

## REVIEW ARTICLE

# Cancer Immunotherapy: The Potential of Adoptive T cell Therapy for Cancer

**Supannikar Tawinwung**

*Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*

### Abstract

The immune system evolved to distinguish and eliminate malignant cells during the initial transformation. However, cancer cells manage to invade immune recognition and destruction, resulting in a persistent cancer. Recently, global cancer research has focused on immunotherapy, the approach to treat cancer by augmenting the immune system against it. This approach aims to stimulate immune cells to specifically recognize and destroy target cancer without affecting normal tissues. The current immunotherapeutic strategies include cancer vaccines, oncolytic viruses, checkpoint inhibitors and, adoptive cell therapy. The present article describes the function of tumor immunity and main strategies in cancer immunotherapy with a particular emphasis on advances and clinical benefits of adoptive T cell therapy.

**Keywords:** Cancer immunity, immunotherapy, cell-based therapy, adoptive T cell

## ภูมิคุ้มกันบำบัดมะเร็ง: ความสำเร็จของการรักษาด้วยเซลล์ภูมิคุ้มกัน

สุพรรณิการ์ ถวิลหวัง

ภาควิชาเภสัชวิทยาและสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร

### บทคัดย่อ

ระบบภูมิคุ้มกันมีหน้าที่สำคัญในการตรวจจับ และทำลายเซลล์ของร่างกายที่เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมและกลายพันธุ์ไปเป็นเซลล์มะเร็ง หรือควบคุมไม่ให้เซลล์มะเร็งเพิ่มจำนวนต่อไป อย่างไรก็ตาม เซลล์มะเร็งจำนวนหนึ่งมักหลุดรอดจากการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้สามารถเพิ่มจำนวนจนเกิดเป็นโรคมะเร็งในที่สุด การวิจัยพัฒนารักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นไปสู่การรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด ซึ่งมีเป้าหมายทำให้ระบบภูมิคุ้มกันถูกกระตุ้นผ่านกระบวนการทางชีวโมเลกุล ให้มีความสามารถในการจดจำและทำลายเซลล์มะเร็งที่เป็นเป้าหมายได้อย่างจำเพาะโดยไม่ส่งผลกระทบต่อเซลล์ปกติในร่างกาย การรักษาโรคมะเร็งด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดมีหลายแนวทางด้วยกัน ได้แก่ การใช้วัคซีนต่อต้านมะเร็ง การใช้ oncolytic virus การยับยั้ง immune checkpoint และการรักษาด้วยเซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดมะเร็ง เป็นต้น บทความฉบับนี้ ทบทวนหลักฐานทางวิชาการที่ครอบคลุมเกี่ยวกับ การทำงานของภูมิคุ้มกันต่อต้านมะเร็ง รูปแบบและกลไกการทำงานของภูมิคุ้มกันบำบัดชนิดต่าง ๆ รวมทั้งกลไกเชิงลึก และการศึกษาทางคลินิกของการใช้เซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัด ซึ่งเป็นเทคโนโลยีที่มีรายงานความสำเร็จทางคลินิกและได้รับความสนใจอย่างมากในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา

**คำสำคัญ:** ภูมิคุ้มกันบำบัดมะเร็ง, ภูมิคุ้มกันต่อต้านมะเร็ง, เซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัด

## บทนำ

การเกิดโรคมะเร็งส่วนใหญ่จะเริ่มโดยความผิดปกติทางพันธุกรรมและ/หรือการเปลี่ยนแปลงใน epigenetic ที่ยีน ทำให้เซลล์มีภาวะเป็นอมตะ (immortality) ขณะเดียวกัน กระบวนการนี้นำไปสู่การสร้าง neoantigen ซึ่งจะทำให้เซลล์มะเร็งสามารถถูกตรวจพบ และทำลายได้โดยระบบภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตาม เซลล์มะเร็งมีการปรับตัวและมีกลไกที่ซับซ้อนสูงในการหลบหนีและยับยั้งการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกัน เซลล์มะเร็งจำนวนหนึ่งจึงหลุดรอดจากการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกัน และสามารถเพิ่มจำนวนจนเกิดเป็นโรคมะเร็งในที่สุด ปัจจุบันมีเทคโนโลยีและการวิจัยที่มุ่งเน้นการรักษาโรคมะเร็งโดยการกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ให้ทำลายเซลล์มะเร็ง (immunotherapy) หนึ่งในนั้นคือการรักษาด้วยเซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดมะเร็ง (adoptive cell therapy) ซึ่งเป็นการรักษาที่มีรายงานถึงประสิทธิภาพและความสำเร็จในโรคมะเร็งที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น

## ภูมิคุ้มกันต่อต้านมะเร็ง (Cancer immunosurveillance)

ระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) ทำหน้าที่ป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง ด้วยกลไกทั้งทางตรงและทางอ้อม เช่น ปกป้องร่างกายจากการติดเชื้อไวรัสซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดโรคมะเร็ง ได้แก่ ไวรัส human papilloma virus (HPV) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคมะเร็งปากมดลูก<sup>1</sup> และ ไวรัส Epstein-Barr virus (EBV) ซึ่งเป็นสาเหตุของมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งหลังโพรงจมูก<sup>2</sup> เป็นต้น, ลดการเกิดภาวะการอักเสบเรื้อรังซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดความเสียหายในระดับดีเอ็นเอ และนำไปสู่การกลายพันธุ์เป็นเซลล์มะเร็ง<sup>3</sup> ที่สำคัญ ระบบภูมิคุ้มกันสามารถตรวจจับและทำลายเซลล์มะเร็งจากการแสดงออกของแอนติเจนซึ่งแตกต่างจากเซลล์ปกติอื่นในร่างกาย ภูมิคุ้มกันต่อต้านเซลล์มะเร็งนี้เรียกว่า “cancer immunosurveillance” ซึ่งกระบวนการนี้จัดเป็นกลไกหลักในการควบคุมเซลล์มะเร็งของร่างกาย<sup>4</sup>

ระบบภูมิคุ้มกันนั้นตอบสนองต่อเซลล์มะเร็งทั้งเชิงปริมาณและคุณภาพ การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อเซลล์มะเร็งสามารถแบ่งได้เป็น 3 ระยะกล่าวคือ ระยะ elimination ซึ่งเป็นระยะที่ระบบภูมิคุ้มกัน ทั้งภูมิคุ้มกันสืบทอด (innate immunity) และภูมิคุ้มกันได้มา (adaptive immunity) สามารถตรวจจับและทำลายเซลล์มะเร็งที่กำลังก่อตัวขึ้น ก่อนที่จะพัฒนากลายเป็นมะเร็ง ในระยะ elimination นี้การทำลายนั้นเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ อย่างไรก็ตาม ในบางกรณี เซลล์มะเร็งไม่ถูกทำลายอย่างสมบูรณ์ แต่ระบบภูมิคุ้มกันสามารถรักษาสภาวะสมดุล ทำให้เซลล์มะเร็งที่ยังมีชีวิตอยู่ไม่สามารถเจริญเติบโตจนกลายเป็นก้อนมะเร็งได้ เรียกว่าระยะ equilibrium ในระยะสุดท้าย เซลล์มะเร็งมีการปรับตัว กดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน หรือมีการเสื่อมถอยของระบบภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติ ทำให้เซลล์มะเร็งสามารถหลบหนีการทำลาย และเจริญลุกลามขึ้นเป็นมะเร็งในที่สุด เรียกระยะนี้ว่าระยะ escape<sup>5</sup>

ความสำคัญของระบบภูมิคุ้มกันในการป้องกันและควบคุมเนื้องอกมะเร็งนั้น ยืนยันด้วยงานวิจัยที่แสดงว่า ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV หรือผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันต่อเนื่องเป็นเวลานาน มีอัตราเสี่ยงของการพัฒนาโรคมะเร็ง เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ประเภท non-Hodgkin lymphoma, Kaposi's sarcoma และมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม สูงกว่าคนปกติ<sup>6</sup> นอกจากนี้ ความสำคัญของระบบภูมิคุ้มกันต่อโรคมะเร็งแสดงให้เห็นอย่างเด่นชัดจากการศึกษาในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer) ซึ่งพบว่า ในผู้ป่วยระยะที่ 1 และ 2 ซึ่งไม่พบการแทรกตัวของ T cell ในก้อนมะเร็งมีโอกาสดูแลกลับมาเป็นซ้ำภายใน 5 ปี ในขณะที่ผู้ป่วยระยะที่ 3 ซึ่งตรวจพบ T cell ในก้อนมะเร็งกลับมามีระยะเวลาที่ปลอดภัยจากโรค หรือ disease free interval ที่นานกว่า<sup>7</sup> งานวิจัยในโรคมะเร็งอื่น ๆ เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งไต มะเร็งรังไข่และมะเร็งผิวหนัง ก็ให้ผลในลักษณะเดียวกัน ดังที่ Curiel และคณะรายงานว่า จำนวน T cell ในก้อนมะเร็งมีความสัมพันธ์ผกผันต่อความรุนแรงของโรคมะเร็งรังไข่<sup>8</sup>

แม้ว่าระบบภูมิคุ้มกันจะสามารถสังเกตความแตกต่างของโครงสร้างโปรตีนในระดับอะตอม และมีการผลิต T cell ที่มีความจำเพาะเจาะจงกับแอนติเจนบนเซลล์มะเร็ง อย่างไรก็ตาม เซลล์มะเร็งสามารถหลบหนีการรับรู้และการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกันได้ กลไกอย่างหนึ่งคือ การเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะไม่ตอบสนองต่อแอนติเจน (induction of tolerance) เนื่องจากเซลล์มะเร็งนั้นมีการกลายพันธุ์มาจากเซลล์ปกติในร่างกาย ทำให้มีการแสดงออกของแอนติเจนจำนวนมากที่ไม่แตกต่างจากเซลล์ปกติ มีผลให้เซลล์ภูมิคุ้มกันไม่ตอบสนองต่อแอนติเจนเหล่านั้น<sup>9</sup> นอกจากนี้ เซลล์มะเร็งและเซลล์แวดล้อมในก้อนมะเร็ง (tumor microenvironment) มีการพัฒนากลไกความต้านทานอื่นหลายอย่างในการหลบหนีการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ได้แก่

1) การหลั่งสาร cytokines หลากหลายชนิดที่มีฤทธิ์กดการทำงานของ effector T cell เช่น interleukin (IL)-4<sup>10</sup>, IL-10<sup>11</sup>, IL-13 และ transforming growth factor beta 1 (TGF-β1)<sup>12</sup> เป็นต้น

2) การหลบหนีการตรวจจับของ T cell ด้วยการลดการแสดงออกของแอนติเจน และโปรตีน human leukocyte antigen (HLA) ซึ่งใช้ในการนำเสนอแอนติเจนให้กับ T cell<sup>13</sup>

3) การเพิ่มจำนวนของเซลล์ควบคุมภูมิคุ้มกัน ได้แก่ regulatory T cell (Tregs) และ myeloid derived suppressive cell ซึ่งส่งสัญญาณกดการทำงานของ T cell<sup>14,15</sup>

4) เซลล์มะเร็งมีการแสดงออกของโปรตีนซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งการแบ่งตัว (proliferation) ของ T cell และเหนี่ยวนำให้ T cell เกิดการตายแบบ apoptosis ได้แก่ IDO และ FAS ligand เป็นต้น<sup>16</sup>

5) เซลล์มะเร็งมีการแสดงออกของโปรตีน ได้แก่ PD-L1 และ PD-L2 ซึ่งจับกับตัวรับ PD-1 บน T cell จะทำให้เกิดการส่งสัญญาณยับยั้งการทำงานของ T-cell โดยปกติ ตัวรับ PD-1 ร่วมกับตัวรับ CTLA-4 ทำหน้าที่เป็น immune checkpoint ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการลดการกระตุ้น T cell ซึ่งจะช่วยป้องกันภาวะแพ้ภูมิตนเองหรือ autoimmunity อย่างไรก็ตาม ในกรณีของเซลล์มะเร็ง การกระตุ้นกลไกนี้ทำให้ยับยั้งการทำงานของ T cell ส่งผลให้ไม่เกิดการตอบสนองและทำลายเซลล์มะเร็งถึงแม้ว่า T cell จะจดจำเซลล์มะเร็งนั้นได้ก็ตาม<sup>17</sup>

### ภูมิคุ้มกันบำบัดมะเร็ง (Cancer immunotherapy)

ภูมิคุ้มกันบำบัดมะเร็ง คือแนวทางการรักษาโรคมะเร็งโดยการกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายให้ทำงานต่อต้านมะเร็ง ซึ่งแตกต่างจากการรักษามาตรฐานทั่วไป ได้แก่

การใช้ยาเคมีบำบัด การฉายรังสี และยาชีววัตถุในกลุ่ม **targeted therapy** ซึ่งเป็นการรักษาที่มีเป้าหมายในการออกฤทธิ์ที่เซลล์มะเร็งโดยตรง ในขณะที่เป้าหมายในการออกฤทธิ์ของภูมิคุ้มกันบำบัดคือเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้การบำบัดด้วยภูมิคุ้มกันมีศักยภาพในวงกว้างและสามารถนำมาใช้รักษาโรคมะเร็งได้หลายชนิด นอกจากนี้ ยังมีความจำเพาะต่อโมเลกุลเป้าหมายในเซลล์มะเร็ง โดยส่งผลกระทบต่อเซลล์ปกติในร่างกายต่ำ<sup>18</sup> ทำให้ได้ผลในการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ และมีผลข้างเคียงน้อยกว่ามากเมื่อเทียบกับวิธีการรักษาแบบเก่า การกระตุ้นการทำงานของภูมิคุ้มกันต่อต้านมะเร็งนั้น มีหลายแนวทางด้วยกัน ได้แก่

**1. การใช้วัคซีนต่อต้านมะเร็ง** เป็นการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต้านทานมะเร็งของผู้ป่วย โดยการให้แอนติเจนมะเร็งในรูปแบบของวัคซีนร่วมกับ **adjuvants** ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันต้านทานแอนติเจนที่ใช้ในวัคซีนมะเร็งอาจทำมาจากเซลล์เนื้อเยื่อทั้งหมดหรือ **dendritic cell** ที่มีการใส่แอนติเจนของเซลล์มะเร็งเข้าไป<sup>19</sup>

**2. การใช้ *oncolytic virus*** เป็นรูปแบบใหม่ของการบำบัดโรคมะเร็งที่ใช้ไวรัสปกติหรือไวรัสที่ได้รับการตัดต่อพันธุกรรม ซึ่งมีความสามารถในการเพิ่มจำนวนเฉพาะในเซลล์มะเร็ง โดยไม่มีผลต่อเซลล์ปกติ ไวรัสเหล่านี้เมื่อเข้าสู่เซลล์มะเร็งจะทำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็ง รวมทั้งกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันทั้งภูมิคุ้มกันสืบทอดและภูมิคุ้มกันรับมา ให้เข้าโจมตีเซลล์มะเร็งอีกทางหนึ่ง<sup>20</sup> การรักษาด้วย **oncolytic virus** ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นครั้งแรกโดย US FDA ใน ปี 2015

**3. การยับยั้ง *immune checkpoint*** เป็นการใช้ **monoclonal antibody (mAb)** เพื่อยับยั้งสัญญาณของ **immune checkpoint** บน T cell ได้แก่ **anti-CTLA-4 mAb, anti-PD-1 mAbs** และ **anti-PD-L1 mAbs** เซลล์มะเร็งมักมีการแสดงออกของโปรตีน **PD-L1** ส่งสัญญาณผ่าน **PD1** บน T cell ทำให้ T cell อยู่ในภาวะเฉื่อย ไม่สามารถทำลายก้อนมะเร็งได้<sup>21</sup> แอนติบอดีที่ใช้มีความจำเพาะต่อโมเลกุล **PD-1** หรือ **PD-L1** ทำให้ขัดขวางการส่งสัญญาณ เพื่อทำให้ความสามารถในการทำลายเซลล์มะเร็งของ T cell กลับคืนมา ผลการศึกษาทางคลินิกของยาในกลุ่มนี้ พบว่ามีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังระยะสุดท้าย<sup>22,23</sup> ปัจจุบัน ยาในกลุ่มนี้ได้รับการขึ้นทะเบียนและมีการใช้เพิ่มมากขึ้นในโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งผิวหนัง และมะเร็งปอดระยะลุกลาม<sup>24</sup>

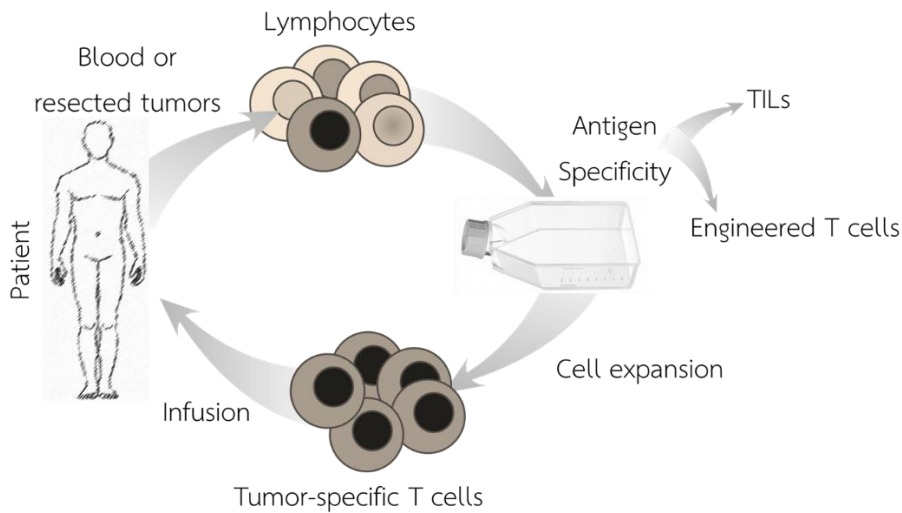
**4. การรักษาด้วยเซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดมะเร็ง** การให้เซลล์ภูมิคุ้มกันที่มีความสามารถในการตอบสนองและทำลายเซลล์มะเร็งอย่างเฉพาะเจาะจงแก่ผู้ป่วย โดยเซลล์ภูมิคุ้มกันที่มีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง มีทั้งเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันสืบทอด เช่น **NK/NKT cell** และเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันได้มา เช่น T cell ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาการรักษาด้วยเซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดได้รับความสนใจอย่างมากจากสถาบันวิจัยด้านมะเร็งทั่วโลก โดยเฉพาะการใช้ T cell ที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนมะเร็ง ซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

### เซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดมะเร็ง (Adoptive cell therapy, ACT)

ACT เป็นการรักษาด้วยการใช้เซลล์ภูมิคุ้มกันที่มีคุณสมบัติทำลายเซลล์มะเร็ง ที่สำคัญคือ T cell โดย ACT นั้นมีกระบวนการเริ่มจากการแยก T cell จากเลือด ต่อมานำเลี้ยง หรือภายใน

ก้อนมะเร็งของผู้ป่วย นำมาเพาะเลี้ยง กระตุ้นให้สามารถตอบสนองต่อแอนติเจนของเซลล์มะเร็ง และเพิ่มจำนวนในหลอดทดลอง ก่อนนำกลับเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วย<sup>25</sup> โดยกระบวนการทั้งหมดต้องทำในห้องปฏิบัติการที่ปราศจากเชื้อ ที่สามารถผลิตเซลล์ที่ได้ตามมาตรฐาน *Good manufacturing practice (GMP)* (รูปที่ 1) กระบวนการผลิต T cell ให้มีความสามารถในการรับรู้และตอบสนองต่อแอนติเจนบนเซลล์มะเร็งอย่างจำเพาะเจาะจงหรือที่เรียกว่า “*tumor-specific T cells*” สามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่

- 1) การคัดเลือกจาก T cell ที่แทรกตัวอยู่ในก้อนมะเร็งหรือ “*tumor infiltrating lymphocytes (TILs)*”
- 2) การตัดต่อทางพันธุกรรมให้ T cell มีการแสดงออกของตัวรับที่จำเพาะต่อแอนติเจนมะเร็งหรือ “*engineered T cells*”



รูปที่ 1 กระบวนการเซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดมะเร็ง

**เซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดมะเร็งโดยใช้ *tumor infiltrating lymphocytes*** TILs นั้นมีความสามารถรับรู้แอนติเจน แต่สูญเสียความสามารถในการตอบสนองต่อแอนติเจนเหล่านั้นเนื่องจากสภาวะแวดล้อมของก้อนมะเร็งที่ไม่เอื้อต่อการทำงานของ T cell<sup>26</sup> กระบวนการเซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดด้วย TILs จึงเป็นการแยก TILs ออกจากเนื้องอกที่มีการแพร่กระจาย นำมาเพาะเลี้ยงในหลอดทดลอง เพื่อกระตุ้นให้ TILs นั้นมีการตอบสนองของต่อเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพเมื่อนำกลับเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วย จากการวิจัยพบว่า ผู้ป่วยที่ผ่านการทำ *lymphodepletion* ก่อนได้รับ TILs ตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ TILs โดยไม่ผ่านการ *lymphodepletion*<sup>27</sup> ทั้งนี้เพราะกระบวนการ *lymphodepletion* จะไปทำลายเซลล์ภูมิคุ้มกันอื่นที่มีหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ TILs เช่น Treg และ *myeloid-derived suppressor cells (MDSCs)* และไปเพิ่มการผลิต *cytokines* ที่มีฤทธิ์เพิ่มประสิทธิภาพของ T cell เช่น IL-7 และ IL-15<sup>28,29</sup>

ผลการศึกษาทางคลินิกพบว่าการรักษาด้วย TILs ให้ผลการตอบสนองที่ดีในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังระยะลุกลาม โดยการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังระยะลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่นจำนวน 93 คน พบว่าการให้ TILs ที่แยกจากของผู้ป่วยเองร่วมกับการทำ lymphodepletion ทำให้มีการตอบสนองต่อการรักษาสูงถึงร้อยละ 49-72 โดยความสำเร็จในการรักษาสัมพันธ์โดยตรงกับความแรงของการทำ lymphodepletion นอกจากนี้ ร้อยละ 22 (20/93) ของผู้ป่วยในการศึกษานี้มีการตอบสนองที่หายขาดจากโรคตลอดระยะเวลาที่ติดตาม (37-82 เดือน)<sup>27</sup> การศึกษาของ Radvanyi และคณะ พบว่าร้อยละ 42 ของผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังระยะลุกลามทั้งหมด 31 คน มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย TILs โดยมีผู้ป่วย 2 ราย ที่พบว่าโรคสงบอย่างสมบูรณ์ และในการศึกษานี้พบว่า อัตราการตอบสนองต่อการรักษามีความสัมพันธ์โดยตรงกับจำนวนเซลล์ TILs ที่ให้แก่ผู้ป่วย และสัดส่วนของ CD8 T cell ที่เพิ่มขึ้นใน TILs<sup>30</sup> นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยในสถาบันอื่น ๆ ที่รายงานการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาด้วย TILs ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังระยะสุดท้าย<sup>31,32</sup> อย่างไรก็ตาม แม้ว่า TILs สามารถผลิตได้จากเนื้องอกหลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งไต และมะเร็งลำไส้ แต่ประสิทธิภาพของ TILs ในการทำลายเซลล์มะเร็งนั้นยังจำกัดอยู่แค่ มะเร็งผิวหนัง<sup>33</sup> เนื่องจากในเซลล์มะเร็งผิวหนังมีความถี่ในการกลายพันธุ์ของยีนสูง ซึ่งทำให้เกิดการสร้าง neoantigen ที่มีความสำคัญในการกระตุ้นการทำงานของ TILs

**เซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดมะเร็งโดยใช้ engineered T cells** Engineered T cell คือ T cell ซึ่งได้รับการตัดต่อพันธุกรรมด้วยกระบวนการทางอณูชีววิทยาให้มีการแสดงออกของตัวรับแอนติเจน เพื่อเพิ่มความเฉพาะเจาะจงและประสิทธิภาพในการต่อต้านเซลล์มะเร็ง Engineered T cells ที่ใช้สำหรับงานวิจัยในปัจจุบันมี 2 ลักษณะ คือ T cell ที่ได้รับการตัดต่อพันธุกรรมให้มีการแสดงออกของ  $\alpha/\beta$  T cell receptor (TCR-engineered T cell) ตรวจจับเฉพาะแอนติเจนมะเร็งที่ถูกนำเสนอบนโมเลกุล MHC<sup>34</sup> อย่างไรก็ตาม เซลล์มะเร็งบางชนิดมีกลไกในการลดการแสดงออกของ MHC ทำให้หลบหนีการตรวจจับจาก TCR-engineered T cell งานวิจัยต่อมาจึงได้พัฒนา engineered T cell อีกรูปแบบหนึ่งคือ ตัวรับลูกผสม (chimeric antigen receptor, CAR) ซึ่งสามารถรับรู้แอนติเจนที่อยู่บนผิวของเซลล์มะเร็งได้โดยไม่ต้องผ่านการนำเสนอโดยโมเลกุล MHC<sup>35</sup>

การรักษาโดยใช้ engineered T cell นั้นให้ผลในการตอบสนองที่ดีในมะเร็งหลายชนิด การศึกษาทางคลินิกโดยใช้ TCR-engineered T cell ที่มีความจำเพาะต่อ MART1 แอนติเจนของเซลล์มะเร็งผิวหนังให้ผลในการตอบสนองที่ดี<sup>35</sup> นอกจากนี้ TCR-engineered T cell ยังมีข้อดีเหนือกว่าการใช้ TILs คือให้ผลในการรักษามะเร็งระยะลุกลามชนิดอื่น ๆ เช่น การใช้ TCR-engineered T cell จำเพาะต่อแอนติเจน NY-ESO-1 ในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด multiple myeloma ระยะรุนแรง<sup>37</sup> และการใช้ TCR-engineered T cells ที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจน EBV ใน nasopharyngeal carcinoma<sup>38</sup> ตัวอย่างงานวิจัยทางคลินิกของ TCR-engineered T cell ในโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ แสดงในตารางที่ 1 อย่างไรก็ตาม มีรายงานการใช้ TCR-engineered T cell ที่มีความสามารถในการจับ (affinity) กับแอนติเจนสูง ทำให้เกิดภาวะแพ้ภูมิตนเอง และเกิดการทำลายเนื้อเยื่อปกติของร่างกายที่มีการแสดงออกของแอนติเจนนั้นอยู่อย่างรุนแรง<sup>33</sup>

ตารางที่ 1 ตัวอย่างการศึกษาทางคลินิกของ TCR-engineered T cell<sup>39</sup>

โมเลกุลเป้าหมาย	โรคที่ใช้รักษา	Clinical trials
NY-ESO-1	Malignant neoplasm, Melanoma, Multiple myeloma	NCT01697527, NCT01350401, NCT02366546, NCT01892293
MAGEA3/4	Metastatic melanoma, Solid tumors	NCT02153905, NCT02096614
MART1	Metastatic melanoma	NCT02654821
HPV16-E6	HPV-associated cancer	NCT02280811
Thyroglobulin	Metastatic thyroid cancer	NCT02390739
Melanoma antigen tyrosinase	Melanoma	NCT01586403
CEA	Colorectal cancer	NCT01723306

การศึกษา CAR-T cell ในคลินิกพบว่าให้ผลการรักษาดีมากในโรคมะเร็งเม็ดเลือดโดยใช้ CAR ที่สามารถจับกับโมเลกุล CD19 (ที่อยู่บนเซลล์มะเร็ง) ในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute lymphoblastic lymphoma (ALL) นั้น CAR-T cell สามารถรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่กลับเป็นซ้ำ (relapsed ALL) ได้ผลดีมาก Maude และคณะได้รายงานการรักษา relapsed ALL ด้วย CAR-T cell พบว่าผู้ป่วยมีโรคสงบโดยสมบูรณ์ (complete remission, CR) ถึงร้อยละ 90<sup>40</sup> นอกจากนี้ในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดอื่น เช่น multiple myeloma พบว่าในผู้ป่วยซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานที่ได้รับ CAR-T cell มีผลทำให้โรคสงบอย่างสมบูรณ์ และปลอดภัยจากการเกิดโรคซ้ำอย่างน้อย 12 เดือนหลังได้รับการรักษา<sup>41</sup> ผลข้างเคียงที่ได้รับรายงานจากการใช้ CAR-T cell ในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่สำคัญได้แก่ ภาวะ B cell aplasia เนื่องจากการแสดงออกของ CD19 บน B cell ปกติ ภาวะ cytokine release syndrome และความเป็นพิษต่อระบบประสาท<sup>42</sup> จากความสำเร็จในการรักษามะเร็งเม็ดเลือด ปัจจุบันมีงานวิจัยจำนวนมากทดสอบ CAR-T cell ในมะเร็งชนิดก้อน (solid tumors) (ตารางที่ 2) อย่างไรก็ตาม มะเร็งชนิดก้อนมีลักษณะทางชีววิทยาที่แตกต่างจากมะเร็งเม็ดเลือด ซึ่งอาจทำให้มีผลข้างเคียงที่รุนแรงขึ้นจากการทำลายอวัยวะสำคัญที่อาจมีการแสดงออกของแอนติเจนเป้าหมาย รวมทั้งสภาวะแวดล้อมของมะเร็งชนิดก้อนมีความซับซ้อนและมีกลไกในการกีดขวางการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันมากกว่ามะเร็งเม็ดเลือด ทำให้การพัฒนาการใช้ CAR-T cell ในการรักษามะเร็งชนิดก้อนยังมีข้อจำกัด



ตารางที่ 2 ตัวอย่างการศึกษาทางคลินิกของ CAR-T cell<sup>39</sup>

โมเลกุลเป้าหมาย	โรคที่ใช้รักษา	Clinical trials
<i>Hematological malignancies</i>		
CD19 or CD20	Leukemia, lymphoma, multiple myeloma	NCT01860937, NCT02146924, NCT02650999, NCT02135406
CD30	Lymphoma	NCT02256556
CD22	B cell malignancy	NCT02588456, NCT02315612
BCMA	Multiple myeloma	NCT02546167, NCT02215967
CD33	Myeloid malignancies	NCT02958397
CD123	Myeloid malignancies	NCT02623582
ROR1	Leukemia	NCT02194374
<i>Solid tumors</i>		
GD2	Neuroblastoma, osteosarcoma, melanoma	NCT01822652, NCT02107963
HER2	HER2+ solid tumors	NCT02713984
EGFR+	โรคมะเร็งที่มีการแสดงออก EGFR	NCT02331693
Mesothelin	โรคมะเร็งตับอ่อน และมะเร็งรังไข่	NCT01897415, NCT02465983
PSMA	โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก	NCT01140373
GPC3	Hepatocellular carcinoma	NCT02395250
MUC1	โรคมะเร็งปอด และโรคมะเร็งตับอ่อน	NCT02617134

## บทสรุป

ระบบภูมิคุ้มกันมีหน้าที่สำคัญในการควบคุมและทำลายเซลล์มะเร็ง และเซลล์ก่อมะเร็งต่าง ๆ ในร่างกาย อย่างไรก็ตาม เซลล์มะเร็งที่เกิดขึ้นมีการปรับตัวหลบหนีการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ภูมิคุ้มกันบำบัดเป็นการรักษาที่มุ่งเป้าไปที่การกระตุ้นภูมิคุ้มกันเพื่อต่อต้านมะเร็งด้วยกลวิธีต่าง ๆ วิธีหนึ่งที่ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวางคือ การให้เซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัด ซึ่งมีรายงานถึงความสำเร็จในการรักษาโรคมะเร็งที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานอื่น โดยเฉพาะในกลุ่มโรคมะเร็งเม็ดเลือด อย่างไรก็ตาม เซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดยังมีข้อจำกัดในเรื่องของอาการข้างเคียงที่อาจรุนแรง ประสิทธิภาพที่ลดลงเมื่อใช้กับโรคมะเร็งชนิดก้อน รวมทั้งค่าใช้จ่ายที่สูงมาก เนื่องจากต้องเป็นการผลิตเซลล์ขึ้นมาสำหรับผู้ป่วยแต่ละคน ในห้องปราศจากเชื้อ ด้วยกระบวนการมาตรฐาน GMP การศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนาการกระบวนการเพาะเลี้ยงให้ได้เซลล์ภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพสูงสุด มีความจำเพาะต่อแอนติเจนเป้าหมายบนเซลล์มะเร็ง และการใช้เซลล์ระหว่างบุคคล จะมีความสำคัญอย่างยิ่งในการใช้เซลล์ภูมิคุ้มกันทางคลินิกต่อไป

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ ผศ. ญ. ดร.รัชณี รอดศิริ สำหรับคำแนะนำและการตรวจทานการใช้ภาษา

## เอกสารอ้างอิง

1. Stanley M. HPV-immune response to infection and vaccination. *Infect Agents Cancer* 2010;5:19.
2. Young LS, Dawson CW. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2014;33(12):581-90.
3. Meira LB, Bugni JM, Green SL, Lee C-W, Pang B, Borenshtein D, et al. DNA damage induced by chronic inflammation contributes to colon carcinogenesis in mice. *J Clin Invest*. 2008;118(7):2516-25.
4. Smyth MJ, Dunn GP, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Adv Immunol*. 2006;90:1-50.
5. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002;3(11):991-8.
6. Serraino D, Piselli P, Busnach G, Burra P, Citterio F, Arbustini E, et al. Risk of cancer following immunosuppression in organ transplant recipients and in HIV-positive individuals in southern Europe. *Eur J Cancer*. 2007;43(14):2117-23.
7. Galon J, Pagès F, Marincola FM, Thurin M, Trinchieri G, Fox BA, et al. The immune score as a new possible approach for the classification of cancer. *J Transl Med*. 2012;10:1.

8. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med.* 2004;10(9):942-9.
9. Lu B, Finn OJ. T-cell death and cancer immune tolerance. *Cell Death Differ.* 2007;15(1):70-9.
10. Rawal S, Park HJ, Chu F, Zhang M, Nattamai D, Kannan SC, et al. Role of IL-4 in inducing immunosuppressive tumor microenvironment in follicular lymphoma. *Blood.* 2011;118(21):771.
11. Sato T, Terai M, Tamura Y, Alexeev V, Mastrangelo MJ, Selvan SR. Interleukin 10 in the tumor microenvironment: a target for anticancer immunotherapy. *Immunol Res.* 2011;51(2-3):170-82.
12. Alshaker HA, Matalka KZ. IFN- $\gamma$ , IL-17 and TGF- $\beta$  involvement in shaping the tumor microenvironment: The significance of modulating such cytokines in treating malignant solid tumors. *Cancer Cell Int.* 2011;11(1):33.
13. Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:267-96.
14. Monu NR, Frey AB. Myeloid-derived suppressor cells and anti-tumor T cells: a complex relationship. *Immunol Invest.* 2012;41(0):595-613.
15. Fujimura T, Kambayashi Y, Aiba S. Crosstalk between regulatory T cells (Tregs) and myeloid derived suppressor cells (MDSCs) during melanoma growth. *Oncoimmunology.* 2012;1(8):1433-4.
16. Igney FH, Krammer PH. Immune escape of tumors: apoptosis resistance and tumor counterattack. *J Leukoc Biol.* 2002;71(6):907-20.
17. Dotti G. Blocking PD-1 in cancer immunotherapy. *Blood.* 2009;114(8):1457-8.
18. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med.* 2016;14:73.
19. Yaddanapudi K, Mitchell RA, Eaton JW. Cancer vaccines: Looking to the future. *Oncoimmunology.* 2013;2(3):e23403.
20. Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(9):642-62.
21. Xu W, Jiang H, Gao J, Zhao Y. The Upregulation of immune checkpoint ligand PD-L1 in tumor microenvironment. *Scand J Immunol.* 2014.
22. Hatae R, Chamoto K. Immune checkpoint inhibitors targeting programmed cell death-1 (PD-1) in cancer therapy. *Rinsho Ketsueki.* 2016;57(10):2224-31.
23. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.
24. Remon J, Besse B. Immune checkpoint inhibitors in first-line therapy of advanced non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 2017.
25. Wang X, Riviere I. Manufacture of tumor- and virus-specific T lymphocytes for adoptive cell therapies. *Cancer Gene Ther.* 2015;22(2):85-94.

26. Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Nishimura M. B7-H1 Expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. *Clin Cancer Res.* 2004;10(15):5094-100.
27. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2011;17(13):4550-7.
28. Wrzesinski C, Paulos CM, Gattinoni L, Palmer DC, Kaiser A, Yu Z, et al. Hematopoietic stem cells promote the expansion and function of adoptively transferred antitumor CD8(+) T cells. *J Clin Invest.* 2007;117(2):492-501.
29. Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA, Antony PA, Palmer DC, Spiess PJ, et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8+ T cells. *J Exp Med.* 2005;202(7):907-12.
30. Radvanyi LG, Bernatchez C, Zhang M, Fox PS, Miller P, Chacon J, et al. Specific lymphocyte subsets predict response to adoptive cell therapy using expanded autologous tumor-infiltrating lymphocytes in metastatic melanoma patients. *Clin Cancer Res.* 2012;18(24):6758-70.
31. Itzhaki O, Hovav E, Ziporen Y, Levy D, Kubi A, Zikich D, et al. Establishment and large-scale expansion of minimally cultured "young" tumor infiltrating lymphocytes for adoptive transfer therapy. *J Immunother.* 2011;34(2):212-20.
32. Ellebaek E, Iversen TZ, Junker N, Donia M, Engell-Noerregaard L, Met Ö, et al. Adoptive cell therapy with autologous tumor infiltrating lymphocytes and low-dose Interleukin-2 in metastatic melanoma patients. *J. Transl. Med.* 2012; 10(1):169.
33. Hinrichs CS, Rosenberg SA. Exploiting the curative potential of adoptive T-cell therapy for cancer. *Immunol Rev.* 2014;257(1):56-71.
34. Kunert A, Straetemans T, Govers C, Lamers C, Mathijssen R, Sleijfer S, et al. TCR-Engineered T cells meet new challenges to treat solid tumors: Choice of antigen, T cell fitness, and sensitization of tumor milieu. *Front Immunol.* 2013; 4:363.
35. Jaspers JE, Brentjens RJ. Development of CAR T cells designed to improve antitumor efficacy and safety. *Pharmacol Ther.* 2017.
36. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, Sherry RM, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science.* 2006;314(5796):126-9.
37. Rapoport AP, Stadtmauer EA, Binder-Scholl GK, Goloubeva O, Vogl DT. NY-ESO-1-specific TCR-engineered T cells mediate sustained antigen-specific antitumor effects in myeloma. *Nat Med.* 2015;21(8):914-21.
38. Zheng Y, Parsonage G, Zhuang X, Machado LR, James CH, Salman A, et al. Human leukocyte antigen (HLA) A\*1101-restricted Epstein-Barr virus-specific T-cell receptor gene transfer to target nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(10):1138-47.

39. Fesnak AD, June CH, Levine BL. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(9):566-81.
40. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1507-17.
41. Garfall AL, Maus MV, Hwang W-T, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells against CD19 for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(11):1040-7.
42. Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(5):273-90.