

Đích sinh học phân tử gắn thuốc và triển vọng ứng dụng trong điều trị ung thư vú bộ ba âm tính

Nguyễn Văn Cầu^{1*}

(1) Bộ môn Ung Bướu, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Ung thư vú bộ ba âm tính là phân nhóm ung thư vú có độ ác tính cao, đặc trưng bởi sự thiếu biểu hiện dấu ấn của thụ thể estrogen và thụ thể progesterone cũng như không có biểu hiện của khuếch đại dấu ấn thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì 2 (HER2). Do thiếu các đích phân tử gắn thuốc trên tế bào nên trong vài thập niên qua, hóa trị độc tế bào truyền thống đối với ung thư vú bộ ba âm tính là phương pháp điều trị toàn thân chủ yếu. Tuy nhiên, do thiếu các liệu pháp nhắm vào đích phân tử và tiên lượng xấu của ung thư vú bộ ba âm tính nên đã thúc đẩy các nỗ lực nghiên cứu để tìm ra các đích gắn thuốc điều trị hiệu quả hơn nhằm cải thiện kết quả lâm sàng. Hiện tại, một số thuốc ức chế poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), thuốc ức chế chốt kiểm miễn dịch và thuốc liên hợp gắn kháng thể với hóa trị độc tế bào đã được FDA chấp thuận để điều trị ung thư vú bộ ba âm tính. Ngoài ra, các tác nhân nhắm vào con đường dẫn truyền tín hiệu tế bào, con đường sinh mạch trong ung thư, sửa chữa tổn thương gene và chu kỳ phân chia tế bào đang được nghiên cứu tiền lâm sàng và nghiên cứu lâm sàng. Trong báo cáo tổng quan này, chúng tôi nêu tóm lược một số thành tựu nghiên cứu hiện nay áp dụng trong điều trị ung thư vú bộ ba âm tính dựa trên các đích phân tử gắn thuốc như các thuốc điều trị đích phân tử, thuốc điều trị miễn dịch và thuốc liên hợp kháng thể - hóa trị cũng như cũng như đề cập đến một số hướng nghiên cứu đang được tiến hành trong điều trị sinh học ung thư vú bộ ba âm tính.

Từ khóa: ung thư vú, ung thư vú bộ ba âm tính, estrogen.

Abstract

Druggable molecular targets of triple-negative breast cancer and prospects of therapeutic application

Nguyen Van Cau^{1*}

(1) Department of Oncology, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Triple-negative breast cancer (TNBC) is the most aggressive subtype of breast cancer, which is characterized by deficient expression of estrogen receptor, progesterone receptor expression and the absence of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression/amplification. For the past few decades, due to the lack of druggable targets, conventional chemotherapy has been the mainstay of systemic treatment for TNBC. However, lack of molecular targeted therapies and poor prognosis of TNBC, much research has been devoted to identifying specific molecular targets that can be utilized for targeted cancer therapy to improve the clinical outcomes. Now, poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and antibody-drug conjugates have been approved by FDA for the treatment of TNBC. Moreover, agents that target signal transduction, angiogenesis, epigenetic modifications, and cell cycle are under active preclinical or clinical investigations. In this review, we summarize current significant achievements applied in treatment of TNBC with molecular targeted therapy, immunotherapy, and antibody-drug conjugates and upcoming drugs for triple negative breast cancer will be summarized.

Keywords: triple-negative breast cancer (TNBC), breast cancer, estrogen.

1. GIỚI THIỆU

Ung thư vú (UTV) là bệnh lý ác tính phổ biến nhất ở phụ nữ trên toàn thế giới và Việt nam. Trong số các phân nhóm UTV, ung thư vú bộ ba âm tính được đặc trưng bởi sự thiếu hụt biểu hiện của dấu ấn estrogen, progesterone và dấu ấn thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì 2 (HER2). Bệnh chiếm tỷ

lệ 10% đến 20%; là phân nhóm phân tử UTV phức tạp, có độ ác tính cao, dễ tái bệnh và tiên lượng xấu. Do thiếu các đích phân tử gắn thuốc điều trị nên trong nhiều thập niên qua, hóa trị độc tế bào vẫn là phương pháp điều trị toàn thân chọn lựa. Do bệnh cảnh ác tính cao, thường kháng với hóa trị nên cho UTV bộ ba âm tính thường có thời gian đáp ứng

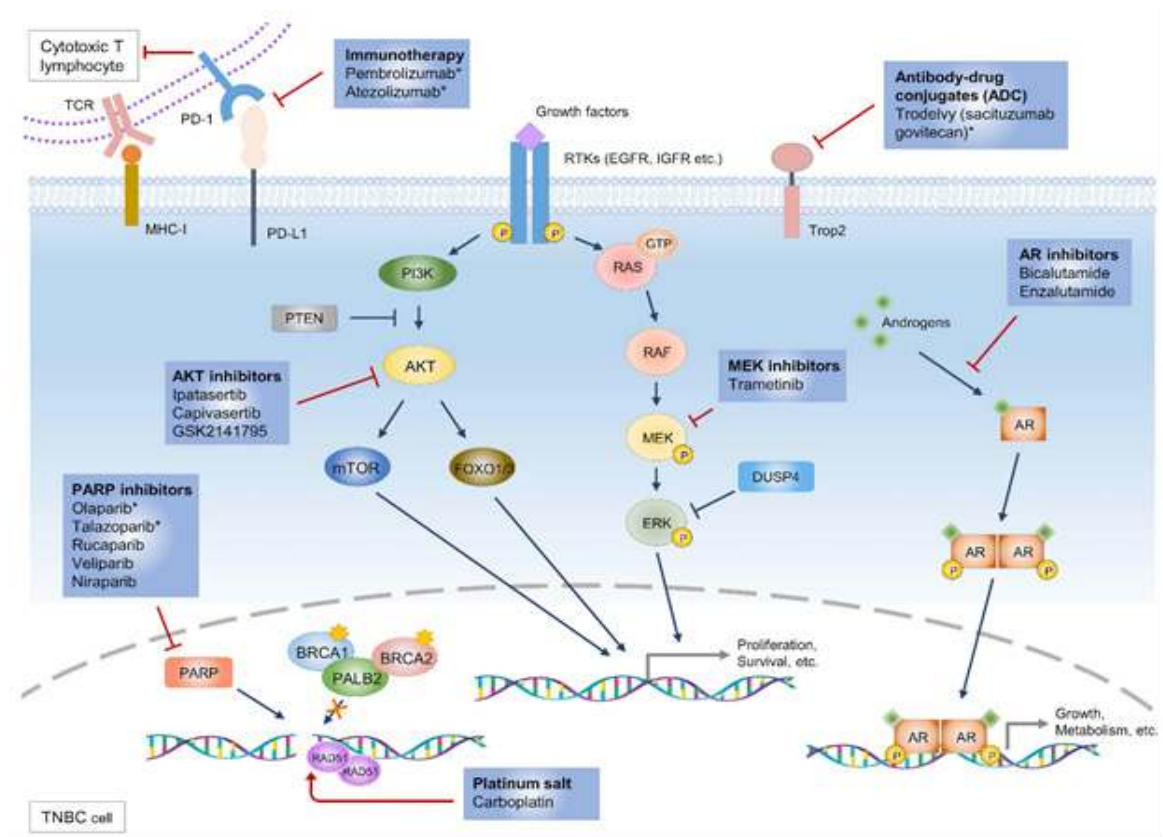
ngắn và sống thêm trung bình chỉ 12-18 tháng, thấp hơn có ý nghĩa so với các phân nhóm UTV khác. Vì vậy, nghiên cứu các chiến lược điều trị mới để cải thiện kết quả điều trị là nhu cầu khẩn thiết.

Những tiến bộ gần đây trong điều trị UTV bộ ba âm dựa trên cơ sở các nghiên cứu mới nhất về lợi ích lâm sàng của các thuốc sinh học nhắm vào các đích phân tử dẫn truyền tín hiệu tăng sinh tế bào (molecular targeted therapy), điều trị miễn dịch với thuốc ức chế chốt kiểm miễn dịch (immune checkpoint inhibitor) và thuốc thiết kế ghép liên hợp kháng thể - hóa trị độc tế bào (antibody-drug conjugate). Trong báo cáo này, chúng tôi nêu tóm lược một số thành tựu nghiên cứu hiện nay áp dụng trong điều trị ung thư vú bộ ba âm tính dựa trên các đích phân tử gắn thuốc như các thuốc điều trị đích phân tử, thuốc điều trị miễn dịch và thuốc liên hợp kháng thể - hóa trị với hy vọng sẽ mang lại lợi ích cho nghiên cứu ung thư để tìm ra các phác đồ mới, tối ưu hơn điều trị UTV bộ ba âm tính; là cơ sở để áp dụng trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện cũng như đề cập đến một số hướng nghiên

cứu trong tương lai trong điều trị sinh học UTV bộ ba âm tính.

2. POLY-ADP RIBOSE-POLYMERASES (PARP) VÀ CÁC THUỐC ỨC CHẾ PARP

Trong nhân tế bào, PARP là một enzyme quan trọng sửa chữa tổn thương ADN, tăng sinh tế bào và dẫn truyền tín hiệu đến protein chức năng trong chu kỳ phân chia tế bào thông qua cơ chế chuyển ADP-ribose từ NAD⁺ đến protein đích đặc hiệu [1,2]. Trong các tế bào đang phân chia, sự ức chế PARP gây ra đứt gãy chuỗi kép ADN; do đó, các thuốc ức chế PARP có độc tính chọn lọc ở các tế bào có đột biến 2 gene BRCA1 và BRCA2 gây ra suy giảm khả năng tái tổ hợp tương đồng [3]. PARP là một enzyme đóng vai trò phục hồi tổn thương ADN, ngăn chặn quá trình tự hủy của tế bào trong cơ thể. Khi cơ thể bị ung thư, các tế bào ung thư tiếp tục sử dụng chức năng này của PARP và sử dụng PARP để giúp cho khối u phát triển. Vì vậy, nếu chúng ta hiểu được cơ chế nói trên để nghiên cứu các chất ức chế PARP, tế bào ung thư sẽ bị tiêu diệt và có tác dụng chữa ung thư.



Nguồn: Pharmaceuticals 2021, 14, 1008.

Hình 1. Các đích phân tử gắn thuốc và các thuốc điều trị sinh học đã được FDA chấp thuận trong ung thư vú bộ ba âm tính.

Olaparib là chất ức chế PARP đầu tiên được FDA phê duyệt có hiệu quả trong ung thư vú di căn có đột biến gene BRCA (Hình 1 và Bảng 2). Sự phê duyệt thuốc này dựa trên kết quả từ nghiên cứu OlympiAD [4]. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy thời gian sống thêm không tiến triển trung bình ở nhóm Olaparib

lâu hơn đáng kể so với nhóm hóa trị truyền thống (7,0 tháng so với 4,2 tháng; tỷ số nguy cơ (HR), 0,58; 95% CI, 0,43-0,80; $p < 0,001$). Bệnh nhân được điều trị bằng Olaparib đơn trị liệu ($n = 205$) cũng có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với những bệnh nhân với liệu pháp hóa trị truyền thống ($n = 97$; 59,9% so với 28,8%).

Bảng 2. Các thuốc đã được FDA phê duyệt điều trị ung thư vú bộ ba âm tính

Tên thuốc	Đích gắn	Dạng thuốc	FDA phê duyệt	Nghiên cứu lâm sàng	Tham khảo
Olaparib	PARP	Hóa chất	Tháng 1, 2018	NCT02000622	[4]
Talazoparib	PARP	Hóa chất	Tháng 10, 2018	NCT01945775	[5]
Pembrolizumab	PD-1	Kháng thể đơn dòng	Tháng 11, 2020	NCT02819518	[18]
Atezolizumab	PD-L1	Kháng thể đơn dòng	Tháng 3, 2019	NCT02425891	[21]
Trodelvy (sacituzumab govitecan)	Trop2, Topoisomerase I	Thuốc liên hợp hóa trị-Kháng thể	Tháng 4, 2020	NCT01631552	[25]

PARP: poly (ADP-ribose) polymerase; PD-1: programmed cell death protein 1; PD-L1: programmed cell death ligand 1; Trop2: trophoblast cell surface antigen 2.

Nghiên cứu EMBRACA đánh giá Talazoparib, một chất ức chế PARP khác, cho bệnh nhân UTV có đột biến gene BRCA [5]. Kết quả của thử nghiệm này cho thấy Talazoparib có lợi ích đáng kể so với hóa trị liệu tiêu chuẩn trên bệnh nhân ung thư vú tiến triển và có đột biến gen BRCA. Kết quả nghiên cứu đã thuyết phục được FDA chấp thuận phê duyệt sử dụng Talazoparib (Bảng 2).

Các chất ức chế PARP khác hiện đang được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng: Rucaparib (nghiên cứu NCT01074970), Veliparib (nghiên cứu NCT02163694), và Niraparib (nghiên cứu NCT01905592).

3. ĐIỀU TRỊ MIỄN DỊCH

3.1. Hệ thống miễn dịch trong ung thư vú bộ ba âm tính

Đáp ứng miễn dịch với ung thư chủ yếu là là miễn dịch thích ứng, bao gồm lympho T CD8 gây độc tế bào trong vi môi trường miễn dịch của tổ chức ung thư. Sự bất thường về gene của ung thư tạo ra dấu ấn của liên kết peptit kháng nguyên với phức hợp kháng nguyên hòa hợp tổ chức trên bề mặt của các tế bào ung thư. Kết quả là, các tế bào lympho T gây độc tế bào nhận ra peptit kháng nguyên và ly giải tế bào ung thư.

Ung thư vú cho thấy có sự bất ổn định cao về

gene và có thể kích thích hệ thống miễn dịch chống ung thư và dấu hiệu của hoạt hóa sinh miễn dịch là sự thâm nhập của tế bào lymphô trong vi môi trường khối u. Ung thư vú bộ ba âm tính có xu hướng thâm nhiễm tế bào lymphô vào khối u cao hơn các phân nhóm ung thư vú khác [6,7]. Do có sự bất ổn của gene cao hơn và gia tăng đột biến, điều này kích thích hệ thống miễn dịch trình diện một số kháng nguyên mới [8]. Đặc biệt, mức độ thâm nhiễm tế bào lymphô vào khối u có tầm quan trọng trên lâm sàng để dự đoán đáp ứng với hóa trị và tỷ lệ sống sót trong ung thư vú bộ ba âm tính [9,10]. Bệnh nhân UTV bộ ba âm tính có trên 50% thâm nhiễm lymphô trong khối u thì cho thấy khoảng 40% có đáp ứng hoàn toàn, trong khi những bệnh nhân không có thâm nhiễm lymphô vào khối u thì chỉ có khoảng 4% đáp ứng hoàn toàn [11]. Ngoài ra, tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ đã được cải thiện ở những bệnh nhân UTV bộ ba âm tính có mức thâm nhiễm lymphô cao [6]. Tỷ lệ sống thêm của bệnh nhân UTV bộ ba âm tính được tăng lên trong nhóm có nhiều tế bào lymphô T CD8 trong số các bệnh nhân có thâm nhiễm lymphô trong khối u so với nhóm có ít tế bào lympho T CD8 [12].

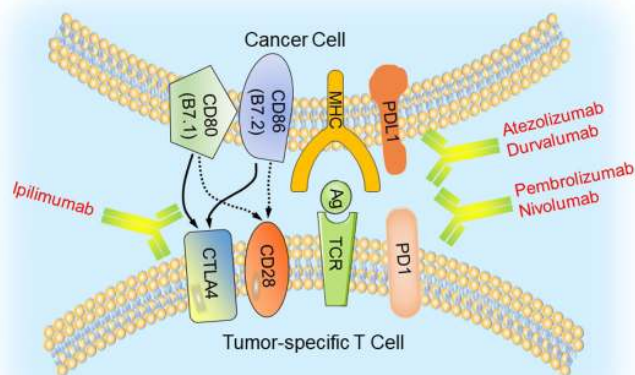
3.2. Điều trị miễn dịch ung thư vú bộ ba âm tính

3.2.1. Chốt kiểm miễn dịch và ung thư vú bộ ba âm tính

Trong cơ chế tác động vào chốt kiểm miễn dịch (immune check point), các tế bào ung thư có khả năng né tránh sự nhận diện và chết tế bào bởi hệ thống miễn dịch của cơ thể. Do đó, cơ chế này

được xem là đích điều trị hiệu quả của miễn dịch kháng ung thư. Các phân tử chốt kiểm miễn dịch quan trọng là ligand 1 gây chết tế bào được lập trình (Programmed Cell Death-Ligand 1: PD-L1) và protein chết tế bào được lập trình 1 (PD-1). PD-L1 trên bề mặt khối u liên kết với PD-1 của tế bào T gây độc tế bào (Hình 1), cảm ứng dẫn truyền tín hiệu để ức chế hoạt hóa tế bào T và gây ra dung nạp miễn dịch [13].

Mặc dù ung thư vú chưa phải là khối u sinh miễn dịch tích cực, nhưng UTV bộ ba âm tính cho thấy số lượng tế bào lymphô thâm nhiễm khối u cao hơn, được coi là dấu hiệu tiên lượng cho liệu pháp miễn dịch kháng ung thư [6], cũng như biểu hiện PD-L1 cao hơn [14,15] hơn so với các phân nhóm UTV khác.



Nguồn: *Front Oncol. 2021; 11: 731535.*

Cancer Cell: Tế bào ung thư; Tumor-specific T Cell: Tế bào T đặc hiệu khối u
Hình 2. Các thuốc điều trị miễn dịch có cơ chế ngăn chặn chốt kiểm miễn dịch đã được FDA phê duyệt trong ung thư vú bộ ba âm tính.

Các phức hợp kháng nguyên hòa hợp tổ chức là những kháng nguyên trên bề mặt của tế bào ung thư được nhận biết bởi tế bào lymphô T gây độc tế bào qua trung gian receptor của tế bào lymphô T. Sự liên kết của PD1 trên bề mặt của lymphô T gây độc tế bào với ligand của PDL1 có tác dụng ngăn chặn sự kích hoạt của lymphô T gây độc tế bào và gây chết tế bào này. Các thuốc kháng thể đơn dòng Ipilimumab, Pembrolizumab và Nivolumab, Atezolizumab và Durvalumab có cơ chế ức chế các protein của chốt kiểm miễn dịch để kích hoạt lymphô T gây độc tế bào hoạt động và tiêu diệt tế bào ung thư (Hình 2).

3.2.2. Thuốc ức chế chốt kiểm miễn dịch và các nghiên cứu áp dụng lâm sàng

Những khám phá về ức chế chốt kiểm miễn dịch là cơ sở cho các thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả của liệu pháp miễn dịch trong điều trị UTV bộ ba âm tính giai đoạn tiến triển và di căn. Pembrolizumab, một kháng thể đơn dòng kháng PD-1, đã được đánh giá trong thử nghiệm KEYNOTE-086 giai đoạn II ở những bệnh nhân UTV bộ ba âm tính giai đoạn tiến triển đã trải qua ba chu kỳ hóa trị trước đó đã cho thấy kết quả đáp ứng đáng khích lệ (23,1%) ở PD-L1 dương tính [16,17]. Từ đó, Pembrolizumab

được phê duyệt dựa trên kết quả của thử nghiệm KEYNOTE-355 (NCT02819518) trên bệnh nhân UTV bộ ba âm tính tái phát tại chỗ, không thể cắt bỏ hoặc di căn nhưng không nhận hóa trị trước đó (Bảng 2) [18]. Những bệnh nhân điều trị Pembrolizumab kết hợp với hóa trị có thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung bình lâu hơn đáng kể so với những bệnh nhân nhận giả dược và hóa trị (9,7 tháng so với 5,6 tháng; HR 0,65; KTC 95%: 0,49–0,86; p một bên = 0,0012). Ngoài ra, hiệu quả của Pembrolizumab trên bệnh nhân UTV bộ ba âm tính giai đoạn sớm đã được đánh giá trong thử nghiệm KEYNOTE-522 pha III [19]. Pembrolizumab được chỉ định điều trị UTV bộ ba âm tính giai đoạn II hoặc giai đoạn III cùng với hóa trị tân bổ trợ để tạo đáp ứng giảm giai đoạn bệnh. Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn là 64,8% ở nhóm hóa trị kết hợp Pembrolizumab và 51,2% ở nhóm hóa trị và giả dược (95% CI,; p <0,001). Nghiên cứu này cho thấy hóa trị tân bổ kết hợp với Pembrolizumab có thể cải thiện đáng kể tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở đối với UTV bộ ba âm tính giai đoạn sớm, với tỷ lệ sống thêm không biến cố gia tăng có ý nghĩa thống kê [19]. Tuy nhiên, trong thử nghiệm KEYNOTE-119, phác đồ điều trị một thuốc

với Pembrolizumab không cho thấy sự cải thiện đáng kể so với hóa trị ở bệnh nhân UTV bộ ba âm tính giai đoạn di căn thất bại với liệu pháp điều trị ban đầu [20].

Tương tự, kháng thể đơn dòng kháng PD-L1 là Atezolizumab, cũng đã được FDA phê duyệt điều trị kết hợp với Nano-Paclitaxel trên bệnh nhân UTV bộ ba âm tính giai đoạn tiến triển tại vùng quá khả năng phẫu thuật triệt căn hoặc giai đoạn di căn nhưng chưa nhận hóa trị trước đây dựa trên thử nghiệm Impassion130 (NCT02425891) (Bảng 2) [21]. Ở những bệnh nhân có biểu hiện dấu ấn PD-L1, phác đồ phối hợp Atezolizumab với Nano-Paclitaxel có thời gian sống thêm không tiến triển lâu hơn đáng kể so với những bệnh nhân nhận phác đồ giả được và Nano-Paclitaxel (7,4 tháng so với 4,8 tháng; $p = 0,002$). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 53% ở nhóm điều trị với Atezolizumab, so với 33% cho nhóm giả được. Ngoài ra, số bệnh nhân dương tính với PD-L1 cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ trung bình lâu hơn (25,0 tháng so với 15,5 tháng; HR, 0,62; 95% CI, 0,45 - 0,86). Việc phát hiện ra các phân tử kiểm soát chốt miễn dịch đã thúc đẩy nghiên cứu thành công một số kháng thể đơn dòng được FDA phê duyệt. Các kháng thể này đã chứng minh có lợi ích lâm sàng đáng ghi nhận đối với nhiều loại ung thư [22] (Hình 2).

4. CÁC THUỐC LIÊN HỢP KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG VỚI HÓA TRỊ ĐỘC TẾ BÀO (ANTIBODY-DRUG CONJUGATES)

Thuốc liên hợp kháng thể - hoá trị độc tế bào (Antibody-Drug Conjugates: ADCs) đang thu hút sự chú ý như một liệu pháp chống ung thư mới do khả năng gắn các loại thuốc hóa trị gây độc tế bào lên các kháng thể đơn dòng thông qua các chất liên kết đặc hiệu. ADCs đặc biệt có thể phân phối thuốc hóa trị liều cao một cách chính xác đến mô ung thư. Gần đây, các ADCs mới đã được đưa vào nghiên cứu lâm sàng để đánh giá hiệu quả của chúng đối với bệnh nhân UTV bộ ba âm tính.

Thuốc liên hợp ADCs kháng nguyên bề mặt tế bào nguyên tế bào nuôi 2 (anti-trophoblast 2) hay Trop2, có tên thương mại Trodelvy (sacituzumab govitecan), đã được FDA phê duyệt điều trị UTV bộ ba âm tính trên bệnh nhân đã nhận ít nhất 3 chu kỳ điều trị trước đó (Bảng 2). Trop2 gần đây đã cho thấy có tiềm năng như một đích điều trị do sự biểu hiện quá mức Trop2 trong các tế bào ung thư [23]. Trodelvy là kháng thể đơn dòng nguồn gốc người kháng Trop2 được liên kết với SN-38, một chất chuyển hóa thuốc hoá trị độc tế bào Irinotecan [24]. Sau khi được phê duyệt dựa trên kết quả của thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II, thử nghiệm ngẫu nhiên ASCENT giai đoạn

III (NCT01631552) đã cho thấy thời gian sống thêm không tiến triển bệnh với Sacituzumab govitecan dài hơn so với hóa trị tiêu chuẩn, đã dẫn đến việc FDA chấp thuận thuốc này cho UTV bộ ba âm tính di căn nhưng kháng hóa trị truyền thống [25]. Những bệnh nhân được điều trị bằng Sacituzumab govitecan ($n = 108$) có thời gian sống thêm không tiến triển là 5,5 tháng, trong khi những bệnh nhân nhận hóa trị tiêu chuẩn chỉ có thời gian sống thêm không tiến triển bệnh là 1,7 tháng (HR, 0,41; $p < 0,0001$).

Ngoài ra, thuốc ADC đầy hứa hẹn khác là Trastuzumab Deruxtecan; là thuốc nhắm vào đích HER2 [26]. Nghiên cứu giai đoạn I của Trastuzumab Deruxtecan được thực hiện trên bệnh nhân UTV bộ ba âm tính có mức HER2 thấp cũng như UTV có HER2 dương tính mạnh [26]. Bệnh nhân ung thư vú có HER2 thấp ($n = 54$) cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ từ 37% đến 44,4%, với thời gian đáp ứng trung bình là 10,4 tháng. Thử nghiệm này đã chứng minh rằng bệnh nhân UTV có HER2 thấp có thể được hưởng lợi từ thuốc mới ADC nhắm đích HER2 này.

5. CÁC THUỐC ĐÍCH PHÂN TỬ GẮN THUỐC TIỀM NĂNG ĐANG ĐƯỢC NGHIÊN CỨU

5.1. Chất ức chế ATK

Sự hoạt hóa không bình thường của con đường tín hiệu PI3K/AKT thường được biểu hiện ở bệnh nhân UTV bộ ba âm tính (Hình 1), điều này cho thấy rằng các chất ức chế AKT có thể có hiệu quả đối với những bệnh nhân này. Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên giai đoạn II, phác đồ điều trị bước một đối với Ipatasertib, một chất ức chế AKT, phối hợp với thuốc độc tế bào Paclitaxel đã được đánh giá ở bệnh nhân UTV bộ ba âm tính (NCT02162719; LOTUS) [27].

5.2. Các thuốc kháng đích Androgen:

Androgen receptor (AR) là thụ thể trong nhân tế bào, một steroid phiên mã. Lớp LAR của ung thư vú bộ ba âm tính có biểu hiện dấu ấn AR. Các nghiên cứu mới đây đã cho thấy có mối liên hệ giữa biểu hiện dấu ấn AR với giảm tỷ lệ sống thêm không tái phát và tỷ lệ tử vong cao hơn hoặc giảm tỷ lệ sống không bệnh [28, 29]. Vì vậy, thuốc kháng AR đã trở thành tiêu chí nghiên cứu cho liệu pháp kháng androgen. Một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II với Bicalutamide, một chất kháng androgen, đã được báo cáo ở những bệnh nhân UTV bộ ba âm tính giai đoạn di căn nhưng dương tính với AR [30]. Trong số những bệnh nhân có khối u dương tính với AR, điều trị đơn lẻ với Bicalutamide cho thấy tỷ lệ lợi ích lâm sàng là 19%, bao gồm đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần, hoặc bệnh ổn định trên 6 tháng. Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 12 tuần. Điều trị một thuốc với Bicalutamide dung

nap tốt. Một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II khác với Enzalutamide, một chất ức chế AR thế hệ mới, được báo cáo ở những bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính nhưng có biểu hiện dấu ấn AR giai đoạn tiến triển, và 55% trong số họ có dấu ấn AR cao (hóa mô miễn dịch $\geq 10\%$) [31]. Ở tuần thứ 16, 35% bệnh nhân đã cho thấy lợi ích lâm sàng của Enzalutamide [31].

6. KẾT LUẬN

Ung thư vú bộ ba âm tính là một bệnh phức tạp, tiên lượng xấu và rất ít có liệu pháp nhắm đích phân tử nào đạt hiệu quả tối ưu. Điều cấp thiết là phải khám phá các chiến lược điều trị nhắm vào các đích

gắn thuốc mới. Hiện tại, thuốc ức chế PARP đã cho thấy nhiều hứa hẹn ở những bệnh nhân UTV bộ ba âm tính có đột biến gene BRCA 1 và BRCA 2. Trong khi đó, kết quả của các nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng đã cho thấy liệu pháp miễn dịch với việc phong tỏa chốt kiểm miễn dịch mang lại kết quả tốt ở những bệnh nhân UTV bộ ba âm tính có biểu hiện dấu ấn PD-1 và PDL-1. Các thuốc liên hợp kháng thể - hóa trị độc tế bào như Sacituzumab govitecan (SG) và Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) cũng như các thuốc khác đang tiếp tục nghiên cứu hy vọng sẽ cải thiện đáng kể điều trị UTV bộ ba âm tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Audebert, M.; Salles, B.; Calsou, P. Involvement of poly(ADP-ribose) polymerase-1 and XRCC1/DNA ligase III in an alternative route for DNA double-strand breaks rejoining. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 55117–55126.
2. Tentori, L.; Graziani, G. Chemopotentiation by PARP inhibitors in cancer therapy. *Pharmacol. Res.* 2005, 52, 25–33.
3. Farmer, H.; McCabe, N.; Lord, C.J.; Tutt, A.N.; Johnson, D.A.; Richardson, T.B.; Santarosa, M.; Dillon, K.J.; Hickson, I.; Knights, C.; et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005, 434, 917–921.
4. Robson, M.; Im, S.A.; Senkus, E.; Xu, B.; Domchek, S.M.; Masuda, N.; Delaloge, S.; Li, W.; Tung, N.; Armstrong, A.; et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 523–533.
5. Litton, J.K.; Rugo, H.S.; Ettl, J.; Hurvitz, S.A.; Gonçalves, A.; Lee, K.H.; Fehrenbacher, L.; Yerushalmi, R.; Mina, L.A.; Martin, M.; et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 753–763.
6. Loi, S.; Sirtaine, N.; Piette, F.; Salgado, R.; Viale, G.; Van Eenoo, F.; Rouas, G.; Francis, P.; Crown, J.P.; Hitre, E.; et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J. Clin. Oncol.* 2013, 31, 860–867.
7. Ibrahim, E.M.; Al-Foheidi, M.E.; Al-Mansour, M.M.; Kazkaz, G.A. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014, 148, 467–476.
8. Brown, S.D.; Warren, R.L.; Gibb, E.A.; Martin, S.D.; Spinelli, J.J.; Nelson, B.H.; Holt, R.A. Neo-antigens predicted by tumor genome meta-analysis correlate with increased patient survival. *Genome Res.* 2014, 24, 743–750.
9. Dieci, M.V.; Criscitello, C.; Goubar, A.; Viale, G.; Conte, P.; Guarneri, V.; Ficarra, G.; Mathieu, M.C.; Delaloge, S.; Curigliano, G.; et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: A retrospective multicenter study. *Ann. Oncol.* 2014, 25, 611–618.
10. Ono, M.; Tsuda, H.; Shimizu, C.; Yamamoto, S.; Shibata, T.; Yamamoto, H.; Hirata, T.; Yonemori, K.; Ando, M.; Tamura, K.; et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012, 132, 793–805.
11. Denkert, C.; Loibl, S.; Noske, A.; Roller, M.; Müller, B.M.; Komor, M.; Budczies, J.; Darb-Esfahani, S.; Kronenwett, R.; Hanusch, C.; et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 105–113.
12. Baker, K.; Lachapelle, J.; Zlobec, I.; Bismar, T.A.; Terracciano, L.; Foulkes, W.D. Prognostic significance of CD8+ T lymphocytes in breast cancer depends upon both oestrogen receptor status and histological grade. *Histopathology* 2011, 58, 1107–1116.
13. Kalbasi, A.; Ribas, A. Tumour-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade. *Nat. Rev. Immunol.* 2020, 20, 25–39.
14. Ali, H.R.; Glont, S.E.; Blows, F.M.; Provenzano, E.; Dawson, S.J.; Liu, B.; Hiller, L.; Dunn, J.; Poole, C.J.; Bowden, S.; et al. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes. *Ann. Oncol.* 2015, 26, 1488–1493.
15. Mittendorf, E.A.; Philips, A.V.; Meric-Bernstam, F.; Qiao, N.; Wu, Y.; Harrington, S.; Su, X.; Wang, Y.; Gonzalez-Angulo, A.M.; Akcakanat, A.; et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol. Res.* 2014, 2, 361–370.
16. Adams, S.; Schmid, P.; Rugo, H.S.; Winer, E.P.;

Loirat, D.; Awada, A.; Cescon, D.W.; Iwata, H.; Campone, M.; Nanda, R.; et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: Cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann. Oncol.* 2019, 30, 397–404.

17. Adams, S.; Loi, S.; Toppmeyer, D.; Cescon, D.W.; De Laurentiis, M.; Nanda, R.; Winer, E.P.; Mukai, H.; Tamura, K.; Armstrong, A.; et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: Cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann. Oncol.* 2019, 30, 405–411.

18. Cortes, J.; Cescon, D.W.; Rugo, H.S.; Nowecki, Z.; Im, S.A.; Yusuf, M.M.; Gallardo, C.; Lipatov, O.; Barrios, C.H.; Holgado, E.; et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): A randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020, 396, 1817–1828.

19. Schmid, P.; Cortes, J.; Pusztai, L.; McArthur, H.; Kümmel, S.; Bergh, J.; Denkert, C.; Park, Y.H.; Hui, R.; Harbeck, N.; et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 810–821.

20. Winer, E.P.; Lipatov, O.; Im, S.A.; Goncalves, A.; Muñoz-Couselo, E.; Lee, K.S.; Schmid, P.; Tamura, K.; Testa, L.; Witzel, I.; et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021, 22, 499–511.

21. Schmid, P.; Adams, S.; Rugo, H.S.; Schneeweiss, A.; Barrios, C.H.; Iwata, H.; Diéras, V.; Hegg, R.; Im, S.A.; Shaw Wright, G.; et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 2108–2121.

22. Pietri, E.; Conteduca, V.; Andreis, D.; Massa, I.; Melegari, E.; Sarti, S.; Cecconetto, L.; Schirone, A.; Bravaccini, S.; Serra, P.; et al. Androgen receptor signaling pathways as a target for breast cancer treatment. *Endocr. Relat. Cancer* 2016, 23, R485–R498.

23. Goldenberg, D.M.; Cardillo, T.M.; Govindan, S.V.; Rossi, E.A.; Sharkey, R.M. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132),

an antibody-drug conjugate (ADC). *Oncotarget* 2015, 6, 22496–22512.

24. Shaffer, C. Trop2 deal heats up antibody–drug conjugate space in cancer. *Nat. Biotechnol.* 2021, 39, 128–130.

25. Bardia, A.; Mayer, I.A.; Vahdat, L.T.; Tolaney, S.M.; Isakoff, S.J.; Diamond, J.R.; O’Shaughnessy, J.; Moroosse, R.L.; Santin, A.D.; Abramson, V.G.; et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 741–751.

26. Modi, S.; Park, H.; Murthy, R.K.; Iwata, H.; Tamura, K.; Tsurutani, J.; Moreno-Aspitia, A.; Doi, T.; Sagara, Y.; Redfern, C.; et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 1887–1896.

27. Kim, S.B.; Dent, R.; Im, S.A.; Espié, M.; Blau, S.; Tan, A.R.; Isakoff, S.J.; Oliveira, M.; Saura, C.; Wongchenko, M.J.; et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017, 18, 1360–1372.

28. Hu R, Dawood S, Holmes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Cole K, et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res* 2011;17:1867-74.

29. He J, Peng R, Yuan Z, Wang S, Peng J, Lin G, et al. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray. *Med Oncol* 2012;29:406-10.

30. Gucalp, A.; Tolaney, S.; Isakoff, S.J.; Ingle, J.N.; Liu, M.C.; Carey, L.A.; Blackwell, K.; Rugo, H.; Nabell, L.; Forero, A.; et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2013, 19, 5505–5512.

31. Traina, T.A.; Miller, K.; Yardley, D.A.; Eakle, J.; Schwartzberg, L.S.; O’Shaughnessy, J.; Gradishar, W.; Schmid, P.; Winer, E.; Kelly, C.; et al. Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018, 36, 884–890.