

บทความพินิจวิชา

ภาวะแทรกซ้อนฉุกเฉินในโรคมะเร็ง

ณอมศรี ศรีชัยกุล

อาจารย์พิเศษ หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

โรคมะเร็งเป็นโรคที่พบแพร่หลายในประเทศไทย อัตราการเสียชีวิตของโรคมะเร็งเป็นอันดับ 3 รองจากอุบัติเหตุ และโรคหัวใจ ปัจจุบันมีการรักษาใหม่ๆ ซึ่งทำให้ได้ผลดีขึ้นมากจนโรคมะเร็งบางชนิดหายขาดได้ การรักษาดังกล่าวได้แก่ การใช้ยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพขนาดสูง การปลูกถ่าย stem cells ให้แก่ผู้ป่วย เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ภาวะแทรกซ้อนจากโรคมะเร็งเอง หรือจากการรักษานั้นมีอยู่เสมอ และเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต การรักษาประคับประคองที่ดีเมื่อมีภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว จะช่วยให้ผู้ป่วยรอดชีวิตจนสามารถฟื้นตัวหรือหายจากโรคมะเร็งได้

ภาวะแทรกซ้อนที่ฉุกเฉินในทาง hematologic malignancy ที่พบบ่อยมีดังนี้ คือ

1. Hyperviscosity syndrome
2. Hyperleukocytic syndrome
3. Tumor lysis syndrome
4. Hypercalcemia
5. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)
6. Superior vena cava syndrome
7. Disseminated intravascular coagulation
8. การติดเชื้อรุนแรง

1. Hyperviscosity syndrome

เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากเลือดข้น ทำให้มีการไหลเวียนช้าลงเพราะมีความหนืดมากขึ้น สาเหตุ

เกิดจากมีจำนวนเซลล์เม็ดเลือดมากขึ้นในเลือด เช่น มีเซลล์เม็ดเลือดแดง และเซลล์เม็ดเลือดขาวมากขึ้น หรืออาจเกิดจากการเพิ่มของสารบางอย่างที่มีขนาดใหญ่มากในพลาสมาอย่างผิดปกติ โรคต้นเหตุที่ทำให้เกิด hyperviscosity syndrome มี 3 กลุ่ม คือ

1.1 Polycythemia vera เกิดจากมี red cell mass มากขึ้น

1.2 Leukemia ซึ่งมี blast cells เป็นจำนวนมากเกิน แสนตัว/ลบ.มม ขึ้นไป ภาวะนี้เรียกว่า hyperleukocytic syndrome

1.3 Paraproteinemia ซึ่งมี immunoglobulin ขนาดใหญ่เป็นจำนวนมากอยู่ในพลาสมา ส่วนใหญ่เป็น M-protein ของ IgM (Waldenstrom macroglobulinemia), หรือ IgA, IgG₃ (multiple myeloma)

Pathogenesis และ pathophysiology

ภาวะเลือดหนืด ทำให้การไหลเวียนของเลือดช้าลง หรือหยุดไปเพราะมีการอุดตันเกิดขึ้นจาก thrombosis หรือ leukostasis ทำให้เกิดปัญหา anoxia ตามมา อาการที่ตรวจพบจึงเป็นอาการของ tissue anoxia อาการของ hyperviscosity syndrome ได้แก่

1. อาการทางสมอง ซึ่งพบบ่อยที่สุด และพบก่อนอย่างอื่น เพราะสมองเป็นอวัยวะซึ่งเลี้ยงด้วย capillaries จึงมีปัญหา anoxia เกิดขึ้นได้ง่าย ในระยะแรกผู้ป่วยมักมีอาการ มึนงง ซึม ถ้าเป็นอย่างรุนแรงและรวดเร็ว เช่น ใน hyperleukocytic syndrome หรือมีสาเหตุจาก paraproteinemia ผู้ป่วยจะมีอาการ

หมดสติ coma และชักได้ สำหรับ polycythemia vera นั้นมักจะเป็นเรื้อรัง จะไม่เกิดอาการ หมดสติ หรือชัก แต่จะมีปัญหา chronic anoxia หรือ thrombosis มากกว่า

2. หัวใจ เนื่องจากหัวใจต้องทำงานมาก เพื่อสูบฉีดเลือดที่ข้นหรือหนืดไปเลี้ยงร่างกาย จะตรวจพบหัวใจโต มี congestive cardiac failure ได้

3. Bleeding เกิดจากกลไก 2 อย่างคือ

3.1 จากเกร็ดเลือดต่ำ ซึ่งพบใน leukemia และมี hyperleukocytic syndrome

3.2 จาก paraproteinemia เนื่องจาก Ig ไปเคลือบเกร็ดเลือด และ coagulation factors ทำให้เกิด thrombopathy (platelet dysfunction) และ coagulopathy

4. มีการเปลี่ยนแปลงในรูปร่างของ small vessel เช่น retinal vessel มี engorgement ตรวจดูเป็นรูป sausage shape พบใน paraproteinemia

การรักษา

1. การ remove เอาเซลล์หรือสารที่ทำให้เกิด hyperviscosity syndrome ออกไป

1.1 ทำ venesection ใน polycythemia vera

1.2 ทำ leukapheresis ใน hyperleukocytic syndrome

1.3 ทำ plasma exchange ใน paraproteinemia

สำหรับ 1.2 และ 1.3 ถ้าไม่มีเครื่องมือให้พิจารณาทำ blood exchange แทนได้

2. Promote circulation โดยการให้ IV fluid, plasma expander หรือ mannitol

3. รักษาโรคต้นเหตุ

4. รักษา complications อื่น ๆ ได้แก่

4.1 Bleeding ให้ replacement therapy ตามความผิดปกติที่เกิดขึ้น เช่น ให้ platelet concentrate ในรายที่มี platelet ต่ำ หรือเสียหน้าที่ไป

4.2 Tumor lysis syndrome มักพบ

ร่วมกับหรือตามหลัง hyperleukocytic syndrome

4.3 Organ complication เช่น CNS, respiratory failure และ chronic renal failure เป็นต้น

2. Hyperleukocytic syndrome

คือกลุ่มอาการที่เกิดจากการมีเม็ดเลือดขาวสูงมากผิดปกติ ส่วนใหญ่จะมากกว่าหนึ่งแสนขึ้นไป ที่พบมากคือ acute non-lymphoblastic leukemia (5-22%) ซึ่งมักจะเป็น acute monoblastic leukemia สำหรับ acute lymphoblastic leukemia พบได้น้อยกว่า สำหรับ acute promyelocytic leukemia นั้นอาจพบได้หลังการรักษาด้วย all-trans-retinoic acid ซึ่งเป็น differentiating agent

Pathogenesis และ pathophysiology

การเกิด hyperleukocytic syndrome นั้นเกิดเนื่องจากมีเม็ดเลือดขาวมากขึ้น (ส่วนใหญ่เป็น blasts ตัวโต หรือ PMN ที่ผิดปกติ ใน M3 หลังจากรักษาด้วย differentiating agent) เม็ดเลือดขาวเหล่านี้มีความสามารถในการเกาะกับ endothelial cells ของหลอดเลือดเล็ก ๆ ในอวัยวะต่าง ๆ ได้มากผิดปกติ จนทำให้เกิดเป็น leukocytic plug มีปัญหา leukostasis ตามมา และอุดตันหลอดเลือดดังกล่าว ทำให้เกิดภาวะ anoxia รุนแรง หลอดเลือดที่ถูกเกาะนั้นมีพยาธิสภาพเกิดขึ้นร่วมกับ perivascular infiltration จึงเกิด hemorrhage ตามมา อวัยวะที่เกิดมากที่สุดได้แก่ สมองและปอด อาการแสดงในระยะแรกคือ ชี้น กระสับกระส่าย ต่อมาจะมี coma, convulsion สำหรับทางปอดจะเกิดในระยะต่อมาโดยมี dyspnea, orthopnea หรือ ARDS ซึ่งเห็นได้ชัดเจนจากภาพทางรังสีวิทยา สำหรับทางไตนั้นอาจมีอาการจาก poor perfusion ทำให้มี oliguria, anuria และ acidosis ได้

การรักษา

1. Hydration ด้วย 5% D/NSS/2 2,000-3,000 mL/วัน ในผู้ใหญ่ที่มีอาการไม่รุนแรง และ

เนื่องจากผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวสูงมากมักจะเกิด tumor lysis syndrome ตามมา จึงควรให้ NaHCO_3 50 mEq/L ร่วมด้วยเสมอ

ถ้าปัสสาวะยังออกน้อยๆ ให้นำ IV fluid เพียงพอแล้ว ควรให้ mannitol 0.5–1 g/kg หรือ plasma expander เช่น rheomacrodex 500 mL IV ใน 6 ชั่วโมง

ไม่ควรให้ diuretics เพราะจะทำให้ intravascular volume ลดลง เป็นการเพิ่มปัญหา hyperviscosity

ควรให้ allopurinol 100 มก/ m^2 /dose ทุก 8 ชั่วโมง ทางปาก เพื่อป้องกันการสร้าง uric acid ไม่ให้เกิด urate nephropathy (tumor lysis syndrome)

2. Leukapheresis หรือ exchange transfusion คือวิธีการลดจำนวนเม็ดเลือดขาวลงอย่างรวดเร็ว ควรทำในกรณีที่ผู้ป่วยมี $\text{WBC} > 100,000/\text{ลบ.มม.}$ ร่วมกับอาการทาง systemic กล่าวคือ มีอาการทางปอดหรือสมองขาดเลือดจาก hyperviscosity หรือ microthrombi ได้แก่ อาการหอบ หายใจลำบาก hypoxia, confusion, delirium, blurred vision เมื่อตรวจ chest X-ray จะคล้ายมี pneumonitis หรือ leukemic emboli ตรวจ CT สมองอาจพบ hemorrhage หรือ leukemic plaque, สำหรับใน M3 อาจมีเม็ดเลือดขาวมากเพียง 4–5 หมื่น ถ้ามีอาการก็ควรจะทำ leukapheresis

ถ้าเด็กเล็ก < 20 kg ควรทำ exchange transfusion ด้วย fresh whole blood จำนวน 2 เท่าของ blood volume แล้วตามด้วย platelets ทันที

ในเด็กโต ถ้ามีเครื่องมือ ควรทำ leukapheresis จะสามารถขจัด เม็ดเลือดขาวออกได้มากและรวดเร็ว และควรให้เกร็ดเลือดเข้มข้นตามหลัง โดยเฉพาะในรายที่มีเกร็ดเลือดต่ำ

3. ควรเริ่มให้ยาเคมีบำบัดโดยเร็วทันทีที่วินิจฉัยโรคได้แน่นอนแล้ว เมื่อผู้ป่วย stable และมีปัสสาวะออกเพียงพอ

4. Blood component therapy : หลัก

เสี่ยงการให้ PRC transfusion ในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาว $> 100,000/\text{ลบ.มม.}$ เนื่องจากจะยิ่งทำให้เกิด hyperviscosity มากขึ้น โดยเฉพาะไม่ควรให้เลือดเมื่อค่า Hb > 8 g/dL และห้ามให้เลือดจนมี Hb เกิน 10 g/dL ถ้าผู้ป่วยซีดมากจนมีอาการ hypoxia หรือ heart failure ควรให้โดยการทำ partial blood exchange ถ้าเลือดออกมากควรให้เกร็ดเลือดด้วย

5. รักษาภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ โดยเฉพาะ tumor lysis syndrome และ organ failure ทาง CNS และทางปอด

3. Tumor lysis syndrome

คือภาวะที่เกิดจากการตายของเซลล์มะเร็งจำนวนมาก ซึ่งจะพบในผู้ป่วยที่มี high tumor mass เช่น มี blasts เกิน $100,000/\text{mm}^3$ หรือมีก้อน tumor ใหญ่มากเกิด 10 cm ทำให้สารในเซลล์ได้แก่ โปแตสเซียม, phosphorus และ nucleic acid (ซึ่งจะ metabolize เป็น uric acid) หลั่งออกมา ทำให้เกิด hyperkalemia, hyperuricemia, hyperphosphatemia และ hypocalcemia ถ้ารักษาไม่ถูกต้องจะทำให้ผู้ป่วยเกิด cardiac arrhythmia, renal failure ชัก โคม่า DIC และเสียชีวิตได้

พบในมะเร็งทุกชนิดที่พบบ่อยคือ ALL, ANLL, non-Hodgkin's lymphoma (Burkitt's or lymphoblastic type)

การรักษา

1. Hydration, alkalinization และให้ยา allopurinol
2. การรักษา hyperkalemia
 - งดอาหารที่มีโปแตสเซียมและไม่ให้ K ใน IV fluid
 - Hydration & alkalinization
 - Kayexalate 1 g/kg/dose q 6 ชม. ทางปากหรือ NG tube
 - ถ้า $\text{K} > 7$ mEq/L ให้ insulin 0.1 unit/

kg/h และ glucose 0.5 g/kg/h continuous drip

3. การรักษา hyperphosphatemia และ hypocalcemia

- ให้ amphoteg 30–50 mg/kg วันละ 3 ครั้ง

4. Dialysis ในรายที่มี oliguria หรือ hyperkalemia ซึ่งไม่สนองต่อการรักษาตามข้อ 2

4. Hypercalcemia

Pathogenesis และ pathophysiology ในผู้ป่วยมะเร็งจะมีการหลั่งสาร osteoclastic activating factor (OAF) ซึ่งมีฤทธิ์ดึงเอา Ca ออกจากกระดูกทำให้เกิด osteolytic bone lesion และระดับ Ca ในเลือดสูงขึ้นจนเกิดภาวะ hypercalcemia ($\text{Ca} > 11 \text{ mg/dL}$) ภาวะดังกล่าวพบมากในผู้ป่วยผู้ใหญ่ เช่น multiple myeloma รองลงมาคือ lymphoma, leukemia และ tumor ที่มี metastasis ไปที่กระดูก เช่น neuroblastoma, Ewing's sarcoma และ rhabdomyosarcoma เป็นต้น

อาการแสดงมักพบเมื่อ $\text{Ca} > 11 \text{ mg/dL}$ โดยพบหลายระบบกล่าวคือ

1. มี polyuria และ polydipsia คือ ปัสสาวะมาก dehydrate และกระหายน้ำมาก เกิดจากร่างกายพยายามขับ Ca ไปทางปัสสาวะ ทำให้ปัสสาวะมากมี dehydration และผู้ป่วยพยายามชดเชยโดยดื่มน้ำมากขึ้น

2. มีอาการของระบบทางเดินอาหาร เพราะ Ca สูงจะมีการกด autonomic nervous system ทำให้มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องอืด และท้องผูกมาก

3. มี CNS suppression จาก Ca สูง ในระยะแรก มีซึม ต่อมา มี semicomatose, coma และ convulsion เป็นต้น

การรักษา

1. แก่ภาวะ dehydration และเพิ่มการขับถ่าย

Ca จากไต โดยให้ NSS 5 mL/kg/h ร่วมกับ furosemide 1–2 mg/kg/dose ทุก 6 ชั่วโมง

ถ้าปัสสาวะออกน้อยกว่า 2–3 mL/kg/h ต้องพิจารณาทำ dialysis

2. Dexamethasone 4 mg IV ทุก 6 ชั่วโมง จนกว่า Ca จะลดลงต่ำกว่า 10 mg/dL

3. ให้ยาเคมีบำบัด เพื่อกำจัด tumor cells ไม่ให้หลั่งสาร OAF

5. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)

ปกติ ADH จะหลั่งจากต่อม pituitary โดยมี osmoreceptor ที่ hypothalamus เป็นตัวควบคุมไว้ osmoreceptor จะกระตุ้นโดยกลไกต่าง ๆ เช่น การเพิ่มของ serum osmolality การลดลงของ effective circulatory volume เมื่อ osmoreceptor ถูกกระตุ้นก็จะมีผลหลั่ง ADH มากขึ้น ทำให้มีการดูดน้ำกลับที่ renal collecting tubule จำนวนน้ำใน circulation จึงเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดปัญหา water intoxication และ dilutional hyponatremia ตามมา

สาเหตุของ SIADH ในโรคมะเร็ง

สาเหตุของ SIADH มีดังนี้ คือ

1. ร่วมกับโรคมะเร็งเอง เช่น leukemia, lymphoma, Ewing's sarcoma และ brain tumor เป็นต้น

2. ยาที่ทำให้เกิด SIADH ได้แก่ vincristine, vinblastine, barbiturates และ opiates เป็นต้น

3. อุบัติเหตุทางสมอง

4. ภาวะติดเชื้อ

5. ยา cyclophosphamide ทำให้เกิด false SIADH-like syndrome โดยออกฤทธิ์โดยตรงที่ท่อไตให้เพิ่มการดูดกลับของน้ำมากขึ้น

การวินิจฉัย

- มีอาการของ water intoxication ใน

ระยะแรกจะอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ถ้าเป็นมากจะซึม สับสน จนถึงมีอาการ psychosis ชัก และ coma

- Hyponatremia และ serum osmolality ต่ำ
- High urine sodium concentration(> 20 mEq/L) และ urine osmolality > 100 mOsm/kg H₂O (แยกจากภาวะ hyponatremia จากการขาด Na)
- จะต้องไม่มีภาวะขาดน้ำ nephrotic syndrome, adrenal insufficiency, congestive heart failure หรือ renal dysfunction

การรักษา

1. อาการน้อยจำกัดสารน้ำให้เท่ากับจำนวน urine output ให้ sodium เท่ากับ maintenance
2. Severe hyponatremia (Na = 120-125 mEq/L) โดยไม่มีอาการทางสมอง
 - 2.1 Furosemide 1 มก./กก.
 - 2.2 Replace จำนวนปัสสาวะด้วย NSS
3. ถ้ามีอาการทางสมอง (convulsion + stupor)
 - 3.1 Furosemide 1 มก./กก.
 - 3.2 3% NaCl 300 มล./ตร.ม. เพื่อแก้ไข Na ถึง 120 mEq/L ในเวลา 6-8 ชม. หลังจากนั้นแก้ค่า Na ให้เป็นปกติภายใน 24-48 ชม. ถ้าแก้เร็วเกินไปจะเกิดภาวะ central pontine myelinolysis
4. ให้ Demeclocycline ซึ่งจะขัดขวางฤทธิ์ของ ADH ที่ท่อไต โดยรบกวนการสร้างและ action ของ C-AMP เกิดภาวะ nephrogenic diabetes insipidus (reversible) ยานี้ให้ในขนาด 6-13 มก./กก./วัน แบ่งให้ 2-4 ครั้ง (max.dose = 600-1200 มก./วัน)

6. Superior vena cava (SVC) obstruction

SVC syndrome คือ กลุ่มอาการที่เกิดจากการอุดตันการไหลเวียนของโลหิตจาก superior vena cava เข้าสู่ right atrium ถ้ามีการกด trachea และหายใจลำบากด้วยจะเป็น superior mediastinal syn-

drome (SMS)

SVC อยู่ในช่องทรวงอกติดกับ right main bronchus, pulmonary artery, aorta, brachiocephalic artery และ thymus โดยมีต่อมน้ำเหลืองอยู่โดยรอบ SVC รับเลือดจากศีรษะ คอ แขน และลำตัวช่วงทรวงอกด้านบน เมื่อมีการอุดตันของ SVC เช่น ต่อมน้ำเหลืองโตขึ้น หรือก้อนมะเร็งในทรวงอกกดเบียดจะทำให้เกิดอาการและอาการแสดง คือ ไอ เสียงแหบ หายใจลำบาก นอนราบไม่ได้ แน่นหน้าอก ปวดศีรษะ ตาพร่า ซึมลง และตรวจพบบวม แดงคล้ำ หรือเขียวบริเวณลำตัวส่วนบน แขน และใบหน้า หลอดเลือดบริเวณคอและหน้าอกโป่งขึ้น ฟังปอดมีเสียง wheeze มี stridor, pulsus paradox อาจมีอาการ pleural และ pericardial effusion ด้วย

สาเหตุ

การอุดตัน SVC อาจเกิดได้จาก 1) thrombosis 2) fibrosis 3) compression 4) invasion โดยร้อยละ 95 จะเป็นการกดเบียดของก้อนมะเร็งหรือต่อมน้ำเหลืองจากภายนอกหลอดเลือดในผู้ใหญ่พบได้บ่อยกว่าในเด็ก โรคมะเร็งที่ทำให้เกิด SVC syndrome ที่พบบ่อยที่สุด คือ bronchogenic CA, lymphoma, T cell leukemia, germinomas, neuroblastoma, Ewing's sarcoma และ teratoma เป็นต้น

การวินิจฉัย

ต้องวินิจฉัยโดยเร็วและรบกวนผู้ป่วยน้อยที่สุด

1. ดูประวัติอายุของผู้ป่วยการตรวจร่างกาย ดังที่กล่าวแล้ว
2. การตรวจทางรังสี คือ chest X-ray และ CT scan เพื่อดูขนาด ขอบเขต ตำแหน่งของก้อน consistency รวมทั้ง calcification ด้วย
3. CBC : อาจพบ blast cells ซึ่งบ่งชี้ถึงโรค leukemia ซึ่งสัมพันธ์กับก้อนใน mediastinum (เช่น T cell leukemia/lymphoma syndrome)
4. การเจาะไขกระดูกอาจพบเซลล์มะเร็งของ

leukemia/lymphoma หรือ neuroblastoma ควรทำทุกราย แม้ว่า CBC จะปกติก็ไม่สามารถแยกภาวะที่มีพยาธิสภาพในไขกระดูกได้

5. ถ้ามีต่อมน้ำเหลืองที่อื่นโตด้วย เช่น supraclavicular, cervical การตัดตรวจ และการทำ touch preparation จะช่วยให้วินิจฉัยได้เร็วขึ้น

6. การเจาะน้ำในปอด เพื่อตรวจ (thoracocentesis) มักจะช่วยวินิจฉัยโรค non-Hodgkin's lymphoma ได้

7. การเจาะเลือดดู tumor markers เช่น LDH, NSE (neuron specific enolase), bHCG, alpha fetoprotein จะช่วย differential ชนิดของ tumors ได้

- Alpha fetoprotein และ beta HCG จะให้ผลบวกใน germ cell tumors

- Uric acid และ LDH มักจะสูงมากใน lymphoma

การรักษา

1. ดูแลเรื่องการหายใจของผู้ป่วย

ควรหลีกเลี่ยงการดมยาสลบ หรือการใช้ยานอนหลับในขนาดสูง

การให้ผู้ป่วยนอนราบจะยิ่งทำให้ผู้ป่วยมีอาการมากขึ้น การดมยาสลบ การให้ยานอนหลับจะทำให้กล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจอ่อนแรงลง นอกจากนั้น กล้ามเนื้อที่หลอดลมจะหย่อนตัวลง ทำให้ respiratory volume ลดลง และยังทำให้เลือดกลับสู่หัวใจน้อยลงจากการเกิดหลอดเลือดส่วนปลายขยายตัว การใส่ท่อหายใจในผู้ป่วยจะลำบากเนื่องจากการกดหลอดลมจากก้อนมะเร็ง

2. การรักษาประคับประคอง ควรดูแลผู้ป่วยใน ICU ให้ IV fluid ให้เพียงพอ รวมทั้งการบำบัดสภาวะให้เป็นด่าง และให้ยา allopurinol และการแก้ไขภาวะ metabolic abnormalities

3. วินิจฉัยโรคให้ได้เร็วที่สุดและรีบควบคุมผู้ป่วยน้อยที่สุด บางครั้งอาจจำเป็นต้องให้การรักษาไปก่อนโดยไม่ได้ tissue diagnosis แต่เมื่อผู้ป่วยมี

อาการดีขึ้นควรหาทางวินิจฉัยให้แน่นอนต่อไป

4. การรักษาจำเพาะขึ้นอยู่กับโรคของผู้ป่วย

4.1 Steroid ควรให้ในรูปยาฉีด เพราะออกฤทธิ์เร็ว โดยให้ methyl-prednisolone 50 มก./ตร.ม./วัน หรือ dexamethasone 16 มก./วัน แบ่งเป็น 4 ครั้ง ทุก 6 ชม. เพราะจะทำให้ก้อนมะเร็งยุบลงได้

4.2 การใช้รังสีรักษา จำนวนรังสีประมาณ 200-400 cGy จะทำให้อาการดีขึ้นใน 12-18 ชม. ในระยะแรกที่ได้รับรังสีควรให้ dexamethasone 4 mg IV ทุก 6 ชม. ร่วมด้วย เพื่อป้องกันการบวมของก้อนมะเร็งที่เกิดจากรังสีรักษา

4.3 ให้ยาเคมีบำบัดซึ่งขึ้นกับชนิดของโรค ยาเคมีบำบัดที่ใช้บ่อยคือ cyclophosphamide, vincristine และ adriamycin เป็นการรักษาที่นิยมในเด็กแทนที่ใช้ radiation

ถ้าผู้ป่วยเป็น lymphoma/leukemia จะตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าวดีมาก ก้อนมักจะยุบลงและหายไปภายใน 7 วัน แต่ถ้าอาการไม่ดีขึ้นเลยหลังจากให้การรักษาดังกล่าวข้างต้นเป็นเวลา 3-4 วันแล้ว ให้นึกถึง

1. อาจเป็น benign tumor เช่น mature teratoma, thymoma หรือเป็น inflammatory mass เป็นต้น

2. เป็น tumor ที่ไม่ตอบสนองต่อ steroid และ chemotherapy ที่ให้ เช่น malignant germ cell tumors และ Ewing's sarcoma เป็นต้น

3. ควรตรวจดูด้วยว่ามี thrombosis หรือไม่ ถ้ามีต้องรักษาด้วยยา thrombolytic หรือให้ heparin

ในกรณีที่ตอบสนองไม่ดี ก็มีความจำเป็นต้องทำการผ่าตัดเพื่อการวินิจฉัยและรักษาต่อไป

7. Disseminated intravascular coagulation

สาเหตุของ DIC ใน malignancy มีดังนี้ คือ

สาเหตุ

1. จากภาวะติดเชื้อรุนแรง โดยเฉพาะเชื้อ

กรัณท์ จะมี endotoxin กระตุ้น coagulation cascade ทำให้เกิด DIC

2. จากโรคมะเร็งเอง โรคมะเร็งที่เกิด DIC บ่อยที่สุด คือ acute non-lymphocytic leukemia (ANLL) โดยเฉพาะ FAB-M3 (acute promyelocytic leukemia) หรือ ANLL อื่น ๆ เช่น acute monoblastic leukemia อาจพบ DIC ใน ALL ที่มี hyperleukocytosis หรือใน solid tumors อื่น ๆ เช่น disseminated neuroblastoma (พบน้อย)

กลไกที่ทำให้เกิด DIC ในโรคมะเร็ง คือ

1. ผู้ป่วยโรคมะเร็ง มักจะมี procoagulants เพิ่มขึ้น

2. โรคมะเร็ง ทำให้มีการกระตุ้น tissue factor ให้กระตุ้น extrinsic pathways ของ coagulation cascade มากขึ้นจนเกิด DIC

3. ผู้ป่วยโรคมะเร็ง มักมีการติดเชื้อมีการรบกวน ทำให้เกิด DIC ได้ง่าย

การวินิจฉัย

1. จากอาการที่มีเลือดออกผิดปกติ เลือดไม่แข็งตัวหรือหยุดยาก มีจุดเลือดออกตามตัว

2. จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่าจำนวนเกร็ดเลือดลดน้อยลง fibrin split products เพิ่มขึ้นในรายที่รุนแรงจะพบว่า fibrinogen ลดลง และค่า prothrombin time, activated partial thromboplastin time และ thrombin time ยาวขึ้น

การรักษา

1. รักษาสาเหตุของ DIC เช่น รักษาการติดเชื้อกรัณท์ด้วยยาปฏิชีวนะ รักษาโรคมะเร็งที่เป็นสาเหตุด้วยยาเคมีบำบัด หรือการให้ differentiating agent (M3)

2. ถ้ามีเลือดออก ให้ FFP และ platelets อาจจำเป็นต้องให้ FFP 1-2 ครั้ง/วัน ไป 3-7 วัน และให้เกร็ดเลือดจนกว่าจะมีจำนวนมากกว่า 40,000/มล.

3. การใช้ low dose heparin แนะนำให้ใช้ใน

DIC ที่เกิดจาก acute promyelocytic leukemia (M3) ควรใช้ขนาดต่ำ ๆ เช่น 6-10 ยูนิต/กก./ชม. IV drip ร่วมกับการให้ FFP และ platelets ผู้ป่วยควรจะมีอาการดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษาไปแล้ว 3-4 วัน หรือให้ low molecular weight heparin ขนาดต่ำแทน standard heparin ซึ่งจะได้ผลดี เพราะมี bleeding น้อยกว่า ขนาดที่ใช้คือ FRAXIPARINE ประมาณ 100 unit/กิโลกรัม ฉีดใต้ผิวหนัง วันละ 2 ครั้ง (50% ของ dose ที่ใช้รักษา thrombosis)

8. การติดเชื้อรุนแรง

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาแล้วถือว่าเป็น immunocompromised host ซึ่งจะเสี่ยงต่อการติดเชื้อ และมีอาการรุนแรงได้ การติดเชื้อเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญที่สุดในผู้ป่วยมะเร็งเด็ก ดังนั้นหากแพทย์ผู้รักษาดูแลอย่างเร่งด่วนและถูกต้องจะสามารถช่วยชีวิตผู้ป่วยไว้ได้มาก เพราะ fibrile neutropenia มักเกิดตามหลังการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง และมีการติดเชื้อรุนแรงร่วมด้วย ให้การวินิจฉัยโดยตรวจพบ ใช้ $>38.5^{\circ}\text{C}$ 1 ครั้ง หรือ $>38.3^{\circ}\text{C}$ นานเกิน 4 ชม. ร่วมกับมี absolute neutrophil count $< 500/\text{ลบ.มม.}$ การที่ผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาวต่ำมาก ยังทำให้ติดเชื้อรุนแรงมากขึ้น โดยทั่วไปแล้วตรวจร่างกายมักไม่พบอาการของการอักเสบติดเชื้อ เช่น ไม่พบ abscess ไม่มี signs of inflammation เมื่อมี peritonitis อาจไม่พบ signs หน้าท้องที่ชัดเจน ดังนั้นการรักษาต้องครอบคลุมเชื้อกว้าง ๆ ร่วมกับเชื้อที่พบบ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้มากที่สุด

การรักษา

1. ต้องตรวจร่างกายโดยละเอียด ส่วนที่สำคัญ ได้แก่ ในช่องปาก ผิวหนัง ปอด ไชน์ส หู และรอบทวารหนัก

2. septic work up ได้แก่ blood culture, urine exam และ culture, chest x-ray และการเพาะเชื้ออื่น ๆ ที่ตรวจพบผิดปกติ

3. Ultrasound ตับ ม้าม ไต เพื่อหา

ตำแหน่งของ infection

4. ให้ antibiotics ซึ่งเป็น broad spectrum โดยเร็วที่สุด มักจะต้องครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas spp* ด้วย ถึงแม้บางรายจะตรวจพบเชื้อต้นเหตุแล้วก็ตาม แต่ตามสถิติ การติดเชื้อหลายชนิดในผู้ป่วย febrile neutropenia พบได้ไม่น้อย ดังนั้นมักจะให้ยา ceftazidime + aminoglycoside (amikacin หรือ gentamicin) เป็นการเริ่มต้น ถ้าผู้ป่วยมีสาเหตุความผิดปกติอื่น ๆ ที่ตรวจพบ จะเพิ่ม antibiotics ไปเป็นกรณี ดังในตารางที่ 1

ผู้ป่วยที่มี neutropenia อยู่ยาวนานเกิน 7-14 วัน โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับยา broad spectrum antibiotics หรือ steroid และมีไข้สาเหตุไม่ได้ต้องรับการตรวจหาเชื้อรา ได้แก่ chest X-ray (อาจพบ nodular lesion) ตรวจปัสสาวะ อูจจาระ และ เพาะเชื้อหาเชื้อรา ตรวจหาเชื้อราในปาก คอ และผิวหนัง ในรายที่ผู้ป่วยไม่สนองต่อการให้ยา antibiotics ควรเพิ่มให้ยา antifungal คือ amphotericin B ได้เลย

ตารางที่ 1 แนวทางการรักษาภาวะติดเชื้อ

การตรวจพบ	การรักษา
1. Positive blood culture	- เพิ่มยาตาม sensitivity
2. Skin infection, phlebitis, abscess	- เพิ่มยา cloxacillin หรือ vancomycin
3. Severe oral mucositis หรือ perirectal fissure	- เพิ่มยา clindamycin หรือ metronidazole สำหรับเชื้อ anaerobe
4. ถ้ามี oral ulcer ควรตรวจดูสาเหตุ ย้อม fungus & herpes virus	- Mycostatin หรือ fluconazole สำหรับเชื้อรา และ acyclovir สำหรับเชื้อ HSV
5. Pneumonia	- เพิ่ม PGS สำหรับ patchy infiltration
	- ถ้าเป็น interstitial หรือ reticulo nodular อาจเพิ่ม erythromycin และ trimethoprim-sulfamethoxazole
6. ถ้าไข้ไม่ลดลงภายใน 7 วัน	- เพิ่ม vancomycin
	- เปลี่ยน antibiotics เช่น imipenem
	- ถ้ามี evidence ของ fungal infection และให้ amphotericin B

Specific infection organisms

Varicella zoster

ผู้ป่วยมะเร็งที่เป็นสุกใสถือเป็นเรื่องเร่งด่วน เนื่องจากอาจมีอาการรุนแรงมาก และมีผลแทรกซ้อนสูง เช่น มี pancreatitis, hepatitis, severe pneumonitis และ encephalitis ได้ โดยเฉพาะผู้ป่วย leukemia และ lymphoma ดังนั้น เมื่อเริ่มมีตุ่มสุกใสขึ้นต้อง admit และให้ยา acyclovir 500 mg/m²/dose IV ทุก 8 ชม. จนกว่าตุ่มสุกใสจะแห้งหมด ถ้ามีไข้สูงนานเกินกว่า 3-5 วัน หลังรักษาต้องให้ยาปฏิชีวนะ เพื่อรักษาเชื้อแบคทีเรียที่อาจติดเชื้อซ้ำเติมด้วย

Pneumocystic carinii

เป็นเชื้อ protozoa ที่ทำให้เกิด pneumonia รุนแรงในผู้ป่วย immunocompromised ตามปกติ ยาป้องกันเชื้อตัวนี้ได้แก่ trimethoprim-sulfamethoxazole 5 mg/kg/d แบ่งให้เช้า-เย็น รับประทานสัปดาห์ละ 3

วัน ซึ่งควรพิจารณาไว้ในรายที่เป็นมะเร็งและได้รับยาเคมีบำบัดและมีเม็ดเลือดขาวต่ำ

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อนี้ จะมีอาการไข้ ไอ และหอบ อาการเปลี่ยนแปลงรวดเร็วมาก จนทำให้เกิด hypoxia เชื้อรา จนถึง respiratory failure

การรักษา

ให้ TMP-SMX 20 mg/kg/วัน IV แบ่งเป็น 4 ครั้ง ทุก 6 ชม. ในรายที่มี respiratory failure หรือ ARDS มักจะให้ methylprednisolone ร่วมด้วยดังนี้

Methylprednisolone 1 mg/kg/dose IV bid x 5 วัน

Respiratory support

Typhilitis

คือการเกิด necrotizing colitis โดยเฉพาะที่บริเวณ cecum พบได้ในผู้ป่วย leukemia หรือผู้ป่วยหลังทำ bone marrow transplant ที่มี severe neutropenia โดยจะมีอาการปวดท้องด้านขวา ซึ่งต้องแยกจากโรคไส้ติ่งอักเสบอาจคล้ายกับบริเวณนั้นภาพ X-ray พบ pneumatosis intestinalis หรือการหนาตัวของผนังลำไส้ อาการจะเป็นมากขึ้น จนถึงมี gut obstruction infarction และ perforation ของลำไส้ จนเกิด peritonitis และ septic shock ได้

เชื้อที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ คือ *Clostridium septicum* รองลงมาเป็น Gram negative bacteria อื่น ๆ เช่น *Pseudomonas spp*

การรักษา

1. NPO ใส่ NG tube suction
2. ให้ broad spectrum antibiotics เช่น ceftazidime + amikacin + metronidazole
3. IV fluid และ electrolytes
4. หากไม่ดีขึ้นหลังจาก medical treatment

จำเป็นต้องผ่าตัดเมื่อ

- มี GI bleeding ไม่สามารถควบคุมได้
- หลังจากให้ platelets จนดีแล้ว
- มี GI perforation
 - uncontrolled sepsis และมีการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต

การผ่าตัดเพื่อ remove ส่วนของลำไส้ที่ทะลุหรือ gangrene และอาจต้องทำ colostomy ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Lichtman MA, Heal J, Rowe JM. Hyperleukocytic leukemia : Rheological and clinical features and management. *Ballieres Clin Haematol* 1987;1:725-31.
2. Reinhart WH, Lutolf O, Nydegger UR, et al. Plasmapheresis for hyperviscosity syndrome in macroglobulinemia Waldenstrom and multiple myeloma : Influence on blood rheology and microcirculation. *J Lab Clin Med* 1992;119:69.
3. Tabbarah HJ. Critical care of the oncology patient. In : Bongard FS, Sue DY, eds. *Current critical care : diagnosis and treatment. A large medical book.* 1st ed. Connecticut : Practice - Hall International Inc, 1994: 367-79.
4. Curti BD, Longo DL. Specific oncologic issues in the critically ill. In : Bone RC, Parillo JE, eds. *Critical care medicine : Principles of diagnosis and management.* st Louis : Mosby, 1995:1345-62.
5. Lankowsky, Philip : Supportive care and management of oncologic emergencies. In Philip Lankowsky (ed) : *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, p 579-627 second edition. Churchill Livingstone, New York, 1995.