หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

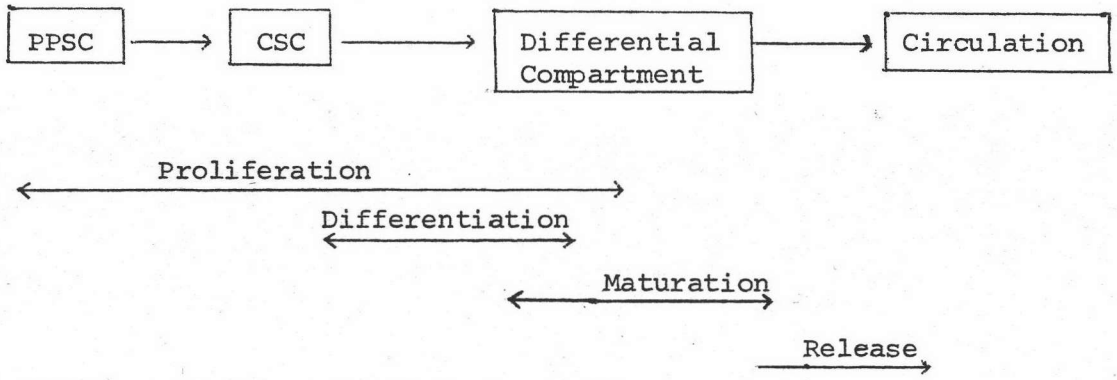
บทที่ 1

บทนำ

โรคมะเร็งเม็ดเลือด (haematological malignancies) ที่จะนำมาศึกษาเป็นกลุ่มของโรคมะเร็งที่ไขกระดูก (malignant diseases of the bone marrow) ซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจากความผิดปกติในขบวนการโพรลิเฟอเรชัน (proliferation) ดิฟเฟอเรนทิเอชัน (differentiation) หรือมะทัวเรชัน (maturation) ของเซลล์ชนิดใดชนิดหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเม็ดเลือดในไขกระดูก เป็นผลทำให้มีจำนวนเซลล์เหล่านี้มากผิดปกติ ความผิดปกตินี้อาจผิดปกติทั้งโพรลิเฟอเรชัน ดิฟเฟอเรนทิเอชัน และมะทัวเรชัน รวมกัน หรือเป็นเพียงอย่างใดอย่างหนึ่งก็ได้ แล้วแต่ชนิดของโรคนั้น ๆ นอกจากนั้นโรคมะเร็งเม็ดเลือดยังรวมถึงกลุ่มของโรคมะเร็งที่เนื้อเยื่อลิมฟอยด์ (malignant diseases of lymphoid tissue) ซึ่งเกิดจากกลุ่มเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีโพรลิเฟอเรชันสูงผิดปกติ (Sewell, 1972, ถนอมศรีและคณะ, 2524)

ไขกระดูกเป็นแหล่งที่สร้างเม็ดเลือด ซึ่งการสร้างเม็ดเลือดแต่ละครั้งนั้นจำเป็นต้องอาศัยขบวนการต่าง ๆ เป็นลูกโซ่เกี่ยวข้องกันไป ดังแสดงในรูปที่ 1

รูปที่ 1 ขบวนการต่าง ๆ ในการสร้างเม็ดเลือด



PPSC = Pluri - potential stem cell

CSC = Committed stem cell

(Wintrobe , 1981)

โรคมะเร็งเม็ดเลือดมีชื่อต่าง ๆ กัน ตามลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดและลักษณะทางคลีนิคว่าเป็นอย่างไร เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) มัลติเปิลไมอีโลมา (multiple myeloma) โพลีไซทีเมียวีรา (polycythemia vera) และแมคโครกลอบบูลินนีเมีย (macroglobulinemia) เป็นต้น

มะเร็งเม็ดเลือดขาว เป็นกลุ่มของโรคที่เกิดจากเซลล์ที่สร้างเม็ดเลือดขาวในไขกระดูกหรือเนื้อเยื่ออื่น ๆ มีอัตราการโพรลิเฟอเรชัน (proliferation rate) สูง มีผลทำให้การสร้างเม็ดเลือดขาวมากผิดปกติ (Bodansky, 1975) มะเร็งเม็ดเลือดขาวมี 2 ชนิดคือ

1. ชนิดเฉียบพลัน (Acute leukemia) ซึ่งเกิดจากมีความบกพร่องในขบวนการดิฟเฟอเรทิเอชัน มะทัวเรชัน และมีอัตราของการโพรลิเฟอเรชันสูง แบ่งออกเป็นชนิดลิมฟอยด์ (lymphoid) กับนอนลิมฟอยด์ การสร้างทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือดที่ปรกติเสียหมด ทำให้ผู้ป่วยซีด มีการติดเชื้อ และมีเลือดออกได้ง่าย (Wintrobe , 1981)

2. ชนิดเรื้อรัง เป็นพวกที่มีอัตราของการโพรลิเฟอเรชันสูง แต่ไม่มีความบกพร่องในขบวนการมะทัวเรชัน เป็นผลทำให้มีเม็ดเลือดขาวมากกว่าปกติ แบ่งออกเป็นชนิดลิมฟอยด์กับนอนลิมฟอยด์เช่นกัน เม็ดเลือดขาวมีอายุยืนยาวกว่าปกติ ปัญหาเรื่องการติดเชื้อได้ง่ายไม่ค่อยพบ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังแบบนอนลิมฟอยด์ในที่สุดจะกลายเป็นแบบเฉียบพลัน (chronic myeloid leukemia with blastic crisis) ซึ่งชนิดนี้เซลล์จะมีลักษณะเหมือนกับชนิดเฉียบพลัน (Wintrobe , 1981)

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง เป็นกลุ่มของโรคที่เกิดจากกลุ่มเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) ของร่างกายมีโพรลิเฟอเรชันสูงผิดปกติ (malignant proliferation) กลุ่มเซลล์ดังกล่าวได้แก่ ลิมฟอยด์เซลล์ (lymphoid cell) และฮีสติโอไซท์ (histiocyte) ซึ่งเซลล์เหล่านี้เป็นต้นกำเนิดของอวัยวะต่าง ๆ เช่น ต่อมน้ำเหลือง ม้าม ทอนซิล (ถนอมศรี และคณะ, 2524)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองสามารถแยกได้เป็น 2 ชนิด ตามลักษณะของเซลล์ (histological classification) คือโรคฮอดจกินส์ (Hodgkin's disease) และนอนฮอดจกินส์ลิมโฟมา (non-Hodgkin's lymphoma) นอกจากนี้ยังแยกมะเร็งต่อมน้ำเหลืองออกเป็นระยะ (stage) ของโรคหลายระยะซึ่งแสดงถึงการลุกลามของโรคมากน้อยต่าง ๆ กันคือ

Stage $I_{A,B}$ หมายถึงมีพยาธิสภาพในต่อมน้ำเหลืองเพียงหนึ่งกลุ่ม

Stage I_E หมายถึงมีพยาธิสภาพในอวัยวะนอกต่อมน้ำเหลือง (extranodal organ) ร่วมด้วย แต่เป็นเฉพาะที่และใกล้เคียงกับต่อมน้ำเหลืองนั้นหรือเป็นนอกต่อมน้ำเหลืองที่เดียว

Stage $II_{A,B}$ หมายถึงมีพยาธิสภาพในต่อมน้ำเหลืองหลายกลุ่มแต่อยู่ข้างเดียวกันของกระบังลม

Stage II_E หมายถึงมีพยาธิสภาพในอวัยวะนอกต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วย แต่เป็นเฉพาะที่และมีต่อมน้ำเหลืองโตมากกว่า 1 กลุ่มอยู่ข้างเดียวกันของกระบังลม

Stage $III_{A,B}$ หมายถึงมีพยาธิสภาพในต่อมน้ำเหลืองกระจายไปทั่วบริเวณทั้ง2ข้างของกระบังลม

Stage III_E หมายถึงมีพยาธิสภาพในอวัยวะนอกต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วย แต่เป็นเฉพาะที่ (เหมือน I_E - II_E) ร่วมกับมีต่อมน้ำเหลืองโต 2 ข้างของกระบังลม

Stage $IV_{A,B}$ หมายถึงมีพยาธิสภาพกระจายออกไปนอกอวัยวะลิมฟาติค (lymphoid organ) แล้ว โดยอวัยวะลิมฟาติคประกอบด้วย ต่อมน้ำเหลือง ม้าม ต่อมไทมัส ต่อมทอนซิล วัลดีเยอร์ ริง (Waldever's ring) แอพเพนดิซ (appendix) และเพเยอร์ แฟทช์ (Payer's patch)

สำหรับ A หรือ B ที่เพิ่มเติมไว้ในแต่ละระยะนั้นบ่งชี้อาการซีสทีมิก (systemic) ของโรค คือ A หมายถึงไม่มีอาการ ส่วน B หมายถึงมีอาการซึ่งได้แก่ ไข้เรื้อรังไม่ทราบสาเหตุ น้ำหนักลด เหงื่อออกมากตอนบ่ายหรือกลางคืน (Carbone , 1971) ส่วน E หมายถึงมีพยาธิในอวัยวะนอกต่อมน้ำเหลือง

<u>มัลติเปิลไมอีโลมา</u> เป็นโรคที่เกิดจากพลาสมาเซลล์ (plasma cell) ในไขกระดูกหรือเนื้อเยื่ออื่น ๆ มีโพรลิเฟอเรชันสูงผิดปกติ จนทำให้มีความเสื่อมของพลาสมาเซลล์ปกติ มีผลทำให้เกิดความผิดปกติของเลือดและความผิดปกติเกี่ยวกับภูมิคุ้มกัน (Wintrobe, 1981)

<u>โพลีไซทีเมียวีรา</u> เป็นโรคที่เกิดจากระบบการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythroid series) ที่ไขกระดูกมีโพรลิเฟอเรชันสูง เกิดภาวะสร้างเม็ดเลือดแดงมากกว่าปกติ (Sewell, 1972) ผู้ป่วยบางคนมีแต่เม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นอย่างเดียว แต่บางคนมีเม็ดเลือดขาวและเพลตเลตเพิ่มขึ้นด้วย (คู่มือโลหิตวิทยา, 2518)

<u>แมคโครกลอบบูลินนีเมีย</u> เป็นโรคที่เกิดเนื่องจากมีโพรลิเฟอเรชันของลิมฟอยด์พลาสมาเซลล์มากกว่าปกติทำให้มีการสร้างอิมมูโนกลอบบูลินเอ็ม (Ig M) ชนิดหนึ่งชนิดใดสูงมากกว่าปกติ (Sewell , 1972) ทำให้เกิดเลือดข้น (hyperviscosity syndrome) และทำให้มีเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ไม่เพียงพอ ซึ่งอวัยวะที่กระทบกระเทือนมากที่สุดคือ สมอง

การวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดเลือดโดยทั่วไปใช้วิธีตรวจดูลักษณะและจำนวนของเม็ดเลือด รวมทั้งการตรวจไขกระดูก หรือมีการตรวจทางอิมมูโนวิทยาร่วมด้วย การรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดส่วนใหญ่ใช้ยาที่มีฤทธิ์ไปฆ่าหรือทำลายเซลล์ (chemotherapy) หรืออาจใช้รังสีรักษา (radiotherapy) ร่วมด้วยโดยเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ส่วนการติดตามผลของการรักษาของผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือด เพื่อดูว่าการรักษานั้นได้ผลหรือไม่ก็ดูจากการเปลี่ยนแปลงลักษณะและจำนวนเม็ดเลือดและการตรวจไขกระดูกเช่นเดียวกัน

โรคมะเร็งนั้นถ้าสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ระยะแรกเริ่มย่อมมีประโยชน์มากในแง่ของการรักษา เนื่องจากโรคยังไม่แพร่กระจาย และผู้ป่วยยังมีอาการไม่รุนแรงทำให้มีโอกาสรักษาให้หายได้ สาเหตุที่การรักษาไม่ค่อยได้ผลส่วนหนึ่งก็เนื่องมาจากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาในระยะแรกเริ่มของโรค เมื่อโรคได้ลุกลามไปแล้วการรักษาย่อมได้ผลน้อย มีผู้รายงานว่าผู้ป่วยที่ได้เข้ารับการตรวจและพบว่าเป็นโรคมะเร็งมากกว่าร้อยละ 50 เป็นมะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปแล้ว (Maugh , 1977) ได้มีนักวิทยาศาสตร์บางท่านคาดการณ์ว่า ถ้าโรคมะเร็งมีโอกาสได้รับการรักษาตั้งแต่เพิ่งเริ่มเป็นเพียงเล็กน้อย จะทำให้มีโอกาสรักษาให้หายได้สูงถึงร้อยละ 90 ซึ่งนับว่าสูงกว่าที่เป็นอยู่ในปัจจุบันมาก ดังนั้นการตรวจพบมะเร็งได้ในระยะแรกเริ่มจึงมีความสำคัญมาก จึงได้มีผู้พยายามหาวิธีที่สามารถตรวจพบมะเร็งได้ในระยะแรกเริ่มก่อนที่จะมีอาการทางคลินิคปรากฏให้เห็นและเป็นวิธีที่สามารถตรวจได้อย่างรวดเร็ว และสามารถใช้ตรวจมะเร็งโดยทั่วไปได้ (screening) วิธีตรวจทางชีวเคมี (biochemical test) ได้รับความสนใจมากและได้มีผู้พยายามศึกษากันมากโดยเฉพาะวิธีที่ใช้ตรวจพวกมะเร็งที่เป็นก้อน (solid tumour) (Gerhardt และคณะ, 1967, Feherty และคณะ, 1971, Savlov และคณะ, 1974, Fair และคณะ,

1975, Hilf และคณะ, 1976, Durie และคณะ, 1977) เนื่องจากในระยะที่เกิดมะเร็งย่อมมีการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีเกิดขึ้นในเซลล์มะเร็ง และมีผลทำให้เกิดการสร้างพวกชีวโมเลกุลบางอย่างมากกว่าปกติ เช่น มีผู้เคยรายงานว่าในซีรัมผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ทวารหนัก และเต้านมในระยะแรกเริ่มร้อยละ 75 มีคาร์สิโนเอ็มบริโอนิคแอนติเจน (carcinoembryonic antigen) สูงกว่าคนปกติ (Maugh, 1977) ในซีรัมของผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ตับในระยะแรกเริ่มร้อยละ 79 มีแอลฟา ฟีโต โปรตีน (α-feto protein) สูงกว่าคนปกติ (Russell และ Durie, 1978) นอกจากนั้นมีผู้พบว่า แลคเตดดีไฮโดรจีเนส (lactate dehydrogenase) ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ตัวหนึ่งในขบวนการไกลโคไลซีสมีปริมาณสูงในเนื้อเยื่อมะเร็งและซีรัมของผู้ป่วยมะเร็ง ตับ สมอง และปอด (Goldman, 1964) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดพบว่ามีการผลิตฮอร์โมนบางชนิดสูงกว่าปกติ เช่น อะดริโนคอร์ติโคโทรฟิคฮอร์โมน (adrenocorticotrophic hormone) อินซูลิน (insulin) หรือโกนาโดโทรปิน (gonadotropins) เป็นต้น (Pierce และคณะ, 1978) โพลีเอมีนนับว่าเป็นชีวโมเลกุลชนิดหนึ่งที่พบว่ามีปริมาณสูงในปัสสาวะ ซีรัม หรือพลาสมาของผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ หลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งอัณฑะ มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งปอด มะเร็งตับ มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งหลอดอาหาร และมะเร็งเม็ดเลือดขาว เป็นต้น (Russell, 1971, Russell และคณะ, 1975, Fujita และคณะ, 1976, Durie และคณะ, 1977, Russell, 1977, Milano และคณะ, 1980, Kubota และคณะ, 1983) มีผู้เคยรายงานว่าประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดต่างๆ มีโพลีเอมีนสูงกว่าปกติ (Russell, 1971)

โพลีเอมีนเป็นไนโตรจีนัสออร์แกนิกเบส (nitrogenous organic bases) มีน้ำหนักโมเลกุล 88-300 ดาลตัน (Rudman, 1979) โพลีเอมีนที่สำคัญมี 3 ชนิดคือ

สเปอร์มีน (spermine) $H_3N^+(CH_2)_3N^+H_2(CH_2)_4N^+H_2(CH_2)_3N^+H_3$

สเปอร์มิดีน (spermidine) $H_3N^+(CH_2)_4N^+H_2(CH_2)_3N^+H_3$

และ พูเทรสซีน (putrescine) $H_3N^+(CH_2)_4N^+H_3$

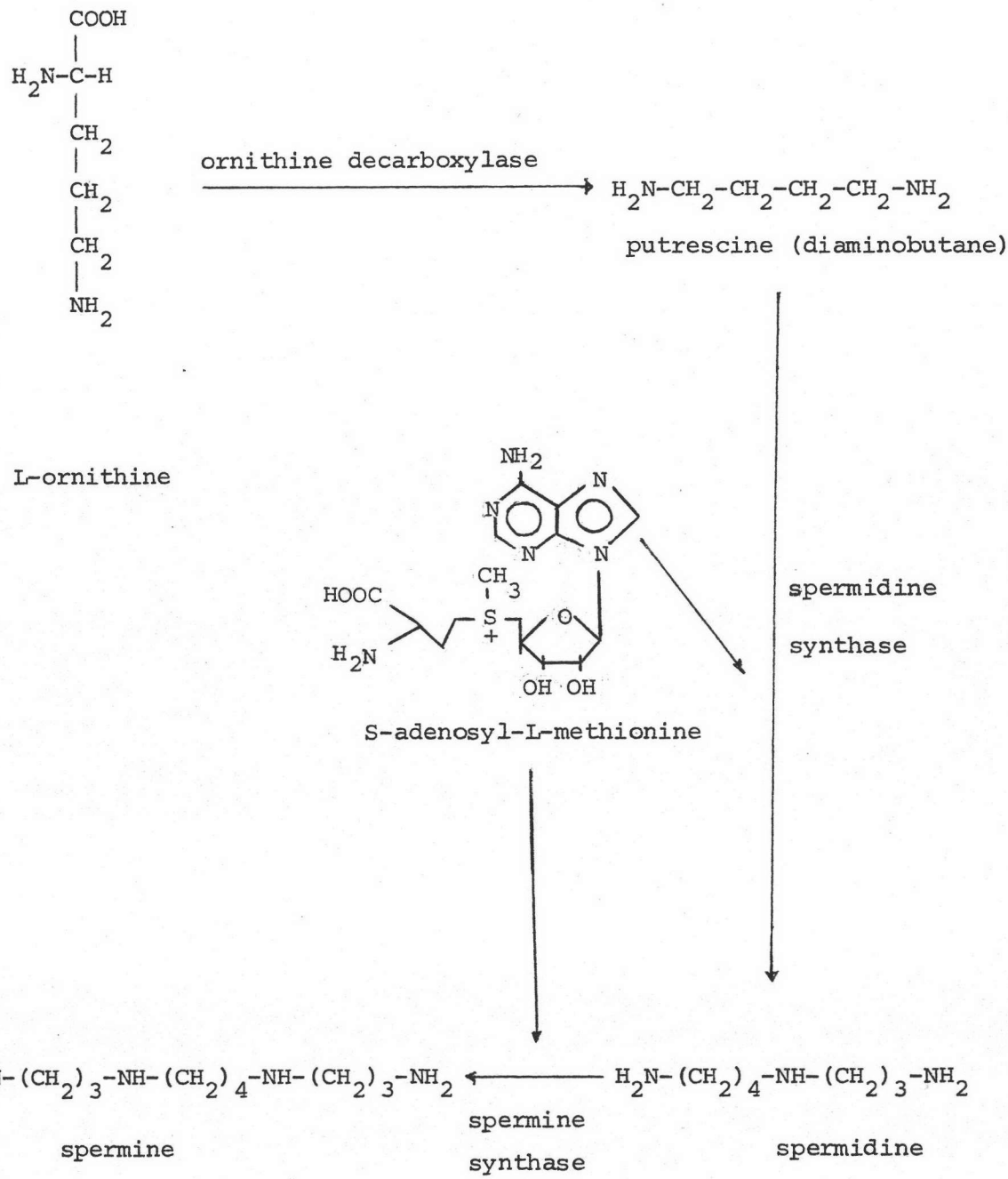
โพลีเอมีนถูกสร้างมาจากออร์นิทีน (ornithine) ซึ่งพูเทรสซีนได้จากการเกิดดีคาร์บอกซิเลชัน (decarboxylation) ของออร์นิทีนโดยเอ็นไซม์ออร์นิทีนดีคาร์บอกซิเลส (ornithine decarboxylase) แล้ว พูเทรสซีนจึงเปลี่ยนไปเป็นสเปอร์มิดีนโดยการทำปฏิกิริยากับเอสอะดีโนซิลเมทไธโอนิน (S-adenosyl-L-methionine) โดยอาศัยเอ็นไซม์สเปอร์มิดีนซินเทส

(spermidine synthase) แล้วสเปอร์มิดีนจึงทำปฏิกิริยากับเอสอะดิโนซิลเมทไธโอนินอีกตัวหนึ่ง โดยอาศัยเอ็นไซม์สเปอร์มีนซินเทส (spermine synthase) ได้เป็นสเปอร์มีนดังแสดงในรูปที่ 2

โพลีเอมีนเมื่ออยู่ในภาวะปกติในร่างกาย (physiological pH) จะมีประจุบวกที่หมู่อะมิโน (Williams - Ashman and Canellakis , 1979) จึงเป็นโมเลกุลที่มีประจุบวกหลายประจุมีหลักฐานหลายอย่างที่แสดงให้เห็นว่า โพลีเอมีนโดยเฉพาะสเปอร์มิดีนทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิสม (metabolism) ภายในเซลล์โดยเฉพาะในขบวนการเกี่ยวกับการสร้างโปรตีนคล้ายพวกไดวาเลนท์ แคทไอออน (divalent cation) เช่นแมกนิเซียมไอออน (Mg^{2+}) (Igarashi และคณะ , 1975, Tabor และ Tabor , 1976) เนื่องจากโพลีเอมีนมีประจุบวกอยู่ภายในโมเลกุลจึงพบว่าสามารถจับกับกรดนิวคลีอิคได้ โดยจับกับหมู่ฟอสเฟตซึ่งเป็นการลดประจุลบของกรดดีออกซิไรโบนิวคลีอิค (deoxyribonucleic acid) ช่วยทำให้โครงสร้างคงทน (Rajalakshmi และคณะ , 1978) โพลีเอมีนจับกับกรดดีออกซิไรโบนิวคลีอิคและกรดไรโบนิวคลีอิคด้วยนอนโควาเลนท์บอนด์ (non-covalent bond) จึงทำให้อุณหภูมิในการหลอมตัว (melting temperature) สูงขึ้น (Woo และคณะ , 1979) นอกจากนั้นในการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) พบว่าโพลีเอมีนสามารถกระตุ้นแอคติวิตีของเอนไซม์นิวคลีอิคแอซิค-เมทิลเลส (nucleic acid methylase) ได้อย่างมากซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จะทำให้เกิดเมทิลเลชันของทรานเฟอร์ไรโบนิวคลีอิคแอซิค (methylation of transfer ribonucleic acid) ซึ่งพวกไดวาเลนท์แคทไอออน เช่น แมกนิเซียมไอออนไม่สามารถกระตุ้นได้ (Pegg, 1971) ในเซลล์ที่ถูกกระตุ้นให้มีการเจริญเติบโต จะพบว่ามีปริมาณโพลีเอมีนสูงขึ้นพร้อม ๆ กับการสร้างกรดไรโบนิวคลีอิคและโปรตีน ในเซลล์ที่มีการเจริญเติบโตและการแพร่ขยายอย่างรวดเร็วเช่น เซลล์ตับที่กำลังมีการสร้างทดแทนขึ้นมาใหม่ (regenerating rat liver) (Rudman และคณะ , 1979) ในหนูอ่อน (fetal rat) (Russell , 1970) เอ็มบริโอของไก่ (chick embryo) (Caldarera และคณะ , 1965) หรือเซลล์มะเร็งของหนู (Russell และ Levy , 1971) พบว่ามีปริมาณโพลีเอมีนสูงกว่าเซลล์ปกติ

ในปี ค.ศ. 1974a Russell และคณะได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงปริมาณของโพลีเอมีนในซีรัม ในตับ ในน้ำระหว่างเซลล์มะเร็ง(tumour interstitial fluids) และในก้อนมะเร็งในหนูที่ทำให้เกิดมะเร็งเต้านม (MTW 9 mammary carcinoma) ในระยะที่มะเร็งเต้านมกำลังเจริญเติบโตพบว่ามีปริมาณสเปอร์มิดีนสูงในก้อนมะเร็งและในตับ แต่เมื่อกำจัดแหล่งของฮอร์โมน

รูปที่ 2 ขบวนการสร้างโพลีเอมีนในสัตว์



ที่กระตุ้นให้มีการเจริญของมะเร็งเต้านมออกไป ระดับของสเปอร์มิดีนในตับและในก้อนมะเร็งจะลดลงขนานกับการเพิ่มของสเปอร์มิดีนในซีรัม และระยะเวลาที่ก้อนมะเร็งยุบลงมากที่สุด (maximum tumour regression) เป็นเวลาเดียวกับที่มีปริมาณสเปอร์มิดีนในซีรัมและในน้ำระ - หว่างเซลล์มะเร็งสูงที่สุด แสดงว่าในระหว่างการเจริญของมะเร็งจะมีสเปอร์มิดีนสูงภายในเซลล์และถูกขับออกมานอกเซลล์จำนวนมากในระหว่างที่ก้อนมะเร็งยุบลง เนื่องจากเซลล์มะเร็งถูกทำลาย และในปีเดียวกัน Russell และคณะ (1974b) ได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงปริมาณของสเปอร์มิดีนในก้อนมะเร็งและในซีรัมของหนูที่เป็นมะเร็งที่ตับ (3924 A hepatoma of the rat) หลังจากหนูได้รับยาฟลูออโรยูราซิล (5-fluorouracil) พบว่าปริมาณสเปอร์มิดีนในซีรัมของหนูที่เป็นมะเร็งที่ตับเพิ่มเป็น 2 เท่าภายใน 36 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาฟลูออโรยูราซิลและในเวลาเดียวกันความเข้มข้นของสเปอร์มิดีนในก้อนมะเร็งลดลงประมาณร้อยละ 67 ของก่อนการได้รับยา แสดงว่าสเปอร์มิดีนที่เพิ่มขึ้นในซีรัมของหนูที่เป็นมะเร็งที่ตับหลังจากรับยาฟลูออโรยูราซิลนั้นมาจากเซลล์มะเร็ง

ต่อมาในปี ค.ศ. 1976 Russell และคณะได้ศึกษาในหนูที่เป็นมะเร็งที่ตับในทำนองเดียวกัน (3924 A hepatoma of the rat) แต่ให้หนูได้รับรังสีแทนการให้ยา พบว่าความเข้มข้นของสเปอร์มิดีนในซีรัมเพิ่มขึ้นเกือบ 2 เท่า ภายใน 12 ชั่วโมง และเพิ่มขึ้นสูงที่สุดภายใน 36 ชั่วโมง และความเข้มข้นของสเปอร์มิดีนในก้อนมะเร็งลดลงขนานกับการเพิ่มปริมาณของสเปอร์มิดีนในซีรัม แต่ปริมาณสเปอร์มิดีนในตับไม่เปลี่ยนแปลง เขาจึงสรุปว่าปริมาณการเพิ่มของสเปอร์มิดีนในซีรัมนั้นมาจากเนื้อเยื่อมะเร็งที่ไม่เกี่ยวข้องกับเนื้อเยื่อของเซลล์ปกติ

ในปี ค.ศ. 1976 Russell จึงได้เสนอโมเดล (model) เกี่ยวกับเมตาบอลิสมของโพลีเอมีนภายในเซลล์และภายนอกเซลล์ระหว่างที่มีการเกิดและการทำลายเซลล์มะเร็ง ดังแสดงในรูปที่ 3 อย่างไรก็ตามในจำพวกโพลีเอมีนทั้ง 3 ตัวนี้ พบว่าสเปอร์มีนมักไม่ค่อยแสดงการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นทั้งภายในและภายนอกเซลล์มะเร็งได้ชัดเจนเท่าสเปอร์มิดีนและพูเทรสซีน นอกจากนั้นพูเทรสซีนมีขนาดของโมเลกุลเล็กที่สุดในว่าพวกโพลีเอมีนด้วยกันและมีโครงสร้างที่ไม่ซับ - ซ้อน ดังนั้นในการวิเคราะห์ปริมาณของพูเทรสซีนโดยบางวิธี เช่น เรดิโออิมมูโนแอสเสย์อาจจะทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากการสร้างแอนติพูเทรสซีนย่อมยากกว่าการสร้างแอนติโพลีเอมีนตัวอื่น

จากลักษณะอุบัติการของโรคมะเร็งเม็ดเลือดประกอบกับผลงานวิจัยในอดีตที่แสดงให้เห็นถึงความเกี่ยวข้องระหว่างปริมาณของสเปอร์มิดีนกับการเป็นมะเร็งและการเปลี่ยนแปลงปริมาณของ

สเปอร์มิดีนที่อาจเกิดขึ้นระหว่างที่เซลล์มะเร็งถูกทำลาย ทำให้น่าศึกษาถึงความเป็นไปได้ในการใช้สเปอร์มิดีนในการวินิจฉัยและการติดตามผลของการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดในคนไทยซึ่งยังไม่มีผู้ใดเคยศึกษามาก่อน ถ้าการรักษานั้นได้ผลคือเซลล์มะเร็งถูกทำลาย สเปอร์มิดีนที่มีปริมาณสูงในเซลล์มะเร็งย่อมจะออกมานอกเซลล์แล้วเข้าสู่กระแสโลหิตและถูกขับออกทางปัสสาวะตามลำดับ ดังนั้นในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าวปริมาณของสเปอร์มิดีนในปัสสาวะย่อมมีการเปลี่ยนแปลงทันทีหลังจากได้รับการรักษา คือน่าจะมีปริมาณสูงขึ้นในปัสสาวะและหลังจากที่เซลล์มะเร็งถูกทำลายไปหมดแล้วหรือเกือบหมดปริมาณสเปอร์มิดีนในปัสสาวะน่าจะกลับสู่ระดับใกล้เคียงกับปกติ แต่ถ้าการรักษาไม่ได้ผลรูปแบบของการเปลี่ยนแปลงปริมาณสเปอร์มิดีนในปัสสาวะน่าจะแตกต่างออกไป ถ้าการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสเปอร์มิดีนในปัสสาวะของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดในระหว่างได้รับการรักษาในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษากับในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษานั้นมีรูปแบบของการเปลี่ยนแปลงที่แตกต่างกัน ย่อมมีประโยชน์ต่อวงการแพทย์อย่างยิ่ง ซึ่งแพทย์อาจนำไปใช้ประกอบการวินิจฉัยทางคลินิคในการตัดสินใจเกี่ยวกับผลของการรักษาได้ว่าวิธีที่ใช้รักษาผู้ป่วยรายนั้น ๆ ได้ผลหรือไม่ และเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงปริมาณของสเปอร์มิดีนในปัสสาวะเกิดขึ้นทันทีหลังได้รับการรักษาเพียงไม่กี่วันจึงอาจทำให้ช่วยในการวินิจฉัยได้เร็วกว่าการตรวจทางคลินิคซึ่งการตรวจทางคลินิคในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดมักใช้การตรวจทางโลหิตวิทยาหรืออิมมูโนวิทยา และในการตรวจดูลักษณะของเม็ดเลือดในกระแสโลหิตหรือในไขกระดูก โดยเฉพาะการตรวจในไขกระดูกการเก็บตัวอย่างทุกวันหรือบ่อยครั้งย่อมเป็นไปได้ยาก แต่การเก็บตัวอย่างปัสสาวะย่อมทำได้สะดวกและง่ายกว่า

ในการวัดปริมาณของสเปอร์มิดีนในปัสสาวะเพื่อใช้สำหรับตรวจหรือติดตามผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งย่อมจำเป็นต้องใช้วิธีที่ง่าย วัดได้รวดเร็ว มีความไวและความถูกต้องสูง วิธีเรดิโออิมมูโนแอสเสย์เป็นวิธีหนึ่งที่มีคุณสมบัติดังกล่าวข้างต้น ซึ่งเหมาะสมกว่าวิธีอื่นบางวิธี เช่น วิธีแกสโครมาโตกราฟฟี (gas chromatography) อะมิโนแอซิดอะนาไลเซอร์ (amino acid analyzer) ไฮเพอร์ฟอร์มมานซ์ลิควิดโครมาโตกราฟฟี (high-performance liquid chromatography) หรือไฮโวลเตทอีเล็คโตรโฟริซิส (high-voltage electrophoresis) (Gehrke และคณะ, 1977, Saeki และคณะ, 1978, Kai และคณะ, 1979, Makitaและคณะ, 1978, Fujita และคณะ, 1980) เนื่องจากวิธีเหล่านี้แม้จะเป็นวิธีที่ค่อนข้างมีความจำเพาะ (specificity)มากกว่าวิธีเรดิโออิมมูโนแอสเสย์ที่ใช้แอนติบอดีที่มีความจำเพาะไม่สูงนัก วิธีดังกล่าวข้างต้นต้องใช้เวลามากกว่า เนื่องจากต้องผ่านขั้นตอนการแยกและการทำให้บริ-

สุทธิ์ก่อน ซึ่งวิธีเรดิโออิมมูโนแอสเสย์สามารถนำตัวอย่างไปวิเคราะห์ได้โดยตรงไม่จำเป็นต้องผ่านขั้นตอนดังกล่าว

Yalow และ Berson (1960) ได้เริ่มใช้วิธีเรดิโออิมมูโนแอสเสย์เป็นครั้งแรกในการหาปริมาณอินซูลินในพลาสมาซึ่งปัจจุบันนิยมใช้วิธีนี้ในการวัดปริมาณสารจำนวนน้อย ๆ เช่นพวกฮอร์โมน (hormone) เอ็นไซม์ และยาต่าง ๆ

หลักการของวิธีนี้คือให้แอนติเจนหรือสารที่จะวัดปริมาณติดฉลากด้วยสารรังสีและอาศัยหลักของการที่แอนติเจนที่ไม่ถูกติดฉลากไปแย่งกับแอนติเจนที่ติดฉลากในการจับกับแอนติบอดี และปริมาณของแอนติเจนติดฉลากที่ถูกแย่งจับจะมีความสัมพันธ์กับปริมาณของแอนติเจนที่ไม่ติดฉลาก ถ้าให้ A เป็นแอนติเจน และ B เป็นแอนติบอดีที่มีความจำเพาะกับ A เมื่อนำ A มาทำปฏิกิริยากับ B จะเกิดปฏิกิริยาผันกลับได้สารประกอบเชิงซ้อนแอนติเจนแอนติบอดี (antigen-antibody complex, AB) ดังสมการ (Ekin, 1974)

$$A + B \rightleftharpoons AB$$

$$K = \frac{[AB]}{[A][B]}$$

เมื่อ K คือ ค่าสมดุลย์ของปฏิกิริยา

[A] คือ ความเข้มข้นของแอนติเจน

[B] คือ ความเข้มข้นของแอนติบอดี

[AB] คือ ความเข้มข้นของสารประกอบเชิงซ้อน แอนติเจน-แอนติบดี

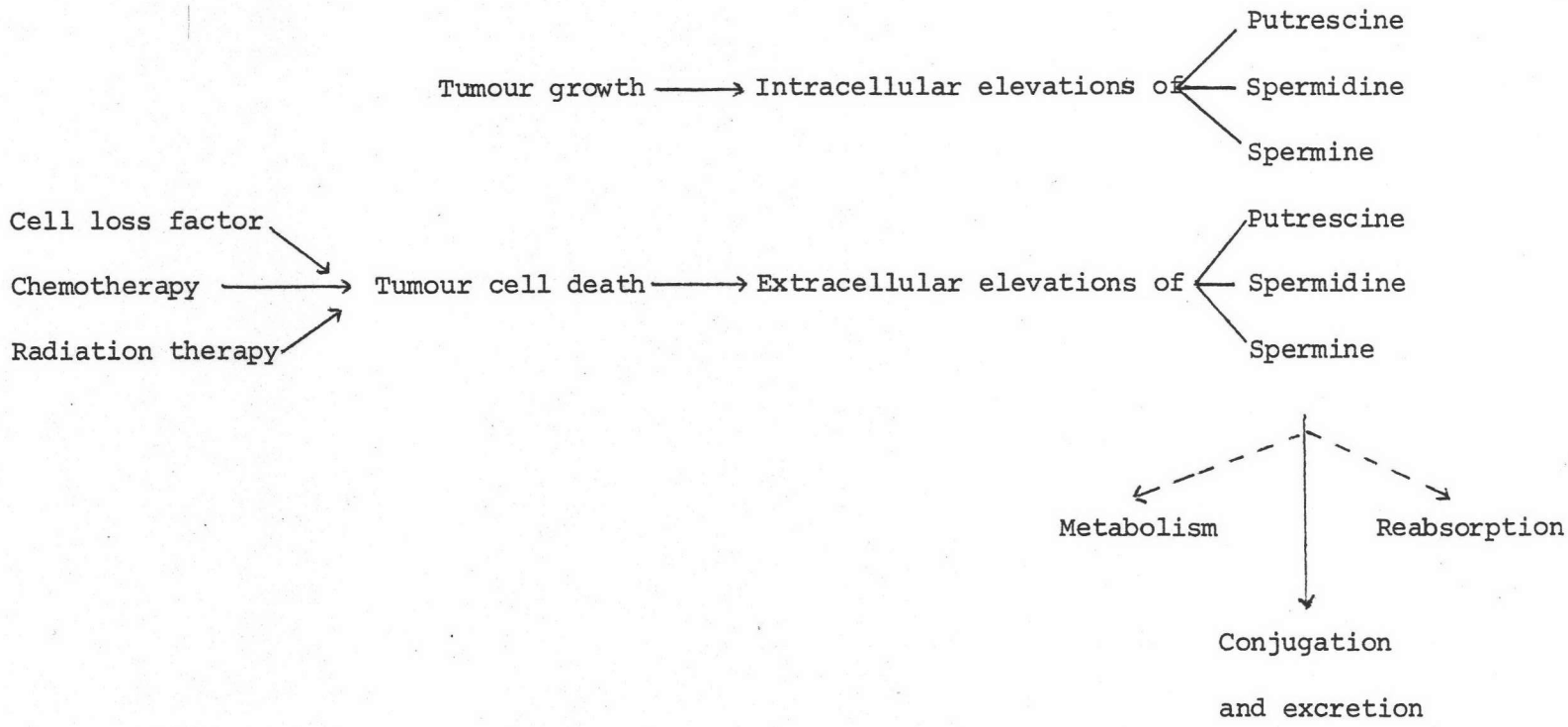
วัดปริมาณสารประกอบเชิงซ้อนแอนติเจน-แอนติบอดีที่เกิดขึ้นได้โดยใช้แอนติเจนติดฉลาก แอนติเจนติดฉลากและแอนติเจนที่ไม่ติดฉลากจะแข่งขันทำปฏิกิริยากับแอนติบอดี ดังนั้นการรวมตัวของแอนติเจนติดฉลากกับแอนติบอดีจะถูกยับยั้งโดยแอนติเจนที่ไม่ติดฉลาก สารประกอบเชิงซ้อนแอนติเจนติดฉลาก-แอนติบอดีที่เกิดขึ้นจะลดลงในขณะที่ความเข้มข้นของแอนติเจนที่ไม่ติดฉลากเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจแสดงให้เห็นได้ดังรูปที่ 4 จากความสัมพันธ์อันนี้ทำให้สามารถวัดปริมาณของแอนติเจนที่ไม่ติดฉลากได้

ในการวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในการใช้สเปอร์มิดีนในปัสสาวะเพื่อการวินิจฉัยและติดตามผลการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือด โดยศึกษาความแตกต่างระหว่าง

ปริมาณของสเปอร์มิดีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคมะเร็ง เม็ดเลือดกับของคนปกติ และศึกษาดูการเปลี่ยนแปลงปริมาณของสเปอร์มิดีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคมะเร็ง เม็ดเลือดที่อยู่ในระหว่างการรักษา เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวกับประสิทธิภาพของการรักษา ซึ่งขั้นตอนในการวิจัยประกอบด้วย การสร้างแอนติบอดีในสัตว์ทดลองและศึกษาคุณสมบัติต่าง ๆ ของแอนติสเปอร์-มิดีน การพัฒนาวิธีเรดิโออิมมูโนแอสเสย์สำหรับวัดปริมาณสเปอร์มิดีนในปัสสาวะ และศึกษาความถูกต้องและความเชื่อถือได้ของวิธีนี้ และวัดปริมาณของสเปอร์มิดีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคมะเร็ง เม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ ก่อนและในระหว่างได้รับการรักษาโดยใช้วิธีที่พัฒนาได้

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 3 เมตาบอลิสมของโพลีเอมีน



รูปที่ 4 หลักการของวิธีเรดิโออิมมูโนแอสเสย์