



# แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาในผู้ป่วย ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม **BRCA1/BRCA2**

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ISBN (e-book) 978-616-8322-92-5

# แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาในผู้ป่วย ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/BRCA2*

## บรรณาธิการ

- เยาวนุช คงด่าน
- ชญานุตม์ รัตตติลก
- สมชาย ธนะสิทธิชัย

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

## ขอขอบคุณผู้ร่วมนิพนธ์เนื้อหาวิชาการ



# แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาในผู้ป่วย ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม BRCA1/BRCA2

## บรรณาธิการ

เยาวนุช คงदान

ชญาอนุตม์ รัตตติลล

สมชาย ณะสิทธิชัย

พิมพ์ครั้งที่

1

จำนวนหน้า

79 หน้า

จัดทำโดย

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

สถานที่ติดต่อ

กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

โทรศัพท์ : 0 2202 6800 ต่อ 2236,2238

สงวนลิขสิทธิ์

ISBN (e-book)

978-616-8322-92-5



ผลงานนี้ใช้สัญญาอนุญาตของครีเอทีฟคอมมอนส์แบบ แสดงที่มา-ไม่ใช้เพื่อการค้า-อนุญาตแบบเดียวกัน 4.0



## คำนิยม

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญของประเทศไทย ในปัจจุบันพบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมสูงเป็นอันดับหนึ่งของสตรีไทย ยังมีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยมะเร็งเต้านมมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/BRCA2* ซึ่งสามารถถ่ายทอดไปสู่รุ่นลูกหลานได้ ด้วยเหตุนี้จึงมีนโยบายและแผนปฏิบัติการด้านการคัดกรอง การค้นหาการกลายพันธุ์ของยีนมะเร็งเต้านมให้พบในระยะเริ่มต้น และได้รับการรักษาโดยเร็ว ซึ่งจะมีความคุ้มค่ากับกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงและประหยัดต้นทุนค่ารักษาในกลุ่มที่มีประวัติครอบครัวที่ตรวจพบยีนกลายพันธุ์ให้สามารถดำเนินการได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

นอกจากนี้ ยังมีการพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อดูแลประชาชนให้สามารถเข้าถึงระบบบริการสาธารณสุขและการรักษาที่จำเป็นได้อย่างทั่วถึงและเท่าเทียม รวมไปถึงการป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมระดับปฐมภูมิเพื่อลดอัตราการเกิดมะเร็งเต้านม ตลอดจนสามารถวางแผนการรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมเฉพาะเจาะจง ทั้งในผู้ป่วยเองและญาติสายตรงได้ อีกทั้งยังช่วยลดภาวะความเครียดของร่างกายและจิตใจถือเป็นการป้องกันและลดผลเสียที่อาจนำไปสู่ปัญหาสุขภาพในระยะยาวทำให้บั้นตอนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งและญาติได้อย่างง่ายดาย

หนังสือเรื่องแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/BRCA2* เกิดจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ ร่วมกับ คณะผู้ทรงคุณวุฒิ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ บุคลากรทางการแพทย์ จากหลากหลายภาคส่วนที่เกี่ยวข้อง ได้ร่วมกันถ่ายทอดแนวความคิด ความรู้ ความสามารถ และประสบการณ์ จนกระทั่งนำไปประยุกต์ใช้ให้เป็นแนวทางเวชปฏิบัติที่ชัดเจนยิ่งขึ้น โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางยีนร่วมด้วย และให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทยไว้ในเล่มเดียวกัน

ในกรณี สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการบริการด้านการรักษามะเร็งที่ทันสมัยที่สุด เป็นสถานที่ให้ความรู้วิชาการ การศึกษา การวิจัยแบบบูรณาการ รวมทั้งเป็นแหล่งที่รวบรวมข้อมูลที่อ้างอิงได้ ทั้งด้านอุบัติการณ์ต่าง ๆ และการขึ้นนำสังคมด้านมะเร็งทั้งหมด จึงผลักดันให้หนังสือเรื่องแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/BRCA2* เป็นจุดเริ่มต้นของการนำไปสู่เป้าหมายตามที่ทุกคนตั้งความหวังไว้ ขอให้คณะกรรมการและคณะผู้จัดทำ ประสบความสำเร็จ เป็นที่นิยมและเกิดประโยชน์แก่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ และโรงพยาบาลต่าง ๆ สามารถนำไปเป็นหนังสืออ้างอิง ทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงบริการทางการแพทย์ที่มีคุณภาพได้อย่างทั่วถึงมากขึ้น

นางอัมพร เบญจพลพิทักษ์  
อธิบดีกรมการแพทย์

## คำนำ

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาสุขภาพสำคัญของสตรีทั่วโลก ในปัจจุบันพบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมนั้นสูงเป็นอันดับหนึ่งของสตรีไทยและมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นในทุกปี ด้วยวิวัฒนาการและเทคโนโลยีทางการแพทย์นั้นก้าวหน้าเพิ่มขึ้น ทำให้ปัจจุบันเราสามารถวินิจฉัยมะเร็งเต้านมได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น แต่ในความเป็นจริงนั้นประเทศไทยเป็นประเทศกำลังพัฒนา ทำให้ยังมีข้อจำกัดในเรื่องของการคัดกรองมะเร็งเต้านมอยู่ เนื่องจากประเทศไทยยังขาดแคลนอยู่หลายส่วน ทั้งทางด้านอุปกรณ์เครื่องมือรวมไปถึงทรัพยากรบุคคลที่ใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านม ทำให้การคัดกรองมะเร็งเต้านมยังไม่แพร่หลายและทั่วถึง ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่ล่าช้า ซึ่งทำให้มีผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิต อัตราการกลับเป็นซ้ำ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมในประเทศไทยนั้น มีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าประเทศแถบตะวันตก ซึ่งในประเทศแถบตะวันตกพบว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านม ในอายุน้อยนั้น พบว่ามีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรม และพบว่าอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมนั้นสูงกว่ากลไกการเกิดมะเร็งปกติ รวมไปถึงยังพบว่ามีความสัมพันธ์ในการเกิดมะเร็งชนิดอื่นร่วมด้วย ซึ่งพบว่าความผิดปกติทางพันธุกรรมดังกล่าวนี้ สามารถถ่ายทอดไปสู่รุ่นลูกหลานได้อีกด้วย ด้วยเหตุนี้ระบบสาธารณสุขของประเทศไทยได้จึงกำหนดให้เกิดชุดสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อดูแลประชาชนให้สามารถเข้าถึงระบบบริการสาธารณสุข และการรักษาที่จำเป็นได้อย่างทั่วถึงและเท่าเทียม รวมไปถึงการป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมระดับปฐมภูมิ (primary prevention) เพื่อลดอัตราการเกิดมะเร็งเต้านม ซึ่งปัจจุบันประเทศไทยสามารถตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็ง เพื่อนำมาวิเคราะห์ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งแบบเฉพาะราย รวมไปถึงเพื่อการวางแผนการรักษาผู้ป่วยให้มีความเหมาะสมเฉพาะเจาะจง (precision medicine) รวมไปถึงเพื่อการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งอื่น ๆ ทั้งในผู้ป่วยเองและญาติสายตรงได้ อย่างทั่วถึง ซึ่งพบว่าความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านมที่พบได้บ่อยเป็นอันดับต้นๆ คือ ความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2*

ด้วยเหตุนี้ทางสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ ร่วมกับ คณะผู้ทรงคุณวุฒิ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง จึงได้จัดทำแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนยิ่งขึ้นและให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย โดยหวังว่าแนวทางในการดูแลผู้ป่วยดังกล่าวนี้ จะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านม และลดอัตราการตายจากมะเร็งเต้านมได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมร่วมด้วย

## ผู้นิพนธ์

### มานพ พิทักษ์ภากร

พบ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ประกาศนียบัตรอายุรเวชพันธุศาสตร์  
ศาสตราจารย์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

### เยาวนุช คงदान

พบ., ว.ว. ศัลยศาสตร์, อ.ว. ศัลยศาสตร์มะเร็งวิทยา, ประกาศนียบัตรศัลยศาสตร์เต้านม  
โรงพยาบาลนמרักษ์ เฉพาะทางศัลยศาสตร์มะเร็ง ขนาดเล็ก

### ชญานุดม รัตติลล

พบ., ว.ว. ศัลยศาสตร์, ประกาศนียบัตรศัลยศาสตร์เต้านม  
นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

### อัจฉรา ธีรธีรธรรม

พบ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ประกาศนียบัตรอายุรเวชพันธุศาสตร์  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

### ปัญญา ทวีปวเรช

พบ., ว.ว. ศัลยศาสตร์, ว.ว. ศัลยศาสตร์มะเร็งวิทยา, ประกาศนียบัตรศัลยศาสตร์เต้านม  
นายแพทย์ชำนาญการ โรงพยาบาลกลาง

### มาวิน วงศ์สายสุวรรณ

พบ., ว.ว. ศัลยศาสตร์, ประกาศนียบัตรศัลยศาสตร์เต้านม  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### **ศุภวัฒน์ เลหาวิริยะกมล**

พบ., ว.ว. ศัลยศาสตร์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

### **องอาจ โสมอินทร์**

พบ., ว.ว. ศัลยศาสตร์, ว.ว. ศัลยศาสตร์มะเร็งวิทยา, ประกาศนียบัตรศัลยศาสตร์ชำนาญ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

### **อาบอรุณ เลิศจรสุข**

พบ., ว.ว. สูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา, ว.ว. มะเร็งนรีเวช, ประกาศนียบัตรการผ่าตัดผ่านกล้องทางนรีเวช

รองศาสตราจารย์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

### **นภา ปริญญานิติกุล**

พบ., ว.ว. อายุศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา

รองศาสตราจารย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### **จิราวดี ร่วมเจริญชัย**

พบ., ว.ว. ศัลยศาสตร์

นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

## สารบัญ

เรื่อง	หน้า
<b>บทที่ 1</b> ความรู้พื้นฐานของยีนต้านมะเร็ง <i>BRCA1</i> และ <i>BRCA2</i> (Basic knowledge of <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> tumor suppressor genes)	1
<b>บทที่ 2</b> ข้อบ่งชี้ของการส่งตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม <i>BRCA1</i> และ <i>BRCA2</i> (Indication for <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> genetic testing)	6
<b>บทที่ 3</b> การให้คำแนะนำและประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรมสำหรับมะเร็งเต้านม และมะเร็งรังไข่ (Genetic counseling and risk evaluation for breast and ovarian cancer)	7
<b>บทที่ 4</b> แนวทางการให้คำปรึกษา ก่อนและหลังการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมในมะเร็งเต้านม (Guideline for pre and post-test counseling before ordering genetic testing in breast cancer patients)	13
<b>บทที่ 5</b> แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม <i>BRCA</i> (Surgical management in primary lesion of breast cancer patients with germline <i>BRCA</i> mutation)	19
<b>บทที่ 6</b> แนวทางการรักษาเพื่อลดความเสี่ยงในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม <i>BRCA</i> (Risk reducing procedure in breast cancer patients with germline <i>BRCA</i> mutation)	24
<b>บทที่ 7</b> กระบวนการลดความเสี่ยงในผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งเต้านมและมีความผิดปกติทางพันธุกรรม <i>BRCA</i> (Risk reducing procedure in germline <i>BRCA</i> mutation carriers)	28
<b>บทที่ 8</b> แนวทางในการดูแลติดตามผู้ป่วยในกรณีที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม <i>BRCA</i> (Breast cancer screening in germline <i>BRCA</i> mutation carriers)	34
<b>บทที่ 9</b> แนวทางการดูแลทางด้านสูตินรีเวชในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม <i>BRCA</i> (Gynecologic management in <i>BRCA</i> mutation carriers)	36

<b>บทที่ 10</b> แนวทางการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม <i>BRCA</i> (Systemic treatment in breast cancer patients with germline <i>BRCA</i> mutation)	42
<b>บทที่ 11</b> ความผิดปกติของพันธุกรรมอื่น ๆ ในกลุ่มเสี่ยงสูงในการเกิดมะเร็งเต้านม (High penetrance breast cancer susceptibility gene)	49
<b>บทที่ 12</b> แนวทางการกำหนดมาตรฐานการตรวจและการแปลผลการตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรม <i>BRCA</i> ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านม และญาติสายตรง	58
<b>ภาคผนวก</b>	
ก. แนวทางการให้คำปรึกษาผู้ที่ตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม <i>BRCA</i>	65
ข. ตัวอย่างการให้คำแนะนำในการเข้ารับการตรวจ <i>BRCA</i>	66
ค. ตัวอย่างรายละเอียดการตรวจ <i>BRCA1/2</i> sequencing by NGS	67
ง. ตัวอย่างแผ่นพับให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยที่ตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรม <i>BRCA</i>	69
จ. ตัวอย่างเอกสารชี้แจงและแสดงเจตนายินยอมเข้าตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม <i>BRCA1/2</i>	72
ฉ. ตัวอย่างแบบฟอร์มใบขอส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ <i>BRCA1/2</i>	73

## บทที่ 1

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

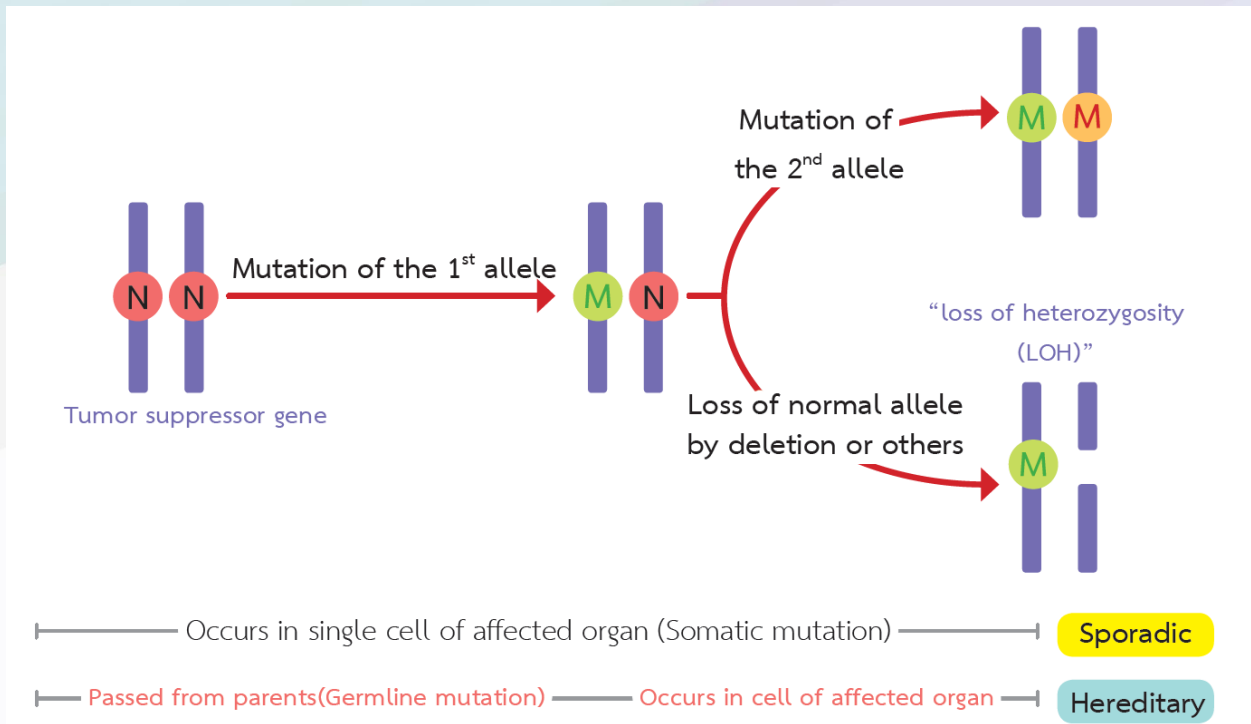
ศ.นพ.มานพ พิทักษ์ภากร

**Tumor suppressor gene** หรือยีนต้านมะเร็งเป็นกลุ่มของยีนที่มีบทบาทป้องกันการเกิดมะเร็งของเซลล์มนุษย์ 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) แตกต่างตรงที่มะเร็งที่เกิดขึ้นเอง การกลายพันธุ์จะเกิดขึ้น 2 ครั้งในเซลล์ที่กลายเป็นมะเร็ง ในขณะที่มะเร็งที่ถ่ายทอดในครอบครัวกลายพันธุ์ของยีนครั้งแรก (first hit) ได้รับการถ่ายทอดมาจากพ่อหรือแม่และเกิดการกลายพันธุ์อีกครั้งหนึ่ง (second hit) ในเซลล์ของผู้ป่วย (รูปที่ 1) แสดงให้เห็นว่าโรคมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม และมะเร็งที่พบในคนทั่วไป มีกลไกการเกิดโรคไม่ต่างกัน แต่ผู้ป่วยมะเร็งที่ถ่ายทอดในครอบครัวมีโอกาสเกิดมะเร็งได้ง่ายกว่า จึงมักพบในผู้ป่วยอายุน้อย มีประวัติเป็นมะเร็งมากกว่า 1 อวัยวะ หรือเป็นมะเร็งได้หลายตำแหน่ง เช่น เป็นมะเร็งเต้านมทั้งสองข้าง รวมถึงการมีประวัติการเป็นมะเร็งในครอบครัว



รูปที่ 1 แสดง two-hit model ของการเกิดมะเร็งที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของ tumor suppressor gene

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 สั้นลงหรือไม่มีการสร้างเลย เนื่องจาก initiation site ขาดหายไปด้วย นอกจากนี้ deletion ของ nucleotide จำนวนน้อย อาจทำให้เกิด frameshift mutations ซึ่งทำให้ยีนสร้างสาย peptide ที่มีลำดับกรดอะมิโนผิดปกติ และมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด stop codon ก่อนกำหนด ซึ่งทำให้สาย peptide มีขนาดสั้นกว่าปกติด้วย

**2. Nonsense mutations** เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงเบสมีผลทำให้ตำแหน่งนั้น กลายเป็น stop codon การสร้างสาย peptide จะหยุดลง โปรตีนที่มีขนาดสั้นกว่าปกติไม่สามารถทำงานได้ หรืออาจไม่มีการสร้างโปรตีนเกิดขึ้นเลย เนื่องจาก mRNA ที่ transcribe ออกมาถูกทำลายด้วยกระบวนการ nonsense mediated mRNA decay ซึ่งมักเกิดขึ้นเป็นกลไกป้องกันการสร้างสาย peptide ผิดปกติ และอาจมีผลเสียอื่นตามมา

**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) ซึ่ง

มักมีลำดับเริ่มตัดของ 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

3.1 Mutation ที่เกิดขึ้นกับ exonic splicing enhancer (ESE) หรือ silencer (ESS) ซึ่งอยู่ในส่วน exon แม้ว่าลักษณะของ mutation ที่เกิดขึ้นนั้น จะไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโน (synonymous/silent mutation) แต่อาจเป็นเหตุของ loss-of-function mutation ถ้าตำแหน่งของ mutation เกิดขึ้นในส่วน ESE หรือ ESS

3.2 Mutation ก่อให้เกิด splice site ใหม่ (cryptic splice site) ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ทั้งในส่วน exon หรือ intron

**4. Missense mutations** การเปลี่ยนแปลงเบสที่ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนในสาย 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>

ความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (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 อื่นเมื่อแรกพบยีนก่อโรครุ่นที่ของยีนทั้งสองยีนยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด การศึกษาต่อมาในผู้ป่วยโรคโลหิตจาง Fanconi anemia พบผู้ป่วยบางรายเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA2* ทำให้ทราบว่าโปรตีน *BRCA1* และ *BRCA2* มีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับการซ่อมแซมสาย DNA โดยโปรตีนทั้งสองชนิดเป็น subunits ของ Fanconi anemia complex หรือ *BRCA* complex ซึ่งเป็นโปรตีนขนาดใหญ่ ทำหน้าที่เกี่ยวกับการซ่อมแซม double strand break (DSB) ของสาย DNA ด้วยกระบวนการ homology directed repair (HDR) ในสภาวะปกติ เมื่อเซลล์ได้รับอันตรายจากปัจจัยภายนอก เช่น รังสีหรือสารเคมีต่าง ๆ รวมถึงเคมีบำบัด

และก่อให้เกิดการแตกหักแบบ DSB ความเสียหายต่อ genome ประเภทนี้เป็นอันตรายต่อเซลล์เนื่องจาก genome เกิดความไม่เสถียร (genome instability) ได้มาก ไม่สามารถสร้างสาย DNA ใหม่เมื่อเซลล์มีการแบ่งตัวได้ และมีผลให้เซลล์ตาย เซลล์มักريبซ่อมแซม DSB ที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วโดยอาศัยกลไกหลัก ได้แก่ 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 เป็นแม่แบบ แต่เป็นวิธีซ่อมแซมที่มีความผิดพลาดสูง มีผลให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่งที่ซ่อมแซมได้ง่าย เมื่อโปรตีน BRCA1 และ BRCA2 หรือโปรตีนอื่น ๆ ใน BRCA complex เสียหน้าที่มีผลให้สาย DNA ที่แตกหักต้องซ่อมแซมด้วย NHEJ แทน จึงมีการกลายพันธุ์ในตำแหน่งที่ซ่อมผิดพลาดได้บ่อยและสะสมอยู่ในเซลล์ ความผิดปกติเหล่านี้อาจเกิดขึ้นกับยีนกลุ่ม oncogene หรือ tumor suppressor gene อื่น และส่งเสริมให้เกิดมะเร็งขึ้น

### ลักษณะทางคลินิกของ HBOC

ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์เพราะมีประวัติหรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น มะเร็งเต้านมหรือมะเร็งรังไข่ ร่วมกับลักษณะทางคลินิกอย่างใดอย่างหนึ่ง หรือมากกว่า ดังนี้

1. เป็นมะเร็งเต้านมเมื่ออายุน้อยกว่า 50 ปี
2. เป็นมะเร็งเต้านมชนิด triple negative (triple negative breast cancer; TNBC)
3. เป็นมะเร็งเต้านมหลายตำแหน่งหรือเป็นมะเร็งเต้านมทั้งสองข้าง
4. เป็นมะเร็งเต้านมในผู้ชาย
5. เป็นมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ในคนเดียว
6. มีประวัติการเป็นมะเร็งเต้านม/รังไข่ และมะเร็งตับอ่อนในคนเดียว
7. มีประวัติการเป็นมะเร็งเต้านมอย่างน้อย 3 คนในครอบครัวหรือประวัติการเป็นมะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 50 ปี อย่างน้อย 1 คนในครอบครัว
8. มีประวัติการเป็นมะเร็งรังไข่หรือมะเร็งตับอ่อนอย่างน้อย 1 คนในครอบครัว

ลักษณะทางคลินิกของมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ นอกเหนือจากอายุเมื่อเริ่มเป็นและการเป็นมะเร็งหลายตำแหน่งแล้ว ผู้ป่วย HBOC มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกไม่แตกต่างจากมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ทั่วไป ลักษณะทางพยาธิวิทยาซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วย HBOC ได้แก่ มะเร็งเต้านมชนิด TNBC ผู้ป่วย HBOC ซึ่งมีการกลายพันธุ์ของยีนก่อโรค มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ

อย่างน้อยต่างกัน โดยมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง  
เต้านมในชั่วชีวิต ร้อยละ 40-80 ความเสี่ยงต่อการ  
เกิดมะเร็งเต้านมในผู้ชาย ร้อยละ 10 ความเสี่ยงต่อ  
การเกิดมะเร็งรังไข่ ร้อยละ 11-40 ความเสี่ยงต่อ  
การเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก ร้อยละ 39 และ  
ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับอ่อน ร้อยละ 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.

## บทที่ 2

### ข้อบ่งชี้ของการส่งตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* (Indication for *BRCA1* and *BRCA2* genetic testing)

พญ.ชฎานุตม์ รัตติติก

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุไม่เกิน 50 ปี
2. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกช่วงอายุที่มีข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้
  - 2.1 เป็นมะเร็งเต้านมแบบ triple negative
  - 2.2 เป็นมะเร็งเต้านมในผู้ชาย
  - 2.3 มีประวัติมะเร็งเต้านมปฐมภูมิมากกว่าหนึ่งตำแหน่ง อาจเป็นในช่วงเวลาเดียวกันหรือเวลาที่ต่างกัน (synchronous, metachronous)
  - 2.4 มีประวัติเป็นมะเร็งเต้านมชนิดเนื้อเยื่อเต้านม (lobular breast cancer) ร่วมกับมีประวัติตนเองหรือคนในครอบครัวเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารชนิด diffuse gastric cancer
  - 2.5 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีเชื้อชาติยิว
  - 2.6 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาในกลุ่มต่อไปนี้
    - 2.6.1 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ใช้ยาในกลุ่ม PARP inhibitor
    - 2.6.2 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในกลุ่ม HER2 negative หรือในกลุ่มความเสี่ยงสูงที่ใช้ยาในกลุ่ม Olaparib
3. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกช่วงอายุที่มีข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้
  - 3.1 มีประวัติญาติสายตรงอย่างน้อย 1 คนที่มีประวัติ ดังนี้
    - 3.1.1 มะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุไม่เกิน 50 ปี
    - 3.1.2 มะเร็งเต้านมในผู้ชาย
    - 3.1.3 มะเร็งรังไข่
    - 3.1.4 มะเร็งตับอ่อน
    - 3.1.5 มะเร็งต่อมลูกหมาก (metastatic, high/very high risk group)
  - 3.2 มีประวัติในครอบครัวสายตรงอย่างน้อย 2 คนที่เป็นมะเร็งเต้านมหรือมะเร็งต่อมลูกหมาก
4. ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ มะเร็งท่อนำไข่ มะเร็งเยื่อช่องท้อง (โดยเฉพาะ high grade serous type, epithelial ovarian cancer)
5. ญาติสายตรง บิดา มารดา พี่น้อง หรือบุตรของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (first- or second-degree relationship) ที่ตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* หรือ *BRCA2*

หมายเหตุ ข้อมูลอ้างอิงจากแนวทาง NCCN V3.2024 อย่างไรก็ตามยังมีแนวทางและข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจจากสมาคมอื่น ๆ ซึ่งอาจนำมาปรับใช้ในการพิจารณาเพิ่มเติมอย่างเหมาะสมในบางกลุ่มประชากร

### บทที่ 3

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

ศ.นพ.มานพ พิทักษ์ภากร

การประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรมและการให้คำแนะนำนั้น มีประโยชน์ในการพิจารณาในผู้ป่วยมะเร็งแต่ละรายถึงโอกาสการพบความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ก่อให้เกิดมะเร็งชนิดถ่ายทอดทางพันธุกรรม ประเมินความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยและญาติ เกี่ยวกับโรค พื้นฐานความรู้เกี่ยวกับพันธุกรรม ความเสี่ยง การตรวจทางพันธุกรรม ข้อแนะนำเมื่อทราบผล เพื่อให้ผู้ป่วยและสมาชิกครอบครัวทราบข้อดีและข้อจำกัด สามารถตัดสินใจและปฏิบัติตัวได้อย่างถูกต้อง

**ข้อบ่งชี้สำหรับการประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรม<sup>(1)</sup>**  
ผู้ป่วยหรือสมาชิกในครอบครัว ควรได้รับการประเมินความเสี่ยง (หรือส่งปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งพันธุกรรม) เมื่อมีลักษณะเข้าได้กับข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้

1. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกรายที่มีประวัติอย่างใดอย่างหนึ่ง ดังนี้ อายุเมื่อแรกวินิจฉัยมะเร็งน้อยกว่า 50 ปี มะเร็งเต้านมชนิด triple negative มะเร็งเต้านมทั้งสองข้าง มะเร็งเต้านมในผู้ชาย มะเร็งเต้านมที่เกิดหลายตำแหน่ง (multiple primary breast cancer) หรือมะเร็งเต้านมร่วมกับการเป็นมะเร็งอวัยวะอื่น (multiple primary cancers)

2. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีญาติใกล้ชิด มีประวัติอย่างใดอย่างหนึ่ง ดังนี้ มะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 50 ปี มะเร็งเต้านมในผู้ชาย มะเร็งรังไข่ มะเร็งตับอ่อน มะเร็งต่อมลูกหมากที่มี gleason score ตั้งแต่ 7 ขึ้นไปหรือเป็นระยะแพร่กระจาย

3. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีญาติเป็นมะเร็งเต้านมตั้งแต่ 2 คนขึ้นไป

4. ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวตรวจพบ pathogenic หรือ likely pathogenic variants ของยีนก่อมะเร็งพันธุกรรม

5. ผู้ป่วยที่ตรวจพบ pathogenic หรือ likely pathogenic variants ของยีนก่อมะเร็งพันธุกรรมจากการตรวจชิ้นเนื้อมะเร็ง

6. ผู้ป่วยเป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อผิว มะเร็งตับอ่อนหรือมะเร็งต่อมลูกหมากชนิดแพร่กระจาย

7. สมาชิกครอบครัวที่มีประวัติครอบครัวเข้าได้กับข้อใดข้อหนึ่งข้างต้น

8. ผู้ป่วยที่มีประวัติสมาชิกครอบครัวอย่างน้อย 3 คน ได้รับการวินิจฉัยเนื้องอกหรือมีอาการแสดงอย่างน้อย 1 ชนิด ดังนี้ มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมหมวกไตชนิด adrenocortical มะเร็งชนิด sarcoma

มะเร็งสมองชนิด glioma มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งเยื่อบุมดลูก มะเร็งไทรอยด์ มะเร็งกระเพาะอาหารชนิด diffuse มะเร็งไตเนื้ออ่อนกรังไข่ชนิด sex chord tumor เนื้ออ่อนอัณฑะชนิด sertoli cell tumor, skin/perioral pigmentation ตั้งแต่วัยเด็ก ตังเนื้อลำไส้ชนิด hamatomatous polyps ศีรษะใหญ่ (macrocephaly)

### แนวทางการให้คำแนะนำและประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรม<sup>(2)</sup>

ควรปฏิบัติโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางพันธุศาสตร์ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคมะเร็ง ศัลยแพทย์หรือนรีแพทย์โรคมะเร็ง พยาบาลดูแลผู้ป่วยมะเร็ง หรือบุคลากรทางการแพทย์ซึ่งมีความเชี่ยวชาญและประสบการณ์ด้านมะเร็งพันธุกรรม หรือด้านการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ (โปรดดูแผนภูมิแนวทางปฏิบัติประกอบด้วย)

1. ประเมินความเข้าใจพื้นฐานของผู้ป่วยและ/หรือสมาชิกในครอบครัวเกี่ยวกับโรคปัจจัยทางพันธุกรรมของมะเร็ง จุดประสงค์ของการประเมินความเสี่ยง รวมถึงประโยชน์ ความเสี่ยงและข้อจำกัดของการตรวจทางพันธุกรรม

2. ซักประวัติเพื่อให้ได้รายละเอียด ดังนี้ ประวัติครอบครัว เพื่อวาดแผนภูมิครอบครัวหรือพงศาวลี (pedigree) รายละเอียดความเจ็บป่วยของสมาชิกในครอบครัว รวมถึงอายุเมื่อวินิจฉัย ประวัติการตรวจรักษาที่ได้รับ รวมถึงผลการตรวจ

3. ตรวจร่างกายมุ่งเน้นเฉพาะจุด (ถ้าจำเป็น) เช่น การคลำไทรอยด์ การวัดขนาดศีรษะ การตรวจผิวหนัง และเยื่อบุช่องปาก

4. ให้คำปรึกษาแนะนำก่อนการส่งตรวจทางพันธุกรรม (pre-test genetic counseling) ซึ่งประกอบด้วย ความรู้พื้นฐานและความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งพันธุกรรม และวางแผนเตรียมผู้ป่วยในการดูแลรักษาขั้นต่อไปเมื่อทราบผลการตรวจ โดยเฉพาะในกรณีที่ตรวจพบ pathogenic/likely pathogenic variants หรือ variants of undetermined significance (VUS)

5. เลือกการตรวจทางพันธุกรรมตามข้อบ่งชี้ที่เหมาะสม

6. แปลผลการตรวจทางพันธุกรรมโดยคำนึงถึงประวัติและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยและสมาชิกครอบครัว

7. ให้คำปรึกษาแนะนำหลังทราบผลการตรวจ (post-test genetic counseling) ซึ่งประกอบด้วย การแจ้งผลตรวจ ความสำคัญและผลกระทบต่อแผนการรักษา ป้องกันและติดตามผลการตรวจคัดกรองหรือตรวจทางพันธุกรรมเพิ่มเติมสำหรับสมาชิกในครอบครัว รวมถึงการแนะนำแหล่งข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับโรคที่เหมาะสม

8. กรณีตรวจพบ pathogenic/likely pathogenic variants แนะนำดำเนินการดูแลและติดตามผู้ป่วย รวมถึงการพิจารณาคัดกรองและป้องกันการเกิดมะเร็งและตรวจทางพันธุกรรมในสมาชิกครอบครัวตามแนวปฏิบัติมาตรฐานทางคลินิก หรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

9. กรณีตรวจพบ VUS แนะนำคัดกรองและตรวจติดตามเฉพาะราย ขึ้นกับประวัติครอบครัวหรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ การตรวจพบ VUS ไม่ถือเป็นข้อบ่งชี้

ของการทำ risk reducing surgery ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่

### ข้อพิจารณาการตรวจทางพันธุกรรม<sup>(3)</sup>

1. การตรวจทางพันธุกรรมครั้งแรก ควรเลือกตรวจผู้ป่วยหรือสมาชิกครอบครัวเพียงรายเดียวก่อน โดยเลือกตรวจผู้ที่มีโอกาสตรวจพบ pathogenic/likely pathogenic variants สูงที่สุด เช่น ผู้ป่วยมะเร็งหรือสมาชิกครอบครัวที่มีประวัติเป็นมะเร็ง กรณีที่ครอบครัวมีผู้เป็นมะเร็งมากกว่า 1 ราย ควรเลือกตรวจผู้ที่เป็นมะเร็งอายุน้อยที่สุด ผู้ที่เป็นมะเร็งมากกว่า 1 อวัยวะหรือเป็นทั้งสองข้าง ผู้ที่มีบิดาหรือมารดาเป็นมะเร็งร่วมด้วยก่อน ถ้าไม่สามารถตรวจสมาชิกครอบครัวที่มีประวัติเป็นมะเร็งได้ ควรเลือกตรวจญาติสายตรง (first degree relatives) ของผู้ที่มีประวัติเป็นมะเร็ง

2. เลือกส่งตรวจทางพันธุกรรมกับห้องปฏิบัติการที่เชื่อถือได้ หรือได้รับการรับรองมาตรฐาน<sup>(4)</sup>

3. ไม่ควรส่งตรวจสมาชิกครอบครัวที่ไม่เป็นโรค และอายุน้อยกว่า 18 ปี<sup>(5)</sup>

4. ผู้ที่มีประวัติได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกมาก่อนควรหลีกเลี่ยงการตรวจทางพันธุกรรมจากเลือด และการตรวจจากเซลล์เยื่อบุกระพุ้งแก้ม (buccal cells) เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจากเซลล์ผู้บริจาคไขกระดูก แนะนำให้ตรวจจากเซลล์ fibroblast เพาะเลี้ยงที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อผิวหนัง

5. ผู้ป่วยมีประวัติครอบครัวหรือมีลักษณะทางคลินิกที่อาจเข้าได้กับภาวะมะเร็งพันธุกรรม แต่การตรวจทางพันธุกรรมไม่พบความผิดปกติ หรือพบ VUS ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางพันธุศาสตร์เพื่อร่วมประเมิน

6. ผู้ป่วยหรือสมาชิกในครอบครัว ซึ่งวางแผนการมีบุตรนั้นจำเป็นต้องได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับทางเลือก เพื่อเลี่ยงการมีบุตรเป็นโรค เช่น การตรวจวินิจฉัยตัวอ่อนก่อนตั้งครรภ์หรือก่อนคลอด (preimplantation or prenatal diagnosis)

### การเลือกชนิดสิ่งส่งตรวจสำหรับการตรวจทางพันธุกรรม

การตรวจทางพันธุกรรมสำหรับมะเร็งเต้านม (และมะเร็งรังไข่) มีจุดประสงค์ 2 ประการ ได้แก่

1. การตรวจเพื่อค้นหาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (และมะเร็งรังไข่) หรือสมาชิกในครอบครัวที่เป็นโรคมะเร็งพันธุกรรม (hereditary cancer syndrome) ตามแนวทางการประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรม ซึ่งผู้ป่วยมะเร็งพันธุกรรมจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ และ/หรือ อวัยวะอื่น รวมถึงความเสี่ยงในการถ่ายทอดโรคในครอบครัว นอกจากนี้ผู้ป่วยมะเร็งบางรายที่ตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* หรือ *BRCA2* อาจได้ประโยชน์จากการได้รับยากลุ่ม PARP inhibitor ซึ่งการตรวจนี้ควรทำการตรวจจากเลือดหรือเซลล์เยื่อบุกระพุ้งแก้ม (germline mutation testing) ยกเว้นในผู้ที่มีประวัติได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือมีเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำมาก ควรเลือกตรวจจากเซลล์เยื่อบุกระพุ้งแก้ม หรือเนื้อเยื่ออื่นเท่านั้น

2. การตรวจเพื่อค้นหาความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ก่อมะเร็ง ซึ่งอาจเป็นข้อบ่งชี้ของการเลือกใช้ยาต้านมะเร็ง (somatic mutation testing) การตรวจนี้มักทำจากชิ้นเนื้อมะเร็งโดยตรง ในผู้ป่วยที่ตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* หรือ *BRCA2* หรือความผิดปกติทางพันธุกรรมอื่นที่สัมพันธ์

กับโรคมะเร็งพันธุกรรมจากชิ้นเนื้อมะเร็ง ควรได้รับการตรวจหามะเร็งพันธุกรรมตามข้อ 1 เสมอ

#### ข้อพิจารณาการตรวจด้วย multi-gene panel test<sup>(6)</sup>

1. ความก้าวหน้าในเทคโนโลยีพันธุศาสตร์ ทำให้การตรวจทางพันธุกรรมด้วย next generation sequencing (NGS) แพร่หลายมากขึ้น สามารถตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ก่อโรคได้พร้อมกันหลายยีน (multi-gene panel) มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกไม่ชัดเจนว่าเข้าได้กับกลุ่มโรคมะเร็งพันธุกรรมใด หรือเป็นมะเร็งที่พบในกลุ่มโรคมะเร็งพันธุกรรมมากกว่า 1 โรค

2. ผู้ป่วย หรือครอบครัวที่มีลักษณะทางคลินิกชัดเจนว่าเข้าได้กับโรคใดโรคหนึ่ง ควรเลือกตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ก่อโรคนั้นก่อนเลือกตรวจด้วย multi-gene panel test

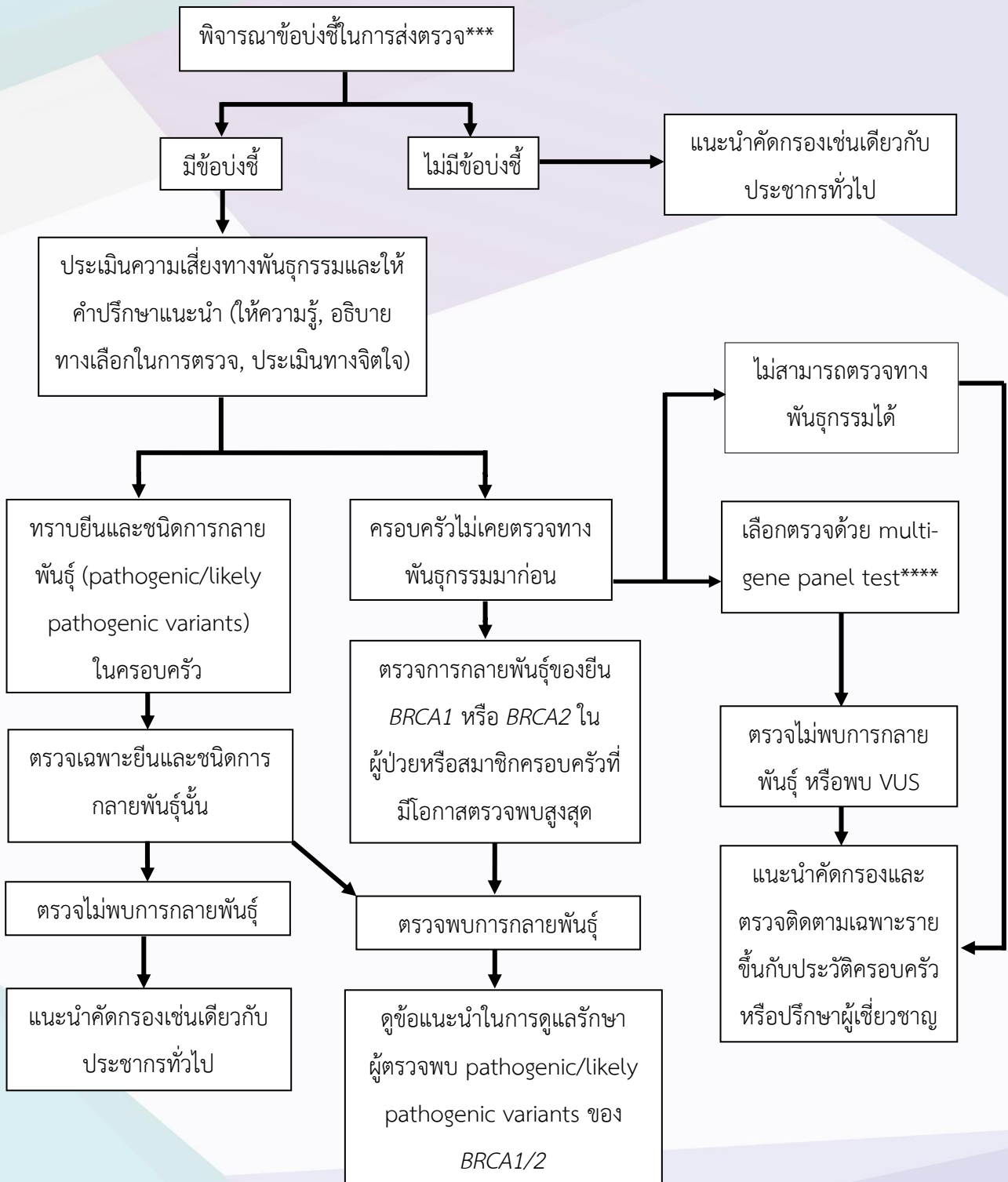
3. Multi-gene panel test อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยหรือครอบครัวที่สงสัยว่าเป็นโรคมะเร็งพันธุกรรม แต่การตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรมจำเพาะก่อนหน้านี้อย่างเช่น ตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* แต่ไม่พบความผิดปกติ

4. Multi-gene panel test ของแต่ละห้องปฏิบัติการอาจมีชนิดและจำนวนยีนต่างกัน ควรตรวจสอบยีนที่ต้องการตรวจก่อนเสมอสำหรับมะเร็งเต้านม ชุดตรวจ multi-gene panel ควรประกอบด้วยยีน ดังนี้ *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PALB2*, *ATM*, *PTEN*, *CDH1*

5. ยีนหลายยีนใน multi-gene panel test เป็นยีนก่อมะเร็งที่มีอัตราการเกิดมะเร็งไม่สูงมาก (moderate life-time risk หรือ intermediate penetrance) การเกิดมะเร็งอาจมีปัจจัยแวดล้อมอื่นร่วมด้วยและอาจไม่มีข้อแนะนำในการปฏิบัติ เพื่อป้องกันหรือลดความเสี่ยงที่ชัดเจนในกรณีที่ตรวจพบ pathogenic/likely pathogenic variants

6. อัตราการตรวจพบ VUS จาก multi-gene panel test สูงกว่าการตรวจยีนก่อโรคนั้นเดี่ยวเสมอ

แนวทางปฏิบัติการส่งตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่



## 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.

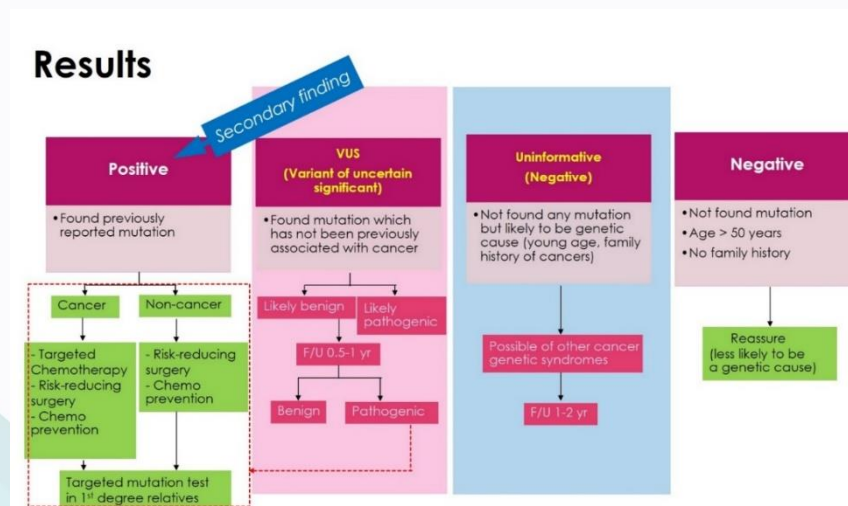
## บทที่ 4

### แนวทางการให้คำปรึกษาก่อนและหลังการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมในมะเร็งเต้านม (Guideline for pre-test and post-test counseling before ordering genetic testing in breast cancer patients)

ผศ.พญ.อัจฉรา ธัญธีรธรรม

ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจทางพันธุกรรม ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการให้คำปรึกษาทั้งก่อนและหลังการส่งตรวจทุกครั้ง ทั้งนี้เนื่องจากการส่งตรวจนั้น หากพบยีนที่ผิดปกติจะได้ประโยชน์ในการวางแผนการรักษาและการเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งชิ้นใหม่ทั้งในตัวผู้ป่วยและครอบครัว ในขณะที่เดียวกันก็มีข้อจำกัดบางประการ เช่น ผลการตรวจที่ไม่ชัดเจนหรือคลุมเครือ (uncertain) ตลอดจนความเป็นไปได้ในการได้รับผลตรวจที่ไม่คาดคิด (secondary findings) กรณีเลือกส่งตรวจครั้งละหลายยีน (multi-gene panel test)

ผู้ให้คำปรึกษาก่อนและหลังการส่งตรวจทางพันธุกรรมอาจเป็นแพทย์ พยาบาลวิชาชีพ นักเทคนิคการแพทย์ เภสัชกรหรือวิชาชีพอื่นที่มีความรู้ความเข้าใจถึงการแปลผลการตรวจทางคลินิก โดยจำเป็นต้องให้ข้อมูลให้รอบด้านถึงประโยชน์ที่จะได้รับ ข้อจำกัดของการแปลผล แนวทางการดำเนินการต่อหากทราบผลค่าใช้จ่าย ตลอดจนสิทธิประโยชน์ตามหลักประกันสุขภาพ เพื่อให้ผู้ป่วยได้ตัดสินใจเลือกส่งตรวจหรือไม่อย่างอิสระ



รูปที่ 1 แสดงความเป็นไปได้ของผลการตรวจทางพันธุกรรมและแนวทางติดตามผู้ป่วย

ตารางที่ 1 ประโยชน์และข้อจำกัดในการส่งตรวจทางพันธุกรรม

ประโยชน์	ข้อจำกัด
<p><b>1. ตัวผู้ป่วย</b></p> <p>1.1 วางแผนการรักษา การผ่าตัด เช่น ตัดเฉพาะก้อนเนื้อออก หรือเนื้อเต้านมทั้งหมด ผ่าตัดพร้อมกัน 2 ข้าง ทางเลือกการใช้ยาพุ่งเป้า PARP inhibitor (ในกรณีตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม <i>BRCA</i>) เป็นต้น</p> <p>1.2 การเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม และมะเร็งอื่น ๆ ในกลุ่มของยีนที่ตรวจพบ เช่น มะเร็งรังไข่ มะเร็งตับอ่อน มะเร็งเยื่อบุช่องท้อง ในยีน <i>BRCA</i>, มะเร็งลำไส้ มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ในยีนกลุ่ม <i>MMR</i> (mismatch repair genes) โดยการเฝ้าระวังมี 2 ทางเลือก ได้แก่</p> <p>1.2.1 ผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยง (risk reducing surgery: RRS) เช่น กรณีตรวจพบความผิดปกติของยีน <i>BRCA</i> อาจตัดเต้านมอีกข้างที่ไม่ได้เป็นมะเร็งร่วมกับผ่าตัดรังไข่และท่อนำไข่ทั้ง 2 ข้าง</p> <p>1.2.2 ตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดโดยแพทย์ เช่น การตรวจภายในโดยแพทย์ทางนรีเวช เพื่อเฝ้าระวังมะเร็งรังไข่ การส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อเฝ้าระวังมะเร็งลำไส้ เป็นต้น</p>	<p><b>1. ผลตรวจคลุมเครือ</b></p> <p>เนื่องจากการตรวจทางพันธุกรรมไม่มีค่ามาตรฐานเดียว (cut-off point) ดังนั้นผลที่ได้จะนำไปเทียบเคียงกับฐานข้อมูลกลาง หากตำแหน่งของยีนตรงกับฐานข้อมูลที่เคยมีหลักฐานมาก่อนหน้านี้ (known mutation) จึงจะสามารถแปลผลว่าพบยีนที่ผิดปกติ แต่หากผลที่ได้ไม่มีในฐานข้อมูล จะเรียกว่า ผลคลุมเครือ (variant of uncertain significant)</p> <p><b>2. ไม่ได้คำตอบ</b></p> <p>การตรวจยีนแล้วไม่พบความผิดปกติเป็นไปได้ 2 กรณี</p> <p>2.1 ไม่ได้มีสาเหตุทางพันธุกรรม</p> <p>2.2 อาจมีสาเหตุจากพันธุกรรมอื่น นอกเหนือจากยีนที่ส่งตรวจ*</p>
<p><b>2. บุตรและญาติสายตรง</b></p> <p>จากบุตร และญาติสายตรงที่ยังไม่ได้เป็นมะเร็ง การตรวจพบความผิดปกติของยีนที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง ช่วยให้เกิดความระมัดระวังสุขภาพ และสามารถเลือกแนวทางลดความเสี่ยงเชิงรุก (RRS) หรือตรวจติดตามโดยแพทย์อย่างใกล้ชิดเช่นเดียวกับกรณีผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งแล้ว</p>	<p><b>3. ได้รับผลไม่คาดคิด (secondary finding)</b></p> <p>ปัจจุบันแนวทางในการส่งตรวจทางพันธุกรรม แนะนำส่งตรวจครั้งละหลายยีนที่เกี่ยวข้อง (limited-genes panel) เช่น ยีนที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งเต้านมที่ความแรงสูง (high penetrance genes) มีประมาณ 7 ยีน การส่งตรวจเป็นชุดของยีนจึงมีความคุ้มค่ามากที่สุดทั้งเวลาและค่าใช้จ่าย แต่หากเลือกการส่งตรวจครั้งละหลายยีนมะเร็ง (multi-gene panel) อาจจะได้ผลการตรวจที่ไม่คาดคิด เช่น พบยีน <i>APC</i> ที่มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิดมีติ่งเนื้อจำนวนมาก เป็นต้น และเพิ่มโอกาสการเจอผลคลุมเครือ (VUS) มากขึ้น</p> <p><b>4. ค่าใช้จ่ายในการตรวจ</b></p> <p>แพทย์ผู้ส่งตรวจควรมีข้อมูลเกี่ยวกับสิทธิ์ประกันสุขภาพรูปแบบต่างๆ เพื่อเป็นทางเลือกให้ผู้ป่วยประกอบการตัดสินใจ เช่น ปัจจุบัน การส่งตรวจยีน <i>BRCA</i> สามารถเบิกได้ทุกสิทธิ์เมื่อมีข้อบ่งชี้ในการตรวจ</p>

\* การส่งตรวจทางพันธุกรรมแล้วไม่พบความผิดปกติ นั้น แพทย์ควรพิจารณาว่าการแปลผลขึ้นอยู่กับจำนวนยีนที่เลือกส่งตรวจด้วย เช่น การส่งตรวจ *BRCA1*, *BRCA2* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแล้วได้ผลปกติ อาจมีสาเหตุจากยีนอื่นได้อีก กรณีเช่นนี้ควรส่งปรึกษาแพทย์ด้านพันธุศาสตร์ (geneticist) หรือผู้ให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ (genetic counsellor) เพื่อให้คำแนะนำในการส่งตรวจยีนที่เหมาะสมเพิ่มเติม

### **แพทย์ที่สามารถให้คำปรึกษาแนะนำการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม**

แพทย์ที่สามารถให้คำปรึกษาแนะนำการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ดังนี้

**กลุ่มที่ 1** แพทย์ที่ผ่านการอบรมในหลักสูตรที่มีเนื้อหาเรื่องการให้คำปรึกษาแนะนำก่อน และหลังการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม สามารถให้คำปรึกษาแนะนำก่อน และหลังการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมได้ ได้แก่

- แพทย์เฉพาะทางด้านเวชพันธุศาสตร์ (geneticist)
- ศัลยแพทย์มะเร็งวิทยา (surgical oncologist)
- ศัลยแพทย์เฉพาะทางเต้านม (breast surgeon) ที่ได้รับประกาศนียบัตรและ/หรือวุฒิบัตรผ่านการฝึกอบรมหลักสูตรจากสถาบันฝึกอบรมที่ได้รับการรับรองจากแพทยสภาและ/หรือสมาคมโรคเต้านม
- อายุรแพทย์มะเร็งวิทยา (medical oncologist)

- แพทย์เฉพาะทางด้านรังสีรักษา
- แพทย์เฉพาะทางด้านมะเร็งนรีเวช (gyneco-oncologist)

**กลุ่มที่ 2** แพทย์ที่ไม่ได้ผ่านการอบรมในหลักสูตรที่มีเนื้อหาเรื่องการให้คำปรึกษาแนะนำก่อนและหลังการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม ได้แก่ หลักสูตรศัลยศาสตร์ สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา และอายุรศาสตร์ แต่ได้ผ่านการฝึกอบรมระยะสั้น เรื่องการให้คำปรึกษาแนะนำก่อนและหลังการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม ที่จัดโดยสมาคมเวชพันธุศาสตร์ และจีโนมิกส์ทางการแพทย์ สมาคมโรคเต้านมแห่งประเทศไทย สมาคมมะเร็งนรีเวชวิทยา ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย กรมการแพทย์ และมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย หรือหลักสูตรที่ได้รับการรับรองจากแพทยสภา สามารถให้คำปรึกษาแนะนำก่อนและหลังการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมได้

**กลุ่มที่ 3** บุคลากรการแพทย์อื่น ๆ ที่ได้รับการอนุมัติจากผู้อำนวยการโรงพยาบาล ในกรณีที่โรงพยาบาลมีข้อจำกัดด้านบุคลากร แต่ต้องได้รับการควบคุมดูแลภายใต้คำสั่งจากผู้อำนวยการโรงพยาบาล เช่น พยาบาลเฉพาะทางด้านการให้คำปรึกษาด้านโรคทางพันธุกรรม หลักสูตร 4 เดือนที่ได้รับการรับรองจากสภาพยาบาล สามารถให้คำปรึกษาแนะนำก่อนการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมได้

**กลุ่มที่ 4** บุคลากรการแพทย์อื่น ๆ เช่น แพทย์ทั่วไป (general physician) พยาบาล เป็นต้น ที่ได้ผ่านการฝึกอบรมระยะสั้น เรื่องการให้คำปรึกษา แนะนำก่อนและหลังการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/2* ที่จัดโดยสมาคมเวชพันธุศาสตร์ และจีโนมิกส์ทางการแพทย์ สมาคมโรคมะเร็งแห่งประเทศไทย สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย กรมการแพทย์ และมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย หรือหลักสูตรที่ได้รับการรับรองจากแพทยสภา สามารถให้คำปรึกษาแนะนำได้เฉพาะเพียงเรื่องการให้คำปรึกษาแนะนำก่อนการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/2* เท่านั้น

**หมายเหตุ** ข้อมูลจากการประชุมของคณะกรรมการจัดทำแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2*

#### เอกสารการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย

เนื่องจากการส่งตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมจำเป็นต้องมีการให้คำปรึกษาและแนะนำก่อนและหลังส่งตรวจ การให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยจึงใช้เวลาพอสมควร การจัดทำแผ่นพับหรือเอกสารให้ข้อมูลเกี่ยวกับความเป็นไปได้ของผลการตรวจในรูปแบบต่าง ๆ เป็นแนวทางหนึ่งที่จะช่วยให้การสื่อสารของผู้ให้และผู้รับคำปรึกษาเข้าใจตรงกันมากขึ้น

#### ตัวอย่างเอกสารที่ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยก่อนรับการตรวจทางพันธุกรรม

##### ผลการตรวจเป็นอย่างไรได้บ้าง?

ผลการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* สามารถแบ่งได้เป็น 3 รูปแบบ ได้แก่

**1. พบความผิดปกติ** หมายถึง ตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรมดังที่เคยมีข้อมูลรายงานมาก่อนหน้านี้ ซึ่งแปลผลได้ว่า บุคคลนั้นมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งในกลุ่มที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งตับอ่อน และมะเร็งต่อมลูกหมากมากกว่าบุคคลทั่วไป

\*\*\*อย่างไรก็ตาม ผลการตรวจพบความผิดปกตินี้ไม่ได้บ่งบอกว่าบุคคลนั้น ๆ จะต้องเป็นมะเร็งดังกล่าวย่างแน่นอน แต่มีความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งดังกล่าวสูงกว่าคนที่ตรวจไม่พบความผิดปกติ และไม่สามารถระบุได้ว่าจะเกิดมะเร็งขึ้นที่อวัยวะใดเมื่อไร

**2. ไม่พบความผิดปกติ** หมายถึง ตรวจไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมดังที่เคยมีข้อมูลรายงานมาก่อนหน้านี้ การแปลผลกรณีนี้ มีความสลับซับซ้อนและละเอียดอ่อนกว่าแบบแรก เนื่องจากต้องอาศัยข้อมูลประวัติ การเกิดมะเร็งของสมาชิกในครอบครัว ผู้ตรวจมาประกอบด้วย ดังกรณีตัวอย่าง ต่อไปนี้

● **กรณีที่ 1:** หากมีญาติสายตรงของผู้ตรวจเคยส่งตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมมาก่อนหน้านี้และตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1*

หรือ *BRCA2* และผลการตรวจไม่พบความผิดปกติในครั้งนี้อาจจะมีความเชื่อมั่นสูง ผู้ตรวจมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องในความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* เท่ากับบุคคลทั่วไป ไม่จำเป็นต้องได้รับการดูแลเป็นพิเศษแต่อย่างใด

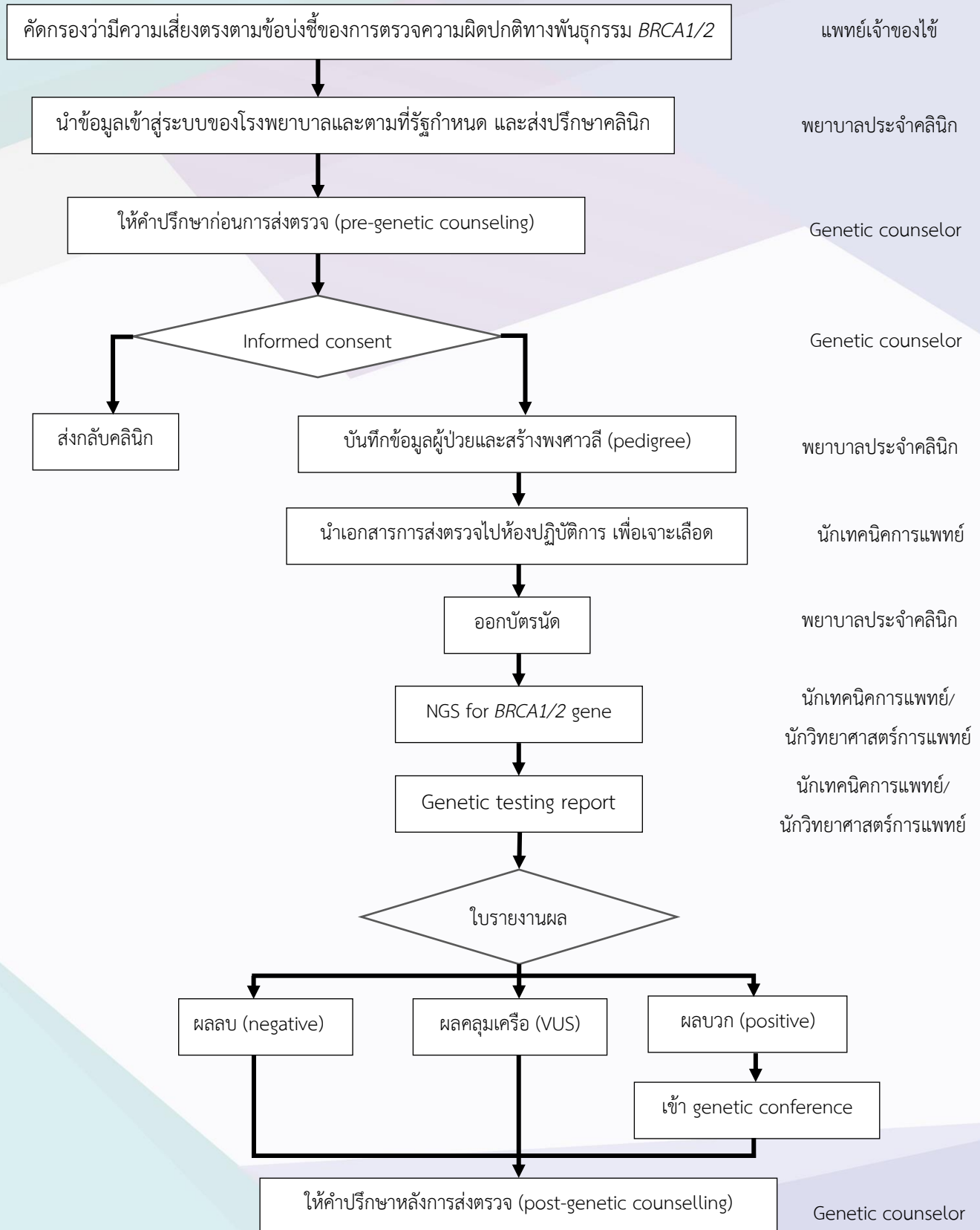
- **กรณีที่ 2:** หากประวัติสมาชิกในครอบครัว ผู้ตรวจมีความน่าจะเป็นที่จะตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม แต่ผลการตรวจกลับไม่พบความผิดปกติใด ๆ กรณีเช่นนี้ การแปลผลการตรวจจะต้องระมัดระวังเป็นพิเศษ แม้โอกาสเกิดความผิดพลาดของผลตรวจจะต่ำ แต่ก็มีความเป็นไปได้ เช่น ข้อจำกัดของเทคนิคที่ใช้ในการตรวจแต่ละห้องปฏิบัติการ เชื้อชาติของผู้ตรวจ (เนื่องจากข้อมูลส่วนใหญ่อ้างอิงจากคนตะวันตก) หรือครอบครัวผู้ตรวจอาจเป็นโรคมะเร็งทางพันธุกรรมกลุ่มอื่น ซึ่งเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมอื่นที่ไม่ใช่ *BRCA1* และ *BRCA2* (กรณีหลังนี้ควรปรึกษาแพทย์เฉพาะทางด้านเวชพันธุศาสตร์ เพื่อให้คำแนะนำในการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เหมาะสมต่อไป)

**3. ผลคลุมเครือ** หมายถึง ตรวจพบความผิดปกติของพันธุกรรมที่อาจจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง (ไม่เคยมีข้อมูลรายงานมาก่อนหน้านี้) เนื่องด้วยข้อจำกัดของข้อมูลปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าความผิดปกติดังกล่าวจะเป็นสาเหตุให้เกิดมะเร็งหรือไม่ ดังนั้น หากประวัติครอบครัวมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ ในยีน *BRCA1* และ *BRCA2* แพทย์ผู้ดูแลจะแนะนำญาติสายตรงในครอบครัวตรวจคัดกรองมะเร็งที่เกี่ยวข้องเช่นเดียวกับกรณีที่ตรวจพบความผิดปกติ

## เอกสารอ้างอิง

1. Owens D, Davidson K, Krist A, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*.2019;322(7):652-65.
2. Schroeder C, Faust U, Sturm M, et al. HBOC multi-gene panel testing: comparison of two sequencing centers. *Epidemiology*. 2015;152, 129–36.
3. Fan X, Wynn J, Shang N, et al. Penetrance of Breast Cancer Susceptibility Genes From the eMERGE III Network. *JNCI Cancer Spectrum*. 2021; 5(4), 1-7.

### แนวทางการให้คำปรึกษาผู้ที่ตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA*



## บทที่ 5

### แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA* (Surgical management in primary lesion of breast cancer patients with germline *BRCA* mutation)

พญ.ชญานุตม์ รัตติลล  
รศ.พญ.เยาวนุช คงदान

Breast cancer patients with *BRCA1* and *BRCA2* mutation

#### ข้อควรพิจารณาในการตัดสินใจในการผ่าตัด

- อายุที่เริ่มทำการวินิจฉัย (age of diagnosis)
- ประวัติมะเร็งเต้านมในครอบครัว (family history of breast cancer)
- พยากรณ์โรคของมะเร็งที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ (overall prognosis of cancer)
- ความสามารถในการตรวจติดตามต่อเนืองของผู้ป่วย (ability of patient to undergo breast surveillance)
- โรคประจำตัวของผู้ป่วยและอายุขัยของผู้ป่วย (comorbidity & life expectancy)

ผ่าตัดมะเร็งเต้านมแบบอนุรักษ์เต้านม  
(breast conserving surgery)

ผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด  
(total mastectomy)

ผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด ร่วมกับเสริมสร้างเต้านมใหม่  
(skin sparing mastectomy or nipple sparing  
mastectomy with reconstruction)

เสริมสร้างเต้านมใหม่ด้วยเนื้อเยื่อตนเอง  
(autologous-based reconstruction)

เสริมสร้างเต้านมใหม่ด้วยเต้านมเทียม  
(implant-based reconstruction)

## บทนำ

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

นอกจากนี้ ในปัจจุบันมีการตรวจพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีอายุน้อยเพิ่มมากขึ้น โดยพบว่าอาจเกิดจาก มีความผิดปกติทางพันธุกรรมร่วมด้วย เช่น *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *TP53*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM* เป็นต้น<sup>(1)</sup> โดยบทความนี้จะอธิบายถึงความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งเต้านมและที่พบได้บ่อย คือ ยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ซึ่งพบว่าอัตราการพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* อยู่ที่ร้อยละ 3-4 และพบว่าในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple negative จะพบความผิดปกติทางพันธุกรรมร่วมด้วยเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 10-20<sup>(1)</sup>

## ข้อพิจารณาในการเลือกการผ่าตัดแก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2*

ปัจจุบันแนวทางในการผ่าตัดมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *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 ซึ่งในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* นั้น มีข้อควรพิจารณาในการเลือกวิธีการผ่าตัดแก่ผู้ป่วย ดังนี้

1. **อายุที่เริ่มทำการวินิจฉัย (age of diagnosis breast cancer)** พบว่าในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมอายุน้อยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* ร่วมด้วยนั้น ในบางการศึกษาพบว่าอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม (breast cancer specific mortality) จะเพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่อายุมาก<sup>(2)</sup>
2. **ประวัติมะเร็งเต้านมในครอบครัวของผู้ป่วย (family history of breast cancer)** หากผู้ป่วยมีประวัติมะเร็งเต้านมในครอบครัวร่วมกับมีความผิดปกติทางพันธุกรรมร่วมด้วยหลายคน มีการพยากรณ์

โรคที่รุนแรงหรืออัตราการกลับมาเป็นซ้ำสูง ก็ควรนำประวัติดังกล่าวมาร่วมพิจารณาในการเลือกวิธีการผ่าตัดแก่ผู้ป่วยให้เหมาะสม

**3. การพยากรณ์โรคของมะเร็งที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ (overall prognosis of cancer)** ในกรณีผู้ป่วยมีผลการพยากรณ์โรคของมะเร็งไม่ดี เช่น ระยะของโรคมะเร็งที่มาก เป็นมะเร็งชนิดที่รุนแรง หากเลือกวิธีการผ่าตัดที่ซับซ้อนยุ่งยาก อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดและมีผลต่อการให้การรักษาเสริม ที่ล่าช้า หรืออาจมีผลเสียต่อผู้ป่วยทั้งอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยร่วมด้วย

**4. ความสามารถในการตรวจติดตามต่อเนื่องของผู้ป่วย (ability of patient to undergo breast surveillance)** หากผู้ป่วยไม่สามารถมาตรวจติดตามได้อย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ การเลือกวิธีการผ่าตัดที่พบว่าเมื่ออัตราการกลับมาเป็นซ้ำสูง เช่น การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม อาจทำให้การวินิจฉัยรอยโรคที่กลับมาเป็นซ้ำได้ล่าช้า ซึ่งอาจมีผลเสียต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้

**5. โรคประจำตัวของผู้ป่วยและอายุขัยของผู้ป่วย (comorbidity & life expectancy)** หากผู้ป่วยนั้นมีโรคประจำตัวมาก หรือมีอายุขัยของผู้ป่วยเหลือไม่มาก การผ่าตัดที่ซับซ้อน เช่น การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดร่วมกับการเสริมสร้างเต้านมใหม่ อาจทำให้เกิดความเสี่ยงและภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้นหลังผ่าตัด

ในปัจจุบันการผ่าตัดมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* นั้นมีหลากหลายวิธี ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดเต้านม

ออกทั้งหมด การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมร่วมกับการฉายรังสีและการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดร่วมกับการเสริมสร้างเต้านมใหม่ โดยวิธีการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดนั้นสามารถทำได้ทั้งการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดร่วมกับการอนุรักษ์ผิวหนังเต้านม (skin sparing mastectomy; SSM) หรือการอนุรักษ์ผิวหนังเต้านม หัวนมและลานนม (nipple sparing mastectomy; NSM) โดยการผ่าตัดเสริมสร้างเต้านมใหม่นั้นสามารถทำได้ทันทีหลังการผ่าตัดมะเร็งเต้านม (immediate reconstruction) หรือการผ่าตัดภายหลังการรักษาเสริม (delay reconstruction) ซึ่งวิธีการผ่าตัดเสริมสร้างเต้านมนั้น สามารถทำได้โดยอาจใช้เนื้อเยื่อตนเอง ใช้เต้านมเทียม หรือใช้เนื้อเยื่อตนเองร่วมกับเต้านมเทียม ซึ่งการเลือกวิธีการผ่าตัดนั้น ควรเป็นการวางแผนการรักษากับ ศัลยแพทย์ ทีมสหสาขาวิชาชีพ และผู้ป่วยเอง เพื่อให้การรักษานั้นเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย โดยในบทความนี้จะขอเปรียบเทียบข้อดีข้อเสียในการผ่าตัดแต่ละวิธีและปัจจัยต่าง ๆ เพื่อใช้ในการพิจารณาที่จะเลือกวิธีการผ่าตัดให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยในแต่ละราย

**เปรียบเทียบการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (breast conserving surgery; BCS) กับ การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (total mastectomy)**

พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* หรือ *BRCA2* ร่วมด้วย เมื่อได้รับการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม จะพบว่ามีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ (local recurrence) พบได้บ่อยในช่วง 5 ปีแรก และพบว่าเมื่ออัตราการกลับมาเป็นซ้ำสูงกว่า 2 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั่วไปและพบได้เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่อายุน้อยซึ่งพบว่าความเสี่ยง

สะสมในการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม (cumulative risk of local recurrence) ของการผ่าตัดเต้านมแบบอนุรักษ์เต้านมที่ 5 ปี, 10 ปี และ 15 ปี อยู่ที่ร้อยละ 15, 25 และ 32 ตามลำดับ แต่ใน ส่วนของการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดอยู่ที่ร้อยละ 9<sup>(3)</sup> และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม จะมีการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งที่ตำแหน่งเดิม และ ชนิดของมะเร็งเป็นแบบเดิมได้ร้อยละ 30 แต่โดย ส่วนใหญ่จะพบการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ในตำแหน่งใหม่ร้อยละ 70 และพบว่าอาจมีชนิดของ มะเร็งทั้งแบบเดิม และแตกต่างออกไปจากเดิมได้ แต่ ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด หาก เป็นมะเร็งเต้านมกลับมาเป็นซ้ำ ส่วนใหญ่จะเป็น มะเร็งเต้านมชนิดเดิมถึงร้อยละ 82<sup>(2)</sup> ส่วนอัตราการ รอดชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม ที่ 10 ปี และ 15 ปี อยู่ที่ร้อยละ 92.1 และ 87.3 ตามลำดับ ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมออก ทั้งหมดอยู่ที่ร้อยละ 91.8 และ 89.8 ตามลำดับ ซึ่ง พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.73$ )<sup>(2)</sup> โดยพบว่าปัจจัยที่มีส่วนต่ออัตราการ เสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม (breast cancer specific mortality) ได้แก่ อายุผู้ป่วย มะเร็งเต้านมชนิดมะเร็ง ของเนื้อเยื่อเต้านม (invasive lobular cancer) เป็น มะเร็งเต้านมอีกข้าง (contralateral breast cancer) เป็นมะเร็งรังไข่ร่วมด้วย เป็นต้น<sup>(2)</sup> จึงมีข้อเสนอแนะ ว่าหากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 40 ปีที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* ร่วมด้วยนั้น หากต้องการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม อาจต้องพิจารณาและชี้แจงข้อดีข้อเสียของการผ่าตัด แบบอนุรักษ์เต้านมให้ผู้ป่วยทราบ เพื่อใช้ในการ

พิจารณาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่าอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ อัตรา การรอดชีวิตและอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* นั้นไม่มีความแตกต่างกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ทั่วไป<sup>(4,5)</sup>

### การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดแบบอนุรักษ์ผิวหนัง เต้านมและลานนม (nipple sparing mastectomy; NSM)

พบว่าในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติ ทางพันธุกรรม *BRCA1* หรือ *BRCA2* สามารถผ่าตัด เต้านมออกทั้งหมดแบบอนุรักษ์ผิวหนังเต้านมและ ลานนมได้ โดยไม่พบว่ามีผลกระทบต่ออัตราการรอด ชีวิตและภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดแตกต่าง ไปจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมปกติ<sup>(6)</sup> โดยพบว่ามี เซลล์มะเร็งเต้านมที่ห้วนมอยู่ที่ร้อยละ 5.8 และพบ อัตราการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งอยู่ที่ร้อยละ 5 ส่วนภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัด เช่น ภาวะห้วนม ตาย (nipple-areola complex necrosis) พบได้ อยู่ที่ร้อยละ 1.8 และภาวะขาดเลือดของเนื้อเยื่อ (flap necrosis) อยู่ที่ร้อยละ 2.5 ซึ่งไม่พบว่ามี ความแตกต่างกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั่วไป<sup>(7)</sup>

### สรุป

การรักษามะเร็งเต้านมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* หรือ *BRCA2* นั้น สามารถเลือกวิธีการผ่าตัดให้แก่ผู้ป่วยได้หลากหลายวิธี ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม การผ่าตัด เต้านมออกทั้งหมดและการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด ร่วมกับการผ่าตัดเสริมสร้างเต้านมใหม่ โดยข้อควร พิจารณาในการเลือกวิธีการผ่าตัดแก่ผู้ป่วยนั้น มีตั้งแต่

อายุที่เริ่มทำการวินิจฉัย ประวัติมะเร็งเต้านมในครอบครัว การพยากรณ์โรคของมะเร็งที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ ความสามารถในการตรวจติดตามต่อเนื่องของผู้ป่วย และอายุขัยของผู้ป่วย เป็นต้น ซึ่งการเลือกวิธีการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมควรเลือกวิธีการให้เหมาะสมกับผู้ป่วย เพื่อผลการรักษามะเร็งที่ดีที่สุด 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 ;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*.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*. 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;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*.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*.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*.2015;22(2):370-76

## บทที่ 6

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

นพ.ปัญญา ทวีปวรเดช

ผศ.นพ.มาวิน วงศ์สายสุวรรณ

โรคมะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดทั่วโลก โดยในปี ค.ศ. 2020 พบมีอุบัติการณ์สูงถึง 2,261,419 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.7 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด<sup>(1)</sup> และมีรายงานอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นเรื่อย ๆ ทุกปี ความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA* เป็นหนึ่งในสาเหตุของการเกิดมะเร็งเต้านม และเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของมะเร็งเต้านมในครอบครัว มีรายงานอุบัติการณ์ความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA* อยู่ที่ร้อยละ 2.7-6.1 ของจำนวนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด และพบสูงถึงร้อยละ 9.3-15.4 ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple negative breast cancer (TNBC)<sup>(2)</sup> ในผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA* จะพบมีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเต้านม และมะเร็งรังไข่ที่สูงขึ้น โดยในผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* พบมีอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านม (ก่อนอายุ 70 ปี) อยู่ที่ร้อยละ 55-70 และมะเร็งรังไข่ร้อยละ 40-45 ส่วนความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA2* นั้นพบมีอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมร้อยละ 45-70 และมะเร็งรังไข่ร้อยละ 15-20<sup>(3-6)</sup> นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมพบว่าผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม

*BRCA* จะพบมีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมข้างเดียวกันและอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในเต้านมข้างตรงข้ามที่สูงขึ้นกว่า 5-10 เท่าโดยพบมี 25-year cumulative risk ร้อยละ 47.4<sup>(7)</sup> และสูงขึ้นหากตรวจพบมะเร็งเต้านมตั้งแต่อายุน้อย (อุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในเต้านมข้างตรงข้ามร้อยละ 62.9 ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมก่อน 40 ปี เปรียบเทียบกับร้อยละ 19.6 ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมเมื่ออายุมากกว่า 50 ปี) การตรวจพบการกลายพันธุ์แต่เนิ่น ๆ และเข้าสู่กระบวนการรักษาที่เหมาะสมจะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมได้

สำหรับแนวทางการรักษาเพื่อลดความเสี่ยงในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม *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) ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA* นั้น พบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมได้ถึงร้อยละ 48<sup>(8)</sup> โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 20 ปีสูงถึงร้อยละ 88 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัดพบมีอัตราการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 66 และในอีกการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมด้านตรงข้ามร่วมด้วย มีอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี ร้อยละ 89 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ผ่าตัดที่พบอัตราการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 71 อย่างมีนัยสำคัญ

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

สำหรับต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ด้านตรงข้ามนั้น ข้อมูลจากการศึกษาพบว่ามีอุบัติการณ์การแพร่กระจายมายังตำแหน่งดังกล่าวนี้ น้อยกว่าร้อยละ 5) จึงไม่แนะนำให้ทำ routine sentinel lymph node biopsy ในรักแร้ข้างตรงข้าม

### Risk reducing salpingo-oophorectomy (RRSO)

สำหรับ risk reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) ได้กล่าวถึงในบทเรื่องแนวทางการดูแลทาง

ด้านสูตินรีเวชในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA* จึงไม่ขอลงรายละเอียดในที่นี้

### Risk reducing agent

ยาต้านฮอร์โมน เช่น Tamoxifen, Raloxifene, หรือยาในกลุ่ม aromatase inhibitor มีข้อมูลการศึกษาเพื่อลดความเสี่ยงของมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยทั่วไปที่มีความเสี่ยงสูง แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA* ยังมีจำกัด มีเพียงกลุ่มผู้ป่วยจำนวนน้อยในการศึกษาของ National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1)<sup>(10)</sup> ซึ่งพบว่าได้ผลในการลดอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมชนิด hormonal positive เฉพาะในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA2* เท่านั้น

ในบทนี้กล่าวถึงกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมที่ตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA* ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด hormonal positive นั้น มีความจำเป็นที่จะต้องได้รับการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนอยู่แล้ว ไม่ว่าจะเป็นยาในกลุ่ม Tamoxifen หรือ aromatase inhibitor ก็ตามและไม่แนะนำการให้ยาต้านฮอร์โมนในกลุ่มผู้ป่วย hormonal negative

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

## ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบอนุรักษ์เต้านมที่ตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม BRCA

ในปัจจุบันการผ่าตัดรักษาแบบอนุรักษ์เต้านม (breast conserving therapy; BCT) นั้นถือเป็นมาตรฐานในการรักษาโรคมะเร็งเต้านม มีข้อมูลยืนยันถึงความปลอดภัยและอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ไม่แตกต่างจากการตัดเต้านมออกทั้งหมด (mastectomy) แต่สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม BRCA ที่ไม่ได้รับการผ่าตัดเต้านมออกนั้นย่อมเกิดความกังวลต่อการกลับเป็นซ้ำโดยเฉพาะในเต้านมข้างเดียวกัน แม้ว่าจะมีบางการศึกษาพบว่าผลการติดตามระยะยาว อาจมี ipsilateral breast cancer ในกลุ่ม BRCA mutation สูงกว่ากลุ่ม sporadic breast cancer<sup>(11,12)</sup> แต่ก็มีหลายการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม BRCA ซึ่งได้รับการรักษาด้วยวิธี breast conserving therapy (BCT) พบว่ามีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำใน เต้านมข้างเดียวกัน ipsilateral recurrence พอ ๆ กับ sporadic breast cancer<sup>(13)</sup> (ร้อยละ 12 ที่ 10 ปี และร้อยละ 24 ที่ 15 ปี) แต่อย่างไรก็ดียังคงพบอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมในด้านตรงข้ามสูงกว่าข้างที่รักษาแล้ว กล่าวคือ มีอัตราการเป็นมะเร็งเต้านมด้านตรงข้าม ประมาณร้อยละ 25-30 ใน 10 ปี และมากกว่าร้อยละ 40 ใน 15 ปี<sup>(14,15)</sup> ซึ่งสันนิษฐานว่าที่โอกาสเป็นมะเร็งเต้านมข้างเดิมน้อยกว่าด้านตรงข้าม เป็นผลจากการฉายรังสีหลังผ่าตัด

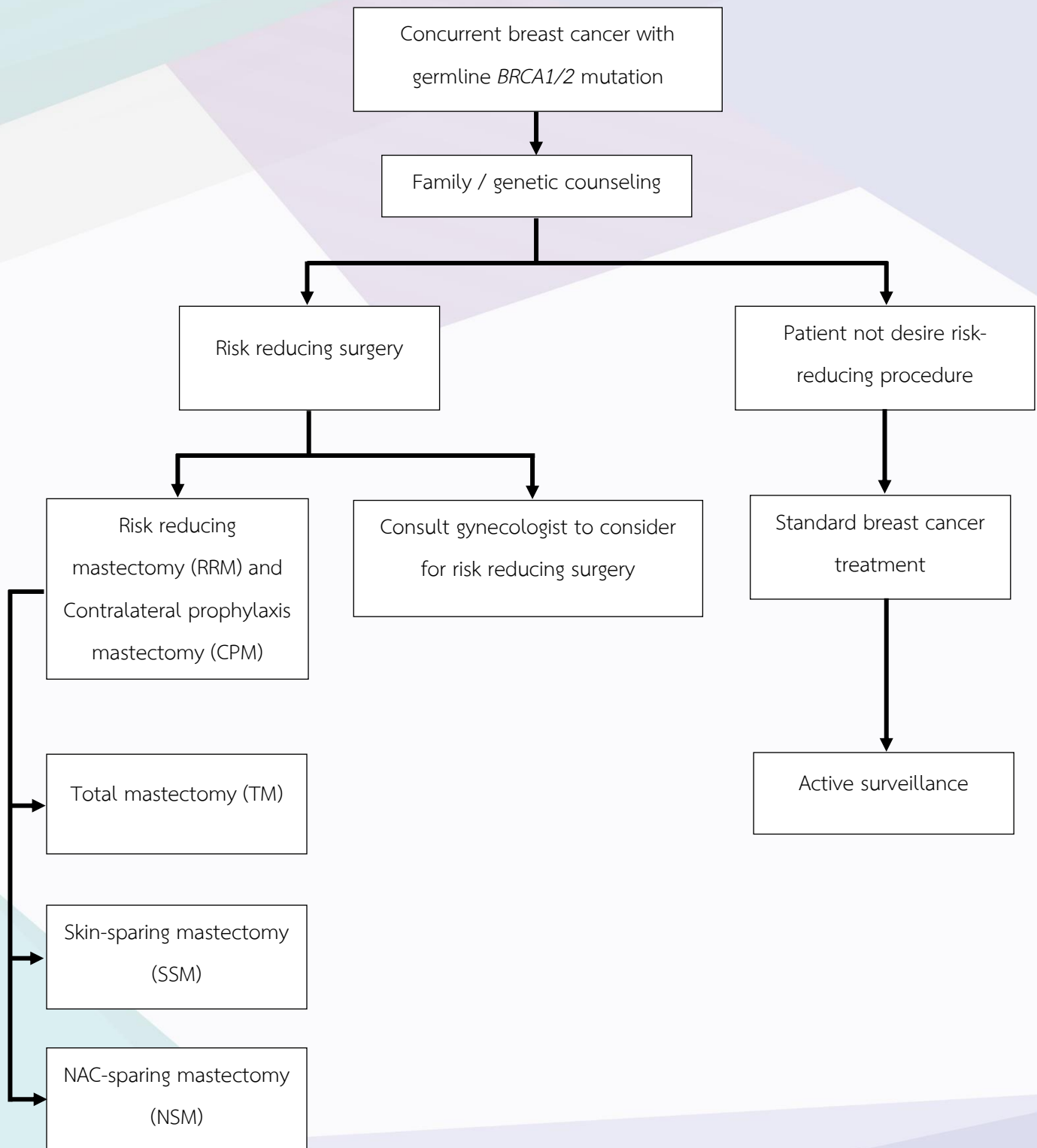
ในปัจจุบันยังคงเป็นที่ถกเถียงกันว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม BRCA

นั้นควรได้รับการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมหรือไม่ แม้ว่าบางรายงานจะพบว่าการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมมีอัตราการเป็นซ้ำที่สูงกว่า แต่ไม่ส่งผลกับอัตราการรอดชีวิต (overall survival)<sup>(14)</sup> ดังนั้นจึงเป็นที่มาของข้อสรุปที่ว่าคนที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม BRCA สามารถรับการรักษาแบบอนุรักษ์เต้านมได้ ทั้งนี้ควรมีการตรวจติดตามการรักษาที่เหมาะสมและควรให้ข้อมูลทั้งหมดแก่ผู้ป่วยและญาติเพื่อประกอบการตัดสินใจร่วมกัน

## 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.

## แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2*



## บทที่ 7

### กระบวนการลดความเสี่ยงในผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งเต้านมและมีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA* (Risk reducing procedure in germline *BRCA* mutation carriers)

ผศ.นพ.ศุภวัฒน์ เลหาวิริยะกมล

#### บทนำ

ในประชากรที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* พบว่าจะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งท่อนำไข่ มะเร็งเยื่อบุช่องท้อง และมะเร็งตับอ่อน นอกจากนี้ยังพบความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในเพศชายและมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยในผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* จะมีความเสี่ยงการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าร้อยละ 60 การเกิดมะเร็งรังไข่ร้อยละ 39-58 และการเกิดมะเร็งตับอ่อนน้อยกว่าร้อยละ 5 ในขณะที่ผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA2* จะมีความเสี่ยงการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าร้อยละ 60 การเกิดมะเร็งรังไข่ร้อยละ 13-59 และการเกิดมะเร็งตับอ่อนน้อยกว่าร้อยละ 5-10<sup>(1-6)</sup> โดยที่ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สนับสนุนว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมจะมีโรคที่รุนแรงและผลลัพธ์ในการรักษาไม่ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม

กระบวนการลดความเสี่ยงในผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งเต้านมและมีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ การลดความเสี่ยงโดยการผ่าตัดเต้านม และการใช้เคมีป้องกันมะเร็ง

#### การตัดเต้านมทั้งสองข้าง (Risk reducing mastectomy)

การตัดเต้านมเพื่อป้องกันการเกิดโรค เพิ่มขึ้นอย่างมากในระยะหลัง พบว่าเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าจากรายงานของประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกาในช่วง ค.ศ. 1998-2003 โดยมาจากการตระหนักถึงความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* ข้อมูลของการลดความเสี่ยงโดยการผ่าตัดเต้านม ยังไม่มีการศึกษาที่เป็น randomized และ prospective trials เทียบกับการสังเกตอาการ โดยข้อมูลที่มีจะมีเพียงการศึกษา cohort และ case-control studies จากข้อมูลพบว่า การผ่าตัดจะสามารถลดโอกาสการเกิดมะเร็งเต้านมในกลุ่มความเสี่ยงสูง โดยไม่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิต (overall

survival) เนื่องจากอัตราการรอดชีวิตจะสัมพันธ์กับความเสียหายโดยรวมจากการเกิดมะเร็งเต้านม มีรายงานจาก The Prevention and Observation of Surgical Endpoints (PROSE) study group พบว่าในกลุ่มประชากรที่ได้รับการผ่าตัดมีจำนวน 105 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัดจำนวน 378 ราย พบว่าการผ่าตัดเต้านมสองข้าง สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมประมาณร้อยละ 90 จากการติดตามเป็นระยะเวลา 6.4 ปี<sup>(7)</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานจากการวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตโดยใช้ Monte Carlo model โดยวิเคราะห์จากการใช้เอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) mammogram การผ่าตัดเต้านม และการผ่าตัดรังไข่ พบว่าปัจจัยที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดคือ การผ่าตัดรังไข่ที่อายุ 40 ปี และการผ่าตัดเต้านมที่อายุ 25 ปี อย่างไรก็ตามการผ่าตัดเต้านมที่อายุ 40 ปี หรือการตรวจคัดกรองด้วย MRI และ mammogram ทดแทนการผ่าตัดมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตไม่มาก เช่น การติดตามเต้านมด้วย MRI และ mammogram ในผู้ที่ได้รับการตัดรังไข่ที่อายุ 40 ปี มีผลต่อการลดลงของอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 3-5 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดตั้งแต่อายุ 25 ปี<sup>(8)</sup>

มีการศึกษา meta-analysis โดย Li X และคณะ<sup>(9)</sup> แสดงถึงการตัดเต้านมทั้งสองข้าง เพื่อป้องกันโรค (prophylactic bilateral mastectomy) จะลดความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งเต้านม RR 0.114; 95% CI 0.041-0.317 และการศึกษา meta-analysis โดย Honold F และคณะ<sup>(10)</sup> พบว่าการผ่าตัดดังกล่าวสามารถลดอัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญได้ โดยอายุที่ควรรับการผ่าตัดที่เหมาะสมคือ ช่วงอายุ 30-40 ปี<sup>(11)</sup>

นอกจากนี้ยังมี retrospective study และ prospective study ที่สนับสนุนการว่าการผ่าตัดเต้านมแบบลดความเสี่ยง (risk-reducing mastectomy) จะช่วยป้องกันการเกิดโรคมะเร็งเต้านมในผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2*<sup>(12-14)</sup>

การตัดเต้านมสองข้างเพื่อลดความเสี่ยง จะมีผลต่อสภาวะจิตใจของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก มีการศึกษาจาก Cochrane review ในปี ค.ศ.2018 ซึ่งรวบรวมข้อมูลจาก 20 การศึกษา พบว่าผู้ป่วยส่วนมากพึงพอใจการตัดสินใจผ่าตัด เนื่องจากการลดความกังวลต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านม แต่มีผลกระทบที่เป็นลบต่อภาพลักษณ์ของร่างกายและเรื่องทางเพศ<sup>(15)</sup> นอกจากนี้ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการผ่าตัดที่ส่งผลในระยะยาว เช่น การติดเชื้อ ภาวะแขนบวม และการบาดเจ็บต่อเส้นประสาท ทำให้เกิดการชาหรืออาการปวด

การผ่าตัดเสริมสร้างเต้านมหลังจากการผ่าตัดลดความเสี่ยงสามารถทำได้ทันทีหรือทำการผ่าตัดภายหลัง มีรายงานการศึกษาโดย Jakub JW และคณะ ทำการศึกษาแบบ retrospective study รวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาล 9 แห่ง ในผู้ป่วย 346 รายที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* หรือ *BRCA2* พบว่าการตัดเต้านมแบบเก็บหัวนม (nipple-sparing mastectomy) สามารถทำได้โดยปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(16)</sup> อย่างไรก็ตามยังคงต้องพิจารณาถึงการมีเนื้อเต้านมหลงเหลือจากการที่ไม่ได้ตัด nipple-areolar complex โดยขึ้นกับประสบการณ์และเทคนิคในการผ่าตัด

รายงานการศึกษา retrospective study จาก 2 โรงพยาบาลในปี ค.ศ. 2007 ถึง ค.ศ. 2014 โดยมีการผ่าตัดเต้านม 397 เต้านมในผู้ป่วย 201 ราย โดยการศึกษาี้รวมผู้ที่ไม่เป็นมะเร็งเต้านมและผู้ที่เป็นมะเร็งเต้านม พบว่ามีมะเร็งเต้านมเกิดขึ้น 4 รายใน 150 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.7 จากการติดตามผู้ป่วย 32.6 เดือน โดย 2 ราย มีการกลับเป็นซ้ำที่รักแร้ 1 รายมีการกลับเป็นซ้ำที่อื่น (distant recurrence) และ 1 รายมีการกลับเป็นซ้ำด้านล่างของบริเวณเต้านม โดยที่ไม่พบการกลับเป็นซ้ำที่ nipple-areolar complex<sup>(17)</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาโดย Manning AT และคณะ<sup>(18)</sup> รายงานผู้ป่วย 89 ราย ที่ได้รับการผ่าตัด nipple sparing mastectomy ทั้งหมด 177 เต้านมในระหว่างปี 2005 ถึง 2013 ไม่พบการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่

จากข้อมูลข้างต้นสามารถสรุปได้ว่า การผ่าตัด nipple sparing mastectomy เป็นการรักษาที่ปลอดภัยและสามารถทำได้ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งเต้านมและมีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2*<sup>(18)</sup>

### 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 อย่างไรก็ตามยังมีข้อมูลจำกัดใน

การใช้ยาดังกล่าวในผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2*

การศึกษาจาก The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial (NSABP-P1) เป็นการศึกษา prospective, randomized, double blind รายงานผู้ป่วย 13,388 รายที่มีความเสี่ยงสูงจาก Gail model risk score > 1.66, อายุมากกว่า 60 ปี, หรือผู้ป่วย lobular carcinoma in situ พบว่าการใช้ยา tamoxifen 20 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 5 ปี สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมได้ร้อยละ 49 เมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) (risk ratio 0.38; 95%CI 0.06-1.56) ซึ่งประสิทธิภาพในการป้องกันจะเกิดขึ้นในกลุ่มที่มีการตอบสนองต่อตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนร้อยละ 69 และมีรายงานผู้ป่วย 288 รายที่เกิดเป็นมะเร็งเต้านมในการศึกษาี้ โดยอนุมานว่าอาจจะเกิดมะเร็งเต้านมที่ไม่มีการตอบสนองต่อตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน<sup>(20)</sup> ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาจาก International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-1) รายงานผู้ป่วย 7,154 รายที่มีอายุระหว่าง 35 - 70 ปีที่มีความเสี่ยงสูงจากประวัติครอบครัวและการมีความผิดปกติของเต้านมที่ไม่ได้เป็นมะเร็ง (benign breast disease) พบว่าการใช้ยา tamoxifen 5 ปี สามารถลดความเสี่ยงของมะเร็งเต้านมได้ร้อยละ 29 และลดความเสี่ยงของมะเร็งเต้านมที่มีการตอบสนองต่อตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนได้ร้อยละ 43<sup>(21)</sup>

ในการป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมสำหรับผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งเต้านมและมีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* ยังมีข้อมูลจำกัด จากข้อมูลที่เป็น subgroup analysis จาก NSABP-P1 ศึกษาการป้องกันในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มีอายุมากกว่า 35 ปี พบว่า tamoxifen สามารถลดความเสี่ยงได้ในกลุ่มที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA2* โดยที่ไม่ลดความเสี่ยงในกลุ่มที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* อย่างไรก็ตามมีประชากรศึกษาในงานวิจัยจำนวนน้อย<sup>(20)</sup> จึงต้องพิจารณาอย่างระมัดระวัง นอกจากนี้มีพบว่ายีน *ZNF423* และ *CTSO* มีความเกี่ยวข้องกับการแสดงออกของยีน *BRCA 1* ชนิดที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen-dependent regulation of *BRCA1* expression) โดยยีนดังกล่าวมีผลต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม SERMs โดยจะเป็นปัจจัยที่ทำนายประสิทธิภาพในการใช้ยา<sup>(22)</sup>

#### • Aromatase inhibitors

Aromatase inhibitors เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูง แต่มีหลักฐานสนับสนุนไม่มากในกลุ่มผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2*

จากการศึกษาของ Nemati และคณะ<sup>(23)</sup> รายงานประโยชน์ของการใช้ยา aromatase inhibitors ในการป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมข้างตรงข้าม (contralateral breast cancer) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* อย่างไรก็ตามมีการศึกษา double blind randomized phase 3 ชื่อว่า LIBER trial ทำ

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการกินยา Letrozole เป็นเวลา 5 ปี เทียบกับ placebo พบว่าไม่ได้ประโยชน์จากการใช้ยา Letrozole

#### • ยาคุมกำเนิด (oral contraceptive pill)

การศึกษาถึงผลของการใช้ยาคุมกำเนิดต่อความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งเต้านมในผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *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>(24)</sup> อย่างไรก็ตามมีรายงานการศึกษาจาก Haile RW และคณะ พบว่าการใช้ยาคุมกำเนิดปริมาณน้อยในระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี เป็นปัจจัยป้องกันการเกิดโรคมะเร็งเต้านมในผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* (OR 0.22; 95%CI 0.10-0.49;  $p < 0.001$ )<sup>(25)</sup> นอกจากนี้การศึกษา meta-analysis แสดงให้เห็นว่ายาคคุมกำเนิดไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>(26)</sup>

#### สรุป

กระบวนการลดความเสี่ยงในผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งเต้านมและมีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* มีทั้งการผ่าตัดและการใช้ยาป้องกัน แพทย์จะต้องให้ข้อมูลการผ่าตัดเต้านมทั้งสองข้าง และการกินยาต้านฮอร์โมนในช่วงอายุที่เหมาะสม ทั้งนี้จะต้องมีการวางแผนในการป้องกันร่วมกันโดยคำนึงถึงประโยชน์และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นอย่างไรก็ตามยังต้องการหลักฐานเชิงประจักษ์

เพิ่มเติมในการพิจารณาต่อไป หากผู้ป่วยไม่ต้องการทำการผ่าตัดเต้านม หรือการใช้ยาป้องกันเพื่อลดความเสี่ยง ก็สามารถใช้วิธีการติดตามตามในบทของแนวทางในการดูแลติดตามผู้ป่วยกรณีพบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2*

### 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;1:1-10.
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. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:1055-62.
8. Kurian AW, Munoz DF, Rust P, et al. Online tool to guide decisions for *BRCA1/2* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2012;30:497-506.
9. 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.
10. Honold F, Camus M. Prophylactic mastectomy versus surveillance for the prevention of breast cancer in women's *BRCA* carriers. *Medwave* 2018; 18:e7161.
11. Laura S, Julien B, Jérôme M, et al. How to manage *BRCA* mutation carriers? *Horm Mol Biol Clin Investig* 2020; 27:41.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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* 2015;22:370-6.
18. 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* 2015;102:1354-9.
19. 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.
20. 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.
21. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al.: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
22. 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.
23. Nemati Shafae M, Gutierrez-Barrera AM, Lin HY, et al. Aromatase inhibitors and the risk of contralateral breast cancer in *BRCA* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015;33:31-3.
24. 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.
25. 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.
26. 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.

## บทที่ 8

### แนวทางในการดูแลติดตามผู้ป่วยกรณีที่พบว่ามี ความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA*

#### (Breast cancer screening in germline *BRCA* mutation carriers)

ผศ.นพ.องอาจ โสมอินทร์

ในกรณีที่พบว่าผู้ป่วยมีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* แพทย์ผู้ให้การรักษาคควรให้ความรู้กับผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจเกี่ยวกับอาการและอาการแสดงของมะเร็งชนิดต่าง 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 หรืออาจพิจารณาส่งตรวจในรายที่มีญาติสายตรงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมตอนอายุน้อยกว่า 30 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. ในกรณีที่มี gynecomastia ร่วมด้วย แนะนำให้ตรวจ mammogram และ ultrasound ตอนอายุ 50 ปี หรือ ตอน 10 ปีก่อนอายุของญาติสายตรงเพศชายที่เป็นมะเร็งเต้านม โดยเริ่มทำตอนอายุอายุที่น้อยกว่า

#### รายละเอียดอื่นๆ

การตรวจ breast MRI แนะนำให้ตรวจช่วงวันที่ 7-15 ของรอบประจำเดือน โดย breast MRI

ที่มีคุณภาพควรประกอบด้วย การมี breast coil สามารถทำ biopsy under MRI guidance มีรังสีแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญในการแปลผล 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 3.2023.
- 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.

## บทที่ 9

### แนวทางการดูแลทางด้านสูติรีเวชในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA* (Gynecologic management in *BRCA* mutation carriers)

รศ.พญ.อาบอรุณ เลิศขจรสุข

มะเร็งรังไข่ เป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับที่ 8 ของมะเร็งในสตรีทั่วโลก จากสถิติของ GLOBOCAN ในปี 2020 โดยพบ age-standardized incidence rate 6.6 รายต่อแสนคนต่อปี โดยพบ age-standardized mortality rate 4.2 รายต่อแสนคนต่อปี ในประเทศไทย พบเป็นอันดับที่ 7 ของมะเร็งในสตรี โดยพบ age-standardized incidence rate 7.9 รายต่อแสนคนต่อปี โดยพบ age-standardized mortality rate 4.7 รายต่อแสนคนต่อปี<sup>(1)</sup>

ปัจจุบัน พบว่ามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออุฉิว (epithelial ovarian cancer) โดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิด high grade serous มีต้นกำเนิดมาจากเซลล์ผิดปกติจากบริเวณเยื่อบุด้านในของท่อนำไข่และเป็นโรคลกลุ่มเดียวกันกับมะเร็งเยื่ออุช่องท้อง (primary peritoneal carcinoma) และมะเร็งท่อนำไข่ (fallopian tube cancer) ซึ่งสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุดคือ *BRCA1* และ *BRCA2* จากรายงานในต่างประเทศพบได้ประมาณร้อยละ 15 ของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออุฉิว<sup>(2)</sup> ซึ่งเมื่อพบความผิดปกติทางพันธุกรรมนี้ จะเพิ่ม

โอกาสการเกิดมะเร็งรังไข่จากปกติร้อยละ 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 จะพบว่า *BRCA* somatic mutation ได้ถึงร้อยละ 27.3 โดยแบ่งเป็น *BRCA1* ร้อยละ 16.9 *BRCA2* ร้อยละ 9.1 และทั้ง 2 ชนิด ร้อยละ 1.3<sup>(4)</sup>

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

1. การปรับการใช้ชีวิตประจำวัน (lifestyle modification)

เป็นการดูแลสุขภาพให้แข็งแรง เพื่อเป็นการป้องกันมะเร็งโดยทั่วไป เช่น รับประทานอาหารที่มีประโยชน์ ออกกำลังกาย พักผ่อนเพียงพอ

2. การตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ (ovarian cancer screening)

โดยทั่วไปในประชากรปกติ ยังไม่พบว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่โดยวิธีใดได้ผลและอาจเพิ่มการผ่าตัดโดยไม่จำเป็น จึงไม่เป็นที่แนะนำ แต่อย่างไรก็ดี ในผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* อาจทำการตรวจโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด (transvaginal sonography) ร่วมกับการเจาะเลือดตรวจค่า CA-125 ทุก 6 เดือน โดยเริ่มตั้งแต่อายุ 30-35 ปี หรือ 5-10 ปีก่อนถึงอายุน้อยที่สุดที่มีคนในครอบครัวเป็นมะเร็งรังไข่ จนกว่าจะได้ทำการผ่าตัดปีกมดลูก เพื่อลดความเสี่ยง

### 3. การป้องกันโดยการฉายยา (chemoprevention)

เป็นที่ทราบกันดีว่า การรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งรังไข่ได้ โดยมีรายงานว่าสามารถลดความเสี่ยงได้ถึงร้อยละ 40-60 อย่างไรก็ดี ควรระมัดระวังว่าผู้ป่วยอาจมีมะเร็งเต้านมแฝงอยู่ด้วย แม้ว่ายาเม็ดคุมกำเนิดจะไม่ได้เป็นตัวการให้เกิดมะเร็งเต้านม แต่อาจกระตุ้นให้มะเร็งเต้านมที่มีอยู่ลุกลามมากขึ้น

### 4. การผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงมะเร็งรังไข่ (risk reducing surgery)

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

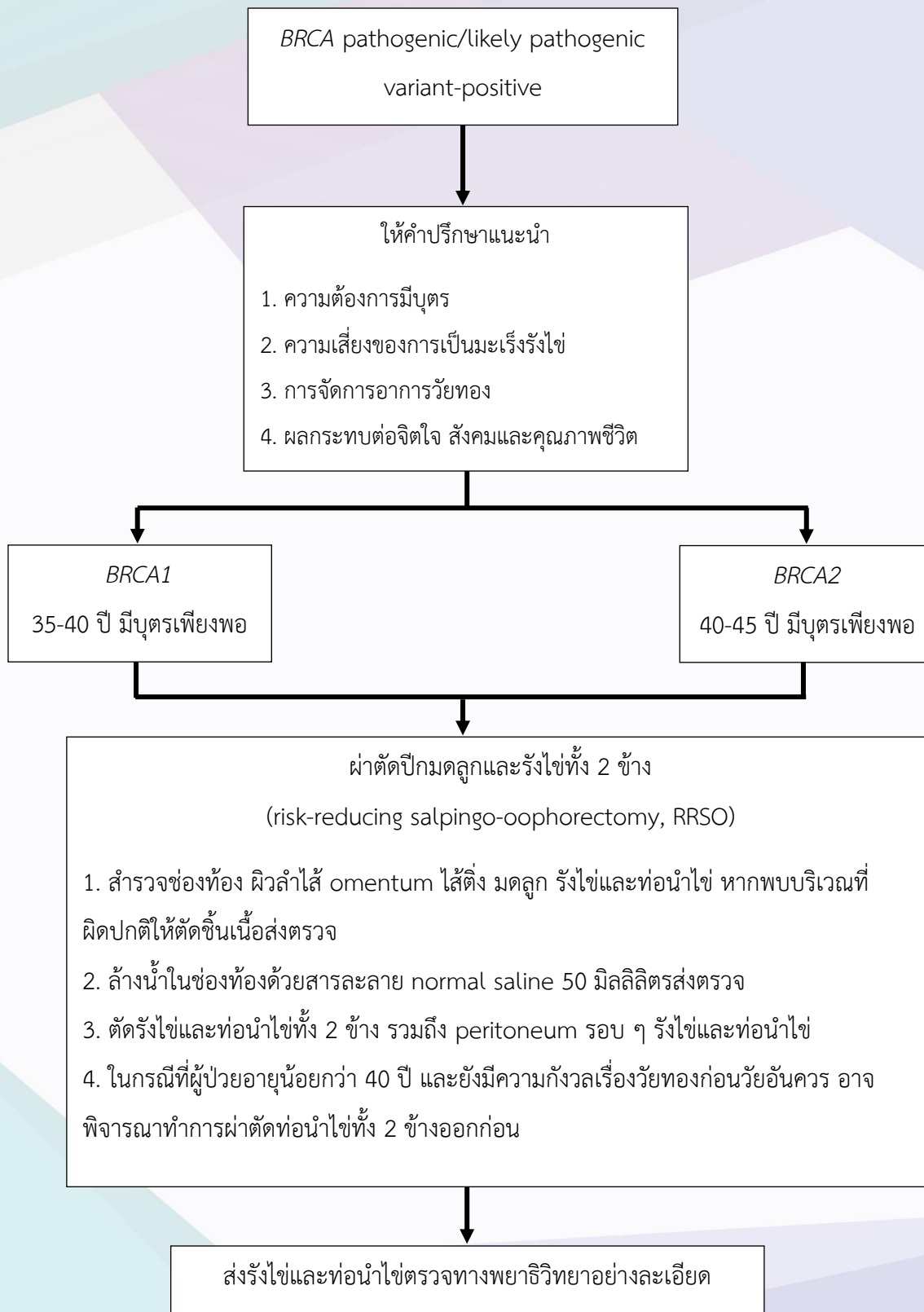
ก่อนผ่าตัด ผู้ป่วยควรได้รับการให้คำปรึกษาแนะนำถึงความต้องการมีบุตร ความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งรังไข่ ระดับของการป้องกันมะเร็งเต้านม และมะเร็งรังไข่ ความเสี่ยงจากการขาดฮอร์โมนก่อน

วัยอันควร เช่น ภาวะกระดูกพรุน โรคหัวใจและหลอดเลือด การเปลี่ยนแปลงระดับสติปัญญา อาการร้อนวูบวาบ ปัญหาทางเพศ การจัดการอาการวัยทอง ผลกระทบต่อจิตใจ สังคม และคุณภาพชีวิต

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 ใส้ติ่ง มดลูก รังไข่ และท่อนำไข่ หากพบบริเวณที่ผิดปกติให้ตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจ ล้างน้ำในช่องท้องด้วยสารละลาย normal saline 50 มิลลิลิตร ส่งตรวจ ตัดรังไข่และท่อนำไข่ทั้ง 2 ข้าง โดยตัดตั้งแต่ infundibulo-pelvic ligament ขึ้นไป 2 เซนติเมตร ตัดรังไข่และท่อนำไข่ออกจนถึง cornu รวมถึง peritoneum รอบๆ รังไข่ และท่อนำไข่ โดยระมัดระวังให้มีการกระทบกระเทือนต่อชิ้นเนื้อให้น้อยที่สุด เพื่อป้องกันการกระจายของเซลล์ หากผ่าตัดผ่านกล้องควรนำออกโดยใช้ endobag ส่งรังไข่และท่อนำไข่ตรวจทางพยาธิวิทยาอย่างละเอียด หากพบมะเร็งหรือ serous tubal intraepithelial carcinoma ให้ทำการรักษาตามมาตรฐานต่อไปหลังผ่าตัด ผู้ป่วยยังมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเยื่อบุช่องท้องอีก ร้อยละ 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 จะทำให้อัตราการปลอดโรค และอัตราการรอดชีพยืนยาวขึ้น

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 เดือนเทียบกับ 13.8 เดือน (HR 0.30, 95%CI 0.23-0.41,  $p < 0.001$ )<sup>(14)</sup> ส่วน median overall survival ในกลุ่มนี้ยังไม่สามารถรายงานได้เนื่องจากมีผู้ป่วยเสียชีวิตไม่ถึงครึ่ง

ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่มีการกลับเป็นซ้ำชนิดที่มีการตอบสนองดีต่อ platinum (platinum sensitive) ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* จากการศึกษา SOLO-2 โดยการให้ยา Olaparib รับประทานเปรียบเทียบกับยาหลอกอย่างต่อเนื่องภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิด 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-factsheets.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;101:80-7.

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. สมาคมมะเร็งนรีเวชไทยและราชวิทยาลัยสูติรีแพทย์แห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งรังไข่. พี.ซี.เค.ดี.ซีเอ็น: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-Loraine E, Lederman JA, Selle F, Gebiski 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, phase3 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.

## บทที่ 10

### แนวทางการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA*

(Systemic treatment in breast cancer patients with germline *BRCA* mutation)

ผศ.พญ.นภา ปริญญานิติกุล

#### บทนำ

มะเร็งเต้านม เป็นมะเร็งที่พบบ่อยในผู้หญิงไทยและทั่วโลก จากข้อมูล GLOBOCAN 2020 พบว่ามีอุบัติการณ์ผู้ป่วยใหม่ทั้งเพศชายและเพศหญิง ประมาณ 22,158 รายเพิ่มขึ้นจากปี ค.ศ. 2018 ที่มีอุบัติการณ์ผู้ป่วยใหม่ประมาณ 19,510 ราย<sup>(1)</sup> สำหรับอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นนั้นเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่ อายุที่เพิ่มมากขึ้นของประชากรทั่วโลกรวมทั้งประชากรไทย อาหารการกินที่มีลักษณะทางสังคมที่เปลี่ยนแปลงไปเหมือนประเทศทางตะวันตกมากขึ้น นอกจากนี้การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม และการที่ประชาชนทั่วไปตระหนักถึงโรคมะเร็งเต้านม ก็เป็นสาเหตุที่ทำให้พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่เพิ่มมากขึ้นทุกปี สำหรับอัตราการเสียชีวิต พบว่าจากความก้าวหน้าในการรักษาทั้งวิธีการผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัดยาต้านฮอร์โมน การรักษาด้วยยามุ่งเป้า และการฉายรังสีรักษา จึงทำให้อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมลดลงอย่างมากเมื่อเทียบกับมะเร็งอื่น ๆ ดังนั้น อาจกล่าวได้ว่ามะเร็งเต้านมเป็นปัญหาที่สำคัญทางด้านสาธารณสุขในประเทศไทย

สาเหตุของการเกิดมะเร็งเต้านมในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด แต่พบว่าอายุที่มากขึ้น การได้รับฮอร์โมนเพศหญิงที่มากกว่าปกติจากการรับประทานยาฮอร์โมนทดแทน หรือยาคุมกำเนิดเป็นระยะเวลานาน ๆ หรือการได้รับการฉายรังสีรักษาบริเวณทรวงอกในช่วงวัยเด็ก อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งเต้านม นอกจากนี้พบว่าผู้หญิงที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมในครอบครัว เช่น hereditary breast and ovarian syndrome, Li-Fraumeni syndrome, Cowden syndrome ในครอบครัว หรือถึงแม้ตรวจไม่พบการความผิดปกติทางพันธุกรรมก่อโรคทางพันธุกรรม ดังกล่าวข้างต้น แต่如果在ครอบครัวมีญาติพี่น้อง first degree relatives เป็นมะเร็งเต้านม โอกาสที่ผู้หญิงกลุ่มนี้จะเป็นโรคมะเร็งเต้านมก็สูงมากขึ้นกว่าคนทั่วไป

#### มะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (familial or hereditary breast cancer)

พันธุกรรมเป็นสาเหตุสำคัญสาเหตุหนึ่งของการเกิดมะเร็งเต้านม เมื่อวิเคราะห์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั่วไป พบว่ามีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 10-30 ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด โดยพันธุกรรมที่มีบทบาทและพบมากที่สุดในมะเร็งเต้านม ได้แก่ ยีน

*BRCA1* และ *BRCA2* (germline *BRCA1/2* mutation) ซึ่งพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 3-5<sup>(2,3)</sup> แต่เมื่อตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1/2* ในกลุ่มเฉพาะที่มีประวัติครอบครัวพบว่าอุบัติการณ์มากถึงร้อยละ 20<sup>(4)</sup> นอกจากความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* หรือ *BRCA2* แล้วความผิดปกติทางพันธุกรรมอื่น ๆ ได้แก่ *CDH1*, *PALB2*, *STK12* และ *TP53* ก็เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด high penetrance เช่นกัน กล่าวคือถ้าผู้ป่วยมีความผิดปกติทางพันธุกรรมดังกล่าว มีโอกาสเกิดมะเร็งเต้านมในช่วงอายุสูงกว่า ส่วนความผิดปกติทางพันธุกรรมอื่น ๆ ได้แก่ *ATM*, *BRIP1*, *CHEK2* และ *PALB2* เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด moderate-penetrance มีโอกาสเกิดมะเร็งเต้านมในช่วงอายุจะต่ำกว่าวัยในในกลุ่มแรก<sup>(5,6)</sup> อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีประวัติครอบครัวสายตรงสงสัย ส่วนหนึ่งอาจตรวจไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าทำการตรวจวิเคราะห์แบบ single gene testing

เมื่อเปรียบเทียบมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมชนิด *BRCA1* มักพบมากในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple negative หรือมะเร็งรังไข่ ในขณะที่ชนิด *BRCA2* มักพบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด hormonal receptor positive breast cancer หรือมะเร็งเต้านมในเพศชาย หรือมะเร็งตับอ่อน หรือมะเร็งต่อมลูกหมากมากกว่า ดังนั้นนอกจากอายุประวัติทางพันธุกรรมแล้ว ชนิดของมะเร็งเต้านมและ/หรือมะเร็งร่วมอื่น ๆ ก็สามารถนำมาใช้ช่วยทำนายความผิดปกติทางพันธุกรรมที่น่าจะเกี่ยวข้องได้

พยาธิกำเนิดของ hereditary breast cancer โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *BRCA1/2* mutation พบว่าเกิด

จากความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* หรือ *BRCA2* ที่มีการกลายพันธุ์มาตั้งแต่กำเนิด เป็น tumor suppressor gene ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการซ่อมแซมสายดีเอ็นเอในขั้นตอน homologous recombinant ซึ่งเป็นการซ่อมแซมดีเอ็นเอสายคู่เมื่อขาดการซ่อมแซมวิธีนี้โดยทั่วไปเซลล์จะเปลี่ยนไปใช้การซ่อมแซมด้วยวิธีอื่น ๆ แทน ส่วนมากเป็นกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอแบบสายเดี่ยว โดยอาศัยโปรตีน และเอนไซม์หลายชนิด รวมทั้งเอนไซม์ poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)<sup>(7,8)</sup> ทำให้มีการศึกษาก่อนหน้านี้มากมายเกี่ยวกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่ม Platinum compounds<sup>(9)</sup> ซึ่งเป็น DNA damaging agent และยามุ่งเป้าต่อเอนไซม์ PARP (PARP inhibitors) ในผู้ป่วย *BRCA1* และ *BRCA2* mutation โดยยาทั้งสองกลุ่มดังกล่าวได้รับการรับรองทั้งในต่างประเทศ และประเทศไทยให้ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *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* และ *BRCA2* ในมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมตามข้อบ่งชี้ของการส่งตรวจยีน *BRCA1* หรือ *BRCA2* ของประเทศไทย**

โดยถ้าพิจารณาจากประวัติทั่วไปและประวัติครอบครัวแล้วพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายนั้นมีปัจจัยเสี่ยงหลายข้อ แนะนำให้ตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรมเพิ่มเติม เพราะมีโอกาสที่จะเป็นมะเร็งเต้านมที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมสูง

### คำแนะนำในการส่งตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมในมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม

เนื่องจากยีน *BRCA1* และ *BRCA2* เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบมากที่สุด ในมะเร็งเต้านม ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ดังนั้น National comprehensive cancer network ในสหรัฐอเมริกา และสมาคมในยุโรปแนะนำให้ตรวจ germline *BRCA1* และ *BRCA2* ในผู้ป่วยที่สงสัยมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นอันดับแรก

ก่อนส่งตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม แพทย์ผู้รักษา ได้แก่ ศัลยแพทย์ อายุรแพทย์มะเร็งวิทยา แพทย์รังสีรักษา รวมทั้งแพทย์หรือพยาบาลที่เชี่ยวชาญทางพันธุกรรม จำเป็นต้องทำการพูดคุยกับผู้ป่วยและครอบครัวเพื่อทำความเข้าใจในเรื่องตัวโรคมะเร็ง โอกาสที่จะตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม ขั้นตอนและวิธีการตรวจ รวมทั้งผลของการตรวจยีน โดยสามารถเลือกตรวจวิธี single gene testing เช่น ตรวจเฉพาะยีน *BRCA1/2* หรือวิธี multi-gene testing จากเลือดหรือเซลล์เยื่อในช่องปาก โดยขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย

### การรักษา มะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม

การรักษา มะเร็งเต้านมทั่วไป มักใช้การรักษาหลายวิธีร่วมกัน เช่น การผ่าตัดเต้านมและเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ การรักษาด้วยรังสีรักษา และการรักษาด้วยยา ซึ่งประกอบด้วย ยาเคมีบำบัด ยาต้านฮอร์โมน และยามุ่งเป้าต้าน HER2 การรักษาจะมีแตกต่างกันขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย สำหรับการรักษามะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมนั้นก็เหมือนกับมะเร็งเต้านมทั่วไป โดยจำเป็นต้องพิจารณาจากระยะของโรคมะเร็ง ชนิดของมะเร็งเต้านม จากการตรวจ immunohistochemistry ในชิ้นเนื้อ

เพิ่มเติมและโอกาสที่โรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำมากขึ้นเพียงใด กล่าวคือ ในมะเร็งเต้านมระยะแรกมีจุดมุ่งหมายเพื่อหายขาดจากโรค การรักษาหลัก คือ การผ่าตัดเต้านมและเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ การรักษาด้วยรังสีรักษาพิจารณาเมื่อมีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาเสริมก่อน หรือหลังผ่าตัดด้วยยานั้น ถ้าเป็นมะเร็งเต้านมชนิด triple negative แนะนำการรักษาด้วยยา คือ ยาเคมีบำบัดสูตร anthracycline และ/หรือ taxane based โดยอาจมีการใช้ยาเคมีสูตร platinum ในบางรายที่ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่มากใน neoadjuvant setting เนื่องจากการเพิ่มยา platinum ในสูตรการรักษาด้วย anthracycline และ taxane based ทำให้ก้อนมะเร็งมีขนาดลดลง และพบภาวะ pathologic complete response (pCR) ได้ดีกว่าการรักษาด้วยยาเคมี anthracycline และ taxane based เพียงอย่างเดียว ซึ่ง pCR ที่มากกว่าทำให้กลุ่มที่ได้รับยา platinum มีโอกาสที่โรคมะเร็งจะกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าเช่นกัน<sup>(11-13)</sup>

สำหรับมะเร็งเต้านมชนิด hormonal receptor positive ระยะแรกนั้น การรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน ได้แก่ tamoxifen และ/หรือ aromatase inhibitors เป็นการรักษาหลัก ส่วนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมหรือไม่นั้น พิจารณาจากระยะของโรค และโอกาสที่โรคมะเร็งเต้านมจะกลับเป็นซ้ำมากหรือน้อย ในรายที่มีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูง แนะนำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อน 3-6 เดือน แล้วตามด้วยการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน ส่วนการรักษาเสริมด้วยยามุ่งเป้า PARP inhibitor เช่น Olaparib นั้น จากข้อมูลในการศึกษาระยะที่ 3 ชื่อ OlympiA จำนวนอาสาสมัคร 1,836 ราย ที่ศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วย ยา Olaparib ขนาดยา 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

กับยาหลอกเป็น ระยะเวลา 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 ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวข้างต้นแต่ในประเทศไทยยา Olaparib มีวางจำหน่าย แต่เนื่องจากยังไม่สามารถเบิกการรักษาพยาบาลในสิทธิ์การรักษาพยาบาลระบบข้าราชการ ประกันสังคม และประกันสุขภาพถ้วนหน้าในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การรักษาจึงจำกัดอยู่ในผู้ป่วยเฉพาะรายเท่านั้น

สำหรับมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายนั้น การรักษามีจุดมุ่งหมายเพื่อการควบคุมโรค ยืดระยะเวลาการรอดชีวิต โดยทั่วไปการรักษาด้วยยาเป็นการรักษาหลัก ส่วนการผ่าตัดหรือการรักษาด้วยรังสีรักษาจะทำเมื่อมีข้อบ่งชี้เท่านั้น ในการรักษา มะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมก็เหมือนกับ การรักษามะเร็งเต้านมทั่วไปเช่นกัน กล่าวคือ ถ้าเป็นมะเร็งเต้านมชนิด triple negative ระยะแพร่กระจาย แนะนำการรักษาด้วยยา คือ ยาเคมีบำบัดสูตร anthracycline และ/หรือ taxane based ในรายที่ยังไม่เคยได้รับยาเคมีสูตรนี้ในการรักษา ก่อน หรือ หลังผ่าตัดมาก่อน ส่วนในรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดทั้งสองชนิดนี้มาแล้ว แนะนำการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

สูตรอื่น เช่น capecitabine, eribulin, vinorelbine หรือ gemcitabine เป็นต้น สำหรับยาเคมีสูตร platinum เช่น cisplatin หรือ carboplatin นั้น แนะนำให้ใช้เป็นรายที่ 1-2 ตามหลังการรักษาด้วยยาเคมีสูตร anthracycline และ/หรือ taxane based<sup>(15-17)</sup> ในรายที่ตรวจชิ้นเนื้อ พบการแสดงของโปรตีน 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 และ/หรือ aromatase inhibitors ร่วมกับยามุ่งเป้า CDK4/6 inhibitor เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยที่โรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำไม่มาก และยังไม่มีความรุนแรง visceral crisis โดยถ้าโรคมะเร็งลุกลามมากขึ้นหลังการรักษาสูตรแรก ร่วมกับยังคงตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนและไม่มีภาวะ visceral crisis แนะนำการรักษาสูตรต่อไปด้วยยาต้านฮอร์โมนแบบต่างๆ ก่อน ส่วนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดนั้น จะพิจารณาในรายที่ดื้อต่อยาต้านฮอร์โมนหรือโรคมะเร็งที่กลับเป็นซ้ำมีความรุนแรง visceral crisis โดยยาเคมีบำบัดนั้น แนะนำยาเคมีบำบัดสูตร anthracycline และ/หรือ taxane based ในรายที่ยังไม่เคยได้รับยาเคมีสูตรนี้ในการรักษา ก่อน หรือ หลังผ่าตัดมาก่อน ส่วนในรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดทั้งสองชนิดนี้มาแล้ว แนะนำการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรอื่น เช่น capecitabine, eribulin, vinorelbine หรือ gemcitabine สำหรับยาเคมีสูตร platinum เช่น cisplatin หรือ carboplatin

นั้นแนะนำให้ใช้เป็นรายที่ 1-2 ตามหลังการรักษาด้วยยาเคมีสูตร anthracycline และ/หรือ taxane based แล้ว ส่วนการรักษาด้วยยามุ่งเป้า PARP inhibitor เช่น Olaparib หรือ talazoparib นั้น จากข้อมูลในสองการศึกษาระยะที่ 3 ที่มีความคล้ายคลึงกันชื่อ OlympiAD และ EMBRACA ที่ศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วยยา Olaparib ขนาดยา 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือยา 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> สำหรับยา Olaparib มีวางจำหน่ายในไทย และได้ขึ้นทะเบียนให้ใช้ในการรักษา มะเร็งรังไข่ และมะเร็งเต้านมรวมทั้งมะเร็งอื่น ๆ ที่มี germline *BRCA1/2* mutation แต่เนื่องจากยังไม่สามารถเบิกการรักษาพยาบาลในทุกสิทธิการรักษา จึงจำกัดอยู่ในผู้ป่วยเฉพาะรายเท่านั้น

ถึงแม้ว่าปัจจุบันมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม มีการศึกษาที่เกี่ยวข้องมากมายทำให้มีความก้าวหน้าทั้งเรื่องของความรู้ความเข้าใจทางชีวโมเลกุลและการรักษาด้วยยาใหม่ ๆ ที่มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่พบว่ายังมีข้อจำกัดในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากยามุ่งเป้า PARP inhibitor เช่น Olaparib เป็นยาที่มีราคาสูง ไม่

สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั่วไป นอกจากนี้ ยา talazoparib ก็ยังไม่มีในประเทศไทย ทำให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ได้ผลที่ดีเท่าที่ควร อย่างไรก็ตาม การส่งตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* ทางห้องปฏิบัติการในมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ก็ยังมีประโยชน์ช่วยทำให้แพทย์ผู้รักษาทราบและวางแผนการรักษาที่เฉพาะเจาะจงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในอนาคต

#### 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. *GynecolObstetFertilSenol* 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, Cirrincione 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

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.

## บทที่ 11

### ความผิดปกติทางพันธุกรรมอื่น ๆ ในกลุ่มเสี่ยงสูงในการเกิดมะเร็งเต้านม (High penetrance breast cancer susceptibility gene)

พญ.จิราวดี ร่วมเจริญชัย

ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีสาเหตุจากความผิดปกติทางพันธุกรรม นอกเหนือจาก *BRCA1*, *BRCA2* แล้ว ยังมีความผิดปกติของยีนอื่นๆ (high penetrance breast cancer susceptibility gene) ที่ควรพิจารณา ได้แก่ *CDH1*, *STK11*, *PTEN*, *TP53* และ *PALB2* ในห้องปฏิบัติการที่มีความพร้อม อาจพิจารณาการตรวจให้ครอบคลุมยีนดังกล่าว โดยมีแนวทางพิจารณาเบื้องต้นดังนี้

#### แนวทางการตรวจกลุ่ม high penetrance ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

ผู้ป่วยตามข้อบ่งชี้ทั่วไป ในการตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรม ได้แก่

- มีญาติสายตรงที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม
- ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรม แต่การตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรม จำเพาะก่อนหน้า เช่น *BRCA1* และ *BRCA2* ตรวจไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรม
- เพื่อช่วยในการวางแผนการรักษาหรือการให้ยารักษาเสริม

- ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรมตามเกณฑ์ของ Li-Fraumeni syndrome (LFS), Cowden syndrome (CS)/PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS) หรือ Lynch syndrome (LS)

#### ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

- อายุ  $\leq 50$  ปี
- ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีข้อบ่งชี้ ดังนี้
  - เพื่อประโยชน์ในการใช้ยา systemic therapy เช่น PARP inhibitor ในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย
  - มะเร็งเต้านมชนิด triple negative
  - มะเร็งเต้านมปฐมภูมิเกิดขึ้นมากกว่า 1 ตำแหน่ง (synchronous หรือ metachronous breast cancer)
  - มะเร็งเต้านมชนิด lobular ร่วมกับมีประวัติตนเองหรือคนในครอบครัวเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร
  - มะเร็งเต้านมในเพศชาย
  - มีเชื้อชาติ Ashkenazi Jewish
  - ประวัติครอบครัว (first-, second- หรือ third-degree relatives) อย่างน้อยหนึ่งคน
    - มะเร็งเต้านมก่อนอายุ 50 ปี
    - มะเร็งเต้านมในเพศชาย

- มะเร็งรังไข่
- มะเร็งตับอ่อน
- มะเร็งต่อมลูกหมากที่มีการกระจาย, high grade หรือกลุ่ม very high-risk

○ ประวัติครอบครัวจากฝั่งเดียวกันอย่างน้อย 3 คนเป็นมะเร็งเต้านม หรือมะเร็งต่อมลูกหมาก รวมตัวผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วย

#### ประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็ง

- ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ประวัติครอบครัวไม่เข้ากับแนวทางการตรวจข้างต้นหรือผู้ที่ไม่เป็นมะเร็งเต้านม แต่มีประวัติคนในครอบครัว (first- หรือ second-degree) เข้าได้กับแนวทางการตรวจข้างต้น

- ผู้ที่มีความเสี่ยงมากกว่าร้อยละ 5 ของความผิดปกติยีน *BRCA1/2* จากการประเมินด้วย model ต่าง ๆ เช่น Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk เป็นต้น

#### *CDH1*

*CDH1* เป็น tumor suppressor ยีนชนิดหนึ่งทำหน้าที่สร้างโปรตีนที่สำคัญ คือ E-cadherin<sup>(1)</sup> ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน *CDH1* สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร (hereditary diffuse gastric cancer) และมะเร็งเต้านมชนิด lobular พบว่า cumulative lifetime risk ของการเกิดมะเร็งเต้านมอยู่ที่ร้อยละ 39-52<sup>(2-4)</sup> มะเร็งกระเพาะอาหารร้อยละ 70<sup>(5)</sup> นอกจากนี้พบว่าความผิดปกติของยีน *CDH1* ส่งผลต่อการพัฒนาของใบหน้าทำให้เกิดภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ได้<sup>(6)</sup>

#### แนวทางการเฝ้าระวังมะเร็งเต้านมในผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม

- ตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วย mammogram (MMG) ปีละครั้ง ตั้งแต่อายุ 30 ปีขึ้นไป ในผู้ที่ตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม *CDH1* หรือเริ่มตรวจคัดกรองที่อายุน้อยกว่า 5-10 ปีของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่อายุน้อยที่สุดในครอบครัว

- พิจารณา risk reducing mastectomy (RRM)

#### *STK11*

ความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *STK11* ซึ่งเป็น tumor suppressor gene สัมพันธ์กับ Peutz-Jeghers syndrome (PJS) ซึ่งเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น มีอาการแสดง ได้แก่ gastrointestinal polyps, mucocutaneous pigmentation และมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งทางเดินอาหาร มะเร็งเต้านม และมะเร็งรังไข่ (non-epithelial ovarian cancers) ผู้หญิงที่ได้รับวินิจฉัย PJS มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม ร้อยละ 32-54<sup>(7,8)</sup> มะเร็งตับอ่อนมากกว่าร้อยละ 15<sup>(9,10)</sup> มะเร็งรังไข่ชนิด non-epithelial (sex cord with annular tubules) มากกว่าร้อยละ 10<sup>(11)</sup>

#### แนวทางการเฝ้าระวังมะเร็งเต้านมในผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม

- MMG และเอ็มอาร์ไอแม่เหล็กเต้านม (breast magnetic resonance imaging; breast MRI) ปีละหนึ่งครั้งตั้งแต่อายุ 30 ปี

- พิจารณา RRM ในผู้ที่มีความผิดปกติทาง พันธุกรรม *STK11* (ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับประโยชน์ที่ชัดเจน)

## PTEN

ความผิดปกติทางพันธุกรรม *PTEN* ซึ่งเป็น tumor suppressor ยีนชนิดหนึ่ง สัมพันธ์กับกลุ่มอาการ *PTEN* Hamartoma Tumor syndrome (PHTS) ซึ่งประกอบไปด้วย Cowden syndrome, Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS), adult Lhermitte-Duclos disease (LDD), Proteus-like syndrome, และ autism spectrum disorders ร่วมกับภาวะศีรษะโตผิดปกติ (macrocephaly)<sup>(12-14)</sup>

### ข้อบ่งชี้ในการตรวจ

1. ในครอบครัวมีความผิดปกติทางพันธุกรรม *PTEN*
2. ผู้ป่วย Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS)
3. ผู้ที่มีความผิดปกติเข้าได้ตามเกณฑ์วินิจฉัย Cowden syndrome (CS)/*PTEN* Hamartoma Tumor syndrome (PHTS)
4. ผู้ที่มีความผิดปกติ แต่ไม่เข้าเกณฑ์วินิจฉัย CS/PHTS ร่วมกับประวัติ

4.1 Adult Lhermitte-Duclos disease (cerebellar tumors); หรือ autism spectrum disorder และภาวะศีรษะโตผิดปกติ; หรือ

4.2 มีผลตรวจทางพยาธิวิทยาของ trichilemmomas  $\geq 2$  ครั้ง; หรือ

4.3 มีความผิดปกติตามเกณฑ์วินิจฉัยหลัก  $\geq 2$  ข้อ (มีหนึ่งข้อเป็น macrocephaly); หรือความผิดปกติตามเกณฑ์วินิจฉัยหลัก 3 ข้อ โดยไม่มีอาการ macrocephaly; หรือ

4.4 มีความผิดปกติตามเกณฑ์วินิจฉัยหลัก 1 ข้อ ร่วมกับเกณฑ์วินิจฉัยรอง  $\geq 3$  ข้อ; หรือ

4.5 มีความผิดปกติตามเกณฑ์วินิจฉัยรอง  $\geq 4$  ข้อ

5. ผู้ที่มีญาติสายตรงเข้าได้กับเกณฑ์วินิจฉัย CS/PHTS หรือ BRRS ร่วมกับ

5.1 มีความผิดปกติตามเกณฑ์วินิจฉัยหลัก 1 ข้อ

5.2 มีความผิดปกติตามเกณฑ์วินิจฉัยรอง 2 ข้อ

6. ตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม *PTEN* จากชิ้นเนื้อ

### ข้อกำหนดในการวินิจฉัยทางคลินิก *PTEN*

hamartoma tumor syndrome (PHTS)

1.  $\geq 3$  เกณฑ์วินิจฉัยหลัก อย่างน้อยหนึ่งข้อ เป็นภาวะศีรษะขนาดใหญ่กว่าปกติ, โรค Lhermitte-Duclos, หรือ GI hamartomas; หรือ

2. เกณฑ์วินิจฉัยหลัก 2 ข้อ และเกณฑ์วินิจฉัยรอง 3 ข้อ

### แนวทางการเฝ้าระวังมะเร็งเต้านมในผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม

- Breast awareness ที่อายุ 18 ปี
- ตรวจเต้านม โดยแพทย์ทุก 6-12 เดือน ตั้งแต่ อายุ 25 ปี หรือเริ่มตรวจคัดกรองที่อายุน้อยกว่า 5-10 ปี ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่อายุน้อยที่สุดในครอบครัว
  - ตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม
    - อายุ 30 ปี breast MRI และ MMG ปีละหนึ่งครั้ง หรืออายุน้อยกว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่อายุน้อยที่สุดในครอบครัว 5-10 ปี
    - อายุ  $> 75$  ปี พิจารณาเป็นราย ๆ
    - ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม *PTEN* ที่ไม่ได้ทำการตัดเต้านมทั้งสองข้าง พิจารณาตรวจคัดกรองด้วย breast MRI และ MMG เช่นเดียวกับเกณฑ์พิจารณาที่กล่าวมา
  - พิจารณา RRM ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม
  - ผู้ป่วย CS/PHTS syndrome การผ่าตัด RRM ให้พิจารณาจากปัจจัยประวัติครอบครัว

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัย Cowden syndrome /PTEN hamartoma tumor syndrome

เกณฑ์วินิจฉัยหลัก	เกณฑ์วินิจฉัยรอง
<ul style="list-style-type: none"> <li>- มะเร็งเต้านม</li> <li>- มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก</li> <li>- มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด follicular</li> <li>- Multiple GI hamartomas หรือ ganglioneuromas</li> <li>- มีภาวะศีรษะโตผิดปกติ (megaloccephaly) (มากกว่าหรือเท่ากับ 97 เปอร์เซ็นต์ในเด็กชาย และ 60 เปอร์เซ็นต์ในเด็กหญิง)</li> <li>- Macular pigmentation ของ glans penis</li> <li>- Mucocutaneous lesions                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• มีผลตรวจทางพยาธิวิทยาเป็น trichilemmomas อย่างน้อย 1 ครั้ง</li> <li>• palmoplantar keratoses หลายตำแหน่ง</li> <li>• oral mucosal papillomatosis หลายตำแหน่ง</li> <li>• cutaneous facial papules (มักเป็น verrucous) หลายตำแหน่ง</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Autism spectrum disorder</li> <li>- มะเร็งลำไส้ใหญ่</li> <li>- <math>\geq 3</math> esophageal glycogenic acanthoses</li> <li>- เนื้องอกไขมัน (lipoma)</li> <li>- ภาวะบกพร่องทางสติปัญญา (IQ <math>\leq 75</math>)</li> <li>- มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary (papillary หรือ follicular variant)</li> <li>- ความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ (adenoma, nodule หรือ goiter)</li> <li>- มะเร็งไต</li> <li>- GI hamartoma หรือ ganglioneuroma หนึ่งรอยโรค</li> <li>- Testicular lipomatosis</li> <li>- ความผิดปกติของหลอดเลือด (รวมถึงการเจริญผิดปกติของหลอดเลือดดำในสมอง)</li> </ul>

### TP53

tumor protein 53 (*TP53*) เป็น tumor suppressor ยีนชนิดหนึ่ง ทำหน้าที่ในการตอบสนองและซ่อมแซมสารพันธุกรรม เมื่อถูกกระตุ้นจากปัจจัยภายนอก เช่น การฉายรังสี ความผิดปกติของยีน *TP53* สัมพันธ์กับกลุ่มอาการ Li-Fraumeni Syndrome (LFS)<sup>(15)</sup> ลักษณะสำคัญของ ผู้ป่วย LFS คือ มักพบเนื้องอกตั้งแต่อายุยังน้อย ที่สำคัญหรือ “core” cancers ได้แก่ มะเร็งเนื้อเยื่อ (soft tissue sarcomas) มะเร็งกระดูก (osteosarcomas (ยกเว้น Ewing sarcoma) มะเร็งเต้านมในวัยก่อนหมด

ประจำเดือน เนื้องอกต่อมหมวกไต และเนื้องอกของสมอง โดยพบความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม absolute risk มากกว่าร้อยละ 60<sup>(16)</sup> และโอกาสเกิดมะเร็งเต้านมฝังตรงข้ามที่เวลา 10 ปี ร้อยละ 18-49<sup>(17)</sup> นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์กับมะเร็งชนิดอื่นๆด้วย เช่น มะเร็งตับอ่อน มี absolute risk ร้อยละ 5<sup>(16)</sup> การศึกษาแบบ cohort ในผู้ที่พบความผิดปกติ LFS มีอุบัติการณ์เกิดมะเร็งสูงกว่าประชากรทั่วไป และมี life time cancer incidence ใกล้เคียงร้อยละ 100 ที่อายุ 70 ปี ทั้งในเพศชายและหญิง<sup>(18)</sup>

ปัจจุบันมี criteria ที่ใช้ในการวินิจฉัย LFS รวมถึงการนำไปสู่การตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรม TP53 เช่น Classic, Chompret, Eeles และ Birch criteria เป็นต้น Classic LFS criteria<sup>(19)</sup> มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 40 ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 90 ส่วน Chompret criteria<sup>20, 21</sup> มีความไวร้อยละ 95 ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 52<sup>(22)</sup>

### เกณฑ์การส่งตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรม Li-Fraumeni Syndrome

- คนในครอบครัวตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม TP53
- มีความผิดปกติเข้าได้กับเกณฑ์วินิจฉัยตาม Classic หรือ Chompret criteria ตารางที่ 2
- มีประวัติ หรือมีบุคคลในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด pediatric hypodiploid acute lymphoblastic leukemia
- ผู้ป่วยที่ตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม TP53 จากเนื้องอก พิจารณาตรวจ germline testing ในกรณีนี้
  - มีความผิดปกติเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัย LFS
  - ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งชนิดใดก็ตามก่อนอายุ 30 ปี
  - ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติไม่ตรงตามเกณฑ์วินิจฉัย อาจพิจารณาตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรมตามดุลยพินิจของแพทย์

### แนวทางการเฝ้าระวังมะเร็งเต้านมในผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม

- Breast awareness เริ่มอายุ 18 ปี
- ตรวจเต้านมโดยแพทย์ทุก 6-12 เดือน เริ่มอายุ 20 ปีเป็นต้นไป
- ตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม
  - อายุ 20-29 ปี breast MRI ปีละหนึ่งครั้ง
  - อายุ 30-75 ปี breast MRI และ MMG ปีละหนึ่งครั้ง
  - อายุ > 75 ปี พิจารณาเป็นราย ๆ
- พิจารณา RRM โดยการตัดสินใจร่วมกันระหว่างผู้ป่วยและทีมแพทย์ โดยคำนึงถึงประโยชน์ ความเสี่ยง การผ่าตัดเสริมสร้างเต้านมใหม่ และอายุขัยของผู้ตรวจพบความผิดปกติ
- พิจารณาปัจจัยเรื่อง psychosocial และคุณภาพชีวิตในการผ่าตัด RRM

ตารางที่ 2 แสดงเกณฑ์วินิจฉัย Li-Fraumeni Syndrome

Classic criteria	Chompret criteria (2015) <sup>(21)</sup>
ผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออายุน้อยกว่า 45 ปี; และญาติสายตรง (first-degree relative) ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งอายุน้อยกว่า 45 ปี; และประวัติคนในครอบครัว (first- หรือ second-degree relative) ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งอายุน้อยกว่า 45 ปี หรือเป็นมะเร็งเนื้อเยื่อ	ผู้ป่วยที่มีประวัติเนื้องอกตาม LFS (มะเร็งเนื้อเยื่อมะเร็งกระดูก มะเร็งเต้านมในวัยก่อนหมดประจำเดือน เนื้องอกต่อมหมวกไต และเนื้องอกของสมอง) ก่อนอายุ 46 ปี และประวัติคนในครอบครัว (first- หรือ second-degree relative) อย่างน้อยหนึ่งคนที่มีเนื้องอกตาม LFS (ยกเว้นมะเร็งเต้านม กรณีที่ผู้ป่วยเป็นมะเร็งเต้านม) ก่อนอายุ 56 ปี หรือมีเนื้องอกหลายชนิด; หรือผู้ป่วยที่มีเนื้องอกหลายชนิด (ยกเว้นเนื้องอกเต้านม), อย่างน้อยสองชนิดอยู่ในกลุ่ม LFS และได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกก่อนอายุ 46 ปี; หรือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งต่อมหมวกไต, เนื้องอก choroid plexus, หรือ rhabdomyosarcoma ชนิด embryonal anaplastic subtype; หรือหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมก่อนอายุ 31 ปี

LFS: Li-Fraumeni syndrome

**PALB2**

ยีน *PALB2* (partner and localizer of *BRCA2*) คือ Fanconi anemia gene ซึ่งมีส่วนสำคัญในการสร้างโปรตีนเกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมสารพันธุกรรมผ่านกลไก homologous recombination (HR) ความผิดปกติของยีนสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม โดยพบว่า ร้อยละ 0.4-3 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีความผิดปกติของยีน *PALB2*<sup>(23-25)</sup> จากการเก็บข้อมูล 524 ครอบครัวที่มีความผิดปกติของยีน *PALB2* พบความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม 7.18 เท่า (absolute risk ร้อยละ 41-60) และมีความเสี่ยงมากขึ้นสัมพันธ์กับจำนวนคนในครอบครัวที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านม<sup>(26)</sup> โดยมักพบมะเร็งเต้านมชนิด triple negative<sup>(27, 28)</sup>

ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความผิดปกติของยีน *PALB2* มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมด้านตรงข้ามร้อยละ 5-8 ที่ระยะเวลา 10 ปี พบความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด estrogen receptor (ER) negative<sup>(29,30)</sup>

นอกจากนี้ยีน *PALB2* สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสียหายของมะเร็งรังไข่ absolute risk ร้อยละ 3-5<sup>(11,31)</sup> และมะเร็งตับอ่อน absolute risk ร้อยละ 2-5<sup>(9,10,26)</sup>

## แนวทางการเฝ้าระวังมะเร็งเต้านมในผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม

### เพศหญิง

- ตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่อายุ 30 ปี ด้วย breast MRI และ MMG ปีละหนึ่งครั้ง
- พิจารณา RRM

### เพศชาย

- ตรวจเช่นเดียวกับผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมยีน *BRCA1*

### เอกสารอ้างอิง

1. Shenoy S. Cdh1 (e-cadherin) mutation and gastric cancer: Genetics, molecular mechanisms and guidelines for management. *Cancer Manag Res.* 2019;11:10477-86.
2. Xicola RM, Li S, Rodriguez N, et al. Clinical features and cancer risk in families with pathogenic cdh1 variants irrespective of clinical criteria. *J Med Genet.* 2019;56(12):838-43.
3. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: Cdh1 mutations and beyond. *JAMA Oncol.* 2015;1(1):23-32.
4. Garcia-Pelaez J, Barbosa-Matos R, Lobo S, et al. Genotype-first approach to identify associations between cdh1 germline variants and cancer phenotypes: A multicentre study by the european reference network on genetic tumour risk syndromes. *Lancet Oncol.* 2023;24(1):91-106.
5. Sokolova A, Johnstone KJ, McCart Reed AE, et al. Hereditary breast cancer: Syndromes,

tumour pathology and molecular testing. *Histopathology.* 2023; 82(1): 70-82.

6. Frebourg T, Oliveira C, Hochain P, et al. Cleft lip/palate and cdh1/e-cadherin mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *J Med Genet.* 2006;43(2):138-42.

7. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the peutz-jeghers syndrome. *Clin Cancer Res.* 2006;12(10):3209-15.

8. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial peutz-jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000; 119(6):1447-53.

9. Grant RC, Selander I, Connor AA, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2015;148(3): 556-64.

10. Hu C, Hart SN, Polley EC, et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer. *Jama.* 2018;319(23): 2401-9.

11. Łukomska A, Menkiszak J, Gronwald J, et al. Recurrent mutations in brca1, brca2, rad51c, palb2 and chek2 in polish patients with ovarian cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(4).

12. Hobert JA, Eng C. Pten hamartoma tumor syndrome: An overview. *Genet Med.* 2009;11(10): 687-94.

13. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting pten mutations: An evaluation of

cowden syndrome and bannayan-riley-ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet.* 2011;48(8):505-12.

14. Pilarski R. Cowden syndrome: A critical review of the clinical literature. *J Genet Couns.* 2009;18(1):13-27.

15. Schneider K, Zolley K, Nichols KE, et al. Li-fraumeni syndrome. 1999 In: GeneReviews® [Internet]. Seattle University of Washington. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>.

16. de Andrade KC, Khincha PP, Hatton JN, et al. Cancer incidence, patterns, and genotype-phenotype associations in individuals with pathogenic or likely pathogenic germline tp53 variants: An observational cohort study. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1787-98.

17. Siegel A, Bremer RC, Klein WMP, et al. Uptake and timing of bilateral and contralateral risk-reducing mastectomy in women with li-fraumeni syndrome. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;191(1):159-67.

18. Mai PL, Best AF, Peters JA, et al. Risks of first and subsequent cancers among tp53 mutation carriers in the national cancer institute li-fraumeni syndrome cohort. *Cancer.* 2016; 122(23):3673-81.

19. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res.* 1988;48(18):5358-62.

20. Mai PL, Malkin D, Garber JE, et al. Li-fraumeni syndrome: Report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. *Cancer Genet.* 2012; 205(10):479-87.

21. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting li-fraumeni syndrome from tp53 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2015; 33(21): 2345-52.

22. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond li fraumeni syndrome: Clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1250-6.

23. Hu C, Polley EC, Yadav S, et al. The contribution of germline predisposition gene mutations to clinical subtypes of invasive breast cancer from a clinical genetic testing cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(12):1231-41.

24. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1190-6.

25. Kurian AW, Ward KC, Howlader N, et al. Genetic testing and results in a population-based cohort of breast cancer patients and ovarian cancer patients. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1305-15.

26. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al. Cancer risks associated with germline palb2 pathogenic variants: An international study of 524 families. *J Clin Oncol.* 2020; 38(7):674-85.
27. Mavaddat N, Dorling L, Carvalho S, et al. Pathology of tumors associated with pathogenic germline variants in 9 breast cancer susceptibility genes. *JAMA Oncol.* 2022;8(3):e216744.
28. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(5):440-51.
29. Yadav S, Boddicker NJ, Na J, et al. Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in atm, brca1, brca2, chek2, and palb2. *J Clin Oncol.* 2023;41(9):1703-13.
30. Morra A, Mavaddat N, Muranen TA, et al. The impact of coding germline variants on contralateral breast cancer risk and survival. *Am J Hum Genet.* 2023;110(3): 475-86.
31. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;2(4): 482-90.

## บทที่ 12

### แนวทางการกำหนดมาตรฐานการตรวจและการแปลผลการตรวจพันธุกรรม *BRCA* ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและญาติสายตรง

ศ.นพ.มานพ พิทักษ์ภากร

#### 1. การรับรองห้องปฏิบัติการ

ห้องปฏิบัติการที่จะเข้าร่วมเป็นห้องปฏิบัติการเครือข่ายการตรวจได้นั้นจะต้องมีคุณสมบัติ ดังนี้

1.1 ห้องปฏิบัติการผ่านการรับรองมาตรฐาน ISO15189 รายการทดสอบการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* หรือ

1.2 กรณีที่ห้องปฏิบัติการยังไม่ผ่านการรับรองมาตรฐาน ISO15189 รายการทดสอบการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* ห้องปฏิบัติการนั้น ๆ จะต้องผ่านการรับรองมาตรฐานทางห้องปฏิบัติการ เพื่อขอใบรับรองจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ หรือราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย

#### 2. การตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2*

วิธี next generation sequencing (NGS) โดยมีเกณฑ์กำหนดในการควบคุมคุณภาพภายใน (internal quality control: IQC) คือ sequencing read ต้องครอบคลุม coding sequence และ splicing region (+/- 5bp จาก consensus splice site) ทั้งหมดของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* (on-

target coverage) ไม่น้อยกว่า 99% โดยมี read depth ของ on-target coverage ไม่น้อยกว่า 20X กรณี capture-based sequencing และไม่น้อยกว่า 50X กรณี Amplicon-based sequencing และหากผลตรวจจากการทำ NGS เมื่อผ่านขั้นตอนการกรองข้อมูลและวิเคราะห์ผลแล้วน่าจะเป็น pathogenic variant/ likely pathogenic variant/ variant of uncertain significant (VUS) จะต้องทำการทดสอบยืนยันผลด้วยวิธี sanger sequencing

#### 3. การแปลผลและการตีความตัวแปร

ใช้เกณฑ์ตามมาตรฐานและแนวทางการแปลผลของ The American College of Medical Genetics and Genomics (ฉบับล่าสุดคือปี 2015) ร่วมกับ ClinGen ENIGMA *BRCA1* and *BRCA2* expert panel specifications (ฉบับล่าสุดคือ version 1.1 ปี 2023) และ ClinGen sequence variant interpretation working group 2023

#### 4. แนวทางในการรับส่งสิ่งส่งตรวจ

แสดงข้อมูลในแผนภาพแสดงการดำเนินงาน (protocol flow chart) และแผนภาพแสดงขั้นตอนการปฏิบัติสำหรับการเก็บตัวอย่างเลือด

5. ข้อมูลที่ต้องแสดงในใบขอตรวจทางห้องปฏิบัติการ และในใบรายงานผล

6. การส่งใบรายงานผลการตรวจ กำหนด turnaround time 1 เดือน

7. ความปลอดภัยของข้อมูลพันธุกรรม

ข้อมูลพันธุกรรมรายบุคคลเป็นสิทธิโดยสมบูรณ์ของบุคคลนั้น โดยบุคคลจะขอยกเลิกการเก็บข้อมูลเมื่อใดก็ได้ หากสถานพยาบาลต้องยกเลิกการเก็บข้อมูลพันธุกรรม สถานพยาบาลต้องประสาน หรือแสดงหลักฐาน การติดต่อผู้รับบริการให้รับทราบก่อนดำเนินการ ทั้งนี้ การยกเลิกการเก็บข้อมูลพันธุกรรม อาจเป็นไปตามรายละเอียดในหนังสือแสดงความยินยอมระหว่างสถานพยาบาลและผู้รับบริการที่ได้ตกลงกันไว้

#### คำอธิบายแผนภาพแสดงการดำเนินงาน

##### (Protocol flow chart)

1. ผู้ป่วยเข้ารับการตรวจที่ คลินิกศัลยกรรม เต้านมและรับฟังข้อมูล/เหตุผลในการส่งตรวจทางพันธุศาสตร์โดยแพทย์เจ้าของไข้

2. พยาบาลประจำคลินิกนำข้อมูลของผู้ป่วยเข้าระบบแล้วส่งต่อเพื่อไปรับฟังคำปรึกษาทางพันธุศาสตร์

3. ผู้ป่วยเข้าพบพยาบาลผู้ให้คำปรึกษาด้านพันธุศาสตร์ (genetic counselor)

**\*\*สถานพยาบาลต้องได้รับการฝึกอบรมมาเป็นพิเศษ เพื่อให้คำปรึกษาด้านพันธุศาสตร์แก่ผู้ป่วย และครอบครัวในการตัดสินใจเกี่ยวกับการตรวจทางพันธุศาสตร์**

4. ผู้ป่วยอ่านข้อมูลในเอกสารชี้แจง และหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้ารับการตรวจทางพันธุศาสตร์ (patient information sheet and informed consent form)

5. หลังจากผู้ป่วยรับฟังและอ่านข้อมูลในเอกสารชี้แจงเรียบร้อยแล้ว จะแบ่งออกเป็น 2 กรณี ดังนี้

**กรณีที่ 1:** ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้ารับการตรวจจะดำเนินการส่งผู้ป่วยกลับไปคลินิกเพื่อเข้ารับการรักษาตามระบบ

**กรณีที่ 2:** ผู้ป่วยยินยอมเข้ารับการตรวจผู้ป่วยลงนามในเอกสารชี้แจงและหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้ารับการตรวจทางพันธุศาสตร์จำนวน 3 ชุด (สำหรับผู้ป่วย 1 ชุด, สำหรับโรงพยาบาล 1 ชุด และสำหรับส่งทางห้องปฏิบัติการ 1 ชุด)

6. สำหรับผู้ป่วยที่ยินยอมเข้ารับการตรวจทางพันธุศาสตร์ พยาบาลผู้ให้คำปรึกษาด้านพันธุศาสตร์สัมภาษณ์เพื่อซักประวัติครอบครัวแล้วบันทึกข้อมูลผู้ป่วยในใบขอตรวจทางห้องปฏิบัติการและสร้างพงสาวลี

7. ผู้ป่วยไปยังจุดเจาะเลือด เพื่อให้ นักเทคนิคการแพทย์หรือพยาบาล ทำการเจาะเลือดปริมาณ 3 มิลลิลิตร ใส่ลงในหลอด EDTA blood (จุกสีม่วง) เสร็จแล้วดำเนินการตามระบบเพื่อออกไปนัด

8. พยาบาลบรรจุหลอดตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยลงในถุงซีปล็อคโดยแยกแต่ละราย แล้วนำถุงที่บรรจุหลอดเลือดทั้งหมด ใส่รวมในถุงขนาดใหญ่ จากนั้นห่อด้วยพลาสติกกันกระแทกอีกชั้นหนึ่ง และทำการปิดผนึกกล่องพัสดุเตรียมนำส่ง โดยแยกออกจากซองบรรจุเอกสาร (เพื่อป้องกันเอกสารปนเปื้อนเลือด) ซึ่งเอกสารที่นำส่งประกอบด้วย (1) ใบขอตรวจทางห้องปฏิบัติการ (2) หนังสือแสดงเจตนายินยอม (3) พงสาวลีของผู้ป่วย และ (4) ใบชื่อ-ที่อยู่สำหรับส่งผลการตรวจโดยทำการส่งไปรษณีย์ด่วนพิเศษที่อุณหภูมิห้อง และนำส่งโดยตรงยังห้องปฏิบัติการที่จะส่งตรวจ

การตรวจโดยทำการส่งไปรษณีย์ด่วนพิเศษที่  
อุณหภูมิต่ำ และนำส่งโดยตรงยังห้องปฏิบัติการที่  
จะส่งตรวจ

9. ห้องปฏิบัติการรับกล่องพัสดุสิ่งส่งตรวจ ทำ  
การบันทึกข้อมูล และดำเนินการตามระบบ

10. การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของจีโนมใน  
ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมใช้เทคนิค next generation  
sequencing โดยมุ่งเน้นที่ยีน *BRCA1* และ *BRCA2*  
และตรวจยืนยันด้วยวิธี sanger sequencing

11. ทีมวิจัยวิเคราะห์ข้อมูล แปลผลการตรวจ  
และออกใบรายงานผลการตรวจทางพันธุศาสตร์  
แล้วดำเนินการส่งผลไปที่โรงพยาบาลต้นทาง ไม่มี  
การส่งผลทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ (e-mail) เพียง  
อย่างเดียว

12. โรงพยาบาลต้นทางรับใบรายงานผลทาง  
ห้องปฏิบัติการ (lab interpretation) แล้วส่งต่อให้  
แพทย์เจ้าของไข้ ซึ่งแบ่งผลการตรวจออกเป็น 2  
กรณี ดังนี้

**กรณีที่ 1:** ผลการตรวจเป็นลบ (negative) คือ  
พบตัวแปรชนิด benign variant, likely benign  
variant และ/หรือ เป็นตัวแปรที่มีนัยสำคัญทาง  
คลินิกที่ไม่แน่นอน (VUS)

- ส่งใบรายงานผลให้แพทย์เจ้าของไข้เพื่อแจ้งผล  
การตรวจให้กับผู้ป่วย

**กรณีที่ 2:** ผลการตรวจเป็นบวก (positive) คือ  
พบตัวแปรชนิด pathogenic variant และ/หรือ  
likely pathogenic variant

- ให้นำผลการตรวจเข้าประชุมเพื่อการวิเคราะห์  
และแปลผลรหัสพันธุกรรมที่มีผลต่อการเกิดโรคมะเร็ง

เต้านม (breast cancer genetics conference) ร่วมกับ  
ประวัติผู้ป่วยและครอบครัว

- ส่งใบรายงานผลทางคลินิก (clinical  
interpretation) ให้กับแพทย์เจ้าของไข้ เพื่อแจ้งผล  
การตรวจให้กับผู้ป่วย (post-test counseling)

13. ในกรณีที่ผลการตรวจเป็นบวก และต้องการ  
ตรวจในญาติสายตรงที่มีอายุมากกว่า 18 ปี จะทำ  
การทดสอบเฉพาะ variant ที่ตรวจพบนั้น โดยใช้วิธี  
Sanger Sequencing

### คำอธิบายแผนภาพแสดงขั้นตอนการปฏิบัติ

#### สำหรับการเก็บตัวอย่างเลือด

#### ตัวอย่างขั้นตอนการปฏิบัติสำหรับการเก็บ ตัวอย่างเลือด

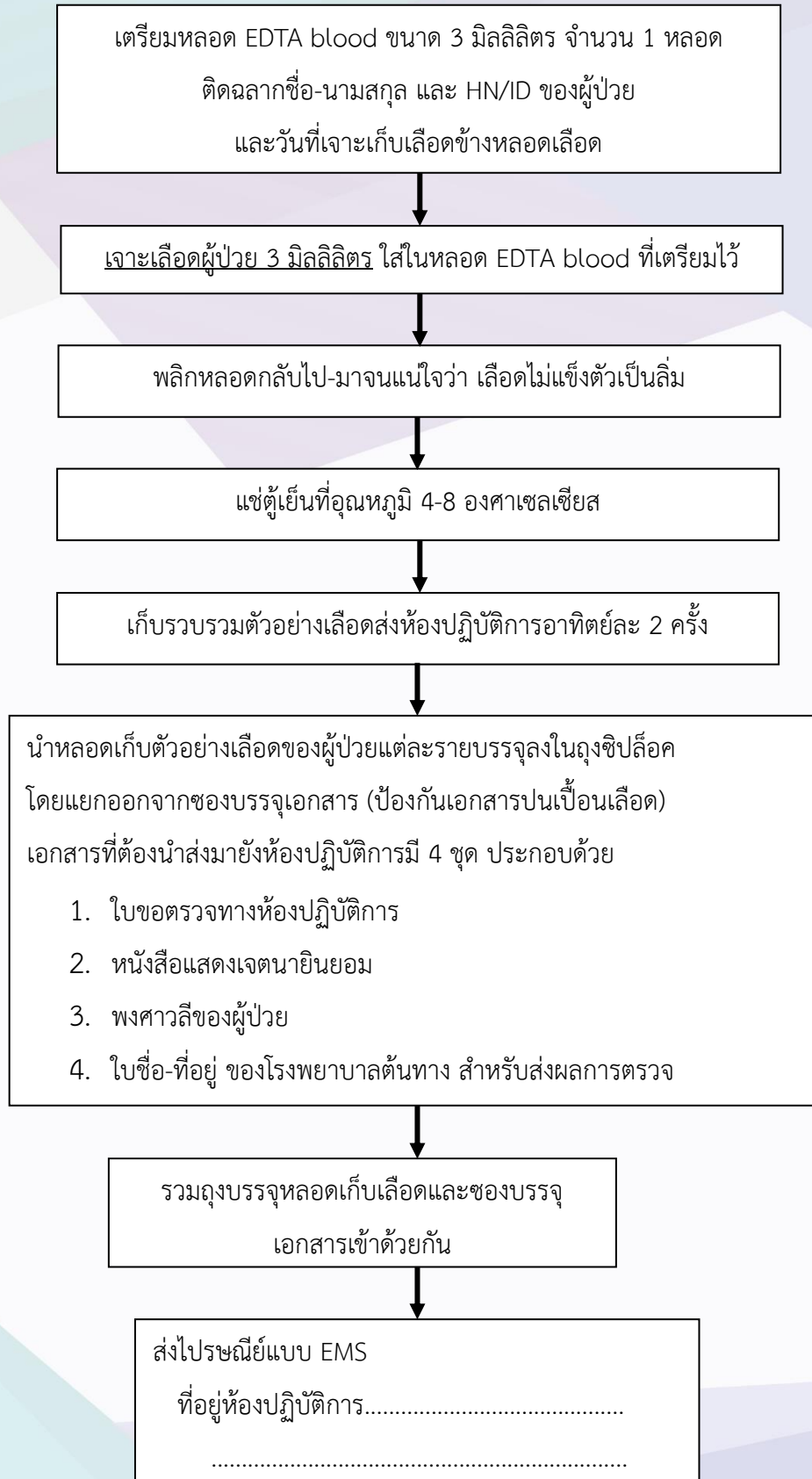
1. เตรียมหลอด EDTA blood (จุกสีม่วง) ขนาด  
3 มิลลิลิตร จำนวน 1 หลอด ติดฉลากข้างหลอดซึ่งมี  
รายละเอียดของผู้ป่วยที่ถูกต้องชัดเจน (ชื่อ-นามสกุล  
และ HN ของผู้ป่วย) พร้อมวันที่เจาะเลือด

2. เก็บตัวอย่างเลือดโดยวิธีปราศจากเชื้อ  
(sterile technique) โดยเจาะเลือดผู้ป่วยปริมาณ 3  
มิลลิลิตร บรรจุในหลอด EDTA blood ที่มีสารกัน  
เลือดแข็ง จากนั้นให้พลิกหลอดกลับไป-มาจนแน่ใจ  
ว่า เลือดไม่แข็งตัวเป็นลิ่ม

3. เก็บตัวอย่างเลือดโดยแช่ในตู้เย็นที่อุณหภูมิต่ำ  
4-8 องศาเซลเซียส (เพื่อรอรวบรวมนำส่ง)

**ข้อควรระวังในการเตรียมส่ง :** ห้ามแช่แข็งและ  
ไม่ต้องปั่นเลือดก่อนนำส่ง

### ตัวอย่างขั้นตอนการปฏิบัติสำหรับการเก็บตัวอย่าง



### ขั้นตอนการส่งตัวอย่างเลือด

1. รวบรวมตัวอย่างเลือดส่งห้องปฏิบัติการ  
อาทิตย์ละ 2 ครั้ง
2. เอกสารที่ต้องส่งห้องปฏิบัติการมี 4 ชุด  
ประกอบด้วย
  - 2.1. ใบขอตรวจทางห้องปฏิบัติการ
  - 2.2. หนังสือแสดงเจตนายินยอม
  - 2.3. พงศาวลีของผู้ป่วย
  - 2.4. ใบชื่อ-ที่อยู่ สำหรับส่งผลการตรวจ
3. บรรจุหลอดตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยลงในถุง  
ซีปล็อกโดยแยกแต่ละราย แล้วนำถุงที่บรรจุหลอด  
เลือดทั้งหมดใส่รวมในถุงขนาดใหญ่ โดยแยกออก  
จากซองบรรจุเอกสาร (เพื่อป้องกันเอกสารปนเปื้อน  
เลือด) จากนั้นห่อด้วยพลาสติกกันกระแทกอีก  
ชั้นหนึ่งและทำการปิดผนึกกล่องพัสดุเพื่อเตรียม  
นำส่ง
4. ทำการส่งไปรษณีย์ด่วนพิเศษ (EMS) ที่  
อุณหภูมิห้อง และนำส่งห้องปฏิบัติการที่จะส่งตรวจ

### ข้อมูลที่ต้องแสดงในใบขอตรวจทางห้องปฏิบัติการ และในใบรายงานผลมีทั้งหมด 14 ข้อ ดังนี้

1. Patient name (ชื่อ-นามสกุล)
2. ID number
3. Hospital ID number (HN)
4. Gender (male/female)
5. Date of birth (DD/MM/YYYY) e.g.,  
19/02/2024
6. Age (year)
7. Specimen type
8. Collection date (DD/MM/YYYY) e.g.,  
19/02/2024
9. Ordering date (DD/MM/YYYY) e.g.,  
19/02/2024
10. Ordering physician

11. Physician information
  - Department/division
  - Telephone number
12. Hospital name
13. Reason for testing/clinical  
Information
14. Pedigree

### ข้อมูลที่ต้องแสดงในใบรายงานผล

#### ใบรายงานผลใช้ภาษาอังกฤษเป็นหลัก โดยต้อง ประกอบด้วยข้อมูล ดังนี้

1. Header
2. ผลการตรวจ *BRCA1* และ *BRCA2* โดย NGS
3. Sanger sequencing confirmed (for pathogenic/  
likely pathogenic variant, and VUS)
4. Signature

#### โดยในแต่ละหัวข้อต้องประกอบด้วยข้อมูลอย่างน้อย ดังต่อไปนี้

##### 1. Header

- 1.1 Lab code/sample ID
- 1.2 Report number
- 1.3 Patient name (Thai/English)
- 1.4 HN
- 1.5 Date of birth (DD/MM/YYYY) e.g.,  
19/02/2024
- 1.6 Age (year)
- 1.7 Gender (male/female)
- 1.8 Specimen type
- 1.9 Received date (DD/MM/YYYY) e.g.,  
19/02/2024
- 1.10 Reported date (DD/MM/YYYY) e.g.,  
19/02/2024

1.11 Ordering physician (Thai/English)

1.12 Hospital name (Thai/English)

1.13 Reason for testing/clinical  
Information

1.14 Test performed

## 2. ผลการตรวจ *BRCA1* และ *BRCA2* โดย NGS

2.1 Clinical interpretation

2.2 Analysis information

2.3 Nucleotide change

2.4 Amino acid change

2.5 Functional change

2.6 Zygosity

2.7 Depth coverage/ percentage of  
coverage depth (optional)

2.8 % Coverage on target (ที่ 20x หรือ  
50x หรือมากกว่า แล้วแต่กรณี)

2.9 Global และ specific population  
frequency (ข้อมูลจาก gnomAD)

2.10 ClinVar information (รวมถึง ClinVar ID)

2.11 Gene-phenotype consistency (optional)

2.12 Variant classification criteria (ACMG/  
AMP 2015 Guideline, ClinGen SVI  
guideline)

2.13 Variant information

2.14 Disclaimers (เช่น การตรวจไม่ครอบคลุม  
บริเวณใดบ้างของยีน, การตรวจไม่  
ครอบคลุมรูปแบบการกลายพันธุ์ชนิด  
ใดบ้าง)

3. Sanger sequencing confirmed (for pathogenic/  
likely pathogenic variant, and VUS)

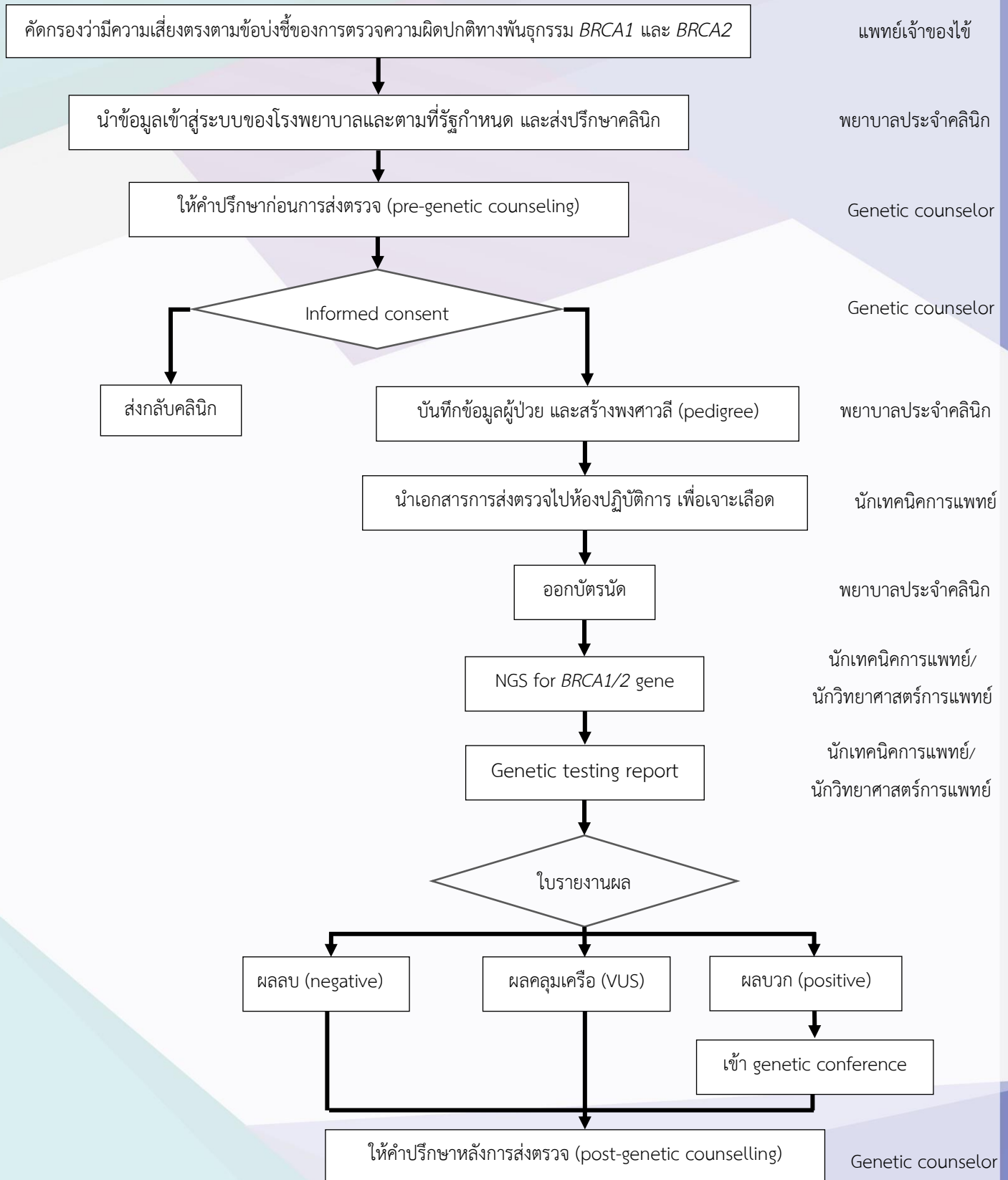
## 4. Signatures

4.1 Person with lab responsibility (e.g.,  
clinical laboratory scientist,  
laboratory technical supervisor,  
medical technologist, etc.)

4.2 Physician's signature (geneticist,  
pathologist, etc.)

## ภาคผนวก

### ก. แนวทางการให้คำปรึกษาผู้ที่ตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม BRCA



## ข. (ตัวอย่าง) การให้คำแนะนำในการเข้ารับการตรวจ BRCA

ข้าพเจ้า ชื่อ-นามสกุล ..... HN .....

ได้รับทราบข้อมูลเบื้องต้น ดังนี้ต่อไปนี้ (กรุณาใส่เครื่องหมายถูก หากท่านได้รับทราบข้อมูลดังกล่าวแล้ว)

เรื่อง	รับทราบข้อมูล
โรคพันธุกรรมมะเร็งเต้านมและรังไข่พบได้ประมาณ 5-10% ของมะเร็งเต้านมและรังไข่ในบุคคลทั่วไป	
ยีน BRCA1 หรือ BRCA2 ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมได้มากถึง 60% และเกิดมะเร็งรังไข่ได้ถึง 15-40% เทียบกับ 12.5% และ 1.4% ในบุคคลทั่วไปตามลำดับ	
คนที่ควรได้รับการตรวจหาการกลายพันธุ์ในยีน BRCA1 และ BRCA2 1. เกิดมะเร็งเต้านมหรือรังไข่ที่อายุน้อยกว่า 50 ปี 2. มีญาติสายตรงมากกว่า 2 คนขึ้นไปป่วยเป็นมะเร็งเต้านม รังไข่ ตับอ่อน หรือต่อมลูกหมาก 3. มะเร็งเต้านมทั้ง 2 ข้างที่ไม่ได้เกิดจากการแพร่กระจาย 4. มะเร็งเต้านมและรังไข่ในบุคคลเดียวกัน 5. มะเร็งเต้านมในเพศชาย	
ผลการตรวจเป็นอย่างไรได้บ้าง 1. <b>ผลตรวจผิดปกติ</b> หมายถึงตรวจพบความผิดปกติในยีนดังที่เคยมีข้อมูลรายงานมาก่อนหน้านี้ แปลผลได้ว่าบุคคลนั้นมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งในกลุ่มยีน BRCA1 และ BRCA2 ได้แก่มะเร็งเต้านม รังไข่ ตับอ่อน และต่อมลูกหมากมากกว่าบุคคลทั่วไป 2. <b>ผลคลุมเครือ</b> หมายถึง ตรวจพบความผิดปกติของยีนที่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง (ไม่เคยมีข้อมูลรายงานมาก่อนหน้านี้) เนื่องจากข้อจำกัดของข้อมูลปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าความผิดปกติดังกล่าวจะเป็นสาเหตุให้เกิดมะเร็งหรือไม่ ดังนั้น หากประวัติครอบครัวมีความเสี่ยงสูง แพทย์จะแนะนำให้ญาติสายตรงตรวจคัดกรองมะเร็งที่เกี่ยวข้องเช่นเดียวกับกรณีที่ตรวจพบความผิดปกติ 3. <b>ไม่พบความผิดปกติ</b> หมายถึง ตรวจไม่พบความผิดปกติในยีนดังที่เคยมีรายงานมาก่อนหน้านี้ การแปลผลกรณีนี้มีความสลับซับซ้อนต้องอาศัยข้อมูลประวัติการเกิดมะเร็งของสมาชิกในครอบครัวผู้ตรวจมาประกอบด้วย ดังกรณีตัวอย่างต่อไปนี้ <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>กรณีที่ 1</b> หากมีญาติสายตรงเคยตรวจพบการกลายพันธุ์ในยีน BRCA1 หรือ BRCA2 แล้ว ผลการตรวจไม่พบความผิดปกติในครั้งนี้ จะค่อนข้างเชื่อมั่นสูงผู้ตรวจมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งต่าง ๆ เท่ากับบุคคลทั่วไป ไม่จำเป็นต้องดูแลพิเศษ</li> <li>• <b>กรณีที่ 2</b> หากประวัติสมาชิกในครอบครัวมีความน่าจะเป็นที่จะตรวจพบความผิดปกติในยีน แต่ผลการตรวจกลับไม่พบความผิดปกติใด ๆ การแปลผลการตรวจต้องระมัดระวังเป็นพิเศษ แม้โอกาสเกิดความผิดพลาดของการตรวจจะต่ำแต่ก็มีความเป็นไปได้ เช่น ข้อจำกัดของเทคนิคที่ใช้ในการตรวจแต่ละห้องปฏิบัติการ เชื้อชาติของผู้ป่วย เนื่องจากข้อมูลส่วนใหญ่อ้างอิงจากคนตะวันตก หรืออาจเกิดจากความผิดปกติในยีนอื่นที่ไม่ใช่ยีน BRCA1 และ BRCA2 ดังนั้นแพทย์จะยังคงแนะนำให้ญาติสายตรงตรวจคัดกรองมะเร็งชนิดต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องเช่นเดียวกับกรณีที่ตรวจพบความผิดปกติ</li> </ul>	
รายงานผล: 14-21 วัน	
การตรวจนี้ยังไม่ครอบคลุมการกลายพันธุ์ชนิดการขาดหาย (deletion) การเพิ่มปริมาณของยีน (duplication) การสลับชิ้นส่วนของ (structural rearrangement) การกลายพันธุ์ในส่วนลึกของยีนที่ไม่แปลรหัสกรดอะมิโน (deep intronic mutation) ในยีน BRCA1 หรือ BRCA2 การตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ BRCA1/2 ด้วยเทคโนโลยี NGS ไม่สามารถยืนยันได้ 100% ว่าไม่มีการกลายพันธุ์ที่ก่อโรค	
ปัจจัยอื่น ๆ ที่สามารถรบกวนผลการตรวจ ได้แก่ การปลูกถ่ายไขกระดูก การให้เลือด (blood transfusion) และภาวะมะเร็งในเม็ดเลือดของผู้ป่วยหรือความคลาดเคลื่อนของประวัติครอบครัว เป็นต้น	
สำหรับผู้ที่มีสิทธิ์เบิกจ่ายตรง: ข้าพเจ้ารับทราบว่าผลการตรวจนี้เบิกได้ตามสิทธิ์เฉพาะเมื่อครบเงื่อนไขต่อไปนี้ทั้งสองข้อเท่านั้น (1) ใช้ตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ที่เกิดจากกรรมพันธุ์ (HBOC) ของตนเอง และ (2) ส่งตรวจโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางเวชพันธุศาสตร์หรือแพทย์ที่ได้รับการรับรองจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลเท่านั้น	

ข้าพเจ้าได้รับคำแนะนำและทำความเข้าใจเกี่ยวกับการตรวจ BRCA1/BRCA2 ครบถ้วนแล้ว และขอเข้ารับการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1/BRCA2

.....  
ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำ

.....  
ผู้รับคำปรึกษาแนะนำ

.....  
พยาน

## ค. (ตัวอย่าง) รายละเอียดการตรวจ *BRCA1/2* sequencing by NGS

### • ข้อมูลเบื้องต้น

- การตรวจ *BRCA1/2* เป็นการตรวจเพื่อค้นหาการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการเลือกแนวทางการป้องกันและรักษาโรคมะเร็งรังไข่ และมะเร็งเต้านม รวมถึงความเสี่ยงในการเป็นโรคมะเร็งชนิดพันธุกรรมของสมาชิกในครอบครัว
- ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่จำเป็นต้องตรวจหาการกลายพันธุ์ที่ก่อโรคนิยีน *BRCA1* หรือ *BRCA2* ก่อนที่จะได้รับยาต้านมะเร็งกลุ่ม PARP Inhibitor เช่น Olaparib ซึ่งมีข้อบ่งชี้เฉพาะกับผู้ป่วยที่พบการกลายพันธุ์ที่ก่อโรค

### • การกลายพันธุ์ที่ก่อโรคนิยีน *BRCA1* และ *BRCA2*

○ โดยทั่วไปมีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่เพียง 5-10% เท่านั้นที่เป็นมะเร็งชนิดถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เกิดจากการกลายพันธุ์ที่ก่อโรคของยีน *BRCA1* หรือ *BRCA2*

โดยผู้ป่วยมะเร็งที่มีการกลายพันธุ์ที่ก่อโรคมักจะมีลักษณะดังต่อไปนี้

- เกิดมะเร็งเต้านมหรือรังไข่ที่อายุน้อยกว่า 50 ปี
- มีญาติสายตรงมากกว่า 2 คนขึ้นไปป่วยเป็นมะเร็งเต้านม รังไข่ ตับอ่อน หรือต่อมลูกหมาก
- เป็นมะเร็งเต้านมทั้ง 2 ข้างที่ไม่ได้เกิดจากการแพร่กระจาย
- เป็นมะเร็งเต้านมและรังไข่ในบุคคลเดียวกัน
- เป็นมะเร็งเต้านมในเพศชาย

○ การกลายพันธุ์ที่ก่อโรคนี้จะถ่ายทอดในครอบครัวแบบยีนเด่น ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ในยีน *BRCA1/BRCA2* จะมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมมากถึง 60% และมะเร็งรังไข่ได้ถึง 15-40% (ในขณะที่บุคคลทั่วไปมีโอกาสเป็นมะเร็งเต้านม 12.5% และมะเร็งรังไข่ 1.4%)

• ผลการตรวจที่เป็นไปได้และผลกระทบต่อผู้ป่วย

ผลการตรวจที่เป็นไปได้	ผลกระทบต่อผู้ตรวจที่เป็นผู้ป่วย	ผลกระทบต่อผู้ตรวจที่ไม่ได้เป็นผู้ป่วย	ผลกระทบต่อญาติสายตรงที่ยังไม่ได้เป็นโรคของผู้ตรวจ
พบการกลายพันธุ์ที่ก่อโรค	<ul style="list-style-type: none"> <li>- สามารถสันนิษฐานได้ว่าโรคมะเร็งที่เป็นอยู่เกิดจากการกลายพันธุ์ที่ก่อโรคในยีน <i>BRCA1</i> หรือ <i>BRCA2</i></li> <li>- เป็นผลประกอบการคาดการณ์ความรุนแรงของโรคมะเร็งเต้านมและรังไข่ในผู้ป่วย</li> <li>- เป็นหนึ่งในข้อบ่งชี้สำหรับใช้ยาในกลุ่ม PARP Inhibitor (สำหรับผู้ป่วยมะเร็งรังไข่)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มีความเสี่ยงในการเป็นโรคมะเร็งเต้านมหรือมะเร็งรังไข่สูงขึ้นกว่าปกติ ขึ้นอยู่กับว่าค้นพบการกลายพันธุ์ในยีน <i>BRCA1</i> หรือ <i>BRCA2</i></li> <li>- จำเป็นต้องได้รับคำปรึกษาทางพันธุศาสตร์เพื่อพูดคุยแนวทางการเฝ้าระวังเพื่อไม่ให้เป็นการนำญาติคนอื่น ๆ มาตรวจ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มีโอกาส 50% ที่ญาติสายตรงจะได้รับการกลายพันธุ์นี้ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งในอนาคตแนะนำให้ตรวจการกลายพันธุ์ในญาติสายตรง</li> </ul>
พบการกลายพันธุ์ที่ไม่สามารถตีความความรุนแรงได้ (VUS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน ยังไม่สามารถตัดสินได้ว่าการกลายพันธุ์ที่ก่อโรคหรือไม่ก่อโรค</li> <li>- ไม่ถือเป็นข้อบ่งชี้สำหรับใช้ยาในกลุ่ม PARP Inhibitor</li> <li>- ในอนาคตเมื่อมีข้อมูลมากขึ้น ตำแหน่งการกลายพันธุ์แบบ VUS จะสามารถถูกตีความให้เป็นก่อโรคหรือไม่ก่อโรคก็ได้</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- การพบการกลายพันธุ์ชนิด VUS อาจแปลได้ว่ามีความเสี่ยงเป็นโรคมะเร็งเต้านม หรือรังไข่สูงขึ้น อย่างไรก็ตามจะไม่สูงขึ้นเท่ากับผู้ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ที่ก่อโรค อีกทั้งในอนาคตอาจจะมีข้อมูลที่มีมากขึ้น ทำให้การกลายพันธุ์นี้ถูกเปลี่ยนการตีความเป็น ก่อโรคหรือไม่ก่อโรคก็ได้</li> <li>- จำเป็นต้องได้รับคำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ เพื่อนำข้อมูลอื่น ๆ เช่น ประวัติครอบครัว มาประกอบการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งชนิดครอบครัวในอนาคต</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- จำเป็นต้องได้รับคำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ เพื่อนำข้อมูลอื่น ๆ เช่น ประวัติครอบครัว มาประกอบการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งชนิดครอบครัว</li> </ul>
ไม่พบการกลายพันธุ์ที่ก่อโรค	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มีความเป็นไปได้ต่ำที่โรคมะเร็งที่เป็นอยู่สาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ในยีน <i>BRCA1</i> หรือ <i>BRCA2</i></li> <li>- อย่างไรก็ตามการตรวจนี้ยังไม่ครอบคลุมการกลายพันธุ์ชนิด การขาดหาย (deletion) การเพิ่มปริมาณของยีน (duplication) การสลับชิ้นส่วนของ (structural rearrangement) การกลายพันธุ์ในส่วนลึกของยีนที่ไม่แปลรหัสกรดอะมิโน (deep intronic mutation) ในยีน <i>BRCA1</i> หรือ <i>BRCA2</i> ซึ่งพบได้น้อย (&lt;5% ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหรือรังไข่ของไทย) รวมไปถึงยีนอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งนอกเหนือจากยีน <i>BRCA1</i> และ <i>BRCA2</i></li> <li>- ไม่ถือว่าเป็นข้อบ่งชี้สำหรับการใช้ยาในกลุ่ม PARP Inhibitor (สำหรับผู้ป่วยมะเร็งรังไข่)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ถึงแม้จะไม่พบการกลายพันธุ์ที่ก่อโรคในยีน <i>BRCA1</i> หรือ <i>BRCA2</i> ยังคงโอกาสที่จะเป็นมะเร็งสูงกว่าประชากรทั่วไปเล็กน้อยเนื่องจากมีญาติสายตรงเป็นมะเร็ง ซึ่งอาจจะเกิดจากยีนอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ <i>BRCA</i> หรือมาจากปัจจัยอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ปัจจัยทางพันธุกรรม เช่น สิ่งแวดล้อม การใช้ชีวิต หรือการอาศัยอยู่ในบ้านเดียวกัน</li> <li>- ยังคงโอกาสที่จะเป็นมะเร็งสูงกว่าประชากรทั่วไปเนื่องจากมีญาติสายตรงเป็นมะเร็ง ซึ่งอาจจะเกิดจากยีนอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ <i>BRCA</i> หรือมาจากปัจจัยอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ปัจจัยทางพันธุกรรม เช่น สิ่งแวดล้อม การใช้ชีวิต หรือการอาศัยอยู่ในบ้านเดียวกัน</li> <li>- สำหรับผู้ที่ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าญาติสายตรงที่เป็นโรคมะเร็งเต้านมหรือรังไข่มีการกลายพันธุ์ที่ก่อโรคในยีน <i>BRCA1/2</i>: สามารถประเมินได้ว่าผู้เข้ารับการตรวจมีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเต้านม หรือมะเร็งรังไข่ใกล้เคียงกับประชากรทั่วไป</li> </ul>	

หมายเหตุ ข้อมูลจาก ผศ.พญ.อัจฉรา ธัญธีรธรรม สาขาวิชาเวชพันธุศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล และศูนย์จีโนมทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

## ง. (ตัวอย่าง) แผ่นพับให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยที่ตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA*

### 1. โรคพันธุกรรมมะเร็งเต้านมและรังไข่คืออะไร?

โรคพันธุกรรมมะเร็งเต้านม และมะเร็งรังไข่ พบได้ประมาณ 10% ของมะเร็งเต้านม และมะเร็งรังไข่ในบุคคลทั่วไป ส่วนอีกประมาณ 90% พบว่าสาเหตุการเกิดไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม โรคนี้อาจเกิดจากความผิดปกติในยีนหรือสารพันธุกรรมชื่อว่า *BRCA1* หรือ *BRCA2* ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมได้มากถึง 60% และเกิดมะเร็งรังไข่เป็น 15-40% เปรียบเทียบกับ 12.5% และ 1.4% ในบุคคลทั่วไปตามลำดับ นอกจากนี้ความผิดปกติของพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* มักจะเป็นสาเหตุให้เกิดมะเร็งเต้านมและรังไข่ในอายุน้อยกว่าปกติ และสามารถถ่ายทอดไปยังลูกหลานได้อีกด้วย

### 2. ใครบ้างควรได้รับการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2*?

เนื่องจากค่าใช้จ่ายในการตรวจนั้นค่อนข้างสูง (ครั้งละประมาณ 20,000-30,000 บาท) การพิจารณาส่งตรวจจึงควรมีข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้

- เกิดมะเร็งเต้านมหรือรังไข่ที่อายุน้อยกว่า 50 ปี
- มีญาติสายตรงในครอบครัวมากกว่า 2 คนขึ้นไปเป็นมะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งตับอ่อน หรือมะเร็งต่อมลูกหมากในเพศชาย
- มะเร็งเต้านมทั้ง 2 ข้างที่ไม่ได้เกิดจากการแพร่กระจาย
- มะเร็งเต้านมและรังไข่ในบุคคลเดียวกัน
- มะเร็งเต้านมในเพศชาย

โดยพบว่าผู้ที่ไม่มีข้อบ่งชี้ดังกล่าวข้างต้น แพทย์อาจจะไม่แนะนำให้ส่งตรวจ เนื่องจากโอกาสที่จะตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* เป็นไปได้น้อย

### 3. ขั้นตอนการตรวจหาความผิดปกติของพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* เป็นอย่างไร?

ขั้นตอนการตรวจหาความผิดปกติของยีนนั้น สามารถทำได้โดยการเจาะเลือดประมาณ 3-5 ซีซี ส่งไปยังห้องปฏิบัติการ โดยจะใช้ระยะเวลาการตรวจประมาณ 4-6 อาทิตย์

\*\*\*ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญก่อนส่งตรวจ เนื่องจากการแปลผลมีความสลับซับซ้อนและละเอียดอ่อน\*\*\*

### 4. ผลการตรวจเป็นอย่างไรได้บ้าง?

ผลการตรวจหาความผิดปกติของพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* สามารถแบ่งได้เป็น 3 รูปแบบ ได้แก่ **พบความผิดปกติ** หมายถึง ตรวจพบความผิดปกติของพันธุกรรมดังที่เคยมีข้อมูลรายงานมาก่อนหน้านี้ แปลผลได้ว่าบุคคลนั้นมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งในกลุ่มที่มีความผิดปกติของพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งตับอ่อน และมะเร็งต่อมลูกหมากมากกว่าบุคคลทั่วไป

\*\*\*อย่างไรก็ตาม ผลการตรวจพบความผิดปกตินั้นไม่ได้บ่งบอกว่าบุคคลนั้น ๆ จะต้องเป็นมะเร็งดังกล่าวข้างต้นเสมอไป แต่มีความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งดังกล่าวสูงกว่าคนที่ตรวจไม่พบความผิดปกติ (ดังรายละเอียดกล่าวไว้ในข้อ 1) และไม่สามารถระบุได้ว่า จะเกิดมะเร็งขึ้นที่อวัยวะใดเมื่อไร\*\*\*

**ไม่พบความผิดปกติ** หมายถึง ตรวจไม่พบความผิดปกติของพันธุกรรมดังที่เคยมีข้อมูลรายงานมาก่อนหน้านี้ การแปลผลกรณีนี้มีความสลับซับซ้อนและละเอียดอ่อนกว่าแบบแรก เนื่องจากต้องอาศัยข้อมูลประวัติการเกิดมะเร็งของสมาชิกในครอบครัวผู้ตรวจมาประกอบด้วยดังกรณีตัวอย่าง ต่อไปนี้

**กรณีที่ 1:** หากมีญาติสายตรงของผู้ตรวจเคยส่งตรวจหาความผิดปกติของพันธุกรรมมาก่อนหน้านี้ และตรวจพบความผิดปกติของพันธุกรรม *BRCA1* หรือ *BRCA2* และผลการตรวจไม่พบความผิดปกติในครั้งนี้จะค่อนข้างมีความเชื่อมั่นสูง ผู้ตรวจมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* เท่ากับบุคคลทั่วไป ไม่จำเป็นต้องได้รับการดูแลเป็นพิเศษแต่อย่างใด

**กรณีที่ 2:** หากประวัติสมาชิกในครอบครัวผู้ตรวจมีความน่าจะเป็นที่จะตรวจพบความผิดปกติของพันธุกรรม (ดูข้อบ่งชี้ในการตรวจจากคำตอบข้อ 2) แต่ผลการตรวจกลับไม่พบความผิดปกติใด ๆ กรณีเช่นนี้ การแปลผลการตรวจจะต้องระมัดระวังเป็นพิเศษ แม้โอกาสเกิดความผิดพลาดของผลตรวจจะต่ำ แต่ก็เป็นไปได้อย่างน่าเชื่อถือของเทคนิคที่ใช้ในการตรวจแต่ละห้องปฏิบัติการ เชื้อชาติของผู้ตรวจ (เนื่องจากข้อมูลส่วนใหญ่อ้างอิงจากคนตะวันตก) หรือครอบครัวผู้ตรวจอาจเป็นโรคมะเร็งทางพันธุกรรมกลุ่มอื่น ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของพันธุกรรมอื่นที่ไม่ใช่ *BRCA1* และ *BRCA2* (กรณีหลังนี้ ควรปรึกษาแพทย์เฉพาะทางด้านเวชพันธุศาสตร์ เพื่อให้คำแนะนำในการตรวจหาความผิดปกติของพันธุกรรมที่เหมาะสมต่อไป) ดังนั้น แม้ผลการตรวจจะไม่พบความผิดปกติ แพทย์ผู้ดูแลจะยังคงแนะนำญาติสายตรงในครอบครัวตรวจคัดกรองมะเร็งชนิดต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่นเดียวกับกรณีที่ตรวจพบความผิดปกติ

**ผลคลุมเครือ** หมายถึง ตรวจพบความผิดปกติของพันธุกรรมที่อาจจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง (ไม่เคยมีข้อมูลรายงานมาก่อนหน้านี้) เนื่องจากข้อจำกัดของข้อมูลปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าความผิดปกติดังกล่าวจะเป็นสาเหตุให้เกิดมะเร็งหรือไม่ ดังนั้น หากประวัติครอบครัวมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งชนิดต่าง ๆ ในยีน *BRCA1* และ *BRCA2* แพทย์ผู้ดูแลจะแนะนำญาติสายตรงในครอบครัวตรวจคัดกรองมะเร็งที่เกี่ยวข้องเช่นเดียวกับกรณีที่ตรวจพบความผิดปกติ

## 5. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหรือรังไข่ทุกคนควรได้รับการตรวจยีน *BRCA1* และ *BRCA2* หรือไม่?

เนื่องจาก 5% ของมะเร็งเต้านมและ 10-15% ของมะเร็งรังไข่เท่านั้นที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* ดังนั้นไม่ใช่ทุกคนที่ป่วยเป็นมะเร็งทั้ง 2 ชนิดควรส่งตรวจยีน แต่ควรตรวจเมื่อมีข้อบ่งชี้ดังกล่าวไว้ในคำตอบข้อ 2 ข้างต้น

\*\*\* ผู้สนใจข้อมูลเพิ่มเติม กรุณาปรึกษาแพทย์ที่ดูแลอยู่เดิมเพื่อให้คำแนะนำเรื่องการส่งตรวจยีนเมื่อครอบครัวท่านมีข้อบ่งชี้ หรือสอบถามข้อมูลเพิ่มเติมได้ที่ ..... \*\*\*

หมายเหตุ ข้อมูลจาก ผศ.พญ.อัจฉรา ธัญธีรธรรม สาขาวิชาเวชพันธุศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล และศูนย์จีโนมทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

จ. (ตัวอย่าง) เอกสารชี้แจงและแสดงเจตนายินยอมเข้าตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม BRCA1/2  
(Patient/participant information sheet & 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** คณะแพทย์ทำการซักประวัติทั่วไปประวัติสุขภาพและความเสี่ยงทางพันธุกรรมของท่านและครอบครัวและทำการตรวจร่างกาย หลังจากนั้นท่านจะได้รับการแนะนำขั้นตอนในการเจาะเลือดส่งตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม BRCA1/2 และข้อดี - ข้อเสีย ภาวะแทรกซ้อนในการส่งตรวจคัดกรองความผิดปกติทางพันธุกรรม หลังจากนั้นท่านจะได้รับการเจาะเลือดประมาณ 3 มิลลิลิตร และจะนำเลือดดังกล่าวนี้ส่งตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม BRCA1/2 ไปยังศูนย์ส่งตรวจคัดกรองความผิดปกติทางพันธุกรรม ได้แก่ ศูนย์วิจัยการแพทย์แม่นยำ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล หรือ ศูนย์จีโนมทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล หรือ ศูนย์จุฬาริชาต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และเมื่อผลการตรวจคัดกรองความผิดปกติทางพันธุกรรม BRCA1/2 ของท่านได้รับการรายงานผลข้อมูลของท่านจะถูกเก็บรักษาเป็นความลับ โดยมีเพียงบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับอนุญาตเท่านั้นที่จะสามารถเข้าถึงข้อมูลของท่านได้ และท่านจะได้รับการแจ้งผลการตรวจคัดกรองความผิดปกติทางพันธุกรรม BRCA1/2 โดยคณะแพทย์และบุคลากรการแพทย์รวมไปถึงแนวทางการคัดกรองในด้านการดูแลตนเองและครอบครัวของท่านหากพบความผิดปกติทางพันธุกรรม

4. **ระยะเวลาในการทำหัตถการประมาณ**  10-15 นาที  อื่นๆ ระบุ.....

5. **ทางเลือก** ข้อดี/ข้อเสีย.....

6. **ประโยชน์**  เพื่อเป็นการวางแผนการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาต่อเนื่อง ในกรณีที่พบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรม BRCA1/2 ซึ่งเป็นสาเหตุของมะเร็งที่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ เมื่อพบว่ามีความผิดปกติ ท่านสามารถร่วมตัดสินใจในการเลือกแนวทางการคัดกรองมะเร็งที่อาจเกิดขึ้นกับตัวท่านได้ในอนาคตและการดูแลรักษาต่อเนื่องได้อย่างถูกต้องเหมาะสม ทั้งนี้รวมถึงประโยชน์ต่อญาติและบุคคลในครอบครัว ซึ่งอาจได้รับโอกาสในการคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรมในยีน BRCA1/2 และวางแผนการดูแลต่อเนื่องได้อย่างเหมาะสมด้วย

อื่นๆระบุ.....

7. **ความเสี่ยงและภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบได้** ท่านอาจได้รับความไม่สุขสบายที่เกิดจากการเจาะเลือด เช่น อาจมีอาการเจ็บ หรือบวมชั่วคราวเล็กน้อย ซึ่งอาการเหล่านี้จะหายได้เองภายในระยะเวลาไม่เกิน 2 วัน หากท่านได้รับอันตรายจากการตรวจร่างกายและการเจาะเลือดนี้ ท่านจะได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐานสากลตามสิทธิการรักษาของท่าน

ข้าพเจ้าได้รับคำอธิบายจนเข้าใจดีและยินยอมให้คณะแพทย์ดำเนินการตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม BRCA1/2 ของข้าพเจ้า  
ข้าพเจ้าได้มีโอกาสซักถามข้อสงสัย และได้รับคำอธิบายจนเข้าใจดีจึงตัดสินใจ

ยินยอม  ไม่ยินยอม รับการตรวจคัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรม BRCA1/2

ยินยอม  ไม่ยินยอม ให้นำเลือดที่เหลือของข้าพเจ้าใช้สำหรับงานวิจัยในอนาคตต่อไปได้ แต่ต้องมีการขออนุญาตจริยธรรมทางการแพทย์อีกครั้ง และไม่สามารถระบุตัวตนได้ ถ้าหากการดำเนินการนั้นเหมาะสมและเป็นประโยชน์ต่อการรักษา

ยินยอม  ไม่ยินยอม ให้นำผลการตรวจคัดกรองความผิดปกติทางพันธุกรรม 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

ฉ. (ตัวอย่าง) แบบฟอร์มใบขอส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ *BRCA1/2*

ข้อมูลผู้ป่วย		ข้อมูลแพทย์ผู้ส่งตรวจ	
ชื่อ-นามสกุล		ชื่อ-นามสกุล	
H.N.	อายุ ปี	แผนก	โรงพยาบาล
ID number.	เพศ <input type="radio"/> หญิง <input type="radio"/> ชาย	Email:	Tel.
วันเกิด วว / ดด / ค.ศ.		วันที่ส่งตรวจ วว / ดด / ค.ศ.	
ข้อมูลทางคลินิก		ลายเซ็นแพทย์	
การวินิจฉัยโรค		ข้อมูลสิ่งส่งตรวจ	
<p><b>เหตุผลในการส่งตรวจ</b></p> <p><input type="radio"/> ผู้ป่วยวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุไม่เกิน 50 ปี (..... ปี)</p> <p><input type="radio"/> ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกช่วงอายุที่มีข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ มะเร็งเต้านมแบบ triple negative</li> <li>◊ มะเร็งเต้านมในผู้ชาย</li> <li>◊ มะเร็งเต้านมปฐมภูมิมากกว่าหนึ่งตำแหน่ง หรือเป็น 2 ข้าง (synchronous, metachronous)</li> <li>◊ มะเร็งเต้านมชนิด lobular breast cancer ร่วมกับมีประวัติตนเองหรือคนในครอบครัวเป็นมะเร็งกระเพาะชนิด diffuse gastric cancer</li> <li>◊ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีเชื้อชาติยิว</li> <li>◊ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาในกลุ่มต่อไปนี้                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ใช้ยาในกลุ่ม PARP inhibitor</li> <li>○ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในกลุ่ม HER2 negative หรือในกลุ่มความเสี่ยงสูงที่ใช้ยาในกลุ่ม Olaparib</li> </ul> </li> </ul> <p><input type="radio"/> ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกช่วงอายุที่มีข้อใดข้อหนึ่งดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ มีประวัติญาติสายตรงอย่างน้อย 1 คนที่มีประวัติ ดังนี้                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ มะเร็งเต้านมที่วินิจฉัยเมื่ออายุไม่เกิน 50 ปี</li> <li>○ มะเร็งเต้านมในผู้ชาย</li> <li>○ มะเร็งรังไข่</li> <li>○ มะเร็งตับอ่อน</li> <li>○ มะเร็งต่อมลูกหมาก (metastatic, high/very high risk group)</li> </ul> </li> <li>◊ มีประวัติในครอบครัวสายตรงอย่างน้อย 2 คนที่เป็นมะเร็งเต้านม หรือมะเร็งต่อมลูกหมาก</li> </ul> <p><input type="radio"/> ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ มะเร็งท่อนำไข่ มะเร็งเยื่อぶช่องท้อง (high grade serous type, epithelial ovarian cancer)</p> <p><input type="radio"/> ญาติสายตรง พ่อแม่ พี่น้อง ลูก (first- or second-degree) ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่พบ <i>BRCA1/2</i> mutation</p>		<p><b>Genetic testing</b></p> <p><input type="radio"/> NGS for <i>BRCA1/2</i></p> <p><input type="radio"/> Other.....</p> <p><b>ชนิดสิ่งส่งตรวจ</b></p> <p><input type="radio"/> EDTA blood 3 ml</p> <p><input type="radio"/> Other.....</p> <p>วันที่เก็บสิ่งส่งตรวจ วว / ดด / ค.ศ.</p> <p>ผู้เก็บสิ่งส่งตรวจ</p>	
		<b>พงศาวลี (pedigree) ของผู้ป่วย</b>	

## รายนามคณะกรรมการ

# (สำเนาฉบับ)

คำสั่งกรรมการแพทย์

ที่ ๖๐๖ /๒๕๖๗

เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการตรวจยีน BRCA1/BRCA2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

ตามที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ ร่วมกับหน่วยงาน/ราชวิทยาลัย/สมาคมต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง และโรงพยาบาลในสังกัดกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ได้ดำเนินโครงการจัดทำแนวทางการตรวจยีน BRCA1/BRCA2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม เพื่อเป็นแนวทางให้บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขทุกระดับ ใช้เป็นแนวทางปฏิบัติในการป้องกัน ดูแล รักษา เพื่อลดอุบัติการณ์ อัตราการตาย และอัตราการเกิดโรคมะเร็งเต้านม โดยมีความเหมาะสมกับสถานการณ์ และศักยภาพความพร้อมของสถานพยาบาลในปัจจุบัน นั้น

เพื่อให้การดำเนินงานการจัดทำแนวทางการตรวจยีน BRCA1/BRCA2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม เป็นไปด้วยความเรียบร้อยและบรรลุวัตถุประสงค์ เกิดการบูรณาการร่วมกับภาคส่วนที่เกี่ยวข้อง ฉะนั้น อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๓๒ แห่งพระราชบัญญัติระเบียบบริหารราชการแผ่นดิน พ.ศ. ๒๕๓๔ และที่แก้ไขเพิ่มเติม อธิบดีกรมการแพทย์ จึงแต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการตรวจยีน BRCA1/BRCA2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยมีองค์ประกอบ หน้าที่และอำนาจ ดังนี้

## ๑. องค์ประกอบ

- |  |           |
|--|-----------|
| (๑) อธิบดีกรมการแพทย์  | ที่ปรึกษา |
| (๒) รองอธิบดีกรมการแพทย์ ที่ได้รับมอบหมาย  | ที่ปรึกษา |
| (๓) ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ  | ที่ปรึกษา |
| (๔) รองผู้อำนวยการด้านการแพทย์<br>สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์                   | ที่ปรึกษา |
| (๕) รองผู้อำนวยการด้านวิชาการและแพทยศาสตรศึกษา<br>สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์   | ที่ปรึกษา |
| (๖) รองศาสตราจารย์เยาวนุช คงदान<br>นายกสมาคมโรคเต้านมแห่งประเทศไทย                   | ประธาน    |
| (๗) ศาสตราจารย์คลินิก พลตรี สุรพงษ์ สุภาภรณ์<br>ที่ปรึกษาสมาคมโรคเต้านมแห่งประเทศไทย | กรรมการ   |
| (๘) รองศาสตราจารย์ พลโท วิชัย วาสนสิริ<br>ที่ปรึกษาสมาคมโรคเต้านมแห่งประเทศไทย       | กรรมการ   |
| (๙) ศาสตราจารย์พรชัย โอเจริญรัตน์<br>ที่ปรึกษาสมาคมโรคเต้านมแห่งประเทศไทย            | กรรมการ   |
| (๑๐) ผู้ช่วยศาสตราจารย์มาวิน วงศ์สายสุวรรณ<br>เลขาธิการสมาคมโรคเต้านมแห่งประเทศไทย   | กรรมการ   |

(๑๑) รองศาสตราจารย์...

- |  |         |
|--|---------|
| (๑๑) รองศาสตราจารย์จรรุวรรณ เอกวัลลภ<br>นายกมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย  | กรรมการ |
| (๑๒) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ธิดิยา เดชเทพพร<br>อุปนายกมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย   | กรรมการ |
| (๑๓) ศาสตราจารย์ศิริวรรณ ตั้งจิตกมล<br>นายกสมาคมมะเร็งนรีเวชไทย  | กรรมการ |
| (๑๔) รองศาสตราจารย์อาบอรุณ เลิศจรสุข<br>อุปนายกสมาคมมะเร็งนรีเวชไทย  | กรรมการ |
| (๑๕) รองศาสตราจารย์ชลเกียรติ ขอประเสริฐ<br>นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย  | กรรมการ |
| (๑๖) รองศาสตราจารย์กาญจนา โชติเลอศักดิ์<br>เลขาธิการสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย   | กรรมการ |
| (๑๗) รองศาสตราจารย์จันทิมา เอื้อตรงจิตต์<br>ประธานราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย   | กรรมการ |
| (๑๘) ศาสตราจารย์ชลทิพย์ วิรัตน์พันธ์<br>ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย   | กรรมการ |
| (๑๙) ศาสตราจารย์คลินิกอภิรักษ์ ช่วงสุวนิช<br>ประธานราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย   | กรรมการ |
| (๒๐) ศาสตราจารย์สมบูรณ์ ศีลาวัฒน์<br>ประธานราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย  | กรรมการ |
| (๒๑) นายชาญชัย จันทร์วรชัยกุล<br>ประธาน Service plan สาขาโรคมะเร็ง กระทรวงสาธารณสุข  | กรรมการ |
| (๒๒) ผู้ช่วยศาสตราจารย์พงษ์เทพ พิศาลธรรกิจ<br>หัวหน้าสาขาวิชาศัลยศาสตร์ศีรษะ คอ และเต้านม ภาควิชาศัลยศาสตร์<br>คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๒๓) รองศาสตราจารย์สีบวงค์ จุฑาภิสิทธิ<br>สาขาวิชาศัลยศาสตร์ศีรษะ คอ และเต้านม ภาควิชาศัลยศาสตร์<br>คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล            | กรรมการ |
| (๒๔) ศาสตราจารย์มานพ พิทักษ์ภากร<br>หัวหน้าศูนย์วิจัยการแพทย์แม่นยำ<br>คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล   | กรรมการ |
| (๒๕) นายชนินทร์ ลีม่วงค์<br>หัวหน้าศูนย์จีโนมิกส์<br>คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล   | กรรมการ |
| (๒๖) รองศาสตราจารย์ประกาศิต จิรปภา<br>สาขาวิชาศัลยศาสตร์เต้านมและต่อมไร้ท่อ ภาควิชาศัลยศาสตร์<br>คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล          | กรรมการ |

(๒๗) รองศาสตราจารย์..

- (๒๗) รองศาสตราจารย์ภาณุวัฒน์ เลิศสิทธิชัย กรรมการ  
หัวหน้าสาขาวิชาศัลยศาสตร์เต้านมและต่อมไร้ท่อ ภาควิชาศัลยศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
- (๒๘) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ธงชัย ศุภกรโยธิน กรรมการ  
สาขาวิชาศัลยศาสตร์เต้านมและต่อมไร้ท่อ ภาควิชาศัลยศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
- (๒๙) ผู้ช่วยศาสตราจารย์อัจฉรา ธัญธีรธรรม กรรมการ  
หัวหน้าสาขาวิชาเวชพันธุศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
- (๓๐) รองศาสตราจารย์นภา ปริญญานิติกุล กรรมการ  
สาขาวิชาโรคมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- (๓๑) นายประสิทธิ์ เผ่าทองคำ กรรมการ  
สาขาวิชาเวชพันธุศาสตร์และจีโนมิกส์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- (๓๒) ผู้ช่วยศาสตราจารย์เอี่ยมแม สุธประเสริฐ กรรมการ  
อนุสาขาวิชาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา สาขาวิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
- (๓๓) ผู้ช่วยศาสตราจารย์องอาจ โสมอินทร์ กรรมการ  
สาขาวิชาศัลยศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
- (๓๔) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ศุภวัฒน์ เลหาทวีระกมล กรรมการ  
ภาควิชาศัลยศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
- (๓๕) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ศรีลา สำเภา กรรมการ  
ภาควิชาศัลยศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
- (๓๖) ผู้ช่วยศาสตราจารย์อารีวรรณ สมหวังประเสริฐ กรรมการ  
ภาควิชาศัลยศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
- (๓๗) รองศาสตราจารย์พิเศษ พันเอก สุขไชย สาทภาพร กรรมการ  
รองผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
- (๓๘) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พันเอก ไนยรัฐ ประสงค์สุข กรรมการ  
แผนกมะเร็งวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
- (๓๙) นายปัญญา ทวีปวรเดช กรรมการ  
กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลกลาง
- (๔๐) นายณพัทธ์ สมานคติวัฒน์ กรรมการ  
หัวหน้ากลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลราชบุรี

(๔๑) นายสมิทธิ...

- (๔๑) นายสมิทธิ์ สร้อยมาตี กรรมการ  
กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลวชิระภูเก็ต
- (๔๒) นางสาวเสริมศรี พงษ์รัตนกุล กรรมการ  
โรงพยาบาลนมะรักษ์ เฉพาะทางศัลยศาสตร์มะเร็งขนาดเล็ก
- (๔๓) นายฐิติกร ไกรสรกุล กรรมการ  
กลุ่มงานศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์
- (๔๔) นางสาวปานวาด รัตนศรีทอง กรรมการ  
หัวหน้ากลุ่มงานมะเร็งนรีเวช สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์
- (๔๕) นางสาววิภาวี นิยมในธรรม กรรมการ  
หัวหน้างานศัลยศาสตร์มะเร็งเต้านม กลุ่มงานศัลยศาสตร์  
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์
- (๔๖) นายสาริศ อารยะพงษ์ กรรมการ  
กลุ่มงานเคมีบำบัด สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์
- (๔๗) นายธงไชย อนุภาพประเสริฐ กรรมการ  
กลุ่มงานดิจิทัลการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์
- (๔๘) นายอาทิตย์ สัยวุฒิ กรรมการ  
กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์
- (๔๙) นางสาววิภา กนกกรรม์ กรรมการ  
กลุ่มงานแพทยศาสตรศึกษาและฝึกอบรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์
- (๕๐) นางสาวสาธิตา และตี กรรมการ  
กลุ่มงานแพทยศาสตรศึกษาและฝึกอบรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์
- (๕๑) นางสาวณัฐริกา ลาดคอมมอม กรรมการ  
กลุ่มงานแพทยศาสตรศึกษาและฝึกอบรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์
- (๕๒) นางสาวภาสนิยม จันทร์ทอง กรรมการ  
กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์
- (๕๓) นางสาวสุภาวดี นารธนะรุ่ง กรรมการ  
กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์
- (๕๔) นางสาวชญานุดม รัตติติก กรรมการ  
กลุ่มงานศัลยศาสตร์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และเลขานุการ
- (๕๕) นางสาวจิรวดี ร่วมเจริญชัย กรรมการ  
กลุ่มงานศัลยศาสตร์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และเลขานุการ
- (๕๖) นางสาวกาญจนา ทองคำ กรรมการ  
หัวหน้างานประสานฝึกอบรม กลุ่มงานแพทยศาสตรศึกษาและฝึกอบรม และผู้ช่วยเลขานุการ  
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์
- (๕๗) นางสาววรรณนิษา จันแจ่ม กรรมการ  
กลุ่มงานแพทยศาสตรศึกษาและฝึกอบรม และผู้ช่วยเลขานุการ  
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์

(๕๘) นางสาว...

(๕๘) นางสาวญาณิศา เวธิตะ  
กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ  
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์

กรรมการ  
และผู้ช่วยเลขานุการ

๒. หน้าที่และอำนาจ

(๑) สนับสนุน และวางแผนการจัดทำแนวทางการตรวจยีน *BRCA1/BRCA2* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ร่วมกับหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง

(๒) กำหนดและพัฒนาคุณภาพมาตรฐานแนวทางการตรวจยีน *BRCA1/BRCA2* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมให้เป็นไปตามหลักสากล

(๓) ควบคุม กำกับ ติดตามเนื้อหาทางวิชาการเพื่อรวบรวมและจัดส่งให้ผู้เชี่ยวชาญในแต่ละสาขา (Peer reviewers) พิจารณาความถูกต้องของเนื้อหา

(๔) ประชุมเพื่อปรึกษาหารือเกี่ยวกับการจัดทำแนวทางการตรวจยีน *BRCA1/BRCA2* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

(๕) จัดทำเนื้อหาทางวิชาการของแนวทางการตรวจยีน *BRCA1/BRCA2* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม รวมทั้งดำเนินการแก้ไข ปรับปรุงเนื้อหาให้ถูกต้องตามคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ

(๖) ผู้เชี่ยวชาญในแต่ละสาขา (Peer reviewers) ดำเนินการพิจารณาตรวจสอบความถูกต้องเรียบร้อยของเนื้อหาทางวิชาการ และให้ข้อเสนอแนะแก่คณะกรรมการจัดทำเนื้อหาทางวิชาการ เพื่อดำเนินการแก้ไขและปรับปรุงเนื้อหาแนวทางการตรวจยีน *BRCA1/BRCA2* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

(๗) ดำเนินการเรียบเรียงเนื้อหาทางวิชาการที่ถูกต้องเรียบร้อย และเผยแพร่ในรูปแบบหนังสืออิเล็กทรอนิกส์

(๘) แต่งตั้งคณะทำงานเพื่อพิจารณาหรือปฏิบัติการอย่างหนึ่งอย่างใด ตามที่คณะกรรมการมอบหมายได้ตามความเหมาะสม

(๙) ปฏิบัติหน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๑๕ สิงหาคม พ.ศ. ๒๕๖๗

(นางอัมพร เบญจพลพิทักษ์)  
อธิบดีกรมการแพทย์

