

LIỆU PHÁP NHẮM TRÚNG ĐÍCH TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Nguyễn Chấn Hùng¹

TÓM TẮT

Các liệu pháp nhắm trúng đích, chủ yếu gồm các kháng thể đơn dòng và các phân tử nhỏ ức chế, đã làm thay đổi nhiều trong điều trị ung thư trong hơn 10 năm qua. Các thuốc này là một thành phần của liệu pháp đa mô thức trong điều trị nhiều loại ung thư vú, phổi, đại-trực tràng và ung thư tụy cũng như các lymphôm, bệnh bạch cầu và đa u tủy.

Từ khóa: liệu pháp nhắm trúng đích, điều trị ung thư

ABSTRACT

TARGETED THERAPIES IN TREATMENT OF CANCER

Nguyen Chan Hung¹

Targeted therapies, which include monoclonal antibodies and small molecule inhibitors, have significantly changed the treatment of cancer over the past 10 years. These drugs are now a component of therapy for many common malignancies, including breast, colorectal, lung, and pancreatic cancers, as well as lymphoma, leukemia, and multiple myeloma. Targeted therapies have been introduced for treatment of other tumors that have historically been resistant to treatment with cytotoxic chemotherapy such as hepatocellular cancer, gastrointestinal stromal tumors, and glioblastoma. Targeted therapy has raised new questions about the tailoring of cancer treatment to an individual patient's tumor, the assessment of drug effectiveness and toxicity, and the economics of cancer care. Many challenges in the near future: the resistance of targeted therapies, the need of predictive biomarkers...

Key words: Targeted therapies, treatment of cancer

I. MỞ ĐẦU

Sự tháo gỡ trong hiểu biết hiện nay về sinh học của ung thư đang dẫn đến việc triển khai một thể hệ các thuốc mới nhắm vào cấu trúc gen của mỗi khối bướu và mỗi người bệnh.

Liệu pháp nhắm trúng đích đang góp phần làm phong phú nguyên lý điều trị đa mô thức và hứa hẹn y học ứng hợp từng người trong điều trị ung thư.

II. CÁC LIỆU PHÁP NHẮM TRÚNG ĐÍCH (LPNTĐ) LÀ GÌ?

LPNTĐ hoạt động ra sao

Các liệu pháp này dùng các loại thuốc để khóa sự tăng trưởng và lan tràn của ung thư, bằng cách can thiệp vào các phân tử đặc hiệu trong cơ chế sinh ung và sự tăng trưởng của khối bướu. Các phân tử này là “các đích phân tử” (molecular targets), các liệu pháp được gọi là các liệu pháp nhắm đích phân tử (molecularly targeted therapies) hay là các liệu pháp

1. Chủ tịch Hội Ung thư học Việt Nam

- Ngày nhận bài (received): 10/8/2014;

- Ngày đăng bài (Accepted): 26/8/2014

- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Chấn Hùng

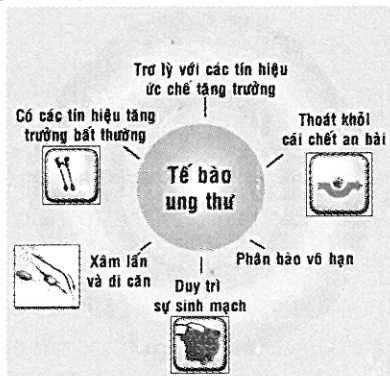
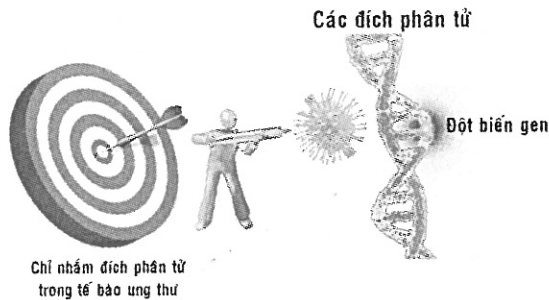
- Email: nchanhung@gmail.com ĐT: 0903802504

nhắm trúng đích (targeted therapies - LPNTĐ).

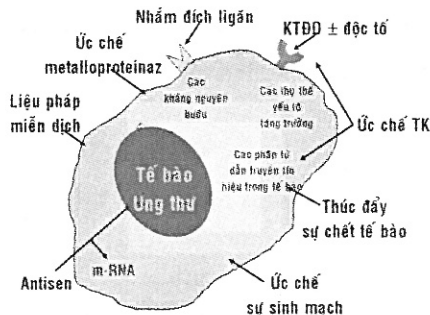
Các đặc trưng của ung thư là các đích nhắm

Các yếu tố tăng trưởng riêng, biểu hiện quá lộ hoặc thay đổi các thụ thể tăng trưởng.

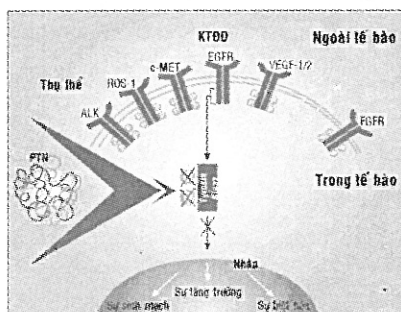
Phân bào vô hạn. Các tế bào ung thư có khả năng phân đôi không ngừng mà không già đi.



Các đặc trưng của ung thư



Các đích nhắm phân tử



KTĐĐ và PTN

Né cái chết an bài. Các tế bào ung thư tránh né được các tín hiệu của sự chết tế bào.

Duy trì sự sinh mạch. Khối bướu và môi trường chung quanh nhả ra các tín hiệu kích thích sự tăng trưởng các mạch máu. Sự sinh mạch giúp khối bướu tiếp tục lớn lên.

Xâm lấn và di căn. Các tế bào ung thư di chuyển được và trôi dạt để di căn.

Hai nhóm thuốc

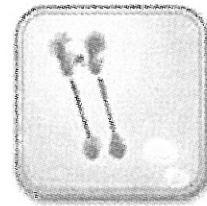
Các LPNTĐ thường là các thuốc phân tử nhỏ hay kháng thể đơn dòng đặc hiệu nhắm vào các đích phân tử để hoá giải hoặc ức chế.

Các phân tử nhỏ (PTN) có thể đi xuyên qua màng tế bào để tác động vào đích là các tyrosin kinaz bên trong một tế bào, ức chế hoạt tính enzym của prôtêin đích. Imatinib (Gleevec), gefitinib (Iressa) và erlotinib (Tarceva) là các PTN ức chế.

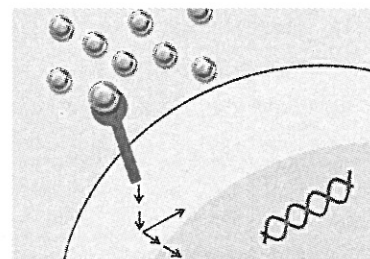
Các kháng thể đơn dòng (KTĐĐ) là các prôtêin phân tử lớn, nhận diện các phân tử bên ngoài hoặc trên mặt tế bào, không thể vào bên trong tế bào. KTĐĐ tác động vào các đích nhắm đặc hiệu là các thụ thể xuyên màng tế bào hoặc các yếu tố tăng trưởng. Thí dụ các KTĐĐ: Herceptin (trastuzumab), Avastin (bevacizumab), Bexxar (tositumomab) và Rituxan (rituximab)...

III. XẾP LOẠI THEO CÁC ĐÍCH NHẮM

Các tế bào ung thư



Gia tăng tín hiệu tăng trưởng tế bào



Thụ thể đường dẫn truyền tín hiệu
Các tín hiệu tăng trưởng bất thường

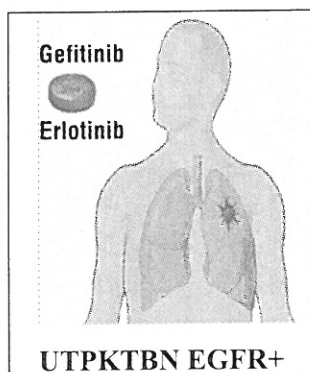
Trastuzumab (Herceptin) mở ra một kỷ nguyên mới: một KTDD dùng điều trị ung thư vú có biểu hiện thái quá protein HER-2 được FDA công nhận năm 1998. Năm 2002, imatinib mesylate (Gleevec) được FDA Mỹ và EU phê duyệt để điều trị một trong bệnh bạch cầu tủy mạn, cũng là thuốc đầu tiên có hiệu quả trên GIST (Bướu mô đệm bao tử-ruột). Imatinib là thuốc PTN ức chế hoạt động của protein Bcr-Abl.

Năm 2004, *Erbix* (Cetuximab) là một KTDD nhắm đích là EGFR được FDA công nhận trong điều trị ung thư đại-trực tràng di căn. Cũng năm 2004 FDA chuẩn nhận. *Tarceva* (Erlotinib), KTDD kháng EGFR - dùng điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến xa hoặc di căn sau thất bại ít nhất một đợt hóa trị.

Đích nhắm EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor - Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì)

EGFR là một prôtêin của màng tế bào phát tín hiệu cho tế bào tăng trưởng. EGFR đột biến liên hệ đến sự phát triển của ung thư phổi, vú, ruột, và các cơ quan khác.

Thuốc phân tử nhỏ ức chế EGFR (EGFR tyrosin kinase inhibitor-TKI)



Imatinib (Gleevec). Bệnh bạch cầu tủy mạn (CML) có đặc trưng là sự chuyển vị của thể nhiễm sắc Philadelphia, dẫn đến sự biểu hiện của prôtêin gắn kết BCR-ABL. Imatinib là thuốc phân tử nhỏ đầu tiên ức chế tyrosin kinaz (TKI) cho hiệu quả ngoạn mục trong điều trị CML, nhất là giai đoạn trễ và tái phát. Bướu mô đệm dạ dày ruột (GIST -Gastrointestinal stromal tumor) xuất hiện do đột biến thụ thể tyrosin kinaz C.KIT hoặc thụ thể PDGF. Imatinib ức chế cả hai

kinaz giúp điều trị GIST hiệu quả.

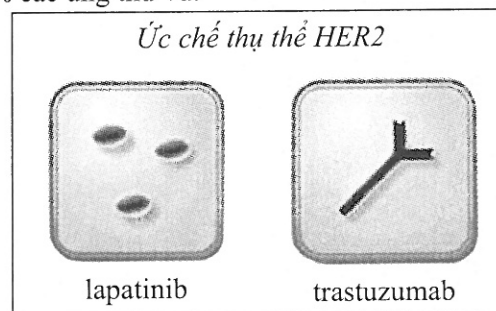
Gefitinib (*Iressa*) và *erlotinib* (*Tarceva*) là các PTN ức chế tyrosin kinaz (EGFR-TKI) đầu tiên dùng điều trị UTPKTBN có đột biến EGFR. Các ung thư này có biểu hiện cao EGFR so với các tế bào phổi bình thường. Nhật Bản chuẩn nhận gefitinib năm 2002. FDA Hoa Kỳ chuẩn nhận erlotinib năm 2004.

Kháng thể đơn dòng ức chế EGFR

Cetuximab (*Erbix*) và *panitumumab* (*Vectibix*) đều là KTDD ức chế EGFR đột biến. Cetuximab điều trị ung thư đại-trực tràng di căn hoặc là điều trị bước một hoặc sau khi các liệu pháp khác không hiệu quả. Panitumumab dùng cho ung thư ĐTT, sau khi đã thử với các liệu pháp khác.

Đích nhắm HER2

Prôtêin HER2 (HER2/neu, ErbB2) là thụ thể yếu tố tăng trưởng xuyên màng tế bào được cảm kích do gen *HER2*. Kích hoạt gen *HER2* dẫn đến sự biệt hóa và tăng trưởng tế bào. Gen *HER2* khuếch đại dẫn đến biểu hiện quá lớn prôtêin HER2 trong khoảng 20% các ung thư vú.



Kháng thể đơn dòng ức chế HER2

Trastuzumab (*Herceptin*). KTDD trastuzumab gắn vào vùng ngoài tế bào của HER2, chặn các tế bào ung thư tăng trưởng và sinh sôi. KTDD kháng HER2 đầu tiên được FDA Hoa Kỳ chuẩn nhận (1998) dùng điều trị bệnh nhân ung thư vú HER-dương, dùng riêng lẻ hoặc phối hợp với hóa trị anthracycline hoặc taxane. Trastuzumab cũng được dùng như liệu pháp hỗ trợ với doxorubicin, cyclophosphamide và paclitaxel điều trị các bệnh nhân HER2-dương ở giai đoạn sớm hơn.

Phân tử nhỏ ức chế HER2

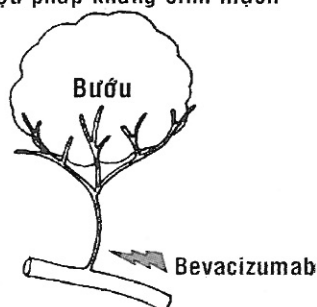
Lapatinib (*Tykerb*) là PTN được chuẩn nhận cho

điều trị bệnh nhân HER2-dương, ung thư vú tiến xa trước đó có điều trị với trastuzumab kết hợp với hóa trị. Trastuzumab kết hợp lapatinib làm tăng tỉ lệ sống còn ở bệnh nhân mang HER-dương.

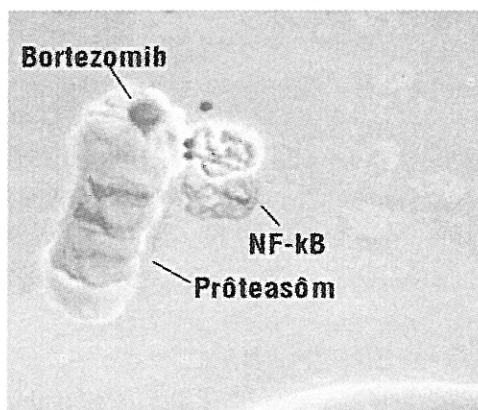
Các liệu pháp ức chế sự sinh mạch (hay là kháng sinh mạch)

Khi một khối bướu lớn đến cỡ nào đó (1 milimét khối) thì cần máu đến nuôi để lớn lên. Các tế bào ung thư nhả ra lượng cao các prôtêin sinh mạch như VEGF (vascular endothelial growth factor - yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu), đến gắn vào và kích hoạt các tế bào nội mô của các mạch máu lân cận có từ trước tạo ra các mạch máu mới. Chính Judah Folkman đã khởi xướng nguyên lý ức chế sự sinh mạch vào đầu những năm 1970.

Liệu pháp kháng sinh mạch



Bevacizumab (Avastin) KTĐĐ gắn dính vào VEGF là thuốc kháng sinh mạch đầu tiên (FDA Hoa Kỳ chuẩn nhận năm 2004) kết hợp với hóa trị dùng cho ung thư đại-trực tràng di căn. Hiện nay thuốc dùng điều trị các ung thư ĐTT, thận và phổi tiến xa. Bevacizumab kết hợp hóa trị cũng làm tăng tỉ lệ sống còn trong điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ. Bevacizumab đang được nghiên cứu trong điều trị nhiều loại ung thư khác.



Sorafenib (Nexavar) và *sunitinib* (Sutent) là PTN ức chế tyrosin kinaz của thụ thể. Cả hai thuốc kháng sinh mạch này dùng cho ung thư tế bào gan di căn. Sorafenib (Nexavar) cũng dùng điều trị ung thư tế bào thận tiến xa, ung thư buồng trứng và các bước tiến xa khác. Sunitinib (Sutent) nhắm vào tyrosin kinaz nhưng khác các đích của sorafenib, tấn công sự sinh mạch và tín hiệu tăng trưởng.

Các thuốc gây chết tế bào

Bortezomib (Velcade). Thuốc nhắm trúng đích nhắm vào các chất trong tế bào có vai trò kiểm soát sự sống sót và sự chết của tế bào. Hiện nay có các thuốc ức chế prôtêasôm. Prôtêasôm được ví như một thùng rác nhưng cũng là nhà máy tái chế prôtêin, quá trình này cần thiết cho sự tăng trưởng tế bào bình thường. Có thuốc gắn vào prôtêasôm dẫn đến tế bào ngừng tăng trưởng hoặc chết. Thuốc bortezomib ức chế prôtêasôm, gây chết tế bào ung thư được dùng cho bệnh đa u tủy.

Thuốc nhắm đa đích. Sự hiểu biết thêm về cơ chế sinh ung gợi ý cách xử lý toàn diện ức chế nhiều đường dẫn truyền tín hiệu. Thuốc *sunitinib* và *sorafenib* chẳng hạn nhắm đa đích (nhiều TK). Everolimus nhắm đích mTOR, điểm hội tụ của nhiều đường dẫn truyền trong tế bào nhằm vào kinaz serin/threonin.

IV. NỖ RỘ LPNTĐ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Trastuzumab đã thay đổi tiên lượng của một trong những dạng khó trị của ung thư vú. Imatinib giúp cải thiện sống còn của một dạng bệnh bạch cầu. Từ năm 2005, FDA đã chuẩn nhận sáu thuốc làm thay đổi tiên lượng các ung thư thận tiến xa.

Gefitinib và erlotinib dùng cho ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn có EGFR đột biến, panitumumab và cetuximab dùng điều trị ung thư đại-trực tràng tiến xa có gen KRAS tự nhiên, vemurafenib điều trị melanôm có BRAF đột biến và crizotinib dùng cho ung thư phổi mang EMLA-ALK chuyển vị. Các thuốc nhắm đích đang nở rộ.

Ung thư vú

Ung thư vú	
<i>Nhắm đích HER2</i>	
Trastuzumab (Herceptin)	1998
Lapatinib (Tykerb)	2007
TDM-1 (Kadcyla)	2013
Pertuzumab (Perjeta)	2013
<i>Nhắm đích mTOR:</i>	
Everolimus (Afinitor)	2012

Nhắm đích HER2. *Trastuzumab* (Herceptin) là một KTDD gắn vào thụ thể HER2 làm giảm sự tăng trưởng của các tế bào ung thư mang nhiều HER2. *Ado-trastuzumab emtasine* (TDM-1, Kadcyla) - trastuzumab gắn với hóa chất DM-1 mang thuốc độc đến ngay tế bào. *Pertuzumab* (Perjeta) KTDD gắn vào thụ thể HER2, khác chỗ với trastuzumab, có thể phối hợp với *docetaxel* (Taxotere) và trastuzumab để điều trị ung thư vú tiên xa. *Lapatinib* (Tykerb) là PTN ức chế tyrosin kinaz, dùng cho ung thư vú HER2 dương, tiên xa, không còn đáp ứng với hóa trị và trastuzumab. Thuốc capecitabine (Xeloda) thường được dùng với lapatinib để điều trị ung thư di căn. Kết hợp lapatinib và trastuzumab điều trị ung thư vú di căn hiệu quả hơn dùng riêng lẻ.

Nhắm đích mTOR. *Everolimus* (Afinitor) giúp liệu pháp nội tiết hiệu quả hơn trong điều trị ung thư vú tiên xa HER2-âm, HR dương, bệnh nhân đã mãn kinh, dùng với exemestane (Aromasin) khi bệnh không còn nhạy với letrozole hoặc anastrozole.

Ung thư đại - trực tràng	
<i>Kháng sinh mạch:</i>	
Bevacizumab (Avastin)	
<i>Nhắm đích EGFR:</i>	
Cetuximab (Erbix)	2004
Panitumumab (Vectibix)	2006
Regorafenib (Stivarga)	2012
Ziv-aflibercept (Zaltrap)	2012

Ung thư đại-trực tràng

Kháng sinh mạch. Bevacizumab (Avastin) là một KTDD nhắm đích VEGF, kết hợp với hóa trị thường được dùng điều trị ung thư tiên xa.

Nhắm đích EGFR: KTDD *cetuximab* (Erbix) và *panitumumab* (Vectibix). Cetuximab điều trị ung thư di căn hoặc là điều trị bước một hoặc sau khi các liệu pháp khác không hiệu quả. Thường được dùng với irinotecan hoặc dùng riêng lẻ cho người bệnh không chịu irinotecan hoặc không đáp ứng thuốc này nữa. Panitumumab dùng cho ung thư ĐTT, sau khi đã thử với các liệu pháp khác. Đột biến gen KRAS gặp ở khoảng 4 trong 10 ung thư ĐTT khiến hai thuốc này không có hiệu quả. Đột biến gen BRAF cũng chống chỉ định cetuximab và panitumumab.

UTPKTBN	
<i>Kháng sinh mạch:</i>	
bevacizumab (Avastin)	2004
<i>Nhắm đích EGFR:</i>	
Gefitinib (Iressa)	2003
Erlotinib (Tarceva)	2004
Afatinib (Gilotrif)	2013
Cetuximab (Erbix)	2004
<i>Nhắm đích ALK:</i>	
Crizotinib (Xalkori)	2011 - 2013

PTN ức chế kinaz *regorafenib* (Stivarga) khóa vài prôtêin tăng trưởng hoặc ngăn sự sinh mạch *regorafenib* có thể giúp bệnh nhân, khi các liệu pháp khác đã thất bại.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN)

Kháng sinh mạch. Bevacizumab (Avastin) phối hợp với hóa trị có giúp đỡ các người bệnh ung thư phổi tiên xa. Không được dùng cho bệnh nhân ho ra máu hoặc dùng một số thuốc khác.

Nhắm đích EGFR. EGFR biểu hiện quá lớn khoảng 62% UTPKTBN. Các thuốc PTN ức chế tyrosin kinaz (TKI): erlotinib (Tarceva), gefitinib (Iressa), afatinib (Gilotrif). KTDD cetuximab (Erbix), khóa EGFR đột biến.

Ung thư thận	
<i>Kháng sinh mạch</i>	
Sorafenib (Nexavar)	2005
Sunitinib (Sutent)	2006
Bevacizumab & interferon α	2009
Pazopanib (Votrient)	2009
Axitinib (Inlyta)	2012
<i>Ức chế mTOR</i>	
Temsirolimus (Torisel)	2007
Everolimus (Afinitor)	2009

Nhắm đích ALK. Gen gắn kết EML4-ALK là một đột biến trong khoảng 5% các ung thư UTPKTBN carcinôm tuyến ở các người trẻ không hút thuốc. Crizotinib (Xalkori) PTN ức chế ALK đột biến.

Ung thư thận

Từ năm 2005, có nhiều thuốc được FDA Hoa Kỳ chuẩn nhận dùng điều trị ung thư thận tiến xa. Phần lớn có hai đích: sự sinh mạch và các yếu tố tăng trưởng tế bào. Các bác sĩ dùng thay phiên, thuốc này không hiệu quả thì thử loại khác, hoặc kết hợp nhiều thuốc.

Các ung thư khác

Ung thư gan. Năm 2007, FDA Hoa Kỳ chuẩn nhận sorafenib tosylate (Nexavar), thuốc ức chế tín hiệu tăng trưởng và kháng sinh mạch dùng điều trị các bệnh nhân carcinôm tế bào gan, không mổ cắt được.

Ung thư dạ dày. Sự biểu hiện quá lớn HER2 trong 20% số người bệnh là cơ sở cho việc dùng trastuzumab phối hợp hóa trị cho người bệnh mang ung thư dạ dày di căn HER2-dương.

Bệnh bạch cầu tủy mạn (CML). Imatinib (Gleevec) là thuốc PTN ức chế tyrosin kinaz BCR.ABL (TKI) đầu tiên. Sự lớn imatinib được biết do đột biến các gen trong các tế bào CML. Cơ thuốc mới khắc phục sự lờn thuốc. Dasatinib (Sprycel), nilotinib (Tasigna) là TKI nhắm đích BCR.ABL thế hệ thứ hai. bosutinib (Bosulif), ponatinib (Iclusif) là TKI mới, điều trị CML lờn các TKI khác.

Lymphôm không Hodgkin. Các thuốc đều là KTĐĐ: rituximab (Rituxan), ibritumomab (Zevalin) và tositumomab (Bexxar), alemtuzumab (Campath), ofatumumab (Arzerra), brentuximab (Adcetris).

Ung thư vùng đầu và cổ. Sự biểu hiện quá lớn EGFR thấy ở khoảng hơn 80% các carcinôm tế bào vảy liên hệ với tiên lượng xấu. Cetuximab được FDA chuẩn nhận (2006) cho điều trị các carcinôm tế bào vảy vùng đầu và cổ, có kết hợp với xạ trị hoặc hóa - xạ trị và hóa trị dẫn đầu.

Melanôm. Vemurafenib và ipilimumab đã mang hi vọng tới các người bệnh melanôm. Các đột biến BRAF V600F xuất hiện khoảng 50% ở các melanôm ác. Vemurafenib (Zelboraf) ức chế đột biến RAF V600E dành cho những người bệnh melanôm, không cắt được hoặc di căn. Có thêm ipilimumab (Yervoy) với những thuận lợi và các hạn chế ngược với vemurafenib.

Đa u tủy. Đã có nhiều thuốc. Bortezomib (Velcade) (2003), Carfizomib (Kyprolis) (2012), Lenalidomide (Revlimid) (2013) và Pomalidomide (Pomalyst) (2013).

V. CÁC THÁCH THỨC VÀ HỨA HẸN

Các tác dụng phụ

Các đích thường gặp ở các tế bào ung thư vẫn có ở các tế bào lành, có thể hiểu được các LPNTĐ vẫn có tác dụng phụ. Các thuốc khác nhau có tác dụng phụ khác nhau. Khi các thuốc tác động nhiều hơn một đích, các tác dụng phụ sẽ nhiều hơn.

Sự kháng thuốc và cuộc rượt đuổi sinh học

Sự kháng thuốc (lờn thuốc) cũng xuất hiện nhanh chóng. Sự lờn thuốc là một thách thức lớn cho việc ứng dụng lâm sàng LPNTĐ. Như đang có một cuộc rượt đuổi sinh học. Đối sách hay nhất có thể là sự kết hợp, hoặc là với các thuốc trúng đích khác hoặc là với hóa trị qui ước.

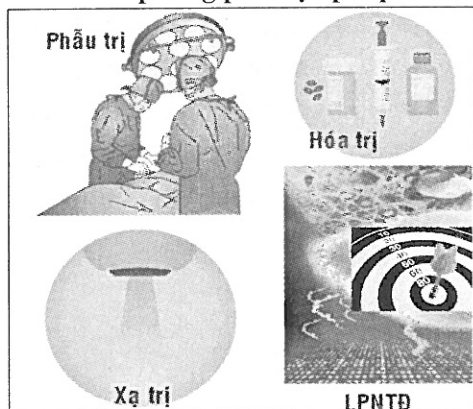
Tổn phí điều trị cực cao

Có nhiều băn khoăn về giá khổng lồ dùng cho bệnh di căn thời kỳ cuối chỉ kéo dài sự sống vài tháng đến một năm.

Cũng thấy có những thuận lợi. Các bệnh nhân ung thư vú HER-dương có diễn tiến thật ác, trastuzumab làm giảm 50% nguy cơ tái phát và tử vong. Một khảo sát từ Singapore cho thấy phí tổn 18.994 USD là chấp nhận được khi cân nhắc thuận lợi sức khỏe và xã hội. Một số người bệnh

UTPKTBN có đột biến EGFR được trị với TKI (gefitinib hoặc erlotinib) còn sống 2-3 năm, điều không thể có trước kỷ nguyên LPNTĐ.

LPNTĐ làm phong phú liệu pháp đa mô thức



Lúc mới xuất hiện, LPNTĐ được xem là các tháo gỡ kỹ diệu nhằm trị khỏi căn bệnh vốn đáng sợ lâu nay. Đã thấy có những hạn chế như sự lờn thuốc và các tác dụng lệch đích.

Nhưng liệu pháp này đã và đang đồng hành với các liệu pháp qui ước để tăng thêm cơ may thành công. LPNTĐ nở rộ và làm phong phú thêm nguyên

lý điều trị đa mô thức.

Y học ứng hợp từng người và bệnh ung thư

Trong tương lai, việc chăm sóc ung thư được thiết kế sao cho ứng hợp với các gen và các prôtêin trong khối bướu của từng người.

LPNTĐ cho thấy tầm quan trọng của nguyên lý điều trị ứng hợp từng người bệnh.

VI. KẾT LUẬN

Các liệu pháp nhắm trúng đích cho nhiều loại ung thư đang rộ nở. Nhiều thuốc đã được chuẩn nhận hoặc đang được thử nghiệm lâm sàng.

Còn nhiều thách thức ở phía trước: các dấu hiệu sinh học tiên liệu, sự lờn thuốc khiến thời gian ổn bệnh ngắn, tổn phí điều trị cực cao và còn nhiều loại ung thư nằm ngoài tầm nhắm. Tuy nhiên dấu còn non trẻ, các liệu pháp nhắm trúng đích đã thay đổi ngoạn mục tiên lượng nhiều bệnh ung thư giai đoạn tiến xa, góp phần làm phong phú liệu pháp đa mô thức trong điều trị ung thư và hứa hẹn kỷ nguyên y học ứng hợp từng người.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chabner, B. A (2011), Early accelerated approval for highly targeted cancer drugs. *N. Engl. J. Med.* 364, pp. 1087-1089.
2. Chapman, P. B. et al. (2011), Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation, *N. Engl. J. Med.*, 364, pp. 2507-2516.
3. Devita, Hellman and Rosenberg (2011), *Cancer Principles & Practice of Oncology 9th Edition*. Lippincott Williams & Wilkins.
4. Diamandis M, White NMA, Yousef GM (2010), Personalized Medicine: Marking a New Epoch in Cancer Patient Management, *Mol Cancer Res*, 8, pp. 1175-87.
5. Junttila TT, Li G, Parsons K, Phillips GL, Sliwkowski MX (2011), Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer, *Breast Cancer Res. Treat.*, 128(2), pp. 347- 356
6. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. (2012), Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION), *Blood*, 119, pp. 1123- 1129.
7. Meropol, N. J. et al. (2009), American Society of Clinical Oncology guidance statement: the cost of cancer care, *J. Clin. Oncol.*, 27, pp. 3868-3874.
8. National Cancer Institute (USA) (2013), *Drugs Approved for Different Types of Cancer*.
9. National Cancer Institute (2013), *Targeted Therapies Tutorials*.
10. Pearson, S. A., Chin, M., Faedo, M. & Ward, R. (2010), Rationale for treatment durations of targeted cancer agents, *Lancet Oncol.*, 11, pp. 1113-1115.
11. Schilsky, R. L. (2010), Personalized medicine in oncology: the future is now, *Nat. Rev. Drug Discov*, 9, pp. 363- 366.
12. Soria, J. C. et al. (2011), Added value of

- molecular targeted agents in oncology, *Ann. Oncol.*, 22, pp. 1703– 1716.
13. Weinberg A.R. (2009), *The Biology of Cancer first edition*, Garland Science Textbooks.
 14. Nguyễn Chấn Hùng, Trần Văn Thiệp, Vũ Văn Vũ (2002), Các tiến bộ sinh học ung thư và liệu pháp nhắm trúng đích, *Tạp chí Y học TP.HCM*, 6(4).
 15. Nguyễn Chấn Hùng, Phó Đức Mẫn, Lê Hoàng Minh và cs (2011), Kỹ nguyên ứng hợp từng người và bệnh ung thư, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 3.
 16. Nguyễn Chấn Hùng và cs (2013), Các liệu pháp nhắm trúng đích nở rộ, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 4.