



ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็งและแนวทางการรักษาผู้ป่วยในปัจจุบัน

HYPERCALCEMIA OF MALIGNANCY AND UPDATE MANAGEMENT

Received: July 13, 2023

Revised: September 09, 2023

Accepted: October 09, 2023

ระวีวรรณ วิฑูรย์^{1*}, รัชนิพร ชื่นสุวรรณ¹

Raweewan Wittoon^{1*}, Rachaneepon Chuensuwan¹

บทคัดย่อ

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงเป็นภาวะแทรกซ้อนทางอายุรศาสตร์ที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคมะเร็ง งานวิจัยนี้ทำขึ้นเพื่อทบทวนองค์ความรู้ด้านอุบัติการณ์, กลไกการเกิดโรค, ลักษณะอาการทางคลินิก, การวินิจฉัย และแนวทางการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็งตามข้อมูลการศึกษาวิจัยในปัจจุบัน โดยค้นคว้ารวบรวมวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องจากฐานข้อมูล PubMed, Ovid, medRxiv ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2516 ถึง เมษายน พ.ศ. 2566

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยมะเร็ง ประกอบด้วย 3 กลไกหลัก ได้แก่ การหลั่งสารที่มีลักษณะคล้ายฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากเซลล์มะเร็ง, มะเร็งระยะแพร่กระจายเข้ากระดูกเกิดการหลั่งสารสลายกระดูก และความผิดปกติของผลิติวิตามินดีจากเซลล์มะเร็ง การรักษาเพื่อลดระดับแคลเซียมในเลือด ทำได้โดยการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ ให้ยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มการขับแคลเซียมทางปัสสาวะ และยาลดการสลายตัวของกระดูก ร่วมกับการรักษาโรคมะเร็งของผู้ป่วย

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็งส่งผลกระทบต่ออัตราอนโรพยาบาลที่นานขึ้น และการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็ง การให้การรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยอย่างเหมาะสมช่วยลดอาการแสดงของผู้ป่วย เพิ่มคุณภาพชีวิต และเพิ่มโอกาสในการรับการรักษาโรคมะเร็งให้แก่ผู้ป่วย

คำสำคัญ: แคลเซียมในเลือดสูง, มะเร็ง, ฮอร์โมนพาราไทรอยด์, ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต, ยาดีโนซูเมบ

¹ อาจารย์สาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

Department of Internal medicine, Faculty of Medicine, Burapha University

*Corresponding author E-mail: r_aumy@hotmail.com



Abstract

Hypercalcemia is the most common medical complication of malignancies. We aimed to provide updated research on the incidence, pathogenesis, clinical manifestation, diagnostic approach, and management of hypercalcemia of malignancy. Review and summarize the published literature to date from PubMed, Ovid, and medRxiv Data sources from 1973 to April 2022.

Major mechanisms of hypercalcemia of malignancy included tumor secreting parathyroid related proteins, osteolytic metastases, and tumor production of 1,25-dihydroxy vitamin D. In the cancer patient with hypercalcemia, adequate intravenous hydration, using the medication that increases renal calcium excretion and anti-reabsorptive drugs were necessary along with the primary cancer treatment.

Malignancy-related hypercalcemia associated with high hospitalization and mortality rate in patients. Appropriate treatment may have minimized symptoms, improved the quality of life, and increased cancer management chances.

Keywords: Hypercalcemia, malignancy, parathyroid hormone, bisphosphonate, denosumab



บทนำ

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงพบได้ร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยโรคมะเร็ง⁽¹⁾ สามารถพบได้ทั้งในมะเร็งของอวัยวะแบบที่เป็นก้อน (solid tumor) และมะเร็งของระบบโลหิตวิทยา (hematologic malignancy) รายงานอุบัติการณ์การเกิดโรคพบ 15 รายต่อหนึ่งแสนของประชากรในแต่ละปี⁽²⁾ ความชุกของภาวะแคลเซียมสูงเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 4 และสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี^(1,3) วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อทบทวนองค์ความรู้ด้านอุบัติการณ์, กลไกการเกิดโรค, ลักษณะอาการทางคลินิก, การวินิจฉัย และแนวทางการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ตามข้อมูลการศึกษาวิจัยในปัจจุบัน โดยค้นคว้ารวบรวมวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องจากฐานข้อมูล PubMed, Ovid, medRxiv ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2516 จนถึง เมษายน พ.ศ. 2566

กลไกการเกิดภาวะแคลเซียมสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ประกอบด้วย 3 กลไกหลัก⁽⁴⁻⁶⁾ (Figure 1) ได้แก่

1. Humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) เป็นกลไกที่พบได้บ่อยที่สุดถึงร้อยละ 80 ของภาวะแคลเซียมสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ชนิดของมะเร็งที่พบได้บ่อยได้แก่ squamous cell carcinoma ของมะเร็งศีรษะและคอ มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งปอด มะเร็งเนื้อเยื่อไต มะเร็งเต้านม มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งรังไข่ และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin^(7,8) ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงเกิดขึ้นจากการที่ก้อนมะเร็งหลั่งสาร parathyroid hormone-related protein (PTHrP) สาร PTHrP ประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณ 130 ตัว โดยกรดอะมิโน 8 ใน 13 ตัวแรกของส่วนปลายอะมิโนเหมือนกันกับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ มีความสามารถในการรวมตัวกับ PTH-1 receptor ส่งผลเพิ่มการสลายตัวของกระดูก เพิ่มการดูดกลับแคลเซียมจากท่อไตส่วนปลาย และเพิ่มการขับฟอสฟอรัส^(9,10)

ลักษณะการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบใน humoral hypercalcemia of malignancy ได้แก่

- ตรวจพบการเพิ่มขึ้นของสาร parathyroid hormone-related protein ในเลือด
- ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำมาก
- ระดับฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ
- ระดับ 1,25-dihydroxyvitamin D สูงหรือ ต่ำ ก็ได้
- มักตรวจไม่พบการแพร่กระจายของมะเร็งเข้ากระดูก

จากข้อมูลการศึกษาวิจัยแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ parathyroid hormone-related protein ในเลือดกับการดำเนินโรค พบว่า ระดับ parathyroid hormone-related protein ที่สูงสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วย รวมถึงสามารถใช้พยากรณ์ผลการรักษารวมถึงบ่งชี้การกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งได้^(11,12)

2. Osteolytic metastases พบได้ร้อยละ 20 ของภาวะแคลเซียมสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็ง พบได้ในมะเร็งระยะแพร่กระจายเข้ากระดูก เช่น มะเร็งเต้านม multiple myeloma และพบน้อยกว่าในมะเร็ง



ต่อมน้ำเหลือง จากการศึกษากลไกการเกิดโรค พบว่า เซลล์มะเร็งผลิตสาร transforming growth factor alpha (TGF- α) กระตุ้นการทำงานของ osteoclast อีกทั้งสร้างสารกลางซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้น macrophage และ lymphocyte ทำให้มีเพิ่มขึ้นของ interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) และ tumor necrotic factor (TNF) ส่งผลเพิ่มการทำงานของ osteoclast ในผู้ป่วยมะเร็ง^(5,6,13) multiple myeloma มีการตรวจพบการเพิ่มขึ้นของ macrophage inflammatory protein 1 α ซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง osteoclast ได้เช่นกัน⁽¹⁴⁾ กลไกเหล่านี้ส่งผลให้เกิดการสลายตัวของกระดูกเพิ่มขึ้น และภาวะแคลเซียมในเลือดสูงตามมา นอกจากสารกลางและไซโตไคน์ต่างๆ ที่กล่าวมาข้างต้นในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายเข้ากระดูก สามารถตรวจพบ local PTHrP จากเซลล์มะเร็งในกระดูก โดยไม่พบการเพิ่มขึ้นของ PTHrP ในเลือด local PTHrP ออกฤทธิ์กระตุ้นปฏิกิริยาระหว่าง RANKL/RANK เพิ่มการทำงานของ osteoclast นอกจากนั้นยังตรวจพบการหลั่งสาร IL-1, IL-6, IL-8 และ vascular endothelial growth factor (VEGF) จากเซลล์มะเร็งเต้านม เสริมฤทธิ์กับ local PTHrP เพิ่มการสลายตัวของกระดูก⁽¹⁵⁾

ลักษณะการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบใน osteolytic metastases ได้แก่

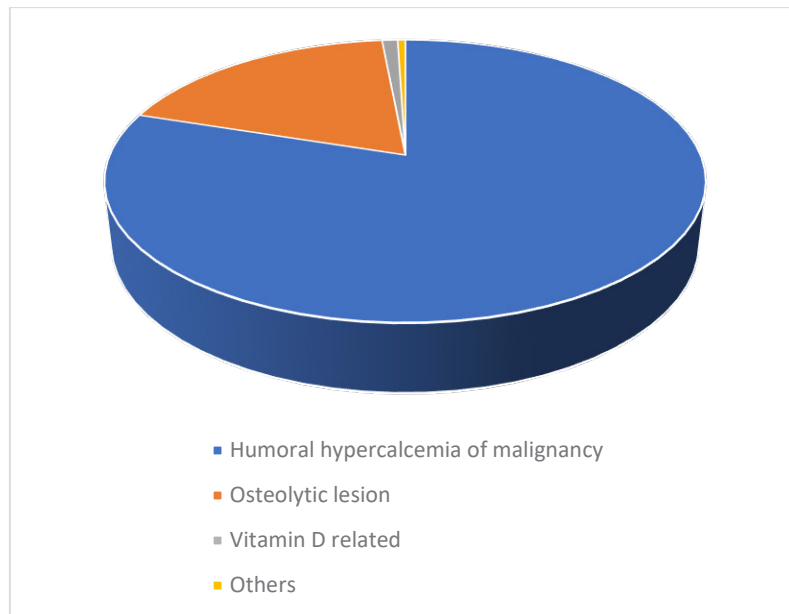
- ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดต่ำ
- ระดับ parathyroid hormone-related protein ในเลือดต่ำ
- ระดับ 1,25-dihydroxyvitamin D ต่ำ
- ตรวจพบการแพร่กระจายของมะเร็งเข้ากระดูก หรือ ไขกระดูก

3. Tumor production of 1,25-dihydroxyvitamin D พบได้ประมาณร้อยละ 1 เกิดจากการผลิต 1,25-dihydroxyvitamin D จากเซลล์นอกไต ได้แก่ ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งชนิด Hodgkin และ non-Hodgkin^(6,16) และยังมีรายงานในมะเร็งชนิดอื่น เช่น ovarian dysgerminoma⁽¹⁷⁾ angiocentric lymphoma⁽¹⁸⁾ การเพิ่มขึ้นของ 1,25-dihydroxyvitamin D ทำให้แคลเซียมดูดซึมผ่านลำไส้เพิ่มมากขึ้น

สาเหตุอื่นๆ ของภาวะแคลเซียมสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ที่พบได้ไม่บ่อยนัก เช่น

- Ectopic parathyroid hormone secretion ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ มะเร็งต่อมไทรอยด์ มะเร็งต่อมพาราไทรอยด์ มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งตับอ่อน และมะเร็งปอด
- โรคมะเร็งร่วมกับภาวะ primary hyperparathyroidism ซึ่งตรวจพบระดับแคลเซียมในเลือดสูง ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมนพาราไทรอยด์

Figure 1 ร้อยละของกลไกการเกิดภาวะแคลเซียมสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็ง



อาการและอาการแสดงของภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ดังแสดงในตารางที่ 1
ตารางที่ 1 แสดงอาการและอาการแสดงของภาวะแคลเซียมในเลือดสูง

ระบบอวัยวะ	อาการทางคลินิก
ระบบทางเดินปัสสาวะ	Polyuria, nephrolithiasis, nephrocalcinosis, distal renal tubular acidosis, nephrogenic diabetes insipidus, acute kidney injury
ระบบทางเดินอาหาร	Anorexia, nausea, vomiting, constipation, pancreatitis, peptic ulcer
ระบบกล้ามเนื้อ	Muscle weakness, bone pain, osteoporosis/osteopenia
ระบบประสาท	Coma, confusion, fatigue, decreased concentration
ระบบหัวใจและหลอดเลือด	Hypertension, bradycardia, Shorting of QT interval

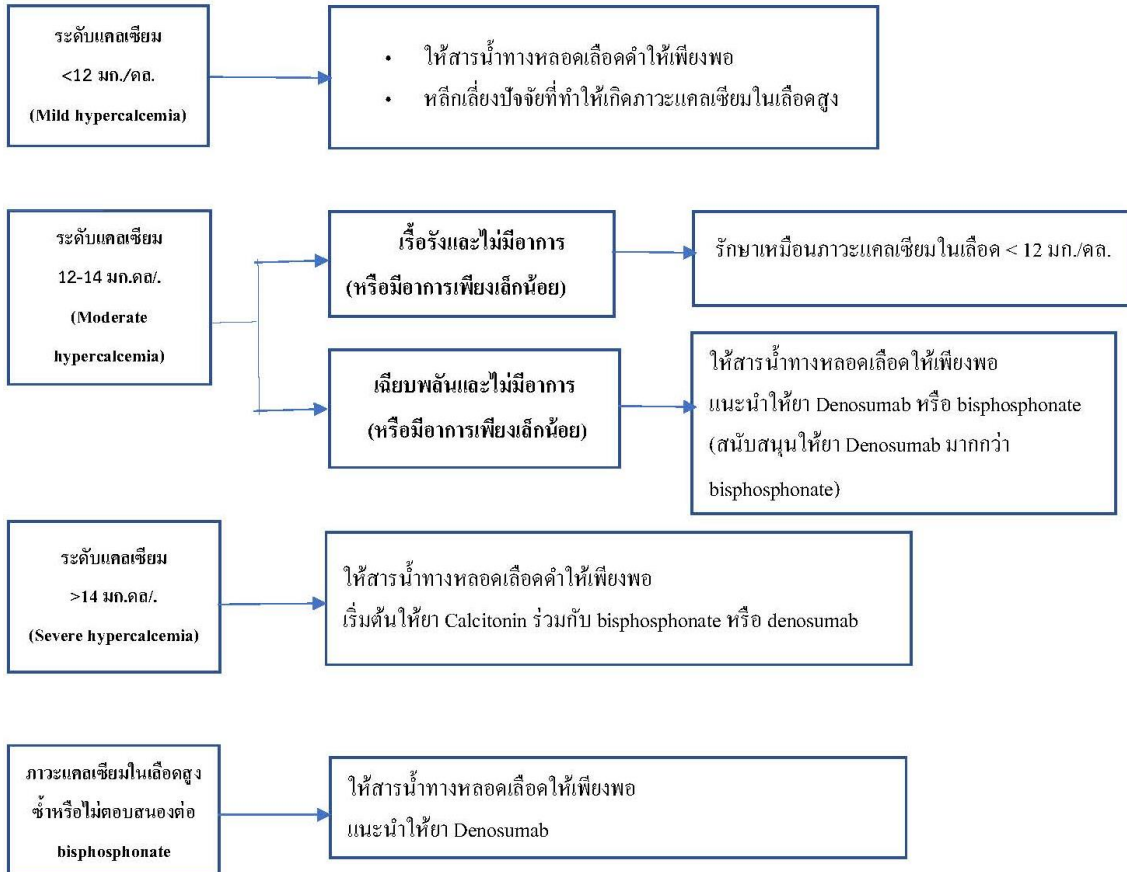
อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยขึ้นกับระดับแคลเซียมในเลือดและอัตราการเพิ่มขึ้น โดยมี
ส่วนในการช่วยตัดสินใจการเลือกวิธีการรักษาผู้ป่วย

สมาคมโรคต่อมไร้ท่อ (The Endocrine Society) ออกคำแนะนำแนวทางการรักษาภาวะ
แคลเซียมสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2565⁽¹⁹⁾ โดยแบ่งการรักษาภาวะแคลเซียมสูง
ตามระดับแคลเซียม และอาการแสดงของผู้ป่วยดัง Figure 2



Figure 2 แสดงแนวทางการรักษาภาวะแคลเซียมสูงตามระดับแคลเซียมและอาการแสดงของผู้ป่วย

Figure 2 แสดงแนวทางการรักษาภาวะแคลเซียมสูงตามระดับแคลเซียมและอาการแสดงของผู้ป่วย



การรักษาภาวะแคลเซียมสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

1. ให้สารน้ำ isotonic saline คนไข้ส่วนใหญ่ที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงมักมีภาวะขาดน้ำรุนแรง ส่งผลต่อการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ⁽²⁰⁾ อัตราเร็วในการให้สารน้ำขึ้นกับระดับแคลเซียมในเลือด โรคร่วมโดยเฉพาะโรคหัวใจ/โรคไต หากไม่มีข้อห้าม แนะนำให้ isotonic saline เริ่มต้นที่อัตรา 200-300 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง คำนวณปริมาณปัสสาวะโดยมีเป้าหมายให้ปัสสาวะออก 100-150 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง

2. Calcitonin ออกฤทธิ์ลดระดับแคลเซียมโดยลดการสลายกระดูก รบกวนการทำงานของ osteoclast และเพิ่มการขับแคลเซียมทางไต ขนาดเริ่มต้น 4 ยูนิตต่อกิโลกรัม คำนวณตามระดับแคลเซียมทุก 4-6 ชั่วโมง หากแคลเซียมในเลือดต่ำ สามารถให้ซ้ำทุก 12 ชั่วโมง ในช่วงระยะเวลา 24-48 ชั่วโมงแรกของการรักษา หากไม่ตอบสนองสามารถเพิ่มขนาดเป็น 8 ยูนิตต่อกิโลกรัม ทุก 6-12 ชั่วโมง ข้อเสียของยา คือ ภาวะ tachyphylaxis ยาได้ผลดีในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา⁽²¹⁾



3. Bisphosphonates เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย และมีประสิทธิภาพดี มีข้อบ่งชี้ในการใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงระดับปานกลางถึงรุนแรง การศึกษาไปข้างหน้าแบบสุ่มเปรียบเทียบการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำร่วมกับการให้ยา Bisphosphonate (etidronate และ clodronate) เทียบกับการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว พบว่า อัตราการหายจากภาวะแคลเซียมสูงในกลุ่มที่ได้รับ bisphosphonate ร่วมด้วยสูงกว่าการให้สารน้ำอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^(22,23) ยาออกฤทธิ์จึงได้ประสิทธิภาพสูงสุดที่ระยะเวลา 2-4 วัน ดังนั้น จึงควรบริหารยา bisphosphonates ร่วมกับการให้สารน้ำ isotonic saline และ calcitonin ตั้งแต่ในระยะแรกเพื่อทำให้มีการลดลงของระดับแคลเซียมอย่างรวดเร็ว

ข้อควรพิจารณาก่อนการให้ยา bisphosphonates คือ

1. ควรส่งตรวจระดับวิตามินดี (Vitamin D level) เนื่องจากหลังการให้ยา bisphosphonate ผู้ป่วยอาจมีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำลงได้ หากผู้ป่วยมีภาวะพร่องวิตามินดีร่วมด้วยอาจส่งผลเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำและทำให้การแก้ไขยากขึ้น

2. ควรส่งตรวจค่าการทำงานของไต (creatinine) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง พิจารณาบริหารยา bisphosphonate ทางหลอดเลือดในอัตราที่ช้าลงหรือลดขนาดยา

ยาในกลุ่ม Bisphosphonate ที่ใช้แพร่หลายในประเทศไทย ได้แก่ zolendronic acid (ZA) และ pamidronate มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา zolendronic acid กับยา pamidronate ในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากโรคมะเร็งจำนวน 275 ราย พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา zolendronic acid ขนาด 4 และ 8 มิลลิกรัม สามารถทำให้ระดับแคลเซียมกลับมาสู่เกณฑ์ปกติได้ร้อยละ 88.4 และ 86.7 ตามลำดับ สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา pamidronate 90 มิลลิกรัม (ร้อยละ 70) อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้รับยา zolendronic acid ยังรักษาให้ระดับแคลเซียมอยู่ในเกณฑ์ปกติได้นานกว่า⁽²⁴⁾ อย่างไรก็ตาม มีรายงานการเกิดผลข้างเคียงทางไตจากการให้ยา zolendronic acid ที่มากกว่ายา pamidronate ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีการแพร่กระจายเข้ากระดูกเมื่อใช้ยาในระยะยาว แต่ไม่มีรายงานภาวะแทรกซ้อนทางไตที่รุนแรงในทั้งสองกลุ่ม จากการศึกษา พบว่า ประสิทธิภาพของยา zolendronic acid ขนาด 4 และ 8 มิลลิกรัม ไม่แตกต่างกัน ดังนั้น ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ 4 มิลลิกรัม เนื่องจากมีผลข้างเคียงรบกวนน้อยกว่า และอัตราการเสียชีวิตที่น้อยกว่า

มีหลายการศึกษาทั้งแบบสังเกต และแบบสุ่มที่แสดงถึงประสิทธิภาพของการให้ยา pamidronate ทางหลอดเลือดดำเพื่อรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากการสลายกระดูกที่เพิ่มขึ้นทั้งที่มีสาเหตุมาจากโรคมะเร็ง ต่อมพาราไทรอยด์ทำงานมากเกินไปชนิดปฐมภูมิ การไม่เคลื่อนไหว ระดับวิตามินดีสูง และ โรคซาร์คอยโดซิส^(25,26) และพบว่า การให้ pamidronate 60 มิลลิกรัมในระยะเวลา 24 ชั่วโมง มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากมะเร็งเหนือกว่าการได้ยา etidronate หรือ clodronate⁽²⁹⁾ การศึกษาในระยะต่อมาแสดงให้เห็นว่าการให้ยา pamidronate



ในระยะเวลาที่สั้นลง คือ 2-4 ชั่วโมง มีความปลอดภัย, มีประสิทธิภาพ และสามารถระดับแคลเซียมให้อยู่ในเกณฑ์ปกติได้นาน 2-4 สัปดาห์ ประสิทธิภาพในการลดระดับแคลเซียมสูงสุดพบในการให้ยา pamidronate ขนาด 90 มิลลิกรัม มีคำแนะนำจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในเรื่องขนาดเริ่มต้นของการให้ยา pamidronate ตามระดับความรุนแรงของภาวะแคลเซียมในเลือดสูง เช่น พิจารณาให้ pamidronate ขนาด 60 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 13.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมสูงกว่านั้นจะพิจารณาให้ยาในขนาด 90 มิลลิกรัม ซึ่งระดับแคลเซียมในเลือดจะเริ่มลดลงในระยะเวลา 1-2 วัน หลังได้ยา และอาจพิจารณาให้ยาซ้ำในระยะเวลามากกว่า 7 วัน ผู้ป่วยแคลเซียมในเลือดสูงจากภาวะ humoral hypercalcemia of malignancy, paraneoplastic syndrome ซึ่งเป็นผลมาจากการหลั่งสาร parathyroid-related protein (PTHrP) จากก้อนมะเร็ง การตอบสนองต่อยา pamidronate จะมีประสิทธิภาพด้อยกว่าเมื่อเทียบกับยา zoledronic acid⁽²⁸⁾

ผลข้างเคียงและข้อควรระวังในการใช้ยา

ยา bisphosphonate ทางหลอดเลือดดำ พบผลข้างเคียง คือ อาการคล้ายไข้หวัด (Flu-like symptoms) ไข้ ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ อ่อนเพลีย ปวดกระดูก, การอักเสบของลูกตา (uveitis), ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ, ฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ, การทำงานของไตลดลง และโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

การให้ยา bisphosphonate ต่อเนื่องมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดการตายของกระดูกขากรรไกร (osteonecrosis of jaw) และการหักของกระดูกต้นขา (ในผู้ป่วยที่มีการใช้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน) ผลข้างเคียงที่กล่าวมาสัมพันธ์กับการใช้ยาเป็นระยะเวลานาน ซึ่งน่าจะพบได้น้อยในการรักษาผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดสูงแบบเฉียบพลันเนื่องจากการใช้ยามักให้เพียงครั้งเดียว

ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อม คือ ผู้ที่มีระดับครีเอตินินในเลือดสูงกว่า 4.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ควรใช้ยา bisphosphonate ทางหลอดเลือดดำด้วยความระมัดระวัง การให้สารน้ำ isotonic saline เพื่อให้ผู้ป่วยมีปริมาณสารน้ำในร่างกายเพียงพอ และมีการบริหารยา bisphosphonate ด้วยการลดขนาดยา และบริหารยาทางหลอดเลือดในอัตราเร็วที่ช้าลงจะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงได้ การเกิดพิษต่อท่อไตจากยามีความสัมพันธ์กับอัตราเร็วในการให้ยา (infusion rate) ตัวอย่างการให้ยา เช่น zoledronic acid 2-4 มิลลิกรัม ให้ในระยะเวลา 30-60 นาที, pamidronate 30-45 มิลลิกรัม ในระยะเวลา มากกว่า 4 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามต่อการให้ยา bisphosphonate เช่น ผู้ที่มีภาวะไตเสื่อมรุนแรง แพ้ยา bisphosphonate หรือผู้ที่มีแคลเซียมในเลือดสูงที่ไม่ได้ผลจากการใช้ยา zoledronic acid ในคนไข้เหล่านี้ การให้ยา denosumab เป็นทางเลือกในการรักษา โดยสามารถให้ยา denosumab ร่วมกับการให้ calcitonin และการให้สารน้ำ isotonic saline

3. Denosumab มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามต่อการให้ยา bisphosphonate หรือ ผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงที่ต้องการรักษาด้วยยา bisphosphonate เริ่มให้ยาขนาด 60 มิลลิกรัม เข้าใต้ผิวหนัง ต้องมีการเฝ้าติดตามระดับแคลเซียมในเลือดด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อม



เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ รวมถึงในผู้ที่มีการขาดวิตามินดีซึ่งมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังได้ยา denosumab

Denosumab มีความแตกต่างจาก bisphosphonate เนื่องจากยาไม่ถูกขจัดออกทางไต ดังนั้นจึงไม่มีข้อจำกัดในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง รายงานการศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากมะเร็ง และมีภาวะไตเสื่อมรุนแรง (ระดับครีเอตินินในเลือด 2.5-5.7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) หลังได้รับยา denosumab สามารถลดระดับแคลเซียมลงได้ในระยะเวลา 2-4 วัน และมีผู้ป่วย 1 ราย ที่มีค่าการทำงานของไตดีขึ้น⁽²⁹⁾ ดังนั้น ยา denosumab มีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยที่มีแคลเซียมในเลือดสูงร่วมกับมีภาวะไตเสื่อมรุนแรง⁽³⁰⁾

มีรายงานกรณีศึกษาการใช้ยา denosumab เพื่อรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงชนิดเรื้อรังที่มีสาเหตุมาจากโรคมะเร็ง และต่อการรักษาด้วย bisphosphonate โดยให้ยา denosumab 120 มิลลิกรัมฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 1 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 3-4 สัปดาห์ จากนั้นให้ต่อทุก 1 เดือน พบว่า ภายในระยะเวลา 10 วัน ผู้ป่วยจำนวน 21 ราย จาก 33 ราย (คิดเป็นร้อยละ 64) สามารถลดระดับแคลเซียมลงมาน้อยกว่า 11.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร⁽³¹⁾ ในภาวะแคลเซียมในเลือดสูงที่ต้องได้รับการรักษา (Refractory hypercalcemia) ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยา zoledronic acid เมื่อให้การรักษาด้วย denosumab ขนาด 120 มิลลิกรัม เข้าใต้ผิวหนัง หลังได้รับยาครั้งแรกเป็นเวลา 2-7 วัน หากระดับแคลเซียมไม่ลดลงสามารถพิจารณาให้ยาเพิ่มอีก 120 มิลลิกรัม หากโรคที่เป็นสาเหตุแคลเซียมในเลือดสูงยังไม่ได้รับการรักษา อาจมีความจำเป็นต้องให้ยาต่อเนื่องระยะยาวทุก 1 เดือน

ในปี พ.ศ.2565 The Endocrine Society ออกแนวทางเวชปฏิบัติทางการรักษาภาวะแคลเซียมสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็งโดยมีการปรับคำแนะนำ สนับสนุนการใช้ denosumab มากกว่า bisphosphonate⁽¹⁹⁾ โดยอ้างอิงจากการศึกษาต่างๆ อาทิเช่น การเปรียบเทียบการใช้ยา denosumab 120 มิลลิกรัม เทียบกับ zoledronic acid ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีอัตราการกรองของไตมากกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตรม. พบว่า กลุ่ม denosumab มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะแคลเซียมสูงน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ⁽³²⁾ ในเวลาต่อมา มีการวิจัยแบบสุ่มเพื่อแสดงให้เห็นประสิทธิภาพของ denosumab พบว่า ยา denosumab สามารถชะลอระยะเวลาในการเกิดแคลเซียมในเลือดสูงครั้งแรก ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะแคลเซียมสูงซ้ำ และลดการเกิดผลเสียต่อกระดูก (skeletal-related effect) ได้⁽³³⁾

4. Glucocorticoid ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ 1-alpha hydroxylase enzyme ซึ่งมีหน้าที่เปลี่ยน 25-hydroxyvitamin D เป็น calcitriol ส่งผลให้ลดการดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหาร มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยแคลเซียมในเลือดสูงจาก tumor production of 1,25-dihydroxy vitamin D

5. การบำบัดทดแทนไต (Dialysis) การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมโดยการใช้ยาล้างไตที่ไม่มีแคลเซียมหรือแคลเซียมต่ำหรือการล้างไตทางหน้าท้องมีประสิทธิภาพดีในการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง และมักเป็นทางเลือกสุดท้ายเมื่อการรักษาอื่นไม่ได้ผล ข้อบ่งชี้ในการบำบัด



ทดแทนไต คือ ในผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดสูงรุนแรงร่วมกับมีภาวะการทำงานของไตลดลงหรือภาวะหัวใจวายที่ไม่สามารถให้สารน้ำได้

ตารางที่ 2 แสดงวิธีการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากโรคมะเร็ง

ชื่อยา/ขนาดยา/ความถี่ในการบริหารยา	กลไกการออกฤทธิ์	ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์	ระยะเวลาในการออกฤทธิ์	ผลข้างเคียงจากยา
Isotonic saline hydration 1-2 ลิตร ทันที จากนั้นให้ในอัตรา 200-500 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง เพื่อให้มีปริมาณ ปัสสาวะ 100-150 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง	1. แก้ไขภาวะขาดสารน้ำในหลอดเลือดดำ 2. เพิ่มการขจัดแคลเซียมทางปัสสาวะ	ทันทีที่เริ่มให้สารน้ำ	ระหว่างที่ให้สารน้ำลดระดับแคลเซียมได้ 1-1.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ภายใน 24 ชั่วโมงแรก	ประเมินสารน้ำในร่างกายด้วยความระมัดระวังเพื่อป้องกันภาวะน้ำเกิน
Loop diuretics/ Furosemide 160 มิลลิกรัม/วัน ถึง 100 มิลลิกรัม/ชั่วโมง ทางหลอดเลือดดำ หรือรับประทาน 40-60 มิลลิกรัม/วัน เริ่มให้ยาขับปัสสาวะหลังได้รับสารน้ำเพียงพอแล้ว	1. เพิ่มการขจัดแคลเซียมทางปัสสาวะโดยการยับยั้งการดูดกลับแคลเซียมที่ท่อไตส่วน thick ascending limb of Henle loop, ท่อไตส่วนต้นและท่อไตส่วนปลาย 2. รบกวน chloride cotransport system	ภายใน 3-60 นาที	2 ชั่วโมงถ้าให้ยาครั้งเดียว ระหว่างให้ยาถ้าให้ทางหลอดเลือดแบบต่อเนื่องลดระดับแคลเซียมได้ 0.5-1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	ภาวะขาดสารน้ำในร่างกาย การให้อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกินในร่างกายหรือมีภาวะน้ำท่วมปอด
Salmon calcitonin/ CT 4-8 ยูนิต/กิโลกรัมฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือใต้ผิวหนัง ทุก 6-12 ชั่วโมง สามารถบริหารยาได้ 48-72 ชั่วโมง	1. ยับยั้งการสลายกระดูกโดยรบกวนการทำงานของเซลล์ osteoclast 2. เพิ่มการขจัดแคลเซียมออกทางปัสสาวะ รวมทั้งการขจัดแมกนีเซียม	4-6 ชั่วโมง	6-8 ชั่วโมงสามารถลดระดับแคลเซียมได้เร็ว 1-2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	เกิดภาวะ Tachyphylaxis หลังเริ่มใช้ยาใน 48-72 ชั่วโมง



ชื่อยา/ขนาดยา/ความถี่ในการบริหารยา	กลไกการออกฤทธิ์	ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์	ระยะเวลาในการออกฤทธิ์	ผลข้างเคียงจากยา
	โซเดียม โฟสเฟตเสริมและฟอสฟอรัส			
Bisphosphonate/BPs	1. ยับยั้งการสลายกระดูกโดยการไปยับยั้ง farnesyl pyrophosphate synthase (FPPS) ในเซลล์ osteoclast ทำให้เกิดการ apoptosis ของเซลล์ osteoclast 2. รบกวนการเกิด osteoclast recruitment and function			
Pamidronate/APD 60-90 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ให้ใน 2-24 ชั่วโมง สามารถให้ซ้ำได้ทุก 2-3 สัปดาห์		48-72 ชั่วโมง	7-14 วัน (อาจนานได้ถึง 2-4 สัปดาห์) สามารถทำให้ระดับแคลเซียมกลับสู่ปกติได้ในผู้ป่วยร้อยละ 60-70	อาจทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันในรายที่มีอัตราการกรองน้อยกว่า 30-35 มิลลิลิตร/นาที
Zoledronic acid/ZLN 3-4 มิลลิกรัม ให้ทางหลอดเลือดดำ ในระยะเวลา 15-30 นาที สามารถให้ซ้ำได้ในระยะเวลา 7 วัน หากระดับแคลเซียมในเลือดยังไม่ได้ระดับที่ต้องการ และให้ได้อีกครั้งที่ระยะเวลา 3-4 สัปดาห์หลังจากนั้น		48-72 ชั่วโมง	4-6 สัปดาห์ สามารถทำให้ระดับแคลเซียมกลับสู่ค่าปกติได้ในผู้ป่วยร้อยละ 80-90	อาจทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันในรายที่มีอัตราการกรองน้อยกว่า 30-35 มิลลิลิตร/นาที ต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองไตน้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที และบริหารยาในระยะเวลาที่นานขึ้นคือ 30-60 นาที



ชื่อยา/ขนาดยา/ความถี่ในการบริหารยา	กลไกการออกฤทธิ์	ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์	ระยะเวลาในการออกฤทธิ์	ผลข้างเคียงจากยา
Glucocorticoids Hydrocortisone 200-400 มิลลิกรัม/วัน ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3-5 วัน prednisolone 60 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 10 วัน หรือ 10-20 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 7 วัน		2-5 วัน	ในช่วงที่บริหารยา	1. ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง 2. ความดันโลหิตสูง 3. altered mental status
Denosumab/Dmab 120 มิลลิกรัม ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง สามารถบริหารยาซ้ำได้ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 หลังจากนั้นให้ได้ทุก 1 เดือน	ยับยั้งการสลายกระดูกผ่านการยับยั้ง RANKL, Dmab คือ antibody ต่อ RANKL และไปยับยั้งการจับกันของ RANKL และ RANK	3-10 วัน	1. ระยะเวลาในการเกิด complete response คือ 23 วัน 2. ระยะเวลาเฉลี่ยในการออกฤทธิ์ คือ 104 วัน 3. ทำให้ระดับแคลเซียมกลับสู่เกณฑ์ปกติในคนไข้ร้อยละ 70	การเกิด acute phase response, atypical femoral fractures และ osteonecrosis of jaw พบได้น้อยมาก
Calcimimetics แบบกิน เริ่มต้น 30 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เพิ่มขนาดได้ทุก 2-4 สัปดาห์ เป็น 60 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, 90 มิลลิกรัม 3-4 ครั้งต่อวัน โดยติดตามระดับแคลเซียม	Calcium-sensing receptor agonist ลดการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ และการดูดกลับแคลเซียมจากท่อไต	2-3 วัน	ลดระดับแคลเซียมลงอย่างน้อย 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในผู้ป่วยร้อยละ 60 ที่ได้รับยา	



สรุป

ในยุคปัจจุบันการวินิจฉัยโรคมะเร็งและการรักษาโรคพัฒนาไปมาก มีการใช้ยาเคมีบำบัดรวมกับกลุ่มยามุ่งเป้า (targeted therapy) เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้แก่ผู้ป่วย ดังนั้น การรักษาภาวะแทรกซ้อนให้แก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงมีความสำคัญเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยลดความเจ็บปวด เพิ่มคุณภาพชีวิต รวมถึงเพิ่มการเข้าถึงการรักษาโรคมะเร็งมากยิ่งขึ้น ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงเป็นภาวะแทรกซ้อนทางอายุรศาสตร์ที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคมะเร็ง การเข้าใจกลไกการเกิดโรครวมถึงแนวทางการรักษาที่เหมาะสมจึงเป็นสิ่งจำเป็นในเวชปฏิบัติ

เอกสารอ้างอิง

1. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005; 352:373.
2. Gardner DG. Endocrine emergencies. In Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 8th ed., chapter 25, pp. 882–884. Eds DG Gardner & D Shoback. New York: McGraw Hill, 2018.
3. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J & Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. Annals of Internal Medicine. 1990; 112 499–504.
4. Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. Endocr Relat Cancer. 2005; 12:549.
5. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. N Am J Med Sci. 2015; 7:483.
6. Guise TA, Wysolmerski JJ. Cancer- Associated Hypercalcemia. N Engl J Med. 2022; 386:1443.
7. Ratcliffe WA, Hutchesson AC, Bundred NJ, Ratcliffe JG. Role of assays for parathyroid-hormone-related protein in investigation of hypercalcaemia. Lancet. 1992; 339:164.
8. Ikeda K, Ohno H, Hane M. Development of a sensitive two-site immunoradiometric assay for parathyroid hormone-related peptide: evidence for elevated levels in plasma from patients with adult T-cell leukemia/lymphoma and B-cell lymphoma. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79:1322.
9. Powell D, Singer FR, Murray TM, Minkin C & Potts JT Jr. Nonparathyroid humoral hypercalcemia in patients with neoplastic diseases. N Engl J Med. 1973; 289: 176–181.



10. Mundy GR & Martin TJ. The hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 1982. 31; 1247–77.
11. Gurney H, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcaemia. *Lancet*. 1993; 341:1611.
12. Ling PJ, A'Hern RP, Hardy JR. Analysis of survival following treatment of tumour-induced hypercalcemia with intravenous pamidronate (APD). *Br J Cancer*. 1995; 72:206.
13. Horwitz MJ. Non-parathyroid hypercalcemia. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 9th ed, Bilezikian JP (Ed), Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ 2018. p.639.
14. Edwards CM, Silberman R. Myeloma bone disease and other hematological malignancies. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 9th ed, Bilezikian JP (Ed), Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ 2018. p.760.
15. Grill V, Ho P, Body JJ, et al. Parathyroid hormone-related protein: elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia complicating metastatic breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73:1309.
16. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*. 1993; 82:1383.
17. Hibi M, Hara F, Tomishige H. 1,25-dihydroxyvitamin D-mediated hypercalcemia in ovarian dysgerminoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 25:73.
18. Scheinman SJ, Kelberman MW, Tatum AH, Zamkoff KW. Hypercalcemia with excess serum 1,25 dihydroxyvitamin D in lymphomatoid granulomatosis/angiocentric lymphoma. *Am J Med Sci*. 1991; 301:178.
19. El-Hajj Fuleihan G, Clines GA, Hu MI. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023; 108:507.
20. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *Q J Med*. 1981; 50:473.
21. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ*. 2015; 350:h2723.
22. Singer FR, Ritch PS, Lad TE. Treatment of hypercalcemia of malignancy with intravenous etidronate. A controlled, multicenter study. The Hypercalcemia Study Group. *Arch Intern Med*. 1991; 151:471.



23. Gucaip R, Theriault R, Gill I. Treatment of cancer-associated hypercalcemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Arch Intern Med.* 1994; 154:1935.
24. Major P, Lortholary A, Hon J. 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.
25. Seisa MO, Nayfeh T, Hasan B, et al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on the Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023; 108:585.
26. Jansson S, Tisell LE, Lindstedt G, Lundberg PA. Disodium pamidronate in the preoperative treatment of hypercalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1991; 110:480.
27. Horwitz MJ. Non-parathyroid hypercalcemia. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 9th ed, Bilezikian JP (Ed), Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ 2018. p.639.
28. Major P, Lortholary A, Hon J. 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.
29. Dietzek A, Connelly K, Cotugno M. Denosumab in hypercalcemia of malignancy: a case series. *J Oncol Pharm Pract.* 2015; 21:143.
30. Bech A, de Boer H. Denosumab for tumor-induced hypercalcemia complicated by renal failure. *Ann Intern Med.* 2012; 156:906.
31. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3144.
32. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28:5132-9.
33. Henry DH, Costa L, Goldwasser F. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011; 29:1125-32.
34. Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. *Eur J Cancer.* 2015; 51:1467-75.