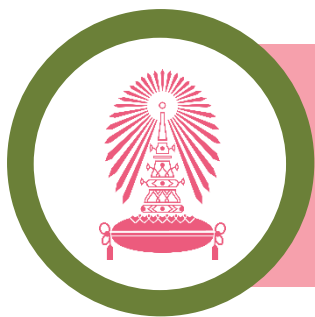




ภูมิคุ้มกันบำบัดในโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม

บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2.50

รหัส 1001-1-000-007-11-2567

วันที่รับรอง 28/11/2567

วันที่หมดอายุ 27/11/2568

ศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. ณัฏฐตา อารีเปี่ยม

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. ทราบกลไกการออกฤทธิ์และความแตกต่างของกลไกการออกฤทธิ์ของยาภูมิคุ้มกันบำบัดที่ใช้ในการรักษามะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม
2. เปรียบเทียบความแตกต่างของประสิทธิผลของการใช้ยา pembrolizumab และ durvalumab ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม
3. ระบุผลข้างเคียงที่พบบ่อยและรุนแรงจากการใช้ยาภูมิคุ้มกันบำบัด

อุบัติการณ์มะเร็งท่อน้ำดี

มะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma) เป็นมะเร็งที่พบได้ไม่บ่อยนักเมื่อเทียบกับมะเร็งชนิดอื่น ๆ โดยคิดเป็นสัดส่วนเพียงประมาณ 3% ของมะเร็งทางเดินน้ำดีทั้งหมดทั่วโลก อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งท่อน้ำดีมีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนในแต่ละภูมิภาคของโลก ในประเทศทางตะวันตก เช่น สหรัฐอเมริกาและยุโรป มีอัตราการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีค่อนข้างต่ำ โดยเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 0.3-3.5 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี ขณะที่ในประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และเอเชียใต้ เช่น ประเทศไทย เวียดนาม ลาว และกัมพูชา มีอัตราการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีสูงกว่มาก เนื่องจากมีปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ (*Opisthorchis viverrini*) และปัจจัยสิ่งแวดล้อมอื่น ๆ (1)

ประเทศไทยถือว่าเป็นประเทศที่มีอุบัติการณ์มะเร็งท่อน้ำดีสูงที่สุดในโลก โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศที่ประชาชนส่วนมากมีพฤติกรรมการบริโภคปลาน้ำจืดดิบ ซึ่งเป็นพาหะของพยาธิใบไม้ตับ อุตการณ์ในภาคนี้สูงถึง 85 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี โดยเฉพาะในจังหวัดมหาสารคาม ขอนแก่น และอุดรธานี ข้อมูลจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติระบุว่า ในประเทศไทยมะเร็งท่อน้ำดีเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดี โดยมีผู้ป่วยใหม่ประมาณ 14,000-20,000 รายต่อปี และเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตจากมะเร็งในชายและหญิงในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (1-3)

ความแตกต่างของปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในโลกและไทย

ปัจจัยเสี่ยงที่พบได้บ่อยในการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในระดับโลก ได้แก่ ภาวะตับแข็ง การอักเสบเรื้อรังของท่อน้ำดี (primary sclerosing cholangitis) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี รวมถึงความผิดปกติทางพันธุกรรม อย่างไรก็ตาม ปัจจัยเหล่านี้ไม่ส่งผลให้เกิดอุบัติการณ์ที่สูงมากเท่าในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ขณะที่ปัจจัยหลักที่ทำให้อัตราการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีสูงมากในประเทศไทย คือ การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับจากการบริโภคอาหารดิบ โดยเฉพาะปลาน้ำจืดที่ไม่ผ่านการปรุงสุก ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงเฉพาะในภูมิภาคนี้ นอกจากนี้ พฤติกรรมการบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์และการสูบบุหรี่ก็มีส่วนในการเพิ่มความเสี่ยง (4)

อาการและการแสดงของมะเร็งท่อน้ำดี

ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีมักมีอาการไม่ชัดเจนในระยะเริ่มต้น และอาจคล้ายกับโรคอื่น ๆ ที่เกี่ยวกับตับหรือท่อน้ำดี อย่างไรก็ตาม เมื่อโรคมักมีการดำเนินไปมากขึ้น ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการที่แสดงถึงการอุดตันหรือปัญหาการทำงานของระบบท่อน้ำดี (5) อาการที่พบบ่อย ได้แก่

1. ดีซ่าน เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด ผิวหนังและตาขาวจะมีสีเหลืองเกิดจากการสะสมของสารบิลิรูบินเนื่องจากท่อน้ำดีอุดตัน ทำให้บิลิรูบินไม่สามารถขับออกจากร่างกายได้ ผู้ป่วยอาจมีอาการคัน ซึ่งเป็นผลจากการสะสมของบิลิรูบินในผิวหนัง
2. ปัสสาวะเข้มและอุจจาระสีซีด เป็นสัญญาณบ่งชี้ว่าท่อน้ำดีอุดตันจนบิลิรูบินไม่สามารถขับออกได้ตามปกติ
3. ปวดท้อง มักเกิดขึ้นที่บริเวณชายโครงขวาหรือกลางท้อง อาจเกิดจากการลุกลามของเนื้องอกไปยังอวัยวะใกล้เคียงหรือการอุดตันของท่อน้ำดี
4. เบื่ออาหาร หรือการรับประทานอาหารได้น้อยลงเป็นอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี โดยเฉพาะเมื่อโรคเริ่มลุกลาม

5. อ่อนเพลีย หรือเหนื่อยง่ายเกิดจากการที่ร่างกายถูกกระทบจากเนื้องอกที่ลุกลาม และอาจสัมพันธ์กับภาวะโลหิตจางหรือการขาดสารอาหาร

6. น้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ ผู้ป่วยมักมีน้ำหนักตัวลดลงอย่างรวดเร็วโดยไม่มีการปรับเปลี่ยนอาหารหรือพฤติกรรมการใช้ชีวิต ซึ่งเกิดจากการที่ร่างกายใช้พลังงานมากขึ้นหรือจากการลุกลามของมะเร็ง

นอกจากนั้นผู้ป่วยอาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน หรือปวดหลัง ร่วมกับอาการอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการทำงานของตับผิดปกติ มะเร็งท่อน้ำดีมักไม่มีการชัดเจนในระยะแรก เนื่องจากเนื้องอกอาจโตขึ้นอย่างช้า ๆ และไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของตับและท่อน้ำดีในทันที เมื่ออาการปรากฏ มักเป็นระยะที่มะเร็งได้ลุกลามหรือมีการอุดตันของท่อน้ำดี ทำให้การรักษาในระยะนี้เป็นไปได้ยากมากขึ้น

มะเร็งท่อน้ำดีจำแนกตามตำแหน่งของเนื้องอกที่เกิดขึ้นในท่อน้ำดี (6) ได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่ มะเร็งท่อน้ำดีนอกตับ (Extrahepatic Cholangiocarcinoma) มะเร็งชนิดนี้เกิดขึ้นในท่อน้ำดีที่อยู่นอกตับ ซึ่งเป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด มะเร็งท่อน้ำดีในตับ (Intrahepatic Cholangiocarcinoma) เกิดขึ้นในท่อน้ำดีภายในเนื้อตับ มักจะพบได้น้อยกว่ามะเร็งท่อน้ำดีนอกตับ แต่ก็มีแนวโน้มที่จะลุกลามได้เร็ว มะเร็งท่อน้ำดีบริเวณที่ท่อน้ำดีสองสาขามารวมกัน หรือมะเร็งที่ตำแหน่ง Klatskin (Perihilar Cholangiocarcinoma หรือ Hilar Cholangiocarcinoma) เป็นมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดขึ้นในจุดรวมกันของท่อน้ำดีที่อยู่นอกตับและในตับ ซึ่งเป็นตำแหน่งที่พบเนื้องอกชนิดนี้บ่อยเช่นกัน

เนื่องจากอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในประเทศไทยค่อนข้างสูง จึงมีคำแนะนำเกี่ยวกับการตรวจคัดกรองมะเร็งท่อน้ำดีในชาวไทย (7) คือ ในคนที่มีอายุ 40 ปีขึ้นไป เป็นชาวอีสานโดยกำเนิด มีอาการอึดแน่นท้อง อาหารไม่ย่อย อาการคล้ายโรคกระเพาะอาหาร ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรด 1 เดือนแล้วไม่ดีขึ้น ควรได้รับการตรวจอัลตราซาวด์และทางเดินน้ำดีอย่างน้อย 1 ครั้ง และหากมีญาติสายตรงเป็นมะเร็งตับมาก่อนควรได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ ปีละ 2 ครั้ง

การแบ่งระยะของโรคมะเร็งท่อน้ำดี

มะเร็งท่อน้ำดี แบ่งระยะตามระบบ TNM staging (8) ซึ่งพิจารณาจากขนาดของก้อนเนื้องอก (Tumor: T), การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง (Node: N), และการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (Metastasis: M) โดยแบ่งออกเป็น 4 ระยะหลักดังนี้ ได้แก่ มะเร็งระยะที่ 0 (Stage 0) เรียกอีกอย่างว่า carcinoma in situ หรือ intramucosal carcinoma เป็นระยะที่เซลล์มะเร็งยังอยู่ในชั้นเยื่อบุผิวของท่อน้ำดี และยังไม่ลุกลามเข้าสู่ชั้นเนื้อเยื่ออื่น ๆ การตรวจพบในระยะนี้ทำได้ยากมาก เนื่องจากไม่มีการแสดงชัดเจน มะเร็ง

ภูมิคุ้มกันบำบัดในโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม

ระยะที่ 1 (Stage I) แบ่งเป็น Stage IA: เซลล์มะเร็งมีขนาดเล็ก และจำกัดอยู่เฉพาะในท่อน้ำดี ยังไม่ลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะใกล้เคียง Stage IB: เนื้องอกมีขนาดใหญ่ขึ้นเล็กน้อย และอาจเริ่มลุกลามเข้าไปในชั้นเนื้อเยื่อของท่อน้ำดีมากขึ้น แต่ยังไม่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่น ๆ มะเร็งระยะที่ 2 (Stage II) แบ่งเป็น Stage IIA: เนื้องอกเริ่มลุกลามเข้าสู่เนื้อเยื่อรอบ ๆ ท่อน้ำดี เช่น ตับอ่อน หรือเนื้อเยื่อที่ใกล้เคียง แต่ยังไม่กระจายไปถึงต่อมน้ำเหลือง Stage IIB: เนื้องอกอาจลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง แต่ยังไม่แพร่กระจายไปยังอวัยวะห่างไกล มะเร็งระยะที่ 3 (Stage III) ในระยะนี้มะเร็งลุกลามไปยังโครงสร้างที่อยู่ใกล้เคียงมากขึ้น เช่น หลอดเลือดใหญ่ ตับ หรืออวัยวะใกล้เคียงอื่น ๆ Stage IIIA: เนื้องอกมีการลุกลามไปยังเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่อยู่ใกล้เคียง แต่ยังไม่แพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือตำแหน่งไกล Stage IIIB: เนื้องอกเริ่มแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง แต่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น มะเร็งระยะที่ 4 (Stage IV) ระยะนี้เป็นระยะลุกลามมากที่สุด เนื้องอกแพร่กระจายไปยังอวัยวะห่างไกล เช่น ตับ ปอด หรืออวัยวะอื่น ๆ Stage IVA: เนื้องอกลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ไกลออกไป Stage IVB: มะเร็งได้แพร่กระจายไปยังอวัยวะห่างไกล เช่น ปอดหรือกระดูก

ด้วยเหตุที่อาการและอาการแสดงของมะเร็งท่อน้ำดีไม่จำเพาะเจาะจง จึงเป็นการยากที่จะตรวจพบโรคได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น ประมาณ 40-50% ของผู้ป่วยจึงถูกตรวจพบและได้รับการวินิจฉัยโรคเมื่อมะเร็งอยู่ในระยะที่ 4 ซึ่งก็คือระยะที่โรคมักมีการแพร่กระจายไปที่อวัยวะอื่นแล้วนั่นเอง อัตราการรอดชีวิตของมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ตำแหน่งของมะเร็ง การแพร่กระจาย อายุของผู้ป่วย และการตอบสนองต่อการรักษา อย่างไรก็ตาม อัตราการรอดชีวิตโดยรวมในระยะลุกลามมักจะไม่สูงนัก สำหรับมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นแล้ว อัตราการรอดชีวิต 5 ปี มักจะต่ำกว่า 10% และในบางกรณีอาจต่ำถึง 2-5% เท่านั้น หากไม่สามารถทำการผ่าตัดหรือรักษาด้วยวิธีที่ทำให้หายขาดได้ ระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยจะอยู่ที่ประมาณ 6-12 เดือน หลังจากได้รับการวินิจฉัย การรักษาด้วยเคมีบำบัด (เช่น ยา gemcitabine และ cisplatin) อาจช่วยยืดระยะเวลาการรอดชีวิตออกไปได้เป็น 12-18 เดือน หรือมากกว่านั้น ขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ป่วยและการตอบสนองต่อการรักษา

แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดี

การรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีมีหลักการไม่แตกต่างจากการรักษามะเร็งชนิดอื่น ๆ กล่าวโดยรวมคือ หากโรคลังอยู่ในระยะเริ่มต้น อาจใช้การรักษาเฉพาะที่ ได้แก่ การผ่าตัด รังสีรักษา และอาจให้การรักษาแบบทั่วร่างกาย (systemic therapy) เพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งที่อาจลุกลามออกนอกจุดเริ่มต้นไปยังอวัยวะห่างไกล ซึ่งอาจจะยังตรวจไม่พบ (micrometastasis) โดยการให้เคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริม (adjuvant

ภูมิคุ้มกันบำบัดในโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม

chemotherapy) ซึ่งมีจุดมุ่งหมายเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง แต่สำหรับผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม การรักษาจะเน้นไปที่การบรรเทาอาการและเพิ่มคุณภาพชีวิตมากกว่าการรักษาเพื่อหายขาด ทางเลือกหลักสำหรับการรักษาในระยะนี้ ได้แก่ เคมีบำบัด ยารักษามะเร็งแบบมุ่งเป้า ภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) และ/หรือการรักษาประคับประคอง (Palliative Care) เน้นการบรรเทาอาการ เช่น การควบคุมอาการปวดหรือการอุดตันของท่อน้ำดี เพื่อให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น (9)

บทบาทของระบบภูมิคุ้มกันและการใช้ภูมิคุ้มกันบำบัดในโรคมะเร็งท่อน้ำดี

ระบบภูมิคุ้มกันมีบทบาทสำคัญในการป้องกันการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง เซลล์มะเร็งสร้างโปรตีนต่างๆ ที่สามารถกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตาม เซลล์มะเร็งมักมีความสามารถในการเลี่ยงการถูกตรวจจับโดยระบบภูมิคุ้มกันผ่านกลไกต่างๆ เช่น การสร้างโปรตีนที่ยับยั้งการทำงานของ T cells หรือการเปลี่ยนแปลงแบบแผนของโปรตีนบนผิวเซลล์ เพื่อป้องกันไม่ให้ระบบภูมิคุ้มกันสามารถกำจัดเซลล์มะเร็งได้ ปัจจุบันภูมิคุ้มกันบำบัดกำลังได้รับความสนใจมากขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งในระยะลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบดั้งเดิม ภูมิคุ้มกันบำบัดเป็นการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สามารถต่อสู้และทำลายเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งเป็นแนวทางใหม่ที่เริ่มได้รับการยอมรับในการรักษามะเร็งท่อน้ำดีในระยะลุกลาม (10-11)

ในปัจจุบันมียาภูมิคุ้มกันบำบัดที่ USFDA อนุมัติให้ใช้สำหรับมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม 2 รายการ คือ

1. pembrolizumab (เพมโบรลิซูแมบ) สำหรับใช้ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่มีคุณสมบัติของไมโครแซทเทลไลท์ไม่เสถียรสูง (MSI-H) หรือ กลไกซ่อมแซมดีเอ็นเอบกพร่อง (dMMR) ยานี้ออกฤทธิ์โดยการปิดกั้นโปรตีน PD-1 บน T-cell ทำให้เซลล์ภูมิคุ้มกันสามารถจดจำและกำจัดเซลล์มะเร็งได้
2. durvalumab (เดอร์วาลูแมบ) ได้รับการอนุมัติให้ใช้ร่วมกับเคมีบำบัด gemcitabine และ cisplatin สำหรับผู้ป่วยที่มีมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามหรือระยะแพร่กระจาย ออกฤทธิ์ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันสามารถตรวจจับและทำลายเซลล์มะเร็งได้โดยการยับยั้งโปรตีน PD-L1 บนเซลล์มะเร็ง

KEYNOTE-158 (12) เป็นการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ pembrolizumab ในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกชนิดที่ไม่สามารถรักษาได้ด้วยวิธีมาตรฐาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกทางพันธุกรรมแบบ MSI-H หรือ dMMR รวมถึงผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งท่อน้ำดี การศึกษานี้เป็นการทดลองทางคลินิกระยะที่ 2 แบบหลายกลุ่ม (multi-cohort) การศึกษา KEYNOTE-158 ประกอบด้วยผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิดที่มีการแพร่กระจาย หรือเป็นมะเร็งระยะลุกลามซึ่งไม่สามารถผ่าตัดได้

โดยเน้นไปที่ผู้ป่วยที่มี MSI-H/dMMR ซึ่งเป็นกลุ่มย่อยที่มีความไวต่อการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด ประเภทของมะเร็งที่เข้าร่วมการศึกษานี้ ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งตับอ่อน มะเร็งรังไข่ มะเร็งท่อน้ำดี และอื่น ๆ โดยเฉพาะมะเร็งท่อน้ำดีที่มีผู้ป่วย มากกว่า 100 คน ที่เข้าร่วมการทดลอง ซึ่งเป็นโรคที่พบได้ยากและมีทางเลือกในการรักษาน้อย ผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับการรักษาด้วย pembrolizumab ขนาด 200 มก. ทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ เป็นเวลา 2 ปี หรือจนกว่าจะพบว่าโรคแย่ลง หรือเกิดผลข้างเคียงรุนแรงที่ไม่สามารถจัดการได้

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่มี MSI-H/dMMR มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (Objective Response Rate, ORR) ประมาณ 5.8% ถึง 13% การตอบสนองนี้รวมถึงการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (Complete Response, CR) และการตอบสนองบางส่วน (Partial Response, PR) ซึ่งเป็นสัญญาณที่ดีสำหรับการใช้ภูมิคุ้มกันบำบัดในมะเร็งท่อน้ำดี ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา พบว่าระยะเวลาการตอบสนองการยาวนานถึง 16.5 เดือนในผู้ป่วยบางราย มีผู้ป่วยบางรายที่ตอบสนองต่อการรักษาได้ยาวนานกว่า 1 ปี ซึ่งเป็นผลบวกที่สำคัญ ผู้ป่วยบางรายที่ตอบสนองต่อการรักษามีการรอดชีวิตโดยไม่มีการลุกลามของโรค (progression-Free Survival, PFS) ได้นานถึง 12.4 เดือน ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่ดีเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือการรักษาแบบอื่น ๆ นอกจากนั้นยังพบว่าการรอดชีวิตโดยรวม (Overall Survival, OS) ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่มี MSI-H/dMMR ดีขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด

ด้านผลข้างเคียงที่พบจากการใช้ pembrolizumab ในการศึกษา KEYNOTE-158 ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน (Immune-Related Adverse Events: IRAE) ซึ่งบางครั้งอาจรุนแรง โดยผลข้างเคียงที่พบได้มากที่สุด ได้แก่ อาการเหนื่อยล้า ท้องเสีย คลื่นไส้ ผื่น (Rash) และคันตามร่างกาย และพบผลข้างเคียงที่รุนแรงเกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน ได้แก่ ปอดอักเสบ ตับอักเสบ ไทรอยด์อักเสบ และ ภาวะไทรอยด์ทำงานผิดปกติ ลำไส้อักเสบ ไตอักเสบ ทำให้แม้ผลข้างเคียงเหล่านี้สามารถเกิดขึ้นได้ แต่อาการส่วนใหญ่สามารถจัดการได้ด้วยการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยาต้านการอักเสบอื่น ๆ อาจต้องหยุดการรักษาด้วย pembrolizumab หากพบว่าอาการที่เกิดขึ้น

TOPAZ-1 (13) เป็นการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัย durvalumab ร่วมกับเคมีบำบัด gemcitabine และ cisplatin ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามหรือแพร่กระจายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ TOPAZ-1 มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินว่าการใช้ durvalumab ร่วมกับเคมีบำบัดจะมีประสิทธิภาพมากกว่าการใช้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวหรือไม่ในแง่ของการเพิ่ม PFS และ OS ผู้ป่วยรวม 685 ราย ได้รับการสุ่มให้เข้าร่วมในสองกลุ่มการรักษา กลุ่มทดลองได้รับ durvalumab ร่วมกับ

ภูมิคุ้มกันบำบัดในโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม

เคมีบำบัด จำนวน 341 ราย กลุ่มควบคุมที่ได้รับเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว จำนวน 344 ราย ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ durvalumab จะได้รับยาในขนาด 1,500 มก. ทางหลอดเลือดทุก 3 สัปดาห์ ร่วมกับเคมีบำบัด (Gemcitabine 1,000 มก./ม² และ Cisplatin 25 มก./ม² ทุกสัปดาห์เป็นเวลา 8 รอบ) หลังจาก 8 รอบของเคมีบำบัดเสร็จสิ้น ผู้ป่วยจะได้รับ durvalumab เพียงอย่างเดียวต่อไปจนกว่าจะมีการลุกลามของโรคหรือไม่สามารถทนต่อการรักษาได้ ขณะที่กลุ่มควบคุมได้รับเฉพาะยาเคมีบำบัดตามแบบแผนการรักษาเดียวกับกลุ่มทดลอง ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ durvalumab มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่สูงกว่า โดยมี ORR 26.7% เทียบกับ 18.7% ในกลุ่มที่ได้รับเพียงเคมีบำบัด PFS ของกลุ่มทดลองเฉลี่ย 7.2 เดือน เทียบกับ 5.7 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับเพียงเคมีบำบัด และ OS เฉลี่ยของกลุ่มทดลองมีระยะเวลา 12.8 เดือน เทียบกับ 11.5 เดือนในกลุ่มควบคุม แสดงให้เห็นว่าการเพิ่ม durvalumab ช่วยยืดระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อพิจารณาอัตราการรอดชีวิต 24 เดือนในกลุ่มทดลองอยู่ที่ 24.9% เทียบกับ 10.4% ในกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นผลที่โดดเด่นอย่างมาก ผลข้างเคียงที่รุนแรงระดับ 3-4 พบได้ในผู้ป่วยประมาณ 62.7% ของกลุ่มที่ได้รับ durvalumab และเคมีบำบัด เทียบกับ 64.9% ในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว ซึ่งแสดงให้เห็นว่า durvalumab ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของผลข้างเคียงรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญ ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ เหนื่อยล้า ท้องเสีย คลื่นไส้ การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบน และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่คล้ายกับเคมีบำบัดทั่วไป และพบ IRAE ในกลุ่มที่ได้รับ durvalumab เช่น ปอดอักเสบ ตับอักเสบ ไทรอยด์ทำงานผิดปกติ และลำไส้อักเสบ แต่ส่วนใหญ่สามารถจัดการได้ด้วยการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาภูมิคุ้มกันบำบัด

เช่นเดียวกับยาชนิดอื่น แต่อาจแตกต่างจากเคมีบำบัดหรือยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ ภูมิคุ้มกันบำบัดก็สามารถทำให้เกิดอาการข้างเคียงในผู้ป่วยที่ได้รับยาได้หลากหลาย (14) อาการไม่พึงประสงค์ซึ่งไม่เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันที่พบบ่อยได้แก่ อ่อนเพลีย เหนื่อยล้า คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดเมื่อยตามข้อและกระดูก อาการเหล่านี้มักพบในระดับไม่รุนแรง แต่ผลข้างเคียงซึ่งน่ากังวลมากกว่าของยาภูมิคุ้มกันบำบัดคือ IRAE ที่เกิดจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันมากเกินไป ซึ่งอาจทำให้ระบบภูมิคุ้มกันโจมตีอวัยวะและเนื้อเยื่อปกติของร่างกาย (12) สำหรับ pembrolizumab IRAE ที่พบบ่อยคือ

- ผื่นคัน ประมาณ 15-20% ของผู้ป่วย
- ท้องเสียและลำไส้อักเสบ พบได้ประมาณ 5-10% ของผู้ป่วย

- ตับอักเสบ พบใน 1-2% ของผู้ป่วย โดยอาจตรวจพบจากการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ
- ภาวะไทรอยด์ทำงานผิดปกติ (hypothyroidism/hyperthyroidism พบได้ใน 5-10% ของผู้ป่วย
- ปอดอักเสบ (pneumonitis): ประมาณ 2-5% ซึ่งเป็นอาการที่ต้องหยุดการรักษาในบางกรณี

สำหรับผลข้างเคียงที่รุนแรงระดับ 3-4:

- ประมาณ 10-15% ของผู้ป่วยที่ใช้ pembrolizumab มีผลข้างเคียงรุนแรง เช่น ปอดอักเสบ ตับอักเสบ และภาวะต่อมไร้ท่อทำงานผิดปกติอย่างรุนแรง การรักษาอาจจำเป็นต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือหยุดการรักษาชั่วคราว

ลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ของ durvalumab คล้ายคลึงกับ pembrolizumab แต่มีความแตกต่างบางประการในอัตราการเกิดอาการ ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย ได้แก่

- ผื่นคัน พบได้ในประมาณ 10-15% ของผู้ป่วย
- ท้องเสียและลำไส้อักเสบพบได้ประมาณ 5-8%
- ตับอักเสบ ประมาณ 1-2%
- ภาวะไทรอยด์ทำงานผิดปกติ พบได้ใน 5-10%
- ปอดอักเสบ พบได้ใน 3-5%

ผลข้างเคียงที่รุนแรงระดับ 3-4:

- ประมาณ 10-12% ของผู้ป่วยที่ได้รับ durvalumab มีผลข้างเคียงรุนแรงที่ต้องหยุดการรักษา เช่น ปอดอักเสบและตับอักเสบ

นอกจาก pembrolizumab และ durvalumab แล้ว ยังมียาในกลุ่มภูมิคุ้มกันบำบัดที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกเพื่อยืนยันประสิทธิผลในการรักษามะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามอีกหลายชนิด (15) อาทิ nivolumab, tremelimumab, atezolizumab, avelumab bintrafusp-alfa, ipilimumab ทั้งที่ใช้เป็นยาเดี่ยว ใช้ร่วมกับเคมีบำบัดสูตร cisplatin-gemcitabine, ใช้ภูมิคุ้มกันบำบัด 2 ชนิดร่วมกัน ใช้ร่วมกับการรักษามุ่งเป้า ซึ่งหากพบว่ามีประโยชน์ทางคลินิกที่สามารถยืดระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะได้ก็จะได้รับการรับรองให้เป็นทางเลือกในการรักษาต่อไปในอนาคต

สรุป

ภูมิคุ้มกันบำบัด pembrolizumab และ durvalumab สามารถใช้ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบมาตรฐาน เช่น เคมีบำบัดหรือการผ่าตัด ยาทั้ง 2 ชนิดมีฤทธิ์โดยการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้โจมตีเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ มีข้อบ่งใช้และผลข้างเคียงที่ต้องได้รับการจัดการอย่างเหมาะสม โดย pembrolizumab เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพันธุกรรม MSI-H หรือ dMMR ซึ่งมีแนวโน้มที่จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด ส่วน durvalumab เมื่อใช้ร่วมกับเคมีบำบัดช่วยเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย แม้ว่าจะมีประสิทธิภาพผลดีแต่ภูมิคุ้มกันบำบัดก็มีผลข้างเคียงโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งต้องติดตามและการจัดการอย่างใกล้ชิด

เอกสารอ้างอิง

1. Su J, Liang Y, He X. Global, regional, and national burden and trends analysis of gallbladder and biliary tract cancer from 1990 to 2019 and predictions to 2030: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Apr 4;11:1384314.
2. Danpanichkul P, Suparan K, Tothananurongroj P, Dejvajara D, Rakwong K, Pang Y, Barba R, Thongpiya J, Fallon MB, Harnois D, Lui RN, Wallace MB, Yang JD, Roberts LR, Wijarnpreecha K. Epidemiology of gastrointestinal cancers: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Gut*. 2024 Sep 6:gutjnl-2024-333227.
3. Qurashi M, Vithayathil M, Khan SA. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2023 Sep 9:107064.
4. Pupacdi B, Loffredo CA, Budhu A, Rabibhadana S, Bhudhisawasdi V, Pairojkul C, Sukeepaisarnjaroen W, Pugkhem A, Luvira V, Lertprasertsuke N, Chotirosniramit A, Auewarakul CU, Ungtrakul T, Sricharunrat T, Sangrajrang S, Phornphutkul K, Albert PS, Kim S, Harris CC, Mahidol C, Wang XW, Ruchirawat M; TIGER-LC Consortium. The landscape of etiological patterns of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in Thailand. *Int J Cancer*. 2024 Oct 15;155(8):1387-1399.
5. Patel N, Lie X, Gwaltney C, Rokutanda N, Barzi A, Melisi D, Macarulla T, Ueno M, Kim ST, Meyers O, Workman C. Understanding patient experience in biliary tract cancer: a qualitative patient interview study. *Oncology and Therapy*. 2021 Dec;9:557-73.
6. Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, Deneau M, Forman L, Ilyas SI, Lunsford KE, Martinez M, Sapisochin G, Shroff R, Tabibian JH, Assis DN. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2023 Feb 1;77(2):659-702.
7. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี พ.ศ. 2554 [อินเทอร์เน็ต]. เข้าถึงจาก: <https://www.nci.go.th/th/cpg/download%20Liver/01.pdf>

8. Adsay NV, Bagci P, Tajiri T, Oliva I, Ohike N, Balci S, Gonzalez RS, Basturk O, Jang KT, Roa JC. Pathologic staging of pancreatic, ampullary, biliary, and gallbladder cancers: pitfalls and practical limitations of the current AJCC/UICC TNM staging system and opportunities for improvement. *Semin Diagn Pathol*. 2012 Aug;29(3):127-41.
9. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, Primrose JN, Rimassa L, Stenzinger A, Valle JW, Ducreux M. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Feb 1;34(2):127-40.
10. Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. Recent advances of immunotherapy for biliary tract cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 May 4;15(5):527-36.
11. Lo JH, Agarwal R, Goff LW, Heumann TR. Immunotherapy in biliary tract cancers: current standard-of-care and emerging strategies. *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 23;15(13):3312.
12. Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, Malka D, Chung HC, Nagrial A, Kelley RK, Ros W, Italiano A, Nakagawa K, Rugo HS. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies. *International journal of cancer*. 2020 Oct 15;147(8):2190-8.
13. Oh DY, He AR, Bouattour M, Okusaka T, Qin S, Chen LT, Kitano M, Lee CK, Kim JW, Chen MH, Suksombooncharoen T. Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2024 May 29.
14. Mahalingam P, Newsom-Davis T. Cancer immunotherapy and the management of side effects. *Clinical Medicine*. 2023 Jan 1;23(1):56-60.
15. Greten TF, Schwabe R, Bardeesy N, et al. Immunology and immunotherapy of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(5):349-365.