

การตรวจพบตัวรับเอสโตรเจนและ โปรเจสเตอโรนในเนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อเมือก

ผู้จัดทำ	ต้นทวนิช	วท.ม. พยาธิชีววิทยา*
ผู้ตรวจ	ตั้งจิตกมล	ภ.บ., พ.บ., ว.ว. พยาธิวิทยาภายใน, ว.ว. สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา*,**
ผู้แปล	มนัสศิริวิทยา	พ.บ., ว.ว. สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา, วท.ม. ระบาดวิทยาคลินิก**
สมนึก	เจษฎาภรณ์กุล	พ.บ., ว.ว. พยาธิวิทยาภายใน*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอัตราการตรวจพบ estrogen receptor (ER) และ progesterone receptor (PR) ในเนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อเมือก และความสัมพันธ์ของการตรวจพบ receptor ทั้งสองกับสถานะความเป็นมะเร็ง (status of malignancy) ชนิดของเนื้องอก (histopathologic subtype) และระดับการแบ่งตัวของเซลล์ (grade)

รูปแบบการวิจัย: การศึกษาเชิงพรรณนา

กลุ่มตัวอย่าง: ก้อนเนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อเมือกของผู้ป่วยสตรีที่ได้รับการผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออกที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานคร และวชิรพยาบาล ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2539 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2548

วิธีดำเนินการวิจัย: ตรวจสอบเวชระเบียนของภาควิชาพยาธิวิทยาภายในเพื่อค้นรายชื่อ และ paraffin block ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อเมือก ทำการตัด paraffin block และนำมาย้อมโดยวิธีทางอิมมูโนฮิสโตเคมี เพื่อตรวจหา ER และ PR บันทึกข้อมูลอื่น ๆ ได้แก่ สถานะความเป็นมะเร็ง ชนิดของเนื้องอกและระดับการแบ่งตัวของเซลล์ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยดังกล่าวกับการตรวจพบ ER และ PR

ตัววัดที่สำคัญ: อัตราการตรวจพบ ER และ PR

ผลการวิจัย: ผู้ป่วย 191 ราย อายุเฉลี่ยเท่ากับ 47.7 ± 14.6 ปี พบอัตราการแสดงออกของ ER และ PR เท่ากับ ร้อยละ 29.8 และ ร้อยละ 34.0 ตามลำดับ เมื่อประเมินการแสดงออกของ receptor ทั้งสองกับสถานะความเป็นมะเร็งพบว่า เนื้องอกชนิดมะเร็งมีอัตราการแสดงออกของ ER สูงกว่าเนื้องอกชนิดก้ำกึ่งและเนื้องอกชนิดธรรมดา คือ ร้อยละ 39.6 เทียบกับ ร้อยละ 25.9 และ ร้อยละ 13.8 ตามลำดับ ในขณะที่ PR พบการแสดงออกใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 33.0 เทียบกับ ร้อยละ 33.3 และ ร้อยละ 36.2 ตามลำดับ เมื่อประเมินเทียบกับชนิดของเนื้องอก พบว่าเนื้องอกชนิด endometrioid มีการแสดงออกของ ER และ PR สูงสุดคือ ร้อยละ 57.1 และ ร้อยละ 66.7 ขณะที่ ER พบการแสดงออกต่ำสุดในเนื้องอกชนิด clear cell และ PR พบต่ำสุดในเนื้องอก mucinous คือร้อยละ 5.9 และ 9.6 ตามลำดับ เมื่อศึกษาเฉพาะในกลุ่มมะเร็งรังไข่พบว่า มะเร็งชนิด mucinous และ clear cell มีการแสดงออกของ ER และ PR ต่ำกว่ามะเร็งชนิดที่เหลืออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ ร้อยละ 6.8 เทียบกับร้อยละ 62.9 สำหรับ ER และ ร้อยละ 9.1 เทียบกับร้อยละ 50.0 สำหรับ PR ตามลำดับ โดยมะเร็งที่มีระดับการแบ่งตัวของเซลล์แบบ well

* ภาควิชาพยาธิวิทยาภายใน วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

** ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

differentiated มีการแสดงออกของ ER ต่ำกว่ากลุ่ม moderately และ poorly differentiated อย่างมีนัยสำคัญคือ ร้อยละ 11.8 เทียบกับร้อยละ 48.6 และ ร้อยละ 42.6 ตามลำดับ ในขณะที่การตรวจพบ PR ไม่มีความแตกต่างกันในมะเร็งที่มีระดับการแบ่งตัวของเซลล์แบบต่าง ๆ

สรุป: อัตราการแสดงออกของ ER และ PR ในเนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อใยร้อยละ 29.8 และ 34.0 ตามลำดับ เนื้องอกชนิดมะเร็งมีอัตราการแสดงออกของ ER สูงกว่าเนื้องอกชนิดธรรมดาและชนิดก้ำกึ่ง ขณะที่การแสดงออกของ PR ใกล้เคียงกันทั้ง 3 ชนิด เนื้องอกชนิด mucinous และ clear cell มีการแสดงออกของ ER และ PR ต่ำกว่าชนิดอื่น ๆ และมะเร็งที่มีระดับการแบ่งตัวแบบ well differentiated มีการแสดงออกของ ER ต่ำกว่ากลุ่ม moderately และ poorly differentiated ขณะที่ PR พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในมะเร็งที่มีระดับการแบ่งตัวของเซลล์แบบต่าง ๆ

Abstract

Expression of Estrogen Receptor and Progesterone Receptor in Epithelial Ovarian Tumors

Sujitra	Tanvanich	MSc (Pathobiology)*
Siriwan	Tangjitgamol	MD*,**
Sumonmal	Manusirivithaya	MD, MSc (Clinical Epidemiology)**
Somneuk	Jesadapatarakul	MD*

* Department of Anatomical Pathology, BMA Medical College and Vajira Hospital

** Department of Obstetrics and Gynecology, BMA Medical College and Vajira Hospital

Objectives: To examine the expression of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) in epithelial ovarian tumors and their associations with status of malignancy, histopathologic subtypes and grading.

Study design: descriptive study.

Subjects: Tissue of epithelial ovarian tumors resected at the BMA Medical College and Vajira Hospital between 1996–2005.

Methods: The patients with epithelial ovarian tumors who were operated in our institution were identified. Samples of formalin-fixed, paraffin-embedded ovarian tumor tissue of patients were retrieved and processed for ER and PR immunohistochemical study. Data collected were: age, status of malignancy, tumor histologic subtype, and grade of malignant tumor. Expression of ER, PR and their associations with these pathological data were studied.

Main outcome measures: Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors.

Results: During the study period, 191 patients with epithelial ovarian tumors who were operated in our institution were identified. Mean age of the patients was 47.7 ± 14.6 years. Positive immunohistochemical expression of

ER and PR were found in 29.8% and 34.0% respectively. ER expression was higher in malignant tumors than borderline and benign tumors, 39.6% versus 25.9% and 13.8% respectively while the expression of PR showed no different expression, 33.0% versus 33.3% and 36.2% respectively. Endometrioid tumors showed highest ER and PR expression 57.1% and 66.7% respectively, while clear cell tumors showed lowest expression of ER (5.9%) and mucinous for PR expression (9.6%). Focusing only on the malignant tumors, we found that the expression of ER and PR in mucinous and clear cell carcinomas were significantly lower than other cell types, 6.8% versus 62.9% for ER and 9.1% versus 50.0% for PR expression. Positive ER expression was significantly lower in well differentiated than moderately and poorly differentiated carcinomas, 11.8% versus 48.6% and 42.6% whereas there was no significant association between PR and grade of tumor.

Conclusions: We demonstrated 29.8% of ER and 34.0% of PR expression in epithelial ovarian tumors. Expression of ER in malignant tumors was higher than benign and borderline tumors, whereas the expressions of PR of these tumors were nearly the same. Both receptors were lowly expressed in clear cell and mucinous tumors. ER expression was lower in well differentiated than moderately and poorly differentiated tumors while there was no significant association between PR and grade of tumors.

Key words: estrogen receptor, progesterone receptor, epithelial ovarian tumor, immunohistochemical study.

บทนำ

เนื้องอกรังไข่เป็นเนื้องอกของอวัยวะสืบพันธุ์สตรีที่มีความหลากหลายทั้งทางคลินิกและทางพยาธิสภาพ เนื้องอกชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือ เนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (epithelial ovarian tumor) ซึ่งมีหลายชนิดโดยแยกตามลักษณะทางจุลพยาธิสภาพหรือชนิดของเนื้องอก (histopathologic subtype) เช่น เนื้องอกชนิด mucinous, serous, endometrioid หรือ clear cell เป็นต้น พยาธิสภาพชนิดต่าง ๆ นี้ยังอาจแยกเป็นกลุ่มตามสถานะความเป็นมะเร็งคือ เนื้องอกชนิดธรรมดา (benign) เนื้องอกชนิดก้ำกึ่ง (borderline) และเนื้องอกชนิดมะเร็ง (malignant) ซึ่งกลุ่มเนื้องอกรังไข่เหล่านี้จะมีการดำเนินของโรคและการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน นอกเหนือจากลักษณะทางจุลพยาธิสภาพหรือชนิดของเนื้องอกที่จะมีผลต่อการพยากรณ์โรคแล้ว ปัจจัยอื่นที่จำเพาะสำหรับเนื้องอกชนิดมะเร็งคือ ระดับการแบ่งตัวของเซลล์ (grade)

ฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) และฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (progesterone) เป็นฮอร์โมนที่พบได้ในเนื้อเยื่อปกติของอวัยวะสืบพันธุ์ เช่น เยื่อบุโพรงมดลูกและเนื้อเยื่อรังไข่ นอกจากนั้นยังมีรายงานว่ามีการตรวจพบ estrogen receptor (ER) และ progesterone receptor (PR) ในเนื้อเยื่อปกติรวมถึงเนื้องอกเหล่านี้ได้ด้วย^{1,2} ระดับของการตรวจพบอาจมีความหลากหลายกันออกไปตามสถานะความเป็นมะเร็งหรือลักษณะทางจุลพยาธิสภาพ

โดยมีรายงานว่าในเนื้องอกชนิดมะเร็งพบการแสดงออกของ ER และ PR ร้อยละ 52 และ 48 ขณะที่เนื้องอกชนิดธรรมดาตรวจพบ ER และ PR ร้อยละ 24 และ 55 ตามลำดับ³ และพบว่ามะเร็งชนิด serous และ endometrioid มีการแสดงออกของ ER สูงกว่ามะเร็งชนิดอื่น ๆ ขณะที่พบ PR สูงสุดในมะเร็งชนิด endometrioid⁴ นอกจากนี้การตรวจพบ ER และ PR ก็นับเป็นปัจจัยในการพยากรณ์โรคประการหนึ่งคือมีรายงานว่าผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่มีระดับของการตรวจพบ PR สูงนี้สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ดี⁴⁻⁶

ผู้วิจัยเห็นว่าการศึกษาก่อนเกี่ยวกับการตรวจพบ ER และ PR ของเนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวที่มีลักษณะทางจุลพยาธิสภาพและสถานะของความเป็นเนื้องอกต่าง ๆ สามารถนำไปเป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อประกอบการวินิจฉัยเนื้องอกรังไข่ และยังสามารถใช้เป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคแก่ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ทางคลินิกได้ต่อไป

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนา

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยเนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวที่ได้รับการผ่าตัดก้อน

เนื้องอกออกที่ภาควิชาสูติศาสตร์-รีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์
กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล สำนักงานแพทย์ กรุงเทพมหานคร
ตั้งแต่ เดือนมกราคม พ.ศ. 2539 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2548

เกณฑ์การคัดเข้า

1. ผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อแก้ว
2. ได้รับการผ่าตัดเอาก่อนเนื้องอกออกและมี paraffin block อยู่ที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล
3. สามารถค้นชิ้นเนื้อเดิม (paraffin block) ได้

เกณฑ์การคัดออก

1. ชิ้นเนื้อเดิมไม่มีเนื้อเยื่อเพียงพอที่จะทำการตัดเพิ่มได้
2. ชิ้นเนื้อเดิมมีการเสื่อมสภาพจากการเก็บรักษา

วิธีดำเนินการวิจัย

ภายหลังจากรับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัยในคนของกรุงเทพมหานคร ได้ตรวจสอบเวชระเบียนของหน่วยพยาธิวิทยาภายใน เพื่อค้นรายชื่อผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อแก้วและได้รับการผ่าตัดรักษา และมี paraffin block อยู่ที่ภาควิชาพยาธิวิทยาภายใน นำ paraffin block เนื้องอกรังไข่มาตัดเพื่อย้อม ER, PR นำมาย้อมโดยวิธีทางอิมมูโนฮิสโตเคมีโดยด้อมสไลด์ใน 10 mM citrate buffer (pH 6.0) ด้วยเตาไมโครเวฟ ย้อมสไลด์ด้วย primary anti-body คือ estrogen หรือ progesterone receptor ตามด้วย detector คูณการติดสีผ่านกล้องจุลทรรศน์ โดยจะถือว่าเป็นผลบวกเมื่อจำนวนเซลล์ที่ย้อมติดสี estrogen หรือ progesterone มีมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 ของเซลล์ทั้งหมด โดยใช้เนื้อ

proliferative endometrium เป็น positive control ตรวจสอบและทบทวนประวัติเวชระเบียนของผู้ป่วยเกี่ยวกับ สถานะความเป็นมะเร็ง ชนิดของเนื้องอก และระดับการแบ่งตัวของเซลล์

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

รวบรวมข้อมูลและทำการวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS version 11.5 (Chicago, IL) แสดงผลการวิเคราะห์ที่เป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลการติดสี ER หรือ PR กับปัจจัยต่าง ๆ เช่น ชนิดของเนื้องอก ระดับการแบ่งตัวของเซลล์ ด้วย chi-square test หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสม การวิเคราะห์จะถือค่า p-value < 0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิจัย

จากผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการผ่าตัดเนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อแก้วที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ระหว่างปี พ.ศ. 2539-2548 และมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดเข้าจำนวน 191 ราย พบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วย เท่ากับ 47.7 ± 14.6 ปี (พิสัย 17-84 ปี) เนื้องอกที่พบแยกตามสถานะความเป็นมะเร็ง ได้แก่ เนื้องอกชนิดธรรมดา 58 ราย (ร้อยละ 30.4) เนื้องอกชนิดก้ำกึ่ง 27 ราย (ร้อยละ 14.1) และเนื้องอกมะเร็งชนิดเยื่อแก้ว 106 ราย (ร้อยละ 55.5) เมื่อแยกตามชนิดของเนื้องอก (histopathologic subtype) พบว่าเป็นชนิด mucinous และ serous tumors บ่อยที่สุด คือ 83 ราย (ร้อยละ 43.5) และ 68 ราย (ร้อยละ 35.6) ตามลำดับ จำนวนและร้อยละของเนื้องอกรังไข่แยกตามสถานะความเป็นมะเร็งและชนิดของเนื้องอก แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เนื้องอกรังไข่แยกตามสถานะความเป็นมะเร็งและชนิดของเนื้องอก (n = 191)

ชนิดของเนื้องอก	สถานะความเป็นมะเร็ง		เนื้องอกชนิดธรรมดา		เนื้องอกชนิดก้ำกึ่ง		เนื้องอกชนิดมะเร็ง		รวม	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
Serous	22	37.9	6	22.2	40	37.7	68	35.6		
Mucinous	35	60.4	21	77.8	27	25.5	83	43.5		
Endometrioid	1	1.7	0	0	20	18.9	21	11.0		
Clear cell	0	0	0	0	17	16.0	17	8.9		
Adenosquamous	0	0	0	0	2	1.9	2	1.0		
รวม	58	100.0	27	100.0	106	100.0	191	100.0		

ตารางที่ 2 การแสดงออกของ estrogen และ progesterone receptor เทียบกับสถานะความเป็นมะเร็งและชนิดของเนื้องอก (n = 191)

ลักษณะ	จำนวน ทั้งหมด	การตรวจพบ ER		การตรวจพบ PR	
		จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
สถานะความเป็นมะเร็ง					
เนื้องอกชนิดธรรมดา	58	8	13.8	21	36.2
เนื้องอกชนิดก้ำกึ่ง	27	7	25.9	9	33.3
เนื้องอกชนิดมะเร็ง	106	42	39.6	35	33.0
ชนิดของเนื้องอก					
Serous	68	37	54.4	41	60.3
Mucinous	83	7	8.4	8	9.6
Endometrioid	21	12	57.1	14	66.7
Clear cell	17	1	5.9	2	11.8
Adenosquamous	2	0	0	0	0
รวม	191	57	29.8	65	34.0

ER = estrogen receptor

PR = progesterone receptor

ในการศึกษานี้พบการแสดงออกของ ER และ PR เท่ากับ 57 ราย (ร้อยละ 29.8) และ 65 ราย (ร้อยละ 34.0) ตามลำดับ เมื่อประเมินการแสดงออกของ receptor ทั้งสองกับสถานะความเป็นมะเร็งพบว่าเนื้องอกชนิดมะเร็งมีอัตราการแสดงออกของ ER สูงกว่าในเนื้องอกชนิดก้ำกึ่งและชนิดธรรมดา คือ ร้อยละ 39.6 เทียบกับ ร้อยละ 25.9 และร้อยละ 13.8 ตามลำดับ ในขณะที่อัตราการแสดงออกของ PR ใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 33.0 เทียบกับ ร้อยละ 33.3 และร้อยละ 36.2 ตามลำดับ

เมื่อประเมินการแสดงออกของ receptor ทั้งสองกับชนิดของเนื้องอก พบว่าเนื้องอกชนิด endometrioid มีอัตราการแสดงออกของ ER และ PR สูงสุดคือ ร้อยละ 57.1 และร้อยละ 66.7 รองลงมาคือเนื้องอกชนิด serous ร้อยละ 54.4 และร้อยละ 60.3 จำนวนและร้อยละของการแสดงออกของ receptor ทั้งสองเทียบกับสถานะความเป็นมะเร็งและชนิดของเนื้องอก แสดงไว้ในตารางที่ 2 ส่วนการแสดงออกของ ER และ PR ตามลักษณะจุลพยาธิสภาพในเนื้องอกชนิดมะเร็ง แสดงไว้ในตารางที่ 3

เมื่อศึกษาในกลุ่มเนื้องอกชนิดมะเร็ง พบว่ามะเร็งชนิด mucinous และ clear cell มีการตรวจพบ ER และ PR ต่ำกว่าชนิดอื่น ๆ ที่เหลืออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 6.8 เทียบกับ ร้อยละ 62.9 และร้อยละ 9.1 เทียบกับร้อยละ 50.0

ตามลำดับ และพบว่าความสัมพันธ์ของการตรวจพบ ER และ PR กับระดับการแบ่งตัวของเซลล์ มะเร็งที่มีระดับการแบ่งตัวของเซลล์แบบ well differentiated มีการแสดงออกของ ER ต่ำกว่ากลุ่ม moderately และ poorly differentiated อย่างมีนัยสำคัญ คือ ร้อยละ 11.8 เทียบกับร้อยละ 48.6 และร้อยละ 42.6 ตามลำดับ ในขณะที่การตรวจพบ PR ไม่มีความแตกต่างกันในมะเร็งที่มีระดับการแบ่งตัวของเซลล์แบบต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 4

วิจารณ์

จากการศึกษานี้พบอัตราการแสดงออกของ ER และ PR ในเนื้องอกรังไข่ร้อยละ 29.8 และ 34.0 ซึ่งพบว่าอัตราการแสดงออกของ ER ต่ำกว่าการศึกษา Doorn และคณะ⁷ ซึ่งทำการศึกษาเนื้องอกรังไข่จำนวน 27 ราย โดยวิธีทางอิมมูโนฮิสโตเคมีพบการแสดงออกของ ER และ PR ร้อยละ 40.7 และร้อยละ 7.4 ตามลำดับ ส่วนการศึกษาโดยวิธีทางไปโอเคมี พบการแสดงออกของ ER และ PR ร้อยละ 96.3 และร้อยละ 59.3 ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าอัตราการคิดสียของ receptor ทั้งสองนี้โดยวิธีทางไปโอเคมีนั้นค่าอัตราการแสดงออกของ ER และ PR ที่ได้จะสูงกว่าวิธี

ตารางที่ 3 การแสดงออกของ estrogen และ progesterone receptor ในกลุ่มเนื้องอกชนิดมะเร็ง แบ่งตามลักษณะจุลพยาธิสภาพ (n = 106)

ลักษณะจุลพยาธิสภาพ ของเนื้องอกชนิดมะเร็ง	จำนวน ทั้งหมด	การตรวจพบ ER		การตรวจพบ PR	
		จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
Serous carcinoma	40	27	67.5	17	42.5
Mucinous carcinoma	27	2	7.4	2	7.4
Clear cell carcinoma	17	1	5.9	2	11.8
Endometrioid carcinoma	20	12	60.0	14	70.0
Adenosquamous carcinoma	2	0	0	0	0
รวม	106	42	39.6	35	33.0

ER = estrogen receptor PR = progesterone receptor

ตารางที่ 4 การแสดงออกของ estrogen และ progesterone receptor ในกลุ่มเนื้องอกชนิดมะเร็ง ตามลักษณะจุลพยาธิสภาพและระดับการแบ่งตัวของเซลล์ (n = 106)

ลักษณะ	จำนวน ทั้งหมด	การตรวจพบ ER		p-value	การตรวจพบ PR		p-value
		จำนวน	ร้อยละ		จำนวน	ร้อยละ	
ลักษณะจุลพยาธิสภาพของเนื้องอกชนิดมะเร็ง							
Mucinous and clear cell carcinoma	44	3	6.8	<0.001	4	9.1	<0.001
Other cell types	62	39	62.9		31	50.0	
ระดับการแบ่งตัวของเซลล์							
Well differentiated	17	2	11.8	0.010	3	17.6	0.141
Moderately differentiated	35	17	48.6		14	40.0	
Poorly differentiated	54	23	42.6		18	33.3	

ER = estrogen receptor PR = progesterone receptor

อิมมูโนฮิสโตเคมี ทั้งนี้มีผู้รายงานว่า การตรวจโดยวิธีทางไปโอเคมีนั้นจะตรวจพบ ER และ PR ที่พบได้ในเนื้อเยื่อปกติของรังไข่ด้วย² ทำให้ค่าสูงกว่าการตรวจโดยวิธีทางอิมมูโนฮิสโตเคมีซึ่งเป็นการตรวจดู ER และ PR ในเนื้อเยื่อเซลล์ของเนื้องอกรังไข่โดยตรง

เมื่อประเมินการแสดงออกของ receptor ทั้งสองกับสถานะความเป็นมะเร็งพบว่าอัตราการตรวจพบ ER ในเนื้องอกชนิดมะเร็งสูงกว่าชนิดธรรมดา คือ ร้อยละ 39.6 เมื่อเทียบกับ ร้อยละ 13.8 ซึ่งผลที่ได้จากการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาที่เคยมีรายงานมาโดย Bergqvist และคณะ⁸ ที่ทำการศึกษการตรวจพบ ER และ

PR ในเนื้องอกรังไข่และพบว่าเนื้องอกชนิดมะเร็งมีการแสดงออกของ ER สูงกว่าเนื้องอกชนิดธรรมดาเกือบเป็นสองเท่า คือ ร้อยละ 67 เมื่อเทียบกับร้อยละ 35 ตามลำดับ

เมื่อศึกษาเฉพาะในกลุ่มมะเร็งรังไข่พบอัตราการแสดงออกของ ER เท่ากับร้อยละ 39.6 ซึ่งเมื่อเทียบกับที่ได้กับรายงานการวิจัยอื่น ๆ พบว่าอัตราการติดสีของ ER ต่ำกว่าที่เคยมีรายงานเช่นกันคือ โดยวิธีทางอิมมูโนฮิสโตเคมีพบร้อยละ 61.8 จากรายงานของ Munstedt และคณะ⁶ และร้อยละ 77.3 จากรายงานของ Lee และคณะ⁴ อัตราการตรวจพบที่แตกต่างกันนี้อาจเนื่องมาจากหลาย ๆ

ปัจจัย ปัจจัยแรกคือ วิธีการที่ใช้ในการตรวจตามที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นคือการตรวจด้วยวิธีทางไบโอเคมีจะตรวจพบ ER ร้อยละ 31-91 (ค่าเฉลี่ยร้อยละ 53) และ PR ร้อยละ 15-97 (ค่าเฉลี่ยร้อยละ 47) เมื่อเทียบกับการศึกษาที่ใช้วิธีทางอิมมูโนฮิสโตเคมีซึ่งตรวจพบ ER ร้อยละ 39.6 และ PR ร้อยละ 33.0² ปัจจัยที่สองที่อาจมีผลต่ออัตราการแสดงออกที่ต่างกัน ได้แก่ ความแตกต่างกันในกลุ่มตัวอย่างซึ่งการศึกษาครั้งนี้ในกลุ่มมะเร็งรังไข่มีสัดส่วนของมะเร็งชนิด mucinous สูงกว่าในการศึกษาอื่น ๆ คือ ร้อยละ 25.5 เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Lee และคณะ⁴ ซึ่งมีเพียงร้อยละ 2 หรือในการศึกษาของ Munstedt และคณะ⁶ ที่พบเพียงร้อยละ 8 ซึ่งจากการศึกษาทั้งหมดล้วนพบว่ามะเร็งชนิด mucinous มีอัตราการแสดงออกของ ER ต่ำกว่าชนิดอื่น ๆ เป็นผลให้ค่าที่ได้จากการศึกษานี้ต่ำกว่าของ Lee และคณะ หรือ Munstedt และคณะ ปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ ระดับการแบ่งตัวของเซลล์ ชนิดของแอนติบอดี และความแตกต่างของขั้นตอน epitope retrieval ที่ใช้ในวิธีทางอิมมูโนฮิสโตเคมี⁹

เมื่อประเมินเทียบกับชนิดของเนื้องอก พบว่าการแสดงออกของ ER ในเนื้องอกชนิด endometrioid และ serous สูงกว่าชนิดอื่น ๆ คือ ร้อยละ 57.1 และ 54.4 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Iversen และคณะ คือพบร้อยละ 80.0 และ 43.8 ตามลำดับ³ และเมื่อศึกษาเฉพาะในกลุ่มมะเร็งรังไข่ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีความสำคัญทางมะเร็งในเวชวิทยาเนื่องจากมักจะเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตจากมะเร็งในสตรีก็พบว่ามะเร็งชนิด serous และ endometrioid มีการแสดงออกของ ER สูงกว่ามะเร็งชนิดอื่น ๆ เช่นกัน คือพบร้อยละ 67.5 และ 60.0 และยังพบว่าอัตราการตรวจพบ PR สูงสุดใน endometrioid carcinoma คือ ร้อยละ 70.0 ซึ่งผลที่ได้จากการศึกษานี้สอดคล้องกับที่ Lee และคณะ⁴ เคยรายงานไว้ คือมีการแสดงออกของ ER ใน endometrioid และ serous สูงกว่าชนิดอื่น ๆ คือ ร้อยละ 76.6 และ 85.2 และการแสดงออกของ PR สูงสุดใน endometrioid คือ ร้อยละ 64.2

เมื่อประเมินเทียบกับระดับการแบ่งตัวของเซลล์พบว่ามะเร็งที่มีระดับการแบ่งตัวของเซลล์แบบ well differentiated มีการแสดงออกของ ER ต่ำกว่ากลุ่ม moderately และ poorly differentiated คือ ร้อยละ 11.8 เทียบกับร้อยละ 48.6 และร้อยละ 42.6 ตามลำดับซึ่งสอดคล้องกับที่ Munstedt และคณะ⁶ รายงานคือ ร้อยละ 43.7 เทียบกับ ร้อยละ 57.7 และร้อยละ 67.7 แต่เมื่อเทียบกับผลที่ได้จาก Iversen และคณะ³ พบว่าแตกต่างกันคือ well differentiated มีการแสดงออกของ ER สูงกว่ากลุ่ม moderately และ poorly differentiated คือ ร้อยละ 85.7 เทียบกับร้อยละ 33.3 และร้อยละ 23.1 ตามลำดับ ซึ่งความแตกต่างของความ

สัมพันธ์ของ ER กับระดับการแบ่งตัวของเซลล์ที่พบในรายงานต่าง ๆ นั้นอาจจะขึ้นอยู่กับจำนวนสัดส่วนของมะเร็งชนิดต่าง ๆ ดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น ตลอดจนวิธีการที่ใช้ตรวจหรือเกณฑ์ในการแปลผลบวกในแต่ละการศึกษา

การศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ใหญ่ขึ้นจะช่วยสนับสนุนหรือยืนยันผลที่ได้จากการศึกษานี้และการศึกษาอื่น ๆ ข้อมูลพื้นฐานเหล่านี้จะได้นำไปสู่การพัฒนาดูแลผู้ป่วยเนื้องอกรังไข่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งรังไข่ให้ดียิ่งขึ้นต่อไป

สรุป

จากการศึกษานี้พบการแสดงออกของ estrogen และ progesterone receptor ในเนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อโพรงร้อยละ 29.8 และ 34.0 ตามลำดับ เมื่อประเมินการแสดงออกของ receptor ทั้งสองกับสถานะความเป็นมะเร็ง ชนิดของเนื้องอก และระดับการแบ่งตัวของเซลล์ พบว่า เนื้องอกชนิดมะเร็งมีอัตราการแสดงออกของ ER สูงกว่าเนื้องอกชนิดธรรมดาและชนิดก้ำกึ่ง ขณะที่อัตราการแสดงออกของ PR ใกล้เคียงกันทั้ง 3 กลุ่ม นอกจากนี้ยังพบว่า เนื้องอกชนิด endometrioid และ serous มีอัตราการแสดงออกของ ER และ PR สูงกว่าชนิดอื่น ๆ และมะเร็งที่มีระดับการแบ่งตัวของเซลล์แบบ well differentiated มีการแสดงออกของ ER ต่ำกว่ากลุ่ม moderately และ poorly differentiated ในขณะที่การตรวจพบ PR ไม่มีความแตกต่างกันในมะเร็งที่มีระดับการแบ่งตัวของเซลล์ต่าง ๆ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณบุคลากรภาควิชาพยาธิวิทยากายวิภาคและศูนย์ส่งเสริมการวิจัย วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานคร และวชิรพยาบาล ที่ช่วยให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Lantta M. Estradiol and progesterone receptors in normal ovary and ovarian tumors. Acta Obstet Gynecol Scand 1984; 63: 497-503.

2. Scambia G, Ferrandina G, D'Agostino G, Fagotti A, Di Stefano M, Fanfani F, et al. Oestrogen and progesterone receptors in ovarian carcinoma. *Endcr Relat Cancer* 1998; 5: 293-301.
3. Iversen OE, Skaarland E, Utaaker E. Steroid receptor content in human ovarian tumors: survival of patients with ovarian carcinoma related to steroid receptor. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 65-76.
4. Lee P, Rosen DG, Zhu C, Silva EG, Liu J. Expression of progesterone receptor is a favorable prognostic marker in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 671-7.
5. Lindgren PR, Cajander S, Backstrom T, Gustafsson JA, Makela S, Olofsson JI. Estrogen and progesterone receptors in ovarian epithelial tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 221: 97-104.
6. Munstedt K, Steen J, Knauf AG, Buch T, von Georgi R, Franke FE. Steroid hormone receptors and long term survival in invasive ovarian cancer. *Cancer* 2000; 89: 1783-91.
7. Doorn HC, Burger CW, Valk P, Bonfrer HMG. Oestrogen, progesterone, and androgen receptors in ovarian neoplasia: correlation between immunohistochemical and biochemical receptor analyses. *J Clin Pathol* 2000; 53: 201-5.
8. Bergqvist A, Kullander S, Thorell J. A study of estrogen and progesterone cytosol receptor concentration in benign and malignant ovarian tumors and a review of malignant ovarian tumors treated with medroxy-progesterone acetate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 101: 75-81.
9. Ordonez NG. Value of estrogen and progesterone receptor immunostaining in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas. *Hum Pathol* 2005; 36: 1163-7.