

ความผิดปกติของระบบโลหิตในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

ดวงทิพย์ วงศ์แสงนาค

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Hematologic Changes in Malignancies

DUANGTIP VONGSANGNAK

Department of Medicine, Faculty of Medicine
Khon Kaen University

Various type of hematological disorder may occur in patients with malignant disease. The changes in the peripheral blood and bone marrow usually caused directly by malignancy itself but some may be due to another tumor associated conditions. Examination of the blood may sometimes suggest that the patient has malignancy, while the examination of the bone marrow may provide a definitive diagnosis and saving both time and money being spent on more time-consuming investigations.

Anemia is the most frequent hematological abnormality observed in cancer, while coagulation disorders, polycythemia, various cytopenias and thrombocytosis all occur more rarely and are usually found in association with disseminated disease.

Curative treatment of malignant disease is much more readily accomplished if the diagnosis is made early and screening for cancer is becoming more and more popular as a means to that end. Hematological screening is of no use unless the significance of abnormal results can be easily assessed.

In this review, we classified the abnormalities according to the type of blood cells and hemostatic component and emphasized on the interpretation of hematology results in the context of cancer diagnosis.

Having known this article we hope it may lead to better understanding another aspect of tumor behavior, gain early diagnosis and less the cost of investigation which are appropriate to cost-benefit of the rural economical situation.

ผู้ป่วยมะเร็ง อาจพบความผิดปกติทางระบบโลหิตได้หลายอย่างด้วยกัน ซึ่งความผิดปกติดังกล่าว บางครั้งก็เป็นอาการสำคัญเบื้องต้นที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ ส่วนใหญ่การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นมักเป็นสาเหตุโดยตรงจากเซลล์มะเร็งเอง เช่น มะเร็งรุกรานไขกระดูก อุดตันหลอดเลือดฝอย หรือทำให้เกิดการเสียเลือดเรื้อรัง เป็นต้น การเปลี่ยนแปลงที่พบบ่อยที่สุดคือ ภาวะโลหิตจาง ส่วนความผิดปกติอื่นๆ ที่พบได้ มีอาทิ การเพิ่มปริมาณของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว หรือเกร็ดเลือด และในทางตรงข้าม การลดลงของเม็ดเลือดชนิดต่างๆ รวมถึงระบบการห้ามเลือดเสียไป ซึ่งกลไกของการเกิดการเปลี่ยนแปลงแต่ละอย่าง ผู้เขียนได้รวบรวมไว้ ณ ที่นี้ การตรวจทางโลหิตวิทยา เช่น การตรวจสเมียร์เลือด แม้จะเป็นการตรวจขั้นพื้นฐานที่ง่าย แต่ก็สามารถให้ข้อมูลอันเป็นประโยชน์ได้อย่างมาก และประหยัดเวลา อีกทั้งยังนำไปสู่การสืบค้นที่เฉพาะทาง ทำให้สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้เร็วขึ้น ตลอดจนลดค่าใช้จ่ายในการตรวจไปได้มาก ซึ่งเหมาะสมกับสถานะเศรษฐกิจในบ้านเรา

ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่า บทความฉบับนี้จะนำไปสู่ความเข้าใจที่กระจ่างขึ้นในอีกแง่มุมหนึ่งของพฤติกรรมของมะเร็ง และจะก่อให้เกิดประโยชน์กับอายุรแพทย์ ศัลยแพทย์ และแพทย์ทั่วไป ที่ทำการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง —X—

โรคมะเร็งสามารถทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนในระบบต่างๆ ได้หลายระบบทั้งนี้ขึ้นกับว่ามะเร็งนั้นเกิดขึ้นกับระบบหรืออวัยวะส่วนใดของร่างกาย เช่น มะเร็งของระบบทางเดินอาหาร อาจก่อให้เกิดการอุดตันทางเดินอาหารหรือเลือดออก มะเร็งของท่อน้ำดีอาจก่อให้เกิดอาการดีซ่าน อย่างไรก็ตามปัจจุบันได้พบว่า คุณสมบัติทางชีวภาพของเซลล์มะเร็งหลายชนิดไม่ว่าจะในระบบใด อาจก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระบบโลหิตของ

ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งนั้น ความผิดปกติที่พบได้แก่ การเพิ่มขึ้นหรือลดลงของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือด ความผิดปกติในระบบการแข็งตัวของเลือด เป็นต้น ซึ่งกลไกที่ทำให้เกิดความผิดปกติดังกล่าวนี้ได้หลายประการเช่น เซลล์มะเร็งรุกรานไขกระดูก อุดตันหลอดเลือดฝอย มะเร็งบางชนิดสามารถสร้างฮอว์โมนซึ่งมีผลต่อการผลิตเม็ดเลือดแดงและเกร็ดเลือด การขาดสารอาหารบางอย่าง เซลล์มะเร็งสร้างภูมิต้านทานต่อต้านเม็ดเลือดของผู้ป่วย ซึ่งพบว่าส่วนใหญ่ความผิดปกติที่เกิดขึ้นมักจะพบในผู้ป่วยมะเร็งระยะท้าย หรือที่มีการแพร่กระจายแล้ว⁽¹⁾

ในที่นี้จะขอจำแนก ลักษณะของความผิดปกติที่เกิดขึ้นตามชนิดของเม็ดเลือด เกร็ดเลือดและระบบการแข็งตัวของโลหิต ซึ่งพอสรุปได้เป็นหัวข้อดังนี้

1. ความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง

1.1 มะเร็งอาจก่อให้เกิดภาวะซีดหรือโลหิตจาง ได้โดยสาเหตุแตกต่างกัน เช่น

- การเสียเลือด
- ภาวะโลหิตจางจากการขาดสารอาหารบางอย่าง เช่น การขาดเหล็ก โปรตีน กรดโฟลิก วิตามินบี 12

- Dyserythropoietic anemia เช่น chronic inflammation, sideroblastic anemia

- Red cell hypoplasia

- ภาวะโลหิตจางจากการแตกของเม็ดเลือดแดง : - Autoimmune hemolytic anemia, Microangiopathic hemolytic anemia

- ภาวะโลหิตจางจากไขกระดูกถูกแทนที่ด้วยเซลล์มะเร็ง (Myelophthisis)

1.2 Polycythaemia

2. ความผิดปกติของเม็ดเลือดขาว ซึ่งอาจมีผลทั้งในด้านเพิ่มหรือลดจำนวนของเม็ดเลือดขาวก็ได้ คือ

2.1 Leukemoid reaction

2.2 Neutropenia

3. ความผิดปกติของเกร็ดเลือด

3.1 Thrombocytosis

3.2 Thrombocytopenia

4. การพบเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด (Circulating malignant cell)

5. ความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือด

5.1 Disseminated intravascular coagulation

5.2 Venous thromboembolism

5.3 Migrating thrombophlebitis (Trousseau's syndrome)

5.4 Hypercoagulability

5.5 Cryofibrinogenemia

ภาวะโลหิตจาง

เป็นความผิดปกติทางระบบเลือดที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ซึ่งได้มีผู้สังเกตและทำการศึกษาค้นคว้าสาเหตุมากมาย

ในอดีตมีความเชื่อว่าภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง เกิดจากการที่เซลล์มะเร็งไปแทนที่ไขกระดูกส่วนที่สร้างเม็ดเลือดแดงในลักษณะเช่นเดียวกับผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาว แต่ทฤษฎีนั้น

ไม่สามารถนำมาใช้อธิบายในผู้ป่วยที่ยังไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปไขกระดูก

ในช่วงระหว่างปี ค.ศ.1946-1950 ได้มีการนำเทคนิคใหม่ๆ มาใช้ศึกษาความเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดแดง ซึ่งเป็นบันไดนำไปสู่ความเข้าใจระบบการสร้างเม็ดเลือดมากขึ้น เช่น การนำสารกัมมันตรังสีมาวัดอัตราการสร้างเม็ดเลือดแดง (Huff และคณะ ค.ศ.1950) การคำนวณหาอายุของเม็ดเลือดแดง (Shemin และ Rittenberg, ค.ศ.1946; Cohen และ Warringa, Ebaugh และคณะ) การวัดปริมาตรของเม็ดเลือดแดงในกระแสโลหิต (Sterling และ Gray) เป็นต้น นับแต่นั้นมาก็ได้มีผู้นำเอาเทคนิคเหล่านี้มาศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งทำให้แพทย์ได้ทราบว่า ผู้ป่วยมะเร็งมีอัตราการสร้างของเม็ดเลือดแดงลดลง อีกทั้งอายุของเม็ดเลือดแดงก็สั้นลง อย่างไรก็ตาม มีผู้ศึกษาและให้ทฤษฎีที่แตกต่างออกไปในด้านอื่น เช่น พบว่าปริมาตรของพลาสมาในผู้ป่วยมะเร็งมีจำนวนเพิ่มขึ้น⁽²⁾ ในขณะที่ปริมาณของเม็ดเลือดแดงคงเดิม กลไกของการเพิ่มขึ้นของพลาสมายังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่าอาจเกิดเนื่องจากการหลั่ง ADH เพิ่มขึ้น เช่น ที่พบได้ในรายงานผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดลม⁽³⁾ มะเร็งตับอ่อน⁽⁴⁾ และมะเร็งต่อมหมวกไต⁽⁵⁾

จากที่ได้กล่าวมาแล้วว่า ภาวะซีดหรือโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง เกิดได้จากสาเหตุหลายประการ ในที่นี้จะขอกล่าวถึงปัจจัยอันเป็นสาเหตุต่างๆ ดังนี้

1. โลหิตจางจากการเสียเลือดเรื้อรังและจากการขาดเหล็ก พบได้บ่อยในมะเร็ง เชื้ออัมพัวของอวัยวะส่วนต่างๆ ของร่างกาย เช่น มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งปากมดลูก หรือมะเร็งไต^(6,7) เป็นที่น่าสังเกตว่า การตรวจพบ

ภาวะโลหิตจางจากการขาดเหล็กในผู้ป่วยสูงอายุมีจำนวนไม่น้อยทีเดียวที่มีสาเหตุมาจากมะเร็ง⁽⁸⁾ และพบว่าการรักษาโดยการให้เหล็กทดแทนแต่เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยเหล่านี้มักได้ผลไม่ดี ในผู้ป่วยมะเร็งบางประเภทพบว่ามีความผิดปกติของ iron metabolism ร่วมด้วย ยังผลให้มีการสะสมเหล็กมากเกินไปในไขกระดูก และในเซลล์มะเร็งในรูปของ Hemosiderin⁽⁶⁾ ร่างกายไม่สามารถนำเหล็กไปใช้ได้จึงเกิดภาวะโลหิตจาง

2. Megaloblastic anemia⁽⁹⁾ ชนิดที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งมักเป็นผลมาจากการขาดกรดโฟลิก ซึ่งสาเหตุมีได้หลายประการ เช่น ภาวะการเบื่ออาหาร ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้น้อยลงทั้งจากโรคมะเร็งเองและผลจากการรักษา มะเร็งของลำไส้เล็ก และ Mesentery ทำให้มีการดูดซึมของกรดโฟลิกลดลง⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้ปริมาณของกรดโฟลิกอาจลดลงสืบเนื่องมาจากการที่เซลล์มะเร็งและเซลล์ปกตินำไปใช้มากขึ้น การรักษามะเร็งโดยใช้ยาเคมีบำบัดบางชนิดเช่น Methotrexate ซึ่งทำลายเซลล์มะเร็งโดยการยับยั้งการนำเข้าของกรดโฟลิก ก็จะมีผลต่อสมดุลของกรดโฟลิกในร่างกาย

นอกจากนี้ Megaloblastic anemia ยังอาจเกิดได้จากการขาดวิตามิน B12 ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดรักษามะเร็งกระเพาะอาหาร หรือมะเร็งลำไส้เล็กส่วนปลาย อย่างไรก็ตามภาวะดังกล่าวนี้พบได้น้อย เนื่องจากวิตามิน B12 ที่สะสมอยู่ในร่างกายสามารถเก็บไว้ใช้ได้นาน 2-3 ปี แต่สำหรับภาวะ pernicious anemia อันเกิดเนื่องมาจากการขาด intrinsic factor พบว่าเกิดร่วมกับมะเร็งของกระเพาะอาหารได้บ่อย ในด้านการรักษากรณี Megaloblastic anemia ซึ่งเกิดเนื่องจาก Acute folate deficiency เป็นที่

ทราบกันดีอยู่แล้วว่า การให้กรดโฟลิกและวิตามิน B12 ในปริมาณสูงจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า การบำบัดด้วยวิธีดังกล่าวอาจทำให้เซลล์มะเร็งแบ่งตัวมากขึ้นด้วย เพราะกรดโฟลิกเป็นปัจจัยสำคัญในการสร้าง DNA สำหรับเซลล์ที่กำลังมีการแบ่งตัว จึงมีผู้แนะนำว่าถ้าผู้ป่วยมีอาการซีดไม่มากนักควรจะให้การรักษาด้วยยาเสริมเสียก่อน

3. Dyserythropoietic anemia เป็นภาวะซีดอันสืบเนื่องมาจากเม็ดเลือดแดงที่สร้างได้นั้นไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ในบางครั้งอาจพบว่าผู้ป่วยมี pancytopenia ภาวะนี้พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งที่มีการอักเสบเรื้อรัง⁽¹¹⁾ ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญคือ ผู้ป่วยมักไม่มีอาการ ภาวะโลหิตจางเกิดขึ้นช้า ๆ ในระยะเวลาเป็นเดือน อาการซีดไม่มากนักและระดับฮีโมโกลบินอยู่ประมาณ 9-11 กรัม/เดซิลิตร เมื่อตรวจทางจุลทรรศน์วิเคราะห์ เม็ดเลือดแดงอาจมีลักษณะปกติ แต่ประมาณหนึ่งในสี่จะพบว่ามีเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดมีขนาดเล็กได้ (Hypochromic microcytic), ESR สูง, Reticulocyte count ปกติหรือต่ำ การตรวจไขกระดูกจะพบเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนมีการติดสีผิดปกติ (poorly hemoglobinized cytoplasm) ซึ่งถ้าข้อมูตรวจไขกระดูกของเหล็กจะพบว่าปกติหรือเพิ่มขึ้น

4. Pure red cell hypoplasia เป็นภาวะซีดซึ่งเกิดเนื่องจากไขกระดูกหยุดการสร้างเฉพาะเซลล์เม็ดเลือดแดงทั้งระบบ ภาวะนี้พบได้ในมะเร็งชนิด Thymoma มะเร็งหลอดลม⁽¹²⁾ และมะเร็งของ Lymphoproliferative system^(13,14) เช่น Hodgkin's disease, chronic lymphocytic leukemia, chronic granulocytic leukemia⁽⁹⁾ ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดเกี่ยวกับพยาธิกำเนิด

ของภาวะนี้กับมะเร็งชนิดต่าง ๆ แต่มีรายงานการศึกษาพบว่าเป็นผลจากขบวนการที่มีการสร้างภูมิต้านต่อเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยเอง⁽¹⁵⁾ ซึ่งสามารถตรวจได้โดยวิธี Immunofluorescent โดยจะพบ IgG ทำปฏิกิริยาเฉพาะกับ erythroblast นอกจากนี้การทดลองในหลอดแก้วยังพบว่า IgG นี้สามารถขัดขวางการสังเคราะห์อีโมโกลบินและ Erythropoietin ได้ ปรากฏการณ์ที่น่าสนใจคือ ถ้าได้มีการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกจะทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ตามปกติ ในกรณีที่ตัดมะเร็งออกไม่ได้หมด การให้ corticosteroid, androgen หรือ cytotoxic agent เช่น cyclophosphamide, azathioprine อาจได้ผล

5. Hemolytic anemia เป็นภาวะซีดอันสืบเนื่องมาจากการแตกของเม็ดเลือดแดงซึ่งกลไกที่ทำให้เกิดภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็งอาจเกิดได้จากหลายกรณี เช่น มีผู้ศึกษาพบว่าอายุของเม็ดเลือดแดงสั้นลง โดยไม่มีความผิดปกติในเซลล์ของเม็ดเลือดแดงนั้น⁽¹⁶⁾ บางรายงานก็กล่าวถึงการตรวจพบว่ามีการทำลายของเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นโดย Reticuloendothelial system⁽¹⁷⁾

นอกจากนี้ยังมีผู้พบว่าบริเวณรอบ ๆ ก้อนมะเร็งมักจะมีการเพิ่มขึ้นของ erythrophagocytosis⁽¹⁸⁾ ซึ่งอาจเกิดเนื่องจากมะเร็งสร้างสารบางอย่าง (lytic substance) และทำให้มี local reticuloendothelial proliferation

เราอาจแบ่ง Hemolytic anemia ที่พบในผู้ป่วยมะเร็งได้เป็น 2 ชนิด คือ

1. Autoimmune hemolytic anemia^(18,19)
2. Microangiopathic hemolytic anemia^(20,21,22)

มะเร็งชนิดที่พบร่วมกับ Autoimmune hemolytic anemia ได้บ่อยคือ Lymphoproliferative disorders และ Ovarian tumors^(23,24) นอกจากนี้ก็มีรายงานในมะเร็งของหลอดลม ปากมดลูก⁽²⁵⁾ กระเพาะอาหาร⁽²⁶⁾ เต้านม⁽²⁷⁾ และมะเร็งลำไส้ใหญ่⁽²⁸⁾ มีรายงานการตรวจพบภูมิต้านทานต่อเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยเองจาก Lymphoid tissue ใน ovarian teratoma⁽²³⁾

สำหรับ Microangiopathic hemolytic anemia ซึ่งเป็นภาวะซีดเนื่องจากการแตกของเม็ดเลือดแดงใน Microcirculation มีรายงานว่ามักจะพบร่วมกับมะเร็งในระยะแพร่กระจายแล้ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งชนิดที่เป็น Mucin-secreting tumor^(9,29,30) ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ มะเร็งกระเพาะอาหาร⁽²⁰⁾ รองลงมาคือมะเร็งเต้านม มะเร็งปอดและมะเร็งต่อมลูกหมาก⁽²⁰⁾ ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักมีการพยากรณ์โรคไม่ดี การเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดแดงที่สำคัญคือ ตรวจพบว่ามี fragmentation ของเม็ดเลือด มี burr cell, poikilocytosis, reticulocytosis ปริมาณของเกร็ดเลือดและไฟบริโนเจนต่ำ มีการเพิ่มขึ้นของระดับ Fibrin degradation product และสิ่งตรวจพบอื่น ๆ หลายประการในลักษณะเช่นเดียวกับที่พบในภาวะ DIC (Disseminated intravascular coagulopathy)

กลไกของการเกิด Microangiopathic hemolytic anemia เชื่อว่าอาจเป็นผลมาจากการที่เซลล์มะเร็งเข้าสู่กระแสโลหิตกระตุ้นให้มีการเกิด tumor thrombi เกาะตามผนังหลอดเลือดขนาดเล็ก ก่อให้เกิดการตีบแคบของเส้นเลือด ซึ่งเมื่อมีการไหลเวียนของเม็ดเลือดแดงผ่านบริเวณนั้นร่วมกับปัจจัยความดันของกระแสโลหิตทำให้เม็ดเลือดแดงที่ไหลผ่านมีการฉีกขาดของผนังเซลล์ ขณะเดียวกันก็มีทฤษฎีที่เชื่อว่าเซลล์มะเร็งหลัง

สาร Mucin ซึ่งมีคุณสมบัติเช่นเดียวกับ Thromboplastin ทำหน้าที่เป็น procoagulant ไปกระตุ้นให้เกิดก้อน fibrin thrombi (clot) ปรากฏการณ์นี้เกิดร่วมกับการมี intimal proliferation ของเส้นเลือดในบริเวณนั้น ดังนั้นเม็ดเลือดแดงที่ไหลผ่านเส้นเลือดที่ขรุขระจึงมีการแตกสลายได้

6. Myelophthisis⁽³¹⁾ เป็นภาวะซีดอันสืบเนื่องมาจากเซลล์สร้างเม็ดเลือดตามปกติในไขกระดูกถูกแทนที่ด้วยเซลล์แปลกปลอมอื่น ซึ่งในกรณีผู้ป่วยมะเร็งก็คือ กลุ่มเซลล์มะเร็งที่แพร่กระจายไปยังบริเวณดังกล่าว เมื่อเซลล์มะเร็งรุกรานเข้าสู่ไขกระดูกอาจก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาได้หลายอย่าง เช่น ตรวจพบเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือด (Leukoerythroblastosis) ทั้งนี้เนื่องจากการปรับตัวของไขกระดูกในการที่จะพยายามสร้างเม็ดเลือดเพิ่มขึ้นโดยไม่อยู่ภายใต้การควบคุมของร่างกาย และผลักดันให้เซลล์ที่ยังเจริญเติบโตไม่เต็มที่ออกมา นอกจากนี้ยังอาจพบภาวะอื่นๆ ได้อีก เช่น Leukemoid reaction, Eosinophilia, Thrombocytosis หรือ Thrombocytopenia ก็ได้ ในผู้ป่วยบางราย Peripheral blood smear ยังอาจมี Giant platelet และ Megakaryocyte fragment การตอบสนองต่อภาวะซีดของร่างกายมิได้จำกัดอยู่เฉพาะในไขกระดูกเท่านั้น ในบางครั้งเรายังพบว่า มี Extramedullary hemopoiesis ร่วมด้วย เมื่อมะเร็งแพร่กระจายไปยังไขกระดูกนอกจากจะทำให้เกิดปรากฏการณ์ดังกล่าวแล้ว ในบางครั้งมะเร็งบางชนิดยังทำให้เกิดภาวะ Myelofibrosis และ Myelosclerosis ได้ ซึ่งที่พบได้บ่อยก็คือ มะเร็งของกระเพาะอาหารและมะเร็งของต่อมลูกหมาก⁽³¹⁾

7. Expanded plasma volume^(2,32) การเพิ่มขึ้นของปริมาณพลาสมาในร่างกาย พบได้ใน

ผู้ป่วยมะเร็งชนิด Multiple myeloma และมะเร็งบางชนิดที่ก่อให้เกิดภาวะ Macroglobulinemia ทั้งนี้เนื่องจากการสร้างโปรตีนประเภท globulin ที่ผิดปกติขึ้นอย่างมากในพลาสมาของผู้ป่วย

8. Nonimmune hemolytic anemia⁽³⁴⁾ เกิดจาก Reticuloendothelial system มี phagocytic activity เพิ่มขึ้น ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะของ pan-phagocytosis มีอาการซีด จำนวนเม็ดเลือดขาวเกร็ดเลือดต่ำลงพบได้ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและมะเร็งของกระเพาะอาหาร

Polycythemia

ภาวะนี้พบน้อยมากคือ น้อยกว่า 1% ของ secondary polycythemia เท่าที่มีรายงานมะเร็งที่พบภาวะนี้ร่วมด้วย ได้แก่ Hypernephroma, Hepatoma, Cerebellar hemangioma, Uterine fibroids, Pheochromocytoma และ Wilm's tumor กลไกการเกิดเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นของ erythropoietin ทั้งที่สร้างจากไต^(35,36) และจากเซลล์มะเร็ง^(37,38)

ความผิดปกติของเม็ดเลือดขาว

Leukemoid reaction พบได้ในภาวะที่มีการติดเชื้อและในผู้ป่วยมะเร็ง⁽³⁹⁾ ส่วนใหญ่ที่พบคือ Granulocytic leukemoid reaction ระดับเม็ดเลือดขาวอาจสูงถึง 100,000/ลบ.มม. มีเซลล์ตัวอ่อนออกมาในสเมียร์เลือด เช่น Myelocyte, Metamyelocyte หรือแม้แต่ Myeloblast ถ้าพบในผู้ป่วยมะเร็งมักเป็นข้อบ่งชี้ว่ามะเร็งแพร่กระจายไปที่ไขกระดูกแล้ว ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก chronic myeloid leukemia นอกจากนี้ อาจจะพบ Leukemoid reaction ชนิดอื่นได้อีก เช่น Monocytic⁽⁴⁰⁾, Lymphocytic, Eosinophilic และ Basophilic leukemoid reaction

Eosinophilia พบได้ในมะเร็งหลายชนิด เช่น Hodgkin's disease, มะเร็งของหลอดลม มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งของต่อม Thyroid ส่วน Basophilia พบส่วนใหญ่ใน Myeloproliferative disease กลไกการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าก้อนมะเร็งเองมีส่วนในการทำให้เกิดภาวะนี้ เช่น ตรวจพบ peptide ซึ่งมีคุณสมบัติคล้าย Eosinophilic chemotactic factor of anaphylaxis ที่พบใน mast cell ในผู้ป่วยมะเร็งปอด⁽⁴¹⁾ หรือ การตรวจพบ Leucovirus⁽⁴²⁾ ในผู้ป่วย melanoma ซึ่งมีทั้ง granulocytic และ eosinophilic leukemoid reaction

Neutropenia พบในมะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปยังไขกระดูก นอกจากนี้ยังอาจเกิดสืบเนื่องมาจากภาวะ Hypersplenism หรือเป็นผลจากการใช้ยาเคมีบำบัดรักษา

ความผิดปกติของเกร็ดเลือด

ภาวะเกร็ดเลือดสูงพบร่วมกับมะเร็งปอด⁽⁴³⁾ ได้บ่อยกว่ามะเร็งชนิดอื่น นอกจากนี้ก็พบได้ใน Myeloproliferative disease, มะเร็งของปากมดลูก เต้านม ไต ลำไส้⁽⁴⁴⁾ และในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารที่มีการเสียเลือดในทางเดินอาหาร เรืองรังจากการศึกษา Platelet kinetics ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีเกร็ดเลือดสูงพบว่า อายุของเกร็ดเลือดสั้นลงและอัตรา turn over สูงขึ้น⁽⁴⁵⁾ การเกิด Thrombocytosis นี้มักพบในมะเร็งที่มีการแพร่กระจายแล้ว

ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ พบน้อยกว่าภาวะเกร็ดเลือดสูง เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น มะเร็งแพร่กระจายไปยังไขกระดูก, Hypersplenism, มีการสร้างภูมิคุ้มกันต้านต่อเกร็ดเลือดของผู้ป่วยเอง หรือเกร็ดเลือดต่ำจากภาวะที่ถูกใช้ไปมาก เช่น

ใน Giant hemangiomas (Kassaback-Meritt syndrome), Disseminated intravascular coagulation

การพบเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด^(46,47)

ถึงแม้ว่ามะเร็งสามารถกระจายไปยังที่ต่าง ๆ ได้ทางกระแสโลหิต แต่มักจะไม่ค่อยพบเซลล์มะเร็งในเลือดได้บ่อยนัก⁽⁴⁸⁾ ยกเว้น มะเร็งของระบบเม็ดเลือดเอง ทั้งนี้อาจเป็นเพราะภูมิคุ้มกันของร่างกายและสภาพแวดล้อมในกระแสเลือดไม่เหมาะสมสำหรับเซลล์มะเร็ง

ความผิดปกติของระบบแข็งตัวของเลือด

ผู้ป่วยมะเร็งมักพบความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือดได้บ่อย^(9,15,33,49,50,55) บางรายงานว่าพบได้สูงถึง 92%⁽⁵¹⁾ Trousseau เป็นคนแรกที่ตั้งข้อสังเกตเกี่ยวกับ Deep vein thrombosis ในผู้ป่วยมะเร็งตั้งแต่ปี ค.ศ.1865 แต่เวลาได้ล่วงเลยถึงปี ค.ศ.1949 จึงมีผู้กล่าวถึงความสัมพันธ์ของภาวะนี้กับมะเร็งโดยเฉพาะมะเร็งของตับอ่อน⁽⁵²⁾ ความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือดที่พบเป็นได้ทั้ง Bleeding tendency และ Hypercoagulability⁽⁵⁶⁾

Bleeding tendency ที่เกิดในผู้ป่วยมะเร็ง กลไกการเกิดพอจะสรุปได้ดังนี้

1. ปริมาณการสร้างสารที่ทำให้เลือดแข็งตัวลดลง เช่น มีมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับ
2. Consumptive coagulopathy ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดแพร่กระจายบางรายกลับพบว่า มีปริมาณของปัจจัยที่ทำให้เลือดแข็งตัวเพิ่มมากขึ้น^(53,54) เช่น การเพิ่มสูงขึ้นของปัจจัยที่ I, V, VIII, IX, XI และของระดับไฟบริโนเจน ในขณะที่เดียวกันก็มีการกระตุ้นของ Fibrinolytic sys-

tem โดยตรวจพบว่ามี Fibrin degradation product และ Euglobulin lysis time สั้นลงเช่นเดียวกับที่พบในภาวะ Disseminated intravascular coagulation กลไกของการเกิดเชื่อว่าเซลล์มะเร็งหลั่งสารจำพวก Thromboplastin เข้าสู่กระแสเลือด ไฟบรินที่ถูกสร้างเพิ่มขึ้นไปอุดตันการไหลเวียนของเลือดและเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้มีการใช้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดมากขึ้นจนร่างกายสร้างขึ้นทดแทนไม่ทัน ความผิดปกตินี้อาจตรวจพบทางห้องปฏิบัติการ หรืออาจทำให้มีเลือดออกรุนแรงได้ ปรากฏการณ์นี้พบได้บ่อยในมะเร็งที่หลั่งสารพวก mucin, มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด Acute Promyelocytic leukemia นอกจากนี้อาจเกิดจากตัวกระตุ้นอื่น เช่น immune complexes, lipids, foreign particulate matter และสารที่ปล่อยออกมาจากผนังของเส้นเลือดที่ถูกทำลายโดยเซลล์มะเร็ง

Hypercoagulability⁽⁵⁵⁾

ภาวะนี้สัมพันธ์กับการเกิด Thromboembolism มักพบในมะเร็งชนิดที่มีการสร้าง mucin ก้อนกลุ่ม Adenocarcinoma โดย mucin เหล่านี้มีคุณสมบัติเป็น Procoagulant ไปกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดซึ่งผ่านทาง Factor x

นอกจากนี้มะเร็งบางชนิดมีความสามารถในการสร้างโปรตีนที่ผิดปกติ⁽¹⁶⁾ เช่น Cryoglobulin cryofibrinogen และ Circulating anticoagulants ทำให้มี polymerisation ของไฟบรินผิดปกติ ก้อนเลือดที่แข็งตัวแล้วแตกตัวหลุดออกจากกันได้ง่ายและการหลุดตัวของก้อนเลือดผิดปกติ รวมทั้งเกร็ดเลือดเกาะกลุ่มกันได้ไม่ดีด้วย ทั้งหมดนี้มีส่วนสำคัญในการเกิดปัญหาเรื่องเลือดออกง่ายและการสร้าง clot มากผิดปกติในผู้ป่วยมะเร็งได้ทั้งสิ้น

REFERENCES

1. Sumalnop V. Anemia in patients with malignancy: A brief review. J Med Assoc Thai, 1983; 425-6.
2. Price VE, Greenfield RE. Anemia in cancer. Adv Cancer Res, 1960; 5: 199-284.
3. Bowen BF, Mason DM, Forsham PH. Bronchogenic carcinoma with inappropriate antidiuretic activity in plasma and liver. NEJM, 1964; 271: 334-8.
4. Marks LJ, Berde B, Klein LA. Inappropriate vasopressin secretion and carcinoma of the pancreas. Am J Med, 1968; 45: 967-76.
5. Falchuk KR. Inappropriate antidiuretic hormone-like syndrome associated with an adrenocortical carcinoma. Am J Med Sci, 1973; 266: 393-5.
6. Udoji WC, Husain I. Microcytic normochromic anemia associated with iron storage by hypernephroma. Am J Clin Pathol, 1978; 70: 944-6.
7. Mann NS, Wolter O. Iron deficiency anemia from afferent loop metastatic hypernephroma diagnosed by endoscopy. Am J Gastroenterol, 1978; 70: 188-90.
8. McLennan WS, Andrews GR, Macleod C, Caird FI. Anemia in the elderly. Quart J Med, 1973; 165: 1-13.
9. Weatherall DJ, Bradley J. The blood in systemic disease. Blood and its disorders, 1974: 1377.
10. Read AE. Malignant disease and steatorrhea. In: Modern Trends in Gastroenterology No.4 London: Butter worth: 180-97.
11. Cartwright GE, Lee GR. The anemia of chronic disorders. Br J Hematol, 1971; 21: 147-52.
12. Entwistle CC, Fentem PH, Jacobs A. Red cell aplasia with carcinoma of the bronchus. Br Med J, 1964; ii: 1504-6.
13. Krantz SB. Pure red cell aplasia. Br J Hematol, 1973; 25: 1-5.
14. Carlos HW, et al. Pure red cell aplasia and lymphoma. JAMA, 1979: 242-67.
15. Bateman CJT, Beard MEJ. Malignant disease. Hematological aspects of systemic disease, 1976: 131-61.
16. Hyman GA, Gellhorn A, Harvey JL. Studies on the anemia of disseminated malignant neoplastic disease II. Study of the life-span of erythrocyte. Blood, 1956; 11: 618-31.
17. Sheagren JM, Block JB, Wolff FM. Reticuloendothelial system; phagocytic function in patients with Hodgkin's disease. J Clin Invest, 1967; 46: 855-62.
18. Dacie JV. Autoimmune hemolytic anemia. Arch Intern Med. 1975; 135: 1293-306.
19. Axelson JA, Lobuglio AF. Immune hemolytic anemia. Med Clin North Am, 1980; 64: 597.
20. Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: A review. Medicine, 1979; 58 (5): 377-84.
21. Joseph RR, Day HJ, Sherwin RM, Schwartz HG. Microangiopathic Hemolytic anemia associated with consumption coagulopathy in a patient with

- disseminated carcinoma. *Scand J Hematol*, 1967; 4: 271-82.
22. Edwards EA. Migrating thrombophlebitis associated with carcinoma. *NEJM*, 1949; 240 (26): 1031-5.
23. Bernstein D, Shimon N, Rikover M, Menahem H. Hemolytic anemia related to ovarian tumor. *Obst Gynecol*, 1974; 43: 276-80.
24. De Bruyere M, Sokai G, Devoitille JM, et al. Auto-immune hemolytic anemia and ovarian tumor. *Br J Hematol*, 1971; 20: 83-94.
25. Ellis LD, Westerman MP. Autoimmune hemolytic anemia and cancer. *JAMA*, 1965; 193: 962-4.
26. Frumin AM, Mendell T, Meranze DR. Hematologic manifestations of metastatic gastric malignancy. *Gastroenterol*, 1954; 27: 183-8.
27. Sohler WD, Juranies E, Aub JC. Hemolytic anemia: a host response to malignancy. *Cancer Res*, 1957; 17: 767-79.
28. Mirra AB, Shibata A, Akihami J, et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with colon cancer. *Cancer*, 1974; 33: 111-4.
29. Brain MC, Baker LRI, McBride JA, et al. Microangiopathic hemolytic anemia and mucin-forming adenocarcinoma. *Br J Hematol*, 1970; 18: 183-91.
30. Kressel BR, et al. Microangiopathic hemolytic anemia, Thrombocytopenia and renal failure in patients treated for adenocarcinoma. *Cancer*, 1981; 48: 1738-45.
31. Kiely JM, Silverstein MN. Metastatic carcinoma simulating agnogenic myeloid metaplasia and myelofibrosis. *Cancer*, 1969; 24: 1041-4.
32. Kopp WL, et al. Blood volume and hematocrit value in macroglobulinemia and myeloma. *Arch Intern Med*, 1969; 123: 394-6.
33. Donati MB, Poggi A. Malignancy and hemostasis. *Br J Hematol*, 1980; 44: 173-82.
34. James LP, et al. Abnormalities of bone marrow simulating histiocytic medullary reticulosis in a patient with gastric carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 1979; 71: 600-2.
35. Silk M. Erythrocytic response to non-functioning renal mass' lesion. *Surgery*, 1969; 65: 943.
36. Omland G. Polycythemia in renal carcinoma. *Acta Med Scand*, 1969; 164: 451.
37. Tso SC, Hua ASP. Erythrocytosis in hepatocellular carcinoma a compensatory phenomenon. *Br J Hematol*, 1974; 28: 497-503.
38. Gordon AS, Zanjani ED, Zavosky R. A possible mechanism for the erythrocytosis associated with hepato-cellular carcinoma in man. *Blood*, 1970; 5: 151-7.
39. Robinson WA. Granulocytosis in Neoplasia. *Ann NY Acad Sci*, 1974; 230: 212-8.
40. Barrett O'N. Monocytosis in malignant disease. *Ann Intern Med*, 1970; 73: 991-7.
41. Wasserman SI, Goetzl EJ, Ellman L, et al. Tumor-associated eosinophilotactic factor. *NEJM*, 1974; 290: 420-4.
42. Moore GE, Picken JW. Study of a virus-containing hematopoietic cell lined and a melanoma cell line derived from a patient with a leukemoid reaction. *Lab Invest*, 1967; 16: 882-91.
43. Levin J, Conley CL. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med*, 1964; 114: 497-500.
44. Davis WM, Ross ADM. Thrombocytosis and thrombocythemia. The laboratory and clinical significance of an elevated platelet count. *Am J Clin Pathol*, 1973; 59: 243-7.
45. Tranum BL, Haut A. Thrombocytosis: platelet kinetics in neoplasia. *J Lab Clin Med*, 1974; 84 (5): 615-9.
46. Engell HC. Cancer cells in the blood-a five to nine year follow-up study. *Ann Surg*, 1959; 149: 457-61.
47. Roberts SS, Hengesh JW, McGrath RG, et al. Prognostic significance of cancer cells in the circulating blood-a ten year evaluation. *Am J Surg*, 1967; 113: 757-62.
48. Griffiths JD, MacKinnon JA, Rowbotham HD. Carcinoma of the colon and rectum: circulating malignant cells and 5 year survival. *Cancer*, 1973; 31: 226-36.
49. Rickle FR, et al. Abnormalities of blood coagulation in patients with cancer. *Cancer*, 1983; 51: 301-7.
50. Wintrobe MM. Acquired coagulation disorders. *Clinical hematology* 8th ed, 1981: 1226-7, 1235-7.
51. Sun NCJ, et al. Blood coagulation studies in patients with cancer. *Mayo Clin Proc*, 1974; 49: 636-41.
52. Edwards E. Migrating thrombophlebitis with carcinoma. *NEJM*, 1949; 240: 1030-5.
53. Miller SP, Sanchez-Avalos J, Stefanski I, Zuckerman L. Coagulation disorders in cancer. *Cancer*, 1967; 20: 1452-65.
54. Soong BCF, Miller SP. Coagulation disorders in cancer III. Fibrinolysis and inhibitors. *Cancer*, 1970; 25: 867-74.
55. Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic and therapeutic features. *Medicine*, 1977; 56 (1): 1-37.
56. Goodnight SH. Bleeding and intravascular clotting in malignancy: a review. *Ann NY Acad Sci*, 1974; 230: 271-88.