



วารสารการแพทย์และสาธารณสุขเขต 4

Office of Disease Prevention and Control, Region 4 Saraburi

<https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JMPH4/index>

การศึกษาความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ยีน BRCA1/BRCA2 ตามข้อบ่งชี้การตรวจยีน ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ในโรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณธัญบุรี

Prevalence and associated factors of BRCA1/BRCA2 mutations according to genetic testing indications in breast cancer patients at Maha Vajiralongkorn Thanyaburi Hospital

สุริยะ เครือจันทะ*, วชรี ศิริปิ่น

Suriya Khueachanta*, Watcharee Siripin

โรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณธัญบุรี

Maha Vajiralongkorn Thanyaburi Hospital

*Corresponding author: tawantop259@gmail.com

Received: June 18, 2025 Revised: September 24, 2025 Accepted: October 24, 2025

บทคัดย่อ

มะเร็งเต้านมและรังไข่ทางพันธุกรรมที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1/BRCA2 เป็นปัญหาสุขภาพสำคัญ โดยผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนดังกล่าวมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมและรังไข่สูงกว่าประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1/BRCA2 และความสัมพันธ์กับข้อบ่งชี้การตรวจยีนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม การศึกษาเชิงพรรณนาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหญิง 174 ราย ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณธัญบุรี ตั้งแต่ 20 ตุลาคม 2565 ถึง 31 ธันวาคม 2567 และวิเคราะห์ข้อมูลด้วย Chi-square test ผลการศึกษาพบการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1/BRCA2 จำนวน 19 ราย คิดเป็นอัตราความชุกร้อยละ 10.9 แยกเป็นการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 7.5) และ BRCA2 จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 3.4) ข้อบ่งชี้ที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการพบการกลายพันธุ์ ได้แก่ การมีประวัติมะเร็งเต้านมปฐมภูมิมากกว่าหนึ่งตำแหน่งในผู้ป่วยอายุ 46-50 ปี ($p = 0.027$) ประวัติครอบครัวเฉพาะเจาะจงในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ($p = 0.043$) และการเป็นมะเร็งเต้านมแบบ triple negative breast cancer (TNBC) ($p = 0.006$) ผู้ป่วย TNBC มีอัตราการกลายพันธุ์ร้อยละ 17.4 เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็น TNBC ที่มีอัตราร้อยละ 4.5 และผู้ป่วยที่มี estrogen receptor เป็นลบมีอัตราการกลายพันธุ์ร้อยละ 14.7 เทียบกับร้อยละ 3.2 ในผู้ป่วยที่มี estrogen receptor เป็นบวก ($p = 0.018$) การศึกษานี้แสดงให้เห็นความชุกของการกลายพันธุ์ยีน BRCA ที่สอดคล้องกับการศึกษาอื่น และข้อบ่งชี้การตรวจยีนสามารถใช้คัดกรองผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงได้อย่างมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: การกลายพันธุ์ยีน BRCA1/BRCA2, มะเร็งเต้านม, มะเร็งทางพันธุกรรม, การตรวจคัดกรองทางพันธุกรรม

Abstract

Hereditary breast and ovarian cancer caused by BRCA1/BRCA2 gene mutations is a significant health problem, with mutation carriers having significantly higher risk of developing breast and ovarian cancer compared to the general population. This study aimed to investigate the prevalence of BRCA1/BRCA2 gene mutations and their association with genetic testing indications in breast cancer patients. A descriptive study was conducted among 174 female breast cancer patients receiving treatment at Maha Vajiralongkorn Thanyaburi Hospital from October 20, 2022 to December 31, 2024. Data were analyzed using Chi-square test. The study found 19 cases with BRCA1/BRCA2 gene mutations, representing a prevalence rate of 10.9%, comprising 13 BRCA1 mutations (7.5%) and 6 BRCA2 mutations (3.4%). Genetic testing indications significantly associated with mutations included having multiple primary breast cancers in patients aged 46 - 50 years ($p = 0.027$), specific family history in patients aged 50 years or older ($p = 0.043$), and triple-negative breast cancer (TNBC) ($p = 0.006$). TNBC patients had a mutation rate of 17.4% compared to 4.5% in non-TNBC patients, and patients with negative estrogen receptor had a mutation rate of 14.7% compared to 3.2% in patients with positive estrogen receptor ($p = 0.018$). This study demonstrates a BRCA gene mutation prevalence consistent with other studies and genetic testing indications can effectively screen high-risk patients.

Keywords: BRCA1/BRCA2 gene mutations, Breast cancer, Hereditary cancer, Genetic screening

บทนำ

ปัจจุบัน โรคมะเร็งถือเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประชากรทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย จากสถิติขององค์การอนามัยโลก พ.ศ. 2565 รายงานว่า มีจำนวนผู้ป่วยทั่วโลกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งประมาณ 20 ล้านคน และเสียชีวิตจากโรคมะเร็งประมาณ 9.7 ล้านคน หรือ 1 ใน 9 ของการเสียชีวิตจะเกิดจากโรคมะเร็งในเพศชาย หรือ 1 ใน 12 ของการเสียชีวิตจะเกิดจากโรคมะเร็งในเพศหญิง⁽¹⁾ คาดการณ์ว่าจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งจะเพิ่มขึ้นร้อยละ 47 ทั่วโลกภายในปี 2042⁽²⁾ ซึ่งผู้หญิงมากกว่า 2.3 ล้านคนวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม และเสียชีวิตด้วยมะเร็งเต้านมถึง 670,000 คนในปี 2022 ในประเทศที่พัฒนาแล้ว 1 ใน 12 รายที่ถูกวินิจฉัยมะเร็งเต้านม และ 1 ใน 71 รายที่เสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม⁽³⁾

ปัจจัยเสี่ยงที่อาจมีผลต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านมส่วนมากเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องและสัมพันธ์กับการดำเนินชีวิตประจำวัน เช่น การรับประทานอาหารที่ทำให้เกิดสารก่อมะเร็งขึ้นในร่างกาย การสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ เป็นต้น อีกหนึ่งสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งคือ การกลายพันธุ์ของยีนจากพ่อแม่สู่รุ่นลูก เรียกว่าการถ่ายทอดทางพันธุกรรม หรือ Hereditary mutation

ซึ่งจะพบความผิดปกติของยีนได้ทุกเซลล์ในร่างกายของลูก รวมทั้งปรากฏในเซลล์ที่ทำหน้าที่เจริญพันธุ์ด้วยนั้น คือไข่และสเปิร์ม ซึ่งหมายความว่า การกลายพันธุ์ดังกล่าวจะถ่ายทอดสู่รุ่นลูกหลานอย่างไม่มีที่สิ้นสุด (Germline mutations) การถ่ายทอดทางพันธุกรรม ทำให้การมีขึ้นผิดปกติแผ่กว้างขึ้นในหมู่เครือญาติ ผู้ที่มีสมาชิกในครอบครัวหรือเครือญาติสายตรงเป็นมะเร็งเต้านม จะมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคนี้นี้มากกว่าคนทั่วไป 2 - 5 เท่า

มะเร็งเต้านมและรังไข่ทางพันธุกรรม (Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC) เป็นกลุ่มอาการที่มีความสัมพันธ์กับความบกพร่องทางพันธุกรรม พบอัตราการเกิดโรคคิดเป็น ร้อยละ 10 - 15 ของผู้ป่วยเต้านมส่วนใหญ่⁽⁴⁾ ยีนที่สำคัญ คือ Breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) และ Breast cancer susceptibility gene 2 (BRCA2) มีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับการซ่อมแซมสาย DNA โดยโปรตีนทั้งสองชนิดเป็น subunits ของ Fanconi anemia complex หรือ BRCA complex ซึ่งเป็นโปรตีนขนาดใหญ่ ทำหน้าที่เกี่ยวกับการซ่อมแซม double strand break (DSB) ของสาย DNA⁽⁵⁾

ในคนปกตินั้นโอกาสที่จะเป็นมะเร็งเต้านมถึงร้อยละ 12 มะเร็งรังไข่ ร้อยละ 1-2 พบว่าถ้ามีการกลายพันธุ์ของ BRCA1 จะเพิ่มความเสี่ยงมะเร็งเต้านมถึงร้อยละ 55 - 72 มะเร็งรังไข่ร้อยละ 39 - 44 และถ้ามีการกลายพันธุ์ของ BRCA2 จะเพิ่มความเสี่ยงมะเร็งเต้านมถึงร้อยละ 45 - 69 มะเร็งรังไข่ร้อยละ 11-17 และทั้ง 2 ยีนดังกล่าวนี้ยังเพิ่มความเสี่ยงในมะเร็งเต้านมในเพศชาย มะเร็งต่อมลูกหมาก(Prostate cancer) มะเร็งตับอ่อน(Pancreatic cancer) อีกด้วย⁽⁵⁾ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง มะเร็งเต้านม Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) ซึ่งเป็นมะเร็งเต้านมที่ไม่มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน โปรเจสเทอโรน และ HER2 พบว่ามีความเกี่ยวข้องอย่างมากกับการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 โดยผู้ที่มีการกลายพันธุ์ BRCA1 มีโอกาสเป็น TNBC สูงถึงร้อยละ 60-80 และผู้ป่วย TNBC มีโอกาสพบการกลายพันธุ์ BRCA1/2 อยู่ในช่วง 10 - 20^(6,7) ทำให้ TNBC เป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญสำหรับการตรวจคัดกรองการกลายพันธุ์ทางพันธุกรรม

จากข้อมูลการตรวจคัดกรองความเสี่ยงเพื่อค้นหาการกลายพันธุ์ของยีน โรคมะเร็งเต้านมและรังไข่ BRCA1/BRCA2 ของกลุ่มผู้ป่วยเสี่ยงสูงในปี พ.ศ. 2563 - 2564 จำนวน 709 ราย⁽⁸⁾ ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติและโรงพยาบาลมะเร็งเครือข่าย ในสังกัดกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข พบผู้ป่วยที่มีผล BRCA1/2 บวก หรือพบการกลายพันธุ์ที่ก่อโรค จำนวน 69 รายคิดเป็นร้อยละ 9.7 ของผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจทั้งหมด โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่ามีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุถึง 70 ปี สูงถึง ร้อยละ 45 - 70 เมื่อเทียบกับบุคคลทั่วไปที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุถึง 70 ปี ร้อยละ 12 และพบว่ามีโอกาส ร้อยละ 50 ที่ญาติสายตรงจะได้รับการกลายพันธุ์นี้ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งในอนาคต⁽⁹⁾

จากความก้าวหน้าดังกล่าว สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ ร่วมกับสถาบันมะเร็งแห่งชาติและโรงพยาบาลมะเร็งเครือข่าย ได้พัฒนารูปแบบการคัดกรองพันธุกรรมเพื่อการวินิจฉัยและการรักษาโรคมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่แบบมุ่งเป้า (Precision medicine) การตรวจยีน BRCA1/BRCA2 ได้รับ

การเพิ่มสิทธิประโยชน์ "บริการตรวจคัดกรองเพื่อค้นหาการกลายพันธุ์ของยีนโรคมะเร็งเต้านม BRCA1/BRCA2" ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ หรือ กองทุน บัตรทอง 30 บาท สำหรับคนไทยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความเสี่ยงสูง และญาติสายตรงที่มีประวัติครอบครัวตรวจพบยีนกลายพันธุ์และกลุ่มผู้ป่วยในสิทธิ์การรักษาอื่น ๆ เช่น ประกันสังคมสวัสดิการข้าราชการ⁽¹⁰⁾

ข้อบ่งชี้ตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด⁽¹¹⁾ ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมเมื่ออายุไม่เกิน 45 ปี จะมีสิทธิ์ตรวจยีนทุกราย ผู้ป่วยที่วินิจฉัยเมื่ออายุ 46 - 50 ปี จะต้องมีประวัติมะเร็งเต้านมหลายตำแหน่งหรือมีญาติสายตรงเป็นมะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งตับอ่อน หรือมะเร็งต่อมลูกหมากอย่างน้อย 1 คน ผู้ป่วยที่วินิจฉัยเมื่ออายุ 50 ปีขึ้นไป จะมีสิทธิ์ตรวจได้เมื่อมีญาติสายตรงเป็นมะเร็งเต้านมที่วินิจฉัยก่อนอายุ 50 ปี หรือเป็นมะเร็งเต้านมในผู้ชาย หรือเป็นมะเร็งรังไข่ ตับอ่อน หรือต่อมลูกหมากกลุ่มเสี่ยงสูง นอกจากนี้ยังรวมถึงกรณีที่มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านมตั้งแต่ 3 คนขึ้นไป หรือญาติสายตรงเป็นมะเร็งเต้านมหรือต่อมลูกหมากอย่างน้อย 2 คน และผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกช่วงอายุที่เป็นประเภท triple negative หรือเป็นมะเร็งเต้านมในผู้ชายก็มีสิทธิ์ตรวจยีนเช่นกัน รวมถึงญาติสายตรงของผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 หรือ BRCA2 แล้ว

ปัจจุบัน โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏธนบุรี ได้เริ่มให้บริการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 หรือ BRCA2 ในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าข้อบ่งชี้ตั้งแต่ปี 2565 เป็นต้นมา อย่างไรก็ตาม โรงพยาบาลยังมีข้อมูลการศึกษาความสัมพันธ์ของผลตรวจการกลายพันธุ์ของยีน BRCA ยังไม่ครอบคลุมและการศึกษาความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน BRCA ยังขาดข้อมูลในส่วนของการรูปแบบการกลายพันธุ์ของยีน BRCA ซึ่งอาจจะแตกต่างจากโรงพยาบาลอื่น

การศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 หรือ BRCA2 ในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าข้อบ่งชี้ ทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1/BRCA2 กับข้อบ่งชี้ เพื่อนำไปเป็นข้อมูลพื้นฐานในการเพิ่มประสิทธิภาพในการค้นหาผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด

มะเร็งเต้านม ได้ทราบความชุกและรูปแบบของการกลายพันธุ์ของยีน BRCA ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏธนบุรี เพื่อนำข้อมูลที่ได้ให้แพทย์สามารถนำไปวางแผนการรักษาได้แม่นยำขึ้นโดยพิจารณาจากข้อมูลทางพันธุกรรม และเพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปเป็นประโยชน์ต่อการวิจัยและพัฒนาในอนาคต

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1/BRCA2 กับ ข้อบ่งชี้ของการส่งตรวจยีน BRCA1 และ BRCA2 ตามข้อเสนอแนะการตรวจยีน BRCA1/BRCA2 ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและญาติสายตรงที่มีประวัติครอบครัวตรวจพบยีนกลายพันธุ์⁽¹¹⁾
2. เพื่อศึกษาความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน BRCA ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏธนบุรี

วัสดุและวิธีการศึกษา

การศึกษาเชิงพรรณนาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหญิงที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏธนบุรี ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัย (MTH 2024-15) เกณฑ์การคัดเข้าได้แก่ ผู้ป่วยหญิงอายุ ≥ 18 ปี ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมปฐมภูมิ มีข้อบ่งชี้การตรวจยีน BRCA ตามเกณฑ์สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ และลงนามยินยอมเข้าร่วมการศึกษา เกณฑ์การคัดออกได้แก่ ข้อมูลไม่ครบถ้วน มะเร็งเต้านมทุติยภูมิ และถอนความยินยอม

ขนาดกลุ่มตัวอย่างคำนวณโดยใช้สูตร single proportion estimation อ้างอิงความชุกการกลายพันธุ์ยีน BRCA ร้อยละ 12.5 จาก Sukpan et al.⁽¹²⁾ ใช้สูตร $n = Z^2 \alpha / 2 \times p(1-p) / d^2$ กำหนด $p = 0.125$, ความเชื่อมั่น 95% ($Z = 1.96$) และขอบเขตความคลาดเคลื่อน 5% ($d = 0.05$) ได้ 168 คน เพิ่ม 10%⁽¹³⁾ เป็น 185 คน ใช้วิธี convenience sampling จากผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์หลังคัดกรองข้อมูลสมบูรณ์ได้กลุ่มตัวอย่างสุดท้าย 174 ราย

การตรวจยีน BRCA ใช้เทคนิค next generation sequencing (NGS) ที่ N Health ตามแนวทางสถาบันมะเร็งแห่งชาติ⁽¹⁴⁾ การแปลผลใช้ ACMG/AMP guidelines⁽¹⁵⁾

โดย pathogenic/likely pathogenic variants เป็นผลบวก VUS/benign variants รวมกับผลลบ

เครื่องมือเก็บข้อมูลคือแบบคัดลอกข้อมูลจากเวชระเบียน ประกอบด้วยข้อมูลทั่วไป ข้อมูลทางคลินิก hormone receptors และข้อบ่งชี้การตรวจยีน BRCA ตรวจสอบ content validity โดยผู้เชี่ยวชาญ 3 ท่าน ค่า IOC = 0.89 ทดสอบ inter-rater reliability ค่า Cohen's kappa coefficient = 0.92 (95% CI: 0.85 - 0.99)

เก็บข้อมูลตั้งแต่ 20 ตุลาคม 2565 ถึง 31 ธันวาคม 2567 วิเคราะห์ข้อมูลใช้ร้อยละ ค่าเฉลี่ย SD Chi-square test หรือ Fisher's exact test การวิเคราะห์ตัวแปรเดียวที่มีนัยสำคัญจะถูกนำเข้าสู่โมเดลถดถอยพหุตัวแปร (Multiple logistic regression) นำเสนอค่า odds ratio และช่วงความเชื่อมั่น 95% กำหนดนัยสำคัญ 0.05

ผลการศึกษา

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหญิงจำนวน 174 ราย อายุเฉลี่ย 45.99 ± 9.70 ปี (ช่วง 27 - 71 ปี) โดยกลุ่มอายุ 0-45 ปีมีจำนวนมากที่สุด 102 ราย (ร้อยละ 58.6) รองลงมาคือกลุ่มอายุมากกว่า 50 ปี 49 ราย (ร้อยละ 28.2) และกลุ่มอายุ 46 - 50 ปี 23 ราย (ร้อยละ 13.2)

ความชุกของการกลายพันธุ์ยีน BRCA1/BRCA2

การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1/BRCA2 พบผลบวก 19 ราย (ร้อยละ 10.9) ประกอบด้วยการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 7.5) และยีน BRCA2 จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 3.4) ผู้ป่วยที่มีผลลบหรือ VUS จำนวน 155 ราย (ร้อยละ 89.1)

ลักษณะทางคลินิกของโรค

ระยะของโรคส่วนใหญ่อยู่ในระยะเริ่มต้น (Stage 0 - 1) 78 ราย (ร้อยละ 44.8) รองลงมาคือ Stage 2, Stage 3 และ Stage 4 จำนวน 54, 32 และ 10 ราย (ร้อยละ 31.0, 18.4 และ 5.8) ตามลำดับ ชนิดของมะเร็งทางพยาธิวิทยาส่วนใหญ่เป็น Invasive ductal carcinoma (IDC) 152 ราย (ร้อยละ 87.4) และชนิดอื่น ๆ 22 ราย (ร้อยละ 12.6) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะข้อมูลส่วนบุคคลและผลการตรวจ BRCA1/BRCA2 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรเวศน์ (n = 174)

ข้อมูลส่วนบุคคล	จำนวน	ร้อยละ
ผลการตรวจ BRCA1/BRCA2		
Positive	19	10.9
- BRCA1	13	7.5
- BRCA2	6	3.4
Negative/VUS	155	89.1
เพศ		
หญิง	174	100
ชาย	0	0
อายุ (ปี)		
อายุ 0 - 45 ปี	102	58.6
อายุ 46 - 50 ปี	23	13.2
อายุ มากกว่า 50 ปี	49	28.2
Mean $\pm$ SD = 45.99 $\pm$ 9.70 max = 71 ปี min = 27 ปี		
Stage		
Stage 0 - 1	78	44.8
Stage 2	54	31.0
Stage 3	32	18.4
Stage 4	10	5.8
Pathological group		
Invasive ductal carcinoma (IDC)	152	87.4
Others	22	12.6

การวิเคราะห์ข้อบ่งชี้การส่งตรวจยีน BRCA1/BRCA2

การวิเคราะห์ข้อบ่งชี้การส่งตรวจยีน BRCA1/BRCA2 ตามหลักเกณฑ์ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พบการแจกแจงดังนี้ ข้อบ่งชี้ที่พบความถี่สูงสุดคือข้อ 1 (ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุไม่เกิน 45 ปี) จำนวน 110 ราย (ร้อยละ 63.2) รองลงมาคือข้อ 4.1 (ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกช่วงอายุที่เป็นมะเร็งเต้านมแบบ triple negative) จำนวน 86 ราย (ร้อยละ 49.4)

ข้อบ่งชี้อื่น ๆ ที่พบได้แก่ ข้อ 3.1 (ผู้ป่วยอายุมากกว่า หรือเท่ากับ 50 ปีที่มีประวัติครอบครัวเฉพาะเจาะจง) จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 12.1) ข้อ 2.2 (ผู้ป่วยอายุ 46 - 50 ปีที่มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็ง) จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 8.6) ข้อ 2.1 จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 5.2) ข้อ 3.3 จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 2.9) และข้อ 3.2 จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 2.3) ตามลำดับ สำหรับข้อ 4.2 (มะเร็งเต้านมในผู้ชาย) ไม่พบในการศึกษาครั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเพศหญิง แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ลักษณะข้อบ่งชี้ของการส่งตรวจยีน BRCA1 และ BRCA2 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้าร่วมการศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน BRCA ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏนครราชสีมา (n = 174)

ข้อบ่งชี้ของการส่งตรวจยีน BRCA1 และ BRCA2 ตามข้อเสนอแนะการตรวจยีน BRCA1/BRCA2 ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและญาติสายตรงที่มีประวัติครอบครัวตรวจพบยีนกลายพันธุ์	จำนวน	ร้อยละ
ข้อ 1 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุไม่เกิน 45 ปี		
ไม่ใช่	64	36.8
ใช่	110	63.2
ข้อ 2.1 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมที่อายุ 46 - 50 ปี ร่วมกับมีประวัติมะเร็งเต้านมปฐมภูมิมากกว่าหนึ่งตำแหน่ง อาจเป็นในช่วงเวลาเดียวกันหรือช่วงเวลาที่แตกต่างกัน (second primary, bilateral, synchronous, metachronous)		
ไม่ใช่	165	94.8
ใช่	9	5.2
ข้อ 2.2 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมที่อายุ 46-50 ปี ร่วมกับมีประวัติโรคมะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งตับอ่อน หรือมะเร็งต่อมลูกหมาก ในญาติสายตรงอย่างน้อย 1 คน		
ไม่ใช่	159	91.4
ใช่	15	8.6
ข้อ 3.1 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ร่วมกับมีประวัติญาติสายตรงอย่างน้อย 1 คนที่เป็น มะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุไม่เกิน 50 ปี หรือมะเร็งเต้านมในผู้ชาย หรือ มะเร็งรังไข่ หรือ มะเร็งตับอ่อน หรือ มะเร็งต่อมลูกหมาก (metastatic, intraductal/cribiform, high/very high risk group)		
ไม่ใช่	153	87.9
ใช่	21	12.1
ข้อ 3.2 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ร่วมกับมีประวัติผู้ป่วยในครอบครัวอย่างน้อย 3 คนที่เป็นมะเร็งเต้านม		
ไม่ใช่	170	97.7
ใช่	4	2.3
ข้อ 3.3 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ร่วมกับมีประวัติในครอบครัวสายตรงอย่างน้อย 2 คนที่เป็นมะเร็งเต้านม หรือมะเร็งต่อมลูกหมาก		
ไม่ใช่	169	97.1
ใช่	5	2.9
ข้อ 4.1 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกช่วงอายุที่เป็นมะเร็งเต้านมแบบ triple negative		
ไม่ใช่	88	50.6
ใช่	86	49.4
ข้อ 4.2 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกช่วงอายุที่เป็นมะเร็งเต้านมในผู้ชาย		
ไม่ใช่	174	100
ใช่	0	0

ผลการตรวจ Biomarkers

การวิเคราะห์ biomarkers ของเซลล์มะเร็งพบว่า Estrogen receptors (ER) และ Progesterone receptors (PR) มีผลเป็นลบจำนวนเท่ากันคือ 102 ราย (ร้อยละ 58.6) และเป็นบวก 63 ราย (ร้อยละ 36.2) HER2 expression ส่วนใหญ่เป็นลบ 134 ราย (ร้อยละ 77.0) และเป็นบวก 31 ราย (ร้อยละ 17.8)

Triple-negative breast cancer (TNBC) ซึ่งมี ER, PR และ HER2 เป็นลบทั้งหมด พบ 86 ราย (ร้อยละ 49.4) ส่วนผู้ป่วยที่ไม่เป็น TNBC มี 88 ราย (ร้อยละ 50.6) การแจกแจงของ biomarkers ดังกล่าวสะท้อนลักษณะของกลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงสูงต่อการกลายพันธุ์ทางพันธุกรรม โดยเฉพาะกลุ่ม TNBC ที่มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ลักษณะ Biomarkers ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้าร่วมการศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน BRCA ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยขอนแก่น (n = 174)

Biomarker ของเซลล์มะเร็ง	จำนวน	ร้อยละ
Estrogen receptors (ER)		
Negative	102	58.6
Positive	63	36.2
N/A	9	5.2
Progesterone receptors (PR)		
Negative	102	58.6
Positive	63	36.2
N/A	9	5.2
HER2 expression		
Negative	134	77.0
Positive	31	17.8
N/A	9	5.2
Triple-negative breast cancer (TNBC)		
No	88	50.6
Yes	86	49.4
N/A	0	0

N/A ; Not Available

ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1/BRCA2

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1/BRCA2 พบว่าลักษณะทางประชากรและทางคลินิกพื้นฐานไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ อายุ ($\chi^2 = 0.326$), ระยะของโรค ($\chi^2 = 2.816$) และชนิดมะเร็งทางพยาธิวิทยา ($\chi^2 = 3.610$)

ข้อบ่งชี้การตรวจยีนที่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญคือ ข้อ 2.1 ($\chi^2 = 4.902$, $p < 0.05$) มีอัตรา

การกลายพันธุ์ร้อยละ 33.3 เทียบกับ 9.7 (OR = 4.7, 95% CI: 1.1-20.4, $p = 0.041$) และข้อ 4.1 สำหรับ triple-negative breast cancer ($\chi^2 = 7.437$, $p < 0.05$) มีอัตราการกลายพันธุ์ร้อยละ 17.4 เทียบกับ 4.5 (OR = 4.4, 95% CI: 1.4-13.9, $p = 0.011$) และ ข้อ 3.1 และข้อ 3.3 แสดงแนวโน้มใกล้เคียงระดับนัยสำคัญ โดยมีอัตราการกลายพันธุ์ร้อยละ 23.8 เทียบกับ 9.2 (OR = 3.1, $p = 0.053$) และร้อยละ 40.0 เทียบกับ 10.1 (OR = 5.9, $p = 0.060$) ตามลำดับ

การวิเคราะห์ biomarker พบ Estrogen receptors (ER) มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ($\chi^2 = 5.604, p < 0.05$) โดยผู้ป่วย ER ลบมีอัตราการกลายพันธุ์ร้อยละ 14.7 เทียบกับ 3.2 (OR = 5.3, 95% CI: 1.2-23.8, $p = 0.031$) ส่วน

Progesterone receptors (PR) แสดงแนวโน้มคล้ายคลึง แต่ไม่ถึงระดับนัยสำคัญ (OR = 3.2, $p = 0.079$) Triple-negative breast cancer ยืนยันความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ (OR = 4.2, 95% CI: 1.3-13.3, $p = 0.017$)

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1/BRCA2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์ (n = 174)

ตัวแปรที่ศึกษา	จำนวน (คน)	BRCA1/BRCA2 (ร้อยละ)		X ²	OR (95% CI)	P-value
		Positive	Negative/VUS			
อายุ (ปี)						
อายุ 0 - 45 ปี	102	10(9.8)	92(90.2)	0.326	Ref.	
อายุ 46 - 50 ปี	23	3(13.0)	20(87.0)		1.4(0.3-5.5)	0.647
อายุ มากกว่า 50 ปี	49	43(87.8)	6(12.2)		1.3(0.4-3.8)	0.649
Stage						
Stage 0 - 1	78	9(11.5)	69(88.5)	2.816	Ref.	
Stage 2	54	8(14.8)	46(85.2)		1.3(0.5-3.7)	0.581
Stage 3	32	2(6.3)	30(93.7)		0.4(0.1-2.5)	0.408
Stage 4	10	0(0)	10(100)		-	
Pathological group						
Others	22	5(22.7)	17(77.3)	3.610	Ref.	
Invasive ductal carcinoma (IDC)	152	14(9.2)	138(90.8)		0.3(0.1-1.0)	0.067
ข้อบ่งชี้ของการส่งตรวจยีน BRCA1 และ BRCA2						
ข้อ 1 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุไม่เกิน 45 ปี						
ไม่ใช่	64	5(7.8)	59(92.2)	1.005	Ref.	
ใช่	110	14(12.7)	96(87.3)		1.7(0.6-5.0)	0.321
ข้อ 2.1 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมที่อายุ 46 - 50 ปี ร่วมกับมีประวัติมะเร็งเต้านมปฐมภูมิมากกว่าหนึ่งตำแหน่ง อาจเป็นในช่วงเวลาเดียวกันหรือช่วงเวลาที่ต่างกัน (second primary, bilateral, synchronous, metachronous)						
ไม่ใช่	165	16(9.7)	149(90.3)	4.902*	Ref.	
ใช่	9	3(33.3)	6(66.67)		4.7(1.1-20.4)	0.041*
ข้อ 2.2 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมที่อายุ 46 - 50 ปี ร่วมกับมีประวัติโรคมะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งตับอ่อน หรือมะเร็งต่อมลูกหมาก ในญาติสายตรงอย่างน้อย 1 คน						
ไม่ใช่	159	13(8.2)	146(91.8)	0.098	Ref.	
ใช่	15	2(13.3)	13(86.7)		1.3(0.3-6.2)	0.754

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1/BRCA2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏนครราชสีมา (n = 174) (ต่อ)

ตัวแปรที่ศึกษา	จำนวน (คน)	BRCA1/BRCA2 (ร้อยละ)		X ²	OR (95% CI)	P-value
		Positive	Negative/VUS			
ข้อ 3.1 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ร่วมกับ มีประวัติญาติสายตรงอย่างน้อย 1 คนที่เป็น มะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุไม่เกิน 50 ปี หรือมะเร็งเต้านมในผู้ชาย หรือ มะเร็งรังไข่ หรือ มะเร็งตับอ่อน หรือ มะเร็งต่อมลูกหมาก (metastatic, intraductal/cribriform, high/very high risk group)						
ไม่ใช้	153	14(9.2)	139(90.8)	4.079*	Ref.	
ใช่	21	5(23.8)	16(76.2)		3.1(0.9-9.7)	0.053
ข้อ 3.2 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ร่วมกับมีประวัติผู้ป่วยในครอบครัวอย่างน้อย 3 คนที่เป็นมะเร็งเต้านม						
ไม่ใช้	170	3(1.8)	167(98.2)	0.834	Ref.	
ใช่	4	1(25.0)	3(75.0)		2.8(0.3-28.5)	0.381
ข้อ 3.3 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ร่วมกับมีประวัติในครอบครัวสายตรงอย่างน้อย 2 คนที่เป็นมะเร็งเต้านม หรือมะเร็งต่อมลูกหมาก						
ไม่ใช้	169	17(10.1)	152(89.9)	4.476*	Ref.	
ใช่	5	2(40.0)	3(60.0)		5.9(0.9-38.2)	0.060
ข้อ 4.1 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกช่วงอายุที่เป็นมะเร็งเต้านมแบบ triple negative						
ไม่ใช้	88	4(4.5)	84(95.5)	7.437*	Ref.	
ใช่	86	15(17.4)	71(82.6)		4.4(1.4-13.9)	0.011*
ข้อ 4.2 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกช่วงอายุที่เป็นมะเร็งเต้านมในผู้ชาย						
ไม่ใช้	174	19(10.9)	155(89.1)	0.123	Ref.	-
ใช่	0	0(0)	0(0)		-	
Biomarker ของเซลล์มะเร็ง						
Estrogen receptors (ER)						
Negative	102	15(14.7)	87(85.3)	5.604*	5.3(1.2-23.8)	0.031*
Positive	63	2(3.2)	61(96.8)		Ref	
Progesterone receptors (PR)						
Negative	102	14(13.7)	88(86.3)	3.386	3.2(0.9-11.6)	0.079
Positive	63	3(4.8)	60(95.2)		Ref	
HER2 expression						
Negative	134	16(11.9)	118(88.1)	2.069	4.1(0.5-31.9)	0.182
Positive	31	1(3.2)	30(96.8)		Ref	
Triple-negative breast cancer (TNBC)						
No	88	4(4.5)	84(95.5)	7.437*	Ref.	
Yes	86	15(17.4)	71(82.6)		4.2(1.3-13.3)	0.017*

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาความชุกการกลายพันธุ์ BRCA1/BRCA2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏธนบุรี พบการกลายพันธุ์ BRCA1/BRCA2 ในผู้ป่วย 19 ราย จากทั้งหมด 174 ราย (ร้อยละ 10.9) (BRCA1 ร้อยละ 7.5, BRCA2 ร้อยละ 3.4) ผลการศึกษานี้มีความสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทยหลายแห่ง เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในโรงพยาบาลรามาธิบดี ที่รายงานความชุกของการกลายพันธุ์ BRCA1/BRCA2 ที่ร้อยละ 18 (BRCA1 ร้อยละ 8.95, BRCA2 ร้อยละ 8.95) ในผู้ป่วย 67 ราย⁽¹⁶⁾ พบว่า การศึกษานี้มีอัตราความชุกที่ต่ำกว่าเกือบ 2 เท่า อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษามีความใกล้เคียงกับ Sukpan et al. ที่พบอัตราความชุกที่ร้อยละ 12.5⁽¹²⁾ แม้ว่าอัตราความชุกรวมจะเท่ากัน แต่พบความแตกต่างในการกระจายของแต่ละยีน โดยในการศึกษานี้ BRCA1 มีอัตราสูงกว่า BRCA2 นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม จำนวน 4,567 ราย ที่รายงานอัตราความชุกสูงสุดที่ร้อยละ 13.4⁽¹⁷⁾ และ 13.0⁽¹⁸⁾ พบว่าผลการศึกษานี้มีอัตราที่ต่ำกว่าเล็กน้อย

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาเชิงระบบของ Armstrong et al. ปี 2019⁽¹⁹⁾ ที่รวบรวมข้อมูลจาก 70 การศึกษาใน 12 ประเทศ พบว่าความชุกที่ได้จากการศึกษานี้สูงกว่าประชากรทั่วไปที่ไม่คัดเลือกรandomized การศึกษาต่างประเทศรายงานความชุกของ germline BRCA mutations ในประชากรทั่วไปอยู่ในช่วงร้อยละ 2.9-3.0 เช่น การศึกษาของ Palomba et al. ในปี 2014⁽²⁰⁾ ในซาร์ดิเนีย อิตาลี ที่รายงานความชุก 2.9% และการศึกษาของ Kim et al. ในปี 2012⁽²¹⁾ ในเกาหลีใต้ ที่รายงานความชุก 3.0% การที่ความชุกในการศึกษานี้สูงกว่าประมาณ 3.6 - 3.8 เท่า อาจบ่งชี้ถึงการมีอยู่ของปัจจัยคัดเลือกหรือความแตกต่างทางพันธุกรรมในประชากรไทย

อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาสัดส่วนของ triple-negative breast cancer ในการศึกษานี้ที่สูงถึงร้อยละ 49.4 สามารถอธิบายความชุกที่เพิ่มขึ้นได้อย่างสมเหตุสมผล

ความชุกของการกลายพันธุ์ germline BRCA ใน TNBC ที่ไม่คัดเลือกรandomized มีอัตราการรายงานในช่วงร้อยละ 9.3 - 15.8^(7, 22, 23) โดยการศึกษาของ Wong-Brown et al.⁽²²⁾ ในกลุ่มประชากรออสเตรเลียรายงานความชุกร้อยละ 9.3 ส่วนการศึกษาของ Sharma et al.⁽²³⁾ ในสหรัฐอเมริกา รายงานความชุกสูงกว่าที่ร้อยละ 15.4 และการศึกษาขนาดใหญ่ของ Couch et al.⁽⁷⁾ ใน TNBC จำนวน 1,824 ราย รายงานความชุก ร้อยละ 11.2 โดยแยกเป็น BRCA1 ร้อยละ 8.5 และ BRCA2 ร้อยละ 2.7 และการศึกษาของ Gonzalez-Rivera et al.⁽²⁴⁾ ในสเปน (N = 105) รายงานความชุกร้อยละ 14.3 โดยแยกเป็น BRCA1 ร้อยละ 12.4 และ BRCA2 ร้อยละ 1.9 การศึกษาทั้งหมดแสดงแนวโน้มที่สอดคล้องกันคือการกลายพันธุ์ BRCA1 พบมากกว่า BRCA2 ใน TNBC อย่างชัดเจน ซึ่งสอดคล้องกับการค้นพบทางชีววิทยาโมเลกุลที่เผยให้เห็นว่า BRCA1 deficiency ไม่เพียงแต่ส่งผลต่อความบกพร่องของ DNA double-strand break repair เท่านั้น แต่ยังมีความเกี่ยวข้องเชิงสถิติอย่างมีนัยสำคัญกับการเกิด triple-negative breast cancer phenotype⁽²⁵⁾

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1/BRCA2 ใน การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าอายุของผู้ป่วยไม่แสดงความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาหลายชิ้นที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่ามักมีโอกาพบการกลายพันธุ์สูงกว่า การศึกษาของ Ben-Zion Berliner et al. พบว่าผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ BRCA มีอายุน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (39.4±10.3 ปี เทียบกับ 49.0±9.4 ปี, p < 0.001)⁽²⁶⁾ ในทำนองเดียวกัน การศึกษาของ Muhammed Mustafa Atci et al.⁽²⁷⁾ ในตุรกี ก็พบแนวโน้มที่คล้ายคลึงกัน โดยผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ BRCA1 ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 75.6) มีอายุมากกว่า 40 ปี (p < 0.05) ความแตกต่างนี้อาจสะท้อนถึงลักษณะเฉพาะของประชากรที่ศึกษาหรือเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่แตกต่างกัน

การที่ระยะของโรค (Stage) ไม่แสดงความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.421$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Muhammed Mustafa Atci et al. ที่พบว่าระยะของโรคไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ที่มิและไม่มีการกลายพันธุ์ BRCA ($p = 0.280$)⁽²⁷⁾ การศึกษาของ Sukpan et al. ในจังหวัดนราธิวาส ก็พบผลที่คล้ายคลึงกัน โดยระยะของโรคไม่แสดงความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการพบการกลายพันธุ์ ($p = 0.59$)⁽¹²⁾ ซึ่งสะท้อนให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ของยีน BRCA ไม่ได้เกี่ยวข้องโดยตรงกับความรุนแรงของโรคในเวลาที่ยินิจฉัย

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของข้อบ่งชี้เฉพาะที่ควรได้รับความสนใจ คือข้อ 4.1 (triple-negative breast cancer) แสดงความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญที่สุด ($p = 0.006$) โดยผู้ป่วย TNBC มีอัตราการกลายพันธุ์ร้อยละ 17.4 เทียบกับร้อยละ 4.5 ในผู้ป่วยที่ไม่เป็น TNBC ผลนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Muhammed Mustafa Atci et al. คณะที่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่าง TNBC กับการกลายพันธุ์ BRCA1 (ร้อยละ 56.1 เทียบกับ ร้อยละ 32.2 ในกลุ่มควบคุม, $p = 0.01$)⁽²⁷⁾ และการศึกษาของ Sukpan et al. ในจังหวัดนราธิวาส ยืนยันผลนี้โดยพบอัตราการกลายพันธุ์ใน TNBC สูงถึงร้อยละ 31.3 เทียบกับร้อยละ 6.3 ในผู้ป่วยที่ไม่เป็น TNBC ($p = 0.01$)⁽¹²⁾ ความสอดคล้องของผลการศึกษานี้เป็นหลักฐานที่สนับสนุนการใช้ TNBC เป็นตัวบ่งชี้สำคัญในการส่งตรวจยีน BRCA

ข้อบ่งชี้อื่น ๆ ที่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ข้อ 2.1 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมที่อายุ 46 - 50 ปี ร่วมกับมีประวัติมะเร็งเต้านมปฐมภูมิมากกว่าหนึ่งตำแหน่ง อาจเป็นในช่วงเวลาเดียวกันหรือช่วงเวลาที่แตกต่างกัน ($p = 0.027$), ข้อ 3.1 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ร่วมกับ มีประวัติญาติสายตรงอย่างน้อย 1 คนที่เป็น มะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุไม่เกิน 50 ปี หรือมะเร็งเต้านมในผู้ชาย หรือ มะเร็งรังไข่ หรือ มะเร็งตับอ่อน หรือ มะเร็งต่อมลูกหมาก ($p = 0.043$) และข้อ 3.3 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมเมื่ออายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ร่วมกับมีประวัติในครอบครัวสายตรงอย่างน้อย 2 คนที่เป็นมะเร็งเต้านม หรือมะเร็งต่อมลูกหมาก ($p = 0.034$)

ซึ่งล้วนเกี่ยวข้องกับประวัติครอบครัวเป็นหลัก โดยเฉพาะข้อ 3.3 ที่พบอัตราการกลายพันธุ์สูงถึงร้อยละ 40.0 แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของประวัติครอบครัวในการประเมินความเสี่ยง การศึกษาของ Sukpan et al. ในจังหวัดนราธิวาส ยืนยันความสำคัญของประวัติครอบครัวโดยพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านมในญาติสายตรงหรือสายข้างมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.01$)⁽¹²⁾

การศึกษานี้พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่าง Estrogen receptors (ER) กับการกลายพันธุ์ ($p = 0.018$) โดยผู้ป่วยที่มี ER เป็นลบมีอัตราการกลายพันธุ์สูงกว่า (ร้อยละ 14.7 เทียบกับ 3.2) ผลนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Muhammed Mustafa Atci et al.⁽²⁷⁾ และ Sukpan et al.⁽¹²⁾ ความสอดคล้องนี้เป็นหลักฐานสนับสนุนความเข้าใจที่ว่ามะเร็งเต้านมที่เกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 มักจะไม่ตอบสนองต่อฮอร์โมน

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่าง HER2 expression กับการกลายพันธุ์ BRCA1/BRCA2 ($p = 0.150$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Muhammed Mustafa Atci et al.⁽²⁷⁾ ที่เช่นกันไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญ ($p = 0.169$) อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Ben-Zion Berliner et al.⁽²⁶⁾ ในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปยังระบบประสาทส่วนกลาง พบว่าผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ BRCA มี HER2 negative มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.049$) ซึ่งสอดคล้องกับแนวโน้มทั่วไปที่มะเร็งเต้านมที่เกี่ยวข้องกับ BRCA มักจะเป็น hormone receptor และ HER2 negative

การศึกษานี้พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่าง triple-negative breast cancer กับการกลายพันธุ์ BRCA1/BRCA2 ($p = 0.006$) สอดคล้องกับกลไกทางชีววิทยาโมเลกุลที่ทราบกันดี โปรตีน BRCA1 นอกจากทำหน้าที่ในการซ่อมแซม DNA double-strand breaks ผ่านกลไก homologous recombination แล้ว^(28, 29) ยังมีบทบาทในการควบคุมการแสดงออกของ estrogen receptor- α (ER α)⁽³⁰⁾ การสูญเสีย BRCA1 function จึงส่งผลให้เกิด ER-negative phenotype⁽³¹⁾ ซึ่งอธิบายผลการการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วย ER-negative มีอัตราการกลายพันธุ์สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 14.7 เทียบกับ 3.2, $p = 0.018$)

ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ประการแรก การใช้ convenience sampling อาจก่อให้เกิด selection bias โดยกลุ่มตัวอย่างอาจไม่เป็นตัวแทนที่ดีของประชากรทั้งหมด ประการที่สอง การศึกษาในโรงพยาบาลแห่งเดียว อาจจำกัด external validity ประการที่สาม ขนาดตัวอย่าง ในบาง subgroup analysis มีจำนวนน้อย เช่น ข้อบ่งชี้ 3.3 มีเพียง 5 ราย ซึ่งอาจมี statistical power ไม่เพียงพอ ประการที่สี่ การจัดกลุ่ม VUS รวมกับผลลบอาจทำให้ ประเมินความชุกต่ำกว่าความเป็นจริง VUS บางตัวอาจมีความสำคัญทางคลินิกและควรได้รับการติดตามต่อ และ ประการสุดท้าย อาจมี recall bias ในการเก็บข้อมูลประวัติครอบครัว

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีจุดแข็งที่สำคัญคือการใช้เกณฑ์มาตรฐานตามแนวทางของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ การใช้ next-generation sequencing ที่ครอบคลุม และการเก็บข้อมูล biomarkers ก่อนข้างครบถ้วน ทำให้สามารถวิเคราะห์ความสัมพันธ์ได้อย่างละเอียด ควรขยายสิทธิ สปสช. ให้ครอบคลุมการตรวจยีน BRCA แก่ญาติสายตรงทุกคนของผู้พบการกลายพันธุ์ (cascade testing) พัฒนาโปรแกรมเฝ้าระวังระดับชาติพร้อมระบบทะเบียนและแนวทางการติดตามมาตรฐาน และจัดตั้งศูนย์ความเป็นเลิศด้านมะเร็งทางพันธุกรรมในทุกภาค เพื่อยกระดับการดูแลผู้ป่วย Precision Public Health อย่างแท้จริง

เอกสารอ้างอิง

- World Health Organization. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2024 Mar 31]. Available from: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49.
- World Health Organization. Breast cancer [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2024 Mar 31]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- González-Santiago S, Ramón YCT, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, Balmaña J, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22:193-200.
- Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *Gene Reviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
- Yang D, Khan S, Sun Y, Hess K, Shmulevich I, Sood AK, et al. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA*. 2011;306:1557-65.
- Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:304-11.
- International Agency for Research on Cancer. Thailand source: Globocan 2020 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021 [cited 2024 Mar 31]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/764-thailand-fact-sheets.pdf>
- 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.

10. National Health Security Office. Guidelines for BRCA1/BRCA2 gene testing services in high-risk breast cancer patients and immediate family members with a family history of gene mutations in the National Health Security System. Bangkok: National Health Security Office (TH); 2023.
11. National Cancer Institute, Ministry of Public Health. Recommendations for BRCA1/BRCA2 gene testing in breast cancer patients and first-degree relatives with a family history of detected gene mutations. Bangkok: National Cancer Institute; 2023.
12. Sukpan P, Kanokwiroon K, Sriplung H, Laochareonsuk W, Choochuen P, Auseng N, et al. Prevalence of pathogenic germline mutations in 13 hereditary cancer-related genes in breast cancer patients in Narathiwat Province, Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2023;24:525-30.
13. Little R, Rubin D. Wiley series in probability and mathematical statistics. Probability and mathematical statistics. New York: Wiley; 2002.
14. National Cancer Institute, Ministry of Public Health. Recommendations for BRCA1/BRCA2 gene testing for breast cancer screening appropriate for Thailand. Bangkok: National Cancer Institute; 2023. (in Thai)
15. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405-23.
16. Oranratnachai S, Yamkaew W, Tunteeratum A, Sukarayothin T, Iemwimangsa N, Panvichien R. Characteristics of breast cancer patients tested for germline BRCA1/2 mutations by next-generation sequencing in Ramathibodi Hospital, Mahidol University. *Cancer Rep (Hoboken).* 2023;6:e1664.
17. Kansuttiviwat C, Lertwilaiwittaya P, Roothumnong E, Nakthong P, Dungort P, Meesamarpong C, et al. Germline mutations of 4567 patients with hereditary breast-ovarian cancer spectrum in Thailand. *NPJ Genom Med.* 2024;9:9.
18. Kamdee K, Roothumnong E, Thongnoppakhun W, Korphaisarn K, Nakthong P, Dungort P, et al. Comprehensive germline and somatic profiling of high-risk Thai breast cancer via next-generation sequencing. *Sci Rep.* 2024;14:11427.
19. 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.
20. Palomba G, Budroni M, Olmeo N, Atzori F, Ionta MT, Pisano M, et al. Triple-negative breast cancer frequency and type of BRCA mutation: Clues from Sardinia. *Oncol Lett.* 2014;7:948-52.
21. Kim H, Cho DY, Choi DH, Choi SY, Shin I, Park W, et al. Characteristics and spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in 3,922 Korean patients with breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134:1315-26.
22. Wong-Brown MW, Meldrum CJ, Carpenter JE, Clarke CL, Narod SA, Jakubowska A, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150:71-80.
23. Sharma P, Klemp JR, Kimler BF, Mahnken JD, Geier LJ, Khan QJ, et al. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145:707-14.

24. González-Rivera M, Lobo M, López-Tarruella S, Jerez Y, Del Monte-Millán M, Massarrah T, et al. Frequency of germline DNA genetic findings in an unselected prospective cohort of triple-negative breast cancer patients participating in a platinum-based neoadjuvant chemotherapy trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156:507-15.
25. Peshkin BN, Alabek ML, Isaacs C. BRCA 1/2 mutations and triple negative breast cancers. *Breast Dis.* 2010;32:25-33.
26. Ben-Zion Berliner M, Yust-Katz S, Lavie I, Goldberg Y, Kedar I, Yerushalmi R. Central nervous system metastases in breast cancer patients with germline BRCA pathogenic variants compared to non-carriers: a matched-pair analysis. *BMC Cancer.* 2024;24:219.
27. Atıcı MM, Geredeli Ç, Ay S, Sakin A, Ertürk B, Seçmeler Ş, et al. Clinical and Pathological Characteristics of Patients with High-Risk Breast Cancer Based on BRCA Mutation Profiles: A Retrospective Study. *Eur J Breast Health.* 2021;17:123-7.
28. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature.* 2012;481:287-94.
29. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer.* 2011;12:68-78.
30. Hosey AM, Gorski JJ, Murray MM, Quinn JE, Chung WY, Stewart GE, et al. Molecular basis for estrogen receptor alpha deficiency in BRCA1-linked breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1683-94.
31. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:814-9.