



ความชุกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ณ โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

กำพล รัชวรพงศ์ พ.บ., ว.ว. ศัลยศาสตร์^{1*}

สราวุธ ฐานะวุฒ์ พ.บ., ว.ว. ศัลยศาสตร์¹

สิริสรพวงศ์ ยอดอาวุธ พ.บ., ว.ว. พยาธิวิทยากายวิภาค²

สุทัศน์ โชตนะพันธ์ พ.บ., ว.ว. ศัลยศาสตร์³

¹ กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ สำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร

² กลุ่มงานพยาธิวิทยา โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ สำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร

³ กลุ่มงานศัลยกรรม สถาบันบำราศนราดูร

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: kampolsia@hotmail.com

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความชุกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนและปัจจัยที่มีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมของหญิงไทย

วิธีดำเนินการวิจัย: การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม เพศหญิง อายุ 18 ปีขึ้นไปจำนวน 54 ราย ที่มารับการรักษาตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2554 - 1 ตุลาคม พ.ศ.2556 โดยการผ่าตัดมะเร็งเต้านมและนำชิ้นเนื้อมะเร็งบางส่วน ตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยา หาความชุกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนและปัจจัยที่มีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนดังกล่าว

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยจำนวน 54 ราย มีอายุเฉลี่ย 50.3 ± 11.0 ปี ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 37.0 เป็นมะเร็งเต้านมในระยะ 2A พบว่ามีตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนจำนวน 44 ราย คิดเป็นร้อยละ 83.3 โดยพบว่า การแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ($p=0.002$) และมะเร็งเต้านมชนิด triple negative ($p=0.005$) มีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนในมะเร็งเต้านมของหญิงไทย

สรุป: พบความชุกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมร้อยละ 83.3 โดยเบื้องต้นพบว่าปัจจัยที่อาจมีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน คือ การแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ในขณะที่มะเร็งเต้านมชนิด triple negative มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนต่ำในผู้ป่วยไทยเมื่อเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศ



Prevalence of Androgen Receptor Expression in Breast Cancer Patients in Charoenkrung Pracharak Hospital

Kampol Ratchaworapong MD^{1*}

Sarawut Thanawut MD¹

Sirisanpang Yodavudh MD²

Suthat Chottanapund MD³

¹ Department of Surgery, Charoenkrung Pracharak Hospital, Thailand

² Department of Pathology, Charoenkrung Pracharak Hospital, Thailand

³ Department of Surgery, Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Thailand

* Corresponding author email address: kampolsia@hotmail.com

Abstract

Objectives: To study the prevalence of androgen hormone receptor and factors that affect expression of the androgen receptor in Thai female breast cancer patients.

Methods: Prospective descriptive study was performed by enrolled female breast cancer patients, whose age above 18 years, in Charoenkrung Pracharak Hospital between 1 October 2011 and 1 October 2013. The detection of androgen receptor by immunohistochemistry study of the breast cancer specimens was done. The results were reported as the prevalence of androgen hormone receptor and the factors affecting the expression of androgen hormone receptor.

Results: Total 54 patients were enrolled in this study. The mean age was 50.3 ± 11.0 years old. Out of 54 cases, 44 cases (83.3%) had androgen receptor positive. Age, weight, height, BMI, clinical pathology and menstrual status of the patient had no effect on the expression of androgen receptor. The study found that the expression of estrogen receptor and histology of triple negative breast cancer affected on the expression of androgen receptor in Thai breast cancer patients.

Conclusion: The prevalence of androgen receptor in Thai breast cancer patients was 83.3%. The factors affected the expression of androgen were the level of estrogen receptor. While triple negative breast cancer had less expression of androgen receptor.

Keywords: androgen receptor, breast cancer, Thai patient

Correspondence to: Kampol Ratchaworapong, MD, Department of surgery, Charoenkrung Pracharak Hospital, Thailand. Email: kampolsia@hotmail.com

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในสตรี จากการเก็บสถิติโดยหน่วยงานด้านการวิจัยมะเร็งขององค์การอนามัยโลก (International Agency for Research on Cancer หรือ IARC) พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่ในปีพ.ศ. 2551 ประมาณ 1,380,000¹ และพบว่าประมาณหนึ่งในสาม หรือประมาณ 458,000 ราย เสียชีวิต การรักษามะเร็งเต้านมเป็นแบบผสมผสาน เพื่อกำจัดโรคมะเร็งตกค้างและ ป้องกันการกำเริบของโรค²⁻⁴ การรักษาโดยใช้ยาต้านฮอร์โมนเอสโตรเจน เช่น ยาต้านเอนไซม์อะโรมาเตส (aromatase inhibitors) ได้รับการพัฒนาไปมาก แต่อย่างไรก็ตามมีกลุ่มของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ดื้อต่อการรักษา ยาต้านฮอร์โมนเอสโตรเจนที่เรียกว่า กลุ่มที่ไม่แสดงออกซึ่งตัวรับฮอร์โมน (triple negative) กล่าวคือ ตัวเนื้อมะเร็ง ไม่มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนและตัวรับสารกระตุ้นการเติบโตแบบเฮอรั (HER-2 receptor) นอกจากจะดื้อต่อการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนเอสโตรเจนแล้วยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการดื้อต่อการรักษาโดยยาเคมีบำบัดและอัตราการตายสูง การวิจัยล่าสุดพบว่ามีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนในเนื้อเยื่อมะเร็งเต้านมในระดับสูงอาจถึง 90%⁵⁻⁹ ดังนั้นตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนอาจใช้เป็นเป้าหมายในการรักษามะเร็งเต้านมโดยใช้ฮอร์โมนได้ หลักฐานทางคลินิกพบว่าฮอร์โมนแอนโดรเจนปกติมีหน้าที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเต้านม แต่ในทางตรงกันข้ามก็มีการศึกษา พบว่าฮอร์โมนแอนโดรเจนเพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งเต้านม ด้วยกลไกหลายชนิด รวมถึงการถูกเปลี่ยนเป็นฮอร์โมนเอสโตรเจนโดยเซลล์ไขมันหรือความสามารถในการจับกับตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและ/หรือการกระตุ้นตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนผ่านทาง การจับกับตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน^{10,11} ดังหลักฐานทางห้องทดลองพบว่าฮอร์โมนแอนโดรเจน ชื่อ dehydroepiandrosterone (DHEA) กระตุ้นการเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมที่มีสถานะฮอร์โมนบวกได้ อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบว่า DHEA สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งเต้านมได้ จากหลักฐานดังกล่าวแสดงว่าการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนนี้ อาจมีผลต่อการเจริญเติบโตของมะเร็งเต้านม¹¹ ซึ่งผลการศึกษาฮอร์โมนแอนโดรเจนที่ขัดแย้งกันนี้ อาจเนื่องมาจากความซับซ้อนทางชีวโมเลกุลของมะเร็งเต้านม¹² สำหรับการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการแสดงออกของตัวรับ

ฮอร์โมนแอนโดรเจนยังมีความขัดแย้งกัน บางรายงานพบว่าลักษณะทางพยาธิวิทยา ระยะของมะเร็ง การกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลือง หรือสถานะประจำเดือนมีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน^{13,14} แต่บางรายงานพบว่าปัจจัยดังกล่าวไม่มีผลเลย¹⁵ เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาถึงความชุกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนและปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้องในมะเร็งเต้านมของหญิงไทยมาก่อน ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาความชุกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน และเป็นการศึกษาเบื้องต้นว่าปัจจัยใดที่อาจมีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนในมะเร็งเต้านมของหญิงไทย

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective descriptive study) ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยมีเกณฑ์การคัดเลือก คือ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเพศหญิงอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์โดยวิธีการผ่าตัดและมีเกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย หลังจากได้รับการรับรองจากคณะกรรมการควบคุมการวิจัยในคน กรุงเทพมหานคร จึงได้เริ่มดำเนินการวิจัย

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมและนัดมารับการผ่าตัดที่โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2554 ถึง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2556 และได้รับการผ่าตัดบริเวณเต้านมและต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ โดยที่การผ่าตัดเต้านมอาจเป็นการผ่าตัดตามแบบมาตรฐานแบบใดแบบหนึ่งแล้วแต่พยาธิสภาพและความต้องการของผู้ป่วย เช่น ผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (conservative breast surgery) หรือผ่าตัดแบบตัดเต้านมออกทั้งข้าง (total mastectomy) หรือมีการเสริมเต้านมร่วมด้วย (breast reconstruction) ส่วนการผ่าตัดบริเวณรักแร้นั้น ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการทำ sentinel lymph node biopsy (SLNB) และทำ axillary lymph node dissection (ALND) ตามข้อบ่งชี้ตามมาตรฐานของการรักษามะเร็งเต้านม

ชิ้นเนื้อมะเร็งที่ได้จากการผ่าตัดจะผ่านการตรวจทางพยาธิวิทยาตามปกติ ชิ้นเนื้อมะเร็งบางส่วน จะถูกนำไปตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยา (immunohistochemistry) หาตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน การดูแลรักษาภายหลังการผ่าตัดเป็นไปตามมาตรฐานทางการแพทย์

ขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้คำนวณอ้างอิงตามการ ศึกษาของ A.L Oscar และคณะ¹² ซึ่งพบ อุบัติการณ์การ ตรวจพบการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน เท่ากับ 85% ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่าง 49 ราย เมื่อรวมกับ โอกาสที่ไม่สามารถตามเวชระเบียนหรือได้ข้อมูลตัวอย่างไม่ ครบถ้วนอีกร้อยละ 10 ดังนั้นจำนวนตัวอย่างที่ทำการศึกษา ทั้งหมดคือ 54 ราย

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติใช้โปรแกรมสำเร็จรูป คอมพิวเตอร์ และการนำเสนอข้อมูลแบ่งเป็น 2 ส่วน ตาม ชนิดของข้อมูล ข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น ระยะลุกลามของ มะเร็งเต้านม (TNM staging), ความรุนแรง (grading), การ แพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง, ภาวะ lymphovascular invasion, perineural invasion, estrogen receptor, progesterone receptor, HER2/neu, Ki-67 รายงานเป็น จำนวนร้อยละและเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีการ แสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนและที่ไม่มี โดย chi-squared หรือ Fisher's exact test ข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง รายงานเป็นค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐานและเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มี การ แสดงออกของตัวรับแอนโดรเจนโดย unpaired t test และได้คำนวณหาความชุกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนและ ปัจจัยที่มีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยแสดงเป็นร้อยละ และการคำนวณ แบบพหุปัจจัยด้วย logistic regression

นิยามตัวแปร

ภาวะประจำเดือน หมายถึง ภาวะประจำเดือนของผู้ป่วย โดยแบ่งเป็น

- Premenopause หมายถึง ผู้ป่วยยังมีประจำเดือน ตามปกติ
- Perimenopause หมายถึง ผู้ป่วยมีประจำเดือน มาไม่สม่ำเสมอภายในระยะเวลา 1 ปี
- Postmenopause หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี หรือประจำเดือนหมดมากกว่า 1 ปี โดยไม่ได้รับยา ฮอร์โมนใด ๆ หรือผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดรังไข่ทั้งแล้ว

ความรุนแรงของมะเร็ง (Grading) หมายถึง พยาธิสภาพ ความรุนแรงของมะเร็ง แบ่งตาม AJCC Cancer staging

schemes classification grade ได้แก่ well differentiated grade (grade1), moderate differentiated grade (grade 2) และ poorly differentiated grade (grade 3)

Lymphovascular invasion หมายถึง รอยโรคจุลพยาธิ วิทยาพบมะเร็งอยู่ในหลอดน้ำเหลืองหรือหลอดเลือดแดง ขนาดเล็ก

Perineural invasion หมายถึงรอยโรคจุลพยาธิวิทยาพบ มะเร็งอยู่ในเส้นประสาทขนาดเล็ก

Estrogen receptor หมายถึง การย้อมขึ้นเนื้อมะเร็งพบตัว รับฮอร์โมน estrogen โดยถือว่าผลเป็นบวก (positive) ถ้า ค่ามากกว่า 1%

Progesterone receptor หมายถึง การย้อมขึ้นเนื้อมะเร็ง พบตัวรับฮอร์โมน progesterone โดยถือว่าผลเป็นบวก (positive) ถ้าค่ามากกว่า 1%

HER2/neu หมายถึงการย้อมขึ้นเนื้อมะเร็งพบตัวรับ HER2/ neu โดยแบ่งเป็น

- HER2/neu 0 หรือ 1+ ถือว่าผล negative
- HER2/neu 2+ ถือว่าผล equivocal
- HER2/neu 3+ ถือว่าผล positive

Androgen receptor หมายถึง การย้อมขึ้นเนื้อมะเร็งพบ ตัวรับฮอร์โมน androgen โดยถือว่าผลเป็นบวก (positive) ถ้าค่ามากกว่า 1%

ผลการวิจัย

จำนวนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหญิงในการศึกษานี้ทั้งหมด 54 ราย อายุเฉลี่ย 50.3±11.0 ปี พบว่ามีตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen receptor) จำนวน 44 ราย คิดเป็นร้อยละ 83.3 โดยพบว่าปัจจัยด้านอายุ น้ำหนัก ความสูง และดัชนีมวลกายไม่มีผลต่อการพบตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน (ตารางที่ 1)

นอกจากนี้ยังพบว่าลักษณะพยาธิวิทยา ได้แก่ ภาวะ ประจำเดือนของผู้ป่วย, ชนิดของมะเร็งเต้านมก่อนการผ่าตัด (preoperative diagnosis), การคลำพบต่อมน้ำเหลือง บริเวณรักแร้ก่อนการผ่าตัด (clinical node status), วิธีการ วินิจฉัยมะเร็งเต้านมก่อนผ่าตัด, ตำแหน่งของเนื้องอกเต้านม, ชนิดการผ่าตัด, ผลการกระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลือง

(sentinel lymph node), ผลทางพยาธิวิทยาของมะเร็ง, ความรุนแรงของมะเร็ง, การลุกลามของมะเร็งไปยังหลอดเลือดน้ำเหลืองและหลอดเลือดขนาดเล็ก (lymphovascular invasion), การลุกลามของมะเร็งไปยังเส้นประสาทขนาดเล็ก (perineural invasion), ขอบเขตของมะเร็ง (margin), ดัชนีการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งเต้านม (Ki-67) และขนาดของ

ก้อนมะเร็ง ปัจจัยเหล่านี้ไม่มีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนในมะเร็งเต้านมของหญิงไทย แต่ระยะของโรคมะเร็งอาจมีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน ($p=0.047$) โดยส่วนใหญ่ของผู้ป่วยประมาณร้อยละ 37 เป็นมะเร็งเต้านมในระยะ 2A (ตารางที่ 2, 3)

Table 1:

แสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยกับการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน		p-value
	ไม่พบ เฉลี่ย $\pm$ SD.	พบ เฉลี่ย $\pm$ SD.	
อายุ (ปี)	46.9 $\pm$ 3.7	51.0 $\pm$ 1.6	0.28
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	56.6 $\pm$ 2.8	58.3 $\pm$ 1.6	0.64
ความสูง (เซ็นติเมตร)	155.7 $\pm$ 1.3	154.7 $\pm$ 0.8	0.56
BMI (กิโลกรัม/เมตร ²)	23.4 $\pm$ 4.51	24.3 $\pm$ 4.3	0.58

Table 2:

ลักษณะทางพยาธิวิทยาคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมกับการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน

ลักษณะทางพยาธิวิทยาคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม		ตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน		p-value
		ไม่พบตัวรับ	พบตัวรับ	
Menstrual status	Pre-menopause	7	20	0.501*
	Peri-menopause	1	7	
	Post-menopause	2	17	
Pre-operative diagnosis	Ductal carcinoma in situ	1	2	0.571*
	Invasive ductal carcinoma	9	41	
	Lobular carcinoma in situ	0	0	
	Invasive lobular	0	0	
	Other (unknown)	0	1	
Clinical node status	Non-palpable	7	39	0.134*
	Palpable	3	5	
Diagnostic method	Fine needle aspiration	2	1	0.062*
	Core needle biopsy	7	40	
	Excision	1	3	
	Incision	0	0	
Location	Upper inner quadrant	1	5	0.526*
	Lower inner quadrant	0	1	
	Upper outer quadrant	6	27	
	Lower outer quadrant	3	4	
	Central	0	6	
	Whole breast	0	1	

* Fisher's Exact test

ในแง่ความสัมพันธ์ระหว่าง androgen receptor กับ receptor ตัวอื่น ๆ ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม พบว่ามี การแสดงออกของ androgen receptor สัมพันธ์กับ estrogen receptor ที่เป็นบวก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.004$) นอกจากนี้การศึกษานี้ ยังพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple negative จำนวน 10 ราย จากผู้ป่วยทั้งสิ้น 54 ราย คิดเป็น ร้อยละ 18.5 พบว่ามี การแสดงออกของ androgen receptor สัมพันธ์กับผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ใช่ triple negative อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.013$) ในขณะที่ไม่พบความ

สัมพันธ์ของ androgen receptor กับ progesterone receptor (PR) หรือ HER2/neu ดังตารางที่ 4

ในกลุ่มผู้ป่วยที่พบการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมน แอนโดรเจน (androgen receptor positive) ซึ่งมีจำนวนทั้งสิ้น 44 ราย จะพบว่าการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมน แอนโดรเจนในปริมาณที่สูง (AR positive $\geq 50\%$) ไม่มีความสัมพันธ์ กับภาวะการมีประจำเดือนของผู้ป่วย (ตารางที่ 5)

Table 3:

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านมกับการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านม		ตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน		p-value
		ไม่พบตัวรับ	พบตัวรับ	
Sentinel lymph node result	Negative	6	23	0.906*
	Positive	3	16	
	ทำ sentinel แต่ไม่พบ	1	5	
Pathological report	Ductal carcinoma in situ	1	0	N/A
	Invasive ductal carcinoma	9	44	
	Lobular carcinoma in situ	0	0	
	Invasive lobular carcinoma	0	0	
Pathological grade	Grade 1	0	2	0.619*
	Grade 2	7	34	
	Grade 3	3	8	
Lymphovascular invasion	No	5	15	0.471
	Yes	5	29	
Neural invasion	No	9	43	0.339*
	Yes	1	1	
Ki-67 ≥ 20	Negative	1	13	0.263*
	Positive	9	31	
Tumor size	Less than 2 cm.	4	13	0.404*
	2-5 cm.	5	29	
	Greater than 5 cm.	1	2	
Pathological nodal staging	N0	6	25	0.380*
	N1	4	10	
	N2	0	9	
TNM staging	1a	3	7	0.061*
	2a	2	20	
	2b	2	5	
	3a	0	9	
	3b	3	3	

* Fisher's Exact test

การคำนวณด้วยการใช้สมการการถดถอยพบว่าระยะของโรค, การรุกรานของมะเร็งไปยังท่อน้ำเหลือง เส้นประสาท, การแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน, โปรเจสโตรเจน และตัวรับฮอร์โมนมีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน (ตารางที่ 6) และพบว่าลักษณะทางพยาธิที่เป็นมะเร็งชนิด triple negative ไม่มีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน แต่เมื่อทำการการคำนวณแปรแบบพหุตัวแปรเนื่องจากปัจจัยบางตัว เช่น ตัวรับโปรเจสโตรเจน triple negative breast cancer มีความสัมพันธ์กับการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนจึงทำให้เกิดสถานะที่เรียกว่าการมี co-linearity กันในทางสถิติ จึงต้องตัดออกจากการคำนวณแปรแบบพหุตัวแปรพบว่ามีเพียงตัวแปร ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่อาจมีผลต่อการ

แสดงออกของฮอร์โมนแอนโดรเจน (odd ratio = 9.07; $p = 0.005$)

วิจารณ์

ในการศึกษานี้ เป็นการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหญิงไทยจำนวนทั้งสิ้น 54 ราย จะพบการแสดงออก ของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน 44 รายคิดเป็นร้อยละ 88.3 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งก็ใกล้เคียงกับการศึกษา ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในต่างประเทศที่พบการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน ประมาณร้อยละ 70-90^{5-9,16,17} และในเบื้องต้นพบว่าการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน อาจมีความสัมพันธ์กับ ลักษณะการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่เป็นบวก (estrogen receptor

Table 4:

ลักษณะความสัมพันธ์ระหว่าง androgen receptor กับ receptors อื่น ๆ ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

ตัวรับฮอร์โมน		ตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน		p-value
		ไม่พบตัวรับ	พบตัวรับ	
ER	Negative	7	9	0.004*
	Positive	3	35	
PR	Negative	6	15	0.162*
	Positive	4	29	
HER2/neu	1+	9	28	0.174*
	2+	1	5	
	3+	0	11	
FISH	Negative	0	0	N/A
	Positive	0	1	
Triple negative	Yes	5	5	0.013*
	No	5	39	

หมายเหตุ: มีผู้ป่วยเพียง 1 รายที่ได้รับการย้อม FISH เพื่อยืนยันผล HER2/neu

* Fisher's Exact test

Table 5:

ความสัมพันธ์ระหว่าง Menstrual status และการแสดงออกของ androgen receptor ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

Menstrual status	ตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน		รวม	p-value
	Low	High		
Pre-menopause	8	19	27	0.730*
Peri-menopause	1	7	8	
Post-menopause	3	16	19	

* Fisher's Exact test

positive) และผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในกลุ่มที่ไม่ใช่ triple negative อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁸ ในขณะที่จากการศึกษาของต่างประเทศจะพบว่าการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนสัมพันธ์กับขนาดของมะเร็ง, การกระจายของมะเร็งเต้านมไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้, ลักษณะชนิดทางพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านม, ความรุนแรงของมะเร็ง, estrogen receptor, progesterone receptor^{13,14} ในขณะที่บางการศึกษาพบว่าการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนไม่สัมพันธ์กับลักษณะทางพยาธิวิทยาใด ๆ เลย¹⁵

ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple negative จำนวน 10 รายจากผู้ป่วยทั้งสิ้น 54 รายคิดเป็นร้อยละ 18.5 พบว่าการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมน androgen receptor ร้อยละ 50 (5 ใน 10 ราย) ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ใช่ triple negative มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมน androgen receptor ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (39 ใน 44 ราย คิดเป็นร้อยละ 70) ซึ่งผลที่ได้ตรงข้ามกับการศึกษาของต่างประเทศ เช่น Luo และคณะ⁷ ได้ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในกลุ่มที่ไม่แสดงออกซึ่งตัวรับฮอร์โมน (triple negative) พบว่าการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนถึงร้อยละ 80 ซึ่งอาจเกิดจากความแตกต่างของลักษณะทางพันธุกรรมของกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน^{19,20} นอกจากนี้จากการศึกษาของ Ogawa และคณะ¹⁴ ยังพบว่าภาวะประจำเดือนของผู้ป่วยยังมีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน โดยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหมดประจำเดือน (postmenopause) มีการ

แสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนในปริมาณที่สูง (มากกว่าร้อยละ 50) แต่จากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการมีประจำเดือนและการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนแต่อย่างใด (ตารางที่ 6)

เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาถึงความชุกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนตลอดจนปัจจัยที่มีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมของหญิงไทยมาก่อน จึงทำให้ไม่ทราบความชุกที่แท้จริงตลอดจนปัจจัยต่างๆที่อาจมีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนของผู้ป่วยหญิงไทย การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาปัจจัยเบื้องต้นที่อาจมีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน แต่นี้การศึกษาวิจัยนี้ยังมีข้อจำกัดในแง่ปริมาณผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษาอาจจะน้อย อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่ได้สามารถนำไปพัฒนาต่อยอดการศึกษาเกี่ยวกับฮอร์โมนแอนโดรเจนกับมะเร็งเต้านมในหญิงไทย ตลอดจนใช้เป็นข้อมูลในการศึกษาการใช้ยาด้านฮอร์โมนกลุ่มใหม่ เพื่อประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนส่งเสริมการวิจัยทางการแพทย์ โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ ผู้วิจัยขอขอบคุณบุคคลากรในฝ่ายส่งเสริมการวิจัยทุกท่านที่ช่วยเหลืออ่านตรวจทานและแก้ไขงานวิจัยและขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยพยาธิวิทยาที่ให้การช่วยเหลือในการตรวจชิ้นเนื้อทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

Table 6:

การคำนวณด้วยการใช้สมการการถดถอยแสดงปัจจัยที่มีผลต่อการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน

ปัจจัย	Odd ratio	95% C.I. for Odd ratio		p-value
		Lower	Upper	
T staging for TNM	2.27	1.52	3.38	<0.01
N staging for TNM	3.91	1.53	10.02	0.004
Lymphovascular invasion	2.51	1.62	3.89	<0.01
Neural invasion	3.84	1.99	7.38	<0.01
ER	2.77	1.76	4.36	<0.01
PR	2.65	1.68	4.17	<0.01
HER 2/neu	3.16	1.78	5.61	<0.01
Triple negative	1.00	.29	3.45	1.000

เอกสารอ้างอิง

1. Breast Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 Summary. Available at: <http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2010/globocan2008.php>. Retrieved April 27, 2010.
2. Tagliabue E, Balsari A, Campiglio M, Pupa SM. HER2 as a target for breast cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2010 May; 10(5): 711-24.
3. Guth U, Huang DJ, Schotzau A, Zanetti-Dallenbach R, Holzgreve W, Bitzer J, et al. Target and reality of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal patients with invasive breast cancer. *Br J Cancer* 2008 Aug 5; 99(3): 428-33.
4. Miles DW. Recent advances in systemic therapy. When HER2 is not the target: advances in the treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2009; 11(4): 208-17.
5. Brody JG, Rudel R, Maxwell NI, Swedis SR. Mapping out a search for environmental causes of breast cancer. *Public Health Rep* 1996 Nov-Dec; 111(6): 494-507.
6. Brody JG, Tickner J, Rudel RA. Community-initiated breast cancer and environment studies and the precautionary principle. *Environ Health Perspect* 2005 Aug; 113(8): 920-5.
7. Luo X, Shi YX, Li ZM, Jiang WQ. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer. *Chin J Cancer* 2010 Jun; 29(6) :585-90.
8. Higgins MJ, Wolff AC. The androgen receptor in breast cancer: learning from the past. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Mar 31; 124(3): 607-17.
9. Park S, Koo J, Park HS, Kim JH, Choi SY, Lee JH, et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol* 2009 Mar; 21(3): 488-92.
10. Hao Y, Montiel R, Li B, Huang E, Zeng L, Huang Y. Association between androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Apr 30; 124: 815-20.
11. Gucalp A, Traina TA. Triple-negative breast cancer: role of the androgen receptor. *Cancer J* 2010 Jan-Feb; 16(1): 62-5.
12. Lea OA, Kvinnsland S, Thorsen T. Improved measurement of androgen receptors in human breast cancer. *Cancer Res* 1989 Dec 15; 49(24): 7162-7.
13. Riva C, Dainese E, Caprara G, Rocca PC, Massarelli G, Tot T, et al. Immunohistochemical study of androgen receptors in breast carcinoma. Evidence of their frequent expression in lobular carcinoma. *Virchows Arch* 2005 Oct; 447(4) :695-700.
14. Ogawa Y, Hai E, Matsumoto K, Ikeda K, Tokunaga S, Nagahara H, et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol* 2008 Oct; 13(5): 431-5.
15. Gonzalez LO, Corte MD, Vazquez J, Junquera S, Sanchez R, Alvarez AC, et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological characteristics of the tumors, prognosis, and expression of metalloproteases and their inhibitors. *BMC Cancer* 2008; 8: 149.
16. Hu R, Dawood S, Holmes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Cole K, et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res* 2011 Apr 1; 17(7): 1867-74.

17. Hall RE, Aspinall JO, Horsfall DJ, Birrell SN, Bentel JM, Sutherland RL, et al. Expression of the androgen receptor and an androgen-responsive protein, apolipoprotein D, in human breast cancer. *Br J Cancer* 1996 Oct; 74(8): 1175-80.
18. Kuenen-Boumeester V, Van der Kwast TH, Claassen CC, Look MP, Liem GS, Klijn JG, et al. The clinical significance of androgen receptors in breast cancer and their relation to histological and cell biological parameters. *Eur J Cancer* 1996 Aug; 32A(9): 1560-5.
19. Wang Y, Localio R, Rebbeck TR. Evaluating bias due to population stratification in epidemiologic studies of gene-gene or gene-environment interactions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 Jan; 15(1): 124-32.
20. Millikan RC. Re: Population stratification in epidemiologic studies of common genetic variants and cancer: quantification of bias. *J Natl Cancer Inst* 2001 Jan 17; 93(2): 156-8.