


ความสัมพันธ์ระหว่าง bcl-2 และการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งปากมดลูก



นางสุนนมาลย์ มนัสศิริวิทยา

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ

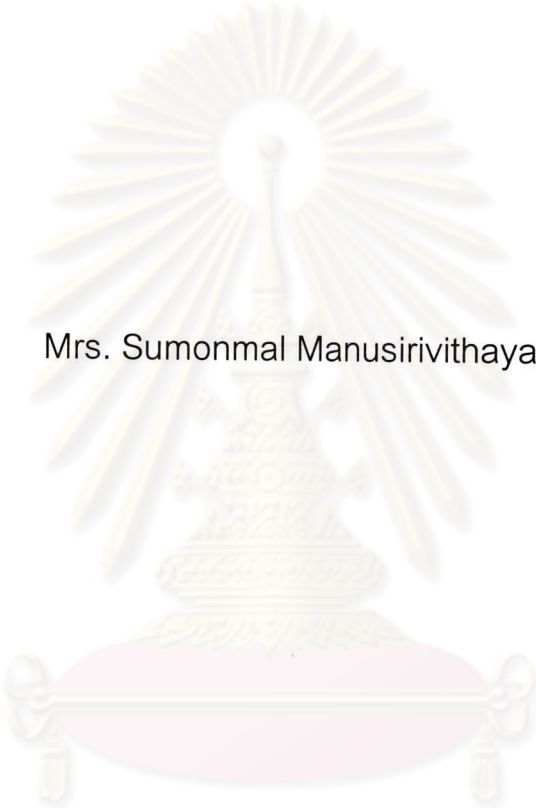
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-4223 -1

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ASSOCIATION BETWEEN BCL-2 EXPRESSION AND TUMOR
RECURRENCE IN CERVICAL CANCER



Mrs. Sumonmal Manusirivithaya

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Health Development
Faculty of Medicine

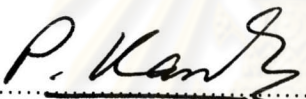
Chulalongkorn University

Academic Year 2003

ISBN 974-17-4223-1

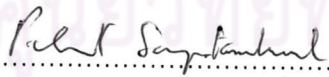
Thesis Title Association between bcl-2 expression and tumor recurrence
in cervical cancer
By Sumonmal Manusirivithaya, M.D.
Field of Study Health Development
Thesis Advisor Associate Professor Pichet Sampatanukul, M.D., M.Sc.
Thesis Co-advisor Professor Manit Sripramote, M.D., M.Sc.


Accepted by the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in Partial
Fulfillment of the Requirements for the Master 's Degree


..... Dean of the Faculty of Medicine
(Professor Pirom Kamol-ratanakul, M.D., M.Sc.)

THESIS COMMITTEE


..... Chairman
(Associate Professor Sompop Limpongsanurak, M.D., M.Sc.)


..... Thesis Advisor
(Associate Professor Pichet Sampatanukul, M.D., M.Sc.)


..... Thesis Co-advisor
(Professor Mani Sripramote, M.D., M.Sc.)


..... Member
(Assistant Professor Somrat Lertmaharit, M.Med.Stat.)

สุมนมาลย์ มนต์ศิริวิทยา : ความสัมพันธ์ระหว่าง บี ซี แอล ทู และการกลับเป็นซ้ำของ มะเร็งปากมดลูก. (ASSOCIATION BETWEEN BCL-2 EXPRESSION AND TUMOR RECURRENCE IN CERVICAL CANCER.) อ. ที่ปรึกษา รศ.นพ.พิเชษฐ สัมปทานุกุล, อ.ที่ปรึกษา ร่วม : ศ.นพ.มานิต ศรีประโมทย์ จำนวนหน้า 55 หน้า. ISBN 974-17-4223-1

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบ บี ซี แอล ทู ในเนื้อมะเร็ง และ การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งปากมดลูก

รูปแบบการวิจัย: การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (Matched case-control study)

สถานที่ทำการวิจัย: วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล และโรงพยาบาล มหาราชนครเชียงใหม่

กลุ่มตัวอย่าง: ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการผ่าตัดเอามดลูกออกอย่างกว้างขวาง ร่วมกับ เลาะต่อน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานออก ระหว่างเดือนมกราคม 2535 ถึง เดือนมิถุนายน 2541 และ พบว่ามะเร็งยังไม่กระจายไปต่อน้ำเหลือง กลุ่มศึกษาคือผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง ภายใน 5 ปี หลังการผ่าตัด 32 ราย กลุ่มควบคุมคือผู้ป่วยที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งจากการ ติดตามเป็นเวลาอย่างน้อย 5 ปี 63 ราย ผู้ป่วยควบคุมต้องมีอายุต่างจากผู้ป่วยที่ศึกษาไม่เกิน 10 ปี เป็นมะเร็งระยะเดียวกัน มีผลพยาธิวิทยากลุ่มเดียวกัน ขนาดของก้อนมะเร็งต่างกันไม่เกิน 1 เซนติเมตร ผ่าตัดที่โรงพยาบาลเดียวกัน ในระยะเวลาใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยกลุ่มศึกษา 31 ราย มีผู้ป่วย ควบคุม 2 รายต่อผู้ป่วยกลุ่มศึกษา 1 ราย มีเพียงรายเดียว ที่มีกลุ่มควบคุม 1 ราย


วิธีดำเนินการวิจัย: นำชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยทั้ง 95 ราย มาย้อนมหา บี ซี แอล ทู

ผลการวิจัย: กลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งพบ บี ซี แอล ทู ร้อยละ 43.7 ซึ่งไม่แตกต่างจาก กลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำซึ่งพบ บี ซี แอล ทู ร้อยละ 50.8 ($p=0.378$) การศึกษานี้ยังพบว่าปัจจัย ที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งคือเกรดของมะเร็ง และการกระจายไปยังหลอดเลือดและหลอด น้ำเหลืองในเนื้อมะเร็ง ทั้งนี้ผู้ป่วยเกรด 2-3 จะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำ 6.9 เท่าของผู้ป่วยเกรด 1 และ ผู้ป่วยที่พบเซลล์มะเร็งในหลอดเลือดและหลอดน้ำเหลืองในก้อนมะเร็งจะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำ 5.4 เท่าของผู้ที่ไม่พบเซลล์มะเร็งในหลอดเลือดและหลอดน้ำเหลือง

สรุป: บี ซี แอล ทู ไม่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง

สาขาวิชา การพัฒนาสุขภาพ

ปีการศึกษา 2546

ลายมือชื่อนิสิต..... 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... 

##4575435330 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEY WORD : BCL-2 / CERVICAL CANCER / RADICAL HYSTERECTOMY /
RECURRENCE / PROGNOSIS

SUMONMAL MANUSIRIVITHAYA: ASSOCIATION BETWEEN BCL-2
EXPRESSION AND TUMOR RECURRENCE IN CERVICAL CANCER. THESIS
ADVISOR : ASSOC. PROF. PICHET SAMPATANUKUL, M.D., M.Sc., THESIS
COADVISOR : PROF. MANIT SRIPRAMOTE, M.D., M.Sc., 55 pp.

ISBN 974-17-4223-1

Objective : To evaluate the association between bcl-2 expression and tumor recurrence in cervical cancer.

Design : Matched case-control study.

Setting : Bangkok Metropolitan Administration (BMA) Medical College and Vajira Hospital and Maharaj Nakorn Chiangmai Hospital, Thailand.

Subjects: Node negative cervical cancer patients who underwent radical hysterectomy with pelvic node dissection between January 1992 and June 1998. Cases were 32 patients who had tumor recurrence within 5 years after surgery. Controls were 63 patients who were disease free for at least 5 years after surgery. Controls should be within 10 years of age, had the tumor size within 1 cm. different from cases, had the same stage and tumor histology, and were operated in the same hospital, at the nearest date. All except one case had two matching controls.

Methods : Paraffin embedded tissue of these patients were immunohistochemical stained for bcl-2.

Results : Bcl-2 positive was demonstrated in 43.7% of recurrent cases, which was not different from 50.8% in non-recurrent controls ($p=0.378$). Tumor grade and lymphovascular space invasion (LVSI) had significant association with tumor recurrence. Grade 2-3 patients had the odds ratio of 6.9 for recurrence compared to grade 1 patients. Those with LVSI had the recurrent odds ratio of 5.4 compared to those without LVSI.

Conclusion: There is no association between bcl-2 expression and tumor recurrence in cervical cancer.

Field of study Health Development Student's signature..... *Sumonmal Manusirivithaya*
Academic year 2003 Advisor's signature..... *Pichet Sampatanukul*
Co-advisor's signature..... *Manit Sripramote*

ACKNOWLEDGEMENTS

First of all, the author would like to express her gratitude to her grandmother, Ms. Sawalee Laohajinda, for her love, sacrifices, and everlasting warm support.

She is indebted for all her teachers in the past. She is also grateful to the director of Thai Clinical Epidemiology Research and Training Center (Thai-CERTC), Professor Vitsanu Thamalikitkul and all teachers of Thai-CERTC for their kind guidance, comments and knowledge.

Very special thanks should be given to Professor Manit Sripramote, her thesis co-adviser and her boss, the head of the Department of Obstetrics and Gynecology, BMA Medical College and Vajira Hospital, who persuaded, sought the fund and finally, made her having a precious opportunity to further her study in clinical epidemiology with the fund from Vajira Medical Foundation. Profound gratitude is likewise extended to the chairman of thesis committee: Associate Professor Sompop Limpongsanurak, thesis advisor: Associate Professor Pichet Sampatanukul, her biostatistic advisors: Assistant Professor Somrat Lertmaharit and Doctor Chulaluk Komoltri for their invaluable comments and suggestions.

The author is very appreciate and deeply grateful to Associate Professor Sumalee Siriangkul and Associate Professor Surapan Khunamornpong for their extraordinary help in reviewing all pathological slides including immunohistochemical stainings and controlled all the processes from seeking the paraffin blocks to doing the immunohistochemical stainings. Without their help, this thesis would not be possible.

The author also thanks Dr. Chantawat Sheanakul, the former chief, Dr. Surawute Leelahakorn, the chief of the gynecologic oncology unit, BMA Medical College and Vajira Hospital and Associate Professor Jatupol Srisomboon, the chief of the gynecologic oncology unit, Maharaj Nakorn Chiangmai Hospital and the directors of both hospitals in allowing this research to be studied and reported. Special thanks to Ms. Aree Pantusart for her kind help in gathering the data, Ms. Lakana Eienleng for doing all the immunohistochemical stainings, the staff in the Department of Pathology of both hospitals for their co-operation.

Moreover, the author would like to thank all the staff of the Department of Obstetrics and Gynecology, especially in Gynecologic Oncology unit, BMA Medical College and Vajira Hospital, who were working harder during her leave. Special thanks to Dr. Siriwan Tangjitgamol for all her help, seeking the related papers and reviewing the thesis.

The author also appreciates the Graduate School of Chulalongkorn University for the grant support for this research.

Finally, the author recognizes the personal sacrifices, and understanding from her husband, Captain Vichai Manusirivithaya, RTN and her beloved kids, Kondin and Medsai.

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI).....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES.....	x
CHAPTER	
I. RATIONALE AND BACKGROUND.....	1
II. LITERATURE REVIEW.....	3
2.1 Clinical and pathological prognostic factors in cervical cancer patients treated by radical hysterectomy.....	3
2.2 Prognostic significance of bcl-2 in cervical cancer.....	8
2.3 Prognostic significance of bcl-2 in cervical cancer treated by surgery.....	10
III. RESEARCH METHODOLOGY.....	13
3.1 Research Question.....	13
3.2 Research Objectives.....	13
3.2.1 Primary Objective.....	13
3.2.2 Secondary Objectives.....	13
3.3 Hypothesis.....	14
3.4 Conceptual Framework.....	15
3.5 Key Word.....	15
3.6 Operational Definitions.....	16
3.7 Research Design.....	17
3.8 Research Methodology.....	17
3.8.1 Target Population.....	17
3.8.2 Study Population.....	17

CONTENTS (CONTINUED)

	Page
3.8.3 Definition of Cases.....	17
3.8.4 Definition of Controls.....	17
3.8.5 Inclusion Criteria.....	18
3.8.6 Exclusion Criteria.....	18
3.8.7 Sample Size Estimation.....	19
3.8.8 Methods.....	20
3.8.9 Immunohistochemical Staining.....	21
3.9 Data collection.....	22
3.10 Statistical analysis.....	22
3.11 Ethical considerations.....	22
IV. RESULTS.....	23
4.1 Patients' basic characteristics.....	23
4.2 Immunoreactivity of bcl-2 expression.....	25
4.3 Association between bcl-2 expression and tumor recurrence.....	26
4.4 Association between bcl-2 expression and other prognostic factors for recurrence	28
4.5 Association between bcl-2 expression and time to recurrence, site of recurrence.....	29
V. DISCUSSION.....	30
VI. CONCLUSION.....	37
REFERENCES.....	38
APPENDICES.....	49
APPENDIX A: INTRAOBSERVER AND INTEROBSERVER RELIABILITY.....	50
APPENDIX B: CASE RECORD FORM.....	52
VITAE.....	55

LIST OF TABLES

Table	Page
2.1 Clinical and pathological independent risk factors in surgical treated cervical cancer.....	4
2.2 Eligibility Criteria in the study of Sedlis et al.....	7
2.3 Various studies that evaluated the relationship between bcl-2 expression and prognosis in invasive cervical cancer.....	9
4.1 Basic characteristics of cases and controls.....	24
4.2 Bcl-2 expression and pathological findings of cases and controls.....	27
4.3 Association of bcl-2 expression and tumor recurrence with different cut off point of bcl-2 expression.....	27
4.4 Association between other prognostic factors and bcl-2 expression.....	28
4.5 Association between bcl-2 expression and time to recurrence, site of recurrence.....	29



 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure		Page
4.1	Bcl-2 immunohistochemical staining of normal cervical tissue	25
4.2	Bcl-2 immunohistochemical staining of cervical cancer tissue.....	25



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย