

EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor Induced Pneumonitis

วีรวัฒน์ เลิศฤทธิเดช ป.บ.

พรประภา จินตามพร ป.บ.

แผนกโรคปอดและเวชบำบัดวิกฤต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทนำ

โรคมะเร็งปอดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั่วโลก ผู้คนเสียชีวิตจากมะเร็งปอดในแต่ละปีมากกว่ามะเร็งลำไส้ มะเร็งเต้านม และมะเร็งต่อมลูกหมากรวมกัน โดยโรคมะเร็งปอดมีพยาธิวิทยาแยกออกเป็นสองชนิดหลัก ได้แก่ มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (NSCLC) ประมาณร้อยละ 85 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดทั้งหมด ซึ่งแบ่งออกเป็นชนิดทางพยาธิวิทยา adenocarcinoma และ squamous cell อีกร้อยละ 15 เป็นกลุ่มมะเร็งปอดเซลล์เล็ก (small cell cancer)¹ ซึ่งการสูบบุหรี่เป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคมะเร็งปอดประมาณร้อยละ 80 ของจำนวนผู้ป่วยที่เกิดขึ้นในประเทศสหรัฐอเมริกา² การรักษามะเร็งปอดขึ้นอยู่กับระยะของมะเร็ง วิธีการรักษา ได้แก่ การผ่าตัด เคมีบำบัด รังสีรักษา และการรักษาด้วยกลุ่มยาพุ่งเป้า สำหรับมะเร็งปอดระยะลุกลามที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก (NSCLC) ที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนมะเร็ง การใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับแพลทินัมเป็นสูตรยามาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมา มีความเข้าใจเพิ่มขึ้นเกี่ยวกับชีววิทยาของมะเร็งและนำไปสู่การรักษามะเร็งในระยะลุกลาม การรักษาด้วยกลุ่มยาพุ่งเป้าในการรักษา NSCLC เริ่มเข้าสู่การพัฒนาทางคลินิกในช่วงปลายปี พ.ศ. 2533 เริ่มต้นด้วย ยา gefitinib ตั้งแต่นั้นมา การรักษาด้วยยาพุ่งเป้าหมานั้นสัมพันธ์กับการรอดชีวิตที่ดีขึ้นในผู้ป่วย NSCLC

ระบาดวิทยา

จากการศึกษาเพื่อดูคุณสมบัติของยากกลุ่ม EGFR-Tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) เช่น erlotinib gefitinib และ afatinib พบว่าทำให้เกิดอุบัติการณ์เสียชีวิตที่น้อยประมาณร้อยละ 1.7 ซึ่งทำให้เกิดปอดอักเสบบ่อยที่สุด แต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มของยา³ นอกจากนี้มีการศึกษาเพื่อประเมินความเสี่ยงโรคปอดอักเสบที่เกิดจากกลุ่มยา EGFR-TKI เช่น gefitinib, erlotinib และ afatinib โดยเก็บรวบรวมอุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบจากยาทุกระดับ ความรุนแรงอยู่ที่ร้อยละ 1.6 และ ระดับความรุนแรงระดับสูงอยู่ที่ร้อยละ 0.9⁴ สำหรับ ยา osimertinib เป็นยารุ่นล่าสุดของ EGFR-TKI ในการศึกษา FLAURA study พบอุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบจากยา osimertinib ร้อยละ 4 ในขณะที่อุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบจากยากกลุ่ม EGFR-TKI จาก gefitinib หรือ erlotinib พบร้อยละ 2⁵

อาการและอาการแสดง

อาการทางคลินิกของโรคปอดอักเสบจากยา EGFR-TKI ได้แก่ ไอ ไข้ เหนื่อยเมื่อออกกำลังกาย หายใจลำบาก อาการเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เฉพาะเจาะจง และมีอาการเกิดขึ้นได้เป็นช่วงระยะเวลาที่ค่อนข้างกว้างซึ่งเป็นเรื่องยากที่จะแยกจากโรคปอดอักเสบที่มีจากสาเหตุอื่นๆ ของโรคทางเดินหายใจ นอกจากนี้ ผลการตรวจร่างกายไม่เฉพาะเจาะจง แม้ว่าการฟังเสียงปอดและการพิจารณาผลอื่นๆ เช่น อาการชาวมองสองข้าง อาจช่วยในการแยกการวินิจฉัยภาวะหัวใจบวมน้ำในปอด⁶⁻⁷

ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ประวัติการสูบบุหรี่ ปัจจัยทางพันธุกรรมซึ่งพบอุบัติการณ์สูงในญี่ปุ่น ประวัติของพังผืดในปอดหรือโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง การติดเชื้อในปอดก่อนหน้านี้⁸⁻⁹

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยขึ้นอยู่กับความสงสัยทางคลินิกในระหว่างการรักษาด้วย EGFR-TKI การตรวจหาโดยการประเมินทางรังสีวิทยาและการวินิจฉัยเพื่อประเมินการลุกลามของเนื้องอกมะเร็งปอด โรคหัวใจ หรือภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ของปอด เช่น เป็นโรคปอดอักเสบติดเชื้อ

การถ่ายภาพรังสีทรวงอก

เป็นขั้นตอนแรกในการประเมินทางรังสีของโรคปอดอักเสบจากยา EGFR-TKI อย่างไรก็ตาม ผลตรวจไม่เฉพาะเจาะจงและบางครั้งเกือบปกติในโรคระยะเริ่มต้น การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ความละเอียดสูงของทรวงอก (high-resolution computed tomography of the chest, HRCT chest) ถูกนำมาใช้ในขั้นตอนที่สองของการตรวจวินิจฉัยโรคปอดอักเสบจากยา EGFR-TKI ซึ่งทำให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับรูปแบบการกระจาย และความผิดปกติของรูปแบบเนื้อเยื่อปอด ควรทำ HRCT ก่อนเริ่มการรักษาด้วย EGFR-TKI เนื่องจากอาจจะพบความผิดปกติอยู่แล้ว เช่น พังผืดในปอด การประเมินติดตาม HRCT ในระหว่างการรักษาด้วย EGFR-TKI นั้นมีประโยชน์สำหรับการตรวจหาการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับโรคปอดอักเสบตั้งแต่ระยะแรก อย่างไรก็ตาม การประเมิน HRCT ยังไม่ครอบคลุม เนื่องจากผลการตรวจ HRCT ของโรคปอดอักเสบที่เกิดจาก EGFR-TKI มีความคล้ายคลึงกับผลการตรวจปอดอื่นๆ ภาวะแทรกซ้อน เช่น โรคปอดอักเสบจากปอดอักเสบจากปอดบวม (*Pneumocystis jirovecii* pneumonitis, PCP), cytomegalovirus, และโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับ EGFR-TKI อาจมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องและมีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อเนื่องจากมะเร็งในระยะลุกลาม ซึ่งอาจนำไปสู่การวินิจฉัยที่ผิดพลาดได้

ลักษณะภาพถ่ายทางรังสี (Radiographic features)

ลักษณะภาพถ่ายทางรังสีของ EGFR-Tyrosine kinase inhibitor induced lung injury สามารถแสดงออกมาในหลากหลายรูปแบบมีข้อมูลทาง CT scan ของยา Gefitinib induced lung injury ทำให้เกิดลักษณะ 4 รูปแบบหลักตามตารางที่ 1 ดังนี้

ลักษณะแบบ A พบลักษณะเป็นฝ้าขาวเหมือนกระจกฝ้าในปอด (ground-glass) ตำแหน่งทั้งสองข้างของปอดแบบกระจายโดยไม่มีการสูญเสียปริมาตรของปอดในภาพรังสีทรวงอก ลักษณะ A นี้พบได้ร้อยละ 47.1 การรายงานที่พบในอดีตที่ผ่านมาพบว่าผลลัพธ์ในการรักษาไปในทิศทางที่ดี

ลักษณะแบบ D พบลักษณะเป็นฝ้าขาวเหมือนกระจกฝ้าในปอดบริเวณกว้างทั้งสองข้าง หรือลักษณะทึบขาวร่วมกับมีพังผืดที่ตึงรั้งหลอดลมให้โป่งมีการสูญเสียปริมาตรของปอดในภาพรังสีทรวงอก ลักษณะ D นี้พบได้ร้อยละ 23.5 โดยที่อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยรูปแบบนี้สูงถึงร้อยละ 75

ลักษณะแบบ B พบลักษณะเป็นทึบขาวกระจายเป็นหย่อมๆ คล้ายกับ organizing pneumonia ลักษณะ B นี้พบได้ร้อยละ 13.7 โดยที่อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยรูปแบบนี้สูงถึงร้อยละ 28.6

ลักษณะแบบ C พบลักษณะเป็นฝ้าขาวเหมือนกระจกฝ้าในปอดเป็นหย่อมร่วมกับการหนาตัวของ interlobular septum ลักษณะ C นี้พบได้ร้อยละ 2

ตารางที่ 1. ลักษณะโรคปอดอักเสบที่เกิดจากยา gefitinib โดยพิจารณาจากภาพถ่ายรังสีของทรวงอก¹⁰

ลักษณะ	ภาพถ่ายรังสีทรวงอก	ลักษณะทาง CT SCAN	ลักษณะของโรคปอดอินเตอร์สตีเซียล	อุบัติการณ์ (ร้อยละ)	อัตราการเสียชีวิต (ร้อยละ)
A	Diffuse and faint opacity without volume loss	Non-specific area, Ground-glass opacity	โรคปอดอินเตอร์สตีเซียลเอ็นเอสไอพี	47.1	31.0
B	Peripheral consolidation	Multifocal area, Airspace consolidation	โรคปอดอักเสบออกแกนในซึ่ง	13.7	28.6
C	Patchy or diffuse faint, liner opacities	Patchy distribution area, Ground-glass opacity interlobular septal thickening	โรคปอดอักเสบเฉียบพลันอีโอซีโนฟิล	2.0	0
D	Diffuse faint opacity or consolidation with volume loss	Extensive bilateral area, Ground-glass opacities; air space consolidation with traction bronchiectasis	โรคปอดอินเตอร์สตีเซียลชนิดเฉียบพลัน	23.5	75.0
อื่นๆ	ไม่เฉพาะเจาะจง	ไม่เฉพาะเจาะจง	-	13.7	45.5

การทดสอบในห้องปฏิบัติการ

การส่งตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด การทดสอบการแข็งตัวของเลือด การตรวจ B-type natriuretic peptide (BNP) การเพาะเชื้อจากเลือด การเพาะเลี้ยงเชื้อเสมหะ เพื่อประเมินหาสาเหตุของโรคอื่น การวิเคราะห์ทางชีวเคมี Krebs von den Lungen-6 (KL-6) ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง ซึ่งการเพิ่มขึ้นของระดับ KL-6 ในเลือดมีความสัมพันธ์กับการเกิดพังพืดในปอดและการเกิดปอดอักเสบจากการฉายรังสี ซึ่งการประเมินระดับ KL-6 ในเลือดไม่มีเพียงพอที่จะวินิจฉัยโรคปอดอักเสบที่เกิดจากยา แต่มีข้อมูลพบว่าระดับการเพิ่มขึ้น KL-6 ในเลือดจากค่าพื้นฐาน สามารถทำนาย ระดับความรุนแรงของโรคและการพยากรณ์ของโรคได้ ดังนั้นจึงมีประโยชน์ในการเจาะระดับ KL-6 ในเลือดก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา EGFR-TKI และใช้ติดตามในช่วงระหว่างการรักษา¹¹⁻¹²

การตรวจสมรรถภาพปอด

ตรวจสมรรถภาพปอดด้วยวิธีสไปโรเมตริ (spirometry) และ การวัดความซึมซาบผ่านของก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO) เป็นเครื่องมือในการประเมิน

ผู้ป่วยที่สงสัยภาวะโรคปอดอักเสบที่เกิดจากยา spirometry และ DLCO เป็นเครื่องมือที่ทำได้ง่ายและเป็นการทดสอบแบบไม่รุกราน ที่ใช้สำหรับการติดตามการรักษา การทำไว้เป็นพื้นฐานก่อนเริ่มการวินิจฉัย การตรวจจะพบลักษณะ restrictive pattern ร่วมกับ มีการลดลง total lung capacity มีการศึกษาพบว่าการลดลง ของ FVC สัมพันธ์กับการดำเนินของโรค¹³ การลดลงของ DLCO เป็นตัวบ่งชี้ที่มีความไวที่สุดสำหรับการบ่งชี้ถึงพยาธินาว่าเกิดขึ้นบริเวณอินเตอร์สตีเซียล ซึ่งบ่งชี้ถึงผลการพยากรณ์ที่แย่ง¹⁴ การตรวจสมรรถภาพปอด ควรหลีกเลี่ยงการทำในช่วงระยะเฉียบพลัน หรือมีภาวะระบบทางเดินหายใจล้มเหลว แพทย์ที่ดูแลรักษาควรเลื่อนการตรวจไปก่อนจนอาการดีขึ้น

หัตถการส่องกล้องตรวจหลอดลม หัตถการล้างหลอดลมถุงลม และการตรวจชิ้นเนื้อ (Bronchoscopy, Bronchoalveolar lavage and Biopsy)

หัตถการส่องกล้องตรวจหลอดลม พิจารณาทำเมื่ออาการทางคลินิกไม่ดีขึ้นหลังจากหยุดยา หรือให้การรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ไปแล้วอาการไม่ดีขึ้น หรือเมื่อมีกลุ่มโรคที่วินิจฉัยแยกโรคยังไม่สามารถสรุปได้¹⁵

หัตถการล้างหลอดลมถุงลม

หัตถการล้างหลอดลมถุงลมมีความไวของการตรวจหาจุลชีพวิทยาเมื่อสงสัยสาเหตุการติดเชื้อ นอกจากนี้สามารถประเมินทางเซลล์วิทยาเบื้องต้นเพื่อกำหนดพยาธิวิทยา (เช่น CD8+ ลิมโฟไซโทซีสบ่งชี้ถึงการเกิดโรคปอดอินเตอร์สติเชียลแบบพังผืด) การตรวจพบเซลล์ผิดปกติในการดูดน้ำล้างหลอดลมถุงลมไม่เฉพาะเจาะจง เนื่องจากการเพิ่มขึ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocytes neutrophils หรือ eosinophils ยังสามารถพบได้ในภาวะโรคปอดบวมอื่นๆ การดูดน้ำล้างหลอดลมถุงลมสามารถแยกโรคอื่นที่สงสัย เช่น ปอดติดเชื้อ ภาวะเลือดออกในระดับถุงลม มะเร็งระยะแพร่กระจายผ่านทางน้ำเหลือง¹⁶

การตรวจชิ้นเนื้อ

การตรวจชิ้นเนื้อปอดแนะนำเมื่อส่งตรวจต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นมาแล้วยังไม่ได้การวินิจฉัยที่แน่นอน การตรวจชิ้นเนื้อสามารถตรวจได้ 2 วิธี คือการส่องกล้องหลอดลมหรือการผ่าตัดผ่านวิดีโอทางทรวงอก¹⁷

การวินิจฉัยแยกโรค

โรคหรือภาวะที่อยู่ในการวินิจฉัยแยกโรค ของโรค EGFR-Tyrosine kinase inhibitor induced pneumonitis แสดงดังตารางที่ 2 ดังนี้

ตารางที่ 2. แสดงการวินิจฉัยแยกโรค EGFR-Tyrosine kinase inhibitor induced pneumonitis¹⁸

โรค	อาการ	ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง	รังสีวิทยา
Drug-related pneumonitis	ไม่มีอาการจนถึงอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน ไอ และ ไข้	ประวัติการได้รับยา และช่วงเวลาของอาการขึ้นหลังหยุดยาที่สงสัย	Interstitial pneumonia patterns including OP, DAD, NSIP, HP
Pneumonia	ไข้ หนาวสั่น ไอเสมหะ ปวดเมื่อยตามตัว	ขึ้นอยู่กับผู้ป่วยสถานะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือภูมิคุ้มกันปกติ	Lobar pneumonia, bronchopneumonia, and interstitial pneumonia patterns; atypical pneumonia (septic emboli, abscess)
Diffuse alveolar hemorrhage	ไอเป็นเลือดพบได้ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วย ภาวะซีด	การได้รับบาดเจ็บต่อ Alveolar-capillary microcirculation Coagulation disorders	Bilateral patchy opacities in middle and lower lung zones on chest radiographs; diffuse or geographic ground-glass opacities/ consolidation at CT
Pulmonary edema	ไอเสมหะเป็นฟองเหนียว	มักเจอในผู้ป่วยโรคหัวใจ โรคไตวายเรื้อรัง	Hazy opacities, Kerley lines, batwing appearance in hydrostatic edema; patchy and widespread areas of parenchymal opacities in permeability edema and their evolutionary change; pleural effusion
Radiation pneumonitis	เหนื่อย ไอแห้ง เจ็บหน้าอก ร่วมกับมีไข้ต่ำ หรือไม่มีไข้	สัมพันธ์กับการได้รับรังสี (3-12 สัปดาห์หลังจากการฉายรังสี)	Opacities within radiation portal or roughly within area of high-dose radiation; ground-glass opacity and OP pattern away from radiation portal
Pulmonary lymphangitic carcinomatosis	อาการเหนื่อยค่อยๆเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ไอแห้ง	มักเจอในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่อาหาร เต้านม และมะเร็งตับอ่อน	Linear or reticulonodular lesions on chest radiographs; ground-glass opacities; septal thickening (smooth or nodular), bilateral asymmetric or unilateral; pleural effusion at CT

การดูแลรักษา และการติดตามรักษา

แนวทางการรักษาประกอบด้วย การหยุดยาและเริ่มยาทดภูมิคุ้มกัน แนวทางการรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของอาการทางคลินิก การรักษาตั้งแต่ระยะต้นมีความสำคัญ

อย่างยิ่งต่อผลการรักษาที่ดีขึ้น ในกรณีที่อาการรุนแรงระดับ 3 และ 4 ไม่จำเป็นต้องรอการยืนยันวินิจฉัย สามารถพิจารณาเริ่มใช้สเตียรอยด์ในการรักษาไปก่อน¹⁹

ระดับ 1

ระดับน้อย หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการระบบทางเดินหายใจ แต่พบความผิดปกติในภาพฉายรังสี

คำแนะนำ

- หยุดกลุ่มยาฆ่าเชื้อวัณโรค
- อาจพิจารณาให้ยาสเตียรอยด์ขนาด รูปแบบการบริหารยา และยาเวลาการรักษาขึ้นอยู่กับอาการทางคลินิกและความผิดปกติของ CT 0.5 มก/กก/วัน หรือขนาดเทียบเท่า

การติดตาม

- ถ้ากลุ่มยาฆ่าเชื้อวัณโรคหลังจากนั้นประมาณ 2 สัปดาห์ ติดตามผู้ป่วยด้วยอาการทางคลินิก HRCT CHEST การประเมินสมรรถภาพปอดด้วย Spirometry และ DLCO
- ในกรณีไม่ได้หยุดยา ฝ้าติดตามอาการทางคลินิกอย่างใกล้ชิดทุก 2 ถึง 3 วันและ ทำ HRCT CHEST การประเมินสมรรถภาพปอดด้วย Spirometry และ DLCO (อย่างน้อย 2 ถึง 3 สัปดาห์)

ติดตามอาการเหนื่อยเมื่อออกแรงด้วย (SpO₂)

- การประเมินสมรรถภาพปอดด้วย spirometry และ DLCO
- HRCT CHEST 3-5 วันสำหรับการติดตามอาการทางคลินิก 2 สัปดาห์สำหรับการประเมินภาพฉายรังสีและสมรรถภาพปอด

ภาพทางรังสีดีขึ้น

- พิจารณาค่อยๆลดยาสเตียรอยด์
- เริ่มการใส่กลุ่มยาฆ่าเชื้อวัณโรคยาตัวแรก

อาการทางคลินิกหรือภาพทางรังสีแย่ลง

- ใช้การรักษาในลำดับความรุนแรงที่เหมาะสม

ระดับ 2

ระดับปานกลาง หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการระบบทางเดินหายใจแต่ไม่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิต พบความผิดปกติในภาพฉายรังสี

คำแนะนำ

- รับประทานยาฆ่าเชื้อวัณโรคทันที
- ให้ยาสเตียรอยด์ 1-2 มก/กก/วัน หรือขนาดเทียบเท่า
- พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะ เมื่อสงสัยมีภาวะติดเชื้อร่วมด้วย
- พิจารณาให้ยา TMP-SMX ป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาสเมื่อได้ยาสเตียรอยด์ระดับสูง

การติดตาม

- ติดตามอาการเหนื่อยเมื่อออกแรงด้วย (SpO₂)
- การประเมินสมรรถภาพปอดด้วย Spirometry และ DLCO
- HRCT CHEST 3-5 วันสำหรับการติดตามอาการทางคลินิก 2 สัปดาห์สำหรับการประเมินภาพฉายรังสีและสมรรถภาพปอด

ภาพทางรังสีดีขึ้น

- พิจารณาค่อยๆลดยาสเตียรอยด์หลังจาก 4-6 สัปดาห์
- ประเมินข้อดีและข้อเสียในการใส่กลุ่มยาฆ่าเชื้อวัณโรค และให้ผู้ป่วยร่วมตัดสินใจ

ภาพทางรังสีดีขึ้น

- พิจารณาค่อยๆลดยาสเตียรอยด์
- เริ่มการใส่กลุ่มยาฆ่าเชื้อวัณโรคยาตัวแรก

ระดับ 3

ระดับรุนแรง หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการระบบทางเดินหายใจซึ่งมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและมีข้อจำกัดในการทำกิจกรรมในชีวิตประจำวัน รวมถึงมีความจำเป็นต้องได้รับการบำบัดรักษาด้วยออกซิเจนและโดยไม่คำนึงถึงความรุนแรงของภาพถ่ายรังสี

คำแนะนำ

- พิจารณาเข้าการรักษาแบบผู้ป่วยใน และให้การบำบัดรักษาด้วยออกซิเจน จนกระทั่งหายจากภาวะหายใจล้มเหลว
- รับประทานยาฆ่าเชื้อ
- ให้ยาสเตียรอยด์ 1-2 มก/กก/วัน เป็น methylprednisolone หรือขนาดเทียบเท่า
- พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะ เมื่อสงสัยมีภาวะติดเชื้อร่วมด้วย
- พิจารณาให้ยา TMP-SMX ป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาสเมื่อได้ยาสเตียรอยด์ระดับสูง

การติดตาม

- การประเมินสมรรถภาพปอดด้วย Spirometry และ DLCO
- HRCT CHEST
- 2 สัปดาห์สำหรับการประเมินภาพฉายรังสีและสมรรถภาพปอด

ภาพทางรังสีดีขึ้น

- พิจารณาค่อยๆ ลดยาสเตียรอยด์ หลังจากรักษา 8-12 สัปดาห์

อาการแย่ลง

- (หลังจากรักษา 48 ถึง 72 ชั่วโมง)
- พิจารณาการให้ยากดภูมิคุ้มกัน infliximab tocilizumab หรือ mycophenolate mofetil และ การให้ ภูมิคุ้มกันทางหลอดเลือด

ระดับ 4

ระดับรุนแรงมากหรืออันตรายถึงชีวิต หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการระบบทางเดินหายใจซึ่งมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและมีข้อจำกัดในการทำกิจกรรมในชีวิตประจำวัน รวมถึงมีความจำเป็นต้องได้รับการบำบัดรักษาด้วยออกซิเจนและโดยไม่คำนึงถึงความรุนแรงของภาพถ่ายรังสี

คำแนะนำ

- พิจารณาเข้าการรักษาแบบผู้ป่วยใน และให้การบำบัดรักษาด้วยออกซิเจน
- พิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจ
- รับประทานยาฆ่าเชื้อ
- ให้ยาสเตียรอยด์ 2 มก/กก/วัน เป็น methylprednisolone หรือขนาดเทียบเท่า
- พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะ เมื่อสงสัยมีภาวะติดเชื้อร่วมด้วย
- พิจารณาให้ยา TMP-SMX ป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาสเมื่อได้ยาสเตียรอยด์ระดับสูง

การติดตาม

- การประเมินสมรรถภาพปอดด้วย spirometry และ DLCO
- HRCT CHEST
- CXR
- 2 สัปดาห์สำหรับการประเมินภาพฉายรังสีและสมรรถภาพปอด

ภาพทางรังสีดีขึ้น

- พิจารณาค่อยๆ ลดยาสเตียรอยด์หลังจากรักษา 8-12 สัปดาห์

อาการแย่ลง (หลังจากรักษา 48 ชั่วโมง)

- พิจารณาการให้ยากดภูมิคุ้มกัน infliximab tocilizumab หรือ mycophenolate mofetil และ การให้ ภูมิคุ้มกันทางหลอดเลือด

การรักษาแนวทาง Pulse therapy

- Methylprednisolone 500-1000 มก/วัน เป็นระยะเวลา 3 วัน
- Prednisolone 1-2 มก/กก/วัน เป็นระยะเวลา 2-4 สัปดาห์

สรุป

ยากกลุ่ม EGFR-TKI เป็นยากกลุ่มใหม่ในการรักษาโรคมะเร็ง ซึ่งมีข้อมูลพบว่าผลข้างเคียงทำให้เกิดโรคปอดอักเสบที่เกิดจากยา โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ เพศชาย การสูบบุหรี่ ประวัติการเกิดพังผืดในปอด ประวัติการฉายแสงรังสีอาการมาด้วย ไอ ไข้ เหนื่อย ภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด ควรนึกถึงภาวะนี้และให้การวินิจฉัย การรักษาเริ่มด้วยการรักษาตามอาการ การหยุดยา EGFR-TKI ร่วมถึงการพิจารณาให้ยาสเตียรอยด์ขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของโรค และพิจารณาติดตามอาการทางคลินิกพร้อมกับภาพถ่ายทางรังสีหลังได้รับการรักษา

เอกสารอ้างอิง

- World Health Organization. Cancer Fact Sheet, 2020.
- Molina JR, Yang P, Cassivi SD, *et al.* Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship, Mayo Clin Proc 2008; 83:584-94.
- Ding PN, Lord SJ, GebSKI V, *et al.* Risk of treatment-related toxicities from EGFR tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis of clinical trials of gefitinib, erlotinib, and afatinib in advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2017; 12:633-43.
- Sun YJ, Shen Z, Yao Y, *et al.* Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs Cherri S, Noventa S, Fanelli M, Calandra G, Prochilo T, Bnà C, Savelli G, Zaniboni A. Drug-related pneumonitis in cancer treatment during the COVID-19 era. Cancers (Basel). 2021; 2135:1052.
- Ohmori T, Yamaoka T, Ando K, *et al.* Molecular and clinical features of EGFR-TKI-associated lung injury. Int J Mol Sci 2021; 222:792.
- Min JH, Lee HY, Lim H, *et al.* Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: A review on current insight. Cancer chemother. Pharmacol 2011; 68:1099-1109.
- Müller NL, White DA, Jiang H, *et al.* A diagnosis and management of drug-associated interstitial lung disease. Br J Cancer 2004; 91: S24-S30.
- Long K, Suresh K, Pulmonary toxicity of systemic lung cancer therapy. Respirology 2020; 2:72-79.
- Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, *et al.* Drug-induced interstitial lung disease: A systematic review. J Clin Med 2018; 157:356.
- Endo M, Johkoh T, Kimura K. Imaging of gefitinib related interstitial lung disease: multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group. Lung Cancer 2006; 52: 135-40.
- Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y, *et al.* Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. Thorax 2003; 58, 872-875.
- Kawase S, Hattori N, Ishikawa N, *et al.* Change in serum KL-6 level from baseline is useful for predicting life-threatening EGFR-TKIs induced interstitial lung disease. Respir Res 2011; 12:97.
- Bois RM, Weycker D, Albera C, *et al.* Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184:1382-1389.
- Hamada K, Nagai S, Tanaka S, *et al.* Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007; 131:650-656.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, *et al.* Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198: e44-e68.

16. Patel PH, Antoine MH, Ullah S. Bronchoalveolar Lavage. 2022 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023 Jan; PMID:28613513.
17. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, *et al.* Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Investig* 2013; 51:260-277.
18. Johkoh T, Lee KS, Nishino M, *et al.* Chest CT Diagnosis and clinical management of drug-related pneumonitis in patients receiving molecular targeting agents and immune checkpoint inhibitors: A position paper from the Fleischner Society. *Radiology* 2021; 298:550-566.
19. Conte P, Ascierto PA, Patelli G, *et al.* Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO Open* 2022; 7:100404.