

## การรักษาภาวะ tumor lysis syndrome

พรเทพ อังศุวัชรากร<sup>1</sup>  
ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์<sup>2</sup>

Update on tumor lysis syndrome management

Angsuwatcharakon P, Sunpaweravong P.

Unit of Medical Oncology, Department of Internal Medicine,

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

Songkla Med J 2006;24(4):369-376

### Abstract:

Tumor lysis syndrome (TLS) is an oncologic emergency resulting from rapid cancer cell destruction as a result of spontaneous tumor necrosis or treatment-related cell lysis. Concomitant metabolic abnormalities characterizing this syndrome include hyperkalemia, hyperphosphatemia, hyperuricemia, hypocalcemia and acute renal failure, which make this syndrome a life-threatening condition. Therefore, awareness and aggressive management to prevent TLS is recommended in high-risk cancer patients. This article updates the pathogenesis, diagnostic criteria, risk factors, prevention, and treatment of TLS.

**Key words:** tumor lysis syndrome, cancer, hyperkalemia, hyperphosphatemia, hyperuricemia, hypocalcemia, renal failure

---

<sup>1</sup>พบ. <sup>2</sup>พบ. วว. (อายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา), อาจารย์ หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์  
อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110  
รับต้นฉบับวันที่ 23 กันยายน 2548 รับลงตีพิมพ์วันที่ 12 มิถุนายน 2549

### บทคัดย่อ:

Tumor lysis syndrome เป็นภาวะฉุกเฉินในผู้ป่วยมะเร็งที่เป็นผลสืบเนื่องจากการสลายตัวของเซลล์มะเร็ง ซึ่งประกอบด้วยความผิดปกติทางเมตาบอลิกหลายชนิด เช่น มีการเพิ่มขึ้นของโพแทสเซียม ฟอสเฟต และกรดยูริก และการลดลงของแคลเซียมในเลือดร่วมกับภาวะไตวายฉับพลันโดยอาการอาจรุนแรงถึงแก่ชีวิต การป้องกันและการเฝ้าระวังภาวะนี้ในระยะแรกสามารถลดความรุนแรงจากผลแทรกซ้อนเหล่านี้ได้ บทความนี้ได้รวบรวมพยาธิกำเนิด เกณฑ์วินิจฉัย ปัจจัยเสี่ยง การป้องกันและการรักษาภาวะ tumor lysis syndrome ในปัจจุบัน

คำสำคัญ: tumor lysis syndrome, มะเร็ง, โพแทสเซียมสูง, ฟอสเฟตสูง, กรดยูริกสูง, แคลเซียมต่ำ, ไตวาย

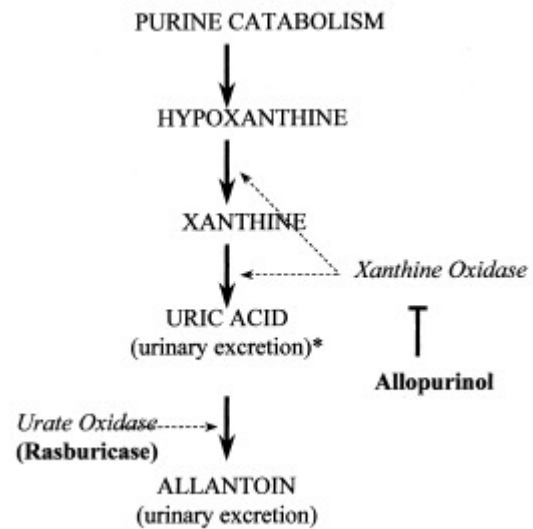
### บทนำ

Tumor lysis syndrome (TLS) เป็นภาวะฉุกเฉินในผู้ป่วยมะเร็งโดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งทางโลหิตวิทยา ประกอบด้วยความผิดปกติทางเมตาบอลิกหลายประการ เช่น โพแทสเซียม ฟอสเฟต และกรดยูริกในเลือดสูง และแคลเซียมในเลือดต่ำ ร่วมกับมีอาการไตวาย อาการอาจรุนแรงจนเสียชีวิตได้ ความผิดปกติเหล่านี้เป็นผลสืบเนื่องจากการสลายตัวของเซลล์มะเร็งซึ่งอาจเกิดขึ้นเอง หรือเป็นผลมาจากการรักษามะเร็งนั้นๆ การป้องกันและการเฝ้าระวังเพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะนี้ในระยะแรกสามารถลดความรุนแรงจากผลแทรกซ้อนเหล่านี้ได้ บทความนี้ได้รวบรวมพยาธิกำเนิด เกณฑ์วินิจฉัย ปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย การป้องกัน และการรักษาภาวะ TLS ในปัจจุบัน

### พยาธิกำเนิด

TLS เกิดจากการสลายตัวอย่างมาก และรวดเร็วของเซลล์มะเร็ง ทำให้เกลือแร่และเมตาบอลิต์ที่มีมากในเซลล์ออกมาอยู่ในกระแสเลือด ได้แก่ โพแทสเซียม ฟอสเฟต และกรดยูริก ทำให้สารเหล่านี้ในเลือดสูงขึ้น ระดับฟอสเฟตในเลือดที่สูงจะทำปฏิกิริยากับแคลเซียมก่อให้เกิดการตกผลึกของแคลเซียมฟอสเฟต เป็นเหตุให้ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำลง

การสลายตัวของนิวเคลียสได้ผลผลิตเป็น hypoxanthine และ xanthine ซึ่งทำปฏิกิริยากับเอนไซม์ xanthine oxidase (รูปที่ 1)<sup>1</sup> ได้เป็นกรดยูริกซึ่งละลายน้ำได้ไม่ดี มากกว่าร้อยละ 99 ของกรดยูริกอยู่ในรูปไอออน (ionized form) ค่า pKa ของกรดยูริกอยู่ระหว่าง 5.4-5.7<sup>2</sup> โดยปกติร่างกายจะขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ ในภาวะที่ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้นจะเพิ่มความเข้มข้นของกรดยูริกในท่อไต ก่อให้เกิดการตกผลึกของกรดยูริกและการอุดตันในท่อไต นอกจากนี้การตกผลึกแคลเซียมฟอสเฟตในท่อไตร่วมกับภาวะขาดน้ำ ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งจากการรับประทานอาหารและดื่มน้ำน้อย และการได้รับสารที่เป็นพิษต่อไต เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะไตวายฉับพลันในผู้ป่วย และภาวะไตวายยังทำให้ร่างกายไม่สามารถขับโพแทสเซียม ฟอสเฟต และกรดยูริกออกจากร่างกายได้ ทำให้สารเหล่านี้คั่งอยู่ในร่างกายมากขึ้น

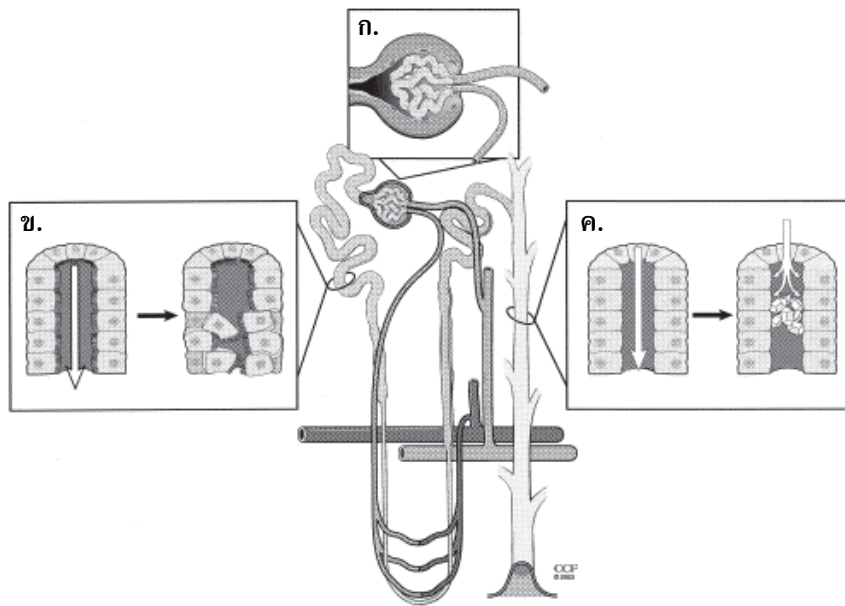


รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงขั้นตอนการเกิดกรดยูริก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 1)

พบว่าในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมหลายชนิดมีเอนไซม์ urate oxidase ที่สามารถเปลี่ยนกรดยูริกให้เป็นอะลานโตอินที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดีมาก สามารถขับออกทางปัสสาวะได้ แต่ไม่พบเอนไซม์นี้ในคน<sup>3</sup> สำหรับพยาธิสภาพที่ไตจากภาวะ TLS นั้นสามารถพบได้ทั้งที่ glomerulus โดยมีอัตราการกรองผ่านของสารลดลง, ที่ท่อไตโดยเกิดการตายของเซลล์ท่อไตจากการขาดเลือด และที่ท่อไตส่วนปลายและ cortical collecting duct ที่อาจมีการตกตะกอนของสารเมตาบอลิกต่างๆ (รูปที่ 2)<sup>4</sup>

### อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยที่มีภาวะ TLS อาจมีอาการและอาการแสดงเนื่องจากความผิดปกติทางเมตาบอลิก อันเป็นผลจาก TLS ได้ดังนี้



รูปที่ 2 กลไกการเกิดไตวายที่พบได้ในภาวะ Tumor lysis syndrome (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 4)  
ก. ที่ตำแหน่งหน่วยไต: อัตราการกรองผ่านหน่วยไตลดลง เกิดจากภาวะพร่องสารน้ำในร่างกายหรือปริมาณเลือดไปเลี้ยงไตลดลงจากผลของ cytokines  
ข. ที่ตำแหน่งท่อไต: เซลล์ท่อไตตายจากการขาดเลือด ทำให้สูญเสียประสิทธิภาพการขับตัวถูกละลาย (solute) เสียการยึดเหนี่ยวระหว่างเซลล์และประจุเกิดการหลุดลอก และรวมตัวกันอุดกั้นในท่อไต  
ค. ที่ตำแหน่งท่อส่วนปลายและท่อเก็บสารส่วนนอก (cortical collecting duct): เกิดการตกตะกอนของผลึกกรดยูริก และผลึกกรดโมโนโซเดียมยูเรต เนื่องจากปัสสาวะมีความเข้มข้นและความเป็นกรดสูง ทำให้ท่อไตเกิดการอุดตันอย่างมาก

1. ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง ผู้ป่วยอาจมีอาการได้หลายรูปแบบ ตั้งแต่อาการไม่จำเพาะ เช่น อ่อนเพลีย ไม่มีแรง อากาธา เป็นตะคริว คลื่นไส้อาเจียน เบื่ออาหาร เป็นตัน หรืออาจมีอาการที่เป็นอันตรายต่อชีวิต ได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยอาการเหล่านี้เกิดได้ในช่วงเวลา 6-72 ชั่วโมง หลังให้ยาเคมีบำบัด<sup>5</sup>

2. ระดับฟอสเฟตในเลือดสูงและแคลเซียมในเลือดต่ำ ผู้ป่วยอาจมีอาการตะคริว กล้ามเนื้อเกร็ง ชัก หัวใจเต้นผิดจังหวะ ไตวายจากการตกตะกอนของผลึกแคลเซียมฟอสเฟต เกิดได้ในช่วงเวลา 24-48 ชั่วโมง หลังให้ยาเคมีบำบัด<sup>5</sup>

3. ระดับกรดยูริกในเลือดสูง ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการปวดบั้นเอว ปัสสาวะเป็นเลือด ปัสสาวะออกน้อยลง หรือไตวายจากการตกตะกอนของผลึกยูริก ในผู้ป่วยไตวายหากมีสัดส่วนของกรดยูริกต่อครีอาตินินในปัสสาวะมากกว่า 1 จะช่วยยืนยันว่า สาเหตุไตวายเกิดจากกรดยูริก แต่หากสัดส่วนนั้นน้อยกว่า 0.6-0.75 ต้องหาสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดไตวาย<sup>6</sup> ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงสามารถเกิดได้ในช่วงเวลา 24-48 ชั่วโมง หลังให้ยาเคมีบำบัด<sup>5</sup>

**การวินิจฉัยภาวะ TLS**  
ในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์วินิจฉัย TLS ที่เป็นที่ยอมรับอย่างกว้างขวาง จากรายงานในอดีต มีผู้พยายามสร้างเกณฑ์วินิจฉัย เช่น Hande-Garrow ในปี พ.ศ. 2536<sup>7</sup> จำแนกผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin ที่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติภายใน 4 วันหลังจากให้ยาเคมีบำบัดออกเป็น laboratory tumor lysis syndrome (LTLS) และ clinical tumor lysis syndrome (CTLS) ผู้ป่วยในกลุ่ม LTLS ได้แก่ผู้ป่วยที่มีระดับของสารในเลือดผิดปกติ อย่างน้อย 2 ค่าจากทั้งหมด 5 ค่าได้แก่ โพแทสเซียม ร้อยละ 25 หรือ ระดับแคลเซียมในเลือดลดลงอย่างน้อยร้อยละ 25 ส่วน CTLS ได้แก่ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์วินิจฉัย LTLS และมีความผิดปกติอย่างน้อย 1 อย่างต่อไปนี้ ครีอาตินิน มากกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โพแทสเซียม มากกว่า 6 มิลลิโมลต่อลิตร แคลเซียม น้อยกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หัวใจเต้นผิดจังหวะที่เป็นอันตรายต่อชีวิต หรือการเสียชีวิตฉับพลัน (ตารางที่ 1) แต่เกณฑ์วินิจฉัยของ Hande-Garrow นี้ไม่ได้รวมผู้ป่วยที่อาจมีภาวะ

## ตารางที่ 1 เกณฑ์วินิจฉัย TLS ของ Hande-Garrow พ.ศ. 2536<sup>7</sup>

LTLS มีความผิดปกติอย่างน้อย 2 อย่าง ต่อไปนี้ ภายใน 4 วัน  
หลังจากได้ยาเคมีบำบัด

- ระดับฟอสเฟตในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 25
- ระดับโพแทสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 25
- ระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 25
- ระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 25
- ระดับแคลเซียมในเลือดลดลงอย่างน้อยร้อยละ 25

CTLS ได้แก่ มีภาวะ LTLS ร่วมกับความผิดปกติ  
อย่างน้อย 1 อย่าง ต่อไปนี้

- ระดับครีอาตินินในเลือดมากกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- ระดับโพแทสเซียมในเลือดมากกว่า 6 มิลลิโมลต่อลิตร
- ระดับแคลเซียมในเลือดน้อยกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- หัวใจเต้นผิดจังหวะที่เป็นอันตรายต่อชีวิตหรือเสียชีวิตฉับพลัน

TLS = tumor lysis syndrome, LTLS = laboratory tumor lysis  
syndrome, CTLS = clinical tumor lysis syndrome

## ตารางที่ 2 เกณฑ์วินิจฉัย TLS ของ Cairo-Bishop พ.ศ. 2547<sup>1</sup>

LTLS มีความผิดปกติอย่างน้อย 2 อย่างต่อไปนี้

- โดยเกิดขึ้นภายใน 3 วันก่อน จนถึง 7 วันหลังจากได้ยาเคมีบำบัด
- ระดับฟอสเฟตในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 25 หรือ มีค่า  
อย่างน้อย 2.1 มิลลิโมลต่อลิตร (สำหรับเด็ก), 1.45 มิลลิโมลต่อลิตร  
(สำหรับผู้ใหญ่)
  - ระดับโพแทสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 25 หรือ มีค่า  
อย่างน้อย 6 มิลลิโมลต่อลิตร
  - ระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 25 หรือ มีค่า  
อย่างน้อย 467 ไมโครโมลต่อลิตร
  - ระดับแคลเซียมในเลือดลดลงอย่างน้อยร้อยละ 25 หรือ มีค่า  
อย่างมาก 1.75 มิลลิโมลต่อลิตร

CTLS ได้แก่มีภาวะ LTLS ร่วมกับความผิดปกติอย่างน้อย 1 อย่าง  
ต่อไปนี้

- ระดับครีอาตินินในเลือดมากกว่า 105.6 ไมโครโมลต่อลิตรใน  
ผู้หญิง หรือมากกว่า 114.4 ไมโครโมลต่อลิตรในผู้ชาย หรือมีค่า  
อย่างน้อย 1.5 เท่าของค่าปกติสูงสุด
- หัวใจเต้นผิดจังหวะที่เป็นอันตรายต่อชีวิตหรือเสียชีวิตฉับพลัน
- ชัก

TLS เกิดขึ้นก่อนการรักษา ดังนั้นจึงได้มีการดัดแปลงเกณฑ์วินิจฉัย  
ใหม่ โดย Cairo-Bishop ในปี พ.ศ. 2547<sup>1</sup> ซึ่งได้กำหนดค่าปกติ  
ต่ำสุดและสูงสุดของระดับเมตาบอลิต์แต่ละชนิดและเพิ่มระยะเวลา  
ของการวินิจฉัย TLS เป็นก่อนการรักษา 3 วัน จนถึง หลังการ  
รักษา 7 วัน (ตารางที่ 2)

### ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ TLS ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีปัสสาวะ  
ออกน้อย ภาวะไตวาย ภาวะขาดน้ำ ระดับกรดยูริกในเลือดสูง  
อยู่เดิม ปัสสาวะเป็นกรด และระดับ LDH ในเลือดสูงกว่า 1500  
IU<sup>8-11</sup> นอกจากนี้ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง ได้แก่ เซลล์มะเร็ง  
ที่มีอัตราการเติบโตสูง มีขนาดหรือปริมาณของเซลล์มะเร็งมาก  
และมีความไวต่อยาเคมีบำบัดมาก เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ  
TLS เช่นกัน

### สาเหตุ

สาเหตุของ TLS ขึ้นกับโรคพื้นฐานของผู้ป่วย และการ  
รักษาที่ได้รับ

#### 1. โรคพื้นฐานของผู้ป่วย

TLS พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่มีขนาดใหญ่ โตเร็ว  
และตอบสนองต่อการรักษา<sup>1</sup> ทั้งมะเร็งทางโลหิตวิทยา และ  
มะเร็งชนิด solid tumor

1.1 มะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบว่าเกิดภาวะ TLS ได้บ่อย  
ที่สุด ได้แก่ acute lymphoblastic leukemia และมะเร็งต่อม  
น้ำเหลือง non-Hodgkin (โดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิด high-grade เช่น  
Burkitt's lymphoma จะเกิดได้บ่อยกว่าชนิด low และ intermediate-  
grade) มีรายงานว่ามะเร็งต่อมน้ำเหลือง non-Hodgkin นี้สามารถ  
เกิด TLS ได้เองแม้ไม่ได้รับการรักษา<sup>12</sup> มะเร็งทางโลหิตวิทยา  
อื่นที่เกิด TLS ได้น้อยกว่า ได้แก่ chronic lymphocytic leukemia  
(CLL), acute myeloid leukemia (AML), plasma cell disorder  
เช่น multiple myeloma และ isolated plasmacytoma, มะเร็ง  
ต่อมน้ำเหลือง Hodgkin, chronic myeloid leukemia (CML) ที่มี  
blast crisis และ myeloproliferative disorder

1.2 มะเร็งชนิด solid tumor ที่ตอบสนองต่อการ  
เคมีบำบัด เช่น มะเร็งอวัยวะ มะเร็งเต้านม และมะเร็งปอดชนิด  
เซลล์เล็ก สามารถเกิด TLS ได้เช่นกัน<sup>1</sup>

2. การรักษาที่ได้รับ การรักษาที่เป็นสาเหตุ TLS ที่พบ  
จากรายงานมีดังนี้

2.1 ยาเคมีบำบัดที่มีรายงานว่าทำให้เกิด TLS ได้แก่  
cisplatin, etoposide, fludarabine, intrathecal methotrexate, และ  
paclitaxel<sup>13-15</sup>

2.2 ยาหรือวิธีการรักษาโรคมะเร็งอื่น ที่มีรายงานว่าสามารถทำให้เกิด TLS ได้ ได้แก่ ionizing radiation<sup>16-18</sup>, rituximab<sup>19</sup>, IFN  $\alpha$ <sup>20</sup>, corticosteroid และ tamoxifen<sup>21-22</sup>

## อุบัติการณ์

ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin Hande และคณะ<sup>7</sup> ได้รายงานอุบัติการณ์โดยรวมของ TLS แบ่งเป็น

### 1. LTSL ร้อยละ 42

1.1 ในกลุ่ม high-grade จะพบอุบัติการณ์ ร้อยละ 49

1.2 ในกลุ่ม intermediate-grade จะพบอุบัติการณ์ ร้อยละ 33

### 2. CTLS ร้อยละ 6

2.1 ในกลุ่ม high-grade จะพบอุบัติการณ์ ร้อยละ 7

2.2 ในกลุ่ม intermediate-grade จะพบอุบัติการณ์ ร้อยละ 5 Wossman และคณะ<sup>23</sup> รายงานผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin พบ TLS ได้ร้อยละ 4.4 โดยพบมากที่สุดในกลุ่ม Burkitt และ B-ALL พบร้อยละ 8.4 อุบัติการณ์จะสูงขึ้นเป็นร้อยละ 14.9 หาก LDH มากกว่า 500 ยูนิตต่อลิตร อุบัติการณ์ของ TLS ในกลุ่ม T-cell lymphoblastic lymphoma คิดเป็นร้อยละ 1.9 และไม่พบ TLS ในกลุ่ม anaplastic large cell lymphoma

สำหรับมะเร็งชนิด solid tumor นั้นมีรายงานการเกิด TLS ในมะเร็งชนิดที่มีอัตราการเติบโตเร็ว และมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดดี เช่น มะเร็งอัมตะ มะเร็งเต้านม และมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก เป็นต้น

## การดูแลรักษาผู้ป่วย

การให้การรักษาเพื่อป้องกัน ในผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิด TLS มีความสำคัญมาก โดยเฉพาะในการเตรียมผู้ป่วยก่อนให้ยาเคมีบำบัด รวมถึงการจัดการแก้ไขภาวะผิดปกติทางเมตาบอลิกต่างๆ ดังนี้

1. การให้สารน้ำ การให้สารน้ำปริมาณมาก ประมาณ 3 ลิตร ต่อหนึ่งตารางเมตรของพื้นที่ผิวในหนึ่งวัน ช่วยเพิ่มปริมาตรสารน้ำในหลอดเลือด มีผลทำให้ลดความเข้มข้นของโพแทสเซียม ฟอสเฟต และกรดยูริกในเลือด<sup>15, 24</sup> เพิ่มอัตราการกรองผ่านหน่วยกรองของไต และเพิ่มการขับกรดยูริกและฟอสเฟตทางปัสสาวะได้<sup>25-27</sup> มีคำแนะนำให้ให้สารน้ำปริมาณมากอย่างเต็มที่ในผู้ป่วยทุกรายที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ TLS ยกเว้นผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดปริมาณน้ำในร่างกายเกิน<sup>28</sup>

2. ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง เป็นภาวะฉุกเฉินที่อาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตอย่างรวดเร็วจากหัวใจเต้นผิดจังหวะ หลักการรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ประกอบด้วย การสร้างเสถียรภาพให้แก่เยื่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ การเพิ่มการเคลื่อนย้าย

โพแทสเซียมเข้าสู่เซลล์ และการขับโพแทสเซียมออกจากร่างกาย ในผู้ป่วยที่เริ่มเห็นการเปลี่ยนแปลงทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจจากภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง มีความจำเป็นต้องให้แคลเซียมกลูโคเนต 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ เพื่อเพิ่มเสถียรภาพของเยื่อบุกล้ามเนื้อหัวใจ ป้องกันการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เป็นอันตรายต่อชีวิต<sup>29</sup> ในผู้ป่วยที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ สามารถให้การรักษาโดยการเคลื่อนย้ายโพแทสเซียมเข้าเซลล์ เช่น การให้อินสุลินพร้อมกับน้ำตาลกลูโคสทางหลอดเลือดดำ การให้ยากระตุ้นอะดรีเนอร์จิกชนิดเบตา หรือการให้สารละลายโซเดียมโบคาร์บอเนต และการรักษาด้วยการขับโพแทสเซียมออกจากร่างกายได้แก่ การให้ยาขับปัสสาวะ การให้เรซินเพื่อขับโพแทสเซียมออกจากทางเดินอาหาร และการฟอกไต ซึ่งเป็นวิธีที่กำจัดโพแทสเซียมได้เร็วที่สุด

3. ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง การรักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ขึ้นกับระดับความเข้มข้นของฟอสเฟตในเลือด และอาการจากภาวะนี้ ในผู้ป่วยที่ระดับฟอสเฟตสูงไม่มาก และไม่มีอาการ อาจทำการรักษาเพียงแค่หลีกเลี่ยงการเพิ่มปริมาณฟอสเฟตจากภายนอก เช่น การให้รับประทานยาที่สามารถจับกับฟอสเฟต หรือการงดเว้นการให้สารละลายที่มีส่วนประกอบของฟอสเฟต นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการให้สารละลายที่มีส่วนประกอบของแคลเซียม ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจากภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงควรได้รับการฟอกไต ทั้งนี้การทำ hemodialysis สามารถขับฟอสเฟตได้ดีกว่าการทำ continuous venovenous hemofiltration และการฟอกไตทางหน้าท้อง ตามลำดับ<sup>30-31</sup>

4. ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ภาวะนี้เป็นผลสืบเนื่องจากภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการภาวะนี้จะดีขึ้นหลังจากรักษา TLS ให้อัตราขึ้น<sup>27</sup> การให้สารละลายแคลเซียมทางหลอดเลือดดำจะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการตกตะกอนของแคลเซียมฟอสเฟตในเนื้อเยื่อต่างๆ ทั่วร่างกาย จึงไม่แนะนำให้ทำการรักษาภาวะนี้ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการมีความจำเป็นต้องให้สารละลายแคลเซียมกลูโคเนตทางหลอดเลือดดำในปริมาณ 50-100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อครั้ง

5. ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง มีวิธีการดูแลรักษาผู้ป่วย ดังนี้

5.1 การทำปัสสาวะให้เป็นด่าง เนื่องจากกรดยูริกจะตกตะกอนในปัสสาวะที่เป็นกรด และพบว่าหากทำให้ค่า pH ของปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 6.5 จะเพิ่มการขับ urate ทางปัสสาวะ แต่ในขณะเดียวกันค่า pH ของปัสสาวะที่มากกว่าหรือเท่ากับ 6.5 จะลดการละลายของ xanthine และ hypoxanthine ในปัสสาวะ ทำให้เพิ่มโอกาสตกตะกอนในไตโดยเฉพาะอย่างยิ่งหลังให้การรักษาด้วย allopurinol<sup>32</sup> ภาวะเลือดเป็นด่างจะกระตุ้นให้ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำแย่ลง นอกจากนี้ ภาวะปัสสาวะที่เป็นด่างมากขึ้นเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการตกตะกอนของผลึกแคลเซียมฟอสเฟต<sup>33</sup> มีรายงานว่า การให้สารน้ำเพื่อเพิ่มปริมาณปัสสาวะสามารถลดโอกาสเกิดไตวายจากกรดยูริกได้ดีเทียบเท่ากับทำให้ปัสสาวะเป็น



ต่าง<sup>34</sup> ดังนั้นจึงยังไม่มียข้อสรุปว่าควรทำให้ปัสสาวะเป็นด่างหรือไม่ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด TLS

5.2 ยาลดกรดยูริก ปัจจุบันมียาลดกรดยูริก 2 ชนิดที่ออกฤทธิ์ต่างกัน ได้แก่ ยายับยั้งการทำงานของเอนไซม์ xanthine oxydase (xanthine oxydase inhibitor) ซึ่งลดการสร้างกรดยูริก และยูเรทออกซิเดส (urate oxidase) ซึ่งเพิ่มการขับกรดยูริก

Allopurinol เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ xanthine oxydase โดยจะแย่งจับกับเอนไซม์ xanthine oxydase จึงลดการเปลี่ยน hypoxanthine และ xanthine เป็นกรดยูริกและลดการเปลี่ยน hypoxanthine เป็น xanthine<sup>32, 35</sup> รูปแบบของยามี้ทั้งยารับประทานและยาฉีด โดยยารับประทานให้ในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อหนึ่งตารางเมตรของพื้นที่ผิวต่อครั้ง วันละ 3 ครั้ง ขนาดยาสูงสุดไม่เกินวันละ 800 มิลลิกรัม และในรูปแบบยาฉีดให้ขนาด 200-400 มิลลิกรัมต่อหนึ่งตารางเมตรของพื้นที่ผิวต่อวัน โดยแบ่งให้ได้วันละ 1-3 ครั้ง ขนาดยาสูงสุดไม่เกินวันละ 600 มิลลิกรัม และควรลดขนาดครึ่งหนึ่ง กรณีผู้ป่วยมีภาวะไตวายร่วมด้วย<sup>1</sup> การให้ allopurinol สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดและลดอุบัติการณ์การเกิดไตวายจากกรดยูริกในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิด TLS<sup>36</sup> ข้อจำกัดของ allopurinol คือ การเพิ่มสารตั้งต้นของกรดยูริก ได้แก่ xanthine ซึ่งละลายน้ำได้ไม่ดี มีโอกาสตกตะกอนในไตทำให้ท่อไต อุดตันและเกิดไตวายได้<sup>37</sup> กรณีที่ผู้ป่วยได้รับ allopurinol ร่วมกับ 6-mercaptopurine หรือ azathioprine ต้องลดยาเหล่านี้ลงร้อยละ 50-70

Rasburicase เป็นยากุ่ม recombinant urate oxidase ออกฤทธิ์โดยการเปลี่ยนกรดยูริก เป็น allantoin ซึ่งละลายน้ำได้ดีกว่ากรดยูริก ในอดีตได้มีการนำ non-recombinant form ของ urate oxidase มาใช้ในกลุ่มประเทศยุโรป แต่มีปัญหาเรื่องอาการแพ้รุนแรง ต่อมาปัญหาดังกล่าวลดลงได้เมื่อยาอยู่ในรูปแบบ recombinant urate oxidase<sup>38-39</sup> จากการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหรือมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิด TLS จำนวน 52 ราย พบว่าการให้ rasburicase ในขนาด 0.05-0.2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำในเวลามากกว่า 30 นาที สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดที่ 4 ชั่วโมงหลังได้รับยา ลงได้ร้อยละ 82 ซึ่งดีกว่า allopurinol ที่ลดได้เพียงร้อยละ 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่ได้รับ rasburicase ไม่เกิดภาวะไตวายที่ต้องการการฟอกเลือด และไม่พบการเกิดภูมิคุ้มกันต่อ rasburicase ที่ 14 วันหลังให้ยา<sup>36</sup> ยา rasburicase นี้ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6PD) เนื่องจาก rasburicase จะกระตุ้นให้เกิดการแตกตัวของเม็ดเลือดแดง โดยเป็นผลสืบเนื่องจากการที่ผู้ป่วยไม่สามารถกำจัด hydrogen peroxide ที่เกิดระหว่างการสร้าง allantoin ได้<sup>40</sup>

6. ภาวะไตวายเฉียบพลัน ควรมีการควบคุมปริมาณสารน้ำที่เข้าและออกจากร่างกายให้อยู่ในภาวะสมดุล ควบคุมระดับกรดยูริกและฟอสเฟต เพื่อไม่ให้เกิดการตกผลึกของกรดยูริกและแคลเซียมฟอสเฟตในท่อไต ปรับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับตามค่าการทำงานของไต และหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีพิษต่อไต แต่ในกรณีที่การรักษาประคับประคองเต็มที่แล้ว ผู้ป่วยยังมีการทำงานของไตที่แย่งกระทั่งไม่สามารถควบคุมความผิดปกติทางเมตาบอลิกได้ ได้แก่ โพแทสเซียม ฟอสฟอรัส และกรดยูริกในเลือดสูง แคลเซียมในเลือดต่ำ สารน้ำเกินในร่างกาย ความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ ภาวะเลือดเป็นกรดหรือความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางจากการคั่งของของเสียในเลือด หากมีภาวะเหล่านี้ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการฟอกไต

## สรุป

TLS เป็นภาวะฉุกเฉินในผู้ป่วยมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด high-grade สามารถเกิดได้เอง แต่ส่วนใหญ่เป็นผลจากการรักษา นอกจากนี้ยังสามารถเกิดได้ในมะเร็งทางโลหิตวิทยาอื่น ๆ และมะเร็งชนิด solid tumor ที่มีอัตราการแบ่งตัวเร็ว หรือตอบสนองดีต่อการรักษา TLS ประกอบด้วยความผิดปกติทางเมตาบอลิกหลายประการอันเป็นผลจากการสลายตัวของเซลล์มะเร็งในอัตราที่รวดเร็ว ซึ่งความผิดปกติเหล่านี้ทำให้อวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายทำงานผิดปกติ และทำให้เกิดภาวะไตวายอันจะทำให้ความผิดปกติทางเมตาบอลิกเป็นมากขึ้น และมีผลให้เสียชีวิตได้ ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัย TLS ที่แน่นอนและเป็นที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลาย การให้การรักษาเพื่อป้องกันในผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยง ด้วยการให้สารน้ำในปริมาณที่มากพอ การให้ยาลดระดับกรดยูริก และการเผ่าระวังและแก้ไขภาวะเมตาบอลิกที่ผิดปกติอย่างทันที่ทั้งที่ จะสามารถช่วยลดความพิการและอัตราการตายในผู้ป่วยเหล่านี้ลงได้

## เอกสารอ้างอิง

1. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol 2004;127:3-11.
2. Klinenberg JR, Goldfinger SE, Seegmiller JE. The Effectiveness of the Xanthine Oxidase Inhibitor Allopurinol in the Treatment of Gout. Ann Intern Med 1965;62:639-47.

3. Yeldandi AV, Yeldandi V, Kumar S, et al. Molecular evolution of the urate oxidase-encoding gene in hominoid primates: nonsense mutations. *Gene* 1991;109:281-4.
4. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 2004;116:546-54.
5. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27:322-34.
6. Kelton J, Kelley WN, Holmes EW. A rapid method for the diagnosis of acute uric acid nephropathy. *Arch Intern Med* 1978;138:612-5.
7. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94:133-9.
8. Frei EI, Bentzel CJ, Rieselbach R, Block JB. Renal Complications of Neoplastic Disease. *J Chronic Dis* 1963;16:757-76.
9. Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ, Magrath IT. Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. Baltimore: Medicine 1981;60:218-29.
10. Baeksgaard L, Sorensen JB. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors—a case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51:187-92.
11. Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med* 1980;68:486-91.
12. Hsu HH, Chan YL, Huang CC. Acute spontaneous tumor lysis presenting with hyperuricemic acute renal failure: clinical features and therapeutic approach. *J Nephrol* 2004;17:50-6.
13. Montalban C, Liano F, Aguilera A. Tumour lysis syndrome after treatment of chronic lymphocytic leukaemia with fludarabine. *Postgrad Med J* 1994;70:651-2.
14. Castro MP, VanAuken J, Spencer-Cisek P, Legha S, Sponzo RW. Acute tumor lysis syndrome associated with concurrent biochemotherapy of metastatic melanoma: a case report and review of the literature. *Cancer* 1999; 85:1055-9.
15. Razis E, Arlin ZA, Ahmed T, Feldman EJ, Puccio C, Cook P, et al. Incidence and treatment of tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia. *Acta Haematol* 1994;91:171-4.
16. Fleming DR, Henslee-Downey PJ, Coffey CW. Radiation induced acute tumor lysis syndrome in the bone marrow transplant setting. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:235-6.
17. Rostom AY, El-Hussainy G, Kandil A, Allam A. Tumor lysis syndrome following hemi-body irradiation for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2000;11:1349-51.
18. Schifter T, Cohen A, Lewinski UH. Severe tumor lysis syndrome following splenic irradiation. *Am J Hematol* 1999;60:75-6.
19. Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metastasis Rev* 1999;18:465-71.
20. Fer MF, Bottino GC, Sherwin SA, Hainsworth JD, Abrams PG, Foon KA, et al. Atypical tumor lysis syndrome in a patient with T cell lymphoma treated with recombinant leukocyte interferon. *Am J Med* 1984;77:953-6.
21. Coutinho AK, de OSM, Pinczowski H, Feher O, del Giglio A. Tumor lysis syndrome in a case of chronic lymphocytic leukemia induced by high-dose corticosteroids. *Am J Hematol* 1997;54:85-6.
22. Sparano J, Ramirez M, Wiernik PH. Increasing recognition of corticosteroid-induced tumor lysis syndrome in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1990;65:1072-3.
23. Wossmann W, Schrappe M, Meyer U, Zimmermann M, Reiter A. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol* 2003;82:160-5.
24. Lorigan PC, Woodings PL, Morgenstern GR, Scarffe JH. Tumour lysis syndrome, case report and review of the literature. *Ann Oncol* 1996;7:631-6.
25. Andreoli SP, Clark JH, McGuire WA, Bergstein JM. Purine excretion during tumor lysis in children with acute lymphocytic leukemia receiving allopurinol: relationship to acute renal failure. *J Pediatr* 1986;109:292-8.

26. Silverman P, Distelhorst CW. Metabolic emergencies in clinical oncology. *Semin Oncol* 1989;16:504-15.
27. Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol* 1995;9:206-12.
28. Sallan S. Management of acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001;28(2 Suppl 5):9-12.
29. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001;28(2 Suppl 5):3-8.
30. Heney D, Essex-Cater A, Brocklebank JT, Bailey CC, Lewis JJ. Continuous arteriovenous haemofiltration in the treatment of tumour lysis syndrome. *Pediatr Nephrol* 1990;4:245-7.
31. Sakarcan A, Quigley R. Hyperphosphatemia in tumor lysis syndrome: the role of hemodialysis and continuous veno-venous hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 1994;8:351-3.
32. Spector T. Inhibition of urate production by allopurinol. *Biochem Pharmacol* 1977;26:355-8.
33. Conger JD, Falk SA, Guggenheim SJ, Burke TJ. A micropuncture study of the early phase of acute urate nephropathy. *J Clin Invest* 1976;58:681-9.
34. Conger JD, Falk SA. Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. *J Clin Invest* 1977;59:786-93.
35. Drakos P, Bar-Ziv J, Catane R. Tumor lysis syndrome in nonhematologic malignancies. Report of a case and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1994;17:502-5.
36. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, 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.
37. Band PR, Silverberg DS, Henderson JF, Ulan RA, Wensel RH, Banerjee TK, et al. Xanthine nephropathy in a patient with lymphosarcoma treated with allopurinol. *N Engl J Med* 1970;283:354-7.
38. Rozenberg S, Koeger AC, Bourgeois P. Urate-oxydase for gouty arthritis in cardiac transplant recipients. *J Rheumatol* 1993;20:2171.
39. Patte C, Sakiroglu O, Sommelet D. European experience in the treatment of hyperuricemia. *Semin Hematol* 2001;38(4 Suppl 10):9-12.
40. Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, Woods GM, Leverger G, Camitta B, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients With leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:697-704.