

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลการวิเคราะห์ทางพันธุกรรมเบื้องต้น ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในจังหวัดสมุทรปราการ เพื่อคัดกรองกลุ่มอาการมะเร็งทางพันธุกรรมเอกกมล ไพบูลย์วัฒนพงศ์, พ.บ.¹, ดวงกมล บุญรอด, พย.บ.²¹กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสมุทรปราการ จังหวัดสมุทรปราการ,²ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลศิริราช

Received: May 2, 2021 Revised: July 8, 2021 Accepted: August 19, 2021

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: มะเร็งเต้านมที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมอาจเกิดได้เมื่ออายุน้อยกว่าการคัดกรองตามแนวทางปฏิบัติ และพบได้หลายคนในครอบครัว

วัตถุประสงค์: การตรวจการกลายพันธุ์ของยีนที่มีการถ่ายทอดในครอบครัวในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีข้อบ่งชี้ อาจช่วยให้สามารถ ค้นหาสมาชิกครอบครัวที่มีความเสี่ยงสูง เพื่อวางแผนคัดกรองและป้องกัน ส่งผลในการรักษาและอัตราการรอดชีวิตที่ดีขึ้น

วิธีการศึกษา: การศึกษาเชิงสังเกตไปข้างหน้า เพื่อคัดกรองภาวะมะเร็งพันธุกรรม ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้าเกณฑ์ข้อบ่งชี้การตรวจเพื่อวินิจฉัยภาวะมะเร็งพันธุกรรม และทำการวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้น โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลมะเร็งและการรักษา และเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อการตรวจชุดยีนก่อมะเร็ง จากนั้นทำการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิก ที่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรม ด้วย χ^2 หรือ Fisher's exact test

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีข้อบ่งชี้ในการตรวจพันธุกรรม รวมทั้งสิ้น 41 ราย ตรวจพบ Pathogenic variant จำนวน 6 ราย และ การกลายพันธุ์ที่ไม่สามารถชี้ชัดได้ว่าก่อให้เกิดโรคหรือไม่ จำนวน 15 ราย ผู้ป่วยไม่มีประวัติมะเร็งในครอบครัว และ Histology grade ของมะเร็งเต้านมมีความสัมพันธ์กับโอกาสพบการกลายพันธุ์

สรุป: มะเร็งเต้านมที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน อาจไม่จำเป็นต้องมีประวัติครอบครัวของมะเร็งเสมอไป และยีนก่อโรคที่พบการกลายพันธุ์ในมะเร็งเต้านมมีหลากหลาย การตรวจพบมีส่วนช่วยวางแผนการคัดกรองมะเร็งเต้านมในครอบครัวของผู้ป่วย ทำให้สามารถค้นพบโรคได้ตั้งแต่ระยะต้นหรือระยะก่อนมะเร็ง ซึ่งป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมหรือให้การรักษาได้เร็ว ซึ่งนำไปสู่โอกาสรอดชีวิต คุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น และค่าใช้จ่ายที่ลดลง

คำสำคัญ: มะเร็งเต้านม, ถ่ายทอดทางพันธุกรรม, จีโนมิกส์ประเทศไทย, BRCA, CDH1, PMS2, WRN, กลุ่มอาการมะเร็งเต้านมทางพันธุกรรม

ORIGINAL ARTICLE

**Preliminary Genetic Analysis in Samutprakarn Cancer Patient
for Familial Cancer Syndromes****Ekkamol Phaibulvatanapong, M.D.¹, Daungkamol Boonrod, M.N.S.²**¹Department of Internal Medicine Department Samutprakarn Hospital,²Department of Nursing Siriraj Hospital**ABSTRACT**

BACKGROUND: Cancer continues to be the leading cause of death. Breast cancer is the most common cancer in women. Early cancer detection can improve overall survival, quality of life and reduce healthcare expenses. However, hereditary breast cancer syndromes can cause cancer at an early age before screening recommendations in clinical guidelines.

OBJECTIVES: Asymptomatic family member screening provides health benefits through breast cancer early detection.

METHODS: A prospective observational study enrolled breast cancer patients clinically indicated for genetic testing according to NCCN Guideline for Genetic/Familial High - Risk Assessment. Demographic data, cancer, and treatment data were collected. Blood samples were sent for cancer gene panel tests by next - generation sequencing. The significant association between clinical data and pathogenic variants or likely pathogenic variants (P/LP) in cancer genes was evaluated by χ^2 or Fisher's exact test.

RESULTS: Forty - one participants were enrolled in the study. Six patients had pathogenic variants in BRCA1, BRCA2, CDH1, PMS2, and WRN genes, and 15 patients had Variant of uncertain significance (VUS) in APC, ATM, BRCA1, CHEK2, FANCA, MLH1, MSH2, and NF1 gene. None of the patients had a family history of cancer. Histology grade of cancer was associated with gene mutation status.

CONCLUSIONS: Hereditary breast cancer can be identified in patients without a family history of cancer. Pathogenic mutations associated with breast cancer can be identified in several cancer genes. Therefore, cancer screening in asymptomatic high - risk family members can detect breast cancer early, improve survival and quality of life and reduce healthcare costs.

KEYWORDS: breast cancer, genomics, hereditary breast, ovarian cancer syndrome, familial cancer syndrome

บทนำ

มะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับแรกของประชากรไทยเสมอมา จากสถิติพบว่า มีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็ง 112.8 รายต่อประชากร 10,000 คน ในปี พ.ศ. 2558 เพิ่มขึ้นเป็น 125 รายต่อประชากร 10,000 คน จากสถิติมะเร็งทั่วประเทศในปี พ.ศ. 2556 - 2558 พบว่าภาคตะวันออกเฉียงใต้มีผู้ป่วยมะเร็งมากที่สุด คือ 178.6 รายต่อประชากร 10,000 คน ในผู้ป่วยเพศหญิง และ 214.8 รายต่อประชากร 10,000 คน ในผู้ป่วยเพศชาย โดย มะเร็งที่พบมากที่สุดในเพศชาย 5 อันดับแรก ได้แก่ มะเร็งตับและทางเดินน้ำดี มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ตามลำดับ ส่วนมะเร็งที่พบมากที่สุดในเพศหญิง 5 อันดับแรก ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งตับและทางเดินน้ำดี มะเร็งปากมดลูก มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งปอด ตามลำดับ จากสถิติมะเร็งโรงพยาบาลสมุทรปราการ ปีงบประมาณ 2562 พบว่า มีผู้ป่วยมะเร็งมารับการรักษา 3,532 คน และเป็นผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ 699 ราย โดยพบเป็นผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม 504 ราย เป็นที่ทราบกันดีว่า หากตรวจพบมะเร็งระยะมากขึ้น โอกาสการรอดชีวิตของผู้ป่วยจะลดลงเรื่อยๆ วิธีที่จะทำให้ตรวจพบมะเร็งตั้งแต่ระยะเริ่มแรก ได้แก่ การตรวจคัดกรองมะเร็งตั้งแต่ยังไม่มีอาการ อีกทั้งยังช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยที่เกิดจากตัวโรคและการรักษา และช่วยลดค่าใช้จ่ายที่ต้องใช้ในการรักษาอีกด้วย

การสร้างแนวทางการคัดกรองมะเร็ง ต้องพิจารณาถึงความชุกของโรค ช่วงอายุที่พบบ่อยในมะเร็งนั้นๆ ความรุนแรง ค่าใช้จ่ายและวิธีการในการตรวจคัดกรอง อย่างไรก็ดี ในประชากรบางกลุ่มมีความผิดปกติของการเจริญเติบโตของเซลล์ หรือ การซ่อมแซม DNA ที่มาจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมมาจากรุ่นพ่อแม่ จึงทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งมากกว่าประชากรทั่วไป อีกทั้งยังพบมะเร็งได้ตั้งแต่อายุน้อยกว่าประชากรทั่วไปอีกด้วย คณะกรรมการของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ได้ทำการรวบรวมข้อมูล และสร้างข้อบ่งชี้ในการตรวจพันธุกรรมในผู้ป่วย มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งตับอ่อน มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งลำไส้ใหญ่ เพื่อคัดกรองค้นหาความ

ผิดปกติทางพันธุกรรม อาทิเช่น BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, TP53, ATM, BARD1, BRIP1, CDKN2A, CHEK2, NBN, NF1, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, MLH1, MSH2MSH6, PMS2, EPCAM ซึ่งจะนำไปสู่ โรคมะเร็งทางพันธุกรรมที่สามารถถ่ายทอดในครอบครัวสู่รุ่นลูกหลานได้^{1,2}

มะเร็งเต้านม เป็นมะเร็งที่พบได้มากที่สุดในเพศหญิง และการกลายพันธุ์ที่ถ่ายทอดจากรุ่นพ่อแม่ สู่รุ่นลูก (germline mutation) ที่พบได้บ่อยในมะเร็งเต้านม ได้แก่ การกลายพันธุ์ของยีน BRCA1, BRCA2 โดยพบได้ร้อยละ 3 - 5 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม นอกจากนี้ ยังมี การกลายพันธุ์อื่น เช่น TP53 พบได้ร้อยละ 5 - 25, PTEN พบร้อยละ 1 - 2 ส่วน CDH1 พบใน Lobular breast cancer ประมาณร้อยละ 3 หลังจากที่พบผู้ป่วยมะเร็งที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมแล้ว สามารถขยายต่อไปเพื่อตรวจครอบครัว ญาติสายตรงของผู้ป่วย เพื่อค้นหาความผิดปกติทางพันธุกรรม และทำการคัดกรองและป้องกัน ผู้ที่จะกลายเป็นมะเร็งในอนาคต เพื่อให้ได้พบความผิดปกติตั้งแต่ก่อนที่จะเป็นมะเร็ง (in situ) หรือ พบมะเร็งระยะต้นที่สามารถรักษาให้หายขาดได้

การศึกษาคั้งนี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาข้อมูลพันธุกรรมของผู้ป่วยมะเร็งที่มีข้อบ่งชี้ในการตรวจทางพันธุกรรม เพื่อค้นหาการกลายพันธุ์ของยีนที่เป็นสาเหตุของมะเร็งที่ถ่ายทอดในครอบครัว ให้เป็นฐานข้อมูลในผู้ป่วยไทย และมีวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยทางคลินิก ที่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรม เพื่อจะได้ข้อมูลในการทำนายโอกาสการเกิดความผิดปกติทางพันธุกรรม จากปัจจัยทางคลินิก

วิธีการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกตไปข้างหน้า และเป็นส่วนหนึ่งของโครงการจีโนมิกส์ประเทศไทย เพื่อตรวจคัดกรองโดยการวิเคราะห์ทางพันธุกรรมในผู้ป่วยมะเร็งที่เข้าเกณฑ์ที่มีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ นับตั้งแต่เดือนสิงหาคม ปี พ.ศ. 2563 โดยมีจุดประสงค์รวบรวมข้อมูลจากผู้เข้าร่วม

วิจัยให้ได้จำนวนมากเพื่อใช้เป็นตัวแทนในระดับประชากรทั้งประเทศได้ โดยการวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลสมุทรปราการ เลขที่ Sq03563

โดยเกณฑ์การคัดเลือกผู้ร่วมวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่มีข้อบ่งชี้ในการตรวจทางพันธุกรรมตาม NCCN Guideline for Genetic/Familial High - Risk Assessment ได้แก่ เป็นมะเร็งเต้านมเมื่ออายุไม่เกิน 45 ปี หรือ มีประวัติเป็นมะเร็งเต้านมเมื่ออายุไม่เกิน 50 ปี และมีข้อใดข้อหนึ่งดังนี้ มีประวัติเป็นมะเร็งเต้านมซ้ำ (second primary) มีญาติสายตรง (first degree relative) เป็นมะเร็งเต้านม มีญาติสายตรง หรือญาติลำดับถัดไป (first - or second - degree relative) เป็นมะเร็งตับอ่อน หรือ เป็นมะเร็งเต้านมชนิด Triple negative เมื่ออายุไม่เกิน 60 ปี หรือผู้ป่วยเป็นมะเร็งเต้านมเมื่ออายุใดก็ได้ และมีข้อใดข้อหนึ่งดังนี้ มี First degree relative เป็นมะเร็งเต้านม ตับอ่อน ต่อมลูกหมาก อย่างน้อย 2 คน มี First degree relative อย่างน้อย 1 คน เป็นมะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 50 ปี ผู้ป่วยเป็นมะเร็งเต้านมเพศชาย มีประวัติเป็นมะเร็งชนิด Sarcoma ร่วมด้วย มีประวัติเป็นมะเร็งชนิดอื่นเมื่ออายุ 45 ปี หรือน้อยกว่า มีประวัติเป็นมะเร็งชนิด Adrenocortical cancer, Glioma, Ghoroid plexus cancer มี First หรือ Second degree relative อย่างน้อย 1 คน เป็นมะเร็งชนิด Sarcoma มี First/second degree relative อย่างน้อย 1 คน เป็นมะเร็งเมื่ออายุ 45 ปี หรือน้อยกว่า ผู้ป่วยมีประวัติเป็นมะเร็งรังไข่/ตับอ่อน เป็นมะเร็งตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปหรือมีลักษณะของ Hereditary cancer syndrome

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา จะมีการเก็บข้อมูลดังต่อไปนี้ ลักษณะพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ ชนิดของโรค มะเร็ง ชนิดย่อยในมะเร็งหากมี ระยะโรค ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ การผ่าตัด ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา การกลับเป็นซ้ำของตัวโรค และทำการเก็บตัวอย่างเลือดและชิ้น

เนื้อมะเร็งเพื่อตรวจพันธุกรรมจากเลือด (germline genetic test) เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อทำการถอดรหัสพันธุกรรม (genome sequencing) โดยการตรวจชุดยีนก่อมะเร็ง (cancer gene panel) ด้วยเทคโนโลยี Next generation sequencing ข้อมูลพันธุกรรมจะถูกแปลผลโดยทีมผู้เชี่ยวชาญในห้องปฏิบัติการอณูพันธุศาสตร์ จากนั้นทำการวิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิก ร่วมกับข้อมูลทางพันธุกรรม และวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิก ที่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรม

การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติเชิงพรรณนา ใช้ในการอธิบายลักษณะประชากร ได้แก่ ตัวแปรเชิงคุณภาพ เช่น เพศ เป็นข้อมูลแจกแจง นำเสนอเป็น ความถี่และร้อยละ ส่วนตัวแปรเชิงปริมาณ เช่น อายุ เป็นข้อมูลต่อเนื่อง นำเสนอด้วย ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากข้อมูลมีการแจกแจงปกติ ถ้าข้อมูลไม่มีการแจกแจงแบบปกติ นำเสนอด้วย ค่ามัธยฐาน และค่าต่ำสุด - สูงสุด และความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางประชากรของผู้ป่วยกลุ่มศึกษา กับรหัสพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับมะเร็งเต้านม ถูกคำนวณด้วย χ^2 หรือ Fisher's exact test

ผลการศึกษา

Patient characteristics ตั้งแต่เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2563 ถึง เดือนเมษายน พ.ศ. 2564 มีอาสาสมัครผู้ป่วยมะเร็งเต้านมซึ่งเข้าเกณฑ์ตรวจ และแสดงความยินยอม เข้าร่วมโครงการ Genomics Thailand ณ โรงพยาบาลสมุทรปราการ ทั้งหมด 60 ราย และได้ผลการตรวจรหัสพันธุกรรมจากเลือด กลับมาจนถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2564 ทั้งหมด 41 ราย ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางประชากรของผู้ป่วยกลุ่มศึกษา (baseline characteristic) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางประชากรของผู้ป่วยกลุ่มศึกษา (baseline characteristic) (n = 41)

Baseline characteristics	n (%)	Baseline characteristics	n (%)
ช่วงอายุ		Ki67	
< 45	24 (58.5)	แบ่งที่ 15% ⁵	
46 – 60	12 (29.3)	< 15%	10 (24.4)
> 60	5 (12.2)	≥ 15%	22 (53.7)
		แบ่งที่ 10, 25% ⁶	
		Low < 10%	6 (14.6)
		Intermediate 10 - 25%	12 (29.3)
		High > 25%	14 (34.1)
		ไม่ทราบข้อมูล	9 (22)
เพศ		St. Gallen Molecular Subtype	
ชาย	2 (4.9)	Luminal A like	10 (24.4)
หญิง	39 (95.1)	Luminal B like, HER2 neg	7 (17.1)
ประวัติมะเร็งเต้านมและรังไข่ในครอบครัว		Luminal B like, HER2 pos	4 (9.8)
Yes	0 (0)	HER2 pos, non - luminal	7 (17.1)
No	41 (100)	Triple negative	12 (29.3)
		ไม่ทราบข้อมูล	1 (2.4)
AJCC 8th staging		Pathological Prognostic Stage	
IA	3 (7.3)	IA	3 (7.3)
IIA	13 (31.7)	IB	5 (12.2)
IIB	7 (17.1)	IIA	13 (31.7)
IIIA	8 (19.5)	IIB	6 (14.6)
IIIB	2 (4.9)	IIIA	4 (9.8)
IIIC	4 (9.8)	IIIB	2 (4.9)
IV	3 (7.3)	IIIC	4 (9.8)
ไม่ทราบข้อมูล	1 (2.4)	IV	3 (7.3)
		ไม่ทราบข้อมูล	1 (2.4)
Histology Grading		Recurrence	
Well Differentiated	1 (2.4)	Local recurrence	1 (2.4)
Moderately Differentiated	21 (51.2)	Distant metastasis	
Poorly Differentiated	17 (41.5)	Lung	1 (2.4)
ไม่ทราบข้อมูล	2 (4.9)	Liver	1 (2.4)
		LN	2 (4.9)
		No	36 (87.8)
Lymphovascular invasion		ER	
Yes	15 (36.6)	Positive	20 (48.8)
No	23 (56.1)	Negative	20 (48.8)
ไม่ทราบข้อมูล	3 (7.3)	ไม่ทราบข้อมูล	1 (2.4)
Perineural invasion		PR	
Yes	2 (4.9)	Positive	17 (41.5)
No	37 (90.2)	Negative	23 (56.1)
ไม่ทราบข้อมูล	2 (4.9)	ไม่ทราบข้อมูล	1 (2.4)
Positive margin		HER2	
Yes	1 (2.4)	Positive	10 (24)
No	38 (92.7)	Negative	26 (63.4)
ไม่ทราบข้อมูล	2 (4.9)	ไม่ทราบข้อมูล	5 (12.6)

ช่วงอายุของผู้ป่วย ตั้งแต่ 30 – 78 ปี โดยอายุเฉลี่ย 46.7 ปี ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย (ร้อยละ 58.5) อายุไม่เกิน 45 ปี Body mass index (BMI) ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 46.3) อยู่ในช่วงปกติ ส่วน Overweight และ Obesity พบประมาณครึ่งหนึ่ง

ร้อยละ 39 เป็น Locally advanced disease และ ร้อยละ 7 เป็น Advanced disease ลักษณะชั้นเนื้อ (histology grading) เป็น Moderately differentiated และ Poorly differentiated ใกล้เคียงกันที่ ร้อยละ 40 – 50 Lymphovascular invasion พบเพียง หนึ่งในสาม ส่วน Perineural invasion พบเพียงร้อยละ 5 เท่านั้น

St. Gallen molecular subtype พบ Triple negative มากที่สุดถึง 1 ใน 3 ส่วน Luminal subtype พบรวมกันประมาณครึ่งหนึ่ง และ Pathological prognostic

stage พบ Stage 2 มากที่สุด คือเกือบครึ่งหนึ่ง

ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจ Genetic testing ประมาณครึ่งหนึ่ง เป็นมะเร็งเต้านม ที่อายุน้อยกว่า 45 ปี ถัดมาคือ มะเร็งเต้านมชนิด Triple negative เมื่ออายุไม่เกิน 60 ปี พบได้หนึ่งในสี่

Genetic testing result ผลการตรวจพันธุกรรม พบ Pathogenic mutation คือการกลายพันธุ์ของยีนที่เป็นสาเหตุของมะเร็งเต้านม (pathogenic/likely pathogenic variants) ในผู้ป่วยร้อยละ 14 โดยพบการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1, BRCA2, CDH1, PMS2 และ WRN และพบการกลายพันธุ์ที่ไม่สามารถชี้ชัดได้ว่าก่อให้เกิดโรคหรือไม่ (variant of uncertain significance: VUS) จำนวน 15 ราย ได้แก่ APC, ATM, BRCA1, CHEK2, FANCA (ตารางเสริม 1, 2)

ตารางที่ 2 List of gene (s), variants, classification and patient's history

Gene (Reference sequences)	Variant nomenclature	Variant classification	Indication
APC	c.7832C > T	VUS	Breast cancer Age < 45
	c.8332G > T, p.Ala2778Ser	VUS	Male Breast cancer (Found with NF1)
	c.3445G > A, p.Glu1149Lys	VUS	TNBC Age < 60
ATM	c.4910A > G, p.Asp1637Gly	VUS	TNBC Age < 60
	c.8192T > A	VUS	Breast cancer Age < 45
	c.6101G > A	VUS	Breast cancer Age < 45 (Found with CHEK2)
	c.4358T > G, p.Ile1453Arg	VUS	Breast cancer Age < 45
	c.7438C > T	VUS	Breast cancer Age < 45 (Found with MLH1)
BRCA1	c.2743T > G p.Ser915Ala	VUS	Breast cancer Age < 45
	c.2743T > G, p.Ser915Ala	VUS	Breast cancer Age < 45
	c.5251C > T, p.Arg1751*	Pathogenic	TNBC Age < 60
	c.3324A > G,p.Ile1108Met	VUS	Male Breast cancer
	c.1265_1266dupAT	Pathogenic	Breast cancer Age < 45
BRCA2	c.755_758delACAG, p.Asp252Valfs*24	Pathogenic	Breast cancer Age < 50 with second primary breast cancer
	c.1565 + 2dupT	Pathogenic	TNBC Age < 60
CHEK2	c.542G > A	VUS	Breast cancer Age < 45 (Found with ATM)
FANCA	c.2981 + 4dupA	VUS	TNBC Age < 60
MLH1	p.1730C > T,p.Ser577Leu	VUS	Breast cancer Age < 45
	c.1344_1349del	VUS	Breast cancer Age < 45
	c.1344_1349delGGGGGA	VUS	Breast cancer Age < 45 (Found with ATM)
MSH2	c.1124C > T, p.Thr375Ile	VUS	Breast cancer Age < 45
NF1	c.8344C > T, p.Pro2782Ser	VUS	Male Breast cancer (Found with APC)
PMS2	c.451delC	Pathogenic	Breast cancer Age < 45
WRN	c.673C > T p.Arg225*	Pathogenic	2 cancers (Breast, Lung)

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้าร่วมโครงการ มีข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจรหัสพันธุกรรม ทั้งหมด 5 ข้อ โดยผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเมื่ออายุไม่เกิน 45 ปี พบ Pathogenic mutation ร้อยละ 8.7 เป็นมะเร็งเต้านมเมื่ออายุไม่เกิน 50 ปี และมีประวัติเป็นมะเร็งเต้านมซ้ำ (second primary) พบ Pathogenic mutation ร้อยละ 100 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด Triple negative เมื่ออายุไม่เกิน 60 ปี พบ Pathogenic mutation ร้อยละ 20 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเพศชายพบแต่ VUS และ ผู้ป่วยเป็นมะเร็งตั้งแต่ 2 ชนิด พบ Pathogenic mutation ร้อยละ 20 (ตารางเสริมที่ 3)

จากการวิเคราะห์ข้อมูล เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางประชากรของผู้ป่วยกลุ่มศึกษา กับการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับมะเร็งเต้านม พบว่า มีเพียง Histology grading เท่านั้นที่มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนที่มีโอกาสสูงที่จะทำให้เกิดมะเร็งเต้านม (ตารางเสริมที่ 4)

อภิปรายผล

การศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารักษาในโรงพยาบาลสมุทรปราการ และมีข้อบ่งชี้ในการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนก่อนมะเร็งพันธุกรรมตามคำแนะนำของ NCCN¹ ตรวจพบการกลายพันธุ์ของ BRCA1/2 3 คน (ร้อยละ 7) และการกลายพันธุ์ของยีนอื่นอีก 3 คน (ร้อยละ 7) ซึ่งต่ำกว่าข้อมูลจาก Systematic review พบว่า ความชุกของการกลายพันธุ์ในยีน BRCA ในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย ผู้ที่มีประวัติมะเร็งเต้านมในครอบครัว หรือเป็นมะเร็งเต้านมชนิด Triple negative อายุน้อยกว่า 60 ปี พบได้ร้อยละ 10 - 20⁵ การศึกษาในประเทศไทยซึ่งทำการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนก่อนมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดได้ทางพันธุกรรม ในผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ตามคำแนะนำของ NCCN เช่นเดียวกัน พบว่ามีการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1/2 ได้ร้อยละ 18 และการกลายพันธุ์ของยีนอื่นรวมร้อยละ 23.9⁶ ซึ่งในการศึกษานี้พบ VUS ถึงร้อยละ 51

นอกจากนี้ ยังมี Pathogenic variant ที่น่าสนใจ ได้แก่ CDH1 mutation ซึ่งพบว่า มีความสัมพันธ์กับ Hereditary diffuse gastric cancer syndrome⁷ และต่อมายังพบว่า มีความสัมพันธ์กับ Hereditary lobular

breast cancer syndrome อีกด้วย⁸ โดยในการศึกษานี้พบในผู้ป่วยหญิง ไม่มีประวัติมะเร็งในครอบครัว ตรวจพบ Locally advanced triple negative breast cancer, invasive ductal carcinoma histology ขณะอายุ 42 ปี ได้รับการผ่าตัด โดยที่ไม่ได้ Adjuvant treatment หลังจากนั้น มี Local recurrence ขณะอายุ 43 ปี ได้ Neoadjuvant doxorubicin/Cyclophosphamide และ Paclitaxel โดยที่การตอบสนองที่ดีที่สุดคือ Stable disease และ มี Clinical progression during neoadjuvant therapy และ มี Systemic progression ภายใน 2 เดือนหลังหยุดยาเคมีบำบัด

PMS2 mutation พบอยู่ใน Lynch syndrome ซึ่งมักพบ Microsatellite - unstable colorectal cancer และพบได้ในผู้ป่วยอายุน้อย และอาจเป็นคนเดียวในครอบครัว⁹ โดยมีการศึกษาพบว่า อาจมีความสัมพันธ์ระหว่าง Lynch syndrome กับการเกิดมะเร็งเต้านม¹⁰ โดยในการศึกษานี้ พบในผู้ป่วยหญิง ไม่มีประวัติมะเร็งในครอบครัว ตรวจพบ Locally advanced luminal A like breast cancer ขณะอายุ 43 ปี ได้รับการผ่าตัด และ Adjuvant doxorubicin/Cyclophosphamide และ Paclitaxel โดยในขณะนี้ได้ Adjuvant hormonal treatment และโรคลังสงบอยู่จนถึงปัจจุบัน

WRN mutation ซึ่งพบว่า ก่อโรค Werner's syndrome ซึ่งเป็น Autosomal recessive disorder ซึ่งทำให้สภาพร่างกายแก่ก่อนวัยภายหลังเข้าสู่วัยรุ่น และทำให้เกิดความเสียหายในระดับ Cell และเกิดความไม่เสถียรของจีโนม¹¹ อีกทั้งเคยมีการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่าง WRN protein expression และมะเร็งเต้านมอีกด้วย¹² โดยในการศึกษานี้ พบในผู้ป่วยหญิง ไม่มีประวัติมะเร็งในครอบครัว ที่ตรวจพบ Early breast cancer ขณะอายุ 66 ปี และต่อมาพบ Advanced lung cancer ขณะอายุ 68 ปี

ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน มีการศึกษาเครื่องมือเพื่อใช้ทำนายความเสี่ยงที่จะมีความผิดปกติของการมีการกลายพันธุ์ของยีนที่ทำให้เกิดมะเร็งเต้านมเฉพาะยีน BRCA ได้แก่ PENN II model^{13,14} และ BRCAPro¹⁵ เป็นต้น โดยปัจจัยที่จะนำมาวิเคราะห์มีเพียงประวัติครอบครัว โดยใช้วิธีการทางคณิตศาสตร์ที่ซับซ้อนในการ

คำนวณความน่าจะเป็น ในการศึกษานี้จึงได้มีความพยายามที่จะศึกษา Clinical predictive marker ที่จะทำนายความเสี่ยงที่จะมีความผิดปกติของการมีการกลายพันธุ์ของยีนที่ทำให้เกิดมะเร็งเต้านม แต่พบเพียง Histology grading เท่านั้นที่สัมพันธ์กับการมี Pathogenic variant ของยีนก่อมะเร็ง

อย่างไรก็ดี หากมีจำนวนของตัวอย่างที่เพิ่มขึ้น อาจทำให้อัตราการพบการกลายพันธุ์สูงใกล้เคียงกับข้อมูลในอดีต และอาจทำให้ค้นพบ Clinical predictive model ที่สามารถทำนายความเสี่ยงที่จะมีความผิดปกติของการมีการกลายพันธุ์ของยีนที่ทำให้เกิดมะเร็งเต้านม ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้

มะเร็งเต้านมสามารถตรวจพบกลายพันธุ์ของยีนก่อมะเร็งพันธุกรรมได้ โดยไม่จำเป็นต้องมีประวัติครอบครัว และการกลายพันธุ์ของยีนที่มีการถ่ายทอดมะเร็งเต้านมได้ทางพันธุกรรม มีได้หลายยีน และจะมีส่วนช่วยในการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมในครอบครัวของผู้ป่วย ทำให้สามารถค้นพบโรคได้ตั้งแต่ระยะต้น หรือแม้กระทั่ง Premalignant lesion ซึ่งสามารถที่จะป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมได้ ซึ่งนำมาสู่การเพิ่มโอกาสการรอดชีวิต เพิ่มคุณภาพชีวิต และลดค่าใช้จ่ายอีกด้วย

โดยผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะ คือ การขยายการศึกษาให้จำนวนของผู้ร่วมวิจัยมากขึ้นอีกทั้งการกระจายของประชากรตามพื้นที่หลากหลายขึ้น อาจทำให้ค้นพบ Clinical predictive model ที่สามารถทำนายความเสี่ยงที่จะมีความผิดปกติของการมีการกลายพันธุ์ของยีนที่ทำให้เกิดมะเร็งเต้านม ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ และการส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนที่มีการถ่ายทอดมะเร็งเต้านมได้ทางพันธุกรรม โดยที่ไม่เลือกกลุ่มประชากร อาจจะได้พบอัตราการเกิดการกลายพันธุ์ของยีนก่อมะเร็งในประเทศไทย โดยที่อาจต้องศึกษาเรื่องความคุ้มทุนอีกครั้ง

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ได้รับการสนับสนุนค่าตรวจเลือดหาชุดยีนก่อมะเร็ง จากโครงการ Genomics Thailand

เอกสารอ้างอิง

- Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2021;19:77-102.
- Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, Berry MP, Buys SS, Dickson P, et al. NCCN guidelines Insights: genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 1.2020. J Natl Compr Canc Netw 2020;18:380-91.
- Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. Cancer Biol Med 2016;13:496-504.
- Kanyılmaz G, Yavuz BB, Aktan M, Karaağaç M, Uyar M, Findik S. Prognostic Importance of Ki-67 in breast cancer and its relationship with other prognostic factors. Eur J Breast Health 2019; 15:256-61.
- Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. Clin Epidemiol 2019;11:543-61.
- Lertwilaiwittaya P, Roothumnong E, Nakthong P, Dungort P, Meesamarnpong C, Tansa-Nga W, et al. Thai patients who fulfilled NCCN criteria for breast/ovarian cancer genetic assessment demonstrated high prevalence of germline mutations in cancer susceptibility genes: implication to Asian population testing. Breast Cancer Res Treat 2021;188:237-48.
- Shenoy S. CDH1 (E-Cadherin) mutation and gastric cancer: genetics, molecular mechanisms and guidelines for management. Cancer Manag Res 2019;11:10477-86.
- Corso G, Montagna G, Figueiredo J, La Vecchia C, Romario UF, Fernandes MS, et al. Hereditary gastric and breast cancer syndromes related to CDH1 germline mutation: a multidisciplinary clinical review. Cancers (Basel) [Internet]. 2020 [cited 2020 July 31];12(6):1598. Available form: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/6/1598/htm>
- Lee CT, Chow NH, Chen YL, Ho CL, Yeh YM, Lin SC, et al. Clinicopathological features of mismatch repair

- protein expression patterns in colorectal cancer. *Pathol Res Pract* [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 18]; 217:153288. Available form: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0344033820321439?via%3Dihub>
10. Sheehan M, Heald B, Yanda C, Kelly ED, Grobmyer S, Eng C, et al. Investigating the link between lynch syndrome and breast cancer. *Eur J Breast Health* 2020;16:106-9.
 11. Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJ Jr. Werner syndrome: clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Ageing Res Rev* 2017;33:105-14.
 12. Savva C, Sadiq M, Sheikh O, Karim S, Trivedi S, Green AR, et al. Werner syndrome protein expression in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2021;21:57- 73. e7.
 13. Lindor NM, Johnson KJ, Harvey H, Pankratz VS, Domchek SM, Hunt K, et al. Predicting BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: comparison of PENN II model to previous study. *Fam Cancer* 2010;9:495-502.
 14. Panchal SM, Ennis M, Canon S, Bordeleau LJ. Selecting a BRCA risk assessment model for use in a familial cancer clinic. *BMC Med Genet* [Internet]. 2008[cited 2020 July 31]; 9:116. Available form: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2350-9-116.pdf>
 15. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998;62:145-58.