



# ภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน และฮอร์โมน ในตัวรับมะเร็งเต้านม

กณิศา รongศรีแย้ม พ.บ., ว.ว.รังสีรักษา<sup>1\*</sup>

มาริสสา จงธนากร พ.บ., ว.ว.รังสีรักษา<sup>1</sup>

ธนาทิพย์ ตันติวัตนะ พ.บ., ว.ว.รังสีรักษา<sup>1</sup>

กันยรัตน์ กตัญญู พ.บ., ว.ว.รังสีรักษา<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

\* ผู้ติดต่อ, อีเมล: kanisa\_r@hotmail.com

Vajira Med J. 2017; 61(1): 33-42

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2017.7>

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาถึงการแสดงออกของภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนและตัวรับฮอร์โมนในตัวรับมะเร็งเต้านม

**วิธีดำเนินการวิจัย:** การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้ารับการรักษที่หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริพยาบาล ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2539-2552 ทั้งหมด 437 ราย เก็บข้อมูลทางคลินิก ดูผลการแสดงออกของภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน และตัวรับฮอร์โมน และปัจจัยที่มีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนดังกล่าว

**ผลการวิจัย:** พบภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นบวกร้อยละ 56.10 ภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นบวกร้อยละ 53.24 และ ตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกร้อยละ 33.52 พบภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนเป็นลบมากที่สุด และภาวะฮอร์โมนเป็นตัวรับมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยอายุระหว่าง 50-59 ปี โดยพบร้อยละ 46.98, 54.65 และ 48.94 ตามลำดับ พบภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนเป็นบวกมากที่สุด พบความสัมพันธ์ ER+PR+, ER+PR-, ER-PR+, ER-PR- ร้อยละ 47.78, 9.56, 5.46 และ 37.20 ตามลำดับ ภาวะตัวรับฮอร์โมนเป็นตัวรับมากที่สุด (ร้อยละ 17.82) เมื่อภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนเป็นลบ ภาวะตัวรับฮอร์โมนเป็นตัวรับมากที่สุด (ร้อยละ 41.37) เมื่อภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนเป็นบวก พบว่าถ้าผู้ป่วยยังมี histological grade ของโรคมะเร็งที่สูงขึ้น จะมีโอกาสที่ภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นลบมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.04$ ) ซึ่งผลการศึกษานี้พบเหมือนกันในภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน ( $p=0.01$ ) สำหรับภาวะตัวรับฮอร์โมนพบว่าโอกาสที่จะพบภาวะตัวรับฮอร์โมนเป็นตัวรับสูงขึ้นเมื่อผลพยาธิวิทยามี histological grade ที่สูงขึ้น ( $p<0.001$ )

**สรุป:** พบภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนเป็นบวกมากที่สุด มีความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนกับภาวะตัวรับฮอร์โมน และความสัมพัธ์ระหว่างการแสดงออกภาวะตัวรับกับ histological grade ของโรค



# Estrogen, Progesterone and Her-2 Receptors Status in Breast Cancer Patients

Kanisa Rongsriyam, MD<sup>1\*</sup>

Marisa Chongthanakorn ,MD<sup>1</sup>

Thanatip Tantivatana, MD<sup>1</sup>

Kanyarat Katanyoo, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindrahira University, Bangkok, Thailand

\* Corresponding author email address: kanisa\_r@hotmail.com

Vajira Med J. 2017; 61(1): 33-42

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2017.7>

## Abstract

**Objective:** To study the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and Her-2 Receptor status in breast cancer patients.

**Methods:** Retrospective descriptive study. A total of 437 patients with breast cancer treated in Radiation Oncology Division, Faculty of Medicine Vajira hospital between 1996-2009 were enrolled. Clinical and histological data were assessed from medical records and pathological reports. The results were reported as the expression of Estrogen, Progesterone and Her-2 Receptors status and the factors affecting the expression of all receptors were analyzed.

**Results:** The ER, PR and HER2 were positive in 56.10%, 53.24% and 33.52%, respectively. The proportion of ER+PR+, ER+PR-, ER-PR+, ER-PR- were 46.98 %, 9.56%, 5.46% and 37.2%. Her-2 showed highest positive frequency (17.82%) when both ER and PR were negative. Her-2 showed highest negative frequency (41.37%) when both ER and PR were positive. ER and PR overexpression were associated significantly with lower histological grade (p=0.04 and 0.01). Her-2 overexpression was significantly associated with higher histological grade (p<0.001)

**Conclusion:** ER and PR positive is the most common status. We found the relationship between the expression of ER, PR and Her-2 receptor status. ER, PR and Her-2 overexpression were associated with histological grade.

**Keywords:** Breast Cancer, estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2

## บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญในผู้หญิงทั่วโลกในปัจจุบัน เป็นมะเร็งที่พบเป็นอันดับหนึ่งในผู้หญิงทั่วโลก โดยพบผู้ป่วยใหม่ 1,676,600 รายต่อปี<sup>1</sup> ในปี พ.ศ. 2559 ประเทศสหรัฐอเมริกาพบผู้ป่วยใหม่ 231,840 ราย และ พบคนไข้เสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมถึง 40,290 ราย<sup>2</sup> ในหญิงไทยมะเร็งเต้านมพบมากเป็นอันดับหนึ่งคือ พบประมาณ 28.5 รายต่อประชากรเพศหญิง 100,000 ราย<sup>3</sup> สำหรับผู้ป่วยหญิงที่เข้ารับการรักษาที่หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับหนึ่ง โดยพบผู้ป่วยใหม่ปีละประมาณ 200-250 รายต่อปี

ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคในมะเร็งเต้านม ได้แก่ สถานะของต่อมน้ำเหลือง ลักษณะความรุนแรงทางเนื้อเยื่อวิทยา (histological grade)<sup>4</sup> ภาวะตัวรับฮอร์โมนทั้งตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen receptor; ER) และตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (progesterone receptor; PR) และภาวะตัวรับเฮอร์ทู (human epidermal growth factor receptor 2; Her-2)<sup>5-7</sup> ในผู้ป่วยที่มีภาวะตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกและภาวะตัวรับเฮอร์ทูเป็นลบจะมีพยากรณ์โรคที่ดีที่สุดและมักพบในผู้ป่วยสูงอายุ และสถานะของต่อมน้ำเหลืองต่ำส่วนในผู้ป่วยที่มีภาวะบวกของตัวรับเฮอร์ทูจะมีการพยากรณ์โรคที่รุนแรงกว่า<sup>8</sup> ซึ่งจะพบมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีสถานะของต่อมน้ำเหลืองสูงมากกว่าในผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง<sup>9</sup>

การรักษาหลักที่สำคัญในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมคือการผ่าตัด และการรักษาด้วยรังสีรักษา เคมีบำบัดและฮอร์โมนบำบัด ถือเป็นมาตรฐานในการรักษาเสริม<sup>10-11</sup> (adjuvant treatment) ของผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงต่อการกำเริบของโรคสูง เพื่อเพิ่มอัตราการปลอดโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตแก่ผู้ป่วย การพิจารณาเลือกการรักษาให้ได้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด นั้นส่วนหนึ่งขึ้นอยู่กับความผิดปกติของอองโคยีนของเซลล์มะเร็ง (oncogene of cancer cell) และการแสดงออกของยีน (gene expression profiles) ซึ่งได้แก่ ภาวะตัวรับฮอร์โมนและภาวะตัวรับเฮอร์ทู<sup>5-9</sup>

ในผู้ป่วยที่มีภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นบวก (ER+) พบว่าจะตอบสนองได้ดีต่อการรักษาด้วยยาฮอร์โมนมากกว่าในกลุ่มที่มีภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นลบ (ER-)<sup>5-9</sup> เมื่อตรวจทั้ง 2 ปัจจัย คือ ภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน นั้นมีความแม่นยำในการพิจารณาการรักษา และการพยากรณ์โรคของมะเร็งเต้านมมากกว่า เมื่อตรวจเพียงปัจจัยใดปัจจัยหนึ่ง<sup>12-13</sup>

เฮอร์ทูเป็นอองโคยีนชนิดหนึ่งของมะเร็งเต้านม โดยส่วนใหญ่พบภาวะบวกของเฮอร์ทูในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมประมาณร้อยละ 20-30<sup>14-16</sup> ผู้ป่วยที่มีภาวะเฮอร์ทูเป็นบวกจะตอบสนองได้ดีต่อยาเคมีบำบัดในกลุ่ม doxorubicin<sup>17</sup> และได้ประโยชน์อย่างมากจากการใช้ยา trastuzumab<sup>18-22</sup> ข้อมูลทางคลินิกได้แสดงความแตกต่างในเรื่องของระดับของตัวรับฮอร์โมน ที่ขึ้นอยู่กัอายุ และคุณลักษณะของมะเร็ง ได้แก่ ลักษณะทางพยาธิวิทยา ขนาดของก้อนมะเร็ง และสถานะของต่อมน้ำเหลือง

ผู้วิจัยต้องการศึกษาถึงการแสดงออกของภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนและตัวรับเฮอร์ทูในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้ารับการรักษาที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล และเปรียบเทียบการแสดงออกของภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนและตัวรับเฮอร์ทู กับปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ อายุ ลักษณะทางพยาธิวิทยา ขนาดของก้อนมะเร็ง สถานะของต่อมน้ำเหลืองเพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการดูแลรักษาผู้ป่วยรายอื่นต่อไป

## วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับการรักษาที่หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2539 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2552 โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือก คือ ผู้ป่วยมีผลชิ้นเนื้อยืนยันว่าเป็นมะเร็งเต้านมและได้รับการรักษาที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจหาภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนและภาวะตัวรับเฮอร์ทู และมีเกณฑ์ในการคัดออกคือ

เคยมีประวัติเป็นมะเร็งต่าง ๆ ยกเว้นมะเร็งผิวหนังที่ไม่ใช่ชนิด melanoma หลังจากได้รับอนุมัติให้ทำวิจัยได้จากคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัยในคนของคณะแพทยศาสตร์แล้ว ได้รวบรวมข้อมูลการแสดงผลของภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน และตัวรับฮอร์โมน กับปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ อายุ ลักษณะทางพยาธิวิทยา ขนาดของก้อนมะเร็ง ระยะของต่อมน้ำเหลือง

ขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้คำนวณอ้างอิงตามการศึกษาของ Crowe และคณะ<sup>26</sup> ซึ่งตรวจพบภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นบวกร้อยละ 76 ได้ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง 397 ราย เมื่อรวมกับโอกาสที่ไม่สามารถตามเวอร์เบียนหรือได้ข้อมูลตัวอย่างไม่ครบถ้วนอีกร้อยละ 10 จำนวนผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษานี้มีทั้งสิ้น 437 ราย

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติใช้โปรแกรมสำเร็จรูปคอมพิวเตอร์ และการนำเสนอข้อมูลแบ่งเป็น ข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ จะนำเสนอโดยใช้ค่าเฉลี่ย ร่วมกับค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน การทดสอบความสัมพันธ์ทางสถิติด้วย unpaired t-test ข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น การแสดงผลของภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน และตัวรับฮอร์โมน ลักษณะทางพยาธิวิทยา ขนาดของก้อนมะเร็ง ระยะของต่อมน้ำเหลือง นำเสนอโดยใช้ค่าร้อยละ และทดสอบความสัมพันธ์ทางสถิติโดยใช้ chi-squared หรือ Fisher's exact test

## นิยามตัวแปร

1. ภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน หมายถึง การย้อมขึ้นเนื้อมะเร็งพบตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน โดยถือว่าผลเป็นบวกถ้าค่ามากกว่า ร้อยละ 10
2. ภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน หมายถึง การย้อมขึ้นเนื้อมะเร็งพบตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน โดยถือว่าผลเป็นบวกถ้าค่ามากกว่า ร้อยละ 10
3. ภาวะตัวรับฮอร์โมน หมายถึง การตรวจพบตัวรับฮอร์โมน โดยถือว่าผลบวกถ้าค่าเท่ากับบวกสาม (+3)

## ผลการวิจัย

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด 437 ราย ผู้ป่วยอายุน้อยที่สุด คือ 25 ปี และอายุมากที่สุดเท่ากับ 87 ปี พบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มนี้เท่ากับ 51 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มอายุ 40 ถึง 49 ปี ถึงร้อยละ 32 และผู้ป่วยส่วนน้อยอยู่ในกลุ่มอายุ  $\geq 70$  ปี คิดเป็นร้อยละ 5.70 พยาธิวิทยาของผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งเต้านมชนิด invasive ductal carcinoma (n=406, 92.9%) และเป็น grade III เท่ากับร้อยละ 45.30 ขนาดของก้อนมะเร็งพบขนาด ระหว่าง 2 ถึง 5 ซม. มากที่สุด ร้อยละ 63.20

จากการศึกษาพบภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นบวก ร้อยละ 56.10 ภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นบวก ร้อยละ 53.24 และ ตัวรับฮอร์โมนเป็นบวก ร้อยละ 33.52 เมื่อแยกตามกลุ่มอายุ ในกลุ่มผู้ป่วยอายุระหว่าง 50-59 ปี นั้นพบภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน และ ภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน เป็นลบมากที่สุด คือพบเท่ากับ ร้อยละ 46.98 และ 54.65 ตามลำดับ และในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังพบภาวะตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกมากที่สุดคือเท่ากับ ร้อยละ 48.94 ในกลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี นั้นพบภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน และภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นบวกมากที่สุด คือเท่ากับร้อยละ 80 และ 71.43 ตามลำดับ และพบภาวะตัวรับฮอร์โมนเป็นลบมากที่สุดคือเท่ากับร้อยละ 92.85 โดยไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงผลของภาวะตัวรับกับอายุอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

จากตารางที่ 2 ผู้ป่วยส่วนมาก (ร้อยละ 47.78) มีภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นบวก ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่พบรองลงมา (ร้อยละ 37.20) มีภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน เป็นลบ และพบผู้ป่วยกลุ่มที่ภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นลบและภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นบวกน้อยที่สุด (ร้อยละ 5.46)

## ตารางที่ 1:

แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับการแสดงออกของภาวะตัวรับ

| ช่วงอายุ                 | ER positive (%) | p-value | PR positive (%) | p-value | Her-2 positive (%) | p-value |
|--------------------------|-----------------|---------|-----------------|---------|--------------------|---------|
| ต่ำกว่า 35 ปี            | 68.75           | 0.062   | 76.20           | 0.28    | 20                 | 0.526   |
| 35-39 ปี                 | 54.29           |         | 40.62           |         | 23.08              |         |
| 40-49 ปี                 | 53.36           |         | 53.20           |         | 46.67              |         |
| 50-59 ปี                 | 53.02           |         | 45.35           |         | 48.94              |         |
| 60-69 ปี                 | 53.28           |         | 52              |         | 34.62              |         |
| มากกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี | 80              |         | 71.43           |         | 7.15               |         |

## ตารางที่ 2:

แสดงความสัมพันธ์ของภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน

| ER       | PR       |          |
|----------|----------|----------|
|          | Negative | Positive |
| Negative | 37.20    | 5.46     |
| Positive | 9.56     | 47.78    |

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน และภาวะตัวรับเฮอร์ทู จากการวิจัยพบว่า ภาวะตัวรับเฮอร์ทูเป็นบวกมากที่สุด (ร้อยละ 17.82) เมื่อภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นลบ ตัวรับเฮอร์ทูเป็นลบมากที่สุด (ร้อยละ 41.37) เมื่อภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นบวก ผู้ป่วยส่วนมากมีภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นบวก และภาวะตัวรับเฮอร์ทูเป็นลบ

โดยพบร้อยละ 41.37 รองลงมาพบภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นลบ และภาวะตัวรับเฮอร์ทูเป็นบวก โดยพบร้อยละ 17.82 และพบภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นลบ ภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นบวก และภาวะตัวรับเฮอร์ทูเป็นบวกน้อยที่สุด โดยพบร้อยละ 1.15 (ตารางที่ 3)

จากการวิจัยในเรื่องของลักษณะทางคลินิกดังตารางที่ 4 พบว่า ถ้าผู้ป่วยยังมี grade ของโรคมะเร็งที่สูงขึ้น (I เปรียบเทียบกับ II-III) จะมีโอกาสที่ภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นลบมากขึ้น

ตารางที่ 3:

แสดงความสัมพันธ์ของภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน โปรเจสเตอโรนและเฮอรัท

| ER       | PR       | HER-2        |              |
|----------|----------|--------------|--------------|
|          |          | Negative (%) | Positive (%) |
| Positive | Positive | 41.37        | 6.9          |
| Positive | Negative | 4.02         | 6.9          |
| Negative | Positive | 4.02         | 1.15         |
| Negative | Negative | 17.82        | 17.82        |

ตารางที่ 4:

ลักษณะทางคลินิกกับการแสดงออกของภาวะตัวรับ

| คุณลักษณะทางคลินิก   | ER<br>negative | p-value | PR<br>negative | p-value | Her-2<br>negative | p-value |
|----------------------|----------------|---------|----------------|---------|-------------------|---------|
| Histological grading |                | 0.04    |                | 0.008   |                   | 0.013   |
| I                    | 25.58          |         | 14.28          |         | 18.52             |         |
| II                   | 42.34          |         | 46.32          |         | 30.11             |         |
| III                  | 49.49          |         | 56.56          |         | 34.43             |         |
| T-stage              |                | 0.174   |                | 0.263   |                   | 0.404   |
| T1                   | 39.06          |         | 32.61          |         | 66.7              |         |
| T2                   | 42.39          |         | 70.25          |         | 60.36             |         |
| T3                   | 59.26          |         | 67.57          |         | 55                |         |
| T4                   | 41.86          |         | 41.38          |         | 66.67             |         |
| N-stage              |                | 0.162   |                | 0.471   |                   | 0.061   |
| N0                   | 40             |         | 44.53          |         | 64.7              |         |
| N1                   | 48.67          |         | 44.6           |         | 75                |         |
| N2                   | 41.77          |         | 50             |         | 57.7              |         |
| N3                   | 52             |         | 55.56          |         | 32                |         |



(grade I พบร้อยละ 25.58, grade II พบร้อยละ 42.34, grade III พบร้อยละ 49.49) ซึ่งผลการศึกษาคพบเหมือนกัน ในภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (grade I พบร้อยละ 14.28, grade II พบร้อยละ 46.32, grade III พบร้อยละ 56.56) สำหรับภาวะตัวรับฮอร์โมนพบว่าโอกาสที่จะพบภาวะตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกสูงขึ้นเมื่อผลพยาธิวิทยามี grade ที่สูงขึ้น (grade I พบร้อยละ 18.52 เปรียบเทียบ grade II พบร้อยละ 35.11 และ grade III พบร้อยละ 36.42)

ในเรื่องระยะของก้อนมะเร็งผู้วิจัยพบว่า ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งอยู่ในระยะที่ 1 มีโอกาสต่ำที่สุดที่จะพบภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นลบและภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นลบ โดยพบโอกาสร้อยละ 39.06 และ 32.61 ตามลำดับ และพบภาวะตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกสูงสุดในผู้ป่วยกลุ่มที่มีระยะของก้อนมะเร็งอยู่ระยะที่ 3 (ร้อยละ 45)

การแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง พบภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นลบ และภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นลบสูงสุดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระยะของการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองอยู่ระยะที่ 3 (ร้อยละ 52 และ 55.56 ตามลำดับ) และพบต่ำสุดในกลุ่มที่ไม่มีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง (ร้อยละ 40 และ 44.53) ส่วนภาวะตัวรับฮอร์โมนพบเป็นบวกสูงสุดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองระยะที่ 3 พบร้อยละ 68

## วิจารณ์

มะเร็งเต้านมเป็นโรคที่มีความหลากหลายมาก ตัวแปรทางคลินิก และพยาธิสภาพของตัวมะเร็งเต้านม เช่น histologic grade ระยะของก้อนมะเร็ง ระยะของต่อมน้ำเหลือง อายุ นั้นเป็นตัวช่วยบอกการพยากรณ์โรค และยังเป็นตัวช่วยในการเลือกการรักษาให้กับผู้ป่วย<sup>25</sup> ปัจจุบันพบว่า การแสดงออกของภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน และภาวะตัวรับฮอร์โมนพบว่า เป็นปัจจัยที่สำคัญและเป็นที่ยอมรับกันมากที่สุดใน การดูพยากรณ์โรค การตอบสนองต่อการรักษา และเป็นตัวช่วยในการเลือกการรักษาในมะเร็งเต้านม<sup>9-10</sup>

จากผลการศึกษาของ Rayter<sup>25</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม พบภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นบวกร้อยละ 70 และภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นบวกร้อยละ 50 ซึ่งในการศึกษานี้ ผู้วิจัยพบภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นบวกน้อยกว่า คือพบเพียงร้อยละ 56.1 แต่พบภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นบวกใกล้เคียงกัน คือร้อยละ 53.24 อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาวิจัยที่ทำในประเทศไทย โดย Lertsanguansinchai และคณะซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเพศหญิง พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 53.40 มีภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นบวก และร้อยละ 42.10 มีภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นบวก<sup>27</sup> ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาของผู้วิจัย

ในการศึกษานี้ ผู้วิจัยพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มีภาวะตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกร้อยละ 33.52 จากงานศึกษาของต่างประเทศหลายการศึกษา<sup>15,17,28</sup> นั้น พบภาวะตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมอยู่ระหว่างร้อยละ 25 ถึง 35 ซึ่งผลการศึกษาใกล้เคียงกับของผู้วิจัย

จากหลายงานวิจัยพบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตัวรับฮอร์โมน และอายุของผู้ป่วย พบว่า ทั้งภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน และภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นบวกนั้น มีโอกาสพบได้มากขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีอายุมากขึ้น และพบมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือนแล้ว ในทางตรงกันข้าม โอกาสที่พบภาวะตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกนั้นพบมากในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อย และพบลดลงในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากขึ้น และพบน้อยที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี<sup>29-30</sup> จากการศึกษาครั้งนี้ โดยไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการแสดงออกของภาวะตัวรับกับอายุ

เมื่อผู้ป่วยมีภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นลบ และภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นลบ มีโอกาสมากที่สุดที่จะพบภาวะตัวรับฮอร์โมนเป็นบวก และโอกาสที่พบภาวะตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกต่ำที่สุดเมื่อ ผู้ป่วยมีภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นบวกและภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นบวก

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน และภาวะตัวรับฮอร์โมนกับระดับ histological grade ของมะเร็ง โดยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีมะเร็งมีระดับ histological grade ต่ำ ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะมีภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน และ/หรือภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นบวกมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบผลเช่นเดียวกันในภาวะตัวรับฮอร์โมน

ผู้วิจัยไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน และภาวะตัวรับฮอร์โมนกับระยะของก้อนมะเร็ง และระยะของต่อมน้ำเหลืองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีเพียงแนวโน้มที่ถ้าก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ขึ้นและระยะของต่อมน้ำเหลืองสูงขึ้น ภาวะตัวรับเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนจะเป็นลบมากขึ้น ซึ่งตรงข้ามกับภาวะตัวรับฮอร์โมน แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษาเป็นการตรวจหาภาวะตัวรับฮอร์โมนโดยใช้วิธีทางวิทยาอิมมูโนเท่านั้นไม่ได้ตรวจด้วยวิธี fluorescent in situ hybridization (FISH) ดังนั้นเป็นไปได้ว่า ผลการศึกษาอาจมีนัยสำคัญมากขึ้น

เนื่องจากการศึกษาทำการเก็บข้อมูลเฉพาะที่หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา จึงอาจไม่ครอบคลุมผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมดที่รักษาที่คณะแพทยศาสตร์ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการผ่าตัดอาจไม่ได้รับรังสีรักษาทำให้ข้อมูลจำกัดเฉพาะกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีลักษณะการแสดงออกของภาวะตัวรับฮอร์โมน และภาวะตัวรับฮอร์โมน และลักษณะทางพยาธิวิทยาแตกต่างจากผู้ป่วยทั้งหมดได้

## สรุป

ภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นบวกร้อยละ 56.1 ภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นบวกร้อยละ 53.24 และตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกร้อยละ 33.52 การแสดงออกของภาวะตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและภาวะตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนพบเป็นบวกมากขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีแนวโน้มอายุมากขึ้น ผู้ป่วยมี histological grade ของโรคต่ำ ก้อนมะเร็งขนาดเล็ก และไม่มีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง

ส่วนการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนพบเป็นลบมากขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีแนวโน้มอายุมากขึ้น และมี histological grade ของโรคสูงขึ้น

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนส่งเสริมวิจัยทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ที่สนับสนุนงานวิจัยนี้ ขอขอบคุณหัวหน้าภาควิชารังสีวิทยา ที่อนุญาตให้เผยแพร่ งานวิจัยนี้ ขอขอบคุณหัวหน้าสาขาวิชารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ที่ให้การสนับสนุนงานวิจัยสำเร็จด้วยดี

## เอกสารอ้างอิง

1. Lindsey A, Freddie B, Rebecca S, Jacques F, Joannie T, Ahmedin J. CA Cancer J Clin. 2015; 65:87-108.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2016 CA Cancer J Clin. 2016; 66:7-30.
3. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Pongnikorn D, Suwanrungrung K, Sangrajang S et al. Martin N, Cheirsilpa A. Cancer in Thailand 2010-2012. Bangkok: National Cancer Institute 2015; 44p.
4. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol. 2003; 21:3357-65.
5. Colleoni M, Gelber S, Coates AS. Influence of endocrine-related factors on response to perioperative chemotherapy for patients with node negative breast cancer. J Clin Oncol. 2001; 19:4141-9.
6. Hayes DF. Markers of increased risk for failure of adjuvant therapies. The breast 2003; 12 (suppl.1): S14.



7. Allred DC, Harvey JM, Berardo M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol.* 1998; 11:155-68.
8. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1992; 10: 1049-56.
9. Hanna W, Kahn HJ, Trudeau M. Evaluation of Her-2/neu (erbB-2) status in breast cancer: from bench to bedside. *Mod Pathol.* 1999; 12: 827-34.
10. Fisher B, Wickerham DL, Redmond C. Recent developments in the use of systemic adjuvant therapy for the treatment of breast cancer. *Semin Oncol.* 1992; 19: 263-77.
11. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 1998; 351: 1451-71.
12. Osborne CK, Bardou V, Hopp TA. Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95:353-61.
13. Stierer M, Rosen H, Weber R. Comparison of immunohistochemical and biochemical measurement of steroid receptors in primary breast cancer: Evaluation of discordant findings. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 50:125-34.
14. Hawkins RA. Receptors in the management of breast cancer. *Br J Hosp Med.* 1985; 34: 160-4.
15. Brooks SC, Saunders DE, Singhakowinta A. Relation of tumor content of estrogen and progesterone receptors with response of patient to endocrine therapy. *Cancer.* 1980; 46: 2775-8.
16. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science.* 1989; 244:707-12.
17. Revillion F, Bonnetterre J, Peyrat JP. ERBB2 oncogene in human breast cancer and its clinical significance. *Eur J Cancer.* 1998; 34:791-808.
18. Pauletti G, Godolphin W, Press MF. Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. *Oncogene.* 1996; 13: 63-72.
19. Muss HB, Thor AD, Berry DA. C-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med.* 1994; 330:1260-6.
20. Hortobagyi GN. Overview of treatment results with trastuzumab (Herceptin) in metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 2001; 28:43-7.
21. McKeage K, Perry CM. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs.* 2002; 62: 209-43.
22. Ligibel JA, Winer EP. Trastuzumab/chemotherapy combinations in metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 2002; 29: 38-43.
23. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344:783-92.
24. Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B. Overall survival advantage to simultaneous chemotherapy plus the humanized anti - HER2 monoclonal antibody Herceptin in HER2- overexpressing metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999; 18:127a (abstr).
25. Elledge RM, Clark GM, Chamness GC. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 705-12.
26. Tavassoli FA, Devilee P, Eds: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs Lyon: IARC Press; 2004.

27. Lertsanguansinchai P, Chottetanaprasith T, Chatamra K. J Med Assoc Thai. 2002; 85 (Suppl 1): S193-202.
28. Varshney D, Zhou YY, Geller SA, Alsabeh R: Determination of HER-2 status and chromosome 17 polysomy in breast carcinomas comparing HercepTest and PathVysion FISH assay. Am J Clin Pathol. 2004; 121: 70-7.
29. Ashba J, Traish AM: Estrogen and progesterone receptor concentrations and prevalence of tumor hormonal phenotypes in older breast cancer patients. Cancer Detect Prev. 1999; 23: 238-44.
30. Taucher S, Rudas M, Mader RM, Gnant M, Dubsy P, Bachleitner T, et al: Do we need HER- 2/neu testing for all patients with primary breast carcinoma? Cancer. 2003; 98: 2547-53.