

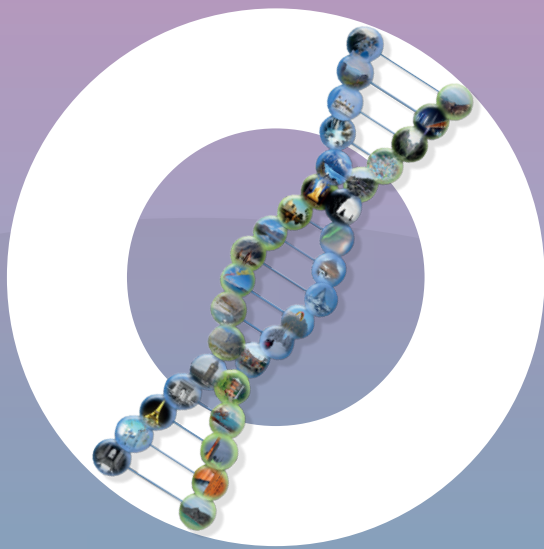
มะเร็งนรีเวช ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม

(HEREDITARY GYNECOLOGIC CANCER)



ธาริณี แม่นชนะ
บรรณาธิการ

มะเร็งนรีเวช ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (HEREDITARY GYNECOLOGIC CANCER)



บรรณาธิการ

ธาริณี แม่นชนะ

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติ

จำนวนหน้า

202 หน้า

จัดทำโดย

รศ.พญ.ธาริณี แม่นชนะ

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

ธาริณี แม่นชนะ.

มะเร็งนรีเวชที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม = Hereditary gynecologic cancer.--

กรุงเทพฯ : [ม.ป.พ.], 2565.

202 หน้า.

1. มะเร็ง. 2. นรีเวชวิทยา. I. พญ. ตันทีไพโรจน์, ผู้แต่งร่วม. II. ประสิทธิ์ เฟ้าทองคำ,
ผู้แต่งร่วม. III. ชื่อเรื่อง.

616.994

ISBN (e-book) 978-616-588-609-3

คำนำ

มะเร็งเป็นอีกโรคหนึ่งที่มีแนวโน้มของอุบัติการณ์ที่เพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ เนื่องจากประชากรมีอายุขัยที่มากขึ้น และสังคมของโลกถึงจุดที่เปลี่ยนไปเป็นสังคมของผู้สูงอายุ มะเร็งเป็นโรคที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของความผิดปกติของสารพันธุกรรมในเซลล์ร่างกายที่มีหน้าที่ควบคุมการเจริญเติบโตและการตายของเซลล์ ขบวนการนี้จะเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องและใช้ระยะเวลานาน ดังนั้นจึงมักพบว่ามะเร็งเกือบทั้งหมดเกิดขณะอายุมาก อย่างไรก็ตามมีคนอยู่กลุ่มหนึ่งที่มีการกลายพันธุ์ของยีนบางชนิดซึ่งได้รับการถ่ายทอดความผิดปกติทางพันธุกรรมจากพ่อแม่ โดยการกลายพันธุ์ของยีนเหล่านี้เป็นสาเหตุของกลุ่มโรคมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในหลายอวัยวะและเป็นขณะอายุน้อย มะเร็งนิวรีเวช ได้แก่ มะเร็งรังไข่ และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก เป็นมะเร็งที่มีโอกาสพบว่าเป็นมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้บ่อยในอันดับต้น ๆ เมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งที่อวัยวะอื่น ๆ เช่น มะเร็งเต้านม หรือมะเร็งลำไส้ใหญ่ การพัฒนาด้านเทคโนโลยีในการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ ทำให้สามารถตรวจพบความสัมพันธ์ของการกลายพันธุ์ของยีนกับการเกิดมะเร็งชนิดต่าง ๆ วัตถุประสงค์ของการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ในบุคคลที่มีความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม เพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งในอวัยวะต่าง ๆ ทั้งในผู้ป่วยรวมถึงคนอื่น ๆ ในครอบครัว อีกทั้งให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อไป ความรู้ด้านอณูพันธุศาสตร์นำมาซึ่งการพัฒนาการรักษามุ่งเป้าที่จำเพาะเจาะจงเฉพาะบุคคล โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีนที่จำเพาะเจาะจงต่อการรักษานั้น ๆ ดังนั้นในฐานะสูตินรีแพทย์จึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีความรู้ ความเข้าใจ และสามารถประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย พร้อมทั้งให้คำแนะนำ ตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม และการรักษาที่จำเพาะเจาะจงต่อไป

ธาริณี แม่นชนะ

บรรณาธิการ

กิตติกรรมประกาศ

บรรณาธิการ ขอขอบพระคุณผู้ที่มีส่วนร่วมในการทำให้หนังสือเล่มนี้สำเร็จออกมาด้วยดี ดังนี้

- ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง พฐุ ตันทีไพโรจน์ และอาจารย์ นายแพทย์ ประสิทธิ์ เฟ้าทองคำ ผู้ร่วมนิพนธ์ในหนังสือเล่มนี้
- รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง อาบอรุณ เลิศขจรสุข ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล และรองศาสตราจารย์ นายแพทย์ กิตติภัต เจริญขวัญ ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ช่วยตรวจทานต้นฉบับ พร้อมให้คำแนะนำและข้อคิดเห็น
- รองศาสตราจารย์ ดร. เกื้อการุณย์ ครูส่ง ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ช่วยวาดรูปประกอบในบทที่ 1 และช่วยตรวจทานต้นฉบับ
- ผู้ป่วยทุกท่านที่ร่วมเป็นอาสาสมัคร และผู้ร่วมประพันธ์ในงานวิจัย ที่ทำให้ได้องค์ความรู้ที่นำมาใช้อ้างอิงในหนังสือเล่มนี้
- คณาจารย์ทุกท่านในสาขาวิชามะเร็งนรีเวชวิทยา ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- สถานการณ์การระบาดของโรคติดเชื้อ COVID-19 ที่ทำให้ต้องหยุดทุกกิจกรรมที่ชื่นชอบโดยเฉพาะ การท่องเที่ยว ทำให้มีเวลาว่าง จึงได้มาเริ่มนิพนธ์หนังสือเล่มนี้ ตั้งแต่วันที่ 19 มีนาคม 2563 กับตัวเลขผู้ป่วยที่ติดเชื้อในประเทศไทยรวม 212 คน

รายนามผู้นิพนธ์

ธาริณี แม่นชนะ

พบ., ป.ชั้นสูงทางวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก
วว.สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
วว.มะเร็งวิทยานรีเวช
วว.เวชศาสตร์เชิงกรานสตรีและศัลยกรรมช่องมเสริม
ประกาศนียบัตรด้านการผ่าตัดผ่านกล้องทางนรีเวช
รองศาสตราจารย์ ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

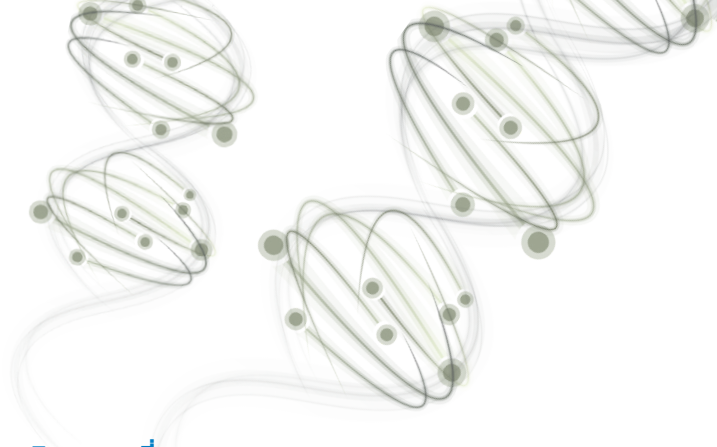
พฐ ตันฑ์ไพโรจน์

พบ., ป.ชั้นสูงทางวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก
วว.สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
วว.พยาธิวิทยาสูตินรีเวชวิทยา
Research Fellow in Perinatal and Gynecologic Pathology,
Brigham and Women's Hospital, United States of America
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

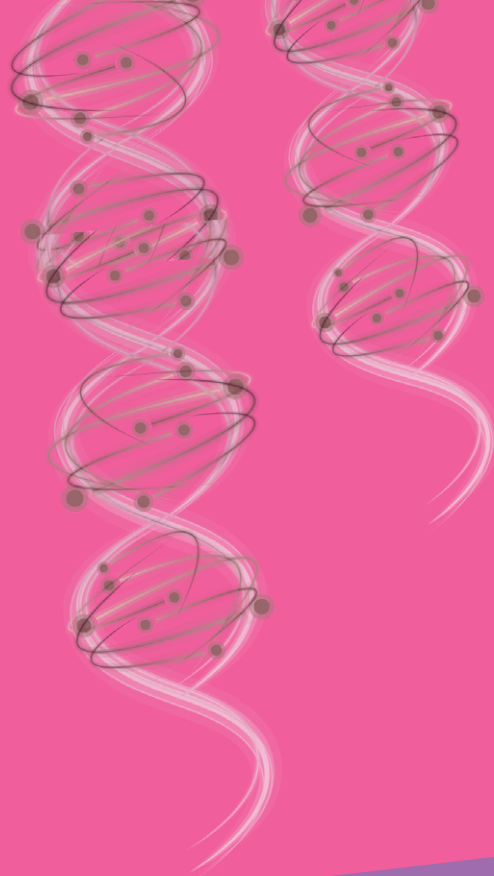
ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ

พบ., ป.ชั้นสูงทางวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก
วว.อายุรศาสตร์
Diploma of the American Board of Internal Medicine
อาจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ



บทที่ 1	กลุ่มโรคมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมและการประเมินความเสี่ยง Hereditary cancer syndromes and risk assessment ธาริตี แม่ชนะ	1
บทที่ 2	มะเร็งรังไข่ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม Hereditary ovarian cancer ธาริตี แม่ชนะ	19
บทที่ 3	มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม Hereditary endometrial cancer ธาริตี แม่ชนะ	37
บทที่ 4	การป้องกันและการผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม Hereditary cancer prevention and risk reducing surgery ธาริตี แม่ชนะ	51
บทที่ 5	พยาธิวิทยาของมะเร็งนรีเวชที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม Pathology of hereditary gynecologic cancers พญ. ศันท์ไพโรจน์	65
บทที่ 6	การแพทย์เฉพาะบุคคล Personalized medicine ธาริตี แม่ชนะ	103
บทที่ 7	เทคนิคการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ Molecular genetic techniques ประสิทธิ์ เฟ้าทองคำ ธาริตี แม่ชนะ	155
บทที่ 8	การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์และการดูแลผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช Genetic counseling for gynecologic cancer patient management ประสิทธิ์ เฟ้าทองคำ ธาริตี แม่ชนะ	171
ดัชนี		183



กลุ่มโรคมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมและ การประเมินความเสี่ยง

HEREDITARY CANCER SYNDROMES AND RISK ASSESSMENT

มะเร็งและพันธุกรรม (Cancer and Genetics)

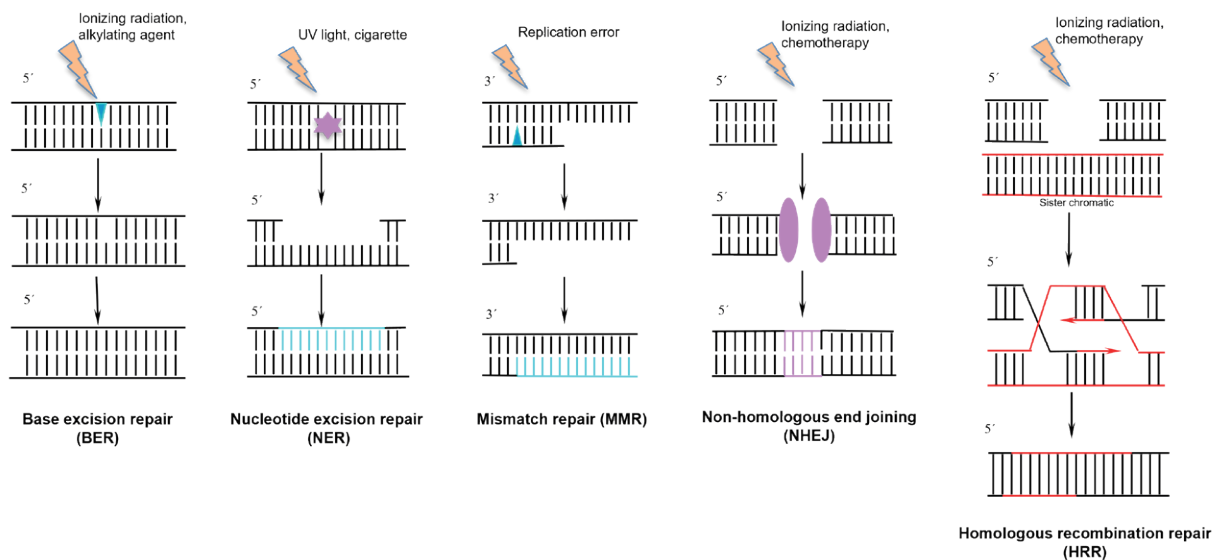
ในภาวะปกติเซลล์ในร่างกายต้องมีความสมดุลกันระหว่างการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (cell proliferation) และการเสื่อมสลาย (senescence) หรือการตายของเซลล์ (apoptosis) ซึ่งจะถูกควบคุมด้วยยีน 2 กลุ่มคือ⁽¹⁾

1. กลุ่มยีนผู้รักษาประตู (gatekeeper) ซึ่งประกอบไปด้วย

1.1 ยีนก่อมะเร็ง (oncogene) มีหน้าที่กระตุ้นให้มีการเจริญเติบโตและเพิ่มจำนวนของเซลล์ หากพบการกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่มนี้เพียง 1 อัลลีล (allele) โดยที่อีก 1 อัลลีลปกติ ก็ทำให้เกิดความผิดปกติได้ ตัวอย่างของยีนในกลุ่มนี้ ได้แก่ *EGFR*, *HER2/neu*, *K-Ras*, *N-Ras*, *H-Ras*, *c-Myc*, *N-Myc*, *L-Myc* การกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เกิดขึ้นเองภายหลังในเซลล์ร่างกาย (somatic mutation) ไม่ได้ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (germline mutation)

1.2 ยีนต้านมะเร็ง (tumor suppressor gene) มีหน้าที่ยับยั้งการเพิ่มจำนวนและเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์ ยีนในกลุ่มนี้จะทำหน้าที่ควบคุมวงจรชีวิตของเซลล์ (cell cycle regulator) มีจุดตรวจสอบก่อนเข้าสู่ระยะแบ่งตัวของเซลล์ (cell cycle check point) หากพบว่าดีเอ็นเอผิดปกติ เซลล์จะหยุดที่ระยะนี้เพื่อรอการซ่อมแซมดีเอ็นเอที่เสียหายก่อนจะเข้าสู่ระยะการแบ่งตัวต่อไป หากไม่สามารถซ่อมแซมได้ก็จะทำให้เกิดการตายของเซลล์ โดยจะต้องพบความผิดปกติของยีนทั้ง 2 อัลลีลจึงจะทำให้เกิดความผิดปกติ ตัวอย่างของยีนในกลุ่มนี้ได้แก่ *TP53 (p53)*, *RB*, *PTEN*, *WT1*, *STK11* การกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่มนี้สามารถเกิดขึ้นภายหลังในเซลล์ร่างกายหรือได้รับการถ่ายทอดทางพันธุกรรม โดยพบว่ายีน *TP53* เป็นยีนต้านมะเร็งที่พบการกลายพันธุ์ได้บ่อยที่สุด โดยพบได้ถึงร้อยละ 50 ของมะเร็งที่เกิดขึ้นในมนุษย์⁽²⁾





รูปที่ 1 กลไกการซ่อมแซมดีเอ็นเอ

(ดัดแปลงจาก Minten EV, Yu DS. DNA Repair: Translation to the Clinic. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2019;31:303-10)

2. กลุ่มยีนผู้ดูแล (caretakers) มีหน้าที่ซ่อมแซมดีเอ็นเอที่เกิดความเสียหายระหว่างการแบ่งตัวของเซลล์ตามธรรมชาติหรือสัมผัสสารก่อมะเร็งต่าง ๆ ได้แก่ บุหรี่ แสงอัลตราไวโอเล็ต สารกัมมันตรังสี รวมถึงการติดเชื้อไวรัสบางชนิด หากเกิดการกลายพันธุ์ของยีนกลุ่มนี้จะทำให้เกิดความไม่เสถียรของยีน (genetic instability) การสูญเสียการทำงานของยีนในกลุ่มนี้จะส่งผลให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่มอื่น ๆ ต่อไป การซ่อมแซมดีเอ็นเอจะเสียไปก็ต่อเมื่อต้องพบการกลายพันธุ์ของยีนนี้ ทั้ง 2 อัลลีลเช่นเดียวกับยีนต้านมะเร็ง จึงทำให้บางคนจัดยีนในกลุ่มนี้รวมเป็นยีนต้านมะเร็ง (tumor suppressor gene) ตัวอย่างของยีนในกลุ่มนี้ เช่น ยีน *MLH1*, *MSH2* ซึ่งมีบทบาทในการซ่อมแซมดีเอ็นเอด้วย mismatch repair (MMR) และ ยีน *BRCA*, *PALB2*, *CHEK1/2*, *RAD51* ที่มีบทบาทในการซ่อมแซมดีเอ็นเอด้วย homologous recombination repair (HRR)⁽³⁾ (รูปที่ 1)

ความเสียหายของดีเอ็นเอแบ่งได้เป็นความเสียหายของดีเอ็นเอสายเดี่ยว (single strand break, SSB) หรือสายคู่ (double strand break, DSB) โดย SSB มีกลไกในการซ่อมแซมดีเอ็นเอหลายวิธี ได้แก่

- Base excision repair (BER) คือการซ่อมแซมนิวคลีโอไทด์ (nucleotide) ที่เสียหายแต่ไม่ส่งผลต่อโครงสร้างของดีเอ็นเอ สาเหตุอาจเกิดจากสารกัมมันตรังสี ยาเคมีบำบัดชนิด alkylating agent เป็นการซ่อมแซมโดยเอนไซม์นิวคลีโอไทด์ที่เสียหายออก แล้วแทนที่ด้วยนิวคลีโอไทด์อันใหม่ โปรตีนที่สำคัญในขบวนการนี้คือ poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)

- Nucleotide excision repair (NER) คือการซ่อมแซมนิวคลีโอไทด์ที่เสียหายที่เกิดจาก bulky adducts เช่น บุหรี่หรือแสงอัลตราไวโอเล็ตที่ส่งผลต่อโครงสร้างของดีเอ็นเอ การซ่อมแซมโดยการตัดดีเอ็นเอที่ถูกรบกวน ๆ นิวคลีโอไทด์ที่เสียหายออกและสร้างดีเอ็นเอที่ปกติเข้ามาแทนที่ โปรตีน

ที่สำคัญในขบวนการนี้คือ excision repair cross-complementing (ERCC)

- Mismatch repair (MMR) คือการซ่อมแซมดีเอ็นเอที่เสียหายระหว่างการจำลองตัวเองของดีเอ็นเอ (DNA replication) ทำให้คู่ของนิวคลีโอไทด์ผิดไป การซ่อมแซมโดยการตัดตำแหน่งที่คู่ของนิวคลีโอไทด์ผิดปกติดอกและสร้างดีเอ็นเอใหม่มาแทนที่ โปรตีนที่สำคัญในขบวนการนี้คือ MSH2 และ MLH1

ความเสียหายของดีเอ็นเอสายคู่ (DSB) สาเหตุอาจเกิดจากสารกัมมันตรังสี หรือยาเคมีบำบัดชนิดแพลตินัม จะซ่อมแซมด้วยสองกลไกคือ

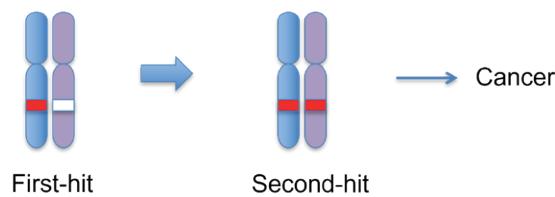
- Non-homologous end joining (NHEJ) repair เกิดขึ้นในวงจรชีวิตของเซลล์ระยะ G1 และ G2 เป็นการซ่อมแซมโดยการเชื่อมส่วนปลายของดีเอ็นเอที่เสียหายสองด้านเข้าด้วยกัน เนื่องจากไม่มีต้นแบบของดีเอ็นเอที่ปกติ จึงเกิดความผิดพลาดและความไม่เสถียรของดีเอ็นเอได้ง่าย

- Homologous recombination repair (HRR) เกิดขึ้นในวงจรชีวิตของเซลล์ระยะ S และ G2 เป็นการซ่อมแซมโดยการตัดดีเอ็นเอที่เสียหายออกไปและใช้ลำดับของดีเอ็นเอที่ปกติบน sister chromatid มาเป็นต้นแบบในการสร้างดีเอ็นเอทดแทนตำแหน่งที่ถูกตัดออกไป จึงไม่เกิดความผิดพลาดและไม่ทำให้เกิดความไม่เสถียรของดีเอ็นเอ โปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในขบวนการนี้คือ BRCA1, BRCA2, RAD51, PALB2^(3,4)

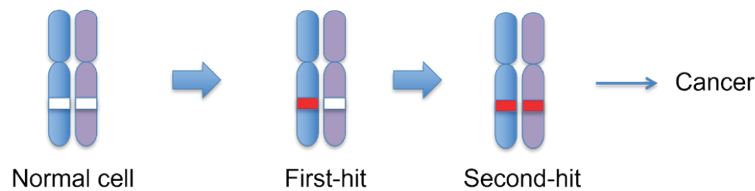
มะเร็งเกิดจากการสะสมความผิดปกติของยีนที่เกิดขึ้นในเซลล์ ซึ่งเป็นขบวนการที่ซับซ้อน มีความเกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีนมากมายในหลายกลุ่ม โดยความผิดปกติอาจจะเริ่มจากยีนกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งแล้วส่งผลให้ยีนกลุ่มอื่น ๆ มีความผิดปกติต่อไป การเปลี่ยนแปลงนี้จะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของเซลล์ (cell proliferation) อย่างรวดเร็ว และมีความสามารถ

ในการลุกลาม (invasion) ไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียงหรือกระจายไปยังอวัยวะอื่น (metastasis) หรือเกิดเป็นมะเร็งในที่สุด มะเร็งโดยส่วนใหญ่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนในเซลล์ร่างกายเฉพาะในอวัยวะที่เกิดมะเร็ง โดยจะเกิดภายหลังที่เรียกว่า sporadic cancer ส่วนน้อยเป็นมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary cancer) คือมีการกลายพันธุ์ของยีนที่ได้รับการถ่ายทอดจากพ่อแม่มาตั้งแต่เกิด ซึ่งจะพบการกลายพันธุ์ของยีนนั้นหนึ่งอัลลีล จากทั้งหมดสองอัลลีลในทุกเซลล์ของร่างกาย การกลายพันธุ์ของยีนเกือบทั้งหมดที่ทำให้เกิดมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมจะเป็นยีนในกลุ่ม tumor suppressor gene และ caretaker กลไกการเกิดมะเร็งที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนจะต้องถูกยับยั้งทั้งสองอัลลีล ตามทฤษฎีที่เรียกว่า Knudson's "two-hit" model⁽⁵⁾ ดังนั้นคนที่มีการกลายพันธุ์ของยีนที่ได้รับการถ่ายทอดมาตั้งแต่เกิดในหนึ่งอัลลีล (first hit) จะเกิดมะเร็งก็ต่อเมื่ออีกหนึ่งอัลลีลเกิดความผิดปกติในเซลล์ร่างกายที่อวัยวะนั้น ๆ ในเวลาต่อมา (second hit) (รูปที่ 2) โดยความผิดปกติอีกหนึ่งอัลลีลอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น การขาดหายของยีน (gene deletion) การเติมของยีน (gene insertion) การกลายพันธุ์เฉพาะที่ (point mutation) การสับเปลี่ยนของโครโมโซม (chromosome translocation) หรือการเปลี่ยนแปลงพันธุศาสตร์ด้านกระบวนการเหนือพันธุกรรม (epigenetic) เช่น เกิด methylation⁽⁶⁾ ดังนั้น โอกาสที่จะพบความผิดปกติในอีกหนึ่งอัลลีลที่เหลือจึงเกิดได้ง่ายกว่า ใช้เวลาน้อยกว่า ทำให้พบโอกาสเกิดมะเร็งได้มากกว่าและเป็นขณะที่อายุน้อยกว่าคนที่เป็นมะเร็งชนิด sporadic ซึ่งจะต้องเกิดความผิดปกติของยีนในเซลล์ร่างกายที่อวัยวะนั้น ๆ ทั้งสองอัลลีล จึงต้องใช้ระยะเวลาที่ยาวนานกว่า เป็นเหตุให้ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิด sporadic พบขณะอายุมากกว่า

Hereditary cancer



Sporadic cancer



รูปที่ 2 Knudson's "two-hit" model กลไกการเกิดมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary cancer) และมะเร็งที่เกิดขึ้นเองภายหลัง (sporadic cancer)

(ดัดแปลงจาก Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. N Engl J Med 2008;359:2143-53)

มะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (Hereditary Cancer)

มะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนอย่างน้อยหนึ่งยีน ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มของมะเร็งหลายชนิดมากกว่าประชากรทั่วไป โดยยีนที่เกิดการกลายพันธุ์เหล่านี้ส่วนใหญ่จะมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (autosomal dominant) พบว่ามะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นสาเหตุของมะเร็งทั้งหมดประมาณร้อยละ 5-10 ความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีการตรวจทางพันธุกรรมด้วย Next-generation sequencing (NGS) ทำให้สามารถตรวจหาลำดับของนิวคลีโอไทด์ในดีเอ็นเอ โดยสามารถตรวจหานิวคลีโอไทด์ได้ทั้งร่างกายที่เรียกว่า whole genome sequencing หรือหาลำดับนิวคลีโอไทด์เฉพาะส่วนที่สามารถแปลรหัสเป็นโปรตีนที่เรียกว่า exome sequencing หรือตรวจเฉพาะกลุ่มยีนบางชนิดที่สนใจเรียกว่า targeted gene panel ทำให้สามารถค้นพบยีนต่าง ๆ ที่มีความสัมพันธ์หรือเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่าง ๆ ที่ถ่ายทอด

ทางพันธุกรรมได้ โดยยีนที่มีความสามารถในการถ่ายทอดสูง (high penetrance genes) เป็นกลุ่มยีนที่มีการศึกษาและมีข้อมูลมากพอที่จะสรุปว่าทำให้เกิดกลุ่มโรคมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม รวมถึงมีแนวทางในการดูแลรักษาที่ชัดเจน ยีนในกลุ่มนี้ได้แก่ (ตารางที่ 1)

- *BRCA1* และ *BRCA2* เป็นสาเหตุของโรค Hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC)
- MMR ประกอบไปด้วย *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2* และ *EPCAM* เป็นสาเหตุของโรค Lynch syndrome หรือ Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)
- *TP53* เป็นสาเหตุของโรค Li-Fraumeni syndrome
- *PTEN* เป็นสาเหตุของโรค Cowden syndrome
- *STK11* เป็นสาเหตุของโรค Peutz-Jeghers syndrome
- *CDH1* เป็นสาเหตุของโรค Hereditary diffuse gastric cancer



ตารางที่ 1 กลุ่มโรคมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่มที่มีความสามารถในการถ่ายทอดสูง

กลุ่มโรค	ยีน	มะเร็งเต้านม Breast cancer	มะเร็งรังไข่ Ovarian cancer	มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก Endometrial cancer	มะเร็งลำไส้ใหญ่ Colon cancer	มะเร็งอื่น ๆ
Hereditary breast cancer and ovarian cancer (HBOC)	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i>	✓	✓			fallopian tube, peritoneal, pancreatic, prostate cancer
Lynch (Hereditary nonpolyposis colon cancer, HNPCC)	<i>MSH2</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> , <i>EPCAM</i>		✓	✓	✓	gastric, hepatobiliary, small bowel, pancreatic, kidney, ureteral cancer
Cowden	<i>PTEN</i>	✓		✓	✓	thyroid, renal, gastrointestinal cancer
Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	✓	✓		✓	gastic-type adenocarcinoma (GAS) of cervix, small bowel, gastric, pancreatic, lung cancer
Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	✓			✓	soft tissue and bone sarcomas, brain (choroid plexus), adrenocortical, lung, leukemia, lymphoma
Hereditary diffuse gastric cancer	<i>CDH1</i>	✓				gastric cancer

กลุ่มโรคมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุดสองอันดับแรกสำหรับสูตินรีแพทย์ คือ HBOC และ Lynch syndrome ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก และมะเร็งลำไส้ใหญ่ ถือเป็นกลุ่มโรคมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่สำคัญเป็นลำดับต้น ๆ โดยองค์กร Centers for Disease Control and Prevention ได้จัดให้ทั้ง HBOC และ Lynch syndrome เป็นโรคทางพันธุกรรมระดับ 1 (Tier 1) คือ เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่หากได้รับการวินิจฉัยและมีการดูแลรักษาอย่างรวดเร็วจะส่งผลดีในทางคลินิกและมีผลดีต่อ

ระบบสาธารณสุข⁽⁷⁾ ดังนั้น สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ควรให้ความสำคัญกับการประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรมในผู้ป่วยที่มารับบริการทุกราย ให้ความสำคัญกับการซักประวัติทั้งในส่วนของผู้ป่วยรวมถึงบุคคลอื่นในครอบครัวอย่างละเอียด โดยการซักประวัติมะเร็งในครอบครัวควรต้องประกอบไปด้วย

- ระดับของคนในครอบครัวที่เป็นมะเร็ง
 - คนในครอบครัวระดับที่หนึ่ง (first degree relatives) หมายถึง พ่อ แม่ พี่ น้อง บุตร

- คนในครอบครัวระดับที่สอง (second degree relatives) หมายถึง ปู่ ย่า ตา ยาย ลุง ป้า น้า อา หลาน เหลน
 - คนในครอบครัวที่เป็นมะเร็งอยู่ฝั่งพ่อหรือฝั่งแม่
 - อายุที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งของคนในครอบครัว
 - ชนิดของมะเร็ง รวมทั้งผลทางพยาธิวิทยา (หากเป็นไปได้)
- อย่างไรก็ตาม การประเมินความเสี่ยงจาก ประวัติของคนในครอบครัวอาจจะมีข้อจำกัดดังนี้
 - ครอบครัวขนาดเล็ก มีจำนวนคนในครอบครัวน้อย อาจทำให้ไม่ปรากฏโรค โดยเฉพาะยีนที่มีความสามารถในการถ่ายทอดต่ำ (low penetrance gene)
 - ครอบครัวมีสมาชิกที่เป็นเพศหญิงน้อย อาจทำให้ไม่ได้ประวัติมะเร็งสำหรับสตรี
 - การตัดมดลูกและรังไข่ตั้งแต่อายุน้อยของคนในครอบครัว อาจบดบังความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งนรีเวช
 - การรับเป็นบุตรบุญธรรม อาจทำให้ไม่ได้ประวัติที่แท้จริง

ลักษณะสำคัญของผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ได้แก่⁽⁸⁾

- 1) เป็นมะเร็งขณะอายุน้อยโดยเฉพาะอายุน้อยกว่า 50 ปี
- 2) เป็นมะเร็งหลายชนิดในคนเดียวกัน
- 3) เป็นมะเร็งปฐมภูมิหลายตำแหน่งในอวัยวะเดียวกัน เช่น เต้านม หรือลำไส้
- 4) คนในครอบครัวหลายคนเป็นมะเร็งชนิดเดียวกัน โดยเฉพาะครอบครัวในฝั่งเดียวกัน
- 5) มะเร็งที่มีลักษณะแสดงที่พบได้ไม่บ่อย เช่น มะเร็งเต้านมในผู้ชาย
- 6) มีลักษณะความผิดปกติที่จำเพาะเจาะจง โดยเฉพาะอย่างยิ่งความผิดปกติของผิวหนังหรือความผิดปกติของกระดูก ซึ่งความผิดปกติเหล่านี้เป็นลักษณะเฉพาะที่สัมพันธ์กับกลุ่มโรคมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมบางชนิด เช่น papillomatous papules ที่หน้าและเยื่อบุผิวในโรค Cowden syndrome หรือ mucocutaneous melanin deposit ในโรค Peutz-Jeghers syndrome
- 7) มะเร็งที่มีผลทางพยาธิวิทยาที่เฉพาะเจาะจง ได้แก่
 - มะเร็งเต้านมชนิด triple negative คือ ไม่พบตัวรับต่อเอสโตรเจน (estrogen receptor) โปรเจสเตอโรน (progesterone receptor) และไม่พบ HER2/neu overexpression โดยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 10-20 ที่เป็นมะเร็งเต้านมชนิดนี้ จะตรวจพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* และจัดเป็น Hereditary breast and ovarian cancer syndrome หรือ HBOC⁽⁹⁾ แต่ถ้าผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี มีโอกาสพบการกลายพันธุ์ของยีนถึงร้อยละ 30⁽⁸⁾
 - มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (epithelial ovarian cancer) รวมถึงมะเร็งท่อนำไข่ (fallopian tube cancer) และมะเร็งเยื่อบุช่องท้อง (peritoneal cancer) มีโอกาสพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* ประมาณร้อยละ 10-15 โดยความเสี่ยงจะเพิ่มสูงขึ้นในมะเร็งชนิด high grade serous ซึ่งจะพบถึงร้อยละ 20-25^(10,11) ข้อมูลของคนไทยพบร้อยละ 25-27^(12,13)
 - มะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ตรวจพบความผิดปกติของ MMR มีโอกาสพบการกลายพันธุ์ของยีน MMR ร้อยละ 24
 - มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่ตรวจพบความผิดปกติของ MMR มีโอกาสพบการกลายพันธุ์ของยีน MMR ร้อยละ 12



กลุ่มโรคมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (Hereditary Cancer Syndrome)

1. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC)

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่มีบทบาทหน้าที่ในการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA repair gene) ด้วย HRR ยีนที่พบได้บ่อยที่สุดคือ breast cancer gene (*BRCA*) ประกอบไปด้วย *BRCA1* ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 17 และ *BRCA2* อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 13 สตรีที่เป็นมะเร็งเต้านมมีโอกาสตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* ประมาณร้อยละ 5-10 แต่สตรีที่เป็นมะเร็งรังไข่มีโอกาสพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* ประมาณร้อยละ 10-15⁽¹⁴⁾ สตรีที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

- ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมถึงอายุ 80 ปี (lifetime risk) จะเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 13 ในสตรีทั่วไป⁽¹⁵⁾ เป็นประมาณร้อยละ 72 (ร้อยละ 65-79)

ถ้ามีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และร้อยละ 69 (ร้อยละ 61-77) ถ้ามีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA2*⁽¹⁶⁾

- ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมถึงอายุ 80 ปีที่เต้านมอีกข้างหนึ่ง คือ ร้อยละ 40 (ร้อยละ 35-45) และร้อยละ 26 (ร้อยละ 20-33) ถ้ามีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ตามลำดับ⁽¹⁶⁾

- ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ถึงอายุ 80 ปี จะเพิ่มจากร้อยละ 1-1.5 ในสตรีทั่วไปเป็นร้อยละ 44 (ร้อยละ 36-53) และร้อยละ 17 (ร้อยละ 11-25) ถ้าพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ตามลำดับ⁽¹⁶⁾

- ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อนำไข่จากร้อยละ 0.2⁽¹⁷⁾ เป็นร้อยละ 0.6⁽¹⁸⁾ รวมถึงมะเร็งเยื่อบุช่องท้องจากที่ปกติพบได้น้อยมากเป็นร้อยละ 1.3⁽¹⁸⁾

นอกจาก *BRCA* แล้วยังมียีนในกลุ่ม HR อีกหลายยีนที่เพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งเต้านมรวมถึงอาจเพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งรังไข่ได้เช่นกัน ได้แก่ *CHEK2*, *PALB2*, *ATM*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD50*, *BARD1*, *MRE11A*, *NBN*, *CDKN2A1*^(14,19)

เกณฑ์ทางคลินิกที่ใช้ประเมินความเสี่ยงของสตรีที่มีโอกาสพบการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ ได้แก่⁽²⁰⁾

1) มีคนในครอบครัวตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* รวมถึงยีนอื่น ๆ ที่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่

2) เป็นมะเร็งเต้านมที่มีลักษณะดังต่อไปนี้

- วินิจฉัยขณะอายุน้อยกว่า 45 ปี
- วินิจฉัยระหว่างอายุระหว่าง 46-50 ปี ร่วมกับ
 - มีคนในครอบครัวอย่างน้อย 1 คน เป็นมะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งตับอ่อน หรือมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยไม่จำกัดอายุที่ได้รับการวินิจฉัย
 - เป็นมะเร็งปฐมภูมิที่เต้านมทั้งสองข้าง
 - ไม่ทราบประวัติคนในครอบครัวว่าเป็นมะเร็งหรือไม่ หรือมีจำนวนคนในครอบครัวน้อยมาก
- วินิจฉัยโดยไม่คำนึงถึงอายุ ร่วมกับ
 - มีคนในครอบครัวอย่างน้อย 1 คน เป็นมะเร็งเต้านมที่ถูกวินิจฉัยก่อนอายุ 50 ปี มะเร็งรังไข่ มะเร็งตับอ่อน หรือมะเร็งต่อมลูกหมากระยะลุกลาม โดยไม่จำกัดอายุที่ได้รับการวินิจฉัย
 - มีคนในครอบครัวอย่างน้อย 1 คน เป็นมะเร็งเต้านมในผู้ชาย
 - มีคนในครอบครัวอย่างน้อย 2 คนเป็นมะเร็งเต้านม หรือมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยไม่จำกัดอายุที่ได้รับการวินิจฉัย
 - เป็นมะเร็งเต้านมชนิด triple negative
 - เชื้อชาติ Ashkenazi Jewish

3) เป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว มะเร็งท่อนำไข่ หรือมะเร็งเยื่อบุช่องท้อง โดยไม่จำกัดอายุที่ได้รับการวินิจฉัย

4) มีคนในครอบครัวที่มีลักษณะดังที่กล่าวในข้อ 2 หรือ 3

นอกจากนี้ ยังมีการคิดค้นและพัฒนาแบบจำลองทำนายความเสี่ยง (prediction model) มากมายเพื่อประเมินความเสี่ยงที่จะพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* ที่นิยมได้แก่ BRCAPRO, BOADICEA (The Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) ซึ่ง

หลังจากลงข้อมูลทางคลินิก ประวัติมะเร็งในครอบครัว โปรแกรมคอมพิวเตอร์จะคำนวณค่าความเสี่ยง หากค่าความเสี่ยงเกินค่าที่กำหนดก็จะแนะนำให้ไปรับคำปรึกษาทางพันธุศาสตร์เพื่อพิจารณารับการตรวจทางพันธุกรรมต่อไป



2. Lynch syndrome หรือ Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน MMR ได้แก่ *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* และ *EPCAM* เป็นกลุ่มโรคมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบบ่อยเป็นอันดับสอง พบประมาณร้อยละ 3-5 ของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก⁽⁸⁾ ประกอบไปด้วยมะเร็งหลายชนิดในระบบทางเดินอาหาร ระบบอวัยวะสืบพันธุ์สตรี และระบบทางเดินปัสสาวะ แต่มะเร็งที่พบได้บ่อยคือ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก รวมถึงมะเร็งรังไข่

- ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่จากร้อยละ 4.2⁽²¹⁾ ในประชากรทั่วไป เป็นร้อยละ 25-50 สำหรับผู้หญิงอาจเพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งลำไส้เล็กกว่าผู้ชาย

- ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจากร้อยละ 3.1⁽²²⁾ ในสตรีทั่วไป เป็นร้อยละ 15-70 ขึ้นกับชนิดของยีนที่พบการกลายพันธุ์ ได้แก่ *MLH1*/*MSH2* ร้อยละ 20-50, *MSH6* ร้อยละ 15-70 และ *PMS2* ร้อยละ 15^(23,24)

- ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ขึ้นกับชนิดของยีนที่พบการกลายพันธุ์ ได้แก่ *MLH1* ร้อยละ 4-20, *MSH2* ร้อยละ 8-24, *MSH6* ร้อยละ 0-14

และ *PMS2* พบได้น้อยมาก⁽²⁴⁾ อุบัติการณ์ของการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน MMR ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวพบประมาณร้อยละ 0.5⁽²⁵⁾ โดยชนิดของมะเร็งรังไข่ที่พบการกลายพันธุ์ของยีน MMR มักจะเป็นชนิดที่ไม่ใช่ serous⁽²⁶⁾ ข้อมูลที่ทำการศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบการกลายพันธุ์ของยีน MMR ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวร้อยละ 1.8 โดยที่ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นมะเร็งชนิด endometrioid⁽²⁷⁾

นอกจากมะเร็งลำไส้ มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก มะเร็งรังไข่ ซึ่งเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยสามอันดับแรกแล้ว ยังพบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในระบบทางเดินอาหารอื่น ๆ เช่น กระเพาะอาหาร ตับอ่อน ท่อน้ำดี ลำไส้เล็ก มะเร็งในระบบทางเดินปัสสาวะ เช่น กระเพาะปัสสาวะ ไต ท่อไต ต่อมลูกหมาก มะเร็งสมอง และเนื้องอกผิวหนัง ได้แก่ sebaceous adenoma, sebaceous carcinoma และ keratoacanthoma

เกณฑ์การประเมินความเสี่ยงที่ได้รับการยอมรับคือ Amsterdam criteria และ Bethesda Guidelines ซึ่งมีการปรับปรุงมาเรื่อย ๆ ปัจจุบันที่ใช้คือ Amsterdam II criteria และ Revised Bethesda Guidelines

Amsterdam II criteria

ประกอบไปด้วยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือมะเร็งในกลุ่ม Lynch syndrome อื่น ๆ และต้องมีคนในครอบครัวเป็นมะเร็งในกลุ่ม Lynch syndrome 3 คน โดยมีลักษณะดังต่อไปนี้⁽²⁸⁾

- คนในครอบครัวอย่างน้อย 1 คนเป็นญาติระดับที่หนึ่ง
- คนในครอบครัวเป็นมะเร็งอย่างน้อย 2 รุ่น
- คนในครอบครัวอย่างน้อย 1 คนเป็นมะเร็งขณะอายุน้อยกว่า 50 ปี

Amsterdam II criteria มีความไวเพียงร้อยละ 78 และความจำเพาะร้อยละ 61⁽²⁹⁾ เนื่องจากเกณฑ์มีความเข้มงวดมากจึงทำให้ไม่สามารถคัดกรองผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน MMR ได้ถึงร้อยละ 68⁽³⁰⁾

Revised Bethesda Guidelines

ประกอบไปด้วยผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้⁽³¹⁾

- วินิจฉัยขณะอายุน้อยกว่า 50 ปี
- เป็นมะเร็งร่วมกับมะเร็งในกลุ่ม Lynch syndrome อื่น ๆ (synchronous, metachronous cancers)
- เป็นมะเร็งที่ตรวจพบ microsatellite instability (MSI) ในชั้นเนื้อ และมีอายุน้อยกว่า 60 ปี
- มีคนในครอบครัวระดับที่หนึ่งอย่างน้อย 1 คน เป็นมะเร็งในกลุ่ม Lynch syndrome โดยต้องมียังน้อย 1 คน ที่วินิจฉัยขณะอายุน้อยกว่า 50 ปี
- มีคนในครอบครัวระดับที่หนึ่งอย่างน้อย 2 คน เป็นมะเร็งในกลุ่ม Lynch syndrome โดยไม่คำนึงถึงอายุที่วินิจฉัย

Revised Bethesda Guidelines มีความไวร้อยละ 94 และความจำเพาะร้อยละ 49⁽²⁹⁾ แต่อย่างไรก็ตาม พบว่าผู้ป่วยเกือบร้อยละ 30 ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน MMR แต่ไม่ตรงตามเกณฑ์ของ Bethesda Guidelines⁽³²⁾

นอกจากการใช้ประวัติทางคลินิกเพื่อประเมินความเสี่ยง ยังมีการสร้างแบบจำลองทำนายความเสี่ยง (prediction model) ได้แก่ MMRpredict, MMRpro, PREMM เช่นเดียวกับแบบจำลองทำนายความเสี่ยงของ HBOC ซึ่งอาศัยข้อมูลทางคลินิก ประวัติมะเร็งในครอบครัว โปรแกรมคอมพิวเตอร์จะคำนวณค่าความเสี่ยง หากค่าความเสี่ยงเกินค่าที่กำหนดก็จะแนะนำให้ไปรับคำปรึกษาทางพันธุศาสตร์เพื่อพิจารณาการตรวจทางพันธุกรรมต่อไป

เนื่องจากไม่ว่าจะใช้การประเมินความเสี่ยงทางคลินิกหรือแบบจำลองทำนายความเสี่ยงก็ยังคงมีความไวที่ไม่มากพอ ทำให้พลาดการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน MMR ในผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง ดังนั้น การตรวจคัดกรองด้วยการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ในชั้นเนื้อด้วยวิธี microsatellite instability (MSI) และ/หรือ การตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยา (immunohistochemistry, IHC) สำหรับโปรตีน MMR จึงถูกนำมาใช้ในปัจจุบัน เนื่องจากพบว่าถ้านำมาตรวจคัดกรอง

ในผู้ป่วยทุกราย (universal screening) จะมีความไวถึงร้อยละ 100 และความจำเพาะร้อยละ 93 แต่หากเลือกตรวจเฉพาะผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 70 หรืออายุมากกว่า 70 ปีที่ตรงตามเกณฑ์ Bethesda Guidelines ก็ยังมีความไวและความจำเพาะร้อยละ 95⁽²⁶⁾ The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) แนะนำให้ตรวจคัดกรองความผิดปกติของ MMR (MMR deficiency) ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกทุกรายด้วยการตรวจ IHC และ MSI สำหรับข้อมูลคนไทยที่ศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบว่าร้อยละ 35 ของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจะพบความผิดปกติของ MMR โดยการตรวจด้วย IHC⁽³³⁾

3. Cowden syndrome

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *PTEN* (Phosphatase and tensin homolog tumor suppressor gene) โรคนี้พบได้น้อยมาก จัดเป็นหนึ่งใน Hamartomatous syndrome คือ โรคที่สัมพันธ์กับเนื้องอกชนิดธรรมดาและมะเร็งของอวัยวะหลายอวัยวะ ได้แก่ เต้านม เยื่อบุโพรงมดลูก ต่อมธัยรอยด์ ระบบทางเดินอาหาร และไต ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมร้อยละ 25-50 และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกร้อยละ 20-30 นอกจากนี้ จะพบลักษณะจำเพาะของโรค (pathognomonic signs) คือ papillomatous papules ที่หน้าและเยื่อบุผิว (mucous membranes)⁽³⁴⁾ (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 Oral papilloma ที่เหงือกและลิ้น

เกณฑ์ทางคลินิกที่ใช้ประเมินความเสี่ยงของสตรีที่มีโอกาสเป็น Cowden syndrome แบ่งเป็นเกณฑ์หลัก (major criteria) และเกณฑ์รอง (minor criteria)

เกณฑ์หลัก (Major criteria)	เกณฑ์รอง (Minor criteria)
• Breast cancer • Endometrial cancer • Thyroid cancer ชนิด follicular • GI hamartoma รวม ganglioneuromas • Lhermitte-Duclos disease • Macrocephaly (58 เซนติเมตรสำหรับผู้หญิง และ 60 เซนติเมตรสำหรับผู้ชาย) • Macular pigmentation ที่ glans penis • Multiple mucocutaneous lesions - Multiple trichilemmomas (≥ 3) (รูปที่ 4) - Acral keratoses (≥ 3 palmo-plantar keratotic pits และ/หรือ acral hyperkeratotic papules) - Mucocutaneous neuromas (≥ 3) - Oral papillomas โดยเฉพาะที่ลิ้นและเหงือก (≥ 3)	• Autism • Colon cancer • Esophageal glycogenic acanthoses (≥ 3) • Lipoma (≥ 3) • Intellectual disability ($IQ \leq 75$) • Renal cell carcinoma • Testicular lipomatosis • Thyroid cancer ชนิด papillary • Thyroid structural lesions เช่น adenoma, multinodular goiter • Vascular anomalies/malformations รวม multiple intracranial development venous anomalies

โดยจะต้องประกอบไปด้วย⁽²⁰⁾

1) อย่างน้อย 3 เกณฑ์หลัก และต้องมีหนึ่งในเกณฑ์หลักคือ macrocephaly หรือ Lhermitte-Duclos disease หรือ GI hamartomas

2) 2 เกณฑ์หลักและ 3 เกณฑ์รอง
นอกจากนี้ สามารถเข้าไปประเมินความเสี่ยงโดยใช้แบบจำลองทำนายความเสี่ยงของ Cowden syndrome คือ Cleveland Clinic PTEN Risk Calculator (<https://www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore/>)

4. Peutz-Jeghers syndrome

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *STK 11* (Serine/threonine kinase 11) โรคนี้พบได้น้อยเช่นกัน ต้องประกอบไปด้วยลักษณะอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ คือ

1) Hamartomatous polyp ในระบบทางเดินอาหารอย่างน้อย 2 แห่ง

2) Mucocutaneous melanin deposit การสะสมของเมลานินที่เยื่อในช่องปาก ริมฝีปาก จมูก นิ้วมือ นิ้วเท้า และอวัยวะสืบพันธุ์

3) มีประวัติคนในครอบครัวเป็น Peutz-Jeghers syndrome