

## Bổ túc kiến thức sau đại học:

# ĐIỀU TRỊ ĐÍCH TRONG UNG THƯ DẠ DÀY

Trần Văn Huy<sup>1</sup>, Lê Việt Nho<sup>2</sup>

(1) Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế

(2) Bệnh viện Đa khoa Trung ương Quảng Nam

### Tóm tắt

Ung thư dạ dày là ung thư ống tiêu hóa thường gặp trên thế giới. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán, điều trị song tiên lượng ung thư dạ dày vẫn còn khá xấu. Có khá nhiều nghiên cứu ứng dụng phương pháp điều trị mới ở mức phân tử, liệu pháp điều trị đích, nhằm kéo dài thời gian sống thêm và cải thiện chất lượng cuộc sống của ung thư dạ dày. Nghiên cứu pha III (ToGA) sử dụng trastuzumab, một kháng thể đơn dòng hướng HER2, phối hợp với hóa trị kinh điển trên bệnh nhân ung thư dạ dày có khuếch đại và/hoặc biểu lộ HER2 cho thấy có lợi ích lên sống thêm: giảm tỷ lệ tử vong 26% so với hóa trị đơn độc, kéo dài thời gian sống thêm từ 11.1 đến 13.8 tháng ( $p=0.0046$ ). Tuy nhiên, nghiên cứu pha III sử dụng bevacizumab, kháng thể đơn dòng kháng VEGF, lại không mang lại những kết quả mong đợi: không cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ mà chỉ kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển từ 5.3 lên 6.7 tháng ( $p=0.0037$ ). Hiện nay, nhiều nghiên cứu pha III đang được tiến hành với các thuốc điều trị đích khác như cetuximab, kháng thể đơn dòng hướng EGFR, trong nghiên cứu EXPAND; lapatinib, chất ức chế tyrosine kinase kép, trong nghiên cứu LOGIC. Các nghiên cứu điều trị đích đang mở ra một hướng tiếp cận mới trong điều trị ung thư dạ dày với nhiều hứa hẹn khả quan. Tuy nhiên, cần có nhiều nghiên cứu với những thiết kế chặt chẽ hơn, đặc biệt là tìm ra các dấu ấn phân tử có tính dự đoán đáp ứng điều trị tốt hơn để điều trị đích thực sự trở thành một lựa chọn ưu tiên trong điều trị ung thư dạ dày.

*Từ khóa: HER2, hóa mô miễn dịch, ung thư dạ dày.*

### Abstract

#### TARGETED THERAPIES IN GASTRIC CANCER

Tran Van Huy, Le Viet Nho

Gastric cancer is a common digestive tract cancer worldwide. Despite advances in diagnosis and treatment, prognosis of gastric cancer remains poor. A great deal of studies applying a novel therapeutic method, targeted therapies, showed improving of survival in gastric cancer. A phase III study using trastuzumab, a humanized monoclonal antibody against HER2, in combination with chemotherapy showed a survival benefit in patients with advanced gastric/esophagogastric junction cancer in patients with amplification and/or overexpression of HER2, reducing the risk of death by 26% compared with chemotherapy alone, increasing median overall survival from 11.1 months to 13.8 months ( $p=0.0046$ ). The phase III study using bevacizumab, a monoclonal antibody against VEGF, did not, however, get expected results: Median OS was not improved significantly except PFS was prolonged from 5.3 months to 6.7 months ( $p=0.0037$ ). At the present, there are a lot of ongoing phase III studies with other targeted agents such as cetuximab, a monoclonal antibody against EGFR, in EXPAND study; lapatinib, a dual tyrosine kinase inhibitor, in LOGiC study. Targeted therapeutic studies started new approach to the treatment of gastric cancer with promising results. More studies with better design, however, are necessary, especially to identify more specific molecular biomarkers in order that targeted therapies really become one priority choice in the treatment of gastric cancer.

*Keywords: HER2, Immunohistochemistry, gastric cancer.*

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một bệnh ung thư ống tiêu hóa rất thường gặp trên thế giới, nhất là các nước Đông Á, khu vực Andean của Nam Mỹ, Nga và Đông Âu [4]. Việt Nam cũng là nước có tỉ lệ mắc UTDD tương đối cao. Theo tài liệu Tổ chức Y tế Thế giới, tỷ lệ hiện mắc UTDD điều chỉnh theo tuổi mỗi 100.000 dân năm 2008 ở Việt Nam là 18.9. Ước tính hàng năm Việt Nam có khoảng 15.068 - 16.114 người mắc và 11.327 - 12.098 người bị tử vong vì UTDD [4]. Tuy có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán, điều trị, song tỷ lệ sống thêm 5 năm của bệnh nhân UTDD vẫn còn khá thấp, khoảng 20% ở các nước phương Tây. Đặc biệt đối với các trường hợp UTDD tiến triển, tái phát, di căn thì thời gian sống thêm chỉ khoảng vài tháng. Nhiều phác đồ sử dụng các thuốc mới cho một tỷ lệ đáp ứng có thể đến trên 40%, song cũng chỉ cải thiện tiên lượng ở một ít bệnh nhân chọn lọc và thời gian sống thêm vẫn xoay quanh 9-11 tháng. Bên cạnh đó, độc tính của các thuốc mới này lại khá cao [8]. UTDD tương đối đề kháng với xạ trị. Để kiểm soát đầy đủ khối u tiên phát, cần liều xạ vượt quá khả năng dung nạp của các cấu trúc xung quanh như niêm mạc ruột, tủy sống.

Những thành tựu gần đây về hóa mô miễn dịch (HMMD) và xét nghiệm sinh học phân tử đã góp phần đặt cơ sở cho các nghiên cứu về các liệu pháp điều trị đích (targeted therapies), một hướng nghiên cứu có nhiều hứa hẹn, nhằm kéo dài thời gian sống thêm và cải thiện chất lượng sống cho các bệnh nhân UTDD. Trong bài tổng quan này, chúng tôi điểm lại một số khái niệm, những thành công bước đầu trong nghiên cứu ứng dụng điều trị đích ở bệnh nhân UTDD.

## 2. KHÁI NIỆM VỀ ĐIỀU TRỊ ĐÍCH

### 2.1. Điều trị đích và vai trò trong điều trị ung thư

Điều trị đích là kiểu điều trị nội khoa ngăn cản sự phát triển của tế bào ung thư bằng cách can thiệp vào các phân tử cần cho sự phát sinh

ung thư và tăng trưởng khối u hơn là chỉ can thiệp vào sự phân chia nhanh chóng của tế bào như hóa trị liệu. Hóa trị, xạ trị không thể phân biệt được tế bào ung thư và tế bào bình thường nên dễ gây tổn thương cho tế bào bình thường hơn. Điều trị đích hướng tác dụng vào các tế bào ung thư nên thường có hiệu quả hơn so với hóa trị, xạ trị truyền thống và ít tác dụng phụ hơn. Có nhiều loại thuốc hướng vào các đích khác nhau trong tế bào. Điều trị đích có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với hóa trị liệu tiêu chuẩn, thường là để làm cho các liệu pháp hóa trị hiệu quả hơn. Đến nay, liệu pháp chống ung thư mới này đã mang lại những hiệu quả đáng phấn khởi và đã được chấp nhận sử dụng khá rộng rãi trên lâm sàng.

### 2.2. Các thuốc điều trị đích

Có rất nhiều thuốc điều trị đích đang được nghiên cứu, ứng dụng trên lâm sàng. Hiện nay, có gần 20 loại thuốc khác nhau đã được FDA cấp phép trong điều trị một số loại ung thư. Có 2 nhóm thuốc chính sau:

**2.2.1. Các kháng thể đơn dòng:** Kháng thể đơn dòng có thể xác định vị trí và gắn vào thụ thể nào đó ở bên ngoài của tế bào ung thư, từ đó ngăn cản các tế bào gửi tín hiệu phân chia tế bào. Các thuốc này thường có đuôi -ab (antibody). Rituximab (MabThera® hoặc Rituxan®) dùng trong u lympho non Hodgkin, Trastuzumab (Herceptin®) được chỉ định trong ung thư vú, dạ dày và vài loại ung thư khác biểu lộ HER2, Cetuximab (Erbix®) được chấp thuận trong điều trị ung thư đại trực tràng và ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, Bevacizumab (Avastin®) được chỉ định trong điều trị ung thư đại trực tràng, ung thư vú, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, và đang được nghiên cứu trong điều trị ung thư mô liên kết.

**2.2.2. Các thuốc ức chế phân tử nhỏ tyrosine kinase:** Tyrosine kinase là một thành phần của các hệ thống tín hiệu phức tạp, làm cho một số bệnh ung thư phát triển ngoài tầm kiểm soát. Các thuốc ức chế men tyrosine kinase ngăn chặn quá trình này nên được đặt

tên với đuôi -ib (inhibitor). Các thuốc đã được cấp phép điều trị ung thư trong nhóm này gồm: Imatinib mesylate (Gleevec®, STI-571) để điều trị bệnh bạch cầu kinh dòng hạt, u mô đệm ống tiêu hóa, Gefitinib (Iressa®) và Erlotinib (Tarceva®) để điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, Sorafenib trong điều trị ung thư tế bào gan tiến triển và Tamoxifen, một thuốc điều hòa thụ thể estrogen chọn lọc, được cho là nền tảng đầu tiên của các liệu pháp điều trị đích là thuốc được chỉ định trong điều trị ung thư vú.

### 3. ĐIỀU TRỊ ĐÍCH TRONG UNG THƯ DẠ DÀY

Trong khoảng hơn một thập niên qua, cũng có khá nhiều loại thuốc điều trị đích đang được nghiên cứu và ứng dụng trong UTDD (Xem Bảng 1). Các nghiên cứu điều trị đích ban đầu trên UTDD được tiến hành với các thuốc ức chế phân tử nhỏ như gefitinib và erlotinib cho thấy có tác dụng rất tế nhị đối với UTDD. Đáp ứng kém của các thuốc ức chế phân tử nhỏ đã dẫn các nhà điều tra mở rộng các nghiên cứu sang các kháng thể đơn dòng hướng đích các thụ thể họ EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) như trastuzumab, cetuximab; kháng thể đơn dòng hướng đích VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) như bevacizumab hoặc các thuốc ức chế tyrosine kinase kép lapatinib.

**Bảng 1:** Các nhóm thuốc điều trị đích trong ung thư dạ dày

| Các nhóm thuốc và loại thuốc điều trị đích |             | Thử nghiệm lâm sàng      |
|--------------------------------------------|-------------|--------------------------|
| EGF-R                                      |             |                          |
| Kháng thể đơn dòng                         | Cetuximab   | Pha III (Đang tiến hành) |
| Thụ thể tyrosine kinase                    | Gefitinib   | Pha II                   |
|                                            | Erlotinib   | Pha II                   |
| HER2-R                                     |             |                          |
| Kháng thể đơn dòng                         | Trastuzumab | Pha III (Hoàn tất)       |
| Ức chế tyrosine kinase kép                 |             |                          |
| EGF/HER2-R                                 |             |                          |
| Thụ thể tyrosine kinase                    | Lapatinib   | III (Đang tiến hành)     |
| VEGF                                       |             |                          |
| Kháng thể đơn dòng                         | Bevacizumab | Pha III (Hoàn tất)       |

#### 3.1. Thuốc hướng đích EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

Họ EGFR gồm có 4 thành viên là: EGFR (erbB-1, HER1), erbB-2 (cũng được gọi là neu và HER2), erbB-3 (HER3), và erbB-4 (HER4). Các thụ thể họ EGFR được cấu tạo gồm vùng ngoại bào để gắn với phối tử, tiếp đó là vùng xuyên bào xoắn ốc và vùng nội bào có hoạt tính men tyrosine kinase. Họ EGFR điều hòa sự dẫn truyền tín hiệu trong các quá trình tế bào bao gồm tăng sinh, biệt hóa và quá trình tế bào chết theo chương trình. Hệ thống tín hiệu trong EGFR được điều hòa chặt chẽ trong tổ chức bình thường và bị quá biểu lộ, đột biến hoặc quá sản xuất trong các tế bào ung thư.

##### 3.1.1. Trastuzumab

Trastuzumab (Herceptin) là một kháng thể đơn dòng kháng HER2, đã được cấp phép trong điều trị ung thư vú. HER2 (erbB2 còn được gọi là neu hoặc p185), là thụ thể thứ hai trong họ EGFR người. HER2 là thành viên duy nhất thuộc họ EGFR mà không có phối tử đã biết nào trong họ có thể hoạt hóa sự đồng nhị trùng hóa của nó. Thay vào đó, có lẽ HER2 giữ chức năng đầu tiên như một đối tác dị nhị trùng hóa với các thụ thể khác cùng họ gồm EGFR, HER3, hoặc HER4. Phân tích y văn cho thấy HER2 được phát hiện trong nhiều loại khối u rắn như ung thư buồng trứng, cổ tử cung, bàng quang, đại trực tràng, thực quản, vú và cả UTDD, và có mối liên quan giữa quá biểu lộ HER2 và thời gian sống thêm ngắn hơn.

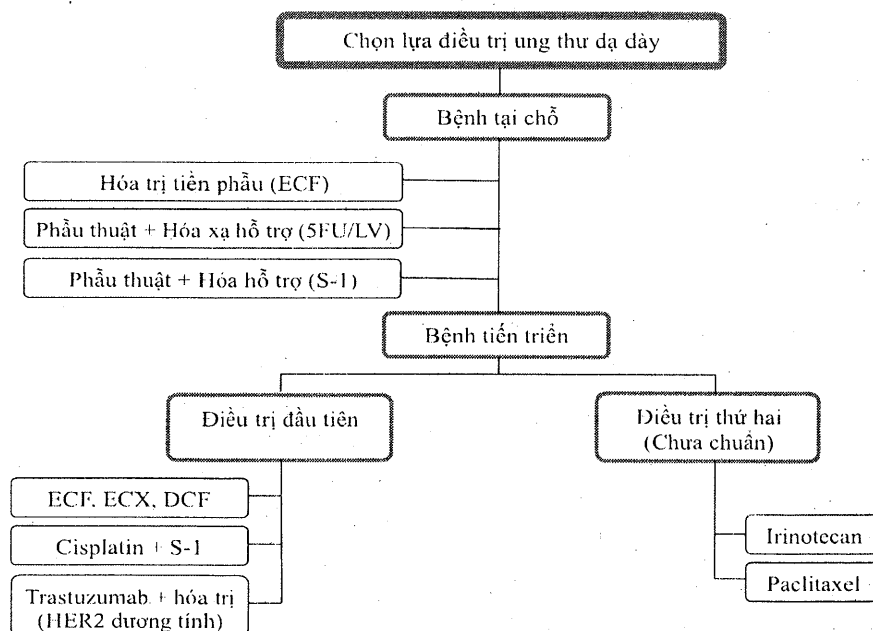
**Bảng 2:** Quá biểu lộ HER2 trong ung thư dạ dày

| Tác giả      | n    | Khu vực địa lý       | Quá biểu lộ | HMMD       | Khuếch đại  | Phương pháp |
|--------------|------|----------------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| Yano [11]    | 200  | Nhật                 | 23%         | HercepTest | 27%         | FISH        |
| Gravalos [3] | 166  | Châu Âu              | 13%         | HercepTest | Nếu HMMD 2+ | FISH        |
| Lordick [6]  | 1527 | Châu Âu, Á, Mỹ Latin | 22.3%       | HercepTest |             | FISH        |

Trong UTDD, quá biểu lộ HER2 được phát hiện đầu tiên bằng kỹ thuật HMMD vào năm 1986. Các nghiên cứu ban đầu cho thấy có sự khác biệt khá lớn về tỷ lệ biểu lộ HER2 trong UTDD, tuy nhiên các nghiên cứu gần đây hơn đánh giá quá biểu lộ HER2 bằng kỹ thuật HMMD sử dụng kháng thể đơn dòng (HercepTest) và hoặc khuếch đại gene bằng kỹ thuật lai tại chỗ huỳnh quang (FISH) đã cho thấy có tỷ lệ gần tương tự nhau (Bảng 2). Trong một nghiên cứu tại Nhật, quá biểu lộ HER2 bằng kỹ thuật HMMD gặp ở 23% và kỹ thuật khuếch đại gen bằng kỹ thuật FISH ở 27% trong tổng số 200 khối u được cắt bỏ [11]. Nghiên cứu của Gravalos báo cáo tỷ lệ biểu lộ HER2 là 13% (HMMD = 2+/FISH+ hoặc HMMD = 3+) trong loạt nghiên cứu 166 sinh thiết hoặc mẫu phẫu thuật bệnh nhân UTDD [3]. Tổng kết 1527

bệnh nhân, sử dụng cả HMMD và FISH để xác định những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn lựa vào thử nghiệm lâm sàng ToGA, Lordick đã mô tả tỷ lệ bệnh nhân UTDD có HER2 dương tính là 22.3% [6].

Như vậy là giống như ung thư vú, rõ ràng có một tỷ lệ tương đối bệnh nhân UTDD có biểu lộ HER2 và/hoặc khuếch đại HER2. Cũng từ kết quả đáng khích lệ trong việc ứng dụng điều trị trastuzumab ở bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính, người ta bắt đầu quan tâm đến vai trò của trastuzumab ở bệnh nhân UTDD HER2 dương tính. Nghiên cứu pha II trên 21 bệnh nhân UTDD tiến triển với quá biểu lộ/khuếch đại HER2 cho thấy sau khi điều trị với trastuzumab và cisplatin tỷ lệ đáp ứng là 35% và bệnh ổn định là 17%. Điều trị được dung nạp tốt [2].

**Sơ đồ 1:** Chọn lựa điều trị ung thư dạ dày

**ECF:** epirubicin, cisplatin, 5FU; **ECX:** epirubicin, cisplatin, capecitabine;

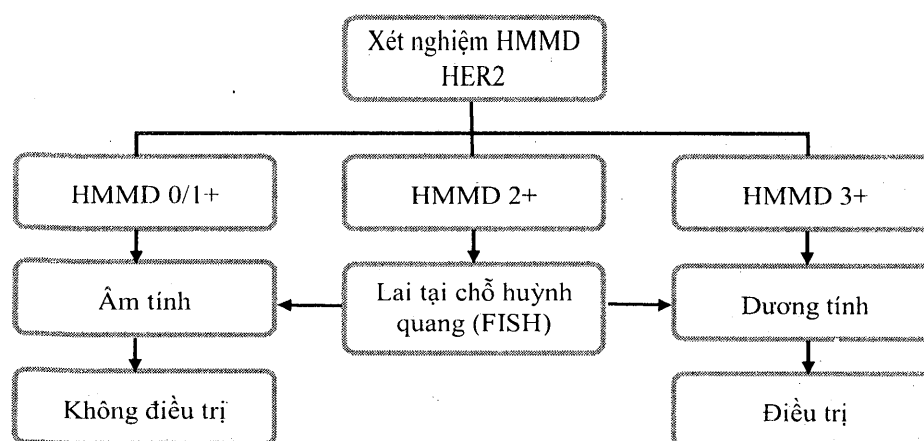
**DCF:** docetaxel, cisplatin, 5FU; **S-1 (Tegafur):** tiền thuốc của 5FU.

Nguồn: Meza-Junco J., Au H.J., Sawyer M.B., (2010). *Connection* 15: 28-33.

Từ kết quả này, người ta tiến hành nghiên cứu phase III (ToGA) trên 584 bệnh nhân UTDD và ung thư chỗ nối dạ dày thực quản có HER2 dương tính được tiếp nhận ngẫu nhiên vào nhóm được điều trị bằng cisplatin và một thuốc tương tự pyrimidine hoặc nhóm cũng được sử dụng những thuốc này phối hợp với trastuzumab [1]. Kết quả nghiên cứu cho thấy trastuzumab giảm nguy cơ tử vong 26% khi phối hợp với phác đồ hóa trị tham khảo (HR 0.74), kéo dài thời gian sống thêm trung vị gần 3 tháng (11.1 đến 13.8 tháng;  $p=0.0046$ ) ở bệnh nhân UTDD tiến triển HER2 (+). Bên cạnh đó, trastuzumab cũng cải thiện đáng kể tất cả các mục tiêu phụ khác như thời gian sống thêm không tiến triển PFS (6.7 so với 5.5 tháng,  $p=0.002$ ), thời gian tiến triển (TTP), tỷ lệ đáp ứng chung (ORR). Trastuzumab được dung nạp tốt vì giữa hai nhóm điều trị không có sự khác nhau nào về độ

an toàn, kể cả tác dụng phụ lên tim. Thêm vào đó, những bệnh nhân HER2 dương tính mạnh hơn bằng kỹ thuật HMMD có khuynh hướng sống thêm dài hơn. Các bệnh nhân HER2 xét nghiệm bằng HMMD 2+/FISH+ hoặc HMMD 3+ có thời gian sống thêm dài hơn (16 tháng) ở nhóm bệnh nhân có phối hợp với trastuzumab so với nhóm hóa trị đơn độc (11.8 tháng) [1].

Từ kết quả nghiên cứu ToGA, trastuzumab (Herceptin) trở thành thuốc điều trị đích đầu tiên được cấp phép điều trị UTDD tiến triển HER2 dương tính tại Châu Âu (1/2010), Hoa Kỳ (10/2010) và Nhật Bản (3/2011). Vì vậy, các bệnh nhân UTDD tiến triển, di căn hoặc tái phát đều cần được xét nghiệm HER2 trên mẫu mô sinh thiết hoặc phẫu thuật bằng kỹ thuật HMMD và/hoặc FISH [7] để lựa chọn vào chiến lược điều trị đích bằng trastuzumab (Xem Sơ đồ 1, 2).



**Sơ đồ 2:** Hướng dẫn điều trị trastuzumab dựa vào xét nghiệm HER2

Nguồn: Yoon D.H., Kang Y.K., (2011). *Clin. Invest*; 1(1): 87-95.

### 3.1.1. Cetuximab

Cetuximab (Erbix) là một kháng thể đơn dòng kháng EGFR. Mặc dù có nhiều nghiên cứu chưa mang lại hiệu quả rõ rệt trong UTDD nhưng có ít nhất hai nghiên cứu pha II cho thấy vài kết quả đáng khích lệ. Nghiên cứu FOLCETUX năm 2007 của Pinto và cộng sự sử dụng cetuximab phối hợp với 5-FU/leucovorin và irinotecan (FOLFIRI) báo cáo một tỷ lệ đáp ứng hứa hẹn 42%, với thời gian tiến triển trung bình 8 tháng, thời gian sống

thêm 16 tháng [9]. Nghiên cứu của Lordick cho thấy tỷ lệ đáp ứng tốt hơn 65% với thời gian tiến triển trung bình 7.6 tháng. Tuy nhiên, thời gian sống thêm lại ngắn hơn 9.5 tháng [6].

Trên cơ sở các thử nghiệm lâm sàng này, người ta đang tiến hành một nghiên cứu pha III nhãn mở EXPAND. Với mục tiêu chính là đánh giá thời gian sống thêm không bệnh, nghiên cứu này sẽ được tiến hành trên 800 bệnh nhân để đánh giá hiệu quả, độ an toàn của cetuximab phối hợp với cisplatin và capecitabine như là

liệu pháp khởi đầu của bệnh nhân UTDD di căn kể cả ung thư chỗ nổi dạ dày thực quản.

### **3.1.2. Lapatinib**

Lapatinib là chất ức chế tyrosine kinase kép kháng EGFR và HER2, can thiệp vào quá trình tự phosphoryl hóa. Lapatinib cho thấy có hoạt tính chống ung thư vú HER2 dương tính khi phối hợp với liệu pháp hormon cũng như phối hợp với capecitabine. Lapatinib cũng đã được FDA cấp phép trong điều trị phối hợp với capecitabine đối với bệnh nhân ung thư vú quá biểu lộ HER2 vẫn tiếp tục tiến triển khi sử dụng trastuzumab.

Lapatinib cũng có hoạt tính trên bệnh nhân ung thư ống tiêu hóa trên có khuếch đại HER2. Đến nay, đã có vài báo cáo kết quả của hai nghiên cứu pha II đánh giá hiệu quả của lapatinib trong ung thư chỗ nổi dạ dày thực quản và ung thư thực quản với kết quả ban đầu trên còn khá tẻ nhạt. Tuy vậy, người ta vẫn đang tiến hành một nghiên cứu pha III đánh giá hiệu quả lâm sàng và độ an toàn của hóa trị liệu phối hợp với lapatinib: LOGiC (Lapatinib Optimization Study in HER2-positive Gastric Cancer). Đây là một thử nghiệm đa trung tâm quốc tế tiếp nhận các bệnh nhân UTDD hoặc ung thư chỗ nổi dạ dày thực quản tiến triển, không thể phẫu thuật hoặc di căn có khuếch đại gen HER2. Nghiên cứu sẽ đánh giá liệu lapatinib khi thêm vào hóa trị liệu chuẩn, gồm capecitabine cộng với oxaliplatin (CapeOx), có kéo dài thời gian tiến triển và thời gian sống thêm không. Tình trạng HER2 phải được đánh giá trước khi chọn bệnh. CapeOx được dùng cho tất cả bệnh nhân và các bệnh nhân này được chọn ngẫu nhiên vào nhóm có điều trị lapatinib hoặc giả dược.

### **3.2. Các thuốc hướng đích VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)**

VEGF là yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu. VEGF thường được biểu lộ trong đa phần các khối u đặc, ung thư tế bào đệm (tumor stromal cells) và UTDD. Thuốc đầu tiên trong nhóm thuốc hướng đích VEGF được cấp phép

trong điều trị ung thư là bevacizumab. Nó là một kháng thể đơn dòng người gắn đặc hiệu với phối tử VEGF. Thuốc này cho thấy có hoạt tính mạnh trong UTDD khi phối hợp với hóa trị. Một thử nghiệm pha II sử dụng bevacizumab phối hợp với irinotecan và cisplatin trên 47 bệnh nhân UTDD cho tỷ lệ đáp ứng 65%, với thời gian sống thêm 12.3 tháng [10]. Từ nghiên cứu này, một nghiên cứu ngẫu nhiên AVAGAST tiến hành so sánh capecitabine cộng với cisplatin có hoặc không phối hợp với bevacizumab như là một phác đồ khởi đầu đối với bệnh nhân UTDD. Nghiên cứu cho thấy kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) từ 5.3 tháng lên 6.7 tháng trong nhóm có dùng bevacizumab, nhưng sống thêm toàn bộ không cải thiện có ý nghĩa thống kê (10.1 so với 12.1 tháng,  $p = 0.1002$ ) [5].

Tuy nhiên, bevacizumab có thể gây ra những tác dụng phụ nghiêm trọng như thiếu máu cục bộ cơ tim, thiếu máu cục bộ não cũng như thủng dạ dày. Ngoài ra, có thể gặp biến chứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch.

### **3.3. Những thách thức trong điều trị đích ung thư dạ dày**

Mặc dù các thử nghiệm lâm sàng pha II, III đang mang lại nhiều kết quả tích cực, song vẫn còn nhiều thách thức phía trước trong nghiên cứu và ứng dụng điều trị đích UTDD. Bên cạnh giá thành điều trị, những tác dụng phụ nghiêm trọng của một số thuốc, thách thức quan trọng vẫn là xác định một đích có giá trị trong UTDD. Trong khi hiểu biết của chúng ta về các con đường dẫn đến ung thư vẫn chưa đầy đủ, rõ ràng là các con đường này dường như quá nhiều và có những tương tác hết sức phức tạp. Chỉ loại trừ một tín hiệu đơn lẻ dựa trên kinh nghiệm có thể dẫn đến điều trị không hiệu quả hoặc chỉ có hiệu quả hạn chế trừ phi tín hiệu này đóng vai trò quyết định kiểu hình ung thư.

## **4. KẾT LUẬN**

Điều trị đích là một tiếp cận mới trong điều trị ung thư nói chung và ung thư dạ dày nói riêng. Việc áp dụng điều trị bước đầu đối với

một số thuốc đã được công nhận cũng như số liệu từ các nghiên cứu còn ở pha II, pha III cho thấy phương pháp điều trị này có nhiều hứa hẹn tốt trong việc kéo dài thời gian sống thêm và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân ung thư dạ dày.

Tuy nhiên, cần có nhiều nghiên cứu hơn

nữa với quy mô và thời gian theo dõi dài hơn, phân tầng bệnh nhân tỉ mỉ hơn, đặc biệt là tìm ra các dấu ấn phân tử có tính dự đoán đáp ứng điều trị tốt hơn với mục tiêu “cá thể hóa chẩn đoán, điều trị ung thư” để điều trị đích thực sự trở thành một lựa chọn ưu tiên trong điều trị ung thư dạ dày.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*; 376: 687-697.
2. Cortés-Funes H, Rivera F, Alés I, et al (2007). Phase II of trastuzumab and cisplatin in patients with advanced gastric cancer (AGC) with HER2/neu overexpression/amplification. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings, *J Clin Oncol*; 25:18s (abstr 4613).
3. Gravalos C, Márquez A, García-Carbonero R et al (2007). Correlation between Her2/neu overexpression/amplification and clinicopathological parameters in advanced gastric cancer patients: a prospective study 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. 130 (Abstr 89).
4. International Agency for Research on Cancer (2008). Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. World Health Organization. Globocan (<http://www-dep.iarc.fr/>).
5. Kang YK, Ohtsu A, Van Cutsem E, et al (2010). AVAGAST: a randomized, double-blind placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin + bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol*. (Suppl 18); 28 (abstr LBA 4007).
6. Lordick F., Lorenzen S., Hegewisch-Becker S., et al (2007). Cetuximab plus weekly oxaliplatin/5FU/FA (FUFOX) in 1st line metastatic gastric cancer. Final results from a multicenter phase II study of the AIO upper GI study group. *J Clin Oncol*, (Meeting Abstracts); 25 (18 Suppl): 4526.
7. Meza-Junco J., Au H.J., Sawyer M.B., (2010). Overview of Trastuzumab's Utility for Gastric Cancer. *Connection* 15: 28-33.
8. Ohtsu A., (2008). Chemotherapy for metastatic gastric cancer: past, present, and future. *J Gastroenterol*; 43: 256-264.
9. Pinto C, Di Fabio F, Siena S et al (2007). Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol*; 18(3): 510-517.
10. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH et al (2006). Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol*; 24(33): 5201-5206.
11. Yano T, Doi T, Ohtsu A, Boku N, Hashizume K, Nakanishi M, Ochiai A, et al (2006). Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncol Rep*; 15: 65-71.