

# LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Trần Nhân<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch, TP. Hồ Chí Minh

\* Độc giả có thắc mắc về bài báo xin liên hệ email: nhantran9991@gmail.com

## **Giới thiệu**

Bệnh ung thư ngày nay đã trở thành một vấn đề nhức nhối của toàn xã hội khi mà tỉ lệ người mắc bệnh ngày một gia tăng. Thực tế này đòi hỏi những phương pháp điều trị mới, hiệu quả nhưng ít tác dụng phụ hơn so với các mô thức điều trị truyền thống như phẫu thuật, hóa trị, xạ trị... Xuất phát từ ý tưởng sử dụng chính các cơ chế tự bảo vệ của cơ thể để chống lại tế bào ung thư, liệu pháp miễn dịch ngày nay được xem như một “bước đột phá” trong điều trị bệnh nhân ung thư (1). Phương pháp này gồm nhiều khía cạnh khác nhau, từ không đặc hiệu đến các vaccine và kháng thể đặc hiệu, với hiệu quả điều trị được công nhận bằng những nghiên cứu từ các trung tâm y tế uy tín trên thế giới. Tuy nhiên, vẫn còn đó rất nhiều thử thách trong sử dụng phương pháp miễn dịch, để tối ưu hoá và an toàn hoá, nhằm đem lại nhiều hy vọng mới cho bệnh nhân ung thư.

Từ khóa: miễn dịch, ung thư, kháng thể đơn dòng, vaccine điều trị

## Vai trò của hệ miễn dịch

“Miễn dịch” (immunity) là khả năng nhận ra và loại bỏ các tác nhân “lạ” với cơ thể – gọi là kháng nguyên (antigens) – để tự bảo vệ trong quá trình phát triển và sinh tồn. Đáp ứng miễn dịch ở người gồm nhiều thành phần, từ dịch thể đến tế bào và được chia thành 2 loại có mối quan hệ tương hỗ chặt chẽ: miễn dịch không đặc hiệu (non-specific immunity) (bảng 1) và miễn dịch đặc hiệu (specific immunity) (bảng 2).

*Bảng 1. Tóm tắt thành phần và chức năng tương ứng của miễn dịch không đặc hiệu*

<b>Miễn dịch không đặc hiệu</b>	
<p>Còn gọi là miễn dịch tự nhiên (innate immunity), là khả năng miễn dịch từ khi cơ thể con người sinh ra đã có, chống lại tất cả các loại kháng nguyên với cùng cơ chế chung và không có sự hình thành phức hợp đặc hiệu “kháng nguyên-kháng thể”. Bao gồm 2 thành phần: tế bào và dịch thể.</p>	
<b>Thành phần tế bào</b>	<b>Chức năng các tế bào</b>
<p>Bạch cầu hạt – granulocyte. Bạch cầu đơn nhân – monocyte, gồm nhiều loại, ví dụ như các đại thực bào (macrophage), tế bào Dendritic ở da, tế bào Kupffer ở gan...</p>	<p>Bắt giữ và tiêu hóa các kháng nguyên hiện diện trong cơ thể bằng cơ chế thực bào. Đại thực bào còn là một tế bào trình diện kháng nguyên (Antigen Presenting Cell, APC). Đặc biệt, các macrophage, tế bào Dendritic còn tiết ra các cytokin (cytokine, tế bào tố) – như interleukin-1 beta (IL-1-β), IL-6, IL-12 hay yếu tố hoại tử u ( Tumor Necrosis Factor, TNF) – có vai trò trong phản ứng viêm và điều hòa hoạt động của các tế bào T gây độc (cytotoxic T cell), tế bào NK (natural killer cell).</p>
<p>Tế bào NK – Natural Killer cells.</p>	<p>Là những lympho bào có khả năng giết chết các kháng nguyên bằng độc tố và cytokin (như IFN<math>\gamma</math>, TNFs, IL-2) mà không cần tín hiệu miễn dịch.</p>
<b>Thành phần dịch thể</b>	<b>Chức năng thành phần dịch thể</b>
<p>Hệ thống bổ thể (complement system): là một hệ thống các phân tử được hoạt hóa theo một trình tự nhất định theo kiểu “dòng thác”: một chất bị kích hoạt sẽ hoạt hóa tiếp một loạt phân tử khác.</p>	<p>Khi được kết hợp với phức kháng nguyên-kháng thể, hệ thống này hoạt hóa và thúc đẩy các phản ứng miễn dịch không đặc hiệu và đặc hiệu để tiêu diệt kháng nguyên.</p>
<p>Các cytokin (tế bào tố, cytokine): là những phân tử có hoạt tính sinh học khác nhau, ví dụ interferons-IFNs, interleukins-IL, yếu tố hoại tử u (tumor necrosis factors, TNFs), các yếu tố tăng trưởng (growth factors), và yếu tố kích thích các dòng bạch cầu (colony-stimulating factors, CSFs)...</p>	<p>Rất nhiều cytokin có vai trò trong điều trị ung thư nhờ chức năng là trung gian điều hòa các tín hiệu tương tác giữa các tế bào và hoạt hóa các dòng tế bào khác nhau. Ví dụ như IL-2 kích thích sự trưởng thành và bộc lộ các thụ thể CD4 và CD8 trên bề mặt tế bào T.</p>

Bảng 2. Tóm tắt thành phần và chức năng tương ứng của miễn dịch đặc hiệu

<b>Miễn dịch đặc hiệu</b>	
<p>Còn gọi là miễn dịch thu được (acquired immunity), là khả năng miễn dịch được hình thành khi cơ thể có sự tiếp xúc với kháng nguyên và sản sinh ra kháng thể tương ứng để chống lại kháng nguyên đó. Hệ miễn dịch đặc hiệu cũng bao gồm 2 thành phần: miễn dịch dịch thể (humoral immune response) và miễn dịch qua trung gian tế bào (cell-mediate immune response).</p>	
<b>Miễn dịch qua trung gian tế bào</b>	<b>Vai trò</b>
<p>Liên quan đến các loại lympho bào T – là những tế bào cũng có nguồn gốc từ tủy xương nhưng biệt hóa ở tuyến ức (Thymus).</p> <p>Trên bề mặt của lympho bào T có các protein khác nhau – gọi là các “dấu ấn”, kí hiệu là CD (classification determinant hoặc cluster of differentiation). Có hơn 370 CD đã được xác định (2), trong đó CD4 và CD8 được biết đến rộng rãi vì chúng giúp nhận diện các loại tế bào T: Tế bào T hỗ trợ (Helper T cell – Th) biểu hiện CD4 còn tế bào T gây độc (cytotoxic T cell, Tc) biểu hiện CD8.</p>	<p>Lympho T thực hiện chức năng miễn dịch tế bào khi thụ thể TCR trên bề mặt của nó (T cell receptors) tiếp xúc với kháng nguyên đã bị xử lý và trình diện bởi các tế bào APC.</p> <p>Lympho T có hai vai trò chính :</p> <p>a) <i>Vai trò nhận biết và hỗ trợ đáp ứng miễn dịch để loại bỏ kháng nguyên</i> : các tế bào T có vai trò quan trọng trong việc kích hoạt và hỗ trợ các tế bào lympho B bằng nhiều cơ chế khác nhau như cytokines, hoạt hóa các receptors.</p> <p>b) <i>Vai trò điều hòa</i> : nhờ phân nhóm T ức chế (suppressor T cells, Ts hoặc regulatory T cell, Treg) có vai trò ức chế phản ứng miễn dịch nếu chúng quá mạnh, được nghiên cứu nhiều trong bệnh lý tự miễn.</p>
<b>Miễn dịch dịch thể</b>	<b>Vai trò</b>
<p>Liên quan hoạt động của các kháng thể (antibodies) được sản xuất từ tế bào lympho B – là những tế bào sinh ra tại tủy xương, "lympho B chủ yếu diễn ra trong tủy xương, sau đó, các tế bào này di chuyển đến lách (spleen) và các cơ quan lympho thứ cấp, chủ yếu là các hạch lympho.</p> <p>Để sản xuất được kháng thể (hay các globulin miễn dịch – immunoglobulin, Ig) lympho B cần tiếp xúc với kháng nguyên đã được xử lý, để biến thành các tương bào (plasma cell) và tế bào này trực tiếp sinh ra kháng thể gắn đặc hiệu với kháng nguyên được trình diện đó qua những “yếu tố quyết định kháng nguyên (antigenic determinants hoặc epitope)”</p>	<p>Các kháng thể có 2 vai trò chủ yếu:</p> <p>a) Vai trò nhận biết và bất hoạt các kháng nguyên đặc hiệu.</p> <p>b) Vai trò tập trung và hoạt hóa các phản ứng miễn dịch không đặc hiệu: gồm tăng cường chức năng bạch cầu, kích thích tiết cytokin gây độc và hoạt hóa hệ thống bổ thể.</p>

## Liệu pháp miễn dịch điều trị ung thư

Phương pháp này khác biệt với các mô thức can thiệp loại bỏ khối u thường thấy, như phẫu thuật, hóa trị hay xạ trị, ở việc nâng cao vai trò hệ thống miễn dịch để chống lại tế bào ung thư một cách tự nhiên.

Trước đây đa phần gồm các biện pháp không đặc hiệu như vaccine tiêm phòng virus gây ra các bệnh có thể dẫn đến ung thư, nhưng chúng chỉ có vai trò dự phòng và tác dụng giới hạn. Hiện nay, liệu pháp miễn dịch đặc hiệu được chú trọng với hướng nghiên cứu tập trung vào làm cho các thành phần của hệ miễn dịch của bệnh nhân nhận diện các tế bào ung thư dễ dàng hơn và tăng cường hiệu quả của các phản ứng miễn dịch tiêu diệt ung thư (bảng 3).

*Bảng 3. Tóm tắt các thành phần chính của hệ miễn dịch và liệu pháp điều trị ung thư liên quan.*

<b>Miễn dịch không đặc hiệu</b>	
<b>Các thành phần miễn dịch</b>	<b>Phương pháp điều trị</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bạch cầu hạt.</li><li>• Bạch cầu đơn nhân.</li><li>• Các cytokin.</li><li>• Hệ thống bổ thể.</li><li>• Tế bào NK.</li></ul>	Các phương pháp tăng cường hệ miễn dịch nói chung: <ul style="list-style-type: none"><li>• Các đại thực bào M1</li><li>• Các cytokin : IL-2, INF, TNF.</li><li>• Các virus tiêu khối u (Oncolytic virus)</li></ul>
<b>Hệ miễn dịch đặc hiệu</b>	
<b>Các thành phần miễn dịch</b>	<b>Phương pháp điều trị</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Phức hợp kháng nguyên-kháng thể đặc hiệu.</li><li>• Lympho bào B.</li><li>• Lympho bào T.</li><li>• Các tế bào trình diện kháng nguyên (APCs)</li></ul>	<p><u>Phương pháp chủ động</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vaccine phòng ngừa tác nhân gây bệnh dẫn đến ung thư (như HPV hay HBV).</li><li>• Vaccine điều trị: gồm vaccine từ tế bào và vaccine vector.</li></ul> <p><u>Phương pháp thụ động</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Các kháng thể đơn dòng: tiêu diệt tế bào u và ức chế điểm checkpoint.</li><li>• Sử dụng các tế bào miễn dịch đã biến đổi: tế bào NK, tế bào miễn dịch thâm nhiễm khối u TILs (tumor-infiltrating lymphocytes), tế bào lympho T mang thụ thể kháng nguyên khảm CARs (Chimeric Antigen Receptor).</li></ul>

### ***Các phương pháp miễn dịch không đặc hiệu điều trị ung thư***

Các phương pháp không đặc hiệu chủ yếu tăng cường chức năng của hệ miễn dịch nói chung hoặc làm giảm các điều kiện vi môi trường thuận lợi cho sự phát triển và lan rộng của tế bào ung thư.

- *Các đại thực bào:*

Có hai loại đại thực bào dựa theo vai trò của chúng trong hiện tượng viêm: M1 làm tăng hiện tượng viêm và M2 làm giảm viêm và tăng sửa chữa mô tại ổ viêm (3). Tác dụng sửa chữa mô và làm lành vết thương ở ổ viêm của macrophage M2 cũng có thể làm tế bào ung thư phát triển nhờ chúng sản xuất ra các chất làm tăng trưởng khối u. Người ta nhận thấy rằng, nếu có thể thiết lập lại các đại thực bào M2 này thành M1 – vốn có chức năng tăng cường phản ứng viêm làm chết tế bào, thì có thể ngăn cản khối u phát triển (4).

- *Sử dụng cytokin:*

Phương pháp này làm tăng hoạt động miễn dịch vì cytokin có vai trò là chất trung gian thông tin và hoạt hóa tế bào. Cho đến nay, chỉ có 2 loại cytokin được FDA chấp nhận trong điều trị ung thư là IL-2 liều cao cho u hắc tố melanoma di căn và carcinoma tế bào thận, và IFN điều trị bổ sung cho melanoma giai đoạn III. Ngoài ra, TNF thường dùng để điều trị ung thư nguyên phát nhưng có độc tính cao (5).

- *Các virus tiêu khối u (Oncolytic virus):*

Là những virus đã biến đổi gen để có khả năng giết chết các tế bào u mà không ảnh hưởng các tế bào bình thường. Một ví dụ về thuốc điều trị sử dụng oncolytic virus là CG0070 – sản xuất từ adenovirus. Trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn đầu, CG0070 đã cho thấy tác dụng gây độc tế bào u và sản xuất ra các yếu tố kích thích bạch cầu (granulocyte macrophage – colony stimulating factor, GM-CSF) ở bệnh nhân ung thư bàng quang chưa xâm lấn cơ (6, 7).

### ***Các phương pháp miễn dịch đặc hiệu điều trị ung thư: phương pháp thụ động***

Các phương pháp đặc hiệu có sự tham gia của phức hợp “kháng nguyên-kháng thể”, tức là với mỗi loại kháng nguyên ung thư sẽ có các loại kháng thể tương ứng đến tương tác với nó. Ngoài ra, “thụ động” bởi vì trong phương pháp này cơ thể không trực tiếp sinh ra kháng thể mà sử dụng những sản phẩm miễn dịch sẵn có, đã xử lý đặc biệt và đưa từ ngoài vào để chúng tấn công các tế bào ung thư. Các sản phẩm này còn có thể là các tế bào miễn dịch của chính bệnh nhân nhưng đã được biến đổi trong phòng thí nghiệm.

- *Các kháng thể đơn dòng (Monoclonal Antibodies, mAbs):*

Kháng thể đơn dòng là phương pháp miễn dịch thụ động phổ biến, với rất nhiều loại mAb (monoclonal antibody, kháng thể đơn dòng) đã được FDA chấp thuận trong điều trị. Các kháng thể này có thể trực tiếp tấn công tế bào ung thư, chuyên chở thuốc hóa trị hoặc xạ trị, đánh dấu tế bào ung thư để hệ miễn dịch dễ nhận biết hoặc ức chế các điểm checkpoint kiểm hãm hoạt động miễn dịch...

#### a. Kháng thể đơn dòng trực tiếp tiêu diệt tế bào u

Các kháng thể này nhắm thẳng vào những vùng quyết định kháng nguyên (antigenic determinant) của tế bào u hoặc các enzyme/protein riêng do khối u tiết ra. Sau khi gắn với mục tiêu, mAbs sẽ hoạt hóa các phản ứng để chỉ tiêu diệt tế bào ung thư mà không ảnh hưởng các tế bào bình thường khác. Ngoài ra, hai loại mAb khác nhau có thể kết hợp để có khả năng gắn cùng lúc với hai loại kháng nguyên khác nhau và cho thấy hiệu quả lâm sàng đáng ngạc nhiên – loại kháng thể đơn dòng này được gọi là Bispecific monoclonal antibody – BsMAb, BsAb) (8).

#### b. Kháng thể đơn dòng ức chế checkpoint

Checkpoint là các thụ thể bề mặt, có chức năng điều hòa các tín hiệu tế bào và kiểm hãm hoạt động miễn dịch của lympho T. Trong vi môi trường ung thư, các tế bào ung thư thường tăng cường biểu hiện CTLA-4 ligand/CTLA4, PD1/PDL1 ligand và do đó làm bất hoạt tế bào T miễn dịch tiếp cận tế bào ung thư (lympho T bị giảm chức năng (T-cell exhaustion). Do đó, ngăn cản hoạt động của các thụ thể checkpoint là một hướng nghiên cứu đầy tiềm năng trong điều trị.

Hiện nay, các thuốc trị ung thư sử dụng cơ chế này chủ yếu tác động lên 2 loại checkpoint: CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) và PD-1 (Programmed cell death protein 1). Các kháng thể (Ipilimumab) chống lại sự ức chế của CTLA-4 lên hoạt động của tế bào T, được FDA chấp thuận trong điều trị melanoma (9) nhưng cũng kèm theo nguy cơ rối loạn hệ thống tự miễn bởi sự thâm nhiễm quá mức của lympho T vào cả các mô bình thường và phá hủy chúng (10, 11). Mặt khác, kháng thể kháng PD-1 ngăn cản hiện tượng viêm lan rộng, hơn là thu hút hoạt động tế bào T. Một nghiên cứu so sánh giữa Pembrolizumab (anti-PD-1) và Ipilimumab (anti-CTLA-4) trong điều trị melanoma cho thấy tính hiệu quả và an toàn hơn ở phác đồ sử dụng kháng thể kháng PD-1 mỗi 2 tuần và 3 tuần, với tỉ lệ sống còn không có tiến triển bệnh trong 6 tháng lần lượt là 47,3% và 46,4% so với 26,5% của Ipilimumab. Tỉ lệ này tăng lên ở thời điểm 12 tháng, với 74,1% (phác đồ 2 tuần) và 68,4% (3 tuần) của Pembrolizumab so với 58,2% của Ipilimumab, đi kèm với tỉ lệ tác dụng phụ là 19,9% (Ipilimumab) và Pembrolizumab mỗi 2 tuần và 3 tuần lần lượt là 13,3% và 10,1% (12).

- *Sử dụng các tế bào miễn dịch đã biến đổi:*

*a. Các tế bào NK:*

Người ta tách xuất các tế bào này từ máu bệnh nhân ung thư bạch cầu rồi đem nuôi cấy trong môi trường có IL-2 nồng độ cao để chúng có khả năng chống ung thư, sau đó lấy các tế bào này tiêm vào lại cơ thể bệnh nhân để tiêu diệt tế bào u. Những nghiên cứu lâm sàng cho thấy tính an toàn và hiệu quả của phương pháp này và chúng vẫn đang được cải tiến để áp dụng cho các loại ung thư khác (13).

*b. Tế bào lympho mang thụ thể kháng nguyên khảm (Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy):*

Tương tự, các tế bào T được tách xuất từ máu ngoại vi, sau đó biến đổi gen để biểu hiện trên bề mặt những thụ thể của kháng nguyên đặc hiệu u (tumor-targeting receptors) hay các thụ thể kháng nguyên khảm (Chimeric Antigen Receptors, CARs). Các tế bào T này được truyền ngược lại cho bệnh nhân và tương tác chính xác với kháng nguyên trên bề mặt ung thư của người bệnh và tiêu diệt tế bào ung thư một cách đặc hiệu.

Một ví dụ điển hình là CD19 – một kháng nguyên bề mặt đặc hiệu cho lympho B, thử nghiệm điều trị lymphoma tế bào B sử dụng lympho T mang CAR nhắm vào CD19 cho thấy nhiều tiềm năng. Trong nghiên cứu tổng quan về 11 thử nghiệm lâm sàng: 7 /26 (27%) bệnh nhân bạch cầu mạn và 60/72 (83%) bệnh nhân bạch cầu cấp khảo sát đã lui bệnh hoàn toàn (14). Tuy nhiên, kèm theo đó là sự gia tăng các cytokin sinh ra từ lympho T hoạt hóa – gọi là hội chứng giải phóng cytokin (cytokine-release syndrome) – giống như trong trường hợp đáp ứng viêm toàn thân với nhiễm trùng nặng. Các triệu chứng ghi nhận: hạ huyết áp, sốt, rét run, khó thở, mệt mỏi, thậm chí phù phổi dẫn đến tử vong nếu không điều trị. Tác dụng phụ này giảm khi hạ liều điều trị, truyền tĩnh mạch chậm và sử dụng anti-histamine và corticosteroid trước khi truyền, trong đó theo thử nghiệm lâm sàng của Daniel W.Lee trên trẻ em, liều tối ưu khi sử dụng là  $1 \times 10^6$  CD19-CAR T cells/ kg (15).

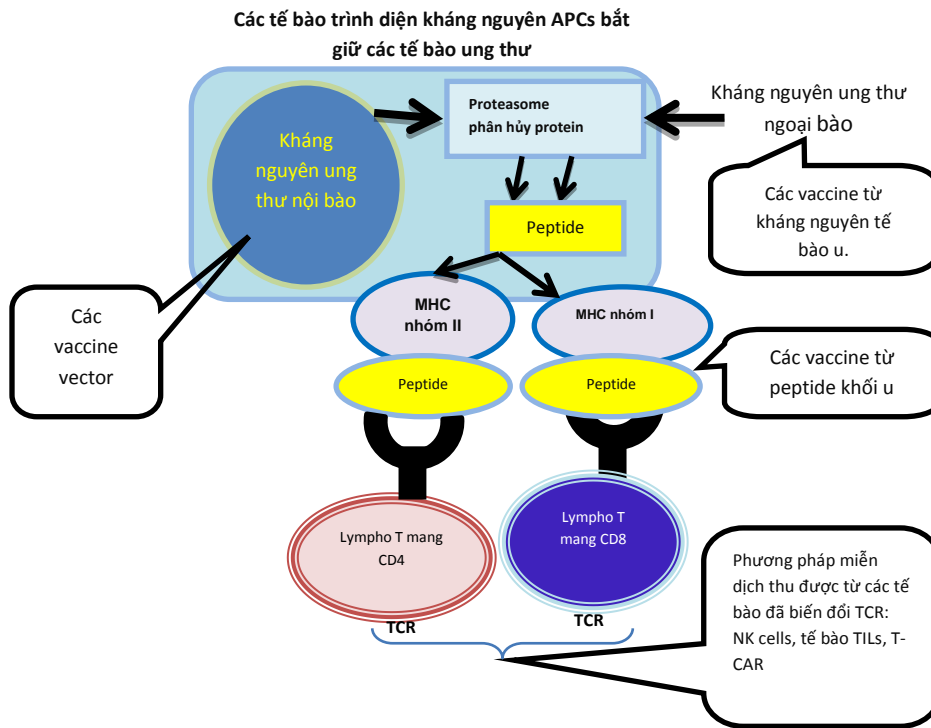
***Các phương pháp miễn dịch đặc hiệu điều trị ung thư: phương pháp chủ động***

Khác với phương pháp miễn dịch đặc hiệu thụ động, “chủ động” tức là hệ miễn dịch của cơ thể được kích thích để tự sinh ra các kháng thể chống lại kháng nguyên ung thư. Ứng dụng chủ yếu của phương pháp này là các vaccine. Bên cạnh tác dụng phòng ngừa các loại virus gây ra bệnh nguy cơ cao dẫn đến ung thư (như HPV trong ung thư cổ tử cung hay HBV gây viêm gan siêu vi B), vaccine để điều trị đang phát triển mạnh mẽ và bắt đầu đưa vào ứng dụng lâm sàng.

Nhìn chung, các vaccine điều trị ung thư thường chia làm 2 nhóm với cơ chế của mỗi loại vaccine trong từng nhóm được minh họa (hình 1)



Hình 1. Cơ thể của các vaccine điều trị ung thư (16)



- Vaccine từ các tế bào (*cell-based cancer vaccines*):

a. Sử dụng tế bào u (hay phần peptide của tế bào u) của bệnh nhân:

Các phần này được biến đổi và nuôi cấy trong phòng thí nghiệm để thành các kháng nguyên mạnh để khi tiêm vào cơ thể bệnh nhân, hệ miễn dịch nhận diện chúng dễ dàng hơn cùng với các tế bào ung thư đang còn lại. Vaccine điều chế và tiêm trở lại cho cùng một bệnh nhân gọi là vaccine tự thân (*autologous vaccines*) trong khi vaccine dị thân (*allogeneic vaccines*) là lấy các kháng nguyên ung thư từ nguồn khác với cơ thể bệnh nhân, qua xử lý để giúp hệ miễn dịch nhận diện và tiêu diệt tế bào ung thư dễ dàng hơn.

b. Sử dụng các tế bào miễn dịch của chính bệnh nhân:

Tumor-infiltrating lymphocytes – TILs là những tế bào miễn dịch thâm nhiễm khối u được xác định trong vài loại ung thư. Các tế bào này gồm nhiều loại: lympho B, tế bào NK, tế bào APC, tế bào dendritic, đại thực bào, trong đó nhiều nhất là lympho T. Những bệnh nhân có lượng TIL cao trong mô ung thư thường tiên lượng tốt, thời gian sống còn kéo dài, cụ thể trong một nghiên cứu, tỉ lệ sống 5 năm là 38,0% ở nhóm bệnh nhân ung thư vú có TIL và 4,5% ở nhóm không có, con số này tăng lên 73,9% và 11,9% sau khi hóa trị. (17) (18).

Lợi điểm này đã thúc đẩy các nghiên cứu miễn dịch thu được khi sử dụng TIL ở ung thư vú của GS. Steven Rosenberg tại viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ: lympho bào phân lập từ khối u của bệnh nhân, nuôi cấy in-vitro với IL-2, rồi truyền vào người bệnh đã được hóa trị (19) (20) (21). Thử nghiệm lâm sàng trên melanoma cũng mang lại kết quả khả quan, với tỉ lệ hồi phục 52% ở mẫu 25 bệnh nhân truyền TIL sau khi đã hóa trị với Cyclophosphamide và Fludarabine và xạ trị



với lượng hấp thụ bức xạ ion hóa 2 Gray (Gy), tỉ lệ này cao hơn khi lượng hấp thụ 12 Gy với 72% (22). Ví dụ điển hình khác là Sipuleucel-T (Provenge) – vaccine đầu tiên được FDA chấp thuận để điều trị ung thư tiền liệt tuyến (23). Tế bào dendritic của bệnh nhân cho tiếp xúc với kháng nguyên ung thư tiền liệt tuyến là protein PAP (prostatic acid phosphatase) (24) để tăng kích thích lympho T và ghi nhận có cải thiện thời gian sống còn của bệnh nhân dùng thuốc so với nhóm chứng chỉ dùng giả dược (25.9 tháng so với 21.4 tháng) (25).

- *Vaccine vector (vector-based antigen vaccine):*

Chúng ta đều biết gen là các thông tin di truyền, quy định cấu trúc cho các protein cấu thành tế bào. Vì vậy, để tạo ra các protein đặc hiệu u người ta dùng các vector – là những phương tiện truyền tải gen – để chuyển các gen đặc biệt (chẳng hạn như các gen quy định kháng nguyên ung thư hay gen kích hoạt lympho T) vào tế bào miễn dịch để những tế bào này dịch mã gen và tổng hợp các protein kháng nguyên đó, nhằm kích thích hệ miễn dịch của bệnh nhân sinh phản ứng. Ví dụ của loại vaccine này là Prostvac-vaccine từ vector của vaccinia virus (thuộc họ poxvirus gây bệnh đậu mùa). Vaccine này chuyển gen đặc hiệu ung thư tiền liệt tuyến PSA (prostate-specific antigen) vào các tế bào trình diện APC để các tế bào này dịch mã và biểu hiện các kháng nguyên PSA trên bề mặt. Khi mà càng nhiều kháng nguyên PSA được biểu hiện, thì cơ thể huy động càng nhiều lympho T đến tương tác và tiêu diệt (26). Các nghiên cứu lâm sàng sử dụng Prostvac điều trị ung thư tiền liệt tuyến đang được tiến hành mang lại cho thấy tăng thời gian sống đến 18 tháng, đặc biệt khi kết hợp với các phương pháp điều trị khác như IL-2, interferon hay ipilimumab (anti-CTLA-4 antibody) (27) (28).

Tóm lại, liệu pháp miễn dịch đã có những ứng dụng rộng rãi trong điều trị các loại ung thư khác nhau. Bảng 4 tóm tắt lại một số liệu pháp được công nhận và những nghiên cứu đang tiến hành.

*Bảng 4. Một số liệu pháp miễn dịch điều trị ung thư đã trình bày*

<b>Phương pháp điều trị</b>	<b>Loại ung thư</b>
Cytokine Interleukin-2 (FDA chấp thuận)	Melanoma và Carcinoma tế bào thận .
Oncolytic virus: CG0070 (thử nghiệm lâm sàng)	Ung thư bàng quang chưa xâm lấn cơ.
Kháng thể đơn dòng (mAbs) ức chế checkpoint CTLA-4 (Ipilimumab) và PD-1 (Pembrolizumab)	Melanoma.
Ví dụ thêm một số mAbs khác đã được FDA chấp thuận (với cơ chế chủ yếu gắn vào các thụ thể bề mặt tế bào ung thư và ngăn cản con đường tín hiệu tế bào) (29)	-Trastuzumab (Herceptin ®): ung thư vú. -Bevacizumab (Avastin ®) : ung thư trực tràng, ung thư phổi không tế bào nhỏ, U nguyên bào thần kinh đệm (Glioblastoma). -Cetuximab (Erbix ®) u phổi không tế bào nhỏ, ung thư ruột (với điều kiện tế bào ung thư không có một số đột biến quan trọng trên gen K-RAS, N-RAS, BRAF).
Các tế bào miễn dịch đã biến đổi (Adoptive T-cell therapy): tế bào NK, tế bào T mang CARs..	Lymphoma tế bào B.
Vaccine điều trị sử dụng các tế bào thâm nhiễm khối u (TILs)	-Ung thư vú và melanoma đang tiến hành thử nghiệm. -Sipuleucel-T (Provenge) được FDA chấp thuận trong điều trị ung thư tiền liệt tuyến.

Vaccine vector (Prostvac-vaccine)	-Thử nghiệm điều trị ung thư tiền liệt tuyến.
-----------------------------------	---

## Hạn chế của liệu pháp miễn dịch

Mặc dù có ưu điểm vượt trội là tấn công đặc hiệu vào tế bào ung thư, ít gây tổn thương các mô bình thường, thậm chí chỉ bằng một lượng nhỏ lympho T mang CARs hoặc TCR đặc hiệu cũng có hiệu quả cải thiện bệnh (30) (31), liệu pháp miễn dịch vẫn còn nhiều hạn chế:

Thứ nhất, do ở mỗi người biểu hiện kháng nguyên ung thư không giống nhau nên khả năng đáp ứng điều trị cũng khác nhau (32) (33). Do đó, các nhà nghiên cứu cố gắng “cá nhân hóa” liệu pháp miễn dịch, bằng cách xác định trình tự gen đột biến sinh kháng nguyên ung thư hoặc liệu pháp tế bào TIL riêng của từng bệnh nhân trong điều trị.

Thứ hai, bản thân các sản phẩm miễn dịch nhân tạo (như các mAbs) cũng là một phân tử lạ với cơ thể, vì vậy chúng có thể gây ra phản ứng chống lại chính nó. Ngoài ra, các tế bào T mang CAR được hoạt hóa kèm theo hội chứng giải phóng cytokin và gây ra các triệu chứng viêm quá mức. Quan trọng hơn, các tế bào T này có “trí nhớ miễn dịch” nên nếu hội chứng cytokin xảy ra, sẽ không dễ dàng để loại bỏ hoàn toàn như việc ngưng các liệu trình hóa-xạ trị khi có biến chứng.

Thứ ba, cơ chế hoạt động của liệu pháp miễn dịch là sự nhận biết và gắn kết đặc hiệu giữa các kháng thể/tế bào chức năng với kháng nguyên ung thư. Vì vậy, thách thức cần giải quyết là phân biệt tế bào ung thư với các mô bình thường. Hiện nay, các nhà khoa học đang cố gắng xác định các marker đặc hiệu cho các loại ung thư khác để từ đó áp dụng liệu pháp này một cách hiệu quả.

## Kết luận và định hướng tương lai

Khi mà ung thư trở thành một vấn đề không phải của riêng khoa học mà còn của toàn xã hội, thì sự cần thiết các phương pháp mới, hiệu quả hơn nhưng ít tác dụng phụ hơn, luôn được đặt ra. Tuy chỉ mới phát triển trong vài chục năm gần đây nhưng liệu pháp miễn dịch đã nhanh chóng chứng minh được ưu điểm và tiềm năng của nó để trở thành một “trụ cột” mới trong điều trị ung thư (34).

Mặc dù vậy, vẫn còn tồn tại những thách thức đòi hỏi phải tiếp tục nghiên cứu sâu hơn, chủ yếu cần tập trung xác định cơ chế biểu hiện kháng nguyên đặc hiệu thông qua các con đường tín hiệu tế bào hay ảnh hưởng của các yếu tố di truyền biểu sinh (epigenetics). Ngoài ra, các thử nghiệm lâm sàng cũng cần tiến hành để đưa ra liều hợp lý nhằm tránh hội chứng giải phóng cytokin và xa hơn nữa là đưa liệu pháp miễn dịch vào phác đồ điều trị một cách an toàn và hiệu quả.

Ở Việt Nam, liệu pháp miễn dịch vẫn là một kỹ thuật mới nên khó có thể áp dụng rộng rãi với một giá cả hợp lý cho mọi bệnh nhân ung thư trong tương lai gần. Tuy nhiên, trong năm 2015, với sự hợp tác của ĐH Y Hà Nội và tập đoàn Grandsoul Nara (Nhật Bản) trong chuyển giao và phát triển công nghệ tế bào trị liệu, điều trị ung thư đã có một bước tiến mới. Song đi cùng đó là những thách thức về cơ sở vật chất và nhân lực khoa học để có thể nhanh chóng ứng dụng thực tế và đem lại chất lượng cuộc sống tốt nhất cho bệnh nhân.

## Về tác giả:

Trần Nhân, Đại học Paris Sud, Pháp. Với kinh nghiệm và quan sát tại các bệnh viện, tác giả nhận thấy yêu cầu bức thiết của việc phát triển các phương pháp mới để điều trị ung thư thay cho các phương pháp thông thường vì chúng thường đem lại nhiều tác dụng phụ và sự đau đớn cho người bệnh. Tác giả mong muốn tiếp tục nghiên cứu ở bậc sau đại học những ứng dụng về tế bào, đặc biệt là các tế bào miễn dịch trong điều trị ung thư và sau đó áp dụng trong thực tế điều trị ung thư tại Việt Nam.

**Biên tập viên:** Nguyễn Phi Minh

## Tài liệu tham khảo

1. Couzin-Frankel J (2013) Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science (New York, N.Y.)* 342(6165):1432-1433.
2. Zola H, et al. (2007) CD molecules 2006--human cell differentiation molecules. *Journal of immunological methods* 319(1-2):1-5.
3. Mills CD (2012) M1 and M2 Macrophages: Oracles of Health and Disease. *Critical reviews in immunology* 32(6):463-488.
4. Mills CD, Lenz LL, & Harris RA (2016) A Breakthrough: Macrophage-Directed Cancer Immunotherapy. *Cancer research* 76(3):513-516.
5. Lee S & Margolin K (2011) Cytokines in Cancer Immunotherapy. *Cancer* 3(4):3856--3893.
6. Ramesh N, et al. (2006) CG0070, a conditionally replicating granulocyte macrophage colony-stimulating factor--armed oncolytic adenovirus for the treatment of bladder cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 12(1):305-313.
7. Burke JM, et al. (2012) A first in human phase 1 study of CG0070, a GM-CSF expressing oncolytic adenovirus, for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology* 188(6):2391-2397.
8. Chames P & Baty D (2009) Bispecific antibodies for cancer therapy: the light at the end of the tunnel? *mAbs* 1(6):539-547.
9. Fellner C (2012) Ipilimumab (yervoy) prolongs survival in advanced melanoma: serious side effects and a hefty price tag may limit its use. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* 37(9):503-530.
10. Weber JS, Kahler KC, & Hauschild A (2012) Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30(21):2691-2697.
11. Tarhini A (2013) Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab ctla-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management. *Scientifica* 2013:857519.
12. Robert C, et al. (2015) Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine* 372(26):2521-2532.
13. Berrien-Elliott MM, Romee R, & Fehniger TA (2015) Improving natural killer cell cancer immunotherapy. *Current opinion in organ transplantation* 20(6):671-680.
14. Lorentzen CL & Straten PT (2015) CD19-Chimeric Antigen Receptor T Cells for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukaemia and Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Scandinavian journal of immunology* 82(4):307-319.
15. Lee DW, et al. (2015) T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet (London, England)* 385(9967):517-528.

16. Yamaguchi Y (2016) Overview of Current Cancer Immunotherapy. *Immunotherapy of cancer: An Innovative Treatment Comes of Age*, (Springer Japan).
17. Vanky F, *et al.* (1987) Lysis of autologous tumor cells by blood lymphocytes activated in autologous mixed lymphocyte tumor cell culture--no correlation with the postsurgical clinical course. *Cancer immunology, immunotherapy : CII* 24(2):180-183.
18. Zhang L, *et al.* (2003) Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *The New England journal of medicine* 348(3):203-213.
19. Savas P, *et al.* (2016) Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nature reviews. Clinical oncology* 13(4):228-241.
20. Hinrichs CS & Rosenberg SA (2014) Exploiting the curative potential of adoptive T-cell therapy for cancer. *Immunological reviews* 257(1):56-71.
21. Rosenberg SA (2004) Development of effective immunotherapy for the treatment of patients with cancer. *Journal of the American College of Surgeons* 198(5):685-696.
22. Dudley ME, *et al.* (2008) Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26(32):5233-5239.
23. Anassi E & Ndefo UA (2011) Sipuleucel-T (Provenge) Injection: The First Immunotherapy Agent (Vaccine) For Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Pharmacy and Therapeutics*. 36(4):197-202.
24. Kantoff PW, *et al.* (2010) Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England journal of medicine* 363(5):411-422.
25. Small EJ, *et al.* (2006) Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24(19):3089-3094.
26. Madan RA, Arlen PM, Mohebtash M, Hodge JW, & Gulley JL (2009) Prostavac-VF: a vector-based vaccine targeting PSA in prostate cancer. *Expert opinion on investigational drugs* 18(7):1001-1011.
27. Joseph K & Gulley JL (2012) Poxviral vectors for cancer immunotherapy. *Expert Opinion on Biological Therapy* 12(4):463-478.
28. Gulley JL, *et al.* (2010) Immunologic and prognostic factors associated with overall survival employing a poxviral-based PSA vaccine in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Cancer immunology, immunotherapy : CII* 59(5):663-674.
29. Allison JP, Scott AM, & Wolchok JD (2012) Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immunity*. 2012:12:14.
30. Morgan RA, *et al.* (2006) Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science (New York, N.Y.)* 314(5796):126-129.
31. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, & June CH (2011) Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *The New England journal of medicine* 365(8):725-733.
32. Thibodeau J, Marie-Claude B-D, & Réjean L (2012) Targeting the MHC Class II antigen presentation pathway in cancer immunotherapy. *Oncoimmunology* 1(6):908-916.
33. Jr JC, P T, & M W (2001) *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease* (Garland Science, New York) 5th Ed.
34. Kobold S, *et al.* (2015) Immunotherapy in Tumors. *Deutsches Arzteblatt international* 112(48):809-815.