

Ectopic ACTH Syndrome from Renal Neuroendocrine Tumor

วริศรา ทวีพิริยะ

ณัฐพล สภาโรดม

Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome (EAS) เป็นสาเหตุประมาณร้อยละ 15 ของภาวะ endogenous Cushing syndrome ทั้งหมด โดยเกิดจากการสร้างและหลั่งฮอร์โมน ACTH จากเนื้องอกที่ไม่ใช่ต่อมใต้สมอง (non-pituitary tumors) แม้ว่าจะจัดเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย แต่มีความสำคัญทางคลินิกอย่างยิ่ง เนื่องจากผู้ป่วยอาจเกิดภาวะ rapidly progressive และ life-threatening hypercortisolism ที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและรุนแรง โดยระดับ Cortisol ในเลือดที่สูงดังกล่าวนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงถึงแก่ชีวิต ได้แก่ severe hypokalemia, metabolic alkalosis, extreme hyperglycemia, severe hypertension, infection, venous thromboembolism (VTE), neuropsychiatric disturbances และ profound catabolic myopathy จนกระทั่งเกิดภาวะ respiratory failure ได้

Pulmonary neuroendocrine tumor (NET) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของการเกิด EAS โดยประมาณครึ่งหนึ่งของเนื้องอกที่ตรวจพบตั้งอยู่ในปอด และเมื่อรวมกับ thymic NET จะพบว่าแหล่งกำเนิดส่วนใหญ่ของ EAS อยู่ภายในทรวงอก อย่างไรก็ตาม เนื้องอกที่เป็นสาเหตุสามารถพบได้ตั้งแต่บริเวณคอจนถึงอุ้งเชิงกราน และประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยอาจยังไม่สามารถระบุตำแหน่งเนื้องอกได้ (occult tumors) แม้ว่าจะได้รับการตรวจด้วยภาพถ่ายรังสีอย่างละเอียดแล้วก็ตาม

ในผู้ป่วยที่ไม่มี aggressive malignancy การเสียชีวิตส่วนใหญ่ไม่ได้เกิดจากตัวก้อนเนื้องอกเอง แต่เกิดจากผลกระทบของ hypercortisolism ที่รุนแรง โดยเฉพาะโรคระบบหลอดเลือดและหัวใจ (cardiovascular disease), ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic events) และการติดเชื้อรุนแรง ดังนั้น หลักสำคัญที่สุดในการดูแลผู้ป่วย EAS คือ "การวินิจฉัยและ localization ของ ACTH-producing tumor ต้องดำเนินไปพร้อมกับการควบคุมระดับ cortisol และภาวะแทรกซ้อน" โดยไม่ควรรอให้ได้การวินิจฉัยระบุตำแหน่งเนื้องอกสุดท้ายเสร็จสมบูรณ์ก่อนจึงค่อยเริ่มการรักษา

คำแนะนำจาก Endocrine Society ระบุว่าผู้ป่วย Cushing syndrome ที่มี life-threatening complications เช่น severe infection, pulmonary thromboembolism, cardiovascular complications

หรือ acute psychosis ควรได้รับการรักษาเพื่อลดระดับ hypercortisolism อย่างเร่งด่วนภายใน 24–72 ชั่วโมง พร้อมทั้งรักษาภาวะแทรกซ้อนควบคู่กันไป

จากการศึกษาของ Elenius และ Nieman ซึ่งเห็นว่าภาวะ severe hypercortisolism โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับ Urinary Free Cortisol (UFC) $> 8\text{--}10\times$ ULN จะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการติดเชื้ออุบัติใหม่/เชื้อฉวยโอกาสรุนแรง เช่น *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP), ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism), ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำอย่างรุนแรง และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ จึงต้องลดระดับ cortisol อย่างรวดเร็ว ควบคู่กับการให้ยาป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตัน การป้องกันการติดเชื้อ และการแก้ไขความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม

เมื่อยืนยันภาวะ ACTH-dependent Cushing syndrome แล้ว ขั้นตอนถัดไปคือการแยกระหว่าง pituitary Cushing disease (CD) ออกจาก ectopic ACTH secretion (EAS) โดยมี Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling (IPSS) เป็นวิธีมาตรฐาน ในการจำแนกภาวะดังกล่าว อย่างไรก็ตาม ในกรณีผู้ป่วยรายนี้มีระดับ ACTH สูงมาก (624 pg/mL) ร่วมกับ extreme UFC level, rapidly progressive disease, profound hypokalemia และตรวจพบก้อนที่ไต (renal mass) ขนาด 4.5 ซม. ทำให้ค่า pretest probability ของ EAS สูงมาก แนวทาง Mount Sinai clinical pathway จึงเสนอว่าในภาวะ severe hypercortisolism ที่มี $\text{UFC} > 5\times$ ULN และ $\text{ACTH} > 200\text{ pg/mL}$ ร่วมกับไม่พบก้อนเนื้ออกในต่อมใต้สมองจากการตรวจ MRI สามารถพิจารณาข้ามการทำ IPSS (bypass IPSS) ได้ เพื่อไม่ให้เกิดความล่าช้าในการรักษา

จากการทบทวนวรรณกรรมและการศึกษาอย่างเป็นระบบในผู้ป่วย EAS จำนวน 361 ราย พบการกระจายตัวของเนื้องอกที่เป็นแหล่งกำเนิดดังนี้

ชนิดของเนื้องอกที่เป็นแหล่งกำเนิด (Etiology)	สัดส่วนที่พบ (%)
Pulmonary Neuroendocrine Tumor (Bronchial Carcinoid)	48%
Pancreatic Neuroendocrine Tumor (pNET)	13%
Lymph-node Metastasis of Unknown Primary	12%
Thymic Neuroendocrine Tumor	6%
Small-Cell Lung Carcinoma (SCLC)	5%
Pheochromocytoma	4%

Medullary Thyroid Carcinoma (MTC)	3%
Gastrointestinal NET	2%
Occult Tumor	18%

จากตารางข้างต้นจะเห็นได้ว่า Renal ACTH-secreting NET จัดเป็น unusual source ที่พบบ่อยน้อยมาก จึงจำเป็นต้องอาศัยการพิสูจน์ยืนยันอย่างรอบคอบ ดังนั้น การทำ high-quality structural imaging ตั้งแต่บริเวณคอ ทรวงอก ช่องท้อง ไปจนถึงอุ้งเชิงกรานจึงมีความสำคัญยิ่ง ทั้งนี้ เนื่องจาก Pulmonary NET เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด การตรวจ contrast-enhanced thin-slice CT chest จึงถือเป็นสิ่งจำ แม้ว่าจะตรวจพบก้อนที่ไต (renal mass) แล้วก็ตาม จากนั้นจึงตามด้วยการตรวจ multiphasic CT หรือ MRI abdomen-pelvis เพื่อประเมิน renal lesion อย่างละเอียด และค้นหาเนื้องอกในตับอ่อน ทางเดินอาหาร ต่อมหมวกไต ช่องหลังช่องท้อง (retroperitoneum) และรอยโรคแพร่กระจายอื่น ๆ

การประเมิน renal mass ขนาดประมาณ 4.5 ซม. ควรพิจารณาลักษณะทางภาพถ่ายรังสีอย่างละเอียด ได้แก่ enhancement pattern, ลักษณะการลุกลามเข้าสู่ renal vein หรือ inferior vena cava (IVC), การโตของต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้างเคียง (regional lymph nodes), การแพร่กระจายไปตับหรือปอด (liver/lung metastases), และความสัมพันธ์กับ collecting system รวมถึง renal vasculature เพื่อช่วยในการจำแนกลักษณะเฉพาะทางรังสีวิทยาที่สนับสนุนระหว่าง Renal Cell Carcinoma (RCC), Neuroendocrine Tumor (NET), หรือ metastatic lesion การศึกษารวบรวมข้อมูลพบว่าเนื้องอก EAS สามารถพบได้ตั้งแต่บริเวณคอจนถึงอุ้งเชิงกราน และอาจมีขนาดเล็กเพียงไม่กี่มิลลิเมตร จึงควรทบทวนภาพถ่ายรังสีอย่างถี่ถ้วนและไม่ควรหยุดการค้นหาเมื่อพบรอยโรคแรกเพียงรอยโรคเดียว

เนื้องอกกลุ่ม NET ส่วนใหญ่มีการแสดงออกของ somatostatin receptors โดยเฉพาะ SSTR2 ซึ่งการตรวจ OctreoScan แบบดั้งเดิมมีข้อจำกัดด้าน spatial resolution ในขณะที่ 68Ga-linked SSTR ligands ร่วมกับเทคโนโลยี PET (เช่น 68Ga-DOTATATE PET/CT) มี affinity ต่อตัวรับสูงกว่าและให้ spatial resolution ที่ดีกว่าอย่างมาก ทำให้ในปัจจุบัน 68Ga-DOTATATE PET/CT กลายเป็น functional imaging modality สำคัญสำหรับการระบุตำแหน่งเนื้องอก NET (tumor localization) เมื่อสามารถตัดภาวะ Cushing disease ออกไปได้แล้ว ควรใช้ structural CT/MRI ร่วมกับ functional imaging โดยเลือกใช้ 68Ga-DOTATATE PET/CT เป็นอันดับแรก เนื่องจากช่วยเพิ่มทั้ง sensitivity และ specificity อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม มีข้อควรระวังสำคัญ

คือ การตรวจพบ DOTATATE uptake ไม่ได้เท่ากับการหลั่ง ACTH เสมอไป เนื่องจากภาวะการจับของสารรังสีตามธรรมชาติ (physiologic uptake) เช่น บริเวณตับอ่อน ไต และระบบทางเดินปัสสาวะ รวมถึงรอยโรคที่มีการอักเสบ (inflammatory lesions) สามารถทำให้เกิดผลบวกปลอม (false-positive) ได้ ในทางกลับกัน เนื้องอกชนิด poorly differentiated หรือ high-grade neuroendocrine carcinoma อาจมีการแสดงออกของ SSTR ต่ำ แต่มีอัตราเมแทบอลิซึมสูง ทำให้การตรวจ 18F-FDG PET/CT มีประโยชน์มากกว่า ในขณะที่ well-differentiated NET มักจะมี DOTATATE-avid สูงและ FDG activity ต่ำ

หากก่อนเนื้องอกที่ได้ได้รับการผ่าตัดออกแล้ว การวินิจฉัยว่าเป็น definitive renal ACTH-producing NET จะต้องอาศัยหลักฐานยืนยันครบถ้วนทั้ง 5 ประการ ดังต่อไปนี้:

1. Compatible Morphology: ลักษณะทางพยาธิวิทยากายวิภาคสอดคล้องกับ neuroendocrine neoplasm
2. Neuroendocrine Differentiation: การติดสี immunohistochemistry ได้แก่ Synaptophysin, Chromogranin A, และ INSM1
3. Tumor Grade / Proliferative Activity: การประเมินเกรดของเนื้องอก ดัชนีการแบ่งตัว Ki-67 และจำนวน mitosis
4. Intratumoral ACTH Expression: การย้อมติดสีฮอร์โมน ACTH ภายในเซลล์เนื้องอก
5. Postoperative Biochemical Response: การลดลงอย่างรวดเร็วของระดับ ACTH และ Cortisol หลังการตัดก้อนเนื้องอกที่เป็นสาเหตุออกสำเร็จ โดยระดับ Plasma ACTH ควรลดลงต่ำกว่า 5 pg/mL ในวันแรกหลังการผ่าตัด (postoperative day 1) ร่วมกับการยืนยันทางพยาธิวิทยาว่าเป็น well-differentiated ACTH-positive NET

เป้าหมายการรักษาภาวะ Severe Hypercortisolism แบ่งออกเป็น 2 ส่วนสำคัญที่ต้องดำเนินการควบคู่กันไปอย่างรวดเร็ว ได้แก่ 1) การควบคุมระดับ cortisol ให้ลดลงอย่างรวดเร็ว (rapid control of cortisol) และ 2) การรักษาภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับ cortisol (aggressive treatment of complications) โดยตามแนวทาง Mount Sinai pathway การเตรียมผู้ป่วยให้อยู่ในสภาวะคงที่ (stabilization) ครอบคลุมการรักษา severe hypokalemia, hypertension, VTE prophylaxis, hyperglycemia และการป้องกันการติดเชื้อ ต้องทำก่อนหรือพร้อมกันกับการเริ่มยาลดระดับ cortisol (cortisol-lowering therapy)

Cortisol-Lowering Medical Therapy:

การใช้ยาในกลุ่มนี้มักไม่ใช้การรักษาหลักระยะยาว แต่เป็นการรักษาเพื่อเตรียมความพร้อมของผู้ป่วยให้มีความปลอดภัยสำหรับการผ่าตัดก้อนเนื้อออกต่อไป:

Metyrapone: เป็น rapid-acting steroidogenesis inhibitor ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ 11 β -hydroxylase เหมาะสำหรับ severe EAS และ Mount Sinai pathway เสนอให้เป็น initial agent ในกรณี acute severe hypercortisolism ข้อควรระวังคือการสะสมของ steroid precursors ที่มี mineralocorticoid activity ซึ่งอาจทำให้ hypokalemia และความดันโลหิตสูงรุนแรงขึ้น จึงต้องติดตาม electrolyte อย่างใกล้ชิด

Ketoconazole / Levoketoconazole: สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ Metyrapone (combination therapy) เพื่อเพิ่มความเร็วและความแรงในการยับยั้งการสร้าง cortisol แต่ต้องติดตามพิษต่อตับ (hepatotoxicity) และปฏิกิริยาระหว่างยาผ่าน CYP3A4 อย่างใกล้ชิด การทบทวนวรรณกรรมในปี 2025 ระบุว่า การใช้ ketoconazole ร่วมกับ metyrapone ช่วยควบคุมระดับ cortisol ได้อย่างรวดเร็ว

Osilodrostat: เป็น potent 11 β -hydroxylase inhibitor ชนิดใหม่ที่มีบทบาทสูงใน severe hypercortisolism มีข้อมูลสนับสนุนว่าสามารถทำการปรับขนาดยาอย่างรวดเร็ว (rapid titration) ในรายที่มีอาการรุนแรงได้ แม้โดยทั่วไปจะแนะนำ gradual titration ก็ตาม แต่ต้องระวังภาวะ adrenal insufficiency และระดับอิเล็กโทรไลต์ที่เปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว

Mifepristone: ออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ glucocorticoid receptor โดยตรง มีประโยชน์อย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มี severe hyperglycemia เด่น อย่างไรก็ตาม ข้อเสียในผู้ป่วยวิกฤตคือไม่สามารถใช้ระดับ serum cortisol ในการติดตามประสิทธิภาพการรักษาได้ และการประเมินภาวะ adrenal insufficiency ทำได้ยาก

Etomidate (IV Infusion): หากผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาได้ หรือมีความจำเป็นต้องควบคุมระดับ cortisol ให้อยู่ในเกณฑ์ปลอดภัยภายในเวลาอันรวดเร็ว การให้ Etomidate ในหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU) ถือเป็นทางเลือกที่มีความสำคัญอย่างยิ่ง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะ respiratory failure หรือยารับประทานไม่สามารถควบคุมระดับ cortisol ได้เร็วพอ

Endocrine Society แนะนำให้ทำการผ่าตัดเลาะก้อนเนื้อออกปฐมภูมิ (primary lesion resection) ในผู้ป่วย Ectopic ACTH Syndrome ทุกรายหากสามารถทำได้ เนื่องจากเป็นการรักษาเดียวที่ทำให้หายขาดทั้งจาก

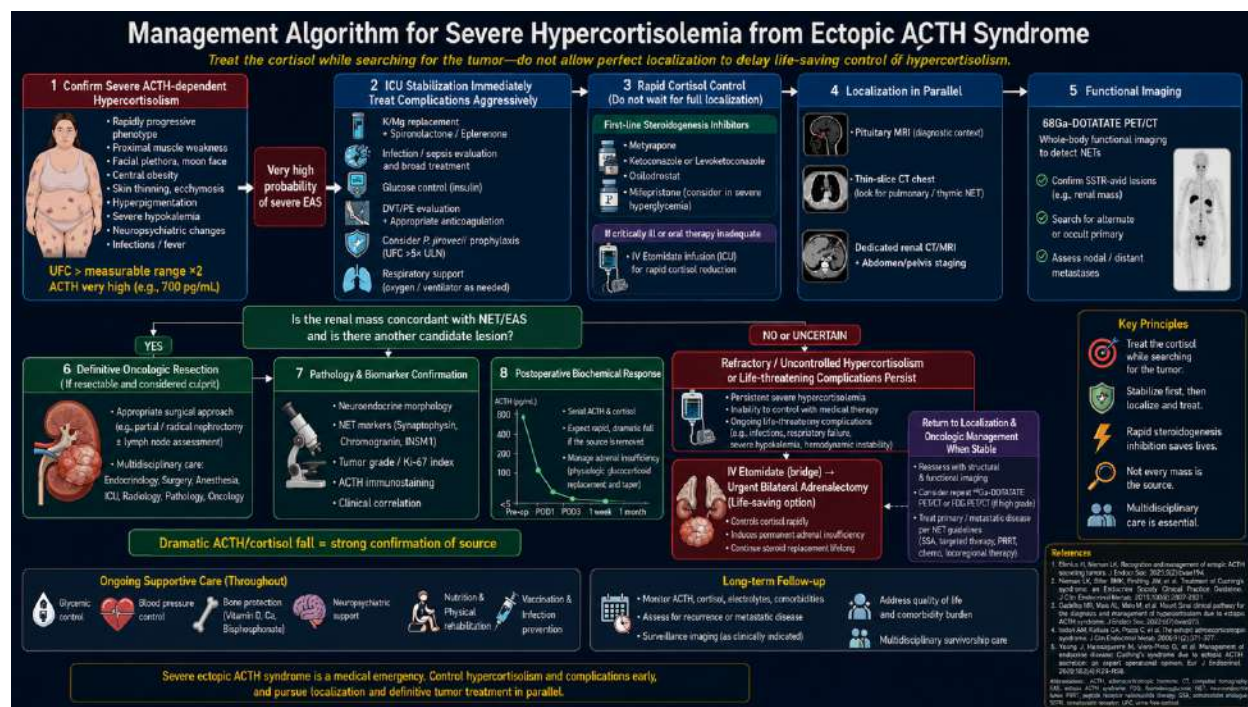
ภาวะ hypercortisolism และโรคเนื้องอกที่เป็นสาเหตุ อย่างไรก็ตาม การเตรียมความพร้อมก่อนการผ่าตัดใหญ่ (เช่น renal surgery) ต้องควบคุมระดับ cortisol, severe hypokalemia, respiratory failure และการติดเชื้อ ให้มีความปลอดภัยก่อนเข้าห้องผ่าตัด

การทำ Bilateral Adrenalectomy (BLA) หรือการผ่าตัดตัดต่อมหมวกไตออกทั้งสองข้าง จะพิจารณาทำในกรณี 1.) ยังไม่สามารถค้นหาตำแหน่งเนื้องอกต้นเหตุได้ (occult EAS) 2.) เนื้องอกนั้นไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมดหรือมีการแพร่กระจายไปมาก 3.) การรักษาด้วยยาไม่สามารถควบคุมระดับ cortisol ได้ 4.) ผู้ป่วยกำลังจะเสียชีวิตจากภาวะ cortisol excess ที่รุนแรง ทั้งนี้ Endocrine Society ระบุว่า BLA สามารถใช้เป็นมาตรการฉุกเฉินเพื่อรักษาชีวิต (life-preserving emergency measure) ในผู้ป่วย severe ACTH-dependent Cushing syndrome ที่ไม่ตอบสนองต่อยา อย่างไรก็ตาม ข้อเสียของ BLA คือทำให้เกิดภาวะ permanent primary adrenal insufficiency ถาวร และทำให้การติดตามประเมินทางชีวเคมีเพื่อค้นหาเนื้องอกปฐมภูมิในภายหลังทำได้ยากขึ้น

การตรวจทางพันธุศาสตร์ (Genetic testing) ไม่ใช่การทดสอบมาตรฐานสำหรับผู้ป่วย EAS ทุกราย และไม่แนะนำให้ทำ universal germline testing สำหรับการประเมิน renal NET ร่วมกับ EAS ควรพิจารณาทำ genetic counseling และ syndrome-directed germline testing เฉพาะในกรณีที่มีลักษณะสงสัยกลุ่มอาการทางพันธุกรรม ได้แก่ มีประวัติครอบครัวเป็น endocrine tumors, พบเนื้องอกหลายตำแหน่งหรือเป็นทั้งสองข้าง (multiple/bilateral lesions), ผู้ป่วยมีอายุน้อย หรือมีลักษณะ phenotype สอดคล้องกับ hereditary NET / renal tumor syndromes ทั้งนี้ ต้องแยกความแตกต่างระหว่าง germline genetic testing (เพื่อประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรมในครอบครัว) และ somatic tumor molecular profiling (เพื่อประเมิน tumor biology และหาเป้าหมายการรักษาใหม่ ๆ ในกรณีโรคระยะลุกลาม)

โดยสรุป การดูแลผู้ป่วย Ectopic ACTH Syndrome ที่มีภาวะ severe hypercortisolemia ต้องอาศัยแนวทางบูรณาการแบบสหสาขาวิชาชีพ โดยเริ่มต้นจากการประเมินและควบคุมภาวะแทรกซ้อนวิกฤตอย่างเร่งด่วน การยับยั้งการสร้าง cortisol ด้วยยาร่วมกัน การข้ามขั้นตอน IPSS ในกรณีที่มี pretest probability สูงมากตาม Mount Sinai pathway การสืบค้นตำแหน่งเนื้องอกด้วย contrast-enhanced thin-slice CT chest ร่วมกับ 68Ga-DOTATATE PET/CT และการผ่าตัดเลาะก้อนเนื้องอกออกเพื่อการรักษาที่หายขาด พร้อมทั้งยืนยันด้วยเกณฑ์ทางพยาธิวิทยาครบถ้วนทั้ง 5 ประการ

ข้อเสนอแนวทางการจัดการภาวะ severe hypercortisolemia จาก Ectopic ACTH Syndrome



เอกสารอ้างอิง

1. Elenius H, Nieman LK. Recognition and management of ectopic ACTH secreting tumors. *J Endocr Soc.* 2025;9(2):bvae194.
2. Hayes AR, Grossman AB. The ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome: rarely easy, always challenging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):409-425.
3. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2015;386(9996):913-927.
4. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):371-377.
5. Wannachalee T, Turcu AF, Bancos I, et al. The clinical impact of [68Ga]-DOTATATE PET/CT for the diagnosis and management of ectopic adrenocorticotrophic hormone-secreting tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(2):288-294.
6. Ceccato F, Cecchin D, Gregianin M, et al. The role of 68Ga-DOTA derivatives PET-CT in patients with ectopic ACTH syndrome. *Endocr Connect.* 2020;9(4):337-345.
7. Davi MV, Cosaro E, Piacentini S, et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(4):453-461.
8. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4955-4962.
9. Kamp K, Alwani RA, Korpershoek E, Franssen GJ, de Herder WW, Feelders RA. Prevalence and clinical features of the ectopic ACTH syndrome in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):271-280.
10. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2807-2831.
11. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. Management of endocrine disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(4):R29-R58.
12. Varlamov EV, Vila G, Fleseriu M. Perioperative management of Cushing disease. *J Endocr Soc.* 2022;6(3):bvac010.
13. Gadelha MR, Maia AL, Melo M, et al. Mount Sinai clinical pathway for the diagnosis and management of hypercortisolism due to ectopic ACTH syndrome. *J Endocr Soc.* 2022;6(7):bvac073.