



ความก้าวหน้าของการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดโดยการยับยั้ง PD-1/PD-L1 ในผู้ป่วยมะเร็ง

The progress of anti PD-1/PD-L1 immunotherapy in cancer treatment

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง 1010-1-000-009-12-2566

จำนวน 2.5 หน่วยกิต

ที่รับรอง 20 ธันวาคม 2566

วันที่หมดอายุ 19 ธันวาคม 2567

โดย ภญ. กนกพร ชมาฤกษ์¹, ผศ.ภก.ทวนธน บุญลือ²

¹โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี จ.อุบลราชธานี

²กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

*ติดต่อผู้พิมพ์ tuanthon.b@ubu.ac.th คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

85 ถ.สถลมารค ต.เมืองศรีไค อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190 E-mail: tuanthon.b@ubu.ac.th

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้เภสัชกรสามารถอธิบายภาพรวมของการรักษาโรคมะเร็งด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด
2. เพื่อให้เภสัชกรสามารถอธิบายถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยากดภูมิคุ้มกันยับยั้งอิมมูนเช็คพอยต์
3. เพื่อให้เภสัชกรสามารถอธิบายถึงข้อบ่งใช้และอาการไม่พึงประสงค์ ที่เกี่ยวข้องกับยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitors

บทคัดย่อ

ภาวะร่างกายปกติระบบภูมิคุ้มกันบำบัดทำหน้าที่กำจัดสิ่งแปลกปลอมออกจากร่างกาย ในผู้ป่วยโรคมะเร็งจะมีกลไกที่ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันบำบัดไม่สามารถทำงานเพื่อกำจัดสิ่งแปลกปลอมหรือยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ ดังนั้นหากสามารถกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันบำบัด จะทำให้ผลการรักษาโรคมะเร็งมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ยากลุ่ม Programmed cell death protein 1 inhibitors / Programmed death ligand-1 inhibitors (PD-1/PD-L1 inhibitors) เป็นการรักษาด้วยการใช้ระบบภูมิคุ้มกันบำบัด ซึ่ง PD-1 จะอยู่บริเวณ พื้นผิวของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์ (T cells) ที่มีส่วนสำคัญในการลดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันบำบัด และเพิ่มความทนของภูมิคุ้มกันบำบัด และ PD-L1 เป็นลิแกนด์ที่อยู่บนพื้นผิวของเซลล์มะเร็ง เมื่อลิแกนด์จับกับ PD-1 ที่อยู่บนผิวเซลล์เม็ดเลือดขาวจะยับยั้งการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันบำบัด ทำให้ไม่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ และนำไปสู่ความล้มเหลวของการรักษา ซึ่งการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน PD-1/PD-L1 inhibitors ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (overall survival) และอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival) ของผู้ป่วยโรคมะเร็ง มีการศึกษาทางคลินิกจำนวนมากที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวิธีการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน PD-1/PD-L1 inhibitors ด้วยการยับยั้งการจับกันของ PD-1 และ PD-L1 ด้วยแอนติบอดีที่จำเพาะ ช่วยเพิ่มการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์ (T cells) ให้ทำลายเซลล์มะเร็ง ดังนั้นการทำความเข้าใจกลไกการทำงานของ PD-1/PD-L1 inhibitors จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งสำหรับการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดร่วมกับการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย

คำสำคัญ ภูมิคุ้มกันบำบัด, ยายับยั้งการทำงานของอิมมูนเช็คพอยต์



บทนำ (Introduction)

ข้อมูลจากองค์การอนามัยโรค (World Health Organization; WHO, 2022) พบว่าโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยเป็นลำดับต้นของโรค เป็นจำนวน 10 ล้านคน ในปี พ.ศ. 2563 และเป็นอันดับ 1 ใน 6 ของสาเหตุการเสียชีวิต จากการรายงานของกองยุทธศาสตร์และแผนงานกระทรวงสาธารณสุข ข้อมูลอัตราการเสียชีวิตในประเทศไทยปี พ.ศ. 2564 พบว่า โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 1 ของประชากรไทย มีรายงานการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งจำนวน 83,795 คน (กองยุทธศาสตร์และแผนงานกระทรวงสาธารณสุข, 2021) จึงนำมาสู่การพัฒนาการรักษาโรคมะเร็งด้วยวิธีการต่างๆ เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (overall survival) ของผู้ป่วย คุณสมบัติของเซลล์มะเร็งที่สำคัญมี 4 ประการ คือ สามารถเพิ่มการแบ่งตัวอย่างไม่จำกัด (increased proliferation), สูญเสียการเปลี่ยนแปลงจากเซลล์ตัวอ่อนเป็นเซลล์ที่พร้อมทำงาน (Loss of differentiation), สูญเสียกระบวนการตายของเซลล์ (Loss of apoptosis) และสามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นได้ (Metastasis) (NCI, 2021) ซึ่งกระบวนการรักษาโรคมะเร็งมีหลายวิธี เช่น การผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัด หรือการฉายรังสี การรักษาโรคมะเร็งด้วยการใช้ยาเคมีบำบัดเป็นวิธีการรักษาที่อาศัยคุณสมบัติของเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวตลอดเวลาและรวดเร็ว ยาเคมีบำบัดจึงสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้แต่เกิดอาการข้างเคียงกับร่างกายได้มาก จึงพัฒนามาใช้ยามุ่งเป้า (targeted therapy) โดยกลุ่มยามุ่งเป้าจะเน้นทำลายบริเวณที่มีเซลล์กลายพันธุ์ ซึ่งจะทำลายในตำแหน่งที่เจาะจงต่อเซลล์มะเร็งที่มีตัวรับที่จำเพาะ ข้อจำกัดของยามุ่งเป้าจะไม่สามารถรักษาผู้ป่วยมะเร็งในระยะแพร่กระจายได้อย่างมีประสิทธิภาพจึงนำมาสู่การศึกษาการใช้ภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ในการรักษามะเร็งในระยะแพร่กระจาย จากพื้นฐานของระบบภูมิคุ้มกันบำบัดของมนุษย์มีหน้าที่กำจัดสิ่งแปลกปลอมออกจากร่างกาย ในภาวะปกติร่างกายจะรักษาสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันไม่ให้เกิดการทำงานมากเกินไปผ่านทางอิมมูนเช็คพอยต์ (Immune checkpoints) ซึ่งเป็นกลไกการควบคุมภายในของระบบภูมิคุ้มกันที่รักษาความปลอดภัยให้กับเซลล์ปกติในร่างกาย และหลีกเลี่ยงความเสียหายในขั้นตอนการตอบสนองในภาวะปกติ เซลล์มะเร็งจัดเป็นสิ่งแปลกปลอมชนิดหนึ่งที่ถูกควบคุมโดยระบบภูมิคุ้มกันบำบัด แต่เซลล์มะเร็งจะกระตุ้นระบบ Immune checkpoint ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันบำบัดทำงานไม่ได้ การพัฒนายารักษามะเร็งในปัจจุบันจึงเกิดยากกลุ่มใหม่ที่มุ่งเน้น Immune checkpoint protein เพื่อให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายสามารถทำงานและกำจัดเซลล์มะเร็งได้

ภูมิคุ้มกันบำบัด (Immunotherapy)

ภูมิคุ้มกันบำบัด เป็นวิธีการรักษามะเร็งแนวทางใหม่ที่ใช้หลักการการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายให้ทำหน้าที่เพื่อต่อต้านเซลล์มะเร็งหรือยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็ง เซลล์มะเร็งจะมีการสร้างโปรตีนขึ้นเพื่อป้องกันการทำลายจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สามารถเจริญเติบโตต่อไปโดยที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่สามารถมองเห็นหรือจดจำได้ว่าเซลล์มะเร็งนั้นคือสิ่งแปลกปลอม ร่างกายของมนุษย์มีเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน โดยมีคุณสมบัติในการจดจำเซลล์ที่ผิดปกติในร่างกาย หากร่างกายมีภูมิคุ้มกันที่ดีเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์จะสามารถจดจำและกำจัดเซลล์ที่มีความผิดปกติและแบ่งตัวเพื่อทำหน้าที่กำจัดเซลล์ที่ผิดปกติอย่างเซลล์มะเร็งได้ ดังนั้นการรักษามะเร็งด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด คือการยับยั้งกระบวนการป้องกันตัวของเซลล์มะเร็งและกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันบำบัดให้สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งผ่านกระบวนการปกติของร่างกาย (Ayoub NM, 2019)



อิมมูนเช็คพอยต์ (Immune checkpoints) เป็นหนึ่งในกลไกการควบคุมภายในของระบบภูมิคุ้มกันเพื่อรักษาความปลอดภัยให้กับเซลล์ปกติของร่างกาย และช่วยหลีกเลี่ยงความเสียหายในขั้นตอนการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในภาวะปกติ (physiological immune response) โดยอิมมูนเช็คพอยต์มี 2 ประเภท คือ co-stimulatory receptors และ co-inhibitory receptors (Jiang X, 2021) อิมมูนเช็คพอยต์เป็นกระบวนการเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นมากเกินไปจนเกิดการทำลายเซลล์ปกติ ซึ่งหากมีการยับยั้งการทำงานของอิมมูนเช็คพอยต์ที่เกิดจากยาภูมิคุ้มกันยับยั้งการทำงานของอิมมูนเช็คพอยต์ (Immune checkpoint inhibitors) จะช่วยให้เซลล์ภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อเซลล์มะเร็งได้รุนแรงขึ้น (Haanen JB, 2015; Robert C, 2020) อิมมูนเช็คพอยต์จะทำงานเมื่อโปรตีนบนผิวเซลล์ภูมิคุ้มกัน ที่เรียกว่า ทีเซลล์ (T cells) จดจำและจับกับโปรตีนที่ทำงานร่วมกันในเซลล์อื่นๆ เช่น เซลล์มะเร็ง โปรตีนเหล่านี้เรียกว่าโปรตีนอิมมูนเช็คพอยต์ โดยเมื่อโปรตีนอิมมูนเช็คพอยต์จับกับโปรตีนที่ทำงานร่วมกันซึ่งเป็นไลแกนด์และส่งสัญญาณไปยังทีเซลล์ (T cells) ทำให้ไป "ปิด" สัญญาณ ("Off" signal) ส่งผลให้ระบบภูมิคุ้มกันไม่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ (Robert C, 2020)

กลุ่มยาที่ยับยั้งการทำงานของอิมมูนเช็คพอยต์ (Immune checkpoint inhibitors)

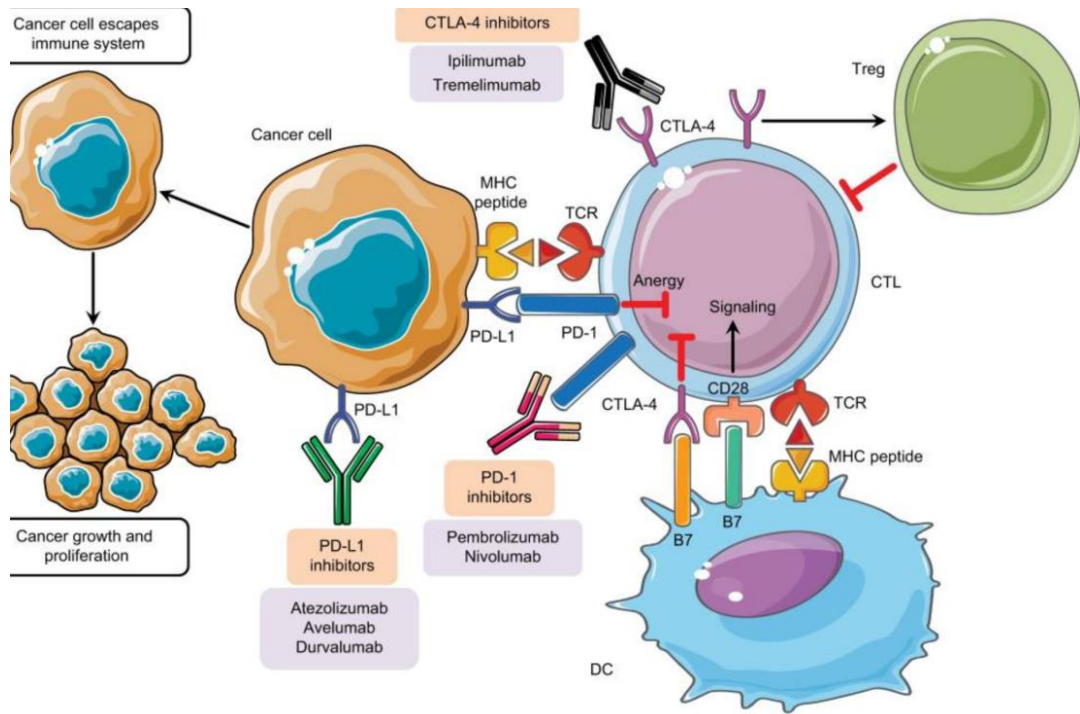
กลุ่มยาที่ยับยั้งการทำงานของอิมมูนเช็คพอยต์ มีกลไกการออกฤทธิ์ คือ การปิดกั้นโปรตีนอิมมูนเช็คพอยต์จากการจับกับไลแกนด์ ซึ่งจะส่งผลป้องกันไม่ให้เกิดการ "ปิด" สัญญาณ ทำให้ทีเซลล์สามารถทำหน้าที่ทำลายเซลล์มะเร็งได้ ยาในกลุ่มยับยั้งการทำงานของอิมมูนเช็คพอยต์แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

1. Programmed cell death protein 1 (PD-1) inhibitors เช่น ยาเพมโบรลิซูแมบ (pembrolizumab) ยาโนโวลูแมบ (nivolumab) และยาเซมิพลิแมบ (cemiplimab) ซึ่งโปรตีนอิมมูนเช็คพอยต์ PD-1 นั้นจะอยู่ที่บริเวณเซลล์เมมเบรนของเซลล์หลายชนิดรวมทั้งทีเซลล์ ยาภูมิคุ้มกันดังกล่าวมีกลไกการทำงานโดยไปยับยั้งที่ PD-1 ทำให้ไม่สามารถจับกับไลแกนด์คือ Programmed death ligand-1 หรือ PD-L1 ได้ โดยที่ PD-L1 นั้นจะพบที่ผิวของเซลล์มะเร็งหรือเนื้องอก ซึ่งผลจากกลไกการทำงานของยาภูมิคุ้มกัน PD-1 inhibitors ทำให้เกิดการยับยั้งการส่งสัญญาณไปยังทีเซลล์ ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันถูกกระตุ้นและทำลายเซลล์มะเร็งได้ (Hargadon KM, 2018)

2. Programmed death ligand-1 (PD-L1) inhibitors เช่น ยาอะทีโซลิซูแมบ (atezolizumab) ยาอเวลูแมบ (avelumab) และ ยาเดอรัวาลูแมบ (durvalumab) ซึ่งยาภูมิคุ้มกันนี้จะแตกต่างจากกลุ่ม PD-1 inhibitors โดยยาจะไปยับยั้งที่ PD-L1 บนผิวของเซลล์มะเร็ง และมีกลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ PD-1 inhibitors

3. Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) inhibitors เช่น ยาอิพิลิมุแมบ (Ipilimumab) ยาภูมิคุ้มกันนี้ออกฤทธิ์โดยการจับจำเพาะกับ 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 ดังนั้น ยาภูมิคุ้มกันนี้สามารถยับยั้งการส่งสัญญาณของ CTLA-4 และ CD80/CD86 ส่งผลให้ทีเซลล์และระบบภูมิคุ้มกันกลับมาทำหน้าที่ทำลายเซลล์มะเร็งได้ (Hargadon KM, 2018)

ยาภูมิคุ้มกัน immune checkpoint inhibitors สามารถใช้รักษาโรคมะเร็งได้หลายชนิด เนื่องจากเป็นการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในการทำลายเซลล์มะเร็ง เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งผิวหนัง มะเร็งปอด มะเร็งตับ รวมถึงมะเร็งศีรษะและคอ เป็นต้น



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ยับยั้งการทำงานของอิมมูนเช็คพอยต์ (Immune checkpoint inhibitors) (Ayoub NM, 2019)

การรักษามะเร็งปอดชนิด Non Small Cell lung cancer (NSCLC) ด้วยยากลุ่มยับยั้งอิมมูนเช็คพอยต์ (Immune checkpoint inhibitors)

ข้อมูลจาก GLOBOCAN ในปี 2020 พบว่าโรคมะเร็งปอดในประเทศไทยเป็นมะเร็งอีกชนิดที่มีอุบัติการณ์การเกิดใหม่ของโรคและอัตราการตายติดลำดับ 1 ใน 5 (IARC, 2020) ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่พบมักมีอัตราการรอดชีวิตต่ำ นอกจากนั้นเป็นมะเร็งที่ติดอันดับ 1 ใน 5 โรคมะเร็งที่พบบ่อยทั้งในเพศหญิงและเพศชาย ตามข้อมูลสถิติทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, 2021) ในบทความนี้จะขอยกตัวอย่างการรักษามะเร็งปอดชนิด Non Small Cell lung cancer (NSCLC) โดยการใช้ยากลุ่ม immune checkpoint inhibitors ชนิด PD-1/PD-L1 inhibitors ในด้านประสิทธิผลและผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ดังกล่าว รายละเอียดของยาและการศึกษาที่เกี่ยวข้อง มีดังนี้



1. Pembrolizumab

Pembrolizumab เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง PD-1 receptor มีข้อบ่งใช้เป็นยาทางเลือกแรกในผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจาย ที่ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ ALK rearrangement, ROS1 rearrangement และ EGFR mutation (ยีนดังกล่าวเป็น predictive biomaker ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ ที่ใช้ทำนายประสิทธิภาพของการรักษา) แต่ต้องมีการตรวจพบ PD-L1 บนผิวของเซลล์มะเร็ง (PD-L1 expression) อย่างน้อยร้อยละ 50 และผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบหรือไม่ได้ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทางเลือกแรก ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ pembrolizumab 200 มิลลิกรัม หยดทางหลอดเลือดดำเป็น เวลาอย่างน้อย 30 นาที ทุก 3 สัปดาห์

การศึกษา KEYNOTE-024 ของ Reck M และคณะ (Reck M, 2016) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย ที่ตรวจไม่พบ ALK rearrangement, ROS1 rearrangement และ EGFR mutation แต่มี PD-L1 expression อย่างน้อยร้อยละ 50 และไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน จำนวน 305 คน เปรียบเทียบการใช้ยา pembrolizumab 200 mg ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ กับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum เป็นองค์ประกอบ (platinum-based chemotherapy) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา pembrolizumab มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) 10.3 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (PFS) 6.0 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.50, 95% CI 0.37-0.68; p-value < 0.001)

การศึกษา KEYNOTE-189 ของ Gandhi L และคณะ (Gandhi L, 2018) phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย ตรวจไม่พบ ALK rearrangement, ROS1 rearrangement และ EGFR mutation ในผู้ป่วยทุกระดับ PD-L1 expression และไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน จำนวน 616 คน โดยเทียบการใช้ยา pembrolizumab 200 mg ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum เป็นองค์ประกอบ (platinum-based chemotherapy) และยา pemetrexed เปรียบเทียบกับยาหลอกร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum เป็นองค์ประกอบและยา pemetrexed พบว่ามีอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) 22 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาเคมีบำบัด ที่มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 10.7 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.56, 95% CI 0.45-0.70)

2. Nivolumab

Nivolumab เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง PD-1 receptor มีข้อบ่งใช้ ในผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจาย ที่ตรวจไม่พบหรือไม่ได้ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทางเลือกแรก ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ คือ nivolumab 240 มิลลิกรัม หยดทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลาอย่างน้อย 60 นาที ทุก 2 สัปดาห์



การศึกษา CheckMate-057 ของ Borghaei H และคณะ (Borghaei H, 2015) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย ชนิด non-squamous cell carcinoma ที่เคยได้รับการรักษามาก่อนด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum เป็นองค์ประกอบ (platinum based chemotherapy) จำนวน 582 คน เปรียบเทียบการใช้ยา nivolumab 3 mg/kg ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 2 สัปดาห์ กับ ยา docetaxel ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา nivolumab มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) 12.2 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา docetaxel ที่มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 9.4 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.73, 95% CI 0.59-0.89; p-value = 0.002)

การศึกษา CheckMate-017 ของ Brahmer J และคณะ (Brahmer J, 2015) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย ชนิด squamous cell carcinoma ที่เคยได้รับการรักษามาก่อนด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum เป็นองค์ประกอบ (platinum-based chemotherapy) จำนวน 272 คน เปรียบเทียบการใช้ยา nivolumab 3 mg/kg ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 2 สัปดาห์ กับ ยา docetaxel ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา nivolumab มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) 9.2 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา docetaxel ที่มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 6.0 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.59, 95% CI 0.44-0.79; p-value < 0.001)

3. Atezolizumab

Atezolizumab เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง PD-L1 receptor ที่มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) ที่ตรวจไม่พบหรือไม่ได้ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทางเลือกแรก ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ atezolizumab 1,200 มิลลิกรัม หยดทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลาอย่างน้อย 60 นาที ทุก 3 สัปดาห์

การศึกษา OAK ของ Rittmeyer A และคณะ (Rittmeyer A, 2017) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะ 3B และระยะ 4 ที่เคยได้รับการรักษามาก่อนด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum เป็นองค์ประกอบ (platinum-based chemotherapy) จำนวน 850 คน เปรียบเทียบการใช้ยา atezolizumab 1,200 mg ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ กับ ยา docetaxel ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา atezolizumab มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) 13.8 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา docetaxel ที่มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 9.6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.73, 95% CI 0.62-0.87; p-value = 0.0003) เมื่อแยกประเภทผู้ป่วย ในผู้ป่วยกลุ่ม non-squamous cell carcinoma การใช้ยา atezolizumab มีอัตราการรอดชีวิต (OS) ที่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา docetaxel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.73, 95% CI 0.60-0.89) และผู้ป่วยกลุ่ม squamous cell carcinoma การใช้ยา atezolizumab มีอัตราการรอดชีวิต (OS) ที่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา docetaxel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.73, 95% CI 0.54-0.98)



ตารางที่ 1 ตารางสรุปข้อมูลยา PD-1/PD-L1 inhibitors

| ชื่อยา | กลไกการออกฤทธิ์ | วิธีบริหารยา | ข้อบ่งใช้ |
|---------------|---|-------------------------------------|---|
| Pembrolizumab | ออกฤทธิ์ยับยั้ง PD-1 receptor ไม่ให้สามารถจับกับไลแกนด์ PD-L1 ทำให้เกิดการยับยั้งการส่งสัญญาณไปยังทีเซลล์ | 200 mg iv over 30 minute q 3 week | melanoma, HCC lymphoma, CA colorectal, CA lung, CA breast, CA cervical, CA gastroesophageal |
| Nivolumab | ออกฤทธิ์ยับยั้ง PD-1 receptor ไม่ให้สามารถจับกับไลแกนด์ PD-L1 ทำให้เกิดการยับยั้งการส่งสัญญาณไปยังทีเซลล์ | 240 mg iv over 60 minute q 2 week | melanoma, HCC lymphoma, CA colorectal, CA lung, CA breast, CA gastroesophageal |
| Atezolizumab | ยาจะไปยับยั้งที่ PD-L1 บนผิวของเซลล์มะเร็ง ไม่ให้สามารถจับ PD-1 receptor เพื่อยับยั้งการส่งสัญญาณ | 1,200 mg iv over 60 minute q 2 week | melanoma, CA lung, HCC, CA breast, CA bladder |

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่มยับยั้งภูมิคุ้มกันเช็คพอยต์ (immune checkpoint inhibitors) ที่พบบ่อย ได้แก่ infusion reaction ผื่น (rash) อาการหมดแรง (asthenia) ปวดกล้ามเนื้อ (myalgias) ท้องเสีย (diarrhea) ลำไส้อักเสบ (colitis) ตับอักเสบ (hepatitis) และปวดศีรษะ (headache) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ โรคปอดอักเสบ (pneumonitis) ไทรอยด์ผิดปกติ (Thyroids dysfunction) นอกจากนี้ในระหว่างการรักษาในช่วงแรกอาจพบก้อนมะเร็งโตมากขึ้นชั่วคราว (pseudoprogression) ซึ่งเป็นผลจากการตอบสนองของมะเร็งกับระบบภูมิคุ้มกัน จากนั้นก้อนมะเร็งจะค่อยๆ ลดขนาดลง จึงควรประเมินการตอบสนองต่อการรักษาหลังจากได้รับยาไปแล้วอย่างน้อย 4 สัปดาห์

การจัดการเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์

เภสัชกรสามารถประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากยาภูมิคุ้มกันเช็คพอยต์ (immune checkpoint inhibitors) ตามระดับ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ซึ่งแบ่งความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์เป็น 5 ระดับ และการจัดการเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (Schneider, B. J., 2021) ดังนี้



ระดับ 1 สามารถให้ผู้ป่วยใช้ยาต่อได้และติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

ระดับ 2-3 ให้ผู้ป่วยหยุดยาชั่วคราว ร่วมกับให้การรักษาอาการโดยการใช้ยา prednisolone 1-2 mg/kg/day จนกว่าอาการของผู้ป่วยจะดีขึ้น จากนั้นจึงลดขนาดยาลงจนสามารถหยุดยา prednisolone ได้ (taper off) และสามารถกลับมาใช้ยากุ่มยับยั้งภูมิคุ้มกัน (immune checkpoint inhibitors) อีกครั้ง

ระดับ 4-5 ให้หยุดยาดังกล่าวทันที และไม่ควรใช้ยากุ่มยับยั้งภูมิคุ้มกัน (immune checkpoint inhibitors) ซ้ำอีก

บทสรุป

ภูมิคุ้มกันบำบัดสำหรับการรักษาโรคมะเร็งนั้น ทำงานโดยการช่วยให้ระบบภูมิคุ้มกันรับรู้และกำจัด เซลล์มะเร็ง ซึ่งภูมิคุ้มกันบำบัดมีหลายประเภทและทำงานด้วยกลไกที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะการใช้ immune checkpoint inhibitors อย่าง PD-1/PD-L1 inhibitors ได้รับการพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็ง และสามารถหยุดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้ แต่ถึงอย่างไรก็ยังไม่สามารถใช้ได้กับมะเร็งทุกชนิดและในทุกระยะของโรค ปัจจุบันจึงมีงานวิจัยที่กำลังพัฒนาทดสอบกับมะเร็งชนิดต่าง ๆ มากขึ้น รวมถึงในระยะต้นของโรคมะเร็งอีกด้วย เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและประสิทธิผลในการรักษามะเร็งต่อไป

เอกสารอ้างอิง

กองยุทธศาสตร์และแผนงานสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. (2564). สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2564.

สืบค้นเมื่อ 14 พ.ค. 2566, สืบค้นจาก <https://spd.moph.go.th/wp->

World Health Organization. (2022). Cancer. Retrieved May 14, 2023, from:

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

National Cancer Institute. (2021). Cancer. Retrieved May 14, 2023, from:

<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>

Schneider, B. J., J. Naidoo, B. D. Santomaso, C. Lacchetti, S. Adkins, M. et al. (2021).

"Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update." *J Clin Oncol* **39**(36): 4073-4126.

Ayoub, N. M., K. M. Al-Shami and R. J. Yaghan (2019). "Immunotherapy for HER2-positive breast cancer: recent advances and combination therapeutic approaches." *Breast Cancer (Dove Med Press)* **11**: 53-69.

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

Haanen, J. B. and C. Robert (2015). "Immune Checkpoint Inhibitors." *Prog Tumor Res* **42**: 55-66.

Robert, C. (2020). "A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy." *Nat Commun* **11**(1): 3801.

Hargadon, K. M., C. E. Johnson and C. J. Williams (2018). "Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors." *Int Immunopharmacol* **62**: 29-39.



- International agency for Research on Cancer; IARC. (2020). Global Cancer Observatory; GCO. Retrieved May 14, 2023, from: <https://gco.iarc.fr/today>
- Reck, M., D. Rodríguez-Abreu, A. G. Robinson, R. Hui, T. CsÖsz, A. Fülöp, M. et al (2016). "Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer." New England Journal of Medicine **375**(19): 1823-1833.
- Gandhi, L., D. Rodríguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban, E. Felip, F. De Angelis, M. Domine, P. et al (2018). "Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer." N Engl J Med **378**(22): 2078-2092.
- Brahmer, J., K. L. Reckamp, P. Baas, L. Crinò, W. E. Eberhardt, E. Poddubskaya, S. et al (2015). "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer." N Engl J Med **373**(2): 123-135.
- Borghaei, H., L. Paz-Ares, L. Horn, D. R. Spigel, M. Steins, N. E. Ready, L. Q. et al (2015). "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer." N Engl J Med **373**(17): 1627-1639.
- Rittmeyer, A., F. Barlesi, D. Waterkamp, K. Park, F. Ciardiello, J. von Pawel, S. M. et al (2017). "Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial." Lancet **389**(10066): 255-265.
- Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021;39(36):4073-126.