

# ข้อเสนอแนะการตรวจยีน *BRCA1/BRCA2*

ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและญาติสายตรง  
ที่มีประวัติครอบครัวตรวจพบยีนกลายพันธุ์

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ISBN 978-616-8322-01-7

ข้อเสนอแนะการตรวจยีน *BRCA1/BRCA2*  
ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและญาติสายตรง  
ที่มีประวัติครอบครัวตรวจยีนกลายเป็นพันธุ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ  
กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ข้อเสนอแนะการตรวจยีน *BRCA1/BRCA2*  
ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและญาติสายตรง  
ที่มีประวัติครอบครัวตรวจยีนกลายพันธุ์

พิมพ์ครั้งที่ 1

จำนวนพิมพ์ 50 เล่ม

จำนวนหน้า 58 หน้า

จัดทำโดย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

สถานที่ติดต่อ กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ : 0 2202 6800 ต่อ 2237

โทรสาร : 0 2644 9097

สงวนลิขสิทธิ์

ISBN 978-616-8322-01-7

พิมพ์ที่

บริษัท ธนาเพรส จำกัด

9 ซอยลาดพร้าว 64 แยก 14 แขวงวังทองหลาง เขตวังทองหลาง กรุงเทพฯ 10310

โทร. 0 2530 4114 โทรสาร. 0 2108 8950-1

## คำนำ

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาสุขภาพสำคัญของสตรีทั่วโลก ในปัจจุบันพบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมนั้นสูงเป็นอันดับหนึ่งของสตรีไทยและมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นในทุกปี ด้วยวิวัฒนาการและเทคโนโลยีทางการแพทย์นั้นก้าวหน้าเพิ่มขึ้น ทำให้ปัจจุบันเราสามารถวินิจฉัยมะเร็งเต้านมได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น แต่ในความเป็นจริงนั้นประเทศไทยเป็นประเทศกำลังพัฒนา ทำให้ยังมีข้อจำกัดในเรื่องของการคัดกรองมะเร็งเต้านมอยู่ เนื่องจากประเทศไทยยังขาดแคลนอยู่หลายส่วน ทั้งทางด้านอุปกรณ์เครื่องมือรวมถึงทรัพยากรบุคคลที่ใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านม ทำให้การคัดกรองมะเร็งเต้านมยังไม่แพร่หลายและทั่วถึง จึงเป็นเหตุทำให้ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทยนั้นมักจะมาพบแพทย์เมื่อมีอาการ เช่น คลำพบก้อนที่เต้านม ก้อนที่รักแร้ มีแผลที่เต้านม ฯลฯ ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่ล่าช้าหรือได้รับการวินิจฉัยเมื่อมะเร็งอยู่ในระยะลุกลามแล้ว ซึ่งทำให้มีผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิตและอัตราการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งของผู้ป่วยนอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมในประเทศไทยนั้น มีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าประเทศแถบตะวันออก ซึ่งในทางประเทศแถบตะวันออกพบว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยอายุน้อยนั้น พบว่ามีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของยีน และทำให้ผู้ป่วยเกิดมะเร็งเต้านมได้ในอัตราที่สูงกว่ากลไกการเกิดมะเร็งปกติ นอกจากนี้ยังพบว่ามีความสัมพันธ์ในการเกิดมะเร็งชนิดอื่นร่วมด้วย และยังพบว่าความผิดปกติของยีนดังกล่าวนี้ยังสามารถถ่ายทอดยีนดังกล่าวไปสู่รุ่นลูกหลานถัดไปได้อีกด้วย ด้วยเหตุนี้ทางระบบสาธารณสุขของประเทศไทยได้เล็งเห็นถึงปัญหาดังกล่าว จึงก่อให้เกิดชุดสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อดูแลประชาชนให้สามารถเข้าถึงระบบบริการสาธารณสุขและการรักษาที่จำเป็นได้อย่างทั่วถึงและเท่าเทียม รวมไปถึงต้องการที่จะป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมในระดับปฐมภูมิ (primary prevention) เพื่อทำให้อัตราการเกิดมะเร็งเต้านมลดลง ซึ่งการตรวจการกลายพันธุ์แต่กำเนิด (germ-line mutations) คือ การตรวจยีนที่มีความผิดปกติตั้งแต่เซลล์ต้นกำเนิดหลังการปฏิสนธิ และส่งผ่านความผิดปกตินี้ไปยังรุ่นลูกหลานต่อไป โดยปัจจุบันสามารถตรวจยีนที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งในระดับต่าง ๆ เพื่อวิเคราะห์ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งแบบเฉพาะราย ซึ่งเป็นส่วนสำคัญส่วนหนึ่งในการแพทย์แบบมุ่งเป้า (การรักษาแบบเจาะจงและตรงจุด) และเป็นการป้องกันการเกิดโรคเพื่อประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย รวมถึงการป้องกันการเกิดโรคของญาติสายตรงได้อย่างทั่วถึง ซึ่งพบว่าความผิดปกติของยีนที่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งเต้านมที่พบได้บ่อยเป็นอันดับต้นๆ คือ การกลายพันธุ์ของยีน *BRCA*

ด้วยเหตุนี้ทางสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ ร่วมกับ คณะผู้ทรงคุณวุฒิ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง จึงได้จัดทำข้อเสนอแนะการตรวจยีน *BRCA1/BRCA2* ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและญาติสายตรงที่มีประวัติครอบครัวตรวจพบยีนกลายพันธุ์ของประเทศไทย เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนยิ่งขึ้นและให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย โดยหวังว่าข้อเสนอแนะดังกล่าวนี้จะสามารถช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านม และลดอัตราการตายจากมะเร็งเต้านมได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางยีนร่วมด้วย

## สารบัญ

เรื่อง	หน้า
คำนำ	ก
สารบัญ	ข
ความรู้พื้นฐานของยีนด้านมะเร็ง <i>BRCA1</i> และ <i>BRCA2</i>	1
ข้อบ่งชี้ของการส่งตรวจยีน <i>BRCA1</i> และ <i>BRCA2</i>	5
การให้คำแนะนำและประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรมสำหรับมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่	6
แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน <i>BRCA1</i> และ <i>BRCA2</i>	12
แนวทางการรักษาเพื่อลดความเสี่ยงในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน <i>BRCA</i>	18
กระบวนการลดความเสี่ยงในผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งเต้านมและมีการกลายพันธุ์ของยีน <i>BRCA1</i> และ <i>BRCA2</i>	26
แนวทางในการดูแลติดตามผู้ป่วยในกรณีที่น่าจะมีการกลายพันธุ์ของยีน <i>BRCA1</i> และ <i>BRCA2</i>	31
แนวทางการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน <i>BRCA</i>	34
แนวทางการดูแลทางด้านสูติรีเวชในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน <i>BRCA</i>	41
ภาคผนวก	
1. ตัวอย่างแผนภาพแสดงการดำเนินงาน (Protocol Flow Chart)	48
คำอธิบายแผนภาพแสดงการดำเนินงาน (Protocol Flow Chart)	50
2. ตัวอย่างขั้นตอนการปฏิบัติสำหรับการเก็บตัวอย่างเลือด	52
คำอธิบายแผนภาพแสดงขั้นตอนการปฏิบัติสำหรับการเก็บตัวอย่างเลือด	53
3. เอกสารชี้แจงและหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าตรวจคัดกรอง	
หาความผิดปกติทางพันธุกรรม <i>BRCA1/2</i>	54
รายนามคณะกรรมการผู้จัดทำ	55



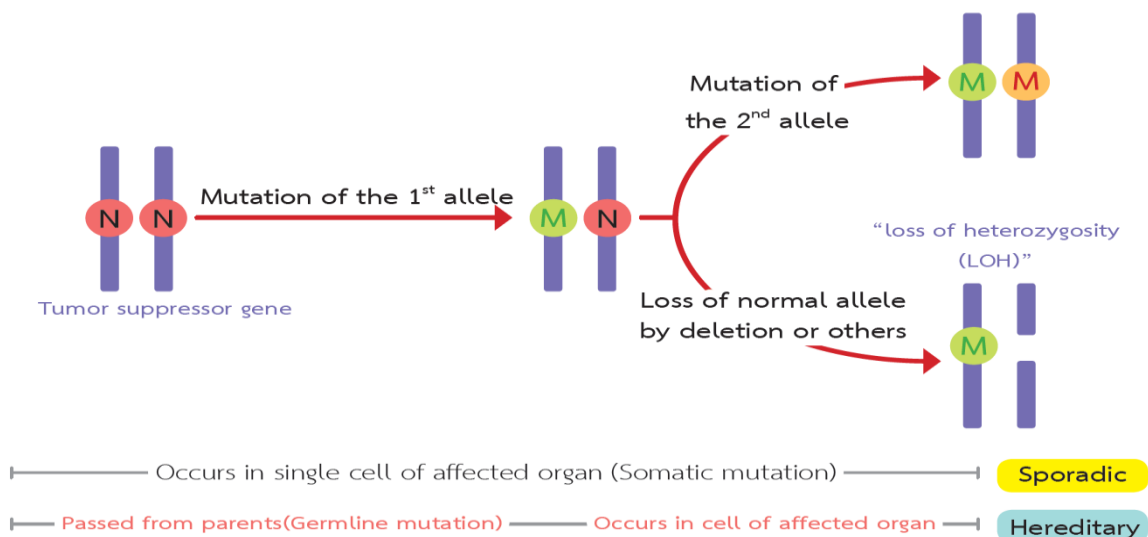
## ความรู้พื้นฐานของยีนต้านมะเร็ง *BRCA1* และ *BRCA2* (Basic knowledge of *BRCA1* and *BRCA2* tumor suppressor genes)

ศ.นพ.มานพ พิทักษ์ภากร

Tumor suppressor gene หรือยีนต้านมะเร็งเป็นกลุ่มของยีนที่มีบทบาทในการป้องกันการเกิดมะเร็งของเซลล์มนุษย์ ยีนเหล่านี้ควบคุมการทำงานของระบบต่าง ๆ ที่ส่งผลควบคุมลักษณะต่าง ๆ ที่ส่งผลให้เกิดมะเร็ง เช่น การยับยั้ง cell cycle (cell cycle arrest), การทำให้เซลล์แก่ตัวลง (cellular senescence) หรือเซลล์ตาย (apoptosis), การยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (anti-angiogenesis) และการรักษาเสถียรภาพของจีโนม (genome integrity) เป็นต้น

### Two-hit model และชนิดของการกลายพันธุ์ใน tumor suppressor gene ในโรคมะเร็ง<sup>(1)</sup>

การกลายพันธุ์ของ tumor suppressor gene ที่ก่อให้เกิดมะเร็ง จะเป็นการกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้ยีนเสียหายที่ไป (loss-of-function mutation) ซึ่งเซลล์จะกลายเป็นมะเร็งได้จะต้องเกิดการเสียหายที่ของ tumor suppressor gene ทั้ง 2 alleles หรือ ‘two-hit’ ซึ่งกลไกก่อมะเร็งนี้เหมือนกันทั้งมะเร็งที่เกิดขึ้นเอง (sporadic cancer) และมะเร็งที่ถ่ายทอดในครอบครัว (hereditary cancer) แตกต่างอยู่ตรงที่มะเร็งที่เกิดขึ้นเอง การกลายพันธุ์จะเกิดขึ้น 2 ครั้งในเซลล์ที่กลายเป็นมะเร็งในขณะที่มะเร็งที่ถ่ายทอดในครอบครัวการกลายพันธุ์ของยีนครั้งแรก (first hit) ได้รับจากการถ่ายทอดมาจากพ่อหรือแม่ และเกิดการกลายพันธุ์อีกครั้งหนึ่ง (second hit) ในเซลล์ของผู้ป่วย (รูปที่ 1) แสดงให้เห็นว่าโรคมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมและมะเร็งที่พบในคนทั่วไป มีกลไกการเกิดโรคไม่ต่างกัน แต่ผู้ป่วยมะเร็งที่ถ่ายทอดในครอบครัว มีโอกาสเกิดมะเร็งได้ง่ายกว่า จึงมักพบในผู้ป่วยอายุน้อย มีประวัติเป็นมะเร็งมากกว่า 1 อวัยวะ หรือเป็นมะเร็งได้หลายตำแหน่ง เช่น เป็นมะเร็งเต้านมทั้งสองข้าง รวมถึงการมีประวัติการเป็นมะเร็งในครอบครัว



รูปที่ 1 แสดง two-hit model ของการเกิดมะเร็งที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของ tumor suppressor gen

โดยทั่วไปการเกิด mutation ของยีนมักมีผลเป็น loss-of-function มากกว่า gain-of-function ด้วยกลไกการเกิด mutation ที่หลากหลายกว่าและสามารถเกิดในตำแหน่งใด ๆ ทั่วไปทั้งยีนได้ รูปแบบของ mutation ที่ก่อให้เกิด loss-of-function ของ tumor suppressor gene จึงมีหลายรูปแบบ ได้แก่

1. Gene deletion การขาดหายไปทั้งยีน หรือขาดหายไปบางส่วน มีผลทำให้ยีนสร้างสาย peptide สั้นลง หรือไม่มีการสร้างเลยเนื่องจาก initiation site ขาดหายไปด้วย นอกจากนี้ deletion ของ nucleotide จำนวนน้อยอาจทำให้เกิด frameshift mutations ซึ่งทำให้ยีนสร้างสาย peptide ที่มีลำดับกรดอะมิโนผิดปกติและมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด stop codon ก่อนกำหนด ซึ่งทำให้สาย peptide มีขนาดสั้นกว่าปกติด้วย
2. Nonsense mutations เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงเบสมีผลทำให้ตำแหน่งนั้นกลายเป็น stop codon การสร้างสาย peptide จะหยุดลง โปรตีนที่มีขนาดสั้นกว่าปกติไม่สามารถทำงานได้ หรืออาจไม่มีการสร้างโปรตีนเกิดขึ้นเลย เนื่องจาก mRNA ที่ transcribe ออกมาถูกทำลายด้วยกระบวนการ nonsense mediated mRNA decay ซึ่งมักเกิดขึ้นเป็นกลไกป้องกันการสร้างสาย peptide ผิดปกติและอาจมีผลเสียอื่นตามมา
3. Splicing mutations ก่อให้เกิดความผิดปกติของกระบวนการตัด intron ออกจาก mRNA ซึ่งพบได้ 3 ลักษณะ ได้แก่
  - 3.1 Splice-site mutations เป็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับตำแหน่ง intron-exon junction หรือใกล้เคียง เช่น การเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่งเริ่มตัดของ intron (splice donor site) ซึ่งมักมีลำดับเบสเป็น GT หรือตำแหน่งท้ายของ intron (splice acceptor site) ซึ่งมักมีลำดับเบสเป็น AG จะมีผลให้เกิดความผิดปกติของการตัด intron ออกจาก mRNA ได้ เช่น ทำให้เกิดการขาดหายไปของ exon เพราะเกิดการตัดข้ามไป (exon skipping) หรือมีการคงอยู่ของ intron ใน mRNA (intron retention) นอกจากนี้ การเปลี่ยนแปลงของเบสในส่วน intron ที่ใกล้เคียงกับ intron-exon junction อาจทำให้เกิดรูปแบบของ mRNA transcript หลากหลายแทนที่จะเกิด mRNA ผิดปกติเพียงอย่างเดียว
  - 3.2 Mutation ที่เกิดขึ้นกับ exonic splicing enhancer (ESE) หรือ exonic splicing silencer (ESS) ซึ่งอยู่ในส่วน exon แม้ว่าลักษณะ mutation ที่เกิดขึ้นจะไม่มีผลเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโน (synonymous mutation / silent mutation) แต่อาจเป็นเหตุของ loss-of-function mutation ถ้าตำแหน่งของ mutation เกิดขึ้นในส่วน ESE หรือ ESS
  - 3.3 Mutation ก่อให้เกิด splice site ใหม่ (cryptic splice site) ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ทั้งในส่วน exon หรือ intron

4. Missense mutations การเปลี่ยนแปลงเบส ที่ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนในสาย peptide บางตำแหน่ง อาจส่งผลให้การทำงานของโปรตีนลดลงหรือเสียไป โดยส่วนใหญ่มักเป็นตำแหน่งที่มีความสำคัญในการทำหน้าที่ของโปรตีนนั้น (active site) และชนิดของกรดอะมิโนที่เปลี่ยนมีคุณสมบัติต่างจากกรดอะมิโนเดิมอย่างมาก (large physicochemical change) เช่น โครงสร้างกรดอะมิโนเปลี่ยนจาก branched-chain เป็น aromatic หรือมีคุณสมบัติเปลี่ยนจาก hydrophilic เป็น hydrophobic เป็นต้น และตำแหน่งของกรดอะมิโนนั้นมักเป็นตำแหน่งอนุรักษ์ในวิวัฒนาการ (evolutionarily conserved position) คือ ตำแหน่งเดียวกันจะพบกรดอะมิโนชนิดเดิมในสาย peptide ของโปรตีนไม่ว่าจะมาจากสิ่งมีชีวิตชนิดใด

### ยีน *BRCA1* และ *BRCA2*<sup>(2)</sup>

การกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary breast-ovarian cancer: HBOC) โดยยีน *BRCA1* อยู่บน chromosome คู่ที่ 17 ในตำแหน่ง 17q21 มี 22 exons ส่วน *BRCA2* อยู่บน chromosome คู่ที่ 13 ในตำแหน่ง 13q13 มี 27 exons ทั้ง 2 ยีนก่อโรคมะเร็งด้วยกลไกการเกิด loss-of-function mutations และ two-hit model เช่นเดียวกับ tumor suppressor gene อื่น เมื่อแรกพบยีนก่อโรค หน้าที่ของยีนทั้งสองยีนยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด การศึกษาต่อมาในผู้ป่วยโรคโลหิตจาง Fanconi anemia พบผู้ป่วยบางรายเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA2* ทำให้ทราบว่าโปรตีน *BRCA1* และ *BRCA2* มีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับการซ่อมแซมสาย DNA โดยโปรตีนทั้งสองชนิดเป็น subunits ของ Fanconi anemia complex หรือ *BRCA* complex ซึ่งเป็นโปรตีนขนาดใหญ่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการซ่อมแซม double strand break (DSB) ของสาย DNA ด้วยกระบวนการ homology directed repair (HDR) ในสภาวะปกติ เมื่อเซลล์ได้รับอันตรายจากปัจจัยภายนอก เช่น รังสี หรือสารเคมีต่าง ๆ รวมถึงเคมีบำบัด และก่อให้เกิดการแตกหักแบบ DSB ความเสียหายต่อ genome ประเภทนี้เป็นอันตรายต่อเซลล์เนื่องจาก genome เกิดความไม่เสถียร (genome instability) ได้มาก ไม่สามารถสร้างสาย DNA ใหม่ เมื่อเซลล์มีการแบ่งตัวได้ และมีผลให้เซลล์ตาย เซลล์มักريبซ่อมแซม DSB ที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยอาศัยกลไกหลัก ได้แก่ homology directed DNA repair (HDR) ที่ใช้ homologous sequence ของ sister DNA strand จากอีก chromosome หนึ่งที่ยังปกติอยู่เป็นแม่แบบในการซ่อมแซมสาย DNA ส่วนที่ถูกทำลาย มีโปรตีนใน *BRCA* complex ที่มีส่วนเกี่ยวข้องคือ FANCA, FANCB, FANCC, BRCA1, BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, BRIP1, FANCL, FANCM, PALB2, SLX4, RAD51C และ XPF นอกจากนี้ยังมีโปรตีนอื่นที่ทำงานร่วมด้วย เช่น NBS1, MRE11, RAD50 และ RPA เป็นต้น อีกกลไกหนึ่งคือ non-homologous end joining (NHEJ) ซึ่งไม่ต้องใช้สาย DNA เป็นแม่แบบแต่เป็นวิธีซ่อมแซมที่มีความผิดพลาดสูง มีผลให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่งที่ซ่อมแซมได้ง่าย เมื่อโปรตีน BRCA1, BRCA2 หรือโปรตีนอื่น ๆ ใน *BRCA* complex เสียหน้าที่ มีผลให้สาย DNA ที่แตกหักต้องซ่อมแซมด้วย NHEJ แทน จึงมีการกลายพันธุ์ในตำแหน่งที่ซ่อมผิดพลาดได้บ่อย และสะสมอยู่ในเซลล์ ความผิดปกติเหล่านี้ อาจเกิดขึ้นกับยีนกลุ่ม oncogene หรือ tumor suppressor gene อื่น และส่งเสริมให้เกิดมะเร็งขึ้น



### ลักษณะทางคลินิกของ HBOC

ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์เพราะมีประวัติหรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม หรือมะเร็งรังไข่ ร่วมกับลักษณะทางคลินิกอย่างใดอย่างหนึ่งหรือมากกว่า ดังนี้

1. เป็นมะเร็งเต้านมเมื่ออายุน้อยกว่า 50 ปี
2. เป็นมะเร็งเต้านมชนิด triple negative (triple negative breast cancer: TNBC)
3. เป็นมะเร็งเต้านมหลายตำแหน่ง หรือเป็นมะเร็งเต้านมทั้งสองข้าง
4. เป็นมะเร็งเต้านมในผู้ชาย
5. เป็นมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ในคนเดียวกัน
6. มีประวัติการเป็นมะเร็งเต้านมและมะเร็งตับอ่อนในคนเดียวกัน
7. มีประวัติการเป็นมะเร็งเต้านมอย่างน้อย 3 คนในครอบครัว หรือประวัติการเป็นมะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 50 ปี อย่างน้อย 1 คนในครอบครัว
8. มีประวัติการเป็นมะเร็งรังไข่ หรือมะเร็งตับอ่อน อย่างน้อย 1 คนในครอบครัว

ลักษณะทางคลินิกของมะเร็งเต้านมและรังไข่ นอกเหนือจากอายุเมื่อเริ่มเป็นและการเป็นมะเร็งหลายตำแหน่งแล้ว ผู้ป่วย HBOC มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกไม่แตกต่างจากมะเร็งเต้านมและรังไข่ทั่วไป ลักษณะทางพยาธิวิทยาซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วย HBOC ได้แก่ มะเร็งเต้านมชนิด TNBC ผู้ป่วย HBOC ซึ่งมีการกลายพันธุ์ของยีนก่อโรค มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ มากน้อยต่างกัน โดยมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในช่วงชีวิตราวร้อยละ 40-80, ความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านมในผู้ชายราวร้อยละ 10, ความเสี่ยงต่อมะเร็งรังไข่ราวร้อยละ 11-40, ความเสี่ยงต่อมะเร็งต่อมลูกหมากราวร้อยละ 39 และความเสี่ยงต่อมะเร็งตับอ่อนราวร้อยละ 7

### เอกสารอ้างอิง

1. Knudson AG. Hereditary cancer: two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1996;122(3):135-40.
2. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. *BRCA1-* and *BRCA2-*Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; Copyright © 1993-2022, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.

**ข้อบ่งชี้ของการส่งตรวจยีน *BRCA1* และ *BRCA2*\***  
(Criteria for genetic testing (*BRCA1/2*) in breast cancer)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุไม่เกิน 45 ปี
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมที่อายุ 46-50 ปี ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้
  - 2.1 มีประวัติมะเร็งเต้านมปฐมภูมิมากกว่าหนึ่งตำแหน่ง อาจเป็นในช่วงเวลาเดียวกันหรือช่วงเวลาที่แตกต่างกัน (second primary, bilateral, synchronous, metachronous)
  - 2.2 มีประวัติโรคมะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งตับอ่อน หรือมะเร็งต่อมลูกหมาก ในญาติสายตรงอย่างน้อย 1 คน
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้
  - 3.1 มีประวัติญาติสายตรงอย่างน้อย 1 คนที่เป็น
    - 3.1.1 มะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุไม่เกิน 50 ปี หรือมะเร็งเต้านมในผู้ชาย หรือ
    - 3.1.2 มะเร็งรังไข่ หรือ
    - 3.1.3 มะเร็งตับอ่อน หรือ
    - 3.1.4 มะเร็งต่อมลูกหมาก (metastatic, intraductal/cribriform, high/very high risk group)
  - 3.2 มีประวัติผู้ป่วยในครอบครัวอย่างน้อย 3 คนที่เป็นมะเร็งเต้านม
  - 3.3 มีประวัติในครอบครัวสายตรงอย่างน้อย 2 คนที่เป็นมะเร็งเต้านม หรือมะเร็งต่อมลูกหมาก
4. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกช่วงอายุที่มีข้อใดข้อหนึ่งดังนี้
  - 4.1 เป็นมะเร็งเต้านมแบบ triple negative
  - 4.2 เป็นมะเร็งเต้านมในผู้ชาย
5. ญาติสายตรงบิดา มารดา พี่น้อง หรือบุตรของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (first degree relationship) ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* หรือ *BRCA2*

**หมายเหตุ:**

\*ข้อบ่งชี้ดังกล่าวสำหรับผู้รับการส่งตรวจยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

## การให้คำแนะนำและประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรมสำหรับมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ (Genetic counseling and risk evaluation for breast and ovarian cancer)

ศ.นพ.มานพ พิทักษ์ภากร

การประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรมและการให้คำแนะนำ มีประโยชน์ในการพิจารณาผู้ป่วยมะเร็งแต่ละราย ถึงโอกาสการพบการกลายพันธุ์ของยีนที่ก่อให้เกิดมะเร็งชนิดถ่ายทอดทางพันธุกรรม ประเมินความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยและญาติเกี่ยวกับโรค พื้นฐานความรู้เกี่ยวกับพันธุกรรม ความเสี่ยง การตรวจทางพันธุกรรม ข้อเสนอแนะเมื่อทราบผล เพื่อให้ผู้ป่วยและสมาชิกครอบครัวทราบข้อดีและข้อจำกัด สามารถตัดสินใจและปฏิบัติตัวได้อย่างถูกต้อง

**ข้อบ่งชี้สำหรับการประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรม**

ผู้ป่วยหรือสมาชิกในครอบครัวควรได้รับการประเมินความเสี่ยง (หรือส่งปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งพันธุกรรม) เมื่อมีลักษณะเข้าได้กับข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

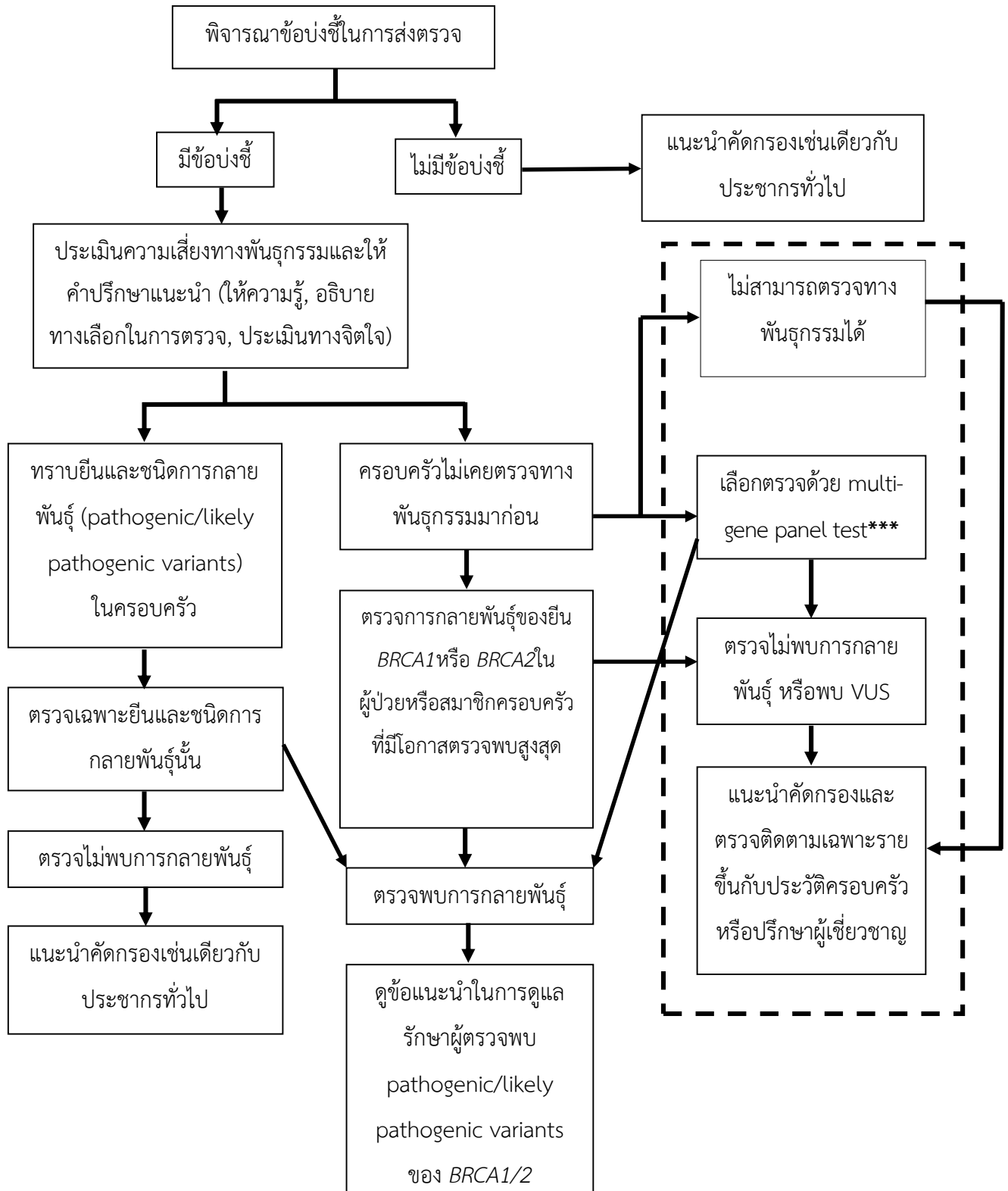
1. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีประวัติอย่างใดอย่างหนึ่ง ดังนี้; อายุเมื่อแรกวินิจฉัยน้อยกว่า 50 ปี, มะเร็งเต้านมชนิด triple negative, มะเร็งเต้านมทั้งสองข้าง, มะเร็งเต้านมในผู้ชาย, มะเร็งเต้านมร่วมกับการเป็นมะเร็งอวัยวะอื่น (multiple primary cancers)
2. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีญาติใกล้ชิด\*มีประวัติอย่างใดอย่างหนึ่ง ดังนี้; มะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 50 ปี, มะเร็งเต้านมในผู้ชาย, มะเร็งรังไข่, มะเร็งตับอ่อน, มะเร็งต่อมลูกหมากที่มี Gleason score ตั้งแต่ 7 ขึ้นไป หรือเป็นระยะแพร่กระจาย
3. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีญาติเป็นมะเร็งเต้านมตั้งแต่ 2 คนขึ้นไป
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวพบ pathogenic หรือ likely pathogenic variants ของยีนก่อมะเร็งพันธุกรรม
5. ผู้ป่วยที่ตรวจพบ pathogenic หรือ likely pathogenic variants ของยีนก่อมะเร็งพันธุกรรมจากการตรวจชิ้นเนื้อมะเร็ง
6. ผู้ป่วยเป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว, หรือมะเร็งตับอ่อน, หรือมะเร็งต่อมลูกหมากชนิดแพร่กระจาย
7. สมาชิกครอบครัวที่มีประวัติครอบครัวเข้าได้กับข้อใดข้อหนึ่งข้างต้น
8. ผู้ป่วยที่มีประวัติสมาชิกครอบครัวอย่างน้อย 3 คนได้รับการวินิจฉัยเนื้องอกหรือมีอาการแสดงอย่างน้อย 1 ชนิด ดังนี้; มะเร็งเต้านม, มะเร็งต่อมหมวกไตชนิด adrenocortical, มะเร็งชนิด sarcoma, มะเร็งสมองชนิด glioma, มะเร็งเม็ดเลือดขาว, มะเร็งเยื่อบุมดลูก, มะเร็งธัยรอยด์, มะเร็งกระเพาะอาหารชนิด diffuse, มะเร็งไต, เนื้องอกรังไข่ชนิด sex chord tumor, เนื้องอกอัณฑะชนิด Sertoli cell tumor, skin/perioral pigmentation ตั้งแต่วัยเด็ก, ตังเนื้อลำไส้ชนิด hamatomatous polyps, ศีรษะใหญ่ (macrocephaly)

\*ญาติใกล้ชิด หมายถึง ญาติลำดับชั้นที่ 1 ถึง 3 (first degree to third degree relatives)

## แนวทางการให้คำแนะนำและประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรม<sup>(1)</sup>

(อาจปฏิบัติโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางพันธุศาสตร์, แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคมะเร็ง, ศัลยแพทย์หรือนรีแพทย์โรคมะเร็ง, พยาบาลดูแลผู้ป่วยมะเร็ง หรือบุคลากรทางการแพทย์ซึ่งมีความเชี่ยวชาญและประสบการณ์ด้านมะเร็งพันธุกรรม หรือด้านการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์) (โปรดดูแผนภูมิแนวทางปฏิบัติประกอบด้วย)

1. ประเมินความรู้ความเข้าใจพื้นฐานของผู้ป่วย และ/หรือ สมาชิกในครอบครัวเกี่ยวกับโรค, ปัจจัยทางพันธุกรรมของมะเร็ง, จุดประสงค์ของการประเมินความเสี่ยง รวมถึงประโยชน์ ความเสี่ยง และข้อจำกัดของการตรวจทางพันธุกรรม
2. ชักประวัติเพื่อให้ได้รายละเอียดดังนี้; ประวัติครอบครัวเพื่อวาดแผนภูมิครอบครัวหรือพงศาวลี (pedigree), รายละเอียดความเจ็บป่วยของสมาชิกในครอบครัว รวมถึงอายุเมื่อวินิจฉัย, ประวัติการตรวจรักษาที่ได้รับ รวมถึงผลการตรวจดังกล่าว
3. ตรวจร่างกายมุ่งเน้นเฉพาะจุด (ถ้าจำเป็น) เช่น การคลำอัณฑะ, การวัดขนาดเต้านม, การตรวจผิวหนัง และเยื่อช่องปาก
4. ให้คำปรึกษาแนะนำก่อนการส่งตรวจทางพันธุกรรม (pre-test genetic counseling) ซึ่งประกอบด้วย ความรู้พื้นฐานและความเสี่ยงต่อการมะเร็งพันธุกรรม และวางแผนเตรียมผู้ป่วยในการดูแลรักษาขั้นต่อไป เมื่อทราบผลการตรวจ โดยเฉพาะในกรณีที่ตรวจพบ pathogenic/likely pathogenic variants หรือ variants of uncertain significance (VUS)
5. เลือกการตรวจทางพันธุกรรมที่เหมาะสม\*\*
6. แปลผลการตรวจทางพันธุกรรม โดยคำนึงถึงประวัติและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยและสมาชิกครอบครัว
7. ให้คำปรึกษาแนะนำหลังทราบผลการตรวจ (post-test genetic counseling) ซึ่งประกอบด้วย การแจ้งผลตรวจ, ความสำคัญและผลกระทบต่อแผนการรักษา ป้องกัน และติดตามผล, การตรวจคัดกรองหรือตรวจทางพันธุกรรมเพิ่มเติมสำหรับสมาชิกในครอบครัว รวมถึงการแนะนำแหล่งข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับโรคที่เหมาะสม
8. กรณีตรวจพบ pathogenic/likely pathogenic variants แนะนำดำเนินการดูแลและติดตามผู้ป่วย รวมถึงการพิจารณาคัดกรองและป้องกันการเกิดมะเร็ง และตรวจทางพันธุกรรมในสมาชิกครอบครัว ตามแนวปฏิบัติมาตรฐานทางคลินิก หรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ
9. กรณีตรวจพบ VUS แนะนำคัดกรองและตรวจติดตามเฉพาะราย ขึ้นกับประวัติครอบครัว หรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ การตรวจพบ VUS ไม่ถือเป็นข้อบ่งชี้ของการทำ risk reducing surgeries ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่

แนวทางปฏิบัติการส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่

**\*\*ข้อพิจารณาการตรวจทางพันธุกรรม<sup>(2)</sup>**

1. การตรวจทางพันธุกรรมครั้งแรก ควรเลือกตรวจผู้ป่วยหรือสมาชิกครอบครัวเพียงรายเดียวก่อน โดยเลือกตรวจผู้ที่มีโอกาสตรวจพบ pathogenic/likely pathogenic variants สูงที่สุด เช่น ผู้ป่วยมะเร็ง หรือสมาชิกครอบครัวซึ่งมีประวัติเป็นมะเร็ง กรณีที่ครอบครัวมีผู้เป็นมะเร็งมากกว่า 1 ราย ควรเลือกตรวจผู้ที่เป็นมะเร็งอายุน้อยที่สุด, ผู้ที่เป็นมะเร็งมากกว่า 1 อวัยวะหรือเป็นทั้งสองข้าง, ผู้ที่มีบิดาหรือมารดาเป็นมะเร็งร่วมด้วยก่อน ถ้าไม่สามารถตรวจสมาชิกครอบครัวที่มีประวัติเป็นมะเร็งได้ ควรเลือกตรวจ first degree relatives ของผู้ที่มีประวัติเป็นมะเร็ง
2. เลือกส่งตรวจทางพันธุกรรมกับห้องปฏิบัติการที่เชื่อถือได้ หรือได้รับการรับรองมาตรฐาน<sup>(3)</sup>
3. ไม่ควรส่งตรวจสมาชิกครอบครัวที่ไม่เป็นโรคและอายุน้อยกว่า 18 ปี<sup>(4)</sup>
4. ผู้ที่มีประวัติได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกมาก่อนควรหลีกเลี่ยงการตรวจทางพันธุกรรมจากเลือด และการตรวจจากเซลล์เยื่อบุกระพุ้งแก้ม (buccal cells) เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจากเซลล์ผู้บริจาคไขกระดูก แนะนำให้ตรวจจากเซลล์ fibroblast เพาะเลี้ยงที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อผิวหนัง
5. ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวหรือมีลักษณะทางคลินิกที่อาจเข้าได้กับภาวะมะเร็งพันธุกรรม แต่การตรวจทางพันธุกรรมไม่พบความผิดปกติหรือพบ VUS ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางพันธุศาสตร์เพื่อร่วมประเมิน
6. ผู้ป่วยหรือสมาชิกในครอบครัวซึ่งวางแผนการมีบุตร จำเป็นต้องได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับทางเลือกเพื่อเลี่ยงการมีบุตรเป็นโรค เช่น การตรวจวินิจฉัยตัวอ่อนก่อนตั้งครรภ์หรือก่อนคลอด (pre-implantation or prenatal diagnosis)

**การเลือกชนิดสิ่งส่งตรวจสำหรับการตรวจทางพันธุกรรม**

การตรวจทางพันธุกรรมสำหรับมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ มีจุดประสงค์ 2 ประการ ได้แก่

1. การตรวจเพื่อค้นหาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ หรือสมาชิกในครอบครัวที่เป็นโรคมะเร็งพันธุกรรม (hereditary cancer syndrome) ตามแนวทางการประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรม ซึ่งผู้ป่วยมะเร็งพันธุกรรมจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมและรังไข่ และ/หรือ อวัยวะอื่น รวมถึงความเสี่ยงในการถ่ายทอดโรคในครอบครัว นอกจากนี้ผู้ป่วยมะเร็งบางรายที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* หรือ *BRCA2* อาจได้ประโยชน์จากยาในกลุ่ม PARP inhibitor การตรวจนี้ควรทำจากเลือด หรือเซลล์เยื่อบุกระพุ้งแก้ม (germline mutation testing) ยกเว้นในผู้ที่มีประวัติได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือมีเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำมาก ควรเลือกตรวจจากเซลล์เยื่อบุกระพุ้งแก้มหรือเนื้อเยื่ออื่นเท่านั้น
2. การตรวจเพื่อค้นหาการกลายพันธุ์ของยีนก่อมะเร็ง ซึ่งอาจเป็นข้อบ่งชี้ของการเลือกใช้ยาต้านมะเร็ง (somatic mutation testing) การตรวจนี้มักทำจากชิ้นเนื้อมะเร็งโดยตรง ในผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* หรือ *BRCA2* หรือยีนอื่นที่สัมพันธ์กับโรคมะเร็งพันธุกรรมจากชิ้นเนื้อมะเร็ง ควรได้รับการตรวจหามะเร็งพันธุกรรมตามข้อ 1 เสมอ



**\*\*\*ข้อพิจารณาการตรวจด้วย multi-gene panel test<sup>(5)</sup>**

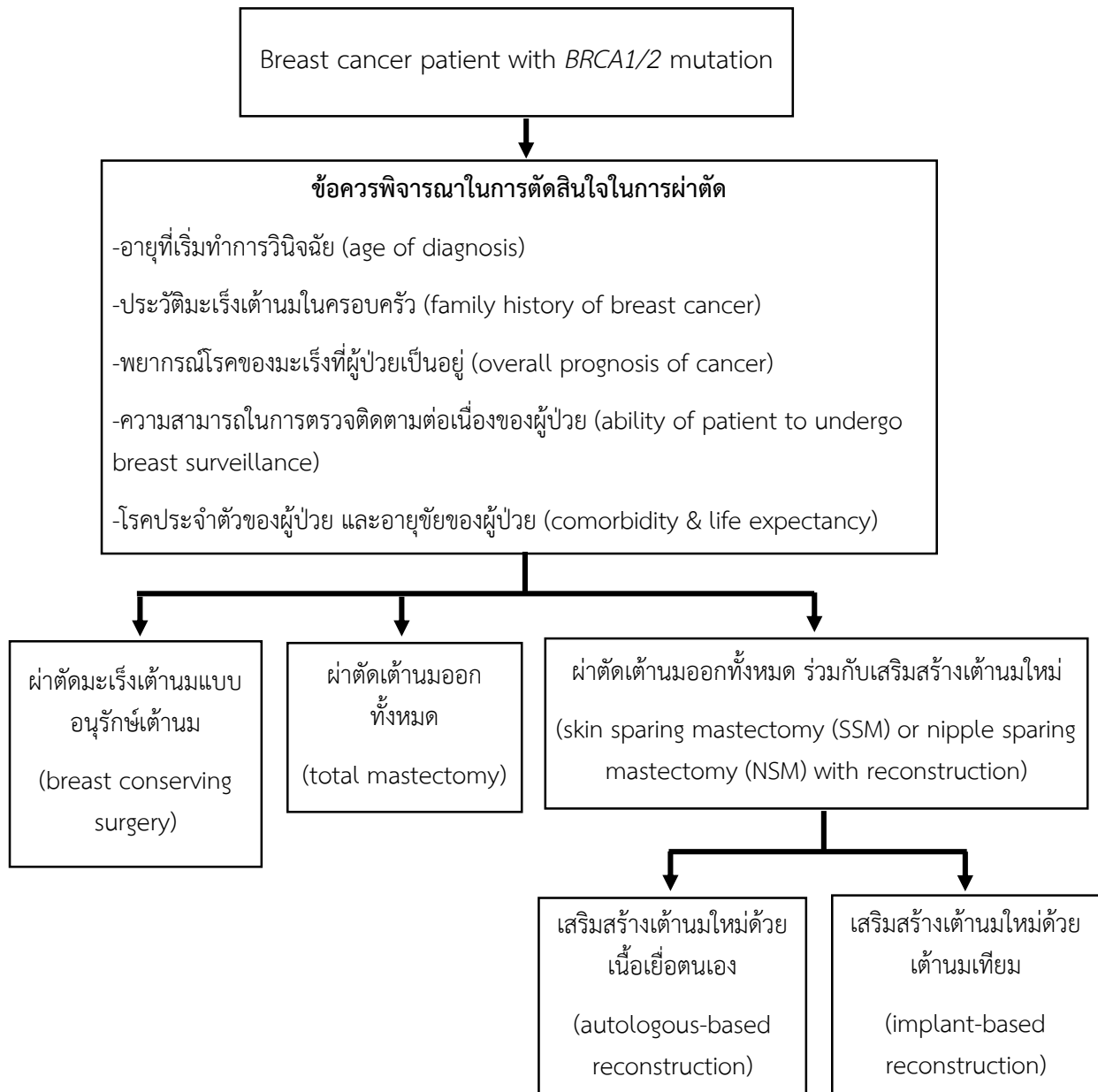
1. ความก้าวหน้าในเทคโนโลยีพันธุศาสตร์ทำให้การตรวจทางพันธุกรรมด้วย next generation sequencing แพร่หลายมากขึ้น สามารถตรวจหายีนก่อโรคได้พร้อมกันหลายยีน (multi-gene panel) มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกไม่ชัดเจนว่าเข้าได้กับกลุ่มโรคมะเร็งพันธุกรรมใด หรือเป็นมะเร็งที่พบในกลุ่มโรคมะเร็งพันธุกรรมมากกว่า 1 โรค
2. ผู้ป่วยหรือครอบครัวที่มีลักษณะทางคลินิกชัดเจนว่าเข้าได้กับโรคใดโรคหนึ่ง ควรเลือกตรวจหายีนก่อโรคนั้นก่อนเลือกตรวจด้วย multi-gene panel test
3. Multi-gene panel test อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยหรือครอบครัวที่สงสัยว่าเป็นโรคมะเร็งพันธุกรรม แต่การตรวจยีนจำเพาะก่อนหน้านี้เช่น *BRCA1* และ *BRCA2* ไม่พบการกลายพันธุ์
4. Multi-gene panel test ของแต่ละห้องปฏิบัติการอาจมีชนิดและจำนวนยีนต่างกัน ควรตรวจสอบยีนที่ต้องการตรวจก่อนเสมอ
5. ยีนหลายยีนใน multi-gene panel test เป็นยีนก่อมะเร็งที่มีอัตราการเกิดมะเร็งไม่สูงมาก (moderate life-time risk หรือ intermediate penetrance) การเกิดมะเร็งอาจมีปัจจัยแวดล้อมอื่นร่วมด้วย และอาจไม่มีข้อแนะนำในการปฏิบัติเพื่อป้องกันหรือลดความเสี่ยงที่ชัดเจนในกรณีที่ตรวจพบ pathogenic/likely pathogenic variants
6. อัตราการตรวจพบ VUS จาก multi-gene panel test สูงกว่าการตรวจยีนก่อโรคล้วนเพียงเสมอ

## เอกสารอ้างอิง

1. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, Domchek SM, Ford JM, Hampel HL, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3660-7.
2. Berliner JL, Fay AM, Cummings SA, Burnett B, Tillmanns T. NSGC practice guideline: risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. *J Genet Couns*. 2013;22(2):155-63.
3. Weitzel JN, Blazer KR, MacDonald DJ, Culver JO, Offit K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: State of the Art and Future Directions in the Era of Personalized Medicine. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(5):327-59.
4. Tandy-Connor S, Gultinan J, Krempely K, LaDuca H, Reineke P, Gutierrez S, et al. False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. *Genet Med*. 2018;20(12):1515-21.
5. COMMITTEE ON BIOETHICS COG, AND, AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS AND, GENOMICS SOCIAL, ETHICAL, & LEGAL ISSUES COMMITTEE. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics*. 2013;131(3):620-2.
6. Kurian AW, Ward KC, Hamilton AS, Deapen DM, Abrahamse P, Bondarenko I, et al. Uptake, Results, and Outcomes of Germline Multiple-Gene Sequencing After Diagnosis of Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(8):1066-72.

แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2*  
(Surgical management in primary lesion of *BRCA1* and *BRCA2* mutation)

พญ.ชญาอนุตม์ รัตตติลก  
รศ.พญ.เยาวนุช คงदान



## บทนำ

ปัจจุบันมะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งอันดับหนึ่งในผู้หญิงไทย ซึ่งมีแนวโน้มการตรวจพบเพิ่มมากขึ้นในทุกปี การรักษามะเร็งเต้านมในปัจจุบันมีการพัฒนาที่หลากหลาย ได้แก่ การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัด การฉายรังสีรักษา การให้ยาต้านฮอร์โมน การให้ยาพุ่งเป้า สำหรับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดมีหลากหลายวิธี เช่น การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (total mastectomy) การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมร่วมกับฉายรังสี (breast conserving surgery with whole breast radiotherapy) และการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดร่วมกับการเสริมสร้างเต้านมใหม่ (mastectomy with breast reconstruction) ในปัจจุบันการผ่าตัดในแต่ละวิธีนั้นมีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ (local recurrence rate) และอัตราการรอดชีวิต (overall survival) ไม่ได้แตกต่างกัน

นอกจากนี้ ในปัจจุบันมีการตรวจพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีอายุน้อยเพิ่มมากขึ้น โดยพบว่าอาจเกิดจากการที่มีการกลายพันธุ์ของยีนร่วมด้วย เช่น ยีน *BRCA1/2*, *PTEN*, *TP53*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM* เป็นต้น<sup>(1)</sup> โดยบทความนี้จะอธิบายถึงการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งเต้านมและพบได้บ่อย คือ ยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ซึ่งพบว่าอัตราการพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* อยู่ที่ร้อยละ 3-4 และพบว่าในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple negative จะพบการกลายพันธุ์ของยีนร่วมด้วยเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 10-20<sup>(1)</sup>

## ข้อควรพิจารณาในการเลือกวิธีการผ่าตัดแก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2*

ปัจจุบันแนวทางในการผ่าตัดมะเร็งเต้านมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* มีหลากหลายวิธี ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (total mastectomy) การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมร่วมกับฉายรังสี (breast conserving surgery with whole breast radiotherapy) และการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดร่วมกับการเสริมสร้างเต้านมใหม่ (mastectomy with breast reconstruction) โดยอาจใช้เนื้อเยื่อตนเอง (autologous-based reconstruction) ใช้เต้านมเทียม (implant-based reconstruction) หรือใช้เนื้อเยื่อตนเองร่วมกับเต้านมเทียม ซึ่งในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* นั้น มีข้อควรพิจารณาในการเลือกวิธีการผ่าตัดแก่ผู้ป่วยดังนี้

1. **อายุที่เริ่มทำการวินิจฉัย (age of diagnosis breast cancer)** พบว่าในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมอายุน้อยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ร่วมด้วยนั้น ในบางการศึกษาพบว่าอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม (breast cancer specific mortality) จะเพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่อายุมากกว่า<sup>(2)</sup>
2. **ประวัติมะเร็งเต้านมในครอบครัวของผู้ป่วย (family history of breast cancer)** หากผู้ป่วยมีประวัติมะเร็งเต้านมในครอบครัวร่วมกับมีการกลายพันธุ์ของยีนร่วมด้วยหลายคน มีการพยากรณ์โรคที่รุนแรง หรืออัตราการกลับมาเป็นซ้ำสูง ก็ควรนำประวัติดังกล่าวมาร่วมพิจารณาในการเลือกวิธีการผ่าตัดแก่ผู้ป่วยให้เหมาะสม

3. การพยากรณ์โรคของมะเร็งที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ (overall prognosis of cancer) ในกรณีผู้ป่วยมีผลการพยากรณ์โรคของมะเร็งไม่ดี เช่น ระยะของโรคมะเร็งที่มาก เป็นมะเร็งชนิดที่รุนแรง หากเลือกวิธีการผ่าตัดที่ซับซ้อนยุ่งยาก อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด และมีผลต่อการให้การรักษาเสริมที่ล่าช้า หรืออาจมีผลเสียต่อผู้ป่วยทั้งอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยร่วมด้วย
4. ความสามารถในการตรวจติดตามต่อเนื่องของผู้ป่วย (ability of patient to undergo breast surveillance) หากผู้ป่วยไม่สามารถมาตรวจติดตามได้อย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ การเลือกวิธีการผ่าตัดที่พบว่ามียอัตราการกลับมาเป็นซ้ำสูง เช่น การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม อาจทำให้การวินิจฉัยรอยโรคที่กลับมาเป็นซ้ำได้ล่าช้า ซึ่งอาจมีผลเสียต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้
5. โรคประจำตัวของผู้ป่วยและอายุขัยของผู้ป่วย (comorbidity & life expectancy) หากผู้ป่วยมีโรคประจำตัวมาก หรือมีอายุขัยของผู้ป่วยเหลือไม่มาก การผ่าตัดที่ซับซ้อนยุ่งยาก เช่น การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดร่วมกับการเสริมสร้างเต้านมใหม่ อาจทำให้เกิดความเสี่ยงและภาวะแทรกซ้อนเพิ่มมากขึ้นหลังการผ่าตัด

ในปัจจุบันการผ่าตัดมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* นั้นมีหลากหลายวิธี ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมร่วมกับฉายรังสี และการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดร่วมกับการเสริมสร้างเต้านมใหม่ โดยวิธีการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดนั้นสามารถทำได้ทั้งการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดร่วมกับการอนุรักษ์ผิวหนังเต้านม (skin sparing mastectomy; SSM) หรือการอนุรักษ์ผิวหนังเต้านม หัวนมและลานนม (nipple sparing mastectomy; NSM) โดยการผ่าตัดเสริมสร้างเต้านมใหม่นั้นสามารถทำได้ทันทีหลังการผ่าตัดมะเร็งเต้านม (immediate reconstruction) หรือการผ่าตัดภายหลังการรักษาเสริม (delay reconstruction) ซึ่งวิธีการผ่าตัดเสริมสร้างเต้านมนั้นสามารถทำได้โดยอาจใช้เนื้อเยื่อตนเอง ใช้เต้านมเทียม หรือใช้เนื้อเยื่อตนเองร่วมกับเต้านมเทียม ซึ่งการเลือกวิธีการผ่าตัดนั้น ควรเป็นการวางแผนการรักษากับศัลยแพทย์ ทีมสหสาขาวิชาชีพ และผู้ป่วยเอง เพื่อให้การรักษานั้นเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย โดยในบทความนี้จะขอเปรียบเทียบข้อดีข้อเสียในการผ่าตัดแต่ละวิธี และปัจจัยต่าง ๆ เพื่อใช้ในการพิจารณาที่จะเลือกวิธีการผ่าตัดให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยในแต่ละราย

### เปรียบเทียบการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (breast conserving surgery; BCS) กับการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (total mastectomy)

พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* หรือ *BRCA2* ร่วมด้วย เมื่อได้รับการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม จะพบว่าการกลับมาเป็นซ้ำ (local recurrence) พบได้บ่อยในช่วง 5 ปีแรก และพบว่ามีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำสูงกว่า 2 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั่วไป และพบได้เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่อายุน้อย ซึ่งพบว่าความเสี่ยงสะสมในการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม (cumulative risk of local recurrence) ของการผ่าตัดเต้านมแบบอนุรักษ์เต้านมที่ 5 ปี, 10 ปี และ 15 ปี อยู่ที่ร้อยละ 15, 25 และ 32 ตามลำดับ แต่ในส่วนของการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดอยู่ที่ร้อยละ 9<sup>(3)</sup> และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมจะมีการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งที่ตำแหน่งเดิมและชนิดของมะเร็งเป็นแบบเดิมได้ร้อยละ 30 แต่โดยส่วนใหญ่จะพบการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในตำแหน่งใหม่ร้อยละ 70 และพบว่าอาจมีชนิดของมะเร็งทั้งแบบเดิมและแตกต่างออกไปจากเดิมได้ แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด หากเป็นมะเร็งเต้านมกลับมาเป็นซ้ำส่วนใหญ่ มักจะเป็นมะเร็งเต้านมชนิดเดิมถึงร้อยละ 82<sup>(2)</sup> ส่วนอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมที่ 10 ปี และ 15 ปี อยู่ที่ร้อยละ 92.1 และ 87.3 ตามลำดับ ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด อยู่ที่ร้อยละ 91.8 และ 89.8 ตามลำดับ ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.73$ )<sup>(2)</sup> โดยพบว่าปัจจัยที่มีส่วนต่ออัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม (breast cancer specific mortality) ได้แก่ อายุผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดมะเร็งของเนื้อเยื่อเต้านม (invasive lobular cancer) เป็นมะเร็งเต้านมอีกข้าง (contralateral breast cancer) เป็นมะเร็งรังไข่ร่วมด้วย เป็นต้น<sup>(2)</sup> จึงมีข้อเสนอแนะว่าหากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 40 ปี ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ร่วมด้วยนั้น หากต้องการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม อาจต้องพิจารณาและชี้แจงข้อดีข้อเสียของการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมให้ผู้ป่วยทราบ เพื่อใช้ในการพิจารณาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ อัตราการรอดชีวิต และอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* นั้นไม่มีความแตกต่างกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั่วไป<sup>(4,5)</sup>

### การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดแบบอนุรักษ์ผิวหนังเต้านมและลานนม (nipple sparing mastectomy; NSM)

พบว่าในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* หรือ *BRCA2* สามารถผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดแบบอนุรักษ์ผิวหนังเต้านมและลานนมได้ โดยไม่พบว่ามีผลกระทบต่ออัตราการผ่าตัดมะเร็งและภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดแตกต่างไปจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมปกติ<sup>(6)</sup> โดยพบว่ามีเซลล์มะเร็งเต้านมที่หวนมอยู่ที่ร้อยละ 5.8 และพบอัตราการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งอยู่ที่ร้อยละ 5 ส่วนภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัด เช่น ภาวะหวนมตาย (nipple-areola complex necrosis) พบได้อยู่ที่ร้อยละ 1.8 และภาวะขาดเลือดของเนื้อเยื่อ (flap necrosis) อยู่ที่ร้อยละ 2.5 ซึ่งไม่พบว่ามี ความแตกต่างกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั่วไป<sup>(7)</sup>



## สรุป

การรักษา มะเร็งเต้านมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* หรือ *BRCA2* นั้นสามารถเลือกวิธีการผ่าตัดให้แก่ผู้ป่วยได้หลากหลายวิธี ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด และการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดร่วมกับการผ่าตัดเสริมสร้างเต้านมใหม่ โดยข้อควรพิจารณาในการเลือกวิธีการผ่าตัดแก่ผู้ป่วยนั้น มีตั้งแต่อายุที่เริ่มทำการวินิจฉัยประวัติมะเร็งเต้านมในครอบครัว การพยากรณ์โรคของมะเร็งที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ ความสามารถในการตรวจติดตามต่อเนื่องของผู้ป่วย และอายุขัยของผู้ป่วย เป็นต้น ซึ่งการเลือกวิธีการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมควรเลือกวิธีการที่เหมาะสมกับผู้ป่วย เพื่อผลการรักษา มะเร็งที่ดี และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอีกด้วย

## เอกสารอ้างอิง

1. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer*. 2017 May 15;123(10):1721-30
2. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, et al. Local therapy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*. June 2010;121(2):389-98
3. Nilsson MP, Hartman L, Kristoffersson U, et al. High risk of in-breast tumor recurrence after *BRCA1/2*-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. Oct 2014;147(3): 571-78
4. Wan Q, Su L, Ouyang T, et al. Comparison of survival after breast conserving therapy vs mastectomy among patients with or without the *BRCA1/2* variant in a large series of unselected Chinese patients with breast cancer. *JAMA Netw Open*. 2021 Apr;4(4): e216259
5. Van den Broek AJ, Schmidt MK, van't Veer LJ, et al. Prognostic impact of breast-conserving therapy versus mastectomy of *BRCA1/2* mutation carriers compared with noncarriers in a consecutive series of young breast cancer patients. *Ann Surg* Aug 2019;270(2):364-72
6. Manning AT, Wood C, Eaton A, et al. Nipple-sparing mastectomy in patients with *BRCA1/2* mutations and variants of uncertain significance. *Br J Surg* Oct 2015;102(11):1354-59
7. Yao K, Liederbach E, Tang R, et al. Nipple-sparing mastectomy in *BRCA1/2* mutation carriers: an interim analysis and review of the literature. *Ann Surg Oncol* Feb 2015;22(2):370-76

## แนวทางการรักษาเพื่อลดความเสี่ยงในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* (Risk reducing procedure in breast cancer patients with germline *BRCA*)

นพ.ปัญญา ทวีปวรเดช

ผศ.นพ.มาวิน วงศ์สายสุวรรณ

โรคมะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบบากที่สุดทั่วโลก โดยในปี ค.ศ. 2020 พบมีอุบัติการณ์สูงถึง 2,261,419 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.7 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด<sup>(1)</sup> และมีรายงานอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นเรื่อย ๆ ทุกปี การกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* เป็นหนึ่งในสาเหตุของการเกิดมะเร็งเต้านม และเป็นยีนกลายพันธุ์ที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของมะเร็งเต้านมในครอบครัว มีรายงานอุบัติการณ์การกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* อยู่ที่ร้อยละ 2.7-6.1 ของจำนวนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด และพบสูงถึงร้อยละ 9.3-15.4 ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple negative breast cancer (TNBC)<sup>(2)</sup> ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* จะพบมีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเต้านม และมะเร็งรังไข่ที่สูงขึ้น โดยในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* พบมีอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านม (ก่อนอายุ 70 ปี) อยู่ที่ร้อยละ 55-70 และมะเร็งรังไข่อ้อยละ 40-45 ส่วนการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA2* นั้นพบมีอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมร้อยละ 45-70 และมะเร็งรังไข่อ้อยละ 15-20<sup>(3-6)</sup> นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม พบว่าผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* จะพบมีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมข้างเดียวกัน และอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในเต้านมข้างตรงข้ามที่สูงขึ้นกว่า 5-10 เท่าโดยพบมี 25-year cumulative risk ร้อยละ 47.4<sup>(7)</sup> และสูงขึ้นหากตรวจพบมะเร็งเต้านมตั้งแต่อายุนี้้อย (อุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในเต้านมข้างตรงข้ามร้อยละ 62.9 ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมก่อน 40 ปี เปรียบเทียบกับร้อยละ 19.6 ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมเมื่ออายุมากกว่า 50 ปี) การตรวจพบการกลายพันธุ์แต่เนิ่น ๆ และเข้าสู่กระบวนการรักษาที่เหมาะสมจะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมได้

สำหรับแนวทางการรักษาเพื่อลดความเสี่ยงในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* สามารถแบ่งออกได้เป็น

1. แนวทางการรักษาด้วยการผ่าตัด (risk reducing surgery) ได้แก่
  - 1.1 Risk reducing mastectomy (RRM)
  - 1.2 Risk reducing salpingo-oophorectomy (RRSO)
2. แนวทางการรักษาด้วยการใช้ยา (risk reducing agent)

### Risk reducing mastectomy

ข้อมูลจากการศึกษาพบว่า การผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงของมะเร็งเต้านมด้านตรงข้าม หรือ contralateral prophylaxis mastectomy (CPM) ในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* นั้น พบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมได้ถึงร้อยละ 48<sup>(8)</sup> โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 20 ปี สูงถึงร้อยละ 88 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัดพบมีอัตราการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 66 และในอีกการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมด้านตรงข้ามร่วมด้วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี ร้อยละ 89 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ผ่าตัดที่พบอัตราการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 71 อย่างมีนัยสำคัญ

การผ่าตัดเต้านมข้างตรงข้ามเพื่อลดความเสี่ยงนั้น แม้ว่าข้อมูลของการผ่าตัดแบบ skin sparing mastectomy (SSM) และ nipple sparing mastectomy (NSM) ยังมีค่อนข้างจำกัด<sup>(9)</sup> แต่ก็อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ และถือเป็นอีกทางเลือกในการผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงของมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA*

สำหรับต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ด้านตรงข้ามนั้น ข้อมูลจากการศึกษาพบว่ามีอุบัติการณ์การแพร่กระจายมายังตำแหน่งดังกล่าวน้อยมาก (น้อยกว่าร้อยละ 5) จึงไม่แนะนำให้ทำ routine sentinel lymph node biopsy ในรักแร้ข้างตรงข้าม

### Risk reducing salpingo-oophorectomy

ข้อมูลจาก meta-analysis พบว่าการผ่าตัดผ่าตัดปีกมดลูก และรังไข่ออกทั้ง 2 ข้างหรือ RRSO ในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* นั้นสามารถลดอุบัติการณ์ของมะเร็งรังไข่ได้กว่าร้อยละ 80<sup>(10)</sup> และสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 68 อย่างไรก็ตามยังคงพบมีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งของผนังช่องท้อง (peritoneal carcinoma) ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มเดียวกับมะเร็งรังไข่ได้ร้อยละ 1-4<sup>(11,12)</sup>

นอกจากนี้ในบางการศึกษายังพบว่าการผ่าตัด RRSO ยังช่วยลดอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมได้อีกด้วย<sup>(13)</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* <sup>(14)</sup> แต่อย่างไรก็ตามยังมีข้อค้านจากบางการศึกษาที่ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมภายหลัง RRSO แต่อย่างใด<sup>(15)</sup>

ช่วงเวลาที่เหมาะสมที่แนะนำการผ่าตัด คือ ภายหลังจากที่ผู้ป่วยมีบุตรเพียงพอแล้ว (complete child bearing) แนะนำการผ่าตัดในช่วงอายุ 35-40 ปี ในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ 40-45 ปี ในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA2* เนื่องจากพบอุบัติการณ์ของมะเร็งรังไข่ที่ช้ากว่า และพบอุบัติการณ์ต่ำมากในสตรีที่อายุน้อยกว่า 40 ปี

ในปัจจุบันยังคงไม่แนะนำการผ่าตัดมดลูกแบบ routine hysterectomy ร่วมด้วยเนื่องจากอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งโพรงมดลูก (endometrial cancer) ในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* ยังไม่ชัดเจน<sup>(9, 10)</sup> ซึ่งผู้เชี่ยวชาญบางท่านเชื่อว่าอาจเกิดจากผลของการได้รับยา Tamoxifen มากกว่า ทั้งนี้ควรให้คำแนะนำถึงประโยชน์และความเสี่ยงของการผ่าตัด และตัดสินใจร่วมกับผู้ป่วยอีกครั้ง

แม้ว่าจากข้อมูลในปัจจุบันจะพบว่ามะเร็งรังไข่ในส่วนใหญ่มีจุดกำเนิดมาจากท่อหน้าไข่ และบริเวณ fimbria แต่ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลของการผ่าตัด salpingectomy alone ในการผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* จึงยังไม่แนะนำเทคนิคดังกล่าว

### Risk reducing agent

ยาต้านฮอร์โมนเช่น Tamoxifen, Raloxifene, หรือยาในกลุ่ม aromatase inhibitor มีข้อมูลการศึกษาเพื่อลดความเสี่ยงของมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยทั่วไปที่มีความเสี่ยงสูง แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* ยังมีจำกัด มีเพียงกลุ่มผู้ป่วยจำนวนน้อยในการศึกษาของ National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1)<sup>(18)</sup> ซึ่งพบว่าได้ผลในการลดอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมชนิด hormonal positive เฉพาะในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA2* เท่านั้น

ในบทนี้กล่าวถึงกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด hormonal positive นั้น มีความจำเป็นที่จะต้องได้รับการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนอยู่แล้ว ไม่ว่าจะเป็นยาในกลุ่ม Tamoxifen หรือ aromatase inhibitor ก็ตาม และไม่แนะนำการให้ยาต้านฮอร์โมนในกลุ่มผู้ป่วย hormonal negative

สำหรับยาเม็ดคุมกำเนิด (oral contraceptive pill) แม้จะมีข้อมูลการนำมาใช้เพื่อลดความเสี่ยงในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมแล้วนั้น ยังคงไม่แนะนำการใช้ยาในกลุ่มดังกล่าว

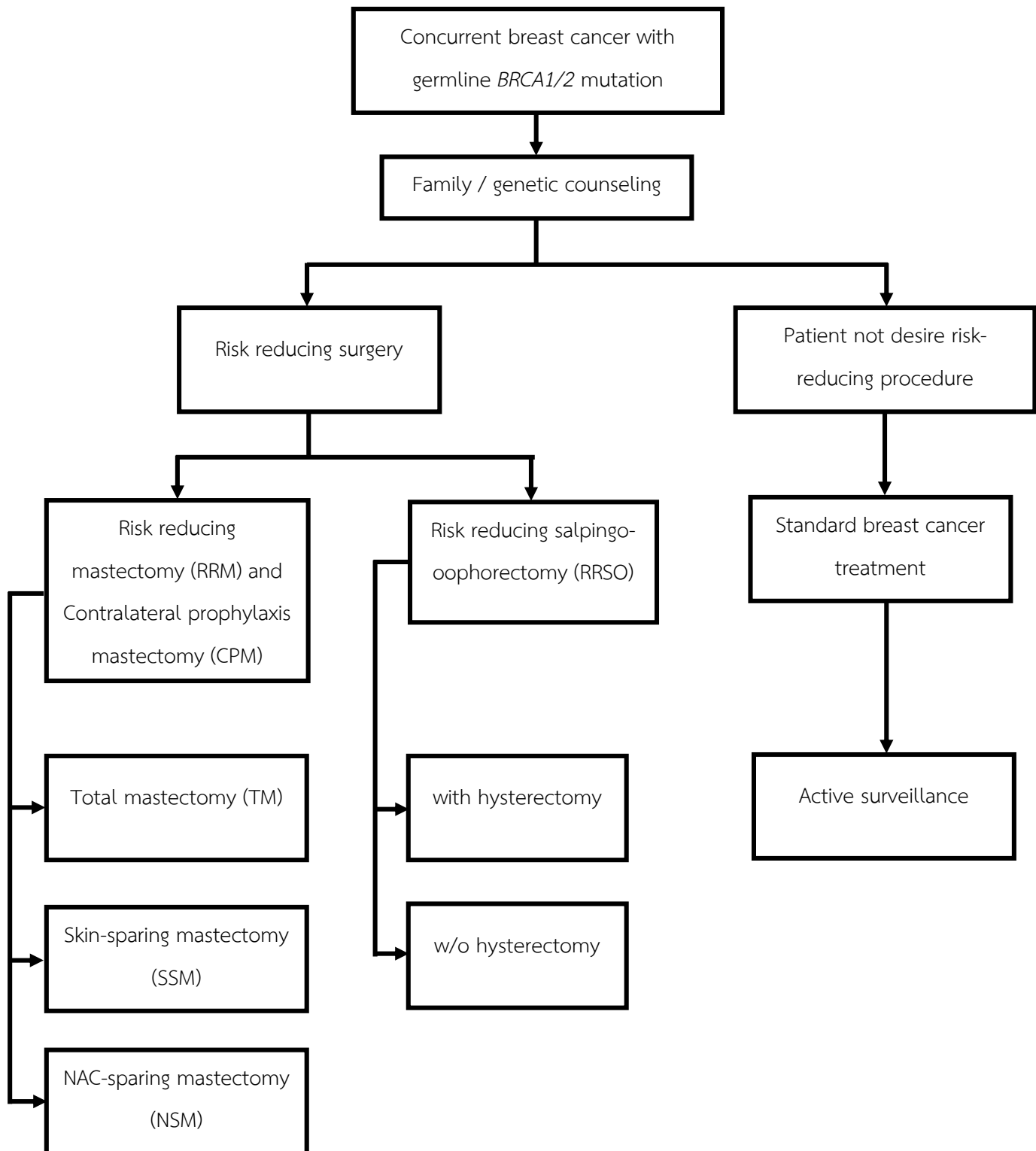
### ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบอนุรักษ์เต้านม (breast conserving therapy) ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA*

ในปัจจุบันการผ่าตัดรักษาแบบอนุรักษ์เต้านม (breast conserving therapy, BCT) นั้นถือเป็นมาตรฐานในการรักษาโรคมะเร็งเต้านม มีข้อมูลยืนยันถึงความปลอดภัย และอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ไม่แตกต่างจากการตัดเต้านมออกทั้งหมด (mastectomy) แต่สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* ที่ไม่ได้รับการผ่าตัดเต้านมออกนั้น ย่อมเกิดความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำโดยเฉพาะในเต้านมข้างเดียวกัน แม้ว่าจะมีบางการศึกษาพบว่าผลการติดตามระยะยาว อาจมี ipsilateral breast cancer ในกลุ่ม *BRCA* mutation สูงกว่ากลุ่ม sporadic breast cancer<sup>(19,20)</sup> แต่ก็มีหลายการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* ซึ่งได้รับการรักษาด้วยวิธี breast conserving therapy (BCT) พบว่ามีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำในเต้านมข้างเดียวกัน ipsilateral recurrence พอๆกับ sporadic breast cancer<sup>(21)</sup> (ร้อยละ 12 ที่ 10 ปี และร้อยละ 24 ที่ 15 ปี)

แต่อย่างไรก็ตามยังคงพบอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมในด้านตรงข้ามสูงกว่าข้างที่รักษาแล้ว กล่าวคือ มีอัตราการเป็นมะเร็งเต้านมด้านตรงข้ามประมาณร้อยละ 25-30 ใน 10 ปี และมากกว่าร้อยละ 40 ใน 15 ปี<sup>(22,23)</sup> ซึ่งสันนิษฐานว่าที่โอกาสเป็นมะเร็งเต้านมข้างเดิมน้อยกว่าด้านตรงข้ามเป็นผลจากการฉายรังสีหลังผ่าตัด ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่าผู้ที่ได้รับการผ่าตัด risk reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) จะลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมด้านตรงข้ามได้ด้วย ทำให้ผู้เชี่ยวชาญบางท่านให้ข้อเสนอแนะว่าในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัด RRSO อาจควรเลือกการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดมากกว่าการอนุรักษ์เต้านม<sup>(21,24)</sup>

ในปัจจุบันยังคงเป็นที่ถกเถียงกันว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* นั้นควรได้รับการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมหรือไม่ แม้ว่าบางรายงานจะพบว่าการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมมีอัตราการเป็นซ้ำที่สูงกว่า แต่ไม่ส่งผลกับอัตราการรอดชีวิต (overall survival)<sup>(22)</sup> ดังนั้นจึงเป็นที่มาของข้อสรุปที่ว่าคนที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* สามารถรับการรักษาแบบอนุรักษ์เต้านมได้ ทั้งนี้ควรมีการตรวจติดตามการรักษาที่เหมาะสม และควรให้ข้อมูลทั้งหมดแก่ผู้ป่วยและญาติเพื่อประกอบการตัดสินใจร่วมกัน



แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2*

## เอกสารอ้างอิง

- 1.Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
- 2.Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of *BRCA* mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol.* 2019;11:543-61.
- 3.Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117-30.
- 4.Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1329-33.
- 5.Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(11):812-22.
- 6.Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-16.
- 7.Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, et al. Contralateral breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5887-92.
- 8.Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutations: retrospective analysis. *BMJ.* 2014;348:g226.
- 9.Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, Greenup RA, Kiluk JV, Sacchini V, et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With *BRCA* Mutations: A Multi-institutional Study. *JAMA Surg.* 2018;153(2):123-9.
- 10.Marchetti C, De Felice F, Palaia I, Perniola G, Musella A, Musio D, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in *BRCA 1* and *BRCA 2* mutation carriers. *BMC Womens Health.* 2014;14:150.

11. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation. *JAMA*. 2006;296(2):185-92.
12. Dowdy SC, Stefanek M, Hartmann LC. Surgical risk reduction: prophylactic salpingo-oophorectomy and prophylactic mastectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1113-23.
13. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-75.
14. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Singer CF, Moller P, Lynch HT, et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(1).
15. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Ausems MG, Collee JM, van Doorn HC, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy *BRCA1/2* mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(5).
16. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With *BRCA* Mutations. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1434-40.
17. de Jonge MM, de Kroon CD, Jenner DJ, Oosting J, de Hullu JA, Mourits MJE, et al. Endometrial Cancer Risk in Women With Germline *BRCA1* or *BRCA2* Mutations: Multicenter Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(9):1203-11.
18. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA*. 2001;286(18):2251-6.
19. Vallard A, Magne N, Guy JB, Espenel S, Rancoule C, Diao P, et al. Is breast-conserving therapy adequate in *BRCA 1/2* mutation carriers? The radiation oncologist's point of view. *Br J Radiol*. 2019;92(1097):20170657.
20. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in *BRCA*-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(3):443-55.
21. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedman E, Solin LJ, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in *BRCA1/2*-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2437-43.

22.Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS, et al. Local therapy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121(2):389-98.

23.Metcalf K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2328-35.

24.Ozmen V. Surgical Treatment of Breast Cancer in *BRCA*-Mutation Carriers. *J Breast Health.* 2015;11(3):101-5.

## กระบวนการลดความเสี่ยงในผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งเต้านมและมีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* (Risk reducing procedure in *BRCA1* and *BRCA2* mutation in non breast cancer patients)

ผศ.นพ.ศุภวัฒน์ เลหาวิริยะกมล

### บทนำ

ในประชากรที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* พบว่าจะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด เช่นมะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่และมะเร็งตับอ่อน โดย ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* จะมีความเสี่ยงการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าร้อยละ 60 การเกิดมะเร็งรังไข่ร้อยละ 39-58 และการเกิดมะเร็งตับอ่อนน้อยกว่าร้อยละ 5 ในขณะที่ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน จะมีความเสี่ยงการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าร้อยละ 60 การเกิดมะเร็งรังไข่ร้อยละ 13-59 และการเกิดมะเร็งตับอ่อนน้อยกว่าร้อยละ 5-10<sup>(1-6)</sup> โดยที่ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สนับสนุนว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมที่มียีนกลายพันธุ์ จะมีโรคที่รุนแรงและผลลัพธ์ในการรักษาไม่ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่มียีนกลายพันธุ์

กระบวนการลดความเสี่ยงในผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งเต้านม และมีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ การลดความเสี่ยงโดยการผ่าตัดเต้านม และการใช้เคมีป้องกันมะเร็ง

### การตัดเต้านมทั้งสองข้าง (bilateral total mastectomy)

การตัดเต้านมเพื่อป้องกันการเกิดโรค เพิ่มขึ้นอย่างมากในระยะหลัง พบว่าเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าจากรายงานของประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกาในช่วง ค.ศ. 1998-2003 โดยมาจาก การตระหนักถึงความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2*

มีการศึกษา meta-analysis โดย Li X และคณะ<sup>(7)</sup> แสดงถึงการตัดเต้านมทั้งสองข้างเพื่อป้องกันโรค (prophylactic bilateral mastectomy) จะลดความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งเต้านม RR 0.114; 95% CI 0.041-0.317 และการศึกษา meta-analysis โดย Honold F และคณะ<sup>(8)</sup> พบว่าการผ่าตัดดังกล่าวสามารถลดอัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญได้ โดยอายุที่ควรรับการผ่าตัดที่เหมาะสมคือ ช่วงอายุ 30-40 ปี<sup>(9)</sup> นอกจากนี้ยังมี retrospective study และ prospective study ที่สนับสนุนว่าการผ่าตัดเต้านมแบบลดความเสี่ยง (risk-reducing mastectomy) จะช่วยป้องกันการเกิดโรคมะเร็งเต้านมในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* <sup>(10-12)</sup>

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการผ่าตัดที่ส่งผลในระยะยาว เช่นการติดเชื้อ ภาวะแขนขาบวม และการบาดเจ็บต่อเส้นประสาท ทำให้เกิดการขาหรืออาการปวด

การตัดเต้านมสองข้างเพื่อลดความเสี่ยง จะมีผลต่อสภาวะจิตใจของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก มีการศึกษาจาก Cochrane review ในปี ค.ศ. 2018 ซึ่งรวบรวมข้อมูลจาก 20 การศึกษา พบว่าผู้ป่วยส่วนมากพึงพอใจการตัดสินใจผ่าตัด เนื่องจากการลดความกังวลต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านม แต่มีผลกระทบที่เป็นลบต่อภาพลักษณ์ของร่างกาย และเรื่องทางเพศ<sup>(13)</sup>

การผ่าตัดเสริมสร้างเต้านมหลังจากการผ่าตัดลดความเสี่ยงสามารถทำได้ทันที หรือทำการผ่าตัดภายหลัง มีรายงานการศึกษาโดย Jakub JW และคณะ ทำการศึกษาแบบ retrospective study รวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาล 9 แห่ง ในผู้ป่วย 346 รายที่มีความผิดปกติของยีน *BRCA1* หรือ *BRCA2* พบว่าการตัดเต้านมแบบเก็บหัวนม (nipple-sparing mastectomy) สามารถทำได้โดยปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(14)</sup> ถึงแม้ว่ายังคงต้องการผลวิเคราะห์ข้อมูลในระยะยาว

### เคมีป้องกันมะเร็ง (chemoprevention)

#### *Selective estrogen receptor modulators (SERMs)*

การใช้ยาในกลุ่ม SERMs เช่น Tamoxifen, Raloxifene สามารถลดความเสี่ยงในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านม โดยเฉพาะรายที่มีการตอบสนองเป็นบวกต่อตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน<sup>(15)</sup> โดยการใช้ยา Tamoxifen 20 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 5 ปีจะได้ประโยชน์ถึง 15 ปี อย่างไรก็ตามยังมีข้อมูลจำกัดในการใช้ยาดังกล่าวในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2*

การศึกษาจาก Breast Cancer Prevention Trial (NSABP-P1) รายงานผู้ป่วย 13,388 ราย พบว่าการใช้ยา tamoxifen 20 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 5 ปีสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมได้ร้อยละ 62 เมื่อเทียบกับยา placebo (risk ratio 0.38; 95%CI 0.06-1.56) และมีรายงานผู้ป่วย 288 รายที่เกิดเป็นมะเร็งเต้านมในการศึกษานี้ โดยอนุมานว่าอาจจะเกิดมะเร็งเต้านมที่ไม่มีการตอบสนองต่อตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน<sup>(16)</sup>

ยีน ZNF423 และ CTSO มีความเกี่ยวข้องกับการแสดงออกของยีน *BRCA 1* ชนิดที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen-dependent regulation of *BRCA1* expression) โดยยีนดังกล่าวมีผลต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม SERMs โดยจะเป็นปัจจัยที่ทำนายประสิทธิภาพในการใช้ยา<sup>(17)</sup>

### *Aromatase inhibitors*

Aromatase inhibitors เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูง แต่มีหลักฐานสนับสนุนไม่มากในกลุ่มผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2*

จากการศึกษาของ Nemati และคณะ<sup>(18)</sup> รายงานประโยชน์ของการใช้ยา aromatase inhibitors ในการป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมข้างตรงข้าม (contralateral breast cancer) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีผลการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1/2* อย่างไรก็ตามมีการศึกษา double blind randomized phase 3 ชื่อว่า LIBER trial ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการกินยา Letrozole เป็นเวลา 5 ปี เทียบกับ placebo พบว่าไม่ได้ประโยชน์จากการใช้ยา Letrozole

### *ยาคุมกำเนิด (oral contraceptive pill)*

การศึกษาถึงผลของการใช้ยาคุมกำเนิดต่อความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งเต้านมในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ยังไม่เป็นที่แน่ชัด การศึกษาของ Narod และคณะ พบว่าการใช้ยาคุมกำเนิดมีความเสี่ยงในประชากรกลุ่มนี้ (OR 1.20; 95%CI 1.02-1.40) โดยหากใช้ยาคุมกำเนิดนานกว่า 5 ปีจะมีความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้น (OR 1.33; 95%CI 1.11-1.60)<sup>(19)</sup> อย่างไรก็ตามมีรายงานการศึกษาจาก Haile RW และคณะ พบว่าการใช้ยาคุมกำเนิดปริมาณน้อยในระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี เป็นปัจจัยป้องกันการเกิดโรคมะเร็งเต้านมในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* (OR 0.22; 95%CI 0.10-0.49;  $p < 0.001$ )<sup>(20)</sup> นอกจากนี้การศึกษา meta-analysis โดยแสดงให้เห็นว่ายาคุมกำเนิดไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>(21)</sup>

### สรุป

กระบวนการลดความเสี่ยงในผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งเต้านมและมียีน *BRCA1* และ *BRCA2* กลายพันธุ์ มีทั้งการผ่าตัดและการใช้ยาป้องกัน การผ่าตัดเต้านมทั้งสองข้างและการกินยาต้านฮอร์โมน จะช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมได้ อย่างไรก็ตามยังต้องการหลักฐานเพิ่มเติมในการพิจารณาต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Mersch J, Brown N, Pirzadeh-Miller S, et al. Prevalence of variant reclassification following hereditary cancer genetic testing. *JAMA* 2018;320:1266-74.
2. Balmana J, Digiovanni L, Gaddam P, et al. Conflicting interpretation of genetic variants and cancer risk by commercial laboratories as assessed by the prospective registry of multiplex testing. *J Clin Oncol* 2016;34:4071-8.
3. Vail PJ, Morris B, van Kan A, et al. Comparison of locus-specific databases for *BRCA1* and *BRCA2* variants reveals disparity in variant classification within and among databases. *J Community Genet* 2015;6:351-9.
4. Lincoln SE, Yang S, Cline MS, et al. Consistency of *BRCA1* and *BRCA2* variant classifications among clinical diagnostic laboratories. *JCO Precis Oncol* 2017;1.
5. Eccles DM, Mitchell G, Monteiro AN, et al. *BRCA1* and *BRCA2* genetic testing-pitfalls and recommendations for managing variants of uncertain clinical significance. *Ann Oncol* 2015;26:2057-65.
6. Badalato L, Kalokairinou L, Borry P. Third party interpretation of raw genetic data: an ethical exploration. *Eur J Hum Genet* 2017;25:1189-94.
7. Li X, You R, Wang X, et al. Effectiveness of prophylactic surgeries in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cancer Res* 2016;22:3971-81.
8. Honold F, Camus M. Prophylactic mastectomy versus surveillance for the prevention of breast cancer in women's *BRCA* carriers. *Medwave* 2018;18:e7161.
9. Laura S, Julien B, Jérôme M, et al. How to manage *BRCA* mutation carriers? *Horm Mol Biol Clin Investig* 2020; 27:41.
10. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.
11. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1633-7.
12. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2001;345:159-64.
13. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD002748.



14. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al. Oncologic safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with *BRCA* mutations: a multi- institutional study. *JAMA Surg* 2018;153:123-9.
15. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013;381:1827-34.
16. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001;286:2251-6.
17. Ingle JN, Liu M, Wickerham DL, et al. Selective estrogen receptor modulators and pharmacogenomic variation in *ZNF423* regulation of *BRCA1* expression: individualized breast cancer prevention. *Cancer Discov* 2013;3:812-25.
18. Nemati Shafae M, Gutierrez-Barrera AM, Lin HY, Arun B. Aromatase inhibitors and the risk of contralateral breast cancer in *BRCA* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015;33:31-3.
19. Narod SA, Dube MP, Klijn J, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9.
20. Haile RW, Thomas DC, McGuire V, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1863-70.
21. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:4188-98.

## แนวทางในการดูแลติดตามผู้ป่วยกรณี que พบว่ามีกรกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* (Surveillance in *BRCA1* and *BRCA2* mutation patients)

ผศ.นพ.องอาจ โสมอินทร์

ในกรณี que พบว่าผู้ป่วยมีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* แพทย์ผู้ให้การรักษาควรให้ความรู้กับผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจเกี่ยวกับอาการและอาการแสดงของมะเร็งชนิดต่าง ๆ ที่อาจจะเกิดขึ้น โดยในส่วนของความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม มีแนวทางในการติดตามดังต่อไปนี้

### เพศหญิง

1. ตรวจเต้านมด้วยตนเอง (breast self exam, BSE) เริ่มตอนอายุ 18 ปี แนะนำให้ตรวจช่วงหลังมีประจำเดือน 1-2 สัปดาห์ของทุกเดือน
2. ตรวจเต้านมด้วยแพทย์ (clinical breast exam, CBE) เริ่มตรวจตอนอายุ 25 ปี ทุก 6-12 เดือน
3. การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม (breast screening)
  - 3.1. อายุ 25-29 ปี แนะนำให้ตรวจ breast MRI with contrast หรือถ้าไม่สามารถตรวจ MRI ได้ อาจพิจารณาตรวจ mammogram (+/- tomosynthesis) with ultrasound แทน ทุก 1 ปี
  - 3.2. อายุ 30-75 ปี แนะนำให้ตรวจ mammogram (+/- tomosynthesis) with ultrasound และ/หรือ breast MRI with contrast ทุก 1 ปี
  - 3.3. อายุมากกว่า 75 ปี ให้พิจารณาเป็นรายๆตามความเหมาะสม
4. ให้ข้อมูลเกี่ยวกับการผ่าตัดเต้านมเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม

### เพศชาย

1. ตรวจเต้านมด้วยตนเอง (breast self exam, BSE) เริ่มตอนอายุ 35 ปี
2. ตรวจเต้านมด้วยแพทย์ (clinical breast exam, CBE) เริ่มตรวจตอนอายุ 35 ปี ทุก 12 เดือน
3. ในกรณี que มี gynecomastia ร่วมด้วย แนะนำให้ตรวจ mammogram และ ultrasound ตอนอายุ 50 ปี หรือ ตอน 10 ปีก่อนอายุของญาติสายตรงเพศชายที่เป็นมะเร็งเต้านม โดยเริ่มทำตอนอายุที่น้อยกว่า

### รายละเอียดอื่น ๆ

การตรวจ breast MRI แนะนำให้ตรวจช่วงวันที่ 7-15 ของรอบประจำเดือน โดย breast MRI ที่มีคุณภาพ ควรประกอบด้วย การมี breast coil สามารถทำ biopsy under MRI guidance มีรังสีแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญ ในการแปลผล และมีเครื่องตรวจในพื้นที่ใกล้เคียง

การตรวจ mammogram แนะนำให้ตรวจด้วย tomosynthesis ร่วมด้วย โดยเฉพาะในรายที่อายุน้อย (น้อยกว่า 40 ปี) ที่มีเนื้อเยื่อของเต้านมมีความหนาแน่น เพื่อเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัย

Breast MRI มีความไวในการตรวจพบมะเร็งเต้านมสูงกว่า mammogram (breast MRI vs mammogram sensitivity; ร้อยละ 77-94 vs ร้อยละ 33-59) แต่มีความจำเพาะต่ำกว่า mammogram เล็กน้อย (breast MRI vs mammogram specificity; ร้อยละ 81-98 vs ร้อยละ 92-100)

## เอกสารอ้างอิง

- 1.NCCN guideline. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 2.2022.
- 2.Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Eng J Med* 2004;351:427-437.
- 3.Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and MRI for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8469-8476.
- 4.Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. Screening with MRI and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer : a prospective multicenter cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005;365:1769-1778.
- 5.Sardanelli F, Podo F, D'Annolo G, et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim result. *Radiology* 2007;242:698-715.
- 6.Passaperuma K, Warner E, Causer PA, et al. Long-term results of screening with MRI in women with *BRCA* mutations. *Br J Cancer* 2012;107:24-30.

## แนวทางการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA*

มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย

### บทนำ

มะเร็งเต้านม เป็นมะเร็งที่พบบ่อยในผู้หญิงไทย และทั่วโลก จากข้อมูล GLOBOCAN 2020 พบว่ามีอุบัติการณ์ผู้ป่วยใหม่ทั้งเพศชายและเพศหญิง ประมาณ 22,158 รายเพิ่มขึ้นจากปี ค.ศ. 2018 ที่มีอุบัติการณ์ผู้ป่วยใหม่ ประมาณ 19,510 ราย<sup>(1)</sup> สำหรับอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นนั้นเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่ อายุที่เพิ่มมากขึ้นของประชากรทั่วโลกรวมทั้งประชากรไทย อาหารการกินที่มีลักษณะทางสังคมที่เปลี่ยนแปลงไปเหมือนประเทศทางตะวันตกมากขึ้น นอกจากนี้การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมและการที่ประชาชนทั่วไปตระหนักถึงโรคมะเร็งเต้านมก็เป็นสาเหตุที่ทำให้พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่เพิ่มมากขึ้นทุกปี สำหรับอัตราการเสียชีวิต พบว่าจากความก้าวหน้าในการรักษาทั้งวิธีการผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัดต้านฮอร์โมน การรักษาด้วยยามุ่งเป้า และการฉายรังสีรักษาจึงทำให้อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมลดลงอย่างมากเมื่อเทียบกับมะเร็งอื่น ๆ ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่ามะเร็งเต้านมเป็นปัญหาที่สำคัญทางด้านสาธารณสุขในประเทศไทย

สาเหตุของการเกิดมะเร็งเต้านม ในปัจจุบัน ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด แต่พบว่าอายุที่มากขึ้น, การได้รับฮอร์โมนเพศหญิงที่มากกว่าปกติจากการรับประทานยาฮอร์โมนทดแทนหรือยาคุมกำเนิดเป็นระยะเวลานาน ๆ หรือการได้รับการฉายรังสีรักษาบริเวณทรวงอกในช่วงวัยเด็ก อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งเต้านม นอกจากนี้พบว่าผู้หญิงที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมในครอบครัว เช่น hereditary breast and ovarian syndrome, Li-Fraumeni syndrome, Cowden syndrome ในครอบครัว หรือถึงแม้ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนก่อโรคทางพันธุกรรม ดังกล่าวข้างต้น แต่ถ้าในครอบครัวมีญาติพี่น้อง first degree relatives เป็นมะเร็งเต้านม โอกาสที่ผู้หญิงกลุ่มนี้จะเป็นโรคมะเร็งเต้านมก็สูงมากขึ้นกว่าคนทั่วไป

### มะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (familial or hereditary breast cancer)

พันธุกรรมเป็นสาเหตุสำคัญสาเหตุหนึ่งของการเกิดมะเร็งเต้านม เมื่อวิเคราะห์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั่วไปพบว่ามีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 10-30 ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด โดยยีนพันธุกรรมที่มีบทบาทและพบมากที่สุด ในมะเร็งเต้านม ได้แก่ *BRCA1* และ *BRCA2* (germline *BRCA1/2* mutation) ซึ่งพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 3-5<sup>(2,3)</sup> แต่เมื่อตรวจยีน *BRCA1/2* ในกลุ่มเฉพาะที่มีประวัติครอบครัวพบว่าอุบัติการณ์มากถึงร้อยละ 20<sup>(4)</sup> นอกจากนี้ยีน *BRCA1* or *BRCA2* แล้วยีนอื่น ๆ ได้แก่ *CDH1*, *PALB2*, *STK12* และ *TP53* ก็เป็นยีนชนิด high penetrance เช่นกัน กล่าวคือถ้าผู้ป่วยมียีนดังกล่าว มีโอกาสเกิดมะเร็งเต้านมในช่วงอายุสูงกว่า ส่วนยีนอื่น ๆ ได้แก่ *ATM*, *BRIP1*, *CHEK2* และ *PALB2* เป็นยีนชนิด moderate-penetrance มีโอกาสเกิดมะเร็งเต้านมในช่วงอายุจะต่ำกว่ายีนกลุ่มแรก<sup>(5,6)</sup> อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีประวัติครอบครัวสายตรงสงสัย ส่วนหนึ่งอาจตรวจไม่พบยีนทางพันธุกรรมได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าทำการตรวจวิเคราะห์แบบ single gene testing

เมื่อเปรียบเทียบมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ชนิด *BRCA1* พบว่า มักพบมากในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple negative หรือมะเร็งรังไข่ ในขณะที่ชนิด *BRCA2* มักพบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด hormonal receptor positive breast cancer หรือมะเร็งเต้านมในเพศชาย หรือมะเร็งตับอ่อน หรือมะเร็งต่อมลูกหมากมากกว่า ดังนั้นนอกจากอายุ ประวัติทางพันธุกรรมแล้ว ชนิดของมะเร็งเต้านมและหรือมะเร็งร่วมอื่น ๆ ก็สามารถนำมาใช้ช่วยทำนายยีนพันธุกรรมที่น่าจะเกี่ยวข้องได้

พยาธิกำเนิดของ hereditary breast cancer โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *BRCA1/2* mutation พบว่าเกิดจากความผิดปกติของยีน *BRCA1* หรือ *BRCA2* ที่มีการกลายพันธุ์มาตั้งแต่กำเนิด ยีนนี้เป็น tumor suppressor gene ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการซ่อมแซมสายดีเอ็นเอในขั้นตอน homologous recombinant ซึ่งเป็นการซ่อมแซมดีเอ็นเอสายคู่เมื่อขาดการซ่อมแซมวิธีนี้ ทั่วไปเซลล์จะเปลี่ยนไปใช้การซ่อมแซมด้วยวิธีอื่น ๆ แทน ส่วนมากเป็นกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอแบบสายเดี่ยว โดยอาศัยโปรตีนและเอนไซม์หลายชนิด รวมทั้งเอนไซม์ poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)<sup>(7,8)</sup> ทำให้มีการศึกษาก่อนหน้านี้มากมายเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดกลุ่ม Platinum compounds<sup>(9)</sup> และ ยามุ่งเป้า PARP inhibitors ในผู้ป่วย *BRCA1/2* mutation โดยยาทั้งสองกลุ่มดังกล่าวได้รับการรับรองทั้งในต่างประเทศและประเทศไทยให้ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* หรือ *BRCA2* และได้รับการรักษามาก่อนอย่างน้อย 1-2 line ล่าสุดทาง National Comprehensive Cancer Network ในสหรัฐอเมริการับรองการรักษาเสริมด้วยยา Olaparib ซึ่งเป็น PARP inhibitor ตัวหนึ่ง ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี *BRCA1/2* mutation ระยะแรกที่มีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูงหลังผ่าตัด

**การส่งตรวจยีน *BRCA1/2* ในมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ตามข้อบ่งชี้ของการส่งตรวจยีน *BRCA1* หรือ *BRCA2* ของประเทศไทย**

โดยถ้าพิจารณาจากประวัติทั่วไปและประวัติครอบครัวแล้วพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายนั้นมีปัจจัยเสี่ยงหลายข้อ แนะนำให้ตรวจยีนทางพันธุกรรมเพิ่มเติมเพราะมีโอกาสที่จะเป็นมะเร็งเต้านมที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมสูง

### **คำแนะนำในการส่งตรวจยีนทางพันธุกรรมในมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม**

เนื่องจากยีน *BRCA1/BRCA2* เป็นยีนที่พบมากที่สุดที่สุดในมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ดังนั้น National comprehensive cancer network ในสหรัฐอเมริกาและสมาคมในยุโรปแนะนำการตรวจ germline *BRCA1/BRCA2* ในผู้ป่วยที่สงสัยมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม เป็นอันดับแรก

ก่อนส่งตรวจหาพันธุกรรม แพทย์ผู้รักษา ได้แก่ ศัลยแพทย์ อายุรแพทย์มะเร็งวิทยา แพทย์รังสีรักษา แพทย์หรือพยาบาลที่เชี่ยวชาญทางพันธุกรรม จำเป็นต้องทำการพูดคุยกับผู้ป่วยและครอบครัวเพื่อทำความเข้าใจในเรื่องตัวโรคมะเร็ง, โอกาสที่จะตรวจพบยีนทางพันธุกรรม, ขั้นตอนและวิธีการตรวจ รวมทั้งผลของการตรวจยีน โดยสามารถเลือกตรวจวิธี single gene testing เช่น *BRCA1/2* หรือวิธี multi-gene testing จากการศึกษาตรวจเลือดหรือเซลล์เยื่อในช่องปาก โดยขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย

### การรักษามะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม

การรักษา มะเร็งเต้านมทั่วไป มักใช้การรักษาหลายวิธีร่วมกัน เช่น การผ่าตัดเต้านมและเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ การรักษาด้วยรังสีรักษา และการรักษาด้วยยา ซึ่งประกอบด้วยยาเคมีบำบัด ยาต้านฮอร์โมนและยาพุ่งเป้าต้าน HER2 การรักษาจะมีแตกต่างกันขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย สำหรับการรักษามะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมนั้นก็เหมือนกับมะเร็งเต้านมทั่วไป โดยจำเป็นต้องพิจารณาจากระยะของโรคมะเร็ง ชนิดของมะเร็งเต้านมจากการตรวจ immunohistochemistry ในชิ้นเนื้อเพิ่มเติมและโอกาสที่โรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำมากขึ้นเพียงใด กล่าวคือ ในมะเร็งเต้านมระยะแรก ซึ่งมีจุดมุ่งหมายเพื่อหายขาดจากโรค การรักษาหลัก คือ การผ่าตัดเต้านมและเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ การรักษาด้วยรังสีรักษาพิจารณาเมื่อมีข้อบ่งชี้ สำหรับการรักษาเสริมก่อนหรือหลังผ่าตัดด้วยยานั้น ถ้าเป็นมะเร็งเต้านมชนิด triple negative แนะนำการรักษาด้วยยา คือ ยาเคมีบำบัดสูตร anthracycline และหรือ taxane based โดยอาจมีการใช้ยาเคมีสูตร platinum ในบางรายที่ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่มากใน neoadjuvant setting เนื่องจากการเพิ่มยา platinum ในสูตรการรักษาด้วย anthracycline and taxane based ทำให้ก้อนมะเร็งมีขนาดลดลง และ พบภาวะ pathologic complete response (pCR) ได้ดีกว่าการรักษาด้วยยาเคมี anthracycline and taxane based เพียงอย่างเดียว ซึ่ง pCR ที่มากกว่าทำให้กลุ่มที่ได้รับยา platinum มีโอกาสที่โรคมะเร็งจะกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าเช่นกัน<sup>(11-13)</sup>

สำหรับมะเร็งเต้านมชนิด hormonal receptor positive ระยะแรกนั้น การรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน ได้แก่ Tamoxifen และหรือ aromatase inhibitors เป็นการรักษาหลัก ส่วนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมหรือไม่นั้น พิจารณาจากระยะของโรคและในโอกาสที่โรคมะเร็งเต้านมจะกลับเป็นซ้ำมากหรือน้อย ในรายที่มีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูง แนะนำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อน 3-6 เดือน แล้วตามด้วยการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน ส่วนการรักษาเสริมด้วยยาพุ่งเป้า PARP inhibitor เช่น Olaparib นั้น จากข้อมูลในการศึกษาระยะที่ 3 ชื่อ OlympiA จำนวนอาสาสมัคร 1,836 ราย ที่ศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วยยา Olaparib ขนาดยา 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 1 ปี ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่มี *BRCA1/2* germline pathogenic or likely pathogenic และมีโอกาสกลับเป็นซ้ำตามหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนหรือหลังผ่าตัดสูง พบว่ากลุ่มที่ได้ยา Olaparib มีค่า 3-year invasive disease free survival ดีกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio 0.58; 99.5% CI, 0.41 to 0.82;  $p < 0.001$ ) โดยที่มีผลข้างเคียงของยา Olaparib เล็กน้อยและไม่แตกต่างจากผลข้างเคียงที่มีรายงานมาก่อนหน้านี้<sup>(14)</sup> ดังนั้น National Comprehensive Cancer Network ของสหรัฐอเมริกา รวมทั้งทางยุโรป จึงแนะนำให้ใช้ยา Olaparib ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวข้างต้นแต่ในประเทศไทย ยา Olaparib ยังไม่ได้รับรองให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากรอขออนุมัติขึ้นทะเบียนการใช้ยาจากสำนักงานอาหารและยาของประเทศไทย

สำหรับมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายนั้น การรักษามีจุดมุ่งหมายเพื่อการควบคุมโรค ยืดระยะเวลาการรอดชีวิต โดยทั่วไปการรักษาด้วยยาเป็นการรักษาหลัก ส่วนการผ่าตัดหรือการรักษาด้วยรังสีรักษาจะทำเมื่อมีข้อบ่งชี้เท่านั้น ในการรักษามะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมก็เหมือนกับการรักษามะเร็งเต้านมทั่วไปเช่นกัน กล่าวคือ ถ้าเป็นมะเร็งเต้านมชนิด triple negative ระยะแพร่กระจาย แนะนำการรักษาด้วยยา คือยาเคมีบำบัดสูตร anthracycline และหรือ taxane based ในรายที่ยังไม่เคยได้รับยาเคมีสูตรนี้ในการรักษา ก่อนหรือหลังผ่าตัดมาก่อน ส่วนในรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดทั้งสองชนิดนี้มาแล้ว แนะนำการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรอื่น เช่น Capecitabine, Eribulin, Vinorelbine เป็นต้น สำหรับยาเคมีสูตร platinum เช่น Cisplatin หรือ Carboplatin นั้นแนะนำให้ใช้เป็นรายที่ 1-2 ตามหลังการรักษาด้วยยาเคมีสูตร anthracycline และหรือ taxane based<sup>(15-17)</sup> ในรายที่ตรวจขึ้นเนื้อ พบโปรตีน PD-L1 เป็นบวก แนะนำการรักษาด้วยยา pembrolizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร paclitaxel หรือ Nab-paclitaxel หรือ Carboplatin และ Gemcitabine ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เช่นเดียวกับมะเร็งเต้านมชนิด triple negative ทั่วไป

ในส่วนของมะเร็งเต้านมชนิด hormonal receptor positive ระยะแพร่กระจายนั้น การรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน ได้แก่ Tamoxifen และหรือ aromatase inhibitors ร่วมกับยามุ่งเป้า CDK4/6 inhibitor เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยที่โรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำไม่มากและยังไม่มีภาวะ visceral crisis โดยถ้าโรคมะเร็งลุกลามมากขึ้นหลังการรักษาสูตรแรก ร่วมกับยังคงตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนและไม่มีภาวะ visceral crisis แนะนำการรักษาสูตรต่อไปด้วยยาต้านฮอร์โมนแบบต่าง ๆ ก่อน ส่วนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดนั้น จะพิจารณาในรายที่ดื้อต่อยาต้านฮอร์โมนหรือโรคมะเร็งที่กลับเป็นซ้ำมีภาวะ visceral crisis โดยยาเคมีบำบัดนั้น แนะนำยาเคมีบำบัดสูตร anthracycline และหรือ taxane based ในรายที่ยังไม่เคยได้รับยาเคมีสูตรนี้ในการรักษา ก่อนหรือหลังผ่าตัดมาก่อน ส่วนในรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดทั้งสองชนิดนี้มาแล้ว แนะนำการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรอื่น เช่น Capecitabine, Eribulin, Vinorelbine สำหรับยาเคมีสูตร platinum เช่น Cisplatin หรือ Carboplatin นั้นแนะนำให้ใช้เป็นรายที่ 1-2 ตามหลังการรักษาด้วยยาเคมีสูตร anthracycline และหรือ taxane based แล้ว ส่วนการรักษาด้วยยามุ่งเป้า PARP inhibitor เช่น Olaparib หรือ Talazoparib นั้น จากข้อมูลในสองการศึกษา ระยะที่ 3 ที่มีความคล้ายคลึงกันชื่อ OlympiAD และ EMBRACA ที่ศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วยยา Olaparib ขนาดยา 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งหรือยา Talazoparib ขนาดยา 1 มิลลิกรัมต่อวัน กับยาเคมีบำบัดสูตรปกติ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี germline *BRCA1/2* mutation ผลการศึกษาของทั้งสองการศึกษาพบว่า ทั้งยา Olaparib และ Talazoparib มีค่า median progression free survival และอัตราการตอบสนองโดยรวมดีกว่ายาเคมีบำบัด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น National Comprehensive Cancer Network ของสหรัฐอเมริกา รวมทั้งทางยุโรปและประเทศไทย จึงแนะนำให้ใช้ยา Olaparib และ Talazoparib ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี germline *BRCA1/2* mutation ดังกล่าวข้างต้น<sup>(18,19)</sup>



ถึงแม้ว่าปัจจุบันมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมมีการศึกษาที่เกี่ยวข้องมากมายทำให้มีความก้าวหน้าทั้งเรื่องของความรู้ความเข้าใจทางชีวโมเลกุลและการรักษาด้วยยาใหม่ๆที่มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่พบว่ายังมีข้อจำกัดในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากยามุ่งเป้า PARP inhibitor เช่น Olaparib เป็นยาที่มีราคาสูง ไม่สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั่วไป นอกจากนี้ยา Talazoparib ก็ยังไม่มีในประเทศไทย ทำให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ได้ผลที่ดีเท่าที่ควร อย่างไรก็ตามการส่งตรวจยีนพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* ทางห้องปฏิบัติการในมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ก็ยังมีประโยชน์ทำให้แพทย์ผู้รักษาทราบและวางแผนการรักษาที่เฉพาะเจาะจงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในอนาคต

## เอกสารอ้างอิง

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2021; 71(3):209-249.
2. Apostolou P, Fostira F (2013) Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int* 2013:747318.
3. Kemp Z, Turnbull A, Yost S, Seal S, Mahamdallie S, Poyastro- Pearson E, Warren-Perry M, Eccleston A, Tan MM, Teo SH, Turner N, Strydom A, George A, Rahman N. Evaluation of cancer-based criteria for use in mainstream *BRCA1* and *BRCA2* genetic testing in patients with breast cancer. *JAMA Netw Open* 2019; 2(5):e194428.
4. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of *BRCA* mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol* 2019;11:543–561.
5. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol* 2015; 26(7):1291–1299.
6. Piffer A, Luporsi E, Mathelin C (2018). *PALB2*, a major susceptibility gene for breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018;46(10–11):701–705.
7. Lee, J. M., Ledermann, J. A. & Kohn, E. C. PARP inhibitors for *BRCA1/2* mutation associated and *BRCA*-like malignancies. *Ann. Oncol.* 25, 32–40 (2014).
8. Ashworth, A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J. Clin. Oncol.* 26, 3785–3790 (2008).
9. Bhattacharyya, A., Ear, U. S., Koller, B. H., Weichselbaum, R. R. & Bishop, D. K. The breast cancer susceptibility gene *BRCA1* is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. *J. Biol. Chem.* 275, 23899–23903 (2000).
10. NCCN guideline : Genetic/Familial High Risk Assessment Breast, Ovarian and Pancreatic; version 2.2022 March 9, 2022 (<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503>)
11. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Kröber S, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* (2017) 3:1378.

12. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* (2018) 19:497–509.
13. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* (2015) 33:13–21.
14. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*- Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384:2394-2405.
15. Kilburn, L. S., TNT Trial Management Group. 'Triple negative' breast cancer: a new area for phase III breast cancer clinical trials. *Clin. Oncol.* 20, 35–39 (2008).
16. Byrski, T, Dent R, Blecharz P, Foszczynska-Kloda M, Gronwald J. & Huzarski, T. et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with *BRCA1*-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res.* 14, R110 (2012).
17. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, Traina TA, Carey LA & Krag KJ, et al. TBCRC009: a multicenter phase ii clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 33, 1902–1909 (2015)
18. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masud N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377:523-533.
19. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Sara A, Hurvitz SA, Gonçalves A, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med* 2018 Aug 23;379(8):753-763.

## แนวทางการดูแลทางด้านสูตินรีเวชในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* (Gynecologic condition in *BRCA* mutation carriers)

รศ.พญ.อาบอรุณ เลิศขจรสุข

มะเร็งรังไข่ เป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับที่ 8 ของมะเร็งในสตรีทั่วโลก จากสถิติของ GLOBOCAN ในปี 2020 โดยพบ age-standardized incidence rate 6.6 ราย/แสนคน/ปี โดยพบ age-standardized mortality rate 4.2 ราย/แสนคน/ปี ในประเทศไทยพบเป็น อันดับที่ 7 ของมะเร็งในสตรี โดยพบ age-standardized incidence rate 7.9 ราย/แสนคน/ปี โดยพบ age-standardized mortality rate 4.7 ราย/แสนคน/ปี<sup>(1)</sup>

ปัจจุบัน พบว่า มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (epithelial ovarian cancer) โดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิด high grade serous มีต้นกำเนิดมาจากเซลล์ผิดปกติจากบริเวณเยื่อบุด้านในของท่อนำไข่และเป็นโรคลกลุ่มเดียวกันกับ มะเร็งเยื่อบุช่องท้อง (primary peritoneal carcinoma) และ มะเร็งท่อนำไข่ (Fallopian tube cancer) ซึ่งสัมพันธ์กับความผิดปกติของยีน ที่พบบ่อยที่สุดคือ *BRCA1* และ *BRCA2* จากรายงานในต่างประเทศพบได้ ประมาณร้อยละ 15 ของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว<sup>(2)</sup> ซึ่งเมื่อพบการกลายพันธุ์ของยีนนี้ จะเพิ่มโอกาสการเกิดมะเร็งรังไข่จากปกติร้อยละ 1.2 เป็นมีความเสี่ยงสะสมเมื่อถึงอายุ 70 ปี ถึงร้อยละ 40-60<sup>(3)</sup>

จากการศึกษาแบบพหุสถาบันในประเทศไทย พบ somatic mutation ในชิ้นเนื้อมะเร็งรังไข่ชนิด high grade serous, endometrioid และ clear cell ร้อยละ 17.3 ซึ่งหากพิจารณาเฉพาะมะเร็งรังไข่ชนิด high grade serous จะพบ *BRCA* somatic mutation ได้ถึงร้อยละ 27.3 โดยเป็น *BRCA1* ร้อยละ 16.9 *BRCA2* ร้อยละ 9.1 และทั้ง 2 ชนิด ร้อยละ 1.3<sup>(4)</sup>

### การป้องกันมะเร็งรังไข่ ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2*<sup>(5-6)</sup>

#### 1. การปรับการใช้ชีวิตประจำวัน (lifestyle modification)

เป็นการดูแลสุขภาพให้แข็งแรงเพื่อเป็นการป้องกันมะเร็งโดยทั่วไป เช่น รับประทานอาหารที่มีประโยชน์ ออกกำลังกาย พักผ่อนเพียงพอ

#### 2. การตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ (ovarian cancer screening)

โดยทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในประชากรปกติ ยังไม่พบว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่โดยวิธีใดได้ผลและอาจเพิ่มการผ่าตัดโดยไม่จำเป็น จึงไม่เป็นที่แนะนำ แต่อย่างไรก็ดี ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* อาจทำการตรวจโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด (transvaginal sonography) ร่วมกับการเจาะเลือดตรวจค่า CA-125 ทุก 6 เดือน โดยเริ่มตั้งแต่อายุ 30-35 ปี หรือ 5-10 ปีก่อนถึงอายุน้อยที่สุดที่มีคนในครอบครัวเป็นมะเร็งรังไข่ จนกว่าจะได้ทำการผ่าตัดปีกมดลูกเพื่อลดความเสี่ยง

### 3. การป้องกันโดยการให้ยา (chemoprevention)

เป็นที่ทราบกันดีว่า การรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งรังไข่ได้ โดยมีรายงานว่าสามารถลดความเสี่ยงได้ถึงร้อยละ 40-60 อย่างไรก็ดี ควรระมัดระวังว่าผู้ป่วยอาจมีมะเร็งเต้านมแฝงอยู่ด้วย แม้ว่ายาเม็ดคุมกำเนิดจะไม่ได้เป็นตัวการให้เกิดมะเร็งเต้านม แต่อาจกระตุ้นให้มะเร็งเต้านมที่มีอยู่แล้วลุกลามมากขึ้นได้

### 4. การผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงมะเร็งรังไข่ (risk reducing surgery)

การผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงมะเร็งรังไข่โดยการตัดท่อนำไข่และรังไข่ทั้ง 2 ข้าง (risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO) เป็นวิธีการที่ได้ผลดีที่สุดในการลดความเสี่ยงการเป็นมะเร็งรังไข่โดยลดความเสี่ยงได้ถึงร้อยละ 80<sup>(7-8)</sup> นอกจากนี้ RRSO ยังอาจช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมได้อีกด้วย

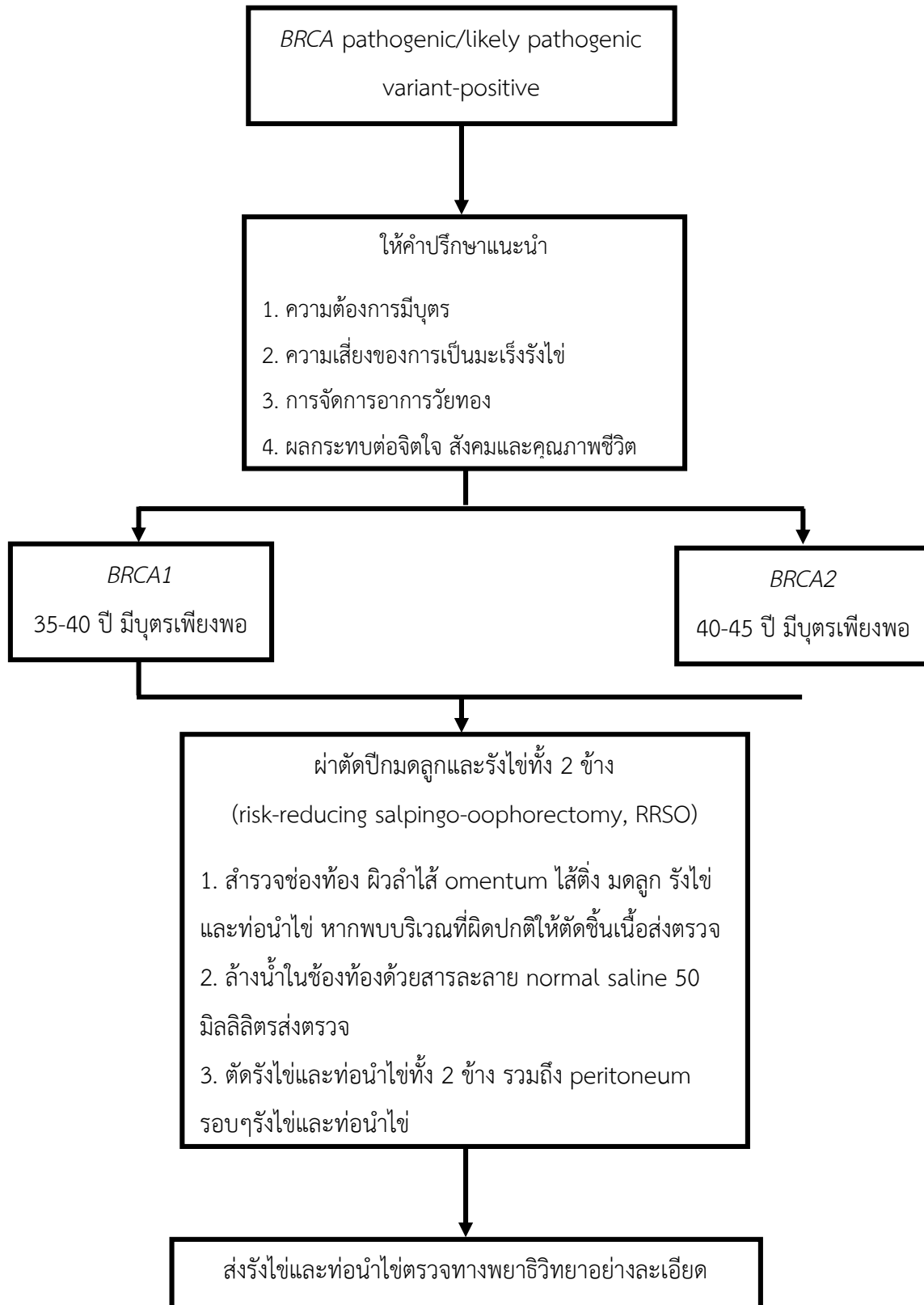
ก่อนผ่าตัด ผู้ป่วยสมควรได้รับการให้คำปรึกษาแนะนำถึงความต้องการมีบุตร ความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งรังไข่ ระดับของการป้องกันมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ ความเสี่ยงจากการขาดฮอร์โมนก่อนวัยอันควร เช่น ภาวะกระดูกพรุน โรคหัวใจและหลอดเลือด การเปลี่ยนแปลงระดับสติปัญญา อาการร้อนวูบวาบ ปัญหาทางเพศ การจัดการอาการวัยทอง ผลกระทบต่อจิตใจ สังคมและคุณภาพชีวิต

แนะนำให้ทำผ่าตัดภายหลังมีบุตรเพียงพอแล้ว ในกลุ่มที่พบ *BRCA1* pathogenic/ likely pathogenic variant สมควรทำผ่าตัดเมื่ออายุ 35-40 ปี ในกลุ่มที่พบ *BRCA2* pathogenic/ likely pathogenic variant จะพบเกิดมะเร็งรังไข่ได้ช้ากว่า *BRCA1* โดยเฉลี่ย 8-10 ปี จึงสมควรทำผ่าตัดเมื่ออายุ 40-45 ปี<sup>(9)</sup> ยกเว้นในกลุ่มที่มีญาติได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งตั้งแต่อายุน้อยกว่านั้นสมควรผ่าตัดผ่านกล้องหากสามารถทำได้

ขั้นตอนการทำผ่าตัด<sup>(10)</sup> เริ่มจากสำรวจช่องท้อง ผิวลำไส้ omentum ไล่ตั้ง มดลูก รังไข่และท่อนำไข่ หากพบบริเวณที่ผิดปกติให้ตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจ ล้างน้ำในช่องท้องด้วยสารละลาย normal saline 50 มิลลิลิตร ส่งตรวจ ตัดรังไข่และท่อนำไข่ทั้ง 2 ข้าง โดยตัดตั้งแต่ infundibulopelvic ligament ขึ้นไป 2 เซนติเมตร ตัดรังไข่และท่อนำไข่ออกจนถึง cornu รวมถึง peritoneum รอบ ๆ รังไข่และท่อนำไข่ โดยระมัดระวังให้มีการกระทบกระเทือนต่อชิ้นเนื้อให้น้อยที่สุดเพื่อป้องกันการกระจายของเซลล์ หากผ่าตัดผ่านกล้องควรนำออกโดยใช้ endobag ส่งรังไข่และท่อนำไข่ตรวจทางพยาธิวิทยาอย่างละเอียด หากพบมะเร็งหรือ serous tubal intraepithelial carcinoma ให้ทำการรักษาตามมาตรฐานต่อไป

หลังผ่าตัด ผู้ป่วยยังมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเยื่อบุช่องท้องอีกร้อยละ 1-4.33<sup>(11)</sup>

การผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงของมะเร็ง (risk reducing surgery) <sup>(12)</sup>



### การรักษาแบบพุ่งเป้าในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2*

ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* และ Homologous recombination repair อื่น ๆ พบว่าการให้การรักษาโดยใช้ยาในกลุ่ม PARP inhibitor จะทำให้อัตราการปลอดโรคและอัตราการรอดชีพยืนยาวขึ้น

ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งรังไข่รายใหม่ ชนิด high-grade serous หรือ endometrioid ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ระยะที่ 3 และ 4 ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ จากการศึกษา SOLO-1 โดยการให้ยา Olaparib รับประทานเปรียบเทียบกับยาหลอกอย่างต่อเนื่องภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิด platinum พบ 3-year PFS rate ร้อยละ 60 เทียบกับร้อยละ 27 (HR 0.30, 95%CI 0.23-0.41,  $p < 0.001$ )<sup>(13)</sup> Median PFS 56 เดือน เทียบกับ 13.8 เดือน (HR 0.30, 95%CI 0.23-0.41,  $p < 0.001$ )<sup>(14)</sup> ส่วน median overall survival ในกลุ่มนี้ ยังไม่สามารถรายงานได้เนื่องจากมีผู้ป่วยเสียชีวิตไม่ถึงครึ่ง

ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่มีการกลับเป็นซ้ำ ชนิดที่มีการตอบสนองดีต่อ platinum (platinum sensitive) ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2*

จากการศึกษา SOLO-2 โดยการให้ยา Olaparib รับประทานเปรียบเทียบกับยาหลอกอย่างต่อเนื่อง ภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิด platinum พบ median PFS 19.1 เดือน เทียบกับ 5.5 เดือน (HR 0.30, 95%CI 0.22- 0.41;  $p < 0.0001$ )<sup>(15)</sup> และ median overall survival 51.7 เดือน เทียบกับ 38.8 เดือน (HR 0.74, 95%CI 0.54-1.00;  $p = 0.0537$ )<sup>(16)</sup>

## เอกสารอ้างอิง

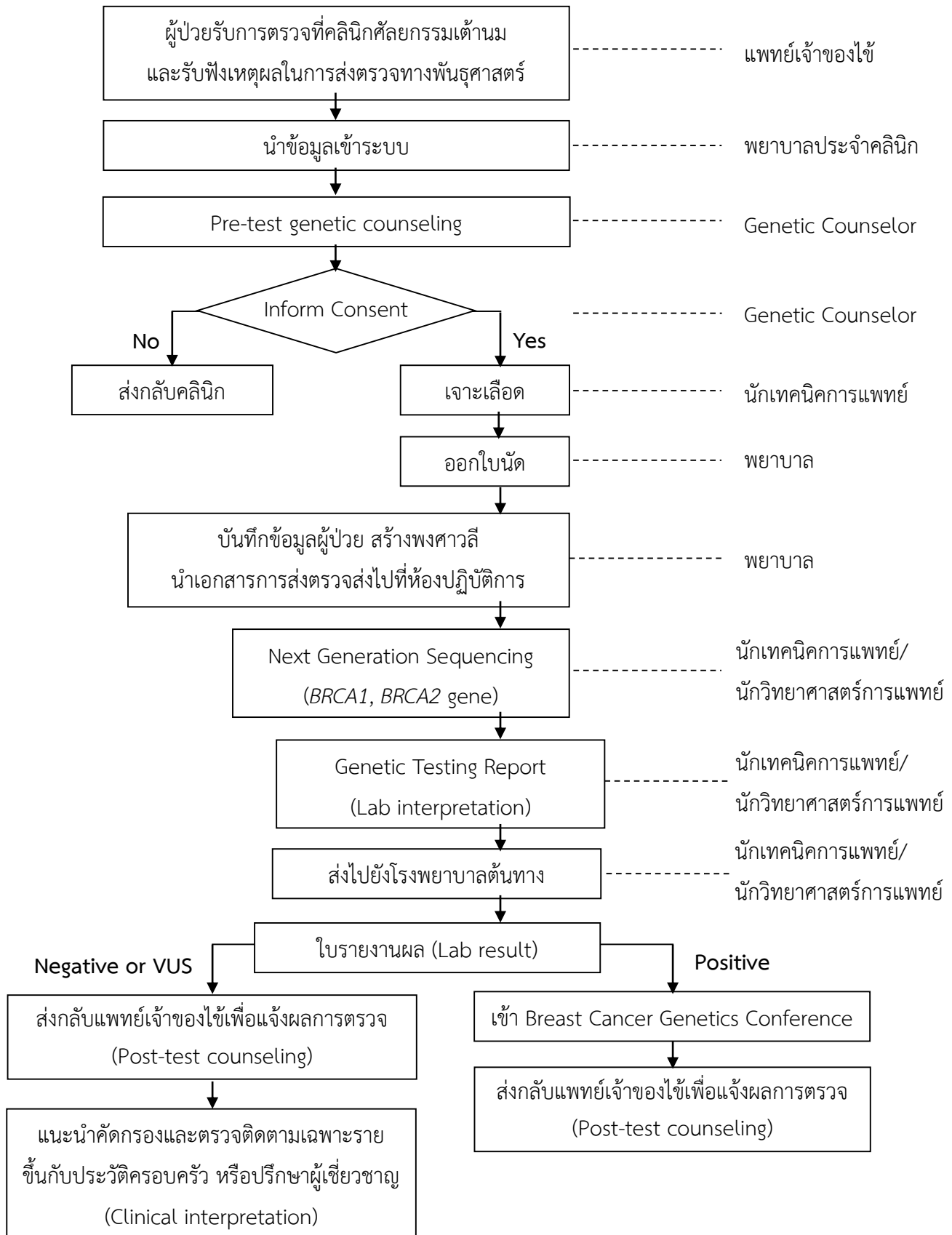
1. GLOBOCAN. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/764-thailand-fact-sheets.pdf>
2. Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, et al. Frequencies of *BRCA1* and *BRCA2* mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:353-7.
3. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:812-22.
4. Lertkhachonsuk AA, Suprasert P, Manchana T, Kittisiam T, Kantathaworn N, Chansoon T, et al. Prevalence of tissue *BRCA* mutation in ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a multi-institutional study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21:2381-8.
5. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)
6. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, Senkus E, ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in *BRCA* mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v103-10.
7. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:80-87.
8. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of *BRCA1*- and *BRCA2*-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008;26:1331-7.
9. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *J Clin Oncol* 2015;32:1547-53.



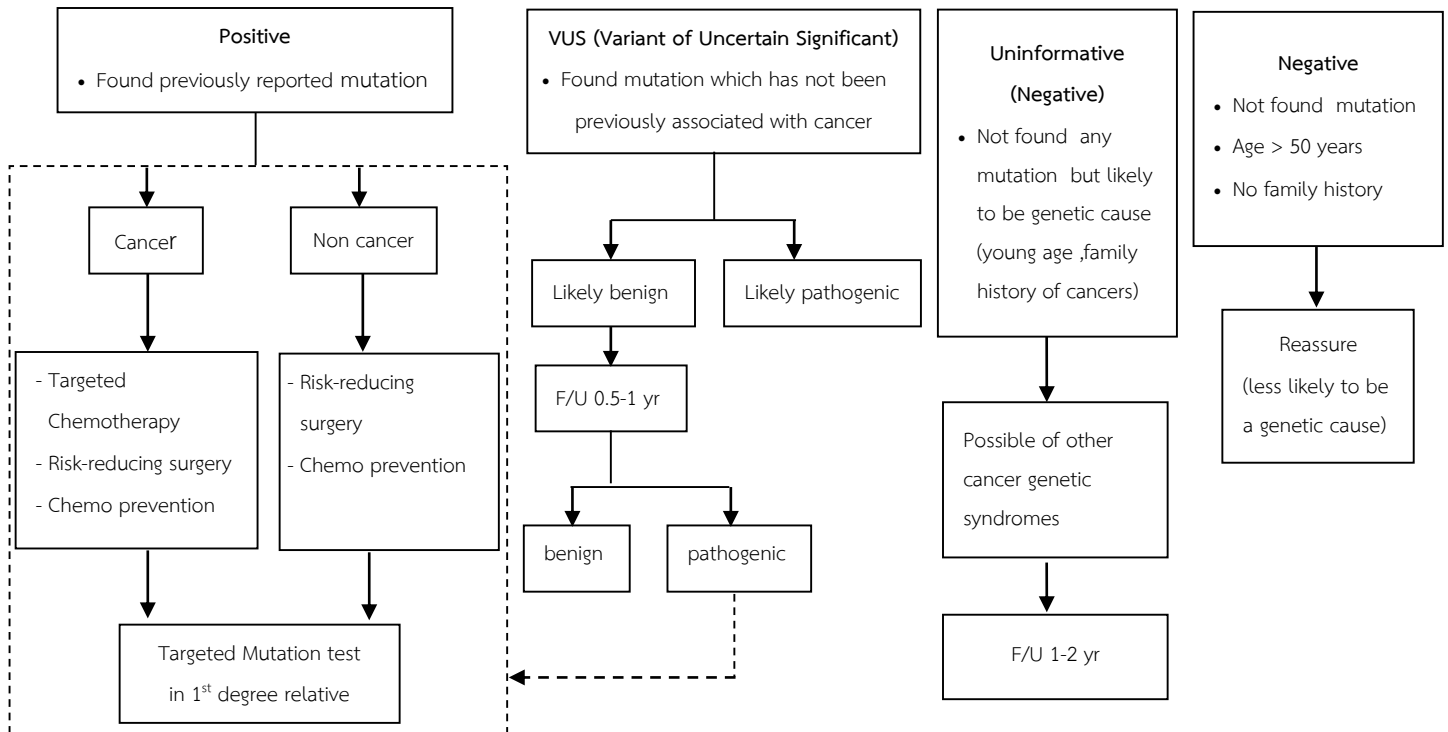
10. Powell CB, Chen LM, McLennan J, Crawford B, Zaloudek C, Rabban JT, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in *BRCA* mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:846-51.
11. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609-15.
12. สมาคมมะเร็งนรีเวชไทยและราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งรังไข่. พี.เค.ดีไซน์:นนทบุรี 2562.
13. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505.
14. Banerjee S, Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a *BRCA* mutation (SOLO-1/GOG3004): 5-year follow-up of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1721-31.
15. Pujade-Lorraine E, Lederman JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-84.
16. Poveda A, Floquet A, Lederman J, Asher R, Penson R, Oza A, et al. Final overall survival results from SOLO2/ENGOT-ov21: a phase III trial assessing maintenance olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a *BRCA* mutation. Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2020.

## ภาคผนวก

## 1 ตัวอย่างแผนภาพแสดงการดำเนินงาน (Protocol Flow Chart)



## แนวทางการแปลผลทางคลินิก (Clinical interpretation)



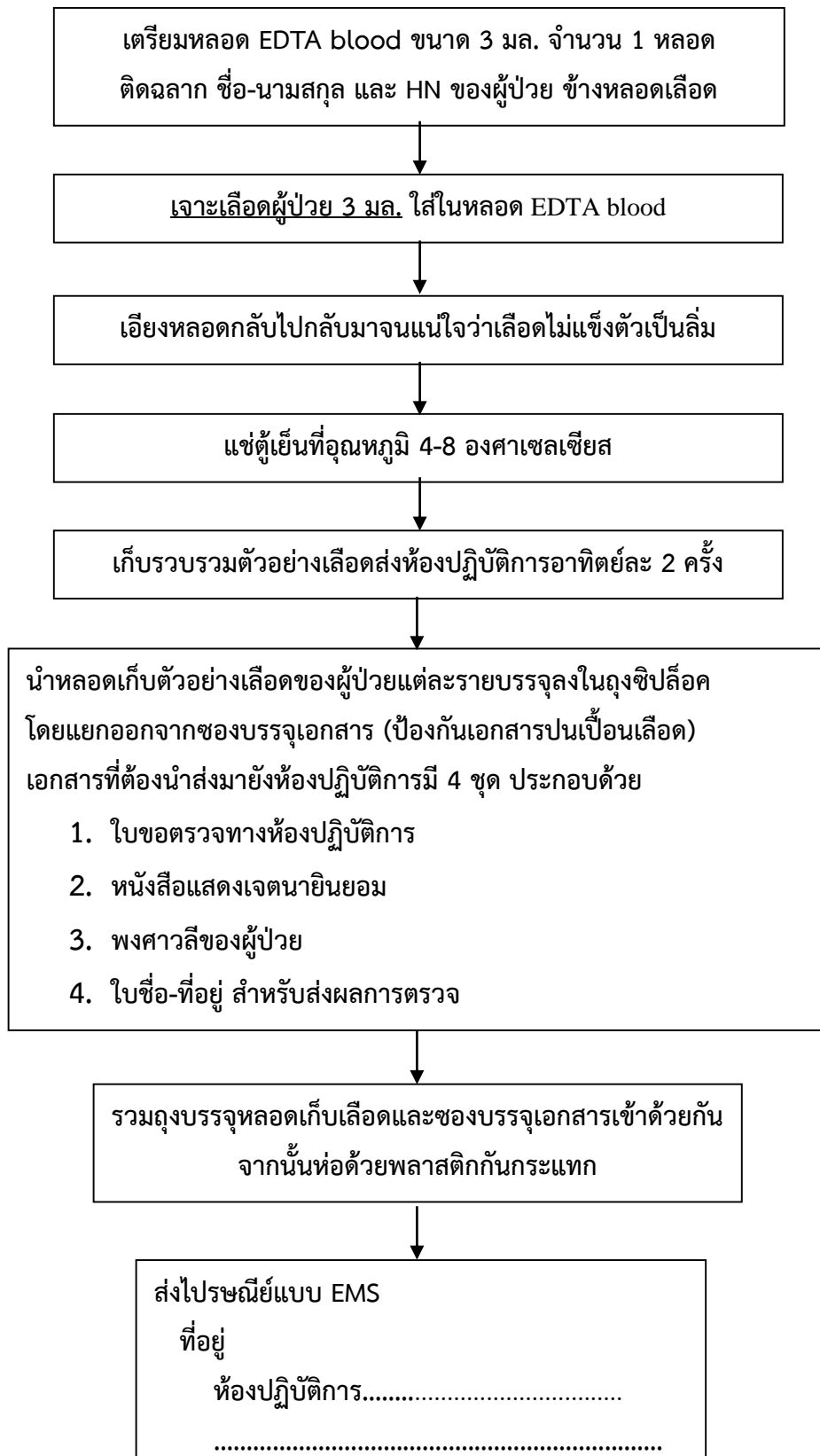
แนวทางการแปลผลทางคลินิก (Clinical interpretation) มี 4 รูปแบบ ประกอบการพิจารณาสำหรับแพทย์ที่เป็นผู้แจ้งผล เนื่องจากปัญหาที่พบบ่อยคือการแปลผล VUS or Negative คลาดเคลื่อน ตัวอย่างกรณีผู้ป่วย อายุ 30 ปี ไม่มีประวัติครอบครัว ตรวจ *BRCA* - negative แพทย์ควรพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติม เช่น panel test of other hereditary breast CA syndrome (e.g. Lynch, Li-Fraeumini, Cowden syndrome) เพราะใน extreme or unusual age ไม่สามารถตัด genetic cause ได้ หรือใน VUS ที่มีประวัติครอบครัวชัดเจน สามารถส่งต่อ geneticist ตรวจหาความสัมพันธ์ของยีนนี้จากสมาชิกในครอบครัวได้

### คำอธิบายแผนภาพแสดงการดำเนินงาน (Protocol Flow Chart)

1. ผู้ป่วยเข้ารับการตรวจที่คลินิกศัลยกรรมเต้านมและรับฟังเหตุผลในการส่งตรวจทางพันธุศาสตร์โดยแพทย์เจ้าของไข้
2. พยาบาลประจำคลินิกนำข้อมูลของผู้ป่วยเข้าระบบแล้วส่งต่อเพื่อไปรับฟังคำปรึกษาทางพันธุศาสตร์
3. ผู้ป่วยเข้าพบพยาบาลผู้ให้คำปรึกษาด้านพันธุศาสตร์ (Genetic Counselor)  
 \*\*พยาบาลต้องได้รับการฝึกอบรมมาเป็นพิเศษเพื่อให้คำปรึกษาด้านพันธุศาสตร์แก่ผู้ป่วยและครอบครัวในการตัดสินใจเกี่ยวกับการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์
4. ผู้ป่วยอ่านข้อมูลในเอกสารชี้แจงและหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้ารับการตรวจทางพันธุศาสตร์ (Patient Information Sheet and Informed Consent Form)
5. หลังจากผู้ป่วยรับฟังและอ่านข้อมูลในเอกสารชี้แจงเรียบร้อยแล้ว จะแบ่งออกเป็น 2 กรณี ดังนี้  
 กรณีที่ 1 : ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้ารับการตรวจ  
 จะดำเนินการส่งผู้ป่วยกลับไปคลินิกเพื่อเข้ารับการรักษาตามระบบ  
 กรณีที่ 2 : ผู้ป่วยยินยอมเข้ารับการตรวจ  
 ผู้ป่วยลงนามในเอกสารชี้แจงและหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้ารับการตรวจทางพันธุศาสตร์จำนวน 3 ชุด (สำหรับผู้ป่วย 1 ชุด, สำหรับโรงพยาบาล 1 ชุด และสำหรับส่งทางห้องปฏิบัติการ 1 ชุด)
6. สำหรับผู้ป่วยที่ยินยอมเข้ารับการตรวจทางพันธุศาสตร์ พยาบาลผู้ให้คำปรึกษาด้านพันธุศาสตร์สัมภาษณ์เพื่อซักประวัติครอบครัวแล้วบันทึกข้อมูลผู้ป่วยในใบขอตรวจทางห้องปฏิบัติการและสร้างพงศาวลี
7. ผู้ป่วยไปยังจุดเจาะเลือด เพื่อให้ทันกเทคนิคการแพทย์หรือพยาบาลทำการเจาะเลือดปริมาณ 3 มิลลิลิตร ใส่ลงในหลอด EDTA blood (จุกสีม่วง) เสร็จแล้วดำเนินการตามระบบเพื่อออกไปนัด
8. พยาบาลบรรจุหลอดตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยลงในถุงซิปล็อคโดยแยกแต่ละราย แล้วนำถุงที่บรรจุหลอดเลือดทั้งหมดใส่รวมในถุงขนาดใหญ่ โดยแยกออกจากซองบรรจุเอกสาร (เพื่อป้องกันเอกสารปนเปื้อนเลือด) ซึ่งเอกสารที่นำส่งประกอบด้วย ใบขอตรวจทางห้องปฏิบัติการ, หนังสือแสดงเจตนายินยอม, พงศาวลีของผู้ป่วย และใบชื่อ-ที่อยู่ สำหรับส่งผลการตรวจ จากนั้นห่อด้วยพลาสติกกันกระแทกอีกชั้นหนึ่ง และทำการปิดผนึกกล่องพัสดุเพื่อเตรียมจัดส่ง โดยทำการส่งไปรษณีย์ด่วนพิเศษ (EMS) ที่อุณหภูมิห้อง และนำส่งห้องปฏิบัติการที่จะส่งตรวจ
9. ห้องปฏิบัติการรับกล่องพัสดุส่งตรวจ ทำการบันทึกข้อมูล และดำเนินการตามระบบ
10. การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของจีโนมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมใช้เทคนิค Next Generation Sequencing โดยมุ่งเน้นที่ยีน *BRCA1* และ *BRCA2*
11. ทีมวิจยวิเคราะห์ข้อมูล แปลผลการตรวจ และออกใบรายงานผลการตรวจทางพันธุศาสตร์ แล้วดำเนินการส่งผลไปที่โรงพยาบาลต้นทาง  
 \*\*ไม่มีการส่งผลทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ (e-mail)

12. โรงพยาบาลต้นทางรับใบรายงานผลทางห้องปฏิบัติการ (Lab interpretation) แล้วส่งต่อให้แพทย์เจ้าของไข้ ซึ่งแบ่งผลการตรวจออกเป็น 2 กรณี ดังนี้
  - กรณีที่ 1 : ผลการตรวจเป็นลบ (Negative) หรือ คลุมเครือ (VUS)  
ส่งใบรายงานผลให้แพทย์เจ้าของไข้เพื่อแจ้งผลการตรวจให้กับผู้ป่วย
  - กรณีที่ 2 : ผลการตรวจเป็นบวก (Positive)
13. นำผลการตรวจเข้าประชุมเพื่อการวิเคราะห์ และแปลผลรหัสพันธุกรรมที่มีผลต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านม (Breast Cancer Genetics Conference) ร่วมกับประวัติผู้ป่วยและประวัติครอบครัว (Clinical interpretation)
14. ส่งใบรายงานผลทางคลินิก (Clinical interpretation) ให้กับแพทย์เจ้าของไข้เพื่อแจ้งผลการตรวจให้กับผู้ป่วย (Post-test counseling)

## 2. ตัวอย่างขั้นตอนการปฏิบัติสำหรับการเก็บตัวอย่างเลือด



## คำอธิบายแผนภาพแสดงขั้นตอนการปฏิบัติสำหรับการเก็บตัวอย่างเลือด

### ตัวอย่างขั้นตอนการปฏิบัติสำหรับการเก็บตัวอย่างเลือด

1. เตรียมหลอด EDTA blood (จุกสีม่วง) ขนาด 3 มิลลิลิตร จำนวน 1 หลอด ติดฉลากข้างหลอดซึ่งมีรายละเอียดของผู้ป่วยที่ถูกต้องชัดเจน (ชื่อ-นามสกุล และ HN ของผู้ป่วย)
2. เก็บตัวอย่างเลือดโดยวิธีปราศจากเชื้อ (sterile technique) โดยเจาะเลือดผู้ป่วยปริมาณ 3 มิลลิลิตร บรรจุในหลอด EDTA blood ที่มีสารกันเลือดแข็ง จากนั้นให้เอียงหลอดกลับไปกลับมาจนแน่ใจว่าเลือดไม่แข็งตัวเป็นลิ่ม
3. เก็บตัวอย่างเลือดโดยแช่ในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 4-8 องศาเซลเซียส (เพื่อรวบรวมนำส่ง)

**ข้อควรระวังในการเตรียมส่ง :** ห้ามแช่แข็ง และไม่ต้องปั่นเลือดก่อนนำส่ง

### ขั้นตอนการส่งตัวอย่างเลือด

1. รวบรวมตัวอย่างเลือดส่งห้องปฏิบัติการอาทิตย์ละ 2 ครั้ง
2. เอกสารที่ต้องส่งห้องปฏิบัติการมี 4 ชุด ประกอบด้วย
  - 2.1. ใบขอตรวจทางห้องปฏิบัติการ
  - 2.2. หนังสือแสดงเจตนายินยอม
  - 2.3. พงศาวลีของผู้ป่วย
  - 2.4. ใบชื่อ-ที่อยู่ สำหรับส่งผลการตรวจ
3. บรรจุหลอดตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยลงในถุงซิปล็อคโดยแยกแต่ละราย แล้วนำถุงที่บรรจุหลอดเลือดทั้งหมดใส่รวมในถุงขนาดใหญ่ โดยแยกออกจากซองบรรจุเอกสาร (เพื่อป้องกันเอกสารปนเปื้อนเลือด) จากนั้นห่อด้วยพลาสติกกันกระแทกอีกชั้นหนึ่งและทำการปิดผนึกกล่องพัสดุเพื่อเตรียมนำส่ง

ทำการส่งไปรษณีย์ด่วนพิเศษ (EMS) ที่อุณหภูมิห้อง และนำส่งห้องปฏิบัติการที่จะส่งตรวจ



3.(ร่าง) เอกสารชี้แจงและหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม*BRCA1/2*

(Patient/Participant Information Sheet &amp; Informed Consent Form)

วันที่.....

ข้าพเจ้า.....อายุ.....ปี เบอร์โทรศัพท์ .....

อยู่บ้านเลขที่.....ถนน.....ตำบล/เขต.....อำเภอ/แขวง.....จังหวัด.....

ข้าพเจ้าขอแสดงความยินยอมโดยสมัครใจและตกลงให้คณะแพทย์ เป็นผู้ดูแลรักษาข้าพเจ้า โดยข้าพเจ้าให้คำยินยอมได้ทราบข้อมูล ดังนี้

1. **หัตถการชื่อ** การเจาะเลือดเพื่อตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/2*
2. **เหตุผล / ความจำเป็นในการทำหัตถการ** เพื่อตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/2*
3. **วิธีการทำหัตถการ** คณะแพทย์ทำซักประวัติทั่วไปประวัติสุขภาพและความเสี่ยงทางพันธุกรรมของท่านและครอบครัวและทำการตรวจร่างกาย หลังจากนั้นท่านจะได้รับการแนะนำขั้นตอนในการเจาะเลือดส่งตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/2* และข้อดี - ข้อเสีย ภาวะแทรกซ้อนในการส่งตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม หลังจากนั้นท่านจะได้รับการเจาะเลือดประมาณ 3 มิลลิลิตร และจะนำเลือดดังกล่าวนี้ส่งตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/2* ไปยังศูนย์ส่งตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม ได้แก่ ศูนย์วิจัยการแพทย์แม่นยำ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล หรือ ศูนย์จีโนมทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล หรือ ศูนย์จุฬาริชาต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และเมื่อผลการตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/2* ของท่านได้รับการรายงานผลข้อมูลของท่านจะถูกเก็บรักษาเป็นความลับ โดยมีเพียงบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับอนุญาตเท่านั้นที่จะสามารถเข้าถึงข้อมูลของท่านได้ และท่านจะได้รับการแจ้งผลการตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/2* โดยคณะแพทย์และบุคลากรการแพทย์รวมถึงแนวทางการคัดกรองในด้านการดูแลตนเองและครอบครัวของท่านหากพบความผิดปกติทางพันธุกรรม
4. **ระยะเวลาในการทำหัตถการประมาณ**  10-15 นาที  อื่นๆ ระบุ.....
5. **ทางเลือก** ข้อดี/ข้อเสีย.....
6. **ประโยชน์**  เพื่อเป็นการวางแผนการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาต่อเนื่อง ในกรณีที่พบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/2* ซึ่งเป็นสาเหตุของมะเร็งที่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ เมื่อพบว่ามีความผิดปกติ ท่านสามารถร่วมตัดสินใจในการเลือกแนวทางการคัดกรองมะเร็งที่อาจเกิดขึ้นกับตัวท่านได้ในอนาคตและการดูแลรักษาต่อเนื่องได้อย่างถูกต้องเหมาะสม ทั้งนี้รวมถึงประโยชน์ต่อญาติและบุคคลในครอบครัว ซึ่งอาจได้รับโอกาสในการคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/2* และวางแผนการดูแลต่อเนื่องได้อย่างเหมาะสมด้วย  อื่นๆระบุ .....
7. **ความเสี่ยงและภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบได้**ท่านอาจได้รับความไม่สบายที่เกิดจากการเจาะเลือด เช่น อาจมีอาการเจ็บ หรือบวมเล็กน้อย ซึ่งอาการเหล่านี้จะหายได้เองภายในระยะเวลาไม่เกิน 2 วัน หากท่านได้รับอันตรายจากการตรวจร่างกายและการเจาะเลือดนี้ ท่านจะได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐานสากลตามสิทธิการรักษาของท่าน  
ข้าพเจ้าได้รับคำอธิบายจนเข้าใจและยินยอมให้คณะแพทย์ดำเนินการตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/2* ของข้าพเจ้า ข้าพเจ้าได้มีโอกาสซักถามข้อสงสัย และได้รับคำอธิบายจนเข้าใจดีจึงตัดสินใจ  
 ยินยอม  ไม่ยินยอม รับการตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/2*  
 ยินยอม  ไม่ยินยอม ให้นำเลือดที่เหลือของข้าพเจ้า ใช้สำหรับงานวิจัยในอนาคตต่อไป แต่ต้องมีการขอจริยธรรมทางการวิจัยอีกครั้ง และไม่สามารถระบุตัวตนได้ ถ้าหากการดำเนินการนั้นเหมาะสมและเป็นประโยชน์ต่อการรักษา  
 ยินยอม  ไม่ยินยอม ให้นำข้อมูลการตรวจพันธุกรรม *BRCA1/2* ของข้าพเจ้า เพื่อการจัดทำฐานข้อมูลของประเทศไทย กรณีที่ผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่ไม่อาจให้ความยินยอมได้ตามปกติ โปรดระบุเหตุผลที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเซ็นยินยอมเพื่อรับการรักษาด้วยตนเองได้  
 ผู้ป่วยที่เป็นเด็กอายุไม่เกิน 20 ปี  ผู้ป่วยบกพร่องทางกายหรือจิต  อื่นๆ ระบุ.....  
.....ผู้ให้คำยินยอม .....ผู้ให้ข้อมูล  
(.....) (.....)  
 ผู้ป่วย  กรณีไม่ใช่ผู้ป่วย มีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยคือ .....ตำแหน่ง แพทย์ / พยาบาล  
.....พยาน(ผู้ป่วย) .....พยาน(เจ้าหน้าที่)  
(.....) (.....)  
ระบุความสัมพันธ์.....ของผู้ป่วย .....ตำแหน่ง พยาบาล /เจ้าหน้าที่พยาบาล  
 ผู้ป่วยมาคนเดียว ไม่มีพยานฝ่ายผู้ป่วย

## รายนามคณะกรรมการผู้จัดทำ

### รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาผลการตรวจพันธุกรรมในมะเร็งเต้านม

- |  |         |
|--|---------|
| 1. รองศาสตราจารย์เยาวนุช คงต๋าน<br>นายกสมาคมโรคเต้านมแห่งประเทศไทย   | ประธาน  |
| 2. รองศาสตราจารย์พลโทวิชัย วาสนสิริ<br>ที่ปรึกษาสมาคมโรคเต้านมแห่งประเทศไทย  | กรรมการ |
| 3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ชลเกียรติ ขอบประเสริฐ<br>นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย   | กรรมการ |
| 4. รองศาสตราจารย์กาญจนา โชติเลิศศักดิ์<br>เลขาธิการสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย  | กรรมการ |
| 5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์เอกภพ สิริระชัยนันท์<br>นายกมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย   | กรรมการ |
| 6. ผู้ช่วยศาสตราจารย์เอื้อมแนช สุขประเสริฐ<br>รองเลขาธิการมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย  | กรรมการ |
| 7. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ธิดิยา เดชเทพพร<br>อุปนายกมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย   | กรรมการ |
| 8. นางสาวนภา ปริญญาติกุล<br>รังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์<br>จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  | กรรมการ |
| 9. รองศาสตราจารย์ศุทธิณี อธิเมฆินทร์<br>สาขาวิชาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์<br>คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล   | กรรมการ |
| 10. รองศาสตราจารย์สীবวงศ์ จุฑาภิสิตธี<br>สาขาศัลยศาสตร์ศีรษะ คอ และเต้านม ภาควิชาศัลยศาสตร์<br>คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| 11. รองศาสตราจารย์วิชัย เต็มรุ่งเรืองเลิศ<br>นายกสมาคมมะเร็งนรีเวชไทย  | กรรมการ |
| 12. นายธีระชัย ทรงเกียรติกวิน<br>รองประธาน Service plan สาขาโรคมะเร็ง  | กรรมการ |

**รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาผลการตรวจพันธุกรรมในมะเร็งเต้านม (ต่อ)**

- |  |         |
|--|---------|
| 13. รองศาสตราจารย์วราลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ<br>ภาควิชาอายุรศาสตร์<br>คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล             | กรรมการ |
| 14. นายประสิทธิ์ เผ่าทองคำ<br>สาขาวิชาเวชพันธุศาสตร์และจีโนมิกส์ ภาควิชาอายุรศาสตร์<br>คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย   | กรรมการ |
| 15. ศาสตราจารย์มานพ พิทักษ์ภากร<br>ศูนย์จีโนมิกส์ศิริราช<br>คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล                      | กรรมการ |
| 16. ผู้ช่วยศาสตราจารย์อัจฉรา ธีฎธีรธรรม<br>หัวหน้าสาขาวิชาเวชพันธุศาสตร์<br>คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| 17. ผู้ช่วยศาสตราจารย์มาวิน วงศ์สายสุวรรณ<br>โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์   | กรรมการ |
| 18. ผู้ช่วยศาสตราจารย์องอาจ โสมอินทร์<br>โรงพยาบาลศรีนครินทร์  | กรรมการ |
| 19. นายณพัทธ์ สมานคติวัฒน์<br>หัวหน้ากลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลราชบุรี   | กรรมการ |
| 20. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ศุภวัฒน์ เลหาวิริยะกมล<br>คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์                                       | กรรมการ |
| 21. นายปัญญา ทวีปวรเดช<br>โรงพยาบาลกลาง  | กรรมการ |
| 22. พลโทไนยรัฐ ประสงค์สุข<br>อายุรแพทย์มะเร็งวิทยา โรงพยาบาลกลางพระมงกุฎเกล้า  | กรรมการ |
| 23. นายพงศธร ศุภอรธกร<br>ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี   | กรรมการ |
| 24. เรืออากาศเอกสมชาย ณะสิทธิชัย<br>ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี   | กรรมการ |
| 25. นางวิภาวี สรรพสิทธิ์วงศ์<br>หัวหน้างานศัลยกรรมมะเร็งเต้านม สถาบันมะเร็งแห่งชาติ  | กรรมการ |

**รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาผลการตรวจพันธุกรรมในมะเร็งเต้านม (ต่อ)**

- |  |                     |
|--|---------------------|
| 26. นายสาริศ อารยะพงษ์   | กรรมการ             |
| นายแพทย์ชำนาญการด้านเวชกรรม สาขาอายุรกรรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติ |                     |
| 27. นายศุภกร พิทักษ์การกุล                                     | กรรมการ             |
| หัวหน้ากลุ่มงานมะเร็งนรีเวช สถาบันมะเร็งแห่งชาติ               |                     |
| 28. นางสาวชฎานุตร์ รัตตติลภ                                    | กรรมการ             |
| นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ ด้านเวชกรรม สาขาศัลยกรรม                 | และเลขานุการ        |
| สถาบันมะเร็งแห่งชาติ   |                     |
| 29. นางสาวกาญจนา ทองคำ   | กรรมการ             |
| หัวหน้างานประสานฝึกอบรมและพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ                | และผู้ช่วยเลขานุการ |
| สถาบันมะเร็งแห่งชาติ   |                     |
| 30. นางสาวหทัยทิพย์ อินชนะ                                     | กรรมการ             |
| นักวิชาการสาธารณสุขปฏิบัติการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ             | และผู้ช่วยเลขานุการ |

