

การศึกษาระดับแคลเซียมในซีรัมผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูก*

ชาดา สืบหลินวงศ์**
สุรีย์ ฐิตะฐาน***

Sueblinvong T, Thitathan S. The study of serum calcium in CA cervix patients. Chula Med J 1987 Aug; 31 (8) : 613-619

Hypercalcemia or a state when the level of serum calcium is greater than 11.0 mg/dl has been found to be a quite common complication in the malignancy of various organs including the female genital system. Since the cervical cancer (CA cervix) is one of the most common female malignancy occurring in Thailand, the authors have decided to study the changes in the serum calcium level in these patients. Serum samples were collected serially from 50 patients attending the Department of Radiology at Chulalongkorn Hospital, at the designed intervals as follows : before treatment, after completed external radiation, immediately after unloading of the radium and at 1,3,6,9,12 months following the radium therapy and designated, S_0 S_1 to S_7 respectively. Quantitation of the serum calcium was performed manually using the O-cresolphthalein complexone technique. The mean and standard deviation ($\bar{X} \pm SD$) of the serum total calcium level in mg/dl were as follows : $S_0 = 9.04 \pm 1.05$, $S_1 = 9.19 \pm 1.45$, $S_2 = 10.00 \pm 2.77$ and 9.78 ± 1.27 , 9.36 ± 1.52 , 9.20 ± 0.82 , 9.20 ± 1.25 , 9.28 ± 0.77 for S_3 to S_7 . Paired student t test comparisons of the $\bar{X} \pm SD$ of the total calcium levels designated S_1 to S_7 with S_0 showed that S_0 to S_2 and S_0 to S_3 were significantly different with $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively. These statistically significant increases in serum total calcium level in patients after complete treatment as compared to before therapeutic intervention were most probably due to improved health of the patients. All other paired t tests were not statistically different. From this study, it was concluded that the level of serum calcium in cervical cancer patients generally remained at normal level.

Reprint requests : Sueblinvong T. Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

Received for publications. June 5, 1987.

* เงินทุนสมเด็จพระมหิตลาธิเบศร อดุลยเดชวิกรม พระบรมราชชนก ปี พ.ศ. 2527

** ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาวะเลือดมีแคลเซียมสูง (hypercalcemia) หมายถึง ภาวะที่ระดับแคลเซียมรวม (total serum calcium) ในซีรัม สูงเกิน 11.0 มิลลิกรัมต่อ 100 มิลลิลิตรของซีรัม (มก/ดล) เป็นภาวะแทรกซ้อนอย่างหนึ่งที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง ระยะสุดท้าย ทั้งนี้อาจเกิดจากสาเหตุ 2 ประการได้แก่การ ลุกกลามของมะเร็งเข้าสู่กระดูกเกิดการละลายของกระดูก (osteolysis)⁽¹⁾ จึงปล่อยแคลเซียมเข้าสู่เลือดมากขึ้น อีก ประการหนึ่งเกิดจากเนื้อเยื่อมะเร็งสร้างและปล่อยสารบางอย่าง (humoral factors) ซึ่งมีฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนจากต่อมพารา- ธิรอยด์ออกมาจึงทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น^(2,3)

ภาวะเลือดมีแคลเซียมสูงพบได้ระหว่าง 8-20% ของ ผู้ป่วยโรคมะเร็งหลายชนิด⁽⁴⁾ และมะเร็งของบางเนื้อเยื่อเช่น squamous cell carcinoma บริเวณศีรษะและคอ มะเร็งปอด และมะเร็งเต้านมจะพบภาวะเลือดมีแคลเซียมสูงบ่อยกว่ามะเร็ง ของทางเดินอาหารกับมะเร็งอวัยวะในหญิง⁽⁵⁾ รายงาน ของ Stewart และคณะ, 1982⁽⁶⁾ ซึ่งศึกษาระดับแคลเซียม ในเลือดในผู้ป่วยมะเร็งของอวัยวะระบบสืบพันธุ์หญิงพบว่า 20.5% ของผู้ป่วยดังกล่าวมีภาวะเลือดมีแคลเซียมสูงโดยไม่ พบว่าผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงในระดับฮอร์โมนจากต่อม พาราธิรอยด์ และส่วนใหญ่ของผู้ป่วยจะกลับสู่สภาวะแคลเซียม ในเลือดปกติเมื่อมะเร็งนั้นได้รับการรักษา แต่ผู้ป่วยบางราย ที่มีระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่าปกติมาก อาจจะเป็นสาเหตุ อันตรายถึงชีวิตได้^(1,4) โดยมากภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจะ ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร เพสียง บางราย ท้องผูกหรือมีการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์และจิตใจ⁽¹⁾ รายที่ มีอาการรุนแรงอาจจำเป็นต้องให้ยาลดแคลเซียม เช่น Mithra- mycin⁽¹⁾ ซึ่งเป็น cytotoxic antibiotic ยับยั้ง osteoclastic bone resorption และลดภาวะแคลเซียมสูงในเลือดลงได้ แต่ระดับแคลเซียมในเลือดสูงของผู้ป่วยมะเร็งจากรายงานโดย

Won และคณะ, 1982⁽⁷⁾ ซึ่งศึกษามะเร็งของส่วนศีรษะ และคอจำนวน 1,438 รายพบได้เพียง 41 รายหรือ 2.9% เท่านั้น และ 13 รายในจำนวนนี้เป็นมะเร็งที่ก่อกองเสียง

มะเร็งของเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องกับระบบสืบพันธุ์หญิง ที่พบได้บ่อยในคนไทยได้แก่มะเร็งของปากมดลูกซึ่งยังไม่มี รายงานที่ศึกษาความสัมพันธ์ของมะเร็งปากมดลูกกับภาวะ แคลเซียมสูงในซีรัม ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการตรวจหาระดับของ แคลเซียมรวมในซีรัมผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกซึ่งมารับการตรวจ รักษาที่หน่วยรังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เป็นระยะ ตั้งแต่ก่อนให้รังสีและ หลังจากรับการฝังแร่เรเดียมหรือซีซีเอ็มแล้วเป็นเวลาอีก 1 ปี เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับซีรัมแคลเซียมและ ความสัมพันธ์ของภาวะแคลเซียมสูงกับการดำเนินของโรคมะเร็งปากมดลูกหลังการรักษาด้วยรังสี

วัตถุประสงค์และวิธีการ

1. การเก็บตัวอย่างซีรัมจากผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

เก็บซีรัมตัวอย่างจากผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 50 ราย ที่ได้รับการรักษาจากแพทย์หน่วยรังสีรักษา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการวินิจฉัยจาก การตรวจโดยสูติ-นรีแพทย์ การตรวจมะเร็งโดย Pap smear และตรวจชิ้นเนื้อแล้วว่าเป็นมะเร็งของปากมดลูกซึ่งควร จะต้องได้รับการรักษาโดยรังสีบำบัด เจาะเลือดผู้ป่วยคนละ 5.0 มล. และตั้งไว้ในแข็งตัวที่อุณหภูมิห้อง นำไปปั่นแยก ทันที ดูดเฉพาะซีรัมใส่หลอดแก้วเก็บไว้ที่ -20° C สำหรับ วิเคราะห์แคลเซียมในวันรุ่งขึ้น ระยะเวลาการเจาะเลือดจาก ผู้ป่วยแต่ละรายแสดงในตารางที่ 1

Table 1. Time scheduled for the collection of patient sera.

Serum samples	Schedule of collections
S ₀	taken before the external radiation therapy
S ₁	immediately after completing external radiation therapy
S ₂	immediately after completing second radium therapy
S ₃	at the follow up, 1 mon. after radium therapy
S ₄	at the follow up, 3 mons. after radium therapy
S ₅	at the follow up, 6 mons. after radium therapy
S ₆	at the follow up, 9 mons. after radium therapy
S ₇	at the follow up, 12 mons. after radium therapy

2. การเก็บข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย

ข้อมูลเกี่ยวกับชนิดและวิธีของรังสีบำบัดที่ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับ อาการต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นหลังได้รับการรักษา ครอบคลุมและมาตรวจตามนัด รวบรวมได้จากแฟ้มเวชระเบียนของผู้ป่วยซึ่งเก็บไว้ที่หน่วยรังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3. การวิเคราะห์ระดับแคลเซียมในซีรัม

หลักการวิเคราะห์ระดับแคลเซียมในซีรัมใช้วิธีให้แคลเซียมจับกับ o-cresolphthalein complexone ที่ pH เป็นด่างโดยใช้ 2-amino-2-methyl-1-propanol เป็น alkalinizing agent⁽⁸⁾ แล้ววัดสีที่เกิดขึ้นที่ 580 nm เปรียบเทียบกับสารละลายแคลเซียมมาตรฐาน 10.0 มก/ดล. และซีรัมควบคุมคุณภาพการวิเคราะห์สองระดับความเข้มข้นได้แก่ ระดับปกติ (10.2 ± 0.8 มก/ดล) และระดับผิดปกติทางสูง (12.3 ± 1.0 มก/ดล) น้ำยาที่ใช้ในการวิเคราะห์เป็นน้ำยาสำเร็จรูปผลิตโดยบริษัท Executive Trading Limited ภายในประเทศไทย ส่วนสารละลายแคลเซียมมาตรฐานและซีรัมควบคุมคุณภาพเป็นของบริษัท Ortho Diagnostic System Inc. (Raritan, New Jersey 08869 U.S.A.)

3.1 การศึกษาความแปรปรวนของการวิเคราะห์แคลเซียม

ใช้ซีรัมควบคุมคุณภาพทั้งระดับความเข้มข้นปกติและผิดปกติทางสูงมาวิเคราะห์ซ้ำโดยทำระดับละ 30 ครั้งภายในหนึ่งวันเป็นการหาค่า within day variation ส่วน

between day variation ใช้ซีรัมควบคุมคุณภาพทั้งสองระดับมาวิเคราะห์ซ้ำ 10 ครั้งวันละ 1 ครั้ง ทดลองเป็นเวลา 5 วัน ติดต่อกันแล้วจึงคำนวณหาค่า mean (\bar{X}), standard deviation (SD) เพื่อหาค่า %CV

3.2 วิธีวิเคราะห์ปริมาณแคลเซียมในซีรัมโดยให้เกิดขึ้นกับ cresolphthalein complexone^(8,9)

น้ำยาสำเร็จรูปที่ใช้ในการวิเคราะห์ประกอบด้วยสารละลายสองชนิดได้แก่ สารละลายบัฟเฟอร์กับสารละลายเกิดสีและโดยใช้หลักการรวมตัวระหว่างแคลเซียมกับ O-cresolphthalein complexone การวิเคราะห์ปริมาณแคลเซียมปฏิบัติตามคำแนะนำของบริษัทที่ผลิตน้ำยาและวัดค่าการดูดแสงที่คลื่นแสง 580 nm โดยเครื่อง Spectronic 21 ของ Bosch & Lomb

ผลการทดลอง

1. ความแปรปรวนของการวิเคราะห์แคลเซียม

ผลการศึกษาความแปรปรวนของการวิเคราะห์แคลเซียมโดยการหา %CV ของ within day variation & between day variation ได้แสดงในตารางที่ 2 ซึ่งพบว่าความแปรปรวนของการวิเคราะห์เมื่อดูจาก %CV ของซีรัมควบคุมคุณภาพทั้งชนิดระดับความเข้มข้นปกติ และความเข้มข้นผิดปกติทางสูงอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้คือค่า %CV ไม่เกิน 5%

Table 2. Precision study using two levels of control serum

	Normal level control serum (10.2 ± 0.8 mg/dl)	Abnormal control serum (high) (12.3 ± 1.0 mg/dl)
Within day variation	$\bar{X} = 9.36$ SD = 0.37 %CV = 3.95 n = 30	$\bar{X} = 12.04$ SD = 0.44 %CV = 3.65 n = 30
Between day variation	$\bar{X} = 9.50$ SD = 0.46 %CV = 4.84 n = 50	$\bar{X} = 11.82$ SD = 0.45 %CV = 3.81 n = 50

2. ผลการวิเคราะห์ระดับซีรัมแคลเซียมในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

ระดับแคลเซียมในซีรัมผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกก่อนการรักษา (ค่าแคลเซียมในซีรัม s_0) จำนวน 50 รายได้ค่าเฉลี่ย 9.04 ± 1.05 มก/ดล ส่วนระดับแคลเซียมในซีรัม

เมื่อผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกได้รับรังสีบำบัดครบถ้วนตามกำหนด (S_1) ได้ค่าเฉลี่ย 9.19 ± 1.45 มก/ดล ส่วนระดับแคลเซียมในซีรัมผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่เก็บตัวอย่างทันทีที่เสร็จจากฝังแร่เรเดียมหรือซีเซียมครั้งที่สอง (S_2) เฉลี่ย 10.00 ± 2.77 มก/ดล. ซึ่งช่วงเวลาการเก็บตัวอย่าง

ซีรัมทั้งสองระยะ (S_1 และ S_2) จะห่างกันโดยเฉลี่ย 4-5 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยแคลเซียมในซีรัมผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกภายหลังจากรับรังสีรักษาครบถ้วน แล้วมาตรวจตามนัดเป็นระยะ มีค่าเฉลี่ย 9.78 ± 1.27 มก/ดล. 9.36 ± 1.52 มก/ดล. 9.27 ± 0.82 มก/ดล. 9.20 ± 1.25 มก/ดล. และ 9.28 ± 0.77 มก/ดล. ที่ 1, 3, 6, 9 และ 12 เดือน หลังฝังแร่ครั้งที่สองตามลำดับดังในตารางที่ 3 และรูปที่ 1

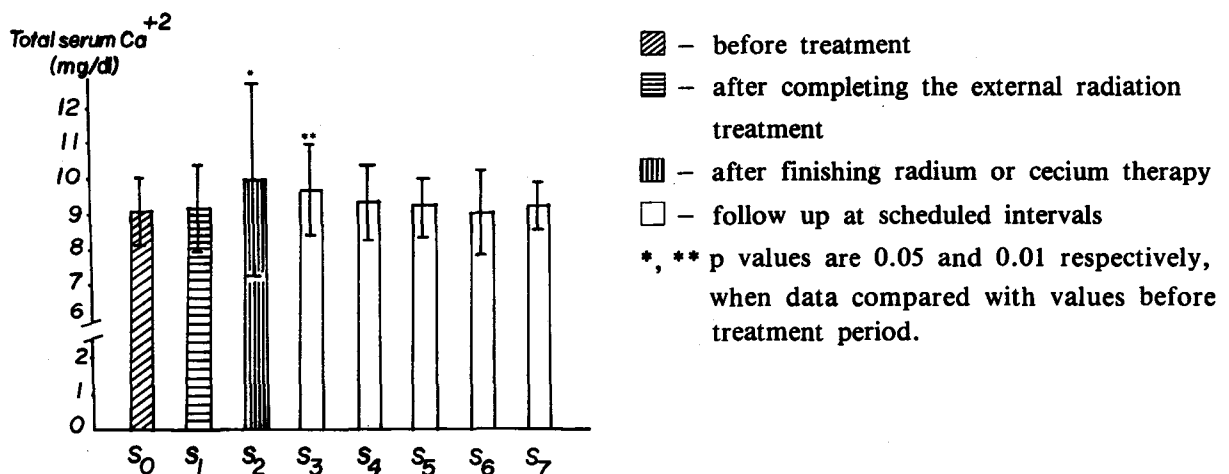
Table 3. Total serum calcium in 50 Ca cervix patients taken at various scheduled intervals and the follow up remarks

Patient No.	Total serum calcium (mg/dl)								Follow up remarks
	S_0	S_1	S_2	S_3	S_4	S_5	S_6	S_7	
1	8.75	8.75	11.59	10.19	9.61	8.8	9.42	9.5	Pap smear-negative
2	7.78	8.35	7.72	9.5	9.28	8.66	8.97	9.1	Pap smear-negative
3	7.88	8.55	5.81	9.61	8.95	8.73	9.25	8.65	Pap smear-negative
4	9.04	8.74	8.43	9.21	9.45	8.8	15.09	8.62	Pap smear-negative
5	8.75	8.14	8.74	—	—	—	—	—	No record
6	8.37	8.26	8.65	8.91	8.4	8.24	8.32	9.16	Pap smear-negative; radiation proctitis 8 months later
7	8.17	8.74	9.89	8.91	8.37	9.20	8.35	8.80	Pap smear-negative
8	7.41	9.32	8.97	—	—	—	—	—	No record
9	8.62	4.30	8.65	11.11	12.52	10.65	11.03	10.12	Pap smear-negative
10	8.27	11.22	8.67	10.28	9.56	8.79	10.43	9.97	Pap smear-negative, back pain but bone scan-negative
11	9.03	10.24	8.66	8.54	11.32	8.84	9.08	8.48	Pap smear-negative
12	10.47	9.5	12.12	9.61	8.62	—	—	—	No record
13	10.97	8.79	8.93	8.93	12.44	8.43	9.91	8.90	Pap smear-negative, radiation proctitis 7 months later
14	8.94	7.33	8.48	8.60	9.5	8.93	9.57	11.27	Pap smear-negative, back pain but bone scan-negative
15	9.52	9.11	16.26	12.52	9.67	8.93	8.43	9.61	Pap smear-negative, induration with necrosis Rt. labia minor 9 months later treated by chemotherapy
16	9.91	9.05	9.33	9.47	8.35	9.01	10.80	8.85	Pap smear-negative
17	8.9	7.53	12.44	8.93	9.64	9.83	8.41	9.17	Pap smear-negative
18	9.81	8.43	9.67	11.31	9.57	11.54	8.67	9.05	Pap smear-negative
19	7.76	9.66	10.41	11.27	9.95	10.26	7.86	9.5	Pap smear-negative
20	9.73	10.5	10.07	11.66	10.72	9.5	10.06	8.35	Pap smear-negative
21	10.86	7.80	8.03	9.66	—	—	—	—	No record
22	8.78	9.10	9.90	9.5	8.02	7.54	9.43	8.86	Pap smear-negative; radiation proctitis 12 months later
23	8.14	8.54	7.94	8.20	10.02	10.39	9.65	8.97	Pap smear-negative
24	9.67	8.48	9.84	9.65	8.86	8.82	8.67	8.38	Pap smear-negative, enlarged cervical lymph node 6 months later, treated by external radiation
25	6.81	8.37	8.99	9.15	8.65	8.7	7.97	9.5	Pap smear-negative, radiation proctitis 10 months later
26	9.01	7.80	9.02	12.09	8.75	9.04	8.37	8.35	Pap smear-negative
27	9.47	9.05	8.74	12.31	11.59	8.91	9.28	9.61	Pap smear-negative

Table 3. (Cont)

Patient No.	Total serum calcium (mg/dl)								Follow up remarks
	S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S ₆	S ₇	
28	8.37	8.42	8.91	9.16	8.62	8.66	9.27	9.5	Pap smear-negative
29	8.75	9.17	25.53	11.23	9.83	9.33	8.41	9.43	Pap smear-negative, adhesion vaginitis 10 months later
30	9.01	9.5	10.87	12.30	8.65	9.37	7.45	8.62	Pap smear-negative
31	8.85	10.8	10.58	8.44	11.07	9.28	9.32	10.88	Pap smear-negative
32	11.31	8.75	8.37	8.17	9.64	8.74	8.91	8.80	Pap smear-negative
33	8.67	10.6	9.28	-	-	-	-	-	No record
34	9.05	9.90	9.17	8.79	8.60	9.39	8.48	9.08	treated with Mitomycin C after radium therapy
35	8.76	10.36	11.13	8.43	7.96	8.66	9.53	10.25	Pap smear-negative
36	9.05	10.41	10.93	8.98	9.17	10.17	8.14	9.52	No record
37	8.20	10.89	10.86	9.16	9.91	9.52	9.81	9.81	No record
38	7.86	9.5	8.34	10.90	9.81	10.17	9.66	8.87	Pap smear-negative, radiation proctitis 9 months later
39	9.89	9.05	9.31	-	-	-	-	-	No record
40	8.35	8.54	12.41	9.67	9.33	9.11	7.87	8.43	Pap smear-negative
41	10.16	8.90	7.66	9.38	8.07	7.94	8.47	8.24	Pap smear-negative
42	8.35	10.57	9.73	8.78	7.04	10.52	8.14	8.23	Pap smear-negative, constipation
43	8.85	11.20	9.89	9.10	9.90	9.15	9.97	10.17	Pap smear-negative
44	8.52	7.98	8.86	9.67	2.80	8.52	9.01	9.47	Pap smear-negative
45	8.72	10.86	9.83	12.33	9.17	9.61	8.75	11.31	Pap smear-negative, radiation proctitis 10 months later
46	7.72	7.63	13.06	8.76	9.14	10.17	10.58	9.0	Pap smear-negative
47	11.20	7.97	10.36	8.20	10.89	9.05	8.31	8.98	Pap smear-negative
48	11.84	11.88	7.96	11.15	10.26	10.97	10.12	8.85	Pap smear-not recorded
49	10.21	8.82	10.16	9.66	10.32	10.16	8.54	10.72	Pap smear-not recorded
50	9.61	11.27	9.66	8.35	-	-	-	-	No record
$\bar{X} \pm SD$	9.04 ± 1.05	9.19 ± 1.45	10.00 ± 2.77	9.78 ± 1.27	9.36 ± 1.52	9.27 ± 0.82	9.20 ± 1.25	9.20 ± 0.77	

Figure 1 The mean and standard deviation of the total serum calcium studied in 50 cases of Ca cervix patients at different time sequences.



3. ผลการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับซีรัมแคลเซียมของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

ผลการวิเคราะห์ระดับแคลเซียมในซีรัมที่ได้จากผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกทั้ง 50 ราย ซึ่งได้ทำการศึกษาระยะดังกล่าวข้างต้น ส่วนใหญ่มีค่าเฉลี่ยของระดับซีรัมแคลเซียมอยู่ในช่วงของค่าปกติ จึงได้นำค่าเฉลี่ยของระดับซีรัมแคลเซียมซึ่งเก็บในช่วงเวลาต่าง ๆ ($S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6$ & S_7) มาเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยของระดับซีรัมแคลเซียมก่อนการรักษาโดยวิธี paired student t test ปรากฏว่าค่าเฉลี่ยของระดับซีรัมแคลเซียมซึ่งเก็บตัวอย่างจากผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกในช่วงที่มาติดตามการรักษา ระยะ 1 เดือนหลังเสร็จสิ้นการฝังแร่เรเดียมหรือซีเซียม และค่าเฉลี่ยของระดับซีรัมแคลเซียมซึ่งเก็บตัวอย่างทันทีที่เสร็จสิ้นการฝังแร่ จะสูงกว่าระดับเฉลี่ยของซีรัมแคลเซียมก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า $p < 0.05$ และ $p < 0.01$ ตามลำดับ ดังแสดงไว้ในรูปที่ 1 ส่วนการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของซีรัมแคลเซียมในระยะอื่น กับระยะก่อนการรักษาไม่แสดงความแตกต่างกัน

4. ผลการติดตามการดำเนินของโรคหลังรังสีรักษา

ผลการศึกษาการดำเนินของโรคด้วยวิธีเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยซึ่งบันทึกโดยแพทย์ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกทั้ง 50 รายซึ่งแพทย์จะนัดมาตรวจทุกเดือนเป็นระยะเวลา 1 ปีหลังเสร็จสิ้นการฝังแร่เรเดียม พบว่าการตรวจ Pap smear ให้ผลลบ 38 ราย (76.0%) ที่เหลือ 9 ราย (18%) ไม่มีการบันทึกเนื่องจากผู้ป่วยไม่มารับตรวจ 3 ราย (6%) ไม่ได้บันทึกผล Pap smear ทั้งที่ผู้ป่วยมารับการตรวจเป็นระยะตามนัด ผู้ป่วยจำนวน 6 ราย (12%) เกิดอาการ radiation proctitis หลังรังสีรักษาแล้ว 7-10 เดือน สองรายมีอาการปวดหลังจนถึงกับต้องทำ bone scan เพื่อตรวจการลุกลามของมะเร็งที่ไปกระดูกแต่ได้ผลลบทั้งสองราย ผู้ป่วย 3 รายได้รับการรักษาเพิ่มจากกำหนดการรักษาปกติครั้งนี้ ได้ chemotherapy โดยไม่ระบุ 1 ราย ได้ external radiation เพิ่มอีก 1 ราย และอีกหนึ่งรายได้รับ Mitomycin C มีผู้ป่วยหนึ่งรายเกิดอาการ adhesion vaginitis 10 เดือนหลังการฝังแร่เรเดียมดังแสดงไว้ในตารางที่ 3

วิจารณ์

แม้ว่าความแปรปรวนของการวิเคราะห์แคลเซียมโดยวิธีให้เกิดสีกับ O-cresolphthalein complexone เมื่อดู

จาก %CV ของ between day variation ของซีรัมควบคุมคุณภาพทั้งสองระดับจะไม่เกิน 5% ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ทั่วไปก็ตาม การวิเคราะห์ปริมาณแคลเซียมโดยวิธีนี้มีข้อที่ต้องระมัดระวังอย่างยิ่งคือ การปนเปื้อนของแคลเซียมจากสภาพแวดล้อม ซึ่งเกิดขึ้นได้ทุกขั้นตอนของการวิเคราะห์ ตั้งแต่การเก็บตัวอย่างซีรัม ขวดที่จะใช้ควรเป็นขวดแก้วล้างสะอาด แช่ใน 5% nitric acid ล้างน้ำกลั่น 3-4 ครั้ง และล้างด้วยน้ำกลั่นชนิดกลั่นสองครั้งอีก 1-2 หน อบแห้ง และเก็บใส่กล่องที่มีมิดชิด เครื่องแก้วอื่นเช่น cuvette ใส่ตัวอย่างสารเพื่อวัดค่าการดูดแสงก็ต้องระวังเช่นกัน เลือดที่เจาะมาแล้วต้องรีบแยกซีรัมออกโดยเร็วเพื่อป้องกันการแตกตัวของเม็ดเลือด เนื่องจากสีของฮีโมโกลบินรบกวนการวิเคราะห์⁽¹⁰⁾ การปนเปื้อนของแคลเซียมในน้ำกลั่นเป็นสิ่งที่พบบ่อย และเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดความแปรปรวนคลาดเคลื่อนของการวิเคราะห์ซึ่งมักจะถูกมองข้าม ในการศึกษาการวิเคราะห์ปริมาณแคลเซียม ผู้วิจัยใช้วิธีผสมสารละลายบัฟเฟอร์และสารละลายเกิดสีใน cuvette โดยตรง ทั้งยังสังเกตการเปลี่ยนสีของแต่ละหลอดก่อนใส่ตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์ เหล่านี้เป็นวิธีหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนและลดความคลาดเคลื่อนของการวิเคราะห์

ค่าเฉลี่ยของระดับแคลเซียมในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 50 รายทั้งระยะก่อนการรักษา หลังการรักษาด้วยรังสีและในระยะติดตามหลังเสร็จสิ้นการรักษาเป็นเวลา 1 ปีนั้นไม่ปรากฏว่าค่าเฉลี่ยของแคลเซียมในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกเกิน 11.0 มก/ดล. ส่วนผลการเปรียบเทียบระดับแคลเซียมในซีรัมในช่วงเสร็จการฝังแร่เรเดียมหรือซีเซียมครั้งที่สองและช่วงเมื่อผู้ป่วยกลับมาตรวจ 1 เดือน หลังจากฝังแร่ ต่างจากระดับของแคลเซียมในซีรัมในช่วงก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$ และ $p < 0.01$ ตามลำดับ) นั่นอาจเป็นผลจากการเก็บตัวอย่างในช่วงหลังเสร็จการฝังแร่นั้น จะเจาะเลือดผู้ป่วยเกือบจะทันทีที่แพทย์นำแร่ ออก แต่ช่วงระยะฝังแร่นั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเบื่ออาหารและน้ำ นอกจากนี้ยังถูกสวนอุจจาระก่อนจึงเจาะเลือด จึงเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยอาจจะขาดน้ำ ระดับของแคลเซียมในซีรัมจึงพลอยสูงขึ้น ส่วนในช่วงหลังฝังแร่แล้วหนึ่งเดือน ระดับของแคลเซียมในซีรัมยังคงสูงขึ้น ยังไม่อาจอธิบายได้นอกจากคาดว่า หลังเสร็จสิ้นการรักษาใหม่ ๆ ผู้ป่วยในระยะพักฟื้นคงได้รับอาหารบำรุงเต็มที่ประกอบกับไม่มีการเสียแคลเซียมอีก จึงทำให้ระดับในซีรัมสูงขึ้นได้

แม้ระดับแคลเซียมของซีรัมผู้ป่วยอันดับที่ 32, 47 และ 48 ระยะก่อนการรักษาอยู่ในข่ายของภาวะซีรัมแคลเซียมสูง

แต่เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาแล้ว ระดับของแคลเซียมในซีรัมกลับคืนสู่ปกติได้เช่นเดียวกับที่พบในมะเร็งของอวัยวะอื่น ๆ^(1,4,11) ส่วนผู้ป่วยลำดับที่ 10 และ 14 ซึ่งมีอาการปวดหลังมาก หลังเสร็จการรักษาด้วยรังสีหลายเดือนนั้น ระดับแคลเซียมในซีรัมอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผลการศึกษาจึงอาจสรุปได้ว่าผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกทั้ง 50 รายนั้น 47 ราย (94%) มีระดับแคลเซียมในซีรัมปกติ ตลอดระยะเวลาการศึกษา 3 รายมีระดับแคลเซียมสูงเกิน 11.0 มก/ดล. ในระยะก่อนการรักษาคิดเป็นร้อยละ 6 ทั้งนี้เป็นไปได้ว่า มะเร็งของปากมดลูกไม่ใช่มะเร็งที่ก่อให้เกิดภาวะแคลเซียมสูง⁽³⁾ ซึ่งต่างจากมะเร็งของเต้านม

สรุป

ได้ศึกษาระดับแคลเซียมในตัวอย่างซีรัมจากผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูก จำนวน 50 รายที่มาได้รับการรักษาที่หน่วยรังสีรักษาภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยการเจาะเลือดวิเคราะห์ปริมาณแคลเซียมในซีรัมด้วยวิธี O-cresolphthalein complexone เป็นระยะ ตั้งแต่ ก่อนรักษา ระหว่างรักษา และหลังการรักษาเป็นเวลา 1 ปี ผลการวิจัยพบว่า ระดับของแคลเซียมในผู้ป่วย 50 รายอยู่ในระดับปกติตลอดเวลาที่ศึกษา จึงไม่อาจจะใช้การวิเคราะห์ระดับแคลเซียมในซีรัมเป็นเครื่องช่วยชี้บ่งความรุนแรงหรือการกลับเป็นอีกของมะเร็งปากมดลูก

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณะกรรมการพิจารณาทุนวิจัยสมเด็จพระมหิตลาธิเบศร อดุลยเดชวิกรมพระบรมราชชนก ปี พ.ศ. 2527 หัวหน้าภาควิชาชีวเคมี หัวหน้าภาควิชารังสีวิทยา และเจ้าหน้าที่หน่วยรังสีรักษา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ รวมทั้งผู้ป่วย 50 รายซึ่งให้ความร่วมมืออย่างดียิ่ง ท้ายที่สุดขอขอบคุณนางรัตนา ทัศนสองชั้น ที่ช่วยวิเคราะห์ทางสถิติให้

อ้างอิง

1. Wikinson R. Treatment of hypercalcemia associated with malignancy Br Med J (Clin Res) 1984 Mar 17; 288(6420) : 812-813
2. Hamilton JW, Hartman CR, McGregor DH, Cohn DV. Synthesis of parathyroid hormone-like peptides by human squamous cell carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1977 Nov; 45(5) : 1023-1030
3. Mundy GR, Martin TJ. The hypercalcemia of malignancy : pathogenesis and management. Metabolism 1982 Dec; 31(12) : 1247-1277
4. Hanagan JR. Hypercalcemia in malignant disease. Clin Ther 1982; 5(2) : 102-112
5. Stewart MF, Romero R, Schwartz PE, Kohorn EI, Broadus AE. Hypercalcemia associated with gynecological malignancies : biochemical characterization. Cancer 1982 Jun 1; 49(11) : 2389-2394
6. Stewart AF, Horst R, Deftos LJ, Cadman EC, Lang R, Broadus AE. Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia. N Engl J Med 1980 Dec 11; 303(24) : 1377-1383
7. Won C, Decker DA, Drelichman A, Al-Sarraf M, Reed ML. Hypercalcemia in head and neck carcinoma : incidence and prognosis. Cancer 1983 Dec 15; 52(12) : 2261-2263
8. Moorehead WR, Biggs Hg. 2-Amino-2-methyl-1-propanol as the alkalizing agent in an improved continuous-flow cresolphthalein complexone procedure for calcium in serum. Clin Chem 1974 Nov; 20(11) : 1458-1460
9. วิบูล วิรานวัตต์, กนกนภา ชูปัญญา. เคมีคลินิก ครั้งที่สอง โครงการตำรา-ศิริราช คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล, 2525. 331-358
10. Manual Method สำหรับการตรวจวัดระดับแคลเซียมในซีรัม. จดหมายข่าวห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ 2525 ธันวาคม; ปีที่ 3(3) : 4-7
11. Sherwood LM. The multiple courses of hypercalcemia in malignant disease. N Engl J Med 1980 Dec 11; 303(24) : 1412-1413