

4-1-2000

Laboratory medicine aspects in oncology

V. Wiwanitkit

J. Sutheesophon

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Wiwanitkit, V. and Sutheesophon, J. (2000) "Laboratory medicine aspects in oncology," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 44: Iss. 4, Article 7.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol44/iss4/7>

This Modern Medicine is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเวชศาสตร์ขั้นสูงกับมะเร็งวิทยา

วิโรจน์ ไชวานิชกิจ*
จุฑารัตน์ สุทธิโสภณ*

Wiwanitkit V. Sutheesophon J. Laboratory medicine aspects in oncology. Chula Med J 2000 Apr; 44(4): 307 - 18

Laboratory is an essential part of clinical evaluation of cancer patients. Anemia and erythrocytosis are frequent laboratory findings found in oncology patients can be due to many causes. Liver function test is useful in differentiating malignant diseases. Many malignant diseases can produce abnormal urinalysis. Electrolyte imbalance is another common abnormality in cancerous patients. Hypoglycemia is the most common abnormal laboratory results about endocrine system from many cancerous patients.

Key words: *Laboratory investigation, Oncology.*

Reprint request : Wiwanitkit V. Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. November 10,1999.

โรคมะเร็งจัดเป็นโรคที่มีความสำคัญ เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ⁽¹⁾ ในประเทศไทยโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับ 3 ของประชากร⁽²⁾ โรคมะเร็งสามารถเกิดขึ้นได้กับอวัยวะหลายส่วนในร่างกาย โดยมะเร็งของแต่ละอวัยวะจะมีลักษณะเฉพาะที่แตกต่างกันไป ในปัจจุบันมีผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งเป็นจำนวนมากที่ได้รับการรักษาจากแพทย์ กระบวนการในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งนั้นจำเป็นต้องใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ เพื่อการตรวจวินิจฉัย การคัดกรองโรค การติดตามผลการรักษา และการพยากรณ์โรค

บทความนี้ได้ทำการรวบรวมเกี่ยวกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ในแง่มุมต่าง ๆ โดยเฉพาะการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานที่ส่งตรวจอยู่เสมอ โดยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ดังกล่าวนี้มีประเด็นหลักอยู่ 2 ประการ คือ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวอาจบ่งบอกถึงการมีโรคมะเร็งในคนทั่วไป หรือในผู้ป่วยโรคมะเร็งอาจพบลักษณะผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าว

ความสำคัญของการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ในทางมะเร็งวิทยา⁽³⁾

การรักษาโรคมะเร็งมีหลักการเหมือนกับการรักษาโรคอื่น จำเป็นต้องอาศัยทั้งการซักประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์⁽⁴⁾ เห็นได้ว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีความสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยทางมะเร็งวิทยาเป็นอย่างมาก โดยมีความสำคัญดังต่อไปนี้

เกี่ยวกับปัจจัยด้านผู้ป่วย (patient factor)

สามารถช่วยในการตัดสินใจในการเลือกวิธีการรักษาผู้ป่วย ผู้ป่วยบางรายอาจมีโรคประจำตัว (underlying disease) ร่วมอยู่ด้วย เช่น โรคหัวใจ โรคไต ความผิดปกติของไขกระดูก เป็นต้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการช่วยในการประเมินสภาวะการทำงานของอวัยวะดังกล่าว

เกี่ยวกับปัจจัยด้านโรค (disease factor)

มีส่วนสำคัญในการช่วยวินิจฉัยโรค เช่น การตรวจทางด้านเซลล์วิทยา (cytology) การตรวจ tumor marker การตรวจปัสสาวะ (urinalysis) เป็นต้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการยังช่วยในการบ่งบอกระยะของโรค (disease status หรือ staging) ช่วยในการพยากรณ์โรค (prognosis) ตัวอย่าง เช่น การตรวจหน้าที่การทำงานของตับ (liver function test) การศึกษาไขกระดูก (bone marrow study) การตรวจดังกล่าวนี้มีส่วนสำคัญในการวินิจฉัยการแพร่กระจายของมะเร็ง (metastasis) อย่างมาก นอกจากนี้การตรวจทางห้องปฏิบัติการยังช่วยบ่งบอกถึงกลุ่มอาการข้างเคียงของมะเร็ง (paraneoplastic syndrome) ที่อาจเกิดขึ้นเช่น tumor lysis syndrome, hemolytic uremic syndrome เป็นต้น

เกี่ยวกับปัจจัยด้านการรักษา (treatment factor)

สามารถใช้เพื่อตรวจว่ามีข้อบ่งห้าม (contraindication) ในผู้ป่วยรายนั้น ๆ ต่อการรักษาหรือไม่ การตรวจเป็นลำดับขั้นตอน ก่อน ระหว่าง และ หลังการรักษา ช่วยบ่งบอกถึงการตอบสนองต่อการรักษาของโรค รวมถึงภาวะแทรกซ้อนและผลข้างเคียงจากการรักษาได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับโลหิตวิทยา⁽⁵⁾

การตรวจทางห้องปฏิบัติการทางด้านโลหิตวิทยามีความสำคัญเป็นอย่างมากในทางมะเร็งวิทยา การตรวจทางห้องปฏิบัติการทางโลหิตวิทยาที่สำคัญ ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือดแบบสมบูรณ์ (complete blood count) การตรวจแผ่นฟิล์มเลือด (peripheral blood smear) การตรวจดัชนีของเม็ดเลือดแดง (red blood cell indices) การศึกษาไขกระดูก (bone marrow study) และ การตรวจเกี่ยวกับกลไกการแข็งตัวของเลือด (coagulation study)

1. ความผิดปกติเกี่ยวกับเม็ดเลือดแดง

ในด้านมะเร็งวิทยาสามารถพบความผิดปกติเกี่ยว

กับเม็ดเลือดแดงได้หลายแบบ โดยความผิดปกติที่สำคัญที่พบได้แก่ ภาวะซีด (anemia) และ ภาวะเม็ดเลือดแดงมากผิดปกติ (erythrocytosis หรือ polycythemia) การตรวจที่สำคัญในการศึกษาความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือดแบบสมบูรณ์ การตรวจแผ่นฟิล์มเลือด และการตรวจดัชนีของเม็ดเลือดแดง อันประกอบด้วย ค่า Mean corpuscular volume (MCV), Mean corpuscular hemoglobin (MCH), Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) และ Red cell distribution width (RDW) เป็นสิ่งที่ควรตรวจในผู้ป่วยทางโลหิตวิทยาทุกคน สำหรับการศึกษาน้ำไขกระดูก⁽⁶⁾ นั้นสามารถทำได้ด้วยวิธี aspiration หรือ biopsy โดยจะทำเฉพาะในบางรายเท่านั้น⁽⁷⁾ (ตารางที่ 1)

ภาวะซีด⁽⁸⁾ สามารถพบความผิดปกติได้หลายรูปแบบ ทั้งความผิดปกติในด้านขนาด ด้านรูปร่าง (ตารางที่ 2) และ ด้านการติดสีของเม็ดเลือดแดง ความผิดปกติดังกล่าว

ข้างต้นนั้นสามารถเกิดได้จากสาเหตุที่สำคัญคือ ความบกพร่องในการสร้างเม็ดเลือดแดง (defect in erythropoiesis) และการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (destruction of erythrocyte)

ความบกพร่องในการสร้างเม็ดเลือดแดงที่พบได้บ่อยมีหลายชนิดเช่น

ก. ความผิดปกติที่พบภาวะซีดแบบ hypochromic microcytic มักจะพบในภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก (Iron deficiency anemia) โดยสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่มีการสูญเสียเลือดเรื้อรัง⁽⁹⁾ จากทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งลำไส้ และ มะเร็งกระเพาะอาหาร โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะตรวจพบ stool occult blood ร่วมด้วย⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้ภาวะซีดชนิดนี้ยังสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดลำไส้เล็ก ทำให้ไม่สามารถดูดซึมธาตุเหล็กได้ตามปกติ

ตารางที่ 1. แสดงข้อบ่งชี้ในการศึกษาไขกระดูกในทางมะเร็งวิทยา⁽⁷⁾

ข้อบ่งชี้	ตัวอย่าง
1. ตรวจพบภาวะ cytopenia	Idiopathic thrombocytopenic purpura, Aleukemic leukemia
2. ช่วยในการบ่งบอกระยะของโรค (staging)	Leukemia, lymphoma, Wilm's tumor
3. ตรวจการกระจายของมะเร็ง	Metastasis tumor
4. การเตรียมการปลูกถ่ายไขกระดูก	Chronic myelocytic leukemia

ตารางที่ 2. ความผิดปกติด้านรูปร่างของเม็ดเลือดแดงที่พบได้บ่อย

ความผิดปกติด้านรูปร่าง	โรคหรือภาวะที่พบ
1. รูปหยดน้ำตา (tear drop)	Myelofibrosis
2. รูปทรงกลม (spherocyte)	Chronic lymphocytic leukemia
3. เศษชิ้นส่วนของเม็ดเลือดแดง (schistocyte)	Microangiopathic hemolytic anemia

ข. ความผิดปกติที่พบภาวะซีดแบบ normochromic normocytic อาจพบได้ในกรณีผู้ป่วยที่มีภาวะซีดจากโรคเรื้อรัง (anemia of chronic disease) โดยมีผลมาจาก cytokine⁽¹¹⁻¹³⁾ โดยเฉพาะกลุ่ม Interleukin-1(IL-1) และ tumor necrosis factor (TNF) หรืออาจพบในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีภาวะ aplastic anemia ซึ่งพบในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ไขกระดูก ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด (chemotherapy) และรังสีรักษา (radiotherapy)

ค. ความผิดปกติที่พบภาวะซีดแบบ megaloblastic anemia จะพบได้ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดกลุ่ม vinblastin⁽¹⁴⁾ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่กระเพาะอาหาร⁽¹⁵⁾ โดยพยาธิกำเนิดของภาวะซีดในผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่เกี่ยวกับกระเพาะอาหารนั้นเชื่อว่าเกิดจากการขาด intrinsic factor ทำให้เกิดภาวะซีดที่เรียกว่า pernicious anemia

สำหรับการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง⁽¹⁶⁾ สามารถเกิดได้ทั้งจากผลการรักษา เช่น ภายหลังจากการรักษาด้วยเคมีบำบัด โดยเฉพาะ เคมีบำบัดกลุ่ม nitrogen mustard⁽¹⁷⁾ หรืออาจเกิดจากโรคโดยตรง เช่น เกิดจากภาวะ hypersplenism ในมะเร็งทางระบบโลหิต (hematologic malignancy) เกิดจากภาวะ erythrophagocytosis ในมะเร็งของต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) และ histiocytic medullary reticulosis สำหรับการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงชนิดที่สำคัญซึ่งพบได้บ่อย ได้แก่

ก. การแตกของเม็ดเลือดจากขบวนการทางระบบภูมิคุ้มกัน (immune hemolysis) จะตรวจพบลักษณะของ anisocytosis และ spherocytosis จากแผ่นฟิล์มเลือด เป็นขบวนการที่เกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันชนิด antibody-mediated⁽¹⁸⁾ สามารถตรวจพบ Coomb's test ได้ ผลบวก การแตกทำลายของเม็ดเลือดชนิดนี้พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งของระบบ lymphoreticular⁽¹⁹⁻²⁰⁾ โดยเฉพาะในกลุ่ม chronic lymphocytic leukemia, non Hodgkin lymphoma, multiple myeloma และ thymoma รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดกลุ่ม carboplatin ด้วย⁽²¹⁾

ข. การแตกของเม็ดเลือดในภาวะ Microangiopathic hemolysis⁽²²⁾ จะตรวจพบลักษณะของการฉีกขาด (shearing) และเศษชิ้นส่วนของเม็ดเลือดแดง (fragmentation หรือ schistocyte) จากแผ่นฟิล์มเลือด พบได้ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งชนิด mucin producing adenocarcinoma เช่น มะเร็งกระเพาะอาหาร ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดกลุ่ม mitomycin-C นอกจากนี้การแตกของเม็ดเลือดในภาวะดังกล่าวนี้จะพบร่วมอยู่ในกลุ่มอาการ hemolytic uremic syndrome และ ภาวะ disseminated intravascular coagulopathy ได้

ส่วนภาวะเม็ดเลือดแดงมากผิดปกติ จะตรวจพบค่า Hematocrit (Hct) สูง สามารถพบได้ในหลายกรณีโดยอาจเป็นได้ทั้งในกรณีความผิดปกติแบบปฐมภูมิ (primary erythrocytosis) สามารถพบได้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติที่เรียกว่า myeloproliferative disorder โดยเฉพาะกลุ่ม polycythemia vera หรือความผิดปกติแบบทุติยภูมิ (secondary erythrocytosis) มีสาเหตุมาจากการเพิ่มขึ้นของ erythropoietin หรือสารกระตุ้นไขกระดูกชนิดอื่น ความผิดปกติแบบนี้พบในผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งไต⁽²³⁾ (renal cell carcinoma) โรคมะเร็งตับ⁽²⁴⁾ ชนิด hepatoma และ hepatoblastoma เนื่องออกของมดลูก⁽²⁵⁾ เนื่องออกของระบบประสาทส่วนกลาง⁽²⁶⁻²⁷⁾

2. ความผิดปกติเกี่ยวกับเม็ดเลือดขาว

ในด้านมะเร็งวิทยาสามารถพบความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวได้หลายแบบเช่นเดียวกัน โดยอาจจะเป็นชนิด non malignant หรือ malignant ก็ได้ ทั้งนี้การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญที่เกี่ยวข้องได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือดแบบสมบูรณ์ การตรวจแผ่นฟิล์มเลือด การศึกษาไขกระดูก เป็นต้น

ความผิดปกติชนิด non malignant ที่พบได้มีหลายรูปแบบ และมีสาเหตุแตกต่างกันไป อาจเป็นสาเหตุมาจากโรคโดยตรงเช่น การตรวจพบภาวะ leukemoid หรือ ภาวะ leukocytosis ในผู้ป่วยที่มี solid tumor โดยเฉพาะมะเร็งปอด (lung carcinoma) มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (urinary

bladder cancer) การตรวจพบภาวะ leukoerythroblastosis ในผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งของเม็ดเลือดขาว (leukemia) ผู้ป่วย lymphoma ที่มีการลุกลามของมะเร็ง เข้าสู่ไขกระดูก การตรวจพบภาวะ leukopenia ในโรค Aleukemic leukemia โรค hairy cell leukemia โรคมะเร็งทิวติงกูมิของไขกระดูก เป็นต้น นอกจากนี้ความผิดปกติแบบ non malignant อาจมีสาเหตุจากการรักษา เช่น การตรวจพบภาวะ leukocytosis ในผู้ป่วยที่มีได้รับยาในกลุ่ม corticosteroid

ส่วนความผิดปกติชนิด malignant ที่สำคัญคือ leukemia และ myeloproliferative disorder ทั้งนี้ในปัจจุบันการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางโลหิตวิทยาในการตรวจวินิจฉัยความผิดปกติในกลุ่มนี้มีมากมาย เช่น การตรวจทาง immunochemistry การตรวจหา immunophenotype⁽²⁸⁾ โดยการใช้เครื่องมือที่เรียกว่า flow cytometry การตรวจ chromosome study

3. ความผิดปกติเกี่ยวกับเกร็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือด

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือดแบบสัมบูรณ์ การตรวจแผ่นฟิล์มเลือด การศึกษาไขกระดูก และการตรวจเกี่ยวกับกลไกการแข็งตัวของเลือด

ความผิดปกติที่พบสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประการหลัก คือความผิดปกติของเกร็ดเลือด (platelet disorder) และความผิดปกติของกลไกการแข็งตัวของเลือด (Hemostasis disorder)

ความผิดปกติของเกร็ดเลือดในทางมะเร็งวิทยาสามารถพบได้ทั้ง ความผิดปกติด้านปริมาณ ความผิดปกติด้านคุณภาพ และความผิดปกติเกี่ยวกับรูปร่างของเกร็ดเลือด

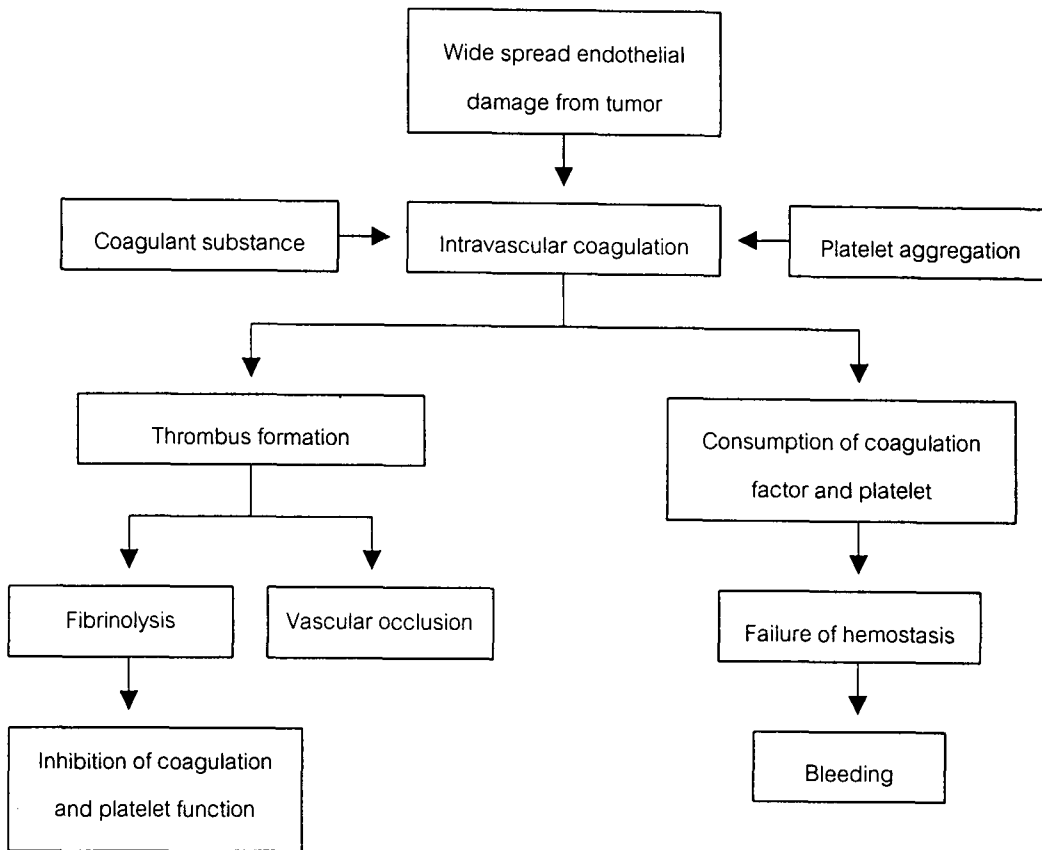
ก. ความผิดปกติด้านปริมาณ สามารถพบได้ทั้งในกรณีที่มีปริมาณมาก และ ปริมาณน้อยผิดปกติ ในกรณีที่มี

ปริมาณมากผิดปกติเรียกว่า Thrombocytosis พบได้ทั้งแบบปฐมภูมิ เช่น ใน essential thrombocytosis และ แบบทุติยภูมิ เช่น พบในมะเร็งปอด⁽²⁹⁾ มะเร็งของรังไข่⁽³⁰⁾ เชื่อว่าเกิดจาก cytokine กลุ่ม interleukin-6⁽²⁹⁻³⁰⁾ ในกรณีที่มีปริมาณต่ำกว่าปกติเรียกว่า thrombocytopenia พบในผู้ป่วย idiopathic thrombocytopenia purpura ผู้ป่วย leukemia ผู้ป่วยที่มีมะเร็งทิวติงกูมิของไขกระดูก รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด และ รังสีรักษา

ข. ความผิดปกติด้านคุณภาพ สามารถพบความผิดปกติในการเกาะกลุ่ม (aggregation) และ การเกาะติด (adhesion) ของเกร็ดเลือด ในผู้ป่วยที่มีภาวะ myeloproliferative disorder โดยเฉพาะกลุ่ม Chronic myelocytic leukemia, essential thrombocytosis และ polycythemia vera นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากภาวะที่มีความผิดปกติของโปรตีนในเลือดที่เรียกว่า dysproteinemia พบได้ใน โรค multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia ซึ่งมีความผิดปกติของ immunoglobulin

ค. ความผิดปกติเกี่ยวกับรูปร่างของเกร็ดเลือด อาจพบความผิดปกติเช่น พบเกร็ดเลือดยักษ์ (giantplatelet)⁽³¹⁾ หรือ พบลักษณะที่เรียกว่า hypogranularity ได้ในภาวะ myeloproliferative disorder และ leukemia

ความผิดปกติของกลไกการแข็งตัวของเลือด (แผนภาพที่ 1)⁽³²⁾ พบความผิดปกติได้หลายชนิด โดยความผิดปกติที่สำคัญได้แก่ ภาวะ disseminated intravascular coagulopathy ซึ่งตรวจพบได้ในโรคมะเร็ง adenocarcinoma และ acute promyelocytic leukemia รวมถึงการติดเชื้ออย่างรุนแรงในผู้ป่วยที่มีภาวะ absolute neutropenia จากการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา สำหรับภาวะ hypercoagulable state⁽³³⁾ จะพบได้ในโรคมะเร็ง adenocarcinoma ในผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโปรตีนในเลือด และยังพบในกลุ่มอาการที่มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติที่แขนและขาที่เรียกว่า Trousseau's syndrome⁽³⁴⁾



แผนภาพที่ 1. แสดงความผิดปกติของกลไกการแข็งตัวของเลือด⁽³²⁾

ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโปรตีนในเลือด สามารถตรวจพบความผิดปกติ เมื่อทำการแยกตัวอย่างเลือดด้วยไฟฟ้า ผลจากการมีโปรตีนที่ผิดปกติในระดับที่สูง จะส่งผลทำให้การทำงานของกลไกการแข็งตัวของเลือด เกร็ดเลือด และผนังหลอดเลือด รวมถึงมีความเข้มข้นของเลือด (blood viscosity) สูงขึ้นทำให้เกิดกลุ่มอาการที่เรียกว่า hyperviscosity syndrome ได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหารที่สำคัญในทางมะเร็งวิทยาได้แก่ การตรวจหน้าที่การทำงานของตับ (ตารางที่ 3)⁽³⁵⁾ และการตรวจอุจจาระ

การตรวจหน้าที่การทำงานของตับช่วยในการ

สภาพความผิดปกติของตับ สามารถช่วยแยกชนิดของความผิดปกติของตับ และช่วยบ่งบอกถึงความรุนแรงของโรคที่ตับได้ การตรวจที่นิยมตรวจได้แก่ การตรวจหน้าที่การหลั่งสารของตับ (excretory) การตรวจเอนไซม์ การตรวจหน้าที่การสังเคราะห์สารของตับ (biosynthesis)

การตรวจหน้าที่การหลั่งสารของตับที่สำคัญได้แก่ การตรวจหาระดับของ bilirubin การเพิ่มขึ้นของระดับ direct (conjugated) bilirubin บ่งชี้ถึงภาวะ hemolysis การเพิ่มขึ้นของระดับ indirect (unconjugated) bilirubin บ่งชี้ถึงภาวะความผิดปกติที่ตับและทางเดินน้ำดี การเพิ่มขึ้นของ direct bilirubin เพียงอย่างเดียวไม่ช่วยบ่งชี้ถึงรอยโรคที่ตับ แต่การพบการเพิ่มขึ้นของ direct ร่วมกับ indirect bilirubin ช่วยบ่งชี้ถึงความบกพร่องในการหลั่งของน้ำดี สามารถตรวจพบระดับของ bilirubin ทั้งสองชนิดได้สูงมากในผู้ป่วยโรคมะเร็งของท่อน้ำดี (cholangio-

ตารางที่ 3. แสดงการตรวจหน้าที่การทำงานของตับ⁽²⁴⁾

การตรวจ	มะเร็งตับ hepatocellular carcinoma	มะเร็งท่อน้ำดี cholangiocarcinoma
1. serum bilirubin	สูง	สูงมาก
2. serum transaminase	สูงมากอาจมากกว่า 1000 IU	สูงไม่เกิน 300 IU
3. serum ALP	สูงเกินกว่าค่าปกติไม่ถึง 3 เท่า	สูงเกินกว่าค่าปกติเกิน 3 เท่า
4. serum cholesterol	ลดลง	เพิ่มขึ้น
5. serum albumin	ลดลง	ปกติ (ถ้าไม่ใช่กรณีเรื้อรัง)
6. serum globulin	gamma globulin เพิ่มขึ้น	beta globulin เพิ่มขึ้น
7. PT response to vitamin K	ไม่ตอบสนอง	ตอบสนอง
8. Stool fat	ไม่ค่อยพบ	พบบ่อย

carcinoma)⁽³⁶⁾ มะเร็งที่ส่วนหัวของตับอ่อน (cancer of head of pancreas) รวมถึงผู้ป่วยที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดีจากมะเร็งที่แพร่กระจายมายังบริเวณนั้น

การตรวจเอนไซม์ สามารถตรวจเอนไซม์ได้หลายกลุ่ม คือ กลุ่มที่ช่วยบ่งบอกถึงการทำลายของเซลล์ ได้แก่ การตรวจเอนไซม์ Aminotransferase (Transaminase) กลุ่มที่ช่วยบ่งบอกถึงภาวะการคั่งค้างของน้ำดี (cholestasis) ได้แก่ การตรวจเอนไซม์ alkaline phosphatase, gamma glutamyl transpeptidase และ 5-nucleotidase

เอนไซม์ aminotransferase นั้นจะมีระดับสูงขึ้นได้ในโรคมะเร็งทุดิยภูมิของตับ แต่ระดับจะไม่สูงเท่าที่พบในกรณีตับอักเสบ ส่วนเอนไซม์ alkaline phosphatase จะมีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีมะเร็งทุดิยภูมิของตับ มะเร็งของทางเดินน้ำดี ในกรณีของมะเร็งของทางเดินน้ำดีมักพบระดับสูงขึ้นจากค่าปกติเกิน 3 เท่าร่วมกับพบการเพิ่มขึ้นของระดับ bilirubin ด้วย ส่วนในกรณีโรคมะเร็งทุดิยภูมิของตับ โรคที่มี infiltrative lesion ต่าง ๆ เช่น Leukemia lymphoma จะตรวจพบระดับเอนไซม์นี้สูงขึ้นกว่าปกติ น้อยกว่า 3 เท่า นอกจากนี้การตรวจพบระดับที่สูงขึ้นของเอนไซม์นี้โดยไม่พบภาวะดีซ่าน หรือการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminase ร่วมด้วย อาจพบได้ในโรค

Hodgkin's lymphoma⁽³⁷⁾ ในระยะที่ 1 และ 2 ในผู้ป่วยที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดีในระยะเริ่มแรก นอกจากจะช่วยบ่งบอกถึงรอยโรคในตับแล้วการตรวจเอนไซม์นี้ยังสามารถบ่งบอกถึงรอยโรคที่กระดูก ลำไส้ และ รก ได้ด้วย ดังนั้นผู้ป่วยที่มีมะเร็งทุดิยภูมิของกระดูก จะตรวจพบระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase สูงขึ้นด้วย แต่อย่างไรก็ตามพึงระลึกว่าในโรค multiple myeloma แม้จะพบรอยโรคแบบ lytic lesion ที่กระดูกมากมายแต่จะว่าระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase ไม่สูงขึ้น ในปัจจุบันสามารถตรวจไอโซเอนไซม์⁽³⁸⁾ ของเอนไซม์ alkaline phosphatase ได้ด้วยวิธีการแยกสารด้วยไฟฟ้า⁽³⁹⁾ ทำให้สามารถบ่งบอกถึงแหล่งที่มาของเอนไซม์ที่สูงขึ้นได้ นอกจากนี้พบว่าไอโซเอนไซม์ชนิด placenta ยังสามารถใช้เป็น tumor marker สำหรับมะเร็งชนิด germ cell tumor⁽⁴⁰⁾ ได้ด้วย

การตรวจหน้าที่ การสังเคราะห์ สารของตับ สามารถทำได้โดยการตรวจโปรตีนในเลือด และการตรวจ coagulation factor ที่สร้างที่ตับ (factor I, II, V, VII, IX, X) หากพบการลดลงของโปรตีน albumin ในเลือดรวมถึงความบกพร่องของ coagulation factor สามารถแสดงถึงโรคที่ตับเรื้อรัง การมีภาวะการขาดสารอาหาร ส่วนการตรวจพบระดับที่สูงขึ้นของ immunoglobulin สามารถพบได้ในโรคตับเรื้อรัง และโรคกลุ่มที่มีความผิดปกติของโปรตีน

ในเลือด โดยในกลุ่มที่มีความผิดปกติของโปรตีนในเลือด มักพบลักษณะของ monoclonal gammopathy เมื่อตรวจด้วยการแยกตัวอย่างเลือดด้วยไฟฟ้า นอกจากนี้จากการตรวจเกี่ยวกับกลไกการแข็งตัวของเลือด หากพบว่า Prothrombin time นานขึ้น สามารถช่วยบ่งชี้ถึงรอยโรคที่รุนแรงที่ตีบได้

สำหรับการตรวจอุจจาระนั้น ใช้ประโยชน์ในการตรวจ occult blood หากพบในคนทั่วไปบ่งบอกว่าอาจมีรอยโรคในระบบทางเดินอาหารได้ การตรวจดูปรสิตในอุจจาระเป็นสิ่งที่จำเป็นก่อนการให้การรักษาด้วยเคมีบำบัด โดยเฉพาะ การตรวจดูปรสิตพวก strongyloides เนื่องจากเกิดภาวะ hyperinfection จากพยาธิชนิดนี้ได้บ่อย ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug)⁽⁴¹⁾ ความผิดปกติของลักษณะของอุจจาระยังเป็นลักษณะเด่นในบางโรคเช่น การตรวจพบไขมันปนในอุจจาระ อาจบ่งบอกถึงกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติของการดูดซึมของสารอาหาร การมีรอยโรคเรื้อรังที่ตีบอ่อน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับระบบทางเดินปัสสาวะและอิลคโตรไลต์

การตรวจที่สำคัญได้แก่ การตรวจปัสสาวะ และการตรวจดูหน้าที่ของไต ซึ่งนิยมตรวจโดยการวัดระดับของ Blood urea nitrogen และ creatinine ในเลือด ความผิดปกติที่พบได้บ่อยได้แก่การตรวจพบภาวะ hematuria ซึ่งพบได้ทั้งแบบ gross และ microscopic ซึ่งอาจเกิดจากผลของโรคโดยตรง เช่น มะเร็งที่ไต มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งท่อไต นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากผลการรักษาเช่น ในผู้ป่วยที่มี hemorrhagic cystitis หลังได้เคมีบำบัด กลุ่ม cyclophosphamide หรือ การได้รับรังสีรักษาที่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์และยังสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่มี glomerulonephritis ซึ่งพบร่วมกับ Kaposi's sarcoma⁽⁴²⁾ ส่วนการตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะพบได้ในผู้ป่วยที่มี nephrotic syndrome⁽⁴³⁾ ซึ่งพบในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด ลำไส้ใหญ่ กระเพาะอาหาร รังไข่ ต่อมลูกหมาก และ melanoma

การตรวจพบภาวะ uremia สามารถพบได้ในกรณี

ที่มีไตวาย มักพบในระยะสุดท้ายของโรคมะเร็ง ในกรณีที่พบความผิดปกติทางโลหิตวิทยา ร่วมกับการพบภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยตรวจพบการแตกสลายของเม็ดเลือดแดงแบบ microangiopathic hemolysis พบภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ร่วมด้วย โดยที่การตรวจเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดปกติ ต้องคิดถึง ภาวะ hemolytic uremic syndrome ซึ่งพบในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดในกลุ่ม cisplatin และ bleomycin⁽⁴⁴⁾

ความผิดปกติเกี่ยวกับอิลคโตรไลต์พบได้หลายแบบ พบความผิดปกติเกี่ยวกับอิลคโตรไลต์ได้หลายชนิด ความผิดปกติเกี่ยวกับอิลคโตรไลต์ที่สำคัญมีดังต่อไปนี้

ก. ความผิดปกติของแคลเซียมในเลือด⁽⁴⁵⁾ จะพบระดับต่ำลงในคนไข้ที่มีกลุ่มอาการ tumor lysis syndrome⁽⁴⁶⁾ คนไข้โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก⁽⁴⁷⁾ ส่วนระดับสูงขึ้นจะพบในกรณีโรคมะเร็งระยะสุดท้าย คนไข้โรค multiple myeloma เป็นต้น⁽⁴⁸⁾

ข. ความผิดปกติของโปแตสเซียมในเลือด จะพบระดับต่ำลงในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดกลุ่ม cisplatin แต่จะพบสูงขึ้นในคนไข้ที่มีกลุ่มอาการ tumor lysis syndrome⁽⁴⁶⁾ ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการทำลายของเซลล์มะเร็งโดยเฉพาะพวกที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วและตอบสนองต่อการรักษาอย่างรวดเร็ว โดยจะพบความผิดปกติคือ มีระดับโปแตสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) ระดับฟอสเฟตในเลือดสูง (hyperphosphatemia) ระดับยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) และระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia)

ค. ความผิดปกติของโซเดียมในเลือดและน้ำ สามารถพบความผิดปกติที่เรียกว่า syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion⁽⁴⁹⁾ ซึ่งมีภาวะ hyponatremia ได้บ่อยในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิด small cell ซึ่งเกิดจากการหลั่งสารที่เรียกว่า arginine vasopressin จากเนื้องอก นอกจากนี้แล้วยังพบกลุ่มอาการนี้ได้ ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ตับอ่อน มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งลำไส้เล็กส่วนต้น มะเร็งท่อไต และ Ewing's sarcoma เป็นต้น⁽⁵⁰⁾

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับระบบต่อมไร้ท่อ
การตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานที่สำคัญเกี่ยวกับทางมะเร็งวิทยาได้แก่ การตรวจระดับน้ำตาลในเลือด โดยอาจตรวจพบระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ⁽⁵¹⁻⁵²⁾ ได้ในผู้ป่วย insulinoma ซึ่งมีการผลิต insulin มากเกินพอ นอกจากนี้ยังพบได้ในผู้ป่วยที่มี hepatoma และ sarcoma ขนาดใหญ่ ในกลุ่มนี้จะมีการผลิตสาร insulin like growth factor ที่เรียกว่า IGF-2⁽⁵³⁾ นอกจากนี้ขนาดของมะเร็งที่ใหญ่มากสามารถส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำลงได้เช่นกัน

สรุป

การตรวจทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์มีส่วนสำคัญเป็นอย่างมากในทางมะเร็งวิทยา สามารถช่วยในการวินิจฉัย และการรักษาโรค มีการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการหลายชนิดที่เกี่ยวข้อง การเลือกใช้ และการแปลผลแตกต่างกันไปตามปัจจัยทั้งทางด้านโรค ด้านผู้ป่วย และด้านการดูแลรักษา ในปัจจุบันมีการพัฒนาการตรวจดังกล่าวเป็นอย่างมาก แต่อย่างไรก็ตามพึงระลึกว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์เพียงอย่างเดียวไม่อาจทำให้ประสบความสำเร็จสูงสุดในการดูแลรักษาผู้ป่วย จำเป็นจะต้องมีการซักประวัติ และการตรวจร่างกายที่สมบูรณ์ร่วมด้วย

อ้างอิง

1. Rubin P. Statement of the clinical oncologic problem. In: Rubin P, ed. *Clinical Oncology*. 6th ed. Rochester: American Cancer Society, 1983: 2-19
2. นรินทร์ วรวิทย์. Oncology for internists. ใน: *วิทยาศรีดามา, บรรณาธิการ. การดูแลรักษาผู้ป่วยในที่เป็นปัญหา พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: โครงการตำราจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2538: 252 - 76*
3. Haskell CM. Introduction. In: Haskell CM, ed. *Cancer Treatment*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 3 - 9

4. Peacock JL. Oncology. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer F, eds. *Principles of Surgery: Companion Handbook*. 5th ed. Singapore: McGraw-Hill, 1991: 125 - 48
5. Johnson RA, Roodman GD. Hematologic manifestations of malignancy. *Dis Mon* 1989 Nov; 35(11): 721 - 68
6. Wood ME. Evaluation of anemia. In: Wood ME, Bunn PA, eds. *Hematology/Oncology Secrets*. 1st ed. Singapore: Info Access & Distribution Ptl, 1994: 16 - 21
7. Braunwald E. Examination of blood smears and bone marrow. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DI, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine: Companion Handbook*. 13th ed. Singapore: McGraw-Hill, 1995: 579 - 81
8. Spivak JL. Cancer-related anemia: its causes and characteristics. *Semin Oncol* 1994 Apr; 21 (2 Suppl 3): 3 - 8
9. Mohler ER Jr. Iron deficiency anemia and anemia of chronic disease: clues to differentiation these conditions. *Postgrad Med* 1992 Sep 15; 92(4): 123 - 8
10. Cook JD. Iron-deficiency anemia. *Baillieres Clin Hematol* 1994 Dec; 7(4): 787 - 804
11. Means RT Jr, Krantz GB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992 Oct 1; 80(7): 1639 - 47
12. DeReinzo DP, Saleem A. Anemia of chronic disease: a review of pathogenesis. *Texas Med* 1990 Oct; 86(10): 80 - 3
13. Lee GR. The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 1983 Apr; 20(2): 61 - 80

14. Aksoy M, Erdem S, Dincol K. Megaloblastic anemia in the course of vinblastine sulphate (VELBE) therapy. *Blut* 1969 May; 19(2): 57 - 63
15. Ahn MJ, Han D, Park YJ, Park GT, Sohn DH, Lee YY, Jung TJ, Choi IY, Kim IS. A case of Type Ila early gastric cancer developed in pernicious anemia. *J Korean Med Sci* 1998 Feb; 13(1): 81 - 4
16. Rytting M, Worth L, Jaffe N. Hemolytic disorder associated with cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996 Apr; 10(2): 365 - 76
17. Auclair C, Dhermy D, Boivin P. Superoxide dysmutase deficiency in patients with nitrogen mustard therapy-induced intravascular hemolysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1980 Apr; 4(4): 281 - 2
18. Sokol RJ, Hewitt S. Autoimmune hemolytic anemia: a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 1985; 4(2): 125 - 54
19. Sthoeger ZM, Sthorger D, Shtalrid M, Singler E, Geltner D, Berrebi A. Mechanism of autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1993 Aug; 43(4): 256 - 64
20. Vaiopoulos G, Kyriakou D, Papadaki H, Fessas P, Eliopoulos GD. Multiple myeloma associated with autoimmune hemolytic anemia. *Hematologica* 1994 May - Jun; 79(3): 262 - 4
21. Maran TM, Trich MB, Armstrong KS, Ness PM, Smith J, Minnili C, Sandler SG. Carboplatin-induced immune hemolytic anemia. *Transfusion* 1996 Nov - Dec; 36 (11 - 12): 1016-8
22. Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B, Korec S, Sisk R, Keller J, Arbus M, Wooley PV, Chiazze L. Cancer-associated hemolytic uremic syndrome: analysis of 85 cases. *J Clin Oncol* 1989 Jun; 7(6): 781 - 9
23. Clark D, Kerstesz R, Rojiani AM. Erythropoiesis immunolocalization in renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 1998 Jan; 11(1): 24 - 8
24. Giovanari P, Sachotti C, Caneroni R, Grandi M. Erythropoiesis in patients with hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis: ectopic production of erythropoietin. *Recenti Prog Med* 1998 May; 89(5): 250 - 2
25. LevGur M, Levie MD. The myomatous erythropoiesis syndrome: a review. *Obstet Gynecol* 1995 Dec; 86(6): 1026 - 30
26. Maliszewski M, Majcherak H, Ladxinski P, Biersynska-Macyszyn G, Steeh A. Extramedullary erythropoiesis in cerebellar hemangioblastoma. *Neural Neuroclin Pol* 1995 Sep-Oct; 29(5): 713 - 22
27. Bruneval D, Sassy C, Mayeux P, Belair MF, Cassadevall N, Roux Fx, Varet B, Lacombe C. Erythropoietic synthesis by tumor cell in a case of meningioma associated with erythropoiesis. *Blood* 1993 Mar 15; 81(6): 1593-7
28. DiGiuseppe JA, Borowitz MZJ. Clinical utility of flow cytometry in the chronic lymphoid leukemia. *Semin Oncol* 1998 Feb; 25(1): 6-10
29. Takeuchi E, Ito M, Mori M, Yamaguchi T, Nakagawa M, Yokota S, Nishikawa A, Sahuma-Mochizuki J. Lung cancer producing interleukin-6. *Intern Med* 1996 Mar; 35(3): 212 - 4
30. Gastl G, Plante M, Finstad CL, Wonzy GY, Federici MG, Bander NH, Rubin SC. High IL-6 levels in ascitic fluid constitute with reactive thrombocy-

- tosis in patients with epithelial ovarian cancer. Br J Hematol 1993 Mar; 83(3): 433 - 41
31. Sugimoto T, Saigo K, Ryo R, Yamaguchi N. Giant platelet-like cell fragment produced from abnormal promyelocytes in acute myelogenous leukemia. Rinsho Byori 1998 Feb; 46(2): 182-5
32. Bick RL. Dissiminated intravascular coagulation and related syndromes. In: Bick RL, s. Hematology. 1st ed. St Louis: Mosby, 1993: 1463-99
33. Planner RS, O'Sullivan EF, Campbell JJ, Ball DL. The hypercoagulable state and pulmonary embolism in patients with ovarian carcinoma. Obstet Gynaecol 1978 Aug; 18(3): 209 - 12
34. Piezon R, Drewinko B, Trujillo JM, Guinee V, Oracio G. Pancreatic carcinoma and Trousseau's syndrome. Experience at a large cancer center. J Clin Oncol 1986 Apr; 4(4): 509 - 14
35. Zimmerman HJ. Function and integrity of the liver. In: Henry JB, eds. Clinical diagnosis and management. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1984: 217 - 50
36. Changbumrung S, Tangtrongchitr R, Migasena P, Chairoenngan S. Serum unconjugated primary and secondary bile acids in patients with cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. J Med Assoc Thai 1990 Feb; 73 (2): 81 - 90
37. Aisenberg AC, Kaplan MM, Rieder SV, Goldmen JM. Serum alkaline phosphatase at the onset of Hodgkin's disease. Cancer 1970 Aug; 26(2): 318 - 26
38. Wiwanitkit V, Paritpokee N, Theerasaksilp S. Interesting alkaline phosphatase isoenzymes. Chula Med J (In Press)
39. Rhone DP, Mizuno FM. Profiles of alkaline phosphatase isoenzymes in serum using cellulose acetate electrophoresis and organ-specific inhibitor. Am J Clin Pathol 1973 Apr; 59(4): 531-41
40. Shek TW, Yuen ST, Luk IS, Worg MP. Germ cell tumors as a diagnostic pitfall of metastatic cancer. J Clin Pathol 1996 Mar; 49(3): 223 - 5
41. พิสัย ทรัพย์วิเชียร. Strongyloid stercoralis. ใน: พิสัย ทรัพย์วิเชียร, บรรณาธิการ ปรสตีตวิทยา ทางการแพทย์. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์ ศสว, 2534: 221 - 9
42. Bonis YS, Akpolet T, Akpolat L, Kalapoz F, Kandemin B. Coexistence of membranous glomerulonephritis and Kaposi's sarcoma. Nephron 1998; 79(3): 371 - 2
43. Lud L, Jacobson BA, Sehmidt EB. The occurrence of malignant diseases in adult nephrotic syndrome. J Intern Med 1989; Sep: 226(3): 201 - 3
44. Ito K, Komatsu Y. Drug induced hemolytic uremic syndrome. Nippon Rinsho 1993 Jan; 51(1): 204 - 9
45. Kelly KM, Lange B. Oncologic emergencies. Pediatr Clin North Am 1997 Aug; 44(4): 805 - 30
46. Hoshino S, Mizoguchi H. Acid-base disturbance in hematologic disease. Nippon Rinsho 1992 Sep; 50(9): 2213 - 7
47. Krukeja SC, Shanmugam A, Lad TE. Hypocalcemia in patients with prostate cancer. Calcif Tissue Int 1988 Dec; 43(6) : 340 - 5
48. Mundy GR. Pathogenesis of hypercalcemia in malignancy. Clin Endocrinol 1985 Dec; 23(6):

- 705-14
49. Ariyoshi Y. Metabolic disturbance as paraneoplastic syndrome. *Gan To Kagaku Ryoho* 1991 Mar; 18(3): 350-6
50. Sorensen JB, Anderson MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 1995 Aug; 238(2): 97-110
51. Gorden P, Hendricks CM, Kahn CR, Megyesi K, Roith J. Hypoglycemia associated with non-islet-cell tumor and insulin-like growth factor. *N Eng J Med* 1981 Dec 10; 305(24): 1452-5
52. Chardalia HB, Boshill BR. Hypoglycemia associated with extrapancreatic tumors. Report of two cases with studies on its pathogenesis. *Arch Intern Med* 1972 Mar; 129(3): 447-56
53. Shapiro ET, Bell GI, Polonski KS, Rubenstein AH, Kew MC, Tager HS. Tumor hypoglycemia: relationship to high molecular weight insulin-like growth factor II. *J Clin Invest* 1990 May; 85(5): 1672-9