

Immunotherapy for hepatocellular carcinoma treatment: the future is soon enough

Nopavut Geratikornsukup¹ and Piyawat Komolmit²

¹ Department of Medicine, Queen Savang Vadhana Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Chonburi, Thailand

² Center of Excellence in Liver Diseases, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignancy with rapidly progressive and poor prognosis. Data from the Thai national public health survey in 2016, liver cancer became the number one leading cause of death. Strategies using immunotherapy, including immune checkpoint inhibitors, have shown promising results as the second-line treatment for advanced HCC after the standard of care and targeted therapy. This review is the update on the important clinical studies, current clinical application, and future perspectives on the immunotherapy in HCC.

© 2018 Thai Association for the Study of the Liver

Keywords: Immunotherapy, Immune checkpoint inhibitors, Hepatocellular carcinoma

Learning points

- มะเร็งตับมีความสำคัญและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งของผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งทั้งหมดของประเทศไทย
- การรักษาด้วยแนวความคิด immune therapy ได้รับการยอมรับให้เป็นแนวทางการรักษาแบบใหม่ของ HCC
- Nivolumab เป็นยาในกลุ่ม Immune checkpoint inhibitors ตัวแรกที่ได้รับการรับรองจาก U.S. FDA เมื่อเดือนกันยายน พ.ศ. 2560 ให้ใช้เป็นยาที่ใช้ในผู้ป่วย HCC ระยะลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา targeted therapy: Sorafenib
- การรักษาด้วย immune therapy ยังมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องและจะมีบทบาทสำคัญในการรักษามะเร็งตับ

มะเร็งตับยังคงเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศไทย ข้อมูลทางสถิติของประเทศไทยโดยสำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข (1) ได้เผยแพร่รายงานว่า ในปี พ.ศ. 2559 ประเทศไทยมีผู้เสียชีวิตด้วยโรคมะเร็ง 77,566 คน เป็นเพศชาย 44,490 คน เป็นเพศหญิง 33,076 คน และยังคงพบว่ามีมะเร็งตับและท่อน้ำดี เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับที่ 1 นำหน้า มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ ตลอดจนมะเร็งปากมดลูก

จากบทความฉบับที่แล้วเรื่อง Immune checkpoint and checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma (2) ได้กล่าวถึงการรักษาด้วยแนวความคิดของการกระตุ้นให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายไปทำลายเซลล์มะเร็ง และความรู้ความเข้าใจในพื้นฐานของ Immune checkpoint และยาที่ไปยับยั้ง บทความฉบับนี้จะรวบรวมข้อมูลที่สำคัญในช่วงประมาณ 1 ปีที่ผ่านมา เพื่อแสดงให้เห็นถึงการเข้ามามีบทบาทที่ชัดเจนในการรักษามะเร็งตับ [hepatocellular carcinoma (HCC)] ของยาในกลุ่มนี้ การรักษาด้วยแนวความคิดของการกระตุ้นให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายไปทำลายเซลล์มะเร็งนั้น สามารถแบ่งออกเป็น 2 แนวทางใหญ่ ๆ คือ (3)

1. การกระตุ้นเพิ่มผลของภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Promotion of immune effector cell function)

แนวทางนี้มีวิธีย่อยดังนี้

1.1 Peptide vaccine therapy

1.2 DC-based vaccine therapy

1.3 Adoptive transfer of immune effector cells

ซึ่งทั้งหมดข้างต้นยังอยู่ในขั้นตอนของการค้นคว้าวิจัย

Corresponding author

Nopavut Geratikornsukup, M.D.
Queen Savang Vadhana Memorial Hospital
290 Jermjompol Road, Sriracha, Chonburi, Thailand, 20110
Tel: +66 3832 0200
Email: armmee833@yahoo.com

Thai J Hepatol 2018;1(3):41-43

DOI: http://doi.org/10.30856/th.jhep2018vol1iss3_09

2. การปรับเปลี่ยนให้ภูมิคุ้มกันกลับมาทำงานดีขึ้น (Reversal of T-cell dysfunction) ได้แก่

2.1 Blockade of immune suppressor cells ซึ่งยังอยู่ในระหว่างขั้นตอนการค้นคว้าวิจัยเช่นกัน

2.2 Immune checkpoint therapy ถือเป็นวิธีการรักษาแบบใหม่ที่มีข้อมูลหลักฐานที่แสดงถึงประโยชน์ในการรักษามะเร็งตับ และนำมาใช้จริงในปัจจุบัน โดยยาแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ

2.2.1 Anti-Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (Anti CTLA-4) เช่น ยา Tremelimumab (Anti-CTLA-4 monoclonal antibody) ที่เริ่มมีการศึกษาที่รายงานผลของการตอบสนอง (4) แต่ก็ยังต้องรอข้อมูลจากการทดลองระยะต่อไปเพิ่มเติม

2.2.2 Anti-programmed cell death protein 1 (Anti PD-1) ได้แก่ ยา Nivolumab

Nivolumab

เป็นยาตัวแรกของการรักษาด้วยแนวความคิดของการกระตุ้นให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายไปทำลายเซลล์มะเร็ง เพิ่งได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration; U.S. FDA) เป็นแห่งแรก เมื่อวันที่ 22 กันยายน พ.ศ. 2560 ให้เป็นยาที่สามารถใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม (advanced HCC, BCLC stage C) ที่ไม่ตอบสนองหรือไม่สามารถควบคุมโรคได้ด้วยยา Sorafenib หรือในอีกความหมายก็คือ เป็น second line therapy หลังจากที่ได้รับยาหลัก first line therapy เช่น Sorafenib แล้วไม่ตอบสนองหรือผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา targeted therapy ได้

ทั้งนี้องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริการับรองยา Nivolumab โดยอ้างอิงข้อมูลจากผลการวิจัยกลุ่มย่อย (subgroup) ในการใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาด้วยยา Sorafenib มาก่อน (CheckMate 040 trial: NCT01658878) (5) ซึ่งเป็นการศึกษา phase I/II ของยา Nivolumab โดยให้ผู้ป่วยรับยาขนาด 3 mg/kg ทางหลอดเลือดทุก 2 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า 14.3% ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมตอบสนองต่อการรักษา ระยะเวลาที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา (Response duration) ตั้งแต่ 3.2 เดือน จนถึงมากกว่า 38.2 เดือน โดยมีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษามากกว่า 6 เดือน ประมาณ 13% ของผู้ป่วยทั้งหมด ในขณะที่ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษามากกว่า 12 เดือน ประมาณ 8% ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยา อัตราการรอดชีวิต (overall survival) ที่ระยะ 6 และ 9 เดือน อยู่ที่ 83% และ 74% ตามลำดับ

โดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำขนาดที่ใช้ในการรักษามะเร็งตับคือ 240 mg ทุก 2 สัปดาห์ สามารถดูคำแนะนำเพิ่มเติมได้ที่ http://www.accessdatafda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125554s041lbl.pdf

ความคืบหน้าของยาในกลุ่ม immune checkpoint therapy สำหรับการรักษามะเร็งตับด้วยแนวความคิดของการกระตุ้นให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายไปทำลายเซลล์มะเร็งตับนั้น ส่วนใหญ่จะยังอยู่ในการศึกษา ระยะที่ 1 หรือระยะที่ 2 ซึ่งจากการรวบรวมผลการวิจัยยาต่าง ๆ ที่ใช้รักษามะเร็งตับระยะลุกลาม (advanced HCC, BCLC C) ในระยะ 10 ปี ที่ผ่านมา ไม่ว่าจะเป็นแนวทางการรักษาแรก (first line therapy) หรือแนวทางการรักษารอง (second line therapy) พบว่า มียาและวิธีต่าง ๆ ไม่น้อยกว่า 100 ชนิด ที่ดูเหมือนจะมีผลดีเบื้องต้นจากการศึกษา ในระยะที่ 1 หรือ 2 แต่เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการรักษาแบบประคับประคอง หรือเปรียบเทียบกับยาที่ใช้รักษาหลักในปัจจุบัน (targeted therapy: sorafenib) พบว่า ยังไม่มียาหรือวิธีการรักษาใดทำให้ผู้ป่วยได้ประโยชน์เหนือกว่ายา Sorafenib ในแง่การมีชีวิตรอดที่ยาวขึ้น (survival benefit) (6) ซึ่งถือว่าเป็นเป้าหมายหลักของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ

ยาในกลุ่ม immune checkpoint therapy ถือว่ามีข้อมูลที่น่าสนใจมากที่สุดในปัจจุบัน เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย immune therapy วิธีอื่น ๆ จากงานประชุมที่ประเทศสหรัฐอเมริกา ในช่วงต้นปี พ.ศ. 2561 ที่ผ่านมา อย่างน้อย 2 งาน ได้แก่ 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium ที่จัดขึ้น วันที่ 18 – 20 มกราคม พ.ศ. 2561 และ American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 ที่จัดขึ้น วันที่ 1 – 5 มิถุนายน พ.ศ. 2561 ได้มีการสรุปรวบรวมข้อมูลที่สำคัญของงานวิจัยต่าง ๆ ในการรักษามะเร็งตับระยะลุกลามด้วย immune therapy โดยมีข้อมูลที่น่าสนใจเพิ่มเติมจากกลุ่มยา immune checkpoint therapy อีกชนิดหนึ่งคือ Pembrolizumab ซึ่งเป็นยาตัวที่สองของกลุ่ม anti PD-1 เป็นการรายงานผลการวิจัยเบื้องต้น (preliminary data) จาก open-label phase II study: KEYNOTE-224 trial (NCT02702414) (7) โดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งตับ 104 ราย ที่เป็นมะเร็งตับระยะลุกลามซึ่งเคยได้รับการรักษาด้วยยา Sorafenib มาก่อน ผู้ป่วยได้รับยา Pembrolizumab 200 mg ทุก 3 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 2 ปี หรือจนกระทั่งควบคุมมะเร็งไม่ได้ หรือเกิดผลข้างเคียงโดยมีการประเมินผลการตอบสนองทุก 9 สัปดาห์ ผลเบื้องต้นพบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Pembrolizumab 16.3% พบว่ามีอัตราการรอดชีวิต (overall survival) ที่ 6 และ 12 เดือน คือ 77.9% และ 53.6% ตามลำดับ

ยา Pembrolizumab ยังมีการศึกษาต่อเพื่อเป็นแนวทางการรักษาที่สอง (second line therapy) คือ the double-blind, placebo-controlled phase III study: KEYNOTE-240 trial (NCT02702401) ซึ่งจะเป็นการเปรียบเทียบผลจากการรักษาด้วยยากับการรักษาแบบประคับประคอง ส่วนยา Nivolumab นั้นก็ยังคงผลการรักษาต่อคือ CheckMate-459 trial (NCT02576509) ที่จะใช้ Nivolumab เป็นยาหลัก (first line therapy) เปรียบเทียบกับ Sorafenib ซึ่งถ้าผลออกมาดีเราอาจเห็นการเปลี่ยนแปลงครั้งใหญ่ในแนวทางการรักษาโรคมะเร็งตับระยะลุกลาม ข้อมูลของงานวิจัยยาในกลุ่ม immune checkpoint therapy ที่สำคัญ สรุปไว้ในตารางที่ 1 (Table 1)

Table 1 ข้อมูลของการศึกษา immune checkpoint inhibitors

* anti CTLA-4, ** Anti PD-1, OS = overall survival

Drugs	Study	Phase	line of therapy	Result
Tremelimumab*	NCT01008358 open-label	II	2 nd line	Median OS = 8.2 months OS at 6 months = 64% OS at 12 months = 43%
Nivolumab**	CHECKMATE 040 open-label	I/II	2 nd line	OS at 6 months = 83% OS at 9 months = 74%
Pembrolizumab**	KEYNOTE 224	II	2 nd line	OS at 6 months = 77.9% OS at 12 months = 53.6%
Nivolumab**	CHECKMATE 459	III	1 st line	ongoing
Pembrolizumab**	KEYNOTE 240	III	2 nd line	ongoing

เนื่องจากในปัจจุบันแม้ immune therapy เป็นการรักษา มะเร็งตับแบบใหม่ที่ต้องจับตาและน่าสนใจเป็นอย่างมาก แต่แนวทางการรักษามะเร็งตับในปัจจุบันที่มีอยู่ อาทิ Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update (8), AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma (9) ซึ่งมีการทบทวนและตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2560 ยังไม่มีข้อมูลหรือคำแนะนำใด ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาแบบ immune therapy ส่วนแนวทางการรักษา HCC ของสมาคมโรคตับของยุโรป (EASL) ที่ตีพิมพ์ในเดือนเมษายน 2561 ที่ผ่านมา คือ EASL practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma (10) เริ่มมีการเขียนอ้างอิงถึงข้อมูลของการรักษาด้วย immune therapy โดยกล่าวถึงยา Nivolumab และได้แนะนำให้

ใช้เป็นยาลำดับที่สอง (second line therapy) หลังจากการรักษาด้วยยา Sorafenib แล้วควบคุมโรคไม่ดีขึ้น โดยให้ความเห็นว่ามีข้อมูลสนับสนุนระดับปานกลาง (moderate level of evidence) และคำแนะนำในการใช้ระดับอ่อน (weak recommendation) ในขณะที่มีคำแนะนำให้เลือกใช้ยากลับ targeted therapy อันได้แก่ Regorafenib และ cabozantinib ด้วยข้อมูลสนับสนุนระดับสูง (high level of evidence) และคำแนะนำในการใช้ระดับสูง (strong recommendation) แม้ในปัจจุบันที่เรากำลังเข้าสู่ยุค Thailand 4.0 ได้มีการพัฒนาวิธีการรักษาโรคใหม่ๆ อย่างต่อเนื่อง อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งตับก็ยังคงเท่ากันกับอัตราการเสียชีวิต หรือกล่าวอีกทางคือ เมื่อเป็นแล้วเสียชีวิตทั้งหมด ยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้จริง เป้าหมายของการรักษาจึงจำเป็นต้องพิจารณาจากการทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น (survival benefit) การรักษาแบบ immunotherapy โดยเฉพาะ immune checkpoint inhibitors ได้เข้ามามีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม (advanced HCC, BCLC C) ที่ไม่สามารถควบคุมโรคด้วยยาหลัก และอาจใช้เป็นยาหลัก (first line therapy) ได้จริงในอนาคตอันใกล้

References

1. กองยุทธศาสตร์และแผนงาน กระทรวงสาธารณสุข สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข, สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2559 หน้า 79-80, 87 ISSN 0857-3093
2. Komolmit P, Geratikornsupuk N. Immune checkpoint and checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. Thai Journal of hepatology Vol. 1, No. 1, 2018:28-32.
3. Mukaida N, Nakamoto Y. Emergence of immunotherapy as a novel way to treat hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2018 May 7;24(17):1839-1858.
4. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, Riezu-Boj JI, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. J Hepatol 2013;59:81-88.
5. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet. 2017 Jun 24;389(10088):2492-2502.
6. Llovet JM, Hernandez-Gea V. Hepatocellular carcinoma: reason for phase III failure and novel perspectives on trial design. Clin Cancer Res. 2014 Apr 15;20(8):2072-2079.
7. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018 Jun 1. pii: S1470-2045(18)30351-6.
8. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int. 2017 Jul;11(4):317-370.
9. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2018. Jan;67(1):358-380.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018 Jul;69(1):182-236.