



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง  
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

ชื่อเรื่อง	รู้จักยากลุ่มใหม่สำหรับการรักษามะเร็ง: Immune checkpoint inhibitors (ICIs)
รหัส	1003-1-000-007-07-2566
จำนวน	2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง	14 กรกฎาคม 2566
วันที่หมดอายุ	13 กรกฎาคม 2567
ชื่อ-นามสกุล ผู้เขียน	ผศ.ดร.ภญ.บัณฑิตาภรณ์ ศิริจันทร์ชื่น คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

### วัตถุประสงค์

เพื่อให้เภสัชกร

1. ทบทวนความรู้เกี่ยวกับกลไกของระบบภูมิคุ้มกัน
2. ทราบกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitors (ICIs) ได้แก่ CTLA-4 inhibitors, PD-1 inhibitors และ PD-L1 inhibitors
3. ทราบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน (immune-related adverse events, irAEs) ที่อาจเกิดขึ้น

### บทคัดย่อ

การรักษามะเร็งด้วยยาในปัจจุบันพัฒนาไปอย่างมาก เริ่มจากยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็งแต่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ไปจนถึงการรักษาแบบมุ่งเป้า (Targeted therapy) ที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้นและลดอาการไม่พึงประสงค์ได้ นอกจากนี้ยังมีภูมิคุ้มกันบำบัด (Immunotherapy) ซึ่งจัดเป็นการรักษาแบบมุ่งเป้าชนิดหนึ่งที่ใช้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในการรักษามะเร็ง ซึ่งจะเน้นบทบาทการทำงานของ T cells เป็นสำคัญ กระบวนการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดในปัจจุบันมีทั้งหมด 3 รูปแบบ คือ 1. การปลดล๊อคระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Immune checkpoint blockade) 2. การกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกันภายนอก (Adoptive cellular therapies) และ 3. การใช้วัคซีนรักษาและป้องกันมะเร็ง (Cancer vaccines) โดยบทความนี้จะมุ่งเน้นไปที่กลุ่ม immune checkpoint inhibitors (ICIs) ซึ่งยาในกลุ่มนี้จะมีคุณลักษณะเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่มีเป้าหมายเพื่อยับยั้งกระบวนการการทำงานของ T cells ส่งผลให้ T cells สามารถทำงานเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งได้อย่างเต็มที่ รวมถึงกล่าวถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน (immune-related adverse events, irAEs) ที่อาจเกิดขึ้น

### คำสำคัญ

Cancer, immune checkpoint inhibitors, CTLA-4 inhibitors, PD-1 inhibitors, PD-L1 inhibitors

## บทนำ

ภูมิคุ้มกันบำบัด (Immunotherapy) ในการรักษามะเร็งจะเน้นบทบาทการทำงานของ T cells เป็นสำคัญ โดยกระบวนการภูมิคุ้มกันบำบัดที่นำไปสู่การรักษามะเร็งและเกี่ยวข้องกับการทำงานของ T cells มีทั้งหมด 3 รูปแบบ <sup>(1)</sup> คือ

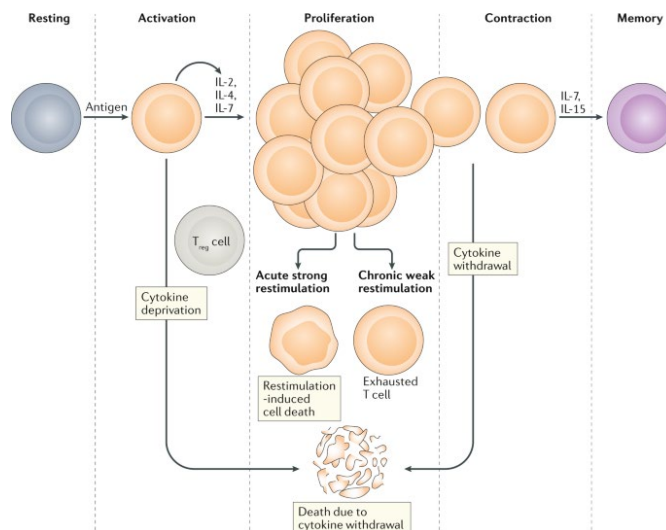
1. Immune checkpoint blockade คือ การปลดล๊อคระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเพื่อทำให้เกิดการตอบสนองของ T cells อย่างเต็มที่
2. Adoptive cellular therapies คือ กระบวนการนำ T cells ของผู้ป่วยมาปรับเปลี่ยนภายนอกร่างกายเพื่อให้ได้เซลล์ภูมิคุ้มกันที่รู้จักและต่อสู้กับเซลล์มะเร็งได้ดีขึ้น (tumor-fighting immune cells) จากนั้นจึงมีการฉีดกลับเข้าสู่ร่างกาย
3. Cancer vaccines คือ วัคซีนเพื่อการป้องกันหรือการรักษาโรคมะเร็ง โดยไปกระตุ้นภูมิคุ้มกันแล้วทำให้ร่างกายตรวจจับมะเร็งได้ดีขึ้น

โดยบทความนี้จะมุ่งเน้นไปที่กลุ่ม immune checkpoint inhibitors (ICIs) ซึ่งยาในกลุ่มนี้จะมีคุณลักษณะเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่มีเป้าหมายเพื่อยับยั้งกระบวนการกีดการทำงานของ T cells ส่งผลให้ T cells สามารถทำงานเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งได้อย่างเต็มที่

## กลไกของระบบภูมิคุ้มกัน (Mechanisms of immune system)<sup>(2,3)</sup>

ในสภาวะปกติ T cells ในกระแสเลือด (peripheral T cells) จะอยู่ในสถานะพัก (resting T cells) แต่เมื่อถูกกระตุ้นโดย antigen-presenting cells (APCs) และมีสัญญาณกระตุ้นร่วม (co-stimulatory signals) จะทำให้ resting T cells กลายเป็น T cells ที่อยู่ในสถานะกระตุ้น (activated T cells) ซึ่งจะทำหน้าที่ผลิตไซโตไคน์ (cytokines) และไซโตไคน์จะไปกระตุ้นให้มีการแบ่งตัว (proliferation) หรือเพิ่มจำนวน T cells ไปต่อสู้กับเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอม แต่ถ้ามีการกระตุ้นที่มากเกินไป regulatory T (Treg) cells จะทำหน้าที่กีดการทำงาน of T cells โดยการทำให้มีปริมาณไซโตไคน์ลดลง ส่งผลให้เกิดการตายของ T cells แบบ apoptosis และ T cells บางส่วนก็เปลี่ยนเป็น memory T cells

ในขณะที่มีการเพิ่มจำนวนของ T cells จะมีการส่งสัญญาณที่เกี่ยวข้องอยู่ 2 ประเภท คือ acute strong antigenic stimulation เป็นสัญญาณที่แรงและเกิดอย่างรวดเร็ว เกิดในกรณีที่มีการติดเชื้ออย่างรุนแรง ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์ (restimulation-induced cell death) ส่วนสัญญาณอีกประเภท คือ chronic weak antigenic stimulation เป็นสัญญาณที่อ่อนแต่ต่อเนื่องยาวนาน ส่งผลให้ T cells เกิดความอ่อนล้า (exhaustion T cells) คือ T cells ไม่ตายแต่ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ซึ่งกรณีนี้มักเกิดขึ้นในภาวะที่มีเซลล์มะเร็ง ดังแสดงในรูปที่ 1



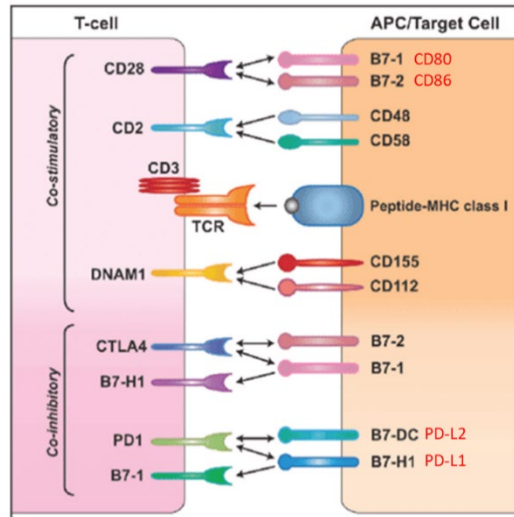
รูปที่ 1 เส้นทางของ peripheral T cells หลังจากได้รับการกระตุ้นจากสิ่งแปลกปลอม (antigenic activation)<sup>(2)</sup>

บน T cells จะมีตัวรับที่ชื่อ T-cell receptor (TCR) ทำหน้าที่รับสัญญาณเมื่อมีสิ่งแปลกปลอมมากระตุ้นโดยผ่านการนำเสนอจากโปรตีน major histocompatibility complex (MHC) ซึ่งถือเป็นสัญญาณหลักในการกระตุ้นการทำงานของ T cells โดย MHC จะมี 2 ประเภท คือ MHC class I และ II โดย T cells ชนิด Effector T cells (CD8+ T cells) จะรับการกระตุ้นผ่าน MHC class I เพื่อทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อหรือเซลล์มะเร็งได้โดยตรง แต่สำหรับ Helper T cells เช่น CD4+ T cells จะรับการกระตุ้นผ่าน MHC class II จาก APCs และเรียก immune cells ต่าง ๆ เข้ามาช่วยเหลือจนเกิดกระบวนการในการทำลายเซลล์ที่มีการนำเสนอ antigen นั้นต่อไป

ทั้งนี้การกระตุ้นการทำงานของ T cells จะสมบูรณ์ต้องมีสัญญาณเสริม (additional signal) ซึ่งประกอบไปด้วย การกระตุ้นร่วม (co-stimulatory) และการยับยั้งร่วม (co-inhibitory) <sup>(3)</sup> ดังแสดงรูปที่ 2

- **การกระตุ้นร่วม (co-stimulatory)** เป็นสัญญาณที่ทำให้เกิดกระบวนการฟอสโฟรีเลชัน (phosphorylation) และเป็นการส่งสัญญาณในช่วงต้น (early signal transduction) ซึ่งคือตัวรับ CD28 ที่อยู่บน T cells จับกับโปรตีน B7-1 (อีกชื่อ คือ CD80) หรือ โปรตีน B7-2 (อีกชื่อ คือ CD86) บน APCs ทำให้สัญญาณการกระตุ้น T cells มีความรุนแรงมากยิ่งขึ้น ส่งผลให้เกิดการเพิ่มจำนวน T cells อย่างไรก็ตามการเพิ่มจำนวนของ T cells ที่มากเกินไปอาจส่งผลกระทบต่อเซลล์ปกติในร่างกายได้ ดังนั้นจึงต้องอาศัยสัญญาณในการยับยั้งร่วม
- **การยับยั้งร่วม (co-inhibitory)** เป็นสัญญาณที่เกิดขึ้นหลังจากที่ T cells ถูกกระตุ้น โดยการกระตุ้นของ T cells ที่มากพอ จะเหนี่ยวนำให้เกิดสัญญาณยับยั้งการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน หรือเรียกกระบวนการนี้ว่า checkpoint ของระบบภูมิคุ้มกัน ตัวรับที่เกี่ยวข้องกับสัญญาณการยับยั้งร่วม เช่น cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) เป็นตัวรับที่ปรากฏอยู่บน T cells สัญญาณการยับยั้งจะเกิดเมื่อตัวรับ CTLA-4 จับกับโปรตีน B7-1 หรือ B7-2 บน APCs ทำให้สัญญาณการกระตุ้น T cells ลดลง นอกจากนี้สัญญาณยับยั้งร่วมอาจเกิด

จากตัวรับ Programmed cell death 1 (PD-1) อยู่บน T-cells จับกับโปรตีนหรือลิแกนด์ (ligand) เช่น B7-DC (อีกชื่อ คือ Programmed cell death ligand 1, PD-L1) และ B7-H1 (อีกชื่อ คือ Programmed cell death ligand 2, PD-L2) ที่อยู่บน APCs หรือเซลล์มะเร็งนั่นเอง



รูปที่ 2 สัญญาณหลักและสัญญาณเสริม (additional signal) ในการกระตุ้นการทำงานของ T cells <sup>(3)</sup>

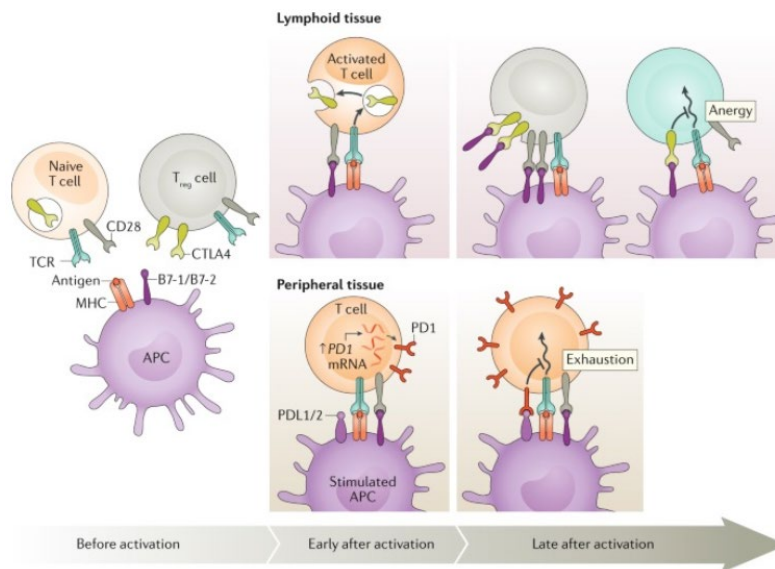
### กลไกการกระตุ้นและควบคุมการทำงานของ T cells (Mechanisms of T cell activation and regulation) <sup>(2,3)</sup>

การกระตุ้น T cells มีความแตกต่างกันระหว่างในบริเวณเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลือง (Lymphoid tissue) และ เนื้อเยื่อส่วนปลาย (Peripheral tissue) โดยที่เนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลือง จะเกิดการเปลี่ยนแปลงจาก Naïve T cells เป็น activated T cells ภายหลังจากกระตุ้นโดย APCs จากนั้นจะมีการเคลื่อนที่ของตัวรับ CTLA-4 จากภายในไซโตพลาซึมออกมาที่บริเวณของผิว T cells โดยหากมีการเพิ่มจำนวนของ activated T cells ปริมาณมาก จะเกิดสัญญาณยับยั้งผ่านตัวรับ CTLA-4 ที่อยู่บนผิว Treg cells โดยตัวรับ CTLA-4 จะป้องกันไม่ให้ตัวรับ CD28 จับกับโปรตีน B7-1 หรือ B7-2 ได้ เนื่องจากตัวรับ CTLA-4 มีความชอบจับกับโปรตีน B7-1 มากกว่าตัวรับ CD28 ทำให้เกิดการยับยั้งสัญญาณกระตุ้น หยุดการเพิ่มจำนวน นอกจากนี้ สัญญาณยับยั้งจากตัวรับ CTLA-4 นำไปสู่การนำโปรตีน B7-1 กลับเข้าภายในไซโตพลาซึม (transendocytosis) ทำให้ยับยั้งการเกิดสัญญาณกระตุ้นร่วม สุดท้ายทำให้ไม่เกิดการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน (anergy) เพื่อป้องกันการเกิด การกระตุ้นภูมิคุ้มกันมากเกินไป จนนำไปสู่โรคภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง (Autoimmune disease)

สำหรับบริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลาย T cells จะอยู่ในภาวะ activated T cells และล่องลอยอยู่ในกระแสเลือด เมื่อถูกกระตุ้นก็จะมีสัญญาณยับยั้งผ่านตัวรับ PD-1 ที่ผิวของ T cells โดยจับกับลิแกนด์ PD-L1 ของ APCs จากนั้นจะเกิดการเพิ่มปริมาณของตัวรับ PD-1 ที่ระดับ mRNA (upregulation) ใน T cells ทำให้เกิดการแสดงออกของ PD-1 ที่ผิวเซลล์มากขึ้น การจับกับลิแกนด์ PD-L1 หรือ PD-L2 ของ APCs และส่งผลให้เกิดภาวะ T cell exhaustion คือ T cells ที่อยู่ในภาวะพร้อมทำงานแต่ไม่สามารถทำงานได้เพราะไม่มีการ

ส่งสัญญาณภายในเซลล์ การยับยั้งดังกล่าวเป็นกลไกของร่างกายเพื่อป้องกันการเกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันมากเกินไป จนนำไปสู่โรคภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง

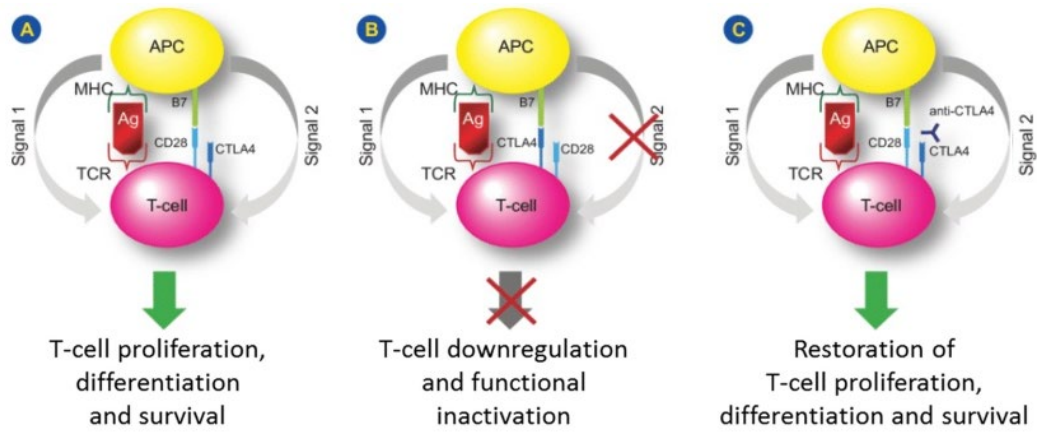
ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการทำงานของ CTLA-4 inhibitors จะมีบทบาทเด่นอยู่ที่บริเวณเนื้อเยื่อเชื่อมต่อน้ำเหลือง ในขณะที่ PD-1/ PD-L1 inhibitors จะมีบทบาทเด่นอยู่ที่บริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลาย จึงอาจมีการใช้ยาทั้งสองกลุ่มนี้ร่วมกันเนื่องจากออกฤทธิ์ที่บริเวณต่างกัน ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 กลไกการกระตุ้นและควบคุมการทำงานของ T cells<sup>(2)</sup>

#### กลไกการทำงานของยากกลุ่ม CTLA-4 inhibitors<sup>(4)</sup>

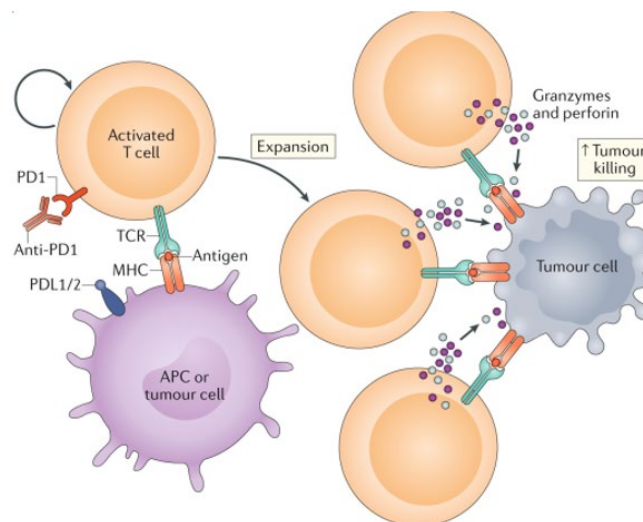
หากมีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น การมีเซลล์มะเร็ง เมื่อ T cells ถูกกระตุ้นจากสัญญาณหลักจาก APCs และมีสัญญาณกระตุ้นร่วมจากตัวรับ CD28 จับกับโปรตีน B7 จะทำให้เกิดการแบ่งตัวของ T cells จำนวนมาก แต่ก็จะมีการเหนี่ยวนำให้เกิดการเพิ่มจำนวน (upregulation) ของตัวรับ CTLA-4 ที่มีความชอบจับกับโปรตีน B7 เช่นกัน ซึ่งมีความชอบในการจับมากกว่าตัวรับ CD28 ทำให้เกิดสัญญาณยับยั้งร่วม ส่งผลให้ไม่เกิดการแบ่งตัวของ T cells ดังนั้นการใช้ CTLA-4 inhibitors ซึ่งสามารถแย่งจับกับตัวรับ CTLA-4 ส่งผลทำให้ T cells สามารถกลับมาทำงานได้เหมือนเดิม (restoration of T-cell proliferation) ดังแสดงในรูปที่ 4 อีกทั้ง CTLA-4 inhibitors ยังสามารถลดจำนวน Treg cells จากกระบวนการ antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) ได้อีก ตัวอย่างยาในกลุ่ม CTLA-4 inhibitors ที่ผ่านการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) เช่น Ipilimumab, Tremelimumab



รูปที่ 4 กลไกการทำงานของ CTLA-4 inhibitors<sup>(4)</sup>

### กลไกการทำงานของ PD-1 inhibitor<sup>(2,5)</sup>

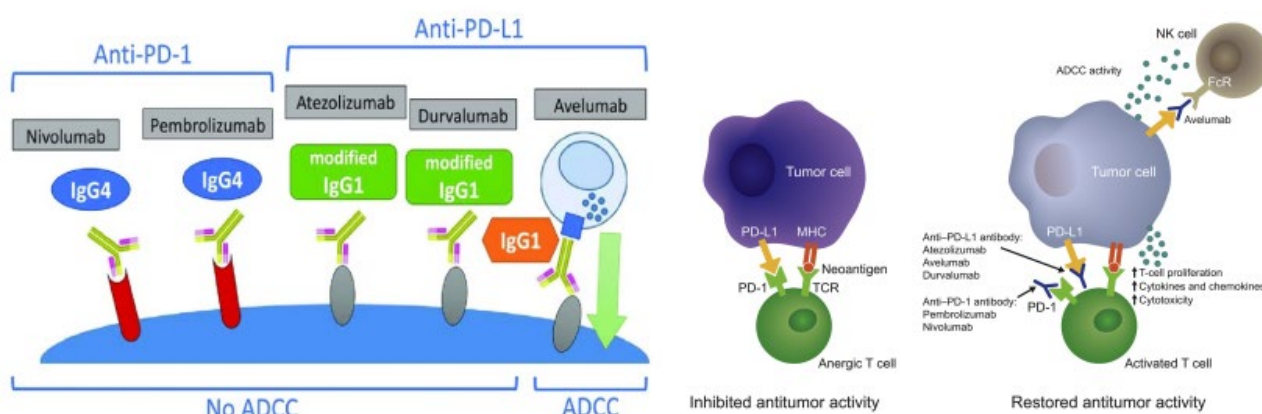
การมีเซลล์มะเร็ง จะทำให้ T cells อยู่ในสภาพ T cell exhaustion หากมีการยับยั้งการส่งสัญญาณผ่านตัวรับ PD-1 หรือ ลิแกนด์ PD-L1 หรือ PD-L2 ก็ส่งผลเพิ่มการทำงานของ T cells โดยหลังจากการที่ถูกกระตุ้นด้วย APCs หรือเซลล์มะเร็งแล้ว T cells ก็จะไปแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น พร้อมกับหลั่ง cytolytic mediators เช่น perforin หรือ granzyme ทำให้เซลล์มะเร็งเกิดรูและตายแบบ apoptosis ได้ รวมถึง T cells ส่วนหนึ่งเปลี่ยนแปลงเป็น memory T cells ดังแสดงในรูปที่ 5 ยาที่เป็นกลุ่ม PD-1 inhibitor จะออกฤทธิ์ที่ T cells เป็นหลัก โดยขัดขวางไม่ให้ลิแกนด์ PD-L1 หรือ PD-L2 จับกับตัวรับ PD-1 ได้ ตัวอย่างยาในกลุ่ม PD-1 inhibitors ที่ผ่านการรับรองโดย U.S. FDA ได้แก่ Nivolumab, Pembrolizumab, Dostarlimab, Cemiplimab ส่วนยาในกลุ่ม PD-L1 inhibitors จะออกฤทธิ์ที่เซลล์มะเร็งเป็นหลัก โดยขัดขวางไม่ให้ลิแกนด์ PD-L1 หรือ PD-L2 ไปจับกับตัวรับ PD-1 ได้ ตัวอย่างยาในกลุ่ม PD-L1 inhibitors ที่ผ่านการรับรองโดย U.S. FDA ได้แก่ Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab



รูปที่ 5 กลไกการทำงานของ PD-1 inhibition<sup>(2)</sup>

## Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) <sup>(5-6)</sup>

กระบวนการ ADCC คือ การที่แอนติบอดีจับกับเซลล์เป้าหมายแล้วเหนี่ยวนำให้เซลล์ภูมิคุ้มกันอื่น ๆ เช่น Natural killer (NK) cells หรือ Macrophage มาทำลายเซลล์ที่มีแอนติบอดีจับอยู่ หรืออาจเรียกว่า “การซี้เป้า” โดยเมื่อแอนติบอดีจับกับ APCs หรือ เซลล์มะเร็งแล้ว ปลายอีกด้านที่เป็นส่วนของ heavy chain ของแอนติบอดีก็จะจับกับตัวรับ Fc (FcR) บน NK cells ส่งผลให้เกิดการหลั่ง cytolytic mediators เช่น perforin และ granzyme และทำให้เซลล์เป้าหมายตายลง โดย CTLA-4 inhibitors มีกระบวนการนี้เพื่อลดปริมาณ Treg cells ด้วย ทำให้ activated T cells ทำงานได้มากขึ้น แต่สำหรับยากลุ่ม PD-1 หรือ PD-L1 inhibitors มีเพียงยาบางตัวที่มีกระบวนการนี้เพื่อเพิ่มความสามารถในการทำลายเซลล์มะเร็งได้ เช่น Avelumab ดังแสดงในรูปที่ 7 อย่างไรก็ตามลิแกนด์ PD-L1 ไม่ได้มีเฉพาะบนผิวเซลล์มะเร็งเพียงเท่านั้น ยังพบในเซลล์ปกติด้วย หากมีการทำลายเซลล์ที่มีลิแกนด์ PD-L1 มากเกินไปอาจส่งผลเสียต่อเซลล์ปกติได้ เช่นเดียวกัน ดังนั้นหาก ICIs ใดมีการเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการ ADCC ก็อาจจะทำให้มีอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบหรือการทำลายเนื้อเยื่อได้มากขึ้น

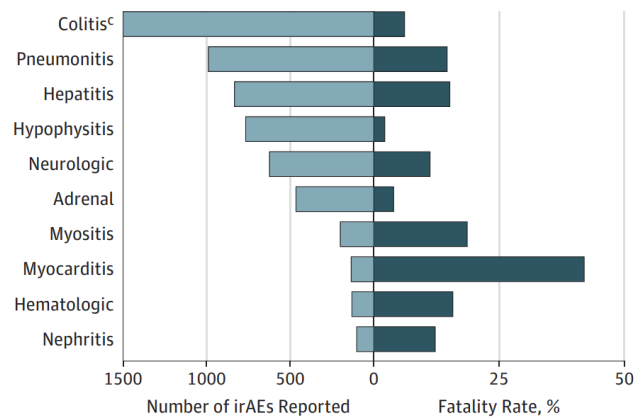


รูปที่ 7 กลไกการเกิด antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) ของ Avelumab <sup>(5-6)</sup>

## อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน (Immune-related adverse events, irAEs) <sup>(7-10)</sup>

เนื่องจากเป้าหมายของยากลุ่ม ICIs เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน และตัวรับ PD-1 หรือลิแกนด์ PD-L1/PD-L2 ไม่ได้พบที่เซลล์มะเร็งเพียงอย่างเดียวเท่านั้น แต่ยังพบที่เซลล์ปกติในร่างกายด้วย โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจะเกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร ระบบผิวหนัง และระบบต่อมไร้ท่อ เช่น colitis, pneumonitis, hepatitis, hypophysitis เป็นต้น <sup>(7)</sup> แต่เมื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยของการได้รับยา ICIs กับการได้รับเคมีบำบัดพบว่าการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับ ICIs น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัด อีกทั้งอัตราการเสียชีวิตจากการเกิด irAEs พบได้น้อยมาก <sup>(8)</sup> ดังแสดงในรูปที่ 8 โดยระยะเวลาโดยประมาณที่พบ irAEs หลังการใช้ยากลุ่ม CTLA-4 inhibitors หรือ PD-1/PD-L1 inhibitors เพียงอย่างเดียว คือ 40 วัน แต่หากมีการใช้ยาร่วมกันเป็นระหว่างยากลุ่ม CTLA-4 inhibitors และ PD-1/PD-L1 inhibitors จะทำให้มีโอกาสเกิด irAEs ได้เร็วขึ้น คือ ประมาณ 14 วัน <sup>(9)</sup>

อาการ irAEs ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาส่วนใหญ่สามารถแก้ไขได้ด้วยการรักษาด้วยสเตียรอยด์ (steroids) หรือยากดภูมิคุ้มกัน (immune suppressants) โดยการรักษาอาการ irAEs ตั้งแต่เริ่มแรกระดับความรุนแรงไม่มากจะช่วยลดความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อน รวมถึงจะทำให้มีการใช้สเตียรอยด์ในปริมาณที่ต่ำและระยะเวลาในการหยุดการใช้ยา ICIs จะสั้นลง ส่งผลให้ได้รับประสิทธิภาพการรักษาจากยาที่ดีขึ้น<sup>(10)</sup> แต่อย่างไรก็ตาม หากพบอาการที่คาดว่า เป็น irAEs ควรปรึกษากับทีมแพทย์และสหสาขาวิชาชีพเพื่อช่วยติดตามและรักษา irAEs ที่เกิดขึ้นได้อย่างทันที่



รูปที่ 8 อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และอัตราการเสียชีวิตของ irAE<sup>(8)</sup>

## สรุป

ICIs เป็นยาที่ออกฤทธิ์เสริมการทำงานของ T cells แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ CTLA-4 inhibitors, PD-1 inhibitors และ PD-L1 inhibitors โดยผลของการยับยั้ง CTLA-4 จะเกิดที่บริเวณ lymphoid tissue ที่ระยะ priming stage ส่งผลให้ T cells กลับมาเพิ่มจำนวนและทำงานได้ รวมถึงกีดการทำงาน Treg cell ที่ทำหน้าที่กีดการทำงานของ T cells ผลโดยรวมคือ T cells สามารถกลับมาทำงานอย่างเต็มที่อีกครั้ง ส่วนผลของการยับยั้ง PD-1 จะเกิดที่บริเวณ peripheral tissue ส่งผลเพิ่มการทำงานของ T cells สนับสนุนการสร้าง memory cells และการปล่อยสาร cytolytic mediators ทำให้เกิดการทำลายเซลล์มะเร็ง โดยยาในกลุ่มนี้ ปัจจุบันมีเพียงการบริหารยาทางการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) และไม่ต้องใช้ยาอื่นก่อนการบริหาร (premedication) อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยากับยา รวมถึงไม่มีการปรับขนาดยาสำหรับไตหรือตับบกพร่อง สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น จะเป็น irAE ที่มีไม่รุนแรง อาศัยการใช้สเตียรอยด์ (steroids) หรือยากดภูมิคุ้มกัน (immune suppressants) หรืออาจมีการหยุดยาร่วมด้วย



## เอกสารอ้างอิง

1. Immune checkpoint inhibitors National Cancer Institute Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors> (Accessed: March 19, 2023)
2. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(11):651-68.
3. Kearney CJ, Brennan AJ, Darcy PK, O'Liari J. The Role of the immunological Synapse Formed by Cytotoxic Lymphocytes in Immunodeficiency and Anti-Tumor immunity. *Crit Rev Immunol*. 2015;35(4):325-47.
4. Juszczak A, Gupta A, Karavitaki N, Middleton MR, Grossman AB. Ipilimumab: a novel immunomodulating therapy causing autoimmune hypophysitis: a case report and review. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(1):1-5.
5. Powles T, Necchi A, Rosen G, Hariharan S, Apolo AB. Anti-Programmed Cell Death 1/Ligand 1 (PD-1/PD-L1) Antibodies for the Treatment of Urothelial Carcinoma: State of the Art and Future Development. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(2):117-29.
6. Banna GL, Cantale O, Bersanelli M, Del Re M, Friedlaender A, Cortellini A, et al. Are anti-PD1 and anti-PD-L1 alike? The non-small-cell lung cancer paradigm. *Oncology reviews*. 2020 Jul 7;14(2).
7. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):563-80.
8. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-8.
9. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139-48.
10. Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther*. 2017;6:51-71.