



## Hypercalcemia from Renal Cell Carcinoma: Understanding and Management

Satit Siriboonrid M.D.

---

### Abstract

Because advancement of radiographic investigations bring early detection of renal cell carcinoma. Renal cell carcinoma has several characteristics especially paraneoplastic syndrome. Morbidity and mortality will happen if urologist make delay diagnosis or inappropriate treatment. This topic include pathophysiology, presentation, investigation and treatment.

**Keywords:** hypercalcemia, renal cell carcinoma, paraneoplastic syndrome

---

## Hypercalcemia from Renal Cell Carcinoma: Understanding and Management

สาริต ศิริบุญฤทธิ์ พ.บ.

---

### บทคัดย่อ

มะเร็งไต (renal cell carcinoma) พบได้บ่อยขึ้นในปัจจุบันเนื่องจากความก้าวหน้าของการตรวจวินิจฉัย และยังเป็นมะเร็งที่มีการแสดงออกหลายอย่าง หนึ่งใน การแสดงออกที่สำคัญของมะเร็งชนิดนี้คือ paraneoplastic syndrome ซึ่งที่พบได้บ่อย และยังมีอันตรายถึงชีวิตได้ถ้าทำการรักษาช้าหรือไม่ถูกต้องคือ hypercalcemia ในบทพินิจหานี้จะกล่าวถึงพยาธิกำเนิด, การแสดงออก, การตรวจวินิจฉัย และการรักษา เพื่อความเข้าใจและนำมาซึ่งการรักษาที่ถูกต้อง

**Keywords:** hypercalcemia, renal cell carcinoma, paraneoplastic syndrome

---

Hypercalcemia เป็น paraneoplastic syndrome ที่พบได้บ่อยที่สุดของมะเร็งต่างๆ[1] ในส่วนของมะเร็งใน ศัลยกรรมระบบปัสสาวะแล้วจะพบได้บ่อยจากมะเร็งของไต (renal cell carcinoma: RCC) ซึ่งพบได้ร้อยละ 3-25[2] แต่ก็พบได้บ้างในมะเร็งของต่อมลูกหมาก (prostate cancer) และมะเร็งของเยื่อระบบปัสสาวะ (transitional carcinoma)[3] อุบัติการณ์ของ hypercalcemia ใน RCC จะสัมพันธ์กับระยะ (stage) ของ primary tumor และการที่มีการกระจายของตัวโรคมะเร็งไปยังกระดูก (bone metastases)[4] hypercalcemia นั้นมักเกิดในช่วงระยะท้ายของโรคและสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีของ advanced RCC

### พยาธิกำเนิด (pathogenesis)

มีสองกลไกซึ่งถูกคิดว่าเป็นสาเหตุของ hypercalcemia คือ focal osteolytic bone destruction secondary to bone metastases และ uncoupling of bone turnover secondary to tumor-secreted humoral factors ซึ่งการทำลายของกระดูกจากการกระจายมาของมะเร็งนั้นจะเกี่ยวข้องกับ paracrine secretion ของ cytokines หลายชนิดซึ่งจะกระตุ้น osteoclasts ซึ่งอยู่ในกระดูกบริเวณนั้นและหยุดยั้งการทำงานของ osteoblasts ถึงแม้ว่ากระบวนการข้างต้นจะถูกคิดว่าเป็นสาเหตุของ hypercalcemia แต่ยังมีส่วนของ systemic factors ซึ่งถูกคิดว่าเป็นส่วนสำคัญของการเกิดมากกว่า malignant hypercalcemia เกิดจากผลผลิตของ humoral factors ซึ่งบ่อยครั้งที่ถูกเรียกว่า humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) ในส่วนของ humoral factors ซึ่งมีเป็นสาเหตุที่สัมพันธ์กับ HHM มากที่สุดเกี่ยวข้องกับ RCC คือ parathyroid hormone-related protein (PTHrP)[5] ซึ่ง PTHrP เป็นเหตุให้เกิด hypercalcemia ผ่านกระบวนการ bone resorption และผ่าน renal calcium reabsorption[6] และมีความสัมพันธ์ที่เกี่ยวข้องกันระหว่าง PTHrP และ parathyroid hormone (PTH) ซึ่งช่วยในการอธิบายเหตุผลที่กล่าวมาข้างต้น แต่จะต่างกับกรณีของ primary hyperparathyroidism ซึ่ง PTH มักอยู่ในระดับซึ่งปกติหรือถูกกดให้ต่ำในกรณีของ HHM[7] Interleukin-6 และ prostaglandin (PG) ซึ่งทั้งสองตัวนี้จะกระตุ้นการทำงานของ osteoclast ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ humoral factors ซึ่งเกี่ยวข้องกับ HHM[8]

### อาการและอาการแสดง (signs and symptoms)

อาการส่วนใหญ่ของ hypercalcemia มักเป็นลักษณะของอาการซึ่งไม่เฉพาะเจาะจงเช่น อ่อนเพลีย, เบื่ออาหาร, คลื่นไส้อาเจียน และท้องผูก และยังมีอาการเกิด osmotic diuresis และยังมีกิจกรรมของ antidiuretic hormone ซึ่งเป็นผลให้เกิด polyuria และ progressive dehydration บางครั้งอาจพบลักษณะของ acute หรือ chronic renal insufficiency ในขณะที่ผู้ป่วยมาพบครั้งแรก อาการทางระบบประสาท เช่น การอ่อนแรง สับสน และอาจมีชัก หรือ coma และอาจนำมาซึ่งการเสียชีวิตในที่สุดถ้าการรักษาในภาวะฉุกเฉินไม่รวดเร็วพอ ระดับความรุนแรงของอาการขึ้นอยู่กับระดับของ hypercalcemia และอัตราความรวดเร็วในการเกิด

### การตรวจประเมิน (investigations)

การรักษาที่เหมาะสมของ hypercalcemia ขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของอาการ, ระดับของ calcium ใน serum, renal function และลักษณะสุขภาพโดยรวมของผู้ป่วย ระยะของมะเร็งและการพยากรณ์โรคมะเร็งของผู้ป่วยก็มีผลในการเลือกแผนการรักษาการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่น CBC, serum electrolyte, ionized และ total serum calcium, albumin, BUN และ serum creatinine การตรวจ serum magnesium ก็ควรทำเนื่องจากการเกิด hypercalcemia จะทำให้มีการสูญเสีย magnesium ออกทางไตผ่าน loop of Henle การตรวจ PTHrP ก็สามารถตรวจได้ในปัจจุบันแต่ยังไม่มีการศึกษารองรับถึงประโยชน์ที่จะได้รับ แต่ถ้าในรายซึ่งผู้ป่วยยังไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งก็ควรส่งตรวจทั้ง PTHrP และ PTH

### การรักษา (treatment)

ในกรณีซึ่งผู้ป่วยไม่มีอาการและมี mild to moderately elevated serum calcium ( $\leq 3.25$  mmol/l,  $\leq 14$  mg/dl) ก็อาจไม่ต้องการการรักษาอย่างทันทีทันใดในโรงพยาบาล 9 ซึ่งอาจจะรักษาเป็นแบบผู้ป่วยนอกได้และมีการตรวจ serum calcium และ renal function เป็นระยะ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการหรือมีระดับของ serum calcium มากกว่า 3.25 mmol/l ( $> 14$  mg/dl) ก็เป็นข้อบ่งชี้ของ severe hypercalcemia ซึ่งต้องรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาลและต้องทำการ

รักษาอย่างเร่งด่วน การรักษาเบื้องต้นและเป็นการรักษาพื้นฐานของ hypercalcemia นั้นคือ hydration with isotonic saline ซึ่งจะทำให้เกิดการเพิ่มการขับออกของ calcium ทางปัสสาวะและมีผลในการลด serum calcium และยังทำให้ renal function ซึ่งอาจไม่ดีจากสาเหตุ prerenal ดีขึ้นด้วย โดยการให้ hydration จะให้เริ่มที่ 1-2 ลิตรของ isotonic saline ภายใน 1-4 ชั่วโมง[10] ปริมาตรโดยรวมและอัตราการให้ขึ้นอยู่กับ hydration และ cardiovascular status ของผู้ป่วย การให้ Furosemide ซึ่งเป็น loop diuretic จะช่วยยับยั้ง calcium reabsorption ที่ loop of Henle และยังช่วยไต่ในการขับ calcium ออกจากร่างกาย (renal calcium excretion) และข้อสำคัญคือ loop diuretics ควรใช้ก็ต่อเมื่อได้มีการ rehydration ผู้ป่วยโดยสมบูรณ์แล้วเท่านั้น

การ rehydration เพียงอย่างเดียวมักไม่เพียงพอ[11] ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย hypercalcemia จากมะเร็งมักต้องการรักษาเพิ่มเติมด้วยยาต่างๆ ดังนี้

- 1) normal saline hydration ขนาด 1-2 ลิตร ทางเส้นเลือดดำ
- 2) Furosemide ขนาด 20-40 mg ทางเส้นเลือดดำ
- 3) Zoledronate ขนาด 4-8 mg ในเวลามากกว่า 5-15 นาที ทางเส้นเลือดดำ ซึ่งให้ได้ทุก 4-6 สัปดาห์
- 4) Calcitonin ขนาด 4-8 IU/kg ทางกล้ามเนื้อหรือชั้นใต้ผิวหนัง ซึ่งให้ได้ทุก 6-8 ชั่วโมง
- 5) Gallium nitrate ขนาด 100-200 mg/m<sup>2</sup>/วัน เป็นระยะเวลาต่อเนื่อง 5 วัน ทางเส้นเลือดดำ
- 6) Dialysis
- 7) Nephrectomy

ในส่วนของ bisphosphonate group นั้นเป็นจุดสำคัญหนึ่งของการรักษา ลักษณะของ pyrophosphate analogs ซึ่งมีความสามารถในการจับกับ hydroxyapatite ทำให้ bisphosphonates จะไปอยู่อย่างหนาแน่นในส่วนที่กระดูกมีอัตราการสลายตัวมากและจะไปทำปฏิกิริยากับ osteoclasts และยับยั้งการเกิด bone resorption[12] ในปัจจุบันมี bisphosphonates อยู่ 3 กลุ่มซึ่งแต่ละกลุ่มมีประสิทธิภาพ, ระยะเวลาในการตอบสนอง และผลข้างเคียงแตกต่างกันไป Etidronate เป็น bisphosphonate ตัวแรกจะช่วยรักษาผู้ป่วย hypercalcemia ได้ร้อยละ 50 อย่างไรก็ตามก็มี demineralization อย่างมีนัยสำคัญ[13] ในขณะที่

ยารุ่นที่สองและสามจะมีอัตราความสำเร็จในการรักษามากกว่าร้อยละ 80 ยาซึ่งถูกแนะนำในการรักษาปัจจุบันคือ Zoledronate ซึ่งเป็นยารุ่นที่สามซึ่งมีอัตราความสำเร็จในการรักษามากกว่าร้อยละ 90[14] แต่ก็เหมือนกับยาในกลุ่มก่อนหน้าซึ่งดูดีได้ไม่ดีจากการรับประทานจึงจำเป็นต้องบริหารยาทางเส้นเลือดดำ Zoledronate ปกติแล้วจะสามารถแก้ไข hypercalcemia ได้ภายใน 4-10 วันสำหรับช่วงระยะเวลา 4-6 สัปดาห์ ยาในกลุ่ม bisphosphonate นั้นมีประสิทธิภาพในการรักษา hypercalcemia ซึ่งเกิดจากการทำลายของกระดูกเฉพาะที่เนื่องจาก metastases มากกว่าถ้าเกิดจาก HBM ทั้งๆ ที่มีประสิทธิภาพในการหยุดยั้ง focal และ systemic bone resorption แต่ยาในกลุ่มนี้กลับไม่มีผลต่อ renal calcium reabsorption ซึ่งมักเป็นผลจาก HBM ในการศึกษาในสัตว์ทดลองการใช้ยาในกลุ่มนี้มีผลกระตุ้นให้การทำงานของไตแยลงดังนั้นจึงไม่ควรใช้ในผู้ป่วยซึ่งมี serum creatinine มากกว่า 3.0 mg/dl[15]

Calcitonin เป็นอีกทางเลือกของการรักษา hypercalcemia การลดลงของระดับ calcium ใน serum เกิดขึ้นจากการยับยั้ง osteoclast-mediated bone resorption อย่างไรก็ตามถ้าให้ในขนาด superphysiologic อาจจะช่วยในการเพิ่ม renal calcium excretion[16] แต่ในที่สุดมักเกิด tachyphylaxis ภายใน 2-3 วันหลังการให้ยาอีกครั้ง ดังนั้นประสิทธิภาพระยะยาวอาจไม่สามารถเป็นไปได้ ประโยชน์อันดับแรกของ calcitonin คือการออกฤทธิ์ซึ่งรวดเร็วภายใน 2-6 ชั่วโมง[17] ดังนั้น calcitonin จึงเหมาะกับการให้ร่วมกับยาซึ่งออกฤทธิ์ในระยะยาวกว่าและเริ่มออกฤทธิ์ ช้ากว่า ซึ่งก็คือ bisphosphonate นั่นเอง และ calcitonin ยังมีผลข้างเคียงและพิษซึ่งน้อยด้วย

Gallium nitrate ถูกพัฒนาจากยาด้านมะเร็ง มีประสิทธิภาพในการยับยั้ง bone resorption[18] นอกจากนี้คุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของ osteoclast แล้วยังยับยั้งทั้ง renal calcium reabsorption และ PTH secretion[19] การให้จะให้ต่อเนื่อง 5 วันผ่านเส้นเลือดดำซึ่งจะแก้ไขภาวะ hypercalcemia ได้ร้อยละ 80 ด้วย median duration ที่ 8 วัน ระดับของ calcium ใน serum จะลดลงสู่ระดับปกติภายในชั่วโมงแรกของการให้แต่ผลสูงสุดจะเกิดขึ้นหลังจากยาถูกให้หมดแล้ว ร้อยละ 10 ของผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาจะมีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine ดังนั้นจึงต้องระวังในผู้ป่วยซึ่งการทำงานของไตไม่ดีอยู่ก่อนหน้าการรักษา

[20] ในปัจจุบันไม่ค่อยไม่ใช้สารตัวนี้แล้วเนื่องจากเหตุผลข้างต้น แต่ก็ยังมีข้อบ่งชี้ในการใช้เมื่อผู้ป่วยดื้อต่อ bisphosphonate

Dialysis มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยซึ่งมี hypercalcemia แบบ severe และมีการเปลี่ยนแปลงต่อการรับรู้ของผู้ป่วยหรือผู้ป่วยซึ่งการทำงานของไตไม่ดีอยู่ก่อนหน้าหรือผู้ป่วย congestive heart failure ซึ่งไม่สามารถจะให้สารน้ำได้มาก ซึ่งทั้งหมดข้างต้นนี้คือข้อบ่งชี้ของการทำ dialysis

ขึ้นอยู่กับระดับการลุกลามของตัวโรคและการพยากรณ์ของโรค บางครั้งการทำ nephrectomy เป็นสิ่งที่ได้รับการพิจารณาทำ ระดับของ calcium จะลดลงเมื่อได้รับการตัดไตแล้วในกรณีของมะเร็งของไตยังไม่ได้กระจายไปที่ใด[21] การคงอยู่หรือการเป็นซ้ำของ hypercalcemia เป็นลักษณะ

ที่บ่งถึงการเกิด local recurrence หรือมีการแพร่กระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่น การทำ cytoreductive nephrectomy จะสามารถแก้ไข hypercalcemia ได้ถึงร้อยละ 60 ของผู้ป่วยซึ่งเป็นมะเร็งของไตระยะแพร่กระจาย อย่างไรก็ตาม ก็เป็นผลแค่ชั่วคราวเท่านั้น[22]

## สรุป

คัลยแพทย์ระบบปัสสาวะไม่ได้มีเพียงหน้าที่ผ่าตัดเพียงอย่างเดียว เนื่องจากมะเร็งไตเป็นโรคที่มีการแสดงออกได้หลายอย่าง และ hypercalcemia ก็เป็นภาวะเร่งด่วน ซึ่งต้องทำการรักษาอย่างถูกต้องและรวดเร็ว ความรู้และความเข้าใจจึงเป็นสิ่งจำเป็นซึ่งจะนำมาซึ่งประโยชน์ต่อผู้ป่วยโดยตรง

## เอกสารอ้างอิง

1. Fojo AT, Metabolic emergencies. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (2005) Cancer principles and practice of oncology. **Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia**: 2292-3.
2. Zekri J, Ahmed N, Coleman RE, Hancock BW. The skeletal metastatic complications of renal cell carcinoma. **Int J Oncol** 2001; 19: 379-80.
3. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. **Cancer** 1997; 80 [Suppl 8]:1588-94.
4. Fahn HJ, Lee YH, Chen MT, Huang JK, Chen KK, Chang LS. The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma. **J Urol** 1991; 145:248-50.
5. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, Ersbak JB, Warrell RP Jr, Olson BR, et al. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. **N Engl J Med** 1990; 322:1106-12.
6. Rosol TJ, Capen CC. Mechanisms of cancer-induced hypercalcemia. **Lab Invest** 1992; 67:690-702.
7. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. **Semin Oncol** 2000; 27:322-34.
8. Papac RJ, Poo-Hwu WJ. Renal cell carcinoma: a paradigm of lanthanic disease. **Am J Clin Oncol** 1999; 22:223-31.
9. Fojo AT, Metabolic emergencies. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (2005) Cancer principles and practice of oncology. **Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia**: 2292-3.
10. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. **Semin Oncol** 2000; 27:322-34.
11. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcemia. **Q J Med** 1981; 50:473-81.
12. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. **J Clin Invest** 1991; 88:2095-105.
13. Singer FR, Minoofar PN. Bisphosphonates in the treatment of disorders of mineral metabolism. **Adv Endocrinol Metab** 1995; 6: 259-88.
14. 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; 19:558-67.

15. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. **N Engl J Med** 2005; 352:373-9.
16. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. **Bone** 1996; 18:75-85.
17. Warrell RP Jr, Israel R, Frisone M, Snyder T, Gaynor JJ, Bockman RS. Gallium nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcemia. A randomized, double-blind comparison to calcitonin. **Ann Intern Med** 1988; 108:669-74.
18. Warrell RP Jr, Murphy WK, Schulman P, O'Dwyer PJ, Heller G. A randomized double-blind study of gallium nitrate compared with etidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. **J Clin Oncol** 1991; 9:1467-75.
19. Warrell RP Jr, Bockman RS, Coonley CJ, Isaacs M, Staszewski H. Gallium nitrate inhibits calcium resorption from bone and is effective treatment for cancer-related hypercalcemia. **J Clin Invest** 1984; 73:1487-90.
20. Zojer N, Keck AV, Pecherstorfer M. Comparative tolerability of drug therapies for hypercalcaemia of malignancy. **Drug Saf** 1999; 21:389-406.
21. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. **Semin Urol Oncol** 1996; 14:216-22.
22. Walther MM, Patel B, Choyke PL, Lubensky IA, Vocke CD, Harris C, et al Hypercalcemia in patients with metastatic renal cell carcinoma: effect of nephrectomy and metabolic evaluation. **J Urol** 1997; 158:733-9.