

ความแตกต่างทางพยาธิวิทยาและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะโลหิตจาง
ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กก่อนเข้ารับการรักษา
Different Histologic Types and Pretreatment Factors Associated
with Anemia in Non-small Cell Lung Cancer Patients

เบญญาพัชร เอี่ยมธนาสินชัย, พ.บ.*

Benyapatch Eiamthanasinchai, M.D.*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ อำเภอเมือง จังหวัดสุรินทร์ 32000

*Department of Medicine, Surin Hospital, Surin, Thailand, 32000

*Corresponding author, E-mail address: cafecap@hotmail.com

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล : ภาวะโลหิตจางพบได้บ่อยในโรคมะเร็งปอด ซึ่งภาวะนี้ส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แต่มะเร็งปอดแบ่งออกเป็นหลายชนิดตามลักษณะทางพยาธิวิทยา ดังนั้นการจำแนกว่าชนิดใดมีผลต่อการเกิดภาวะโลหิตจาง รวมถึงการหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะโลหิตจางในโรคมะเร็งปอดก่อนเข้ารับการรักษา จะช่วยให้การแก้ไขภาวะนี้มุ่งเน้นไปยังมะเร็งปอดชนิดนั้นๆ ได้อย่างจำเพาะเจาะจง

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาความแตกต่างทางพยาธิวิทยาของมะเร็งปอดและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กก่อนเข้ารับการรักษา

รูปแบบการศึกษา : การศึกษาแบบย้อนหลังโดยเปรียบเทียบประชากรสองกลุ่มเชิงวิเคราะห์

วิธีการศึกษา : รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยในโรงพยาบาลสุรินทร์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กจากการตรวจชิ้นเนื้อโดยที่ยังไม่ได้รับการรักษามาก่อน ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2561 จากฐานข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์ เพื่อศึกษาลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งปอด ปัจจัยทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการกับผลต่อภาวะโลหิตจาง

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กที่ยังไม่ได้รับการรักษาจำนวน 184 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่มีภาวะโลหิตจาง 91 คน และกลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง 93 คน พบว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งปอดคือ adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, large cell carcinoma และอื่นๆ มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่มีภาวะโลหิตจางกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง ($p = 0.011$) โดย squamous cell carcinoma เป็นกลุ่มที่มีภาวะโลหิตจางมากกว่าชนิดอื่น ($p = 0.004$) และ adenocarcinoma เป็น

กลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจางเป็นส่วนใหญ่ ($p = 0.003$) ส่วนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะโลหิตจางในมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ albumin < 3.5 g/dl (OR = 3.6, 95% CI:0.14-0.45, $p < 0.001$) และ เม็ดเลือดขาว $< 5000/\text{mm}^3$ (OR = 6.9, 95% CI:0.01-0.67, $p = 0.047$)

สรุป : ผลตรวจทางพยาธิวิทยาของมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก มีผลต่อการเกิดภาวะโลหิตจางที่แตกต่างกัน โดย squamous cell carcinoma สัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางมากกว่าชนิดอื่น ส่วนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะโลหิตจางในมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กก่อนเข้ารับการรักษา ได้แก่ albumin < 3.5 g/dl และ WBC $< 5000/\text{mm}^3$ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้สามารถแก้ไขได้ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพขณะรับการรักษา ลดภาวะแทรกซ้อนจากการรับเลือดหรือยากระตุ้นเม็ดเลือด และส่งเสริมคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

คำสำคัญ : ภาวะโลหิตจาง มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ก่อนเข้ารับการรักษา

วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์ 2562;34(1): 55-66

ABSTRACT

- Background** : Anemia is common problem in lung cancer which impaired the effectiveness of treatment and quality of life. Lung cancer is divided into several types according to the histology. This study aimed to identified which histologic types of non-small cell lung cancer and factors associated with anemia in pretreatment lung cancer patients. The assessment may help in optimizing the care of anemic patients with lung cancer.
- Objective** : To determine the histologic types of lung cancer and factors associated with anemia in pretreatment non-small cell lung cancer patients .
- Study design** : Retrospective case-control study.
- Methods** : Non-small cell lung cancer patients in Surin hospital with histologically confirmed that were reviewed between January 1st, 2014 and June 30th, 2018 from electronic databases. Histologic types of lung cancer, clinical characteristics and laboratory tests were collected in all patients.
- Results** : One hundred and eighty four non-small cell lung cancer patients in Surin hospital were recruited and classified into 2 groups: anemia and non-anemia group equally. The histologic types of

lung cancer were adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, large cell carcinoma and others were significantly differences between anemia and non-anemia groups ($p=0.011$). Squamous cell carcinoma was association with anemia group more than other types ($p=0.004$) and adenocarcinoma was association with non-anemia group ($p=0.003$). Factors that significantly associated with anemia in non-small cell lung cancer were albumin <3.5 g/dl (OR = 3.6, 95% CI: 0.14-0.45, $p < 0.001$) and WBC $< 5000/\text{mm}^3$ (OR = 6.9, 95% CI: 0.01-0.67, $p = 0.047$).

Conclusion : Histologic types of non-small cell lung cancer were significantly differences between anemia and non-anemia groups. Squamous cell carcinoma was associated with anemia. The factors associated with anemia were albumin < 3.5 g/dl and WBC $< 5000/\text{mm}^3$. These factors can be resolved for optimize the treatment, reduced complications from blood transfusion or used erythropoietin and improved quality of life.

Keywords : anemia, non-small cell lung cancer, pretreatment.

Med J Srisaket Surin Biriram Hosp 2019;34(1): 55-66

หลักการและเหตุผล

มะเร็งปอดเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั่วโลกโดยภาวะโลหิตจางเป็นปัญหาสำคัญที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด ความชุกของภาวะโลหิตจางในมะเร็งปอดอยู่ในอันดับต้นๆ คิดเป็นร้อยละ 38 ซึ่งรองจากมะเร็งนรีเวช และมะเร็งลำไส้ใหญ่⁽¹⁾ โดยมะเร็งปอดนั้นแบ่งเป็นชนิดต่างๆ ตามลักษณะทางพยาธิวิทยา ส่วนใหญ่ร้อยละ 80 จะเป็นกลุ่มเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer, NSCLC)⁽²⁾ โดยในกลุ่มนี้แบ่งย่อยได้อีกเป็นชนิด squamous cell carcinoma (SCCA), adenocarcinoma (ADCA), large cell carcinoma (LCC) และอื่นๆ ทั้งนี้ลักษณะที่แตกต่างกันทางด้านพยาธิวิทยาอาจมีผลต่อภาวะโลหิตจาง โดยมาจากการศึกษา

ที่พบว่า SCCA มีภาวะไอเป็นเลือดขั้นรุนแรง⁽³⁾ เมื่อได้รับยา bevacizumab ซึ่งยังไม่ทราบเหตุผลแน่ชัด แต่สันนิษฐานว่ามะเร็งปอดชนิด SCCA ชอบอยู่ใกล้เส้นเลือดใหญ่หรือหลอดเลือดและมักมีลักษณะเป็นโพรง (cavity) ซึ่งมีการแตกของเส้นเลือดที่ผิดปกติภายในก้อนมะเร็ง⁽⁴⁾ จึงทำให้มีโอกาสเกิดเลือดออกได้มากกว่าชนิดอื่น อุบัติการณ์การเกิดภาวะโลหิตจางของมะเร็งปอดอยู่ที่ร้อยละ 32-49 ขณะเริ่มวินิจฉัยโรคมะเร็ง และประมาณร้อยละ 50 ค่อยๆ มีภาวะนี้ในภายหลังเข้ารับการรักษา⁽⁵⁾ โดยมะเร็งปอดจะได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มีแพลตตินัมเป็นส่วนประกอบ และมีผลข้างเคียงคือกดไขกระดูก จึงทำให้เกิดภาวะโลหิตจางขั้นรุนแรงได้ ซึ่งต่อมาอาจมีผลข้างเคียงจากการได้รับเลือดหรือยากระตุ้นเม็ดเลือด

(erythropoietin) ทั้งนี้มีรายงานผลการศึกษาก่อนหน้านี้ว่าระดับฮีโมโกลบินที่มีค่าต่ำก่อนเข้ารับการรักษาส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการรักษาในผู้ป่วย NSCLC ที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือฉายแสง⁽⁶⁾ และยังเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคระยะเรื้อรัง (prognostic factor) โดยยิ่งระดับฮีโมโกลบินที่มีค่าต่ำ จะบ่งบอกว่าการพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดี รวมถึงอัตราการรอดชีวิตน้อยลง^(7,8) ในทุกระยะของมะเร็งปอด ซึ่งในการศึกษานี้ ต้องการที่จะศึกษาลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กว่ามีผลต่อภาวะโลหิตจางแตกต่างกันหรือไม่ โดยอาจทำให้จำแนกได้ชัดเจนมากขึ้นว่าลักษณะใดเกิดภาวะโลหิตจางมากกว่ากัน และต้องการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กก่อนเข้ารับการรักษ เพื่อนำมาแก้ไขปรับใช้ในเวชปฏิบัติ โดยมีส่วนช่วยให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น ลดผลข้างเคียงจากการได้รับเลือดหรือยากระตุ้นเม็ดเลือด และลดความรุนแรงของภาวะโลหิตจางภายหลังเข้ารับการรักษ

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความแตกต่างของลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกับภาวะโลหิตจางและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กก่อนเข้ารับการรักษ

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective) โดยเปรียบเทียบประชากรสองกลุ่มเชิงวิเคราะห์ (case-control study) ประชากรศึกษา มีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าคือ ผู้ป่วยผู้ใหญ่ในโรงพยาบาลสุรินทร์ อายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไปทั้งชายและหญิง โดยเป็นผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กซึ่งมีผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยายืนยัน ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2561 โดยภาวะโลหิตจาง (anemia) มีเกณฑ์การวินิจฉัยคือ ค่าฮีโมโกลบินในผู้ชายต่ำกว่า 13.0 g/dl และผู้หญิงต่ำกว่า 12.0 g/dl ปริมาตรของเซลล์เม็ดเลือดแดง (mean corpuscular volume, MCV) มีค่า 80-100 fl ส่วนเกณฑ์การคัดเลือกรอกคือ ผลการตรวจทางพยาธิวิทยากำหนดและไม่สามารถบ่งบอกชนิดของมะเร็งปอดได้ ข้อมูลประวัติไม่สมบูรณ์ ได้รับการรักษามาก่อนแล้วทั้งผ่าตัด ฉายแสง หรือเคมีบำบัด มีโรคประจำตัวเป็นโรคโลหิตจางได้แก่ thalassemia aplastic anemia hemolytic anemia hematologic malignancy เก็บข้อมูลโดยสืบค้นประวัติจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล (HOSxP) การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับข้อมูลทางคลินิกของประชากรแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานสำหรับข้อมูลในเชิงปริมาณที่เป็นค่าต่อเนื่อง ใช้ความถี่และร้อยละสำหรับข้อมูลที่เป็นจำนวนนับ วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรที่ต้องการศึกษากับภาวะโลหิตจางด้วย univariate analysis โดยใช้ chi-square (χ^2 -test) จากนั้นนำมาวิเคราะห์แบบ multivariate analysis โดยใช้ multiple

logistic regression แสดงผลข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์เป็นodds ratio (OR), p-value และ 95% confidence interval (CI) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

ประชากรในการศึกษา เป็นผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer จำนวน 184 คน โดยผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางคิดเป็นสัดส่วนต่อผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะโลหิตจางคือ 1:1 ค่าเฉลี่ยปริมาตรเม็ดเลือดแดง (mean corpuscular volume หรือ MCV) คือ 85.5 fl โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยมะเร็งปอด เป็นชนิด adenocarcinoma มากที่สุดคือ 109 คน คิดเป็นร้อยละ 59.2 รองลงมาเป็นชนิด squamous cell carcinoma 66 คน คิดเป็นร้อยละ 35.9 จากผล

การตรวจชิ้นเนื้อเพื่อแยกลักษณะทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยมะเร็งปอด (ตารางที่ 1) แบ่งการวิเคราะห์เป็น 3 รูปแบบ คือ รูปแบบที่ 1 เป็นการเปรียบเทียบในกลุ่มที่เป็น adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, large cell carcinoma และอื่นๆ รูปแบบที่ 2 เป็นการเปรียบเทียบกลุ่ม squamous cell carcinoma กับกลุ่มที่ไม่ใช่ squamous cell carcinoma รูปแบบที่ 3 เป็นการเปรียบเทียบกลุ่ม adenocarcinoma กับกลุ่มที่ไม่ใช่ adenocarcinoma พบว่าทั้ง 3 รูปแบบ มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่มีภาวะโลหิตจางและไม่มีภาวะโลหิตจางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.011$, 0.004 และ 0.003 ตามลำดับ)

ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งปอดกับภาวะโลหิตจาง

Characteristics	Number (n=184)	With anemia (n=91)	Without anemia (n=93)	p-value
Histologic types (pattern 1)				0.011*
ADCA	109 (59.2%)	44 (48.3%)	65 (69.9%)	
SCCA	66 (35.9%)	42 (46.2%)	24 (25.8%)	
LCC	2 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	
Others	7 (3.8%)	4 (4.4%)	3 (3.2%)	
Histologic types (pattern 2)				0.004*
SCCA	66 (35.9%)	42 (46.2%)	24 (25.8%)	
Non- SCCA	118 (64.1%)	49 (53.8%)	69 (74.2%)	
Histologic types (pattern 3)				0.003*
ADCA	109 (59.2%)	44 (48.4%)	65 (69.9%)	
Non-ADCA	75 (40.8%)	47 (51.6%)	28 (30.1%)	

Abbreviations: ADCA, adenocarcinoma; SCCA, squamous cell carcinoma; LCC, large cell carcinoma

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลทางคลินิกของประชากรในการศึกษากับภาวะโลหิตจาง

Characteristics	Number (n=184)	With anemia (n=91)	Without anemia (n=93)	p-value
Age, mean±SD (years)	64.5±11.7	66.35±11.2	63.25±12.3	0.685
Gender				0.618
Male	116 (63.1%)	59 (64.8%)	57 (61.3%)	
Female	68 (36.9%)	32 (35.2%)	36 (38.7%)	
Location of primary cancer				0.201
Rt lung	88 (47.8%)	39 (42.8%)	49 (52.7%)	
Lt lung	52 (28.3%)	27 (29.7%)	25 (26.9%)	
Hilar, unknown	44 (23.9%)	25 (27.5%)	19 (20.4%)	
Stage				0.182
0-3	21 (11.7%)	13 (14.9%)	8 (8.6%)	
4	159 (88.3%)	74 (85.1%)	85 (91.4%)	
Number of organ metastasis				0.109
≤ 3	107 (59.4%)	57 (65.5%)	50 (53.8%)	
>3	73 (40.6%)	30 (34.5%)	43 (46.2%)	
Comorbidity				0.623
Yes	56 (30.4%)	26 (28.6%)	30 (32.3%)	
No	128 (69.6%)	65 (71.4%)	63 (67.7%)	
Medication				0.452
Antiplatelet	6 (3.5%)	4 (4.8%)	2 (2.2%)	0.433
Antihypertensive	14 (8.1%)	8 (9.6%)	6 (6.7%)	0.485
Hypoglycemic	9 (5.2%)	5 (6.0%)	4 (4.5%)	0.746
Antacid	3 (2.4%)	2 (2.4%)	1 (1.1%)	0.611
Bone metastasis	57 (30.9%)	36 (39.5%)	21 (22.6%)	0.036*
Smoking	59 (32.1%)	27 (29.7%)	32 (34.4%)	0.526
Alcohol	46 (25.0%)	20 (33.3%)	26 (28.0%)	0.789
Age ≥ 65 years	89 (48.4%)	47 (51.6%)	42 (45.2%)	0.379
BMI < 18.5 kg/m ²	38 (23.8%)	21 (23.1%)	17 (18.2%)	0.125

Abbreviations: BMI, body mass index

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ปัจจัยข้อมูลทางคลินิก เมื่อนำมาวิเคราะห์พบว่า อายุเฉลี่ยของกลุ่มที่มีภาวะโลหิตจาง (66.35 ± 11.2 ปี) มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง (63.25 ± 12.3 ปี) แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.685$) ส่วนการมี bone metastasis พบว่ามีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่มีภาวะโลหิตจางและกลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.036$) ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ เพศ ตำแหน่งก้อน

มะเร็ง ระยะของโรค จำนวนอวัยวะที่มีการแพร่กระจายไป โรคประจำตัว ยาที่ใช้ประจำ การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา อายุ ≥ 65 ปี ดัชนีมวลกาย (BMI) $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่มีภาวะโลหิตจางและกลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง ($p=0.618, 0.201, 0.182, 0.109, 0.623, 0.452, 0.526, 0.789, 0.379$ และ 0.125 ตามลำดับ) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการกับภาวะโลหิตจาง

Variables	Number (n=184)	With anemia (n=91)	Without anemia (n=93)	p-value
Albumin $< 3.5 \text{ g/dl}$	92 (48.1%)	62 (68.1%)	30 (32.3%)	$<0.001^*$
SGOT $\geq 40 \text{ U/L}$	66 (35.9%)	33 (37.1%)	33 (35.9%)	0.866
SGPT $\geq 40 \text{ U/L}$	41 (22.3%)	17 (19.1%)	24 (26.1%)	0.262
CEA $\geq 5 \text{ ng/ml}$	67 (81.7%)	24 (77.4%)	43 (84.3%)	0.434
GFR $< 60 \text{ ml/min}$	19 (10.4%)	12 (13.3%)	7 (7.6%)	0.207
WBC $< 5000 /\text{mm}^3$	8 (4.3%)	7 (7.7%)	1 (1.1%)	0.028*
Eosinophil $> 6\%$	31 (17.5%)	13 (14.6%)	18 (20.5%)	0.306
Na $< 135 \text{ mmol/L}$	62 (37.3%)	38 (47.5%)	24 (27.9%)	0.009*
ALP $> 120 \text{ U/L}$	38 (21.0%)	21 (23.6%)	17 (18.5%)	0.398

Abbreviations: SGOT, serum glutamic oxaloacetic transaminase; SGPT, serum glutamic pyruvate transaminase; CEA, carcinoembryonic antigen; GFR, glomerular filtration rate; WBC, white blood cells; Na, sodium; K, potassium; ALP, alkaline phosphatase

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการเมื่อนำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับภาวะโลหิตจาง (ตารางที่ 3) พบว่าค่า albumin $< 3.5 \text{ g/dl}$, WBC $< 5000/\text{mm}^3$ และ Na $< 135 \text{ mmol/L}$ มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่มีภาวะโลหิตจางและกลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001, 0.028$ และ 0.009 ตามลำดับ)

ส่วนค่า SGOT $\geq 40 \text{ U/L}$, SGPT $\geq 40 \text{ U/L}$, CEA $\geq 5 \text{ ng/ml}$, GFR $< 60 \text{ ml/min}$, eosinophil $> 6\%$ และ ALP $> 120 \text{ U/L}$ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่มีภาวะโลหิตจางและกลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง ($p=0.866, 0.262, 0.434, 0.207, 0.306$ และ 0.398 ตามลำดับ)

ตารางที่ 4 แสดงการวิเคราะห์ความสำคัญของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะโลหิตจาง

Variables	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Albumin < 3.5 g/dl	4.7	2.53-8.89	<0.001*	3.6	0.14-0.45	<0.001*
WBC < 5000/mm ³	7.6	1.02-63.62	0.028*	6.9	0.01-0.67	0.047*
Na < 135 mmol/L	2.3	1.23-4.45	0.009*	1.7	0.03-1.04	0.108
Bone metastasis	1.9	1.04-3.78	0.036*	1.5	0.07-1.12	0.272

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

จากผลการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) โดยเมื่อพิจารณาตัวแปรที่ได้จากการวิเคราะห์ (ตารางที่ 4) พบว่า albumin < 3.5 g/dl มีผลต่อภาวะโลหิตจางในมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (NSCLC) มากที่สุด (OR=3.6, 95% CI: 0.14-0.45, $p < 0.001$) ต่อมาคือ WBC < 5000/mm³ (OR=6.9, 95% CI: 0.01-0.67, $p = 0.047$) ส่วน Na < 135 mmol/L และ bone metastasis พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่มีภาวะโลหิตจางและกลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง (OR=1.7, 95% CI: 0.03-1.04, $p=0.108$ และ OR=1.5, 95% CI: 0.07-1.12, $p=0.272$ ตามลำดับ)

วิจารณ์

จากผลการศึกษานี้พบว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาที่แตกต่างกันของมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (NSCLC) มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่มีภาวะโลหิตจางกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง โดยหลังจากแบ่งรูปแบบการวิเคราะห์เป็น 3 รูปแบบ (ตารางที่ 1) พบว่า squamous cell carcinoma เป็นกลุ่มที่มีภาวะโลหิตจางมากกว่ากลุ่มอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าเกิดภาวะโลหิตจางประมาณ 2 เท่า

ของกลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง ส่วน adenocarcinoma เป็นกลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจางเป็นส่วนใหญ่ เพราะฉะนั้นผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาที่ใช้แยกชนิดของมะเร็งปอดจึงสามารถที่จะช่วยบ่งบอกว่าลักษณะใดน่าจะมีภาวะโลหิตจางมากกว่ากัน โดยสอดคล้องกับการศึกษาของ Yue-Hua Zhang และคณะ⁽⁹⁾ พบว่าชนิดย่อยของ NSCLC คือ squamous cell carcinoma สัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีจำนวนร้อยละ 43.1 ในกลุ่มภาวะโลหิตจาง และร้อยละ 29.2 ในกลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง ส่วน adenocarcinoma มีจำนวนร้อยละ 60.3 ในกลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง และร้อยละ 42.3 ในกลุ่มที่มีภาวะโลหิตจางซึ่งเป็นค่าที่ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ และยังสอดคล้องกับการศึกษาของ Masaki Tomita และคณะ⁽⁸⁾ ที่พบว่า squamous cell carcinoma สัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางมากกว่ากลุ่มอื่นๆ ส่วนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะโลหิตจางที่พบในการศึกษานี้คือ albumin < 3.5 g/dl และ WBC < 5000/mm³ ซึ่งในการศึกษาของ Yue-Hua Zhang และคณะ⁽⁹⁾ ไม่ได้นำค่า albumin และ WBC มาวิเคราะห์ด้วย แต่เนื่องจากการตรวจ serum albumin เป็น marker อย่างหนึ่งที่บ่งบอก nutritional status

ซึ่ง albumin < 3.5 g/dl หรือ hypoalbuminemia อาจเกี่ยวข้องกับภาวะขาดสารอาหาร (malnutrition)⁽¹⁰⁻¹²⁾ โดยภาวะโลหิตจางมีความเกี่ยวข้องกับการที่มี malnutrition จากการศึกษานี้ albumin < 3.5 g/dl หรือ hypoalbuminemia สัมพันธ์กับภาวะโลหิตจาง ซึ่งอาจเนื่องมาจากการมีภาวะ malnutrition ร่วมด้วย โดยสอดคล้องกับการศึกษาของ Emilia Frangos และคณะ⁽¹³⁾ พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางสัมพันธ์กับการมีภาวะ malnutrition ร่วมกับระดับ serum albumin ที่มีค่าลดลง ส่วนอีกปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะโลหิตจางในการศึกษานี้คือ WBC $< 5000/\text{mm}^3$ หรือ leukopenia นั้น ส่วนใหญ่แล้วมะเร็งปอดโดยเฉพาะระยะแพร่กระจาย มักจะมี WBC $\geq 10000/\text{mm}^3$ หรือ leukocytosis⁽¹⁴⁾ ซึ่งเม็ดเลือดขาวถูกกระตุ้นให้เพิ่มสูงขึ้นจากตัวมะเร็งเอง แต่ถ้าพบว่ามี leukopenia อาจจะเป็นข้อสังเกตที่พบได้ร่วมกับการมีภาวะโลหิตจาง โดยสอดคล้องกับการศึกษาของ Mingyi Chen และคณะ⁽¹⁵⁾ พบว่าเกิด leukopenia และ anemia หลังการผ่าตัดกระเพาะอาหาร โดยอธิบายได้จากการขาดสารอาหาร ธาตุเหล็ก และวิตามินต่างๆ จากการดูดซึมที่ลดลงของกระเพาะอาหาร ส่วนปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์แล้วพบว่าไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจาง ได้แก่ Na < 135 mmol/L และ bone metastasis โดย bone metastasis น่าจะสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจาง⁽¹⁶⁾ แต่ในการศึกษานี้พบว่าไม่สัมพันธ์กัน ซึ่งอาจจะต้องมีข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับขอบเขต ปริมาณ และบริเวณของกระดูกที่มะเร็งกระจายไป แต่ในการศึกษานี้ไม่ได้เก็บข้อมูลดังกล่าว ทั้งนี้ในการศึกษาของ Yue-Hua Zhang และคณะ⁽⁹⁾ พบว่ามีหลาย

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางในมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ได้แก่ อายุ ≥ 65 ปี เพศชาย การสูบบุหรี่ ($p = < 0.001, 0.002, 0.002$ ตามลำดับ) ซึ่งต่างจากในการศึกษานี้ที่พบว่าปัจจัยเหล่านี้ไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจาง ($p = 0.38, 0.69, 0.52$ ตามลำดับ) อาจเป็นเพราะการศึกษาของ Yue-Hua Zhang และคณะ⁽⁹⁾ ไม่ได้จำแนกกลุ่มตามปริมาตรของเซลล์เม็ดเลือดแดง (MCV) หรือไม่ได้คัดเลือกเฉพาะกลุ่มที่ MCV ปกติ เข้ามาในการศึกษา เนื่องจากภาวะโลหิตจางจากมะเร็งมักจะมี MCV ปกติ⁽¹⁷⁾ ถ้า MCV ผิดปกติ อาจจะมีสาเหตุจากอย่างอื่นร่วมด้วย เช่น เลือดออก ขาดธาตุเหล็ก โรคโลหิตจาง ซึ่งส่งผลต่อผลลัพธ์ในการศึกษาได้ โดยในการศึกษานี้คัดเลือกเฉพาะกลุ่มที่ MCV ปกติเข้ามาในการศึกษา อีกเหตุผลคือการศึกษาของ Yue-Hua Zhang และคณะ⁽⁹⁾ ใช้เกณฑ์การคัดเลือกภาวะโลหิตจางเป็นฮีโมโกลบิน < 12 g/dl ในผู้ชาย และ < 11 g/dl ในผู้หญิง ซึ่งต่างจากการศึกษานี้ที่ใช้เกณฑ์การคัดเลือกภาวะโลหิตจางเป็นฮีโมโกลบิน < 13 g/dl ในผู้ชาย และ < 12 g/dl ในผู้หญิง จึงอาจทำให้ได้ผลการวิเคราะห์แตกต่างกัน

จากผลที่ได้ในการศึกษานี้ พบว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาจากการตรวจชิ้นเนื้อของมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก มีผลต่อการเกิดภาวะโลหิตจางที่แตกต่างกัน โดย squamous cell carcinoma สัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางมากกว่าชนิดอื่นๆ ส่วน adenocarcinoma พบภาวะโลหิตจางน้อยกว่า ซึ่งหากพบว่ามีภาวะโลหิตจางใน adenocarcinoma อาจจะต้องหาสาเหตุอื่นๆ ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามมะเร็งปอดทุกชนิดก็จะพบภาวะโลหิตจางรวมอยู่ด้วย เพียง

แต่สัดส่วนมากน้อยต่างกันไปในแต่ละชนิด เพราะฉะนั้นผลที่ได้ในการศึกษานี้จึงทำให้คำนึงถึงการตรวจติดตามภาวะโลหิตจางโดยเฉพาะในกลุ่ม squamous cell carcinoma ซึ่งมักจะเกิดภาวะนี้ได้มากกว่ากลุ่มอื่นๆ ส่วนใหญ่ภาวะโลหิตจางในโรคมะเร็งนั้นเกิดจากตัวมะเร็งเองทำให้เกิดกลไกการผลิตเม็ดเลือดแดงลดลง แต่ในการศึกษานี้พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะโลหิตจางในมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กก่อนเข้ารับการรักษา ได้แก่ albumin < 3.5 g/dl และ WBC < 5000/mm³ เป็นปัจจัยที่แก้ไขได้โดยการส่งเสริมโภชนาการให้รับประทานอาหารครบ 5 หมู่ โดยเฉพาะประเภทโปรตีน แก้ไขปัญหาทางกายภาพที่ขัดขวางการรับประทานอาหารเช่นโรคของเหงือกและฟัน รวมทั้งให้คำแนะนำความรู้ที่เหมาะสมกับผู้ป่วย เนื่องจากผู้ป่วยมักมีความเชื่อว่าควรหลีกเลี่ยงอาหารประเภทเนื้อสัตว์หรือโปรตีนเพราะจะไปกระตุ้นการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็ง ซึ่งเป็นข้อมูลที่ผิดและยังส่งผลเสียให้เกิดภาวะทุพโภชนาการ รวมทั้งภาวะโลหิตจางร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากการศึกษาย้อนหลังจึงทำให้พบปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะโลหิตจางได้ไม่ครอบคลุมเท่าที่ควร จึงควรทำการศึกษาเป็น prospective cohort study ต่อไป และเนื่องจากปัจจัยที่ได้จากการศึกษาที่มีความเกี่ยวเนื่องกับภาวะขาดสารอาหาร ดังนั้นในการศึกษาอาจจะต้องเก็บข้อมูลเพิ่มเติมเรื่องชนิดของอาหารที่ผู้ป่วยรับประทาน การเข้าถึงของแหล่งอาหาร เศรษฐฐานะ ความเชื่อที่ไม่รับประทานอาหารประเภทโปรตีน เป็นต้น

สรุป

โรคมะเร็งปอดพบภาวะโลหิตจางได้บ่อย ซึ่งลักษณะทางพยาธิวิทยาจากการตรวจชิ้นเนื้อของมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก มีผลต่อการเกิดภาวะโลหิตจางที่แตกต่างกัน โดย squamous cell carcinoma สัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางมากกว่าชนิดอื่นๆ ส่วนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะโลหิตจางในมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กก่อนเข้ารับการรักษา ได้แก่ albumin < 3.5 g/dl และ WBC < 5000 /mm³ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้สามารถแก้ไขได้ก่อนเข้ารับการรักษา เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพจากการรักษาให้ได้ประโยชน์สูงสุด ลดภาวะแทรกซ้อนจากการรับเลือดหรือยากระตุ้นเม็ดเลือด และเพื่อส่งเสริมคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด

เอกสารอ้างอิง

1. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2293-306.
2. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011;32(4):605-44.

3. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(11): 2184-91.
4. Hellmann MD, Chaft JE, Rusch V, Ginsberg MS, Finley DJ, Kris MG, et al. Risk of hemoptysis in patients with resected squamous cell and other high-risk lung cancers treated with adjuvant bevacizumab. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72(2):453-61.
5. Birgegard G, Aapro MS, Bokemeyer C, Dicato M, Drings P, Hornedo J, et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology* 2005;68 Suppl 1:3-11.
6. Van Belle SJ, Cocquyt V. Impact of haemoglobin levels on the outcome of cancers treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47(1): 1-11.
7. Gauthier I, Ding K, Winton T, Shepherd FA, Livingston R, Johnson DH, et al. Impact of hemoglobin levels on outcomes of adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer: the JBR.10 trial experience. *Lung Cancer* 2007;55(3):357-63.
8. Tomita M, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Impact of preoperative hemoglobin level on survival of non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Res* 2008;28(3B):1947-50.
9. Zhang YH, Lu Y, Lu H, Zhang MW, Zhou YM, Li XL. Pretreatment Hemoglobin Level Is an Independent Prognostic Factor in Patients with Lung Adenocarcinoma. *Can Respir J* 2018;2018: 6328127.
10. Kuzuya M, Izawa S, Enoki H, Okada K, Iguchi A. Is serum albumin a good marker for malnutrition in the physically impaired elderly? *Clin Nutr* 2007;26(1):84-90.
11. Doweiko JP, NompBELLAi DJ. The role of albumin in human physiology and pathophysiology, Part III: Albumin and disease states. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15(4):476-83.
12. Doweiko JP, NompBELLAi DJ. Role of albumin in human physiology and pathophysiology. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15(2):207-11.
13. Frangos E, Trombetti A, Graf CE, Lachat V, Samaras N, Vischer UM, et al. Malnutrition in Very Old Hospitalized Patients: A New Etiologic Factor of Anemia? *J Nutr Health Aging* 2016;20(7): 705-13.

14. Shoenfeld Y, Tal A, Berliner S, Pinkhas J. Leukocytosis in non hematological malignancies—a possible tumor-associated marker. *J Cancer Res Clin Oncol* 1986;111(1):54-8.
15. Chen M, Krishnamurthy A, Mohamed AR, Green R. Hematological disorders following gastric bypass surgery: emerging concepts of the interplay between nutritional deficiency and inflammation. *Biomed Res Int* 2013; 2013:205467.
16. Brechot JM, Roche N, Marichy C, Lebeau B, Debieuvre D, Darneau G, et al. [Treatment of anemia and bone metastasis in metastatic non-small-cell lung cancer. A French survey]. [Article in French]. *Rev Pneumol Clin* 2005;61(1 Pt 1):23-9.
17. Adamson JW. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:159-65.