

Triển vọng sử dụng thuốc kháng CDK4/6 trong điều trị ung thư vú

Phạm Đức Hùng¹, Trần Phương Thảo², Trần Linh Giang³,
Nguyễn Lê Hiệp⁴, Nguyễn Thế Thịnh⁵, Nguyễn Thanh Bình⁴

¹Bệnh viện Cincinnati (Hoa Kỳ)

²Đại học Quốc gia Seoul (Hàn Quốc)

³Viện Nghiên cứu Y khoa Woolcock (Úc)

⁴Bệnh viện K (Hà Nội, Việt Nam)

⁵Trường Đại học Dược Hà Nội

Với sự phát triển của khoa học và công nghệ, nhiều hướng điều trị mới đã được nghiên cứu áp dụng cho bệnh nhân ung thư vú dương tính với thụ thể nội tiết. Một trong số đó là các nghiên cứu nhằm tác động lên đường dẫn truyền tín hiệu tế bào Cyclin-CDK, tiêu biểu cho cơ chế này là nhóm thuốc ức chế CDK4/6 - nhóm thuốc mới nhất trong điều trị bệnh nhân ung thư vú giai đoạn tiến xa.

Phức hợp Cyclin-CDK trong điều hòa chu trình tế bào và cơ chế thuốc kháng CDK4/6

Ung thư vú là loại ung thư thường gặp nhất và gây tử vong hàng đầu ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới, đặc biệt là các nước đang phát triển. Ung thư vú là dạng u vú ác tính, đa số các trường hợp bị ung thư vú thường bắt đầu từ các ống dẫn sữa, một phần nhỏ phát triển ở túi sữa hoặc các tiểu thùy. Ung thư vú nếu phát hiện và điều trị muộn có thể sẽ di căn vào xương và các bộ phận khác. Trong đó, thể ung thư vú thụ thể nội tiết dương tính chiếm tới 70-75% số ca. Điều trị nội tiết (tamoxifen, fulvestrant và các thuốc ức chế aromatase) là lựa chọn hàng đầu cho nhóm bệnh nhân này. Tuy nhiên, ở giai đoạn ung thư tiến triển xa, tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng với thuốc điều trị nội tiết có thể lên tới 50%. Do vậy, việc quan trọng là phải phát hiện sớm ung thư vú thông qua quá trình tầm soát tế bào ở những phụ nữ bình thường, điều này giúp cải thiện đáng kể quá trình chẩn đoán và điều trị bệnh. Nhiều nghiên cứu cho thấy, ung thư vú đang ngày càng có những diễn biến theo chiều

hướng gia tăng, với ước tính số ca mắc mới trong năm 2020 lên tới hơn 276.000 ca [1, 2]. Đây là một căn bệnh hết sức phức tạp, luôn nhận được sự quan tâm nghiên cứu của nhiều quốc gia nhằm tìm cách phòng chống và điều trị.

Chu kỳ tế bào là một quá trình được kiểm soát chặt chẽ và được chia ra làm 4 pha: G1, S (tổng hợp DNA), G2, và M (nguyên phân). Giai đoạn chuyển từ pha G1 tới pha S là bước quan trọng trong quá trình nhân lên của tế bào và được điều hòa bởi đường dẫn truyền tín hiệu tế bào Cyclin-CDK [viết tắt từ "cyclin-dependent kinase (CDK)4/6-INK4-retinoblastoma (Rb)] [3, 4].

Cyclin D là một protein điều hòa có vai trò hoạt hóa CDK. Khi có tín hiệu ngoại bào (ví dụ như các nhân tố tăng trưởng), Cyclin D sẽ kết hợp với CDK4 và CDK6 để hoạt hóa các enzyme này.

CDK4/6 được hoạt hóa sẽ kích hoạt Rb và E2F. E2F thúc đẩy tế bào chuyển từ pha G1 sang pha S. Sự hoạt hóa E2F quá mức có thể thúc đẩy quá trình phân chia tế bào nhanh chóng và không chọn lọc, là

một yếu tố nguy cơ phát triển khối u.

Nhóm thuốc kháng CDK4/6 có vai trò ức chế phức hợp CyclinD-CDK4/6, qua đó ức chế hoạt hóa E2F, dẫn tới ức chế chu trình nhân lên của tế bào tại pha G1 và có tác dụng ngăn cản sự phát triển của khối u.

Thuốc ức chế CDK4/6 trong điều trị ung thư vú dương tính thụ thể nội tiết

Rối loạn trục Cyclin/CDK/E2F xảy ra ở 50-70% các trường hợp ung thư vú. Sự bộc lộ quá mức Cyclin D1 cũng được nhận thấy ở 50-60% bệnh nhân ung thư vú và 50% bệnh nhân thiếu hụt gene ức chế CDK4/6.

Nghiên cứu cho thấy, các thuốc kháng CDK4/6 thế hệ đầu tiên (như flavopiridol) không cho kết quả như mong đợi do khả năng chọn lọc kém, dẫn tới nguy cơ về tác dụng phụ. Flavopiridol trong các thử nghiệm cũng cho thấy hiệu quả khiêm tốn dưới dạng đơn chất và không mang lại hiệu quả khi phối hợp hóa trị [3].

Thế hệ thứ 2 của nhóm thuốc này, dù tính chọn lọc cao hơn

nhưng lại có nhiều nguy cơ về biến cố bất lợi nghiêm trọng. Dinaciclib được xác nhận có liên quan lẫn lộn từ 60 và 70% tác dụng phụ nghiêm trọng trong các thử nghiệm lâm sàng pha I và pha II.

Phải đến thế hệ thứ 3, thuốc kháng CDK4/6 mới được chấp thuận trong điều trị ung thư vú tiến triển trên bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính và HER2 âm tính. Một ưu điểm của thế hệ này là các thuốc đã được sử dụng ở dạng uống. Ba hoạt chất được chấp thuận gồm: palbociclib (PD0332991, Pfizer, Inc.), ribociclib (LEE011, Novartis International AG) và abemaciclib (LY2835219, Eli Lilly and Company).

CDK4/6 trong các thử nghiệm lâm sàng palbociclib

Các nghiên cứu cho thấy hiệu quả và an toàn của palbociclib bao gồm các thử nghiệm PALOMA-1, PALOMA-2 và PALOMA-3 [4, 5].

Thử nghiệm PALOMA-1 là thử nghiệm pha II gồm 165 bệnh nhân, so sánh palbociclib kết hợp letrozole so với letrozole đơn độc ở bệnh nhân bị ung thư vú giai đoạn tiến xa (dương tính thụ thể nội tiết và âm tính với protein HER2), hậu mãn kinh chưa được điều trị trước đó. Thời gian sống của bệnh nhân không nặng hơn mức trung bình là 20,2 tháng (13,8-27,5) đối với nhóm palbociclib kết hợp letrozole và 10,2 tháng (5,7-12,6) đối với nhóm letrozole. Kết quả mang tính bước ngoặt này đã dẫn đến việc Cục Quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) nhanh chóng phê duyệt palbociclib kết hợp letrozole trong bệnh ung thư vú giai đoạn tiến xa ở bệnh nhân hậu mãn kinh.

Sau khi PALOMA-1 thành công với phác đồ palbociclib và letrozole, thử nghiệm pha III gồm 666 bệnh nhân là PALOMA-2 được phát triển

để xác nhận lại lợi ích của việc kết hợp thuốc này so với letrozole đơn độc trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn tiến xa chưa được điều trị trước đó. Trong thử nghiệm này, palbociclib + letrozole đạt được tiêu chí chính là cải thiện thời gian sống, bệnh không nặng hơn so với letrozole + giả dược (trung bình lẫn lộn là 24,8 so với 14,5 tháng, $p < 0,001$).

Một năm kể từ chỉ định đầu tiên được cấp phép, vào tháng 2/2016, FDA tiếp tục phê duyệt chỉ định mới của palbociclib: kết hợp với fulvestrant để điều trị ung thư vú ở giai đoạn tiến xa tiến triển sau khi điều trị bằng liệu pháp hormone. Quyết định này dựa trên kết quả của thử nghiệm PALOMA-3 ở 521 bệnh nhân ung thư vú tiến xa, bất kể tình trạng mãn kinh, tiến triển sau liệu pháp hormone, được điều trị fulvestrant đơn độc hoặc kết hợp palbociclib. Kết quả là, thời gian sống của bệnh không nặng hơn của nhóm fulvestrant kết hợp palbociclib là 9,2 tháng, vượt trội so với nhóm chỉ có fulvestrant là 3,8 tháng ($p < 0,001$). Thời gian sống thêm toàn bộ cũng được cải thiện (34,9 so với 28,0 tháng), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Nhìn chung, nhóm thuốc ức chế CDK4/6 dễ dung nạp. Các tác dụng không mong muốn phổ biến trong nhóm bao gồm buồn nôn, tiêu chảy, mệt mỏi, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, thiếu máu và giảm tiểu cầu. Tác dụng phụ thường gặp của palbociclib và ribociclib là giảm bạch cầu trung tính, trong khi tiêu chảy là tác dụng phụ thường gặp nhất của abemaciclib. Không có sự vượt trội về tính an toàn giữa các thuốc, vì vậy cần cân nhắc tới độc tính của các thuốc trước khi quyết định dùng trên từng bệnh nhân cụ thể. Nếu bệnh nhân không dung nạp được với một

thuốc, việc thử sử dụng một thuốc khác có thể được cân nhắc [6].

Có thể khẳng định, nhóm thuốc ức chế CDK4/6 cho thấy hiệu quả tốt trên lâm sàng, dễ dung nạp, hiệu quả không kém hơn các thuốc ức chế nội tiết như tamoxifen hay fulvestrant. Trong điều trị ung thư vú tiến xa (dương tính thụ thể nội tiết và âm tính protein HER2), nhóm thuốc này có tiềm năng lớn, sẽ được đưa vào nhóm điều trị đầu tay, mở ra triển vọng to lớn trong việc điều trị tận gốc căn bệnh ung thư vú.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Q.Y. Chong, Z.H. Kok, N.L.C. Bui, et al. (2020), "A unique CDK4/6 inhibitor: current and future therapeutic strategies of abemaciclib", *Pharmacological Research*, **156**, p.104686, DOI:10.1016/j.phrs.2020.104686.
- [2] F. Cardoso, E. Senkus, A. Costa, et al. (2018), "4th ESO-ESMO International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4)", *Annals of Oncology*, **29**(8), pp.1634-1657, DOI:10.1093/annonc/mdy192.
- [3] L. Zocchi, S.C. Wu, J. Wu, et al. (2018), "The cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol (alvociclib) inhibits metastasis of human osteosarcoma cells", *Oncotarget*, **9**(34), pp.23505-23518, DOI:10.18632/oncotarget.25239.
- [4] R.S. Finn, M. Martin, H.S. Rugo, et al. (2016), "Palbociclib and Letrozole in advanced breast cancer", *N. Engl. J. Med.*, **375**(20), pp.1925-1936, DOI:10.1056/NEJMoa1607303.
- [5] N.C. Turner, D.J. Slamon, J. Ro, et al. (2018), "Overall Survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer", *N. Engl. J. Med.*, **379**(20), pp.1926-1936, DOI:10.1056/NEJMoa1810527.
- [6] T. Eggersmann, T. Degenhardt, O. Gluz, et al. (2019), "CDK4/6 Inhibitors expand the therapeutic options in breast cancer: Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib", *Bio. Drugs*, **33**(2), pp.125-135, DOI:10.1007/s40259-019-00337-6.