

## Oncologic Emergencies

### ภาวะฉุกเฉินทางมะเร็งวิทยา

ผศ. เรวัต พันธุ์เขียว

Oncologic emergencies คือภาวะฉุกเฉินที่มีอันตรายคุกคามอย่างเฉียบพลันต่อชีวิตของผู้ป่วยเนื่องจากโรคมะเร็งที่เป็นอยู่ หรือ เนื่องมาจากการรักษาโรคมะเร็ง. ภาวะฉุกเฉินเหล่านี้, ถ้าไม่ได้คาดการณ์ไว้ก่อน, ไม่ได้ได้รับการวินิจฉัยอย่างรวดเร็ว, และไม่ได้ได้รับการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ, อาจส่งผลให้เกิดการเจ็บป่วยที่รุนแรงอย่างถาวร หรือการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ Oncologic emergencies เกิดจากการที่มะเร็งสามารถลุกลามไปสู่เนื้อเยื่อใกล้เคียง (local invasion) หรือแพร่กระจายไปสู่อวัยวะที่อยู่ห่างไกล (metastasis) มีผลทำให้เกิดมีการสร้างลิ้มเลือด หรือเลือดออก; มีการอุดตันของหลอดเลือด, ท่อระบาย, ภาวะอาหารและลำไส้; มีการสูญเสียของเนื้อเยื่อปกติ; มีการแทรกซึมเข้าไปในเยื่อ serous membranes ทำให้เกิด malignant effusion; หรือมีความผิดปกติของสร้างฮอร์โมน หรือผลิตภัณฑ์ของเซลล์ ซึ่งมีผลให้เกิดการแปรปรวนของ metabolism และก่อให้เกิดการล้มเหลวในการทำ..... organ failure. นอกจากนี้, oncologic emergencies อาจเกิดจากผลข้างเคียงของการรักษาโรคมะเร็งก็ได้

เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามี oncologic emergencies เกิดขึ้นแล้ว, แนวทางการดูแลรักษามักน้อยเพียงใด ขึ้นอยู่กับว่าภาวะฉุกเฉินนั้นได้รับการแก้ไขให้เป็นปกติได้หรือไม่?, ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะมีชีวิตอยู่ยืนนาน หรือหายขาดจากโรคมะเร็งหรือไม่?, หรือควรจะให้การรักษาแบบประคับประคองที่มีประสิทธิภาพแก่ผู้ป่วยหรือไม่? ยิ่งกว่านั้น, ภาวะ oncologic emergencies อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งมาก่อนก็ได้; ในกรณีนี้, ควรพยายามรักษาภาวะฉุกเฉินนั้นให้ได้ผลอย่างเต็มที่, ไม่เช่นนั้น ผู้ป่วยจะไม่ได้ได้รับการรักษาโรคมะเร็งที่เป็นอยู่เลยแม้แต่ครั้งเดียว. ในภาวะฉุกเฉิน, การประเมินการพยากรณ์โรคจะสลับซับซ้อนกว่าปกติเป็นอย่างมาก. แม้แต่ในผู้ป่วยอย่างรุนแรงมาก ก็อาจมีการฟื้นตัวดีขึ้นได้มากภายหลังจากที่ได้รับการดูแลรักษาภาวะฉุกเฉิน และการรักษาโรคมะเร็งที่เป็นอยู่โดยตรง. ในปัจจุบัน ความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็งได้ทำให้อัตราการอยู่รอดที่ห้าปีของโรคมะเร็งหลายชนิด ดีกว่าอัตราการอยู่รอดที่ห้าปี ของผู้ป่วย congestive heart failure

ในปัจจุบันแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปมีโอกาสพบ oncologic emergencies ได้บ่อยขึ้น เพราะว่า มีการดูแลรักษาโรคมะเร็งแบบผู้ป่วยนอกมากขึ้น และผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น. แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปควรมีความคุ้นเคยกับ oncologic emergencies เหล่านี้ เพราะว่า มีบ่อยครั้งที่ต้องส่งการรักษาให้แก่ผู้ป่วยไปก่อนที่จะได้ปรึกษาแพทย์เฉพาะทาง. Oncologic emergencies บางชนิด พัฒนาเกิดขึ้นอย่างช้าๆ ใช้เวลาหลายเดือน ในขณะที่บางชนิดเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วในเวลาไม่กี่ชั่วโมง. Oncologic emergencies อาจถูกแบ่งออกได้ 4 ชนิด คือภาวะฉุกเฉินทาง metabolic, hematologic, structural, หรือ ผลข้างเคียง from chemotherapy agents. (ตารางที่ 1)<sup>1</sup>

### Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome (TLS) เป็น กลุ่มของความผิดปกติทาง metabolic ที่เกิดจากการสลายตัวของเซลล์มะเร็งเป็นจำนวนมากอย่างเฉียบพลันทำให้มีการปล่อยองค์ประกอบภายในเซลล์ (intracellular contents) และผลิตภัณฑ์จากการสลายตัวของเซลล์ที่ตาย เข้าสู่กระแสเลือดเป็นจำนวนมากพร้อมๆ กันจนเกินขีดความสามารถของไตที่จะขับทิ้งได้ทัน. ภาวะนี้มีลักษณะสำคัญคือการเกิด lactic acidosis ชนิดรุนแรงร่วมกับมี hyperuricemia, hyperkalemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia, และมี blood urea nitrogen สูง (azotemia) หรือไตวายเฉียบพลัน acute renal failure ความผิดปกติทางชีวเคมีเหล่านี้ อาจเกิดขึ้นเพียงอย่างเดียวอย่างหนึ่ง หรือ เกิดขึ้นเป็น

ชุดร่วมกัน. ผู้ป่วยในภาวะนี้เกิด acute renal failure ได้อย่างรวดเร็ว หรือมี renal insufficiency ตั้งแต่แรกพบได้. ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) เกิดสืบเนื่องจาก acute hyperphosphatemia ทำให้ phosphate รวมตัวกับ ionized calcium ได้เป็น calcium phosphate ตกตะกอนอยู่ใน soft tissues ต่างๆ **และอาจก่อให้เกิด** ตะกอนของ calcium phosphate crystals ใน renal tubules ทำให้เกิด acute renal failure ได้. นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) ร่วมกับมีการขับกรดยูริกจำนวนมากออกทางปัสสาวะ (hyperuricosuria) อาจเกิด acute renal failure ได้ เนื่องจากมีการตกตะกอนของ uric acid crystals ใน renal tubules (acute uric acid nephropathy)

### สาเหตุ และ ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด TLS

TLS เกิดขึ้นบ่อยที่สุดระหว่างการรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด (chemotherapy) แต่อาจพบระหว่าง**ที่ผู้ป่วย** **ได้รับรังสีรักษา** (radiotherapy) หรือ อาจเกิดขึ้นเองก็ได้ TLS เกิดขึ้นบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มี**ปริมาณเซลล์มะเร็ง** (tumor burden) อยู่มาก และเป็นมะเร็งชนิดที่มีความไวต่อเคมีบำบัดและรังสีรักษา เช่น poorly differentiated lymphomas และ leukemias โดยปกติ TLS มักเกิดภายใน 72 ชั่วโมง ภายหลังการรักษาด้วยเคมีบำบัดในผู้ป่วย leukemia และ lymphoma อย่างไรก็ตาม รูปแบบหรือวิธีการรักษาใหม่ๆ อาจเปลี่ยนแปลงเวลาที่จะเกิด TLS ได้ วิธีการรักษาใหม่ๆที่มีประสิทธิภาพสามารถทำให้เกิด TLS ในผู้ป่วย chronic lymphocytic leukemia (CLL) ได้ แม้ว่า CLL จะถูกจัดอยู่ในกลุ่มโรคที่ indolent และ chronic ก็ตาม นอกจากนี้อาจพบ TLS ได้นานๆครั้งใน non-hematologic malignancies เช่น lung cancer, squamous cell carcinoma of the vulva, breast cancer, germ cell tumors, และ ovarian cancer. TLS ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด แต่การให้ steroids อย่างเดียวก็อาจที่จะกระตุ้นให้เกิด TLS ในผู้ป่วย lymphoma และ acute lymphoblastic leukemia ได้ นอกจากนี้การรักษามะเร็งด้วย intrathecal methotrexate หรือยาที่ไม่ใช่เคมีบำบัด เช่น interferon-alpha, tamoxifen, ก็อาจกระตุ้นให้เกิด TLS ได้เช่นกัน<sup>2</sup>

สำหรับ TLS ที่เกิดขึ้นเองก่อนได้รับการรักษาโรคมะเร็ง (pre-treatment spontaneous TLS) นั้น มีรายงานพบได้ไม่บ่อยนักใน leukemia, lymphoma และ inflammatory breast cancer โดยมีการแสดงออกเป็น hyperuricemia ที่รุนแรงแล้วตามมาด้วย acute uric acid nephropathy ความแตกต่างระหว่าง TLS ที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous TLS) กับ TLS ที่เกิดขึ้นภายหลังการรักษามะเร็ง (post-treatment TLS) คือใน spontaneous TLS ไม่มี hyperphosphatemia มีข้อสันนิษฐานว่าในมะเร็งที่โตเร็ว นั้น มี high cell turnover rates คือมีทั้งการสร้าง cells รุ่นใหม่ และการตายของ cells ร่วมด้วย ทำให้มี rapid nucleoprotein turnover ส่งผลทำให้ uric acid ในเลือดมีค่าสูงขึ้นได้มาก แต่ phosphate ที่ถูกปลดปล่อยจากเซลล์ที่ตายแล้ว ก็ยังสามารถถูกเซลล์ใหม่นำมาใช้ได้ ส่วนใน post-treatment TLS, uric acid ที่สูงเกิดจากการตายของเซลล์มะเร็งแต่ไม่มีการสร้างเซลล์ใหม่ ทำให้ไม่มีการนำ phosphate จากเซลล์ที่ตายแล้วมาใช้อีก จึงเกิด hyperphosphatemia ขึ้น<sup>3</sup>

ความเสี่ยงสูงในการเกิด TLS สัมพันธ์กับชนิดของมะเร็งดังที่ได้กล่าวไปแล้ว และสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกอื่นๆ ด้วยได้แก่ มีค่ากรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia), ภาวะไตทำงานบกพร่องอยู่เดิม (pre-existing renal insufficiency), tumor cell ที่เติบโตอย่างรวดเร็ว, tumor burden ที่มาก (เช่น retroperitoneal or intra-abdominal tumors **ที่มีก้อนใหม่**, LDH ที่มีค่าสูง, high leukocyte count), การตอบสนองต่อการรักษาของโรคมะเร็งได้ดีและภาวะขาดน้ำ (hypovolemia) เป็นต้น

## อาการแสดงและการวินิจฉัย

TLS มีลักษณะสำคัญคือ TLS lactic acidosis **ที่เป็นอันตรายต่อ.....** ร่วมกับ hyperuricemia, hyperkalemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia, และมี blood urea nitrogen สูง (azotemia) หรือ acute renal failure. ความผิดปกติทางชีวเคมีเหล่านี้อาจเกิดขึ้นเพียงอย่างเดียวอย่างใดอย่างหนึ่ง หรือ เกิดขึ้นเป็นชุดร่วมกันก็ได้

ควรนึกถึง TLS ในกรณี **ที่** ผู้ป่วยมี tumor burden มาก เกิดมี ร่วมกับมี hyperuricemia **ที่สูงมาก** (uric acid ในเลือดสูงมากกว่า 15 mg/dl) และ/หรือ hyperphosphatemia (phosphate ในเลือดสูงมากกว่า 8 mg/dl). ลักษณะเช่นนี้แตกต่างจากที่เกิดจากสาเหตุอื่น **ซึ่งมักจะ**มีค่า uric acid ในเลือดสูงไม่เกิน 12 mg/dl และ phosphate ในเลือดสูงไม่เกิน 6 mg/dl ในผู้ป่วยโรคมะเร็งบั้น acute renal failure ก็เกิดจากสาเหตุอื่นได้ เช่น tumor-related urinary tract obstruction, hypercalcemia, และ renal vasoconstriction ที่เกิดจากการที่เซลล์มะเร็งปลดปล่อย adenosine ออกมา โดยสาเหตุนี้พบได้ **ไม่บ่อย** <sup>4</sup>

Hyperuricemia นั้นทำให้เกิด acute uric acid nephropathy ได้ **ซึ่งมีอาการแสดงดี** ทำให้มีปัสสาวะออกน้อย (oligo-anuria) และ อาจมี **อาการ**ปวดเอวร่วมด้วยถ้ามี renal pelvic or ureteric obstruction การตรวจ urinalysis อาจพบ uric acid crystals หรือ amorphous urates ใน **ปัสสาวะ.....เป็นกรด** ได้ การมี overexcretion of uric acid (hyperuricosuria) ใน acute uric acid nephropathy นั้นจะทำให้การคำนวณสัดส่วนความเข้มข้นของ uric acid ในปัสสาวะเทียบกับ creatinine ในปัสสาวะ [urine uric acid-to-creatinine ratio (mg/mg)] ได้ค่าสัดส่วนมากกว่า 1.0 **ซึ่งแตกต่างจาก** acute renal failure จากสาเหตุอื่นๆ **ที่จะมี**ค่าสัดส่วนน้อยกว่า 0.60-0.75.

Hyperkalemia **ที่เกิดจาก TLS** อาจทำให้เกิด cardiac arrhythmia ที่รุนแรงถึง **เสียชีวิต**ได้. Hypocalcemia ทำให้เกิดกล้ามเนื้อเกร็งกระตุก (cramps & tetany) และ cardiac arrhythmia ได้ ผู้ป่วยที่มี hyperkalemia ร่วมกับมี hypocalcemia มีความเสี่ยงที่จะเกิด ventricular fibrillation และ เสียชีวิตกะทันหันได้สูงมาก

## แนวทางการป้องกัน TLS

แพทย์ผู้รักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งจำเป็นต้องตรวจหาค่า serum electrolyte, uric acid, calcium, phosphorus และ BUN, creatinine ก่อนเริ่มการรักษาด้วยเคมีบำบัด หรือ รังสีรักษาเสมอ ถ้าพบว่ามีค่าผิดปกติจำเป็นต้อง **แก้ไข**ให้เป็นปกติก่อน ผู้ป่วยที่มีค่า LDH, uric acid, หรือ creatinine สูง มีความเสี่ยง **มาก**ที่จะเกิด TLS จึงควรปรึกษา อายุรแพทย์โรคไตร่วมดูแลไปพร้อมกันก่อนเริ่มให้เคมีบำบัด นอกจากนี้ **เวลาที่ภาวะ**ไตทำงานบกพร่องที่แก้ไขได้ (reversible renal insufficiency) เช่น volume contraction, hypercalcemia, urinary tract obstruction ก่อนเริ่มรักษาโรคมะเร็ง

ก่อนเริ่มการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา, ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิด TLS ควรได้รับการป้องกันด้วยการใช้ allopurinol ร่วมกับให้ fluid loading (ใช้ saline ร่วมกับ manitol) เพื่อให้มี high urine output (มากกว่า 2.5 ลิตร/วัน) การป้องกันนี้ควรเริ่มที่ 24-48 ชั่วโมง ก่อนเริ่มการรักษาโรคมะเร็ง

Allopurinol เป็น xanthine oxidase inhibitor ตัวหนึ่ง, **มีฤทธิ์ยับยั้ง**ใช้การสร้าง uric acid ขนาดยา **all....**ที่แนะนำ **ชนิด.....** เท่ากับ 300-600 mg/day ให้อินทราวันละ 1 ครั้งหรือแบ่งเป็นวันละ 2 ครั้ง. ถ้าผู้ป่วยกินยาไม่ได้ ให้ใช้ intravenous allopurinol ในผู้ใหญ่ใช้ขนาด 200-400 mg/m<sup>2</sup>/day, อาจให้อินทราวันละ 1 ครั้ง หรือแบ่งเป็น ให้ทุก 6, 8, หรือ 12 ชั่วโมง. โดยปรับให้ระดับความเข้มข้นของยานี้ไม่เกิน 6mg/mL **ควรให้ใช้** allopurinol เป็นเวลา 1-2 สัปดาห์ หรือ จนกว่า อันตรายจาก hyperuricemia จะผ่านพ้นไป

นอกจากนี้ มี การนำ recombinant modified uricase (Elitek, rasburicase) มาใช้เป็น antihyperuricemia ยานี้มีฤทธิ์เร่งการเปลี่ยน uric acid ไปเป็น allantoin ได้และได้รับ FDA ใช้สำหรับผู้ป่วยเด็กที่มี malignancy-associated hyperuricemia เนื่องจาก advanced stage lymphoma หรือ high tumor burden leukemia โดยใช้เพื่อป้องกันไม่ให้เกิด hyperuricemia นอกจากนั้นมีการนำมาใช้ในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ด้วยขนาดที่แนะนำในผู้ป่วยเด็ก (1 เดือน –17 ปี) เท่ากับ 0.15 หรือ 0.2 mg/kg ฉีดเข้าเส้นในเวลามากกว่า 30 minutes วันละครั้ง ติดต่อกันนาน 5 วัน และให้เริ่มเคมีบำบัดที่ 4-24 ชั่วโมงหลังจากได้ rasburicase ในวันแรกไปแล้ว สำหรับผู้ใหญ่ให้ใช้ยานี้ในขนาดเท่ากับในผู้ป่วยเด็ก rasburicase มีฤทธิ์ลดระดับของ uric acid ได้มากและรวดเร็วกว่า allopurinol<sup>6</sup>

สำหรับบทบาทของการปรับปัสสาวะให้มีสภาวะเป็นด่าง (urinary alkalinization) ด้วย ยา acetazolamide และ sodium bicarbonate นั้นยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ การ alkalinization จนได้ค่า urine pH ระหว่าง 6.5-7.0 ก็ดูจะเหมาะสมดีพอเพราะ จะช่วยเปลี่ยน uric acid ไปเป็น urate salt ซึ่งละลายในน้ำได้ดีกว่า, จึงเป็นการลดโอกาสเกิดการตกตะกอนของ uric acid ใน renal tubules. ข้อพึงระวังการ alkalinization จนได้ urine pH มากกว่า 7.0 ( เช่น 7.4 หรือ 7.5 หรือ 8.0 ) มีโอกาสเกิด fluid overload, เกิดการตกตะกอนของ calcium phosphate, และเกิดการตกตะกอนของ xanthine ในผู้ป่วยที่กำลังใช้ allopurinol อยู่ นอกจากนี้ ข้อมูลที่มีอยู่บ่งว่า hydration ด้วย saline อย่างเดียวก็น่ามีประสิทธิภาพลดการตกตะกอนของ uric acid ได้เท่ากับ alkalinization. จากเหตุผลข้างต้น ในสถานการณ์นี้จึงไม่แนะนำให้ปรับ urine pH ไปมากกว่า 7.0 ถ้าผู้ป่วยใช้ uricase อยู่ก็ไม่จำเป็นต้องใช้ urinary alkalinization เลย

หลังจากให้เคมีบำบัดไปแล้วก็ยังคงควรตรวจติดตามค่า serum electrolyte, uric acid calcium, phosphorus และ BUN, creatinine อย่างน้อยวันละครั้งเป็นเวลาประมาณ 3-4 วัน หน้าที่ของการตรวจสามารถปรับตามความเสี่ยงและสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย ในวันแรกของการรักษาอาจต้องตรวจทุก 6 ชั่วโมงโดยเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงสูง

### การรักษา TLS

ถ้าเกิด TLS ขึ้นแล้ว การดูแลรักษามุ่งเน้นไปที่แก้ไขความผิดปกติ ของ electrolytes ที่เกิดขึ้นอย่างเร่งด่วน, และปรึกษาอายุรแพทย์โรคไตเพื่อร่วมพิจารณาเลือกใช้ hemodialysis ที่เหมาะสม. ข้อบ่งชี้เฉพาะของ dialysis สำหรับผู้ป่วย TLS ได้แก่ผู้ป่วยที่มี symptomatic hypocalcemia และค่า serum phosphorus มากกว่า 3.3 mmol/L (>10.2 mg/dL). ข้อบ่งชี้อื่นๆ เช่น persistent azotemia; persistent acute MI hyperkalemia, hyperuricemia, refractory acidemia; และภาวะน้ำเกิน

## Summary of Oncologic Emergencies

Emergency	Associated cancer or cause	Signs and symptoms
<b>Metabolic</b>		
Hypercalcemia of malignancy	Lung, breast, and kidney cancers; multiple myeloma	Fatigue, anorexia, nausea, vomiting, constipation, mental decline, renal failure, coma, myalgia, headache, altered sensorium
Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone	Bronchogenic carcinoma	Anorexia, nausea, vomiting, constipation, muscle weakness, myalgia, polyuria, polydipsia, severe neurologic symptoms (e.g., seizures, coma)
Tumor lysis syndrome	Hematologic malignancies; cancers with rapidly growing tumors, particularly acute leukemias and high-grade lymphoma	Azotemia, acidosis, hyperphosphatemia, hyperkalemia, acute renal failure, hypocalcemia
<b>Hematologic</b>		
Febrile neutropenia	Chemotherapy-associated bacterial or fungal infections	Temperature greater than 101°F (38.3°C), absolute neutrophil count less than 500 per mm <sup>3</sup> (0.5 × 10 <sup>9</sup> per L)
Hyperviscosity syndrome	Waldenström's macroglobulinemia, multiple myeloma, leukemia	Spontaneous bleeding, "sausage-like" hemorrhagic retinal veins, neurologic defects, serum viscosity levels greater than 5 cP
<b>Structural</b>		
Epidural spinal cord compression	Breast, lung, renal, and prostate cancers and myeloma	New back pain that worsens when lying down, late paraplegia, late incontinence, and loss of sensory function
Malignant pericardial effusion	Metastatic lung and breast cancer, melanoma, leukemia, lymphoma, chemotherapy to the chest wall	Dyspnea, fatigue, distended neck veins, distant heart sounds, tachycardia, orthopnea, narrow pulse pressure, pulsus paradoxus, water-bottle heart
Superior vena cava syndrome	Lung cancer, metastatic mediastinal tumors, lymphoma, indwelling venous catheters	Cough; dyspnea; dysphagia; head, neck, or upper extremity swelling or discoloration; development of collateral venous circulation

(ดัดแปลงจาก reference 1)

### Hypercalcemia of Malignancy

ภาวะแคลเซียมในเลือดมีค่าสูง (hypercalcemia) เป็น**ที่มีอันตรายถึงชีวิต** metabolic disorder ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคมะเร็ง, พบในประมาณร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยมะเร็ง. อุบัติการณ์ของภาวะนี้ขึ้นกับชนิดของโรคมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัย, โดยพบได้บ่อยที่สุดใน myeloma และ breast cancer (ประมาณ 40%), พบได้บ่อยปานกลางใน non-small cell lung cancer, แต่ไม่ค่อยพบภาวะนี้ใน colon, prostate, และ small-cell lung carcinoma (ตารางที่ 2).

**ตารางที่ 2.** Hypercalcemia most often occurs in the setting of the following cancers :

- ◆ Non-small cell lung cancer: squamous cell / bulky disease
- ◆ Breast: adenocarcinoma / during hormonal therapy
- ◆ Head and neck tumors
- ◆ Genitourinary tumors: renal, small-cell ovarian.
- ◆ Multiple myeloma
- ◆ Lymphoma: older Hodgkin's patients with bulky disease / intermediate or high-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL) / adult T-cell.
- ◆ Leukemias and unknown primary neoplasms
- ◆ Patients with solid tumor metastasis to the bone comprise a large percentage of cancer patients with hypercalcemia (small-cell lung and prostate cancer are seldom associated with hypercalcemia)

### การวินิจฉัย

ภาวะแคลเซียมในเลือดมีค่าสูง (hypercalcemia) คือ ระดับของแคลเซียมที่มีประจุ (ionized calcium) สูงกว่า 4.5 มก./ดล. หรือ ระดับของแคลเซียมทั้งหมดในซีรัม (corrected total serum calcium) สูงมากกว่า 10.5 มก./ดล. ใน serum นั้น calcium จับกับ albumin อย่างแน่นอน, ดังนั้นการวัดค่า total serum calcium จึงผันแปรไปตามการเปลี่ยนแปลงของ serum protein concentrations ด้วย. ในบางครั้งผู้ป่วย multiple myeloma พบมีระดับ total serum calcium ที่สูงมาก ๆ เนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นของ serum calcium-binding proteins เป็นด้านหลัก ในกรณีเช่นนี้ การวัด ionized calcium ด้วย ion-specific electrode จะมีความจำเป็น อย่างไรก็ตาม, ในผู้ป่วยส่วนใหญ่การประเมินความรุนแรงของ hypercalcemia สามารถทำได้โดยใช้สูตรที่ปรับระดับ Total serum calcium ให้สัมพันธ์กับ serum albumin. โดยคำนวณดังนี้:

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

### การวินิจฉัยแยกโรค

ภาวะ hypercalcemia มีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับโรคสภาพต่าง ๆ กันเป็นจำนวนมาก (ตารางที่ 3) พบว่า primary hyperparathyroidism และ cancer เป็น 2 สาเหตุหลักของภาวะ hypercalcemia. โดยเมื่อรวมสาเหตุทั้ง 2 เข้าด้วยกัน จะเป็นสาเหตุถึงร้อยละ 90 ของผู้ป่วย. ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วย recent onset ของ symptomatic hypercalcemia ร่วมกับมีน้ำหนัลด มักจะมีสาเหตุมาจากโรคมะเร็ง. ในบรรดาผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากมี hypercalcemia มักจะเป็นผู้ที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งอยู่แล้ว หรือเป็นผู้ที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งได้ง่ายๆภายหลังจากการตรวจวินิจฉัยเบื้องต้นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น สำหรับกลุ่มผู้ป่วย hypercalcemia ที่ไม่มีอาการหรือมีอาการเรื้อรังนั้น มักมีสาเหตุมาจาก primary hyperparathyroidism (ตารางที่ 4) ในด้านของการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ, พบว่าการมีระดับ serum calcium ที่สูงร่วมกับ ระดับ serum immunoreactive parathyroid hormone (iPTH) ที่ต่ำหรือปกติ, โดยเฉพาะการพบว่ามี serum PTH-related protein (PTH-rP) ที่สูงร่วมด้วย, จะช่วยให้แยกโรค (exclude) primary hyperparathyroidism ออกไปได้อย่างแม่นยำ.



ตารางที่ 3. Diseases Associated with Hypercalcemia

---

Endocrine and metabolic disease

Primary hyperparathyroidism

Hyperthyroidism

Pheochromocytoma

Osteopetrosis

Infantile hyperphosphatasia

Familial hypercalcemia with hypercalciuria

Cancer

Infectious diseases

Tuberculosis

Coccidioidomycosis

Human immunodeficiency virus infection

Renal insufficiency

Granulomatous diseases

Sarcoidosis

Berylliosis

Dietary and drug-related

Vitamin D intoxication

Vitamin A intoxication, retinoids

Calcium supplements

Lithium

Milk-alkali syndrome

ตารางที่ 4. Differential diagnosis of Hypercalcemia

### Clinical issues alone

> 90% due to primary hyperparathyroidism or cancer

If asymptomatic or chronic

Primary hyperparathyroidism most likely

### Use of iPTH assay

If iPTH level increased

Hyperparathyroidism confirmed

(or rarely normal)

If iPTH level decreased

Acute presentation with or without

(or undetectable)

symptoms – screen carefully for malignancy

Chronic presentation malignancy unlikely,

Grandly matron or other rarer cause

## พยาธิสรีรวิทยา

ปกติระดับของ plasma total calcium มีค่าประมาณ 10 mg/dl. โดยประมาณ 40% ของ plasma calcium จับอยู่กับ plasma proteins และ 10% จับอยู่กับ ultrafiltrable ions, ดังนั้นประมาณ 50% ของ plasma calcium จะอยู่เป็นอิสระและมีประจุ (ionized form). ระดับของ plasma ionized form นี้จะเป็นส่วนที่ถูกควบคุมอย่างใกล้ชิด. ระดับของ calcium ใน plasma นี้ขึ้นอยู่กับกระบวนการเคลื่อนที่ถ่ายเท (fluxes) ของ calcium ระหว่าง extracellular fluid, กระแสโลหิต. และมี 3 อยุ่วะที่มีบทบาทในการควบคุม calcium homeostasis (ถ้าได้, กระดูก, และไต). การเคลื่อนที่ถ่ายเท (fluxes) ของ calcium นี้ถูกควบคุมได้โดย parathyroid hormone (PTH), active vitamin D [1, 25 (OH)<sub>2</sub>D (calcitriol)], ฮอร์โมน calcitonin และ cytokines, ซึ่งออกฤทธิ์เฉพาะตลอดจน PTH-rP. ในสรีรวิทยาปกติ (physiologically), ปัจจัยหลักที่ควบคุม fluxes ของ calcium ได้แก่ parathyroid hormone (PTH) และ active vitamin D (Calcitriol). ถึงแม้ว่า primary hyperparathyroidism และ cancer เป็น 2 สาเหตุหลักของการเกิดภาวะ hypercalcemia, กระบวนการของทั้ง 2 สาเหตุนี้แตกต่างกัน กล่าวคือ

ใน primary hyperparathyroidism, ภาวะ hypercalcemia เกิดจากการหลั่ง PTH มากกว่าปกติโดย parathyroid gland ที่เป็น adenoma (81%) หรือ carcinoma (4%) หรือ parathyroid gland hyperplasia (15%).

Parathyroid hormone (PTH) มีหน้าที่รักษาระดับของแคลเซียมใน extracellular fluid (ECF) โดยมีฤทธิ์ที่กระดูกและไตโดยตรง. นอกจากนี้ PTH ยังสามารถกระตุ้นการผลิต active vitamin D [1, 25 (OH)<sub>2</sub> D] ซึ่งจะเพิ่มการดูดซึมของแคลเซียมจากลำไส้เข้าสู่กระแสเลือด. การผลิต PTH ถูกควบคุมอย่างใกล้ชิดด้วยระดับของ serum ionized calcium. ผลของ PTH ที่ไต คือ เพิ่มการดูดซึมกลับ (reabsorption) ของ filtered calcium. ผลของ PTH ต่อกระดูกนั้นมี 2 ประการคือ

(1) Calcium replacement กล่าวคือ พบว่ามีแคลเซียมหลั่งออกมาจากกระดูกเพิ่มมากขึ้นหลังฉีด PTH โดยเริ่มตรวจพบได้ หลังฉีด PTH ภายใน 30 นาที – 1 ชั่วโมง

(2) Bone remodeling พบว่าการให้ PTH อย่างต่อเนื่องยาวนาน จะทำให้มีจำนวนของ osteoclasts เพิ่มขึ้น มี remodeling of bone เพิ่มขึ้น ซึ่งจะเริ่มตรวจพบได้หลังให้ PTH ไปแล้วหลายชั่วโมงในกระบวนการ bone remodeling นั้น osteoblasts ทำหน้าที่เป็น bone-forming cells ส่วน osteoclasts เป็น bone-resorbing cells



ใน mature osteoclasts นั้นไม่พบว่ามี PTH receptor หรือ  $1, 25 (OH)_2$  vitamin D receptor อยู่เลย แต่ osteoblastic cells มี PTH receptor อยู่ ดังนั้น ผลของ PTH ต่อ osteoclasts จึงเป็นการออกฤทธิ์โดยอ้อม. โดย PTH กระตุ้น osteoblasts ให้สร้าง cytokines ออกมากระตุ้น osteoclasts ทำให้สามารถมี bone resorption ได้

ใน Hypercalcemia associated with cancer พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมในเลือดเนื่องจากการสลายตัวของกระดูก (bone resorption) เพิ่มขึ้น และมี renal tubular calcium reabsorption เพิ่มขึ้น กลไกที่เกี่ยวข้องมีได้ 4 ประการ (ตารางที่ 5)<sup>7</sup> ดังนี้

(1) Tumor ผลิต PTH-related polypeptide (PTHrP), ทำให้เกิด hypercalcemia ในผู้ป่วยที่มะเร็งยังไม่แพร่กระจายมาที่กระดูก (non-metastatic tumors). PTHrP มีโครงสร้างคล้ายคลึง (homology) กับ PTH โดยด้าน amino-terminal มี amino acids ตรงกัน 8 ใน 13 amino acids. ด้วยเหตุนี้ PTHrP จึงสามารถจับกับ PTH receptor มีผลกระตุ้น osteoclast activity เพิ่ม bone resorption และ กระตุ้น tubular renal reabsorption of calcium ได้. มะเร็งชนิด squamous cell carcinomas ซึ่งมาจากปอด, ศีรษะและคอ, หลอดอาหาร (esophagus), ปากมดลูก, ช่องคลอด และ penis ตลอดจน มะเร็งเต้านม, มะเร็งของไต และ ใน non-Hodgkin's lymphoma บางราย สามารถผลิต PTHrP ได้. ผู้ป่วยที่มี PTHrP อยู่ในระดับสูงมีการตอบสนองต่อการให้ bisphosphonates เพื่อลดระดับของ calcium (hypocalcemic response) ได้น้อยกว่าผู้ที่ PTHrP ปกติ

(2) Induction of local osteolysis โดย mediators ต่างๆ (cytokines ต่างๆ รวมทั้ง PTHrP ด้วย) ที่หลั่งมาจาก เซลล์มะเร็งและเซลล์ที่ไม่ใช่มะเร็ง ในตำแหน่งของ bone metastasis. กลไกนี้พบบ่อยใช้บ่อยใน มะเร็งเต้านม และ non-small cell lung cancer ที่แพร่กระจายมาที่กระดูก (bone metastasis) ตลอดจนใน multiple myeloma และ lymphoma ด้วย. ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเหล่านี้ (80%) มีการทำลายของกระดูกอย่างกว้างขวาง (extensive osteolytic bone metastases), ไม่ค่อยพบ osteoblastic.

(3) Increased production calcitriol ( $1, 25 (OH)_2$  Vitamin  $D_3$ ). Lymphoma บาง type สามารถผลิต active vitamin D [ $1, 25 (OH)_2$  Vitamin D] ได้มากเพียงพอที่จะเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้ และร่วมกับผลของ cytokines ที่เพิ่ม bone resorption อาจทำให้เกิดแคลเซียมในเลือดสูงได้. Calcitriol เป็นสาเหตุของ hypercalcemia ในเกือบทุกรายของ Hodgkin's disease และ พบได้ใน 30% ของ non-Hodgkin's lymphoma. Hypercalcemia ที่เกิดขึ้นด้วยกลไกนี้สามารถรักษาได้ด้วย corticosteroids.<sup>8-9</sup>

(4) Ectopic secretion of PTH. ก้อนมะเร็งหลั่ง PTH เข้าสู่กระแสเลือด. กลไกนี้พบได้น้อยมาก, จนถึงปัจจุบัน มีผู้รายงานไว้เพียง 8 รายเท่านั้น<sup>7</sup>.

ตารางที่ 5. Types of Hypercalcemia Associated with Cancer

Type	Frequency (%)	Bone Metastases	Causal Agent	Typical Tumors
Local osteolytic hypercalcemia	20	Common, extensive	Cytokines, chemokines, PTHrP	Breast cancer, multiple myeloma, lymphoma
Humoral hypercalcemia of malignancy	80	Minimal or absent	PTHrP	Squamous-cell cancer, (e.g., of head and neck, esophagus, cervix, or lung), renal cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, HTLV associated lymphoma, breast cancer
1,25(OH) <sub>2</sub> D-secreting lymphomas	<1	Variable	1,25(OH) <sub>2</sub> D	Lymphoma (all types)
Ectopic hyperparathyroidism	<1	Variable	PTH	Variable

PTH = parathyroid hormone, PTHrP = PTH-related protein, 1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25-dihydroxyvitaminD,

HTLV= human T-cell lymphotropic virus (ดัดแปลงจาก reference 7)

### ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่มี hypercalcemia

ผู้ป่วยที่มีภาวะ hypercalcemia อาจไม่มีอาการหรืออาจมาพบแพทย์ด้วยอาการที่หลากหลายในระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกาย ความรุนแรงของลักษณะทางคลินิกขึ้นกับทั้งระดับและอัตราความเร็วของการเกิด hypercalcemia. ผู้ป่วยที่มี calcium เพิ่มเล็กน้อยจนถึงสูงระดับปานกลาง (12 – 13 mg/dl) อาจมีอาการซึม (obtunded) ได้ ถ้าแคลเซียมที่สูงระดับนี้เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว. ในทำนองกลับกัน, ผู้ป่วยที่ hypercalcemia ค่อย ๆ เกิดขึ้นมาเป็นเวลานาน (long standing) อาจทนต่อ serum calcium ที่สูงมากกว่า 14 mg/dl ได้โดยมีแค่อาการเพียงเล็กน้อยเท่านั้น. ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีส่วนกำหนดความรุนแรงของอาการในภาวะ hypercalcemia ได้แก่ อายุ, performance status, ตำแหน่งของ metastasis, การใช้ยาเคมีบำบัด, และความแปรปรวนในการทำงานของไต และตับ.

ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของ hypercalcemia มากขึ้น มักมาพบแพทย์ด้วยอาการอ่อนเพลีย ไม่มีแรง คลื่นไส้ fatigue, lethargy, constipation, nausea, และ polyuria. มีความจำเป็นที่จะต้องส่งตรวจดูระดับ serum calcium ในผู้ป่วยที่มีอาการข้างต้น แม้ว่าเป็นอาการที่ค่อนข้าง nonspecific เพราะว่าอาการ polyuria และ nausea อาจนำมาสู่ภาวะขาดสารน้ำ dehydration ได้อย่างรวดเร็ว และทำให้ภาวะ hypercalcemia แย่ลงไปอีก. สำหรับผู้ป่วย hypercalcemia ในระยะท้ายมีอาการด้วยภาวะ stupor หรือ coma, ซึ่งภาวะนี้อาจคล้าย diabetic ketoacidosis หรือ drug overdose.

อาการแสดงของ hypercalcemia อาจแบ่งออกตามระบบได้ดังต่อไปนี้

**อาการทางระบบประสาท:** อาการที่แสดงออกทางระบบประสาท ได้แก่ altered mental status, weakness, decreased tendon reflexes โดยระยะแรกแสดงออกด้วย personality changes, impaired concentration, lethargy, hallucination และ psychosis. ในระยะท้าย อาการพัฒนาเป็น stupor และ coma ได้, มักจะไม่ค่อยพบ localized neurologic signs

**อาการทางระบบทางเดินอาหาร:** เนื่องจากภาวะ hypercalcemia มีผลการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ จึงมีผลรบกวนการทำงานของระบบทางเดินอาหารโดยพบอาการ anorexia, nausea, vomiting. เมื่อเป็นมากอาการมักพัฒนาเป็น abdominal pain, constipation และ obstipation ได้ **ปวดหัว ท้องผูก และ.....**

**Renal:** ภาวะ hypercalcemia ทำให้เกิด reversible tubular defect ที่ไตทำให้สูญเสีย urinary concentrating ability เกิด reversible nephrogenic diabetes insipidus มี polyuria ส่งเสริมให้เกิดภาวะขาดน้ำ หรือ hypovolemia พบมีภาวะ metabolic alkalosis ร่วมด้วยบ่อย และจะมี metabolic acidosis เมื่อมี azotemia เกิดขึ้นแล้ว. ลักษณะเช่นนี้แตกต่างจากฤทธิ์ของ parathyroid hormone ซึ่งจะพบ mild hyperchloremic acidosis ตั้งแต่แรก. ภาวะ hypercalcemia ยังสามารถก่อให้เกิดการตกตะกอนของ calcium phosphate crystals ในไตและหลอดไต และเกิด renal calculi ได้. แต่การตกตะกอนของ calcium phosphate crystals และนิ่วในไตและทางเดินปัสสาวะ จะไม่ค่อยได้พบในภาวะ hypercalcemia จาก malignancy. (การพบตะกอนและนิ่ว ดังกล่าวบ่งว่าน่าจะมี primary hyperparathyroidism ร่วมด้วย)

**อาการทางระบบหัวใจ:** ภาวะ hypercalcemia มีความสัมพันธ์กับ ECG ที่ผิดปกติเช่น

1. Prolongation of the PR and QRS intervals
2. Shortening of the QT interval
3. เมื่อระดับ calcium > 16 มก./ดล. จะมี T-wave กว้างขึ้นทำให้ QT interval เพิ่มขึ้น
4. เมื่อระดับของ calcium เพิ่มขึ้นไปอีกจะมี brady arrhythmias และ bundle branch block เกิดขึ้น ตามมาด้วย complete heart block และ cardiac arrest ในระยะ systole

**Bone และ extraskeletal tissues:** ภาวะ hypercalcemia สามารถเกิดได้จาก humorally mediated bone resorption หรือ osteolytic metastasis. ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการ pain, fractures และ skeletal deformities ได้. metastatic calcification พบได้ในกรณีที่เป็นมานาน (long-standing) และค่าระดับแคลเซียมสูงมากทำให้มีการตกตะกอนของแคลเซียมในอวัยวะต่าง ๆ ได้ เช่น หัวใจ ปอด ไต ผิวหนัง ข้อ และ conjunctiva

### แนวทางการดูแลรักษา

ผู้ป่วยที่มี hypercalcemia อาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ต้องรีบรับไว้รักษาในโรงพยาบาล และกลุ่มที่อาจจะรักษาเป็นแบบผู้ป่วยนอกได้ โดยควรรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาลถ้ามีระดับของ serum calcium มากกว่า 12.0 มก./ดล. หรือถ้าผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงที่สำคัญ โดยเฉพาะอาการคลื่นไส้ dehydration, หรือ confusion **ทั้งนี้** Hypercalcemia ที่เกิดขึ้นมาอย่างช้า ๆ อาจรุนแรงมากขึ้นอย่างรวดเร็ว ถ้าผู้ป่วยเริ่มมีอาการซึมลง

การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ hypercalcemia of malignancy ควรที่จะพิจารณาสถานการณ์ของผู้ป่วยเป็นราย ๆ ด้วย โดยกฎเกณฑ์สำคัญที่จะควบคุมภาวะแคลเซียมสูงให้ได้ผลเป็นที่น่าพอใจคือ การควบคุม tumor และการลดขนาดของ tumor ถ้าผู้ป่วยมะเร็งมี severe hypercalcemia แต่ผู้ป่วยรายนั้นยังมี effective tumor therapy เหลืออยู่, การรักษาภาวะ hypercalcemia ในผู้ป่วยรายนั้นควรจะทำอย่างเต็มที่ ในกรณีที่เป็นการ hypercalcemia เนื่องจาก

มะเร็งที่เกิดขึ้นในระยะท้ายของโรคซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาแล้ว การรักษา hypercalcemia ในรายเช่นนี้ ควรแก้ไขเป็นบางส่วนก็พอเพราะ hypercalcemia มีฤทธิ์ mild sedative effect

การรักษา hypercalcemia ในผู้ป่วยมะเร็งจะพุ่งเป้าไปยัง แก้ไข volume depletion, ยับยั้ง bone resorption ของ calcium, เพิ่ม renal calcium excretion, และรักษา underlying malignancy

### Emergency treatment of hospitalised patients

1. Intravenous hydration เป็น initial treatment สำหรับผู้ป่วยภาวะ hypercalcemia ทุกรายที่จำเป็นต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล
2. Furosemide แม้ว่าจะมีฤทธิ์ขับ calcium ทางปัสสาวะ (calciuresis) แต่อาจทำให้เกิด dehydration ได้ถ้าผู้ป่วยมี volume expansion ไม่เพียงพอ. จึงควรใช้ furosemide เฉพาะเมื่อผู้ป่วยได้รับ fluid เต็มที่แล้ว แต่ปัสสาวะยังออกไม่มากพอ หรือมีปัญหาเกี่ยวเนื่องจาก fluid retention.

ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มี serum calcium > 12 mg/dl มักพบว่าการใช้ intravenous fluids ร่วมกับ diuretic, ไม่ว่าจะให้มากเพียงใดก็ไม่เพียงพอที่จะรักษาให้ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ. ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมลำดับถัดไป, เช่นใช้ Bisphosphonates และควรใช้โดยเร็ว หลังจากได้เริ่มแก้ไขภาวะ hydration และผู้ป่วยมี urine output ออกเป็นที่น่าพอใจแล้ว.

3. Bisphosphonates เป็นที่นิยมใช้มากขึ้นเพราะมีประสิทธิภาพสูง และมีพิษน้อย. Bisphosphonates ออกฤทธิ์โดยห้ามการทำงานของ osteoclasts และโดยจับกับ hydroxyapatite ในกระดูกห้าม dissolution ของ hydroxyapatite crystal.

- Pamidronate ขนาด 60-90 mg หยดทางหลอดเลือดดำ ใน 2-4 ชั่วโมง. ยานี้ออกฤทธิ์ภายใน 48 ชั่วโมง. ไม่ควรใช้ยานี้ถ้า creatinine ในเลือดสูงมากกว่า 5 mg/dl และไม่ควรใช้ยานี้ซ้ำก่อน 7 วัน.

- Zoledronic acid ขนาด 4 mg หยดทางหลอดเลือดดำ ใน 15- 30 นาที ยานี้มีประสิทธิภาพในการลดระดับของ calcium ในเลือดและป้องกันการเพิ่มขึ้นซ้ำได้ดีกว่า Pamidronate และมีผลข้างเคียงน้อยกว่าแต่ราคาสูงกว่า. ไม่ควรใช้ยานี้ถ้า creatinine ในเลือดสูงมากกว่า 3 mg/dl. ในผู้ป่วยที่ระดับ calcium ไม่ลดลง ภายหลังจากได้รับ Bisphosphonates IV ไปแล้ว ควรได้รับการรักษาเพิ่มเติม, เช่นใช้ calcitonin.

4. Calcitonin มีประโยชน์สำหรับใช้รักษาในช่วงแรก, ไม่ควรมีพิษ, เริ่มออกฤทธิ์เร็ว (1-4 ชม.). ออกฤทธิ์โดยเพิ่ม renal excretion ของ calcium ห้าม bone resorption และห้ามการดูดซึม calcium ที่ลำไส้. แต่ประสิทธิภาพของ calcitonin ไม่สูงมากนัก (ได้ผลร้อยละ 30) และผลการรักษาคงอยู่ได้ไม่นาน. มักเลือกใช้ calcitonin ในกรณีที่มีระดับของ serum calcium  $\geq 15.0$  mg/dl หรือมีอาการรุนแรง (เช่น coma, cardiac irritability) โดยใช้ Calcitonin (8 U/Kg IM q 6 hr x 2-3 days) เพื่อหวังให้ลดระดับ calcium ที่สูงได้อย่างรวดเร็ว

5. Gallium nitrate มีฤทธิ์ห้าม bone resorption โดย gallium nitrate จับกับ hydroxyapatite ทำให้มี dissolution น้อยลงและมีผลห้ามการทำงานของ osteoclast ด้วย เริ่มใช้ gallium nitrate หลังจากผู้ป่วยได้รับ fluid therapy และมี urine output ออกเพียงพอแล้ว **ควร** หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มี nephrotoxicity ในระหว่างที่ได้ gallium nitrate แก่ผู้ป่วย

6. Corticosteroids ควรใช้ร่วมด้วยเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมี steroid-sensitive tumors เช่น haematologic malignancies และใน breast cancer. corticosteroids ออกฤทธิ์ลด intestinal calcium absorption และ

ห้าม bone resorption (คล้ายเป็น vitamin D antagonists) และยังห้ามฤทธิ์ของ locally acting cytokines ที่ก่อให้เกิด bone resorption ด้วย ยากลุ่ม Corticosteroids ใช้เวลากว่าที่จะเริ่มออกฤทธิ์ 2-3 วัน หลังเริ่มใช้.

7. Plicamycin (mithramycin) เป็น antitumor antibiotic ออกฤทธิ์โดยสามารถทำลาย osteoclast ได้ โดยตรงจึงยับยั้ง cell-mediated bone resorption ได้ ควรเลือกใช้ Plicamycin ในผู้ป่วยที่ไม่มีเกล็ดเลือดต่ำ, ไม่มีความผิดปกติในการทำงานของไต และตับ, และเป็นผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย bisphosphonate หรือ gallium nitrate.
8. สำหรับผู้ป่วย hypercalcemia ที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องและมีข้อบ่งชี้ในการนำ..... (โดยเฉพาะผู้ป่วย multiple myeloma) ควรพิจารณาการรักษาด้วย immediate dialysis hypercalcemia ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ตารางที่ 6 แสดงรายละเอียดและขนาดยาที่ใช้รักษา

#### ตารางที่ 6. ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา Hypercalcemia of malignancy

1. IV hydration with 3-6 L of 0.9% NaCl with 40-80 mEq of potassium chloride per liter over 24 hours
2. Furosemide, 40-160 mg IV over 24 hours
3. Bisphosphonates:  
Zoledronic acid, 4mg IV over 15-30 minutes  
Pamidronate, 60-90 mg IV over 2-4 hours
4. Calcitonin: 6-8 IU/kg IM every 6-8 hours for 2-3 days
5. Gallium nitrate: 100-200 mg/m<sup>2</sup>/Day IV, in 1 L 5% dextrose over 24 hours, for up to 5 days
6. Corticosteroids: 200-300 mg of hydrocortisone per day or equivalent
7. Plicamycin (mithramycin): 25 µg/kg for total dose of 1.5-2 mg IV administered in brief infusion or over 12 hours.  
No benefit from prolonged infusion

### Superior Vena Cava Syndrome (SVCS)

Superior vena cava syndrome (SVCS) เป็นกลุ่มของอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่เกิดจากมีการอุดตัน (obstruction) ไม่ให้เลือดดำจาก superior vena cava (SVC) ไหลเวียนเข้าสู่หัวใจห้องบนขวา (right atrium).<sup>10</sup> ผลที่ตามมาคือ เลือดดำที่มาจากบริเวณศีรษะ, คอ และแขน ไม่สามารถไหลผ่านหลอดเลือด SVC เพื่อกลับเข้าสู่หัวใจ (venous return) ได้ตามปกติ ทำให้เกิดอาการบวมที่ใบหน้า ลำคอ และแขน. กลไกของการอุดตันมีได้หลายอย่าง เช่น เกิดจากการกดทับ (compression), การลุกลาม (invasion) ของเนื้องอก, การเกิดมีลิ่มเลือด (thrombosis) หรือพังผืด (fibrosis) ในบริเวณของหลอดเลือด SVC. ผู้ป่วยที่มี SVCS ไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใดๆก็ตาม ควรได้รับการตรวจวินิจฉัย และให้การรักษาที่เหมาะสมและทันเวลา

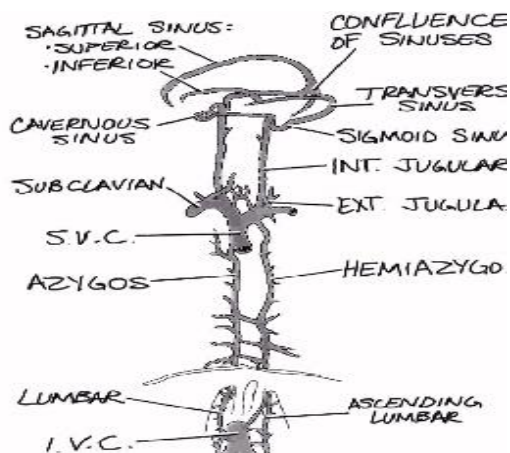
Syndrome นี้ได้รับการบรรยายเป็นครั้งแรกโดย William Hunter เมื่อ ค.ศ. 1757 ในผู้ป่วยที่มี syphilitic aortic aneurysm. ต่อมาใน ค. ศ.1954, Schechter ได้พบทวนผู้ป่วยที่มีหลักฐานแน่นอนว่าเป็น SVCS จำนวน 274 ราย พบว่า 40% ของ ผู้ป่วยเหล่านี้เกิดจาก syphilitic aneurysm หรือ tuberculosis mediastinitis.<sup>11</sup> สำหรับการแพทย์ยุคปัจจุบันนั้น, สาเหตุหลักของ SVCS ได้แก่มะเร็งปอด (พบได้ประมาณ 70% ของผู้ป่วย SVCS), ส่วนการติดเชื้อ syphilis และ tuberculosis เป็นสาเหตุที่พบน้อยมาก

## พยาธิสรีรวิทยา

Superior vena cava (SVC) เป็นหลอดเลือดดำหลัก มีหน้าที่รองรับเลือดดำที่ไหลมาจาก ศีรษะ, คอ, แขน, และทรวงอกส่วนบน. SVC อยู่ใน middle mediastinum และ ถูกล้อมรอบด้วยโครงสร้างที่ค่อนข้างแข็งแรงกว่า เช่น sternum, trachea, right bronchus, aorta, pulmonary artery, perihilar และ paratracheal lymph nodes. SVC เป็นหลอดเลือดที่มีผนังบาง, มีความดันภายในต่ำ จึงถูกกดเบียดได้ง่ายจากอวัยวะที่อยู่โดยรอบ. การปิดกั้น SVC อาจเกิดจาก มะเร็งลุกลามสู่ผนังหลอดเลือด SVC ทำให้เกิดลิ่มเลือด (intravascular thrombosis) ขึ้น, หรืออาจเกิดจากก้อนมะเร็งมีแรงกดเบียด (extrinsic pressure) ต่อผนังของ SVC. การตรวจชั้นสูตรภายหลังผู้ป่วยเสียชีวิตแล้ว แสดงให้เห็นว่า complete SVC obstruction เป็นผลมาจาก intravascular thrombosis ร่วมกับ extrinsic pressure; ส่วน incomplete SVC obstruction ส่วนใหญ่เกิดจาก extrinsic compression ที่ไม่มี thrombosis ร่วมด้วย. ส่วนใหญ่ของ SVCS ใช้เวลาเกิดขึ้นอย่างช้าๆภายใน 2-3 สัปดาห์ สำหรับ SVC obstruction ที่เกิดขึ้นแบบฉับพลันทันใดนั้นพบได้น้อย แต่เป็นภาวะฉุกเฉิน true emergency เพราะทำให้เกิด increased intracranial pressure, ซึ่งมีผลทำให้เกิด cerebral edema, intracranial thrombosis or bleeding หรือ เสียชีวิตได้

SVC ที่ถูกปิดกั้น มีผลให้ venous return จากร่างกายส่วนบนไหลกลับสู่หัวใจโดยอาศัยการไหลเวียนผ่านทาง venous collateral circulation ซึ่งเป็นไปได้ดังต่อไปนี้ (ภาพที่. 1)

- 1) ตำแหน่งของ Obstruction อยู่ต่ำกว่ารูเปิดของ azygos vein เลือดดำไหลผ่านทาง azygos - hemiazygos, เข้าสู่ lumbar veins และ IVC
  - 2) ตำแหน่งของ Obstruction อยู่สูงกว่ารูเปิดของ azygos vein เลือดดำไหลผ่านทาง Venous collateral ที่คอ, ผ่าน azygos vein เข้าสู่ SVC
  - 3) ตำแหน่งของ Obstruction ครอบคลุมรูเปิดของ azygos vein ด้วย เลือดดำไหลผ่านทาง Internal mammary, paraspinous, esophageal and subcutaneous vein เข้าสู่ IVC
  - 4) Venous drainage ของสมองไหลเข้าสู่ jugular vein โดยผ่านทาง midline intracranial venous sinuses
- ถ้ามี SVC obstruction เกิดขึ้นจะทำให้ venous pressure ในส่วนบนของร่างกายมีค่าสูงขึ้นเสมอ, ถึงแม้ว่าจะมี collateral circulations มาช่วยแต่ก็ไม่เพียงพอ. ค่าของ venous pressure ที่สูงถึง 200-500 cmH<sub>2</sub>O สามารถพบได้ในผู้ป่วยที่มี severe SVCS



ภาพที่ 1 แสดง Venous collateral circulation ที่ศีรษะและคอ

สาเหตุ

ผู้ป่วย SVCS ส่วนใหญ่ (มากกว่า 90%) มีสาเหตุมาจากมะเร็งที่อยู่ในทรวงอก (malignant mediastinal tumors). มะเร็งทุกชนิด ที่ กดเบียด หรือ ลุกกลมเข้าสู่ผนังหลอดเลือด SVC สามารถทำให้เกิด SVCS ได้. ในผู้ป่วย SVCS ที่มีมะเร็งเป็นสาเหตุ (malignant SVCS) ส่วนใหญ่ (ประมาณ 85%) มีสาเหตุมาจาก มะเร็งปอด, โดยเฉพาะ non-small cell ชนิด squamous, และ small-cell lung cancer; ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอายุก่อนข้างมากและมีประวัติสูบบุหรี่.<sup>12,13</sup> ส่วนในผู้ป่วยที่อายุน้อย สาเหตุหลักของ SVCS คือมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (malignant lymphoma), โดยมักเป็นชนิด non-Hodgkin's lymphoma (โดยเฉพาะชนิด large cell type). สำหรับใน Hodgkin's lymphoma นั้น แม้ว่าจะพบเกิดที่ mediastinum ได้บ่อย, แต่พบเป็นสาเหตุของ SVCS ได้น้อยมาก.<sup>14</sup> ในกรณีที่พบ SVCS ในผู้ชายอายุน้อยที่มี mediastinum mass, การวินิจฉัยแยกโรค (differential diagnosis) คือ lymphoma หรือ primary mediastinal germ cell tumor. ส่วนมะเร็งที่แพร่กระจาย (metastatic cancers) เข้าสู่ mediastinum นั้นพบว่าเป็นสาเหตุส่วนน้อยของ SVCS มะเร็งกลุ่มนี้ได้แก่ มะเร็งเต้านม, มะเร็งทางเดินอาหาร, มะเร็งต่อมลูกหมาก, sarcomas และ melanomas.

ผู้ป่วย SVCS ส่วนน้อย (น้อยกว่า 10%) มีสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง. สาเหตุเหล่านี้ ได้แก่ retrosternal goiter, teratoma, aortic aneurysm, pleural calcification, silicosis, constrictive pericarditis, thrombosis and fibrosing mediastinitis จาก idiopathic, หรือเคยได้รับ irradiation, หรือ histoplasmosis.<sup>12,15</sup> นอกจากนี้การใช้ pacemaker electrode, hyperalimentation or central venous catheter-line ชนิดอื่นก็อาจทำให้เกิด thrombosis ของ SVC ได้; สาเหตุนี้พบได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยโรคมะเร็ง.<sup>16</sup>

ตารางที่ 6. มะเร็งที่เป็นสาเหตุของ Superior Vena Cava Syndrome<sup>17</sup>

Tumor Type	Proportion % (range)	Suggestive Clinical Features
Non-small-cell lung cancer	50 (43–59)	History of smoking; often age >50 yr
Small-cell lung cancer	22 (7–39)	History of smoking; often age >50 yr
Lymphoma	12 (1–25)	Adenopathy outside the chest; often age <65 yr
Metastatic cancer†	9 (1–15)	History of malignant condition (usually, breast cancer)
Germ-cell cancer	3 (0–6)	Usually, male sex and age <40 yr; elevated levels of $\beta$ human chorionic gonadotropin or alpha-fetoprotein are common
Thymoma	2 (0–4)	Characteristic radiographic appearance on the basis of the location of the thymus; frequently associated with the parathymic syndromes (e.g., myasthenia gravis and pure red-cell aplasia)
Mesothelioma	1 (0–1)	History of asbestos exposure
Other cancers	1 (0–2)	

## ลักษณะทางคลินิก

ในช่วงแรกของการดำเนินโรค, ภาวะ incomplete SVC obstruction อาจยังไม่มีอาการ หรือ มีแค่ อาการและอาการแสดงที่ยังไม่เด่นชัด ซึ่งอาจถูกมองข้ามไป. เมื่อการดำเนินโรคลุกลามสู่ ภาวะ complete SVC obstruction, อาการและอาการแสดงที่เด่นชัดจะปรากฏให้เห็น. ผู้ป่วย SVCS ส่วนใหญ่มาพบแพทย์ด้วย อาการบวมที่ลำคอและใบหน้า (โดยเฉพาะบริเวณรอบๆดวงตา), หอบเหนื่อย, และไอ อาการหอบเหนื่อย (dyspnea) เป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุดโดยพบได้ในผู้ป่วย SVCS (ตารางที่7). ส่วนอาการอื่นๆที่พบได้คือ **เสียงแหบ, ลิ้นบวม, ปวดศีรษะ, คัดจมูก, epistaxis, hemoptysis, dysphagia, pain, dizziness, syncope, และ lethargy.** การเปลี่ยนแปลง position ของร่างกายที่ทำให้ ร่างกายส่วนบนอยู่ในตำแหน่งที่ต่ำกว่าหัวใจ เช่น ก้มลำตัวมาด้านหน้ามากๆ (bending forward) หรือนอนราบ (lying down) ก็ทำให้ อาการ และ อาการแสดงของ SVCS ชัดเจน, รุนแรง ขึ้นได้ (ซึ่งเป็นผลจากการเพิ่ม venous pressure).

สำหรับ อาการแสดงที่เป็นลักษณะเฉพาะของ SVCS ได้แก่ dilated neck veins, increased number of collateral veins **บริเวณ** anterior chest wall, cyanosis, facial plethora, และ non-pitting edema of the face, arms, and chest. ผู้ป่วยที่เป็น severe SVCS จะพบมี proptosis, glossal edema, laryngeal edema/ stridor, stupor**และ** seizure ร่วมด้วย. สำหรับความสัมพันธ์ของตำแหน่ง ที่เกิด SVC obstruction และ ลักษณะทางคลินิกนั้นพบว่า ลักษณะทางคลินิกจะรุนแรงน้อย ถ้า obstruction มีตำแหน่งอยู่สูงกว่า azygos vein (กลุ่มนี้ venous return ไหลผ่านทาง venous collateral ที่คอ, ผ่าน azygos vein เข้าสู่ SVC ได้บ้าง)

อาการและอาการแสดงของ cerebral และ/หรือ laryngeal edema, ถึงแม้ว่าพบได้ไม่บ่อย แต่**จะมีการพยากรณ์โรคไม่ดี** (life expectancy ประมาณ 6 สัปดาห์) และ จำเป็นต้องได้รับการตรวจวินิจฉัยโดยรีบด่วน. การชักกระตุก (seizures) **เกิดจาก** brain metastasis ได้มากกว่าที่จะเนื่องจาก cerebral edema **จาก** venous occlusion กลุ่มผู้ป่วย small-cell lung cancer **ที่มี** SVCS มี incidence of brain metastasis ได้บ่อยกว่า กลุ่มผู้ป่วย small-cell lung cancer **ที่ไม่มี** SVCS

ผู้ป่วย SVCS **ที่มีอาการทางระบบหัวใจและระบบหายใจ** cardio-respiratory symptoms ในขณะพัก, โดยเฉพาะผู้ที่มีอาการรุนแรงมากขึ้นขณะ**มีการเปลี่ยนแปลงท่าของร่างกาย**บ่งว่ามี airway and vascular obstruction รุนแรงและ ถึงขีดจำกัดของ physiologic reserve แล้ว. ผู้ป่วยอาจมี cardiac arrest หรือ respiratory failure เกิดขึ้นได้, โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับ sedatives หรือ general anesthesia.



ตารางที่ 7. อาการและอาการแสดงที่สัมพันธ์กับ Superior Vena Cava Syndrome<sup>17</sup>

Sign or Symptom	Frequency	Range
		percent
Facial edema	82	60–100
Arm edema	46	14–75
Distended neck veins	63	27–86
Distended chest veins	53	38–67
Facial plethora	20	13–23
Visual symptoms	2	0–3
Dyspnea	54	23–74
Cough	54	38–70
Hoarseness	17	15–20
Stridor	4	0–5
Syncope	10	8–13
Headaches	9	6–11
Dizziness	6	2–10
Confusion	4	0–5
Obtundation	2	0–3

### การวินิจฉัยแยกโรค (Differential Diagnosis)

- Cardiac Tamponade
- Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
- Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)
- Mediastinitis
- Pneumonia: Bacterial, Fungal, and Viral
- Syphilis
- Tuberculosis

### แนวทางการสืบค้นและวินิจฉัย

ถ้าผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วย ลักษณะทางคลินิกของ SVCS ที่ชัดเจนแล้ว การวินิจฉัยก็อาศัยเพียงการซักประวัติ และตรวจร่างกายเท่านั้น. อย่างไรก็ตาม, ถ้ามีลักษณะทางคลินิกที่ไม่ชัดเจน ก็จำเป็นต้องอาศัย **diagnostic imaging** โดยมีรายละเอียดที่สำคัญดังนี้:

**Chest x-rays (CXR):** อาจพบ widening of the superior mediastinum **หรือมีก้อนบริเวณทรวงอกด้านขวา** Pleural effusion มักอยู่ด้านขวา **ซึ่งพบได้ใน 25%** ของผู้ป่วย. ภาพ CXR ที่ไม่พบความผิดปกติก็ไม่ได้ขัดแย้งกับการวินิจฉัย SVCS ถ้าผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิกชัดเจน (16% ของผู้ป่วย SVCS มี CXRปกติ).

**Computed tomography (CT):** ให้ภาพที่ชัดเจนที่สุดของ mediastinal anatomy. การวินิจฉัย SVCS ด้วย CT นั้น ต้องพบ diminished or absent opacification of the central venous structures ร่วมกับพบ prominent collateral venous circulation. CT มีประโยชน์ในการให้ข้อมูลเกี่ยวกับตำแหน่งของ obstruction และ ใช้ช่วย guide การทำ biopsy (CT-guided biopsy) ด้วย mediastinoscopy, bronchoscopy, หรือ percutaneous fine-needle aspiration นอกจากนี้ CT ยังให้ข้อมูลเกี่ยวกับอวัยวะอื่น ที่สำคัญ เช่น bronchi และ vocal cord ด้วย ซึ่งถ้ามีการบวม หรือ กดเบียด ของอวัยวะเหล่านี้ก็จำเป็นต้องแก้ไขโดยเร็ว. ข้อเสียของการทำ CT scanning คือจำเป็นต้องใช้ iodinated contrast material ซึ่งอาจทำให้เกิดการแพ้ (allergy) หรือทำให้**การทำงานของไต** แย่ลงได้.

Magnetic resonance imaging (MRI): ยังไม่ชัดเจนนักว่าจะดีกว่า CT หรือไม่ในการวินิจฉัย SVCS. สิ่งที่มี MRI อาจจะได้เปรียบ CT คือ MRI ให้ images ได้ในหลายๆ planes สามารถดู blood flow ได้โดยตรง การทำ MRI ไม่จำเป็นต้องใช้ iodinated contrast material, จึงอาจใช้ MRI แทน CT ถ้า iodinated contrast material เป็น contraindication ต่อผู้ป่วย. ข้อเสียเปรียบของ MRI คือ ราคาตรวจที่แพงกว่า CT และ การมี scanning time ที่นานกว่า CT อาจทำให้ความร่วมมือของผู้ป่วยในการใช้ MRI ลดลง.

Invasive contrast venography: สามารถบอกขอบเขต, ตำแหน่ง, และ สาเหตุของ SVC obstruction ได้อย่างชัดเจนว่าเป็นจาก compression, invasion, or thrombosis การตรวจด้วยวิธี Contrast venography มีความสำคัญมากถ้าคิดที่จะรักษา obstructed SVC ด้วยการผ่าตัดหรือใส่ Stent

ผู้ป่วย SVCS ส่วนใหญ่มาพบแพทย์ในขณะที่ยังไม่เคยได้รับการวินิจฉัย เกี่ยวกับโรคเดิม underlying disease มาก่อนจึงจำเป็นต้องใช้ investigations ต่างๆเพื่อให้ได้ histologic diagnosis ซึ่งจะช่วยให้ทราบว่า benign หรือ malignant diseases, และยังมีประโยชน์ในการเลือกใช้การรักษาที่เหมาะสมต่อไป. investigations ที่จะเลือกใช้ขึ้นกับ working diagnosis, location of tumor, physical status และ co-morbidities ของผู้ป่วย, และความเชี่ยวชาญของทีมผู้ดูแลในหัตถการชนิดนั้นๆ. investigations ที่ใช้มีได้ดังนี้:

Sputum cytology ให้ diagnosis ได้ใน 68% ของผู้ป่วย

Excision biopsy of palpable supraclavicular lymph node ให้ diagnosis ได้ใน 87% ของผู้ป่วย

Bronchoscopy ให้ diagnosis ได้ถึง 50% ของผู้ป่วย SVCS

Percutaneous transthoracic biopsy with computed tomographic guidance มีประโยชน์และใช้เป็นตัวเลือกแทนที่ surgical biopsy by thoracotomy or mediastinoscopy ได้. วิธีนี้ให้ diagnosis ในอัตราที่สูง และมีความปลอดภัย.<sup>18</sup>

สำหรับผู้ป่วย SVCS ที่เคยได้รับการวินิจฉัย อยู่แล้วว่ามี underlying diagnosis เป็นมะเร็งชนิดใด, ก็ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจ investigations มากมายนัก, อาจเริ่มให้การรักษาที่เหมาะสม หลังจากที่ได้รับ ผลตรวจ CT chest แล้ว.

## การรักษา

ในปัจจุบัน, แนวทางการดูแลรักษา ผู้ป่วย SVCS เน้นที่ การส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยให้ได้ว่า SVC obstruction ของผู้ป่วยมีสาเหตุจากมะเร็งหรือเป็นจาก benign conditions; เมื่อได้ histologic diagnosis แล้ว, ถ้าเป็นมะเร็งจึงจะเริ่มให้การรักษาด้วย chemotherapy หรือ radiotherapy. แนะนำให้ใช้ chemotherapy ถ้าผลของ histologic diagnosis เป็น chemosensitive tumors (เช่น small-cell lung cancer, lymphoma และ mediastinal germ cell tumors). ไม่แนะนำให้ใช้รังสีรักษา (radiotherapy) แก่ผู้ป่วย SVCS ก่อนที่จะได้ tissue diagnosis เพราะ การให้ irradiation แก่บริเวณที่จะถูกทำ biopsy ในเวลาต่อมา อาจทำให้การแปรผล biopsy specimen ผิดพลาดได้ถึง 50% ของผู้ป่วย.<sup>19</sup> ข้อยกเว้น คือ ในกรณีฉุกเฉินที่อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ในเวลาอันสั้น เช่น impending airway obstruction หรือ increased intracranial pressure ควรรับใช้ radiotherapy หรือ intravascular stenting ไปก่อน แม้ว่าในขณะนั้นยังไม่ได้ histologic diagnosis. อย่างไรก็ตาม, กรณีฉุกเฉินเช่นนี้เกิดขึ้นน้อย, ผู้ป่วย SVCS ส่วนใหญ่สามารถรับการตรวจวินิจฉัยหา underlying malignancy ได้เรียบร้อยก่อนเริ่มการรักษามะเร็ง

ผู้ป่วย SVCS ส่วนใหญ่ได้ประโยชน์จากการให้ supportive care ด้วย supplemental oxygen, bed rest with upper body elevation ซึ่งอาจช่วยบรรเทาอาการของ SVCS ได้ชั่วคราว ด้วยการลด venous pressure. การใช้ยาขับปัสสาวะ (diuretics) อาจช่วยลดบวมได้ชั่วคราว, แต่ไม่ควรให้เกิดการขับปัสสาวะมากเกินไป (over diuresis) เพราะอาจทำให้เกิดภาวะขาดน้ำได้, ซึ่งเป็นการเพิ่มความเสี่ยงของ thrombosis; การใช้ diuretics จึงควรใช้อย่างระมัดระวัง. การใช้ Glucocorticosteroids (เช่น dexamethasone) อาจมีประโยชน์ในกรณีที่มี airway compromise หรือ increased intracranial pressure. Glucocorticoids (เช่น Dexamethasone) อาจช่วยทำให้ lymphoma และก้อนของ Thymoma ยุบลงได้.

**เคมีบำบัด (Chemotherapy)** จะถูกเลือกใช้เป็นอันดับแรกในการรักษา SVCS ที่เกิดจากมะเร็งที่มีความไวต่อ chemotherapy (chemosensitive tumors) เช่น small-cell lung cancer, lymphoma, และ mediastinal germ cell tumors. ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย small-cell lung cancer จะมีอาการทุเลาดีขึ้น (partial or complete resolution) ภายใน 2-3 สัปดาห์หลังจากเริ่ม เคมีบำบัด.<sup>20</sup> ถึงแม้ว่า SVC obstruction อาจย้อนกลับกำเริบใหม่ใน 25% ของผู้ป่วย small cell lung cancer, การใช้ salvage chemotherapy ร่วมกับ / หรือ radiotherapy ก็สามารถทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการดีขึ้นใหม่ได้อีก.<sup>21</sup> เคมีบำบัดยังมีบทบาทในการรักษา SVCS ที่เกิดจาก non-Hodgkin's lymphoma เพราะว่าเคมีบำบัดมีทั้ง local และ systemic therapeutic activity. อย่างไรก็ตาม, การใช้วิธีการฉายแสงรังสีขนาดสูงเฉพาะที่ (local consolidation with radiotherapy) ก็เป็นประโยชน์ในผู้ป่วย large-cell lymphoma ที่มีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ใน mediastinum.<sup>14</sup>

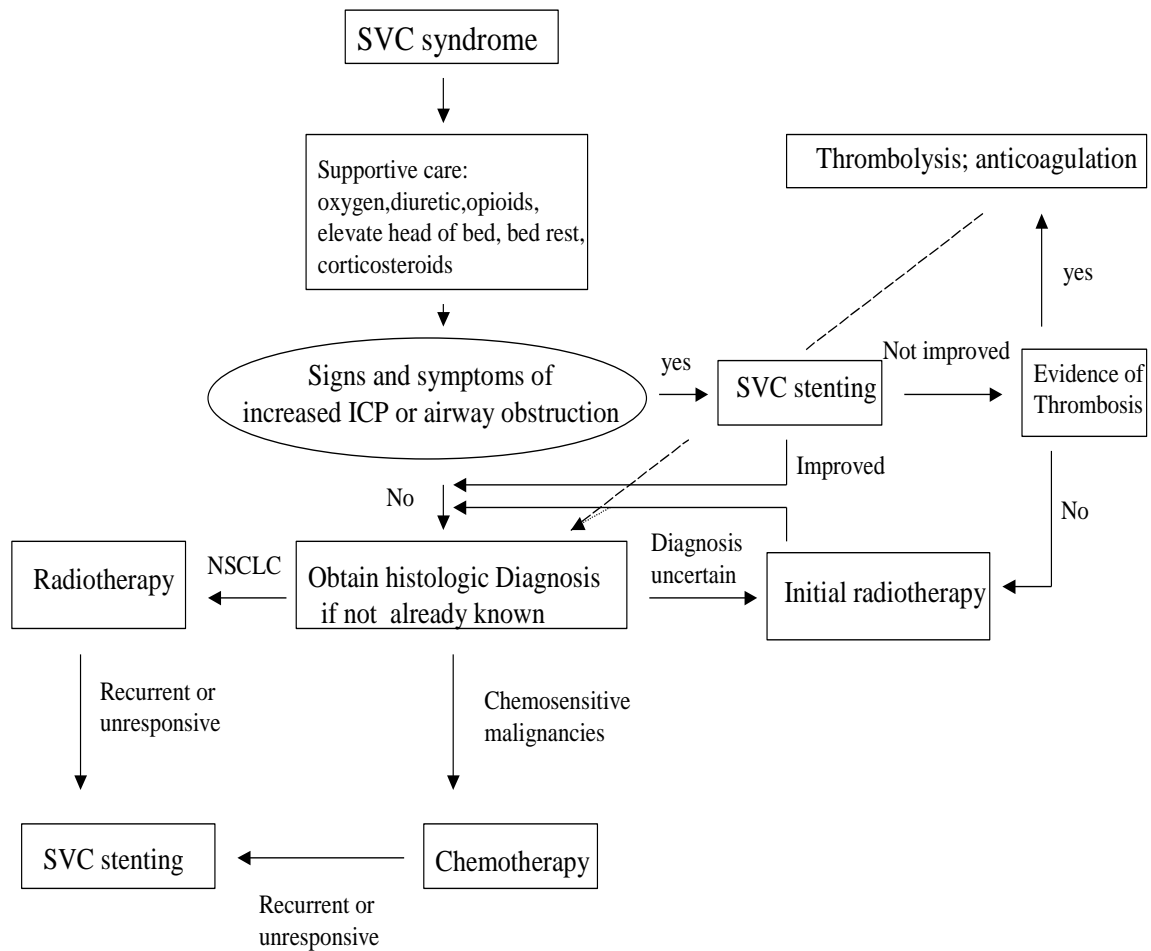
**รังสีรักษา (Radiotherapy)** เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วย SVCS ที่มีสาเหตุจากมะเร็ง, โดยเฉพาะในโรคมะเร็งที่กำลังกำเริบขึ้นใหม่ หลังจากได้รับเคมีบำบัดไปแล้ว หรือ เป็น มะเร็งที่ไม่ไวต่อ chemotherapy เช่น non-small cell lung cancer.<sup>21</sup> รังสีรักษาอาจถูกนำมาใช้ได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยได้พยายามเต็มที่แล้วแต่ไม่สามารถได้ histologic diagnosis ภายในเวลาอันเหมาะสม. การใช้รังสีรักษาก่อนที่การตรวจหา histologic diagnosis จะเสร็จสมบูรณ์ อาจเป็นสิ่งจำเป็นในกรณีที่มีภาวะฉุกเฉินที่คุกคามชีวิตผู้ป่วย เช่น airway obstruction, spinal cord compression, หรือ increased intracranial pressure เกิดขึ้น.<sup>12</sup> โดยทั่วไป ผู้ป่วย SVCS ทนทานต่อการใช้ external beam radiotherapy ได้ดี, ผู้ป่วยมีอาการทุเลาดีขึ้นภายใน 1-3 สัปดาห์หลังจากเริ่ม radiation.<sup>22</sup>

**การใส่ SVC stent (SVC stenting)** สามารถบรรเทาอาการของ ผู้ป่วย SVCS ส่วนใหญ่ได้อย่างรวดเร็ว ภายใน 2-3 วันและทำให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยดีขึ้น. ในผู้ป่วยมะเร็งที่มี SVCS, stents เหล่านี้ยังคงใช้งานได้ดี (patent) ตลอดช่วงชีวิตที่เหลืออยู่ของผู้ป่วย.<sup>23</sup> SVC stenting อาจถูกนำมาใช้ช่วยบรรเทาอาการที่รุนแรงของ SVCS ในขณะที่ขบวนการตรวจวิจัยให้ได้ histologic diagnosis ยังไม่แล้วเสร็จ. นอกจากนี้ อาจมีการนำ stenting มาใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับ radiation หรือ chemotherapy ไปแล้ว แต่ยังไม่ออกฤทธิ์หรือไม่ได้ผล (ภาพที่2). **ข้อควรระวังในการใช้ stenting** คือ ภายหลัง stenting อาจมี venous return เพิ่มขึ้นมากอย่างรวดเร็ว จนอาจทำให้เกิด heart failure และ pulmonary edema ได้

**การผ่าตัด surgical bypass of the SVC** อาจเป็นประโยชน์ช่วยบรรเทาอาการของผู้ป่วย SVCS ที่ไม่ได้มีสาเหตุจากโรคมะเร็ง.

**SVCS และ Central Venous Catheters.** การใช้ long-term central venous catheters ในผู้ป่วยมะเร็ง เพื่อให้ยาเคมีบำบัด และ/หรือ สารอาหารทางหลอดเลือด เป็นเวชปฏิบัติที่พบได้บ่อยในยุคปัจจุบัน. ผลเสียอันหนึ่งคืออาจเกิด thrombosis ในหลอดเลือดดำขนาดใหญ่ที่ catheter นั้นสอดใส่อยู่. ทางแก้ไข SVCS ที่เกิดจาก

thrombosis ใน catheter คือการเอา catheter ออกไป และใช้ anticoagulant ป้องกันไม่ให้ thrombus ไหลเข้าสู่ กระแสเลือด (embolization). ในกรณีที่มีพบในระยะแรกๆ, อาจรักษาด้วยการใช้ fibrinolytic therapy โดยไม่ต้องเอา catheter ออกทิ้งไปก็ได้. การใช้ warfarin (1mg/day) สามารถลด incidence of thrombosis ได้โดยไม่ทำให้เกิด การเปลี่ยนแปลงของ coagulation test.



ภาพที่ 2. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย SVC. ICP = increased intracranial pressure, NSCLC = non-small cell lung cancer, SVC= superior vena cava (ดัดแปลงจาก Cancer Medicine 7<sup>th</sup> edition.<sup>24</sup>)

## References

1. Higdon ML, Higdon JA. Treatment of oncologic emergencies. *Am Fam Physician*. 2006; 74:1873-80.
2. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001; 28:3-8
3. Kjellstrand CM, Campbell DC, von Hartitzsch B, Buselmeier TJ. Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med* 1974; 133:349-59.
4. Stapleton FB, Strother DR, Roy S, et al. Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics* 1988; 82:863-9.
5. Feusner J, Farber MS. Role of intravenous allopurinol in the management of acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001; 28:13-8.
6. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis, *Blood* 2001; 97: 2998–3003.
7. Stewart AF: Hypercalcemia associated with cancer, *N Engl J Med* 2005; 352: 373-9.
8. Nelson KA, Walsh D, Abdullah O, *et al.*, Common complications of advanced cancer, *Semin Oncol* 2000; 27: 34–44
9. Flombaum CD, Metabolic emergencies in the cancer patient, *Semin Oncol* 2000; 27: 322–334.
10. Gao S, Shannon VR. Vascular emergencies. In: Yeung SC, Escalante CP, editors. *Oncologic emergencies*. Hamilton (ON): BC Decker; 2002. p.315–36.
11. Schechter MM: The superior vena cava syndrome. *Am J Med Sci* 1954; 227: 46-56.
12. Yellin A, Rosen A, Reichert N, Lieberman Y. Superior vena cava syndrome. The myth—the facts. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1114-8.
13. Chen JC, Bongard F, Klein SR. A contemporary perspective on superior vena cava syndrome. *Am J Surg* 1990; 160:207-11.
14. Perez-Soler R, McLaughlin P, Velasquez WS, et al. Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. *J Clin Oncol* 1984; 2:260-6.
15. Schraufnagel DE, Hill R, Leech J, Pare JA. Superior vena caval obstruction. Is it a medical emergency? *Am J Med* 1981; 70:1169-74.
16. Qanadli SD, Mesurolle B, Sissakian JF, et al. Implanted central venous catheter-related acute superior vena cava syndrome: management by metallic stent and endovascular repositioning of the catheter tip. *Eur Radiol* 2000; 10:1329-31.
17. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007; 356:1862-9.
18. Porte H, Metois D, Finzi L, et al. Superior vena cava syndrome of malignant origin. Which surgical procedure for which diagnosis? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17:384-8.
19. Loeffler JS, Leopold KA, Recht A, et al. Emergency prebiopsy radiation for mediastinal masses: impact on subsequent pathologic diagnosis and outcome. *J Clin Oncol* 1986; 4:716-21.

20. Urban T, Lebeau B, Chastang C, et al. Superior vena cava syndrome in small-cell lung cancer. *Arch Intern Med* 1993; 153:384-7.
21. Chan RH, Dar AR, Yu E, et al. Superior vena cava obstruction in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:513-20.
22. Armstrong BA, Perez CA, Simpson JR, Hederman MA. Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:531-9.
23. Yim CD, Sane SS, Bjarnason H. Superior vena cava stenting. *Radiol Clin North Am* 2000; 38:409-24.
24. Yeung S-C J, Escalante CP. Oncologic Emergencies In. Kufe DW, Bast RC Jr, Hait WN, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland, JF.; Frei III, E, editors. *Cancer medicine* 7<sup>th</sup> ed. Hamilton (Canada): BC Decker ; 2006