trong Bệnh viện Đa khoa Massachusetts bằng cách cố gắng chắt lọc vô số các khám phá trong chỉ vài trang báo cáo. Thách thức của Vogelstein là của một nghệ sĩ cảnh quan: làm thế nào một người chuyển tải toàn bộ một vùng (trong trường hợp này, “vùng” trên bộ gene) với chỉ vài nét bút chính? Làm thế nào bức họa có thể mô tả bản chất của một nơi chốn?

Câu trả lời của Vogelstein cho những câu hỏi này được vay mượn tuyệt vời từ cái nhìn sâu sắc quen thuộc của các họa sĩ cảnh quan cổ điển: không gian âm được sử dụng để chuyển tải sự rộng mở, trong khi không gian dương chuyển tải chi tiết. Để xem quang cảnh bộ gene ung thư một cách toàn cảnh, Vogelstein mở xẻ toàn bộ hệ gene người ra như thể nó là mẩu sợi chỉ cuộn hình zigzag qua khung giấy vuông. (Khoa học luôn xoay quanh quá khứ: từ *mitosis* - tiếng Hy Lạp là “sợi” - có sự cộng hưởng ở đây một lần nữa). Trong sơ đồ của Vogelstein, gene đầu tiên trên nhiễm sắc thể số một của bộ gene người chiếm góc trên cùng bên trái của tờ giấy, gene thứ hai dưới nó, và cứ thế, cuộn hình zigzag qua tờ giấy, cho đến gene cuối cùng của nhiễm sắc thể số hai mươi ba nằm ở góc dưới cùng bên phải của tờ giấy. Đó là bộ gene người bình thường, không đột biến được trải dài lên kích thước khổng lồ đó - “bối cảnh” cho ung thư theo đó mà xuất ra.

Dựa vào bối cảnh không gian âm này, Vogelstein đặt vào những đột biến. Mỗi lần một sự đột biến gene xuất hiện trên ung thư, gene này được phân định như một dấu chấm trên giấy. Khi tần số đột biến của bất kỳ gene đưa vào nào tăng lên, những chấm này chồng lên cao thành đỉnh và ngọn đồi rồi sau là thành núi. Từ đó mà các gene đột biến phổ biến nhất ở mẫu ung thư vú được đại diện bởi những

đỉnh cao chót vót, trong khi các gene hiếm khi đột biến được biểu thị bằng những ngọn đồi nhỏ hay các chấm đậm.

Với sự sắp đặt như vậy, thoạt nhìn bộ gene ung thư thật là một nơi nhàm chán. Đột biến nằm rải rác trên các nhiễm sắc thể. Trong các mẫu riêng lẻ ung thư vú và ung thư ruột, có từ năm mươi đến tám mươi gene đột biến; ở ung thư tuyến tụy, thì vào khoảng năm mươi đến sáu mươi. Ngay đến ung thư não, bệnh thường phát triển ở tuổi sớm hơn và do đó có lẽ tích lũy ít đột biến hơn, chiếm khoảng bốn mươi đến năm mươi gene đột biến.

Một vài dạng ung thư thì khá ngoại lệ với quy luật này, có tương đối ít đột biến trên toàn bộ gene. Một trong số này là thủ phạm cũ, ung thư bạch cầu ALL: chỉ có năm đến mười thay đổi di truyền trên toàn bộ khung cảnh bộ gene sơ khởi ban đầu của nó⁵⁰. Thật vậy, sự thiếu hụt tương đối những bất thường di truyền ở căn bệnh ung thư bạch cầu này có thể là một lý do khiến dạng ung thư này dễ bị tiêu diệt bởi liệu pháp hóa trị gây độc. Các nhà khoa học suy đoán rằng các dạng khối u có đặc tính di truyền đơn giản (tức là chúng mang chỉ vài đột biến) về bản chất có thể nhạy cảm hơn với thuốc, và do đó vốn dĩ dễ khởi hơn. Nếu vậy, khác biệt kỳ lạ giữa thành công của hóa trị liệu liều cao trong chữa trị ung thư bạch cầu và thất bại của nó trong điều trị hầu hết các dạng ung thư khác đã có lời giải sinh học sâu sắc. Việc tìm kiếm “phương pháp điều trị phổ quát” cho ung thư được xác định trên một loại khối u mà về mặt di truyền không hề mang tính phổ quát.

Ngược với ung thư bạch cầu, bộ gene của hầu hết các dạng ung thư phổ biến, Vogelstein thấy, đầy rẫy biến động di truyền - những đột biến được chồng lên dần qua mỗi lần đột biến. Ở mẫu ung thư vú lấy từ người phụ nữ bốn mươi ba tuổi, 127 gene bị đột biến - gần như cứ mỗi hai trăm gene lại có một gene đột biến trong bộ gene người. Ngay cả trong một loại khối u duy nhất, sự không đồng nhất của những đột biến cũng gây chán nản. Nếu so sánh hai mẫu bệnh ung thư vú, sự thiết lập những đột biến khác xa nhau. “Cuối cùng,”

theo Vogelstein, “việc giải trình tự bộ gene ung thư đã xác nhận hàng trăm năm quan sát lâm sàng. Ung thư trên mỗi bệnh nhân là độc nhất vì mỗi bộ gene ung thư là độc nhất. Sự không đồng nhất về sinh lý đến từ sự không đồng nhất về mặt di truyền.” Các tế bào bình thường thì bình thường như nhau; các tế bào ác tính trở nên ác tính theo những cách riêng.

Tuy nhiên, nơi những người khác chỉ nhìn thấy mớ hỗn độn khó chịu trong quang cảnh di truyền rải rác, thì Vogelstein lại nhìn thấy mô hình kết nối nhau hiện lên trong mớ lộn xộn đó. Những đột biến trên bộ gene ung thư, ông tin rằng, đến từ hai dạng khác nhau. Một số thì thụ động. Khi các tế bào ung thư phân chia, chúng tích lũy đột biến do những tai nạn có trong sao chép DNA, nhưng những đột biến này không ảnh hưởng gì đến sinh học ung thư. Chúng dính vào bộ gene và được thụ động mang theo khi tế bào phân chia, có thể nhận biết nhưng không quan trọng. Đây là những đột biến “người qua đường” hay đột biến “hành khách.” (“Chúng lên xe dọc hành trình,” theo Vogelstein).

Những đột biến còn lại thì không phải là người chơi thụ động. Không giống những đột biến hành khách, các gene bị biến đổi này trực tiếp thúc đẩy tăng trưởng và hành vi sinh học của các tế bào ung thư. Đây là những đột biến “người cầm lái,” đột biến đóng vai trò quan trọng trong sinh học của tế bào ung thư.

Mỗi tế bào ung thư sở hữu vài đám đột biến người cầm lái và vài đám đột biến hành khách. Ở mẫu ung thư vú lấy từ người phụ nữ bốn mươi ba tuổi với 127 đột biến, chỉ khoảng mười đột biến có lẽ đang trực tiếp góp phần vào sự tăng trưởng và sống sót thật sự của khối u, trong khi phần còn lại có thể tự phát do những sai sót trong sao chép ở tế bào ung thư. Nhưng dù khác biệt về chức năng, hai dạng đột biến này không hề dễ dàng phân biệt. Các nhà khoa học có thể xác định vài gene người cầm lái trực tiếp kích thích tăng trưởng của ung thư nhờ việc xem xét bộ gene ung thư. Bởi vì những đột biến hành khách xuất hiện ngẫu nhiên, chúng lan ra ngẫu nhiên

trên khắp bộ gene. Những đột biến người cầm lái, mặt khác, tấn công vào các gene sinh ung và các gene ức chế khối u chủ chốt, và chỉ với một số gene giới hạn như vậy tồn tại trong bộ gene. Những đột biến - trên gene như *ras*, *myc*, và *Rb* - xuất hiện trở lại từ mẫu này đến mẫu khác. Chúng nổi bật như những ngọn núi cao vút trong bản đồ của Vogelstein, trong khi những đột biến hành khách thường được đại diện bởi những thung lũng. Nhưng khi đột biến xuất hiện trên một gene chưa biết trước đó, thì không thể đoán trước được liệu đột biến đó có phải là hệ quả hay không - người cầm lái hay hành khách.

“Các ngọn núi” trên bộ gene ung thư - tức là các gene thường xuyên đột biến nhất trong một dạng ung thư cụ thể - có một đặc tính khác. Chúng có thể được tổ chức thành những con đường tín hiệu ung thư chủ chốt. Trong một loạt những nghiên cứu gần đây, nhóm của Vogelstein tại Hopkins phân tích lại những đột biến có trong bộ gene ung thư bằng việc sử dụng một chiến lược khác nữa. Thay vì tập trung vào các gene riêng lẻ đột biến trong ung thư, họ liệt kê số lượng những con đường tín hiệu bị đột biến trong tế bào ung thư. Mỗi lần một gene bị đột biến trong bất kỳ thành phần nào của con đường tín hiệu Ras- Mek-Erk, nó được phân loại vào “con đường tín hiệu *Ras* đột biến.” Tương tự, nếu một tế bào mang đột biến ở bất kỳ thành phần nào của con đường tín hiệu *Rb*, nó được phân loại là “con đường tín hiệu *Rb* đột biến,” và cứ tiếp tục như thế cho đến khi tất cả đột biến người cầm lái được tổ chức vào trong những con đường tín hiệu.

Có bao nhiêu con đường thường bị rối loạn trong tế bào ung thư? Thông thường, Vogelstein thấy, mười một cho đến mười lăm, trung bình là mười ba con đường. Sự phức tạp đột biến ở cấp độ từng gene một vẫn còn quá lớn. Bất kỳ những điểm đột biến gây nhiễu thuộc một khối u nào cũng được đánh dấu trên khắp bộ gene. Nhưng những con đường tín hiệu chính giống nhau bị rối loạn thì chuyên biệt cho bất kỳ dạng khối u nào, ngay cả khi các gene cụ thể

chịu trách nhiệm cho mỗi con đường tín hiệu bị phá vỡ theo cách khác nhau từ khối u này đến khối u kế tiếp. *Ras* có thể được hoạt hóa trong một mẫu ung thư bàng quang; *Mek* thì ở mẫu khác; và *Erk* ở mẫu thứ ba - nhưng trong mỗi trường hợp, một mảnh quan trọng nào đó của dòng thác tín hiệu Ras-Mek-Erk đã bị rối loạn.

Cảnh tượng rối loạn của bộ gene ung thư, nói tóm lại, là đối trá. Nếu chú ý, ta sẽ thấy có những nguyên tắc tổ chức ở đây. Ngôn ngữ của ung thư có ngữ pháp, có phương pháp và thậm chí - tôi ngần ngại viết - nó khá đẹp. Các gene giao tiếp với các gene và tín hiệu với tín hiệu trong phạm vi hoàn hảo, phát ra khúc nhạc xa lạ nhưng quen thuộc ngân vang ngày càng nhanh hơn vào một nhịp điệu chết người. Bên dưới những điều dường như rộng lớn mênh mông là sự thống nhất sâu sắc về di truyền. Các dạng ung thư không giống nhau thường có những con đường tín hiệu giống hay tương tự bị rối loạn. “Ung thư, theo lời một nhà khoa học, “thật sự là bệnh về đường tín hiệu.”



Điều này vừa là tin rất tốt vừa là tin rất xấu. Người bi quan về ung thư nhìn vào số lượng mười ba đáng lo ngại và thấy mất đi nhuệ khí bản thân. Sự rối loạn của mười một đến mười lăm con đường tín hiệu cốt lõi đặt ra một thách thức khá to lớn cho điều trị ung thư. Phải chăng các bác sĩ ung thư sẽ cần mười ba loại thuốc độc lập để tấn công mười ba con đường tín hiệu độc lập để “bình thường hóa” tế bào ung thư? Sự khó nắm bắt của tế bào ung thư, một khi tế bào kháng lại sự kết hợp của mười ba loại thuốc, thì phải chăng chúng ta sẽ cần kết hợp mười ba loại thuốc dự phòng khác?

Tuy nhiên, người lạc quan về ung thư cho rằng mười ba là con số hữu hạn. Thật là nhẹ nhõm: trước khi Vogelstein xác định được những con đường tín hiệu cốt lõi này, mớ hỗn độn đột biến ung thư

gần như là vô tận. Thực ra, sự tổ chức các gene theo thứ bậc vào trong những con đường tín hiệu trong bất kỳ loại khối u nào cho thấy một sự phân cấp sâu hơn có thể tồn tại. Có lẽ không cần nhắm vào tất cả mười ba con đường để tấn công các dạng ung thư phức tạp như ung thư vú hay ung thư tuyến tụy. Có lẽ vài con đường tín hiệu cốt lõi có thể đáp ứng đặc hiệu với điều trị. Ví dụ tốt nhất cho điều này có lẽ là khối u của Barbara Bradfield, dạng ung thư liên quan mật thiết với *Her-2* đến mức mà việc nhắm vào gene sinh ung chủ chốt này đã làm tan u và sự thuyên giảm kéo dài nhiều thập niên.



Từng gene một, và bây giờ là từng con đường tín hiệu một, chúng ta đã có cái nhìn thoáng qua thật đặc biệt về sinh học ung thư. Bản đồ đột biến hoàn chỉnh về nhiều loại khối u (nào là ngọn đồi, thung lũng, và các dãy núi) sẽ sớm được hoàn thiện, và những con đường tín hiệu cốt lõi bị đột biến sớm được xác định. Nhưng như ngạn ngữ xưa dạy, núi cao còn có núi cao hơn. Một khi đột biến được xác định, các gene đột biến sẽ cần được phân định chức năng trong sinh lý tế bào. Chúng ta sẽ cần trải qua một chu kỳ kiến thức được đổi mới tổng hợp từ chu kỳ trong quá khứ - từ giải phẫu ra sinh lý rồi tới điều trị. Việc giải trình tự bộ gene ung thư đại diện cho giải phẫu về mặt di truyền ung thư. Và như khi Virchow tạo ra bước nhảy vọt quan trọng từ giải phẫu kiểu Vesalius đến sinh lý ung thư vào thế kỷ 19, khoa học phải có một bước đột phá từ giải phẫu phân tử thành sinh lý phân tử ung thư. Chúng ta sẽ sớm biết các gene đột biến này *là gì*. Thách thức thật sự là hiểu được các gene đột biến này *làm gì*.

Việc chuyển đổi cơ bản từ sinh học mô tả sang sinh học chức năng ung thư này sẽ khơi gợi ba hướng đi mới cho y học ung thư.

Đầu tiên là hướng điều trị ung thư. Một khi những đột biến người cầm lái chủ chốt trong bất kỳ dạng ung thư nào được xác định, chúng ta sẽ cần tiến hành một cuộc săn đuổi cho liệu pháp nhắm mục tiêu chống lại các gene này. Đây không phải là hi vọng hoàn toàn hảo huyền: những chất ức chế nhắm vào một vài trong số mười ba con đường tín hiệu bị đột biến ở nhiều dạng ung thư đã được đưa vào lĩnh vực lâm sàng rồi. Như các thuốc đơn lẻ, một vài trong số những chất ức chế này đến nay chỉ có mức đáp ứng hạn chế. Thách thức hiện nay là phải xác định sự kết hợp nào cho các thuốc như vậy có thể ức chế tăng trưởng ung thư mà không tiêu diệt tế bào bình thường.

Trong một bài được đăng trên tờ *New York Times* vào hè năm 2009, James Watson, người đồng phát hiện cấu trúc DNA, đã đưa ra ý kiến bước ngoặt đáng chú ý. Trả lời trước Quốc hội vào năm 1969, Watson đã chỉ trích Cuộc chiến chống Ung thư thật hấp tấp lỗ bịch. Bốn mươi năm sau, ông không còn chỉ trích gì nữa: “Chúng ta sẽ sớm biết mọi thay đổi di truyền ẩn dưới những căn bệnh ung thư đang đe dọa chúng ta. Chúng ta biết hầu hết, nếu không phải tất cả, những con đường tín hiệu chính mà qua đó những tín hiệu cảm ứng ung thư truyền qua các tế bào. Vài loại thuốc ngăn chặn hai mươi tín hiệu hiện đang được thử nghiệm lâm sàng sau khi cho kết quả bước đầu là ngăn chặn ung thư ở chuột. Một số ít, như Herceptin và Tarceva, đã được FDA phê duyệt và sử dụng rộng rãi.”



Hướng mới thứ hai là về phòng ngừa ung thư. Đến nay, việc phòng ngừa ung thư dựa trên hai phương pháp khác hẳn nhau và phân cực để cố gắng xác định tác nhân sinh ung có thể phòng ngừa. Đã có những nghiên cứu chuyên sâu, thường có quy mô lớn, để kết nối một dạng ung thư cụ thể với một yếu tố nguy cơ, như nghiên

cứu của Doll và Hill xác định hút thuốc như yếu tố nguy cơ cho ung thư phổi. Và có nhiều nghiên cứu trong phòng thí nghiệm nhằm xác định tác nhân sinh ung dựa vào khả năng của chúng gây ra đột biến ở vi khuẩn hoặc kích thích tiền ung thư ở động vật và người, như thí nghiệm của Bruce Ames để bắt giữ chất gây đột biến, hay phát hiện của Marshall và Warren về *H. pylori* như một nguyên nhân cho ung thư dạ dày.

Nhưng các tác nhân sinh ung quan trọng có thể phòng ngừa được vẫn tránh khỏi sự phát hiện bằng hai chiến lược trên. Các yếu tố nguy cơ tinh vi gây ung thư đòi hỏi những nghiên cứu trên quần thể rất lớn; tác động tinh vi hơn, quần thể cần lớn hơn. Những nghiên cứu thách thức phương pháp luận, đầy khó khăn, to lớn thì khó gây quỹ và tiến hành. Ngược lại, vài tác nhân kích thích ung thư quan trọng không dễ gì bị bắt bởi các thử nghiệm. Như Evarts Graham đã khám phá, ngay cả khói thuốc lá, tác nhân sinh ung phổ biến nhất ở người, cũng không dễ dàng kích thích ung thư phổi ở chuột. Xét nghiệm vi khuẩn của Bruce Ames không ghi amiang như là chất gây đột biến⁵¹.

Hai cuộc tranh luận gần đây đã làm nổi bật những điểm mù trong dịch tễ học. Năm 2000, cái gọi là Nghiên cứu Triệu Phụ nữ ở Anh đã xác định estrogen và progesterone, được đưa vào liệu pháp hormone thay thế cho phụ nữ để giảm các triệu chứng mãn kinh, chính là yếu tố nguy cơ chính cho tỉ lệ mắc bệnh và tử vong ở ung thư vú dương tính với estrogen. Nói một cách khoa học, đây là một sự khó chịu. Estrogen không được xác định như là tác nhân gây đột biến trong thử nghiệm của Bruce Ames; cũng không gây ra ung thư trên động vật ở liều thấp. Nhưng hai loại hormone này được biết đến như là chất hoạt hóa bệnh lý ở ung thư vú trên nhóm phụ dương tính với ER từ thập niên 1960. Việc phẫu thuật và tamoxifen làm thuyên giảm ung thư vú bằng việc ngăn chặn estrogen, và đây là lý do để cho rằng estrogen nội sinh có thể gây ung thư vú. Một cách tiếp cận toàn vẹn hơn cho việc phòng chống ung thư, kết hợp với

những hiểu biết sâu sắc trước đây về sinh học ung thư, có thể dự đoán hoạt động gây ung thư này, thay thế cho nhu cầu về một nghiên cứu có liên quan đến cả triệu người, và có khả năng cứu sống hàng ngàn phụ nữ.

Cuộc tranh luận thứ hai cũng có lai lịch từ thập niên 1960. Kể từ khi Rachel Carson xuất bản *Mùa xuân im lặng* vào năm 1962, các nhà hoạt động môi trường đã lập luận đanh thép rằng việc lạm dụng bừa bãi thuốc trừ sâu phần nào cũng làm gia tăng ung thư ở Mỹ. Lý thuyết này đã khơi mào cho tranh cãi, vận động, và những chiến dịch công cộng suốt nhiều thập niên. Nhưng mặc dù giả thuyết này là đáng tin cậy, những thử nghiệm trên đoàn hệ người với quy mô lớn, trực tiếp ngụ ý việc một số loại thuốc trừ sâu chính là các tác nhân sinh ung, vẫn chưa thể hiện được nhiều, còn những nghiên cứu trên động vật thì không đi đến kết quả. DDT và aminotriazole được chứng minh là gây ung thư trên động vật ở liều cao, nhưng hàng ngàn hóa chất được đề xuất là tác nhân sinh ung vẫn chưa được kiểm tra. Một lần nữa, cách tiếp cận kết hợp là cần thiết. Việc xác định được những con đường tín hiệu được hoạt hóa chủ chốt trong tế bào ung thư có thể cung cấp một phương pháp phát hiện nhạy hơn để khám phá các tác nhân sinh ung ở những nghiên cứu trên động vật. Một hóa chất có thể không gây ung thư rõ ràng ở những nghiên cứu trên động vật, nhưng có thể cho thấy sự hoạt hóa các gene và đường tín hiệu liên quan đến ung thư, từ đó cho thấy tiềm năng gây ung thư của nó. Tương tự, chúng ta giờ đã biết có sự liên hệ giữa dinh dưỡng và nguy cơ từ những dạng ung thư đặc biệt, nhưng lĩnh vực này vẫn còn khá mới. Chế độ ăn ít chất xơ, nhiều thịt đỏ làm tăng nguy cơ ung thư ruột, và béo phì có liên quan đến ung thư vú, nhưng phần lớn những mối liên hệ này còn chưa được biết đến, đặc biệt trong lĩnh vực phân tử.

Năm 2005, nhà dịch tễ học David Hunter ở Đại học Harvard cho rằng sự hợp nhất về dịch tễ truyền thống, sinh học phân tử, và di truyền ung thư sẽ làm sống lại hình thức dịch tễ mà có khả năng

ngăn ngừa ung thư rất lớn. “Dịch tễ học truyền thống,” Hunter lý luận, “quan tâm tới sự tương ứng giữa phơi nhiễm và ung thư, và mọi thứ nằm giữa nguyên nhân (phơi nhiễm) và kết quả (ung thư) được coi như là ‘hộp đen’... Trong dịch tễ học phân tử, các chuyên gia dịch tễ học [sẽ] mở ‘hộp đen’ ra bằng cách kiểm tra những sự kiện trung gian giữa việc phơi nhiễm và sự xuất hiện hay tiến triển bệnh.”

Giống phòng chống ung thư, sàng lọc ung thư cũng sẽ được phục hồi bằng những hiểu biết phân tử về ung thư. Thực ra, nó đã có rồi. Việc phát hiện gene BRCA ở ung thư vú là hình ảnh thu nhỏ cho sự hợp nhất giữa sàng lọc ung thư và di truyền ung thư. Vào giữa thập niên 1990, dựa trên những tiến bộ của thập niên trước đó, các nhà nghiên cứu đã phân lập hai gene có liên quan, BRCA-1 và BRCA-2, thứ làm tăng đáng kể nguy cơ phát triển ung thư vú. Một người phụ nữ thừa hưởng đột biến BRCA-1 có nguy cơ phát triển ung thư vú từ 50% đến 80% trong suốt cuộc đời (gene này cũng làm gia tăng nguy cơ ung thư buồng trứng), gấp khoảng ba đến năm so với nguy cơ bình thường. Ngày nay, việc xét nghiệm đột biến gene này được tích hợp vào những nỗ lực phòng chống ung thư. Phụ nữ dương tính với đột biến trong hai gene này được sàng lọc kỹ lưỡng hơn bằng kỹ thuật hình ảnh nhạy hơn như chụp cộng hưởng từ. Phụ nữ có đột biến BRCA có thể chọn dùng thuốc tamoxifen để ngăn ngừa ung thư vú, một chiến lược hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng. Hay, có lẽ triệt để nhất, phụ nữ với đột biến BRCA có thể chọn phẫu thuật dự phòng cắt bỏ cả vú và buồng trứng trước khi kịp phát triển ung thư, một chiến lược nữa giảm đáng kể nguy cơ phát triển ung thư vú. Một phụ nữ Israel có đột biến BRCA-1 đã chọn chiến lược này sau khi phát triển ung thư ở một bên vú nói với tôi rằng chỉ ít thì một phần lựa chọn của cô là mang tính biểu tượng. “Tôi đang loại bỏ ung thư khỏi cơ thể mình,” cô nói. “Ngực của tôi giờ chỉ còn là nơi khu trú cho ung thư. Chúng không còn ích lợi gì với tôi nữa.

Chúng gây hại cho cơ thể tôi, sự sống còn của tôi. Tôi đã tới chỗ bác sĩ ngoại khoa và yêu cầu cắt bỏ chúng.”



Thứ ba, và được cho là phức tạp nhất, hướng mới cho y học ung thư là để tích hợp sự hiểu biết của chúng ta về các gene và đường tín hiệu khác thường để giải thích hành vi ung thư thành một tổng thể, từ đó làm mới lại chu trình kiến thức, khám phá và can thiệp điều trị.

Một trong những ví dụ khiêu khích nhất về hành vi của tế bào ung thư, không thể giải thích bằng sự hoạt động của bất kỳ gene hay con đường tín hiệu duy nhất nào, là sự bất tử của nó. Sự tăng sinh tế bào nhanh chóng, hay trơ với tín hiệu dừng sự tăng trưởng, hay sự phát triển mạch máu của khối u, đều có thể giải thích bằng những con đường tín hiệu được hoạt hóa và bất hoạt một cách khác thường như *ras*, *Rb*, hay *myc* trong tế bào ung thư. Nhưng các nhà khoa học không thể giải thích làm thế nào ung thư tiếp tục sinh sôi vô tận. Hầu hết các tế bào thường, ngay cả các tế bào bình thường tăng sinh nhanh, sẽ sinh sôi nảy nở qua vài thế hệ và sau thì kiệt quệ khả năng liên tục phân chia. Điều gì cho phép một tế bào ung thư liên tục phân chia vô hạn mà không kiệt quệ hay suy yếu qua các thế hệ?

Câu trả lời mặc dù còn gây nhiều tranh cãi cho câu hỏi này chính là sự bất tử của ung thư cũng được vay mượn từ sinh lý bình thường. Phôi người và nhiều cơ quan trưởng thành của chúng ta sở hữu quần thể rất nhỏ các tế bào gốc có khả năng tái tạo vô hạn. Tế bào gốc là nguồn dự trữ của cơ thể cho sự tái sinh. Chẳng hạn như toàn bộ máu người có thể phát sinh từ một tế bào gốc tạo máu nhiều tiềm năng, duy nhất (được gọi là tế bào gốc tạo máu), thứ thường ẩn sâu bên trong tủy xương. Dưới điều kiện bình thường,

chỉ một phần nhỏ các tế bào tạo máu này hoạt động; phần còn lại ở sâu trong trạng thái bất động - trạng thái ngủ. Nhưng nếu như máu đột ngột cạn kiệt, bởi bị thương hay hóa trị liệu, thì sau đó các tế bào gốc được đánh thức và bắt đầu phân chia với sự sinh sôi đáng kinh ngạc, tạo ra các tế bào giúp tạo ra hàng ngàn hàng ngàn tế bào máu khác. Trong vài tuần, một tế bào gốc tạo máu duy nhất có thể tái sinh lượng máu mới cho toàn bộ cơ thể con người - và sau đó, mặc dù những cơ chế chưa được biết đến, tự quay trở về trạng thái ngủ.

Điều gì đó na ná quá trình này, một vài nhà nghiên cứu tin rằng, liên tục xảy ra ở ung thư - hoặc ít nhất ở ung thư bạch cầu. Vào giữa thập niên 1990, John Dick, một nhà sinh học người Canada làm việc ở Toronto, cho rằng một quần thể nhỏ các tế bào bạch cầu người cũng có hành vi tự làm mới vô tận này. “Các tế bào gốc ung thư” này hoạt động như là nguồn ung thư dai dẳng - tạo và tái tạo ung thư vô tận. Khi mà liệu pháp hóa trị giết phần lớn các tế bào ung thư, quần thể nhỏ còn sót lại của các tế bào này, được cho là có bản năng kháng lại cái chết, tái tạo và làm mới lại ung thư, từ đó tạo thành những đợt tái phát thường gặp của ung thư sau khi hóa trị liệu. Thực ra, các tế bào gốc ung thư tự có hành vi của các tế bào gốc bình thường bằng cách hoạt hóa các gene và những con đường tín hiệu làm cho tế bào gốc bình thường trở nên bất tử - ngoại trừ, không giống tế bào gốc bình thường, chúng không thể chìm vào giấc ngủ sinh lý. Ung thư thì khá đúng theo nghĩa đen là cố gắng mô phỏng cơ quan tái tạo - hay có lẽ, sinh động hơn, *sinh vật* tái tạo. Sự truy cầu bất tử của ung thư phản ánh chính nhiệm vụ của chúng ta, nhiệm vụ chôn sâu trong phôi và trong sự tái sinh những cơ quan của chúng ta. Một ngày nào đó, nếu ung thư thành công, nó sẽ tạo ra một sự sống hoàn hảo hơn rất nhiều so với người chủ của nó - được thấm nhuần cả sự bất tử và sự kiểm soát việc sinh sôi nảy nở. Ai đó có thể cho rằng các tế bào bạch cầu tăng trưởng trong phòng

thí nghiệm của tôi có nguồn gốc từ người phụ nữ chết cách đây ba thập niên đã đạt được dạng “hoàn hảo” này rồi.

Xét đến cùng về mặt lý luận, khả năng của tế bào ung thư trong việc liên tục bắt chước, làm sai lệch, và phá hoại sinh lý bình thường làm dấy lên câu hỏi đáng lo ngại rằng “lẽ thường” là gì. “Ung thư,” Carla nói, “là lẽ thường mới với tôi,” và rất có thể ung thư cũng là lẽ thường với *chúng ta*, rằng chúng ta vốn dĩ được định sẵn là sẽ có một kết cục ác tính. Thật vậy, như tỉ lệ những người mắc ung thư ở vài quốc gia tăng từ một trên bốn lên một trên ba rồi một trên hai, ung thư thật sự sẽ là một lẽ thường mới - không thể tránh khỏi. Câu hỏi ở đây không phải là *liệu* chúng ta có chạm trán với căn bệnh bất tử này trong đời không, mà là *khi nào*.

50. Đến nay (2010), việc giải trình tự đầy đủ bộ gene ALL vẫn chưa hoàn chỉnh. Sự biến đổi được mô tả là sự mất đi hay gia tăng số lượng bản sao của gene. Việc giải trình tự chi tiết có lẽ sẽ làm tăng số lượng gene đột biến.

51. Chuột tiết lộ nhiều thành phần gây ung thư ở nhựa thuốc lá. Amiăng kích thích ung thư bằng cách gây ra phản ứng viêm, tạo sẹo trong cơ thể. Vi khuẩn không tạo ra phản ứng này và do đó “miễn nhiễm” với amiăng.

CUỘC CHIẾN CỦA ATOSSA

Chúng ta có tuổi thọ là một trăm năm và nó giảm xuống

Trong chỉ một giờ, như khi bị đột quỵ

Anna Akhmatova, “In Memoriam, ngày 19 tháng 7 năm 1914”

Đã đến lúc, đã đến lúc để tôi khởi hành. Như một người đàn ông già nua sống lâu hơn những người cùng tuổi mình và cảm thấy trống trải buồn rười bên trong, Kostoglotov cảm thấy tối đó phòng bệnh không còn là nhà mình nữa, thậm chí dù... có những bệnh nhân cũ hỏi đi hỏi lại những câu hỏi cũ như thể họ chưa từng hỏi bao giờ... Họ sẽ chữa cho tôi hay không? Có phương pháp nào khác có thể giúp ích?

Aleksandr Solzhenitsyn, Khoa Ung thư

Ngày 17 tháng 5 năm 1973, bảy tuần sau cái chết của Sidney Farber ở Boston, Hiram Gans, một người bạn cũ, đứng tại buổi lễ truy điệu đọc vài dòng từ bài thơ “Khu vườn bỏ hoang” của Swinburne:

Giờ đây trong vinh quang nơi mọi thứ chùn bước,
Duỗi trên đồng chiến lợi phẩm là chính tay anh,
Như vị thần tự kết liễu trên điện thờ kỳ lạ của chính mình.
Sự chết nằm trong cái chết.

Đó là - người lắng nghe cẩn thận sẽ ghi chú - khoảnh khắc đảo ngược đặc biệt và có chủ tâm. Là lúc *ung thư* sớm phải chết - cơ thể của nó vươn dài và duỗi thẳng trên bệ thờ - sự chết nằm trong cái chết.

Hình ảnh này rất thân thuộc với Farber và thời đại của ông, nhưng bản chất của nó vẫn ám ảnh chúng ta đến ngày nay. Cuối cùng, mọi cuốn tiểu sử cũng phải đối mặt với sự kết thúc chủ đề. Sự

kết thúc của ung thư có thể được nhận thức trong tương lai không? Có thể loại trừ căn bệnh này khỏi cơ thể chúng ta và xã hội chúng ta mãi mãi không?

Câu trả lời cho những câu hỏi này nằm đâu đó trong kiến thức sinh học về căn bệnh dị thường này. Ung thư, chúng ta đã phát hiện ra, được ghim vào trong bộ gene của chúng ta. Các gene sinh ung trở dậy từ những đột biến trong các gene thiết yếu điều hòa sự tăng trưởng của tế bào. Đột biến tích lũy dần trong các gene này khi DNA bị phá hủy bởi các tác nhân sinh ung, nhưng cũng do những lỗi đường như ngẫu nhiên trong quá trình sao chép gene khi tế bào phân chia. Cái trước có thể được ngăn ngừa nhưng cái sau là nội sinh. Ung thư là một thiếu sót trong sự phát triển của chúng ta, nhưng thiếu sót này được vùi sâu trong chính bản thân chúng ta. Chúng ta có thể thoát khỏi ung thư chỉ khi nào chúng ta có thể thoát khỏi các quá trình sinh lý học của bản thân, quá trình phụ thuộc vào sự phát triển - lão hóa, tái tạo, chữa lành, sinh sản.

Khoa học thể hiện mong muốn của con người để hiểu về tự nhiên; công nghệ kết hợp mong muốn đó với tham vọng để kiểm soát tự nhiên. Đây là những tác động có liên quan - một người có thể tìm cách để hiểu về tự nhiên và điều khiển nó - nhưng động lực để can thiệp chỉ có thể nằm ở công nghệ. Và y học về cơ bản là một nghệ thuật mang tính công nghệ; điều cốt lõi của nó là mong muốn cải thiện cuộc sống con người bằng cách can thiệp vào chính cuộc sống đó. Về mặt khái niệm, trận chiến chống ung thư đầy ý tưởng về công nghệ tiến đến giới hạn, còn đối tượng bị can thiệp là bộ gene của chúng ta. Không rõ liệu có tồn tại một sự can thiệp phân biệt rạch ròi giữa sự tăng trưởng ác tính và bình thường không. Có lẽ ung thư, người anh em song sinh hung hăng, béo tốt, xâm lấn, biết thích nghi của các tế bào và gene trong chính chúng ta không thể bị ngắt kết nối khỏi cơ thể chúng ta. Có lẽ ung thư vạch rõ giới hạn vốn có cho sự sống còn của chúng ta. Khi các tế bào phân chia và cơ thể chúng ta già đi, và khi đột biến chất chồng không thể tránh khỏi,

ung thư có thể cũng là điểm cuối cùng trong sự phát triển mang tính sinh vật của chúng ta.

Nhưng mục tiêu của chúng ta có thể giản dị hơn nhiều. Phía trên cánh cửa văn phòng của Richard Peto ở Oxford treo một câu nói yêu thích của Doll: “Chết vì tuổi già là điều không thể tránh khỏi, nhưng chết trước tuổi già thì khác.” Ý tưởng của Doll đại diện cho một mục tiêu hợp lý hơn nhiều để vạch rõ thành công trong Cuộc chiến chống Ung thư. Có thể chúng ta được kết nối với căn bệnh cổ xưa này, buộc phải chơi trò mèo đuổi chuột vì tương lai của nhân loại. Nhưng các ca tử vong do ung thư có thể được ngăn chặn trước tuổi già, nếu trò chơi đáng sợ của việc điều trị, đề kháng, tái phát, và điều trị thêm có thể kéo dài lâu hơn và lâu hơn nữa, thì nó sẽ thay đổi cách chúng ta hình dung về căn bệnh cổ xưa này. Với những gì chúng ta biết về ung thư, điều này còn đại diện cho một chiến thắng mang tính công nghệ không giống bất kỳ chiến thắng nào khác trong lịch sử nhân loại. Sẽ là một chiến thắng trước định mệnh an bài của chính chúng ta - chiến thắng trước bộ gene người.



Để hình dung một chiến thắng như vậy có thể trông như thế nào, hãy hình dung về một thử nghiệm tưởng tượng. Hãy nhớ về Atossa, hoàng hậu người Ba Tư bị ung thư vú vào năm 500 TCN. Tưởng tượng cô ấy du hành xuyên thời gian - cứ xuất hiện đi xuất hiện lại vào các thời đại sau này. Cô ấy là Dorian Gray⁵² của bệnh ung thư: khi cô di chuyển qua vòng cung lịch sử, khối u của cô bị đóng băng và vẫn giữ nguyên. Trường hợp của Atossa cho phép chúng ta tóm lược lại những tiến bộ quá khứ trong điều trị ung thư và xem xét tương lai của nó. Sự điều trị và tiên lượng của cô đã thay đổi như thế nào trong bốn ngàn năm qua, và điều gì xảy ra với Atossa trong thiên niên kỷ mới?

Đầu tiên, đưa Atossa ngược thời gian đến phòng khám của Imhotep ở Ai Cập vào năm 2500 TCN. Imhotep có một cái tên cho căn bệnh của cô, một chữ tượng hình mà chúng ta không thể phát âm. Ông đưa ra chẩn đoán, nhưng “không có cách điều trị,” ông nói khiêm tốn, kết thúc ca bệnh.

Năm 500 TCN, tại cung điện của mình, Atossa truyền lệnh tiến hành dạng thô sơ nhất của phẫu thuật đoạn nhũ, được thực hiện bởi người nô lệ Hy Lạp của cô. Hai trăm năm sau, ở Trace, Hippocrates xác định khối u của cô như là một *karkinos*, từ đó cho căn bệnh của cô một cái tên mà sẽ theo nó đến tương lai. Claudius Galen, năm 168, đưa ra giả thuyết nguyên nhân phổ quát: sự quá mức của mật đen - một căn bệnh u sần tắc nghẽn cô lại thành một khối u.

Thoáng chốc một ngàn năm trôi qua; thứ mật đen tắc nghẽn của Atossa được thanh lọc khỏi cơ thể cô, nhưng khối u vẫn tiếp tục phát triển, tái phát, xâm lấn, và di căn. Các bác sĩ ngoại khoa thời trung cổ hiểu rất ít về căn bệnh của Atossa, nhưng họ đã đục khoét căn bệnh này bằng dao mổ. Vài người coi máu ếch, tấm chì, phân dê, nước thánh, riêu cua, và hóa chất ăn da như là phương pháp điều trị. Năm 1778, tại phòng khám John Hunter ở London, căn bệnh của cô được phân giai đoạn - sớm, ung thư cục bộ hay trễ, tiến triển, ung thư xâm lấn. Với dạng trước, Hunter đề nghị phẫu thuật cục bộ; với dạng sau, “tổ chút thương cảm.”

Khi Atossa xuất hiện lại vào thế kỷ 19, cô gặp một thế giới phẫu thuật mới. Tại phòng khám Baltimore của Halsted vào năm 1890, căn bệnh ung thư vú của Atossa được điều trị bằng phương pháp tảo bạo và dứt khoát nhất tính đến nay - phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc với sự cắt bỏ rộng cả khối u, loại bỏ những bó cơ sâu và hạch bạch huyết dưới nách và xương đòn. Vào đầu thế kỷ 20, các chuyên gia xạ trị cố gắng xóa bỏ những khối u cục bộ bằng tia X. Đến thập niên 1950, một thế hệ các bác sĩ ngoại khoa khác nữa học và kết hợp hai chiến lược này, mặc dù bị kiểm duyệt khắt khe. Bệnh ung

thư của Atossa được điều trị cục bộ với phẫu thuật đoạn nhũ đơn giản, hoặc cắt u vú và sau đó là xạ trị.

Trong thập niên 1970, các chiến lược điều trị mới xuất hiện. Sau ca phẫu thuật của Atossa là liệu pháp hóa trị kết hợp hỗ trợ để ngăn ngừa nguy cơ tái phát. Xét nghiệm khối u của cô dương tính với thụ thể estrogen. Tamoxifen, chất kháng estrogen, cũng được thêm vào để ngăn ngừa tái phát. Năm 1986, khối u của cô được phát hiện có thêm *Her-2* khuếch đại. Ngoài phẫu thuật, xạ trị, hóa trị hỗ trợ, và tamoxifen, cô còn được điều trị với liệu pháp nhắm mục tiêu sử dụng Herceptin.

Không thể liệt kê tác động chính xác của những can thiệp này lên sự sống còn của Atossa. Quang cảnh thay đổi của các thử nghiệm không cho phép so sánh trực tiếp giữa số phận của Atossa vào năm 500 TCN và số phận cô vào năm 1989. Nhưng phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, liệu pháp hormone, và liệu pháp nhắm mục tiêu rất có thể đã giúp cô sống thêm từ mười bảy đến ba mươi năm. Được chẩn đoán ở độ tuổi bốn mươi nghĩa là Atossa có thể ăn mừng sinh nhật lần thứ sáu mươi của mình.

Giữa thập niên 1990, việc điều trị ung thư vú của Atossa biến chuyển theo chiều hướng khác. Việc chẩn đoán khi ở độ tuổi còn trẻ và tổ tiên Achaemenid của cô đặt ra câu hỏi rằng liệu cô có mang trên mình đột biến trên gene BRCA-1 hay BRCA-2 không. Bộ gene của Atossa được giải trình tự, và đúng là một đột biến đã được tìm thấy. Cô tham gia chương trình tầm soát chuyên sâu để dò tìm sự xuất hiện của khối u ở bên ngực không bị ảnh hưởng. Cả hai bên ngực của cô đều được xét nghiệm. Phát hiện có dương tính với BRCA-1, cô được đề nghị sàng lọc chuyên sâu, phẫu thuật đoạn nhũ hai bên để phòng ngừa, hay tamoxifen ngăn ngừa sự phát triển của ung thư vú xâm lấn. Đối với hai bên ngực của Atossa, tác động của sàng lọc và phòng ngừa là rất lớn. Chụp cộng hưởng từ xác định khối u nhỏ ở một bên ngực. Ung thư được phát hiện và loại bỏ bằng phẫu thuật ở giai đoạn sớm, trước xâm lấn. Bên còn lại được

đoạn nhũ phòng ngừa. Sau khi phẫu thuật cả hai bên ngực, cô sẽ sống một cuộc sống không có ung thư vú.

Giờ hãy đưa Atossa vào tương lai. Năm 2050, Atossa sẽ đến phòng khám của bác sĩ ung thư vú với một ổ dữ liệu chứa toàn bộ trình tự bộ gene ung thư của cô, xác định mọi đột biến trong mỗi gene. Những đột biến này sẽ được tổ chức thành những con đường tín hiệu chính. Một thuật toán có thể xác định những con đường tín hiệu góp phần vào sự tăng trưởng và sống sót của căn bệnh ung thư vú. Các liệu pháp sẽ được nhắm vào những con đường này để ngăn ngừa khối u tái phát sau phẫu thuật. Atossa sẽ bắt đầu với một hỗn hợp thuốc nhắm mục tiêu, rồi đến một hỗn hợp thuốc thứ hai khi căn bệnh của cô đột biến, rồi lại chuyển sang một hỗn hợp khác khi căn bệnh của cô đột biến lần nữa. Cô sẽ dùng một số loại thuốc, dù để ngăn ngừa, chữa trị, hay làm thuyên giảm căn bệnh, cho đến tận cuối đời.

Đây rõ ràng là một sự tiến bộ. Nhưng trước khi chúng ta trở nên quá lóa mắt bởi sự sống sót của Atossa, thì hãy xem xét một cách tổng quan. Giả sử Atossa mang căn bệnh ung thư tuyến tụy di căn vào năm 500 TCN và tiên lượng cô sẽ khó sống quá vài tháng trong suốt hai ngàn năm. Nếu Atossa phát triển ung thư túi mật mà không thể phẫu thuật, sự sống sót của cô chỉ thay đổi một chút trong nhiều thế kỷ. Ngay cả ung thư vú cũng cho thấy sự không đồng nhất rõ rệt trong kết quả. Nếu khối u của Atossa đã di căn, hoặc âm tính với thụ thể estrogen, âm tính với *Her-2*, và không đáp ứng với hóa trị liệu tiêu chuẩn, thì cơ hội sống của cô sẽ khó lòng thay đổi tính từ thời điểm ở phòng khám của Hunter. Ngược lại, giả sử Atossa mang trên mình bệnh CML hay bệnh Hodgkin, thì thời gian sống của cô có thể tăng đến ba mươi hoặc bốn mươi năm.

Phần không lường trước về quỹ đạo của ung thư trong tương lai đó là chúng ta không biết cơ sở sinh học cho sự không đồng nhất này. Chúng ta chưa thể hiểu, chẳng hạn, điều gì làm cho ung thư tuyến tụy hay ung thư túi mật khác biệt rõ rệt với bệnh CML hoặc

ung thư vú của Atossa. Tuy nhiên, điều chắc chắn là ngay cả kiến thức sinh học ung thư cũng khó lòng loại trừ tận gốc ung thư ra khỏi cuộc sống của chúng ta. Như Doll gợi ý, và như Atossa là hình ảnh thu nhỏ, chúng ta có thể tập trung vào việc kéo dài tuổi thọ thay vì loại trừ cái chết. Cuộc chiến chống Ung thư có thể “thắng lợi” bằng việc định nghĩa lại thế nào là chiến thắng.



Chuyến hành trình quanh co của Atossa cũng đặt ra một câu hỏi ẩn trong cuốn sách này: nếu hiểu biết của chúng ta và việc điều trị ung thư liên tục thay đổi một cách triệt để qua thời gian, thì làm thế nào mà quá khứ về ung thư có thể được dùng để tiên đoán tương lai?

Năm 1997, giám đốc NCI, Richard Klausner, khi đáp lại những báo cáo cho rằng tỉ lệ tử vong do ung thư vẫn không hề thay đổi một cách đáng thất vọng suốt thập niên 1990, đã cho rằng thực trạng y học của thập niên này chẳng mấy liên quan đến thực trạng của thập niên kế tiếp. “Những nhà sử học xuất sắc nhiều hơn những nhà tiên tri xuất sắc,” Klausner viết. “Thật vô cùng khó để dự đoán khám phá khoa học, điều thường được thúc đẩy bằng những hiểu biết sâu sắc tiềm năng đến từ nhiều hướng bất ngờ. Một ví dụ cổ điển - khám phá penicillin của Fleming trên bánh mì mốc và tác động phi thường của phát hiện tình cờ đó - có thể không dễ dàng tiên đoán, cũng không thể nói trước về sự thoái trào đột ngột của công nghệ phổi sắt khi việc phát triển kỹ thuật trong virus học cho phép tăng sinh virus bại liệt và sản xuất vaccine. Bất kỳ phép ngoại suy nào về tương lai từ lịch sử trước đó cũng đều bao hàm một môi trường khám phá bất biến - một sự kết hợp đối nghịch.”

Theo một nghĩa hạn chế nào đó, Klausner đúng. Khi những khám phá thật sự cơ bản xuất hiện, tác động của chúng thường không

tăng trưởng đều mà như một trận đại hồng thủy và thay đổi toàn bộ mọi thứ. Công nghệ xóa đi quá khứ của chính nó. Người đầu tư mua cổ phiếu chọn lựa công ty phổi sắt trước khi có vaccine bại liệt được phát minh, hay nhà khoa học tưởng viêm phổi do vi khuẩn không thể chữa trị được khi penicillin vừa được phát hiện, mới sớm cho thấy họ là những kẻ ngốc trong lịch sử.

Nhưng với ung thư, thứ chưa có phương pháp chữa trị đơn giản, phổ quát, hay dứt điểm nào - và rất có thể sẽ không có - thì quá khứ đang liên tục trò chuyện với tương lai. Những quan sát cũ kết tinh thành những lý thuyết mới; thời gian quá khứ luôn chứa đựng trong thời gian tương lai. Virus của Rous được tái sinh, hàng thập niên sau này, dưới dạng các gene sinh ung nội sinh; quan sát của George Beatson về việc loại bỏ buồng trứng có thể làm chậm sự phát triển của ung thư vú, được truyền cảm hứng từ câu chuyện của người chăn bò Scotland, dội lại dưới dạng loại thuốc đáng giá hàng tỉ đô tên là tamoxifen; “sự mừng mủ của máu” của Bennett, căn bệnh ung thư đã khơi nguồn cho cuốn sách này, cũng là căn bệnh ung thư kết thúc cuốn sách này.

Và có lý do tinh tế để nhớ câu chuyện này: trong khi nội dung của y học liên tục đang thay đổi; *hình thức* của nó, tôi nghi ngờ, vẫn đáng kinh ngạc như trước. Lịch sử lặp lại, nhưng khoa học thì dội lại. Các công cụ mà chúng ta sẽ sử dụng để chiến đấu với ung thư trong tương lai chắc chắn sẽ thay đổi đáng kể trong năm mươi năm, đến mức mà việc phòng ngừa và trị liệu sẽ thay đổi đến mức không thể nhận ra được. Các bác sĩ tương lai có thể cười nhạo những hỗn hợp độc dược cổ lỗ của chúng ta để tiêu diệt căn bệnh nguy hiểm và quyền năng nhất với loài người. Nhưng phần lớn trận chiến này vẫn sẽ như cũ: không ngừng nghỉ, sáng tạo, kiên cường, nhিপ nhàng giữa thất bại và hi vọng, xu thế mơ hồ cho những giải pháp phổ quát, sự thất vọng về thất bại, kiên cường và ngạo mạn.

Người Hy Lạp sử dụng một từ tượng hình để mô tả khối u, *onkos*, nghĩa là “khối” hay “gánh nặng.” Từ có tính tiên đoán hơn họ có thể

tưởng tượng. Ung thư thực chất là gánh nặng có sẵn trong bộ gene chúng ta, sự tương phản nặng nề với ý nguyện bất diệt của chúng ta. Nhưng nếu nhìn lại xa hơn nữa, tới ngôn ngữ Ấn-Âu của tổ tiên, thì từ nguyên *onkos* sẽ thay đổi. *Onkos* phát sinh từ từ *nek* cổ đại. Và *nek*, không giống danh từ *onkos*, là từ chỉ hành động. Nó có nghĩa là mang, chuyển gánh nặng từ nơi này sang nơi khác, gánh lấy điều gì đó qua một chặng đường dài và mang nó đến một nơi mới. Đó là hình ảnh không chỉ gợi lên khả năng di chuyển của tế bào ung thư - di căn - mà còn gợi lên chuyến hành trình của Atossa, một vòng cung dài của khám phá khoa học - và gắn với hành trình đó là một lời nguyện, không thể tách rời khỏi con người, để đánh lừa, để tồn tại và sống sót.



Một buổi tối muộn mùa xuân năm 2005, vào cuối năm đầu của chương trình học bổng giao lưu ngắn hạn, tôi ngồi trong căn phòng trên tầng mười của bệnh viện với một phụ nữ đang hấp hối, Germaine Berne. Cô là một nhà tâm lý học hoạt bát đến từ Alabama. Năm 1999, cô bị hành hạ bởi sự nôn mửa, cơn buồn nôn đến quá đột ngột và mãnh liệt, cảm giác như thể nó bị bắn ra vậy. Thậm chí đáng lo ngại hơn, cơn buồn nôn kèm theo ý thức mơ hồ về sự no đủ, như thể cô luôn kẹt trong việc ăn ngấu nghiến một bữa thịnh soạn. Germaine đã lái xe đến Bệnh viện Baptist ở Montgomery, nơi cô trải qua một loạt các thử nghiệm cho đến khi việc chụp cắt lớp cho thấy một khối rắn chắc mười hai centimet chèn ép dạ dày cô. Ngày 4 tháng 1 năm 2000, bác sĩ X quang làm sinh thiết khối u. Dưới kính hiển vi, sinh thiết cho thấy những mảng tế bào tua tủa phân chia nhanh chóng. Khối u đã xâm lấn mạch máu và xáo trộn mặt phẳng của mô bình thường, là dạng ung thư hiếm gọi là u mô đệm đường tiêu hóa (gastrointestinal stromal tumor - GIST).

Tin tức nhanh chóng trở nên tồi tệ hơn. Hình chụp cắt lớp của cô cho thấy nhiều đốm trong gan cô, phồng rộp lên trong các hạch bạch huyết, và một dải những chấm nhỏ li ti rải khắp phổi trái. Ung thư đã di căn khắp cơ thể cô. Chữa trị bằng phẫu thuật là không thể, và năm 2000, không một liệu pháp hóa trị được biết nào có tác dụng chống lại loại sarcoma của cô. Các bác sĩ của cô ở Alabama thay đổi sự kết hợp các loại thuốc hóa trị, nhưng về cơ bản là không hiệu quả. “Tôi ký các lá thư của tôi, trả các hóa đơn, và làm điều tôi thích,” cô nhớ lại. “Không nghi ngờ gì về phán quyết nữa. Tôi được bảo phải về nhà chờ chết.”

Mùa đông năm 2000, với bản án tử hình, Germaine tham gia vào một cộng đồng trên mạng của những người đồng cảnh ngộ - các bệnh nhân GIST trao đổi với nhau qua một website. Nơi này, giống hầu hết những blogger của nó, là một câu chuyện kỳ lạ và bi thảm, với những người tuyệt vọng tìm kiếm các phương thuốc tuyệt vọng. Nhưng vào cuối tháng 4, tin tức về loại thuốc mới bắt đầu lan rất nhanh khắp cộng đồng này. Loại thuốc mới này chính là Gleevec - imatinib - cùng loại hóa chất mà Druker đã phát hiện ra hoạt tính chống ung thư bạch cầu dòng tủy mạn tính. Gleevec liên kết và bất hoạt protein *Bcr-abl*. Nhưng thật tình cờ, hóa chất này bất hoạt một kinase tyrosine khác, gọi là *c-kit*. Cũng như *Bcr-abl* được hoạt hóa giúp tế bào ung thư phân chia và tăng trưởng ở bệnh CML, *c-kit* là gene kiểm soát trong GIST. Ở những thử nghiệm ban đầu, Gleevec cho thấy tính hiệu quả về mặt lâm sàng chống lại *c-kit*, và do đó chống lại GIST.

Germaine dùng các mối quan hệ để ghi danh vào một trong những thử nghiệm này. Cô thì, về bản chất, có tài thuyết phục, có thể nịnh nọt, quấy rầy, dỗ dành, làm phiền, cầu xin, và cầu cứu - và căn bệnh làm cô trở nên mạnh bạo. (“Hãy chữa cho tôi, bác sĩ, và tôi sẽ đưa anh đến châu Âu,” cô nói với tôi một lần - đề nghị mà tôi đã từ chối một cách lịch sự). Cô làm theo cách của mình để vào bệnh viện nơi những bệnh nhân đang được cho thuốc trong thử nghiệm.

Ngay khi cô được ghi danh, Gleevec đã trở nên hiệu quả đến nỗi bác sĩ có thể không cần biện minh cho việc điều trị các bệnh nhân GIST với thuốc giả dược. Germaine bắt đầu dùng thuốc vào tháng 8 năm 2001. Một tháng sau, khối u của cô bắt đầu giảm với tốc độ kinh ngạc. Nghị lực cô trở lại, cơn buồn nôn tan biến. Cô được sống lại từ cõi chết.

Sự hồi phục của Germaine là điều kỳ diệu của y học. Các tờ báo ở Montgomery vớ lấy câu chuyện này. Cô đưa ra lời khuyên đến những nạn nhân ung thư khác. Y học đang bắt kịp ung thư, cô viết; có lý do để hi vọng. Ngay cả khi không có phương pháp chữa trị nào, các loại thuốc thế hệ mới sẽ kiểm soát ung thư, và một thế hệ thuốc khác nữa sẽ được áp dụng khi đợt thuốc đầu tiên thất bại. Mùa hè năm 2004, khi cô đang tổ chức lễ kỷ niệm lần thứ tư cho sự phục hồi bất ngờ của mình, các tế bào khối u của Germaine đột nhiên trở nên kháng lại với Gleevec. Khối u của cô, vẫn ngủ im lìm suốt bốn năm qua, sinh sôi mạnh mẽ trở lại. Trong nhiều tháng, khối u xuất hiện trong dạ dày cô, hạch bạch huyết, phổi, gan và lách. Cơn nôn mửa trở lại, cũng mãnh liệt như thời gian đầu. Dịch lỏng ác tính đổ đầy vào trong khoang bụng cô.

Tháo vát như thường lệ, Germaine lướt qua các trang mạng, quay lại với cộng đồng tạm thời của những bệnh nhân GIST để được tư vấn. Cô phát hiện ra những loại thuốc khác - phiên bản thế hệ thứ hai của Gleevec - được thử nghiệm ở Boston và vài thành phố khác. Năm 2004, trong một cuộc điện thoại từ khoảng cách nửa đất nước, cô tham gia vào thử nghiệm loại thuốc tương tự vậy gọi là SU11248 vừa được đưa ra ở viện Farber.

Loại thuốc mới đem lại đáp ứng tạm thời, nhưng không hiệu quả lâu. Đến tháng 2 năm 2005, bệnh ung thư của Germaine không còn kiểm soát được, phát triển nhanh đến nỗi cô có thể ghi lại cân nặng của khối u, bằng pound, khi cô đứng trên cân mỗi tuần. Cuối cùng sự đau đớn làm cho cô không thể đi bộ thậm chí từ giường đến cửa và cô phải nhập viện. Cuộc gặp gỡ của tôi với Germaine tối đó

không để thảo luận về thuốc và cách điều trị, mà cố gắng để có một sự hòa giải chân thật giữa cô và tình trạng sức khỏe của cô.

Như thường lệ, cô đã đi trước tôi. Khi tôi vào phòng cô để nói về bước kế tiếp, cô vẫy tay trong không trung với cái nhìn tiêu tụy và ngăn tôi lại. Mục đích của cô giờ đây thật đơn giản, cô bảo tôi. Không thử nghiệm nữa. Không thuốc thêm nữa. Sáu năm sống thêm từ năm 1999 đến năm 2005 không phải là những năm vô ích; chúng đã khiến cô thấy rõ nhiều điều. Cô đã chia tay với chồng và gần bó hơn với người anh trai, một bác sĩ ung thư. Con gái cô, một thiếu nữ năm 1999 và bây giờ là một sinh viên năm hai chín chẵn phi thường ở Đại học Boston, đã trở thành đồng minh của cô, người bạn tâm tình, đôi lúc là y tá của cô, và bạn thân nhất của cô. (“Ung thư phá vỡ vài gia đình và tạo ra vài gia đình,” Germaine nói. “Trong trường hợp của tôi, nó đã làm cả hai.”) Germaine nhận ra rằng sự ân xá của cô cuối cùng đã đến hồi kết. Cô muốn tới Alabama, về lại căn nhà của mình, để đón nhận cái chết mà cô đã chờ từ năm 1999.



Khi tôi nhớ lại buổi trò chuyện cuối cùng với Germaine, thật sự bối rối, các vật thể dường như nổi bật một cách sống động hơn cả lời nói: phòng bệnh với mùi thuốc khử trùng và xà phòng nồng nặc; ánh đèn sáng, chói lóa trên đầu; một chiếc bàn bằng gỗ có gắn những bánh xe, chất đầy thuốc, sách, những mảnh báo, sơn móng tay, trang sức, bưu thiếp. Phòng cô, dán những tấm hình về ngôi nhà xinh đẹp ở Montgomery và cô con gái cầm trái cây nhật được từ vườn nhà cô; một cái bình cắm một bó hoa hướng dương để trên bàn bên cạnh cô. Germaine, khi tôi nhớ về cô ấy, đang ngồi cạnh giường, một chân buông thõng xuống đưa, cách ăn mặc kết hợp quần áo thường rất lạ và gây chú ý, với một số đồ trang sức rất lớn và dị thường. Tóc cô được búi cẩn thận. Cô trông trang trọng, lạnh lùng, và hoàn hảo, giống hình ảnh một người ở bệnh viện chờ đợi

cái chết. Cô dường như rất hài lòng; cô cười và đùa. Cô thực hiện việc đeo ống thông dạ dày một cách dễ dàng và chín chu.

Chỉ vài năm sau, nhờ viết sách này, tôi cuối cùng có thể nói ra những lý do tại sao buổi gặp đó để lại cho tôi cảm giác rất bức rứt và thấp kém; tại sao những động tác trong căn phòng dường như lại ấn tượng đến vậy; tại sao đồ vật như những biểu tượng, tại sao bản thân Germaine như một diễn viên. Không có gì, tôi nhận thấy, là tình cờ. Những đặc điểm tính cách của Germaine dường như là sự thôi thúc và bộc phát, thực chất đã được tính toán và là phản ứng gần như mang tính phản xạ lại căn bệnh của cô. Bộ quần áo rộng và sinh động vì chúng nhằm che đi đường nét bành trướng của khối u trong bụng cô. Sợi dây đeo cổ to vì như thế có thể thu hút sự chú ý khỏi căn bệnh ung thư của cô. Căn phòng trong tình trạng lộn xộn đầy trang sức và những tấm hình - chiếc bình của bệnh viện đầy hoa, những tấm thiệp được dính vào tường - bởi vì không có chúng căn phòng sẽ rơi vào tình trạng lạnh giá như bất kỳ căn phòng nào ở bất kỳ bệnh viện nào khác. Cô treo lơ lửng chân mình ở một tư thế chính xác bởi vì khối u đã xâm lấn xương sống và bắt đầu làm tê dại bên chân còn lại của cô, làm cho cô không thể ngồi theo bất kỳ cách nào khác. Sự tùy tiện đó là có chủ đích, những câu chuyện đùa đã được chuẩn bị sẵn. Căn bệnh đã cố gắng làm bẽ mặt cô. Nó khiến cô chẳng là gì và dường như không chút khôi hài; nó kết án cô phải chết một cách khó coi trong phòng bệnh giá băng xa nhà hàng ngàn dặm. Cô đáp lại bằng lòng thù hận, luôn đi trước một bước, cố gắng đánh lừa nó.

Giống như người xem bị cuốn vào trong một ván cờ. Mỗi lần bệnh của Germaine phát tác, thêm một sức ép đáng sợ khác nữa áp lên cô, cô lại thực hiện một động thái quyết liệt không kém để đáp trả. Căn bệnh bộc phát; cô chống trả lại. Một trò chơi mơ hồ, bệnh hoạn - trò chơi đã cướp đi cuộc sống của cô. Cô tránh được một đòn chỉ để đón một đòn khác. Cô cũng giống với Nữ hoàng Đỏ của Carroll, kẹt cứng chân ở nguyên một vị trí.

Tối đó, Germaine dường như nắm bắt được điều gì đó thiết yếu về cuộc chiến chống ung thư của chúng ta: đó là, để theo kịp căn bệnh này, bạn cần tiếp tục phát minh và sáng tạo hơn nữa, học tập và bỏ đi những sai lầm từ các chiến lược. Germaine chiến đấu chống lại căn bệnh ung thư một cách ám ảnh, thận trọng, tuyệt vọng, tàn nhẫn, điên cuồng, vẻ vang, và hăng hái - như thể kết nối tất cả nguồn sinh lực mãnh liệt, năng lượng sáng tạo của những thế hệ nam giới và nữ giới từng chiến đấu với ung thư trong quá khứ và sẽ chiến đấu chống lại nó trong tương lai. Cuộc truy tìm phương thức chữa bệnh đã đưa cô vào chuyến hành trình lạ lùng và không giới hạn, qua những bài viết trên mạng và những bệnh viện, liệu pháp hóa trị và những thử nghiệm lâm sàng nửa chừng trên khắp đất nước, xuyên qua khung cảnh cô quạnh, vô vọng, và bất an hơn cô từng tưởng tượng. Cô đã tận dụng từng chút năng lượng cho cuộc truy tìm này, huy động và tái huy động chút can đảm cuối cùng nơi cô, triệu hồi ý chí, trí tuệ và sự tưởng tượng nơi cô. Cho đến buổi tối cuối cùng đó, cô nhìn vào cái nguồn tháo vát và khả năng phục hồi để rồi thấy nó trống rỗng. Vào cái đêm cuối cùng ám ảnh đó, cuộc sống cô được treo lên một sợi chỉ mảnh, cô dồn tất cả sức mạnh và phẩm giá khi xoay người về căn phòng tắm, như thể cô đã tóm gọn bản chất của một cuộc chiến bốn ngàn năm.

S.M., tháng 6 năm 2010

52. Nhân vật chính với khả năng trẻ mãi không già trong tiểu thuyết *Chân dung Dorian Gray* của Oscar Wilde. (BT)

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin gửi lời cảm ơn đến nhiều người. Vợ tôi, Sarah Sze với đức tin, tình yêu và sự kiên nhẫn bền vững đã giúp tôi hoàn thành cuốn sách này. Hai con gái của tôi Leela và Aria, những đứa trẻ luôn ghen tị với cuốn sách này, nhiều đêm chúng ngủ thiếp đi trong tiếng gõ bàn phím mãnh liệt của tôi rồi thức dậy vào sáng hôm sau khi tôi vẫn đang đánh máy. Người đại diện của tôi Sarah Chalfant, người đã đọc và chú thích hết bản thảo này đến bản thảo khác theo đề nghị của tôi; biên tập viên của tôi, Nan Graham, người mà tôi giao tiếp như có “thần giao cách cảm” và có những suy nghĩ được lồng ghép vào mỗi trang sách của tôi. Các độc giả đầu tiên của tôi: Nell Breyer, Amy Waldman, Neel Mukherjee, Ashok Rai, Kim Gutschow, David Seo, Robert Brustein, Prasant Atluri, Erez Kalir, Yariv Houvras, Mitzi Angel, Diana Beinart, Daniel Menaker và nhiều cổ vấn cùng với người tham gia phỏng vấn, đặc biệt là Robert Mayer, người rất quan trọng trong việc mở rộng cuốn sách này. Cha mẹ tôi, Sibeswar, Chandana Mukherjee và chị tôi Ranu Bhattacharyya cùng gia đình, những người đã hi sinh những kỳ nghỉ và những cuộc họp mặt gia đình cho các bản thảo vô tận, cùng với Chia- Ming và Judy Sze, những người hỗ trợ và giúp đỡ trong những chuyến thăm Boston của tôi.

Giống như bất kỳ cuốn sách nào, tác phẩm này cũng dựa trên công việc trước của những người khác: tác phẩm *Bệnh tật như là ẩn dụ* siêu việt và cảm động của Susan Sontag, *The Making of the Atomic Bomb* của Richard Rhodes, *Cancer Crusade* của Richard Rettig, *The Breast Cancer Wars* của Barron Lerner, *Natural Obsessions* của Natalie Angier, *Những cuộc đời của một tế bào* của Lewis Thomas, *The Way It Was* của George Crile, *One in Three* của

Adam Wishart, *Khoa Ung thư* của Aleksandr Solzhenitsyn, Hồi ký tàn phá *Swimming in a Sea of Death* của David Rief, *Her-2* của Robert Bazell, *Racing to the Beginning of the Road* của Robert Weinberg, *Chữa lành ung thư bạch cầu ở trẻ em: Bước vào thời của những phép lạ* của John Lazio, *The Art and Politics of Science* của Harold Varmus, *How to Win the Nobel Prize* của Michael Bishop, *The Cancer Treatment Revolution* của David Nathan, *The Dread Disease* của James Patterson, và *Postwar* của Tony Judt. Nhiều tài liệu lưu trữ và thư viện đã được truy cập như là nguồn chủ yếu cho cuốn sách: các bài báo của Mary Lasker, của Benno Schmidt, của George Papanicolaou, của Arthur Aufderheide cùng các mẫu thu thập, các bài báo của William Halsted, của Rose Kushner, các dữ liệu về thuốc lá tại UCSF, các bài báo của Evarts Graham, của Richard Doll, của Joshua Lederberg, của Harold Varmus. Thư viện công cộng Boston, Thư viện Y khoa Countway, Thư viện Đại học Columbia, các bức ảnh và thư tín của Sidney Farber, được chia sẻ bởi nhiều nguồn trong đó có con trai ông là Thomas Farber. Bản thảo cũng được đọc bởi Robert Mayer, George Canellos, Donald Berry, Emil Freireich, Al Knudson, Harold Varmus, Dennis Slamon, Brian Druker, Tomas Lynch, Charles Sawyers, Bert Vogelstein, Robert Weinberg và Ed Gelmann, những người đã chỉnh sửa và hiệu đính văn bản.

Đặc biệt, Harold Varmus đã đưa ra những bình luận và chú thích chi tiết một cách đáng kinh ngạc - biểu tượng của sự hào phóng phi thường mà tôi nhận được từ các nhà khoa học, nhà văn và bác sĩ.

David Scadden và Gary Gilliland đã cho tôi một môi trường phòng thí nghiệm thuận lợi tại Harvard. Ed Gelmann, Riccardo Dalla-Favera, Cory và Michael Shen đã cho tôi một “ngôi nhà” học thuật mới tại Đại học Columbia, nơi cuốn sách này được hoàn thành. Diễn đàn Viện Remarque của Tony Judt (nơi tôi là một đồng nghiệp) đã hỗ trợ một môi trường lý tưởng cho các cuộc thảo luận lịch sử. Thực vậy, cuốn sách này được hình thành trên một hồ nước trong như

pha lê ở Thụy Điển trong một diễn đàn như vậy. Cảm ơn Jason Rothauser, Paul Whitlatch và Jaime Wolf đã đọc, chỉnh sửa, và kiểm tra các sự kiện và con số trong bản thảo. Cảm ơn Alexandra Truitt và Jerry Marshall đã tìm hiểu về một số thông tin được sử dụng trong cuốn sách này.

DANH SÁCH THUẬT NGỮ ANH - VIỆT

Acute lymphoblastic leukemia (ung thư bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính): một biến thể của ung thư bạch cầu tác động đến dòng lympho của tế bào máu.

Acute myeloid leukemia (ung thư bạch cầu dòng tủy cấp tính): một biến thể của ung thư bạch cầu tác động đến dòng tủy của tế bào máu.

Apoptosis (sự chết tế bào theo chương trình): một tiến trình quy định sự chết của tế bào xảy ra trong hầu hết các tế bào, liên quan mật thiết đến hoạt động của các gene và protein.

Carcinogen (tác nhân sinh ung): một tác nhân gây ung thư hoặc kích hoạt ung thư.

Chimeric gene (gene khảm): gene được tạo ra bằng cách kết hợp hai gene. Một gene khảm có thể là sản phẩm của sự chuyển vị tự nhiên, hoặc được tạo ra trong phòng thí nghiệm.

Chromosome (nhiễm sắc thể): một cấu trúc trong tế bào gồm DNA và các protein chứa thông tin di truyền.

Cytotoxic (chất độc tế bào): thường chỉ liệu pháp hóa trị có thể tiêu diệt tế bào, đặc biệt là các tế bào phân chia nhanh.

DNA: deoxyribonucleic acid, một hóa chất mang thông tin di truyền trong mọi tổ chức tế bào. Nó thường hiện diện trong tế bào với các mạch kết hợp thành cặp. Mỗi mạch là một chuỗi hóa chất được hình thành từ bốn đơn vị hóa chất - viết tắt là A, C, T và G.

Các gene được mang dưới dạng “mã” di truyền trong mạch và được phiên mã thành RNA rồi được dịch mã thành protein.

Enzyme: một protein làm tăng tốc phản ứng sinh hóa.

Gene: đơn vị của di truyền, thường bao gồm một dải DNA mã hóa cho một protein hoặc cho một chuỗi RNA (trong một số trường hợp đặc biệt, các gene có thể được mang dưới dạng RNA).

Genetic engineering (kỹ thuật di truyền): khả năng thao tác với các gene trong sinh vật để tạo ra các gene mới, hoặc đưa các gene vào những sinh vật khác loại (như gene người trong tế bào vi khuẩn).

Genome (bộ gene): tập hợp đầy đủ các gene trong một sinh thể.

Incidence (số ca bệnh mới): trong dịch tễ học, số lượng (hay tỷ lệ) bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh trong một giai đoạn nào đó. Nó khác với tổng số ca bệnh vì số ca bệnh mới phản ánh tỷ lệ mắc bệnh mới.

Kinase: một enzyme protein gắn các nhóm phosphate vào các protein khác.

Metastatic (di căn): ung thư đã lan rộng ra ngoài vị trí nguyên phát của nó.

Mitosis (nguyên phân): sự phân chia của một tế bào để hình thành hai tế bào xảy ra trong hầu hết các mô trưởng thành của cơ thể (khác với giảm phân, quá trình tạo ra các tế bào mầm trong buồng trứng và tinh hoàn).

Mutation (đột biến): một sự biến đổi trong cấu trúc hóa học của DNA. Những đột biến này có thể im lặng - tức là, sự thay đổi có thể không ảnh hưởng đến bất kỳ chức năng nào của sinh vật - hoặc có thể dẫn đến sự thay đổi chức năng hoặc cấu trúc của sinh vật.

Neoplasm, neoplasia: một tên khác của ung thư (cancer).

Oncogene (gene sinh ung): gene gây ung thư hoặc thúc đẩy ung thư. Sự kích hoạt hoặc biểu hiện quá mức của một tiền gene sinh ung (xem ở sau) thúc đẩy sự chuyển đổi từ tế bào bình thường sang tế bào ung thư.

Prevalence (tổng số ca bệnh): trong dịch tễ học, là số lượng (hoặc tỉ lệ) bệnh nhân bị tác động trong một giai đoạn nào đó.

Primary prevention (phòng ngừa ban đầu): sự phòng ngừa nhằm tránh sự phát triển của bệnh, nhất là bằng cách tấn công nguyên nhân gây bệnh.

Prospective trial (thử nghiệm tiền cứu): một thử nghiệm trong đó một nhóm bệnh nhân được theo dõi diễn biến điều trị theo thời gian (trái ngược với hồi cứu, trong đó một nhóm bệnh nhân được theo dõi sau khi điều trị đã hoàn tất).

Protein: một hóa chất bao gồm, ở cốt lõi của nó, một chuỗi acid amin được tạo ra khi một gene được dịch mã. Protein thực hiện phần lớn các chức năng của tế bào, bao gồm chuyển tiếp các tín hiệu, cung cấp sự hỗ trợ kết cấu, và đẩy nhanh các phản ứng sinh hóa. Các gene thường “làm việc” bằng cách cung cấp kế hoạch chi tiết cho các protein (xem mục DNA). Protein có thể được sửa đổi hóa học bằng cách thêm gốc phosphate, gốc đường hay chất béo.

Proto-oncogene (tiền gene sinh ung): thông thường, proto-oncogene là gene bình thường của tế bào, khi được kích hoạt bởi đột biến hoặc biểu hiện quá mức, thúc đẩy ung thư. Proto-oncogen thường mã hóa các protein có liên quan đến tăng trưởng và phân biệt tế bào. Ví dụ về các proto-oncogene bao gồm *ras* và *myc*.

Randomized trial (thử nghiệm ngẫu nhiên): một thử nghiệm trong đó các nhóm điều trị và kiểm soát được phân ngẫu nhiên.

Retrovirus: một loại virus RNA có các gene ở dạng RNA và có khả năng phiên mã ngược nhờ một enzyme, chuyển đổi gene của nó từ dạng RNA thành dạng DNA.

Reverse transcriptase (sự phiên mã ngược): một enzyme chuyển đổi một chuỗi RNA thành một chuỗi DNA. Phiên mã ngược là một đặc tính của retrovirus.

RNA: ribonucleic acid, một hóa chất thực hiện một số chức năng trong các tế bào, bao gồm cả việc chuyển một thông điệp “trung gian” của một gene thành một protein. Một số virus cũng sử dụng RNA, chứ không phải DNA, để lưu thông tin di truyền (xem mục Retrovirus).

Secondary prevention (phòng ngừa thứ cấp): các chiến lược phòng ngừa nhằm mục đích phát hiện sớm bệnh, thường bằng cách sàng lọc những nam giới và nữ giới không có triệu chứng. Thông thường, các chiến lược phòng ngừa thứ phát tấn công các giai đoạn ban đầu, trước khi có triệu chứng của bệnh.

Transfection (chuyển nhiễm): việc đưa DNA vào tế bào.

Transgenic mice (chuột biến đổi gene): những con chuột có biến đổi di truyền được đưa vào theo cách nhân tạo.

Translocation (sự chuyển đoạn của một gene): sự chuyển vị và gắn kết lại của một gene từ nhiễm sắc thể này sang nhiễm sắc thể khác.

Tumor suppressor gene (gene ức chế khối u hay còn được gọi là anti-oncogene - gene kháng ung): một gene mà khi bị bất hoạt hoàn toàn sẽ thúc đẩy sự tiến triển của tế bào bình thường thành tế bào ung thư. Gene ức chế khối u thường bảo vệ một tế bào khỏi một bước phát triển thành ung thư. Khi gene này bị đột biến gây ra sự mất hoặc giảm chức năng, tế bào có thể phát triển thành ung thư. Thông thường, điều này xảy ra khi kết hợp với những thay đổi di truyền khác.

Two-hit hypothesis (giả thiết hai cú đánh): khái niệm cho rằng với gene ức chế u, cả hai bản sao còn nguyên vẹn về chức năng của gene này phải được làm bất hoạt để tế bào phát triển thành ung thư.

Virus: vi sinh vật không thể tự nhân lên, nhưng có thể sinh sản được một khi đã nhiễm vào một tế bào. Virus có nhiều dạng khác nhau, bao gồm virus DNA và RNA. Virus có một lõi DNA hoặc RNA, được bọc bởi các protein, và có thể được gắn với một màng ngoài được làm bằng lipid và protein.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Absolon, Karel B. *Surgeon's Surgeon: Theodor Billroth, 1829-1894*. Kansas: Coronado Press, 1979.
2. Airley, Rachel. *Cancer Chemotherapy: Basic Science to the Clinic*. Hoboken, N.J.: Wiley, 2009.
3. Alberts, Bruce. *Molecular Biology of the Cell*. London: Garland Science, 2008.
4. Alsop, Stewart. *Stay of Execution: A Sort of Memoir*. New York: Lippincott, 1973.
5. Altman, Roberta. *Waking up, Fighting Back: The Politics of Breast Cancer*. New York: Little, Brown, 1996.
6. Angier, Natalie. *Natural Obsessions: Striving to Unlock the Deepest Secrets of the Cancer Cell*. New York: Mariner Books, 1999.
7. Archives Program of Children's Hospital Boston, *Children's Hospital Boston*. Chicago: Arcadia Publishing, 2005.
8. Aufderheide, Arthur. *The Scientific Study of Mummies*. Cambridge: Cambridge University Press, 2003.
9. Austoker, Joan. *A History of the Imperial Cancer Research Fund 1902- 1986*. Oxford: Oxford University Press, 1988.
10. Baillie, Matthew. *The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body*. Walpole, N.H.: Thomas & Thomas, 1808.
11. Baillie, Matthew, and James Wardrop, ed. *The Works of Matthew Baillie, M.D.: To Which Is Prefixed an Account of His Life*. Vol. 1. London: Longman, Hurst, Rees, Orme, Brown and Green, 1825.

12. Ballance, Charles Alfred. *A Glimpse into the History of the Surgery of the Brain*. New York: Macmillan, 1922.
13. Bazell, Robert. *Her-2: The Making of Herceptin, a Revolutionary Treatment for Breast Cancer*. New York: Random House, 1998.
14. Billings, John Shaw. *The History and Literature of Surgery*. Philadelphia: Lea Bros., 1885.
15. Bishop, J. Michael. *How to Win the Nobel Prize: An Unexpected Life in Science*. Cambridge: Harvard University Press, 2003.
16. Bliss, Michael. *Harvey Cushing: A Life in Surgery*. Oxford: Oxford University Press, 2005.
17. Blumberg, Baruch S. *Hepatitis B: The Hunt for a Killer Virus*. Princeton: Princeton University Press, 2002.
18. Boveri, Theodor. *Concerning the Origin of Malignant Tumours by Theodor Boveri*. New York: Cold Spring Harbor Press, 2006.
19. Brandt, Allan M., *The Cigarette Century: The Rise, Fall, and Deadly Persistence of the Product That Defined America*. New York: Basic Books, 2007.
20. Breasted, James Henry. *The Edwin Smith Papyrus: Some Preliminary Observations*. Paris: Librairie Ancienne Honoré Champion, Edouard Champion, 1922.
21. Broyard, Anatole. *Intoxicated by My Illness and Other Writings on Life and Death*. New York: C. Potter, 1992.
22. Bunz, Fred. *Principles of Cancer Genetics*. New York: Springer, 2008. Burjet, W. C., ed. *Surgical Papers by William Stewart Halsted*. 2 Vols. Baltimore: Johns Hopkins, 1924.
23. Cairns, John. *Cancer: Science and Society*. New York: W. H. Freeman, 1979.
24. —. *Matters of Life and Death: Perspectives on Public Health, Molecular Biology Cancer, and the Prospects for the Human*

- Race*. Princeton: Princeton University Press, 1997.
25. Cantor, David. *Cancer in the Twentieth Century*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2008.
 26. Carroll, Lewis. *Alice in Wonderland and Through the Looking-Glass*. Boston: Lothrop, 1898.
 27. Carson, Rachel. *Silent Spring*. New York: Mariner Books, 2002.
 28. Chung, Daniel C., and Daniel A. Haber. *Principles of Clinical Cancer Genetics: A Handbook from the Massachusetts General Hospital*. New York: Springer, 2010.
 29. Cooper, Geoffrey M., Rayla Greenberg Temin, and Bill Sugden, eds. *The DNA Provirus: Howard Temin's Scientific Legacy*. Washington, D.C.: ASM Press, 1995.
 30. Criles, George. *Cancer and Common Sense*. New York: Viking Press, 1955.
 31. DeGregorio, Michael W, and Valerie J. Wiebe. *Tamoxifen and Breast Cancer*. New Haven: Yale University Press, 1999.
 32. de Moulin, Daniel. *A Short History of Breast Cancer*. Boston: M. Nijhoff, 1983.
 33. de Tocqueville, Alexis. *Democracy in America*. New York: Penguin, 2003.
 34. Diamond, Louis Klein. *Reminiscences of Louis K. Diamond: Oral*. Interview transcript. New York: Columbia University, 1990.
 35. Edson, Margaret. *Wit*. New York: Dramatists Play Service, 1999.
 36. Ellis, Harold. *A History of Surgery*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
 37. Faguet, Guy. *The War on Cancer: An Anatomy of Failure*. Dordrecht: Springer, 2008.

38. Farber, Sidney. *The Postmortem Examination*. Springfield, Ill.: C. C. Thomas, 1937.
39. Finkel, Madelon L. *Understanding the Mammography Controversy: Science, Politics, and Breast Cancer Screening*. Santa Barbara, Calif.: Praeger, 2005.
40. Fujimura, Joan H. *Crafting Science: A Sociohistory of the Quest for the Genetics of Cancer*. Cambridge: Harvard University Press, 1996.
41. Galen. *On Diseases and Symptoms*. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.
42. —. *On the Natural Faculties*. Whitefish, Mont.: Kessinger Publishing, 2004.
43. —. *Selected Works*. Oxford: Oxford University Press, 2002.
44. Garb, Solomon. *Cure for Cancer: A National Goal*. New York: Springer, 1968.
45. Goodman, Jordan, and Vivien Walsh. *Story of Taxol: Nature and Politics in the Pursuit of an Anti-Cancer Drug*. New York: Cambridge University Press, 2001.
46. Gunther, John. *Taken at the Flood: The Story of Albert D. Lasker*. New York: Harper, 1960.
47. Haagenson, Cushman Davis. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1974.
48. Haddow, Alexander, Herman M. Kalckar, and Otto Warburg. *On Cancer and Hormones: Essays in Experimental Biology*. Chicago: University of Chicago Press, 1962.
49. Hall, Steven S. *Invisible Frontiers: The Race to Synthesize a Human Gene*. New York: Atlantic Monthly Press, 1987.
50. Henig, Robin Marantz. *The Monk in the Garden: The Lost and Found Genius of Gregor Mendel, the Father of Genetics*. New York: Mariner Books, 2001.

51. Hill, John. *Cautions against the Immoderate Use of Snuff*. London: R. Baldwin and J. Jackson, 1761.
52. Hiltz, Philip J. *Protecting America's Health: The FDA, Business, and One Hundred Years of Regulation*. New York: Knopf, 2003.
53. Huggins, Charles. *Frontiers of Mammary Cancer*. Glasgow. Jackson, 1961.
54. ICON Health Publications. *Gleevec: A Medical Dictionary, Bibliography, and Annotated Research Guide*. Logan, Utah: ICON Health, 2004.
55. Imber, Gerald. *Genius on the Edge: The Bizarre Double Life of Dr. William Stewart Halsted*. New York: Kaplan, 2010.
56. Jencks, Maggie Keswick. *A View from the Front Line*. London, 1995.
57. Jordan, V. C. *Tamoxifen, a Guide for Clinicians and Patients*. Huntington, N.Y.: PRR, 1996.
58. Justman, Stewart. *Seeds of Mortality: The Public and Private Worlds of Cancer*. Chicago: Ivan R. Dee, 2003.
59. Kannel, William B., and Tavia Gordon. *The Framingham Study: An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease*. Washington, D.C.: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health, 1968.
60. Kaplan, Henry. *Hodgkins Disease*. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
61. Kleinman, Arthur. *The Illness Narratives: Suffering, Healing and the Human Condition*. New York: Basic Books, 1988.
62. Kluger, Richard. *Ashes to Ashes*. New York: Vintage Books, 1997.
63. Knapp, Richard B. *Gift of Surgery to Mankind: A History of Modern Anesthesiology*. Springfield, Ill.: C. C. Thomas, 1983.

64. Knight, Nancy, and J. Frank Wilson. *The Early Years of Radiation Therapy: A History of the Radiological Sciences, Radiation Oncology*. Reston, Va.: Radiological Centennial, 1996.
65. Kushner, Rose. *Why Me?*. Philadelphia: Saunders Press, 1982.
66. Kyvig, David E. *Daily Life in the United States, 1920-1940: How Americans Lived Through the Roaring Twenties and the Great Depression*. Chicago: Ivan R. Dee, 2004.
67. Laszlo, John. *The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles*. New Brunswick, N.J.: Rutgers University Press, 1995.
68. Leopold, Ellen. *A Darker Ribbon: Breast Cancer, Women, and Their Doctors in the Twentieth Century*. Boston: Beacon Press, 1999.
69. Lerner, Barron H. *The Breast Cancer Wars: Hope, Fear, and the Pursuit of a Cure in Twentieth-Century America*. Oxford: Oxford University Press, 2001.
70. Levi, Primo. *Survival at Auschwitz: If This Is a Man*. Phoenix, Ariz.: Orion Press, 2008.
71. Lewison, Edward. *Breast Cancer: Its Diagnosis and Treatment*. Baltimore: Williams and Wilkins Company, 1955.
72. Lock, Stephen, Lois A. Reynolds, and E. M. Tansey, eds. *Ashes to Ashes*. Amsterdam: Editions Rodopi B.V., 1998.
73. Love, Susan M. *Dr. Susan Love's Breast Book*. New York: Random House, 1995.
74. MacCallum, W. G., and W. H. Welch. *William Stewart Halsted, Surgeon*. Whitefish, Mont.: Kessinger Publishing, 2008.
75. Marquardt, Martha. *Paul Ehrlich*. New York: Schuman, 1951.
76. McKelvey, Maureen D. *Evolutionary Innovations: The Business of Biotechnology*. Oxford: Oxford University Press,

1996.

77. Moss, Ralph W. *The Cancer Syndrome*. New York: Grove Press, 1980. Mueller, Charles Barber. *Evarts A. Graham: The Life, Lives, and Times of the Surgical spirit of St. Louis*. Hamilton, Ont., Can.: BC Decker, Inc., 2002.
78. Nathan, David G. *The Cancer Treatment Revolution: How Smart Drugs and Other New Therapies Are Renewing Our Hope and Changing the Face of Medicine*. Hoboken, N.J.: Wiley, 2007.
79. Nuland, Sherwin B. *Doctors: The Biography of Medicine*. New York: Knopf, 1988.
80. Olson, James S. *Bathsheba's Breast: Women, Cancer, and History*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2002.
81. —. *History of Cancer: An Annotated Bibliography*. New York: Greenwood Press, 1989.
82. Oshinski, David M. *Polio: An American Story*. Oxford: Oxford University Press, 2005.
83. Parker, George. *The Early History of Surgery in Great Britain: Its Organization and Development*. London: Black, 1920.
84. Patterson, James T. *The Dread Disease: Cancer and Modern American Culture*. Cambridge: Harvard University Press, 1987.
85. Porter, Roy, ed. *The Cambridge Illustrated History of Medicine*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
86. Pott, Percivall, and James Earle. *The Chirurgical Works of Percivall Pott, F.R.S., Surgeon to St. Bartholomew's Hospital, a New Edition, with His Last Corrections, to Which Are Added, a Short Account of the Life of the Author, a Method of Curing the Hydrocele by Injection, and Occasional Notes and Observations, by Sir James Earle, F.R.S., Surgeon Extraordinary to the King*. London: Wood and Innes, 1808.

87. Rather, L. J. *Genesis of Cancer: A Study in the History of Ideas*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1978.
88. Reid, Robert William. *Marie Curie*. New York: Collins, 1974.
89. Resnik, Susan. *Blood Saga: Hemophilia, AIDS, and the Survival of a Community*. Berkeley: University of California Press, 1999.
90. Retsas, Spyros, ed. *Palaeo-oncology: The Antiquity of Cancer*. London: Farrand Press, 1986.
91. Rettig, Richard, Peter D. Jacobson, Cynthia M. Farquhar, and Wade M. Aubry. *False Hope: Bone Marrow Transplantation for Breast Cancer*. Oxford: Oxford University Press, 2007.
92. Rettig, Richard A. *Cancer Crusade: The Story of the National Cancer Act of 1971*. Lincoln, Neb.: Authors Choice Press, 1977.
93. Rhodes, Richard. *The Making of the Atomic Bomb*. New York: Simon & Schuster, 1995.
94. Robbins-Roth, Cynthia. *From Alchemy to IPO: The Business of Biotechnology*. Cambridge, Mass.: Perseus, 2000.
95. Rosenfeld, Louis. *Thomas Hodgkin: Morbid Anatomist & Social Activist*. Lanham, Md.: Madison Books, 1993.
96. Ross, Walter Sanford. *Crusade: The Official History of the American Cancer Society*. New York: Arbor House, 1987.
97. Rutkow, Ira M. *History of Surgery in the United States, 1775-1900*. San Francisco: Norman Publishers, 1988.
98. Salecl, Renata. *On Anxiety*. London: Routledge, 2004.
99. Saunders, Cicely. *Selected Writings, 1958-2004*. Oxford: Oxford University Press, 2006.
100. Saunders, J. B. deC. M., and Charles D. O'Malley. *The Illustrations from the Works of Andreas Vesalius of Brussel*. Mineola, N.Y.: Dover, 1973.

101. Seaman, Barbara. *The Greatest Experiment Ever Performed on Women: Exploding the Estrogen Myth*. New York: Hyperion, 2004.
102. Shihs, Randy. *And the Band Played On*. New York: St. Martin's, 2007. Skipper, Howard E. *Cancer Chemotherapy*. University Microfilms International for American Society of Clinical Oncology, 1979.
103. Smith, Clement A. *Children's Hospital of Boston: "Built Better Than They Knew"*. Boston: Little, Brown, 1983.
104. Solzhenitsyn, Aleksandr. *Cancer Ward*. New York: Farrar, Straus and Giroux, 1968.
105. Sontag, Susan. *Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors*. New York: Picador, 1990.
106. Starr, Paul. *The Social Transformation of American Medicine*. New York: Basic Books, 1983.
107. Stevens, Rosemary. *In Sickness and in Wealth*. New York: Basic Books, 1989.
108. Stokes, Donald E. *Pasteur's Quadrant: Basic Science and Technological Innovation*. Washington, D.C.: Brookings Institution Press, 1997.
109. Stone, William Stephen. *Review of the History of Chemical Therapy in Cancer*. New York: Wood, 1916.
110. Strax, Phillip, ed. *Control of Breast Cancer Through Mass Screening*. Littleton, Mass.: PSG Publishing, 1979.
111. Strickland, Stephen Parks. *Politics, Science, and the Dread Disease: A Short History of the United States Medical Research Policy*. Cambridge: Harvard University Press, 1972.
112. Taylor, Grant, ed. *Pioneers in Pediatric Oncology*. Houston: University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1990.
113. Taylor, Tanya. *The Cancer Monologue Project*. San Francisco: MacAdam/Cage, 2002.

114. Teitelman, Robert. *Gene Dreams: Wall Street, Academia and the Rise of Biotechnology*. New York: Basic Books, 1989.
115. Travis, Anthony S. *The Rainbow Makers: The Origins of the Synthetic Dyestuffs Industry in Western Europe*. Bethlehem, Pa.: Lehigh University Press, 1993.
116. U.S. Surgeon General. "Smoking and Health." *Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service*, Public Health Service publication no. 1103. Washington, D.C.: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, 1964.
117. Varmus, Harold. *The Art and Politics of Science*. New York: W. W. Norton & Company, 2009.
118. Vasella, Daniel, and Robert Slater. *Magic Cancer Bullet: How a Tiny Orange Pill Is Rewriting Medical History*. New York: HarperCollins, 2003.
119. Vesalius, Andreas. *On the Fabric of the Human Body: A Translation of De Humana Corporis Fabrica Libri Septem*. Novato, Calif.: Norman Publishers, 2003.
120. Wangensteen, Owen, and Sarah Wangensteen. *Rise of Surgery*. Minneapolis: University of Minnesota, 1978.
121. Weinberg, Robert. *The Biology of Cancer*. London: Garland Science, 2006.
122. —. *One Renegade Cell*. New York: Basic Books, 1999.
123. —. *Racing to the Beginning of the Road*. New York: Bantam, 1997.
124. Werth, Barry. *The Billion-Dollar Molecule: One Company's Quest for the Perfect Drug*. New York: Simon & Schuster, 1994.
125. Wishart, Adam. *One in Three: A Son's Journey into the History and Science of Cancer*. New York: Grove Press, 2007.

126. Wisnia, Saul. *The Jimmy Fund of Dana-Farber Cancer Institute*. Charleston, S.C.: Arcadia Publishing, 2002.
127. Zachary, Gregg Pascal. *Endless Frontier: Vannevar Bush, Engineer of the American Century*. New York: Free Press, 1997.

PHÔNG VẤN SIDDHARTHA MUKHERJEE

Tại sao ông quyết định viết một cuốn sách về bệnh ung thư?

Cuốn sách là một câu trả lời rất dài cho một câu hỏi từ một phụ nữ mà tôi đang điều trị ở Boston, một người bị ung thư rất ác tính ở vùng bụng. Cô đã được điều trị bằng hóa trị, tái phát và được điều trị lại. Tại một thời điểm, bị lún sâu vào quá trình điều trị, cô nói với tôi, “Tôi sẵn sàng tiếp tục, nhưng tôi cần phải biết là tôi đang chiến đấu với cái gì?” Cuốn sách của tôi là một nỗ lực để trả lời câu hỏi của cô bằng cách tìm về nguồn gốc của căn bệnh và cho thấy sự phát triển của nó theo dòng lịch sử. Tôi gọi nó là “lịch sử ung thư,” bởi vì nó vẽ nên chân dung căn bệnh theo thời gian.

Vậy chính xác ung thư là gì?

Ung thư không phải là một bệnh mà là cả một nhóm bệnh. Những bệnh này có mối liên kết ở mức độ sinh học cơ bản. Chúng đặc trưng bởi sự tăng sinh bệnh lý của các tế bào - đôi khi các tế bào không biết làm thế nào để chết, nhưng chắc chắn chúng không biết làm thế nào để ngừng phân chia. Sự tăng trưởng bất thường, không kiểm soát được của tế bào là một quá trình thường bắt đầu trong một tế bào đơn và tế bào đó cứ nhân lên gấp bội, và mỗi thế hệ tạo ra một chu trình tiến hóa nhỏ để bạn có được nhiều tế bào tiến hóa hơn. Tuy có một sự tương đồng sâu sắc giữa ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư bạch cầu, mặc dù chúng được liên kết ở mức độ tế bào, nhưng mỗi loại ung thư đều có một khuôn mặt khác nhau.

Ông có một đối tượng khán giả đặc biệt khi viết cuốn sách không? Ông viết nó cho bệnh nhân hay người bình thường có thể

hiểu được?

Cuốn sách được viết để một người bình thường hoàn toàn có thể hiểu được, nhưng tôi muốn cho độc giả thấy sự nghiêm túc tối đa. Tôi muốn thỏa mãn mong muốn của bệnh nhân và người thân về một lịch sử lớn hơn của ung thư, thứ sẽ tìm về nguồn gốc và sau đó đưa chúng ta tới tương lai. Tôi cố ý viết cho bệnh nhân và người thân nhưng cũng cho cả các nhà khoa học, cho các sinh viên, và giới độc giả văn chương.

Cuốn sách đã nhắc đến một số lượng bệnh nhân trải qua đau thương trong quá khứ để chúng ta có được vị thế như ngày hôm nay. Điều gì đã làm cho ông quyết định tập trung quá nhiều vào khía cạnh này của câu chuyện ung thư?

Một trong nhiều thông điệp của cuốn sách là câu chuyện về những người đã già từ cuộc sống để giúp chúng ta hiểu thêm về căn bệnh này. Tôi nghĩ rằng chúng ta cần phải nhớ và vinh danh ký ức về họ. Điều đó có nghĩa là hiểu được ung thư về mặt văn hóa; điều đó có nghĩa là hiểu nó về mặt xã hội; có nghĩa là tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng. Nó có thể có nghĩa là các cơ chế phòng bệnh chiến lược. Một trong những điểm nhấn của cuốn sách là để nói lên rằng, “Hãy đảm bảo rằng những nỗ lực này không phải là vô ích.” Có một sự tôn trọng dành cho lịch sử mà tôi muốn nhấn mạnh trong cuốn sách này.

Một nghiên cứu hồi cứu gần đây của tờ New York Times gợi ý rằng, bởi vì tỷ lệ tử vong do ung thư không giảm đáng kể từ năm 1971, nghĩa là không có nhiều tiến bộ trong điều trị ung thư. Có thể cho rằng “Lịch sử ung thư - Hoàng đế của bách bệnh” cho thấy sự thiếu tiến bộ trong ung thư học không?

Tuyệt đối không. Có một vị trí rất rõ ràng nằm giữa chủ nghĩa hư vô đã được loan báo trên các phương tiện truyền thông gần đây và chủ nghĩa lạc quan quá mức - hay sự cường điệu tồn tại ba mươi năm trước. Nghiêng theo một hướng trong khi bỏ bê hướng kia làm

tổn hại đến tiến trình đã diễn ra. Có một sự sai biệt thông tin về chất lượng nghiên cứu ung thư. Trong một thập niên, chúng ta được thông báo rằng chúng ta đang có tiến triển rất lớn về điều trị ung thư, rằng toàn bộ bệnh tật sẽ bị loại trừ hoặc chữa khỏi trong vòng năm tháng, và thập niên tiếp theo chúng ta được thông báo rằng không có gì xảy ra cả. Rõ ràng, không tuyên bố nào là đúng sự thật.

Ông có nghĩ rằng chúng ta cần thay đổi cách thức giáo dục bệnh nhân và công chúng về ung thư để loại bỏ ý nghĩ rằng ung thư là một căn bệnh, để giải thích rằng nó bao gồm nhiều bệnh?

Vâng. Một phần trong nỗ lực của tôi với cuốn sách này là để công chúng hiểu được mức độ phức tạp và từ đó đánh giá đúng những kiến thức theo ý nghĩa khám phá. Sự sắp xếp của bộ gene ung thư là một ví dụ tốt. Nó cho thấy sự phức tạp sâu sắc trong ung thư. Nếu xem xét bộ gene của các mẫu bệnh ung thư vú, bạn sẽ thấy sự khác biệt lớn giữa những mẫu bệnh phẩm có vẻ tương tự như nhau. Vì vậy, bạn có thể áp dụng cách tiếp cận phủ định và nói, “Lạy Chúa, đây là một vấn đề khó giải quyết.” Tuy nhiên, nếu bạn nhìn sâu vào vấn đề, bạn sẽ thấy rằng trong những khác biệt lớn đó có những mô hình được hệ thống hóa.

Trong cuốn sách này, tôi gọi nó là một dạng âm nhạc ẩn trong các gene. Một lần nữa, bạn phải được bổ sung kiến thức và suy nghĩ trước khi có thể thực hiện khám phá tiếp theo.

Ông đã mô tả một tiêu điểm gần như là duy nhất vào đầu thế kỷ 20 khi một số nhà nghiên cứu về ung thư nổi tiếng và các nhà virus học coi virus như là nguyên nhân duy nhất gây ung thư, nhưng sau đó đã không được ủng hộ. Một số nhà nghiên cứu nổi tiếng nhất hiện nay như Robert Weinberg, với những khám phá cơ bản về di truyền học ung thư mà ông thảo luận trong cuốn sách, giờ đây nói rằng có quá nhiều sự tập trung được đặt vào biến đổi di truyền như là nguyên nhân của ung thư và có quá ít nghiên cứu trong việc tìm kiếm các nguyên nhân khả dĩ khác. Ông có đồng ý với Weinberg hay

ông cảm thấy việc tập trung vào di truyền học mang lại những cơ hội tốt nhất để cải thiện việc điều trị?

Di truyền học là một phần quan trọng, nhưng chỉ là một phần nhỏ của một câu đố lớn hơn nhiều. Có một dòng trong cuốn sách nói về cách thức mỗi thời đại sẽ hình dung về ung thư theo hình ảnh của chính thời đại ấy. Vâng, mỗi thời đại sẽ hình dung về ung thư theo cách riêng, và đây là thời đại của di truyền học. Do đó, chúng ta sử dụng di truyền học để hiểu ung thư. Đã có một thời gian khi virus được xem là nguồn gốc của mọi sự, và chúng ta phải sử dụng kính kính của virus để hiểu ung thư. Tôi nghĩ rằng một loạt những ý tưởng đột phá tiếp theo sẽ liên quan đến một thứ gì đó vượt ra ngoài di truyền ung thư. Chẳng hạn, vai trò của vi môi trường đối với bệnh ung thư chưa được đánh giá đúng mức - đó là một lĩnh vực đang bùng nổ. Sự hiểu biết về ngoại di truyền trong ung thư? Cũng là một lĩnh vực thú vị, đang bùng nổ. Mối quan hệ giữa sinh học của ung thư và tế bào gốc? Cũng là một lĩnh vực phức tạp sâu sắc liên quan đến di truyền học và liên quan đến vi môi trường.

Trong “Lịch sử ung thư - Hoàng đế của bách bệnh”, ông nói về việc một số bác sĩ trở nên thờ ơ, không chỉ với sự chết mà còn với sự sống nữa. Ý ông muốn nói gì?

Bất cứ ai đã dành thời gian trong phòng khám ung thư đều hiểu rằng nó có thể - nếu bạn nhìn nó theo một cách nào đó - là một nơi rất buồn. Có lẽ dấu hiệu nổi bật nhất của điều đó là khi các bác sĩ nội trú trẻ và nghiên cứu sinh nói, “Tôi không muốn trở thành một bác sĩ ung thư vì mọi người đều chết.” Điều đó hoàn toàn không đúng.

Để chăm sóc bệnh nhân ung thư là một đặc quyền to lớn, nhưng nó cũng liên quan đến nhiều thứ khác: cảm xúc, tâm lý học, khoa học, dịch tễ học. Đó là khoa học thí nghiệm, lịch sử, thử nghiệm lâm sàng, và thuốc giảm đau. Mọi khía cạnh về y khoa đều liên quan, và cách mà một bác sĩ ung thư có thể thay đổi cuộc sống của một

người là không thể tin được. Bạn có mặt ở những giai đoạn cảm động nhất và khủng khiếp nhất trong cuộc đời của một người, và khả năng giúp đỡ vào thời điểm đó là một trải nghiệm đầy sức mạnh.

Khi phải cung cấp tin xấu, ông chuẩn bị cho việc đó như thế nào?

Điều thật sự hữu ích là lắng nghe người mà bạn đang cung cấp tin xấu. Đó là điều đầu tiên tôi đã học được từ các thầy giáo của mình. Ý tôi là tin tức xấu thường liên quan đến việc nghiền nát hoặc đè nén niềm khát vọng. Một bệnh nhân muốn tham dự lễ tốt nghiệp của con gái họ, và có thể chỉ còn sống được hai tháng nữa; người bệnh khác có thể muốn tốt nghiệp đại học. Nếu bạn hiểu các mục tiêu của bệnh nhân và liệu chúng có thể hoặc không thể đạt được - những gì có thể và không thể đạt được - thì cuộc đối thoại sẽ trở nên cụ thể. Bạn có thể nói, “À, nếu việc được thấy con trai của anh đạt đến một dấu mốc cuộc đời có ý nghĩa đến nhường ấy, thì chúng ta có thể đạt được nó.” Tôi nghĩ như vậy sẽ thật sự giảm nhẹ những tin xấu.

“Lịch sử ung thư - Hoàng đế của bách bệnh” dường như làm nổi bật cái tôi và sự không tin tưởng giữa các chuyên gia trong những lĩnh vực khác nhau, như phẫu thuật và hóa trị liệu, làm cản trở tiến bộ trong nghiên cứu ung thư. Vấn đề này có thể được cải thiện không?

Vấn đề này đã được cải thiện rất nhiều bởi vì những năm qua họ đã trở nên khiêm tốn hơn, và các ngành chuyên sâu đã trở nên ít bị cô lập hơn. Ngày nay, hầu như không có trung tâm nào thiếu nhóm cộng tác giữa bác sĩ ngoại khoa, bác sĩ hóa trị, và các chuyên gia xạ trị. Tôi nghĩ rằng có một thứ đã hình thành từ những trải nghiệm khiêm nhường đó - ý tưởng rằng bạn không thể chỉ sử dụng một vũ khí để chống lại ung thư mà thay vào đó phải triển khai nhiều loại vũ khí. Một bệnh nhân ung thư ngày nay có một nhóm điều trị quanh anh ta, bao gồm y tá, bác sĩ tâm thần, nhà tâm lý học, và trong một

số trường hợp, các chuyên gia về cơn đau và chăm sóc xoa dịu. Khi tôi làm việc tại Boston, người có những đánh giá mà tôi tin tưởng gần như hoàn toàn chính là vị bác sĩ ung thư đầu tiên mà bệnh nhân thường trông thấy, và đó thường là một bác sĩ ung thư cộng đồng. Họ có một cảm giác thật sự về điều đang xảy ra, không chỉ về mặt y khoa cho người mà còn về mặt xã hội, tình cảm, v.v., và là một đồng minh có giá trị trong việc điều trị bệnh nhân.

Ông có nghĩ rằng các bác sĩ ung thư cộng đồng tỏ ra ngần ngại khi áp dụng những khám phá mới trong điều trị thực tế?

Không, tôi không nghĩ vậy. Tôi nghĩ rằng đội ngũ các bác sĩ ung thư cộng đồng thực sự là tiền tuyến của y học ung thư. Tôi có sự tôn trọng to lớn đối với họ vì so với các bác sĩ khác tại các trung tâm điều trị ở trường đại học, họ thấy toàn bộ phạm vi và mức độ của bệnh tật.

Ông có nghĩ rằng lịch sử về những kinh nghiệm ban đầu với thử nghiệm lâm sàng không được kiểm soát chính là lý do cho sự cự tuyệt của nhiều người Mỹ ngày nay đối với các thử nghiệm lâm sàng và sự miễn cưỡng tham gia của họ?

Tôi nghĩ rằng có rất nhiều sự miễn cưỡng trong việc tham gia thử nghiệm lâm sàng vì chúng ta đã không làm công chúng nhận thức đúng về thử nghiệm lâm sàng, về tầm quan trọng của nó và về sự thật rằng cách duy nhất để hiểu căn bệnh này là phải thử nghiệm. Nếu chúng ta không đồng hành cùng bệnh nhân, thì nguyên tắc này sẽ bị mất. Sự đồng hành cùng với bệnh nhân là cực kỳ quan trọng.

Trong cuốn sách này, tôi nói về những thử nghiệm thuốc Herceptin nổi tiếng. Genentech và các nhà hoạt động chống ung thư vú thực sự không nhìn thấy vấn đề cho đến khi họ phát hiện ra rằng cách duy nhất để tiến lên là kết hợp những nỗ lực của họ, như việc Genentech - như tôi đã nói trong cuốn sách - quyết định không thử nghiệm *trên* bệnh nhân ung thư vú mà thay vào đó là thử nghiệm với bệnh nhân ung thư vú. Đó là phần quan trọng còn thiếu. Bằng cách

nào đó, công chúng Mỹ vẫn nghĩ rằng y học đang tiến hành thử nghiệm *trên cơ thể họ*, nhưng thực chất, y học nên tiến hành thử nghiệm *với bệnh nhân*.

Ông dành nhiều trang thảo luận về những nỗ lực vận động và cách những người như vợ chồng Lasker và Farber thuyết phục công chúng chú ý đến căn bệnh này và huy động nguồn tài trợ. Đôi khi, mọi thứ mang tính chính trị, và chúng ta thấy điều này ngày nay, với Avastin chẳng hạn. Khoa học dường như cho thấy nó có thể không hiệu quả trong ung thư vú như suy nghĩ trước đó, nhưng một số nhóm và các chính trị gia đang gây áp lực lên FDA để họ không hủy bỏ sự chấp thuận. Chúng ta thấy điều tương tự với việc sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt và ung thư vú, với các nhà nghiên cứu hầu như về một phe và những người hoạt động chống ung thư đang thúc đẩy điều gì đó khác. Làm thế nào để ông hòa giải cả hai phe này?

Chúng ta cần cân bằng vấn đề thông qua các cơ chế chính trị đã được thử nghiệm và kiểm nghiệm. Bạn cố gắng đạt được thỏa hiệp giữa mong muốn thúc đẩy bằng phương pháp thử nghiệm tiếp cận và mong muốn gắn kết với những gì đã biết.

Một lần nữa, nó liên quan đến mức độ nhận thức và mức độ ngoại giao giữa những người ủng hộ bệnh nhân và FDA hay bệnh viện chẳng hạn.

Cách thứ hai để tiếp cận vấn đề này là tạo ra nhiều dữ liệu hơn. Chẳng hạn, đã có rất nhiều tranh cãi về việc có nên tiến hành chụp nhũ ảnh trong độ tuổi từ bốn mươi đến năm mươi không. Cách giải quyết vấn đề này là thực hiện một phân tích rất chi tiết về bệnh nhân từ bốn mươi đến năm mươi tuổi đã được kiểm tra bằng chụp nhũ ảnh và tìm hiểu xem liệu đây có phải là cơ chế phòng ngừa cho phép chúng ta cứu mạng bệnh nhân hay không; hoặc nói, “Việc này sẽ không hiệu quả bởi vì công nghệ này không có độ phân giải cần thiết để chụp được một khối u vú nhỏ ở phụ nữ từ bốn mươi đến năm mươi [tuổi].” Sau đó, hãy tìm một cơ chế để sàng lọc tốt hơn,

để phân tầng nguy cơ tốt hơn, từ đó những phụ nữ có nguy cơ cao có thể được khám vú, và xác định xem liệu họ có cơ hội điều trị hay không. Hãy kết hợp phân tích rủi ro với chụp nhũ ảnh, hoặc thậm chí di truyền học với chụp nhũ ảnh. Câu trả lời hầu như luôn nằm trong việc suy nghĩ sâu về những gì dữ liệu hiển thị và trong việc thực hiện sửa đổi để đáp ứng cho đến khi đạt được sự thỏa hiệp giữa các bên. Họ đều mong muốn chung một điều, đó là cố gắng cứu sống bệnh nhân theo cách tốt nhất và kéo dài sự sống của họ lâu nhất có thể.

Sinh học ung thư và y học là hai lĩnh vực rộng lớn, phức tạp, và liên tục thay đổi. Làm cách nào để ông chọn nội dung cần đưa vào sách và nội dung cần loại ra?

Chỉ riêng năm ngoái, đã có hơn 100.000 bài báo về ung thư đã được xuất bản. Không thể nào đề cập đến mọi tiến bộ khoa học hoặc y khoa trong cuốn sách này. Tôi cũng không thể liệt kê từng nhà khoa học nổi bật trong lĩnh vực rộng lớn này. Tôi đã sử dụng một vài tiêu chí đơn giản để xem những gì nên đưa vào hay loại ra. Nếu một lĩnh vực sinh học ung thư có ảnh hưởng trực tiếp đến cuộc sống con người - trong việc điều trị hoặc phòng ngừa ung thư - tôi sẽ cố đưa nó vào sách. Một phát hiện trong sinh học ung thư phải được áp dụng vào thực tế y học.

Một số chủ đề quá chuyên biệt để đưa vào, ngay cả khi chúng phù hợp với bối cảnh. Chẳng hạn, tôi đã bỏ đi nghiên cứu đáng kinh ngạc về các telomere ung thư. Telomere là các chuỗi DNA ở phần cuối của nhiễm sắc thể, giúp bảo vệ các nhiễm sắc thể (mà các gene ở trong đó) khỏi bị cọ xát và rạn nứt - giống như các đầu nhựa trên dây giày. Khi các tế bào của chúng ta phân chia, các telomere này trở nên ngắn hơn - từng chút một như việc rút ngắn ngòi nổ trên một quả bom. Cuối cùng, một telomere bị rút ngắn có thể hoạt động như một thước đo nội bộ về số lần phân bào - chẳng hạn như sự lão hóa.

Một số protein nhất định duy trì và sửa chữa các telomere này. Các tế bào ung thư - phân chia không kiểm soát được - thường có các telomere ngắn, đúng như dự đoán. Nhưng chúng cũng kích hoạt các con đường tín hiệu giúp duy trì và sửa chữa các telomere. Kết quả là một số tế bào ung thư dường như đã phát triển để ngăn chặn quá trình lão hóa bình thường tồn tại trong các tế bào bình thường. Đó là một câu chuyện khoa học thực sự đẹp, nhưng chúng tôi vẫn đang chờ đợi tác động của con người lên lý thuyết này - như một loại thuốc tấn công các enzyme duy trì telomere, hoặc một cơ chế sàng lọc ung thư bằng cách đo hoạt động này. Tôi không đưa nghiên cứu này vào sách, mặc dù nó rất hấp dẫn.

Tôi không viết về các cơ chế mà các tế bào ung thư di căn, hoặc các phương tiện mà nhờ đó một số bệnh ung thư, như u hắc tố, chống lại sự tấn công của hệ thống miễn dịch, và vai trò của chu trình tế bào trong tế bào bình thường và tế bào ung thư. Tôi đã đưa vào thông tin về gene BRCA1 và BRCA2, nhưng không nhiều. Các gene này nên được dành hẳn cho một cuốn sách. Tôi cũng phải loại trừ các lĩnh vực phi khoa học chính yếu: việc chăm sóc bệnh nhân ung thư, tác động toàn cầu của ung thư và kinh tế ung thư (mặc dù thỉnh thoảng tôi có đề cập đến vấn đề tài trợ cho nghiên cứu và các công ty dược phẩm phát triển thuốc).

Phẫu thuật vẫn là trụ cột của điều trị ung thư đối với hầu hết các dạng ung thư cục bộ và vai trò của bác sĩ phẫu thuật trong điều trị vẫn còn rất quan trọng. Tuy đã viết rất nhiều về thời kỳ đầu của phẫu thuật ung thư - từ Billroth đến Halsted rồi Evarts Graham - nhưng tôi không đề cập đến những tiến bộ gần đây trong phẫu thuật. Tôi đã cố gắng để liệt kê một số câu chuyện tương đối quan trọng để dẫn dắt câu chuyện.

Đâu là một số lĩnh vực đặc biệt hứa hẹn về sinh học ung thư, nơi những tiến bộ trong phòng thí nghiệm đang trở thành hiện thực lâm sàng?

Có bốn lĩnh vực quan trọng. Đầu tiên là vai trò của hệ thống miễn dịch trong một số dạng ung thư nhất định. Trong nhiều thập niên, nghiên cứu về hệ thống miễn dịch trong bối cảnh sinh học ung thư đã bị bỏ mặc. Các bác sĩ lâm sàng biết rằng có những trường hợp ung thư tự thuyên giảm liên tục hiếm gặp - như u hắc tố ác tính sẽ thuyên giảm mà không cần điều trị. Họ cho rằng đó là do hệ miễn dịch tấn công khối u. Nhưng cơ chế tấn công chính xác là gì? Tại sao chỉ có một số dạng ung thư bị tấn công? Một sự kích hoạt miễn dịch như vậy có thể được sử dụng như một vũ khí điều trị không?

Khi cuốn sách của tôi lần đầu được xuất bản, nghiên cứu trong lĩnh vực này đã bùng nổ. Các nhà nghiên cứu miễn dịch đã chỉ ra rằng việc kích hoạt lại hệ miễn dịch có thể đem lại một lợi ích điều trị trong một số dạng ung thư, chẳng hạn như u hắc tố. Vai trò của hệ miễn dịch trong ung thư đã trở thành một tâm điểm mới trong điều trị ung thư.

Lĩnh vực thứ hai là sự trao đổi chất của tế bào ung thư. Vào thập niên 1920, nhà sinh học người Đức là Otto Warburg đã đề xuất cách mà một số tế bào ung thư tạo ra năng lượng từ oxy và glucose (một quá trình gọi là “hô hấp tế bào”) là vô cùng bất thường. Các tế bào bình thường, bất kể nguồn gốc hay chức năng của chúng, sử dụng những phương thức tương tự để tạo ra năng lượng từ glucose và oxy. Các tế bào ung thư sử dụng một biến thể của quá trình này gần giống với quá trình lên men - cách tế bào nấm men sinh ra năng lượng khi có ít hoặc không có oxy. Nhưng các tế bào ung thư sử dụng con đường này ngay cả khi có nhiều oxy. Các nhà khoa học hiện nay biết rằng có một số gene trong một số dạng ung thư, như ung thư bạch cầu và ung thư não, đặc biệt ảnh hưởng đến sự trao đổi chất của tế bào - cách sử dụng oxy và năng lượng. Các gene này có thể đại diện cho gót chân Asin mới của những dạng ung thư này.

Lĩnh vực đáng quan tâm thứ ba là vai trò của sự điều hòa gene trong tế bào ung thư. Gần như mọi tế bào bình thường trong một sinh vật (ngoại trừ tinh trùng và tế bào trứng) đều có cùng một bộ gene. Một tế bào võng mạc biểu hiện gene để phát hiện ánh sáng hoặc màu sắc, một tế bào bạch cầu biểu hiện gene để chống lại sự xâm nhập. Làm thế nào các tế bào khác nhau này có thể được tạo ra từ cùng một bộ gene di truyền?

Một phần của sự điều hòa gene dường như xảy ra bằng cách thay đổi DNA mà không trực tiếp thay đổi mã di truyền. Chẳng hạn, DNA có thể được biến đổi về mặt hóa học - và những thay đổi hóa học này có thể thay đổi cách gene được biểu hiện trong tế bào võng mạc so với tế bào bạch cầu. Nó cho thấy một số tế bào ung thư đã phá vỡ hoặc thay đổi những con đường biến đổi DNA và biểu hiện gene, và điều này cho phép chúng có chức năng không giống các tế bào bình thường. Một lần nữa, đây là một lĩnh vực nghiên cứu mới nổi, chắc chắn sẽ dẫn đến các liệu pháp điều trị và hiểu biết mới.

Lĩnh vực hứa hẹn cuối là vai trò của vi môi trường đối với tế bào ung thư, và mối quan hệ của nó với sự tăng trưởng, xâm lấn và di căn. Tại sao một số dạng ung thư bạch cầu chỉ phát triển trong tủy xương và lá lách? Tại sao ung thư tuyến tiền liệt di căn vào xương? Mối liên hệ giữa những môi trường độc đáo này và sự phát triển của khối u, hoặc khả năng kháng thuốc là gì? Phải chăng chúng là những “bến đỗ an toàn” cho một số tế bào ung thư nào đó, và phải chăng việc phá hủy các bến đỗ này có thể trở thành các liệu pháp điều trị mới?

Nhưng còn về chi phí triển khai của các liệu pháp mới này thì sao? Ông đã đề cập đến một loại thuốc kích hoạt hệ thống miễn dịch trong ung thư hắc tố. Lợi ích sống còn của một loại thuốc như vậy trong ung thư hắc tố ác tính chỉ là một vài tháng đối với một nhóm bệnh nhân, nhưng một quá trình điều trị như vậy có thể tiêu tốn hàng trăm ngàn đô la. Là một xã hội, liệu chúng ta có thể biện minh và đủ

khả năng đáp ứng cho chi phí leo thang của các loại thuốc ung thư không?

Có sự khác biệt giữa “chi phí” của một loại thuốc và “giá” của một loại thuốc. Một viên thuốc Gleevec - ý tôi là, hóa chất mà chúng ta gọi là Gleevec - có thể được tổng hợp với chỉ vài xu. Đó là “chi phí” thực sự của nó. Nhưng “giá” của Gleevec là cái gì đó khác. Nó được thiết lập bởi một loạt các thỏa thuận xã hội, bởi sự sẵn sàng hay khả năng chi trả cho cái “giá” được thiết lập này và, tất nhiên, bởi động cơ lợi nhuận của ngành công nghiệp dược phẩm.

Các công ty dược phẩm cho rằng họ cần phải bù đắp các khoản đầu tư trong nghiên cứu và phát triển - và họ làm như vậy. Nhưng chúng ta phải tìm một nền tảng trung gian giữa chi phí và giá, và chúng ta chưa thể tìm ra nó. Như tôi minh họa trong câu chuyện của Herceptin, chúng ta cần tìm một cơ chế mà theo đó các bác sĩ lâm sàng, bệnh nhân, nhà hoạt động chống ung thư và ngành công nghiệp dược phẩm có thể cùng nhau phát triển các loại thuốc.

Điểm thứ hai không phải về chi phí, mà về hiệu quả của chi phí: liệu việc chi 100.000 đô la cho một loại thuốc kéo dài sự sống trong tám tuần có đáng giá không? Ở một mức độ nào đó, nó phụ thuộc vào người đang hỏi câu hỏi này. Là một xã hội, ranh giới của chúng ta về “hiệu quả” liên tục thay đổi. Có một sự đồng thuận lỏng lẻo trong lĩnh vực mà việc chi tiêu từ 30.000 đến 40.000 đô la cho một năm sống thêm là “đáng giá” - nhưng tất nhiên, đó là một quyết định mang tính ngữ cảnh đặc biệt chứ không mang tính tuyệt đối. Ở một đất nước khác, hoặc một thế kỷ khác, việc chi 40.000 đô la cho mỗi năm sống thêm có thể là không hợp lý. Và sau đó là câu hỏi về chất lượng cuộc sống. Tôi đã nêu ra vấn đề này - với sự giúp đỡ của Lester Breslow và những người khác - trong chương “Đo lường ung thư.”

Chúng ta cần có khả năng thông thái tuyệt vời để đánh giá “hiệu quả chi phí” của một loại thuốc. Trong ung thư bạch cầu nguyên bào

lympho, mọi thử nghiệm trong thập niên 1950 và 1960 thường giúp tăng từ sáu đến mười tuần sống thêm. Vào cuối thập niên 1960, một phần lớn bệnh nhân, khoảng 60%, đã được chữa khỏi. Nếu chúng ta đánh giá hiệu quả chi phí của Aminopterin trong các thử nghiệm của Sidney Farber - loại thuốc chỉ giúp một số trẻ em sống thêm vài tuần - chúng ta có thể đã bác bỏ hoàn toàn loại thuốc này. Đánh giá “hiệu quả chi phí” quá sớm và bạn có thể bỏ qua các loại thuốc mạnh chưa được kiểm tra đầy đủ.

Có một vấn đề tương tự trong việc đánh giá hiệu quả chi phí của một loại thuốc ung thư hoặc cơ chế phòng ngừa trong một nhóm bệnh nhân *không đúng*. Tamoxifen có hiệu quả về chi phí ở phụ nữ bị ung thư vú ER dương tính - và không có hiệu quả cao ở phụ nữ bị ung thư vú ER âm tính. Nếu một thử nghiệm kết hợp các phụ nữ ER dương tính và ER âm tính vào trong cùng một nhóm, Tamoxifen sẽ rất kém hiệu quả. Nếu dựa trên những kết quả đó, bạn sẽ từ chối một loại thuốc tốt, cực kỳ hữu ích cho một nhóm bệnh nhân lớn.

Cuốn sách của ông tập trung vào vấn đề ung thư ở Mỹ. Vậy còn ung thư trên bình diện thế giới?

Những câu chuyện trong cuốn sách đưa chúng ta đến Đức, Áo, Ai Cập, Hy Lạp và Anh. Việc phát hiện ra acid trans-retinoic, thứ mở màn cho việc tìm kiếm liệu pháp nhắm mục tiêu cho ung thư bạch cầu, đã diễn ra ở Trung Quốc và Pháp.

Cũng phải nói rằng, tôi là một cư dân ở Boston và tôi đã chọn Sidney Farber là một trong những nhân vật chính trong câu chuyện tôi muốn kể. Việc Farber sử dụng các chất kháng folate trong điều trị ung thư bạch cầu rõ ràng là một sự đột phá, nhưng có rất nhiều nhà sáng tạo khác trong câu chuyện này. Người ta có thể dễ dàng kể toàn bộ câu chuyện về ung thư qua đôi mắt của Evarts Graham, bác sĩ ngoại khoa, hoặc thông qua Richard Doll, nhà dịch tễ học. Điều thực sự khác biệt về Farber là vai trò của ông trong Cuộc chiến chống Ung thư. Ông là cộng sự và cũng là bạn hữu của Mary

Lasker, và chính sự kết hợp giữa họ đã làm thay đổi quan điểm xã hội và chính trị về căn bệnh này.

Tôi đã viết ở đâu đó rằng vấn đề ung thư đang được giải quyết ở các nơi khác trên thế giới, đặc biệt là ở các nước đang phát triển. Một điều hiển nhiên là: có những cơ chế được thiết lập tốt để ngăn ngừa, điều trị và xoa dịu căn bệnh ung thư trên khắp thế giới, chúng mang tính thực tiễn và thậm chí là hợp lý, nhưng chúng ta vẫn chưa triển khai chúng. Một chiến dịch chống thuốc lá mạnh mẽ, mang tính toàn cầu sẽ ngăn chặn hàng chục hoặc hàng trăm ngàn trường hợp mắc ung thư. Việc chủng ngừa virus gây ung thư có thể làm giảm tỷ lệ mắc bệnh. Ung thư cổ tử cung do việc bị lây nhiễm virus papilloma thông qua đường tình dục có thể được giảm bớt đáng kể thông qua giáo dục giới tính và tiêm chủng. Tuy nhiên, đã có hàng ngàn phụ nữ, nhiều người trong độ tuổi ba mươi và bốn mươi, đã chết vì loại ung thư này. Ngay cả việc phòng ngừa và điều trị ung thư vú cũng có thể được áp dụng cho các nước đang phát triển. Việc chụp nhũ ảnh ở các nhóm tuổi thích hợp, hoặc thậm chí là điều trị dưới dạng điều biến estrogen cho các ca bệnh ER dương tính, cũng có thể trở nên phổ biến hơn.

Ông đã nói về việc phòng ngừa. Tuy nhiên, ngoài thuốc lá, amiăng, bức xạ... ông không nói chi tiết về các cơ chế phòng chống ung thư khác. Tại sao vậy?

Phòng chống ung thư là một vấn đề phức tạp, và tôi dành một phần của cuốn sách cho nó. Nhưng mặc cho nguồn gốc lịch sử của nó, đó là một nguyên tắc từ ban đầu. Các nhà dịch tễ học và các nhà sinh vật học đã xác định được những tác nhân sinh ung mạnh mẽ ảnh hưởng đến những quần thể người lớn - thuốc lá nằm trong số đó. Nhưng còn nhiều tác nhân sinh ung mà chúng ta chưa khám phá ra. Một trong những điều đáng ngạc nhiên về dịch tễ học ung thư là mặc dù tỉ lệ ung thư ngày càng tăng trên toàn cầu, việc tìm ra các tác nhân sinh ung có thể gây tác động đáng kể trên quy mô dân số vẫn là một thách thức lớn.

Chúng ta biết một số thủ phạm phổ biến đối với một số bệnh ung thư: tia cực tím gây ra u hắc tố và các bệnh ung thư da khác; thuốc lá gây ung thư phổi và ung thư môi, cổ họng, thực quản và tuyến tụy; rượu là một yếu tố đồng thời gây ung thư gan và thực quản; NCI duy trì một danh sách chính thức của các chất “có vấn đề,” bao gồm asen, cadimi, berili, nickel, chì, benzen, vinyl clorua và amiăng, mặc dù số lượng bệnh nhân bị ung thư do tiếp xúc với benzen hoặc berili là nhỏ. Ngoài ra còn có các loại virus liên quan đến ung thư, như virus papilloma ở người, và virus viêm gan B và C - việc nhiễm những loại virus này có thể ngăn ngừa được.

Việc xác định vai trò của chế độ ăn uống đối với nhiều dạng ung thư còn khó khăn hơn nữa. Chế độ ăn uống rõ ràng có vai trò trong ung thư đại tràng, nhưng đối với các dạng ung thư khác, hiệu quả khó thấy hơn nhiều. Đã có báo cáo trên báo chí gần đây cho rằng chế độ ăn uống chất béo cao gây ung thư vú. Nhưng vấn đề này rất khó để đánh giá. Thật vậy, rất ít nghiên cứu khoa học quy kết dứt khoát chế độ ăn nhiều chất béo với ung thư vú, và các nghiên cứu khác vẫn chưa xác nhận mối liên hệ này. Trái ngược với chế độ ăn uống, béo phì, do ăn uống và di truyền, đã được liên kết rõ ràng hơn với một số dạng ung thư nhất định, bao gồm ung thư vú.

Chúng ta cần những nghiên cứu nghiêm ngặt để xác định và vạch rõ các hóa chất gây ung thư. Trong cuốn sách, tôi đã chọn làm nổi bật các khía cạnh mang tính phương pháp luận của việc tìm ra tác nhân sinh ung - trong nghiên cứu dân số hoặc trong phòng thí nghiệm. Quy trình này được dựa trên thông tin lịch sử và có khả năng ảnh hưởng đến cách chúng tôi xác định các tác nhân sinh ung trong tương lai.

Quay trở lại với khoa học, ông đã cung cấp sự so sánh để suy nghĩ về vai trò của các gene trong ung thư - như “chân ga” và “phanh” trong xe hơi. Ông có thể cho chúng tôi biết cụ thể hơn về cách mà một gene nhấn ga hoặc đạp phanh không?

Danh sách các gene sinh ung và gene ức chế khối u là rất lớn - hàng trăm loại - và chúng đặc trưng cho từng loại ung thư. Chẳng hạn - một gene được gọi là p53, bị đột biến thành nhiều dạng ung thư khác nhau. Gene p53 mã hóa một protein hoạt động như một “người giám hộ” của bộ gene. Khi DNA của tế bào bị tổn thương - chẳng hạn do tia X - gene p53 có thể được kích hoạt và protein có thể khởi động một tín hiệu để sửa chữa DNA. Nếu DNA không được sửa chữa đầy đủ, p53 sẽ khởi tạo một tín hiệu cho tế bào chết. Vì vậy, p53 hoạt động như một bộ cảm biến tổn thương DNA, và kích hoạt sự hãm “phanh” phân chia tế bào trong các tế bào bị tổn thương DNA.

Khi gene “người giám hộ” này không còn hoạt động nữa, các gene không được sửa chữa đúng cách và các tế bào không chết một cách thích hợp. Nhưng việc phối hợp sửa chữa hư hỏng DNA và chết tế bào chỉ là một số chức năng của p53. Còn nhiều chức năng khác, và có sự trao đổi chéo với các con đường tín hiệu thuộc di truyền khác.

Còn vai trò của tâm trí / não bộ trong ung thư thì sao?

Chắc chắn kết nối tâm trí / não bộ đóng một vai trò quan trọng trong phản ứng tinh thần của một người đối với bất kỳ căn bệnh nào. Nhưng không có cái gọi là phản ứng “đúng” trong chẩn đoán ung thư. Tôi cảm thấy vô cùng bức mình khi người ta nói với bệnh nhân: “anh không lành bệnh bởi vì anh không suy nghĩ tích cực” hoặc “những suy nghĩ tiêu cực gây ra ung thư - hãy suy nghĩ tích cực.”

Hình thức suy nghĩ này là của thời trung cổ - nó đổ lỗi cho nạn nhân và làm tăng gánh nặng bệnh tật. Tôi biết hàng tá bệnh nhân ung thư đã suy nghĩ “tích cực” - nhưng vẫn không tài nào chống lại căn bệnh ung thư chết người. Và tôi biết nhiều người không có phản ứng “tích cực” nhưng vẫn còn sống đến hôm nay. Không có hình mẫu ung thư, vậy tại sao phải có một hình mẫu bệnh nhân? Tôi cảm

thấy sợ hãi trước những tên lang băm hứa hẹn về một “liệu pháp tâm linh” để điều trị ung thư. Có thể điều trị các triệu chứng ung thư hoặc cơn đau hay sự lo lắng liên quan đến ung thư. Nhưng khái niệm về điều trị tinh thần cho bệnh nhân ung thư là cực kỳ nguy hiểm.

Phải nói rằng sự quan tâm khoa học về khả năng của các hormone tiết ra bởi não nhằm thay đổi chức năng sinh học của các tế bào ung thư đang ngày gia tăng. Đó là một lĩnh vực trong giai đoạn trứng nước, nhưng có lẽ chúng ta sẽ học được nhiều hơn nữa trong thập niên tới.

Thế còn thuốc đông y (thuốc thay thế) thì sao?

Tôi nghĩ rằng tất cả các loại thuốc đều là “thay thế” trước khi nó trở thành chủ đạo - liệu pháp chính thống từng là liệu pháp “thay thế” tại một số điểm - vì vậy tôi mong muốn thấy lĩnh vực này phát triển.

Phần lớn dược điển của chúng ta có nguồn gốc từ thực vật, và có nhiều hóa chất trong thực vật hơn là chúng ta biết hoặc biết cách sử dụng. Tuy nhiên, chỉ có rất ít thử nghiệm không thiên vị (ngẫu nhiên hóa) về các loại thuốc này trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh.

Liệu có một lối sống giúp phòng ngừa ung thư không?

Việc tìm lối sống phòng ngừa ung thư đã trở nên khó khăn hơn nhiều so với hình dung ban đầu. Có một số nguyên tắc chung. Chúng ta nên tránh các độc tố đã biết - radon, cadmium, amiăng. Số lượng người tiếp xúc với những thứ này rất nhỏ, nhưng việc tiếp xúc này sẽ chấm dứt. Chúng ta nên tránh tiếp xúc với thuốc lá và tránh hoặc giảm tiếp xúc với chất có cồn. Chúng ta có thể áp dụng chế độ ăn ít thịt, giàu chất xơ, chúng ta có thể tránh tiếp xúc với tia cực tím và bức xạ ion hóa. Nhưng đây là những kiến thức khá hiển nhiên. Tôi vẫn chưa tìm thấy “lối sống phòng ngừa ung thư” nào được thử nghiệm lâm sàng trong các nghiên cứu dân số quy mô lớn.

Là một bác sĩ chuyên khoa ung thư đồng thời là một người cha, ông đã dành thời gian để viết tác phẩm đồ sộ và phức tạp này như thế nào?

Tôi phải tạo ra thời gian. Điều quan trọng là có lý do để làm điều đó. Và lý do để làm điều đó là tôi đang cố gắng trả lời câu hỏi của bệnh nhân. Khi nào tôi còn tự nhắc nhở mình, tôi cảm thấy như thể cuốn sách này tự viết ra nó vậy. Tôi trở về nhà vào buổi tối sau khi khám bệnh hoặc làm việc ở phòng thí nghiệm và tôi sẽ ngồi viết. Tôi tiếp tục viết cho đến khi tôi trả lời được câu hỏi còn đọng lại từ đêm hôm trước. Chẳng hạn, khi tôi viết về chụp nhũ ảnh, câu hỏi của đêm trước có thể là, “điều còn bỏ ngỏ vào năm 1986 là gì?” Và ngày hôm sau các trang viết sẽ đưa chúng ta đến giai đoạn năm 1996, điền vào giữa câu chuyện. Tôi nghĩ rằng tôi có thể viết được vì tôi đang phản ứng với một cảm giác cấp bách rằng câu chuyện này phải được kể ra.

Một phần của cuộc phỏng vấn này lần đầu tiên được xuất hiện trên tạp chí OncNurse vào tháng 2 năm 2011. Chúng tôi rất biết ơn Christin Melton về những câu hỏi của cô.

LỜI BẠT

(CỦA NGƯỜI DỊCH)

Tiến sĩ Siddhartha Mukherjee là một chuyên gia trong lĩnh vực ung thư, ông hiểu rõ về căn bệnh với cơ chế sinh bệnh học phức tạp, sự tàn phá của nó và tại sao cho đến ngày nay ung thư vẫn được xem là “hoàng đế của bách bệnh.” Theo Mukherjee, việc định nghĩa ung thư, là một điều gì đó mà các bác sĩ và các nhà khoa học đã phải vật lộn để làm rõ kể từ khi xuất hiện tài liệu đầu tiên về căn bệnh này từ hàng ngàn năm trước đây.

Cuốn sách *Lịch sử ung thư - Hoàng đế của bách bệnh*, được hình thành từ mong mỏi của chính ông nhằm hiểu rõ hơn về căn bệnh mà ông là bác sĩ điều trị. Thông qua việc kiểm tra cách thức mà ung thư đã được mô tả và điều trị trong suốt chiều dài lịch sử, ông đã ghi lại sự tiến triển của các phương pháp điều trị, đặc biệt là trong thế kỷ 20, khi có thêm nhiều lựa chọn điều trị và các nhà khoa học đã tìm hiểu các đột biến di truyền cơ bản gây ra căn bệnh này.

“Nếu có một phát hiện tinh túy trong ung thư học trong hai mươi năm qua, đó là ý tưởng cho rằng các gene ung thư thường là các phiên bản đột biến của các gene bình thường,” ông nói. Chúng ta hy vọng rằng ung thư sẽ trở thành một loại sự kiện ngoại sinh - một loại virus hoặc thứ gì đó mà sau đó có thể được loại bỏ khỏi môi trường cũng như khỏi cơ thể - tuy nhiên các gene ung thư lại đang nằm bên trong chính DNA của chúng ta, chờ đợi để bị phá hỏng hoặc kích hoạt. Theo hiểu biết về di truyền ung thư, các bác sĩ có thể tích hợp kiến thức đó để phát triển những lựa chọn điều trị nhắm trúng mục tiêu hơn - đặc biệt khi họ tìm thấy sự tương đồng giữa các loại ung thư khác nhau.

Cuốn sách này đã giành được những giải thưởng danh giá và nhiều lời khen tặng. Bí mật thành công của Siddhartha Mukherjee nằm ở kỳ tài diễn giải những kiến thức khoa học phức tạp trải dài suốt bốn ngàn năm lịch sử thành một thứ ngôn ngữ đầy say mê, lôi cuốn và dễ hiểu.

Tìm hiểu về ung thư thông qua cuốn sách của Siddhartha Mukherjee, quý độc giả sẽ cảm thấy trân quý những nỗ lực không biết mệt mỏi của giới khoa học cũng như sự hi sinh cao cả của những người đã mắc ung thư, những thứ sẽ không bao giờ là lãng phí và vô ích. Chúng ta vẫn còn rất nhiều điều cần khám phá về ung thư... cũng như còn rất nhiều hy vọng.

Tiến sĩ - Bác sĩ NGUYỄN DUY SINH



Mô tả đầu tiên về ung thư được tìm thấy trong một văn bản cổ Ai cập viết từ năm 2500 TCN: “một khối phồng trong vú... giống như chạm vào một quả bóng bọc da.” Bàn về điều trị, văn bản cổ có ghi: “Không có cách gì cả.”



Nhà giải phẫu học Andreas Vesalius (1514-1564) cố gắng phát hiện ra nguồn gốc của mật đen, một chất dịch được cho là gây ra

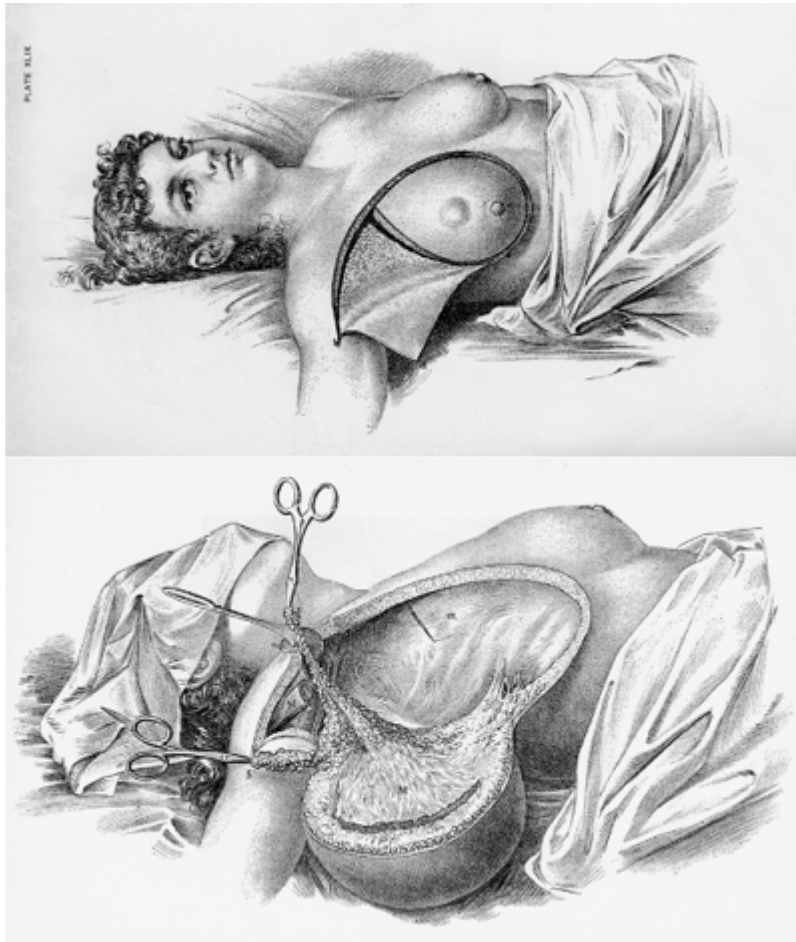
ung thư. Không thể tìm được nó. Vesalius đã phát động một cuộc truy lùng mới để tìm nguyên nhân và cách chữa trị ung thư.



Bác sĩ thời trung cổ tấn công ung thư bằng cách sử dụng những phương pháp phẫu thuật thô sơ. Johannes Scultcius (1595-1645) mô tả về đoạn nhũ, phương pháp loại bỏ ung thư vú bằng cách dùng lửa, acid và băng quấn bằng da.



Giữa năm 1800 và năm 1900, các bác sĩ ngoại khoa nghĩ ra thêm nhiều phương pháp ngày càng táo bạo nhằm tấn công gốc rễ của ung thư trong cơ thể. Vào thập niên 1890, William Stewart Halsted ở Đại học Johns Hopkins đã tiến hành phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc - một kỹ thuật cắt bỏ vú, các cơ nằm dưới vú và các hạch bạch huyết liên quan.



“Bệnh nhân là một phụ nữ trẻ mà tôi miễn cưỡng khiến cho cô ấy trở nên xấu xí,” Halsted viết. Trong hình, Halsted giới thiệu một bệnh nhân lý tưởng. Những bệnh nhân ung thư thực tế sẽ già hơn với khối u lớn hơn, khó lòng chịu đựng nổi một ca phẫu thuật tận gốc như vậy.



Khi Marie và Pierr Curie tìm ra phóng xạ radium, các bác sĩ ung thư và bác sĩ ngoại khoa bắt đầu đưa những liều phóng xạ vào trong khối u. Tuy nhiên, chất phóng xạ cũng chính là một tác nhân sinh ung: Marie Curie đã chết vì ung thư bạch cầu sau nhiều năm phơi nhiễm với tia X.



Trong thế chiến II, hàng tấn khí độc mustard đã tỏa ra khắp cảng Bari ở Ý sau một trận oanh kích. Chất độc này đã tiêu diệt các tế bào bạch cầu bình thường trong cơ thể, khiến cho các nhà dược học mừng tưng về việc sử dụng một hóa chất tương tự để tiêu

diệt tế bào ung thư bạch cầu. Liệu pháp hóa trị - cuộc chiến hóa học với tế bào ung thư - đã được truyền cảm hứng từ chiến tranh thực tế.



Năm 1947, Sidney Farber đã khám phá ra rằng một chất kháng folate gọi là aminopterin có thể tiêu diệt nhanh chóng các tế bào đang phân chia trong tủy xương. Khi sử dụng aminopterin, Farber nhận thấy những sự thuyên giảm ngắn, thất thường ở bệnh nhân bị ung thư bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính. Một trong những bệnh nhân đầu tiên của Farber là một em bé hai tuổi tên là Robert Sandler.



Từ căn hộ trắng toát ở New York, Marry Lasker, con người tiên phong huyền thoại, nhà vận động hành lang kiêm hoạt động xã hội, đã giúp xây dựng chương trình quốc gia chống ung thư. Lasker trở thành *bà tiên đỡ đầu* cho nghiên cứu ung thư, bà đã hỗ trợ hết mình để mở màn Cuộc chiến chống Ung thư ở tầm quốc gia.



Bệnh nhân của Farber, Elinar Gustafon - được biết với cái tên "Jimmy" - một cậu bé hâm mộ bóng chày, đã trở thành biểu tượng không chính thức cho chương trình chống ung thư ở trẻ em. Được thành lập năm 1948, Quỹ Jimmy là một trong những tổ chức chống ung thư mạnh mẽ nhất, với Ted Williams là người hỗ trợ phát ngôn.



Sidney Farber, cộng sự tin cậy, người thầy cũng như người truyền cảm hứng cho Lasker, đang cung cấp cơ sở pháp lý về y khoa cho Cuộc chiến chống Ung thư và giám sát việc xây dựng một bệnh viện ung thư ở Boston.

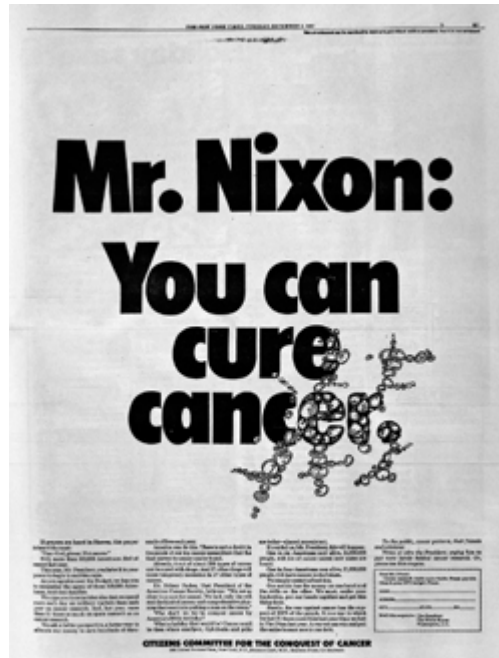


Tại NCI vào thập niên 1960, các bác sĩ Emil Frei (bên trái) và Emil Freireich (bên phải) đang xây dựng chiến lược điều trị ung thư

bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính bằng cách dùng các loại thuốc siêu độc.



Henry Kaplan, bác sĩ kiêm nhà khoa học, dùng bức xạ để điều trị bệnh Hodgkin. Việc chữa lành bệnh Hodgkin và ung thư bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính đã tiếp sức cho Cuộc chiến chống Ung thư, tăng khả năng về một *sự chữa trị phổ quát* theo lời của Farber.



Được truyền cảm hứng từ những thắng lợi bước đầu của hóa trị, những người tiên phong chống ung thư, dẫn đầu bởi Lasker và Farber, thúc ép xây dựng chương trình quốc gia chống ung thư. Năm 1970, nhóm Laskerite cho xuất bản một thông cáo toàn trang trên tờ New York Times, vận động Tổng thống Nixon ủng hộ cuộc chiến này.



Nhiều nhà khoa học phê phán Cuộc chiến chống Ung thư là hơi sớm, cho rằng sự ủng hộ chính trị cũng không giúp chữa lành ung thư.



Việc truyền thông điệp một cách khôn ngoan và sử dụng hình ảnh mạnh mẽ của Lasker vẫn tiếp tục gây cảm hứng cho nhiều thế hệ những người hoạt động xã hội, bao gồm tổ chức Hòa bình Xanh.



Năm 1775, bác sĩ ngoại khoa ở London là Percivall Pott quan sát thấy ung thư da bìu xuất hiện nhiều ở trẻ vị thành niên làm nghề lau chùi ống khói, và gợi ý mối liên hệ giữa bồ hóng và ung thư, khởi động cuộc săn tìm các tác nhân sinh ung có thể phòng ngừa được trong môi trường.





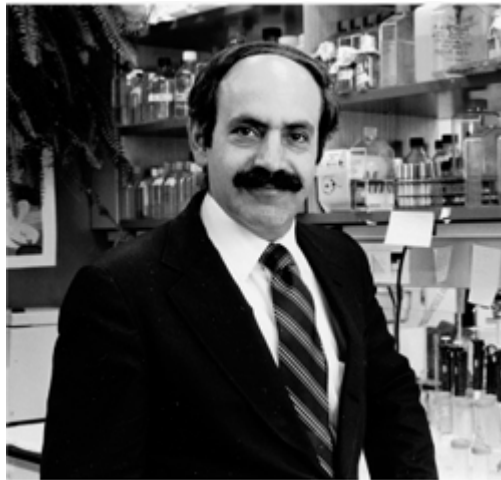
Những nghiên cứu đột phá vào thập niên 1950 đã cho thấy mối liên hệ giữa thuốc lá và ung thư phổi. Tuy nhiên, những nhãn cảnh báo ban đầu dán trên bao thuốc vào thập niên 1960 tránh nhắc đến từ *ung thư*. Những nhãn cảnh báo rõ ràng cũng chưa trở thành bắt buộc trong vài thập niên sau đó.



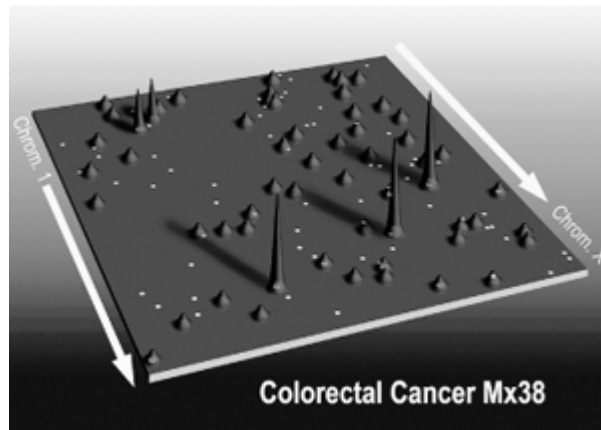
Mặc dù tỉ lệ hút thuốc đã giảm ở hầu hết các quốc gia phát triển, thị trường tiêu thụ và chính sách vận động hành lang chính trị vẫn cho phép nền công nghiệp thuốc lá nở rộ, tạo ra một thế hệ hút thuốc mới (và những nạn nhân ung thư trong tương lai).



Harold Varmus và Michael Bishop phát hiện thấy ung thư là do sự hoạt hóa các gene tiền thân nội sinh vốn tồn tại bên trong tế bào bình thường. Ung thư, Varmus viết, là "phiên bản lỗi" của chính chúng ta.



Làm việc với cộng sự khắp thế giới, Robert Weinberg ở trường MIT tìm hiểu về các gene bị lỗi ở chuột và tế bào ung thư ở người.



Các nhà khoa học đã giải trình tự toàn bộ bộ gene của nhiều mẫu ung thư (khoảng 23.000 gene), ghi nhận từng sự thay đổi về gene (so với gene bình thường). Những chấm trong hình biểu hiện sự đột biến gene trong ung thư đại tràng, với những gene đột biến thông thường tạo thành hình ảnh "đồi" và "núi".



Vào thập niên 1990, Barbara Bradfield là một trong những phụ nữ đầu tiên được điều trị với thuốc Herceptin, loại thuốc chuyên biệt tấn công tế bào ung thư vú. Bà là người sống lâu nhất sau điều trị, và không còn dấu hiệu nào của ung thư nữa.