

กลุ่มอาการพาราเนอพลาสติกที่สัมพันธ์กับมะเร็งปอดชนิดเซลล์ขนาดเล็ก

จิริทีปต์ ชวัณแก้ว
ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์

Paraneoplastic syndrome associated with small cell lung cancer

Kwankaew J, Sunpaweravong P.

Unit of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,

Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

E-mail: jirateep023@yahoo.com

Songkla Med J 2009;27(3):259-270

Abstract:

Paraneoplastic syndrome (PNS) is found in parallel with some cancers, including small cell lung cancer (SCLC). Neoplastic cells can produce a variety of peptides that exert biological actions at both local and distant sites. Symptoms and signs associated with paraneoplastic disorders may be overlooked in diagnosis and management.

In this article we review the endocrinological changes, well characterized paraneoplastic antibodies and classical neurological syndromes associated with small cell lung cancer.

Key words: Paraneoplastic syndrome, small-cell lung cancer

บทคัดย่อ:

กลุ่มอาการพาราเนอพลาสติกเป็นกลุ่มอาการข้างเคียงทางคลินิกที่พบได้ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง รวมทั้งผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ขนาดเล็ก พบว่าเซลล์มะเร็งดังกล่าวสามารถผลิตโปรตีนขนาดเล็ก (peptides) หลายประเภทที่สามารถส่งผลกระทบต่อฮอร์โมนตัวเอง หรืออวัยวะที่ห่างไกลออกไป อาการและอาการแสดงของกลุ่มอาการพาราเนอพลาสติกดังกล่าวอาจถูกมองข้ามไปทำให้พลาดการวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้อง

บทความนี้ได้ทบทวนกลุ่มอาการทางระบบต่อมไร้ท่อ และกลุ่มอาการทางระบบประสาทที่มีการตรวจพบแอนติบอดีจำเพาะ (well characterized paraneoplastic Antibody) รวมทั้งกลุ่มอาการที่มักจะสัมพันธ์กับมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (classical neurological syndrome)

คำสำคัญ: กลุ่มอาการพาราเนอพลาสติก, มะเร็งปอด

บทนำ

กลุ่มอาการพาราเนอพลาสติกเป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยโดยไม่ได้เกิดจากก้อนมะเร็งปฐมภูมิหรือก้อนมะเร็งแพร่กระจาย รวมถึงไม่ได้เกิดจากการขาดเลือดหรือเป็นผลจากการรักษาโรคมะเร็งโดยตรงแต่เกิดจากก้อนมะเร็งสร้างสารบางอย่างที่มีผลกระทบต่อร่างกายแล้วเกิดลักษณะกลุ่มอาการต่างๆ ขึ้นมา¹ แม้จะมีรายงานว่ากลุ่มอาการพาราเนอพลาสติกจะเกิดขึ้นก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับ การวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง แต่ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ขนาดเล็กเพียงร้อยละ 15 เท่านั้น ที่มาพบแพทย์ด้วยอาการสำคัญของกลุ่มอาการพาราเนอพลาสติก อาการส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์คืออาการทางทร่วงอกที่สัมพันธ์กับก้อนเป็นหลัก เช่น อาการไอ หรือหอบเหนื่อย²

กลุ่มอาการพาราเนอพลาสติก (paraneoplastic syndrome) ที่สัมพันธ์กับมะเร็งปอด แบ่งได้เป็น³

1. กลุ่มอาการตามระบบทั่วไป (systemic symptoms) ซึ่งพบร้อยละ 30 ของกลุ่มอาการพาราเนอพลาสติก

ทั้งหมด อาการส่วนใหญ่ ได้แก่ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ไข้เรื้อรัง เป็นต้น

2. กลุ่มอาการทางระบบกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (skeleton-connective tissue disease) พบได้ร้อยละ 30 ซึ่งส่วนใหญ่กลุ่มอาการนี้มักพบในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก (non small cell lung cancer) โดยเฉพาะชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมา (adenocarcinoma) ซึ่งมักจะมีปัญหาภาวะนิ้วข้อมูม ร่วมกับข้ออักเสบ (hypertrophic osteoarthropathy)

3. กลุ่มอาการทางระบบต่อมไร้ท่อ พบร้อยละ 12 ได้แก่ ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ซึ่งส่วนใหญ่เป็นชนิดสแควมัสเซลล์ (squamous cell) ในขณะที่ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) และกลุ่มอาการคushing (cushing syndrome) เป็นอาการที่พบได้บ่อยในมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก

4. กลุ่มอาการทางระบบประสาท พบร้อยละ 1 ดังจะได้กล่าวรายละเอียดต่อไป

5. อื่นๆ ซึ่งพบน้อยกว่าร้อยละ 1 เช่น โรคผิวหนัง

และกล้ามเนื้ออักเสบ (dermatomyositis), ผิวน้ำหนว เป็นรอยดำ (acanthosis nigricans)

ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะกลุ่มอาการที่มีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ขนาดเล็กได้แก่

- กลุ่มอาการทางระบบต่อมไร้ท่อ คือ ภาวะไฮโปเซียมในเลือดต่ำและกลุ่มอาการคุชชิง

- กลุ่มอาการทางระบบประสาท ได้แก่ โรคสมองและไขสันหลังอักเสบ (encephalomyelitis), การอักเสบของสมองส่วนลิมบิก (limbic encephalitis), การเสื่อมของสมองส่วนซีรีเบลลัมอย่างรวดเร็ว (subacute cerebellar degeneration), มีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของตา (opsoclonus myoclonus), จอประสาทตาเสื่อมจากมะเร็ง (cancer associated retinopathy), ประสาทรับความรู้สึกเสียอย่างรวดเร็ว (subacute sensory neuropathy) และเกิดความผิดปกติของระบบประสาทและกล้ามเนื้อชนิดแลมเบิร์ต-เอตัน (Lambert-Eaton myasthenic syndrome)

กลุ่มอาการทางระบบต่อมไร้ท่อ^{1-2,4}

ภาวะไฮโปเซียมในเลือดต่ำ (hyponatremia)

ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ขนาดเล็กพบภาวะไฮโปเซียมต่ำได้มากถึงร้อยละ 15-50 โดยมีสาเหตุจากการที่เซลล์มะเร็งสร้างฮอร์โมนที่มีฤทธิ์ยับยั้งการขับน้ำออกทางไต (ectopic antidiuretic hormone, ADH) มีผลทำให้ไตขับน้ำ (free water) ลดลง ส่งผลให้เกิดการลดระดับของไฮโปเซียมตามมา อาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยคือ มีภาวะไฮโปเซียมต่ำชนิดออสโมลาลิตีต่ำ (hyposmolality hyponatremia), ปัสสาวะมีออสโมลาลิตี (urine osmolality) มากกว่า 100 มิลลิออสโมล/กก. หรือไฮโปเซียมในปัสสาวะมากกว่า 40 มิลลิออสโมล/กก. ส่วนใหญ่มักสัมพันธ์กับภาวะกรดยูริกในเลือดต่ำร่วมด้วย โดยการวินิจฉัยจำเป็นต้องแยกโรคของต่อมหมวกไต ต่อมไทรอยด์ พยาธิสภาพในสมองหรือโรคปอดอื่นๆ ซึ่งทำให้เกิดการหลั่งของ ADH ได้ออกไปก่อน นอกจาก ADH แล้ว เซลล์มะเร็งยังสามารถสร้าง atrial natriuretic peptide ซึ่งสามารถทำให้เกิดภาวะไฮโปเซียมต่ำได้อีกทางหนึ่งด้วยการกระตุ้นการสร้างปัสสาวะ และขับไฮโปเซียมออกจากร่างกาย

อาการที่พบมีได้ตั้งแต่อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ซึมลง หรือชัก โดยความรุนแรงมักขึ้นอยู่กับความเร็วของระดับไฮโปเซียมที่ลดลง ถาลดลงเร็วมากในระยะเวลาอันสั้น มักจะมีอาการแสดงให้เห็นมาก การรักษาภาวะนี้โดยหลักคือการรักษามะเร็งต้นกำเนิด อย่างไรก็ตามมักพบว่า การตอบสนองของค่อนข้างช้า ดังนั้นในรายที่มีอาการมากจำเป็นต้องรักษาโดยให้จำกัดน้ำดื่ม หรือบางครั้งจำเป็นต้องให้สารละลายที่มีความเข้มข้นสูง (hypertonic saline) ร่วมด้วย สำหรับยาที่มีที่ใช้เพื่อลดผลของ ADH ต่อหลอดไตส่วนปลาย (renal distal tubule) คือ demeclocycline 150-300 มก. ให้โดยการรับประทานแบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง ซึ่งจะได้ผลใน 1-2 สัปดาห์

กลุ่มอาการคุชชิง

พบได้ร้อยละ 2-5 เกิดจากมีการสร้าง Adenocorticotrophic hormone (ectopic ACTH) พยาธิกำเนิดเกิดจากเซลล์มะเร็งมีการแสดงออกของ pro-opiomelanocortin gene เพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลให้สร้างฮอร์โมนกลุ่ม ACTH, proopiomelanocortin, melanocyte stimulating hormone เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการแสดงอาการทางคลินิกจาก ACTH ที่สูงขึ้น อย่างไรก็ตามพบว่า ACTH ที่สร้างเพิ่มมากขึ้นเหล่านี้มักมีความไม่สมบูรณ์ (biologically inactive fragments) กล่าวคือแม้พบวาระดับของฮอร์โมนสูงมาก แต่มักจะแสดงอาการเพียงร้อยละ 2-5 ของผู้ป่วยเท่านั้น ลักษณะทางคลินิกที่พบได้แก่ มีภาวะคั่งสารน้ำ ความดันโลหิตสูง ระดับโพแทสเซียมต่ำ glucose intolerance ผิวน้ำหนวบางและเกิดจ้ำเลือดงาย เป็นต้น สิ่งที่ไม่พบเหมือนกลุ่มอาการคุชชิงจากสาเหตุอื่นๆ คือ ภาวะน้ำหนักเกิน หรือภาวะอ้วนส่วนกลาง เนื่องจากผู้ป่วย small cell lung cancer (SCLC) มักจะมีภาวะชubbผอมร่วมด้วย

การวินิจฉัย อาศัยการตรวจระดับคอร์ติซอลอิสระในปัสสาวะ (urine free cortisol) มากกว่า 2-4 เท่าของภาวะปกติ การตรวจวัดระดับ ACTH ซึ่งมักพบว่ามากกว่า 100 พิโคกรัม/มล. ซึ่งจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกจากกลุ่มที่สร้าง ACTH มากจากต่อมพิทูอิทารี (pituitary) ด้วยการทดสอบโดยใช้дексาเมธาโซนขนาดสูงเพื่อกีดการสร้าง

ACTH ซึ่งจะพบว่ากลุ่มที่เป็น SCLC จะไม่สามารถกดการสร้าง ACTH ได้ ในกรณีที่ไม่แน่ใจในการวินิจฉัยด้วยวิธีดังกล่าวว่า ACTH ที่เพิ่มมากขึ้นมาจากที่ใด อาจทำการตรวจ ACTH จาก โพรงปีโตรซอล (petrosal sinus) เทียบกับในเลือด ถ้าพบว่าเป็นอัตราส่วน 3 ต่อ 1 จะช่วยวินิจฉัยแยกว่าเป็น ACTH ที่สร้างจากต่อมพิทูอิทารี

การรักษาตัวนี้ออกเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอที่จะลดระดับของคอร์ติซอล (cortisol) ลงสู่ระดับปกติได้ ส่วนใหญ่มักต้องใช้ยาลดการสร้างคอร์ติซอล คือ ketoconazole ขนาด 200-400 มก. แบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง

กลุ่มอาการทางระบบประสาท (Neurological paraneoplastic syndrome or paraneoplastic neurological disorders: PND)⁵⁻¹⁵ (ตารางที่ 1)

พยาธิกำเนิดของกลุ่มอาการทางระบบประสาทอธิบายจากภาวะการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนของตนเอง (autoimmunity) กล่าวคือเซลล์มะเร็งมีชิ้นส่วนของ onconeural antigen (Ag) อยู่ภายใน เมื่อเกิดการตายของเซลล์แอนติเจนเหล่านี้จะถูกเก็บโดย antigen presenting cell (เช่น เซลล์เดนไดรติกส์, แมโครฟาจ เป็นต้น) และจะนำเสนอบนผิวเซลล์ให้กับ CD₄/CD₈ T lymphocyte ผ่านทางกลุ่มของโลกัส หรือยีนที่เก็บรหัสโมเลกุลโปรตีนบนผิวเซลล์ที่มีความจำเพาะสำหรับบุคคล หรือ Major Histocompatibility Complex (MHC) class II และ I ตามลำดับ ซึ่งลิ้มป้โพซัยต์เหล่านี้จะไปตามกระแสเลือดผ่านเยื่อหุ้มสมอง (blood brain barrier) เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางโดยเฉพาะบริเวณรอบๆ หลอดเลือด โดย CD₄ T lymphocyte จะกระตุ้นให้ B cell สร้างแอนติบอดี

ตารางที่ 1 กลุ่มอาการทางระบบประสาทที่สัมพันธ์กับ SCLC และการรักษา (เฉพาะ classic syndrome และ well characterized antibody)

ระบบประสาท	แอนติบอดีที่จำเพาะ	การรักษา
ระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system)		
Encephalomyelitis	Anti-Hu, anti-CRMP5, Anti-amphiphysin	Antiepileptics
Limbic encephalitis	Anti-Hu, anti-Ta	Antiepileptics, antidepressives
Subacute cerebellar degeneration	Anti-Hu, anti-Yo	-
Opsoclonus-myoclonus	Anit-Ri, anti-Hu, anti-amphiphysin	Clonazepam, thiamine
Cancer associated retinopathy	Anti-recoverin	?Steriod, intravenous immunoglobulin (IVIG), plasma exchange
ระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system)		
Subacute sensory neuropathy	Anti-Hu, anti-CRMP5, Anti-amphiphysin	Antineuropathic pain
จุดเชื่อมต่อระหว่างปลายประสาทกับใยกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction)		
Lambert -Eaton myasthenic syndrome	Anti-voltage-gated calcium channel (VGCC)	3,4 diaminopyridine pyridostigmine Steroid, azathioprine, cyclosporine IVIG, plasma exchange

? = ได้ผลเพียงบางราย

(antibody, Ab) ที่จำเพาะ และยังช่วยกระตุ้นเซลล์ประสาท (neuron) นำเสนอแอนติเจนผ่าน MHC class I ดึงดูดให้ CD₈ T lymphocyte เข้ามาจับทำลายเซลล์ของระบบประสาทผ่านทางระบบ cell mediated immune response เพราะเซลล์ประสาทเหล่านี้มักมีองค์ประกอบที่เหมือนกับแอนติเจนของเซลล์มะเร็ง (share common antigen) และพบว่าการทำลายเซลล์ประสาทดังกล่าวทำให้เกิดอาการทางระบบประสาทในรูปแบบต่างๆ กันออกไป

จากพยาธิกำเนิดดังกล่าว ทำให้มีการตรวจหาแอนติบอดีที่จำเพาะ (specific Ab) เพื่อช่วยในการวินิจฉัยกลุ่มอาการต่างๆ เริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ. 2528 ที่มีการค้นพบแอนติบอดี (anti-Hu) ต่อมา มีการค้นพบแอนติบอดีตัวอื่นมากขึ้นเรื่อยๆ ปัจจุบันมีการตรวจพบแอนติบอดีใหม่ๆ มากขึ้นเฉลี่ยปีละ 1 ตัว อย่างไรก็ตาม มีข้อจำกัดในการใช้แอนติบอดีเหล่านี้ โดยจะพบว่าแอนติบอดีแต่ละตัวสามารถพบได้ในหลายๆ กลุ่มอาการ ในทางกลับกัน กลุ่มอาการเดียวกันสามารถพบแอนติบอดีได้หลายๆ ชนิด

การวินิจฉัยอาการทางระบบประสาทที่เกิดจากกลุ่มอาการพาราเนอโรพลาสติกจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคที่ทำให้เกิดอาการที่คล้ายกันออกไปก่อน โดยเฉพาะมะเร็งที่แพร่กระจายมายังระบบประสาทส่วนกลางเอง ดังนั้นจำเป็นต้องตรวจทางภาพถ่ายรังสีโดยเฉพาะการตรวจสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI brain) และการตรวจทางเซลล์วิทยาของน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid) อย่างสม่ำเสมอพบว่าลักษณะของน้ำไขสันหลังที่เข้าได้กับกลุ่มอาการพาราเนอโรพลาสติกส่วนใหญ่จะมีเซลล์ไม่มาก (น้อยกว่า 200 ตัว) และเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ (monocyte) เป็นหลัก มีโปรตีนสูงได้เล็กน้อย และอาจตรวจพบอิมมูโนโกลอบบูลิน จี หรือโอลิโกโคลนอล แบนด์ (IgG/oligoclonal band) นอกจากนี้ยังได้มีการตั้งเกณฑ์เพื่อช่วยในการวินิจฉัยอาการทางระบบประสาทส่วนกลางที่เกิดจากกลุ่มอาการพาราเนอโรพลาสติก ดังนี้¹⁶

การวินิจฉัยยืนยันว่าเป็นกลุ่มอาการพาราเนอโรพลาสติกทางระบบประสาทประกอบด้วย

1. กลุ่มอาการทางระบบประสาทที่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งมาก (classic syndrome) ร่วมกับการตรวจ

พบมะเร็งภายใน 5 ปีนับตั้งแต่ที่แสดงอาการทางระบบประสาท

2. กลุ่มอาการที่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งน้อย (non classic syndrome) แต่อาการดังกล่าวหายไปหรือดีขึ้นมากหลังได้รับการรักษามะเร็ง โดยไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านมะเร็ง (immunotherapy) ซึ่งบ่งชี้ว่าอาการเหล่านั้นไม่ได้ดีขึ้นด้วยตัวเอง

3. กลุ่มอาการที่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งน้อย (non classic syndrome) ร่วมกับการตรวจพบมะเร็งภายใน 5 ปี นับตั้งแต่ที่แสดงอาการทางระบบประสาท และตรวจพบแอนติบอดีต่อเซลล์ประสาท (positive neuronal antibodies)

4. กลุ่มอาการทางระบบประสาท (ทั้งกลุ่มที่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งมากและน้อย) ร่วมกับการตรวจไม่พบมะเร็ง แต่ตรวจพบแอนติบอดีที่มีการพิสูจน์แล้วว่าค่อนข้างจำเพาะต่อเซลล์ประสาท (well characterised antineuronal antibodies) ได้แก่ Hu, Yo, CV2/collapsin response mediator protein-5 (CRMP5), Ri, Ma2, หรือ amphiphysin

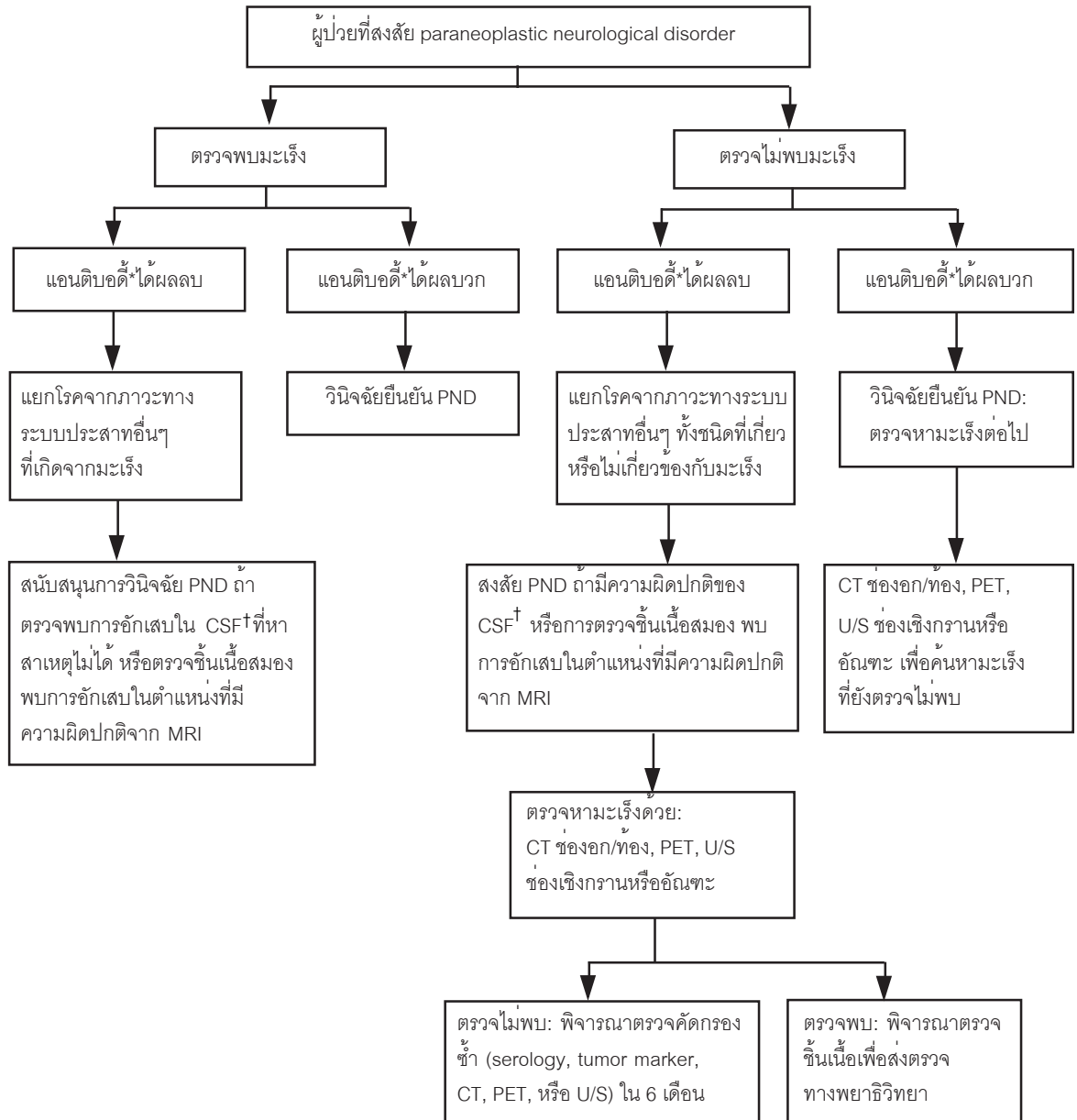
การวินิจฉัยว่าน่าจะเป็นกลุ่มอาการพาราเนอโรพลาสติกทางระบบประสาท (possible PND) ประกอบด้วย

1. กลุ่มอาการทางระบบประสาทที่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งมาก ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อมะเร็ง และตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อเซลล์ประสาท

2. กลุ่มอาการทางระบบประสาท (ทั้งกลุ่มที่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งมากและน้อย) ร่วมกับการตรวจไม่พบมะเร็ง แต่ตรวจพบแอนติบอดีที่น่าจะจำเพาะต่อเซลล์ประสาท (partly characterised antineuronal antibodies)

3. กลุ่มอาการที่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งน้อย ร่วมกับการตรวจพบมะเร็งภายใน 2 ปี นับตั้งแต่ที่แสดงอาการทางระบบประสาท และตรวจไม่พบแอนติบอดีจำเพาะต่อเซลล์ประสาท

ได้แสดงแนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยที่สงสัยกลุ่มอาการทางระบบประสาทส่วนกลางที่เกิดจากกลุ่มอาการพาราเนอโรพลาสติก (รูปที่ 1)



หมายเหตุ: PND = paraneoplastic neurological disorder, CSF = cerebrospinal fluid, CT = computed tomography, MRI = magnetic resonance imaging, PET = positron emission tomography, U/S = ultrasonography
 * = แอนติบอดีต้องเป็นชนิดที่พิสูจน์แล้วว่าจำเพาะกับการตรวจพบมะเร็ง (well characterized onconeural antibodies)
 † = มีลิมโฟไซต์เด่น, IgG สูง และตรวจพบ oligoclonal bands โดยพบร่วมหรือไม่พบร่วมกับระดับโปรตีนที่สูงก็ได้

รูปที่ 1 แสดงแนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยที่สงสัยกลุ่มอาการทางระบบประสาทส่วนกลางที่เกิดจากกลุ่มอาการพารานีโอพลาสติค (suspected PND of the CNS)¹⁶

สำหรับการวินิจฉัยโรคของระบบประสาทส่วนปลายและกล้ามเนื้อส่วนใหญ่อาศัยลักษณะทางคลินิกและตรวจยืนยันด้วยคลื่นไฟฟ้าของร่างกาย (electrophysiology)

พบว่าอาการทางระบบประสาทที่เกิดจากกลุ่มอาการพาราเนอโพลัสติกที่สัมพันธ์กับ SCLC มีมากมาย แต่ในบทความนี้จะกล่าวเฉพาะกลุ่มอาการที่มี well characterized paraneoplastic antibody (คือ แอนติบอดีที่มีการพิสูจน์แล้วว่าจำเพาะกับการตรวจพบมะเร็ง) และกลุ่มอาการที่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งมาก ซึ่งหมายถึงกลุ่มอาการที่มักจะสัมพันธ์กับมะเร็ง ได้แก่ โรคสมองและไขสันหลังอักเสบ (encephalo-myelitis), การอักเสบของสมองส่วนลิมบิก (limbic encephalitis), การเสื่อมของสมองส่วนซีรีเบลลัมอย่างรวดเร็ว (subacute cerebellar degeneration), มีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของตา (opsoclonus myoclonus), จอประสาทตาเสื่อมจากโรคมะเร็ง (cancer associated retinopathy), ประสาทรับความรู้สึกเสื่อมอย่างรวดเร็ว (subacute sensory neuropathy) และเกิดความผิดปกติของระบบเส้นประสาทและกล้ามเนื้อชนิด Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) โดยแบ่งเป็นกลุ่มอาการของระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย (ตารางที่ 1)

สำหรับ LEMS ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งมากแต่ไม่ใช่กลุ่มที่มีแอนติบอดีจำเพาะเนื่องจากผู้ป่วยที่ตรวจพบแอนติบอดีต่อช่องทางเข้าเซลล์ของแคลเซียมชนิดที่เป็ดโดยศักย์ไฟฟ้า (voltage-gated calcium channel antibodies, anti-VGCC) อาจตรวจไม่พบมะเร็งได้

เฉพาะอาการจอประสาทตาเสื่อมที่สัมพันธ์กับมะเร็งที่มีแอนติบอดีจำเพาะกับการจำแนกมะเร็งแต่ไม่ใช่กลุ่มอาการที่สัมพันธ์กับมะเร็ง

โรคสมองและไขสันหลังอักเสบ

เกิดจากกระบวนการอักเสบในบริเวณต่างๆ ของระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ สมอง ก้านสมอง สมอง

ส่วนซีรีเบลลัม และไขสันหลัง ในกรณีที่มีการอักเสบเฉพาะที่และมีอาการทางคลินิกแยกจากกันชัดเจนจะมีชื่อเรียกแยกออกมา เช่น subacute cerebellar degeneration, limbic encephalitis เป็นต้น ลักษณะอาการทางคลินิกส่วนใหญ่จะขึ้นกับบริเวณที่มีการอักเสบซึ่งจะเกิดตำแหน่งเดียว หรือเกิดหลายๆ ตำแหน่งพร้อมกันก็ได้ สำหรับกรณีที่เกิดที่สมองใหญ่ (cortical encephalitis) มักจะมีอาการชักต่อเนื่องเฉพาะที่ (epilepsia partialis continua) การตรวจแอนติบอดีจะพบ anti-Hu (หรือ antineuronal nuclear antibodies, ANNA-1) ได้ผลบวกในเลือดหรือในน้ำไขสันหลัง บางรายอาจพบ Collapsin Response Mediator Proteins antibodies ชนิด anti-CRMP5 (CV2) หรือแอนติบอดีชนิด anti-amphiphysin ซึ่งมักสัมพันธ์กับการมีรอยโรคหลายๆ ตำแหน่ง

การรักษาเริ่มต้นกำเนิดช่วยให้การดำเนินโรคคงที่ได้แต่ส่วนใหญ่จะไม่หาย พยากรณ์โดยรวมยังไม่ดี (ผู้ป่วยร้อยละ 50 นอนติดเตียง ค่ามัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอดประมาณ 1 ปี นับจากวันที่วินิจฉัย) ยังไม่มีการรักษาจำเพาะที่ได้ผลดีชัดเจน

การอักเสบของสมองส่วนลิมบิก (Limbic encephalitis)

Voltz⁵ ได้กล่าวว่า มีการรายงานการอักเสบของสมองส่วนลิมบิก ครั้งแรกเมื่อ ปี พ.ศ. 2503 โดย Brierley และคณะ พบการอักเสบของสมองส่วนลิมบิกร่วมกับ SCLC ร้อยละ 40-55 โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัย คือ มีอาการ เช่น ความจำระยะสั้นลดลง อาการชัก สับสน หรือ อาการทางจิต เป็นต้น ภายในช่วงระยะเวลา 4 ปีก่อนที่จะวินิจฉัยมะเร็งต้นกำเนิด ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการของน้ำไขสันหลังพบลิมโฟไซต์เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ตรวจพบ IgG/oligoclonal band สูง, การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าพบความผิดปกติได้ร้อยละ 65-80 โดยพบการส่งสัญญาณมากขึ้นใน T2W และ fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) บริเวณส่วนกลางของสมองส่วนเทมโพรอล (medial temporal lobe) และไฮโปทาลามัส (hypothalamus) การตรวจภาพถ่ายทางรังสีชนิด Fluoro-

deoxyglucose-Positron emission tomography (FDG-PET) scan จะช่วยเพิ่มความไวในการพบรอยโรคได้มากขึ้น การตรวจแอนติบอดีจะพบว่า anti-Hu ให้ผลบวกร้อยละ 53 และ anti-Ta (Ma2) ร้อยละ 29 ของผู้ป่วยทั้งหมด ตามลำดับ

การรักษาส่วนใหญ่คือรักษามะเร็งต้นกำเนิด ร่วมกับยารักษาตามอาการ เช่น ยาระงับชัก หรือยาทางจิตเวช ยังไม่มีการรักษาจำเพาะที่ได้ผลดี อย่างไรก็ตามมีหลักฐานเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ว่า กลุ่มอาการนี้มีความผิดปกติที่เกิดขึ้นผ่านกระบวนการทางระบบภูมิคุ้มกัน จึงน่าจะตอบสนองดีต่อยาภูมิคุ้มกัน โดยการรักษาส่วนใหญ่ในการศึกษาจะประกอบด้วย ซีดิมมูโนโกลอบบูลินเข้าหลอดเลือดดำ หรือทำการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา หรือสเตียรอยด์อย่างใดอย่างหนึ่งหรือร่วมกัน ซึ่งอาจจะได้ผล แต่ยังคงไม่มีข้อแนะนำที่ชัดเจน¹⁷

การเสื่อมของสมองส่วนซีรีเบลลัมอย่างรวดเร็ว (subacute cerebellar degeneration, SCD)

จำนวน 2 ใน 3 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ยมากกว่า 50 ปี ส่วนใหญ่มีความสัมพันธ์กับ SCLC โดยร้อยละ 60-70 ของผู้ป่วยจะแสดงอาการก่อนตรวจพบ SCLC ในระยะเวลาเป็นเดือนถึงปี พยาธิสภาพเกิดจากการสูญเสียของเซลล์ Purkinje จากกระบวนการอักเสบในส่วนชั้นนอกของ cerebellum และนิวเคลียสชั้นลึกของซีรีเบลลัมรวมถึง inferior olivary nucleus ลักษณะทางคลินิกพบว่า มีลักษณะอาการของสมองส่วนซีรีเบลลัมและทางเดินกระแสประสาทของสมองส่วนซีรีเบลลัม (cerebellum และ cerebellar pathway) โดยในระยะแรกจะมีอาการคลื่นไส้อาเจียน เวียนศีรษะ เดินเซ ไข้ระยะเวลาเป็นสัปดาห์ถึงเดือน ระยะต่อมาจะพบการเดินเซ เนื่องจากการทำงานของกล้ามเนื้อแขนขา และลำตัวทำงานไม่ประสานกัน (gait-limbs-trunk ataxia), พุดไม่ชัด ตากระตุกกลาง (downbeat nystagmus) ซึ่งใช้เวลาเป็นเดือน และในระยะท้ายจะมีอาการมากจนไม่สามารถนั่งหรือเดินได้ ไม่สามารถเขียนหนังสือได้

อาการดังกล่าวมักจะเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ จนมีอาการทั้ง ซีกซ้ายและขวา การตรวจร่างกายระบบประสาทบริเวณอื่นมักพบว่าปกติ การตรวจน้ำหล่อไขสันหลังพบความผิดปกติคล้ายกับการอักเสบของสมองส่วนลิมบิก ผลการถ่ายภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าหรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองในระยะสุดท้ายจะพบว่ามี การพองของสมองส่วนซีรีเบลลัม การตรวจแอนติบอดีพบให้ผลบวกได้หลายชนิด และพอจะใช้แยกลักษณะทางคลินิกได้ เช่น ตรวจพบ anti-Hu จะสัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่รุนแรง และมักจะสัมพันธ์กับ SCLC¹⁷ ในขณะที่การตรวจพบ anti-Yo ซึ่งพบให้ผลบวกได้ในมะเร็งเต้านมและมะเร็งในอวัยวะสืบพันธุ์สตรี มักจะมีการดำเนินโรคค่อนข้างคงที่ ถ้าตรวจพบ anti-VGCC ร่วมด้วยอาจมี Lambert Eaton myasthenic syndrome ร่วมด้วย เป็นต้น กรณีที่สงสัย SCLC มักจะตรวจพบมะเร็งได้จาก high resolution computer tomography (HRCT) ของอก แต่ถ้าตรวจไม่พบจากภาพถ่ายรังสีดังกล่าวและผู้ป่วยตรวจพบแอนติบอดี ควรส่งตรวจ FDG-PET ต่อ (ถ้าตรวจไม่พบแอนติบอดี การส่งตรวจ FDG-PET จะมีความไวและความจำเพาะต่ำมาก) ส่วนกรณีที่สงสัยมะเร็งเต้านมหรือมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรี ควรส่งตรวจเต้านม ตรวจภายใน เอกซเรย์เต้านม (mammography) และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง ช่องเชิงกราน และกรณีที่ตรวจไม่พบมะเร็ง อาจจำเป็นต้องผ่าตัดรังไข่ ออกทั้งสองข้างในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนและตรวจพบ anti-Yo¹⁷

พยากรณ์โรคโดยรวมไม่สู้ดี ผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ anti-Hu จะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่ากลุ่มที่ตรวจพบ ส่วนกรณีที่ตรวจพบ anti-Yo พบว่าพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจะดีกว่าเมื่อเทียบกับมะเร็งรังไข่¹⁷ ยังไม่มีการรักษาที่ได้ผลดีชัดเจน การรักษามะเร็งต้นกำเนิดพอจะช่วยชะลอการดำเนินโรคได้บ้าง การรักษาด้วยยากดภูมิมีต้านทานส่วนมากมักไม่ได้ผล ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรใช้การกายภาพบำบัดร่วมด้วย โดยเฉพาะฝึกการพูด, การกลืน และอาจใช้ยากลุ่ม propranolol หรือยากันชัก จะช่วยบรรเทาอาการได้บ้าง¹⁷

การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของตา (opsoclonus-myoclonus)

เป็นความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของลูกตาเกิดขึ้นโดยไม่สามารถบังคับได้ ลักษณะกระตุกทุกทิศทาง (chaotic saccades all direction) ระยะแรก จะเป็นๆ หายๆ ต่อมาจะเป็นตลอดเวลา มักสัมพันธ์กับการกระตุกของกล้ามเนื้อบริเวณอื่นๆ (focal myoclonus) โดยเฉพาะที่ขาร่วมด้วย จึงมีชื่อเรียกเป็น Dancing Eye-Dancing foot syndrome นอกจากพบร่วมกับ SCLC แล้ว ยังสัมพันธ์กับมะเร็งเส้นประสาท (neuroblastoma) ในเด็กได้อีกด้วย พยาธิกำเนิดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจเกี่ยวข้องกับการขาดการยับยั้งการทำงาน (disinhibition) ของ fastigial nucleus ที่อยู่ในซีรีเบลลัม¹⁶ การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบน้ำไขสันหลังมีลักษณะเหมือนกลุ่มอาการข้างเคียงทางระบบประสาทอื่นๆ ของมะเร็ง neurological paraneoplastic syndrome คือ มีเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์และโปรตีนสูงเล็กน้อย ผลการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าส่วนใหญ่ปกติ แต่อาจพบความเข้มมากกว่าปกติ (hyperintensity) ที่บริเวณก้านสมองในภาพ T2W การตรวจแอนติบอดีจะพบ anti-Ri (ANNA-2) ซึ่งมักสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ ในขณะที่ถ้าตรวจพบ anti-Hu หรือ anti-amphiphysin จะสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่เป็น SCLC⁸ ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่สงสัยกลุ่มอาการนี้ และยังคงตรวจไม่พบมะเร็ง ควรส่งตรวจ HRCT ของอกและทรวง ในผู้หญิงควรส่งตรวจร่างกายทางรีเวชและเอกซเรย์เต้านม (mammography) เพิ่มเติมเพื่อค้นหามะเร็งซ่อนเร้น ในกรณีที่การตรวจเหล่านี้ได้ผลลบควรส่งตรวจ FDG-PET ต่อไป¹⁷

พยากรณ์โรคส่วนใหญ่จะมีอาการมากขึ้นเรื่อยๆ อย่างไรก็ตามมีบางส่วนที่ต่างกับกลุ่มโรคทางระบบประสาทที่ผ่านมาก็คือสามารถหายได้โดยการรักษามะเร็งต้นกำเนิดหรือบางครั้งอาการเหล่านี้หายเองได้และอาจใช้ clonazepam และ/หรือ thiamine ในการรักษาได้ และในกลุ่มที่ยังไม่ทราบสาเหตุ การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันยังไม่พบว่าได้ประโยชน์ กรณีที่อาการต่างๆ ไม่ดีขึ้น จำเป็นต้องรักษาตามอาการด้วยยาชนิดต่างๆ

เช่น กรณีที่เป็นตากระตุก (nystagmus and oscillopsia) ควรใช้กลุ่มยากันชัก, baclofen หรือ propranolol เพื่อควบคุมอาการ หรือในกรณีที่เป็นการกล้ามเนื้อกระตุก (myoclonus) ควรใช้ยากันชักเพื่อควบคุมอาการ เป็นต้น¹⁷

จอประสาทตาเสื่อมจากโรคมะเร็ง (cancer associated retinopathy)

พบสัมพันธ์กับ SCLC และมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรี เกิดจากการที่มีแอนติบอดีไปจับกับเซลล์รับแสง (photoreceptor cells) ได้แก่ เซลล์รูปกรวย (cones) และรูปแท่ง (rods) ทำให้เกิดการตายของเซลล์รับแสง (induced apoptosis) ส่งผลให้มีการเสื่อมของเยื่อชั้นนอกของจอตา (retina degeneration) ทำให้มีการมองเห็นผิดปกติ มีการวินิจฉัย 3 อย่าง คือ ความไวต่อแสง (photosensitivity), ลานสายตาแบบวงแหวน (ring scotoma) และขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเส้นเลือดที่ตาลดลง (attenuated retinal arteriole caliber) การตรวจแอนติบอดีจำเพาะจะพบ anti-recoverin

ยังไม่มีการรักษาจำเพาะที่ได้ผลดี ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีการทำลายของเซลล์ประสาทตาอย่างถาวร บางรายอาจดีขึ้นเมื่อรักษามะเร็งต้นกำเนิด, การให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ ฉีดอิมมูโนโกลบูลินเข้าหลอดเลือดดำ หรือทำการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา

ประสาทรับความรู้สึกเสียอย่างรวดเร็ว (subacute sensory neuropathy)

เป็นกลุ่มอาการที่พบไม่บ่อย (ร้อยละ 20 ของ neurological paraneoplastic syndrome) สัมพันธ์กับ SCLC ร้อยละ 70-80 มีอาการนำมาก่อนที่จะวินิจฉัยมะเร็งได้นานเฉลี่ย 3.5-4.5 เดือน อาการทางคลินิกที่พบคือ ปวดหรือชาจนบางครั้งเดินไม่สะดวก หรือเดินกะเผลก (clumsiness/unsteady gait) ในระยะแรกจะเป็นซีกเดียว มักเป็นที่แขนก่อน ต่อมาจะเป็นทั้งสองซีก และเป็นหลายๆ ที่ เช่น ที่ใบหน้า หน้อก หรือทรวง การตรวจร่างกายพบว่ามีการรับความรู้สึกลดลงทุกประเภท รวมถึง reflex ลดลงหรือหายไป การทดสอบคลื่นไฟฟ้า

ของร่างกาย (electrophysiology) พบว่ามีการลดลงหรือหายไปของการเหนี่ยวนำไฟฟ้าของเส้นประสาทรับความรู้สึก (sensory nerve action potential) โดยที่ประสาทสั่งการ (motor nerve) ค่อนข้างปกติ การตรวจน้ำไขสันหลังพบลักษณะเหมือน neurological paraneoplastic syndrome อื่นๆ และอาจตรวจพบอิมมูโนโกลอบบูลินจีหรือโอลิโกโคลนอล แบนด์ (IgG/oligoclonal band) การเก็บตัวอย่างเส้นประสาทซูรัลมาตรวจ (sural nerve biopsy) จะช่วยวินิจฉัยแยกจากอาการของระบบประสาทจากการอักเสบของหลอดเลือด (vasculitic neuropathy) (ทำเฉพาะในรายที่สงสัย) การตรวจแอนติบอดีจะพบว่าสัมพันธ์กับ anti-Hu เป็นหลัก แต่อาจพบ anti-CRMP5/CV2 ซึ่งมักสัมพันธ์กับ SCLC, มะเร็ง neuroendocrine และ thymoma¹⁷ มักจะมีการทรงตัวผิดปกติจากความผิดปกติของสมองส่วนซีรีเบลลัม (cerebellar ataxia) หรือถ้าตรวจพบ anti-amphiphysin รวมด้วยจะสัมพันธ์กับ multifocal paraneoplastic encephalitis รวมด้วยในกลุ่มที่สงสัย SCLC ควรส่งตรวจ HRCT ช่องอกเพิ่มเติม ซึ่งถ้าไม่พบความผิดปกติ แนะนำให้ตรวจ FDG-PET ต่อไป¹⁷

การรักษามะเร็งต้นกำเนิดจะช่วยโรคระงืดการดำเนินโรคได้ มีบางรายงานในกลุ่มที่ตรวจพบ anti-Hu การใช้ยากดภูมิต้านทานอาจจะได้ผล แต่ในการศึกษาที่ใหญ่กว่ากลับพบว่าการฉีดอิมมูโนโกลอบบูลินเข้าหลอดเลือดดำ การให้สเตียรอยด์ การเปลี่ยนถ่ายพลาสมา หรือให้ cyclophosphamide ไม่ได้ผล¹⁷ ดังนั้นควรรักษาตามอาการรวมด้วยโดยใช้ยากดภูมิที่ต้านอาการปวดทางระบบประสาท (neuro-pathic pain) โดยสรุปในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาจำเพาะที่ได้ผลดี

ความผิดปกติของระบบเส้นประสาทและกล้ามเนื้อชนิด Lambert-Eaton myasthenic syndrome

พบว่ร้อยละ 70 ของผู้ป่วย LEMS มีมะเร็งร่วมด้วย โดยเฉพาะ SCLC ในทางกลับกัน ผู้ป่วย SCLC จะตรวจพบ LEMS เพียงแค่อ้อยละ 3 พยาธิกำเนิดเกิด

จากการมีแอนติบอดี (anti-VGCC) จับกับช่องทางเปิดแคลเซียมชนิด P/Q ที่ปลายประสาทส่วนต้น (presynaptic) ทำให้ลดการหลั่งของอะซิติลโคลีน (acetylcholine, ACh) ส่งผลให้เกิดการอ่อนแรงตามมา ลักษณะทางคลินิกพบว่าการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อโดยเฉพาะที่ขาพบกล้ามเนื้อหายใจอ่อนแรงร่วมด้วย ส่วนกล้ามเนื้ออ่อนแรงบริเวณใบหน้า พบน้อยกว่ากลุ่ม myasthenia gravis ลักษณะที่ค่อนข้างจำเพาะคือเมื่อออกแรง อาการอ่อนแรงจะดีขึ้น และการตรวจพบ reflex ลดลง แต่เมื่อให้ออกแรงจะพบ reflex แรงขึ้น อาการอื่นๆ ที่พบร่วมด้วยมักเป็นระบบประสาทอัตโนมัติ เช่น ปากแห้ง ออกรคายไม่แข็งตัว เป็นต้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการอาศัยการทำคลื่นไฟฟ้าร่างกายจะพบส่วนประกอบที่เหนี่ยวนำไฟฟ้าของกล้ามเนื้อต่ำ (low compound muscle action potential) ในขณะที่พัก หรือในขณะที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้าขนาด 3 เฮิรตซ์ (Hz) แต่การตอบสนองจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อให้ทำ maximal voluntary contraction นาน 15-30 วินาที หรือกระตุ้นด้วยไฟฟ้า 50 เฮิรตซ์ การตรวจแอนติบอดีจะตรวจพบ anti-VGCC ดังกล่าวข้างต้นประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย LEMS จะตรวจพบ SCLC ภายใน 2 ปี กรณีที่ยังไม่พบมะเร็ง แนะนำให้ส่งตรวจ HRCT ช่องอก และถ้าเป็นไปได้ควรส่งกล้องตรวจทางเดินหายใจ (bronchoscopy) ร่วมด้วย กรณีที่การตรวจดังกล่าวไม่พบมะเร็ง ควรส่งตรวจ PDG-PET เพิ่มเติมต่อไป ซึ่งถ้ายังตรวจไม่พบมะเร็งแต่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูง (เช่น สูบบุหรี่ ตรวจไม่พบ HLA-B8) ควรทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ต่อไปทุก 6 เดือน อย่างน้อย 4 ปี¹⁷

การรักษาหลักคือการรักษามะเร็งต้นกำเนิดโดยการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งถือเป็นการรักษาแรกที่ควรให้และยาเคมีบำบัดเองยังมีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันช่วยให้ LEMS ดีขึ้นอีกด้วย¹⁷ การรักษาตามอาการคือการให้³⁻⁴ diaminopyridine (DAP) 5-20 มก. วันละ 3-4 ครั้ง (กระตุ้นให้หลังอะซิติลโคลีนเพิ่มมากขึ้น) หรือกรณีที่มีอาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ เช่น ปากแห้ง เป็นต้น อาจให้ตัวยับยั้งเอนไซม์โคลิเนสเทอเรส (cholinesterase inhibitor)

เช่น pyridostigmine 30-60 มก. ทุก 6 ชั่วโมง สำหรับยา
กฏภูมิคุ้มกันต้านทาน เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์ azathioprine
หรือ cyclosporine มีที่ใชักรณีไม่ตอบสนองกับ DAP
สำหรับการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาหรือการฉีดอิมมูโนโกลบูลิน
เข้าหลอดเลือดดำเพื่อกำจัดแอนติบอดีสังวนไว้สำหรับ
กรณีที่มีอาการรุนแรงมาก

สรุป

กลุ่มอาการพาราเนโอพลาสติกที่สัมพันธ์กับ
มะเร็งปอดชนิดเซลล์ขนาดเล็กมีหลายชนิด บางครั้ง
นำมาก่อนการตรวจพบมะเร็ง การซักประวัติและ
ตรวจร่างกายที่ดีจะช่วยให้นึกถึงกลุ่มอาการเหล่านี้
ได้มากขึ้น ถึงแม้ว่าพยาธิกำเนิดส่วนใหญ่ยังไม่ทราบ
แน่ชัด แต่การตรวจพบแอนติบอดีจำเพาะบางอย่าง
สามารถช่วยเพิ่มความมั่นใจในการวินิจฉัยได้มากขึ้น
ผู้ป่วยที่สามารถให้การวินิจฉัยได้ตั้งแต่วะแรกๆ จะ
ทำให้แพทย์สามารถวางแผนการตรวจเพิ่มเติมร่วมกับ
ให้การรักษาที่เหมาะสมและรวดเร็ว ซึ่งจะให้ผลการ
รักษาและการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า

เอกสารอ้างอิง

1. Jameson JL, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes: Endocrinologic/Hematologic. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. editors. Harrison's Principle of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005;p.566-71.
2. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. Lancet 2005;366:1385-96.
3. Minna JD. Neoplasms of the lung. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. editors. Harrison's Principle of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005;p.506-16.
4. Post TW. Hyposmolol states-hyponatremia. In: Rose BD, Post TW, editors. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2001;p.720-3.
5. Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. Lancet Neurology 2002;1:294-305.
6. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic neurologic syndromes. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. editors. Harrison's Principle of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005;p.571-5.
7. Beukelaar JW, Smitt PAS. Managing paraneoplastic neurological disorders. Oncologist 2006; 11:292-305.
8. Dropcho EJ. Update on paraneoplastic syndrome. Curr Opin Neurol 2005;18:331-6.
9. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1135-40.
10. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. Brain 2000;123: 1481-94.
11. Scheid R, Voltz R, Briest S, et al. Clinical insights into paraneoplastic cerebellar degeneration. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:529-30.
12. Fukuda T, Motomura M, Nakao Y, et al. Reduction of P/Q-type calcium channels in the postmortem cerebellum of paraneoplastic cerebellar degeneration with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ann Neurol 2003;53:21-8.
13. Anderson NE, Budde-Steffen C, Rosenblum MK, et al. Opsoclonus, myoclonus, ataxia, and

- encephalopathy in adults with cancer: a distinct paraneoplastic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:100-9.
14. Keltner JL, Thirkill CE, Tyler NK, et al. Management and monitoring of cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1992;110:48-53.
15. Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 1990;28:162-7.
16. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7:327-40.
17. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:682-90.