

ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

นรินทร์ วรวิทย์*

นพพรณ จารุรักษ์** วชิรี ลิมปณสิทธิกุล***

Voravud N, Charuruks N, Limpanasithikul W. Impact of anemia in cancer patients. Chula Med J 2003 Sep; 47(9): 577 - 598

Anemia is a common disorder in cancer patients. It may compromise the patient's quality of life and is a poor prognostic factors. Tumor hypoxia which associates with anemia may induce resistance to cancer treatment. In addition, it may also aggravate aggressive phenotypes by induction of many hypoxic-driven genes involving in cancer progression and aggressiveness. Therefore, correction of anemia in cancer patients is an important issue in cancer management. Several phase III randomized control trials have demonstrated that recombinant epoetin alfa is an effective agent in the management of anemia of malignancy. Two dose regimens have been recommended as 10,000 units subcutaneous injection thrice weekly or 40000 units given weekly.

Keywords: Anemia, erythropoietin, cancer patients, pathogenesis, treatment.

Reprint request : Voravud N. Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. July 15, 2003.

วัตถุประสงค์

1. เข้าใจถึงผลของภาวะโลหิตจางต่อผู้ป่วยมะเร็ง
2. เข้าใจวิธีการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูติร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โดยทั่วไปคำนิยามของภาวะโลหิตจาง (anemia) นั้นหมายถึง การมีระดับฮีโมโกลบิน ต่ำกว่า 13.กรั่มต่อเดซิลิตร ในชาย หรือต่ำกว่า 11.5 กรั่มต่อเดซิลิตร ในผู้หญิง ภาวะโลหิตจางพบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งถึงร้อยละ 20 - 60 ซึ่งพบบ่อยมากน้อยแตกต่างกันในผู้ป่วยมะเร็งแต่ละชนิด เช่น พบบ่อยในโรคมะเร็งของระบบโลหิต ได้แก่ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดก็จะพบภาวะโลหิตจางได้บ่อยมากขึ้น ผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่เมื่อเกิดอาการจากภาวะโลหิตจางก็มักรักษาด้วยการให้เลือด ซึ่งในบางครั้งก็อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการให้เลือดได้

ถึงแม้ว่าภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งนี้เป็นภาวะที่พบบ่อยก็ตาม แต่มักถูกแพทย์ละเลยอยู่เสมอ ภาวะโลหิตจางนอกจากจะทำให้การทำงานของอวัยวะต่าง ๆ เบลอแล้ว ยังทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเลวลงด้วย และยังเป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี มีผลเสียต่อผลของการรักษามะเร็งด้วย ซึ่งอธิบายจากการที่มีภาวะออกซิเจนต่ำในก้อนมะเร็ง (tumor hypoxia) ซึ่งทำให้เกิดการต่อต้านการรักษา และการดำเนินโรครุนแรงมากขึ้น ผลเสียที่สำคัญอีกประการหนึ่งของภาวะโลหิตจาง ทำให้เกิดอาการอ่อนเพลีย ซึ่งมีผลกระทบต่อผู้ป่วยมาก ในขณะที่แพทย์ผู้รักษากลับไม่ค่อยให้ความสำคัญกับอาการจากภาวะโลหิตจางนี้ แต่กลับให้ความสำคัญกับอาการปวดของผู้ป่วยมากกว่า ในทางตรงกันข้ามจากผล

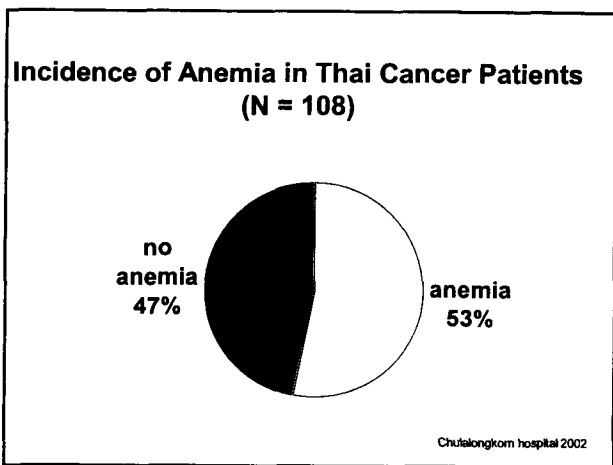
สำรวจกลับพบว่าผู้ป่วยมะเร็งส่วนใหญ่รู้สึกว่าการอ่อนเพลียสำคัญกว่าอาการปวด⁽¹⁾

ปัจจุบันเรามีความเข้าใจถึงกลไกการเกิดภาวะโลหิตจาง และผลต่อการรักษาและการดำเนินโรคของผู้ป่วยมะเร็ง ทำให้มีการพัฒนาวิธีการรักษาใหม่ๆ เช่น การให้ยา erythropoietin ในการป้องกันและรักษาภาวะโลหิตจาง

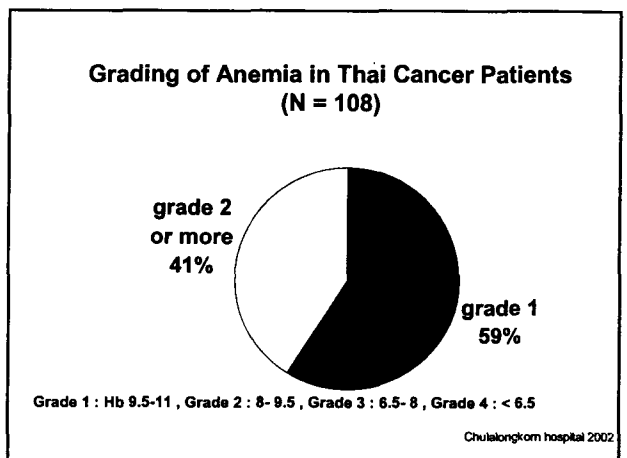
1. อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะโลหิตจางในโรคมะเร็ง

โลหิตจางเป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าต้องให้เลือดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่โลหิตจางมากถึงร้อยละ 12-18 ^(2,3) โดยเฉพาะในรายที่ใช้ยาเคมีบำบัดซิสพลาติน (cisplatin-based chemotherapy) รายงานการศึกษาจากประเทศอังกฤษ⁽⁴⁾ และฝรั่งเศส⁽⁵⁾ พบว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 60 มีระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่าปกติระหว่างการรักษามะเร็งหลายชนิด รวมทั้งมะเร็งเต้านมและมะเร็งปอดพบภาวะโลหิตจางได้บ่อย

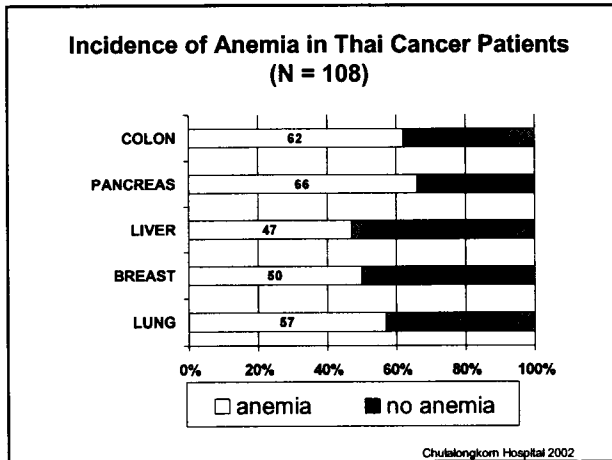
การศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในผู้ป่วยมะเร็ง 108 รายพบภาวะโลหิตจางร้อยละ 53 ตั้งแต่ก่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (รูปที่ 1.1) โดยพบภาวะโลหิตจาง grade 1 (Hb 9.5-11 กรัมต่อเดซิลิตร) ร้อยละ 59 และ grade 2 หรือมากกว่าคิดเป็นร้อยละ 41 (Hb < 9.5 กรัมต่อเดซิลิตร) (รูปที่ 1.2) มะเร็งแต่ละชนิดก็มีอุบัติการณ์ไม่เท่ากันเช่นมะเร็งลำไส้ใหญ่พบมากถึงร้อยละ 62 ส่วนมะเร็ง



รูปที่ 1.1 อุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งไทย



รูปที่ 1.2 ความรุนแรงของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งไทย

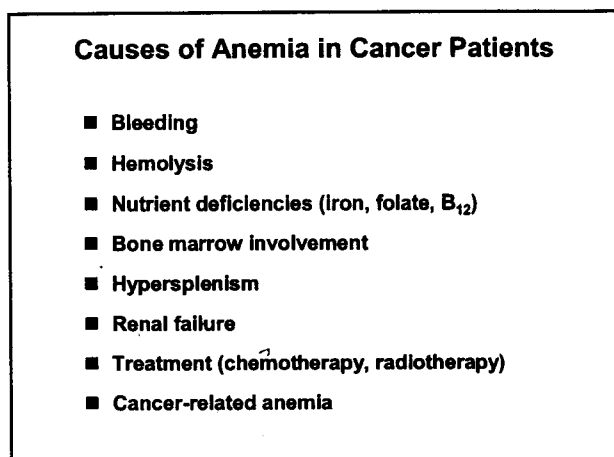


รูปที่ 2. อุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งต่าง ๆ

ตัวอ่อนก็พบถึงร้อยละ 66 (รูปที่ 2) ส่วนมะเร็งตับพบน้อยกว่าเพราะในมะเร็งชนิดนี้มีการสร้าง erythropoietin ออกมาซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ paraneoplastic syndrome และในผู้ป่วยโรคมะเร็ง 18 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีและยาเคมีบำบัด มีค่าเฉลี่ยของฮีโมโกลบินก่อนการรักษาเท่ากับ 12.2 กรัมต่อเดซิลิตร เมื่อรักษาได้ 4 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของฮีโมโกลบินจะลดลงเหลือเพียง 10.2 กรัมต่อเดซิลิตร

2. พยาธิกำเนิดของภาวะโลหิตจางในโรคมะเร็ง

ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งเกิดจากสาเหตุหลายประการ(รูปที่ 3) ได้แก่ การมีเลือดออกจากก้อนมะเร็ง

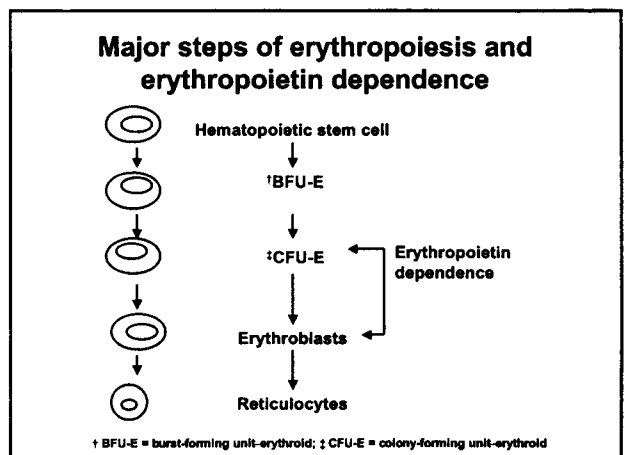


รูปที่ 3. สาเหตุของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง

เอง หรือเสียเลือดระหว่างการผ่าตัดรักษาโรคมะเร็ง ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) ผลจากยาบางชนิด ภาวะทุพโภชนาการ การเบื่ออาหาร พยาธิสภาพของไขกระดูกจากการที่โรคมะเร็งแพร่กระจายเข้าสู่ไขกระดูก หรือเป็นผลต่อไขกระดูกจากการรักษาโรคมะเร็ง การทำลายเม็ดเลือดมากขึ้นที่ม้าม ภาวะไตวาย ยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา และภาวะโลหิตจางที่มีสาเหตุจากมะเร็งเองที่เรียกว่า cancer-related anemia

โดยทั่วไปเม็ดเลือดแดงถูกสร้างในไขกระดูก การสร้างเม็ดเลือดแดงต้องอาศัยสารอาหารโปรตีน วิตามินบี 12 และกรดโฟลิก และธาตุเหล็ก เม็ดเลือดแดงมีอายุ 120 ± 20 วัน สารที่มากกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงที่สำคัญคือ ฮอริโมน erythropoietin ซึ่งสร้างที่ไต ภาวะออกซิเจนต่ำ (hypoxia) จะกระตุ้นการสร้าง erythropoietin โดยทั่วไปการสร้าง erythropoietin จะไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อระดับฮีโมโกลบินอยู่ระหว่าง 12-18 กรัมต่อเดซิลิตร แต่จะมีการสร้างเพิ่มมากขึ้นเมื่อระดับฮีโมโกลบินในเลือดต่ำกว่า 12 กรัมต่อเดซิลิตร

การสร้างเม็ดเลือดแดงมีหลายขั้นตอน (รูปที่ 4) เริ่มตั้งแต่เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดงในไขกระดูกเจริญเติบโตไปเป็นเซลล์ burst-forming unit erythrocytes (BFU-E) และเซลล์ colony-forming unit erythrocytes (CFU-E) และ erythroblasts ตามลำดับ การกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดงด้วย erythropoietin เกิดขึ้นที่ระดับ



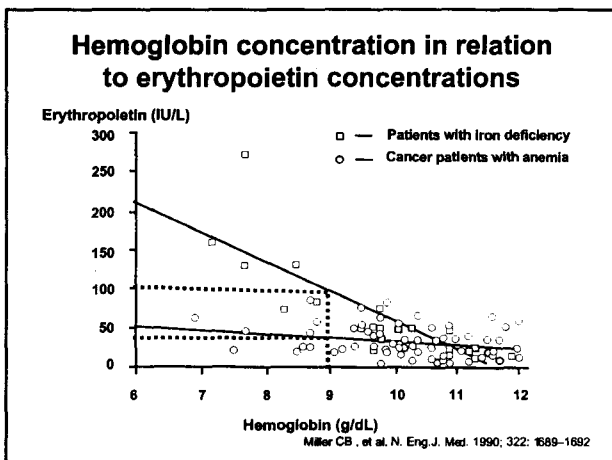
รูปที่ 4. ขั้นตอนในการสร้างเม็ดเลือดแดงในคนปกติ

CFU-E และ erythroblast ทำให้เซลล์เพิ่มจำนวนและมีวิธีการวิวัฒนาการเป็นเซลล์ reticulocytes ที่ยังมีนิวเคลียสในเซลล์ และกลายเป็นเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวแก่ที่ไม่มีนิวเคลียสในที่สุด

โดยปกติแล้วร่างกายจะสร้าง erythropoietin ออกมามากขึ้นเมื่อเกิดภาวะโลหิตจาง โดยสภาวะปรกติจะมีความสัมพันธ์เชิงผกผันระหว่างระดับ erythropoietin กับฮีโมโกลบิน กล่าวคือ ถ้าระดับฮีโมโกลบินในเลือดปกติหรือสูงระดับ erythropoietin ในเลือดจะต่ำ แต่เมื่อระดับฮีโมโกลบินลดต่ำลง ระดับ erythropoietin ในเลือดจะสูงขึ้นและกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ทำให้ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นในที่สุด แต่ในผู้ป่วยมะเร็งนั้นที่ระดับฮีโมโกลบินหนึ่ง ๆ ถึงแม้จะมีการเพิ่มขึ้นของ erythropoietin แต่จะเพิ่มขึ้นในระดับที่น้อยกว่าคนปกติที่มีฮีโมโกลบินในระดับเดียวกัน เส้นกราฟระหว่างระดับ erythropoietin กับฮีโมโกลบิน ที่ลาดชันน้อยกว่าที่พบในคนปกติ (รูปที่ 5) ซึ่งอาจกล่าวได้ว่าผู้ป่วยมะเร็งมีการตอบสนองที่ไม่เหมาะสมของ erythropoietin ต่อสภาวะโลหิตจาง⁽⁶⁾ (inappropriate erythropoietin response)

Cancer-related anemia มีกลไกการเกิดที่สำคัญสองประการ (รูปที่ 6) คือ

1. สาเหตุแรกเกิดจากสารที่หลั่งออกมาจากเซลล์มะเร็งมีผลต่าง ๆ ต่อเม็ดเลือดแดงทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง



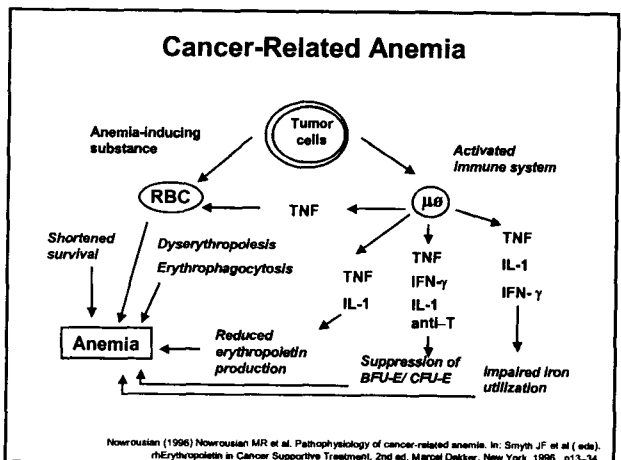
รูปที่ 5. กลไกการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง

เช่น ทำให้เซลล์เม็ดเลือดแดงมีอายุสั้นกว่าปกติ เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวกินเม็ดเลือดแดง (erythrophagocytosis) และการสร้างเม็ดเลือดแดงผิดปกติ (dyserythropoiesis) เป็นต้น

2. สาเหตุที่สองนั้นเป็นผลจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทำให้มีการหลั่ง cytokine ชนิดต่าง ๆ เช่น tumor necrosis factor (TNF) และ interleukin-1 ซึ่งทำให้มีการสร้าง erythropoietin ลดลง มีการกดการสร้างเซลล์ต้นกำเนิด BFU-E/CFU-E ทำให้ตอบสนองต่อ erythropoietin ลดลง มีการใช้เหล็กในการสร้างเม็ดเลือดดลดน้อยลง (impaired iron utilization) เป็นต้น

เมื่อเกิดภาวะโลหิตจางเกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็ง จะทำให้เกิดภาวะอ็อกซิเจนต่ำในก้อนมะเร็ง ซึ่งทำให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยมะเร็งหลายประการ ซึ่งสาเหตุของภาวะอ็อกซิเจนต่ำ (hypoxia) ในก้อนมะเร็ง มีหลายประการดังนี้

1. ภาวะอ็อกซิเจนต่ำเฉียบพลันจากการขาดการไหลเวียนของเลือดที่ไปหล่อเลี้ยงไม่เพียงพอ (perfusion-limited acute hypoxia) เกิดจากการที่เลือดไม่สามารถเข้าไปหล่อเลี้ยงได้เพียงพอ
2. ภาวะอ็อกซิเจนต่ำจากภาวะโลหิตจาง (anemic hypoxia)
3. ภาวะอ็อกซิเจนต่ำเรื้อรังจากการที่อ็อกซิเจนที่ซึมมาจากเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงไม่เพียงพอ (diffusion-



รูปที่ 6. ความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองของระดับฮีโมโกลบินต่อระดับ erythropoietin ในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง

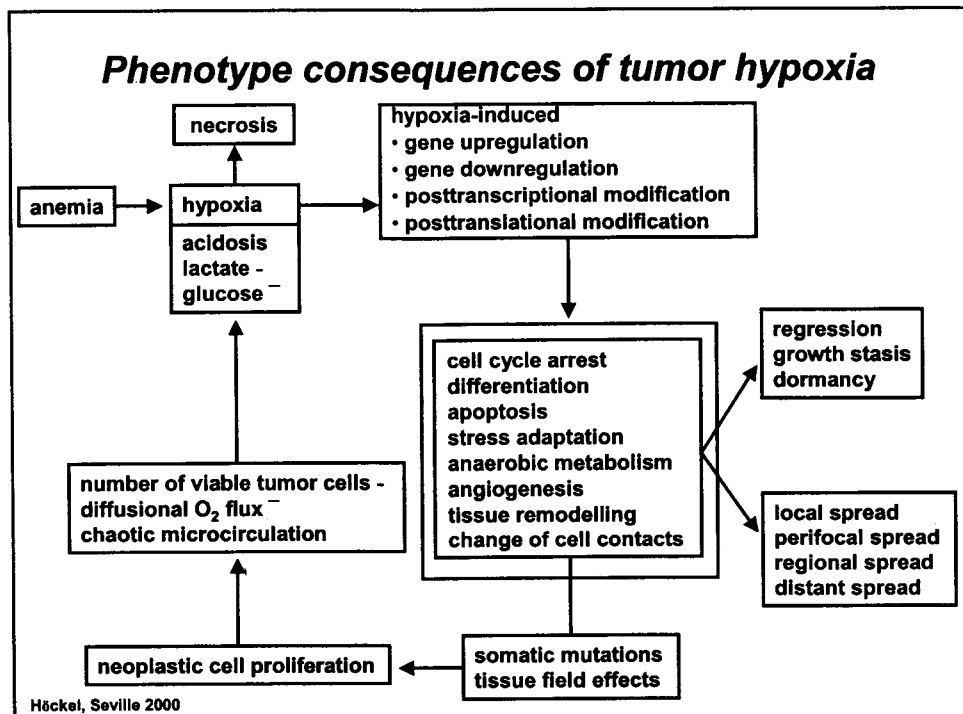
limited chronic hypoxia) เกิดจากการที่เซลล์มะเร็งอยู่ห่างจากเส้นเลือดมากเกินไป ทำให้ได้รับออกซิเจนที่ซึมออกมาจากหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไม่เพียงพอ

4. อัตราการเผาผลาญพลังงานสูง (high respiration rate) เกิดจากการที่มะเร็งมีเมตาบอลิซึมสูงเกินไปจนทำให้ออกซิเจนที่ต้องการไม่เพียงพอ

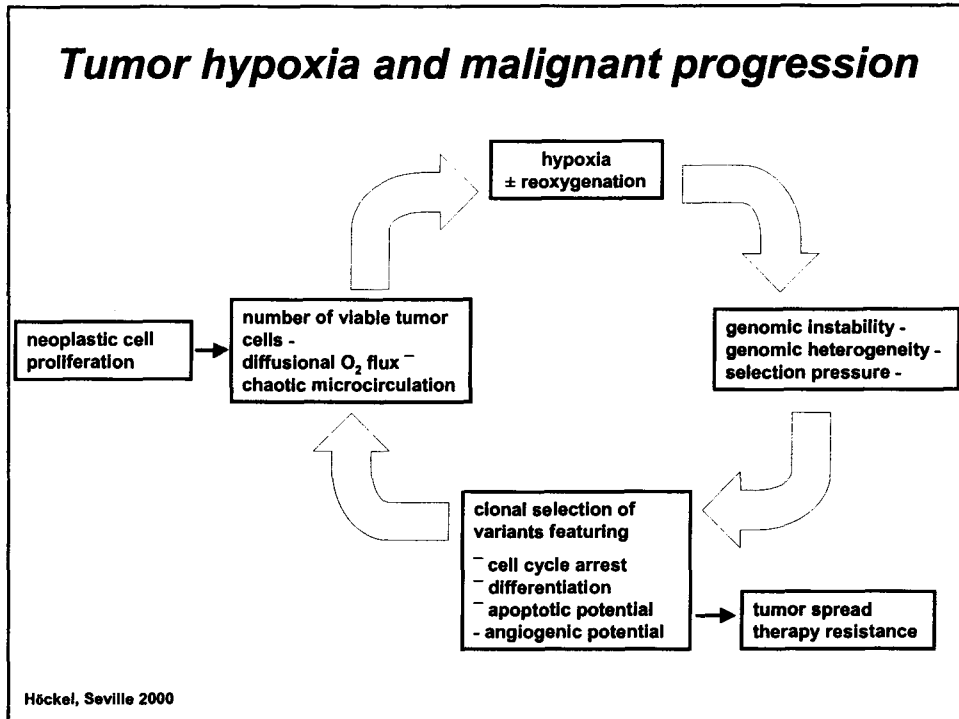
ภาวะโลหิตจางมีผลทำให้เกิดระดับออกซิเจนในก้อนมะเร็งน้อยกว่าปกติ (tumor hypoxia) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของเซลล์มะเร็งหลายประการ (รูปที่ 7) ภาวะออกซิเจนต่ำมีผลต่อยีนหลายชนิด ยีนเหล่านี้เกี่ยวข้องกับการควบคุมวัฏจักรของเซลล์ (cell cycle regulation) การวิวัฒนาการของเซลล์ (cellular differentiation) การตายของเซลล์ (apoptosis) การตอบสนองต่อความกดดัน (stress responses) การยับยั้งโดยการสัมผัสกันของเซลล์ (contact-inhibition) และการสร้างเส้นเลือด (angiogenesis) ผลต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นดังกล่าวอาจมีผลทำให้เซลล์หยุดการเจริญเติบโตแบ่งตัว และอยู่นิ่งเฉย

หรือเพิ่มการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งก็ได้ขึ้นกับสภาวะของยีน (genomic state) และปัจจัยสิ่งแวดล้อมอื่น ๆ นอกเหนือไปจากภาวะออกซิเจนต่ำ

ภาวะออกซิเจนต่ำเฉียบพลันและเรื้อรัง เมื่อได้รับออกซิเจนอีกครั้งจะมีผลต่อเซลล์มะเร็งอย่างมาก เป็นความกดดันจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของเซลล์ เซลล์มะเร็งที่กลายพันธุ์มีการเจริญเติบโตไม่หยุดยั้งตามวัฏจักรของเซลล์ มีความสามารถที่จะอยู่รอดนานขึ้นผิดปกติ ไม่วิวัฒนาการเป็นเซลล์ตัวแก่ และเพิ่มการสร้างเส้นเลือด เซลล์เหล่านี้จะมีศักยภาพในการเพิ่มจำนวนเซลล์ที่มีคุณสมบัติดังกล่าว (clonal expansion) นำไปสู่เซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อการรักษา และสามารถมีชีวิตและแบ่งตัว ในตำแหน่งต่าง ๆ ของร่างกายที่อยู่ห่างไกลจากก้อนมะเร็งปฐมภูมิ (รูปที่ 8) ซึ่งเมื่อมะเร็งมีการกำเริบและเพิ่มจำนวนมากขึ้น ก็มักจะพบว่ามักจะทำให้ระดับออกซิเจนในก้อนมะเร็งต่ำลงมากขึ้นเรื่อย ๆ



รูปที่ 7. ผลลัพธ์ของภาวะออกซิเจนต่ำในก้อนมะเร็ง



รูปที่ 8. ภาวะออกซิเจนต่ำในก้อนมะเร็งทำให้โรคมะเร็งกำเริบ

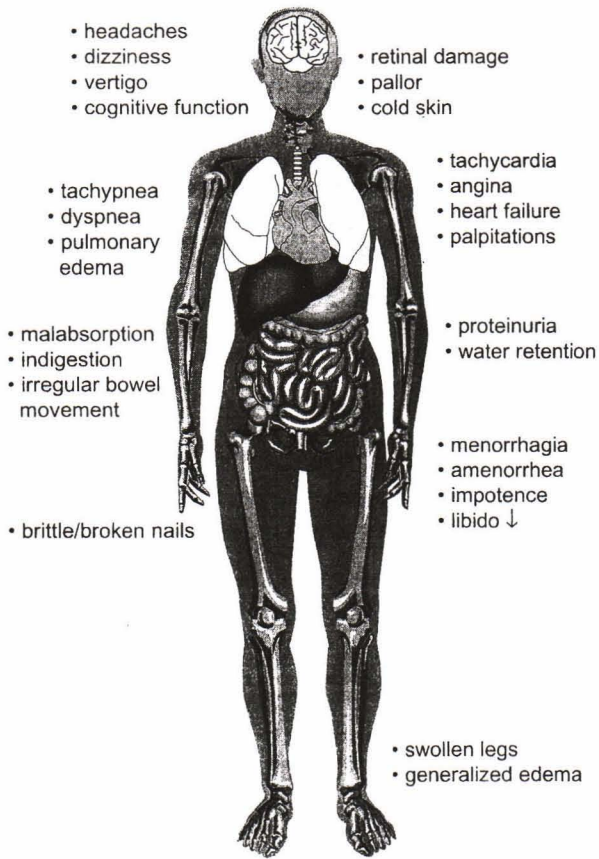
3. อาการและอาการแสดงของภาวะโลหิตจาง

ภาวะโลหิตจางมีผลต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย (ตารางที่ 1) มีอาการและอาการแสดงหลายประการที่คล้ายคลึงกับอาการจากสาเหตุอื่น ๆ ที่พบได้ในผู้ป่วย

มะเร็ง เช่น อาการอ่อนเพลียจากโรคมะเร็ง หรือจากการรักษาโรคมะเร็งไม่ว่าจะเป็นการฉายแสงรังสีรักษา หรือยาเคมีบำบัด อาการหอบเหนื่อยจากโรคมะเร็งในปอดหรือปอดอักเสบ เป็นต้น

ตารางที่ 1. ผลของภาวะโลหิตจางต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย

ระบบประสาท	ระบบไต
- ความคิดอ่าน	- เลือดไปเลี้ยงน้อย
- อารมณ์	- น้ำเกินในร่างกาย
ระบบหัวใจและหลอดเลือด	ระบบทางเดินอาหาร
- หัวใจเต้นเร็ว	- ทางเดินอาหารทำงานผิดปกติ
- อ่อนเพลีย	ระบบสืบพันธุ์
ระบบหายใจและหัวใจ	- รอบเดือนผิดปกติ
- เหนื่อยง่าย	- ไม่มีความต้องการทางเพศ
- หัวใจล้มเหลว	- เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ
ระบบผิวหนัง	ระบบภูมิคุ้มกัน
- เลือดไปเลี้ยงน้อยลง	- ภูมิคุ้มกันบกพร่อง
- ชีด	
- ผิวหนังเย็น	



รูปที่ 9. อาการและอาการแสดงของภาวะโลหิตจาง

อาการและอาการแสดงของภาวะโลหิตจางมีความรุนแรง และความดำเนินโรคขึ้นกับระดับของฮีโมโกลบิน (ตารางที่ 2) และสมรรถภาพของผู้ป่วย ตลอดจนระยะเวลาของโรคมะเร็งและวิธีการรักษา ผู้ป่วยมะเร็งที่มีโรคประจำตัวอยู่แล้ว เช่น โรคหัวใจ หรือโรคปอด รวมทั้ง

ผู้ป่วยสูงอายุมักจะทนภาวะโลหิตจางได้น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัวหรือผู้ป่วยอายุน้อย อาการหลายอย่างจากภาวะโลหิตจางต้องถามจากตัวผู้ป่วย เนื่องจากไม่สามารถตรวจวัดด้วยการตรวจร่างกายได้

อาการและอาการแสดงของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่ ระดับฮีโมโกลบิน ความรวดเร็วในการเกิดภาวะโลหิตจาง อายุและสมรรถภาพทางร่างกายของผู้ป่วย กลไกการชดเชย และการแก้ไขอาการจากภาวะโลหิตจางของร่างกาย ผลของภาวะโลหิตมีผลต่อระบบต่าง ๆ ในร่างกายทุกระบบ ตั้งแต่ระบบประสาท ระบบหัวใจ ผิวหนัง ไต ทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ และระบบภูมิคุ้มกัน อาการและอาการแสดงจะแตกต่างกัน ดังแสดงในรูปที่ 9 ในผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีอาการแตกต่างกัน ตั้งแต่ผิวหนังเย็น มีน้ิรีระะ ชีมี ใจสั้น จนถึงปอดบวม น้ำ และหัวใจวาย อาการซีมีเศร้ำ และความคิดอ่านผิดปกติ ได้ ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง นอกเหนือจากผลที่เกิดขึ้นจากโรคมะเร็งโดยตรง หรือจากวิธีการรักษาโรคมะเร็ง

มีวิธีการจัดแบ่งระดับของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งได้หลายวิธี โดยจัดแบ่งตามระดับฮีโมโกลบิน ระบบที่นิยมใช้ ได้แก่ ระบบขององค์การอนามัยโลก (WHO) ระบบขององค์การวิจัยการรักษามะเร็งภาคพื้นยุโรป (EORTC) และระบบของสถาบันมะเร็ง (NCI) ดังแสดงใน (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2. อาการและอาการแสดงของภาวะโลหิตจาง

อาการและอาการแสดงของภาวะโลหิตจาง		
ระดับฮีโมโกลบิน		
น้อย	ปานกลาง	มาก
10-12 g/dL	8 -10 g/dL	< 8 g/dL
Symptoms:		
Tiredness	Fatigue	Overwhelming
Decreased tissue perfusion	Inability to concentrate	Fatigue/exhaustion
Increased heart rate	Tachycardia	Dizziness, vertigo
Tissue extraction of oxygen	Palpitations	Depressive moods,
Dilalation of peripheral vasculature	Dyspnea on exertion	Sleep disturbances
	Tachycardia	Impaired cognitive function
	Pallor	Dyspnea at rest

ตารางที่ 3. การแบ่งระดับของฮีโมโกลบินในภาวะโลหิตจาง

System	การจัดระดับของภาวะโลหิตจาง				
	0	1	2	3	4
	ไม่ซีด	ซีดน้อย	ซีดปานกลาง	ซีดมาก	ซีดรุนแรง
WHO	≥ 11	< 11-9.5	< 9.5-8.0	< 8.0-6.5	< 6.5
Hb (g/dL)					
EORTC					
Hb (g/dL)	> 12	< 12-10	< 10-8.0	< 8.0-6.5	< 6.5

4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

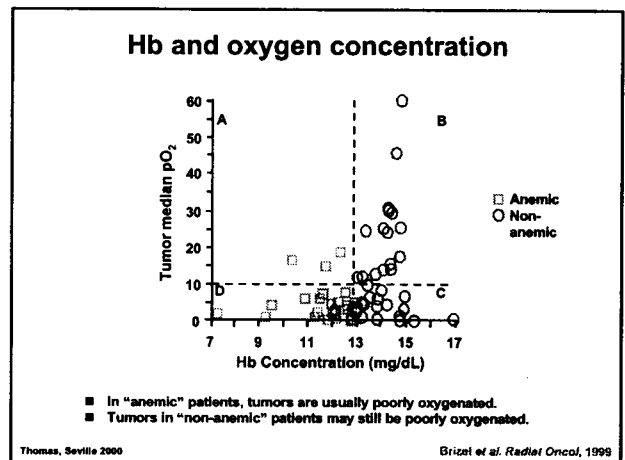
ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งมีลักษณะคล้ายกับภาวะโลหิตจางในโรคเรื้อรัง (anemia of chronic diseases) การตรวจนับเม็ดเลือดแดงจะพบว่าต่ำ เม็ดเลือดแดงดีดสีและขนาดปกติ (normochromic normocytic anemia) การเจาะไขกระดูกตรวจจะพบว่าเซลล์ต้นกำเนิดและเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงลดน้อยลง (erythroplasia)

ระดับของธาตุเหล็กในเลือดต่ำ (low serum iron) ความสามารถในการจับเหล็กอยู่ในระดับปกติหรือต่ำ (low to normal serum iron binding capacity) ระดับเฟอริตินในเลือดปกติหรือสูง (normal to high serum ferritin) จำนวนเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดต่ำ (reduced number of sideroblasts) ระดับของ erythropoietin ในเลือดต่ำ (low serum erythropoietin) ไม่เป็นสัดส่วนกับระดับความซีดของผู้ป่วย เม็ดเลือดแดงมีอายุสั้นกว่าปกติ และการใช้เหล็กของไขกระดูกลดลง (decreased reutilization of bone marrow iron stores)

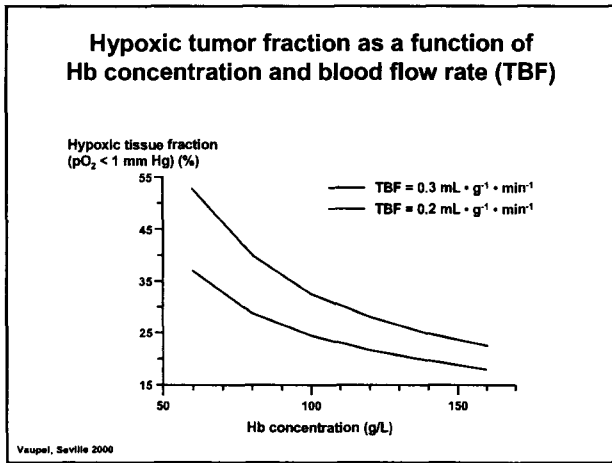
5. ความสำคัญของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง

ภาวะโลหิตจางทำให้ปริมาณฮีโมโกลบินที่นำออกซิเจนไปสู่เนื้อเยื่อของร่างกายทั่วไป และก้อนมะเร็งลดต่ำลง ดังนั้นในผู้ป่วยที่ซีดจะมีก้อนมะเร็งที่ขาดออกซิเจนมากกว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่ซีด จากการศึกษาในระดับ

ออกซิเจนในก้อนมะเร็งของในผู้ป่วยของศีรษะและคอ 63 รายเปรียบเทียบกับระดับฮีโมโกลบินเลือด (7) พบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง ก้อนมะเร็งในผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนน้อยเท่านั้นที่มีระดับออกซิเจนในก้อนมะเร็งปกติ (บริเวณ A ในรูปที่ 10) ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ซีดกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีระดับออกซิเจนในก้อนมะเร็งปกติ (บริเวณ B ในรูปที่ 10) ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดที่ซีดจะมีระดับออกซิเจนในก้อนมะเร็งต่ำ (บริเวณ C ในรูปที่ 10) และแม้แต่ในกลุ่มที่ไม่ซีดก็ตามก็ยังมีผู้ป่วยบางราย พบระดับออกซิเจนในก้อนมะเร็งต่ำได้ (บริเวณ D ในรูปที่ 10)



รูปที่ 10. ระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินและออกซิเจนในผู้ป่วยมะเร็ง



รูปที่ 11. การไหลเวียนของเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็ง และระดับฮีโมโกลบิน มีความเกี่ยวข้องกัน ต่อระดับออกซิเจนในก้อนมะเร็ง

การที่ก้อนมะเร็งขาดออกซิเจนนอกเหนือจากสาเหตุที่ระดับฮีโมโกลบินในเลือดต่ำ ยังเกี่ยวข้องกับอัตราการไหลเวียนของเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งอีกด้วย⁽⁸⁾ ก้อนมะเร็งที่มีเลือดไหลเวียนไปเลี้ยงมากจะมีระดับออกซิเจนสูงกว่าก้อนมะเร็งที่มีเลือดไปเลี้ยงน้อย (รูปที่ 11) เมื่อมะเร็งที่ระดับความดันของออกซิเจนในก้อนมะเร็งต่ำ จะเกิดภาวะคือการฉายแสงรังสีรักษาในที่สุด

ภาวะออกซิเจนต่ำ (hypoxia) นอกจากจะทำให้มะเร็งดื้อต่อรังสีแล้ว ยังทำให้มะเร็งมีความรุนแรงมากขึ้นเรื่อยๆ โดยเริ่มจากเมื่อมีภาวะออกซิเจนต่ำ (hypoxia) เซลล์มะเร็งก็จะมีมีการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของยีน (gene expression) ทำให้เซลล์มะเร็งรุนแรงขึ้นจะมีความสามารถที่ทนภาวะออกซิเจนต่ำ (hypoxia) ได้ดีขึ้น มีความรุนแรงมากขึ้นและสามารถแบ่งตัวต่อไปได้ในภาวะออกซิเจนต่ำ (hypoxia) ซึ่งเมื่อมีเซลล์มะเร็งมากขึ้น ภาวะออกซิเจนต่ำ (hypoxia) ก็จะทำให้ความรุนแรงมากขึ้นเป็นวงจรรี้อยไป

Hockel และคณะ (1996)⁽⁹⁾ ได้รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่รักษาด้วยการผ่าตัดหรือฉายแสงรังสีรักษา 89 ราย พบว่าถ้ามีค่าความดันออกซิเจน (pO_2) ในเนื้อเยื่อน้อยกว่า 10 มิลลิเมตรปรอท จะทำอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยหลังการรักษาต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าความดันออกซิเจน (pO_2) ในเนื้อเยื่อมากกว่า

10 mmHg ($p = 0.0039$) แสดงว่าระดับออกซิเจนต่ำในก้อนเนื้ออกเป็นปัจจัยที่ทำนายการมีชีวิตรอดหลังการรักษา

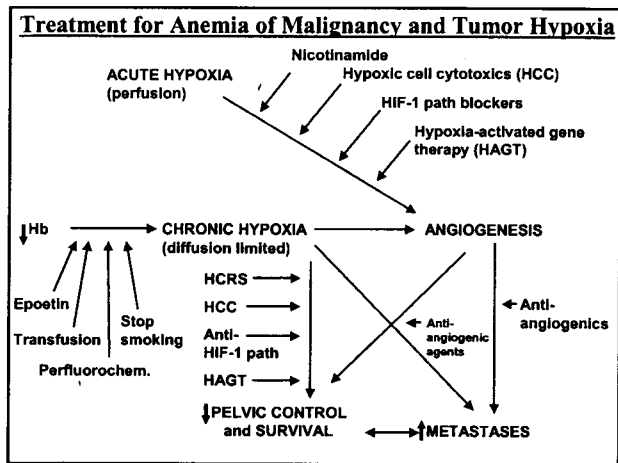
ยังมีรายงานการศึกษาพบว่า ค่าความดันออกซิเจน (pO_2) ในเนื้ออกปฐมภูมิ (primary tumor) ($n=112$) มีค่าเฉลี่ยของความดันออกซิเจนเท่ากับ 12.2 ± 1.0 มิลลิเมตรปรอท ส่วนมะเร็งที่กลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (locoregional recurrence tumor, $n = 52$) ได้ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 7.3 ± 1.2 มิลลิเมตรปรอท พบว่าอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยหลังการรักษาในกลุ่มเป็นซ้ำเฉพาะที่ (locoregional recurrence tumor) ต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งปฐมภูมิ (primary tumor) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.0001$)

รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 52 ราย ในปี 1998⁽¹⁰⁾ โดยวัดค่าความดันออกซิเจน (pO_2) ในมะเร็งที่เป็นซ้ำ (recurrent tumor) พบว่ากลุ่มที่มีค่าความดันออกซิเจน (pO_2) มากกว่า 4 มิลลิเมตรปรอท ($n = 26$) จะมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มมีความดันออกซิเจนต่ำกว่า 4 มิลลิเมตรปรอทอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.0137$)

จากผลการวิจัยดังกล่าวได้ชี้ให้เห็นว่าภาวะออกซิเจนต่ำ (hypoxia) เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญต่อการพยากรณ์ผลการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก

โดยทั่วไปแล้ว ในระหว่างการรักษาด้วยรังสีฮีโมโกลบินของผู้ป่วยจะค่อย ๆ ลดลง ซึ่งก็จะเข้าสู่วงจรที่ทำให้เกิดภาวะออกซิเจนต่ำในก้อนมะเร็ง (tumor hypoxia) เซลล์มะเร็งรุนแรงมากขึ้น และทำให้ผลการรักษาที่ได้ไม่ดี ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยการให้เลือดฮีโมโกลบินจะสูงขึ้นชั่วคราว แต่ก็ค่อย ๆ ลดลงในระยะเวลาต่อมาตามอายุของเม็ดเลือดแดง การรักษาในอุดมคติที่เหมาะสมควรจะเป็นการรักษาที่ทำให้ฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ อย่างคงที่ ไม่ใช่เพิ่มขึ้นชั่วคราว วิธีการรักษาภาวะออกซิเจนต่ำ (hypoxia) นั้น (รูปที่ 12) พอจะแบ่งออกเป็น

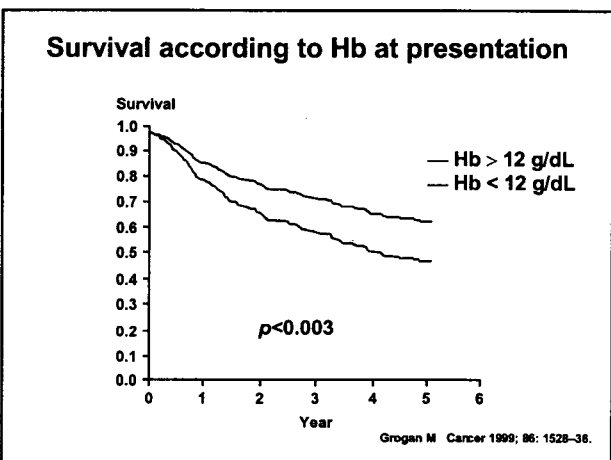
1. ภาวะออกซิเจนต่ำเฉียบพลัน (acute hypoxia) รักษาได้ด้วย nicotinamide, hypoxic cell cytotoxic, HIF-1 path blockers, hypoxia activated gene therapy



รูปที่ 12. วิธีการรักษาภาวะฮ็อกซิเจนต่ำ

2. ภาวะฮ็อกซิเจนต่ำเรื้อรัง (chronic hypoxia) รักษาได้ด้วยการให้เลือด, ฉีดยา, erythropoietin, Perfluorochem, การหยุดสูบบุหรี่

ระดับฮีโมโกลบินของผู้ป่วยมะเร็งมีความสัมพันธ์กับผลการรักษาโรคมะเร็งว่าจะได้ผลดีหรือไม่นั้น มีการศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยปากมดลูก 605 คน ระยะ IB ถึง IV A ด้วยการฉายแสงรังสีรักษา⁽¹¹⁾ พบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนการรักษาสูงกว่าหรือเท่ากับ 12 กรัมต่อเดซิลิตร มีอัตราการรอดชีวิตภายหลังการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่ฮีโมโกลบินต่ำกว่า 12 กรัมต่อเดซิลิตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ร้อยละ 12 ($p < 0.003$) ดังแสดงใน (รูปที่ 13) และระดับต่ำสุดของ



รูปที่ 13. อัตราการรอดชีวิต

ฮีโมโกลบินในแต่ละสัปดาห์ระหว่างการรักษาเป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่สำคัญของผลการรักษา ดังนั้น ระหว่างการรักษาโรคมะเร็งมดลูกด้วยการให้ยาเคมีบำบัด ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษา ควรรักษาระดับฮีโมโกลบินในเลือดระหว่างการรักษาไม่ให้ต่ำกว่า 12 กรัมต่อเดซิลิตร จะทำให้การรักษามีผลดียิ่งขึ้นและเพิ่มอัตราการรอดชีวิต หลังการรักษาได้มากขึ้น

6. หน้าที่และบทบาทของ Erythropoietin (EPO)

ประวัติการค้นพบของ erythropoietin นั้นเริ่มจาก ตั้งแต่ปี ค.ศ.1863 มีการค้นพบว่าภาวะฮ็อกซิเจนต่ำ (hypoxia) มีผลทำให้ระดับฮีมาโตคริต (Hct) สูงขึ้น และต่อมาในปี ค.ศ.1903 ก็มีการเสนอว่าน่าจะมีฮอร์โมนที่ควบคุมการสร้างเม็ดเลือดแดง และก็ได้มีการค้นพบฮอร์โมนดังกล่าวและตั้งชื่อว่า erythropoietin และต่อมาในปี ค.ศ. 1983 ก็มีการผลิต recombinant human erythropoietin เพื่อใช้ในการแพทย์เป็นครั้งแรกโดยบริษัท AMGEN

Erythropoietin^(12,13) ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างเม็ดเลือดแดง ถ้าขาด erythropoietin จะทำให้เกิดภาวะโลหิตจางอย่างรุนแรง ยีน erythropoietin อยู่บนโครโมโซม 7g 11-12 และ โปรตีนที่สร้างโดยยีนนี้มีกรดอะมิโน 165 ตัว และมีขนาดน้ำหนักอนุ 30,400 ดาลตัน erythropoietin สร้างจากเซลล์ของไต เมื่อเกิดภาวะฮ็อกซิเจนในเลือดต่ำหรือเลือดไม่สามารถขนส่งฮ็อกซิเจนได้ การถ่ายทอด (transcription) ของยีนนี้ควบคุมโดยโปรตีนที่จับกับฮีม (heme) ผู้ป่วยมะเร็งไตบางคนพบภาวะเม็ดเลือดแดงสูง (erythrocytosis) ซึ่งเกิดจากการที่ก้อนมะเร็งกดทับไตทำให้เกิดภาวะฮ็อกซิเจนต่ำ หรือจากการที่เซลล์มะเร็งสร้าง erythropoietin เอง

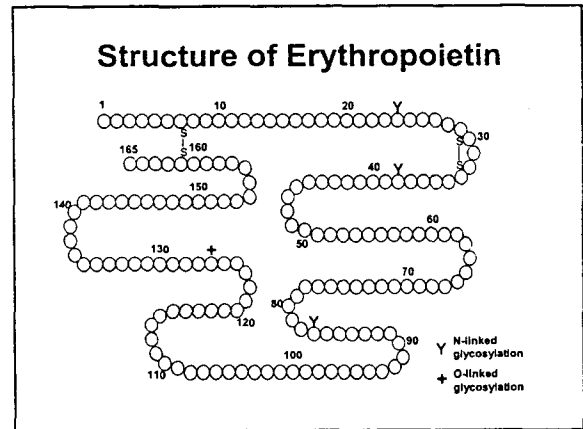
Erythropoietin จับกับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดงในไขกระดูกที่มี receptor ต่อ erythropoietin และกระตุ้นการสร้างเซลล์อ่อนของเม็ดเลือดแดง erythroid colony-forming cells และ burst-forming unit ยีนของ erythropoietin receptor มีลักษณะเป็นโปรตีนแถวเดี่ยว ซึ่งอาจทำหน้าที่แบบอนุเดี่ยว (monomer) หรืออนุคู่

(homodimer)

ความเข้มข้นของระดับ erythropoietin ในเลือดของคนปกติประมาณ 4 ถึง 30 หน่วยต่อลิตร มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของ recombinant erythropoietin ประมาณ 9 ถึง 13 ชั่วโมง ระดับของ erythropoietin จะเริ่มมีเพิ่มสูงขึ้นเมื่อระดับฮีโมโกลบินลดต่ำกว่าร้อยละ 35 และอาจเพิ่มขึ้นได้สูงถึง 100 ถึง 1000 เท่า ของระดับปกติ ในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางรุนแรง ในผู้ป่วยมะเร็งที่ซีดเรื้อรัง มักมีระดับ erythropoietin ต่ำกว่าปกติที่ควรเป็น การรักษาด้วยยา Epoetin จะได้ประโยชน์ ถ้าระดับ erythropoietin ในเลือดต่ำผิดปกติ

Erythropoietin มีลักษณะเป็น glycoprotein (รูปที่ 14) คือมีโมเลกุลของน้ำตาลติดอยู่ ซึ่งโมเลกุลของน้ำตาลนี้เองที่ช่วยให้ erythropoietin มีความเสถียรมากขึ้น ถูกทำลายช้าลงในร่างกาย กลไกการออกฤทธิ์นั้น erythropoietin จะจับกับ receptor บนผิวเซลล์แล้วทำให้เกิด signal transduction กระตุ้นให้เซลล์เกิดการแข็งตัวเพิ่มขึ้น หรือวิวัฒนาการเป็นเซลล์ตัวแก่ receptor ของ erythropoietin เป็นกลุ่มเดียวกับ receptor ของ thrombopoietin, granulocyte colony stimulating factor, และ growth hormone เมื่อ erythropoietin จับกับ receptor แล้วจะทำให้เกิด receptor dimerization แล้วทำให้เกิด signal transduction ต่อไป ผลของ erythropoietin นั้นจะช่วยให้มีการรอดชีวิต (survival) และ การวิวัฒนาการ (differentiation) ของเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดแดง (erythroid progenitor) การใช้ครั้งแรกของ erythropoietin ทางคลินิกนั้นเป็นการใช้กับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเพื่อรักษาภาวะโลหิตจาง ซึ่งปัจจุบันก็มีการใช้อย่างแพร่หลายในขนาด 50-150 หน่วยต่อกิโลกรัม

Epoetin alfa เป็นสารสังเคราะห์ที่มีสูตรโครงสร้างของกรดอะมิโนเหมือน erythropoietin ที่สร้างภายในร่างกาย Epoetin alfa เป็นยาที่สามารถใช้รักษาภาวะโลหิตจางได้ดี ได้รับการพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาภาวะซีดที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง มีผู้ป่วยมากกว่าหนึ่งล้านคนในสหรัฐอเมริกาในช่วงเวลา



รูปที่ 14. ลักษณะของ erythropoietin

มากกว่า 10 ปีที่ผ่านมาใช้ Epoetin alfa ในการรักษาตามข้อบ่งชี้ 4 อย่าง การฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งมีประสิทธิภาพเท่ากับสัปดาห์ละ 3 ครั้ง การใช้ Epoetin alfa ทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น และอาจมีผลต่อการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็ง มีจำหน่ายในรูปแบบเข็มบรรจุยา (prefill syringe) หรือขวด (vial) ในขนาดสูง คือ 10,000 และ 40,000 หน่วยต่อขวด

ผลข้างเคียงของยา Epoetin พบน้อย อาจพบภาวะความดันโลหิตสูงหรือเส้นเลือดอุดตัน Thrombosis ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่รักษาอาการซีดด้วยยา Epoetin แต่ในผู้ป่วยมะเร็งที่การทำงานของไตปกติมักไม่พบผลข้างเคียงดังกล่าว การตรวจระดับฮีโมโกลบินเป็นระยะ ๆ จะช่วยป้องกันไม่ให้ระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงสูงเกินไป (erythrocytosis) จากการรักษาด้วยยา Epoetin

ก่อนปี ค.ศ.1980 แพทย์จะให้เลือดต่อเมื่อระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 10 กรัมต่อเดซิลิตร แต่การให้เลือดมีความเสี่ยงในเรื่องการติดเชื้อ เช่น ไวรัสตับอักเสบ ไวรัสโรคเอดส์ เป็นต้น หลังปี 1980 จึงมีข้อแนะนำในการให้เลือดต่อเมื่อระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร หรือผู้ป่วยมีอาการจากภาวะโลหิตจาง ในปัจจุบันมีทางเลือกในการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยมะเร็งได้หลายทางนอกเหนือจากการให้เลือด ซึ่งมักใช้ในกรณีภาวะซีดเฉียบพลัน ทางเลือกอื่น ๆ ได้แก่ การใช้ Epoetin alfa และการใช้เลือดเทียม

7. ผลการศึกษาวิธีรักษาภาวะโลหิตจางด้วยยา Epoetin alfa

รายงานการวิจัยการใช้ Epoetin alfa ที่สำคัญในการรักษาภาวะโลหิตจาง (anemia) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีและยาเคมีบำบัดมีดังนี้

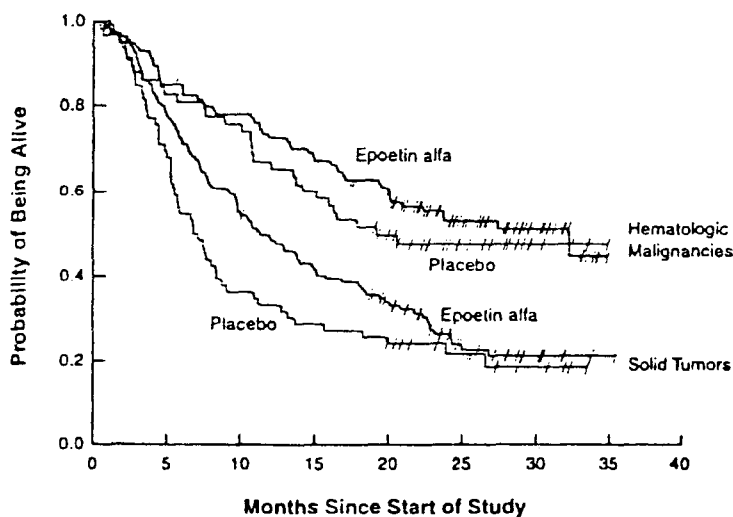
Glaser และคณะ(1998)⁽¹⁴⁾ ได้ศึกษาการใช้ Epoetin alfa ในผู้ป่วยมะเร็งช่องปากที่อยู่ในระยะ T2-4, N0-2 และระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12.5 กรัมต่อเดซิลิตร โดยผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยรังสีปริมาณ 50 Gy ใน 25 ครั้ง ยาเคมีบำบัด Mitomycin 7.5 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในวันที่ 1 และยา 5FU 750 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในวันที่ 1-5 และให้ Epoetin alfa 10,000 IU ฉีดใต้ผิวหนัง 3 ครั้งต่ออาทิตย์ แล้วตามด้วยการผ่าตัดทั้งหมด 30 ราย และเปรียบเทียบผลในผู้ป่วยอีก 30 ราย ซึ่งได้รับการรักษาเหมือนกันแต่จะไม่ได้รับ Epoetin alfa พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ Epoetin alfa จะมีค่าฮีโมโกลบินสูงกว่ากลุ่มที่ไม่รับ Epoetin alfa อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Epoetin alfa มีอัตราการตอบสนองแบบสมบูรณ์ (complete response rate) หลังการผ่าตัดอัตราการอยู่รอดหลังการรักษา 2 ปี สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ Epoetin alfa อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 90 และ

ร้อยละ 60 ตามลำดับ (p = 0.03) จากการศึกษานี้ทำให้ข้อสรุปดังนี้

1. Epoetin alfa สามารถทำให้ฮีโมโกลบินในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีและยาเคมีบำบัดเพิ่มขึ้น
2. Epoetin alfa สามารถเพิ่มอัตราการควบคุมโรคและอัตราการอยู่รอดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีและยาเคมีบำบัด

สำหรับระดับฮีโมโกลบินที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสี และยาเคมีบำบัดนั้นขึ้นอยู่กับผลของการรักษา ชนิดของเนื้องอกและเพศของผู้ป่วย

การศึกษาของ Littlewood และคณะ⁽¹⁵⁾ เป็น multinational, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial ในผู้ป่วยมะเร็ง 375 รายที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดที่ไม่ใช่ยาซีสพลาติน (non-cisplatin chemotherapy) และมีระดับฮีโมโกลบิน น้อยกว่า 10.5 กรัมต่อเดซิลิตร ให้การรักษาด้วย Epoetin alfa 150 IU/kg (10,000 IU) ฉีดใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 3 ครั้งนาน 12 - 24 สัปดาห์ และหากไม่ตอบสนองใน 4 สัปดาห์ก็เพิ่มขนาดเป็น 300 IU/kg สัปดาห์ละ 3 ครั้ง เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก ซึ่งก็พบว่ายา Epoetin ช่วยเพิ่มระดับฮีโมโกลบินต่างจากยาหลอกชัดเจน และกลุ่มที่ได้รับยา

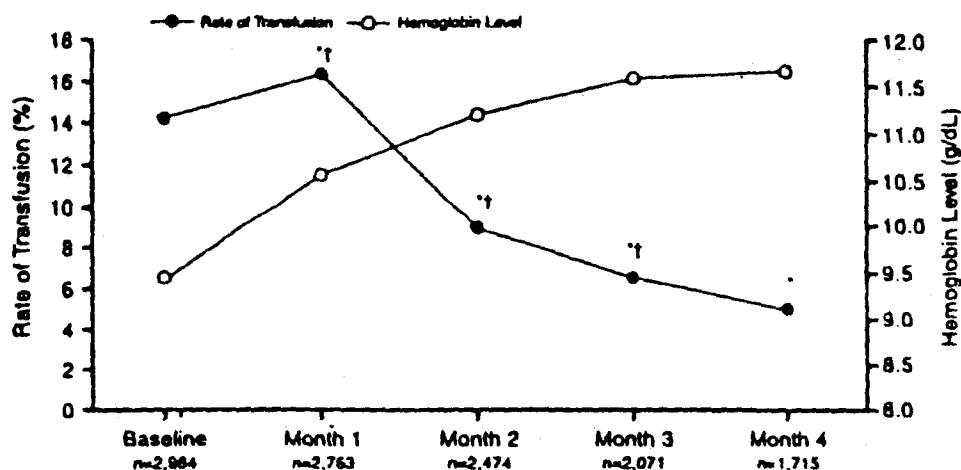


รูปที่ 15. แสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง

Epoetin alfa มีผู้ป่วยตอบสนอง (ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 กรัมต่อเดซิลิตร) ร้อยละ 70 และที่น่าสนใจมากคือ นอกจาก Epoetin alfa จะเพิ่มระดับฮีโมโกลบินแล้วยังช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในระยะ 1 ปีแรกด้วย หากดูกราฟการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่รักษา (Kaplan-Meier curve) จะเห็นความแตกต่างของเส้นกราฟระหว่างในอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยา Epoetin alfa กับยาหลอกชัดเจนที่ 1 ปี (ร้อยละ 60 เทียบกับร้อยละ 49) แต่หากติดตามต่อไปจนถึง 3 ปี เส้นกราฟกลับมาบรรจบกัน (รูปที่ 15) แสดงว่า survival benefit นั้นหายไปหลัง 3 ปี ซึ่งเป็นเพราะเมื่อถึงระยะนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่โรคมักจะกำเริบ นอกจากฮีโมโกลบินที่เพิ่มขึ้นและการเพิ่ม short term survival แล้ว เมื่อศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยก็พบว่ากลุ่ม Epoetin alfa มีคะแนนเพิ่มขึ้นหลังการรักษา ในขณะที่กลุ่มยาหลอกมีคะแนนลดลง ไม่ว่าจะดูด้วยการวัดแบบใดซึ่งได้แก่ FACT-G, fatigue subscale, anemia subscale, energy level, ability to do daily activity, และคุณภาพชีวิตโดยรวม ดังนั้นจากการศึกษานี้สรุปได้ว่า Epoetin alfa ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดที่ไม่ใช่ซิสพลาติน ช่วยเพิ่มระดับฮีโมโกลบิน ลดการให้เลือด ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

การศึกษาของ Gabilove และคณะ⁽¹⁶⁾ ทำการศึกษาผู้ป่วย 3,012 ราย เป็น open-label, non-randomized trial ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดที่ไม่ใช่เม็ดเลือดขาว (non-myeloid malignancy) ที่ได้รับยาเคมีบำบัด และมีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 11 กรัมต่อเดซิลิตร ใช้ Epoetin alfa ในขนาด 40,000 IU สัปดาห์ละครั้ง และเพิ่มขึ้นเป็น 60,000 IU หากระดับฮีโมโกลบิน เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 1 กรัมต่อเดซิลิตร หลัง 4 สัปดาห์ การศึกษานี้รวบรวมจากผู้ป่วยตามคลินิกต่าง ๆ ซึ่งก็พบเช่นเดียวกันว่า Epoetin alfa ช่วยเพิ่มระดับฮีโมโกลบิน และลดการให้เลือด (รูปที่ 16) ส่วนการประเมินผลของ Epoetin alfa ต่อคุณภาพชีวิตโดยใช้แบบทดสอบ LASA (Linear Analog Scale Assessment) โดยให้ผู้ป่วยประเมินตนเองโดยให้คะแนนตั้งแต่ 0 -100 พบว่าผู้ป่วยยังมีการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินมากเท่าไรก็จะมีมีการเพิ่มขึ้นของคุณภาพชีวิต และทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

ในการประเมินคุณภาพชีวิตนิยมใช้ แบบทดสอบ FACT-An (Functional Assessment of Cancer Therapy Measurement System) และ LASA จากการศึกษาของ Demetri และคณะ⁽¹⁷⁾ ประเมินผลของ Epoetin alfa ต่อคุณภาพชีวิต โดยใช้แบบทดสอบ FACT-An พบว่าผู้ป่วย



รูปที่ 16. แสดงอัตราการให้เลือดและระดับฮีโมโกลบินของผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดและยา Epoetin

ที่มีระดับฮีโมโกลบินลดลงไม่ว่าจะมีการตอบสนองแบบใด ก็ไม่ทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้น 0 - 2 กรัมต่อเดซิลิตร หรือมากกว่า 2 กรัมต่อเดซิลิตร มีคุณภาพชีวิตดีขึ้นไม่ว่าจะมีการตอบสนองแบบ complete หรือ partial response หรือ stable disease แต่ผู้ป่วยที่โรคลุกลามขณะรักษา (progressive disease) คุณภาพชีวิตไม่เพิ่มขึ้นถึงแม้ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นก็ตาม

Cleeland และคณะ⁽¹⁸⁾ รายงานผู้ป่วย 4,382 ราย ที่มีภาวะซีด ซึ่งได้รับ Epoetin alfa และยาเคมีบำบัด โดยประเมินผลของ Epoetin alfa ต่อคุณภาพชีวิตโดยใช้แบบทดสอบ LASA พบว่าระดับฮีโมโกลบินที่เพิ่มขึ้นจากผลของ Epoetin alfa จะมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของคุณภาพชีวิต และคุณภาพชีวิตเพิ่มขึ้นมากที่สุดต่อเมื่อระดับฮีโมโกลบินเพิ่มจาก 11 กรัมต่อเดซิลิตรเป็น 12 กรัมต่อเดซิลิตร

การศึกษาในประเทศไทยนั้นเราเริ่มด้วยการวัดระดับ erythropoietin ในคนปกติ ชาย 100 ราย และหญิง 100 ราย⁽¹⁹⁾ ซึ่งเราพบว่าระดับ erythropoietin ในคนไทยผู้ชายนั้นเป็น 8.62 + 5.83 mIU/ml และในหญิงเป็น 8.40 + 3.82 mIU/ml (รูปที่ 17) และเราได้ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งด้วยซึ่งพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับ EPO แต่หากเทียบกับระดับฮีโมโกลบินแล้ว หากเป็นคนปกติในระดับ

ฮีโมโกลบินเดียวกันจะมี erythropoietin ในระดับสูงกว่านี้ ซึ่งแสดงว่าในผู้ป่วยเหล่านี้มีการตอบสนองของ erythropoietin ที่ไม่ปกติ (รูปที่ 18)

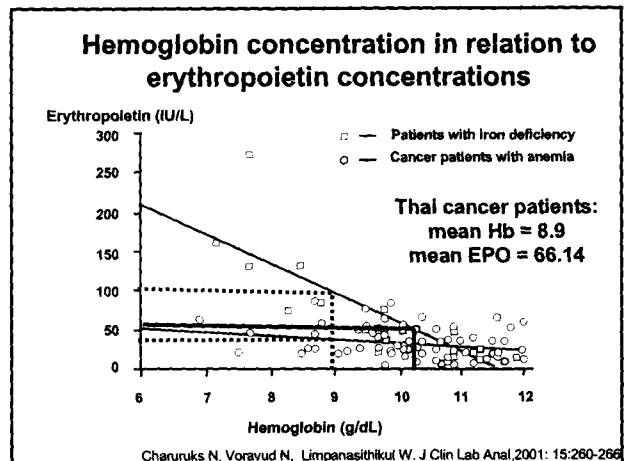
สิ่งต่อไปที่เราสนใจศึกษาคือ ในผู้ป่วยมะเร็งเหล่านี้เมื่อให้ erythropoietin แล้วบางรายจะตอบสนองในขณะที่บางรายไม่ตอบสนอง หากเราสามารถบอกได้ก่อนว่ารายใดที่จะตอบสนองเราก็อาจจะสามารถให้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพคุ้มค่ากับการรักษา (cost-effective) มากขึ้น

Charuruks N และคณะ⁽²⁰⁾ ได้รายงานผลการศึกษาตัววัดทางโลหิตวิทยา (hematological parameters) ในผู้ป่วยไทยที่มีโรคมะเร็งและภาวะโลหิตจาง เมื่อปี ค.ศ. 2001 พบว่า ในผู้ป่วย 28 รายมีค่าเฉลี่ยของฮีโมโกลบินและ erythropoietin เท่ากับ 8.98 กรัมต่อเดซิลิตร และ 66.14 mIU/ml ตามลำดับ ในขณะที่ประชากรไทยปกติ 200 ราย มีค่าเฉลี่ยของระดับฮีโมโกลบินและ erythropoietin เท่ากับ 13.50 กรัมต่อเดซิลิตร และ 8.51 mIU/ml ตามลำดับ และเมื่อได้ให้การรักษาด้วยยา Epoetin alfa พบว่าระดับ erythropoietin /reticulocyte count ratio เป็นอัตราส่วนที่สามารถใช้ทำนาย อัตราการตอบสนองต่อยา Epoetin alfa อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีความไว (sensitivity) ร้อยละ 87.5 ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 66.7 และความแม่นยำ (accuracy) ร้อยละ 78.6 (รูปที่ 19)

Hematological Parameters in Thai Cancer Patients with Anemia

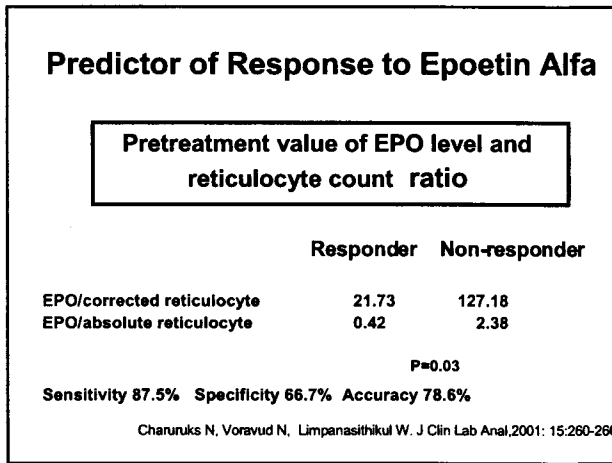
	Cancer	Normal
■ Number of Patients	28	200
■ EPO level (mIU/ml)	66.14 (+/-71.18)	8.51 (+/-4.93)
■ Reticulocyte count (%)	1.81 (+/- 1.60)	1.50 (+/-0.45)
■ Hb (g/dL)	8.98 (+/- 0.57)	13.50 (+/-1.10)
■ RBC (x 10 ¹² /L)	3.20 (+/- 0.49)	4.65 (+/-0.47)

Charuruks N, Voravud N, Limpanasithikul W. J Clin Lab Anal, 2001; 15:260-266
Charuruks N, Voravud N, Limpanasithikul W. J Med Assoc Thai, 2000; 83 :1267-73

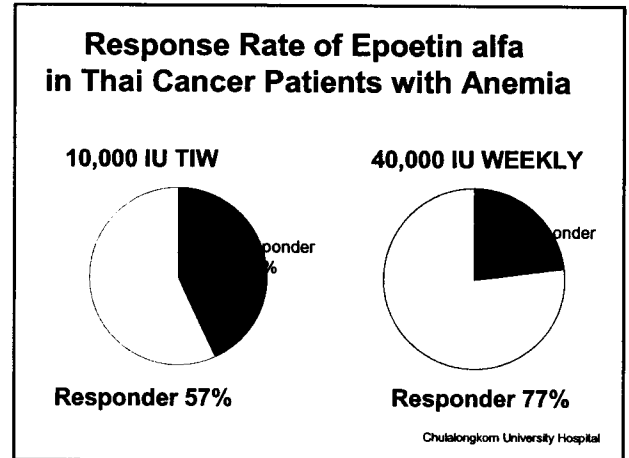


รูปที่ 17. ระดับของเม็ดเลือดแดง และ erythropoietin ในผู้ป่วยมะเร็ง และคนปกติ

รูปที่ 18. ความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองของระดับฮีโมโกลบินต่อระดับ erythropoietin ในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง



รูปที่ 19. ปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อยา Epoetin alfa

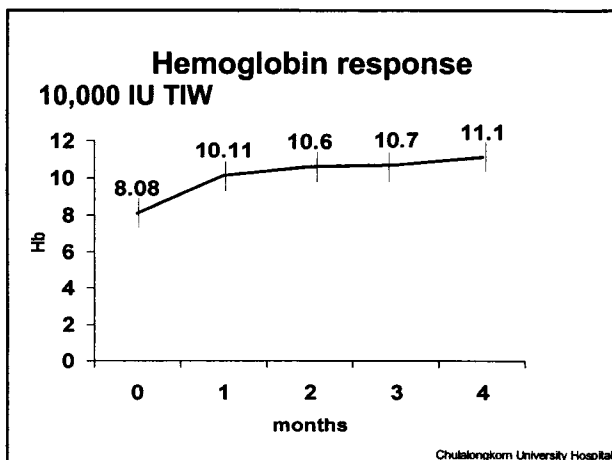


รูปที่ 20. ผลการรักษาด้วยยา Epoetin alfa

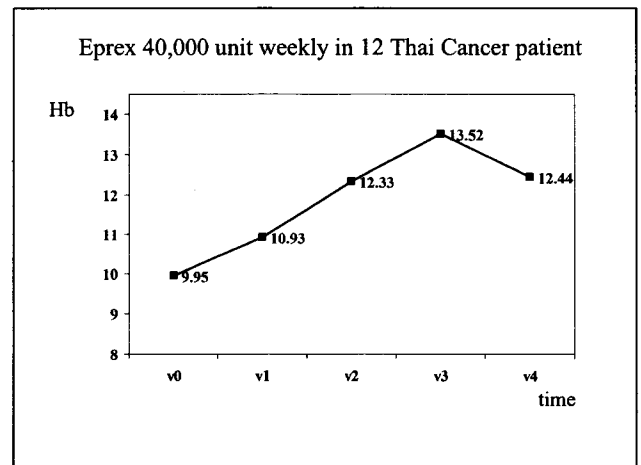
สิ่งที่ได้ศึกษาคือผลการตอบสนองต่อ Epoetin alfa ขนาด 10,000 IU สัปดาห์ละ 3 ครั้ง และขนาด 40,000 IU สัปดาห์ละครั้งในผู้ป่วยไทย จำนวน 19 ราย ซึ่งก็พบว่ามีการตอบสนองดี แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองขนาดที่ใช้พบว่า ยา Epoetin alfa ในขนาด 40,000 IU สัปดาห์ละครั้งมีอัตราการตอบสนอง (response rate) ร้อยละ 77 ในขณะที่ขนาด 10,000 IU สัปดาห์ละ 3 ครั้ง มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 57 (รูปที่ 20)

การตอบสนองต่อยา Epoetin alfa จะเห็นระดับ

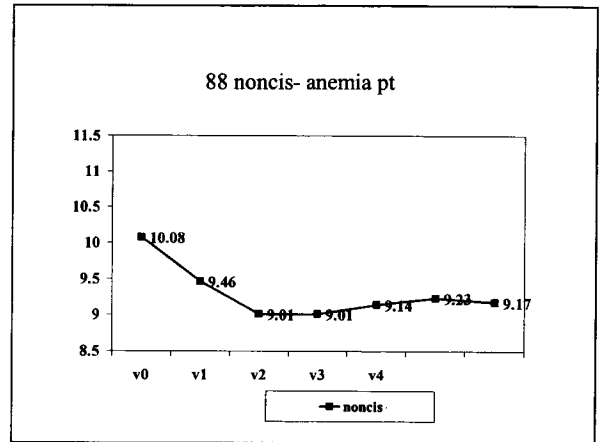
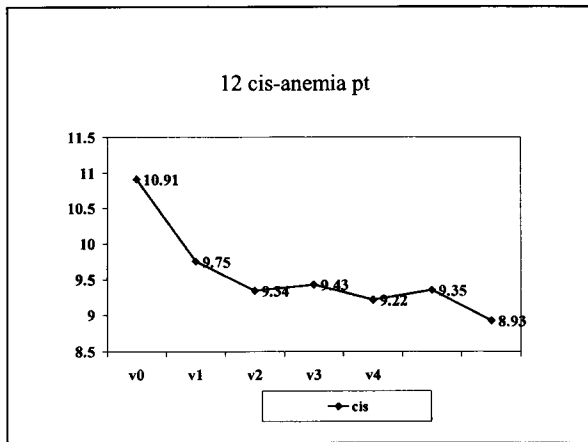
ฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นชัดเจนระหว่าง 2 ถึง 4 สัปดาห์แรกของการฉีดยา ดังนั้นการวัดผลการตอบสนองควรรออย่างน้อย 4 สัปดาห์ หลังจากเริ่มการรักษาขนาด 10,000 IU ฉีดสัปดาห์ละ 3 ครั้ง และขนาด 40,000 IU ฉีดสัปดาห์ละครั้ง มีการตอบสนองของฮีโมโกลบินที่ดี ดังแสดงใน (รูปที่ 21) และ (รูปที่ 22) และพบว่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นกว่าก่อนการรักษาด้วย (รูปที่ 25) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ได้ยา Epoetin มีระดับฮีโมโกลบินลดลงมากในระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (รูปที่ 23) และ (รูปที่ 24)



รูปที่ 21. การเพิ่มของระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยต่อของผู้ป่วยมะเร็งที่ฉีดยา Epoetin alfa ขนาด 10,000 IU สัปดาห์ละ 3 ครั้ง



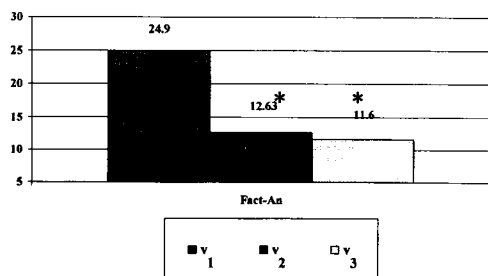
รูปที่ 22. การเพิ่มของระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยของผู้ป่วยมะเร็งที่ฉีดยา Epoetin alfa ขนาด 40,000 IU สัปดาห์ละครั้ง



รูปที่ 23. แสดงการลดลงของระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยมะเร็งในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ไม่ได้รับยา Epoetin

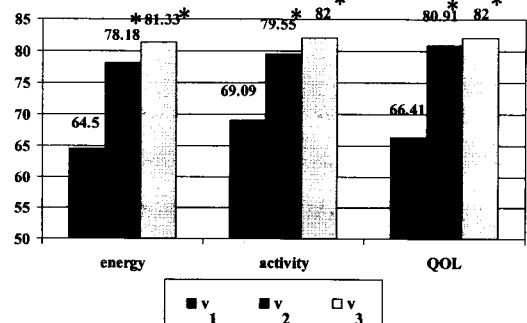
รูปที่ 24. แสดงการลดลงของระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยมะเร็งในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 88 ราย ที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ไม่ใช่ยาซิสพลาตินที่ไม่ได้รับยา Epoetin

Fact-An Scale Eprex n=22



หมายเหตุ: คะแนนมีค่าน้อยแสดงว่า QOL เพิ่มขึ้น

LASA Scale Eprex n=22



หมายเหตุ: คะแนนมีค่ามากแสดงว่า QOL เพิ่มขึ้น

รูปที่ 25. คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจางดีขึ้นจากยา Epoetin

การศึกษาคุณภาพชีวิตก่อนและหลังการใช้ยา Epoetin ในผู้ป่วยมะเร็งของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 22 คน ที่เกิดภาวะโลหิตจางระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด โดยวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยด้วยแบบสอบถามคุณภาพชีวิตก่อนการรักษาด้วยยา Epoetin และ ทุก 1 เดือน ระหว่างการฉีดยา Epoetin เป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่ามีคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมี Epoetin เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับคุณภาพชีวิตที่วัดก่อนการรักษา (รูปที่ 25)

ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วย Epoetin alfa มีอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (flu-like symptoms grade 1) ร้อยละ 36 ประกอบด้วยไข้ ปวดข้อ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ

มีนงง ง่วงนอน อ่อนเพลีย ซึ่งมักเกิดหลังจากให้ยาในวันแรกๆ และผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนอาการดังกล่าวได้ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4. ผลข้างเคียงของยา Epoetin alfa

Adverse Reaction	
Epoetin Alfa in Cancer – related Anemia	
Flu-like symptoms (grade 1) 36 %	
●	fever
●	joint & muscle pain
●	headache
●	dizziness
●	drowsiness
●	weakness
Chulalongkorn University Hospital	

Pure red cell aplasia (PRCA) เป็นภาวะโลหิตจางรุนแรงที่เกิดจากการขาดเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก (erythroblast น้อยกว่า ร้อยละ 0.5) และจำนวนเซลล์ตัวอ่อนเม็ดเลือดแดงในกระแสเลือดลดลง (reticulocyte count น้อยกว่าร้อยละ 1) ปกติพบน้อยมากและพบร่วมกับโรคต่างๆ หลายโรค ได้แก่ โรคมะเร็งบางชนิด โรค autoimmune โรคที่ T-cell ผิดปกติ การติดเชื้อไวรัสและเกิดจากยาบางชนิด รวมทั้งยา Epoetin มีรายงานเรื่องยา Epoetin และภาวะ PRCA ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1989 ถึงเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2002 จำนวน 141 ราย (รูปที่ 26) สำหรับประเทศไทยมีรายงานว่าพบอุบัติการณ์ของภาวะ PRCA จากยา Epoetin ที่ใช้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเท่านั้น โดยยังไม่มีรายงานในผู้ป่วยมะเร็งที่ใช้ยา Epoetin

Pure red cell aplasia (PRCA) เป็นผลข้างเคียงที่พบได้ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ฉีดยา Epoetin เป็นเวลานาน เชื่อว่าเกิดจาก antibody ต่อเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดง การที่ไม่พบผลข้างเคียงของ PRCA ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจางและรักษาด้วยการฉีดยา Epoetin เชื่อว่าเนื่องจากสาเหตุต่าง ๆ ดังนี้

1. ผู้ป่วยมะเร็งมีระบบภูมิคุ้มกันต้านทานต่ำ จากโรคที่เป็นหรือจากยาเคมีบำบัด

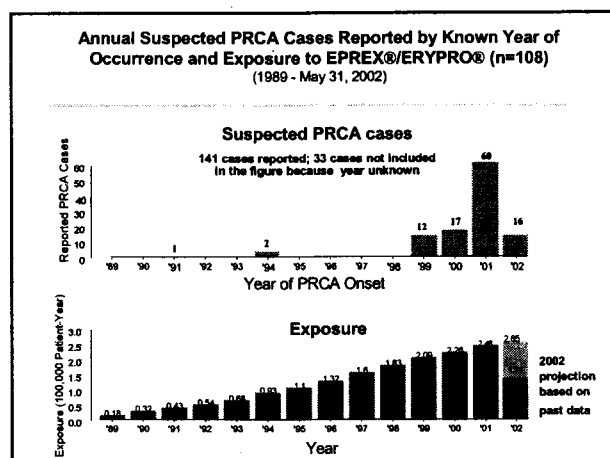
2. ระยะเวลาในการรักษาด้วยยา Epoetin สั้นกว่าผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง ระยะเวลาเฉลี่ยของการใช้ยา Epoetin คือ 12 สัปดาห์ ขนาดยาที่ใช้คือ 30,000 IU ต่อสัปดาห์ ในขณะที่ระยะเวลาเฉลี่ยที่ใช้ยา Epoetin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังคือ 52 สัปดาห์ โดยขนาดยาที่ใช้เฉลี่ยต่อสัปดาห์ประมาณ 8,000 IU

3. ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังอาจมีสาเหตุจำเพาะที่ทำให้เกิด PRCA โดยที่ไม่พบสาเหตุเหล่านี้ในผู้ป่วยมะเร็ง

4. ผลของยาเคมีบำบัดที่มีต่อไขกระดูก อาจทำให้ยากในการวินิจฉัยแยกโรค และสาเหตุของภาวะ PRCA ในผู้ป่วยมะเร็ง

8. ผลเสียของการให้เลือด

การใช้ยา Epoetin ในผู้ป่วยมะเร็งช่วยลดการให้เลือด และลดปัญหาที่เกิดจากให้เลือดอย่างเช่น การแพ้เลือด ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อโดยเฉพาะไวรัสตับอักเสบบีและซี ปริมาณสารน้ำในร่างกายมากเกินไป ที่อาจเป็นข้อจำกัดในผู้ป่วยบางราย การกตมูมิคุ้มกันที่เกิดจากการรับเลือดอาจทำให้ผลของการรักษามะเร็งเลวลง นอกจากนี้ยังมีปัญหาว่าการจ้องเลือด (cross match) ใช้เวลานานและอาจหาเลือดได้ยากในผู้ป่วย ที่มีกลุ่มเลือดที่หายาก



รูปที่ 26. อุบัติการณ์ของ pure red cell aplasia (PRCA) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วยยา Epoetin

ตารางที่ 5. ผลเสียของการให้เลือด

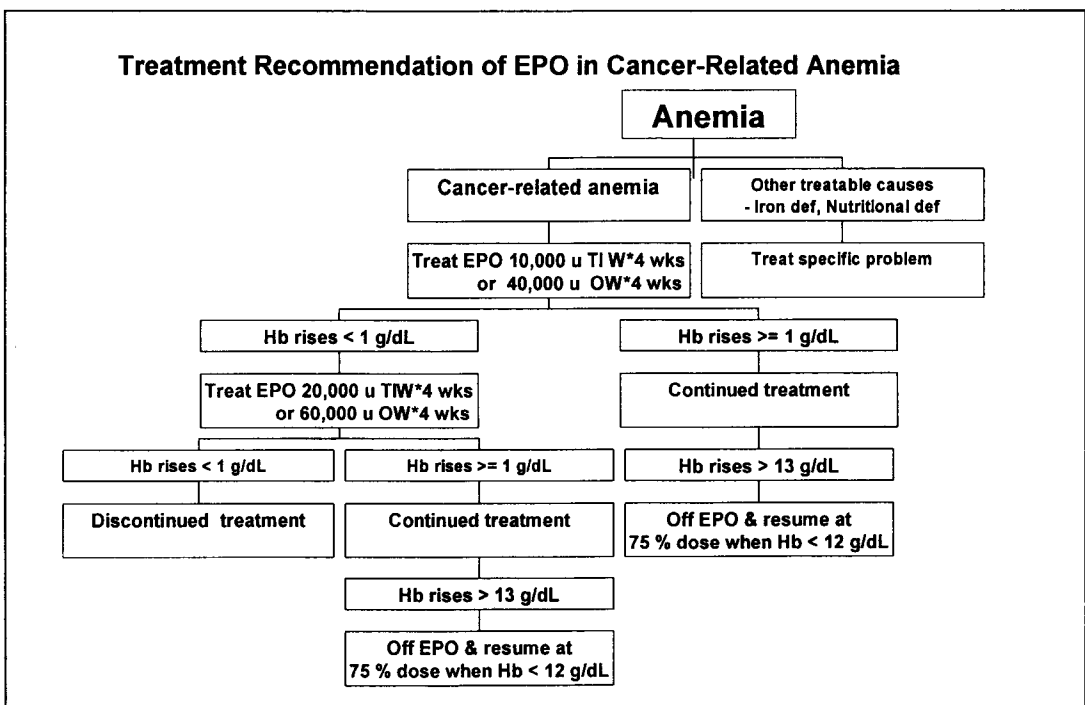
Disadvantages of Blood Transfusion	
▪	Blood allergy
▪	Risk of infection
▪	Limited blood supply
▪	Cross match time consuming
▪	Volume expansion
▪	Immune suppression

(ตารางที่ 5) นอกจากนี้ ยังมีลัทธิศาสนาบางลัทธิที่ห้ามการรับเลือด การใช้ยา erythropoietin ก็อาจช่วยแก้ปัญหาเหล่านี้ได้ด้วย

9. แนวทางในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง

ในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจางนั้น ในอันดับแรกจะต้องหาสาเหตุที่แก้ไขได้เสียก่อน เช่น โลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) หลังจากดูแล้วว่าไม่มีสาเหตุที่สามารถแก้ไขได้แล้ว ก็ให้เริ่มใช้

ฉีดยา Epoetin ในขนาด 10,000 IU สัปดาห์ละ 3 ครั้งหรือ 40,000 IU สัปดาห์ละครั้งนาน 4 สัปดาห์ แล้วประเมินผู้ป่วยหากระดับฮีโมโกลบินสูงขึ้นมากกว่า 1 กรัมต่อเดซิลิตร ก็ให้ยา Epoetin ต่อไปในขนาดเดิมจนกว่าระดับฮีโมโกลบินจะสูงกว่า 13 กรัมต่อเดซิลิตร ก็ให้หยุดยา Epoetin และหากระดับฮีโมโกลบิน ลดลงมาต่ำกว่า 12 กรัมต่อเดซิลิตร ก็ให้เริ่มยา Epoetin ใหม่ในขนาด 75 % ของที่เคยได้ ส่วนในรายที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบิน ต่ำกว่า 1 กรัมต่อเดซิลิตร หลังการรักษา 4 สัปดาห์ ก็ให้เพิ่มขนาดเป็น 20,000 IU สัปดาห์ละ 3 ครั้งหรือ 60,000 IU สัปดาห์ละครั้งนาน 4 สัปดาห์ แล้วประเมินผู้ป่วยหากระดับฮีโมโกลบิน สูงขึ้นมากกว่า 1 กรัมต่อเดซิลิตร ก็ให้ยา Epoetin ต่อไปในขนาดเดิมจนกว่าระดับฮีโมโกลบินจะสูงกว่า 13 กรัมต่อเดซิลิตร เช่นเดียวกับที่กล่าวข้างต้น แต่หากระดับฮีโมโกลบิน เพิ่มขึ้นต่ำกว่า 1 กรัมต่อเดซิลิตร ก็ให้หยุดยา Epoetin ได้ (รูปที่ 27) เพราะเป็นรายที่ไม่ตอบสนอง และต้องแก้ปัญหาโลหิตจางด้วยวิธีอื่นเช่น การให้เลือด



รูปที่ 27. การรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง

สมาคมมะเร็งวิทยาคลินิก (American Society of Clinical Oncology) และ สมาคมโลหิตวิทยา (American Society of Hematology) ของประเทศสหรัฐอเมริกาได้กำหนดแนวทางในการใช้ยา Epoetin ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง⁽²¹⁾ ไว้ดังนี้

1. ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่เกิดภาวะโลหิตจาง ในรายที่มีระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 10 กรัมต่อเดซิลิตร ควรรักษาด้วยยา Epoetin หรือจะพิจารณาให้เลือดขึ้นอยู่กับความรุนแรงของภาวะโลหิตจางและสถานการณ์ทางคลินิก
2. ผู้ป่วยมะเร็งที่ภาวะโลหิตจางไม่มาก ระดับฮีโมโกลบินระหว่าง 10 -12 กรัมต่อเดซิลิตร การตัดสินใจให้ยา Epoetin ทันที หรือรอจนระดับฮีโมโกลบินต่ำลงจนใกล้ 10 กรัมต่อเดซิลิตรขึ้นกับสถานการณ์ทางคลินิก การให้เลือดก็เป็นวิธีการรักษาที่ทำได้ถ้าสภาพผู้ป่วยไม่ดี
3. ขนาดยา Epoetin ที่แนะนำให้ใช้ได้ 2 วิธี คือ วิธีแรกให้ยา Epoetin ครั้งละ 150 หน่วยต่อกิโลกรัม (10,000 หน่วย) ฉีดได้ผิวหนังสัปดาห์ละ 3 ครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อยติดต่อกัน 4 สัปดาห์ และพิจารณาเพิ่มขนาดของยา Epoetin สูงขึ้นเป็น 300 หน่วยต่อกิโลกรัม (20,000 หน่วย) ฉีดได้ผิวหนังสัปดาห์ละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 4 ถึง 8 สัปดาห์ ในรายที่ตอบสนองไม่ดีต่อยาขนาดที่ใช้ครั้งแรก (150 หน่วยต่อกิโลกรัม) วิธีที่สอง ให้ยา Epoetin ขนาด 40,000 หน่วยฉีดได้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง และถ้าไม่ได้ผลจึงเพิ่มขนาดของยาได้ในภายหลัง (60,000 หน่วย)
4. ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา Epoetin แล้วจากได้รับยาเกิน 6 ถึง 8 สัปดาห์ ทั้งได้เพิ่มขนาดยา Epoetin แล้วก็ตาม คือระดับฮีโมโกลบินเพิ่มน้อยกว่า 1-2 กรัมต่อเดซิลิตร ควรตรวจค้นเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของภาวะโลหิตจาง เช่น โรคมะเร็งกำเริบหรือขาดธาตุเหล็ก และพิจารณาหยุดยา Epoetin ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อยาที่ฉีดในขนาดและระยะเวลาที่รักษาดังกล่าวข้างต้น
5. ในรายที่ตอบสนองต่อยา Epoetin เมื่อระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นถึง 12 กรัมต่อเดซิลิตร พิจารณาปรับลดขนาดของยาหรือหยุดยา Epoetin เพื่อรักษาระดับ ฮีโมโกลบิน

ณ ระดับนี้ไว้ และเริ่มฉีดใหม่เมื่อระดับฮีโมโกลบินตกลงมาที่ 10 กรัมต่อเดซิลิตร ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่าผู้ป่วยจะได้ประโยชน์ทางคลินิก หากเพิ่มระดับฮีโมโกลบินเกิน 12 กรัมต่อเดซิลิตร

6. ในขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอถึงเวลาที่เหมาะสม ความถี่ในการตรวจ และชนิดของการตรวจ ติดตามผลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นระดับเหล็กในเลือด total iron binding capacity transferrin saturation หรือระดับ ferritin อย่างไรก็ตามควรให้ผู้ป่วยรับประทานธาตุเหล็ก และโปรตีนเสริมให้เพียงพอพยายามให้อาการผู้ป่วยดีขึ้นมากที่สุดและหาสาเหตุในรายที่ล้มเหลวต่อการรักษาภาวะโลหิตจาง

7. มีข้อมูลสนับสนุนการใช้ยา Epoetin ในผู้ป่วย myelodysplasia ความเสี่ยงต่ำที่มีภาวะโลหิตจาง แต่ยังไม่มีความเพียงพอของการใช้ยา Epoetin ในผู้ป่วยมะเร็ง myeloma มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (non-Hodgkin's Lymphoma) และมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (chronic lymphocytic leukemia)

8. ผู้ป่วยมะเร็ง myeloma มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (non-Hodgkin's lymphoma) และมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (chronic lymphocytic leukemia) ที่มีภาวะโลหิตจาง ควรเริ่มรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและยาสเตียรอยด์ก่อน และหากระดับฮีโมโกลบินไม่เพิ่มขึ้นจึง พิจารณารักษาด้วยยา Epoetin หรือพิจารณาการให้เลือดเป็นอีกวิธีหนึ่งในการรักษา

สรุป

โดยสรุป ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย ซึ่งมีหลายสาเหตุรวมถึง cytokines ภาวะโลหิตจางดังกล่าว จัดอยู่ในกลุ่มภาวะโลหิตจางจากโรคเรื้อรังอื่น ๆ โดยมีลักษณะขนาดและสีเม็ดเลือดแดงปกติ (normochromic normocytic anemia)

ภาวะโลหิตจางมีความสัมพันธ์กับ tumor hypoxia ในก้อนมะเร็งจะมีตำแหน่งที่ออกซิเจนต่ำ (hypoxia) ซึ่งภาวะออกซิเจนต่ำ (hypoxia) จะทำให้เซลล์มะเร็งมี

ลักษณะที่รุนแรงมากขึ้น และทำให้ผลการรักษาไม่ดี ดังนั้น การรักษาภาวะโลหิตจางเป็นสิ่งที่จำเป็นในดูแลรักษาผู้ป่วย มะเร็งให้ได้ผลดีและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่รักษา

นอกจากนี้ยังพบภาวะบกพร่องระดับ erythropoietin ในผู้ป่วย การให้ยา Epoetin จะเป็นการรักษาแก้ไขที่ตรง ตามสาเหตุของการเกิดโรค แต่มักพบว่าการตอบสนองต่อ erythropoietin ลดลงในผู้ป่วยมะเร็ง รวมทั้งเซลล์ตัวอ่อน (stem cell) ที่ถูกทำลายจากตัวโรคเอง หรือจากการรักษา ดังนั้นขนาดยา Epoetin ที่ใช้ต้องใช้ในขนาดสูงกว่าปกติ

Epoetin alfa เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัย ในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง ขนาดยา ที่แนะนำคือ ฉีดได้ผิวหนังครั้งละ 40,000 IU สัปดาห์ละครั้ง (โดยตอบสนองร้อยละ 77) หรือฉีดได้ผิวหนังครั้งละ 10,000 IU สัปดาห์ละ 3 ครั้ง (โดยตอบสนองร้อยละ 57) สำหรับการ ทำนายผลการตอบสนองมักพิจารณาจากระดับฮีโมโกลบิน ที่เปลี่ยนแปลง ส่วนการดูระดับ erythropoietin ในเลือด และจำนวนเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte) มักใช้ใน งานวิจัยมากกว่า การให้ Epoetin alfa จะช่วยเพิ่มระดับ ฮีโมโกลบิน ลดการให้เลือดลงและยังเพิ่มคุณภาพชีวิตให้ ผู้ป่วยอีกด้วย

1. อุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็งคิดเป็นร้อยละ 53

2. ค่าเฉลี่ยของ Serum EPO ในประชากรไทย เท่ากับ 8.51 mIU/ml

3. ระดับ EPO มีค่าต่ำเกินไปเมื่อเทียบกับระดับ ฮีโมโกลบินในผู้ป่วยไทยที่มีโรคมะเร็ง

4. ค่าที่ใช้ทำนายการตอบสนองของระดับ ฮีโมโกลบินต่อ Epoetin alfa คืออัตราส่วนระหว่างระดับ EPO กับ Reticulocyte count

5. การตอบสนองต่อ Epoetin alfa ฉีดอาทิตย์ละ ครั้ง 40,000 ยูนิตจะสูงกว่า ฉีดอาทิตย์ละสามครั้ง ๆ ละ 10,000 ยูนิต (ร้อยละ 77 และร้อยละ 57)

6. Epoetin alfa เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยสำหรับการรักษาภาวะโลหิตจางที่เกี่ยวข้องกับ โรคมะเร็ง

อ้างอิง

1. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Scherr SL, Portenoy RK. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. Semin Hematol 1997 Jul; 34(3 Suppl 2): 4 - 12
2. Skillings JR, Sridhar FG, Wong C, Poddock L. The frequency of red blood cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy. A retrospective cohort study. Am J Clin Oncol 1993 Feb; 16(1): 22 - 5
3. Skilling JR, Rogers-Melamed I, Nabholtz JM, Sawka C, Gwadry-Sridhar F, Moquin JP, Rubinger M, Ganguly P, Burnell M, Shustik C, et al. An epidemiological review of red cell transfusion in cancer chemotherapy. Cancer Prev Control 1999 Jun; 3(3): 207 - 12
4. Barrette-Lee PJ, Bailey NP, O'Brien ME, Wager E. Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anaemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. Br J Cancer 2000 Jun; 82(1): 93 - 7
5. Coiffier B, et al. Retrospective analysis of hematological and transfusion requirements in non-platinum chemotherapy-treated patients [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17: 90
6. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. N Eng J med 1990 Jun 14;322(24):1689-92
7. Brizel DM, Dodge RK, Clough RW, Dewhirst MW. Oxygenation of head and neck cancer:

- changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiother Oncol* 1999 Nov; 53(2): 113 - 7
8. Vaupel P, Thews O, Kelleher DK, Hoekel M. Oxygenation of human tumors: the Mainz experience. *Strahlenther Onkol* 1998 Dec;174 (Suppl 4): 6 - 12
9. Hockel M, Schlenger K, Aral B, Mitze M, Schaffer U, Vaupel P. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res.* 1996 Oct 1; 56(19): 4509 -15
10. Hockel M, Schlenger K, Hockel S, Aral B, Schaffer U, Vaupel P. Tumor hypoxia in pelvic recurrences of cervical cancer. *Int J Cancer* 1998 Aug 21; 79(4): 365 - 9
11. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK, Portelance L, Crook J, Jones KD. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999 Oct 15;86(8): 1528 - 36
12. Griffin JD. Hematopoietic growth factors. In: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, . *Cancer Principles & Practice of Oncology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott, 2001: 2798-813
13. Erythropoietin-basic facts. In: *Epex Monograph* Netherlands, Excerpta Medica, 1998: 1 - 8
14. Glaser C, et al. r-Hu Erythropoietin supply increases efficacy of neoadjuvant radiochemotherapy in patients with oral squamous cell carcinoma [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17: 397a
15. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercebben E, Rapoport B. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001 Jun 1;19(11): 2865 - 74
16. Gabilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan E, et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001;19: 2875 - 82
17. Nowrousian MR, et al. Pathophysiology of cancer-related anemia. In: Smith JF, et al eds. *rh Erythropoietin in Cancer Supportive Treatment.* 2nd ed. New York : Marcell Dekker, 1996; 13 - 34
18. Cleeland CS, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18: 2215
19. Charuruks N, Limpanasithikul W, Voravud N, Sutheesophon K. Erythropoietin level and hematologic parameters in healthy adults. *J Med Assoc Thai* 2000 Oct;83(10): 1267 - 73
20. Charuruks N, Voravud N, Limpanasithikul W. Ratio of baseline erythropoietin (EPO) level and corrected reticulocyte count as an indicator for a favourable response to recombinant human erythropoietin (rhEPO) therapy in anaemic cancer patients. *J Clin Lab Anal* 2001; 15(5): 260 - 6
21. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, Djulbegovic B, Goode

MJ, Jakubowski AA, Lee SJ, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the

American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002 Oct 1;20 (19): 4083-107

กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์กลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แห่งประเทศไทย (ศนพ.) จากการอ่านบทความเรื่อง “ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็ง” โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ ที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถาม โดยสามารถตรวจจำนวนเครดิตได้จาก <http://www.ccme.or.th>

คำถาม - คำตอบ

- ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งมีกลไกการเกิดโรคอย่างไร ?
 - ขาด erythropoietin
 - เซลล์มะเร็งใช้เหล็กมากจนร่างกายขาดเหล็กที่ใช้ในการสร้างเม็ดเลือดแดง
 - เป็นผลเกิดจาก cytokines ชนิดต่าง ๆ เช่น tumor necrosis factor
 - เซลล์มะเร็งทำลายเม็ดเลือดแดงโดยตรง
 - เซลล์มะเร็งยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดง
- ภาวะฮ็อกซิเจนในเลือดต่ำ มีผลต่อคุณสมบัติของเซลล์มะเร็งอย่างไร ?
 - ทำให้เซลล์มะเร็งแพร่กระจายช้าลง
 - ทำให้เซลล์มะเร็งดื้อต่อรังสีรักษา
 - ทำให้เซลล์มะเร็งมีความรุนแรงของการดำเนินโรคน้อยลง
 - ทำให้เซลล์มะเร็งวิวัฒนาการเป็นเซลล์ตัวแก่มากขึ้น
 - ทำให้เซลล์มะเร็งมีเสถียรภาพของยีนดีขึ้น
- Erythropoietin มีความผิดปกติในภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งอย่างไร ?
 - มีการสร้าง erythropoietin ผิดปกติ
 - มีการทำลาย erythropoietin มากกว่าปกติ
 - มีการสร้าง erythropoietin สูงกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดเหล็ก
 - มีการตอบสนองที่ไม่เหมาะสมต่อสภาวะโลหิตจาง
 - ถูกทุกข้อ

✍.....

คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง “ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็ง”

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 47 ฉบับที่ 9 เดือนกันยายน พ.ศ. 2546

รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-15-201-9010/0309-(1040)

ชื่อ - นามสกุลผู้ขอ CME credit เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม.....
ที่อยู่.....

1. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

2. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

3. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

5. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. ยา epoetin alfa มีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคต่อไปนี้ ?
- ก. ภาวะโลหิตจางจากการขาดเหล็ก
 - ข. ภาวะโลหิตจางจากเซลล์เม็ดเลือดแดงแตก
 - ค. ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคทาลัสซีเมีย
 - ง. ภาวะโลหิตจางจากภาวะม้ามโต
 - จ. ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง
5. ผลข้างเคียงของยา epoetin alfa มีดังนี้ ?
- ก. อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่
 - ข. ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง
 - ค. ท้องผูก
 - ง. ปากเป็นแผล
 - จ. ตาอักเสบ

เฉลย สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-15-201-2003/0308-(1038)

1. จ 2. ค 3. ก 4. ข 5. ง

สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-15-201-2003/0308-(1039)

1. ง 2. จ 3. ค 4. ง 5. ค

**ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit)
กรุณาส่งคำตอบพร้อมรายละเอียดของท่านตามแบบฟอร์มด้านหน้า**

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร ตึกอานันท์มหาราช ชั้น 5
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เขตปทุมวัน กทม. 10330