

อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่มยับยั้งอิมมูนเช็คพอยต์ในผู้ป่วยมะเร็ง ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่ง

ฐิติรัตน์ ภาพรสวัสดิ์¹, ณัฐกร แก้วกล้า¹, บัณฑิตาภรณ์ ศิริจันทร์ชื่น^{1,2}, บุษยามาส ชิวสกุลยง³,
ชัยยุทธ เจริญธรรม³, จักรพันธ์ อยู่ดี^{1,2,4*}

¹ ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

² ศูนย์วิจัยการประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์และสุขภาพ ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

³ ภาควิชาอายุรศาสตร์ หน่วยงานมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

⁴ ศูนย์ฝึกอบรมการบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

* ติดต่อผู้พิมพ์: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200 โทรศัพท์/โทรสาร 053-944342

อีเมล: jukapun.y@cmu.ac.th

บทคัดย่อ

อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่มยับยั้งอิมมูนเช็คพอยต์ในผู้ป่วยมะเร็ง ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่ง

ฐิติรัตน์ ภาพรสวัสดิ์¹, ณัฐกร แก้วกล้า¹, บัณฑิตาภรณ์ ศิริจันทร์ชื่น^{1,2}, บุษยามาส ชิวสกุลยง³, ชัยยุทธ เจริญธรรม³, จักรพันธ์ อยู่ดี^{1,2,4*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2566; 19(1) : 32-41

รับบทความ: 30 พฤษภาคม 2565

แก้ไขบทความ: 31 ตุลาคม 2565

ตอบรับ: 3 มีนาคม 2566

ปัจจุบันการยาในกลุ่มยับยั้งอิมมูนเช็คพอยต์ (immune checkpoint inhibitors; ICIs) ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยากลุ่มดังกล่าวก็มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลต่อการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง การศึกษามีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (immune-related adverse events; irAE) จากการใช้ยาในกลุ่ม ICIs ที่เกิดขึ้น ณ โรงพยาบาลมหาสารคามนครเชียงใหม่ วิธีการดำเนินการวิจัย: การศึกษานี้ดำเนินการในรูปแบบติดตามข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งที่ใช้ยากลุ่ม ICIs ในระหว่างเดือนมกราคม 2557 ถึงเดือนตุลาคม 2562 โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา การวิจัยนี้วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้โปรแกรม STATA[®] version 16.1 (StataCorp LP, College Station, Tx, USA) ผลการศึกษา: การศึกษานี้มีผู้กลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์คัดเข้าจำนวน 40 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 55) อายุเฉลี่ย 63.6 ± 11.7 ปี ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น non-small cell lung cancer และ Hepatocellular carcinoma (ร้อยละ 42.5 และ 27.5 ตามลำดับ) และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา Nivolumab ร้อยละ 57.5 มีระยะของการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม ICIs เท่ากับ 56 วัน โดยจะพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด irAE ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ICIs ทั้งสิ้น 26 คน (ร้อยละ 65) โดยผู้ป่วยจำนวน 12 คน (ร้อยละ 30) เกิด irAE มากกว่า 1 เหตุการณ์ และส่วนใหญ่ (ร้อยละ 60) มีระดับความรุนแรงเท่ากับ 1-2 สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มากในการศึกษานี้ 3 อันดับแรก คือ ตับอักเสบ (ร้อยละ 22.5) ไอ (ร้อยละ 17.5) และ หายใจลำบาก (ร้อยละ 17.5) สรุปอภิปราย: การศึกษาวิจัยนี้ทำให้ทราบอุบัติการณ์ของ irAEs ที่เกิดจากการใช้ยากลุ่ม ICIs ถึงร้อยละ 65 และเป็นอาการในกลุ่มของระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะภาวะตับอักเสบและระบบทางเดินหายใจเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งบุคลากรทางการแพทย์สามารถนำข้อมูลจากวิจัยนี้ไปเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ รวมทั้งเป็นข้อมูลให้แก่ผู้ป่วยในการเฝ้าระวังและปฏิบัติตัวเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้น

คำสำคัญ: ยาในกลุ่มยับยั้งอิมมูนเช็คพอยต์, มะเร็งชนิดก้อน, อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย



Incidence of adverse drug reactions in immune checkpoint inhibitors among cancer patients with cancer at a University Hospital

Thitirat Thapornsawat¹, Natthakon Kaewkla¹, Buntitabhon Sirichanchuen^{1,2}, Busyamas Chewaskulyong³,
Chaiyut Charorntum³, Jukapun Yoodee^{1,2,4*}

¹ Department of Pharmaceutical care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

² Center for Medical and Health Technology Assessment

³ Department of Internal Medicine, Oncology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

⁴ Pharmaceutical Care Training Center, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

*Correspondence Author: jukapun.y@cmu.ac.th

Abstract

Incidence of adverse drug reactions in immune checkpoint inhibitors among cancer patients with cancer at a University Hospital

Thitirat Thapornsawat¹, Natthakon Kaewkla¹, Buntitabhon Sirichanchuen^{1,2}, Busyamas Chewaskulyong³, Chaiyut Charorntum³, Jukapun Yoodee^{1,2,4*}

IJPS, 2023; 19(1) : 32-41

Received: 30 May 2022

Revised: 31 October 2022

Accepted: 3 March 2023

Introduction: Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are improving efficacy and transforming cancer care. However, specific immune related adverse events (irAEs) develop during ICI therapy and are not well defined in Thailand. This study aimed to investigate incidence of irAEs among patients with cancer with ICIs therapy. **Method:** We performed a retrospective study concerning patients treated with ICIs at Maharaj-Nakorn Chiang Mai Hospital, from January 1, 2014 to October 31, 2020. Descriptive statistics were applied for reporting incidence of irAEs. STATA[®], Version 16.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) was used to manage data for and all statistical analysis. **Result:** We identify 40 patients with cancer with ICIs therapy. The majority of patients were male (55%) with mean age 63.6 ± 11.7 years old. Almost one half of the subjects had non-small cell lung cancer (42.75%) and 27.5% had hepatocellular carcinoma. The most common ICIs therapy was nivolumab (57.5%). Median time to follow-up after ICIs use was 56 days. Twenty-six patients (65%) reported irAEs and 12 patients were related to one or more irAEs. Most (60%) irAEs were grade 1-2. Hepatitis was the most common irAE (22.5%), follow by respiratory symptom such as cough (17.5%) and dyspnea (17.5%). **Conclusion:** This study demonstrated the incidence of irAEs among patients with cancer with ICIs therapy was 65%, while the most common irAEs included respiratory system (cough and dyspnea) and gastro-intestinal tract system especially hepatitis. Health care providers will need to educate and monitor cancer patients to prevent irAEs using ICIs therapy.

Keywords: Immune checkpoint inhibitor, Solid cancer, Immune-Related Adverse Events

บทนำ

ปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขที่ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตมากเป็นอันดับสองรองจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (National Cancer Institute, 2021) จากข้อมูลสถิติขององค์การอนามัยโลกและกระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทย (National Cancer Institute, 2021; Sung *et al.*, 2021) ได้รายงานถึงสถานการณ์โรคมะเร็งในปัจจุบันทวีความรุนแรงมากยิ่งขึ้นทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาและสูญเสียโอกาสทางเศรษฐศาสตร์มากยิ่งขึ้น ปัจจุบันแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งนั้นมีหลากหลาย เช่น การผ่าตัด การฉายรังสีรักษา การรักษาด้วยยา หรือการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งวิธีการรักษานั้นจะเลือกตามชนิดและระยะของโรคมะเร็งในผู้ป่วยแต่ละราย (Velcheti *et al.*, 2016)

สำหรับการรักษาโรคมะเร็งด้วยยานั้น การใช้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) เป็นวิธีมาตรฐานที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งมาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน แม้ว่าจะก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลงและมีผลต่อความร่วมมือในการรักษา ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิดมีการเปลี่ยนแปลงไปสู่การใช้ยาที่หลากหลาย (Velcheti and Schalper, 2016) ได้แก่ ยาพุ่งเป้า (targeted therapy) ที่ออกฤทธิ์โดยการหยุดหรือชะลอการโตหรือกระจายของโรคมะเร็งโดยการมีเป้าหมายการยับยั้งโดยโมเลกุลที่จำเพาะที่เกิดขึ้นจากยีนก่อมะเร็ง นอกจากนี้ยังมีการใช้ยาในกลุ่มภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) เพื่อกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยทำงานได้ดีขึ้นในการยับยั้งหรือทำลายเซลล์มะเร็ง (Berger *et al.*, 2018) ซึ่งปัจจุบันยาในกลุ่มภูมิคุ้มกันบำบัดที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายคือยาที่มีกลไกการยับยั้งภูมิคุ้มกันเช็คพอยต์ (immune checkpoint inhibitors; ICIs) (Burugu *et al.*, 2018) ทั้งนี้จากข้อมูลการศึกษาที่รายงานในปัจจุบันพบว่าการใช้ยาพุ่งเป้าในผู้ป่วยที่มีเป้าหมายหรือการใช้ยาในกลุ่ม ICIs สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค (disease-free survival; DFS) หรืออัตราการรอดชีวิตโดยไม่มีการดำเนินไปของโรค (progression-free survival; PFS) รวมทั้ง

เพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (response rate) ในโรคมะเร็งได้หลายชนิด เช่น โรคมะเร็งปอด (Herbst *et al.*, 2020) มะเร็งตับ (Socinski *et al.*, 2018) มะเร็งไต (Choueiri *et al.*, 2021) ได้ดีกว่ายาเคมีบำบัด นอกจากนี้ยาในกลุ่ม ICIs ยังมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เมื่อเทียบกับการใช้ยาเคมีบำบัดรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง (Leung *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2020) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากยาพุ่งเป้าหรือยาในกลุ่ม ICIs นั้นพบว่าเกิดน้อยกว่าการใช้ยาเคมีบำบัด (Li *et al.*, 2019)

ยา ICIs ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) หรือ program cell death protein-1 (PD-1) หรือ program cell death protein-1 ligand (PD-L1) ที่เซลล์มะเร็งใช้ในการอยู่รอดจากการถูกทำลายจากภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งผลจากการใช้ยาเหล่านี้จะทำให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายให้มีการกำจัดเซลล์มะเร็งที่มากขึ้น ปัจจุบันข้อมูลการใช้ยา ICIs มีอยู่อย่างแพร่หลาย (Burugu *et al.*, 2018; Dancsok *et al.*, 2018) เช่น การรักษาโรคมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma มะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก (non-small cell lung cancer; NSCLC) มะเร็งไต (renal cell carcinoma; RCC) หรือ มะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma; HCC) เป็นต้น สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม ICIs พบว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immune-related adverse events; irAEs) อันเนื่องมาจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และอาการของ irAEs จะรุนแรงขึ้นหากมีการใช้ยาในกลุ่ม CTLA-4 inhibitors ร่วมกับยาในกลุ่ม PD-1 ซึ่งการเกิด irAEs นี้สามารถเกิดได้ทุกระบบของร่างกาย (Weber *et al.*, 2015)

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาในกลุ่ม ICIs มีอุบัติการณ์การเกิด irAEs ที่สูงขึ้นและต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลมากถึงร้อยละ 25 (El Majzoub *et al.*, 2019) สอดคล้องกับรายงานอุบัติการณ์การเกิด irAEs ที่ประเทศไทยจะพบว่ามีรายงานที่ร้อยละ 24-49.5 และมักเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับระบบต่อมไร้ท่อ (endocrine system) มากถึงร้อยละ 29.9 (Meanwatthana *et al.*, 2022; Ngamphaiboon

et al., 2021) แต่เนื่องจากปัจจุบันการใช้ยาในกลุ่ม ICIs ในประเทศไทยยังไม่แพร่หลายทำให้ข้อมูลที่รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ค่อนข้างจำกัด (Hirankarn *et al.*, 2018) ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม ICIs ณ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ และมีวัตถุประสงค์รอง เพื่อศึกษาระยะเวลาในการเกิด irAEs และความรุนแรงตาม common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 (National Cancer Institute, 2018) โดยข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะนำไปใช้ประโยชน์ในการป้องกันและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการรักษา ทำให้ผู้ป่วยใช้ยาได้อย่างต่อเนื่อง ได้รับประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบงานวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบติดตามย้อนหลัง (retrospective cohort study) จากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2562

กลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าการวิจัย คือ ผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม ICIs ที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2562 และจะคัดออกเมื่อข้อมูลประวัติการรักษาในเวชระเบียนไม่เพียงพอที่จะทำการวิเคราะห์ข้อมูล หรือ ผู้ป่วยที่ขาดการติดตามการใช้ยาเป็นเวลานานเกินกว่า 2 รอบการรักษา

โดยขนาดกลุ่มตัวอย่างจากการคำนวณกลุ่มตัวอย่างทางสถิติเชิงพรรณนา (estimating a single proportion) จากสมการ $n = \frac{Z_{\alpha}PQ}{d^2}$ (Daneil *et al.*, 1999) เมื่อแทนค่าในสมการด้วย Z_{α} คือค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ 1.96 และ P คืออุบัติการณ์ที่คาดว่าจะเกิด irAEs ที่ร้อยละ 2.5 โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Nice L และคณะ (Nice *et al.*, 2021) และระดับความคลาดเคลื่อนสามารถเกิดได้ร้อยละ 5 จะได้กลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 38 ราย

กระบวนการและเครื่องมือในการดำเนินงาน

การสืบค้นกลุ่มตัวอย่างเพื่อเข้าการศึกษานี้จะทำการสืบค้นผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ICIs จากรหัสยาผ่านฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์โรงพยาบาล โดยจะทำการเก็บข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ โรคร่วม โรคประจำตัวที่ได้รับการวินิจฉัย ลำดับการรักษา และยาที่ได้รับ เป็นต้น สำหรับข้อมูลการเกิด irAEs ผู้วิจัยได้ทำการเก็บข้อมูลและระยะเวลาของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม ICIs ที่ได้บันทึกในเวชระเบียนโดยแพทย์และเภสัชกรประจำคลินิกโรคมะเร็ง มาแปลงเป็นระดับความรุนแรงตาม CTCAE version 5.0 (National Cancer Institute, 2018) ทั้งนี้ระดับความรุนแรงของ irAEs ที่ประเมินโดยแพทย์และเภสัชกรผู้ทำการวิจัยจะต้องเท่ากัน หากระดับความรุนแรงที่ไม่เท่ากันจะต้องให้แพทย์อีกท่านตัดสินการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิจัยนี้ใช้สถิติเชิงพรรณนา สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายแบบปกติจะรายงานในรูปแบบ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายแบบไม่ปกติจะรายงานในรูปแบบ ค่ามัธยฐาน (median) และส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (inter quartile range; IQR) สำหรับข้อมูลระยะเวลาการติดตามและอาการไม่พึงประสงค์ของ irAEs จะแสดงโดยใช้ swimming plot การวิจัยนี้วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้โปรแกรม STATA® version 16.1 (StataCrop LP, College Station, TX, USA)

การรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ รหัสโครงการวิจัย 6851 (Research ID: 6851)

ผลการวิจัย

การศึกษานี้มีผู้กลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์คัดเข้าจำนวน 40 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 55) อายุเฉลี่ย 63.6 ± 11.7 ปี มัธยฐานของอายุเท่ากับ 63.5 ปี (IQR= 66.5) ส่วนใหญ่



ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NSCLC และ HCC (ร้อยละ 42.5 และ 27.5 ตามลำดับ) ผู้ป่วยทุกรายมี Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0 และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา nivolumab ร้อยละ 57.5 ซึ่งข้อมูลลักษณะ

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างได้แสดงดังตารางที่ 1 การศึกษา ระดับประถมศึกษาหรือมัธยมศึกษา และกลุ่มตัวอย่างเกือบทั้งหมด 179 คน (ร้อยละ 99.4) มีสิทธิการรักษาพยาบาล (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=40)

ลักษณะ	ผู้ป่วยทั้งหมด (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	22 (55)
หญิง	18 (45)
อายุ (ปี); เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน);	63.6 \pm 11.7
คะแนน Charlson Comorbidity index (เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	9.2 \pm 1.7
มะเร็งที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย	
มะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์มะเร็งขนาดเล็ก (Non-small cell lung cancer)	17 (42.5)
มะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma)	11 (27.5)
มะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมา (Melanoma)	3 (7.5)
มะเร็งไต (Renal cell carcinoma)	3 (7.5)
มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (Bladder cancer)	3 (7.5)
มะเร็งปากมดลูก (Cervical cancer)	1 (2.5)
มะเร็งศีรษะและลำคอ (Head and neck cancer)	1 (2.5)
มะเร็งกระเพาะอาหาร (Gastric cancer)	1 (2.5)
ลำดับของการได้รับยาในการรักษา	
ลำดับแรก (First-line)	6 (15)
ลำดับที่สอง (Second-line)	25 (62.5)
ลำดับที่สาม (Third-line)	9 (22.5)
ชนิดของยาในกลุ่ม ICIs ที่ได้รับ	
Nivolumab	23 (57.5)
Atezolizumab	8 (20)
Pembrolizumab	8 (20)
Nivolumab+Ipilimumab	1 (2.5)
มัธยฐานของการติดตาม (วัน)(IQR)	56 (66.5)

*IQR: Inter-quartile range

มัธยฐานของการติดตาม (median follow up) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม ICIs เท่ากับ 56 วัน (IQR= 66.5) โดยจะพบว่าอุบัติการณ์การเกิด irAE ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ICIs ทุกระดับความรุนแรงตามเกณฑ์ CTCAE V.5.0

ทั้งสิ้น 26 คน (ร้อยละ 65) โดยผู้ป่วยจำนวน 12 คน (ร้อยละ 30) เกิด irAE มากกว่า 1 เหตุการณ์ และส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงเท่ากับ 1-2 (ร้อยละ 60) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มากในการศึกษานี้ 3 อันดับแรก คือ ตับอักเสบ (ร้อยละ

22.5) ไอ (ร้อยละ 17.5) และ หายใจลำบาก (ร้อยละ 17.5) (ตารางที่ 2) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยจำนวน 2 คน (ร้อยละ 5) ที่มีระดับความรุนแรงเท่ากับระดับ 3 ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วย 1 ราย ที่มีอาการท้องเสียในวันที่ 20 ร่วมกับตับอักเสบในวันที่ 22

หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา และผู้ป่วยอีก 1 รายที่มีอาการของภาวะแพ้ (hypersensitivity reaction) ในวันที่ 25 ซึ่งถือเป็นรอบที่ 2 ของการรักษาของผู้ป่วย

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (irAE) ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ICIs ตามระดับความรุนแรงของเกณฑ์ CTCAE V.5.0 (n=40)

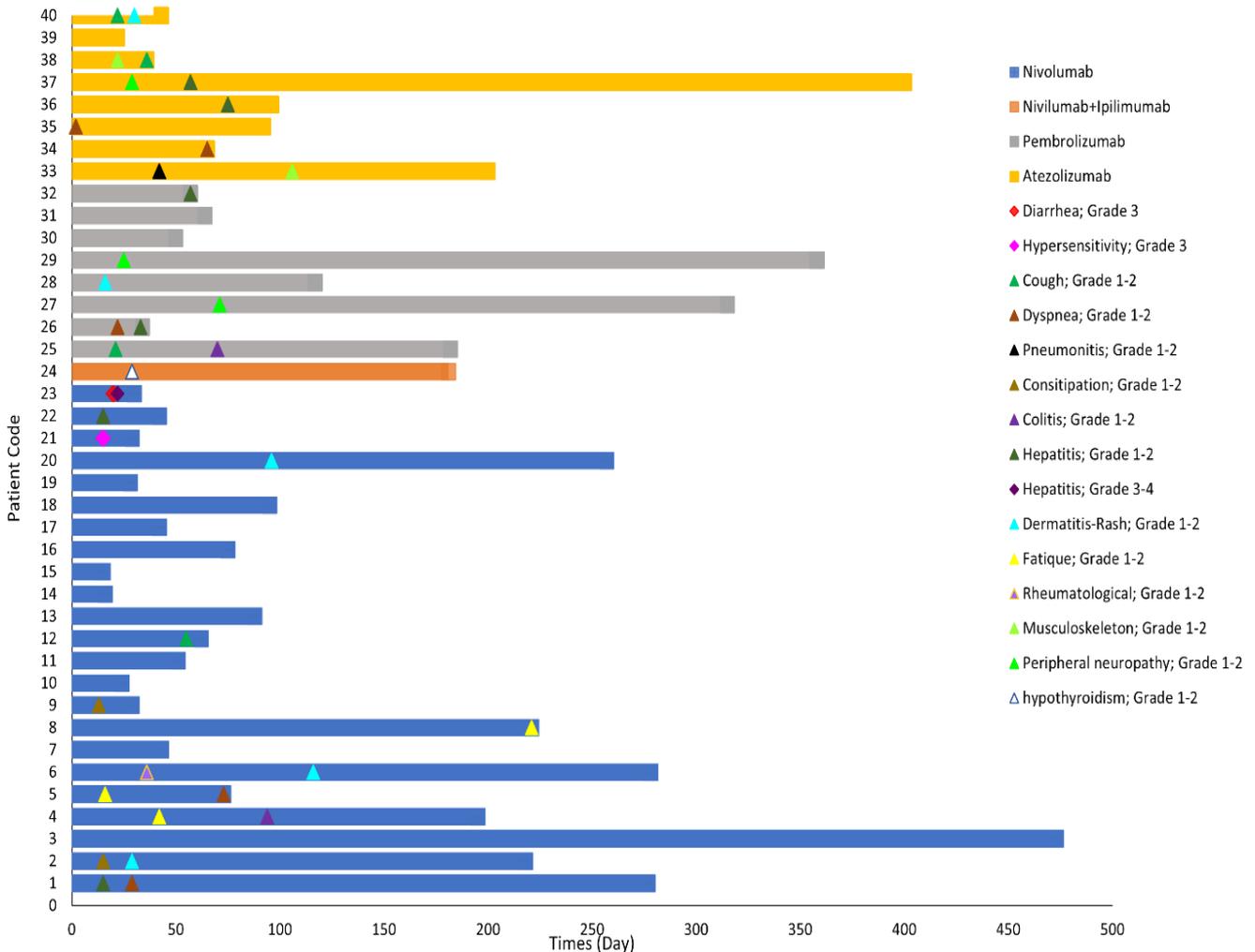
อาการ	ทุกระดับความรุนแรง (%) ^a	ระดับ 1-2 (%) [*]	ระดับ 3-4 (%) [*]
ระบบทางเดินหายใจ			
ไอ (Cough)	7 (17.5)	7 (17.5)	-
หายใจลำบาก (Dyspnea)	7 (17.5)	7 (17.5)	-
ปอดอักเสบ (Pneumonitis)	1 (2.5)	1 (2.5)	-
ระบบทางเดินอาหาร			
ท้องผูก (Constipation)	2 (5)	2 (5)	-
ท้องเสีย (Diarrhea)	1 (2.5)	-	1 (2.5)
ลำไส้อักเสบ (Colitis)	3 (7.5)	3 (7.5)	-
ตับอักเสบ (Hepatitis)	9 (22.5)	8 (20)	1 (2.5)
ระบบผิวหนัง			
ผื่น-คัน (Rash-dermatitis)	4 (10)	4 (10)	-
ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ			
เมื่อยล้า (Fatigue)	3 (7.5)	3 (7.5)	-
ปวดข้อ (Arthritis)	1 (2.5)	1 (2.5)	-
ปวดกล้ามเนื้อ (Musculoskeletal pain)	2 (5)	2 (5)	-
ระบบประสาท			
ชาปลายมือปลายเท้า (Peripherals neuropathy)	3 (7.5)	3 (7.5)	-
ระบบต่อมไร้ท่อ			
ภาวะไทรอยด์ต่ำ (Hypothyroidism)	1 (2.5)	1 (2.5)	-
ภาวะแพ้ (Hypersensitivity reaction)	1 (2.5)	-	1 (2.5)

*%: คำนวณจากผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าในกลุ่ม ICIs (n=40)

^a ผู้ป่วยจำนวน 12 คน ที่เกิด irAE มากกว่า 1 เหตุการณ์

ระยะเวลาในการเกิด irAEs หลังจากได้รับยาในกลุ่ม ICIs ของผู้ป่วยจะพบว่ามีมัธยฐานเท่ากับ 31.5 วัน (IQR= 49) นอกจากนี้เมื่อพิจารณาระยะเวลาของการเกิด irAEs ที่พบได้บ่อยจะพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบจะมีระยะเวลาในการ

เกิดเหตุการณ์ที่มีมัธยฐานเท่ากับ 45 วัน (IQR= 42) ไอ 48.5 วัน (IQR= 53) หายใจหอบเหนื่อย 32.5 วัน (IQR= 43) และการเกิดผื่น-คัน 30 วัน (IQR= 67) ระยะเวลาในการเกิด irAEs ของผู้ป่วยแต่ละรายได้แสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 ระยะเวลาการติดตามและอาการไม่พึงประสงค์ของ irAEs ตาม CTCAE V.5.0

สำหรับผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่ใช้ยา nivolumab เกิด irAEs ระดับความรุนแรงเท่ากับ 3 ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วย 1 รายที่มีอาการท้องเสียในวันที่ 20 ร่วมกับตับอักเสบในวันที่ 22 หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา ซึ่งผู้ป่วยได้รับการจัดการโดยการหยุดการให้ยา และมีการให้ยา dexamethasone ในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน และผู้ป่วยอีก 1 รายที่มีอาการของภาวะแพ้ (hypersensitivity reaction) ในวันที่ 25 ซึ่งผู้ป่วยได้รับการจัดการโดยการหยุดการให้ยา และมีการให้ยา dexamethasone ในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยาในกลุ่ม H1-antagonist คือ chlorpheniramine ในขนาด 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำแก่ผู้ป่วย ทั้งนี้ผู้ป่วยทั้ง 2 รายมีอาการดีขึ้นหลังจากที่มีการหยุดยาและได้รับการรักษาด้วยยา dexamethasone

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

ปัจจุบันการยาในกลุ่ม ICIs ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวก็มีรายงานการเกิด irAEs ที่ส่งผลต่อการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง (Chen *et al.*, 2021; Galluzzi *et al.*, 2020; Weber *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2015) จากข้อมูลในปัจจุบันพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม ICIs ในประเทศไทยสามารถพบได้ประมาณร้อยละ 24-49.5 (Ngamphaiboon *et al.*, 2021; Meanwatthana *et al.*, 2022) เนื่องจากการวิจัยก่อนหน้าที่ได้รายงานอุบัติการณ์และลักษณะของ irAEs ที่เกิดขึ้นแต่ข้อมูลระยะเวลาของการเกิด irAEs ยังมีความหลากหลายและข้อมูลค่อนข้างจำกัด ดังนั้นการศึกษานี้ได้ทำการศึกษาถึงอุบัติการณ์

และระยะเวลาของการเกิด irAEs ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยา ICIs ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ โดยมีผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการรักษาด้วยยากกลุ่ม ICIs ทั้งสิ้น 40 คน ตามเกณฑ์ของ CTCAE version 5.0 (National Cancer Institute, 2018) ซึ่งเป็นเกณฑ์มาตรฐานในการแบ่งชนิดและระดับความรุนแรงของ irAEs ซึ่งการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เกิด irAEs ทั้งสิ้น 26 คน (ร้อยละ 65) โดยจะพบว่าภาวะตับอักเสบเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มากที่สุด chez ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ICIs ตามด้วยอาการไอและอาการหายใจลำบาก ซึ่ง irAEs ที่เกิดขึ้นในการศึกษานี้ได้สอดคล้องกับการศึกษาของ Majzoub EI และคณะ (EI Majzoub *et al.*, 2019) ที่ได้ทำการศึกษาถึงอุบัติการณ์ของการเกิด irAE ที่ต้องเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินพบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มากที่สุดคือ อาการท้องเสีย ลำไส้อักเสบ ภาวะปอดอักเสบที่มีอาการไอและหายใจลำบาก และภาวะตับอักเสบตามลำดับ ทั้งนี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาของ Nice L และคณะ (Nice *et al.*, 2021; Bycroft *et al.*, 2021) ที่ทำการศึกษาถึงอุบัติการณ์ของการเกิด irAE ที่มีความจำเป็นต้องเข้าทำการรักษาตัวในโรงพยาบาล พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มากที่สุดคือ การเกิดอาการผิวหนังอักเสบ ส่วนการเกิดภาวะลำไส้อักเสบ ปอดอักเสบ และภาวะตับอักเสบ ตามลำดับ

จากการศึกษาของ Wang DY และคณะ (Wang *et al.*, 2018) ที่ได้ทำการศึกษาการเกิด irAEs ในผู้ป่วยที่ได้รับ ICIs ด้วยวิธีการรวบรวมวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ในรูปแบบสถิติแบบอภิมาน พบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นั้นจะมีความสัมพันธ์กับชนิดของยาที่ได้รับ ผู้ป่วยที่ได้รับยา ICIs ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง PD-1/PD-L1 จะเกิด irAEs ที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินหายใจได้สูง เช่น การเกิดภาวะปอดอักเสบ (ร้อยละ 35) ภาวะตับอักเสบ (ร้อยละ 22) และภาวะลำไส้อักเสบ (ร้อยละ 17) เมื่อพิจารณาถึงตัวยาจากการศึกษาของ Majzoub EI และคณะ (EI Majzoub *et al.*, 2019; Qdaisat *et al.*, 2019) จะพบว่า ยา nivolumab จะมีอุบัติการณ์ของการเกิด irAEs ที่สูงกว่ายา Pembrolizumab เช่น อาการท้องเสีย (ร้อยละ 8.4 และ ร้อยละ 6.4 ตามลำดับ) ภาวะตับอักเสบ (ร้อยละ 6.1 และ ร้อยละ 1.3 ตามลำดับ) และภาวะปอดอักเสบ (ร้อยละ 7.1 และ ร้อยละ 4.6 ตามลำดับ) ซึ่งจะสอดคล้องกับการศึกษาที่พบอาการของภาวะตับอักเสบ รวมถึงอาการไอและหอบเหนื่อยซึ่งเป็นอาการนำก่อนการเกิดภาวะปอดอักเสบ (ร้อยละ 22.5 ร้อยละ 17.5 และ ร้อยละ 17.5 ตามลำดับ) ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจากการที่ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา

ส่วนใหญ่ร้อยละ 57.5 ได้รับยา nivolumab ในการรักษา จึงทำให้ผลการรักษาที่ได้มีความสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (Song *et al.*, 2020) ที่พบว่า การเกิด irAEs มักเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยา nivolumab

การเกิด irAEs จากการใช้ยาในกลุ่ม ICIs เป็นผลจากการที่ยาออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ CTLA-4 หรือ ตัวรับ PD-1/PD-L1 ส่งผลให้ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยได้รับการกระตุ้นและมักเกิดขึ้นหลังจากที่ได้รับยาไปแล้วหลายสัปดาห์ ดังนั้นการที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม ICIs ในหลายรอบการรักษาจึงเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิด irAEs ซึ่งการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมักเกิดหลังจากผู้ป่วยได้รับยาไปแล้วอย่างน้อย 14 วัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Meanwatthana และคณะ (Meanwatthana *et al.*, 2022) นอกจากนี้ยังมีหลายปัจจัยที่ส่งผลให้เกิด irAEs มากขึ้น (EI Majzoub *et al.*, 2019; Ngamphaiboon *et al.*, 2021) เช่น ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง รวมถึงการใช้ยากกลุ่ม ICIs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง CTLA-4 เป็นต้น

สำหรับระยะเวลาในการเกิด irAEs หลังจากที่ได้รับยาในกลุ่ม ICIs นั้น จากการศึกษาของ Tang SD และคณะ (Tang *et al.*, 2021) ได้รายงานการเกิด irAEs ของผู้ป่วยที่ได้รับยา ICIs ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง PD-1/PD-L1 จะพบว่ามีอาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบผิวหนังเป็นอันดับแรกหลังจากที่ใช้ยาในกลุ่ม ICIs (14-42 วัน) ตามด้วย ระบบทางเดินอาหาร (42-49 วัน) ระบบทางเดินหายใจ (63-70 วัน) ระบบฮอร์โมน (63-77 วัน) และภาวะตับอักเสบ (63-84 วัน) ซึ่งจากการศึกษาดังกล่าวจะพบว่ามีความสัมพันธ์กับการศึกษาที่พบว่าอาการผื่น-คัน (30 วัน) เป็นอาการต่อระบบผิวหนังจะมีระยะเวลาในการเกิดเหตุการณ์ที่เร็วที่สุด ตามด้วยภาวะตับอักเสบ (45 วัน) ระบบทางเดินหายใจ ได้แก่อาการหายใจหอบเหนื่อย (32.5 วัน) และ อาการไอ (48.5 วัน) ทั้งนี้ระยะเวลาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กันนั้นอาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีความใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ใช้ยา nivolumab ในการรักษาโรคมะเร็ง

การศึกษานี้เกี่ยวกับอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม ICIs จากการศึกษาที่สามารถนำไปใช้ประโยชน์ในด้านของการป้องกันและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจจะเกิดขึ้นจากการที่ทราบและเวลา (onset) ในการเกิด irAEs รวมถึงการพัฒนาให้คำแนะนำและติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ICIs เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการรักษา ทำให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงความสำคัญและการปฏิบัติตัวเพื่อป้องกันการเกิด

irAEs และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นระหว่างการรักษา แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการเนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังที่อาจทำให้ข้อมูลรายงานการเกิด irAEs บางส่วนสูญหาย หรือมีการบันทึกไม่ครบถ้วน ทั้งนี้ทางผู้วิจัยได้ทำการแก้ไขโดยการประเมินจากการนำข้อมูลที่แพทย์และพยาบาลบันทึกมาเปรียบเทียบถึงอาการของผู้ป่วยและจัดกลุ่มและระดับคะแนนตาม CTCAE v5.0 ก่อนนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ ทั้งนี้การศึกษานี้เป็นการศึกษานำร่องในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม ICIs ที่พบว่า irAEs ที่เกิดขึ้นนั้นสามารถพบได้มากแต่มีความรุนแรงน้อย ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสได้ใช้ยาอย่างต่อเนื่องและมีประสิทธิภาพแต่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่จำกัด อีกทั้งผู้ป่วยในการศึกษานี้มีจำนวนน้อยเนื่องจากทำการศึกษาเพียงแค่หนึ่งโรงพยาบาลดังนั้นควรทำการศึกษาในอนาคตในรูปแบบพหุสถาบัน (multi-center) เพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีความหลากหลายและสามารถหาปัจจัยในการเกิด irAEs ได้

ดังนั้นจากผลการศึกษานี้จะพบว่าอุบัติการณ์การเกิด irAE ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ICIs นั้นสามารถพบได้มากกว่าร้อยละ 60 แต่อย่างไรก็ตามตามระดับความรุนแรงนั้นถือว่าอยู่ในระดับที่ไม่รุนแรง (mild-moderate) ซึ่งระยะเวลาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นนั้นสามารถนำไปใช้ในการติดตามเพื่อป้องกันและให้คำแนะนำผู้ป่วยในการใช้ยาในกลุ่ม ICIs ได้ในการบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็ง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้วิจัยทุกท่าน กลุ่มงานเภสัชกรรม และหน่วยเวชระเบียน โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ที่สนับสนุนการทําวิจัยในครั้งนี้ รวมทั้ง หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ช่วยเหลือในการทําวิจัยในครั้งนี้

References

- Berger MF, Mardis ER. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(6):353-365.
- Burugu S, Dancsok AR, Nielsen TO. Emerging targets in cancer immunotherapy. *Semin Cancer Biol.* 2018;52(2):39-52.

- Chen C, Wu B, Zhang C, Xu T. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: An updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Int Immunopharmacol.* 2021;95:107498.
- Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;385(8):683-694.
- Daniel WW, Cross CL. Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences. 7 ed. New York: Wiley; 1999.
- El Majzoub I, Qdaisat A, Thein KZ, Win MA, Han MM, Jacobson K, et al. Adverse Effects of Immune Checkpoint Therapy in Cancer Patients Visiting the Emergency Department of a Comprehensive Cancer Center. *Ann Emerg Med.* 2019;73(1):79-87.
- Galluzzi L, Humeau J, Buqué A, Zitvogel L, Kroemer G. Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(12):725-741.
- Hirankarn N. Developing academic cancer immunotherapy in Asia-lessons, challenges, and a vision for Thailand. *Chin Clin Oncol.* 2018;7(2):20.
- Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1328-1339.
- Leung JH, Chang CW, Chan AL, Lang HC. Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer as a second line in Taiwan. *Future Oncol.* 2022;18(7):859-870.
- Li B, Chan HL, Chen P. Immune Checkpoint Inhibitors: Basics and Challenges. *Curr Med Chem.* 2019;26(17):3009-3025.



- Li N, Zheng H, Zheng B, Chen C, Cai H, Liu M. Economic Evaluations of Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Cancer Manag Res.* 2020;12:4503-4518.
- Meanwattana J, Chantarasap P, Chuatrisorn I, Wiriya T, Jitawatanarat P. Pharmacist's role in immune-related adverse events management: real-world incidence and risk evaluation from immunotherapy. *Int J Pharm Pract.* 2022;30(4):377-382.
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0: National Institutes of Health;[Online]. 2018 [cited 2021 December 26]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- National Cancer Institute. Medical Record and Databased Cancer Unit, Bangkok, Thailand. Bangkok, Thailand. 2021.
- Ngamphaiboon N, Ithimakin S, Siripoon T, Sintawichai N, Sriuranpong V. Patterns and outcomes of immune-related adverse events in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors in Thailand: a multicenter analysis. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1275.
- Nice L, Bycroft R, Wu X, Rai SN, Figg L, Bhandari S, *et al.* Assessment of hospitalization rates for immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(7):1736-1742.
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, *et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288-2301.
- Song P, Zhang D, Cui X, Zhang L. Meta-analysis of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients. *Thorac Cancer.* 2020;11(9):2406-2430.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
- Tang SQ, Tang LL, Mao YP, Li WF, Chen L, Zhang Y, *et al.* The Pattern of Time to Onset and Resolution of Immune-Related Adverse Events Caused by Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer: A Pooled Analysis of 23 Clinical Trials and 8,436 Patients. *Cancer Res Treat.* 2021;53(2):339-354.
- Velcheti V, Schalper K. Basic Overview of Current Immunotherapy Approaches in Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:298-308.
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, *et al.* Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1721-1728.
- Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2092-2099.