

Academic article

ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อจากการใช้ยายับยั้งการทำงานที่อิมมูนเช็คพอยต์
Endocrine Dysfunction Induced by Immune Checkpoint Inhibitors

ธัชนันท์ พรธารักษ์เจริญ^{1,*}, ปณัฏดา ศรีจอมขวัญ²

Thachanun Porntharukchareon^{1,*}, Panudda Srichomkwan²

¹กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาภรณ์ วิทยาลัยวิทยาศาสตร์การแพทย์เจ้าฟ้าจุฬาภรณ์ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

¹Chulabhorn hospital, HRH Princess Chulabhorn College of Medical Science, Chulabhorn Royal Academy

²หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

²Endocrinology and Metabolism Unit, King Chulalongkorn Memorial Hospital, The Thai Red Cross Society

*Corresponding author: Thachanun Porntharukchareon (thachanun.por@pccms.ac.th)

Received: 16 October 2019; Revised: 9 November 2019; Accepted: 26 December 2019

บทคัดย่อ

ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งมีความก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว มีการคิดค้นยาหลายกลุ่มที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกที่แตกต่างกัน ในการรักษาโรคมะเร็ง การรักษาด้วยยากกลุ่ม Immune checkpoint inhibitors เป็นที่ยอมรับในการรักษามะเร็งหลายชนิด อย่างไรก็ตามการยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันในตัวเอง อาจส่งผลให้มีการสูญเสีย immune self-tolerance ทำให้เกิดความผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ เรียกว่า immune-related adverse events (IRAEs) โดยมีรายงานการเกิดผลข้างเคียงจาก autoimmune/auto-inflammatory หลายระบบ เช่น ระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย, ลำไส้อักเสบ (colitis), ตับอักเสบ (hepatitis), ระบบผิวหนัง ได้แก่ pruritus และ cutaneous rash, ระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ myocarditis, ระบบประสาท ได้แก่ เช่น Guillain-Barre syndrome, myasthenia gravis, encephalitis เป็นต้น ในบทความนี้จะเน้นความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ได้แก่ ความผิดปกติของไทรอยด์ ต่อมใต้สมอง เบาหวาน ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ ฮอร์โมนต่อมหมวกไตพร่อง ซึ่งเหล่านี้ล้วนมีความสำคัญที่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์จะต้องตระหนักถึงผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นได้ เพื่อเฝ้าระวังติดตาม รวมถึงให้การรักษาอย่างถูกต้อง

คำสำคัญ: ยายับยั้งการทำงานที่อิมมูนเช็คพอยต์ ความผิดปกติต่อมไร้ท่อ ผลข้างเคียงระบบภูมิคุ้มกัน

Abstract

In the modern era of cancer treatment, it is constantly evolving with new breakthroughs and discoveries. Immune checkpoint inhibitors (ICPi) are a new and effective class of cancer immunotherapy. Several human monoclonal antibodies directed against immune checkpoints, including T lymphocyte antigen 4 and program cell death protein 1 has been implemented for cancer treatment in order to promote effector T cell response to tumors. Despite their antitumor activity, a significant number of patients demonstrated autoimmunity leading to immune-related adverse events (IRAEs). IRAEs can potentially affect the functions of multiple organs including the gastrointestinal tract, kidneys, nervous system, liver, eyes, skin, pancreas, and endocrine system. Many of which can be life-threatening. The spectrum of endocrine dysfunction experienced by patients treated with ICPi includes hypophysitis, thyroid dysfunction, diabetes mellitus, primary adrenal insufficiency, and hypoparathyroidism. This review summarizes the recent clinical studies and treatment guidelines for different IRAEs with a focus on the incidence, pathophysiology, clinical course, and treatment.

Keywords: Immune checkpoint inhibitors, endocrine dysfunction, immune-related adverse events

บทนำ (Introduction)

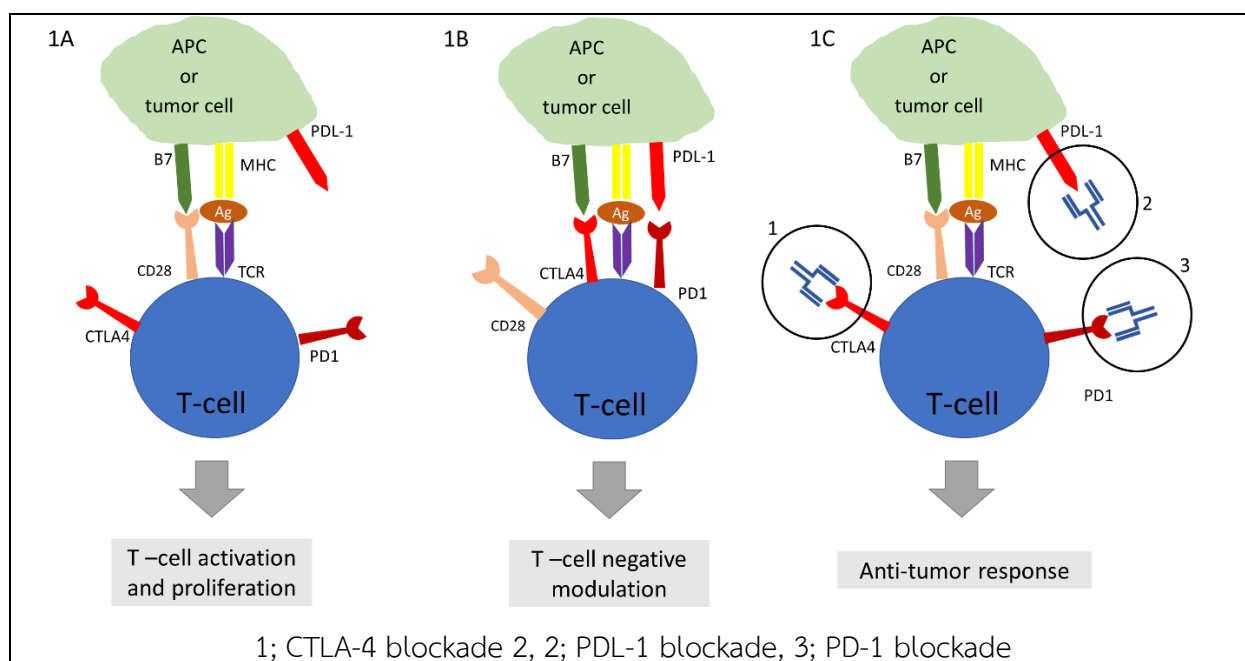
ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งมีความก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว มีการคิดค้นยาหลายกลุ่มที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกที่แตกต่างกันในการรักษาโรคมะเร็ง ในปี พ.ศ. 2554 มียากลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์ต่อการทำงานของภูมิคุ้มกัน (Immune checkpoint blockage drugs) ยา Ipilimumab เป็นยาตัวแรกของกลุ่มที่ได้รับการอนุญาตจากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (The United States Food and Drug Administration; U.S. FDA) ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเมลาโนมาชนิดลุกลาม (advanced melanoma) หลังจากนั้นก็มีการใช้ยาตัวนี้รวมถึงยาอื่น ๆ ในกลุ่มนี้ในการรักษามะเร็งหลายชนิด การพัฒนายากลุ่มนี้มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเป็นอย่างมาก ทำให้ในปี พ.ศ. 2561 James P. Allison และ

Honjo Tasuku ได้รับรางวัลโนเบลสาขาการแพทย์จากการค้นพบการรักษามะเร็งด้วยการยับยั้งการควบคุมภูมิคุ้มกันเชิงลบ (inhibition of negative immune regulation)¹

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายแบ่งได้เป็น 2 ระบบ คือ innate immunity และ adaptive immunity โดยที่ adaptive immunity แบ่งเป็น 2 ระบบ คือ humoral immunity ซึ่งตอบสนองต่อ antigen ที่อยู่นอกเซลล์ ผ่านการทำงานของ B-cell lymphocytes ในการสร้าง antibodies (Ab) และ cellular immunity ซึ่งตอบสนองต่อการติดเชื้อภายในเซลล์ เช่น ไวรัส และตอบสนองต่อเซลล์มะเร็ง ผ่านการทำงานของ T cell lymphocytes ซึ่งประกอบด้วย CD4⁺T-cell (T helper cell) และ CD8⁺T cell (cytotoxic T cell) โดยที่นี้จะเน้นที่

เกี่ยวกับเซลล์มะเร็งเป็นหลัก โดยเซลล์มะเร็งจะปล่อย cancer-specific antigens ออกมา ซึ่งจะถูกจับโดย antigen-presenting cells (APCs) แล้วส่งผ่านไปที่ผิวเซลล์โดย Major histocompatibility complex (MHC) class I และ MHC class II จากนั้น APCs จะนำเสนอ cancer-specific antigens ต่อ T-cells ที่ตำแหน่ง T-cell receptor (TCR) ทำให้เกิดปฏิกิริยาต่าง ๆ ทางบวก หรือทางลบ ซึ่งควบคุมด้วย co-receptors บน T cells ทำปฏิกิริยากับโปรตีน หรือ ligands บน APCs หรือ เซลล์มะเร็ง ประกอบด้วย 1) costimulatory signal คือ ปฏิกิริยาระหว่าง B28 บน

ผิวของ T-cell กับ B7 (CD80/86) บน APCs มีผลทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของ T-cell 2) co-inhibitory signal คือ ปฏิกิริยาระหว่าง Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) บนผิวของ T-cell กับ B7 (CD80/86) บนผิวของ APCs และ ปฏิกิริยาระหว่าง Programmed cell death protein 1 (PD1) บนผิวของ T-cell กับ Programmed cell death ligand 1 (PDL1) หรือ Programmed cell death ligand 2 (PDL2) บนผิวของ APCs หรือ เซลล์มะเร็ง ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงกลไกของยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitors²

รูปที่ 1A เซลล์มะเร็งจะปล่อย cancer-specific antigens ออกมา ซึ่งจะถูกจับโดย APCs แล้วส่งผ่านไปที่ผิวเซลล์โดย MHC แล้ว APCs จะนำเสนอ cancer-specific antigens ต่อ T-cells ที่ตำแหน่ง T-cell receptor (TCR) โดยมี costimulatory signal คือ ปฏิกิริยาระหว่าง CD28 บนผิวของ T-cell กับ B7 บน APCs มีผลทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของ T-cell

รูปที่ 1B บนผิวของ T-cell จะมี co-receptors ที่เกิดปฏิกิริยา co-inhibitory signal คือ ปฏิกิริยาระหว่าง CTLA-4 บนผิวของ T-cell กับ B7 บนผิวของ APCs และ ปฏิกิริยาระหว่าง PD1 บนผิวของ T-cell กับ PDL-1 บนผิวของ APCs หรือ เซลล์มะเร็ง มีผลทำให้เกิดการยับยั้งการทำงานของ T-cell

รูปที่ 1C กลไกการทำงานของ CTLA-4 blockade (1) และ PD-1/PD-L1 blockade (2,3) ทำให้เกิดปฏิกิริยากระตุ้นการทำงานของ T-cell ในการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมและเซลล์มะเร็ง

มีผลทำให้เกิดการยับยั้งการทำงานของ T-cell ในภาวะปกติร่างกายจะมีการปรับสมดุลให้เหมาะสมระหว่างการกระตุ้นและการยับยั้ง³ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งนั้น จะมีความผิดปกติของ cancer-immunity cycle ในขั้นตอนต่าง ๆ เช่น dendritic cells ไม่สามารถตรวจจับ cancer-specific antigen ได้, มีการยับยั้งไม่ให้ cytotoxic T lymphocyte เคลื่อนที่ไปที่ก้อนมะเร็ง, ขัดขวางขั้นตอนต่าง ๆ ในการกระตุ้นการ

ทำงานของ T-cells นอกจากนี้ เซลล์มะเร็งมักจะมีภาวะ immunosuppressive environments เนื่องจากเซลล์มะเร็งจะมีการเพิ่มจำนวน PD-L1 บนผิวเซลล์ ทำให้มีการจับกับ PD-1 บน activated T-cells มากขึ้น มีผลยับยั้งการทำงานของ activated T-cells ทำให้เซลล์มะเร็งไม่ถูกทำลาย⁴ ปัจจุบันมียากลุ่ม Immune checkpoint inhibitors (ICPi) หลายตัวที่ได้รับการรับรองในการนำมาใช้ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดง immune checkpoint inhibitor drugs และข้อมูล IgG subclasses และโรคมะเร็งที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาที่ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา⁵⁻⁷ (ข้อมูล ณ วันที่ 7 กันยายน 2562)

ยา	ชื่อการค้า	Human IgG subclass	โรคที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา
CTLA4 blockade (Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 blockade)			
- Ipilimumab	Yervoy	IgG1 (recombinant protein*)	Unresectable melanoma, RCC, MSI-H CRC
- Tremelimumab	n/a	IgG2 (fully human**)	n/a
PD1 blockade (Programmed cell death 1 blockade)			
- Nivolumab	Opdivo	IgG4 (fully human**)	Melanoma, NSCLC, SCLC, RCC, HL, Urothelial carcinoma, HNSCC, MSI-H CRC, HCC
- Pembrolizumab	Keytruda	IgG4 (recombinant protein*)	Melanoma, NSCLC, HL, Urothelial carcinoma, HNSCC, MSI-H CRC, Gastric cancer, Cervical cancer, PMBCL, HCC, Merkel cell carcinoma, SCLC, Esophageal cancer, RCC
Cemiplimab-rwlc	Libtayo	IgG4 (recombinant protein*)	Cutaneous squamous cell carcinoma
PDL1 blockade (Programmed cell death ligand 1 blockade)			
- Atezolizumab	Tecentriq	IgG1k (recombinant protein*)	NSCLC, Urothelial carcinoma, SCLC, breast cancer
- Durvalumab	Imfinzi	IgG1k (fully human**)	NSCLC, Urothelial carcinoma
- Avelumab	Bavencio	IgG1k (fully human**)	Urothelial carcinoma, Merkel cell carcinoma, advance renal cell carcinoma

NSCLC; Non-small cell lung cancer, PMBCL; primary mediastinal large B-cell lymphoma, RCC; renal cell carcinoma, HNSCC; Head and neck squamous cell carcinoma, MSI-H; Microsatellite instability-high or mismatch repair deficient colorectal cancer, HCC; Hepatocellular carcinoma, HL; Hodgkin lymphoma, SCLC; small cell lung cancer, n/a; no data available.

*Recombinant protein: การสร้างส่วน antibody ใช้การตัดต่อโปรตีน

**Fully human: การสร้าง antibody ที่มีลักษณะเหมือนของมนุษย์ 100%

อย่างไรก็ตาม การยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันในตัวเอง ส่งผลทำให้มีการสูญเสีย immune self-tolerance ทำให้เกิดความผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ เรียกว่า immune-related adverse events (IRAEs) โดยมีรายงานการเกิดผลข้างเคียงจาก autoimmune/auto-inflammatory หลายระบบ เช่น ระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย, ลำไส้อักเสบ (colitis), ตับอักเสบ (hepatitis), ระบบผิวหนัง ได้แก่ pruritus และ cutaneous rash, ระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ myocarditis, ระบบประสาท ได้แก่ เช่น Guillain-Barre syndrome, myasthenia gravis, encephalitis เป็นต้น มีการกล่าวถึงว่าการเกิดภาวะ IRAEs ถือว่าเป็นสัญญาณที่ดี ว่าผู้ป่วยน่าจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้ ในบทความนี้จะเน้นความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึมเป็นหลัก โดยความผิดปกติที่พบ ได้แก่

1. ICPI-related thyroid dysfunction
2. ICPI-related hypophysitis
3. ICPI-related primary adrenal insufficiency

4. ICPI-related diabetes
5. ICPI-related hypoparathyroidism

อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึมจากยาในกลุ่ม PD-1/PD-L1 blockade แตกต่างจากยาในกลุ่ม CTLA-4 blockade เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่แตกต่างกัน โดย CTLA-4 blockade จะเกิดขึ้นในช่วงแรกจากการตอบสนองต่อสาร (antigen) ซึ่งตรงข้ามกับ PD-1/PD-L1 blockade ที่ผ่านการกระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน ต่อการเกิดการอักเสบในร่างกาย และเซลล์มะเร็ง (neoplastic microenvironment)⁸ อุตการณ์ของภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึมของยาแต่ละตัวดังแสดงในตารางที่ 2

โดยในปัจจุบันสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา ได้มีการแบ่งระดับของผลข้างเคียงของยาโรคมะเร็งตามความรุนแรงโดย ใช้ชื่อว่า Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)⁹ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 2 แสดงรายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อซึ่งเกิดจากการใช้ยารักษามะเร็งกลุ่ม CTLA-4 blockade และ PD1 blockade⁹

Agents	Any endocrine (%)	Any thyroid (%)	Hypothyroidism (%)	Hyperthyroidism (%)	Thyroiditis (%)	Hypophysitis (%)	Primary adrenal insufficiency (%)
CTLA-4 blockade (Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 blockade)							
Lipilimumab	0-29	0-7.4	0-9	0-2.8	0	0-17.4	0-1.6
Tremelimumab	0-8.3	0-5.2	0-5	0-2.9	0-3.6	0-2.6	0-1
PD1 blockade (Programmed cell death 1 blockade)							
Pembrolizumab	0-19.2	0-19.2	0-11.5	0-7.7	0-5	0.1.2	0-4.3
Nivolumab	0-40	0-40	0-40	0-6.5	0-2.2	0-0.9	0-3.3
PDL1 blockade (Programmed cell death ligand 1 blockade)							
Avelumab	0-10	4.2-10	0-6.5	0-10	0	0	0
Atezolizumab	0-6	0-6	0-6	0	0	0-1	0
Durvalumab	2.3-11	2.3-8.7	2.3-4.8	0-3.9	0-1.3	0	0-0.4

ตารางที่ 3 แสดง Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0⁸

CTCAE term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4	Grade5
Hypophysitis	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; limiting self-care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hypopituitarism	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; limiting self-care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hypothyroidism	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; thyroid replacement indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self-care ADL; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hyperthyroidism	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; thyroid suppression therapy indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self-care ADL; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hyperglycemia	Abnormal glucose above baseline with no medical intervention	Change in daily management from baseline for a diabetic; oral antiglycemic agent initiated; workup for DM	Insulin therapy initiated; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Adrenal insufficiency	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention indicated	Severe symptoms; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Immune checkpoint inhibitors related thyroid dysfunction (ICPi-related thyroid dysfunction)

อุบัติการณ์

อุบัติการณ์การเกิดภาวะ immune checkpoint inhibitors related thyroid dysfunction อยู่ที่ประมาณ 1-6% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา immune checkpoint inhibitor⁷ แต่ในบางการศึกษาพบผู้ป่วยตรวจพบระดับฮอร์โมนไทรอยด์ผิดปกติสูงถึง 35%¹⁰ โดยพบว่ามี ความแตกต่างกันตามการศึกษา โดยพบ thyroid dysfunction จากยา กลุ่ม anti-PD1/anti-PDL-1 agents มากกว่าจากยา กลุ่ม anti-CTLA-4 agents⁵ ข้อมูลการศึกษา

meta-analysis รวบรวมผู้ป่วย 7,551 ราย ที่ได้ยา immune checkpoint inhibitor พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism) อยู่ที่ 6.6% โดยส่วนใหญ่พบผู้ที่ได้รับยา anti-PD-1 agents สำหรับอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (hyperthyroidism) มีรายงานแบ่งตามกลุ่ม คือ 7%, 3.9% และ 3.8% ของผู้ที่ได้รับยา anti-PD-1 agents, anti-PD-L1 agents และ anti-CTLA-4 agents ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าอุบัติการณ์จะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้ยา 2 ตัวร่วมกัน เช่น ipilimumab-nivolumab โดยพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษ อยู่ที่ 13.2% รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดความผิดปกติของภาวะไทรอยด์^{9,11}

Antibody	Hypothyroidism		Hyperthyroidism		Thyroiditis
	Incidence	onset	Incidence	Onset	Incidence
CTLA-4 blockade					
- Ipilimumab ¹²	0-9%	6-9 months	0-2.8%	NA	NA
- Tremelimumab	0-5%	NA	0-2.9%	NA	0-3.6%
PD1 blockade					
- Nivolumab	2-8.6%	2-3 months	0.9-4.2%	23-45 days	0.34-1%
- Pembrolizumab	4-10.1%	3.5 months	1.7-7.8%	1.4 months	1-4.2%
PDL1 blockade					
- Atezolizumab	0-8%	4.8-5.4 months	NA	3.2-4.9 months	NA
- Durvalumab	5.2-10%	42 days	5.2%	43 days	NA
- Avelumab	6%	NA	NA	NA	NA

*NA; No data available

กลไกการเกิดโรค

กลไกการเกิดความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์พบว่าเกิดจากหลายสาเหตุ ได้แก่

1) CTLA-4 polymorphism

การศึกษาหลายอันพบความสัมพันธ์ระหว่าง CTLA-4 polymorphism กับ การเกิดโรค autoimmune endocrinopathies เช่น เบาหวานชนิดที่ 1 Graves' disease, autoimmune hypothyroidism และ Addison disease ตำแหน่ง CTLA-4 single nucleotide polymorphism (SNPs) ที่มีการรายงานความสัมพันธ์ เช่น CT60 (rs3087243), JO31 (rs11571302), 49A/G (rs231775) เป็นต้น¹³

2) Thyroiditis

การศึกษา flow cytometry ในผู้ป่วยไทรอยด์อักเสบจากยา pembrolizumab พบว่าระดับ circulating CD56+CD16+ natural killer cells และ HLA DR surface expression ของ inflammatory intermediate CD14+CD16+ monocyte สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วย autoimmune thyroiditis¹⁴ ทำให้เชื่อว่าการเกิด thyroiditis น่าจะเป็นสาเหตุหนึ่งของการมีการทำงานของไทรอยด์ผิดปกติ

3) Thyroid autoantibodies

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เกิดภาวะต่อมไทรอยด์อักเสบ มักตรวจพบ Thyroid peroxidase antibody (TPOAb) ร่วมด้วย การศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด Non-small cell lung cancer ที่ได้รับยา pembrolizumab พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน ตรวจพบ TPOAb สูงถึง 80% ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์

ตรวจพบ TPOAb เพียง 8%¹⁵ เพราะฉะนั้นการตรวจพบ TPO Ab น่าจะเป็นตัวบ่งบอกถึงโอกาสการเกิดความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์^{11(p1)}

ภาวะ ICPI-related hyperthyroidism พบได้ทั้งจาก destructive thyroiditis และ Graves' disease Azmat และคณะรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ipilimumab เกิดภาวะ hyperthyroidism จาก Graves' disease โดยตรวจพบว่าผู้ป่วยมีระดับ thyroid-stimulating immunoglobulin สูงขึ้น¹⁶

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา nivolumab หรือ pembrolizumab พบว่ามีเพียง 18% ของผู้ป่วยที่มีการทำงานไทรอยด์ผิดปกติที่ตรวจพบ ภูมิคุ้มกันไทรอยด์ (TPOAb และ Thyroglobulin Antibody) และไม่พบ anti-TSH receptor antibodies (TRAbs) ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษ¹⁷

อาการและการดำเนินโรค

อาการของความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ มีได้หลายแบบ ได้แก่ ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์จากภาวะ primary hypothyroidism จากภาวะ immune related thyroiditis และ secondary hypothyroid จากภาวะ hypophysitis ส่วนภาวะไทรอยด์เป็นพิษส่วนมากเป็น transient hyperthyroid จาก destructive thyroiditis และส่วนน้อยเกิดจาก Graves' disease ผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษส่วนใหญ่จะมาด้วยอาการน้ำหนักลดและใจสั่น ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ก็จะมาด้วยอาการอ่อนเพลีย น้ำหนักขึ้น¹⁸ มีรายงานการเกิด thyroid storm ในผู้ป่วย Hashimoto's thyroiditis ที่ได้รับการรักษาด้วย ipilimumab ร่วมกับ nivolumab¹⁹ และมีรายงานการเกิดภาวะ

myxedema crisis ในผู้ป่วย melanoma ที่ได้รับการรักษาด้วย nivolumab²⁰

ประมาณ 80% ของผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษ พบว่าจะมีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ตามมา พบว่าค่ามัธยฐานของเวลา (median time) ตั้งแต่เริ่มเกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษ จนเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน อยู่ที่ 42 วัน¹⁸

Iyer และ คณะ ทำการทบทวนประวัติผู้ป่วยที่ได้รับ ICPI ที่ MD Anderson Cancer center จำนวน 657 คน พบอุบัติการณ์ของภาวะ ICPI-related thyroiditis 6.5% ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น painless thyroiditis โดย 67% ของผู้ป่วย ICPI-related thyroiditis มีผลการทำงานไทรอยด์ผิดปกติ โดยไม่มีอาการใด ๆ ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษค่ามัธยฐาน อยู่ที่ 5.3 สัปดาห์ และ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่จะเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ อยู่ที่ 10.4 สัปดาห์ และ พบว่า 9% ของผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์สามารถหายได้เอง ซึ่งระยะเวลามัธยฐานอยู่ที่ 57.4 สัปดาห์²¹ Hyunju Lee และคณะ ทำการศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะ ICPI-related thyroid dysfunction จำนวน 45 ราย พบว่าระยะเวลาเปลี่ยนจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษเป็นภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ที่ 42 วัน ดังนั้นในผู้ป่วยที่มี ICPI-related hyperthyroidism ควรได้รับการตรวจติดตามระดับฮอร์โมนไทรอยด์อย่างใกล้ชิด¹⁸

ในกลุ่มที่ได้รับยา ICPI 2 ตัวร่วมกัน หรือได้รับยา ICPI ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่นๆ พบว่ามีอุบัติการณ์ความผิดปกติของไทรอยด์สูงกว่าการได้รับยา ICPI ตัวเดียว การศึกษาของ Langer และคณะ ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด non-small cell (NSCLC)

ระยะแพร่กระจาย พบว่าเมื่อได้รับ pembrolizumab ร่วมกับ carboplatin และ pemetrexed มีอุบัติการณ์ของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ สูงกว่าการได้รับยา pembrolizumab เพียงตัวเดียว (15% เทียบกับ 2-9.4% ตามลำดับ)²² การศึกษาการใช้ยา ICPI ในผู้ป่วยมะเร็งเมลาโนมา พบว่าการใช้ nivolumab ร่วมกับ ipilimumab จะพบมีอุบัติการณ์ของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้ nivolumab หรือ ipilimumab เพียงตัวเดียว (15%, 8.6% และ 4.2% ตามลำดับ)²³ นอกจากนี้การได้รับ ICPI 2 ตัวร่วมกัน ยังส่งผลให้การดำเนินโรคเกิดเร็วขึ้น โดยการศึกษาของ Priyanka C. และคณะ พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ Ipilimumab ร่วมกับ nivolumab จะเกิดภาวะ ไทรอยด์เป็นพิษ 2 สัปดาห์โดยมีอาการของไทรอยด์เป็นพิษ อยู่ 6 สัปดาห์และเกิดภาวะไทรอยด์ทำงานต่ำ ที่ 10 สัปดาห์ ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ nivolumab เพียงตัวเดียว ซึ่งพบภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ที่ 6 สัปดาห์ และมีอาการอยู่ 10 สัปดาห์ และเกิดภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ ที่ 17 สัปดาห์ ตามลำดับ²¹

การรักษา

คำแนะนำของ American Society of Clinical Oncology (ASCO) และ National Comprehensive cancer Network (NCCN) 2018 แนะนำให้เจาะตรวจ Thyroid stimulating hormone (TSH), Free thyroxine (FT4) ทุกราย ก่อนเริ่มการให้ยา ICPI และตรวจติดตามทุก 4-6 สัปดาห์ และหากพบความผิดปกติแนะนำให้การรักษาตามความรุนแรงดังตารางที่ 5⁷

ตารางที่ 5 คำแนะนำการดูแลรักษาตาม American Society of Clinical Oncology and National Comprehensive cancer Network 2018 (ASCO & NCCN)²⁴

ระดับความรุนแรง	รายละเอียด	แนวทางการรักษา
Primary hypothyroidism		
Grade 1	TSH <10 mU/L, ไม่มีอาการ	สามารถให้ยาต่อได้ และตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด
Grade 2	TSH > 10 mU/L, มีอาการปานกลาง; ยังสามารถทำกิจวัตรประจำวันได้	อาจจะหยุดยาจนกระทั่งอาการดีขึ้น พิจารณาให้ยาไทรอยด์ฮอร์โมน ในผู้ป่วยที่มีอาการ หรือ มีระดับ TSH > 10 mU/L หลังจากติดตามอีก 4 สัปดาห์ ติดตามระดับ TSH ทุก 6-8 สัปดาห์
Grade 3-4	มีอาการรุนแรง; อาจถึงกับชีวิต ไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้	พิจารณาหยุด ICPI จนกว่าอาการจะดีขึ้น พิจารณาให้ยาไทรอยด์ฮอร์โมน ร่วมกับติดตามอาการอย่างใกล้ชิดในรายที่มีอาการสงสัยภาวะ myxedema coma
Hyperthyroidism		
Grade 1	ไม่มีอาการ หรือมี อาการเล็กน้อย	สามารถให้ยาต่อได้ และตรวจติดตามระดับ FT4 และ TSH ทุก 2-3 สัปดาห์
Grade 2	อาการปานกลาง; ยังสามารถทำกิจวัตรประจำวันได้	อาจจะหยุดยาจนกระทั่งอาการดีขึ้น พิจารณาให้การรักษาด้วยยา Beta-blocker เพื่อบรรเทาอาการ พิจารณาให้การรักษาด้วยยากลุ่ม thionamide ถ้ามีอาการที่สงสัย Graves' disease ร่วมกับตรวจพบ TRAb หรือ TSI
Grade 3-4	อาการรุนแรง; อาจถึงกับชีวิต ไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้	พิจารณาหยุด ICPI จนกว่าอาการจะดีขึ้น พิจารณาให้การรักษาด้วยยา Beta-blocker เพื่อบรรเทาอาการ ในผู้ป่วยมีอาการรุนแรง สงสัยภาวะ thyroid storm จำเป็นต้องให้ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลให้การรักษาด้วย prednisolone 1-2 mg/kg/day ร่วมกับ พิจารณาให้ SSKI หรือ thionamide ต่อไป

TSH, thyroid-stimulating hormone, ICPI, immune checkpoint inhibitors, SSKI; saturated solution of potassium iodide

ADL; activity daily life, TRAb; thyroid-stimulating hormone receptor antibody, TSI; Thyroid-stimulating immunoglobulin

ICPi-related hypophysitis

อุบัติการณ์

ภาวะ ICPi-related hypophysitis มีรายงานพบในผู้ป่วยที่ได้ยา anti-CTLA4 agents ตัวเดียว หรือ การให้คู่กับ anti-PD-1/PD-L1 และมีการเกิดน้อยมาก (<1%) ในผู้ป่วยที่ได้รับ anti-PD-1/PD-L1 เพียงตัวเดียว⁵ การศึกษา meta-analysis รวบรวมผู้ป่วยที่

ได้รับยากลุ่ม immune checkpoint inhibitors ทั้งหมด 6472 ราย พบภาวะ ICPi-related hypophysitis ในผู้ป่วย 85 ราย คิดเป็น 1.3% โดยพบ 76 รายเป็นผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา มีผู้ป่วย 34 ราย (คิดเป็น 0.5%) ได้รับการวินิจฉัย hypophysitis ระดับ 3 หรือมากกว่า²⁵ นอกจากนี้พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะนี้ในผู้ชายสูงกว่าผู้หญิง (15) อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 68.2 ± 2.4 ปี มีการกล่าวว่าเพศ

ชายสูงอายุ เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด hypophysitis⁷

กลไกการเกิดโรค

จนถึงปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดของภาวะต่อมใต้สมองอักเสบ (hypophysitis) อย่างชัดเจน²⁶ Iwama และคณะ ทำการศึกษาในหนูพบว่ามีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันที่บริเวณต่อมใต้สมอง โดยหนูได้รับ anti-CTLA-4 blocking antibody พบมีภูมิคุ้มกันของต่อมใต้สมองขึ้น ซึ่งอาจจะอธิบายจากการมีการแสดงออกของ ectopic pituitary expression ของ CTLA-4 antigens²⁶ การศึกษาพยาธิวิทยาในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดชนิดผ่าตัดไม่ได้ (unresectable mesothelioma) ที่ได้รับการรักษาด้วย anti CTLA-4 agent คือ tremelimumab พบว่า 2 เดือนหลังเริ่มการรักษาผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น hypophysitis มีอาการของภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตชนิดทุติยภูมิ (secondary adrenal insufficiency) และ ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ชนิดทุติยภูมิ (secondary hypothyroid) โดยผู้ป่วยเสียชีวิต 3 เดือนหลังเริ่มการรักษา ผลตรวจพยาธิวิทยาพบว่าก่อนที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้าถูกทำลายเกือบทั้งหมดจากการขาดเลือด ส่วนต่อมใต้สมองส่วนหลังปกติ²⁷

อาการและการดำเนินโรค

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีอาการปวดศีรษะ และอ่อนเพลีย ซึ่งเป็นผลจากภาวะ secondary hypothyroidism, secondary adrenal insufficiency และภาวะพร่องฮอร์โมนเพศจากต่อมใต้สมอง (hypogonadotropic hypogonadism)¹³ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่เกิดอาการประมาณ 11

สัปดาห์ แต่บางรายงานพบเร็วได้ถึง 4 สัปดาห์ หลังจากเริ่มการรักษาด้วยยา anti-CTLA4 ผู้ป่วย ICPI-related hypophysitis ส่วนใหญ่จะมีภาวะพร่องฮอร์โมนถาวร การศึกษาของยา ipilimumab พบว่าต่อมใต้สมองส่วน thyrotroph และ gonadotroph สามารถกลับมาทำงานได้ประมาณ 50-60% ขณะที่การทำงานของ corticotroph มักจะเสียหายถาวร โดยระดับฮอร์โมนโปรแลกตินจะเป็นตัวช่วยในการพยากรณ์โรค

การวินิจฉัย

ตรวจพบความผิดปกติของฮอร์โมนต่อมใต้สมอง ร่วมกับการตรวจ Magnetic resonance imaging (MRI) พบต่อมใต้สมองโต (pituitary enlargement) และพบการหนาตัวของก้านของต่อมใต้สมอง (pituitary stalk) โดยต้องแยกภาวะมะเร็งแพร่กระจายมาที่ต่อมใต้สมองก่อนการวินิจฉัยภาวะ ICPI-related hypophysitis เสมอ โดยภาวะต่อมใต้สมองโตจะหายไปเองภายในไม่กี่เดือน บางรายงานพบว่าภาพถ่ายต่อมใต้สมองจะกลับมาปกติภายใน 12 วัน (ค่ามัธยฐานที่ 40 วัน) ดังนั้นการตรวจพบลักษณะของต่อมใต้สมองที่ปกติไม่สามารถแยกภาวะ ICPI-related hypophysitis ได้

การรักษา

โดยทั่วไปแนะนำให้พิจารณาหยุดยา ICPI และให้การรักษาด้วยการให้ฮอร์โมนทดแทน (Hormone replacement therapy) จนอาการคงที่ อาจพิจารณาเริ่มยา ICPI อีกครั้ง เมื่อสามารถลดระดับ prednisolone ได้น้อยกว่า 7.5 มิลลิกรัม ดังแสดงในตารางที่ 6^{9,13}

ตารางที่ 6 คำแนะนำการดูแลรักษาภาวะ ICPI-related hypophysitis ตาม American Society of Clinical Oncology and National Comprehensive cancer Network 2018 (ASCO & NCCN)²⁴

ระดับความรุนแรง	รายละเอียด	แนวทางการรักษา
Grade 1	ไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อย	พิจารณาหยุดยาจนผู้ป่วยอาการคงที่ รักษาด้วยการให้ฮอร์โมนทดแทน
Grade 2	อาการปานกลาง; ยังสามารถทำกิจวัตรประจำวันได้	พิจารณาหยุดการให้ยาจนผู้ป่วยอาการคงที่ รักษาด้วยการให้ฮอร์โมนทดแทน
Grade 3-4	อาการรุนแรง; อาจถึงกับชีวิต ไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้	พิจารณาหยุดการให้ยาจนผู้ป่วยอาการคงที่ รักษาด้วยการให้ฮอร์โมนทดแทน พิจารณาให้ pulse dose therapy ด้วย prednisolone ขนาด 1-2 mg/kg วันละครั้ง และลดขนาดยาภายใน 1-2 สัปดาห์

ICPi-related diabetic mellitus

อุบัติการณ์

ปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วย ICPI-related diabetes mellitus (DM) อยู่ 46 ราย โดยพบว่าส่วนใหญ่พบในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย anti-PD-1 agents โดยค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 63 ปี

กลไกการเกิดโรค

1. Autoimmune DM antibodies

ผู้ป่วย ICPI-related DM จะตรวจพบ autoimmune DM antibodies ได้ถึง 50% โดยทุกคนจะตรวจพบ glutamic acid decarboxylase antibodies (GAD antibodies) ด้วย

2. HLA typing และ CTLA-4, PD-1 และ PD-L1 polymorphism

มีการศึกษาพบว่ายีนที่ควบคุม HLA class II บนโครโมโซม 6p21 และ CTLA-4, PD-1, PD-L1 polymorphism เป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 โดยมีรายงานพบ HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01 ในผู้ป่วย ICPI-related DM ซึ่งน่าจะเป็นปัจจัยหนึ่งในการเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยกลุ่มนี้

อาการและการดำเนินโรค

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมาด้วยอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เช่น ปัสสาวะบ่อย หิวน้ำบ่อย น้ำหนักลด แต่ก็มีรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากเบาหวาน (diabetes ketoacidosis; DKA) เป็นอาการแสดงแรกได้ถึง 71% ในผู้ป่วยที่มี ICPI-related DM¹³ โดยมีรายงานการเกิดภาวะนี้ได้ตั้งแต่ได้รับยาครั้งแรกหรือสัปดาห์แรกหลังได้ยา จนได้รับไปแล้ว 17 ครั้ง หรือ 12 เดือนหลังได้รับการรักษา ระยะเวลามัธยฐานของการเกิดภาวะนี้อยู่ที่ 8.5 สัปดาห์ โดยมักพบว่าผู้ป่วยมี autoantibodies ต่อ diabetes autoantigens⁵ การตรวจทางรังสีวิทยา ทั้ง computer tomography (CT), Magnetic resonance imaging (MRI) หรือ ultrasound อาจพบความผิดปกติของตับอ่อน ได้แก่ progressive pancreatic atrophy, pancreatic enlargement หรือลักษณะที่เข้าได้กับ diffuse pancreatic inflammation¹³ โดย ASCO และ NCCN 2018 แนะนำให้ติดตามภาวะน้ำตาลในเลือดสูง หรืออาการและอาการแสดงของภาวะเบาหวานที่เกิดขึ้นใหม่ หรือแย่ลง รวมถึงตรวจระดับน้ำตาลก่อนเริ่มการรักษา และ

ทุกครั้งในระหว่างที่มารับการรักษาในช่วง 12 สัปดาห์แรก และ ทุก 3-6 สัปดาห์ หลังจากนั้น²⁴

ICPi-related DM มีลักษณะเฉพาะคือ¹³

- 1) ระดับน้ำตาลสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว
- 2) มีการดำเนินโรคจนเกิดภาวะพร่องอินซูลิน (insulin deficiency)
- 3) มีโอกาสเกิดภาวะน้ำตาลในสูงฉับพลันร่วมกับเลือดเป็นกรด (diabetes ketoacidosis; DKA)

การวินิจฉัย

ตรวจพบระดับน้ำตาลในเลือดสูง โดยระดับ HbA1C อาจะปกติ เนื่องจากมีรายงานการเกิดโรคได้

ตั้งแต่ 6 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาด้วยยาก anti-PD-1 agents (30) ระดับซีเปปไทด์ (C-peptide) ที่ต่ำ หรือ ตรวจพบ GAD antibodies ก็จะช่วยในการวินิจฉัยภาวะ ICPi-related DM และควรเริ่มให้การรักษาด้วย insulin

การตรวจภาพรังสีของตับอ่อน จะพบตับอ่อนฝ่อหรืออาจมีขนาดโต พบลักษณะตับอ่อนอักเสบทั่วไปหรืออาจจะพบความผิดปกติได้

การรักษา

ส่วนใหญ่ภาวะ ICPi-related DM จะไม่กลับสู่ปกติ ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วย insulin ตลอด รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงคำแนะนำการดูแลรักษาภาวะ hypophysitis ตาม American Society of Clinical Oncology and National Comprehensive cancer Network 2018 (ASCO & NCCN)²⁴

ระดับความรุนแรง	รายละเอียด	แนวทางการรักษา
Grade 1	ไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อย; ระดับน้ำตาลขณะอดอาหารมากกว่า 160 mg/dl; ไม่มีภาวะเลือดเป็นกรดหรือหลักฐานของเบาหวานชนิดที่ 1	สามารถให้การรักษาด้วยยา ICPi ต่อได้ อาจพิจารณาให้ oral hypoglycemic drug ในกลุ่มที่เป็น T2DM ตรวจคัดกรองภาวะ T1DM
Grade 2	อาการปานกลาง; ยังสามารถทำกิจวัตรประจำวันได้; ระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร มากกว่า 160-250 mg/dl มีหลักฐานของภาวะเลือดเป็นกรด หรือเบาหวานชนิดที่ 1	อาจจะพิจารณาหยุดการให้ยา ICPi จนสามารถควบคุมภาวะเบาหวานได้ สามารถเพิ่มยา oral hypoglycemic agents ได้ในกลุ่มที่มีการควบคุมเบาหวานแย่งลง พิจารณาให้การรักษาด้วย insulin ในกลุ่มที่คิดถึง T1DM
Grade 3-4	อาการรุนแรง; อาจถึงกับชีวิต ไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้; G3: ระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร > 250-500 mg/dl G4: ระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร > 500 mg/dl	พิจารณาหยุดการให้ยา ICPi จนสามารถควบคุมภาวะเบาหวานได้ เริ่มให้การรักษาด้วย insulin therapy ในผู้ป่วยทุกคน

ICPi-related primary adrenal insufficiency

อุบัติการณ์

ภาวะ ICPi-related primary adrenal insufficiency (PAI) พบค่อนข้างน้อย พบอุบัติการณ์ 0-4.3% ในยา pembrolizumab, 0.8% ในยา ipilimumab²⁸ และ 0-3.3% ในยาในกลุ่ม nivolumab⁹

กลไกการเกิดโรค

กลไกการเกิดยังไม่ชัดเจน แต่เชื่อว่าสัมพันธ์กับแอนติบอดี 21 ไฮดรอกซีเลส (21-hydroxylase enzyme) และภูมิคุ้มกันต่อต่อมหมวกไตชั้นนอก (adrenal cortex antibody titer) เนื่องจากพบระดับ 21-hydroxylase enzyme และ adrenal cortex antibody titer สูงในผู้ป่วย pembrolizumab-related PAI โดยพบสูงมากกว่า 90% ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย ICPi-related primary adrenal insufficiency

อาการและการดำเนินโรค

ผู้ป่วยอาจมีอาการอ่อนเพลีย ลูกนั่งเวียนศีรษะ มี orthostatic hypotension เบื่ออาหาร น้ำหนักลด มีรายงานการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตอย่างรุนแรง (adrenal crisis) เป็นอาการนำ

การวินิจฉัย

ตรวจพบระดับ cortisol ต่ำ ร่วมกับระดับ adrenocorticotrophic hormone (ACTH) สูง จะพบ

autoantibodies ต่อ 21-hydroxylase⁹ ภาวะฮอร์โมนต่อมหมวกไตชนิดปฐมภูมิ (primary adrenal insufficiency) อาจตรวจพบโซเดียมต่ำ โพแทสเซียมสูง (hyponatremia, hyperkalemia) ระดับฮอร์โมนแอลโดสเตอโรน (aldosterone) จะต่ำ และระดับเรนิน (renin) สูง ลักษณะเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของต่อมหมวกไตอาจพบก้อนที่ต่อมหมวกไตทั้งสองข้าง ขอบเขตเรียบ ภาวะนี้ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากหลายภาวะ sakak2000 เช่น ภาวะ ICPi-related hypophysitis, bilateral adrenal metastasis หรือภาวะ bilateral adrenal hemorrhage

การรักษา

โดยทั่วไปแนะนำให้พิจารณาหยุดยา ICPi และให้การรักษาด้วยการให้ฮอร์โมนทดแทน (Hormone replacement therapy) จนอาการคงที่ รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 8 ภาวะ primary adrenal insufficiency สามารถกลับมาเป็นปกติได้ มีรายงานผู้ป่วยอายุ 79 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเมลาโนมาชนิดแพร่กระจาย ได้รับการรักษาด้วย ipilimumab หลังรับการรักษา 3 เดือน มีปัญหา adrenal insufficiency หลังหยุดยาติดตามอาการไป 8 เดือน พบว่าภาวะ adrenal insufficiency หายไป ผู้ป่วยสามารถหยุดยา corticosteroid ได้^{3,29}

ตารางที่ 8 แสดงคำแนะนำการดูแลรักษาภาวะ primary adrenal insufficiency ตาม American Society of Clinical Oncology and National Comprehensive cancer Network 2018 (ASCO & NCCN)²⁵

ระดับความรุนแรง	รายละเอียด	แนวทางการรักษา
Grade 1	ไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อย	พิจารณาหยุดยา ICPi จนกระทั่งผู้ป่วยฮอร์โมนทดแทนจนเหมาะสม ให้ฮอร์โมนทดแทนเป็น prednisolone ขนาด 5-10 mg/day หรือ hydrocortisone 10-20 mg เช้า และ 5-10 mg ช่วงเย็น อาจพิจารณาให้ fludrocortisone ร่วมด้วย

ตารางที่ 8 (ต่อ)

ระดับความรุนแรง	รายละเอียด	แนวทางการรักษา
Grade 2	อาการปานกลาง; ยังสามารถทำกิจวัตรประจำวันได้	พิจารณาหยุดยา ICPI จนกระทั่งผู้ป่วยฮอร์โมนทดแทนจนเหมาะสม ให้ฮอร์โมนทดแทนเป็น prednisolone ขนาด 20 mg/day หรือ hydrocortisone 20-30 mg เช้า และ 5-10 mg ช่วงเย็น อาจพิจารณาให้ fludrocortisone ร่วมด้วย
Grade 3-4	อาการรุนแรง; อาจถึงกับชีวิต ไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้	พิจารณาหยุดการให้ยา ICPI จนผู้ป่วยได้รับฮอร์โมนทดแทนจนเหมาะสม ในภาวะฉุกเฉิน พิจารณาให้ hydrocortisone 100 mg หรือ dexamethasone 4 mg ทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับให้สารน้ำเกลือ (อย่างน้อย 2L) หลังผู้ป่วยอาการดีขึ้น พิจารณาลดยาจนเหลือขนาดปกติ ใน 7-14 วัน

ICPi-related hypoparathyroidism

อุบัติการณ์

ปัจจุบันมีรายงานการเกิด ICPi-related hypoparathyroidism ในผู้ป่วย 2 ราย โดยในปีพ.ศ. 2560 Myint Aung win และคณะรายงานพบการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (hypoparathyroidism) ในผู้ป่วยมะเร็งเมลาโนมาชนิดแพร่กระจายได้รับการรักษาด้วยยา ipilimumab และ nivolumab เป็นเวลา 1.5 เดือน โดยมีระดับแคลเซียมต่ำ ฟอสเฟตสูง และตรวจวัดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ไม่ได้ ผู้ป่วยอีกรายได้รับการรายงานในปี พ.ศ.2562 Paramarajan Piranavan รายงานผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด small cell (small cell lung cancer) ที่กำลังได้รับการรักษาด้วย nivolumab เกิดภาวะ hypocalcemia ร่วมกับภาวะ hypoparathyroidism²⁹

กลไกการเกิดโรค

เชื่อกันว่าการเกิดภาวะกระตุ้นการทำงานของ calcium sensing receptor (CaSR) จาก CaSR-activator autoantibodies เนื่องจากการตรวจพบ antibody ในผู้ป่วย

อาการและการดำเนินโรค

ผู้ป่วยที่มีรายงาน มาด้วยอาการ เหนื่อย กล้ามเนื้ออ่อนแรง มีความรู้สึกชาตามแขนขา ปวดท้อง ท้องผูก

คลื่นไส้ อาเจียน นอกจากนี้พบว่าหลังหยุดยาดิตตามไป 4 เดือนระดับแคลเซียมก็ไม่ได้กลับมาเป็นปกติ²⁹

การวินิจฉัย

ตรวจพบระดับ calcium และ ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ โดยไม่มีสาเหตุอื่น เช่น การฉายรังสีบริเวณลำคอ การผ่าตัดไทรอยด์

การรักษา

ให้การรักษาด้วยวิตามินดีชนิด active ร่วมกับ calcium replacement

บทสรุป (Conclusion)

ผลข้างเคียงทางด้านต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม จากยาในกลุ่ม immune check point inhibitor มีได้หลายอย่าง ซึ่งมีความรุนแรงตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงรุนแรงถึงชีวิต การติดตามที่เหมาะสมและการเฝ้าระวังผลข้างเคียงมีความสำคัญ ภาวะแทรกซ้อน และผลข้างเคียงจากยาโดยเฉพาะด้านต่อมไร้ท่อสามารถให้การรักษาด้วยยาและการให้ฮอร์โมนทดแทนได้ หากผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ถูกต้อง เหมาะสม ผู้ป่วยก็สามารถกลับมาได้รับการรักษาด้วยยา immune checkpoint inhibitor ต่อเนื่องได้ตามเดิม

1. Ledford H, Else H, Warren M. Cancer immunologists scoop medicine Nobel prize. *Nature*. 2018;562(7725):20-21. doi:10.1038/d41586-018-06751-0
2. Palmieri DJ, Carlino MS. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(9):72. doi:10.1007/s11912-018-0718-6
3. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):195-207. doi:10.1038/nrendo.2016.205
4. Cooper GM. The Development and Causes of Cancer. *Cell Mol Approach 2nd Ed*. 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>. Accessed December 26, 2019.
5. Girotra M, Hansen A, Farooki A, et al. The Current Understanding of the Endocrine Effects From Immune Checkpoint Inhibitors and Recommendations for Management. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(3):pky021. doi:10.1093/jncics/pky021
6. Research C for DE and. Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notifications. *FDA*. December 2019. <http://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/hematologyoncology-cancer-approvals-safety-notifications>. Accessed December 26, 2019.
7. Ferrari SM, Fallahi P, Galetta F, Citi E, Benvenia S, Antonelli A. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19:325-333. doi:10.1007/s11154-018-9463-2
8. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Presented at the: November 27, 2017. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Accessed October 1, 2019.
9. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D, Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *The Oncologist*. 2016;21(7):804-816. doi:10.1634/theoncologist.2015-0509
10. Patel NS, Oury A, Daniels GA, Bazhenova L, Patel SP. Incidence of Thyroid Function Test Abnormalities in Patients Receiving Immune-Checkpoint Inhibitors for Cancer Treatment. *The Oncologist*. 2018;23(10):1236-1241. doi:10.1634/theoncologist.2017-0375
11. Jaafar J, Fernandez E, Alwan H, Philippe J. Programmed cell death-1 and programmed cell death ligand-1 antibodies-induced dysthyroidism. *Endocr Connect*. 2018;7(5):R196-R211. doi:10.1530/EC-18-0079
12. Di Giacomo AM, Danielli R, Calabrò L, et al. Ipilimumab experience in heavily pretreated patients with melanoma in an expanded access program at the University Hospital of Siena (Italy). *Cancer Immunol Immunother Cll*. 2011;60(4):467-477. doi:10.1007/s00262-010-0958-2

13. Chang L-S, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev.* 2019;40(1):17-65.
14. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis: Comprehensive Clinical Review and Insights Into Underlying Involved Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):2770-2780. doi:10.1210/jc.2017-00448
15. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28(3):583-589. doi:10.1093/annonc/mdw640
16. Azmat U, Liebner D, Joehlin-Price A, Agrawal A, Nabhan F. Treatment of Ipilimumab Induced Graves' Disease in a Patient with Metastatic Melanoma. *Case Rep Endocrinol.* 2016;2016:2087525. doi:10.1155/2016/2087525
17. Mazarico I, Capel I, Giménez-Palop O, et al. Low frequency of positive antithyroid antibodies is observed in patients with thyroid dysfunction related to immune check point inhibitors. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(12):1443-1450. doi:10.1007/s40618-019-01058-x
18. Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Characterization of Thyroid Disorders in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Cancer Immunol Res.* 2017;5(12):1133-1140. doi:10.1158/2326-6066.CIR-17-0208
19. Yonezaki K, Kobayashi T, Imachi H, et al. Combination therapy of ipilimumab and nivolumab induced thyroid storm in a patient with Hashimoto's disease and diabetes mellitus: a case report. *J Med Case Reports.* 2018;12. doi:10.1186/s13256-018-1708-x
20. Khan U, Rizvi H, Sano D, Chiu J, Hadid T. Nivolumab induced myxedema crisis. *J Immunother Cancer.* 2017;5:13. doi:10.1186/s40425-017-0213-x
21. Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2018;28(10):1243-1251. doi:10.1089/thy.2018.0116
22. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1497-1508. doi:10.1016/S1470-2045(16)30498-3
23. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34. doi:10.1056/NEJMoa1504030
24. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018;36(17):1714-1768. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385
25. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune

Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173-182.

doi:10.1001/jamaoncol.2017.3064

26. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med.* 2014;6(230):230ra45.

doi:10.1126/scitranslmed.3008002

27. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol.* 2016;186(12):3225-3235. doi:10.1016/j.ajpath.2016.08.020

28. Situ Y, Chung L, Lee CS, Ho V. MRN (MRE11-RAD50-NBS1) Complex in Human Cancer and Prognostic Implications in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4). doi:10.3390/ijms20040816

29. Piranavan P, Li Y, Brown E, Kemp EH, Trivedi N. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Hypoparathyroidism Associated With Calcium-Sensing Receptor-Activating Autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):550-556. doi:10.1210/jc.2018-01151

ท่านไม่สามารถนำบทความไปใช้เพื่อการพาณิชย์ใด ๆ ได้เว้นแต่ได้รับอนุญาตจากบรรณาธิการวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ และกรณีมีการนำบทความไปเรียบเรียงใหม่ เปลี่ยนแปลงเนื้อหา หรือเสริมเติมแต่งเนื้อหาของบทความนี้ ท่านไม่สามารถนำบทความที่ปรับแต่งไปเผยแพร่ได้ในทุกกรณี

หากมีวัสดุเอกสารข้อมูลวิจัยเสริมเพิ่มเติมใด ๆ ที่ใช้อ้างอิงในบทความ ท่านสามารถเข้าถึงได้บนหน้าเว็บไซต์ของวารสาร

บทความนี้เป็นลิขสิทธิ์ของราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ (Chulabhorn Royal Academy) พ.ศ.2562

การอ้างอิง

Porntharukchareon T, Srichomkwan P. Endocrine Dysfunction Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *J Chulabhorn Royal Acad.* 2019;1(2):35-52. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/216499>

อัชนันท์ พรธารักษ์เจริญ, ปณัดดา ศรีจอมขวัญ. ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อจากการใช้ยายับยั้งการทำงานของภูมิคุ้มกันเซลล์. *วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์.* 2562;1(2):35-52. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/216499>

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/216499>



สัญญาอนุญาต ไฟล์ข้อมูลเสริม และ ลิขสิทธิ์

บทความนี้เผยแพร่ในรูปแบบของบทความแบบเปิดและสามารถเข้าถึงได้อย่างเสรี (open-access) ภายใต้เงื่อนไขของสัญญาอนุญาตครีเอทีฟคอมมอนส์สากล ในรูปแบบที่ ต้องอ้างอิงแหล่งที่มา ห้ามใช้เพื่อการค้า และห้ามแก้ไขดัดแปลง เวอร์ชัน 4.0 (CC BY NC ND 4.0) ท่านสามารถแจกจ่ายและนำบทความไปใช้ประโยชน์เพื่อการศึกษาได้ แต่ต้องระบุการอ้างอิงถึงบทความนี้จากเว็บไซต์วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ โดยการระบุข้อมูลบทความและลิงก์ URL บนเอกสารอ้างอิงของท่าน