

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยมะเร็ง สำหรับนักศึกษาแพทย์ แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปและบุคคลที่สนใจ Hypercalcemia of Malignancy for Internist

เฉลิมชัย เลิศอนันต์สิทธิ์, พ.บ.*

Chalermchai Lertanansit, M.D.*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

*Department of medicine, Surin hospital, Surin Province, Thailand, 32000
corresponding author, E-mail address: chalermchai@cpird.in.th

Received: 07 Nov 2022. Revised: 10 Nov 2022. Accepted: 9 Dec 2022

บทคัดย่อ

โรคมะเร็งพบมากขึ้นอย่างมากในประเทศไทยในช่วงสิบปีที่ผ่านมา ประกอบกับการรักษาที่พัฒนาไปมาก ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งมีอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น ในทางเวชปฏิบัติทั่วไปจำเป็นต้องรับมือกับภาวะฉุกเฉินจากโรคมะเร็งมากขึ้น ซึ่งภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยมะเร็ง (hypercalcemia of malignancy) เป็นภาวะฉุกเฉินจากความผิดปกติของกระบวนการทางเคมีในร่างกาย (metabolic disorder) ที่เกิดจากโรคมะเร็ง ที่พบได้บ่อยที่สุดโดยมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด หากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยล่าช้าหรือไม่ถูกต้องทันท่วงที จะเป็นเหตุทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะระดับแคลเซียมในเลือดสูงได้ แต่หากแพทย์ในเวชปฏิบัติทั่วไปมีความรู้ความสามารถในเรื่องการดูแลรักษาผู้ป่วยเบื้องต้นก่อนการส่งต่อมาพบแพทย์เฉพาะทางได้อย่างเหมาะสม จะทำให้สามารถลดความรุนแรงและลดการเสียชีวิตได้

คำสำคัญ : โรคมะเร็ง ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ภาวะฉุกเฉิน

ABSTRACT

In general practice, internists face oncologic malignancy more than before because cancer patients have long survival time due to effective anticancer treatment. Hypercalcemia of malignancy is one of the oncologic emergencies, and it causes death if misdiagnosis and malpractice to resolve the problems. On the other hand, if the internist is the proper initial management, it is better outcomes.

Keywords : cancer, hypercalcemia, emergency.

หลักการและเหตุผล

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยมะเร็ง (hypercalcemia of malignancy) เป็นภาวะฉุกเฉินของความผิดปกติของกระบวนการทางเคมีในร่างกาย (metabolic disorder) ที่เกิดจากโรคมะเร็ง ที่พบได้บ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติ อุบัติการณ์ที่พบประมาณร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด สามารถเกิดได้ทั้งจากมะเร็งชนิดก้อน (solid tumor) หรือมะเร็งทางโลหิตวิทยา (hematologic malignancies) แต่อย่างไรก็ตาม

อุบัติการณ์ของภาวะนี้ขึ้นกับชนิดของโรคมะเร็ง โดยพบได้บ่อยที่สุดในมะเร็งชนิด multiple myeloma และมะเร็งเต้านม (breast cancer) โดยพบประมาณร้อยละ 40 ซึ่งภาวะดังกล่าวเป็นหนึ่งในภาวะฉุกเฉินที่สำคัญในผู้ป่วยโรคมะเร็ง (oncologic emergency) หากได้รับการรักษาที่ไม่ถูกต้องทันท่วงที ผู้ป่วยจะมีโอกาสเสียชีวิตจากภาวะระดับแคลเซียมในเลือดสูงได้⁽¹⁾

กลไกการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ในผู้ป่วยมะเร็ง (pathophysiology)

กลไกการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยมะเร็งนั้น (pathophysiology) มี 4 กลไกที่สำคัญคือ⁽²⁾

1. เกิดจากเซลล์มะเร็งสามารถหลั่งสารที่ทำหน้าที่คล้ายกับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (PTH-related protein (PTHrP) ซึ่งสารดังกล่าวนั้นสามารถเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมและขับฟอสเฟตที่ไต กระตุ้นการสลายกระดูก จึงทำให้ผู้ป่วยมีระดับแคลเซียมในเลือดสูงและฟอสเฟตในเลือดต่ำ โดยกลไกนี้เป็นกลไกที่พบได้มากที่สุดประมาณร้อยละ 80 ของกลไกการเกิดภาวะดังกล่าวทั้งหมด
2. เกิดจากเซลล์มะเร็งแพร่กระจายไปที่กระดูกและมีความสามารถในการสลายกระดูก (local osteolytic) ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงตามมาเป็นกลไกที่พบบรองลงมาประมาณร้อยละ 20 ของกลไกทั้งหมด
3. เกิดจากการที่เซลล์มะเร็งสามารถหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้ (ectopic hyperparathyroidism) ซึ่งพบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ของกลไกการเกิดภาวะดังกล่าวทั้งหมด
4. เกิดจากเซลล์มะเร็งสามารถสร้างสารที่ทำให้วิตามินดีทำงานมากขึ้น (vitamin D linked hypercalcemia) จึงส่งผลให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น กลไกนี้เกือบทั้งหมดจะเกิดในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบางชนิด ซึ่งพบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ของกลไกการเกิดภาวะดังกล่าวทั้งหมดเช่นกัน

อาการและอาการแสดง (sing and symptom)

ไม่มีอาการและอาการแสดงที่เฉพาะเจาะจง โดยอาการและอาการแสดงจะแปรผันไปตามระดับแคลเซียมที่เพิ่มขึ้น ในกรณีที่ระดับแคลเซียมอยู่ในช่วง 10.5-12 mg/dl ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการหรืออาการแสดงใดๆ (asymptomatic) แต่หากระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่า 14 mg/dl ผู้ป่วยจะมีอาการรุนแรงได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน

มีภาวะขาดน้ำจากการที่มีปัสสาวะออกมาก บางรายรุนแรงจนถึงขั้นมีอาการซึมลง (alteration of consciousness) และเสียชีวิตได้ เป็นต้น⁽³⁾ (ตารางที่ 1)

อาการที่อาจพบได้เป็น classic symptom คือ “stone bone moan groan” (renal stone, painful bones, psychic moans and abdominal groans)

การวินิจฉัย (diagnosis)

โดยการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัย (investigation) เนื่องจากอาการและอาการแสดงข้างต้นไม่มีความจำเพาะเจาะจง (non-specific symptoms) สำหรับภาวะระดับแคลเซียมในเลือดสูง อาจจะทำให้แพทย์ผู้ดูแลรักษาไม่สามารถวินิจฉัยภาวะดังกล่าวได้ (misdiagnosis) ได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจวัดระดับแคลเซียมในเลือด (serum calcium) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีโรคมะเร็งกระจายไปที่กระดูก (osteolytic bone metastasis) มีอาการเหนื่อยเพลียที่ไม่สามารถหาสาเหตุได้ (unexplained fatigue) มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน (nausea and vomiting) อาการปวดท้อง (abdominal pain) อาการท้องผูก (constipation) และในผู้ป่วยที่มีระดับความรู้สึกตัวที่ลดลง (alteration of consciousness) เป็นต้น โดยภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (hypercalcemia) คือ ระดับของแคลเซียมที่มีประจุ (ionized calcium) สูงกว่า 4.5 มก./ดล. หรือระดับของแคลเซียมทั้งหมดในซีรัม (corrected total serum calcium) สูงมากกว่า 10.5 มก./ดล. และเมื่อวินิจฉัยภาวะ hypercalcemia แล้วควรตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจเพื่อมองหา QTc ซึ่งจะพบว่าช่วงดังกล่าวจะสั้นกว่าปกติ (short QT interval < 300 ms)

ซึ่งระดับ total serum calcium สัมพันธ์กับระดับ serum albumin โดยคำนวณดังนี้

Corrected total serum calcium (mg/dl) = measured serum Ca (mg/dl) + 0.8 [4.0-serum alb (g/dl)]

ตารางที่ 1 แสดงอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดสูง

General	Central nervous system	Cardiovascular system	Gastrointestinal system	Kidney and urinary bladder
Dehydration	Weakness	Bradycardia	Nausea and vomiting	Polyuria
Anorexia	Hypotonia	Short QT interval	Constipation	Nephrocalcinosis
Pruritus	Proximal myopathy	Prolong PR interval	Ileus	-
Weight lose	Metal status change	Wide T wave	Pancreatitis	-
Fatigue	Seizure/coma	Arrhythmia	Dyspepsia	

ระดับและความรุนแรงของแคลเซียมในเลือด (severity and level of hypercalcemia)

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง หมายถึง ระดับแคลเซียมในเลือดมากกว่า 10.5 mg/dl โดยสามารถแบ่งระดับความรุนแรง (severity) ได้ตามระดับแคลเซียมในเลือดหรือผู้ป่วยมีอาการหรือไม่ ดังนี้

1. ระดับแคลเซียมในเลือดสูงเล็กน้อย (mild) คือค่าแคลเซียมในเลือด 10.5-12 mg/dl
2. ระดับแคลเซียมในเลือดสูงปานกลาง (moderate) คือ ค่าแคลเซียมในเลือด 12-14 mg/dl
3. ระดับแคลเซียมในเลือดสูงรุนแรง (severe) คือ ค่าแคลเซียมในเลือดมากกว่า 14 mg/dl หรือผู้ป่วยมีอาการหรืออาการแสดงของภาวะแคลเซียมในเลือดสูง

การรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (treatment)

การรักษาประกอบไปด้วย 2 ส่วนคือ การรักษาเพื่อลดระดับแคลเซียมในเลือด และการรักษาโรคหรือสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง โดยทั่วไปแล้วแนะนำให้การรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงเมื่อระดับแคลเซียมในเลือดมากกว่า 12 mg/dl หรือเมื่อมีอาการ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง

	Mode of action	Indication	Advantage	Disadvantage
Normal Saline (total 2-4 liter/day or keep urine output 200 ml/hr)	Enhance filtration and excretion of calcium	Symptomatic or severe hypercalcemia	Rehydration	Volume overload ↓ Ca 1-3 mg/dl
Furosemide (10-20 mg intravenous (IV))	Inhibit calcium resorption in distal renal tubule	Following adequate rehydration	Rapid action	Dehydration Hypokalemia
Calcitonin (4-8 IU/kg SC or IM q 6-12 hr.)	Inhibit bone resorption and augment calcium excretion	Symptomatic or severe hypercalcemia	Rapid action Minimal toxicity	Tachyphylaxis (limit use < 72 h) Vomiting, cramps, flushing

ตารางที่ 2 แสดงการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (ต่อ)

	Mode of action	Indication	Advantage	Disadvantage
Dialysis	Diffuse passively along gradient	Life-threatening Refractory to other treatment Renal failure	High potency	Invasive procedure
Glucocorticoids Hydrocortisone 200 mg/day or Prednisone 60	Inhibit vitamin D conversion to calcitriol	Hematologic malignancy, granulomatous disease, vit. D intoxication	Anti-tumor effect	Adverse effect from steroid
Bisphosphonates (Pamidronate 60-90 mg IV over 2-4 hr. or Zoledronate 4 mg IV over 30 minute)	Inhibit osteoclast action and bone resorption	Hypercalcemia of malignancy	High potency	Nephrotoxicity (dose adjust in renal impairment) Osteonecrosis of jaw Flu-like Hypocalcemia
Denosumab (60-120 mg SC (can repeat dose next 1 week))	Rank-ligand inhibitor and inhibit maturation of osteoclast	Hypercalcemia of malignancy and refractory to bisphosphonate	Can use in renal impairment	Hypocalcemia Osteonecrosis of jaw

โดยกุญแจสำคัญในการรักษาภาวะดังกล่าวนี้ (key for treatment) คือ การให้สารน้ำอย่างเพียงพอ⁽⁴⁾ เพื่อเพิ่ม renal perfusion โดยอัตราในการให้ต้องประเมินตามอายุและโรคประจำตัวของผู้ป่วย โดยการเลือกให้ normal saline นั้นจะทำให้มี natriuresis และมี calciuresis ตามมา (adequate NSS IV hydration) เป้าหมายคือ ต้องการให้ผู้ป่วยปัสสาวะ (urine output) 2-4 ml/kg/hour โดยการให้สารน้ำอย่างเดียวนี้อาจสามารถลดระดับแคลเซียมในเลือดได้ 1-3 mg/dl จากนั้นพิจารณาให้ยา bisphosphonate ร่วมกับ calcitonin ในกรณี severe hypercalcemia ถ้าไม่มีข้อห้ามดังตารางแสดงข้างต้น

Calcitonin นั้นออกฤทธิ์เร็วประมาณ 2-4 ชั่วโมง หลังให้ยาไปแล้ว โดยกลไกของยาจะไปยับยั้ง osteoclast และเพิ่มการขับออกแคลเซียมทางปัสสาวะ (augment calcium excretion) โดยสามารถลดแคลเซียมได้

ประมาณ 2 mg/dl โดยขนาดยาที่ให้คือ 4-8 IU/kg โดยการฉีดใต้ผิวหนังหรือเข้ากล้ามเนื้อทุก 6-12 ชั่วโมง โดยปกติจะให้ไม่เกิน 48-72 ชั่วโมง เนื่องจากจะเกิด tachyphylaxis [down regulated calcitonin receptor at osteoclast] ซึ่งเป็นกลไกการดื้อต่อยา calcitonin ทำให้ยาไม่ได้ผลอีกต่อไป⁽⁵⁾

Bisphosphonate นั้นออกฤทธิ์ช้ากว่า calcitonin โดยออกฤทธิ์ประมาณ 2-4 วันหลังจากให้ยา โดยยาจะไปยับยั้ง osteoclast activity ซึ่งจะยับยั้งได้มากกว่า calcitonin โดยข้อห้ามที่สำคัญคือ ไตวาย (creatinine clearance < 30) ดังนั้นโดยปกติแล้ว ถ้าไม่มีข้อห้ามมักจะให้ยา bisphosphonate พร้อมกับ calcitonin เมื่อวินิจฉัยภาวะแคลเซียมในเลือดสูงระดับรุนแรงหรือมีอาการ (severe or symptomatic hypercalcemia)⁽⁶⁻⁷⁾

การรักษาอื่นๆที่สามารถพิจารณาได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะระดับแคลเซียมในเลือดสูงเป็นรายๆ ไป เช่น การล้างไต (hemodialysis) พิจารณาในกรณีผู้ป่วยที่มีภาวะ oliguric renal failure ร่วมกับ volume overload หรือการใช้ยาในกลุ่มยับยั้งแลงคี่ไลแกนด (rank ligand inhibitor) denosumab เพื่อลดการทำงานของ osteoclast ในกรณีผู้ป่วยที่ไตวายและไม่สามารถให้ยา bisphosphonate ได้ หรือในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม bisphosphonate (bisphosphonate refractory patient)⁽⁸⁾

สรุป

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยมะเร็ง เป็นภาวะฉุกเฉินและอันตรายถึงแก่ชีวิต หากแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป มีความรู้ความสามารถในเรื่องการดูแลรักษาผู้ป่วยเบื้องต้นก่อนการส่งต่อมาพบแพทย์เฉพาะทางได้อย่างเหมาะสม จะทำให้สามารถลดความรุนแรงและลดการเสียชีวิตได้

เอกสารอ้างอิง

1. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990;112(7):499-504. doi: 10.7326/0003-4819-112-7-499.
2. Guise TA, Wysolmerski JJ. Cancer-Associated Hypercalcemia. *N Engl J Med* 2022;386(15): 1443-51. doi: 10.1056/NEJMcp2113128.
3. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(4):373-9. doi: 10.1056/NEJMcp042806.
4. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *Q J Med* 1981;50(200): 473-81.

5. Wisneski LA. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 1990;46(Suppl):S26-30. doi: 10.1007/BF02553290.
6. Ling PJ, A'Hern RP, Hardy JR. Analysis of survival following treatment of tumour-induced hypercalcaemia with intravenous pamidronate (APD). *Br J Cancer* 1995;72(1): 206-9. doi: 10.1038/bjc.1995.304.
7. Major P, Lortholary A, 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(2):558-67. doi: 10.1200/JCO.2001.19.2.558.
8. Hu MI, Glezerman I, Leboulleux S, Insogna K, Gucalp R, Misiorowski W, et al. Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(18):1417-20. doi: 10.1093/jnci/djt225.