



Review Article

Anti-angiogenesis Therapy in Cancer Treatment

Nguyen Thi Thanh Binh*, Dang Thi Ngan, Nguyen Thanh Hai

VNU School of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

Received 08 March 2019

Revised 06 May 2019; Accepted 21 June 2019

Abstract: Angiogenesis plays a crucial role in the proliferation, invasion and metastasis of cancer cells. Unlike conventional chemotherapy, anti-angiogenesis drugs inhibit the formation of new blood vessels, reduce the nutrition and oxygen supply to the tumour, thus halting disease progression. In the last fifteen years, Food and Drug Administration of the United States has approved more than ten anti-cancer drugs of this group, namely the monoclonal antibody bevacizumab and small molecules drugs such as temsirolimus, sunitinib, axitinib and sorafenib. Other anti-angiogenesis agents are currently undergoing clinical trials. In addition to treating cancer, these agents have also potential applications in the treatment of complications related to angiogenesis in diabetes, arthritis, psoriasis and collagen-related diseases.

Keywords: Anti-angiogenesis, angiogenesis, cancer, metastasis, treatment.

* Corresponding author.

Email address: binhnguyen@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4152>



Liệu pháp kháng sinh mạch trong điều trị ung thư

Nguyễn Thị Thanh Bình*, Đặng Thị Ngân, Nguyễn Thanh Hải

Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 08 tháng 3 năm 2019

Chỉnh sửa ngày 06 tháng 5 năm 2019; Chấp nhận đăng ngày 21 tháng 6 năm 2019

Tóm tắt: Tăng sinh mạch máu là một quá trình thiết yếu trong sự phát triển, xâm lấn và di căn của các tế bào ung thư. Không giống với hóa trị liệu thông thường, các thuốc kháng sinh mạch ức chế sự hình thành mạch máu mới, gây ảnh hưởng đến nguồn cung cấp chất dinh dưỡng và oxy cho khối u, từ đó ngăn cản sự tiến triển của bệnh. Trong vòng chưa đầy hai thập kỷ, Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ đã phê duyệt hơn mười thuốc điều trị ung thư thuộc nhóm này, điển hình là kháng thể đơn dòng bevacizumab và các phân tử nhỏ như temsirolimus, sunitinib, axitinib, sorafenib. Nhiều chất khác đang tiếp tục được thử nghiệm lâm sàng. Bên cạnh chỉ định trên khối u ác tính, liệu pháp kháng sinh mạch còn có thể được ứng dụng để điều trị biến chứng tăng sinh mạch máu trong các bệnh lý khác như tiểu đường, viêm khớp, vẩy nến, bệnh collagen, ...

Từ khóa: Kháng sinh mạch, tăng sinh mạch máu, ung thư, di căn, điều trị

1. Đặt vấn đề

Ung thư là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu tại nhiều quốc gia trên thế giới. Tại các nước phát triển, ung thư là nguyên nhân gây tử vong thứ hai sau bệnh tim mạch. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2018, trên toàn thế giới có khoảng 18,1 triệu ca ung thư mới mắc và khoảng 9,6 triệu người chết vì ung thư. Ba loại ung thư có tỷ lệ mắc cao nhất là ung thư phổi, vú, trực tràng [1]. Cũng trong năm đó, tại Việt Nam đã phát hiện thêm 164.671 bệnh nhân bị ung thư và 114.871 người chết do ung thư [2].

Trong bệnh ung thư có sự gia tăng của các tế bào bất thường trong mô cơ thể bình thường. Những tế bào này không nhạy cảm với tín hiệu và cơ chế chống tăng sinh, phân bào không kiểm soát, không có khả năng biệt hóa, có khả năng xâm lấn và di căn. Mục tiêu lý tưởng của việc điều trị ung thư là tiêu diệt và/hoặc loại bỏ hoàn toàn các tế bào ung thư khỏi cơ thể mà không làm tổn hại đến các tế bào lành. Nhiều liệu pháp đã được nghiên cứu và phát triển nhằm cải thiện tiên lượng sống cho bệnh nhân ung thư như phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, hormone, gen và miễn dịch. Việc lựa chọn phác đồ điều trị phụ thuộc vào nhiều yếu tố như loại ung thư, giai đoạn phát triển của khối u, tình trạng sức khỏe, sự đáp ứng

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: binhnguyen@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4152>

của bệnh nhân, ... Tuy vậy, các liệu pháp này đều có tác dụng hạn chế trên những khối u đã di căn. Thêm vào đó, y học vẫn chưa tìm được giải pháp thỏa đáng cho hiện tượng đề kháng của các tế bào ác tính. Những yếu tố kể trên đã khiến cho ung thư trở thành một căn bệnh đáng lo ngại.

Trong hóa trị liệu ung thư, một đích tác dụng đang được tập trung nghiên cứu hiện nay là hệ thống mạch máu của khối u. Các tế bào ung thư cần được cung cấp chất dinh dưỡng và oxy để phát triển, tăng sinh và lan rộng. Kháng sinh mạch là liệu pháp sử dụng các tác nhân có khả năng ức chế sự hình thành mạch máu nuôi dưỡng khối u. Các thuốc thuộc nhóm này được chỉ định nhằm ngăn ngừa sự tiến triển và di căn của khối u ác tính hoặc kết hợp với các liệu pháp khác trong điều trị ung thư di căn không triệu chứng [3].

2. Hệ thống mạch máu của khối u

2.1. Quá trình tăng sinh mạch máu của khối u

Tăng sinh mạch máu là một quá trình phức tạp gồm nhiều giai đoạn khác nhau (bảng 1). Kết quả của quá trình này là sự tạo thành mạch máu mới từ hệ thống mạch máu có sẵn [4]. Đây là hiện tượng sinh lý bình thường diễn ra trong quá trình sinh sản, phát triển và sửa chữa vết thương. Tăng sinh mạch máu bệnh lý xảy ra ở bệnh nhân mắc một số bệnh mãn tính như tiểu đường, viêm khớp, vẩy nến, bệnh collagen và ung thư, khi sự cân bằng giữa các yếu tố kích thích và ức chế quá trình hình thành mạch máu bị phá vỡ [5].

Bảng 1. Các giai đoạn của quá trình tăng sinh mạch máu [6]

Giai đoạn	Cơ chế
Kích hoạt các tế bào nội mô	Các yếu tố tăng trưởng tế bào hòa tan khởi động quá trình sinh mạch
Hình thành màng nền và khuôn ngoại bào	Các tế bào nội mô tiết ra các enzyme phân giải protein
Hình thành các mao mạch mới	Các tế bào nội mô tăng sinh và di chuyển
Hoàn thiện lòng mạch và tạo lớp màng nền	Biệt hóa các tế bào nội mô và tổng hợp màng nền mới
Liên kết với các mạch máu có sẵn, hình thành nút mao mạch và hệ thống mạch máu mới	Các mạch máu mới hoạt động cùng với sự tham gia của các phân tử kết dính

Giả thuyết về sự phụ thuộc của quá trình phát triển khối u vào sự tăng sinh mạch máu được đặt ra đầu tiên vào năm 1971. Giả thuyết này sau đó đã được chứng minh bằng nhiều nghiên cứu thực nghiệm [7]. Khoảng 90% ung thư là dạng khối u rắn. Các khối u này có thể nhận chất dinh dưỡng và oxy khuếch tán từ các mô lân cận để phát triển đến kích thước 1mm³ mà không cần tạo mạch máu mới. Tại thời điểm đó, quá trình tăng sinh và apoptose cân bằng với nhau, khối u có kích thước nhỏ và không thể phát hiện được trên lâm sàng. Tuy nhiên, sự tăng sinh mạch máu là thiết yếu cho sự tiến triển xa hơn của khối u như gia tăng kích thước, xâm lấn và di căn [5].

Các tế bào khối u và mô đệm tiết ra các yếu tố tiền sinh mạch (pro-angiogenic factors) chẳng hạn như các enzyme tiêu hủy cấu trúc nền (MMP - matrix metalloproteinases), các yếu tố tăng

trưởng (GF - growth factor) bao gồm yếu tố tăng trưởng tế bào nội mô (VEGF - vascular endothelial growth factor), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF - fibroblast growth factor), yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF - platelet derived growth factor) và các phân tử kết dính [8, 9]. GF là nguồn gốc sinh ra nhiều chất kích thích khác nhau, đó là các protein tiết như yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF - epidermal growth factor), yếu tố tăng trưởng giống như insulin (IGF - insulin-like growth factor) và một vài interleukin (IL), các protein viêm như cyclooxygenase-2 (COX-2) và prostaglandine (PG). Mức đường huyết thấp, sự thiếu oxy, môi trường axit (hậu quả của quá trình đường phân kỵ khí) và áp lực cơ học gây ra bởi chính khối u cũng là những yếu tố kích thích quá trình tăng sinh mạch máu [6, 10].

Các tế bào ung thư không ổn định về mặt di truyền. Bên cạnh sự biểu hiện của các gen gây ung thư, các tế bào này còn bị thiếu hụt các gen ức chế khối u ví dụ như *p53*, *p21* và *p16^{INK4A}* (INK: Cyclin-dependent kinase inhibitors hay các chất ức chế kinase phụ thuộc cyclin). Điều này có thể thúc đẩy sự bài tiết các chất làm gia tăng tốc độ tăng sinh mạch máu như VEGF, FGF, yếu tố tăng trưởng tế bào gan (HGF - hepatocyte growth factor), yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta ($TGF-\beta$ - transforming growth factor beta) đồng thời làm giảm sự tiết các chất ức chế quá trình này như thrombospondin (TSP) [11].

Tất cả những yếu tố kể trên đều hỗ trợ cho sự phân chia, di chuyển và tồn tại của các tế bào nội mô mạch máu. Tốc độ tăng sinh của các tế bào này cao hơn từ 50 đến 100 lần so với các mô bình thường [12].

2.2. Bất thường bệnh lý của hệ thống mạch máu khối u

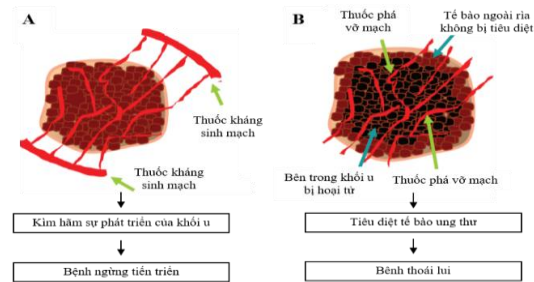
Mạch máu được hình thành bởi khối có nhiều điểm khác biệt so với mạch máu của hầu hết các mô bình thường. Điều này được thể hiện không chỉ về mặt hình thái mà còn về cả cấu trúc và chức năng. Trong các mô bình thường, mạch máu được thiết lập chặt chẽ và tổ chức nghiêm ngặt nhằm đảm bảo những điều kiện lý tưởng cho tất cả các tế bào. Ngược lại, mạch máu của khối u được đặc trưng bởi nhiều bất thường như: giãn, kéo dài, lồi, đầu mút không rõ, tăng tính thấm, đường kính thay đổi không đều, các mạch máu bị chèn ép, lớp màng nền bị phân mảnh. Do đó, dòng máu trong các mạch này lưu thông chậm và không đều, bạch huyết được dẫn lưu kém. Điều này dẫn đến sự thiếu hụt chất dinh dưỡng và oxy đồng thời sinh ra vi môi trường axit tại khối u [12-14].

Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận, trong các khối u có sự tăng sinh mạch máu, hiện tượng apoptosis giảm từ 3 đến 4 lần, đồng thời có sự gia tăng tỷ lệ sống sót của các tế bào ung thư do tác dụng của những yếu tố kháng apoptosis và các GF sản xuất bởi tế bào nội mô mạch máu. Các tế bào nội mô cũng có khả năng tiết ra ít nhất 20

yếu tố kích thích sự di chuyển của các tế bào ung thư [15, 16]. Những điều kiện kể trên đã làm cho các tế bào ác tính gia tăng khả năng đề kháng với trị liệu và có xu hướng di căn.

3. Liệu pháp kháng sinh mạch trong điều trị ung thư

Ý tưởng của việc điều trị ung thư bằng cách tấn công vào hệ thống mạch máu khối u được hình thành từ những năm 1980. Sự thoái lui của khối u đã được quan sát thấy khi các mạch máu của nó bị làm tắc nghẽn một cách cơ học [17, 18]. Khác với hóa trị liệu thông thường, trị liệu nhắm đến mạch máu của khối u (Vascular Targeted Therapies) không tác động trực tiếp trên các tế bào ung thư mà tấn công vào hệ thống mạch máu nuôi dưỡng chúng, từ đó kìm hãm sự phát triển và/hoặc gây ra những tổn thương thứ cấp cho các tế bào ung thư.



Hình 1. Hai chiến lược nhắm đến mạch máu của khối u: Liệu pháp kháng sinh mạch (A) và liệu pháp phá vỡ mạch (B).

Hai chiến lược điều trị nhắm vào mục tiêu này đã được phát triển (hình 1). Một là ức chế sự hình thành các mạch máu mới của khối u bằng các tác nhân kháng sinh mạch (anti-angiogenesis). Trong đó, hướng tiếp cận chính là ức chế VEGF hoặc các thụ thể của nó (VEGFR) bằng các kháng thể đơn dòng như bevacizumab (Avastin®) hoặc các phân tử nhỏ như ZD6474, PTK787. Hai là tiêu diệt các mạch máu đã được hình thành của khối u bằng các tác nhân phá vỡ mạch (VDA - Vascular Disrupting Agents). Nhóm này gồm các phối tử hướng đích và các phân tử nhỏ [3]. Bài tổng quan tập trung vào hướng điều trị thứ nhất.

3.1. Cơ chế tác dụng của các thuốc kháng sinh mạch

Các tác nhân kháng sinh mạch có thể tác dụng theo nhiều cơ chế khác nhau (bảng 2). Nhìn chung, có thể chia các chất này thành hai nhóm

chính: các chất tác dụng trực tiếp trên tế bào nội mô và các chất ảnh hưởng gián tiếp đến quá trình hình thành mạch máu bằng cách tác động trên các tế bào khác.

Bảng 2. Cơ chế tác dụng của các tác nhân kháng sinh mạch [3]

Cơ chế tác dụng	Ví dụ
Ức chế VEGF/VEGFR 1-3	Bevacizumab, bẫy VEGF, PTK787, ZD6474
Tie-2/angiopoietin	A422885.66
$\alpha_v\beta_3$ integrin	Vitaxin, cilengitide
Chất ức chế nội sinh	Endostatin, angiostatin, thrombospondin
VE-cadherin	E4G10
Chưa rõ	Thalidomide

Các chất ức chế trực tiếp quá trình sinh mạch như angiostatin, endostatin, arretin, canstatin, tumstatin được giải phóng từ quá trình phân giải các protein khác nhau của khuôn ngoại bào. Chúng ngăn cản sự tăng sinh và di chuyển của các tế bào nội mô trong đáp ứng với các tín hiệu cảm ứng sự hình thành mạch máu như VEGF, bFGF, IL-8, và PDGF. Các phân tử ức chế trực tiếp quá trình tăng sinh mạch máu cũng có thể bám vào các thụ thể của integrin, ảnh hưởng đến một số đường truyền tín hiệu nội bào. Eikesdal và cộng sự đã xác định được các acid amin quan trọng trong phân tử tumstatin, liên quan đến sự biểu hiện của thụ thể kết dính $\alpha_v\beta_3$ integrin trên tế bào nội mô mạch máu, gây ra tác dụng kháng sinh mạch, kháng khối u của chất này [19].

Các chất ức chế gián tiếp quá trình tăng sinh mạch máu ngăn chặn sự biểu hiện hoặc hoạt động của các protein tiền sinh mạch như EGFR. Có thể kể đến gefitinib (ZD1839; Iressa[®]), một phân tử nhỏ có tác dụng ức chế EGFR tyrosine kinase (TKI - tyrosine kinase inhibitor) trên nhiều dòng tế bào ung thư như đại tràng (GEO, SW480, CaCo2), vú (ZR-75-1, MCF-7 ADR), cổ tử cung (OVCAR-3), và dạ dày (KATO III, N87) [20].

3.2. Tác dụng phụ của các thuốc kháng sinh mạch

Do không tấn công trực tiếp vào các tế bào ung thư, độc tính gây ra bởi các thuốc kháng sinh mạch không giống như đối với hóa trị liệu thông thường. Các thuốc này có thể ảnh hưởng đến

nhiều quá trình bình thường trong cơ thể như sửa chữa vết thương, huyết áp, chức năng thận, sự phát triển của thai nhi, sinh sản, tăng nguy cơ tạo cục máu đông và do đó có thể dẫn đến đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim. Một số tác dụng phụ khác là rối loạn mô liên kết (đối với các chất ức chế metalloprotease) và độc tính trên hệ thần kinh trung ương (đối với TNP-470), ...

Cao huyết áp là một tác dụng phụ thường gặp nhất của các thuốc ức chế VEGF. Trong điều kiện bình thường, VEGF làm tăng giải phóng nitơ monoxid (NO) do kích thích tiết enzym tổng hợp NO trên màng tế bào nội mô (eNOS - endothelial nitric oxide synthase) và prostacyclin gây giãn mạch. Các thuốc ức chế VEGF gây rối loạn chức năng nội mô, làm giảm nồng độ NO, kích thích co mạch, tăng sức cản ngoại vi, cuối cùng dẫn đến tăng huyết áp. Tuy nhiên tác dụng phụ này có thể kiểm soát được bằng các thuốc hạ huyết áp thông thường [21].

Quá trình sửa chữa vết thương đòi hỏi sự hình thành các mạch máu mới. Các thuốc sử dụng trong liệu pháp kháng sinh mạch có thể gây gián đoạn quá trình hình thành mạch máu và làm chậm trễ tiến trình liền vết thương. Hiện tượng này đã được ghi nhận khi điều trị ung thư đại trực tràng di căn bằng bevacizumab [22].

Trước đây người ta nghĩ rằng các thuốc kháng sinh mạch có thể làm giảm khả năng xâm nhập của chính các thuốc này cũng như các liệu pháp hỗ trợ khác. Tuy nhiên nhiều dữ liệu đã chứng tỏ nhờ tác dụng bình thường hóa hệ mạch

của khối u, liệu pháp kháng sinh mạch có thể giúp cải thiện sự phân phối của thuốc đến các tế bào ung thư [23]. Trong một số nghiên cứu, các thuốc kháng $\alpha_v\beta_3$ integrin còn được sử dụng để tăng cường việc dẫn thuốc trúng đích một cách chủ động trong điều trị ung thư [24, 25].

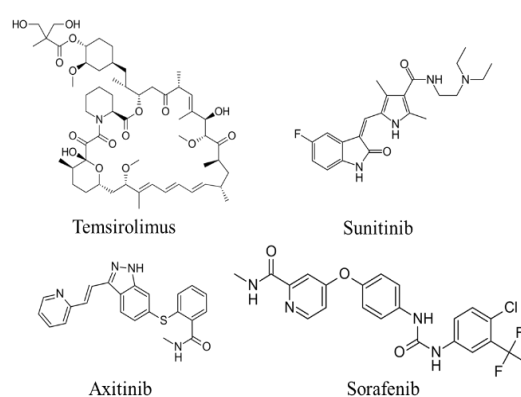
3.3. Một số thuốc kháng sinh mạch điển hình

Một số thuốc kháng sinh mạch đã được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt sử dụng trong điều trị ung thư (bảng 3). Nhiều chất khác thuộc nhóm này đang tiếp tục được thử nghiệm lâm sàng. Các chất này được đưa vào cơ thể qua nhiều đường khác nhau như đường uống, tiêm dưới da và truyền tĩnh mạch. Những bệnh nhân có tiền sử các vấn đề về mạch máu thường được loại trừ khỏi các thử nghiệm lâm sàng.

Bảng 3. Các thuốc kháng sinh mạch được FDA phê duyệt để sử dụng phối hợp trong điều trị ung thư [26]

Tên gốc	Chỉ định được FDA phê duyệt
Bevacizumab	Ung thư đại trực tràng, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, u nguyên bào xốp đa dạng
Thalidomide	Ung thư tế bào plasma
Lenalidomide	Ung thư tế bào plasma (hội chứng rối loạn sinh tủy)
Sorafenib	Ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư biểu mô tế bào gan
Sunitinib	Ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư đường tiêu hóa
Temsirolimus	Ung thư biểu mô tế bào thận
Axitinib	Ung thư biểu mô tế bào thận
Pazopanib	Ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư thận, sarcoma mô mềm tiến triển
Cabozantinib	Ung thư tuyến giáp
Everolimus	Ung thư thận, ung thư vú tiến triển, u thần kinh nội tiết tuyến tụy, u sao bào không lồ ở màng nội tủy
Ramucirumab	Ung thư dạ dày, ung thư biểu mô dạ dày thực quản dạng tuyến
Regorafenib	Ung thư đại trực tràng, u mô đệm đường tiêu hóa
Vandetanib	Ung thư tuyến giáp
Ziv-aflibercept	Ung thư đại trực tràng

Cần lưu ý rằng, các thuốc kháng sinh mạch không loại bỏ tế bào ung thư khỏi cơ thể mà chỉ ức chế sự tăng trưởng của khối u thông qua việc ngăn cản quá trình hình thành các mạch máu mới. Mặt khác, những tế bào ung thư ở phần rìa của khối u có thể nhận được chất dinh dưỡng từ những mạch máu của các mô xung quanh và tiếp tục tăng trưởng khi ngừng đơn trị liệu với các thuốc kháng sinh mạch. Vì vậy để đạt được kết quả tối ưu, có thể cần phối hợp các thuốc này với các tác nhân hóa trị liệu khác. Một số thuốc kháng sinh mạch điển hình là bevacizumab, temsirolimus và các TKI như sunitinib, axitinib và sorafenib (hình 2).



Hình 2. Cấu trúc của một số thuốc kháng sinh mạch.

Bevacizumab (Avastin®) là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp nhân tạo được FDA phê duyệt năm 2004. Thuốc có tác dụng ngăn chặn VEGF-A có nguồn gốc từ tế bào khối u, gây ảnh hưởng đến sự hình thành mạch máu, làm cho khối u bị thiếu chất dinh dưỡng và do đó, ngăn cản sự phát triển của khối u [27]. Sử dụng bevacizumab kết hợp các thuốc thuộc nhóm platin giúp làm chậm diễn tiến và tăng tỷ lệ sống sót sau phẫu thuật của bệnh nhân ung thư buồng trứng mới được chẩn đoán [28]. Tuy nhiên tác dụng phụ của bevacizumab tăng lên khi phối hợp với các thuốc hóa trị ung thư khác. Phối hợp bevacizumab với carboplatin và paclitaxel làm tăng đáp ứng tổng thể và cải thiện diễn tiến ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển hoặc tái phát nhưng đồng thời cũng ghi nhận biến chứng xuất huyết phổi trầm trọng hoặc gây tử vong [29]. Biến chứng xuất huyết cũng đã được ghi nhận khi kết hợp bevacizumab với phác đồ ILF (gồm irinotecan, leucovorin và fluorouracil) để điều trị ung thư đại trực tràng [30].

Temsirolimus (Torisel®) là thuốc ức chế đích tác dụng của rapamycin ở động vật có vú (mTOR - mammalian target of rapamycin), được FDA phê duyệt năm 2007 với chỉ định điều trị ung thư biểu mô tế bào thận. mTOR là enzym điều hòa quá trình phát triển và tăng sinh của tế bào. mTOR được kích hoạt sẽ kích thích c-Myc và yếu tố cảm ứng tình trạng thiếu oxy 1 α (HIF-1 α - Hypoxia-inducible factor 1-alpha), làm tăng biểu hiện các gen thúc đẩy quá trình tăng sinh mạch máu liên quan đến VEGF, quá trình tăng sinh (cyclin D1) và sự tồn tại của tế bào (survivin). Temsirolimus ức chế mTOR và làm gián đoạn sự hình thành mạch máu. Phối hợp temsirolimus và vorinostat cho hoạt tính cao hơn so với đơn trị trên cả mô hình *in vitro* và *in vivo*.

Sunitinib (Sutent®) là TKI được FDA phê duyệt năm 2006 sử dụng để điều trị ung thư thận, ung thư biểu mô thận và các khối u ác tính đường tiêu hóa kháng imatinib. Thuốc cũng thể hiện hoạt tính hứa hẹn trong việc điều trị một số loại ung thư khác như u thần kinh nội tiết, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển, ung thư vú, ung thư đại trực tràng. Một TKI phân tử nhỏ khác được FDA phê duyệt năm 2012 để điều trị ung

thư biểu mô tế bào thận là axitinib (Inlyta®). Thuốc đang tiếp tục được thử nghiệm lâm sàng để điều trị một số loại u ác tính khác. Trong nhóm các TKI còn có sorafenib (Nexavar®) được FDA phê duyệt năm 2013 với các chỉ định trên ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và ung thư biểu mô tuyến giáp tiến triển kháng xạ trị với iod.

4. Kết luận

Nguồn cung cấp dinh dưỡng và oxy đóng vai trò then chốt trong sự phát triển, tăng sinh và di căn của các tế bào ung thư. Liệu pháp kháng sinh mạch ức chế quá trình hình thành mạch máu mới, và do đó, ngăn cản sự tiến triển của khối u. Để đạt được kết quả điều trị tối ưu, các thuốc này thường được phối hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác. Chỉ trong vòng mười lăm năm trở lại đây đã có hơn mười thuốc thuộc nhóm này được FDA phê duyệt, nhiều chất khác đang được thử nghiệm lâm sàng. Kháng sinh mạch là một liệu pháp điều trị ung thư mới, đầy hứa hẹn không chỉ trong lĩnh vực điều trị ung thư mà còn có thể ứng dụng để điều trị biến chứng tăng sinh mạch máu liên quan đến các bệnh lý khác.

5. Tài liệu tham khảo

- [1] International Agency for Research on Cancer WHO, International agency for research on cancer – world health organization. <https://www.iarc.fr/featured-news/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-18-1-million-new-cases-and-9-6-million-cancer-deaths-in-2018> (accessed 19 February 2019).
- [2] International Agency for Research on Cancer France, Cancer today - International agency for research on cancer – world health organization. <https://gco.iarc.fr> (accessed 19 February 2019).
- [3] D.W. Siemann, M.C. Bibby, G.G. Dark, A.P. Dicker, FALM. Eskens, et al. Differentiation and Definition of Vascular-Targeted Therapies. *Clinical Cancer Research*. 11(2) (2005) 416–420.
- [4] J. Folkman, Tumor angiogenesis: therapeutic implications, *The New England Journal of Medicine*. 285(21) (1971) 1182–1186.
- [5] D. Hanahan, J. Folkman. Patterns of emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*. 86(3) (1996) 353–64.

- [6] G. Gasparini. The rationale and future potential of angiogenesis inhibitors in neoplasia. *Drugs*. 58(1) (1999) 17-38.
- [7] J. Folkman, E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson, editors. *Angiogenesis*. Harrison's textbook of internal medicine. fifteen ed. McGraw-Hill, New York, 2001. pp. 517-530.
- [8] J. Folkman. Angiogenesis research: From Laboratory to clinic. *Forum Genova*. 9(3) (1999) 59-62.
- [9] S. Liekens, E. De Clercq, J. Neyts. Angiogenesis: Regulators and clinical applications. *Biochemical Pharmacology*. 61(3) (2001) 253-270.
- [10] L. Rosen. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: Focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers, *Cancer Control*. 9(2) (2002) 36-44.
- [11] A.L. Harris. Angiogenesis as a new target for cancer control. *European Journal of Cancer Supplements*. 1(2) (2003) 1-12.
- [12] D.W. Siemann. Vascular Targeting Agents. horizons in cancer therapeutics from bench to bedside. 3(2) (2002) 4-15.
- [13] B.G. Wouters, S.A. Weppeler, M. Koritzinsky, W. Landuyt, S. Nuyts, et al. Hypoxia as a target for combined modality treatments, *European Journal of Cancer*. 38(2) (2002) 240-257.
- [14] P. Carmeliet, R.K. Jain. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 407(6801) (2000) 249-257.
- [15] J.W. Rak, B.D. St. Croix, R.S. Kerbel. Consequences of angiogenesis for tumor progression, metastasis and cancer therapy. *Anticancer Drugs*. 6(1) (1995) 3-18.
- [16] J. Hamada, P.G. Cavanaugh, O. Lotan, G.L. Nicolson. Separable growth and migration factors for large-cell lymphoma cells secreted by microvascular endothelial cells derived from target organs for metastasis. *British Journal of Cancer*. 66(2) (1992) 349-54.
- [17] J. Denekamp. Vascular attack as a therapeutic strategy for cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 9(3) (1990) 267-282.
- [18] J. Denekamp. Angiogenesis, neovascular proliferation and vascular pathophysiology as targets for cancer therapy. *The British Institute of Radiology*. 66(783) (1993) 181-186.
- [19] H.P. Eikesdal, H. Sugimoto, G. Birrane, Y. Maeshima, V.G. Cooke, et al. Identification of amino acids essential for the antiangiogenic activity of tumstatin and its use in combination antitumor activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 105(39) (2008) 15040-15045.
- [20] F. Ciardiello, R. Caputo, R. Bianco, V. Damiano, G. Fontanini, et al. Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Clinical Cancer Research*. 7(5) (2001) 1459-1465.
- [21] T. Kamba, D.M. McDonald. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *British Journal of Cancer*. 96(12) (2007) 1788-1795.
- [22] S.M. Gressett, S.R. Shah. Intricacies of bevacizumab-induced toxicities and their management. *Annals of Pharmacotherapy*. 43(3) (2009) 490-501
- [23] S. Goel, D.G. Duda, L. Xu, L.L. Munn, Y. Boucher, et al. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. *Physiological Reviews*. 91(3) (2011) 1071-1121.
- [24] T. Sudha, D.J. Bharali, M. Yalcin, N.H. Darwish, M.D. Coskun, et al. Targeted delivery of paclitaxel and doxorubicin to cancer xenografts via the nanoparticle of nano-diamino-tetrac. *International Journal of Nanomedicine*. 12(3) (2017) 1305-1315.
- [25] T. Sudha, D.J. Bharali, M. Yalcin, N.H. Darwish, M.D. Coskun, et al. Targeted delivery of cisplatin to tumor xenografts via the nanoparticle component of nano-diamino-tetrac. *Nanomedicine*. 12(3) (2017) 195-205.
- [26] M.Rajabi, S.A. Mousa. The Role of Angiogenesis in Cancer Treatment. *Biomedicines*. 5(2) (2017) 34-45.
- [27] J.Y. Hsu, H.A. Wakelee. Monoclonal antibodies targeting vascular endothelial growth factor: Current status and future challenges in cancer therapy. *BioDrugs*. 23(5) (2009) 289-304.
- [28] M. Zhou, P. Yu, X. Qu, Y. Liu, J. Zhang. Phase III trials of standard chemotherapy with or without bevacizumab for ovarian cancer: A meta-analysis, *Plos One*. 8(12) (2013) e81858.
- [29] D.H. Johnson, L. Fehrenbacher, W.F. Novotny, R.S. Herbst, J.J. Nemunaitis, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 22(11) (2004) 2184-2191.
- [30] B.J. Giantonio, D.E. Levy, P.J. O'Dwyer, N.J. Meropol, P.J. Catalano, et al. A phase II study of high-dose bevacizumab in combination with irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin, as initial therapy for advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group study E2200, *Annals of Oncology*. 17(9) (2006) 1399-1403.