



ความผิดปกติของระบบการหายใจที่เกี่ยวข้องกับการรักษามะเร็ง Cancer treatment-related lung injury (CTLI)

นัยน์ชนก แวดอน พ.บ.

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

บทนำ

ในปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์สูงขึ้น โดยเฉพาะมะเร็งปอด โดยการรักษามะเร็งไม่เพียงแต่มีการรักษาด้วยการผ่าตัด เคมีบำบัด (chemotherapy) และรังสีรักษา (radiation) แต่เนื่องจากเทคโนโลยีทางการแพทย์ที่ก้าวไกลจึงมีแนวทางการรักษามากขึ้น ได้แก่ การใช้ยามุ่งเป้า (targeted therapy) และภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย ซึ่งการรักษาและยาในแต่ละกลุ่มมีผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์ต่ออวัยวะต่างๆ ในร่างกายแตกต่างกัน อาการไม่พึงประสงค์ของการรักษาดังกล่าวสามารถก่อให้เกิดความผิดปกติของระบบการหายใจ และอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์จึงควรตระหนักถึงอาการไม่พึงประสงค์ในระบบการหายใจจากการรักษามะเร็ง เพื่อการรักษาที่ทันทั่วถึง และเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยโรคมะเร็ง โดยในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะความผิดปกติของเนื้อปอดที่เกิดจากการรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด ยามุ่งเป้า และภูมิคุ้มกันบำบัด

นิยามและการจำแนก

ความผิดปกติของระบบการหายใจที่เกี่ยวข้องกับการรักษามะเร็ง (cancer treatment-related lung injury, CTLI) หมายถึง กลุ่มโรคของระบบการหายใจที่เกิดจากการรักษามะเร็งที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อซึ่งสามารถทำให้เกิดความผิดปกติของระบบการหายใจได้ทุกระบบ ได้แก่ เนื้อปอด (lung parenchyma and interstitium), หลอดลม (airway), เยื่อหุ้มปอด (pleura), หลอดเลือด (pulmonary

vasculature) และกล้ามเนื้อ เป็นต้น (ตารางที่ 1) โดยสามารถเกิดได้ทั้งจากการรักษาโดยการผ่าตัด ยาเคมีบำบัด ยามุ่งเป้า ภูมิคุ้มกันบำบัด และยาชนิดอื่นๆ เช่น mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors และ antibody-drug conjugates (ADC) เป็นต้น โดยความชุกจะแตกต่างกันไป ขึ้นกับชนิดของมะเร็ง ชนิดของยาที่ได้รับ การได้รับการรักษาพร้อมด้วยยาชนิดอื่น และปัจจัยด้านผู้ป่วย

ปัจจัยเสี่ยง (risk factors)

1. อายุ

อายุอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิด CTLI พบอุบัติการณ์ของโรคปอดอินเตอร์สตีเซียม (interstitial lung disease, ILD) ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา tyrosine kinase inhibitor (TKI) เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 55 ปี นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าพบสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปีในกลุ่มที่ได้รับภูมิคุ้มกันบำบัดสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ภูมิคุ้มกันบำบัดอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 54.5 เทียบกับร้อยละ 30.3, $P=0.025$)² อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์ที่สังเกตพบนี้อาจมีปัจจัยรบกวนจากปัจจัยต่างๆ เช่น ประวัติการสูบบุหรี่ โรคปอดที่มีอยู่ก่อน เช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) หรือโรคปอดเป็นพังผืด (pulmonary fibrosis)

2. เชื้อชาติและกรรมพันธุ์

ความแตกต่างในการเผาผลาญยาและการตอบสนองต่อยาของกลุ่มชาติพันธุ์ที่แตกต่างกัน ส่งผลให้เกิด CTLI ต่างกันแม้ได้รับยาชนิดเดียวกัน เช่น อุบัติการณ์ของ CTLI ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ TKI หรือ anaplastic lymphoma

ตารางที่ 1. ความผิดปกติของระบบการหายใจที่มีสาเหตุจากการรักษา: เร็ว

	ยาเคมีบำบัด	ยามุ่งเป้า	ภูมิคุ้มกันบำบัด	mTOR inhibitors	Antibody-drug conjugates
เนื้อปอด	<ul style="list-style-type: none"> ปอดอักเสบ (pneumonitis) ปอดเป็นพังผืด (pulmonary fibrosis) 	<ul style="list-style-type: none"> ปอดอักเสบ (pneumonitis) ภาวะเลือดออกในถุงลมปอด (alveolar hemorrhage) 	<ul style="list-style-type: none"> โรคปอดอักเสบออร์แกนไนซิง (organizing pneumonitis), โรคปอดอักเสบภูมิไวเกิน (hypersensitivity pneumonitis) โรคปอดอักเสบอินเตอร์สติเชียลเฉียบพลัน ปอดเป็นพังผืด 	<ul style="list-style-type: none"> ปอดเป็นพังผืด ถุงลมโป่งพอง (emphysema) 	<ul style="list-style-type: none"> โรคปอดอักเสบ ปอดเป็นพังผืด
หลอดลม	<ul style="list-style-type: none"> หลอดลมอักเสบ 	-	<ul style="list-style-type: none"> หลอดลมอักเสบ 	<ul style="list-style-type: none"> หลอดลมอักเสบ 	-
หลอดเลือด	<ul style="list-style-type: none"> ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary hypertension) ภาวะหลอดเลือดฝอยปอดอุดตัน (Pulmonary veno-occlusive disease) 	<ul style="list-style-type: none"> โรคหลอดเลือดแดงปอดอุดตัน (pulmonary embolism) ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง 	<ul style="list-style-type: none"> ภาวะหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) 	-	-
เยื่อหุ้มปอด	<ul style="list-style-type: none"> Pleural adhesions 	<ul style="list-style-type: none"> ภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) 	<ul style="list-style-type: none"> การอักเสบของเยื่อหุ้มปอด (pleuritis) และภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด 	-	<ul style="list-style-type: none"> การอักเสบของเยื่อหุ้มปอด น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด

mTOR, mammalian target of rapamycin (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1)

kinase (ALK) inhibitor สูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัดในกลุ่มผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น

3. โรคประจำตัว

โรคปอดที่อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อ CTLI ได้แก่ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง, ILD, โรคหอบหืด และน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด เนื่องจากในผู้ป่วยเหล่านี้มีการทำงานของปอดบกพร่อง จึงมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด CTLI ตัวอย่างเช่น การมีโรคปอดเป็นพังผืดอยู่เดิม อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการ

เกิด CTLI เมื่อได้รับยาเช่น gemcitabine, oxaliplatin, amrubicin, bleomycin, methotrexate และการรักษาด้วยยามุ่งเป้า (targeted therapy) เช่น everolimus, temsirolimus, erlotinib และ gefitinib เป็นต้น

4. การได้รับยาหลายชนิดร่วมกัน

ยาจากกลุ่มที่แตกต่างกันอาจทำให้เกิด CTLI ในรูปแบบเดียวกัน จึงเพิ่มอุบัติการณ์ของ CTLI ได้ เช่น ในขณะที่ได้รับการบำบัดด้วยรังสีร่วมกับการรักษาอื่นๆ อาจ

เพิ่มอุบัติการณ์ของ CTLI จากการฉายรังสีได้ (radiation-induced lung injury)

ลักษณะทางคลินิก

อาการและอาการแสดงของ CTLI มักไม่จำเพาะ เช่น ไอแห้ง เหนื่อย และไข้ต่ำ เป็นต้น โดยระยะเวลาการเกิดอาการพบได้ทั้งแบบเฉียบพลัน (acute onset) ภายในระยะชั่วโมงถึงวัน ระยะเวลา 6 เดือนแรกหลังได้รับยา (early onset) และเกิดในระยะหลัง (late onset) หลังจาก 6 เดือนหลังได้ยา ซึ่งมีความรุนแรงและการดำเนินโรคหลากหลาย ตั้งแต่มีอาการเพียงเล็กน้อยและดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป จนถึงอาการรุนแรงหรือลุกลามรวดเร็ว และเป็นสาเหตุให้เสียชีวิตได้ โดยสามารถแบ่งระดับความรุนแรง (grading systems) โดยอาศัยลักษณะทางคลินิก และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกได้ดังตารางที่ 2¹

การวินิจฉัยและการวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยความผิดปกติของระบบการหายใจที่เกี่ยวข้องกับการรักษามะเร็ง จำเป็นต้องมีการวินิจฉัยแยกโรคอื่นออกไปก่อน เนื่องจากมักมีอาการและอาการแสดงที่ไม่จำเพาะ โดยอาจจำเป็นต้องอาศัยการสืบค้นเพิ่มเติม

ร่วมด้วย การวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่

1. ความผิดปกติของระบบการหายใจที่เกี่ยวข้องกับยา
2. ภาวะเลือดออกในถุงลมปอด (diffuse alveolar damage, DAH)
3. ภาวะน้ำท่วมปอดที่ไม่ได้มีสาเหตุจากโรคของหัวใจ (noncardiogenic pulmonary edema)
4. โรคโปรตีนรั่วในถุงลมปอด (pulmonary alveolar proteinosis)
5. ภาวะน้ำในเยื่อหุ้มปอด (pleural effusions)
6. ความผิดปกติของหลอดเลือด (drug-induced vascular disorders) เช่น โรคหลอดเลือดแดงปอดอุดตัน (pulmonary embolism), ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary hypertension) และภาวะหลอดเลือดฝอยปอดอุดตัน (pulmonary veno-occlusive disease, PVOD) เป็นต้น
7. ความผิดปกติของหลอดลม (airway disorders) เช่น หลอดลมฝอยอักเสบ (bronchiolitis) และหลอดลมอุดตัน เป็นต้น
8. ความผิดปกติของเมดิแอสติไนม์ (mediastinal diseases) เช่น ต่อม้ำเหลืองโต และการเกิดพังผืด

ตารางที่ 2. การแบ่งระดับความรุนแรง (grading systems) ของความผิดปกติของระบบการหายใจที่เกี่ยวข้องกับการรักษามะเร็ง

ระดับความรุนแรง	ลักษณะทางคลินิก	ลักษณะของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก
1	ไม่มีอาการ	จำกัดอยู่ในปอดเพียงข้างเดียว หรือน้อยกว่าร้อยละ 25 ของเนื้อปอด
2	มีอาการ	ปอดมากกว่าหนึ่งกลีบ หรือร้อยละ 25-50 ของเนื้อปอด
3	มีอาการมาก จำกัดกิจกรรมในชีวิตประจำวัน	ปอดทุกกลีบ หรือมากกว่าร้อยละ 50 ของเนื้อปอด
4	อันตรายถึงชีวิต (life-threatening)	-
5	เสียชีวิต	-

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1

การสืบค้นเพิ่มเติม

1. ลักษณะทางภาพรังสี

1.1 ภาพรังสีทรวงอก (chest X-ray)

ลักษณะภาพรังสีทรวงอกมักไม่มีความจำเพาะ ความผิดปกติของเนื้อปอดส่วนใหญ่จะเป็นลักษณะของ interstitial หรือ alveolar infiltrates มักพบเด่นที่บริเวณ ปอดกลีบล่าง แต่ก็สามารถพบที่ตำแหน่งอื่นหรือพบกระจาย ทั่วได้เช่นเดียวกัน ทั้งนี้ขึ้นกับพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในเนื้อ ปอด แพทย์ผู้ดูแลจำเป็นต้องอาศัยลักษณะทางคลินิก ร่วมกับลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก และ การสืบค้นอื่นๆ ร่วมกันเสมอในการวินิจฉัยโรค

1.2 เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (computed tomography of the chest)

ลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกมีได้ หลายแบบ ขึ้นกับพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในเนื้อปอด เช่น non-specific interstitial pneumonia (NSIP), usual interstitial pneumonia (UIP), organizing pneumonia (OP) และ diffuse alveolar damage (DAD) เป็นต้น (ตาราง ที่ 3)³ โดยความชุกของพยาธิสภาพและความผิดปกติ ของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกอาจแตกต่างกันไป ตามชนิดของยาที่เป็นสาเหตุซึ่งจะกล่าวต่อไปในเนื้อหา ของบทความ

ตารางที่ 3. ลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกที่พบได้บ่อย ความผิดปกติของระบบการหายใจที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเมะเร็ง (ดัดแปลงและได้รับอนุญาตจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)

ลักษณะที่พบ	Typical UIP	NSIP	OP
Ground-glass opacity	+	+++	+
Consolidation	-	-	+++
Micronodules	-	-	+/-
Reticulation	+++	+ / ++	-
Traction bronchiectasis/ bronchiolectasis	+++	++	-
Cyst	-	-	-
Honeycombing	+++	-	-
การกระจายของรอยโรค	<ul style="list-style-type: none"> ปอดส่วนล่างและขอบปอด (subpleural) ไม่จำเป็นต้องกระจายแบบสมมาตร 	<ul style="list-style-type: none"> ปอดส่วนล่างและขอบปอด พบ immediate subpleural sparing ได้ประมาณร้อยละ 20 	<ul style="list-style-type: none"> Consolidation มักจะพบแบบหลายตำแหน่ง (multifocal) บางครั้งมีลักษณะ migratory หรือ arcade-liked band ได้ พบ Atoll sign (reverse halo) ได้ประมาณร้อยละ 20 พบเด่นบริเวณขอบปอด, peripheral หรือ peribroncho-vascular area

LIP: Lymphocytic Interstitial Pneumonia, NSIP: Nonspecific Interstitial Pneumonia, OP: Organizing Pneumonia, UIP: Usual Interstitial Pneumonia

หมายเหตุ: จำนวนเครื่องหมาย “+” แสดงว่าสามารถพบรอยโรคชนิดนั้นได้บ่อยเพียงใด และเครื่องหมาย “-” แสดงว่ามักจะไม่มีพบรอยโรคชนิดนั้น

2. การส่องกล้องหลอดลม (Bronchoscopy)

การส่องกล้องหลอดลมจะมีบทบาทในการช่วยวินิจฉัยแยกโรค เช่น โรคปอดติดเชื้อ และโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำ เป็นต้น การตรวจวิเคราะห์น้ำล้างหลอดลม (bronchoalveolar lavage fluid) อาจพบจำนวนเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ (lymphocyte) และอีโอซิโนฟิล (eosinophil) เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามการพบเซลล์เหล่านี้ไม่เฉพาะเจาะจงต่อความเป็นพิษต่อปอดที่เกิดจากยาเคมีบำบัด หรืออาจพบอัตราส่วนของเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 และ CD8 (CD4/CD8) ที่ลดลง แต่อาจพบได้ในโรคปอดอักเสบจากสาเหตุอื่นได้เช่นกัน⁴ การตัดชิ้นเนื้อในปอด (transbronchial lung biopsy) เพื่อส่งตรวจพยาธิวิทยาอาจมีความจำเป็นในบางกรณี เช่น สงสัย organizing pneumonia และสงสัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง เป็นต้น แต่ไม่จำเป็นต้องทำทุกราย ให้พิจารณาเป็นรายไปถึงประโยชน์และภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น

3. การตรวจสมรรถภาพปอด (Pulmonary function tests)

การเปลี่ยนแปลงของสมรรถภาพปอดสามารถเกิดก่อนที่จะมีอาการทางคลินิก หรือการเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางภาพรังสี มีความสัมพันธ์ของการเกิดความก้าวหน้าและพยากรณ์โรค

ในระยะแรกพบสมรรถภาพปอดปกติได้ หรืออาจพบการลดลงของความสามารถในการแพร่ผ่านของก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ (diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO) หรือพบการลดลงความจุของปอด (vital capacity, VC) และถ้าความเป็นพิษต่อปอดเป็นมากขึ้นสามารถพบการขยายตัวของปอดผิดปกติ (restrictive ventilatory defect) ได้ ภูมิคุ้มกันบำบัดสามารถพบการอุดกั้นของทางเดินหายใจ โดยพบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของ FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second), FVC (forced vital capacity) และพบการลดลงของ DLCO ได้ ดังนั้นก่อนได้รับการรักษามะเร็งด้วยยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบการหายใจโดยเฉพาะเนื้อปอดและหลอดลม ควรได้รับการตรวจสมรรถภาพปอดเป็นพื้นฐาน และใช้ในการติดตาม CTLI

ความผิดปกติของระบบการหายใจที่เกิดจากยาเคมีบำบัด (chemotherapy-related lung injury, CRLI)

ความผิดปกติของเนื้อปอด (pulmonary toxicity)⁴ แบ่งเป็น

1. กลุ่มความเป็นพิษต่อปอดที่ขึ้นกับขนาดยา (dose-dependent group) คือ ยิงได้ยาปริมาณมาก ยิงมีโอกาสเกิดพิษต่อปอดมากขึ้น เช่น busulfan, bleomycin และ nitrosoureas เป็นต้น

2. กลุ่มความเป็นพิษต่อปอดที่มีลักษณะเฉพาะของบุคคลใดบุคคลหนึ่งไม่ได้ขึ้นกับขนาดยาโดยตรง (idiosyncratic and dose independent group)

ตัวอย่างยาที่เป็นสาเหตุของความผิดปกติของเนื้อปอด

1. Antibiotic-derived agents

- **Bleomycin**

Bleomycin ใช้รักษามะเร็งศีรษะและคอ, Hodgkin's lymphoma, testicular carcinoma หรือใช้เป็น off-label use ในการรักษา germ cell tumors และ Hodgkin's lymphoma ในเด็ก

กลไกออกฤทธิ์ คือ ทำลายเซลล์ โดยยาจะถูกทำให้ไม่ทำงาน (inactivate) ด้วยเอนไซม์ bleomycin hydrolase ซึ่งมีอยู่ในเนื้อเยื่อส่วนใหญ่ ยกเว้นปอดและผิวหนัง

อุบัติการณ์ ประมาณร้อยละ 0-46 อัตราการตายร้อยละ 3

ปริมาณยาสะสมที่มากกว่า 450 ยูนิตสัมพันธ์กับความเป็นพิษต่อปอด ปริมาณยาสะสมที่มากกว่า 550 ยูนิตมีรายงานอัตราการตายร้อยละ 10 อย่างไรก็ตามมีรายงานความเป็นพิษต่อปอดในผู้ป่วยที่ได้ปริมาณยาขนาดต่ำ 50 ยูนิต ด้วยเช่นกัน โดยเฉพาะในรายที่มีปัจจัยเสริมอื่นๆ นอกจากนี้การให้ยาทางหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็วมีรายงานความเป็นพิษต่อปอดมากขึ้นเช่นกัน จึงแนะนำการให้ยาด้วยความเร็วที่ช้าลง รวมถึงเลือกการให้ยาเป็นยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ⁵

ระยะเวลา มีรายงานการเกิดปอดอักเสบจากยา bleomycin อย่างค่อยเป็นค่อยไปในระหว่างการรักษา และมีรายงานการเกิดปอดอักเสบนานถึงสองปีหลังจากหยุดการรักษาด้วย bleomycin

ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ไตวาย, การฉายรังสี อาจทำให้โรคปอดจากการฉายรังสีก่อนหน้านี้กลับมาเป็นซ้ำได้ (radiation recall), อายุมากกว่า 70 ปี, การให้ออกซิเจนเสริม

ความผิดปกติของเนื้อปอดที่พบได้บ่อย

- ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (hypersensitivity reactions) มักพบร่วมกับอาการไข้ เม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิล (eosinophil) ขึ้นในเลือดหรือน้ำล้างหลอดลม
- ภาวะปอดอักเสบจากยา bleomycin (bleomycin-induced pneumonitis)
- การเกิดพังผืดในเนื้อปอด (pulmonary fibrosis)
- **Mitomycin C**

Mitomycin C ใช้รักษาโรคมะเร็งปอดชนิด non small cell lung cancer, มะเร็งเต้านม, มะเร็งทวารหนัก (anal carcinoma), มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ, มะเร็งศีรษะและคอ, มะเร็งกระเพาะอาหารและตับอ่อน

กลไกออกฤทธิ์ คือ การเติมหมู่ alkyl เข้าไปในโมเลกุลของดีเอ็นเอ (DNA) ซึ่งมีผลทำให้ดีเอ็นเอเกิดการเปลี่ยนแปลงและอาจทำให้เซลล์ตายได้

อุบัติการณ์ ประมาณร้อยละ 8-39

ปริมาณยาสะสมที่มากกว่า >20 มก./ตร.ม. สัมพันธ์กับความเป็นพิษต่อปอด และอุบัติการณ์การเกิดพังผืดในปอด มีโอกาสน้อยที่ขนาดยา < 30 มก./ตร.ม.

ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ การฉายรังสี การให้ออกซิเจนเสริม การให้ยาเคมีบำบัดอื่นๆ ร่วมกัน เช่น bleomycin, doxorubicin หรือ cyclophosphamide

ความผิดปกติของเนื้อปอดที่พบได้บ่อย

- ภาวะหลอดลมหดเกร็ง (acute bronchospasm) (ร้อยละ 4-6) ส่วนใหญ่มีรายงานกรณีการใช้ยา vinca alkaloids (vincristine, vinblastine, vinorelbine) ร่วมกับ mitomycin

- ภาวะความเสียหายที่เกิดขึ้นกับถุงลมในปอด (diffuse alveolar damage, DAD)

- มีรายงานการเกิดภาวะปอดบวมหน้าที่ไม่ได้เกิดจากหัวใจ (noncardiogenic pulmonary edema) ร่วมกับกลุ่มอาการเม็ดเลือดแดงแตก-ยูรีเมีย (hemolytic uremic syndrome; HUS) เมื่อให้ mitomycin C ร่วมกับ 5-fluorouracil (ระยะเวลาระหว่าง 6 ถึง 12 เดือน) โดยครั้งหนึ่งยังเกิดกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome; ARDS) อีกด้วย⁵

- การเกิดพังผืดในเนื้อปอด
- ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary hypertension) และภาวะหลอดเลือดฝอยปอดอุดตัน (pulmonary veno-occlusive disease, PVOD) พบน้อย
- ภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด

2. Alkylating agents

• **Busulfan**

Busulfan ใช้รักษา chronic myeloid leukemia (CML), ใช้ก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก, polycythemia vera, myelofibrosis

กลไกออกฤทธิ์ alkylating agents คือ กลุ่มของสารเคมีที่มีความสามารถในการเติมหมู่ alkyl เข้าไปในโมเลกุลของดีเอ็นเอ (DNA) ซึ่งมีผลทำให้ดีเอ็นเอเกิดการเปลี่ยนแปลงและอาจทำให้เซลล์ตายได้

อุบัติการณ์ ร้อยละ 6 (ร้อยละ 3-43) อัตราการตายร้อยละ 80

ระยะเวลา มีรายงานการเกิดความเป็นพิษต่อปอด ค่าเฉลี่ย 3.5 ปี (8 เดือนถึง10 ปี) แต่สามารถเกิดขึ้นได้เร็วสุด 6 สัปดาห์นับจากเริ่มการรักษา

ปัจจัยเสี่ยง ไม่ชัดเจน อาจพบในผู้ป่วยที่ได้รับ busulfan ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่กดไขกระดูกอื่นๆ และ/หรือการฉายรังสีก่อนการปลูกถ่ายเซลล์เม็ดเลือด

ความผิดปกติของเนื้อปอดที่พบได้บ่อย

- Busulfan lung เกิดพังผืดในปอด
- ภาวะความเสียหายที่เกิดขึ้นกับถุงลมในปอด (diffuse alveolar damage, DAD)

• **Cyclophosphamide**

Cyclophosphamide ใช้รักษา Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, cutaneous Tcell lymphoma, multiple myeloma, leukemia และมะเร็งของอวัยวะต่างๆ เช่น retinoblastoma, neuroblastoma, มะเร็งรังไข่ และมะเร็งเต้านม เป็นต้น, nephrotic syndrome, ANCA vasculitis

กลไกออกฤทธิ์ เป็น alkylating agents คือ ป้องกันการแบ่งเซลล์โดยการ cross-linkages DNA ซึ่งจะนำไปสู่การตายของเซลล์

อุบัติการณ์ ร้อยละ 1

ระยะเวลา มีรายงานการเกิดความเป็นพิษต่อปอด 1 เดือนถึงหลักปี

ปัจจัยเสี่ยง การให้ออกซิเจนและการฉายรังสีอาจเพิ่มความเป็นไปได้ของการเกิดอาการทางปอด

ความผิดปกติของเนื้อปอดพบได้บ่อย

- โรคปอดอักเสบที่เกิดขึ้นตั้งแต่ระยะเริ่มต้น (early-onset pneumonitis) มักเกิดภายใน 1 ถึง 6 เดือนหลังจากเริ่มการรักษา สามารถหายได้
- โรคปอดอักเสบที่เกิดขึ้นในระยะท้าย (late-onset pneumonitis) เกิดหลังจากการรักษาหลายเดือนหรือแม้แต่หลายปี ซึ่งส่งผลให้เกิดพังผืดในปอดได้ และมักจะไม่หาย⁵
- Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) ที่บริเวณเยื่อหุ้มปอดส่วนบน

3. Antimetabolites

• **Methotrexate**

ใช้รักษา leukemia, มะเร็งเต้านม และมะเร็งศีรษะและคอ รวมถึงโรคที่ไม่ใช่โรคมะเร็ง เช่น โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis)

กลไกออกฤทธิ์ ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ โดยการกระตุ้นให้เกิดการขาดแคลนโคเอนไซม์โฟเลตภายในเซลล์อย่างเฉียบพลัน

อุบัติการณ์ ร้อยละ 10 แต่พบอันตรายถึงชีวิตน้อย ปริมาณยาที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อปอด ไม่สามารถคาดเดาได้จากกลไกการออกฤทธิ์ของยา เป็นกลไก

การเกิดปฏิกิริยามีความจำเพาะต่อตัวยา (idiosyncratic reaction)

ระยะเวลา ไม่กี่วันถึงหลายสัปดาห์หลังจากเริ่มการรักษา อย่างไรก็ตาม อาจมีอาการปรากฏขึ้นหลังจากเริ่มการรักษาไปแล้วไม่กี่เดือน หรือหลายซึ่งพบได้ไม่บ่อย

ความผิดปกติของเนื้อปอดที่พบได้บ่อย

- Methotrexate-associated pneumonitis มักหายได้โดยการใช้หรือไม่ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์มักพบ eosinophilia มากกว่าร้อยละ 50 ของเคสทั้งหมด⁵
- ภาวะปอดเป็นพังผืด พบได้น้อย
- ภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด พบได้ร้อยละ 10-15

• **Cytosine arabinoside (ARA-C)**

ใช้รักษา acute leukemia และโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวอื่นก่อนการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก

กลไกออกฤทธิ์ กระตุ้นการหลั่ง cytokine ทำให้เกิด alveolar damage เพิ่ม vascular permeability นำไปสู่การเกิดการรั่วของหลอดเลือดฝอย (capillary leakage syndrome)

อุบัติการณ์ ขนาดยา ระยะเวลาการเกิด กลไกออกฤทธิ์ การวินิจฉัย อาการ รวมถึงลักษณะทางรังสีและการรักษา แสดงดังตารางที่ 4⁶

ความผิดปกติของเนื้อปอดที่พบได้บ่อย

- ภาวะปอดบวมน้ำที่ไม่ได้มีสาเหตุจากโรคหัวใจ (noncardiogenic pulmonary edema)
- กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome; ARDS) พบได้ร้อยละ 13-28
- Hypersensitivity pneumonitis

• **Gemcitabine**

ใช้รักษามะเร็ง เช่น มะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer, มะเร็งรังไข่, มะเร็งถุงน้ำดี, มะเร็งตับอ่อน, มะเร็งเต้านม, มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และมะเร็งหลอดอาหาร เป็นต้น

กลไกออกฤทธิ์ pyrimidine analogue แทนที่ cytidine ระหว่างการจำลองดีเอ็นเอ ทำให้การเจริญเติบโตของเนื้ออกหยุดลง โดยกระตุ้นกระบวนการตายของเซลล์

ตารางที่ 4. ลักษณะของควมพิดปกติของเนือปอดจกย cytosine arabinoside

อายุเฉลี่ย	39 ปี
อุบัติการณ	ร้อยละ 12-20
ขนาดยา ARA-C	ขนาดกลาง-สูง <ul style="list-style-type: none"> • 1-1.5 ก./ตร.ม. การบริหรยาทางหลดเลือดดำแบบต่อเนื่อง (continuous infusion) • > 3 ก./ตร.ม. ในกรณีการให้ยาใน 2 ชั่วโมงต่อ 12 ชั่วโมง
ระยะเวลา	1-2 สัปดาห์หลังได้ยา มักพบในการให้ยาครั้งแรก, เพิ่มโอกาสความเป็นพิษต่อปอดมากขึ้นเมื่อได้รับยาหลายครั้ง
พยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology)	เพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือดบริเวณถุงลม (increased alveolar capillary permeability)
การวินิจฉัย	วินิจฉัยจากการแยกสาเหตุอื่นออกไปก่อน เช่น การติดเชื้อ
อาการ	ไข้, เหนื่อย, ออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxemia), หายใจเร็ว, ไอ
ลักษณะทางรังสี	ภาพรังสีทรวงอก: confluent alveolar consolidation เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกชนิดความละเอียดสูง: alveolar หรือ interstitial opacification in lower lobes surrounded by ground glass areas และ/หรือ pleural effusions
การรักษา	การให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์พบอัตราการตอบสนองประมาณร้อยละ 65-80 การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care)

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6

กลไกที่ทำให้เกิดพิษต่อปอดไม่ชัดเจน แต่มีการคาดการณ์ว่าอาจเกิดจากการปล่อย cytokine ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ นำไปสู่การทำงานที่ผิดปกติของการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ อีกหนึ่งกลไกคือ cytarabine ซึ่งเป็น pyrimidine analogue ที่มีโครงสร้างและการเมตาบอลิซึมคล้ายคลึงกับ gemcitabine สามารถทำให้เกิดความเสียหายต่อ endothelium ของหลอดเลือดฝอย ซึ่งนำไปสู่การบวมของโปรตีนในระหว่างช่องว่างระหว่างเซลล์และภายในถุงลม ทำให้เกิด ARDS จึงคาดการณ์ว่าอาจเป็นอีกหนึ่งกลไกของ gemcitabine ที่ทำให้เกิดพิษต่อปอด

อุบัติการณ ร้อยละ 0-5 ที่เข้าได้กับความรุนแรงระดับ 3 และ 4

ระยะเวลา อาจพบภายในไม่กี่ชั่วโมงหรือภายในไม่กี่วันหลังจากการใช้ยา อย่างไรก็ตาม จากหลักฐานของผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับมักพบหลังจากรอบที่สองของการให้ยา

ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ โรคปอดที่มีอยู่เดิม มีประวัติการ

ฉายรังสีบริเวณช่องอก และการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยาที่ทราบว่าจะทำให้เกิดความเสียหายต่อปอด

ความผิดปกติของระบบการหายใจที่พบได้บ่อย

- Acute hypersensitivity reaction with bronchospasm (พบค่อนข้างน้อย)
- Severe respiratory involvement (idiosyncratic reaction)
- อื่นๆ เช่น ภาวะเลือดออกในถุงลมปอด (diffuse alveolar hemorrhage), หลอดเลือดฝอยปอดอุดตัน, thrombotic microangiopathy, ILD, ภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด, น้ำท่วมปอด เป็นต้น

• Nitrosoureas

ใช้รักษา โรคมะเร็งสมอง (primary brain tumors), malignant pancreatic islet cell carcinoma, Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma, malignant melanoma, มะเร็งกระเพาะอาหาร และ small cell lung tumors

กลไกออกฤทธิ์ ออกฤทธิ์จับกับดีเอ็นเอ (DNA) ของเซลล์มะเร็ง แล้วเกิดเป็นสารประกอบที่ส่งผลให้เซลล์มะเร็งหยุดการเจริญลุกลามจากการที่ไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้อีก

อุบัติการณ์ BCNU (bischloroethyl nitrosourea, carmustine) ร้อยละ 2-20 และเกี่ยวข้องกับขนาดยาที่ให้ โดยมีอุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อปอดสูงถึงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดรวมมากกว่า 1,500 มก./ตร.ม.

ระยะเวลา มีรายงานช่วง 6 เดือนถึง 3 ปี

ปัจจัยเสี่ยง การให้รังสีบำบัดร่วมกับการได้ cyclophosphamide, มีประวัติโรคปอดอยู่เดิม

ความผิดปกติของเนื้อปอดที่พบได้บ่อย

Bischloroethyl nitrosourea (BCNU, carmustine) มีรายงานทำให้เกิดปอดอักเสบเฉียบพลันและพังผืดที่ปอด โดยมีแนวโน้มที่จะเกิดในส่วนบนของปอด นอกจากนี้มีรายงานการเกิดพังผืดที่ปอดจาก lomustine (CCNU), semustine (methyl-CCNU), fotemustine (CENU), bendamustine, chlorozotocin (DCNU) เช่นกัน ส่วนภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax) พบน้อยมากจากยาในกลุ่มนี้⁵

4. Podophyllotoxins

- **Etoposide**

ใช้รักษาโรคมะเร็งปอดชนิด non-small cell และ small cell lung carcinoma

กลไกออกฤทธิ์ topoisomerase II inhibitor มีผลยับยั้งเอนไซม์ topoisomerases ที่ทำหน้าที่ในการตัดต่อ การจัดเรียงสายนิวคลีโอไทด์ใน DNA ของเซลล์มะเร็ง ทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถจำลองสารพันธุกรรมรุ่นใหม่ขึ้นมาได้ ส่งผลให้มะเร็งหยุดการเจริญเติบโตและตาย

ความผิดปกติของเนื้อปอดที่พบได้บ่อย

มีรายงานเกี่ยวกับกรณีของพิษจาก etoposide ต่อปอดเพียงไม่กี่กรณีเท่านั้น ส่วนใหญ่จะมีอาการหลังจากการใช้ยาเป็นเวลานาน แต่ก็มียารายงานความเป็นพิษต่อปอดหลังจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดรอบแรกด้วยเช่นกัน

- **Paclitaxel**

ใช้รักษา advanced carcinoma of the ovary, breast

cancer and lung cancer

กลไกออกฤทธิ์ ยับยั้งการสร้างเส้นใย microtubule ที่ใช้ในการแบ่งเซลล์ โดยจับกับ B-subunit ของ tubulin ใน microtubule แล้วเพิ่ม polymerization ของ tubulin ให้มีความเสถียรขึ้น และยับยั้งขบวนการ depolymerization ทำให้เซลล์มะเร็งหยุดการเจริญเติบโตและตายในที่สุด

อุบัติการณ์

- Type I hypersensitivity reaction พบสูงสุดได้ถึงร้อยละ 30

- Paclitaxel-induced pneumonitis (PIP) พบได้ก่อนข้างน้อยร้อยละ 0.73-12

ระยะเวลา

- Type I hypersensitivity reaction พบได้ภายในไม่กี่นาทีหลังได้รับยา

- Interstitial pneumonitis พบได้หลังวันหรือหลังสัปดาห์หลังให้ยา

ความผิดปกติของเนื้อปอดที่พบได้บ่อย

- Type I hypersensitivity reaction
- Paclitaxel-induced pneumonitis (PIP) เป็นโรคทางภูมิคุ้มกันที่เกิดจาก hypersensitivity reaction (type IV)⁷

- **Docetaxel**

ความผิดปกติของเนื้อปอดที่พบได้บ่อย

ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดกลุ่มอาการเส้นเลือดฝอยรั่วพร้อมอาการบวมหน้า (capillary leak syndrome with peripheral edema), น้ำท่วมปอดและ น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด

5. All-trans retinoic acid (ATRA)

ใช้รักษา acute promyelocytic leukemia (APML)

- **Differentiation syndrome** ชื่อเดิม **retinoic acid syndrome**

รายงานในผู้ป่วยที่ใช้ all-trans retinoic acid (ATRA) และ arsenic trioxide (ATO) พบได้ถึงร้อยละ 25 ในผู้ป่วยทั้งหมด มีอันตรายถึงชีวิต จากรายงานพบอัตราการตายประมาณร้อยละ 9 ภาวะนี้ประกอบไปด้วยภาวะบวมทั่วตัว, น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและเยื่อหุ้มหัวใจ (pleuropericardial effusions), ภาวะน้ำท่วมปอดซึ่งอาจสัมพันธ์กับ capillary

lymphoma และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

กลไกออกฤทธิ์ anti-CD20 chimeric monoclonal antibody ยับยั้งการแบ่งเซลล์

ระยะเวลาและขนาดยา เวลาเฉลี่ยจากการให้ยา rituximab ครั้งแรกถึงการเริ่มมีอาการทางระบบหายใจ คือ 3 เดือน (12 สัปดาห์) โดยพบมากที่สุดหลัง rituximab รอบที่สี่ ขนาดยาสะสมเฉลี่ย 1,600 มก./ตร.ม.¹⁰

ความผิดปกติของเนื้องอกที่พบได้บ่อย

- Infusion reaction พบบ่อยที่สุดมากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้ rituximab อาจมีอาการ ไข้หนาวสั่น, หายใจลำบาก, ความดันโลหิตต่ำ, ผื่นแพ้, อาการคัน, และความรู้สึกว่าคอและลิ้นบวม
- โรคปอดอักเสบติดเชื้อ

2. Tyrosine kinase inhibitors

• Gefitinib

ใช้รักษาโรคมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer

กลไกออกฤทธิ์ Selective EGFR tyrosine kinase inhibitor

อุบัติการณ์ โรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใช้ Gefitinib ร้อยละ 1 แต่พบอัตราการเสียชีวิตได้ถึง ร้อยละ 30

ระยะเวลา เฉลี่ย 24 ถึง 42 วัน

• Erlotinib

ใช้รักษาโรคมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer และโรคมะเร็งตับอ่อน

กลไกออกฤทธิ์ EGFR antagonist

ระยะเวลา เฉลี่ย 47 วัน

• Imatinib

ใช้รักษา leukemias, myelodysplastic/myeloproliferative disease, systemic mastocytosis, hypereosinophilic syndrome, dermatofibrosarcoma protuberans, gastrointestinal stromal tumors

กลไกออกฤทธิ์ ยับยั้ง BCR-ABL, KIT, and platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) tyrosine kinases

ระยะเวลา เฉลี่ย 49 วัน

ความผิดปกติของเนื้องอกที่พบได้บ่อย

- ภาวะน้ำท่วมปอด
- โรคปอดอักเสบติดเชื้อชนิดเฉียบพลัน (acute interstitial pneumonia)

• Dasatinib

ใช้รักษา Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+CML)

กลไกออกฤทธิ์ BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor

ความผิดปกติของเนื้องอกที่พบได้บ่อย

- น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด พบได้ร้อยละ 10-35 ส่วนใหญ่เป็นชนิด exudative ที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์เด่น กลไกการเกิดไม่ทราบแน่ชัด อาจเกี่ยวข้องกับการยับยั้ง platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFR-β) ซึ่งมีบทบาทในการควบคุมการสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis) หรืออาจเกี่ยวข้องกับการภูมิคุ้มกันตัวเอง (autoimmune mediated)

- ภาวะความดันโลหิตลดลงปอดสูงพบน้อย เกิดได้ตั้งแต่ 8-48 เดือน หลังได้รับการรักษา การรักษาควรหยุดการรักษาด้วย dasatinib ไม่ควรใช้ยาซ้ำอีก อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจมีความจำเป็นต้องการรักษาเฉพาะสำหรับโรคความดันโลหิตในหลอดเลือดปอดสูง⁵

- ปอดอักเสบ (pneumonitis) พบค่อนข้างน้อย

ภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy)

1. Interferons

Interferons (α, β, and γ) ใช้ในโรคมะเร็ง โรคติดเชื้อ และโรคอักเสบหลายชนิด

กลไกออกฤทธิ์ ยับยั้งการทำงานของ T cells, เหนี่ยวนำไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ และการปลดปล่อยไซโตไคน์ที่ก่อไฟบรินในปริมาณมาก เช่น PDGF, TGF- β

ความผิดปกติของเนื้องอกที่พบได้บ่อย

- ปอดเป็นพังผืด

- การอักเสบบนแบบกรนูโลมา (granulomatous reaction) หรือ sarcoid-like reaction
- โรคปอดอินเตอรส์ตีสเทียม
- โรคปอดอักเสบบอรร์แกไนซิง
- Interferon- α สามารถทำให้เกิดภาวะหลอดลมตีบในผู้ป่วยที่ป็นโรคหอบหืดอยู่เดิม

Interferon- γ อาจเกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์โรคปอดอักเสบบนจากการฉายรังสีที่รุนแรง (radiation pneumonitis) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung carcinoma

2. Rapamycin analogues

- **Sirolimus**

ใช้ในการป้องกัน organ transplant rejections หรือใช้รักษา lymphangiomyomatosis (LAM) หรือ perivascular epithelioid cell tumors

กลไกออกฤทธิ์ เป็น mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor ซึ่งมีคุณสมบัติยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์และกดภูมิคุ้มกัน

ความผิดปกติของเนื้อปอดที่พบได้บ่อย

- โรคปอดอินเตอรส์ตีสเทียมแบบกึ่งเฉียบพลัน (ซึ่งโดยปกติจะหายได้หลังจากหยุดการรักษา)
- โรคปอดอักเสบบอรร์แกไนซิง
- ภาวะเลือดออกในถุงลม (diffuse alveolar hemorrhage)
- โรคโปรตีนรั่วในถุงลมปอด (pulmonary alveolar proteinosis) พบน้อยมาก

- Granulomatosis

- **Everolimus**

ใช้รักษา มะเร็งเต้านม, มะเร็งตับอ่อนชนิด neuroendocrine tumors, มะเร็งแพร่กระจายที่มาจากระบบทางเดินอาหารและปอด, มะเร็งไต (renal cell carcinoma, RCC), tuberous sclerosis complex (TSC)-associated partial-onset seizures, TSC-associated renal angiomyolipoma, subependymal giant cell astrocytoma (SEGA), organ rejection ภายหลังจากปลูกถ่ายตับและไต

กลไกออกฤทธิ์ เป็น mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor

ความผิดปกติของเนื้อปอดที่พบได้บ่อย

- โรคปอดอักเสบบอรร์แกไนซิง
- โรคปอดอินเตอรส์ตีสเทียมแบบกึ่งเฉียบพลัน

3. Immune checkpoint Inhibitors (ICI)

หน้าที่หลักของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย คือการกำหนดเป้าหมายและทำลายเซลล์มะเร็ง กระบวนการนี้เกิดขึ้นผ่านสัญญาณกระตุ้นร่วมและยับยั้งร่วมที่ควบคุมอย่างเข้มงวด เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน (immune related adverse events, IrAEs) อาจเกี่ยวข้องกับระบบอวัยวะสำคัญแทบทุกระบบ รวมถึงปอดด้วย ซึ่งเกิดขึ้นไม่บ่อยนัก อย่างไรก็ตามอาจรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้

อุบัติการณ์ โรคปอดอักเสบบนที่เกี่ยวข้องกับ immune checkpoint Inhibitors อยู่ในช่วงร้อยละ 5-11

ระยะเวลา เฉลี่ยภายใน 3-6 เดือน หลังเริ่มรักษา

ความผิดปกติของเนื้อปอดที่พบได้บ่อย

- Non-specific interstitial pneumonia (NSIP), โรคปอดอักเสบบอรร์แกไนซิง, โรคปอดอักเสบบนภูมิไวเกิน (hypersensitivity pneumonitis), โรคปอดอินเตอรส์ตีสเทียมชนิดเฉียบพลัน, กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome, ARDS), diffuse alveolar damage (DAD) สามารถพบได้จากการใช้ยาบางชนิด เช่น ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab และ avelumab เป็นต้น
- Eosinophilic pneumonia มีรายงานพบได้จากการใช้ยาเช่น ipilimumab, nivolumab และ pembrolizumab

การรักษา

แนะนำหยุดยาที่สงสัย ส่วนการให้สเตียรอยด์อาจพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเป็นรายๆ ไป โดยหากมีการวินิจฉัยแยกโรคติดเชื้อ อาจพิจารณาให้ยาต้านการติดเชื้อ เช่น ยาปฏิชีวนะ หรือยาด้านไวรัส เป็นต้น ร่วมด้วย ขึ้นกับเชื้อก่อโรคที่สงสัย (ตารางที่ 5)¹

ตารางที่ 5. คำแนะนำการรักษา

ระดับความรุนแรง	ระดับ 1 - แนะนำหยุดยาที่สงสัยชั่วคราว - ติดตามภาพรังสีทรวงอกใน 2-3 สัปดาห์ - สามารถกลับมาให้ยาได้ ถ้าภาพรังสีทรวงอกดีขึ้น แต่ถ้าทรุดลงแนะนำรักษาเหมือนความรุนแรงระดับ 2	ระดับ 2 - แนะนำหยุดยาที่สงสัยชั่วคราว ยกเว้น antibody-drug conjugates และแนะนำหยุดยาถาวร - Prednisolone 1 มก./กก./วัน หรือเทียบเท่า - ติดตามภาพรังสีทรวงอก 2-3 สัปดาห์ - สามารถกลับมาให้ยาได้ ถ้ารุนแรงระดับน้อยกว่าเท่ากับ 1 แต่ถ้าภาพรังสีทรวงอกทรุดลงแนะนำรักษาเหมือนความรุนแรงระดับ 3-4	ระดับ 3 และ 4 - แนะนำหยุดยาที่สงสัยถาวร - Prednisolone 2 มก./กก./วัน หรือเทียบเท่า สำหรับรายที่อาการรุนแรง แนะนำ methylprednisolone 500-1,000 มก./วัน นาน 3 วัน - ถ้าอาการไม่ดีขึ้นใน 48 ชั่วโมง แนะนำให้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressants)
ระยะ CTLI	ระยะเฉียบพลัน - ยาหลัก ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์	ระยะกึ่งเฉียบพลัน - คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยาต้านพังผืด (ให้พิจารณาเป็นรายไป)	ระยะเรื้อรัง - ยาต้านพังผืด (ให้พิจารณาเป็นรายไป)
ชนิด CTLI	Pure type - รักษาเหมือนระดับความรุนแรงแต่ละประเภท	Induced type - แนะนำหยุดยาที่สงสัยชั่วคราว	Mixed type - รักษาโรคร่วม - ถ้ามีแรงจูงใจ แนะนำให้ยารักษาแรง

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1

โดยสรุปความเป็นพิษต่อปอดจากยาเคมีบำบัด ยามุ่งเป้า และยาภูมิคุ้มกันบำบัดอาจพบได้ไม่บ่อย แต่มีความสำคัญเนื่องจากอาจรุนแรงจนมีอันตรายถึงชีวิตได้ และมีการวินิจฉัยแยกโรคอื่นร่วมด้วย เช่น โรคติดเชื้อ และภาวะน้ำท่วมปอด เป็นต้น การรักษาแนะนำให้หยุดยาที่สงสัย โดยอาจให้หรือไม่ให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วยขึ้นกับความรุนแรงของโรค และยาที่เป็นสาเหตุแต่ละชนิด และมีการติดตามอาการที่เหมาะสมโดยอาศัยความเห็นของทีมแพทย์สหสาขา

เอกสารอ้างอิง

1. Lin X, Guo H, Zhao W, *et al.* Expert consensus on cancer treatment-related lung injury. *J Thorac Dis* 2025; 17:1844-75.

2. Sternschein R, Moll M, Ng J, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis. Incidence, risk factors, and clinical and radiographic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198:951-3.

3. ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร. การวินิจฉัยแยกโรคระหว่างโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลจากโรคแพ้ภูมิตัวเองและโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลที่ไม่ทราบสาเหตุ (the differentiation between connective tissue disease-associated interstitial lung disease and idiopathic interstitial pneumonia). ใน: ดุจรัตน์ สมบูรณ์วิบูลย์, ธนัญชัย เพชรนาถ, ไพสินี รัตนวัฒน์กุล, ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร, อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา, บรรณาธิการ. โรคปอดอินเตอร์สตีเชียล เล่ม 2 (interstitial lung disease 2). กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย: บริษัท พรินท์เอเบิล

- จำกััด; 2024. หน้า 17.
4. Shannon VR. Cancer treatment-related lung injury. *Oncologic Critical Care* 2019; 9:531-56.
 5. Limper AH. Drug-Induced Pulmonary Disease. In: Broadus VC, Ernst JD, editors. *Murray & Nadel's Textbook of respiratory medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Health Sciences; 2022. p 1378-1397e16.
 6. Yegin ZA, Türköz Sucak G, Erbaş G, *et al.* ARA-C associated pulmonary toxicity. *Turk J Haematol* 2011; 28:81-3.
 7. Mohan N, Dalip D, Rampersad FS, *et al.* Paclitaxel-induced pneumonitis in trinidad: a case report. *Cureus* 2022; 14:e26613.
 8. Reyhanoglu G, Hughes B, King KE, *et al.* Differentiation syndrome, a side effect from the therapy of acute promyelocytic leukemia. *Cureus* 2020; 12:e12042.
 9. Kanbayashi Y, Uchida M, Kashiwagi M, *et al.* Evaluation of lung toxicity with bevacizumab using the spontaneous reporting database. *Sci Rep* 2022; 12:15619.
 10. Lioté H, Lioté F, Séroussi B, *et al.* Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2010; 35:681-7.