

TRIỂN VỌNG MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÍCH UNG THƯ ĐẦU CỔ

TS Nguyễn Thị Thu

Viện Nghiên cứu hạt nhân, Viện Năng lượng nguyên tử Việt Nam

Điều trị đích, đặc biệt khi dùng kháng thể đơn dòng là liệu pháp điều trị hiện đại, hiệu quả đối với tế bào ung thư và ít gây tổn hại tới các tế bào lành. Thuốc phóng xạ kháng thể đơn dòng nimotuzumab (hR3) gắn đồng vị phóng xạ $^{131}\text{I}/^{90}\text{Y}$ đã được nghiên cứu và điều chế thành công tại Viện Nghiên cứu hạt nhân (Viện Năng lượng nguyên tử Việt Nam), mở ra nhiều triển vọng trong việc điều trị ung thư đầu cổ nói riêng và các bệnh ung thư nói chung. ^{131}I -hR3 và ^{90}Y -hR3 được điều chế bằng kỹ thuật đánh dấu đồng vị phóng xạ, với phức hợp có khả năng gắn đặc hiệu trên bề mặt các tế bào ung thư - nơi có biểu hiện EGFR (thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì) cao, giúp ức chế và tiêu diệt tế bào ung thư bằng con đường khóa các tín hiệu đến tế bào và cơ chế bức xạ ion hóa.

Căn bệnh ác tính và liệu pháp điều trị thường gặp

Hầu hết các khối u ở vùng đầu cổ là ung thư ác tính dạng biểu mô tế bào vảy, chúng phát triển ở những vị trí khác nhau trong vùng đầu và cổ, bao gồm ung thư vòm mũi và họng, thực quản, khoang miệng, các xoang mặt, sàn miệng, hầu, hạ họng, hốc mũi, thanh quản, tuyến nước bọt và lưỡi [1]. Theo thống kê của GLOBOCAN năm 2020, trong số 19,3 triệu ca ung thư mắc mới trên thế giới thì có tới 4,3 triệu ca ung thư đầu cổ, tử vong hơn 2,1 triệu ca. Ở Việt Nam, trong số 182.563 ca mắc mới, có tới 23.042 (12,6%) ca ung thư đầu cổ, tử vong 11.646 (chiếm hơn 50%) [2]. Về nguyên nhân, ung thư đầu cổ chủ yếu phát triển từ các yếu tố nguy cơ như tuổi hơn 50, tiếp xúc mạn tính tế bào biểu mô với khói thuốc lá và rượu, nhiễm virus HPV, EPV trong hầu

họng, thiếu vitamin và suy dinh dưỡng, vệ sinh răng miệng kém, viêm nhiễm mạn tính trong ung thư thanh quản. Tùy thuộc vào vị trí ung thư mà có các triệu chứng dễ nhận biết như đau, chảy máu khoang miệng, ù tai, tắc mũi, khó nuốt, khó thở. Hơn 90% ung thư đầu và cổ là ung thư tế bào vảy. Như chúng ta đã biết, EGFR là thụ thể xuyên màng thuộc nhóm thụ thể tyrosine kinase có nhiệm vụ truyền tín hiệu ngoại bào vào trong tế bào theo cơ chế phosphoryl hóa. Thụ thể này thường liên quan tới ung thư biểu mô do đột biến hoặc tăng bộc lộ gây nên tình trạng tăng sinh quá mức của tế bào. Trên các tế bào ung thư biểu mô đầu cổ, số thụ thể EGFR tăng lên tới 100 nghìn trên mỗi tế bào [3]. Ung thư đầu cổ là bệnh thường gặp, nhưng việc điều trị rất phức tạp và còn nhiều thách thức.

Để điều trị căn bệnh này, hiện nay chúng ta thường sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp các liệu pháp truyền thống như phẫu thuật, hóa trị, xạ trị. Mặc dù đây

là hướng điều trị phổ biến, nhưng còn nhiều tác dụng phụ không mong muốn [4]. Gần đây có thêm một số liệu pháp mới như kỹ thuật điều trị bằng sóng cao tần, gen, bức xạ proton (xạ trị proton), tia laser và đặc biệt là các điều trị đích như thuốc phân tử nhỏ, miễn dịch phóng xạ dùng kháng thể đơn dòng.

Hiện nay, các kháng thể đơn dòng dùng trong điều trị đích ung thư đầu cổ đang được sử dụng như nimotuzumab, cetuximab, panitumumab, zalutumumab [1]. Các kháng thể đặc hiệu này nhắm tới đích là các ung thư biểu mô tế bào vảy đầu cổ và tiêu diệt tế bào ung thư theo các cơ chế sinh học như chống tăng sinh mạch máu, kìm hãm tăng sinh tế bào, cảm ứng tế bào chết theo chương trình (apoptosis). Đặc biệt, khi được gắn với đồng vị phóng xạ phát tia bức xạ alpha, beta, hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư được nâng cao nhờ cơ chế bức xạ ion hóa. Một số thuốc phóng xạ điều trị đích ung thư đầu cổ đã được lưu hành là $^{211}\text{At}/^{186}\text{Re}$ -cMAb U36, ^{186}Re -

*Một dự án của Cơ quan Nghiên cứu ung thư quốc tế (IACR).

MAbs BIWA-4, ^{186}Re -CD44v6, ^{131}I -CRL131, ^{90}Y -Cetuximab [1, 5, 6].

Kháng thể đơn dòng và các đồng vị phóng xạ ^{131}I , ^{90}Y

Điều trị đích bằng kháng thể đơn dòng còn là khái niệm xa lạ đối với nhiều người và kháng thể đơn dòng gắn đồng vị phóng xạ còn xa lạ hơn. Tuy nhiên, tính đến nay đã có khoảng 100 loại kháng thể đơn dòng được FDA (Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ) phê duyệt sử dụng điều trị lâm sàng, mới đây nhất là các kháng thể casirivimab, Imdevimab, bamlanivimab, etesevimab đã được đưa vào danh mục thuốc sử dụng khẩn cấp lâm sàng để điều trị SARS-CoV-2. Ngoài ra, còn có hàng trăm loại kháng thể đơn dòng khác đang trong giai đoạn đánh giá tiền lâm sàng. Bên cạnh đó, thuốc phóng xạ gắn kháng thể đơn dòng cũng ngày càng phát triển với hàng chục loại nhờ có nhiều ưu điểm và hiệu quả vượt trội, ví dụ như ^{131}I -Bexxa, ^{90}Y -Zevalin điều trị ung thư lympho bào B không Hodgkin, ^{131}I -Burtomab điều trị ung thư nguyên bào thần kinh [7], gần đây cũng có nhiều nghiên cứu đang thực hiện để có thể điều trị SAR-CoV-2 như ^{131}I -CR3022 [8].

Kháng thể đơn dòng nimotuzumab thuộc loại IgG1, được tạo ra bằng cách ghép vùng trình diện kháng nguyên egf/r3 (epidermal growth factor/region3) của chuột với kháng thể người. Kháng thể này gắn đặc hiệu với các thụ thể EGFR ở vùng ngoại bào, được dùng để nhắm đích điều trị các ung thư như biểu mô đầu cổ, vú, ung thư không tế bào nhỏ tại phổi do các ung thư này có biểu hiện quá mức thụ thể EGFR.

Đồng vị phóng xạ ^{131}I được điều chế trên lò phản ứng hạt nhân bằng cách chiếu xạ bia TeO_2 với chùm nơtron nhiệt. Nhờ phản ứng hạt nhân $^{130}\text{Te}(n,\gamma)^{131}\text{Te}$, đồng vị ^{131}I được tách ra bằng phương pháp chưng cất khô ở nhiệt độ 800°C . ^{131}I có chu kỳ bán rã là 8,02 ngày, phát tia gamma với năng lượng 364 keV (thuận lợi cho chụp hình gamma) và phát tia beta với năng lượng trung bình là 192 keV (tốt cho điều trị). ^{131}I được đánh giá là một trong những đồng vị chiến lược được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư hiện nay [5].

Đồng vị phóng xạ ^{90}Y trước kia được điều chế trên lò phản ứng hạt nhân bằng cách chiếu xạ ^{89}Y với nơtron nhanh theo phản ứng $^{89}\text{Y}(n,\gamma)^{90}\text{Y}$. Ngày nay, ^{90}Y có thể được điều chế dễ dàng và rẻ hơn từ đồng vị ^{90}Sr , một sản phẩm phân hạch của ^{235}U có trong chất thải hạt nhân từ lò phản ứng:

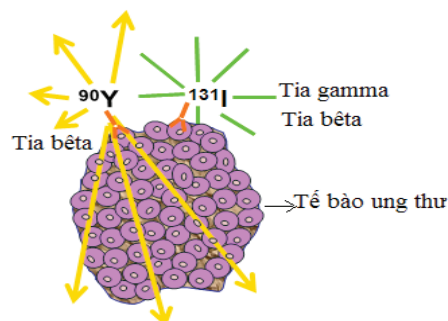


^{90}Y đã được sử dụng hiệu quả nhờ các ưu điểm về vật lý như thời gian bán rã là 64 giờ, phát tia beta (β^-) với năng lượng cao 2,3 MeV, đặc biệt cho điều trị [9]. Ngoài ra, hiện nay 34 đồng vị phóng xạ của Y từ ^{76}Y đến ^{109}Y đã được tổng hợp, trong số đó, các đồng vị phóng xạ ^{86}Y , ^{87}Y và ^{88}Y đang được ứng dụng tốt trong chụp hình PET.

Làm chủ công nghệ sản xuất thuốc phóng xạ kháng thể đơn dòng điều trị ung thư đầu cổ

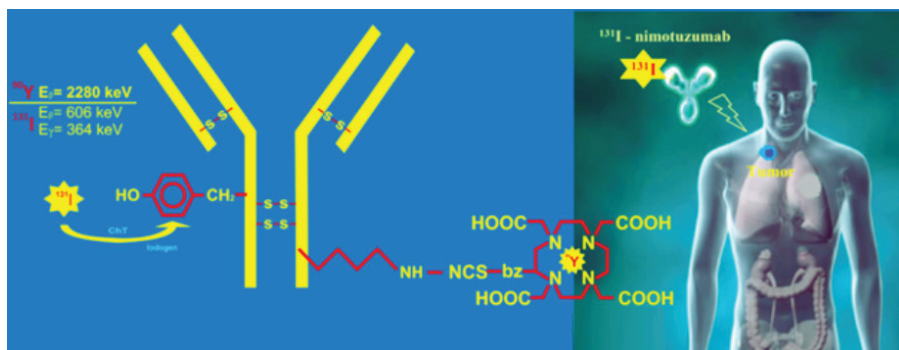
Trong nhiều năm qua, tại Viện Nghiên cứu hạt nhân, ngoài những thuốc phóng xạ thông thường đã cung cấp và sử dụng thường xuyên trong lâm sàng như ^{131}I , ^{32}P , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, một số thuốc phóng xạ dùng kháng thể thế hệ mới cũng đã được nghiên cứu và phát

triển. Điển hình như ^{131}I -rituximab điều trị ung thư lympho bào B không Hodgkin, ^{131}I -kháng thể kháng nhân điều trị các ung thư dạng đặc, ^{131}I -hR3 và ^{90}Y -hR3 điều trị ung thư biểu mô tế bào vảy đầu cổ.



Kháng thể đơn dòng gắn đồng vị phóng xạ ^{131}I / ^{90}Y tiêu diệt tế bào ung thư.

^{131}I -hR3 và ^{90}Y -hR3 là những thuốc phóng xạ mới, lần đầu tiên được nghiên cứu và sản xuất tại Việt Nam, có tính đặc hiệu cao với các ung thư biểu mô tế bào vảy - nơi có biểu hiện cao các yếu tố tăng trưởng biểu bì EGFR. Thuốc bao gồm kháng thể đơn dòng hR3 và đồng vị phóng xạ ^{131}I / ^{90}Y . hR3 là kháng thể được làm tương thích với người. Sản phẩm ^{131}I -hR3 và ^{90}Y -hR3 được điều chế có độ tinh khiết hóa phóng xạ đạt hơn 98% và độ tinh khiết hạt nhân đạt hơn 99,99%, đảm bảo các chỉ tiêu chất lượng của thuốc phóng xạ dùng trong điều trị như là tính đặc hiệu 187-191 MBq/mg, hoạt tính miễn dịch hơn 80% trên tế bào ung thư có biểu hiện EGFR cao, vô khuẩn, không chứa nội độc tố vi khuẩn. Thuốc đã được đánh giá chụp xạ hình và điều trị trên chuột thí nghiệm mang khối ung thư thành quản HEP-2 của người với hiệu quả cao, cụ thể là điều trị đơn liều 5,55 MBq mỗi loại, tỷ lệ ức chế khối u của ^{131}I -hR3 là 16,1%



Kháng thể đơn dòng hR3 đánh dấu với đồng vị phóng xạ $^{131}\text{I}/^{90}\text{Y}$ và ứng dụng trong điều trị ung thư đầu cổ.

so với nhóm tiêm kháng thể hR3 và 46,5% so với nhóm tiêm nước muối sinh lý ($p < 0,01$), tỷ lệ ức chế khối u của ^{90}Y -hR3 là 34,3% so với nhóm tiêm kháng thể hR3 và 58,1% so với nhóm tiêm nước muối sinh lý ($p < 0,001$). Phân tích Kaplan-Meier cho thấy, tỷ lệ sống của nhóm điều trị cao hơn 1,8 lần so với nhóm không điều trị [1]. Sản phẩm đã được kiểm tra chất lượng và chứng minh bền invitro và invivo hơn là sử dụng các dẫn xuất khác như DTPA, p-NH₂-Bn-DOTA hoặc DOTA-tris. Kết quả và chất lượng sản phẩm đảm bảo các tiêu chí của Dược điển Việt Nam và phù hợp với các nghiên cứu đã công bố trên thế giới.

Đây là lần đầu tiên kỹ thuật nghiên cứu điều chế thuốc phóng xạ ^{131}I -hR3 và ^{90}Y -hR3 dùng trong điều trị đích ung thư đầu cổ đã được nghiên cứu điều chế tại Việt Nam. Có thể nói, chúng ta đã làm chủ được công nghệ, có thể sản xuất và đáp ứng kịp thời cho bệnh nhân bởi nhu cầu sử dụng là rất lớn. Công nghệ này mở ra hướng chẩn đoán và điều trị mới bằng kỹ thuật miễn dịch phóng xạ với nguồn nguyên vật liệu có thể chủ động. Ngoài ra, việc nghiên cứu chế tạo thành công sản phẩm này còn giúp cho cộng đồng nhận thức được tầm quan trọng và ý nghĩa lớn của việc

điều trị đích bằng thuốc phóng xạ. Về mặt chất lượng, việc điều chế thuốc phóng xạ trong nước và sử dụng ngay trên bệnh nhân giúp giảm sự phân rã và hao hụt phóng xạ, giảm thiểu sự mất hoạt tính sinh học của kháng thể nếu vận chuyển từ nước ngoài.

Bên cạnh đó, việc điều chế thành công thuốc phóng xạ ^{131}I -hR3 và ^{90}Y -hR3 còn mang lại hiệu quả kinh tế đáng kể do sản xuất trong nước nên giá rẻ hơn nhiều so với nhập ngoại (giá trong nước là 20-40 triệu đồng/liều điều trị, trong khi đó nhập ngoại là 200-400 triệu đồng/liều). Việc triển khai cung cấp sản phẩm giúp tiết kiệm cho bệnh nhân về chi phí điều trị, đi lại, thời gian (không phải ra nước ngoài), và tiết kiệm cho xã hội...

Có thể khẳng định, việc chủ động trong sản xuất, cung ứng và điều trị trong nước sẽ nâng cao đáng kể năng lực và tính tự chủ, đào tạo được đội ngũ cán bộ chuyên môn sâu. Ngoài điều trị đích các ung thư đặc hiệu, tiềm năng mở rộng ứng dụng trên những loại hình ung thư khác rất lớn. Hy vọng rằng, điều trị bằng kỹ thuật hạt nhân với liệu pháp nhắm đích dùng thuốc phóng xạ kháng thể đơn dòng sẽ đóng góp vào sự tiến bộ của y học hạt nhân, bắt kịp trình độ thế giới và

góp phần hữu ích vào công cuộc xây dựng và phát triển đất nước.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] N.T. Thu, H.A. Son, N.T.K. Giang, N.T. Ngoc, B.V. Cuong, N.T. Binh, D.H.H. Quang, D.N. Khoa, N.T. Nhan, N.L. Toan (2021), "Efficacy of nimotuzumab (hR3) conjugated with ^{131}I or ^{90}Y in laryngeal carcinoma xenograft mouse model", *Int. J. Radiat. Biol.*, **97**(5), pp.704-713.
- [2] <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>.
- [3] S.M. Giselle, B.Y. Anamary (2014), "Nimotuzumab, effective immunotherapy for the treatment of malignant epithelial tumors", *Bio. Appl.*, **31**(2), pp.159-167.
- [4] B. Sai-Xi, Z. Ruo-Rong, C. Wang-Hua (2020), "Clinical efficacy and safety of nimotuzumab plus chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: aretrospective analysis", *J. Int. Med. Res.*, **48**(1), pp.1-11.
- [5] S. George, B. Lisa, R. Michael, et al. (2020), "Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges", *Nat. Rev.*, **19**, pp.589-608.
- [6] D. Antje, A. Michael, K. Lydia (2020), "Radiotherapy enhances uptake and efficacy of ^{90}Y -cetuximab: a preclinical trial", *Radiother and Oncol.*, **155**, pp.285-292.
- [7] M. Shakeel, Z. Pat, G. Milan, et al. (2020), "B7H3-directed intraperitoneal radioimmunotherapy with radioiodinated omburtamab for desmoplastic small round cell tumor and other peritoneal tumors: results of a phase I study", *J. Clin. Oncol.*, **38**(36), pp.4283-4291.
- [8] P. Nagavarakishore, M.C. Lukas, S.L. Jason, R. Thomas (2020), "Oncology-inspired treatment options for COVID-19", *J. Nucl. Med.*, **61**, pp.1720-1723.
- [9] J.T. Ben, J.S. Graeme, B.D. Simon, A. Goran (2020), "The use of yttrium in medical imaging and therapy: historical background and future perspectives", *Chem. Soc. Rev.*, **49**, pp.6169-6185.