

CÁC CON ĐƯỜNG TÍN HIỆU, CÁC THAY ĐỔI PHÂN TỬ VÀ ĐIỀU TRỊ ĐÍCH TRONG UNG THƯ

Nguyễn Nghiêm Luật*

TÓM TẮT

1) Điều trị đích là một kiểu điều trị ung thư sử dụng các thuốc được thiết kế để "nhắm đích" vào các gen và protein cụ thể vốn giúp tế bào ung thư tồn tại và phát triển, cũng có thể tác động đến môi trường mô mà tế bào ung thư phát triển hoặc các tế bào đích liên quan đến sự phát triển ung thư như các tế bào mạch máu, trong khi nó ít độc hơn đối với các tế bào khỏe mạnh so với hóa trị liệu.

2) Các cơ chế tác động của điều trị đích ung thư gồm: khóa hoặc tắt các tín hiệu giúp tế bào ung thư phát triển và phân chia, làm dừng sự sinh mạch máu nuôi tế bào ung thư, mang chất độc đến các tế bào ung thư để giết chúng, kích hoạt hệ thống miễn dịch để giết các tế bào ung thư, kích thích sự chết tế bào ung thư theo chương trình và bỏ đói khối u với các hormon mà khối u cần để phát triển.

3) Các con đường tín hiệu chính trong ung thư gồm: chu kỳ tế bào, Hippo, Myc, Notch, NRF2, PI3K/AKT/mTOR, RTK-Ras/MAPK, TGF β báo hiệu, P53 và β -catenin/Wnt. Các thay đổi phân tử trong gen ung thư gồm: tín hiệu của thụ thể hormon, các thụ thể tyrosine kinase, con đường tín hiệu PI3K/AKT/mTOR, con đường Ras/MAPK, kinase phụ thuộc cyclin và sự bất ổn định của hệ gen.

4) Các kiểu điều trị đích bao gồm: các kháng thể đơn dòng, các chất ức chế dẫn truyền tín hiệu, các chất điều biến sự biểu hiện gen, các chất ức chế sự sinh mạch máu và các chất cảm ứng quá trình chết tế bào theo chương trình.

5) Các điều trị đích được sử dụng trong một số ung thư chính, bao gồm: ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSLC), ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp (AML), bệnh bạch cầu dòng tủy mạn (CML), u lympho không Hodgkin, ung thư da hắc tố, ung thư thận và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC).

SUMMARY

SIGNALING PATHWAYS, MOLECULAR CHANGES AND TARGETED THERAPY IN CANCER

1) Targeted therapy is a type of cancer treatment that uses drugs designed to "target" specific genes and proteins that help cancer cells survive and grow, can also affect the tissue environment that cancer cells grow in or target cells related to cancer growth like blood vessel cells, while it is less toxic to healthy cells than chemotherapy.

2) The mechanism of action of targeted therapies include: block or turn off signals that tell cancer cells to grow and divide, stop making new blood vessels to feed the cancer cells, carry toxins to the cancer cells to kill them, trigger the immune system to kill the cancer cells, stimulate apoptosis, and starve cancer of the hormones it needs to grow.

3) Main signaling pathways in cancer include:

*Hội hóa sinh Y học Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Nghiêm Luật

Email: luatnn@gmail.com

Ngày nhận bài: 24.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 20.9.2022

Ngày duyệt bài: 24.9.2022

cell cycle, Hippo, Myc, Notch, NRF2, PI3K/AKT/mTOR, RTK-Ras/MAPK, TGF β signaling, P53 and β -catenin/Wnt. Molecular alterations in cancer genes include: Hormone receptor signaling, Tyrosine kinases receptor, the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway, the Ras/MAPK pathway, cyclin-dependent kinases, and genomic instability.

4) Types of targeted therapies include: monoclonal antibodies, signal transduction inhibitors, gene expression modulators, angiogenesis inhibitors, and apoptosis inducers.

5) Targeted therapies are used in some main cancers, include: non-small cell lung cancer (NSLC), gastric cancer, colorectal cancer, breast cancer, ovarian cancer, endometrian cancer, acute myeloid leukemia (AML), chronic myeloid leukemia (CML), non-Hodgkin lymphoma, melanoma skin cancer, kidney cancer and hepatocellular carcinoma (HCC).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo dữ liệu của Globocan 2020, trên toàn Thế giới trong năm 2020, số ca ung thư mắc mới là 19.292.789 ca, trong đó số ca mới mắc ở nam là 100.065.305 ca, ở nữ là 9.227.484 ca và số ca tử vong là 9,958.133 ca. Ở Việt Nam, trong năm 2020, số ca mắc ung thư mới là 182.563 ca mắc mới, trong đó số ca mắc ung thư mới ở nam là 98.916 ca và ở nữ là 83.647 ca. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong phòng ngừa, sàng lọc, phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, điều trị đích và chăm sóc ung thư, việc chẩn đoán sớm và điều trị khỏi ung thư vẫn còn là thách thức đối với Y học.

Trong bài tổng quan này, định nghĩa điều trị đích, các cơ chế tác động của điều trị đích, các con đường tín hiệu, các thay đổi phân tử, các kiểu điều trị đích và một số điều trị đích chính trong ung thư.

I. ĐỊNH NGHĨA ĐIỀU TRỊ ĐÍCH

Điều trị đích (targeted therapy) là một kiểu điều trị ung thư sử dụng các thuốc được thiết kế để "nhắm đích" vào các gen và protein cụ thể vốn giúp tế bào ung thư tồn tại và phát triển, cũng có thể tác động đến môi trường mô mà tế bào ung thư phát triển hoặc các tế bào đích liên quan đến sự phát triển ung thư như các tế bào mạch máu, trong khi nó ít độc hại hơn đối với các tế bào khỏe mạnh so với hóa trị liệu. Điều trị đích là nền tảng của y học chính xác (precision medicine), còn gọi là y học cá thể hóa (personalized medicine) [1, 4, 8].

Điều trị đích khác với hóa trị liệu (chemotherapy) ở một số điểm sau:

1) Điều trị đích chỉ tác động trên các đích phân tử cụ thể của tế bào ung thư, trong khi hóa trị liệu tác động trên cả tế bào ung thư và tế bào bình thường.

2) Điều trị đích được lựa chọn có chủ ý hoặc được thiết kế để chỉ tác động trên các đích của chúng, trong khi hóa trị liệu tiêu diệt tất cả các loại tế bào.

3) Các điều trị đích thường là các thuốc có tác dụng ức chế sự phát triển của tế bào (ngăn chặn sự tăng sinh của tế bào khối u), trong khi các thuốc hóa trị liệu là các chất gây độc tế bào (nghĩa là chúng tiêu diệt tất cả các loại tế bào).

II. CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA ĐIỀU TRỊ ĐÍCH

Các cơ chế tác động của điều trị đích ung thư có thể bao gồm:

1) Khóa hoặc tắt các tín hiệu giúp tế bào ung thư phát triển và phân chia,

2) Làm ngừng sự sinh mạch máu (angiogenesis) nuôi tế bào ung thư,

3) Mang các chất độc (toxins) đến các tế bào ung thư để giết chúng,

4) Kích hoạt hệ thống miễn dịch để giết các tế bào ung thư,

5) Kích thích sự chết các tế bào ung thư theo chương trình (apoptosis),

6) Bỏ đối khối u với các hormon mà khối u cần để phát triển [1, 4].

III. CÁC CON ĐƯỜNG TÍN HIỆU VÀ CÁC THAY ĐỔI PHÂN TỬ TRONG UNG THƯ

3.1. Các con đường tín hiệu trong ung thư

Kể từ khi phát hiện các gen sinh ung thư (oncogenes) như MYC, RAS, BRAF và KIT, và các gen áp chế khối u (tumor suppressor genes) như TP53, BRCA1 và PTEN, các tổn thương di truyền (genetic lesions) liên quan đến ung thư đã được ghi nhận rộng rãi. Các con đường tín hiệu (signaling pathways) liên quan đến ung thư có thể gồm: 1) Con đường tín hiệu chu kỳ tế bào (cell cycle signaling pathway); 2) Con đường tín hiệu Hippo (Hippo signaling pathway); 3) Con đường tín hiệu Myc (Myc signaling pathway); 4) Tín hiệu Notch (Notch signaling pathway); 5) Con đường tín hiệu đáp ứng stress oxy hóa/Nrf2 (oxidative stress response/Nrf2 signaling pathway); 6) Con đường tín hiệu PI3K/AKT/mTOR (PI3K/AKT/mTOR signaling pathway); 7) Con đường tín hiệu thụ thể tyrosine kinase (RTK)/tín hiệu Ras/MAPK (receptor-tyrosine kinase RTK/RAS/MAP-Kinase signaling pathway); 8) Con đường tín hiệu TGF β (TGF β signaling pathway); 9) Con đường tín hiệu P53 (P53 signaling pathway) và 10) Con đường tín hiệu β -catenin/Wnt (β -catenin/WNT signaling pathway) [5]. Trong số các con đường đó, hai con đường tín hiệu chủ yếu thường được kích hoạt hoặc đột biến

trong nhiều ung thư là con đường tín hiệu PI3K/AKT/mTOR và Ras/MAPK [8].

3.2. Các thay đổi phân tử trong ung thư

Các thay đổi phân tử (molecular alterations) trong các gen ung thư được sử dụng để hướng dẫn các điều trị đích (targeted therapies) có thể gồm: 1) Các tín hiệu của thụ thể hormon đích; 2) Thụ thể của các tyrosine kinase; 3) Con đường tín hiệu PI3K/AKT/mTOR; 4) Con đường Ras/MAPK; 5) Các kinase phụ thuộc cyclin và 6) Sự không ổn định của bộ gen (genomic instability).

IV. CÁC KIỂU ĐIỀU TRỊ ĐÍCH

Có nhiều loại thuốc điều trị đích khác nhau, được xếp vào các nhóm dựa trên cách hoạt động chúng chúng. Hai nhóm thuốc điều trị đích chủ yếu (targeted therapy drugs) là các kháng thể đơn dòng (monoclonal antibodies), có tận cùng bằng "-mab", nói chung không có khả năng đi vào tế bào, tác động bằng cách làm suy yếu hoặc phá hủy các protein hoặc enzym đích trên bề mặt tế bào ung thư và các chất ức chế phân tử nhỏ (small molecule inhibitors), có tận cùng bằng "-ib", có kích thước đủ nhỏ để đi vào tế bào, tác động bằng cách nhắm đích vào các phân tử đích bên trong tế bào ung thư và ức chế chúng.

Các kiểu điều trị đích (types of targeted therapies) được phân theo loại protein mà chúng nhắm đích [1, 4], bao gồm 5 kiểu cơ bản:

4.1. Các kháng thể đơn dòng

Các kháng thể đơn dòng có bản chất là protein, có tác dụng ngăn chặn một đích cụ thể ở bên ngoài tế bào ung thư, cũng có thể mang các chất độc tế bào đến các tế bào ung thư. Ví dụ: trastuzumab, bevacizumab, ...

4.2. Các chất ức chế dẫn truyền tín hiệu

Các chất ức chế dẫn truyền tín hiệu (signal transduction inhibitors) có tác dụng ngăn chặn các tín hiệu sai mà tế bào ung thư vốn nhận được để phân chia liên tục, quá nhiều và quá nhanh. Ví dụ: trastuzumab sử dụng để điều trị ung thư vú có HER2 dương tính, imatinib sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu mạn.

4.3. Các chất điều biến sự thể hiện gen

Các chất điều biến sự biểu hiện gen (gene expression modulators) có tác dụng sửa đổi chức năng của các protein có vai trò kiểm soát sự biểu hiện gen vốn bị mất kiểm soát ở tế bào ung thư bằng cách tắt (hoặc bật) các gen có vấn đề. Ví dụ: 5-azacitidine là thuốc ức chế sự methyl hóa DNA, sử dụng để điều trị hội chứng loạn sản tủy (myelodysplastic syndromes: MDSs).

4.4. Các chất ức chế sự tạo mạch máu

Các chất ức chế sự tạo mạch máu (angiogenesis inhibitors) có tác dụng cắt nguồn cung cấp máu nuôi khối u, ngăn khối u phát triển các mạch máu mới. Ví dụ: bevacizumab, sunitinib, ...

4.5. Các thuốc cảm ứng sự chết tế bào theo chương trình

Quá trình chết tự nhiên của một tế bào bình thường gồm một chuỗi các sự kiện được lập trình sẵn gọi là sự chết tế bào theo chương trình (apoptosis). Các tế bào ung thư thường tìm cách thoát khỏi sự chết theo chương trình. Các thuốc cảm ứng sự chết theo chương trình (apoptosis-inducing drugs) làm các tế bào ung thư chết theo chương trình. Ví dụ: bortezomib, oblimersen và olaparib.

Ngoài 5 loại điều trị đích trên, điều trị miễn dịch (immunotherapy), điều trị hormon (hormone therapies), vaccin ung thư (cancer vaccines) và điều trị gen (gene therapy) đôi khi cũng được xem như điều trị đích vì

chúng cũng ngăn cản sự phát triển của một số tế bào ung thư đặc biệt [4].

V. NHỮNG THAY ĐỔI PHÂN TỬ VÀ ĐIỀU TRỊ ĐÍCH TRONG MỘT SỐ UNG THƯ

Đến nay, FDA đã phê chuẩn nhiều loại thuốc điều trị đích để điều trị hơn 40 loại ung thư khác nhau. Điều trị đích 12 loại ung thư thường gặp gồm:

5.1. Điều trị đích ung thư phổi tế bào không nhỏ

Các điều trị đích ung thư phổi tế bào không nhỏ (non-small cell lung cancer: NSCLC) tiến triển và di căn gồm: 1) Các thuốc ức chế sự sinh mạch máu là bevacizumab và ramucirumab; 2) Các thuốc nhắm đích vào đột biến gen KRAS (G12C) là sotorasib; 3) Các thuốc nhắm đích vào đột biến gài ở exon 20 của gen EGFR là erlotinib, afatinib, gefitinib, osimertinib và dacomitinib; 4) Các thuốc nhắm đích vào sự dung hợp gen (fusion) ALK là crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib và lorlatinib; 5) Các thuốc nhắm đích vào sự dung hợp gen ROS1 là crizotinib, ceritinib, lorlatinib và entrectinib; 6) Các thuốc nhắm đích vào đột biến gen BRAF (V600E) là dabrafenib; 7) Các thuốc nhắm đích vào sự dung hợp gen RET là selpercatinib và pralsetinib; 8) Các thuốc nhắm đích vào sự xóa exon 14 của gen MET là capmatinib và tepotinib; 9) Các thuốc nhắm đích vào sự dung hợp gen NTRK là larotrectinib và entrectinib [1, 2, 3].

5.2. Điều trị đích ung thư dạ dày

Các điều trị đích ung thư dạ dày (stomach cancer) gồm: 1) Các thuốc nhắm đích vào HER2 là trastuzumab và fam-trastuzumab deruxtecan; 2) Thuốc nhắm đích vào VEGF là ramucirumab; 3) Các chất ức chế TRK là

larotrectinib và entrectinib; 4) Một số thuốc khác nhắm đích vào protein HER2 hoặc nhắm vào các đích khác đang thử nghiệm [1, 6, 7].

5.3. Điều trị đích ung thư đại trực tràng

Các điều trị đích ung thư đại trực tràng (colorectal cancer) gồm: 1) Các thuốc chống yếu tố sinh mạch máu VEGF (vascular endothelial growth factor) gồm bevacizumab, ramucirumab and ziv-aflibercept; 2) Các thuốc nhắm đích vào sự thay đổi thụ thể của yếu tố sinh trưởng biểu mô EGFR (epidermal growth factor receptor) gồm cetuximab và panitumumab; 3) Thuốc nhắm đích vào các đột biến gen BRAF (mã hóa cho protein B-Raf) là encorafenib; 4) Thuốc ức chế kinase là regorafenib [1].

5.4. Điều trị đích ung thư vú

Các thuốc điều trị đích ung thư vú (breast cancer) gồm: 1) Các thuốc điều trị đích các ung thư vú có HER2 (+) tính gồm các kháng thể đơn dòng là trastuzumab và pertuzumab, các chất liên hợp kháng thể - thuốc (antibody-drug conjugates) là ado-trastuzumab emtansine và fam-trastuzumab deruxtecan, các chất ức chế kinase gồm lapatinib, neratinib và tucatinib; 2) Các thuốc điều trị đích các ung thư vú có thụ thể hormone (+) tính (hormone receptor-positive) là các chất ức chế CDK4/6 như palbociclib, ribociclib và abemaciclib; 3) Chất ức chế mTOR là everolimus; 4) Các thuốc điều trị đích các ung thư vú có các đột biến gen BRCA là olaparib và talazoparib; 5) Thuốc điều trị đích các ung thư vú có ba (-) tính (triple-negative) là sacituzumab govitecan [1, 6].

5.5. Điều trị đích ung thư buồng trứng

Các điều trị đích ung thư buồng trứng (ovarian cancer) gồm: 1) Chất ức chế hình thành mạch là bevacizumab; 2) Các chất ức chế enzym poly ADP ribose polymerase (PARP) vốn có vai trò trong phát triển, điều hòa và sửa chữa DNA (DNA repair) tế bào là niraparib, olaparib và rucaparib; 3) Các chất ức chế enzym neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) thay đổi do sự dung hợp gen NTRK là entrectinib và larotrectinib [1].

5.6. Điều trị đích ung thư nội mạc tử cung

Các thuốc điều trị đích ung thư nội mạc tử cung (endometrian cancer) gồm: 1) Thuốc ức chế kinase (kinase inhibitor) là lenvatinib, có thể sử dụng một mình hoặc kết hợp với pembrolizumab; 2) Thuốc ức chế sự sinh mạch máu (angiogenesis inhibitors) là bevacizumab; 3) Các thuốc ức chế protein mTOR (mTOR inhibitors) là everolimus và temsirolimus [1].

5.7. Điều trị đích bệnh bạch cầu dòng tuỷ cấp

Điều trị đích bệnh bạch cầu dòng tuỷ cấp (acute myeloid leukemia: AML) có thể bao gồm: 1) Các chất ức chế FLT3 (FLT3 inhibitors) là midostaurin, gilteritinib, có tác dụng ức chế gen FLT3 bị đột biến, ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư; 2) Các chất ức chế enzym isocitrate dehydrogenase (IDH inhibitors) là ivosidenib và enasidenib gây bất hoạt protein IDH bị đột biến, làm dừng sự phát triển của tế bào ung thư; 3) Kháng thể đơn dòng gemtuzumab ozogamicin gắn vào protein CD33, một protein có ở phần lớn các tế bào ung thư máu dòng tuỷ cấp, có tác dụng ức chế sự phân chia của tế bào ung thư; 4) Chất ức chế protein BCL-2 (BCL-2

inhibitor) là venetoclax có tác dụng ức chế protein BCL-2, làm giảm thời gian sống của tế bào ung thư [1].

5.8. Điều trị đích bệnh bạch cầu dòng tủy mạn

Các tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy mạn (chronic myeloid leukemia: CML) chứa một gen bất thường là BCR-ABL, gen này làm cho các tế bào ung thư máu dòng tủy mạn phát triển và sinh sôi mất kiểm soát. Protein BCR-ABL thuộc loại tyrosine kinase. Các chất ức chế tyrosine kinase (tyrosine kinase inhibitors: TKIs) nhắm đích vào protein BCR-ABL, là các thuốc điều trị đích tiêu chuẩn đối với bệnh bạch cầu dòng tủy mạn, gồm: 1) Imatinib; 2) Dasatinib; 3) Nilotinib; 4) Bosutinib; 5) Ponatinib và 6) Asciminib [1].

5.9. Điều trị đích ung thư hạch không Hodgkin

Các thuốc điều trị đích ung thư hạch không Hodgkin (Non-Hodgkin lymphoma) bao gồm: 1) Chất ức chế proteasome (proteasome inhibitor) là bortezomib; 2) Chất ức chế histone deacetylase (HDAC inhibitor) là belinostat; 3) Các chất ức chế Bruton's tyrosine kinase (BTK inhibitors) là ibrutinib và acalabrutinib; 4) Các chất ức chế gen PI3K (PI3K inhibitors) là copanlisib và duvelisib; 5) Chất ức chế gen EZH2 (EZH2 inhibitor) là tazemetostat, và 6) Chất ức chế sự xuất nhân (nuclear export inhibitor) là selinexor [1].

5.10. Điều trị đích ung thư da hắc tố

Các thuốc điều trị đích ung thư da hắc tố (melanoma) bao gồm: 1) Các thuốc nhắm đích vào các tế bào có các thay đổi ở gen BRAF (BRAF gene changes) là các thuốc ức chế BRAF như vemurafenib, dabrafenib và

encorafenib, và các thuốc ức chế MEK (MEK inhibitors) như trametinib, cobimetinib và binimetinib, là các thuốc nhắm đích vào các protein BRAF hoặc MEK, có tác dụng thu nhỏ hoặc làm chậm sự phát triển của khối u; 2) Các thuốc nhắm đích vào các tế bào có sự thay đổi của gen C-KIT (C-KIT gene changes) là imatinib và nilotinib, ức chế sự phát triển của tế bào ung thư [1].

5.11. Điều trị đích ung thư thận

Các thuốc điều trị đích ung thư thận (kidney cancer) bao gồm: 1) Các thuốc nhắm đích vào sự sinh mạch máu khối u (angiogenesis) là sunitinib, sorafenib, pazopanib, cabozantinib, lenvatinib, axitinib, tivozanib, belzutifan và bevacizumab; 2) Các thuốc nhắm đích vào protein mTOR là temsirolimus và everolimus [1].

5.12. Điều trị đích ung thư biểu mô tế bào gan

Các thuốc điều trị đích ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) có thể gồm: 1) Các thuốc ức chế kinase (kinase inhibitors) là sorafenib, lenvatinib, regorafenib và cabozantinib, có tác dụng ức chế một số kinase, làm tế bào ung thư ngừng phát triển và sinh mạch máu; 2) Các kháng thể đơn dòng (monoclonal antibodies) là bevacizumab và ramucirumab, nhắm đích vào thụ thể của yếu tố phát triển nội mạc mạch máu (vascular endothelial growth factor receptor: VEGFR), ngăn chặn sự sinh mạch máu; 3) Sự kết hợp thuốc điều trị đích với các chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch (immune checkpoint inhibitors: ICIs) là các chất nhắm đích vào protein PD-1 (programmed death 1) như pembrolizumab và nivolumab hoặc nhắm đích vào kháng

nguyên CTLA-4 lymphocyte T độc của người (human cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) như ipilimumab, làm khả năng miễn dịch chống khối u mạnh hơn so với việc sử dụng thuốc điều trị đích một mình [1].

Tóm lại, điều trị đích là một kiểu điều trị ung thư sử dụng các thuốc được thiết kế để "nhắm đích" vào các gen và protein cụ thể vốn giúp tế bào ung thư tồn tại và phát triển, cũng có thể tác động đến môi trường mô hoặc đến các tế bào mạch máu, ít độc hơn đối với các tế bào khỏe mạnh. Cơ chế tác động của điều trị đích gồm: khóa hoặc tắt các tín hiệu giúp tế bào ung thư phát triển và phân chia, làm dừng sự sinh mạch máu nuôi tế bào ung thư, mang chất độc đến giết tế bào ung thư, kích hoạt hệ thống miễn dịch để giết tế bào ung thư, kích thích sự chết tế bào theo chương trình và bỏ đói khối u với các hormon mà khối u cần để phát triển. Các con đường tín hiệu chính trong ung thư có thể gồm chu kỳ tế bào, Hippo, Myc, Notch, NRF2, PI3K/AKT/mTOR, RTK-Ras/MAPK, TGF β , P53 và β -catenin/Wnt. Các thay đổi phân tử trong ung thư có thể gồm: tín hiệu thụ thể hormon, thụ thể tyrosine kinase, con đường PI3K/AKT/mTOR, Ras/MAPK, kinase phụ thuộc cyclin và sự bất ổn định của hệ gen. Các kiểu điều trị đích gồm: các kháng thể đơn dòng, các chất ức chế dẫn truyền tín hiệu, các chất điều biến sự biểu hiện gen, các chất ức chế sự sinh mạch máu và các chất cảm ứng quá trình chết tế bào theo chương trình. Các điều trị đích trong một số ung thư chính gồm: ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư dạ dày, ung thư đại

trực tràng, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp, bệnh bạch cầu dòng tủy mạn, u lympho không Hodgkin, ung thư da hắc tố, ung thư thận và ung thư biểu mô tế bào gan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **American Cancer Society (ACS).** Targeted Therapy 2022.
2. **Chang YS, Tu SJ, Chen YC, et al.** Mutation profile of non-small cell lung cancer revealed by next generation sequencing. *Respir Res* 2021; **22**(1): 3.
3. **König D, Prince SS and Rothschild SI.** Targeted Therapy in Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. An Update on Treatment of the Most Important Actionable Oncogenic Driver Alterations. *Cancers* 2021, **13**(4): 804.
4. **National Cancer Institute (NCI).** Targeted Cancer Therapies Fact Sheet. Updated: April 20, 2021.
5. **Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, et al.** Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas. *Cell* 2018 Apr 5; **173**(2): 321-337.
6. **Seebacher NA, Stacy AE, et al.** Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies. *J Exp Clin Cancer Res* 2019 Apr 11; **38**(1): 156.
7. **Wadhwa R, Song S, Lee JS, et al.** Gastric Cancer: Molecular and Clinical Dimensions. *Nat Rev Clin Oncol* 2013 Nov; **10**(11): 643-655.
8. **Yip HYK and Papa A.** Signaling Pathways in Cancer: Therapeutic Targets, Combinatorial Treatments, and New Developments. *Cells* 2021; **10**(3): 659.