

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยมะเร็ง

วินัย ศิริชิตวาปี

หน่วยเนื้องอกของระบบโครงร่างและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Hypercalcemia in Malignancy

Winai Sirichativapee

Musculoskeletal Oncology Unit, Department of Orthopedics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University.

ปัจจุบันมะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของคนไทย ซึ่งอาจเสียชีวิตจากมะเร็งหรือภาวะแทรกซ้อนจากมะเร็ง ผู้ป่วยมะเร็งส่วนใหญ่มีอาการและอาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะที่เป็นมะเร็งโดยตรง มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีอาการและอาการแสดงในตำแหน่งหรือระบบที่อยู่ไกลหรือไม่เกี่ยวข้องโดยตรงกับมะเร็งปฐมภูมิ (primary tumor) หรือตำแหน่งที่มะเร็งแพร่กระจายไป ซึ่งเรียกว่า กลุ่มอาการข้างเคียงจากมะเร็ง (paraneoplastic syndrome) หลังจากมีอาการและอาการแสดงของกลุ่มอาการดังกล่าวจึงค่อยตรวจพบว่าเป็นมะเร็งในภายหลัง ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากมะเร็งเป็นกลุ่มอาการข้างเคียงจากมะเร็งทางเมตาบอลิกที่พบบ่อยที่สุด^{1,2} ภาวะนี้พบได้ร้อยละ 5 ถึง 20 ของผู้ป่วยมะเร็ง และพบได้ประมาณร้อยละ 40 ของภาวะแคลเซียมในเลือดสูงทั้งหมด³

พยาธิกำเนิด

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากมะเร็งเกิดจากกลไก 3 ประการ คือ¹⁻⁷

1. Humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) เป็นกลไกสำคัญที่พบบ่อยที่สุดของภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากมะเร็ง พบประมาณร้อยละ 70 ถึง 80 มะเร็งที่ก่อให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงโดยกลไกนี้ได้แก่ squamous cell carcinoma ของศีรษะและคอ มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งปอด และมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

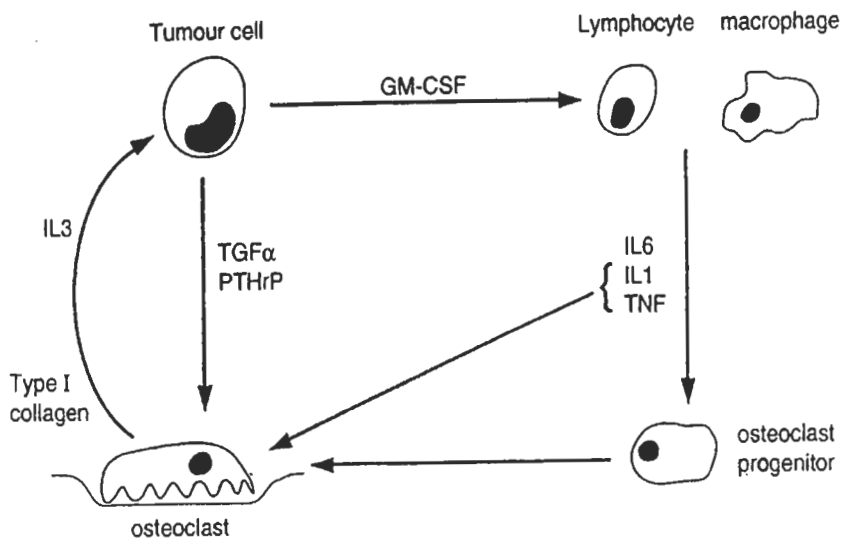
HHM เป็นผลจากเซลล์มะเร็งสร้างสารโปรตีนชนิดหนึ่งคือ parathyroid hormone-related protein (PTHrP) PTHrP ถูกถอด

รหัสจากโครโมโซมคู่ที่ 12 การเรียงตัวของกรดอะมิโนใน PTHrP จะคล้ายกับฮอร์โมนพาราไธรอยด์ (parathyroid hormone, PTH) โดย PTHrP จะมี 3 isoform คือมีกรดอะมิโน 139 ตัว 141 ตัว และ 173 ตัว ที่สำคัญคือกรดอะมิโน 8 ใน 13 ตัวแรกของส่วนปลายอะมิโน (amino terminal end) จะเหมือนกับส่วนปลายอะมิโนของฮอร์โมนพาราไธรอยด์ ทำให้ PTHrP สามารถจับกับตัวรับ PTH (PTH receptor) ในกระดูกและไตส่งผลให้มีการสลายกระดูกเพิ่มขึ้น (bone resorption) มีการยับยั้งการสร้างกระดูก การดูดซึมกลับของแคลเซียมในไตเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง

2. Local osteolytic hypercalcemia (LOH) พบประมาณร้อยละ 20 ถึง 30 มะเร็งที่ก่อให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงร่วมกับการแพร่กระจายไปที่กระดูกที่พบบ่อยได้แก่ มะเร็งเต้านม multiple myeloma และ lymphoma

กลไกของ LOH เกิดจากเซลล์มะเร็งหลั่งสาร transforming growth factor α (TGF α) PTHrP ซึ่งกระตุ้นการทำงานของ osteoclast โดยตรง นอกจากนั้น เซลล์มะเร็งจะสร้างตัวกลาง (mediator) เช่น granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ซึ่งจะกระตุ้น macrophage, lymphocyte ให้สร้าง IL-1, IL-6 และ TNF ซึ่ง IL-1 และ TNF จะออกฤทธิ์ต่อ osteoclast progenitor ทำให้เพิ่มการทำงานของ osteoclast (รูปที่ 1)

3. ความผิดปกติในเมตาบอลิซึมของวิตามินดี เป็นกลไกที่พบน้อยมาก เช่น lymphoma ทำให้มีการสร้าง 1,25-dihydroxycholecalciferol เพิ่มขึ้น ซึ่งจะเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้เพิ่มขึ้นด้วย



รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิด local osteolytic hypercalcemia¹

ลักษณะทางคลินิก

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากมะเร็งเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (sudden onset) พบบ่อยขึ้นเมื่อมะเร็งที่เป็นสาเหตุมีการลุกลามหรือแพร่กระจายมากขึ้น

อาการและอาการแสดงของภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากมะเร็งมีการแสดงออกในระบบต่าง ๆ ดังนี้

1. ระบบทางเดินปัสสาวะ ผู้ป่วยจะปัสสาวะบ่อย (polyuria) และรู้สึกกระหายน้ำ (polydipsia)
2. ระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยมีอาการ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน และท้องผูก
3. ระบบประสาท ผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย (fatigue) กล้ามเนื้ออ่อนแรง (muscle weakness) สับสน (confusion) stupor coma และอาจเสียชีวิตได้
4. ผู้ป่วยจะมีอาการปวดในกระดูก (bone pain) ซึ่งอาจเกิดจากภาวะแคลเซียมในเลือดสูง หรือมะเร็งแพร่กระจายไปกระดูก

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากมะเร็ง ต้องอาศัยการแยกจากภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากสาเหตุอื่น แม้ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งและมีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงก็ไม่ได้เป็นผลจากมะเร็งเสมอไป ซึ่งพบว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยเหล่านี้มีสาเหตุมาจากภาวะฮอริโมนพาราไธรอยด์เกินชนิดปฐมภูมิ (primary hyperparathyroidism)

การวินิจฉัยภาวะแคลเซียมในเลือดสูงเมื่อระดับแคลเซียมในเลือดมากกว่า 11 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แต่การตรวจพบระดับแคลเซียมรวมในเลือดสูง อาจไม่ใช่ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงที่แท้จริงก็ได้ เพราะระดับแคลเซียมมีการเปลี่ยนแปลงตามปริมาณโปรตีนในเลือด จึงควรคำนวณค่าแคลเซียมที่ถูกต้อง (corrected calcium) จากสูตรต่อไปนี้

$$\text{Corrected total calcium} = \text{measured serum calcium} + [(0.8 \times (4.0 - \text{albumin concentration}))]$$

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงแบ่งความรุนแรงตามระดับแคลเซียมในเลือดได้ดังนี้⁵

1. ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงเล็กน้อย มีระดับแคลเซียมในเลือดน้อยกว่า 12 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
2. ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงปานกลาง มีระดับแคลเซียมในเลือด 12 ถึง 14 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
3. ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงมาก มีระดับแคลเซียมในเลือดมากกว่า 14 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งต้องได้รับการรักษาอย่างรีบด่วน

การตรวจหาระดับ PTH PTHrP และ ฟอสฟอรัส จะช่วยให้ทราบกลไกในการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากมะเร็งได้ดังนี้

1. HMM จะพบระดับ PTHrP สูง ระดับ PTH ปกติ ระดับฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ ร่วมกับไม่มีหลักฐานของการแพร่กระจายไปยังกระดูก
2. LOH จะพบระดับ PTHrP และฟอสฟอรัสในเลือดปกติ แต่มีการแพร่กระจายไปยังกระดูก

การรักษา

การรักษาที่ดีที่สุด คือการรักษาภาวะที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ซึ่งอาจต้องอาศัยการผ่าตัด เคมีบำบัด หรือให้รังสีรักษา ในขณะที่เดียวกันก็ให้การรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงควบคู่ไปด้วย ซึ่งมีแนวทางดังนี้

1. การให้สารน้ำ (Hydration) ผู้ป่วยที่ระดับแคลเซียมในเลือดสูงเล็กน้อยหรือปานกลาง จะตอบสนองดีต่อการให้สารน้ำในรูปของ normal saline อย่างเดียว ประมาณ 4 ลิตร ต่อวัน เมื่อผู้ป่วยได้รับสารน้ำเพียงพอ การให้ยาขับปัสสาวะชนิด loop diuresis เช่น furosemide จะลดปริมาณน้ำเกิน และเพิ่มการขับแคลเซียมที่ distal tubule

2. Bisphosphonate เป็นสารที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับ pyrophosphate ซึ่งจะยับยั้งการสลายกระดูกโดยรบกวนหรือยับยั้งการทำงานของ osteoclast และ ทำให้เกิด osteoclast apoptosis ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดลดลง ฉะนั้นภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากมะเร็งซึ่งมีระดับ PTHrP สูงมักตอบสนองต่อการรักษาด้วย bisphosphonate ไม่ดี bisphosphonate ที่ใช้ในการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากมะเร็งที่มีการศึกษาและกล่าวถึงบ่อยได้แก่

pamidronate ขนาดที่เหมาะสมในการลดระดับแคลเซียมในเลือดให้ปกติ คือ 60 หรือ 90 มิลลิกรัม ให้ทางหลอดเลือดดำ ครั้งเดียวภายใน 4 ชั่วโมง จากการศึกษาพบว่า pamidronate ขนาด 60 มิลลิกรัม จะลดระดับแคลเซียมให้เป็นปกติได้ร้อยละ 90 ภายใน 5 วัน และคงสภาพปกติอยู่ได้ประมาณ 14 ถึง 28 วัน¹

Zoledronate เป็น bisphosphonate ที่มีความแรงที่สุดในปัจจุบัน ขนาดที่ใช้คือ 4 มิลลิกรัม ให้ทางหลอดเลือดดำภายใน 15 นาที จะลดระดับแคลเซียมให้เป็นปกติภายใน 2 ถึง 3 วัน และคงสภาพปกติอยู่ได้ประมาณ 32 วัน ผู้ป่วยที่กลับเป็นใหม่ (relapse) หรือ ติดต่อ zoledronate ควรให้ขนาด 8 มิลลิกรัม จากการศึกษาพบว่า zoledronate จะเหนือกว่า pamidronate ในหลายประการจึงถือได้ว่า zoledronate น่าจะเป็นทางเลือกแรกในการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากมะเร็ง^{2,3}

3. Calcitonin เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกของ osteoclast และการดูดกลับของแคลเซียมที่ไต calcitonin จะลดระดับแคลเซียมได้อย่างรวดเร็วภายใน 24 ชั่วโมง แต่ มักออกฤทธิ์อยู่ได้ประมาณ 2 ถึง 4 วัน การให้ calcitonin ร่วมกับ steroid จะทำให้ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น

calcitonin เป็นยาที่ไม่มียับยั้งการสลายกระดูก ฉะนั้นสามารถใช้ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตผิดปกติได้ ขนาดที่ใช้ คือ 4 ถึง 8 ยูนิตต่อกิโลกรัม ฉีดทางกล้ามเนื้อหรือชั้นใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมง³

4. Steroid ออกฤทธิ์ลดการดูดซึมแคลเซียมในลำไส้ ยับยั้งการสลายกระดูกของ osteoclast การให้ steroid จะได้ผลดีกรณีที่ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากมะเร็งของระบบโลหิตวิทยา เช่น myeloma leukemia และ lymphoma สำหรับ solid tumor นั้นมักได้ผลไม่ค่อยดี⁶

5. Mithramycin เป็นยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการสร้าง RNA และออกฤทธิ์ลดระดับแคลเซียมในเลือดโดยยับยั้งการสลายกระดูกของ osteoclast Mithramycin จะลดระดับแคลเซียมได้ภายใน 6 ถึง 48 ชั่วโมง ขนาดที่ใช้ คือ 15 ถึง 25 ไมโครกรัม ต่อกิโลกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ การใช้ยานี้ค่อนข้างจำกัดเนื่องจากมีผลข้างเคียงสูงได้แก่ กดไขกระดูก มีพิษต่อตับและไต⁶

6. Gallium nitrate ออกฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกของ osteoclast แต่มีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากมีผลข้างเคียงมาก พยากรณ์โรคของผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากมะเร็งไม่ค่อยดี จากการศึกษาพบว่า median survival time หลังจากรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงประมาณ 3 เดือน⁴

สรุป

ผู้ป่วยมะเร็งส่วนใหญ่จะมีอาการและอาการแสดงของอวัยวะที่เป็นมะเร็งโดยตรง แต่มีบางส่วนที่มาจากกลุ่มอาการข้างเคียงจากมะเร็งก่อนที่ตรวจพบว่าเป็นมะเร็ง ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากมะเร็งเป็นกลุ่มอาการข้างเคียงจากมะเร็งทางเมตาบอลิกที่พบบ่อยที่สุด ซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ถ้าไม่ตระหนักถึงและให้การรักษาไม่ทันท่วงที การทราบกลไกในการเกิดภาวะนี้ทำให้สามารถเลือกใช้ในการรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพเพื่อความสุขในบั้นปลายชีวิตของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Wall J, Bundred N, Howell A. Hypercalcemia and bone resorption in malignancy. Clin Orthop. 1995; 312 : 51-63.
2. Bibbo C, Patel DV, Benevenia J. Perioperative considerations in patients with metastatic bone disease. Orthop Clin North Am. 2000 ; 31: 577-95.
3. Johnson BE. Paraneoplastic syndromes. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL eds.. Harrison's principle of internal medicine 15th ed. New York : McGraw Hill , 2001 : 632-6.
4. Block JB . Paraneoplastic syndromes . In : Haskell CM ed. Cancer treatment. 5th ed. Philadelphia : WB. Saunder, 2000 : 302-26.
5. Morton AR, Ritch PS. Hypercalcemia In : Berger AM, Portenoy RK, Weissman DE eds Principle and practice of palliative care & supportive oncology. 2nd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins , 2002 : 493-507.

6. Dirix LY, Oosterom AT. Metabolic complications. In : Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC eds. Oxford textbook of Oncology 2nd ed. Oxford : Oxford university press, 2001 : 897-931.
7. Galamis E. Supportive measures : carcinoma metastatic to bone. In : Meneudez LR ed. OKU : Musculoskeletal tumors. Rosemont , IL. AAOS, 2002 : 331-41.
8. Major P, Lortholary S, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et.al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy : a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol . 2001; 19 : 558-67.
9. Major P. The use of zoledronic acid, a novel . highly potent bisphosphonate, for the treatment of hypercalcemia of malignancy. Oncologist . 2002; 7 : 481-91.

