

Systemic therapy in unresectable HCC

Panot Sainamthip¹ and Sakkarin Chirapongsathorn²

¹Department of Medicine, Phramongkutklao College of Medicine

²Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Phramongkutklao College of Medicine

For decade, systemic treatments in advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC), except sorafenib, were not very effective even though there were tremendous effort in developing new therapy. Until last 2 years, Nivolumab, the new immune check point inhibitor, has shown promising activity in phase I/II study and have been approved by USFDA to treat patients in first and second line due to their benefits on overall survival and the adequate safety profile. Not only nivolumab, but also lenvatinib; multikinase inhibitor, is approved in advanced HCC due to a positive impact on the overall survival. Still sorafenib is the drug that have been used to treat unresectable HCC for over 10 years with best benefits on overall survival and the adequate safety profile in selected patients. Therefore, this article was to reveal all the data about systemic therapies that were used in advanced stage HCC include indication, dosage, patient and drug's profile and safety. The strategy to precisely select treatment for advanced or unresectable HCC is now more challenging than ever before because there were many promising drugs available in the market. Thus, as a clinician, we are responsible to gather all the important information from patients to choose the best treatment option not only to prolong survival but to achieve complete response in these metastasis liver cancers.

© 2018 Thai Association for the Study of the Liver

Keywords: Hepatocellular carcinoma, systemic therapy, sorafenib, nivolumab

Introduction

มะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma หรือ HCC) เป็นโรคมะเร็งที่สำคัญและพบได้บ่อยในประเทศแถบเอเชีย โดยมีอุบัติการณ์มากกว่า 20 ต่อ 100,000 รายต่อปี (1) โดยหากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีและ 2 ปี อยู่เพียงร้อยละ 17.5 และร้อยละ 7.3 (2) การรักษามะเร็งตับให้หายขาดในปัจจุบันคือการผ่าตัดก้อนมะเร็งออก หรือทำการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่มีก้อนมะเร็งมาพบแพทย์ในระยะลุกลาม (advanced stage) หรือในระยะแพร่กระจาย (metastasis stage) ทำให้ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ส่งผลให้การรักษามะเร็งตับส่วนใหญ่ในเวชปฏิบัติทำได้เพียงการรักษาแบบประคับประคอง โดยมุ่งเน้นควบคุมขนาดของก้อนมะเร็ง เช่น การรักษาด้วยวิธี transarterial chemoembolization (TACE) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อไม่ให้มะเร็งมีการลุกลามหรือแพร่กระจายมากขึ้น อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีนี้ไม่สามารถทำให้มะเร็งหายขาดได้

ปัจจุบันมีการรักษาโรคมะเร็งตับด้วยวิธีการรักษาพุ่งเป้า (targeted therapy) และ การรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ที่มีผลการศึกษายืนยันว่าสามารถทำให้ผู้ป่วยมะเร็งตับในระยะลุกลามมีชีวิตอยู่รอดได้มากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคองเพียงอย่างเดียว (3) นอกจากนี้ยังมีความจำเพาะเจาะจงต่อก้อนมะเร็งมากกว่าการรักษาแบบเดิมด้วยวิธีรังสีรักษาและเคมีบำบัด บทความนี้คณะผู้ประพันธ์ได้ทำการรวบรวมข้อมูลการรักษาโรคมะเร็งตับแนวใหม่ซึ่งมีบทบาทสำคัญมากขึ้นเรื่อย ๆ ในการรักษาโรคมะเร็งตับ

Corresponding author

Sakkarin Chirapongsathorn, M.D., M.Sc.
Division of Gastroenterology and Hepatology
Department of Medicine, 4th floor, Chalermprakiat Building,
Phramongkutklao Hospital, Ratvithi Road, Bangkok 10400
Phone: +66 2644 6386
Email: sakkarin.chi@pcm.ac.th

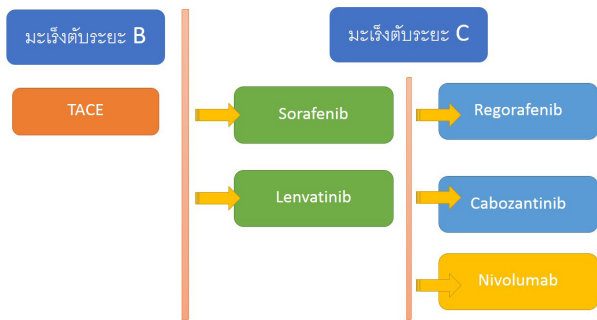
Thai J Hepatol 2019;2(1):33-37

DOI: http://doi.org/10.30856/th.jhep2019vol2iss1_09

การรักษาโรคมะเร็งตับด้วยวิธีการรักษาพุ่งเป้า (targeted therapy) และการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy)

ในอดีตการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ advanced stage นั้น แพทย์ไม่มีการรักษาที่มีประสิทธิภาพเลยก็ว่าได้ แม้ผู้ป่วยจะมีสมรรถภาพการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ดี คือระดับ Child Pugh score A หรือ B และอยู่ในสภาพช่วยเหลือตัวเองได้ก็ตาม การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดรวมถึงการรักษาด้วยยาฮอร์โมนได้รับการพิสูจน์แล้วว่าไม่ได้ผลในมะเร็งตับ เนื่องจากมีรายงานการตี้อยาของเซลล์มะเร็ง (4) จนกระทั่งในช่วงสิบปีที่ผ่านมา ได้มีการพัฒนายาในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับอย่างก้าวกระโดด ตั้งแต่การพัฒนาในกลุ่ม targeted therapy จนมาถึงการรักษาด้วยวิธี immunotherapy ในกรณีที่มีการรักษาด้วยยา targeted therapy ไม่ได้ผล (5) ส่งผลให้สมาคมโรคตับแห่งสหภาพยุโรป (European Association for the Study of the Liver) ได้มีการปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษามะเร็งตับระยะลุกลามเมื่อปีที่ผ่านมา และในปัจจุบันมียาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ดังรูป (Figure 1)

Figure 1 ยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษามะเร็งตับระยะลุกลาม มะเร็งตับระยะ B หมายถึง มะเร็งตับระยะ Intermediated แบ่งตาม Barcelona Clinic Liver Cancer มะเร็งตับระยะ C หมายถึง มะเร็งตับระยะ Advanced แบ่งตาม Barcelona Clinic Liver Cancer



Sorafenib monotherapy

Sorafenib เป็นยาในกลุ่ม targeted therapy ชนิดแรกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับในระยะ advanced stage โดยยาจัดอยู่ในกลุ่ม multikinase inhibitor ออกฤทธิ์ยับยั้ง B-RAF, Flt-3, c-Kit, RET และ vascular endothelial growth factor pathway ของก้อนมะเร็ง ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการเจริญเติบโตและการสร้างหลอดเลือดเข้าไปเลี้ยงก้อนมะเร็ง จึงทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น เทียบกับยาหลอก ทั้งในการศึกษา Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma (SHARP) (6) และ Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial (Asia-Pacific trial) (7) โดยขนาดยาที่นำมาใช้ในการศึกษาดังกล่าวคือ sorafenib ขนาด 400 มก. รับประทานในขณะที่ท้องว่าง ก่อนอาหาร 1 ชม. หรือหลังอาหาร 2 ชม. โดยผู้ป่วยที่เข้าได้เช่นเดียวกับการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ advanced stage ที่ไม่เคยได้รับ systemic therapy อื่น ๆ มาก่อน มีสภาพการทำงานของตับที่ดี โดยมีค่า Child Pugh score ระดับ A มี Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0 ถึง 2 และคาดว่าจะมีชีวิตอยู่มากกว่า 3 เดือน โดยใน SHARP trail ดำเนินการศึกษา

ในประเทศสหรัฐอเมริกา ออสเตรเลีย ทวีปยุโรป ส่วน Asia-Pacific trial ศึกษาในประเทศจีน เกาหลีใต้ และไต้หวัน ซึ่งผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจเมื่อเทียบกับยาหลอก มีอัตราส่วนของผู้ป่วยที่สามารถควบคุมขนาดของก้อนมะเร็งได้มากกว่าจริงทั้งในสองการศึกษา อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษายังไม่เคยพบผู้ป่วยที่ได้ complete response ในทั้งสองการศึกษา เมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มย่อยลงไปจะพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับร่วมกับติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือไม่มีการแพร่กระจายของโรคออกนอกตับ มี tumor burden ต่ำ รวมไปถึงมีอัตราส่วนระหว่าง neutrophil ต่อ lymphocyte ต่ำ จะมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย sorafenib ได้ดีกว่ากลุ่มอื่นและได้ประโยชน์ด้านอัตราการรอดชีวิตที่มากกว่า (8) ต่อมาภายหลังได้มี prospective observational registry เก็บข้อมูลในทั้งหมด 39 ประเทศที่ชื่อว่า Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma [HCC] and Of its treatment with sorafenib (GIDEON) เพื่อดูข้อมูลการใช้งานยา sorafenib ในการรักษาคนไข้จริงตามโรงพยาบาลต่าง ๆ ทั่วโลก พบว่าในแต่ละภูมิภาคมีการใช้ยาแตกต่างกันไป ในกลุ่มประเทศเอเชียแปซิฟิกและญี่ปุ่น เลือกให้ยาหลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย TACE แล้วมากกว่าร้อยละ 60 เมื่อเทียบกับกลุ่มยุโรป อเมริกา และลาตินที่มีเพียงร้อยละ 13-37 ที่เลือกให้ยาหลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย TACE ซึ่งจากการติดตามพบว่ากลุ่มที่เลือกให้ยาหลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย TACE แล้วมีระยะเวลาการรอดชีวิตนานถึง 8.4 เดือน เทียบกับ 5.9 เดือน (9) โดยได้ผลดีกว่าในผู้ป่วยที่ Child Pugh score A เมื่อเปรียบเทียบกับ Child Pugh score B โดยจากข้อมูลในประเทศญี่ปุ่นมีค่ามัธยฐานอัตราการรอดชีวิตเป็น 17.4 สัปดาห์ เทียบกับ 7.6 สัปดาห์ โดยผลการศึกษาสอดคล้องไปในทางเดียวกันกับข้อมูลจากประเทศจีน อย่างไรก็ตามมีรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงระดับ 3 ถึง 4 ของ sorafenib ถึงร้อยละ 10 ได้แก่ อาการอ่อนเพลียปวดท้อง ท้องเสีย ตับอักเสบและ hand-foot skin reaction syndrome จากการศึกษานี้ใน GIDEON study โดยพบผลข้างเคียงจากยาที่รุนแรงจนต้องทำให้ต้องหยุดการรักษาด้วย sorafenib ถึงร้อยละ 17 (10) ในกลุ่มที่เป็น Child Pugh score A โดยผลข้างเคียงที่ถือเป็นข้อห้ามในการให้ยา sorafenib ตลอดไป ได้แก่ ภาวะเลือดออกรุนแรงที่ต้องมีการรักษาด้วยการทำหัตถการ เพื่อหยุดเลือดหรือมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ซึ่งพบได้ร้อยละ 2.7 สำหรับผลข้างเคียงทางผิวหนัง ได้แก่ hand-foot skin reaction syndrome พบในประเทศญี่ปุ่นสูงถึงร้อยละ 47.8 เทียบกับประเทศอื่นที่พบเพียง ร้อยละ 30 และจะพบในช่วง 6 สัปดาห์แรกหลังเริ่มยา แพทย์ควรพิจารณาขนาดยาลงในผู้ป่วยที่ตรวจพบค่า total bilirubin สูงกว่าค่าปกติ 1.5 เท่า หรือมีค่า albumin <2.5 มก./ดล. ในระหว่างการรักษา เนื่องจากมีความเสี่ยงที่จะเกิดผลข้างเคียงจากยาสูง (11)

Sorafenib combination therapy IIa: regorafenib (second line therapy)

แนวคิดการใช้ sorafenib ร่วมกันกับยาอื่นในการรักษาโรคมะเร็งตับ มีวัตถุประสงค์เพื่อให้การรักษามะเร็งตับมีประสิทธิภาพมากขึ้น มีการศึกษาการใช้ sorafenib ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด doxorubicin ซึ่งแนวโน้มผลการรักษาในการศึกษา phase II randomized control trial พบว่าได้ผลดี เพิ่มค่ามัธยฐานอัตราการรอดชีวิตจาก 6.5 เดือน เป็น 13.7 เดือน (12) ปัจจุบันการศึกษาการใช้ sorafenib ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด doxorubicin กำลังพัฒนาไปสู่ phase III เพื่อรวบรวมผลการรักษาในหลายสถาบัน นอกจากนี้หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา sorafenib อาจพิจารณาเลือกใช้ยา regorafenib ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม multikinase inhibitor เป็นตัวเลือกอันดับที่สอง (second line therapy) ที่ให้ผลการรักษาในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตจาก 7.8 เดือน เป็น 10.6 เดือน ในการศึกษา Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-

bo-controlled, phase 3 trial (13) แม้ว่าผลข้างเคียงจากยาจะพบบ่อยกว่า แต่คุณภาพชีวิตไม่ได้แตกต่างจากยาหลอก

Lenvatinib

Lenvatinib เป็นยาที่อยู่ในกลุ่ม multikinase inhibitor ชนิดใหม่ โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง VEGFR 1-3, FGFR1-4, PDGFR-alpha, RET และ KIT pathway ของมะเร็งตับ lenvatinib ได้มีการพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพ สามารถช่วยเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ advanced stage ไม่แตกต่างจากการรักษาด้วยยา sorafenib ซึ่งได้ข้อมูลจากการศึกษาแบบเปรียบเทียบ phase III multicenter, non-inferiority trial ใน 20 ประเทศ โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ไม่สามารถผ่าตัดได้และแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา sorafenib ขนาด 400 มก. วันละสองครั้งนาน 28 วัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา lenvatinib 12 มก. ต่อวัน ในผู้ป่วยที่น้ำหนักมากกว่า 60 กก. หรือ 8 มก. ต่อวัน ในผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยกว่า 60 กก. โดยวัตถุประสงค์หลักของการรักษา คือ อัตราการรอดชีวิต ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 กลุ่ม โดยในกลุ่ม lenvatinib มีอัตราการรอดชีวิตได้ถึง 13.6 เดือน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ sorafenib 12.3 เดือน (14) ผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากการรักษาด้วยยา lenvatinib คือความดันโลหิตสูงรุนแรงและถ่ายเหลว อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้มีข้อบกพร่องมากกว่าการศึกษาที่ผ่านมา กล่าวคือ ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่เข้าสู่การศึกษานี้ไม่ได้มี main portal vein thrombosis หรือตรวจพบ biliary invasion หรือในกรณีที่มีก้อนมะเร็งตับลุกลามมากกว่าร้อยละ 50 ของเนื้อตับทั้งหมด ก็จะไม่ถูกคัดเลือกเข้าสู่การศึกษานี้ ส่งผลให้การเลือกใช้ยา lenvatinib อาจมีข้อจำกัดต่อลักษณะของผู้ป่วยมากกว่ายา sorafenib

Cabozantinib

cabozantinib เป็นยาใหม่ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อวันที่ 19 ธันวาคม 2560 ที่ผ่านมา เนื่องจากมีผลแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาในการศึกษาที่มีชื่อว่า Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma โดยยานี้มีกลไกยับยั้ง VEGFR 1, 2, 3, MET และ AXL ซึ่งจะยับยั้งกระบวนการรุกรานของมะเร็ง โดยเฉพาะ MET และ AXL ซึ่งเชื่อว่ามีส่วนในการทำให้เกิดกระบวนการดื้อยา sorafenib งานวิจัยในสัตว์ทดลองที่ผ่านมาแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยา cabozantinib จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ ผู้ป่วยที่ได้เข้าร่วมจะต้องมี Child-Pugh score A ร่วมกับ ECOG 0-1 และมีการกระจายของโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยา sorafenib โดยขนาดยา cabozantinib ที่ได้รับคือ 60 มก. รับประทานวันละหนึ่งครั้งเทียบกับยาหลอก โดยขนาดยาที่วิเคราะห์แล้วมีค่ามัธยฐานของขนาดยาอยู่ที่ 43 มก. โดยเท่ากับขนาดของยาที่ใช้ในงานวิจัยของการรักษามะเร็งไตระยะลุกลาม ผลลัพธ์ของงานวิจัยนี้ชี้ให้เห็นว่าค่ามัธยฐานอัตราการรอดชีวิตเป็น 10.2 เดือน เมื่อเทียบกับยาหลอกที่ได้เพียง 8 เดือน โดยผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้ คือ ท้องเสีย ถ่ายเหลว เกิดประมาณครึ่งหนึ่งของอาสาสมัครทั้งหมด โดยที่แตกต่างกับยาในกลุ่มเดิมคือทำให้เกิดความดันโลหิตสูงได้ประมาณร้อยละ 29 ซึ่งถือว่ายอมรับได้ จากงานวิจัยที่กล่าวมาจึงเป็นสาเหตุที่ทำให้ยานี้ได้รับการยอมรับและนำมาใช้จริงในปัจจุบัน (15)

Bevacizumab, ramucirumab และ tivantinib

นอกเหนือจากยา sorafenib, regorafenib และ lenvatinib ยาอื่น ๆ ที่ผ่านการศึกษามาด้วยกลไกอื่น ๆ ปัจจุบันยังพบว่าได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ มีเพียงยาในกลุ่มออกฤทธิ์ต้านการสร้างหลอดเลือด (anti-angiogenic agent) และยาออกฤทธิ์ต้าน c-Met pathway ที่พอจะเห็น

ผลบ้างในการรักษาโรคมะเร็งตับระยะ advanced stage

ยา bevacizumab เป็นยาในกลุ่มออกฤทธิ์ต้านการสร้างหลอดเลือด (anti-angiogenic agent) ได้รับการศึกษาร่วมกับ erlotinib เป็น phase II first-line ในการรักษามะเร็งตับพบว่ามีการตอบสนองต่อการรักษา (objective response rate: ORR) ที่ร้อยละ 24 โดยระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยอยู่ที่ 13.7 เดือน (16) ในขณะนี้นักกำลังมีการศึกษาเปรียบเทียบยาสองตัวนี้กับ sorafenib เป็น phase III trial

ยา ramucirumab เป็นยาในกลุ่มออกฤทธิ์ต้านการสร้างหลอดเลือด (anti-angiogenic agent) โดยออกฤทธิ์เป็น monoclonal antibody directed against vascular endothelial growth factor receptor 2 ที่ได้ผลในคนไข้ที่ได้รับ sorafenib แล้วยังมีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีค่า AFP > 400 ng/mL โดยพบอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยนานถึง 7.8 เดือน เทียบกับ 4.2 เดือนของยาหลอกในการศึกษา phase III ที่มีชื่อว่า Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial ที่ผ่านมา (17) เช่นเดียวกับกับยา tivantinib ซึ่งเป็นยาออกฤทธิ์ต้าน c-Met pathway โดยให้การรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ตัวก่อนมะเร็งมี tumor C-Met expression สูง และไม่ได้ผลจากการรักษาด้วยยา sorafenib พบว่าสามารถเพิ่มค่ามัธยฐานก่อนที่มะเร็งจะลุกลามได้เหนือกว่ายาหลอก (18) ยาในกลุ่มอื่น ๆ ที่ผ่านมาไม่ว่าจะเป็น bFGF inhibitor, MAP kinase pathway inhibitor, mTOR inhibitor, Insulin-Like Growth Factor-1 receptor mAb, Anti-EGFR TKIs ล้วนแต่มีการศึกษาว่าไม่ได้ผล อีกทั้งยังทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อผู้ป่วย

การรักษาโรคมะเร็งตับด้วยวิธีภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy)

การรักษามะเร็งตับด้วยวิธีภูมิคุ้มกันบำบัด หรือ Immunotherapy เป็นที่สนใจอย่างมาก ซึ่งเป็นการรักษาโรคมะเร็ง โดยอาศัยหลักการการทำงานของภูมิคุ้มกัน กล่าวคือ เมื่อมีสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ร่างกาย ระบบภูมิคุ้มกันจะถูกกระตุ้นให้ทำการกำจัดสิ่งแปลกปลอมนั้นออกจากร่างกาย เป็นการส่งเสริมให้ระบบภูมิคุ้มกันทำงานเพื่อให้สามารถกำจัดหรือควบคุมเซลล์มะเร็งในร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพ

Immune checkpoint บน T cell

Immune checkpoint คือ จุดตรวจของปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันบนผิวของ T cell ซึ่งความสมดุลของ immune checkpoints บนผิวของ T cells มีความสำคัญในการควบคุมการทำงานของ T cells ให้เป็นไปอย่างสมดุล คือ กระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันโจมตีสิ่งแปลกปลอมในร่างกายให้พอเหมาะ โดยไม่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบที่มากเกินไปและยับยั้งไม่ให้ร่างกายทำลายเซลล์ปกติตนเอง

จากการศึกษาใน 10 ปีที่ผ่านมา พบว่าเซลล์มะเร็งกลับฉวยโอกาสในการกระตุ้นกลไกนี้ เพื่อไม่ให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายไปทำลายเซลล์มะเร็ง โดยผ่านปฏิกิริยาของ programmed cell death protein 1 (PD-1) หรือ cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) หรือ co-inhibitory receptors อื่น ๆ เช่น เซลล์มะเร็งมีการเพิ่มการแสดงออกของ programmed death ligand-1 (PD-L1) บริเวณผิวเซลล์มะเร็งให้มากขึ้น ส่งผลให้ PD-1 receptor เกิดการยับยั้งการทำลายมะเร็งผ่านทาง PD-1/PD-L1 มากขึ้น ทำให้เซลล์มะเร็งมีการลุกลามมากขึ้น ฉะนั้นวิธีการจะหยุดกลไกนี้ได้ คือการสร้างตัวยับยั้งต่อ co-inhibitory checkpoints เช่น CTLA-4 และ PD-1 หรือตัวยับยั้งต่อ ligands เช่น PD-L1 หรือ PD-L2 ทั้งหมดนี้ เรียกว่า checkpoint inhibitor (19)

ยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitors ที่ใช้กันอยู่ขณะนี้ เป็นยาที่ออกฤทธิ์ขัดขวาง immune checkpoint ชนิด inhibitory checkpoint ซึ่ง checkpoint ชนิดนี้จะขัดขวางการปลุกฤทธิ์และการทำหน้าที่ของ T cells ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่ทำงาน จึงไม่อาจขัดขวางการเจริญของเนื้องอก ดังนั้นยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitors จึงทำให้ระบบภูมิคุ้มกันกลับมาทำหน้าที่กำจัดเนื้องอกได้ตามเดิมที่ควรจะเป็น โดยนำหลักการนี้มาใช้รักษาโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ตัวอย่างยาที่มีจำหน่ายแล้วในกลุ่ม immune checkpoint inhibitors ที่ออกฤทธิ์ขัดขวางการจับระหว่าง PD-1/PD-L1 ซึ่งอยู่ที่เซลล์เมมเบรนของเซลล์หลายชนิดรวมทั้ง T cells ได้แก่ pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab และ avelumab เป็นต้น ซึ่งปัจจุบันได้มีการศึกษาการใช้ยาในผู้ป่วย มะเร็งตับที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากกลุ่ม sorafenib และได้เริ่มมีการพัฒนาการรักษาโรคมะเร็งตับและมะเร็งชนิดต่าง ๆ ด้วยวิธีการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดมากขึ้น สาเหตุที่การรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดเห็นผลอย่างมาก เนื่องจากกลไกที่เซลล์ตับมีปฏิกิริยากับเซลล์ระบบภูมิคุ้มกัน มีการค้นพบว่าเซลล์ภูมิคุ้มกันต่าง ๆ ที่แทรกเข้าไปอยู่ในตัวก้อนมะเร็งที่เรียกว่า ectopic lymphoid-like structure หรือ ELS (20) นั้น หากพบในก้อนมะเร็งตับจะเป็นตัวบ่งถึงการที่มี endogenous antitumor immune responses และผู้ป่วยมักมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าด้วย

Check point inhibitors กับการรักษามะเร็งตับ

การรักษาโรคมะเร็งด้วยยาในกลุ่มกระตุ้นให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายไปทำลายเซลล์มะเร็งด้วยตนเอง เป็นแนวความคิดใหม่ที่ได้ผลการรักษาดีมากในมะเร็งระยะแพร่กระจายหลายชนิด ปัจจุบันมีมะเร็งถึง 11 ประเภท ที่องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาอนุมัติรับในการรักษาด้วยยาชนิดนี้รวมถึงมะเร็งตับด้วย ในการศึกษาในกลุ่มนี้ ส่วนใหญ่มุ่งเน้นไปที่ CTLA-4 และ PD-1/PD-L1 pathway ยาตัวแรกที่ได้มีการศึกษาวิจัยในมะเร็งตับของมนุษย์คือ tremelimumab ซึ่งเป็น human IgG2 monoclonal antibody ที่ต้าน CTLA-4 แม้ว่าผลการศึกษาเบื้องต้นจะยังไม่เป็นที่น่าพอใจ คือระยะเวลาการรอดชีวิตใกล้เคียงกับยา placebo แต่คนไข้ที่เข้าร่วมส่วนใหญ่เป็น Child Pugh score B จึงอาจเป็นสาเหตุในผลการศึกษาดังกล่าวไม่เป็นที่น่าพอใจเท่าที่ควร แต่สิ่งที่พบคือ tremelimumab นั้น มีการออกฤทธิ์ต่อก้อนมะเร็งได้ดี (strong antitumor activity) และผลข้างเคียงที่เกิดจากยาน้อยมาก (21) จึงเป็นที่มาของการทำการศึกษาต่อมาของยาในกลุ่ม PD-1/PD-L1 pathway blocking antibody หรือ nivolumab เนื่องจากมะเร็งตับนั้น มีการ express PD-1 มากขึ้นไม่เพียงใน effector phase CD8 T cell lymphocyte แต่ยังพบในตัวเซลล์มะเร็งเอง และเซลล์ข้างเคียงของก้อนมะเร็ง เช่น kupffer cells, monocyte เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคตับแข็ง (22) ซึ่งจากการตามผู้ป่วยในกลุ่มนี้ มีโอกาสที่ตัวโรคจะลุกลามหลังจากมีการผ่าตัดก้อนมะเร็ง

การศึกษาแรกของยา nivolumab มีการตีพิมพ์ครั้งแรกในเดือนมิถุนายน 2560 ชื่อว่า CheckMate-040 ซึ่งแบ่งกลุ่มขนาดต่าง ๆ และติดตามการรักษาไปเป็นเวลา 3 ปี และพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 15 ตอบสนองต่อการรักษา โดยมีผู้ป่วยถึง 3 คน ที่เกิด complete response จากผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับระยะลุกลามทั้งหมด 48 ราย หลังการศึกษา phase I/II นี้จึงได้ขนาดของยาเป็น 3 มก./กก. เพื่อใช้ในงานวิจัยที่ขยายจากการศึกษานี้ โดยเป็นการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลากว่า 3 ปีต่อเนื่องจากการศึกษาแรก เป็นผู้ป่วย 214 ราย ใน 3 ภูมิภาค ได้แก่ อเมริกา ยุโรป และเอเชีย ร้อยละ 88 ของผู้ป่วยเป็นมะเร็งตับระยะลุกลาม มีการแพร่กระจายนอกตับถึงร้อยละ 68 และได้รับการรักษามาก่อนร้อยละ 76 โดยที่ส่วนใหญ่เป็นยา sorafenib ซึ่งแบ่งเป็นกลุ่มงานวิจัยใหญ่ ๆ ทั้งหมด 4 กลุ่ม ดังนี้

1. ผู้ป่วยปลอดภัยไวรัสดับอักเสบที่มีการดำเนินโรคหลังจากได้รับยา sorafenib
2. ผู้ป่วยปลอดภัยไวรัสดับอักเสบที่ทนผลข้างเคียงหลังจากได้รับยา sorafenib ไม่ได้หรือไม่เคยได้รับยา
3. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสดับอักเสบ
4. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสดับอักเสบ พบผลการรักษาในระยะสามเดือนแรกมีคนที่ร้อยละ 1 ที่ได้ complete response (CR) เกิดขึ้นมีการตอบสนองเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 20 โดยเฉพาะในสามเดือนแรกของการรักษา อัตราการตอบสนองนี้พบได้ในทั้งสี่กลุ่มดังกล่าว และไม่ว่าจะเคยได้รับยารักษาโรคมะเร็งมาก่อนหรือไม่เคยได้รับยามาก่อน ผลการรายงานล่าสุดพบว่าในกลุ่มที่ไม่เคยได้รับยา sorafenib มาก่อน พบค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตยาวนานถึง 28.6 เดือน (23) และนาน 15.6 เดือน ในกลุ่มที่เคยได้ยามาก่อน ซึ่งผลการศึกษานี้เป็นผลที่น่าพึงพอใจเมื่อเทียบกับยากกลุ่ม regorafenib ที่ใช้เป็นยาตัวที่สองหลังจากการรักษาด้วย sorafenib ไม่ได้ผล จึงเป็นอีกเหตุผลที่ยา nivolumab ได้รับการรับรองเป็น second-line therapy ในปี 2560 ที่ผ่านมา สำหรับผลข้างเคียงจากการรักษาที่พบมักไม่รุนแรง มีผู้ป่วยเกิดผื่นร้อยละ 23 อาการคันร้อยละ 21 ถ่ายเหลวร้อยละ 13 ผลข้างเคียงที่รุนแรงระดับ 3 พบได้เพียงร้อยละ 2 ความผิดปกติจากผลเลือดที่พบบ่อยคือ hypertransaminasemia ร้อยละ 20 ไม่ว่าจะจากกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มใดในการศึกษา มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 3 ที่ต้องหยุดการรักษาเนื่องจากผลข้างเคียงของยาและยังไม่มีอาการเสียชีวิต ปัจจุบันจากข้อมูลต่าง ๆ เหล่านี้ยา nivolumab จึงสามารถใช้เป็นยาตัวที่สองหากการรักษาด้วย sorafenib ไม่ได้ผล ปัจจุบันจึงมีการศึกษาวิจัยยาในกลุ่มนี้มากขึ้น ดังตารางที่ 1 (Table 1)

Systemic chemotherapy

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับด้วยยาเคมีบำบัดนั้นเป็นการรักษาในช่วงศตวรรษก่อนที่จะมียา sorafenib โดยการศึกษาที่ผ่านมาเป็นไปในทางเดียวกัน คือผลการรักษาไม่ตอบสนองเกือบร้อยละ 90 เนื่องจากมะเร็งตับมีการดื้อยาเคมีบำบัดที่สูงมาก การเลือกใช้ยาเคมีบำบัดนั้นมักจะให้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้การรักษาด้วยวิธีอื่นได้แล้ว ใน National Comprehensive Cancer Network จัดการให้ยาเคมีบำบัดเป็นคำแนะนำระดับ 2B โดยไม่ได้แนะนำยาตัวใด ที่ผ่านมายาเคมีบำบัดที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายคือ doxorubicin (24) มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาเคมีสูตรผสมกับยา doxorubicin จากการศึกษา phase II นั้น ผลลัพธ์ออกมาได้ประโยชน์จนมีการพัฒนาเป็น phase III เปรียบเทียบการใช้ยาตัวร่วมกันของ Cisplatin, interferon, doxorubicin, fluorouracil เพื่อดูอัตราการรอดชีวิต แต่กลับพบว่าค่ามัธยฐานอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มยาผสมเป็น 8.6 เดือน เทียบกับยา doxorubicin ผลเป็น 6.38 เดือน ซึ่งคำนวณแล้วไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและพบผลข้างเคียง เช่น ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เกร็ดเลือดต่ำ ในการให้ยาเคมีบำบัดสูตรผสมมากกว่า การให้ยาสูตรผสมจึงไม่แพร่หลายมากนัก (25)

Table 1 ประสิทธิภาพของยาในกลไกกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อมะเร็งตับ

ผู้วิจัย	ยา, ปริมาณยา	จำนวน	การเคยได้รับยา Sorafenib	อัตราการตอบสนองต่อการรักษา	ระยะเวลาก่อนมีการเพิ่มของโรค (เดือน)	อัตราการรอดชีวิต (เดือน)	Refs.
Sangro B, et al.	Tremelimumab 30 mg q 3 months	21	ไม่เคยได้รับ หรือ มีการดำเนินโรคมากขึ้นหลังการรักษา	3 (17.6%) PR 13 (76.4%) DCR	6.48	8.2	(21)
Duffy AG, et al.	Tremelimumab 10 mg q 28 days + ablation	32	มีการดำเนินโรคมามากขึ้นหลังการรักษา	5(26.3%) PR	7.4	12.3	(26)
Crocenzi TS, et al	Nivolumab 3 mg/kg q 15 days	80	ไม่เคยได้รับ	1 (1.2%) CR 17 (21.2%) PR 50 (62.5%) DCR	ไม่มีข้อมูล	28.6	(23)
Crocenzi TS, et al.	Nivolumab 3 mg/kg q 15 days	182	มีการดำเนินโรคมามากขึ้นหลังการรักษา	7 (3.8%) CR 27 (14.8%) PR 114 (62.6%) DCR	ไม่มีข้อมูล	15.6	(23)

Summary and future perspective

การรักษา มะเร็งตับด้วยยาในปัจจุบัน จะเห็นได้ว่าการพัฒนาต่อเนื่องไม่หยุดยั้ง มีการนำองค์ความรู้ใหม่ ๆ ที่ได้ทั้งจากความรู้ทั้งทางชีวโมเลกุลพื้นฐาน ไปจนถึงการต่อยอดงานวิจัยในมะเร็งชนิดอื่น ๆ ที่ได้ผล และมีหลักการคิดเหมือนมะเร็งตับมาใช้ต่ออย่างไรก็ดี ตาม National Comprehensive Cancer Network การรักษา มะเร็งตับระยะลุกลามด้วยยา ยังแนะนำให้ใช้ sorafenib ก่อนเป็นอันดับแรก หากมีการดำเนินโรคที่มากขึ้น สามารถเลือกใช้ยาเป็น regorafenib หรือ nivolumab ได้ การเลือกยาที่เฉพาะเจาะจงในการรักษาคนไข้เป็นลักษณะของ precision medicine ที่สำคัญและจะส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตของคนไข้คนนั้น ๆ ด้วยองค์ความรู้ใหม่ ๆ เหล่านี้เอง จะเป็นตัวผลักดันให้แพทย์ นักวิทยาศาสตร์ และนักวิจัยพัฒนาการเลือกยาที่เหมาะสมกับคนไข้ โดยในอนาคตอาจไม่เพียงหวังผลแค่ระยะเวลาก่อนมีชีวิตรอดเท่านั้น แต่เป้าหมายอาจเป็นได้ถึงรักษาให้หายขาดในระยะที่ตัวโรคลุกลามก็เป็นไปได้

References

- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1264-1273 e1261.
- Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274-1283.
- Luo J, Guo RP, Lai EC, Zhang YJ, Lau WY, Chen MS, Shi M. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:413-420.
- Huang CC, Wu MC, Xu GW, Li DZ, Cheng H, Tu ZX, Jiang HQ, et al. Over-expression of the MDR1 gene and P-glycoprotein in human hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:262-264.
- Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301-1314.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
- Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 2017;67:999-1008.
- Geschwind JF, Gholam PM, Goldenberg A, Mantry P, Martin RC, Piperdi B, Zigmont E, et al. Use of Transarterial Chemoembolization (TACE) and Sorafenib in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: US Regional Analysis of the GIDEON Registry. *Liver Cancer* 2016;5:37-46.
- Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol* 2016;65:1140-1147.
- Miller AA, Murry DJ, Owzar K, Hollis DR, Kennedy EB, Abou-Alfa G, Desai A,

- et al. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J Clin Oncol* 2009;27:1800-1805.
- Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, Leung T, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:2154-2160.
- Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-1173.
- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
- Kaseb AO, Garrett-Mayer E, Morris JS, Xiao L, Lin E, Onicescu G, Hassan MM, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib for advanced hepatocellular carcinoma and predictors of outcome: final results of a phase II trial. *Oncology* 2012;82:67-74.
- Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:859-870.
- Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, Van Vlierberghe H, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:55-63.
- Greten TF, Lai CW, Li G, Staveley-O'Carroll KF. Targeted and Immune-based Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2018.
- Pibiri M. Liver regeneration in aged mice: new insights. *Aging* (Albany NY) 2018;10:1801-1824.
- Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Inarrairaegui 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.
- Shi F, Shi M, Zeng Z, Qi RZ, Liu ZW, Zhang JY, Yang YP, et al. PD-1 and PD-L1 upregulation promotes CD8(+) T-cell apoptosis and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients. *Int J Cancer* 2011;128:887-896.
- El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, 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;389:2492-2502.
- Daher S, Massarwa M, Benson AA, Khoury T. Current and Future Treatment of Hepatocellular Carcinoma: An Updated Comprehensive Review. *J Clin Transl Hepatol* 2018;6:69-78.
- Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, Koh J, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1532-1538.
- Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, Rahma O, Wedemeyer H, Pratt D, Davis JL, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;66:545-551.