

Liệu pháp điều trị trúng đích trong u lympho không Hodgkin

Châu Hồng Anh^{1,2}, Cồ Nguyễn Phương Dung¹

¹Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

²Bệnh viện Truyền máu Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

U lympho là bệnh lý ác tính dòng lympho thường gặp nhất trong huyết học, bao gồm u lympho Hodgkin và u lympho không Hodgkin. Trong đó, u lympho không Hodgkin chiếm đa số (80 - 85%), được phân loại thành u lympho không Hodgkin tế bào B, tế bào T và tế bào NK/T. Điều trị bệnh lý u lympho không Hodgkin bao gồm các phương pháp phẫu thuật, xạ trị và hóa trị liệu. Hóa trị liệu từng được xem là phương pháp điều trị chuẩn, tuy nhiên vẫn còn một số hạn chế. Ngày nay, với sự ra đời và phát triển của các liệu pháp điều trị trúng đích đã mở ra một tương lai đầy hứa hẹn cho bệnh nhân u lympho không Hodgkin. Liệu pháp này ngăn chặn sự phát triển của các tế bào ung thư bằng cách can thiệp trực tiếp vào các phân tử cụ thể, từ đó ức chế quá trình sinh sản và tăng trưởng khối u. Các liệu pháp điều trị trúng đích được dùng hiện nay trong bệnh lý u lympho không Hodgkin bao gồm kháng thể đơn dòng như Anti - CD20 (Rituximab, Obinutuzumab),... liên hợp thuốc - kháng thể như Anti - CD30 (Brentuximab),... chất ức chế phân tử nhỏ như Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors (Ibrutinib), Proteasome Inhibitors (Bortezomib)... và CAR-T cell. Ngoài ra, một số đích nhắm khác vẫn đang được nghiên cứu và đưa vào sử dụng, từ đó mang lại nhiều cơ hội cho bệnh nhân u lympho không Hodgkin. Liệu pháp điều trị trúng đích đã chứng minh hiệu quả vượt trội và đóng vai trò không thể thay thế được trong điều trị bệnh nhân u lympho không Hodgkin.

Từ khóa: Liệu pháp điều trị trúng đích, u lympho không Hodgkin, kháng thể đơn dòng, chất ức chế phân tử nhỏ, CAR-T cell.

Abstract

Targeted therapy for non - Hodgkin lymphoma

Lymphoma is the most common lymphoid malignancy in hematology, including Hodgkin's lymphoma and non - Hodgkin's lymphoma. In particular, non - Hodgkin's lymphoma is the majority (80 - 85%), classified into B - cell non - Hodgkin's lymphomas, T cell non - Hodgkin's lymphomas and NK/T cell non - Hodgkin's lymphomas. Treatment of non - Hodgkin's lymphoma includes surgery, radiotherapy and chemotherapy. Chemotherapy has been considered a standard treatment, but there are still some limitations. Nowadays, with the invention and development of the targeted therapy, it has opened a promising future for non - Hodgkin's lymphoma patients. This therapy prevents the growth of cancer cells by directly interfering with specific molecules, thereby inhibiting reproduction and tumor growth. Currently, the targeted therapies used in non - Hodgkin's lymphoma include monoclonal antibodies such as Anti - CD20 (Rituximab, Obinutuzumab),... antibody - drug conjugates such as Anti - CD30 (Brentuximab),... small molecular inhibitors such as Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors (Ibrutinib), Proteasome Inhibitors (Bortezomib),... and CAR-T cell.

Ngày nhận bài:

12/02/2023

Ngày phản biện:

29/5/2023

Ngày đăng bài:

20/7/2023

Tác giả liên hệ:

Châu Hồng Anh

Email: chauhonganh

141996@gmail.com

ĐT: 0932291465

In addition, some other targets are still being researched and put into use, thereby bringing many opportunities for non - Hodgkin's lymphoma patients. The targeted therapy has proven outstanding effectiveness and played an irreplaceable role in the treatment of non - Hodgkin's lymphoma.

Key word: Targeted therapy, non - Hodgkin's lymphoma, monoclonal antibody, small molecular inhibitor, CAR-T cell.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho là bệnh lý ác tính dòng lympho thường gặp nhất và là một trong mười ung thư có tần suất mắc cao trên thế giới. Nhóm bệnh lý này được phân loại thành u lympho Hodgkin và u lympho không Hodgkin. U lympho Hodgkin chiếm tỷ lệ 10 - 15% và được đặc trưng bởi sự hiện diện của các tế bào Reed - Sternberg. Ngược lại, u lympho không Hodgkin chiếm tỷ lệ 80 - 85%, bao gồm u lympho không Hodgkin tế bào B biểu hiện CD20 hoặc CD19, u lympho không Hodgkin tế bào T biểu hiện CD3, CD4 hoặc CD8 và u lympho không Hodgkin tế bào NK/tế bào T biểu hiện CD56. Trong đó, hầu hết u lympho không Hodgkin là bệnh lý của tế bào B (> 80%) [1]. U lympho tế bào B điển tiến chậm chiếm tỉ lệ 35 - 40% trong u lympho không Hodgkin, bao gồm u lympho dạng nang, bạch cầu mạn dòng lympho/u lympho tế bào nhỏ, một phần của u lympho tế bào vỏ, u lympho vùng rìa thể hạch, ngoài hạch, lách và u lympho lympho tương bào. Thời gian sống còn của nhóm bệnh nhân này thường kéo dài nhiều năm. Trái lại, u lympho tế bào B điển tiến nhanh thường gặp nhất là u lympho tế bào B lớn loại không biệt hóa và trung thất nguyên phát và u lympho tế bào B lớn lan tỏa chỉ kéo dài vài tháng nếu không được điều trị nhưng một số ít trường hợp cũng có thể đạt được sự lui bệnh nếu được điều trị đầy đủ và kịp thời. Có khoảng 5% là u lympho tế bào B điển tiến rất nhanh và thời gian sống sót là vài tuần nếu không được điều trị [2].

Điều trị bệnh lý u lympho không Hodgkin bao gồm các phương pháp phẫu thuật, xạ trị và hóa trị liệu. Hóa trị liệu từng được xem là phương pháp điều trị chuẩn tuy nhiên, thành công của phương pháp này bị hạn chế do thiếu sự lựa chọn đặc hiệu cho các tế bào khối u từ đó dẫn đến ảnh hưởng trên cả tế bào bình

thường. Bên cạnh đó, nồng độ thuốc không đủ trong khối u, độc tính lên hệ thống toàn thân, sự xuất hiện của tế bào ung thư kháng thuốc cùng với khả năng gây ung thư thứ phát là những nguyên nhân góp phần vào hạn chế của phương pháp này.

Ngày nay, với sự ra đời và phát triển mạnh mẽ cũng như hiệu quả điều trị vượt trội của các liệu pháp điều trị trúng đích đã mở ra một tương lai đầy hứa hẹn cho bệnh nhân u lympho không Hodgkin.

2. TỔNG QUAN

Liệu pháp điều trị trúng đích có tác dụng làm ngăn chặn sự phát triển của các tế bào ung thư bằng cách can thiệp trực tiếp vào các phân tử cụ thể, từ đó ức chế quá trình sinh sản và tăng trưởng khối u. Một số loại thuốc như Rituximab - kháng thể đơn dòng kháng CD20 và Brentuximab vedotin - kháng thể đơn dòng kháng CD30 đã cho thấy sự cải thiện đáng kể về tỷ lệ đáp ứng cũng như kết quả lâm sàng của bệnh nhân [1]. Từ đó cho thấy tầm quan trọng của liệu pháp điều trị trúng đích trong u lympho không Hodgkin.

Trong những năm gần đây, sự hiểu biết ngày càng sâu rộng về sinh học phân tử và các con đường dẫn truyền tín hiệu tế bào đã dẫn đến sự phát triển của các phương pháp điều trị mới trong u lympho không Hodgkin. Bên cạnh đó, với sự hiểu biết tốt hơn về sự tương tác giữa các tế bào lympho ác tính với môi trường vi mô trong khối u, liệu pháp CAR-T cell đã được phát triển nhanh chóng trong điều trị nhóm bệnh nhân tái phát/kháng trị.

Mặc dù thời gian sống thêm toàn bộ đã được cải thiện đáng kể nhờ vào các liệu pháp hóa trị liệu, việc lựa chọn các liệu pháp điều trị trúng đích đóng một vai trò chủ đạo và không thể thay thế được trong hiệu quả điều trị bệnh nhân u lympho không Hodgkin.

2.1. Khái niệm về liệu pháp điều trị trúng đích

Thuốc trị liệu “nhắm trúng đích” hoạt động với vai trò nhắm vào các mục tiêu phân tử cụ thể liên quan đến từng loại tế bào ung thư. Bên cạnh tác dụng làm chết tế bào theo chu trình (ngăn chặn sự phát triển tế bào khối u), liệu pháp này còn làm tăng hiệu quả và làm giảm độc tính điều trị. Đây cũng chính là trọng tâm của việc phát triển thuốc chống ung thư. Loại hình phát triển thuốc này sử dụng thông tin về gen và protein của một người để ngăn ngừa, chẩn đoán và điều trị bệnh do đó được xem như là một mô hình thuộc “y học cá thể” hoặc “y học chính xác”.

Các liệu pháp điều trị trúng đích, còn gọi là liệu pháp phân tử trúng đích, liệu pháp sinh học hay liệu pháp nhắm mục tiêu, kết hợp đồng thời với những phương thức khác như liệu pháp nội tiết tố và hóa trị độc tế bào khiến cho việc lựa chọn phương pháp điều trị trở nên đa dạng và hiệu quả hơn. Hiện nay, các liệu pháp điều trị trúng đích thường được dùng trong bệnh lý u lympho không Hodgkin được phân loại thành bốn nhóm chính: kháng thể đơn dòng (mAb) như anti - CD20 (Rituximab, Obinutuzumab),... liên hợp thuốc - kháng thể như anti - CD30 (Brentuximab),... ức chế phân tử nhỏ như Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors (Ibrutinib), Proteasome Inhibitors (Bortezomib), BCL-2 Inhibitors (Venetoclax),... và cuối cùng là liệu pháp chuyển gen (CAR-T cell hướng về CD19 trên bề mặt tế bào B).

Tên gọi của các loại thuốc trong liệu pháp điều trị trúng đích sẽ dựa theo quy ước danh pháp quốc tế INN của WHO [3]. Tên của mAb sẽ bao gồm một tiền tố, hai trung tố (giảm còn một trung tố trong chỉnh sửa năm 2017) và một hậu tố. Trong đó, tiền tố thường được đặt một cách ngẫu nhiên, rất thay đổi, tạo ra một tên gọi độc đáo, riêng biệt cho từng loại thuốc. Trong khi đó, trung tố được quy định phụ thuộc vào tác động của thuốc trên từng mục tiêu cụ thể và phụ thuộc vào nguồn gốc sản xuất của từng loại thuốc. Đối với các mAb được phát triển trước năm 2022, hậu tố được quy định là “-mab”. Vào cuối năm 2021, bốn hậu tố mở rộng đã được đưa ra như “-tug”, “-bart”, “-mig”, “-ment” để phù hợp với số lượng kháng thể đơn dòng ngày càng

gia tăng, nhằm giảm các tên gọi gần giống nhau và cung cấp thông tin về các sửa đổi cho cấu trúc immunoglobulin. Các hậu tố này sẽ được sử dụng thay cho “-mab” từ năm 2022 trở đi [4]. Đối với thuốc ức chế phân tử nhỏ, cấu trúc tên gọi gần tương tự với mAb, điểm khác biệt là hậu tố được quy định là “-ib”, còn trung tố sẽ được quy định phụ thuộc vào tác động ức chế protein hoặc con đường dẫn truyền tín hiệu cụ thể.

2.2. Kháng thể đơn dòng

Kháng thể đơn dòng là các kháng thể được tạo ra từ các tế bào miễn dịch giống hệt nhau, tất cả đều là bản sao của một dòng tế bào B duy nhất. Ngày nay, có khoảng 30 mAb được FDA chấp thuận sử dụng cho người để điều trị các bệnh lý khác nhau bao gồm: ung thư, viêm mãn tính, cấy ghép, bệnh truyền nhiễm và bệnh tim mạch [5]. Chỉ trong vòng 30 năm kể từ lần đầu tiên được cấp phép sử dụng, mAb đã mang lại nhiều thành tựu nổi bật, được ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng và sẽ là mục tiêu để các nhà nghiên cứu lâm sàng tiếp tục phát triển trong tương lai.

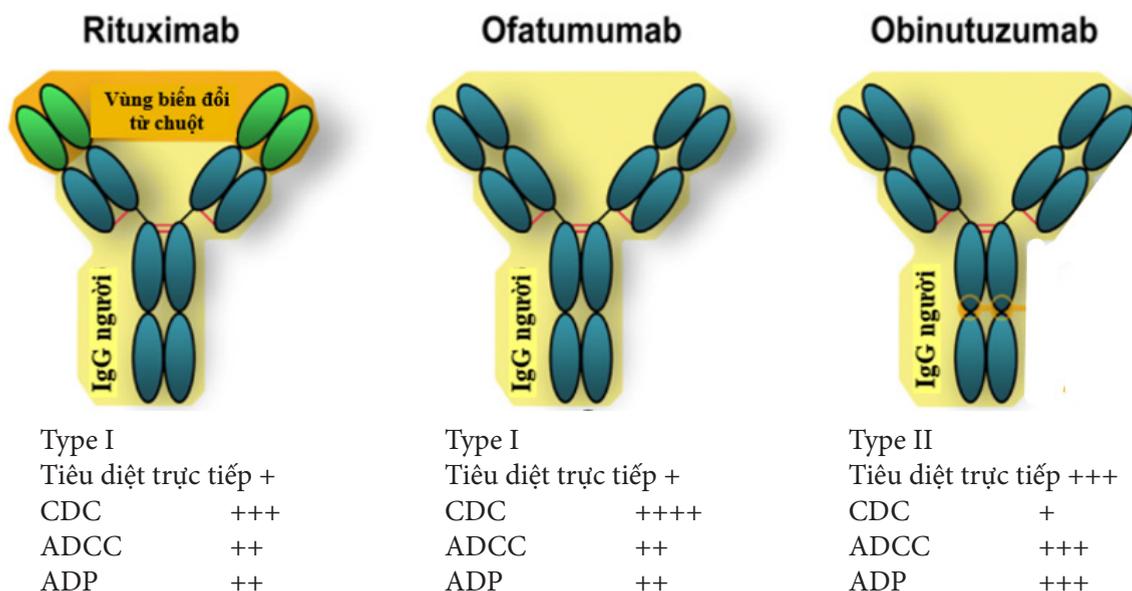
2.2.1. Kháng thể đơn dòng kháng CD20

CD20 là một protein xuyên màng có vai trò trong việc kích hoạt và biệt hóa tế bào lympho B, chúng tham gia vào điều chỉnh canxi nội bào, chu trình tế bào và chu trình chết tự nhiên của tế bào. CD20 hiện diện ở > 95% các trường hợp u lympho không Hodgkin, đặc biệt biểu hiện rất mạnh trên bề mặt các tế bào lympho B. Ngoài ra, CD20 không bị thay đổi khi gắn kết với kháng thể và không biểu hiện trên các tế bào lympho B tiền thân và tương bào, do đó khi điều trị sẽ không ảnh hưởng đến các tế bào khỏe mạnh. Cũng chính vì vậy mà CD20 được ưu tiên chọn lựa là mục tiêu trong điều trị nhắm trúng đích.

Năm 1997, FDA lần đầu tiên phê duyệt Rituximab kết hợp với hoá trị liệu trong điều trị u lympho không Hodgkin tái phát/kháng trị. Sau đó các thế hệ khác của anti - CD20 là Ofatumumab và Obinutuzumab cũng lần lượt được chấp thuận trong điều trị bệnh lý bạch cầu mạn dòng lympho vào năm 2009 và năm 2013. Không phải tất cả các mAb kháng CD20 đều giống nhau, mAb được chia thành hai type dựa trên khả năng tái phân bố CD20 trên bề mặt lipid của Triton-X-100. Type I gồm

Rituximab và Ofatumumab sẽ chuyển CD20 vào bề lipid và tạo nên hiện tượng độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC). mAb type I sẽ tấn công tế bào u qua cơ chế CDC hiệu quả hơn so với type II. Ngoài ra, loại kháng thể này cũng gây độc tế bào u qua trung gian kháng thể (ADCC), khi đó các tế bào miễn dịch biểu hiện thụ thể Fc gamma (FcγR) sẽ tấn công tế bào đích có gắn kháng thể và dẫn đến

ly giải các tế bào đích. Kháng thể type II gồm Obinutuzumab - GA101 sẽ tạo kết dính đồng dạng và trực tiếp tiêu diệt tế bào. Bên cạnh đó, mAb type II cũng có thể khởi phát con đường ADCC một cách hiệu quả hơn cũng như làm chết tế bào thông qua các cơ chế chết theo chu trình tế bào và thực bào qua trung gian kháng thể (ADP) mạnh mẽ hơn so với type I [2].



Hình 1: Cơ chế hoạt động của các kháng thể đơn dòng kháng CD20

2.2.1.1. Rituximab

Rituximab - mAb với vùng biến đổi có nguồn gốc từ chuột và vùng hằng định IgG1 - kappa có nguồn gốc từ người. Nhiều thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh tính hiệu quả của Rituximab trong cơ chế tiêu diệt tế bào u, từ đó dẫn đến việc sử dụng rộng rãi trong hầu hết bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B có CD20+. Ngoài ứng dụng trong bệnh lý ác tính của tế bào lympho B như u lympho không Hodgkin, bạch cầu mạn dòng lympho, Rituximab còn được sử dụng trong các bệnh lý tự miễn như giảm tiểu cầu miễn dịch, thiếu máu tán huyết tự miễn, lupus ban đỏ hệ thống, viêm đa khớp dạng thấp... và các hội chứng thực bào máu, nhiễm EBV... Ngày nay, đề kháng Rituximab là một vấn đề rất đáng lo ngại. Mặc dù là một trong những mAb điều trị hiệu quả và được sử dụng rộng rãi nhất cho đến nay, tính hiệu quả của Rituximab vẫn bị hạn chế bởi sự biến đổi nội sinh trong cơ

thể và sự phát triển của kháng thuốc. Kháng Rituximab được cho là khi bệnh nhân không đáp ứng hoặc bệnh tiến triển trong vòng 6 tháng sau khi kết thúc quá trình điều trị có chứa Rituximab. Rituximab đề kháng trực tiếp quá trình chết theo chu trình tế bào do giảm điều hòa của BAX và BAK. Ngoài ra, Rituximab làm tiêu thụ bổ thể và làm tăng biểu hiện của các protein ức chế bổ thể như CD55, CD59 dẫn đến việc giảm tác động CDC trên tế bào đích. Bên cạnh đó, Rituximab làm gia tăng sản xuất C1q, có tính đa hình ái lực thấp với thụ thể FCGR3A, biểu hiện của thụ thể giống globulin miễn dịch của tế bào giết (KIR) và khiến cho hiện tượng cảm ứng của tế bào bị kiệt sức/suy yếu, từ đó làm suy yếu cơ chế ADCC. Không những vậy, việc lẫn trốn của tế bào đích làm giảm biểu hiện của CD20, sự giảm điều hòa của CD20 và quá trình nội bộ hóa CD20 cũng là nguyên nhân làm đề kháng Rituximab [6].

2.2.1.2. Ofatumumab

Ofatumumab - mAb kháng CD20 type I thuộc thể hệ thứ hai có nguồn gốc hoàn toàn từ người. Ofatumumab nhận diện epitope riêng biệt, tốc độ phân ly chậm hơn Rituximab nên có hoạt tính CDC tốt hơn. Ofatumumab được chấp thuận phối hợp với Chlorambucil trong điều trị bạch cầu mạn dòng lympho. Mới đây, một nghiên cứu phase II đề nghị kết hợp Ofatumumab với Fludarabine và Cyclophosphamide điều trị bệnh nhân bạch cầu mạn dòng lympho mới chẩn đoán [7].

2.2.1.3. Obinutuzumab

Obinutuzumab - mAb kháng CD20 type II có nguồn gốc từ người nhiều hơn chuột. Do Ofatumumab và Obinutuzumab đều là kháng thể có nguồn gốc từ người nên sẽ giảm tính sinh miễn dịch. Obinutuzumab ưu thế hơn trong việc ly giải tế bào phụ thuộc lysosomal. Nhờ sự biến đổi của vùng Fc, hai loại thuốc này có cơ chế huy động tế bào hiệu ứng khác biệt nhau như Obinutuzumab ưu thế làm tăng hoạt tính tế bào NK, Ofatumumab làm tăng hoạt tính thực bào bởi đại thực bào. Ngày nay, bên cạnh việc ứng dụng trong bạch cầu mạn dòng lympho, Obinutuzumab đơn trị liệu được xem là an toàn khi điều trị u lympho không Hodgkin tiến triển. Những dữ liệu lâm sàng gần đây cho thấy Obinutuzumab kết hợp với hóa trị liệu cho kết quả khả quan ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin tiến triển chậm tái phát/kháng trị và u lympho dạng nang chưa điều trị [6].

2.2.2. Các kháng thể đơn dòng kháng CD20 mới

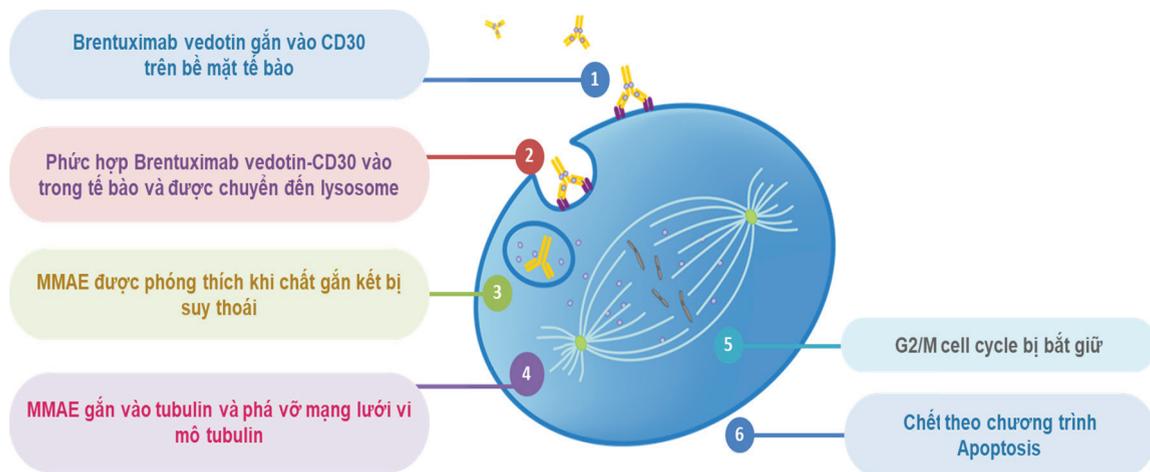
Gần đây, một số mAb kháng CD20 mới là Ublituximab vẫn đang được thử nghiệm đơn trị liệu ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin, bạch cầu mạn dòng lympho và phối hợp với Irutinib ở bệnh nhân bạch cầu mạn dòng lympho tái phát/kháng trị. Veltuzumab và Ocrelizumab cũng cho thấy hiệu quả ở nhóm bệnh nhân u lympho không Hodgkin tái phát/kháng trị và u lympho dạng nang. Ngoài ra, Ibritumomab tiuxetan được sử dụng trong phương pháp miễn dịch phóng xạ (RIT) cũng cho thấy hiệu quả vượt trội trong u lympho không Hodgkin [8].

2.3. Liên hợp thuốc - kháng thể

Các liên hợp thuốc - kháng thể (ADC) là một nhóm quan trọng các loại thuốc sinh học có hiệu lực cao được thiết kế như một liệu pháp nhắm trúng đích trong điều trị ung thư. ADC là các phân tử phức tạp bao gồm một kháng thể liên kết với một thuốc gây độc tế bào có hoạt tính sinh học (thuốc chống ung thư) qua một mối liên kết ổn định. Kháng thể đưa thuốc đến các tế bào đích bằng cách gắn kết với kháng nguyên trên bề mặt tế bào, thuốc sẽ được lan tỏa trong tế bào đích sau khi thâm nhập và sau đó thực hiện chức năng tiêu diệt tế bào ung thư.

CD30 là kháng nguyên bề mặt tế bào trình diện ở tế bào Reed - Sternberg trong bệnh lý u lympho Hodgkin cổ điển và một số u lympho không Hodgkin khác. CD30 biểu hiện giới hạn hoặc không biểu hiện trên tế bào bình thường nhưng lại biểu hiện với số lượng lớn trong bệnh lý u lympho Hodgkin cổ điển và u lympho tế bào B lớn loại không biệt hóa. Các bệnh lý rối loạn tăng sinh dòng lympho khác như u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho tế bào B lớn trung thất nguyên phát, u lympho tế bào T ngoại vi,... cũng có thể biểu hiện CD30 ở nhiều mức độ khác nhau. Do đó, CD30 được xem như là mục tiêu điều trị tiềm năng.

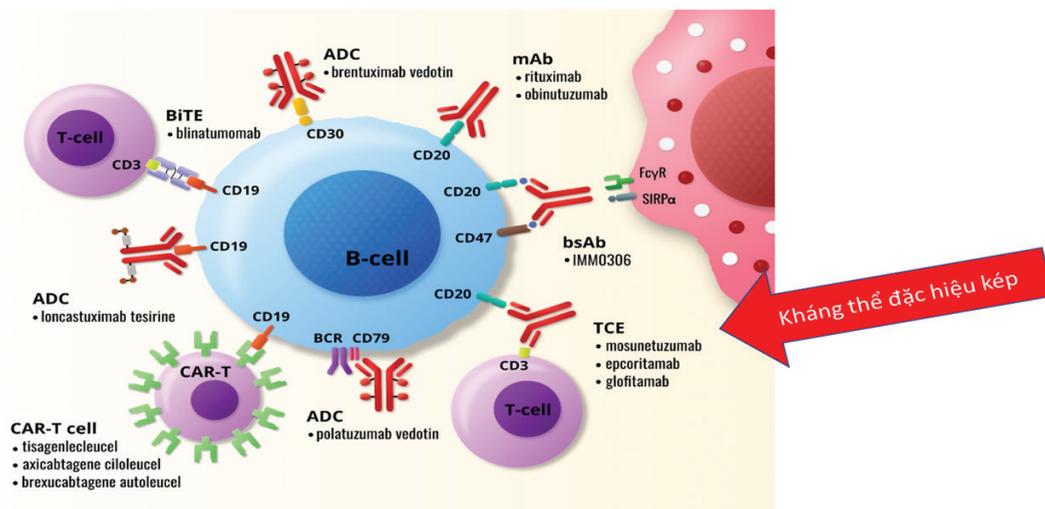
Brentuximab Vedotin là một liên hợp thuốc - kháng thể bao gồm một mAb kháng CD30 liên kết với thuốc monomethyl auristatin E ức chế vi ống mạnh (MMAE). Sau khi gắn kết vào CD30, phức hợp Brentuximab Vedotin - CD30 sẽ di chuyển vào khoang lysosome. Bên trong tế bào, phần tử có hoạt tính là MMAE được giải phóng thông qua quá trình thủy phân protein. MMAE gắn vào các vi ống làm phá vỡ cấu trúc vi ống, làm ngừng chu trình tế bào, dẫn đến hiện tượng chết tế bào theo lập trình của các tế bào u có biểu hiện CD30. Gần đây, Brentuximab Vedotin đã được đưa vào sử dụng tại Việt Nam. Vào năm 2011, Brentuximab Vedotin đã được FDA chấp thuận trong điều trị u lympho Hodgkin cũng như u lympho tế bào B lớn dương tính với ALK và u lympho tế bào B lớn tràn dịch nguyên phát [9].



Hình 2: Cơ chế hoạt động của Brentuximab Vedotin [9]

2.4. Kháng thể đặc hiệu kép

Kháng thể đặc hiệu kép (bs-mAb) bao gồm sự liên kết giữa hai kháng thể trong cùng một phân tử duy nhất và có khả năng gắn kết với hai kháng nguyên khác nhau hoặc hai epitope khác nhau trên cùng một kháng nguyên. Sự kết hợp kháng thể đặc hiệu rất đa dạng, trong đó anti - CD3, anti - CD19, anti - CD20 đóng vai trò chủ đạo. Cơ chế hoạt động của bs - mAb phụ thuộc vào mục tiêu sinh học của từng bs - mAb cụ thể. Các thuốc kháng thể đặc hiệu kép sẽ nhắm vào các kháng nguyên liên quan khối u như CD19, CD20, ... ở một bên và bên còn lại sẽ gắn kết với miền liên kết của tế bào T là protein CD3. Sau khi có sự gắn kết giữa kháng nguyên và kháng thể, các tế bào lympho T gây độc sẽ được kích hoạt và giải phóng các hạt chứa perforin và granzyme và từ đó làm ly giải tế bào đích.



Hình 3: Các liệu pháp miễn dịch trong điều trị u lympho không Hodgkin tế bào B [10]

2.5. Chất ức chế phân tử nhỏ

Mặc dù mAb và các liệu pháp miễn dịch khác đã tạo ra những tiến bộ mạnh mẽ trong điều trị u lympho không Hodgkin, sự phát triển song song của các chất ức chế phân tử nhỏ cũng góp phần không kém. Các chất ức chế phân tử nhỏ đã giúp mở rộng mô hình điều trị cho các phân nhóm khác nhau của u lympho không

Hodgkin. Nhiều chất ức chế phân tử nhỏ đã được FDA chấp thuận và số khác vẫn còn đang trong giai đoạn thử nghiệm. Một số chất ức chế phân tử nhỏ được sử dụng bằng đường uống, khả năng dung nạp tốt và đã được chứng minh tính hiệu quả vượt trội.

Nhờ vào kích thước nhỏ (≤ 500 dalton) mà chất ức chế phân tử nhỏ có thể trao đổi thông

qua màng bào tương, cho phép tương tác với các phân tử tín hiệu nội bào và các thụ thể trên bề mặt của tế bào chất. Những chất ức chế phân tử nhỏ này sẽ ngăn chặn con đường dẫn truyền tín hiệu tế bào bằng cách nhắm mục tiêu vào các protein điều hòa quá trình phiên mã/dịch mã, protein liên quan đến điều hòa chu kỳ tế bào trong nguyên phân và sự chết tế bào và từ đó làm ức chế quá trình tăng trưởng và phát triển của các tế bào ung thư [11].

2.5.1. Chất ức chế Bruton's Tyrosine Kinase

Các tín hiệu tế bào qua trung gian thụ thể tế bào B (BCR) đóng vai trò quan trọng trong việc phát triển tế bào B ác tính. Khi BCR ngoại bào bị kích thích sẽ dẫn đến kích hoạt dòng thác tín hiệu liên quan đến chức năng tế bào B và làm tăng sinh tế bào B. Các tín hiệu này sẽ làm hoạt hóa tyrosine kinase ở lách (SYK) và LYN kinase từ đó dẫn đến kích hoạt Bruton Tyrosine Kinase và Inositol Phosphatidyl Three Kinase δ (PI3K δ). Các chất ức chế BTK, PI3K δ sẽ giúp ức chế các con đường dẫn truyền tín hiệu này, từ đó ngăn chặn sự tăng sinh quá mức của tế bào B ác tính.

Ibrutinib là một loại thuốc mới nằm trong nhóm thuốc ức chế trực tiếp con đường dẫn truyền tín hiệu BTK. Ibrutinib hoạt động dựa trên cơ chế hình thành liên kết cộng hóa trị với lượng tồn lưu cysteine ở vị trí hoạt động BTK dẫn đến ức chế hoạt động của men BTK.

Ibrutinib đã được chấp thuận bởi FDA vào tháng 11 năm 2013 và EMA vào tháng 10 năm 2014. Ibrutinib là một trong các phương pháp điều trị “nhắm trúng đích” lý tưởng cho các bệnh lý ác tính dòng lympho B như bạch cầu mạn dòng lympho và u lympho không Hodgkin. Ibrutinib sẽ tác động chọn lọc vào tế bào B ác tính và ít độc hơn đối với tế bào khỏe mạnh. Ngoài ra, Ibrutinib còn huy động hệ thống miễn dịch của cơ thể để chống lại bệnh tật, giúp cải thiện hiệu quả của các phương pháp điều trị kết hợp hiện nay. Bên cạnh đó, còn giúp kéo dài hơn thời gian lui bệnh và cuối cùng là chữa khỏi bệnh, với ít các tác dụng phụ hơn.

Hiện nay, Ibrutinib được ứng dụng trong nhiều chỉ định điều trị cho bệnh nhân bạch

cầu mạn dòng lympho do thuốc có hiệu quả ở cả bệnh nhân mới chẩn đoán và tái phát/kháng trị. Đối với những bệnh nhân bạch cầu mạn dòng lympho lớn tuổi, Ibrutinib được khuyến cáo lựa chọn hơn là các loại thuốc khác. Ngoài ra, Ibrutinib còn được đề nghị cho bệnh nhân có del17p thuộc nhóm nguy cơ cao, bất chấp lứa tuổi. Sau khi đạt đáp ứng, nhóm bệnh nhân này nên được ghép tế bào gốc tạo máu [12].

Thế hệ thứ hai của chất ức chế BTK cùng ký hiệu gốc “- brutinib”, trong số này có Acalabrutinib, Vecabrutinib, Zanubrutinib, Tirabrutinib...

2.5.1. Chất ức chế phân tử nhỏ khác

Idelalisib (GS-1101/CAL-101) là một chất ức chế PI3K δ mạnh từ đó dẫn đến ức chế các đường dẫn truyền tín hiệu tế bào như BCR, CXCR4 và CXCR5. Vào tháng 7 năm 2014, Idelalisib đã được FDA chấp thuận để điều trị cho bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B dạng nang tái phát hoặc u lympho tế bào nhỏ tái phát đã được điều trị ít nhất hai liệu pháp trước đó.

Venetoclax có tác dụng ngăn chặn protein BCL-2 - protein ức chế quá trình chết theo chu trình tế bào dẫn đến làm chết tế bào lympho theo lập trình. Vào năm 2015, FDA đã chấp thuận việc điều trị Venetoclax cho bệnh nhân bạch cầu mạn dòng lympho với mất đoạn 17p tái phát/kháng trị với ít nhất một liệu pháp trước đó. Tiếp đó vào năm 2018, FDA cũng đã phê duyệt sự kết hợp của Venetoclax với Rituximab trong điều trị bệnh nhân bạch cầu mạn dòng lympho tái phát/kháng trị [13].

Một số chất ức chế proteasome như Boterzomib, Calfilzomib, Ixazomib,... vẫn đang trong giai đoạn nghiên cứu điều trị cho nhóm bệnh nhân u lympho vùng vò tái phát/kháng trị.

2.6. CAR-T cell

CAR-T cell là một liệu pháp sử dụng tế bào T được biến đổi gen thông qua sự tải nạp lentillin hoặc retrovirus để nhận diện các kháng nguyên trên bề mặt tế bào đích và có khả năng tấn công tế bào này. Khi các tế bào T đã được lập trình để xác định các tế bào ung thư của bệnh nhân, chúng sẽ được nhân

lên trong phòng thí nghiệm và truyền trở lại bệnh nhân trong 1 - 2 ngày. Trước khi truyền CAR-T cell, bệnh nhân sẽ được điều trị phác đồ hóa trị liệu nhằm giảm kích thước khối u và số lượng tế bào T có trong cơ thể. Sau khi CAR-T cell gắn kết với tế bào u sẽ kích thích dòng thác cytokine, làm tăng sinh tế bào T độc tế bào và tiêu diệt tế bào ung thư trong cơ thể bệnh nhân.

Hiện tại, FDA đã phê duyệt hai sản phẩm CAR-T cell cho u lympho không Hodgkin tái phát/kháng trị tại Hoa Kỳ và châu Âu. Cụ thể, bệnh nhân được chẩn đoán u lympho tế bào B lớn lan tỏa không phân loại khác, u lympho tế bào B độ cao, u lympho tế bào B lớn lan tỏa chuyển đổi từ u lympho dạng nang hoặc u lympho tế bào B trung thất nguyên phát tái phát/kháng trị với ít nhất hai phác đồ trước đó. Hai sản phẩm này bao gồm axicabtagene ciloleucel hoặc axi - cel và tisagenlecleucel hoặc tisa - cel. Cả axi - cel và tisa - cel đều là các sản phẩm CAR-T cell kháng CD19 dành cho u lympho tế bào B tái phát/kháng trị. Sự khác biệt giữa hai sản phẩm là miền hoạt động. Axi - cel sử dụng miền CD28 trong khi tisa - cel sử dụng miền 41BB14.

3. KẾT LUẬN

Sự phát triển của các liệu pháp điều trị trong u lympho không Hodgkin đã trải qua rất nhiều bước ngoặt trong thập kỷ vừa qua. Với sự hiểu biết về chức năng sinh học của các dấu ấn bề mặt, các con đường dẫn truyền tín hiệu tế bào cũng như sự tương tác giữa môi trường vi mô và tế bào ung thư đã cho ra đời các liệu pháp điều trị trúng đích. Các liệu pháp điều trị trúng đích hiện nay bao gồm kháng thể đơn dòng, liên hợp thuốc - kháng thể, chất ức chế phân tử nhỏ và CAR-T cell. Trong đó, nổi bật nhất là Rituximab đã thay đổi mô hình và kết quả điều trị cho nhóm bệnh nhân u lympho không Hodgkin có CD20 (+) và được cho là bước tiến đáng chú ý nhất, mở đầu thời đại “liệu pháp điều trị trúng đích”. Các liệu pháp điều trị trúng đích đã chứng minh hiệu quả vượt trội cũng như giúp cải thiện đáng kể tiên lượng của người bệnh và sẽ là mục tiêu phát triển trong tương lai.

DANH MỤC VIẾT TẮT

CD: cụm biệt hóa
mAb: kháng thể đơn dòng
CAR-T cell: tế bào lympho T chứa thụ thể kháng nguyên dạng khảm
WHO: Tổ chức Y tế Thế giới
FDA: Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ
EBV: virus Epstein-Barr
EMA: Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wang L, Qin W, Huo YJ, et al. Advances in targeted therapy for malignant lymphoma. *Signal Transduct Target Ther.* Mar 6 2020;5(1):15. doi:10.1038/s41392-020-0113-2
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* May 19 2016;127(20):2375-90. doi:10.1182/blood-2016-01-643569
3. Kopp - Kubel S. International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. *Bull World Health Organ.* 1995;73(3):275-9.
4. Balocco R, De Sousa Guimaraes Koch S, Thorpe R, Weisser K, Malan S. New INN nomenclature for monoclonal antibodies. *Lancet.* Jan 1 2022;399(10319):24. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02732-X
5. Li J, Zhu Z. Research and development of next generation of antibody - based therapeutics. *Acta Pharmacol Sin.* Sep 2010;31(9):1198-207. doi:10.1038/aps.2010.120
6. Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *Br J Haematol.* Jul 2018;182(1):29-45. doi: 10.1111/bjh.15232
7. Wierda WG, Kipps TJ, Durig J, et al. Chemoimmunotherapy with O-FC in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* Jun 16 2011;117(24):6450-8. doi:10.1182/blood-2010-12-323980
8. Morschhauser F, Marlton P, Vitolo U, et al. Results of a phase I/II study of ocrelizumab, a fully humanized anti-CD20 mAb, in patients with relapsed/

- refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol.* Sep 2010;21(9):1870-1876. doi:10.1093/annonc/mdq027
9. van de Donk NW, Dhimelea E. Brentuximab vedotin. *MAbs.* Jul - Aug 2012;4(4):458-65. doi:10.4161/mabs.20230
10. Mihalyova J, Hradská K, Jelinek T, Motais B, Celichowski P, Hajek R. Promising Immunotherapeutic Modalities for B-Cell Lymphoproliferative Disorders. *Int J Mol Sci.* Oct 25 2021;22(21)doi:10.3390/ijms222111470
11. Al Juhaishi T, Yazbeck V. Choosing the right pharmacotherapy for non - Hodgkin's lymphoma: does one size fit all? *Expert Opin Pharmacother.* May 2019;20(7):773-775. doi:10.1080/14656566.2019.1582643
12. Hallek M, Fischer K, Fingerle - Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open - label, phase 3 trial. *Lancet.* Oct 2 2010;376(9747):1164-74. doi:10.1016/S0140-6736(10)61381-5
13. Seymour JF, Mobasher M, Kater AP. Venetoclax - Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* May 31 2018;378(22):2143-2144. doi:10.1056/NEJMc1805135
14. Silverman E. Kymriah: A Sign of More Difficult Decisions To Come. *Manag Care.* May 2018;27(5):17.