



ภูมิคุ้มกันบำบัด (Immunotherapy) สำหรับการรักษาโรคมะเร็ง

อ.ดร.ภญ.นลินี ประดับญาติ

วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏ

วัตถุประสงค์

1. สามารถอธิบายภาพรวมของการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด
2. สามารถอธิบายถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยาภูมิคุ้มกันบำบัด
3. สามารถอธิบายถึงข้อบ่งใช้และอาการไม่พึงประสงค์ที่สอดคล้องของยาในกลุ่มภูมิคุ้มกันบำบัด

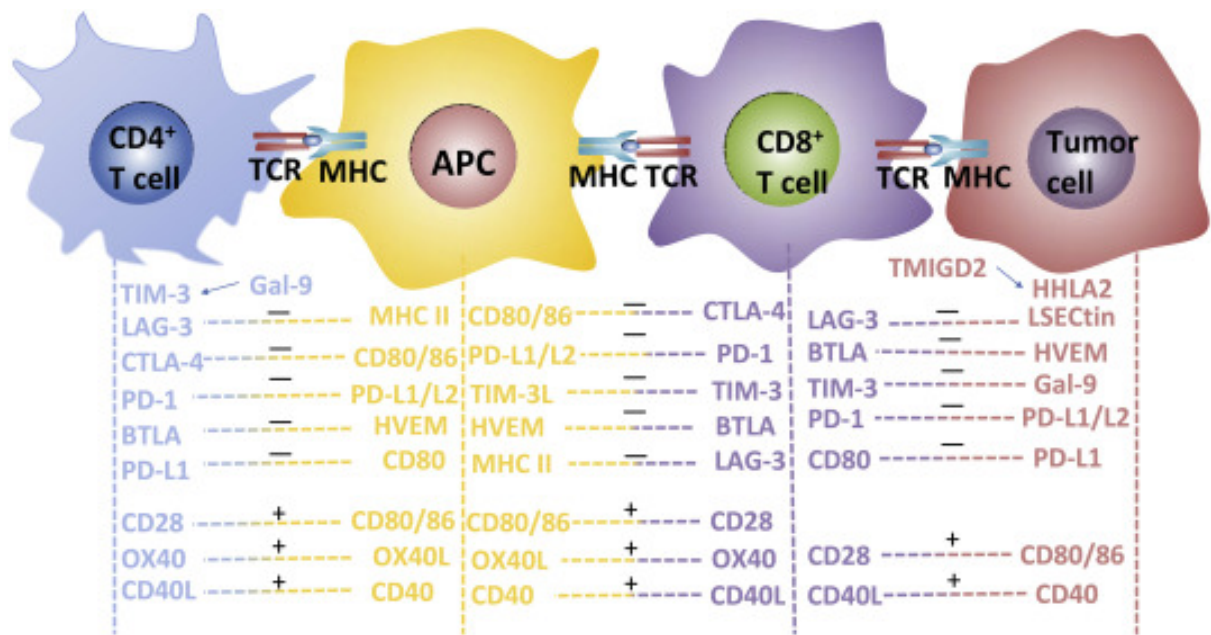
บทคัดย่อ

ภูมิคุ้มกันบำบัดเป็นการรักษาที่ใช้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในการต่อสู้กับโรคมะเร็ง ภูมิคุ้มกันบำบัดสามารถกระตุ้นหรือเปลี่ยนแปลงวิธีการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันเพื่อให้สามารถจัดการกับเซลล์มะเร็งได้ โดยวิธีการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดนั้นสามารถทำได้ด้วยกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันให้สามารถจดจำและกำจัดเซลล์มะเร็ง หรือสร้างสารที่เหมือนกับบ่งค้ประกอบของระบบภูมิคุ้มกันและใช้สารเหล่านี้เพื่อทำให้ระบบภูมิคุ้มกันกลับมาทำงานและฆ่าเซลล์มะเร็งได้

คำสำคัญ: ภูมิคุ้มกันบำบัด, ยายับยั้งการทำงานที่อิมมูนเช็คพอยต์, การรักษาด้วยการถ่ายโอน T-cell, โมโนโคลนอลแอนติบอดี, วัคซีนรักษามะเร็ง

บทนำ

อิมมูนเช็คพอยต์ (Immune checkpoints) หมายถึงกลไกการควบคุมภายในของระบบภูมิคุ้มกันที่รักษาความปลอดภัยให้กับเซลล์ปกติในร่างกาย และช่วยหลีกเลี่ยงความเสียหายในขั้นตอนการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในภาวะปกติ (physiological immune response) โดย immune checkpoints มี 2 ประเภทคือ co-stimulatory receptors และ co-inhibitory receptors ⁽¹⁾



รูปที่ 1 T-cell activation และ inactivation ⁽¹⁾

รูปที่ 1 T-cell activation และ inactivation เป็นกระบวนการที่ประกอบด้วยหลายสัญญาณ ระบบภูมิคุ้มกันจำเป็นต้องรักษาสมดุลที่เหมาะสมระหว่างการจัดการกับเซลล์ปกติและเซลล์เนื้องอก ซึ่งจะถูควบคุมโดยตัวรับและไลแกนด์หลายชนิด ตัวรับที่เซลล์ (T cell receptor; TCR) ทำปฏิกิริยากับ major histocompatibility complex (MHC) เพื่อส่งสัญญาณแรก (Signal I) และสัญญาณที่สอง (Signal II) ซึ่งจะมีทั้งสัญญาณยับยั้งและสัญญาณกระตุ้น โดยสัญญาณยับยั้ง (Second antigen-independent coinhibitory signal) จะป้องกันการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่มากเกินไป ซึ่งประกอบด้วย PD-1/PD-L1(PD-L2), CTLA-4/CD80 (CD86), CD80/PD-L1, TIM-3/CEACAM (GAL- 9), BTLA-4/HVEM, LAG-3/MHCII (LSECTin) และ HHLA2 (TMIGD2) และสัญญาณที่สองแบบกระตุ้น (Second antigen-independent costimulatory signal) ประกอบด้วย CD40/CD40L, CD28/CD80(CD86), OX40/OX40L และ CD27/CD70 ⁽¹⁾

ภูมิคุ้มกันบำบัด (Immunotherapy) เป็นวิธีการรักษาแนวใหม่ที่ใช้หลักการการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายมาทำหน้าที่แทนยาเพื่อต่อต้านเซลล์มะเร็ง หรือมีผลต่อการเติบโตของเซลล์มะเร็ง เนื่องจากเซลล์มะเร็งจะมีการสร้างโปรตีนขึ้นมาป้องกันตัวจากระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย เพื่อให้เซลล์มะเร็งสามารถเจริญเติบโตต่อไปโดยที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่สามารถมองเห็นหรือจดจำได้ว่าเป็นสิ่งแปลกปลอมของร่างกาย ดังนั้นการรักษาแนวใหม่ด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด คือการไปยับยั้งกระบวนการป้องกันตัวของเซลล์มะเร็ง พร้อมกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งผ่านกระบวนการปกติของร่างกายที่ทำหน้าที่กำจัดสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกายหรือกล่าวได้ว่าเป็นการใช้ภูมิคุ้มกันของร่างกายทำหน้าที่เสมือนยา ⁽²⁾

ร่างกายของมนุษย์มีเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ ซึ่งมีหน้าที่เกี่ยวข้องในการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน โดยมีสมบัติในการจดจำเซลล์ที่ผิดปกติของร่างกาย หากร่างกายมีภูมิคุ้มกันที่ดี ลิมโฟไซต์จะสามารถจดจำและแยกแยะเซลล์ที่ผิดปกติอย่างมีประสิทธิภาพได้ และเมื่อเจอกับเซลล์ที่ผิดปกติก็จะทำการแบ่งตัวเพื่อทำหน้าที่กำจัดเซลล์มะเร็ง ซึ่งเซลล์เหล่านี้จะอยู่โดยรอบหรือแทรกซึมเข้าไปในเนื้องอก (Tumor-infiltrating lymphocytes หรือ TILs) ซึ่งเป็นสัญญาณว่าระบบภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อเนื้องอก ผู้ป่วยมะเร็งที่มี TILs เป็นจำนวนมากบริเวณก้อนเนื้องอกมักมีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในการทำลายก้อนเนื้องอกได้ดีกว่าคนที่ไม่มี TILs จำนวนน้อย แต่อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าระบบภูมิคุ้มกันจะสามารถป้องกันหรือชะลอการเติบโตของมะเร็งได้ แต่เซลล์มะเร็งก็มีวิธีที่จะหลีกเลี่ยงการถูกทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกัน หากเซลล์มะเร็งหนึ่งเซลล์มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่ส่งผลให้เซลล์มะเร็งหลีกเลี่ยงหรือต้านทานกระบวนการฆ่าโดยเซลล์ภูมิคุ้มกัน เซลล์มะเร็งจะสามารถอยู่รอดและแบ่งตัวเพิ่มจำนวนส่งผ่าน DNA ที่กลายพันธุ์นี้ต่อไปและทำให้เซลล์มะเร็งที่เจริญเติบโตมากขึ้นแพร่กระจายและยากต่อการรักษา ส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตในท้ายที่สุด นอกจากนี้เซลล์มะเร็งยังมีกลไกอื่น ๆ ในการหลบเลี่ยงระบบภูมิคุ้มกัน เช่น มีการสร้างโปรตีนที่ผิวของเซลล์มะเร็งเพื่อต่อต้านหรือหยุดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน การลดการแสดงออกของ major histocompatibility class I (MHC I) การปรับกลไกเพื่อหลีกเลี่ยงการตรวจจับและการทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกันของโฮสต์ วิธีหนึ่งที่เซลล์ทำเช่นนี้คือการอาศัยกลไกปกติของการควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน (immune checkpoint control) และการปรับการตอบสนองของ innate immune response โดยผ่าน stimulator of interferon genes (STING) ซึ่งทำหน้าที่ในการควบคุมการถอดรหัสยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน⁽³⁾

การรักษามะเร็งด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดมีที่ใช้ในโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งผิวหนัง มะเร็งปอดบางชนิด มะเร็งเต้านม มะเร็งตับ รวมถึงมะเร็งศีรษะและมะเร็งไตที่ดื้อต่อยาเคมีบำบัด และมีรูปแบบการบริหารยาหลายรูปแบบ เช่น การกิน การฉีดเข้าสู่หลอดเลือดดำและการใช้ภายนอกในรูปแบบยาทาผิวหนัง⁽²⁾

ชนิดของภูมิคุ้มกันบำบัดสำหรับการรักษาโรคมะเร็ง

ภูมิคุ้มกันบำบัดสำหรับการรักษาโรคมะเร็งสามารถแบ่งออกได้ 3 กลุ่มหลัก ดังนี้

1. ยายับยั้งการทำงานที่อิมมูนเช็คพอยต์ (Immune checkpoint inhibitors)
2. การรักษาด้วยการถ่ายโอน T-cell (T-cell transfer therapy)
3. โมโนโคลนอลแอนติบอดี (Monoclonal antibodies)
4. วัคซีนรักษามะเร็ง (Treatment vaccines)
5. ภูมิคุ้มกันบำบัดแบบใช้ไวรัสรักษามะเร็ง (Oncolytic virus therapy)

1. ยายับยั้งการทำงานที่อิมมูนเช็คพอยต์ (Immune checkpoint inhibitors)

โดยปกติภูมิคุ้มกันเซลล์พอยต์เป็นกระบวนการปกติของระบบภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการตอบสนองของภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อสิ่งที่มีมากระตุ้นมากเกินไปจนเกิดการทำลายเซลล์ปกติในร่างกาย โดยหากมีการยับยั้งการทำงานของภูมิคุ้มกันเซลล์พอยต์ซึ่งเกิดจากกลุ่มยาที่ยับยั้งการทำงานของภูมิคุ้มกันเซลล์พอยต์ จะช่วยให้เซลล์ภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อเซลล์มะเร็งได้รุนแรงขึ้น (4, 5)

ภูมิคุ้มกันเซลล์พอยต์จะทำงานเมื่อโปรตีนบนผิวเซลล์ภูมิคุ้มกันที่เรียกว่าที่เซลล์จดจำและจับกับโปรตีนที่ทำงานร่วมกันในเซลล์อื่น ๆ เช่น เซลล์เนื้องอกบางชนิด โปรตีนเหล่านี้เรียกว่าโปรตีนภูมิคุ้มกันเซลล์พอยต์ โดยเมื่อโปรตีนภูมิคุ้มกันเซลล์พอยต์จับกับโปรตีนที่ทำงานร่วมกันซึ่งเป็นไลแกนด์แล้วจะส่งสัญญาณ "ปิด" ("Off" signal) ไปยังทีเซลล์ (T cells) และสามารถป้องกันระบบภูมิคุ้มกันไม่ให้ทำลายเซลล์มะเร็ง (5)

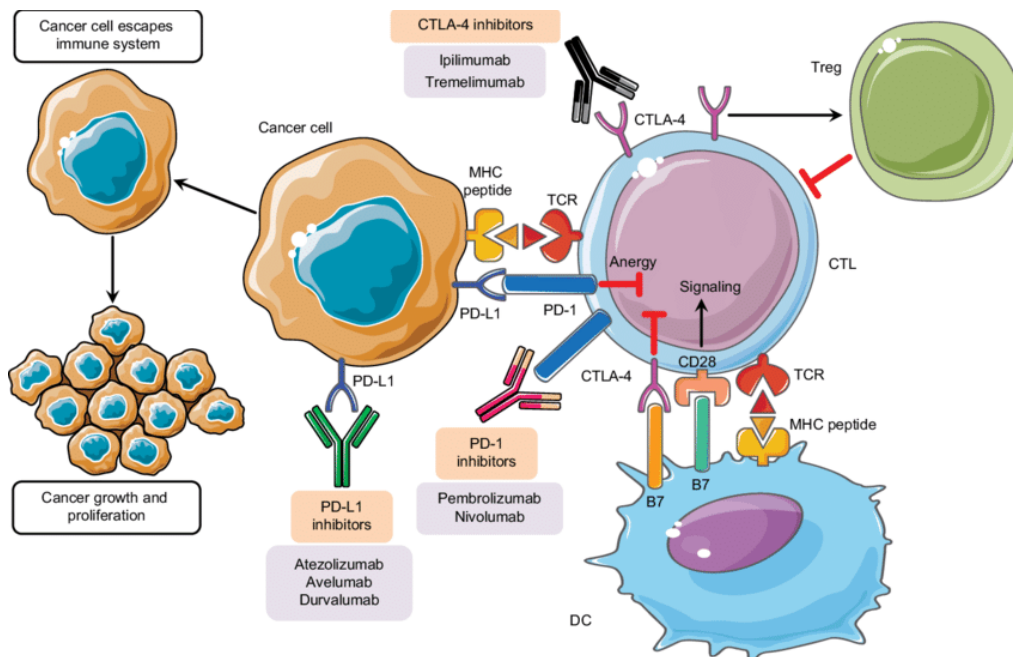
กลุ่มยาที่ยับยั้งการทำงานของภูมิคุ้มกันเซลล์พอยต์มีกลไกการออกฤทธิ์คือ การปิดกั้นโปรตีนภูมิคุ้มกันเซลล์พอยต์จากการจับกับไลแกนด์ ซึ่งจะส่งผลป้องกันไม่ให้เกิดการส่งสัญญาณ "ปิด" ทำให้ทีเซลล์สามารถฆ่าเซลล์มะเร็งได้ ยาในกลุ่มยาที่ยับยั้งการทำงานของภูมิคุ้มกันเซลล์พอยต์แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มย่อย ดังนี้

1.1 Programmed cell death protein 1 (PD-1) inhibitors ตัวอย่างยาเช่น เพมโบรลิซูแมบ (pembrolizumab) ไนโวลูแมบ (nivolumab) และเซมิพลิแมบ (cemiplimab) ซึ่งโปรตีนภูมิคุ้มกันเซลล์พอยต์ PD-1 นั้นจะอยู่ที่บริเวณเซลล์เมมเบรนของเซลล์หลายชนิดรวมทั้ง T cells และยาในกลุ่มนี้มีกลไกการทำงานโดยจะไปยับยั้งที่ PD-1 ทำให้ไม่สามารถจับกับไลแกนด์คือ Programmed death ligand-1 หรือ PD-L1 ได้ โดยที่ PD-L1 นั้นจะพบที่ผิวของเซลล์มะเร็งหรือเนื้องอก ซึ่งผลจากกลไกการทำงานของยาทำให้เกิดการยับยั้งการส่งสัญญาณ "ปิด" ("Off" signal) ไปยัง T cells ส่งผลให้ระบบภูมิคุ้มกันถูกกระตุ้นและทำลายเซลล์มะเร็งได้ (6)

1.2 Programmed death ligand-1 (PD-L1) inhibitors ตัวอย่างยาเช่น อะทีโซลิซูแมบ (atezolizumab) อวีลูแมบ (avelumab) และ เดอร์วัลูแมบ (durvalumab) ซึ่งยาในกลุ่มนี้จะแตกต่างจากกลุ่ม PD-1 inhibitors โดยยาจะไปยับยั้งที่ PD-L1

1.3 Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) inhibitors ตัวอย่างยาเช่น อีพิลิมุแมบ (ipilimumab) โดยยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการจับจำเพาะกับ cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) ทำให้ CTLA-4 ไม่สามารถจับกับ CD80/CD86 ซึ่งเป็น co-stimulatory molecules โดยหาก CTLA-4 จับกับ CD80/CD86 ที่อยู่บน antigen-presenting cells จะลดการกระตุ้นการทำงานของ T cells ดังนั้นยาในกลุ่มนี้ที่สามารถยับยั้งการส่งสัญญาณของ CTLA-4 และ CD80/CD86 จึงส่งผลให้ T cells และระบบภูมิคุ้มกันกลับมาทำหน้าที่กำจัดเนื้องอกและเซลล์มะเร็งได้ (6)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยสำหรับยาที่ยับยั้งการทำงานของภูมิคุ้มกันเซลล์พอยต์ เช่น ผื่น (rash) อาการท้องเสีย (diarrhea) อ่อนเพลีย (fatigue) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แต่น้อย เช่น ผิวหนังเปลี่ยนสี ผิวหนังอักเสบ มีอาการคัน อาการปวดท้อง ลำไส้อักเสบ อาการของโรคเบาหวานเกิดจากการอักเสบของตับอ่อน ตับอักเสบ (hepatitis) ต่อมพิทูอิทารีอักเสบ (hypophysitis) ไอและมีอาการเจ็บอกเกิดจากการอักเสบของปอด กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) (6)



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยายับยั้งการทำงานที่อิมมูนเช็คพอยต์ (Immune checkpoint inhibitors) ⁽²⁾

2. การรักษาด้วยการถ่ายโอน T-cell (T-cell transfer therapy)

การถ่ายโอน T-cell เป็นการบำบัดด้วยภูมิคุ้มกันชนิดหนึ่งที่ทำให้เซลล์ภูมิคุ้มกันของคนไข้สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ดีขึ้น การบำบัดรักษาด้วยการถ่ายโอน T-cell มีสองประเภทหลักคือ การบำบัดด้วยลิมโฟไซต์ที่แทรกซึมเนื้องอก (Tumor-infiltrating lymphocytes หรือ TILs) และการบำบัดด้วยตัวรับแอนติเจนโดยการปลูกถ่ายให้ทีเซลล์ (Chimeric antigen receptors (CARs) T-cell) ซึ่งขั้นตอนในการเลี้ยงและเพิ่มทีเซลล์ในห้องปฏิบัติการอาจใช้เวลา 2 ถึง 8 สัปดาห์ ในช่วงเวลาดังกล่าวคนไข้อาจได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดและอาจรวมถึงการฉายรังสีเพื่อกำจัดเซลล์ภูมิคุ้มกันอื่น ๆ การลดเซลล์ภูมิคุ้มกันของคนไข้จะช่วยให้ทีเซลล์ที่ถูกถ่ายโอนไปมีประสิทธิภาพในการทำงานมากขึ้น และจากนั้นทีเซลล์ที่เลี้ยงและเจริญเติบโตในห้องปฏิบัติการจะถูกนำส่งเข้าสู่คนไข้ทางหลอดเลือดดำ (Intravenous) (7, 8)

การรักษาด้วย TILs ใช้เซลล์ลิมโฟไซต์ที่แทรกซึมเข้าไปในเนื้องอก ซึ่งพบในเนื้องอกของคนไข้ โดยทำการทดสอบเซลล์ลิมโฟไซต์เหล่านี้ในห้องปฏิบัติการเพื่อค้นหาว่าเซลล์ใดจดจำเซลล์เนื้องอกของคนไข้ได้ดี จากนั้นเซลล์ลิมโฟไซต์ที่เลือกเหล่านี้จะถูกใส่สารที่ทำให้เติบโตเพิ่มจำนวนมากอย่างรวดเร็ว ซึ่งวิธีการนี้เซลล์ลิมโฟไซต์ที่อยู่ในหรือใกล้เนื้องอกจะสามารถจดจำเซลล์เนื้องอกของคนไข้ได้ แต่อาจไม่เพียงพอในการทำลายเนื้องอกหรือเพื่อจะทำลายเซลล์เนื้องอกเนื่องจากไม่สามารถเอาชนะสัญญาณที่เนื้องอกกำลังปลดปล่อยออกมาเพื่อกดระบบภูมิคุ้มกัน การให้เซลล์ลิมโฟไซต์จำนวนมากที่ตอบสนองกับเนื้องอกได้ดีที่สุดจึงสามารถช่วยให้ระบบภูมิคุ้มกันสามารถจัดการทำลายเนื้องอกหรือเซลล์มะเร็งได้ดียิ่งขึ้น โดย TILs therapy มีที่ใช้ในรักษามะเร็งผิวหนังระยะลุกลาม เนื่องจากมะเร็งผิวหนังมักทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่แข็งแกร่ง

และมักมี TIL จำนวนมาก และมะเร็งชนิดอื่น ๆ ที่มีการใช้วิธีนี้ เช่น มะเร็งปากมดลูก (cervical squamous cell carcinoma) และมะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma) ^(8, 9)

ส่วนการรักษา มะเร็งด้วย CARs T-cell นั้นคล้ายกับการบำบัดด้วย TILs โดยใช้ทีเซลล์ของผู้ป่วยที่คัดแปลงทางพันธุวิศวกรรมให้มีตัวรับแอนติเจนจำเพาะของเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยรายนั้น แล้วนำไปใส่คืนให้ผู้ป่วย เพื่อไปกำจัดเซลล์มะเร็ง วิธีรักษาแบบ CAR T-cell therapies นี้อาศัยกระบวนการทางพันธุกรรมและทางวิทยาภูมิคุ้มกัน โดยที่ chimeric antigen receptor หรือ CAR ได้รับการออกแบบมาเพื่อให้ทีเซลล์สามารถเกาะติดหรือจับกับโปรตีนจำเพาะบนพื้นผิวของเซลล์มะเร็งได้ ซึ่งจะช่วยเพิ่มความสามารถในการทำลายเซลล์มะเร็ง วิธีบำบัดรักษานี้เรียกว่า chimeric immunoreceptor therapy ซึ่งการรักษาแบบ CAR T-cell therapies นั้นมีที่ใช้ในมะเร็งของระบบเลือด (blood cancers) ^(10, 11)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการรักษาด้วยการถ่ายโอน T-cell ที่มักพบคนไข้ส่วนใหญ่คืออาการที่เกิดจากหลังไซโตไคน์ (cytokine release syndrome หรือ CRS) ในรูปแบบที่ไม่รุนแรง แต่ในบางคนอาจจะรุนแรงหรือถึงแก่ชีวิตได้ โดย CRS เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยาที่กระตุ้นการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันเช่น เป็นลิมโฟไซต์ (B cells, T cells และ/หรือ natural killer cells) หรือ myeloid cells (macrophages, dendritic cells และ monocytes) ทำให้หลัง pro-inflammatory cytokines ชนิดต่าง ๆ รวมถึง interleukin IL-1, IL-6 และ tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) ปริมาณมากในช่วงเวลาสั้น ๆ อาการดังกล่าว เช่น มีไข้ ปวดหัว คลื่นไส้ ผื่น หัวใจเต้นเร็ว ความดันตก หายใจลำบาก อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ กลุ่มอาการความผิดปกติทางสมอง (encephalopathy) การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ มีของเหลวรั่วจากหลอดเลือดฝอย รวมถึงการทำงานของอวัยวะหลายแห่งผิดปกติ ⁽⁹⁾

3. โมโนโคลนอลแอนติบอดี (Monoclonal antibodies)

3.1 Anti-CD52

ยากลุ่มนี้จัดเป็น humanized anti-CD52 IgG1 monoclonal antibody ซึ่งทำงานโดยการจับกับแอนติเจน CD52 ที่อยู่บน B และ T lymphocytes นำไปสู่การสลายของเซลล์ลิวคีเมียที่เกิดจากการทำงานของแอนติบอดี ยากลุ่มนี้มีข้อบ่งใช้ในมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ (acute myeloid leukemia) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กินส์ (non-Hodgkin Lymphoma) โรคมะเร็งประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis) มะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์แบบเรื้อรังชนิดบีเซลล์ (B-cell chronic lymphocytic leukemia) ตัวอย่างยา เช่น อเลมทูซูแมบ (Alemtuzumab) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากยา คือ ผลเสียต่อระบบเลือด เช่น ภาวะโลหิตจางและภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ^(12, 13)

3.2 Anti-CD20

ยากลุ่มนี้ที่เป็น chimeric monoclonal antibody targeted ต่อ pan-B-cell marker CD20 ตัวอย่างยา เช่น ริทักซิแมบ (Rituximab) ส่วน โอฟาทูมูแมบ (ofatumumab) จัดเป็น anti-CD20 IgG1K human monoclonal antibody ซึ่งการทำงานของยาในกลุ่มนี้ประกอบไปด้วยผลโดยตรงที่ทำให้เกิดความ

เป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งผ่านคอมพลีเมนต์ (complement-mediated cytotoxicity; CDC) และแอนติบอดี (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC) ส่วนผลโดยอ้อมโดยการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้าง เหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งตามธรรมชาติ (apoptosis) และการทำให้เซลล์มะเร็งไวต่อ ยาเคมีบำบัดมากขึ้น ยากลุ่มนี้มีข้อบ่งใช้ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กินส์ (Non-Hodgkin Lymphoma) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ เช่น ภาวะโลหิตจางและเม็ดเลือดขาวต่ำ⁽¹²⁾

3.3 Anti-CD30

ยากลุ่มนี้ที่เป็น mouse-human chimeric IgG1 (anti-CD30 antibody) ที่ต่อกับ potent anti-microtubule agent monomethyl auristatin E (MMAE) ตัวอย่างยา เช่น เบรนต์ูซิแมบ (Brentuximab) ซึ่งออกฤทธิ์โดย Brentuximab vedotin จับกับ CD30 และถูกทำลายอย่างรวดเร็วและส่งไปยังไลโซโซมเพื่อที่ MMAE ถูกปล่อยออกมาและจับกับ tubulin นำไปสู่การหยุดวัฏจักรเซลล์และการตายของเซลล์ ยากลุ่มนี้มีข้อบ่งใช้ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กินส์ (Hodgkin's Lymphoma) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ เช่น ปลายประสาทอักเสบ อาการชา ไข้ คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย (14)

3.4 Anti-CD38

ยากลุ่มนี้ที่เป็น human IgG1K monoclonal antibody (anti-CD38 antibody) ซึ่งทำงานโดยการจับกับ CD38 ซึ่งแสดงออกมากเกินไปในเซลล์มัลติโบลามาและกระตุ้นการตายของเซลล์ ความเป็นพิษต่อเซลล์ผ่าน CDC และ ADCC ตัวอย่างยา เช่น ดาราตุมูแมบ (Daratumumab) ยากลุ่มนี้มีข้อบ่งใช้ในการรักษาแบบผสมผสาน (ร่วมกับ bortezomib, melphalan และ prednisone) สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งไขกระดูกมัลติโบลามา (multiple myeloma) ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัย อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ เช่น เม็ดเลือดขาวต่ำและเกล็ดเลือดต่ำ⁽¹⁵⁾

4. วัคซีนรักษามะเร็ง (Treatment vaccines)

วัคซีนรักษามะเร็งเป็นประเภทของภูมิคุ้มกันบำบัดที่รักษามะเร็งโดยการเสริมสร้างการป้องกันตามธรรมชาติของร่างกายต่อมะเร็ง วัคซีนรักษามะเร็งต่างจากวัคซีนป้องกันมะเร็ง โดยออกแบบมาเพื่อใช้ในผู้ที่ เป็นมะเร็งอยู่แล้วโดยวัคซีนจะทำงานส่งผลเพื่อต่อต้านเซลล์มะเร็ง ไม่ใช่กับสิ่งที่ เป็นสาเหตุที่ก่อให้เกิดมะเร็ง โดยวัคซีนรักษาใช้หลักการทางด้านภูมิคุ้มกันกล่าวคือ เซลล์มะเร็งประกอบด้วยสารที่เรียกว่าแอนติเจนซึ่งมีสมบัติในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ซึ่งแอนติเจนเหล่านี้จะไม่มีอยู่ในเซลล์ปกติหรือหากมีจะอยู่ในระดับที่ต่ำกว่า วัคซีนรักษาสามารถช่วยให้ระบบภูมิคุ้มกันเรียนรู้ที่จะจดจำและตอบสนองต่อแอนติเจนเหล่านี้และทำลาย เซลล์มะเร็งในที่สุด การพัฒนาวัคซีนรักษาสำหรับมะเร็งสามารถทำได้โดยหลายวิธีเช่น ทำจากเซลล์เนื้องอก ของคนไข้เองเอง โดยถูกสร้างขึ้นมาโดยเฉพาะเพื่อให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อลักษณะเฉพาะของ มะเร็งของคนไข้ หรืออาจมาจากแอนติเจนที่เกี่ยวข้องกับเนื้องอกที่พบในเซลล์มะเร็งของคนจำนวนมากที่เป็น มะเร็งชนิดนั้น ๆ หรืออาจทำมาจากเซลล์เดนไดรต์ของคนไข้เอง ซึ่งเป็นเซลล์ภูมิคุ้มกันชนิดหนึ่ง วัคซีนเซลล์

เดนไดรต์จะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของคนไข้ให้ตอบสนองต่อแอนติเจนบนเซลล์เนื้องอก วัคซีนเซลล์เดนไดรต์ที่ได้รับการอนุมัติ คือ sipuleucel-T ซึ่งใช้รักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะลุกลาม (16, 17)

5. ภูมิคุ้มกันบำบัดแบบใช้ไวรัสรักษามะเร็ง (Oncolytic virus therapy)

ภูมิคุ้มกันบำบัดแบบใช้ไวรัสรักษามะเร็ง (Oncolytic virus therapy) ใช้ไวรัสที่มีการเปลี่ยนแปลงในห่อปฏิบัติการทำลายเซลล์มะเร็ง โดยการฉีดไวรัสดัดแปลงพันธุกรรมเข้าไปในเนื้องอก จากนั้นไวรัสจะเข้าสู่เซลล์มะเร็งและแบ่งตัวเพิ่มจำนวนตัวเอง เป็นผลให้เซลล์มะเร็งแตกและตาย โดยไวรัสนี้ไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ปกติได้ เมื่อเซลล์มะเร็งเกิดการตายจะมีการปล่อยโปรตีนซึ่งโปรตีนเหล่านี้จะสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย ดังนั้นระบบภูมิคุ้มกันของเราจะไปทำลายเซลล์มะเร็งที่มีโปรตีนชนิดเดียวกับเซลล์มะเร็งที่ตายแล้ว โดยในปี พ.ศ. 2558 องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) ได้อนุมัติการรักษาด้วยไวรัส oncolytic เป็นครั้งแรกโดยมีข้อบ่งใช้เพื่อรักษามะเร็งผิวหนังในระยะที่รักษาด้วยการผ่าตัดแล้ว (18) ไวรัสในการรักษานี้เรียกว่า talimogene laherparepvec (Imlygic) หรือ T-VEC โดยใช้ไวรัสก่อโรคเริม (Herpes simplex virus) ที่ถูกดัดแปลงพันธุกรรม โดยการฉีด T-VEC จะฉีดเข้าไปในบริเวณที่เป็นเมลาโนมาได้จนกว่าจะไม่มีเซลล์มะเร็งเมลาโนมาเหลืออยู่ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้จากการรักษาด้วยไวรัส oncolytic ได้แก่ เหนื่อย มีไข้ หนาวสั่น และคลื่นไส้ ในคนไข้บางรายอาจมีอาการคล้ายไข้หวัดและปวดบริเวณที่ฉีด ในปัจจุบันการทดลองทางคลินิกกำลังทดสอบไวรัส oncolytic อื่น สำหรับรักษามะเร็งชนิดอื่น ๆ รวมถึงการรักษาด้วยไวรัส oncolytic ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (19, 20)

สรุป

ภูมิคุ้มกันบำบัดสำหรับรักษาโรคมะเร็งนั้นทำงานโดยการช่วยให้ระบบภูมิคุ้มกันรับรู้และกำจัดเซลล์มะเร็ง ซึ่งภูมิคุ้มกันบำบัดมีหลายประเภทและทำงานด้วยกลไกที่แตกต่างกัน แม้การรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดนั้นจะได้รับการพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งและสามารถหยุดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้ แต่ยังสามารถใช้ได้กับมะเร็งทุกชนิด ปัจจุบันการงานวิจัยนั้นกำลังพัฒนาทดสอบกับมะเร็งชนิดต่าง ๆ มากขึ้น และงานวิจัยทางคลินิกดำเนินการทดลองแนวทางการใช้ภูมิคุ้มกันบำบัดร่วมกับการรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น การผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัด การฉายรังสี และการใช้ยาพุ่งเป้า (targeted therapies) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและประสิทธิผลในการรักษามะเร็ง

เอกสารอ้างอิง

1. Jiang X, Liu G, Li Y, Pan Y. Immune checkpoint: The novel target for antitumor therapy. *Genes & Diseases*. 2021 Jan 1; 8(1): 25-37.

2. Ayoub NM, Al-Shami KM, Yaghan RJ. Immunotherapy for HER2-positive breast cancer: recent advances and combination therapeutic approaches. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2019; 11: 53.
3. Paijens ST, Vledder A, de Bruyn M, Nijman HW. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cellular & molecular immunology*. 2021 Apr; 18(4): 842-59.
4. Haanen JB, Robert C. Immune checkpoint inhibitors. *Immuno-Oncology*. 2015;42:55-66.2.
5. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nature Communications*. 2020 Jul 30;11(1):1-3.
6. Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: an overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *International immunopharmacology*. 2018 Sep 1; 62: 29-39.
7. Pei XY, Zhao XY, Chang YJ, Liu J, Xu LP, Wang Y, Zhang XH, Han W, Chen YH, Huang XJ. Cytomegalovirus-specific T-cell transfer for refractory cytomegalovirus infection after haploidentical stem cell transplantation: the quantitative and qualitative immune recovery for cytomegalovirus. *The Journal of infectious diseases*. 2017 Oct 15; 216(8): 945-56.
8. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018 Mar 23; 359(6382): 1361-5.
9. Titov A, Valiullina A, Zmievskaia E, Zaikova E, Petukhov A, Miftakhova R, Bulatov E, Rizvanov A. Advancing CAR T-cell therapy for solid tumors: lessons learned from lymphoma treatment. *Cancers*. 2020 Jan; 12(1): 125.
10. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018 Mar 23; 359(6382): 1361-5.
11. Chung DS, Shin HJ, Hong YK. A new hope in immunotherapy for malignant gliomas: adoptive T cell transfer therapy. *Journal of immunology research*. 2014 Jan 1; 2014.
12. Kimiz-Gebologlu I, Gulce-Iz S, Biray-Avci C. Monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Molecular biology reports*. 2018 Dec; 45(6): 2935-40.
13. Ma YF, Chen Y, Fang D, Huang Q, Luo Z, Qin Q, Lin J, Zou C, Huang M, Meng D, Huang Q. The immune-related gene CD52 is a favorable biomarker for breast cancer prognosis. *Gland Surgery*. 2021 Feb; 10(2): 780.

14. Wang R, Li L, Duan A, Li Y, Liu X, Miao Q, Gong J, Zhen Y. Crizotinib enhances anti-CD30-LDM induced antitumor efficacy in NPM-ALK positive anaplastic large cell lymphoma. *Cancer letters*. 2019 Apr 28; 448: 84-93.
15. Manna A, Lewis-Tuffin LJ, Ailawadhi S, Chanan-Khan AA, Paulus A. Using anti-CD38 immunotherapy to enhance anti-tumor T-cell immunity in chronic lymphocytic leukemia (CLL).
16. Gatti-Mays ME, Redman JM, Collins JM, Bilusic M. Cancer vaccines: enhanced immunogenic modulation through therapeutic combinations. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2017 Nov 2; 13(11): 2561-74.
17. Wu Y, Jiang M. The revolution of lung cancer treatment: from vaccines, to immune checkpoint inhibitors, to chimeric antigen receptor T therapy. *Biotarget*. 2017; 1: 7.
18. Zhang H, Li K, Lin Y, Xing F, Xiao X, Cai J, Zhu W, Liang J, Tan Y, Fu L, Wang F. Targeting VCP enhances anticancer activity of oncolytic virus M1 in hepatocellular carcinoma. *Science translational medicine*. 2017 Aug 23; 9(404).
19. Larocca CA, LeBoeuf NR, Silk AW, Kaufman HL. An update on the role of talimogene laherparepvec (T-VEC) in the treatment of melanoma: best practices and future directions. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2020 Aug 7: 1-2.
20. Chesney J, Awasthi S, Curti B, Hutchins L, Linette G, Triozzi P, Tan MC, Brown RE, Nemunaitis J, Whitman E, Windham C. Phase IIIb safety results from an expanded-access protocol of talimogene laherparepvec for patients with unresected, stage IIIB-IVM1c melanoma. *Melanoma research*. 2018 Feb 1; 28(1): 44-51.