



ความท้าทายและแนวทางการจัดการ มะเร็งเต้านมในประเทศไทย

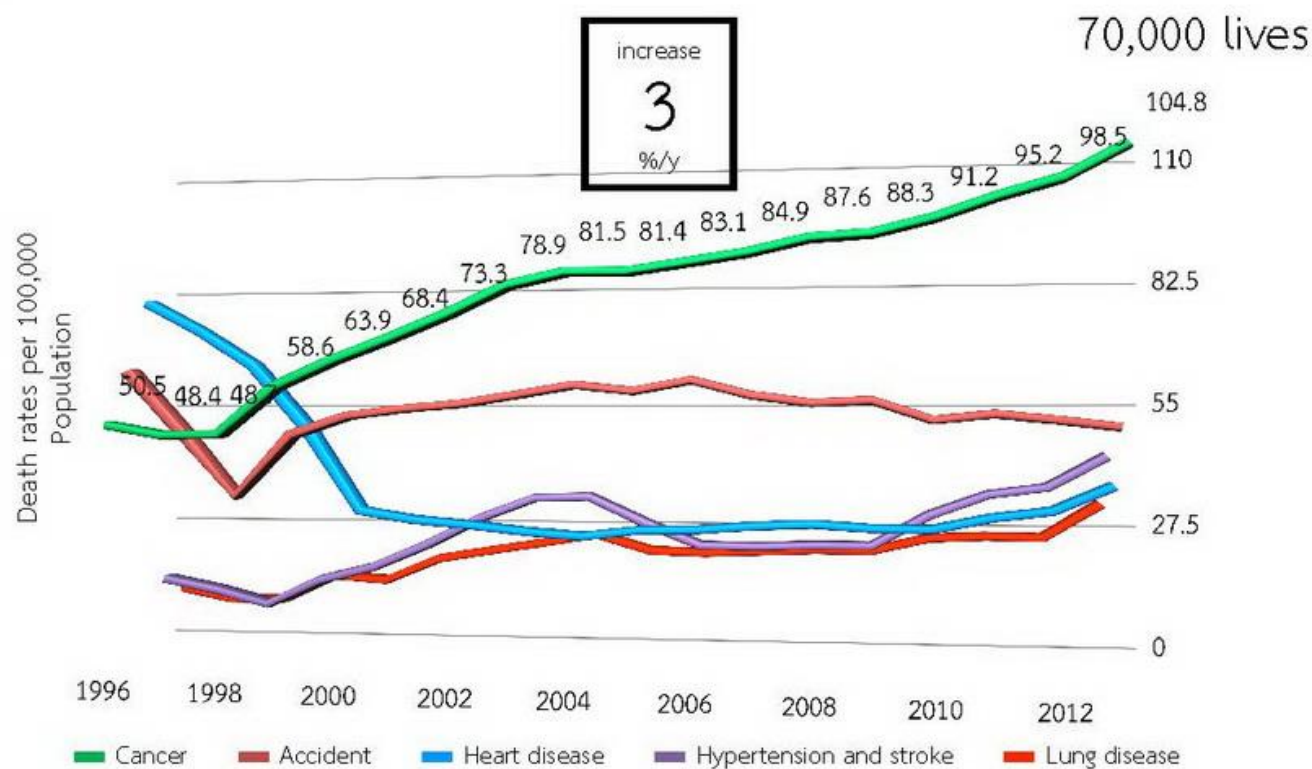
น.พ.สมชาย ณะสิธิชัย

ผู้อำนวยการสถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์
กรมการแพทย์



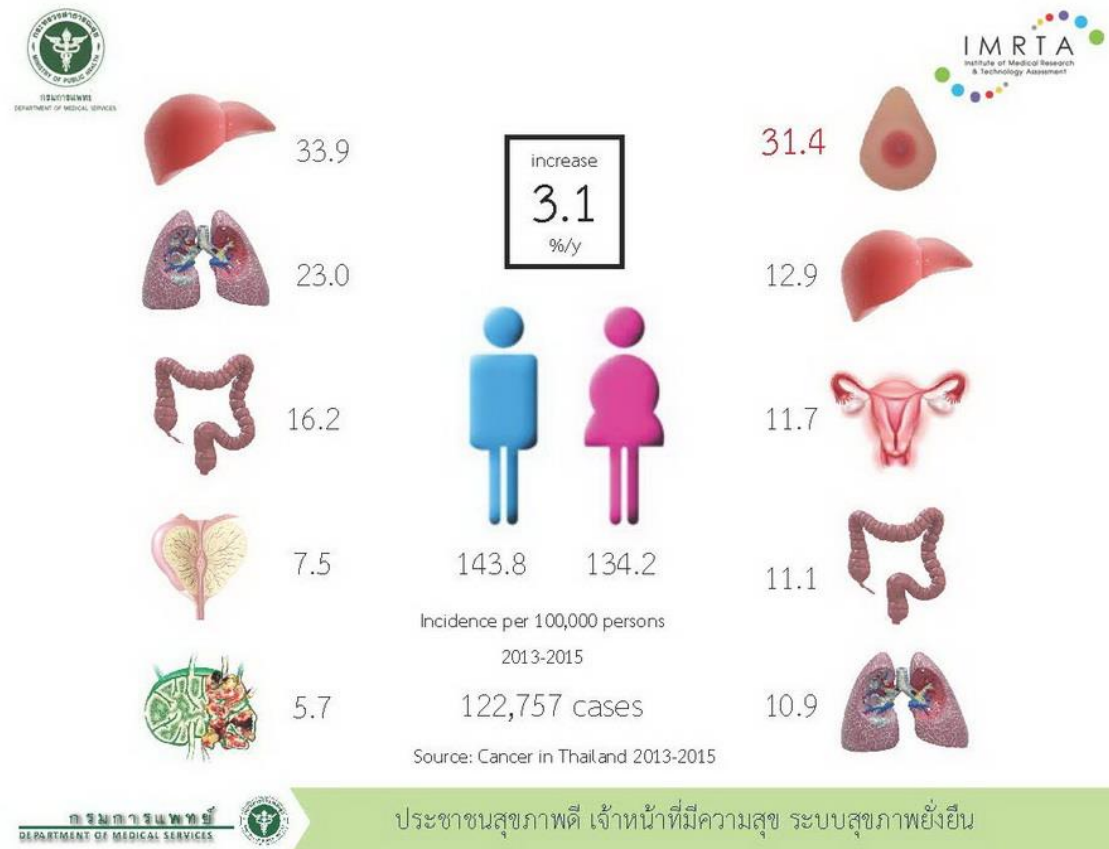
ประชาชนสุขภาพดี เจ้าหน้าที่มีความสุข ระบบสุขภาพยั่งยืน

สาเหตุหลักการเสียชีวิตของประชากรไทย



Source: Death rates per 100,000 Population by leading causes of death, Bureau of Health Policy and Strategy

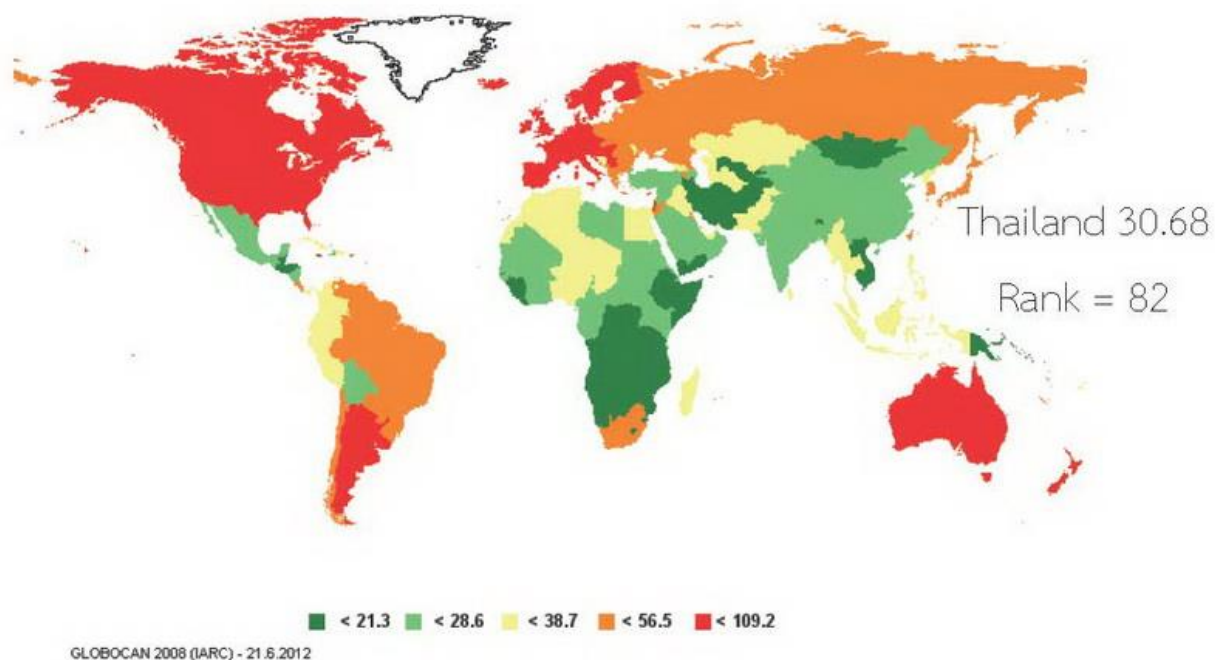
มะเร็งเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในคนไทย โดยเพิ่มในอัตราร้อยละ 3 ต่อปี โดยสาเหตุรองลงมาได้แก่ อุบัติเหตุ โรคหัวใจ ความดันโลหิตสูงและโรคของเส้นเลือดสมอง และโรคปอด



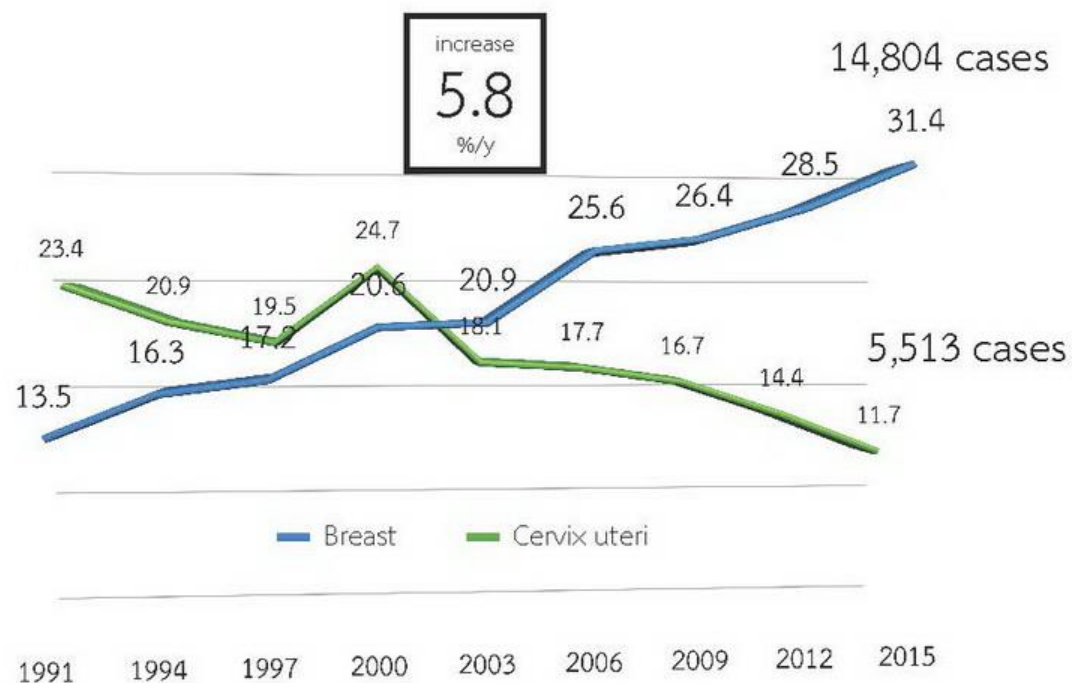
ผู้ชายมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็ง มากกว่าผู้หญิง โดย

1. ในชาย 5 อันดับของมะเร็ง ได้แก่ มะเร็งปอด ตับ ลำไส้ใหญ่ ต่อมลูกหมาก
2. ในหญิง 5 อันดับของมะเร็ง ได้แก่ มะเร็งเต้านม ตับ รังไข่ ลำไส้ใหญ่ ปอด

Estimated age-standardised incidence rate per 100,000 breast, all ages

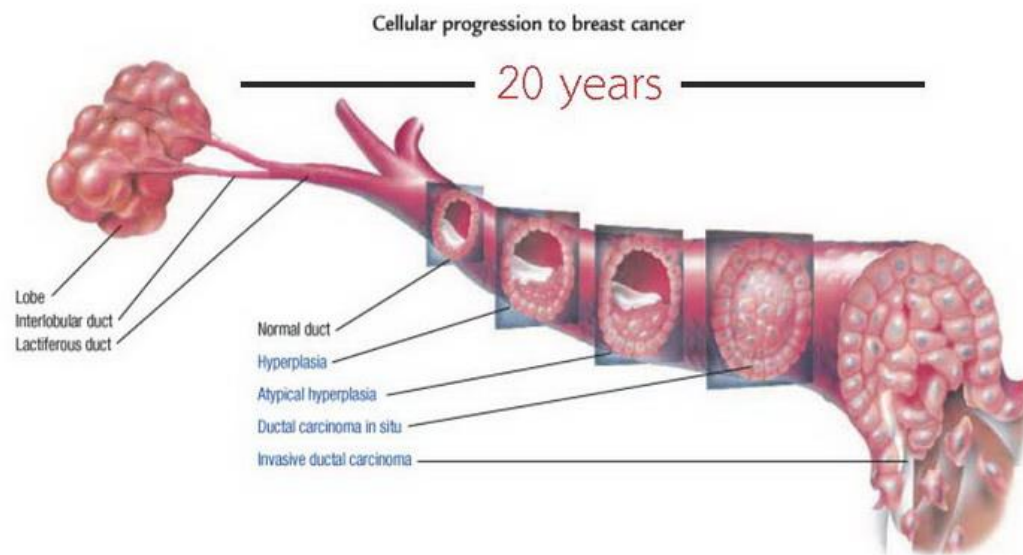


25 years Breast & Cervical Cancer Trend in Thailand



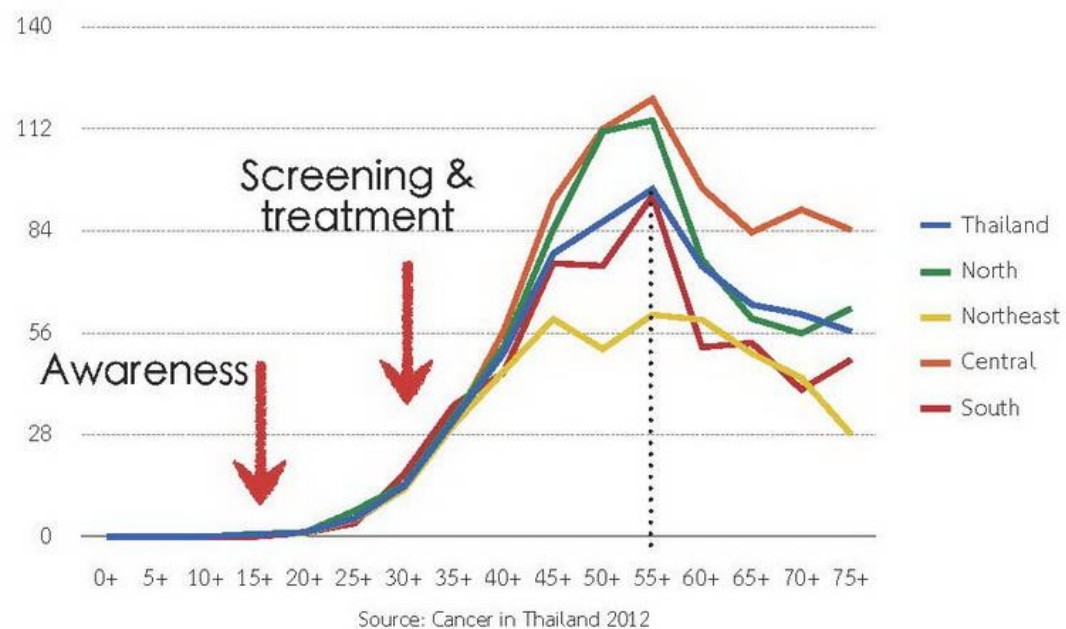
Source: Cancer in Thailand 1990-2015

ในปี 1990 อุบัติการณ์มะเร็งปากมดลูกสูงกว่ามะเร็งเต้านม 10 ปีต่อมาอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกลดลง ส่วนมะเร็งเต้านมเพิ่มสูงขึ้น จนเท่ากัน เมื่อผ่านไป 25 ปี อุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมสูงกว่ามะเร็งปากมดลูกมากกว่า 2 เท่า



การเปลี่ยนจากเซลล์ปกติของท่อน้ำนม จนกลายเป็นมะเร็งใช้เวลาจนถึง 20 ปี โดยเปลี่ยนจาก Normal Cell เป็น Hyperplasia --> Atypical Hyperplasia --> Ductal carcinoma insitu (DCIS) --> Invasive Ductal carcinoma

Age-Standardised Incidence Breast Cancer



1. อุบัติการณ์มะเร็งเต้านมภาคกลางสูงที่สุด รองลงมาได้ ภาคใต้ ภาคเหนือ และภาคตะวันออกเฉียงเหนือ
2. ช่วงอายุที่อุบัติการณ์สูงสุด คือ อายุ 55 ปี
3. กลยุทธ์ในการควบคุมมะเร็งเต้านม ของกลุ่มอายุต่างๆ คือ อายุ <30 ปี ใช้การสร้างความรู้ตระหนัก อายุ > 30 ปี ใช้การคัดกรองเพื่อค้นหาและเริ่มรักษาแต่เริ่มแรก และการรักษาที่มีคุณภาพ

ปัญหาของตัวก้อนมะเร็ง

ปัญหาจากการกระจายไป
อวัยวะอื่นๆ



ภาระค่ารักษาพยาบาล
และการสูญเสียด้านต่างๆ

การกลับเป็นซ้ำ

ผลข้างเคียงของการรักษา

แผนการควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ



การควบคุมมะเร็งด้านมแบบครบวงจรได้แก่

1. การพัฒนาระบบข้อมูลสารสนเทศ ถึงข้อมูล อัตราป่วย/ตาย จากมะเร็ง, การเข้าถึงบริการ , และปัจจัยแวดล้อม
2. การควบคุมโรค ทั้ง Primary ,Secondary & Tertiary Prevention
3. การรักษาโรคและการรักษาแบบประคับประคอง ตั้งแต่ การกำหนดมาตรฐานการรักษา ระบบการเข้าถึงบริการ และการรักษา
4. การพัฒนาความสามารถของระบบ และบุคลากร

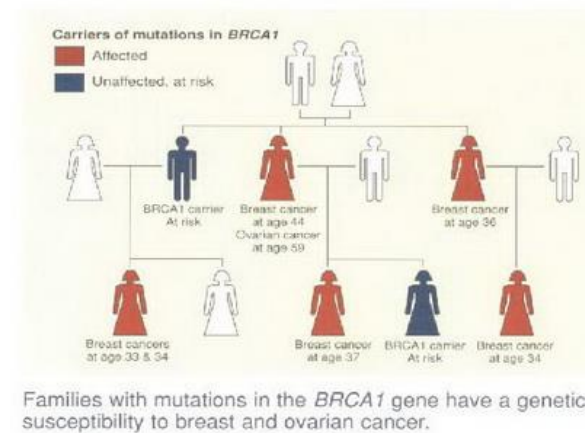


ปัจจัยเสี่ยง แบ่งได้เป็น

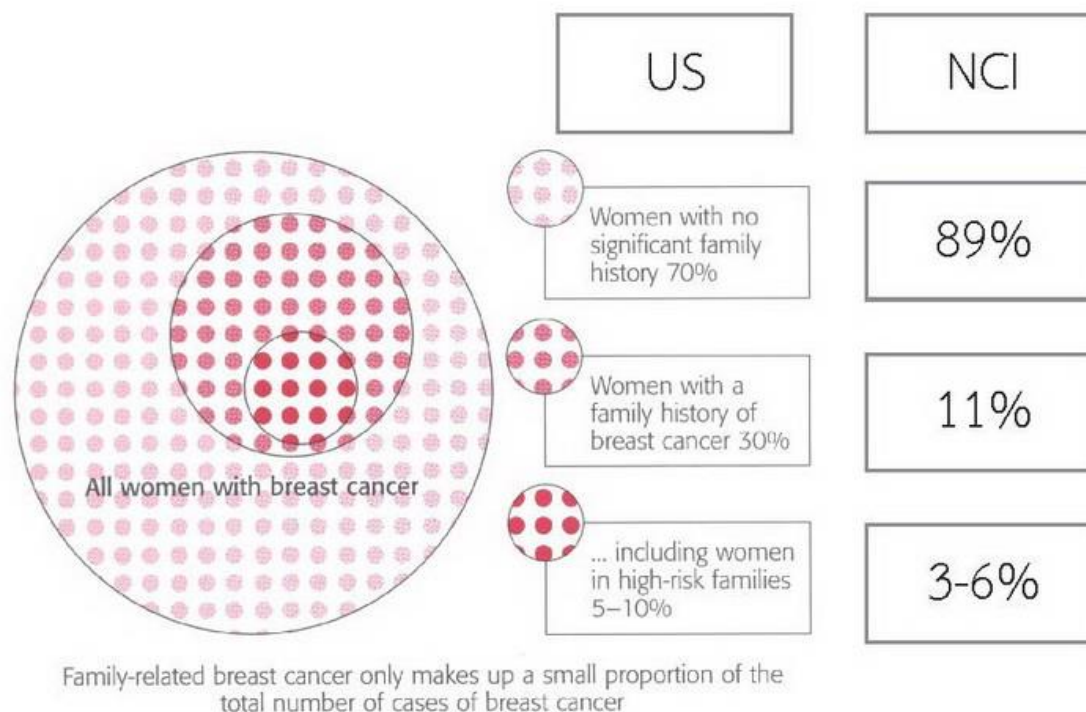
1. ปัจจัยเสี่ยงที่ควบคุมไม่ได้ เช่น เพศหญิง อายุที่มากขึ้น พันธุกรรม
2. ปัจจัยเสี่ยงที่ควบคุมได้ เช่น การได้รับฮอร์โมนทดแทน การไม่ออกกำลังกาย โรคอ้วน เป็นต้น

Genetic factors

- **High penetrance gene**
 - BRCA1, BRCA2
- **Low penetrance gene**
 - Metabolizing enzyme gene
 - DNA repair gene

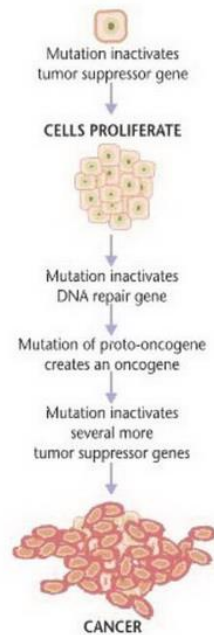


ปัจจัยทางพันธุกรรม ที่สำคัญคือ Gene BRCA1 และ BRCA2 ภาพ Genogram แสดงให้เห็นการถ่ายทอดทางพันธุกรรม โดยในรายที่เป็น Carrier แม้จะไม่ใช่มะเร็งเต้านมแต่ก็สามารถถ่ายทอดพันธุกรรมทำให้เป็นมะเร็งเต้านมในรุ่นลูกได้ Gene BRCA นอกจากจะเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมแล้ว ยังเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ด้วย



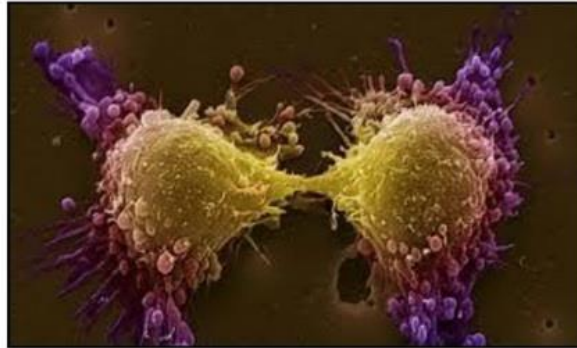
SOURCE : Breast cancer database National Cancer Institute Thailand

ใน USA มะเร็งเต้านมโดยมีประวัติในครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม (ร้อยละ 30) นั้นสูงกว่าในประเทศไทย โดยในประเทศไทยนั้น มีเพียงร้อยละ 11 เท่านั้นที่มีประวัติในครอบครัวว่าเป็นมะเร็งเต้านม



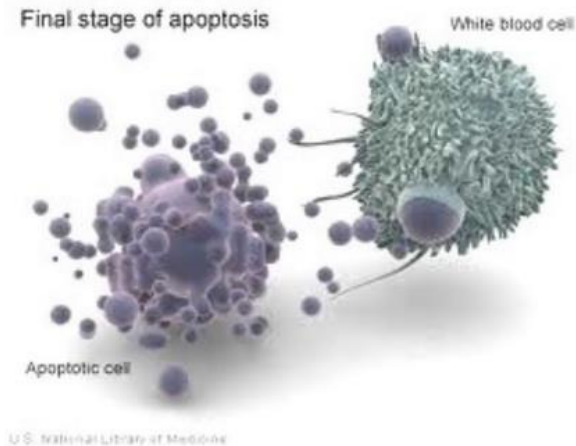
กระบวนการเกิดมะเร็ง

1. เกิด mutation ทำให้ Gene ที่กดเซลล์มะเร็ง ไม่ทำงาน (Inactivate)
2. เซลล์เกิดการแบ่งตัวมากกว่าปกติ (Proliferate)
3. เกิด Mutation ทำให้ Gene ที่ซ่อม DNA ไม่ทำงาน
4. เกิด Mutation สร้าง Proto-oncogene สร้าง oncogene (ยีนส์ก่อมะเร็ง)
5. เกิด Mutation ทำให้ Gene หลายชนิด ที่กดเซลล์มะเร็ง ไม่ทำงาน
6. เป็นมะเร็ง



การแบ่งตัว

การควบคุม และ การซ่อมแซมตัวเอง



ภาพแสดง เซลล์เม็ดขาว 2 เซลล์ ด้านขวามือคือเม็ดเลือดขาวที่อายุไขตามปกติ ส่วนรูปซ้ายคือเม็ดเลือดขาวที่กำลังตายแบบ apoptosis การตายของเซลล์มี 2 แบบคือ Necrosis คือการตายเนื่องจากได้รับอันตรายจากภายนอก ส่วน apoptosis คือการตายเนื่องจากเซลล์ได้ตั้งโปรแกรมหรือได้ตั้งเวลาตายไว้ (programmatic Death) เมื่อใดเต็มวัย จะมีเซลล์ใหม่เกิดทุกวัน และมีเซลล์ที่ตายทุกวันเท่ากับจำนวนที่เกิดใหม่ เพื่อให้ขนาดของร่างกายและอวัยวะคงที่ โดยเป็นการตายของเซลล์แบบ Apoptosis หรือตั้งเวลาตาย เมื่อตายแล้วเม็ดเลือดขาวชนิด Macrophage ก็จะกำจัดเซลล์ที่ตายออกจากร่างกาย เซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่เกิดการเปลี่ยนแปลงคือ ไม่ได้ตั้งเวลาตายของเซลล์มะเร็ง (Apoptosis) ทำให้มันไม่ได้ถูกกำจัดออกจากร่างกาย

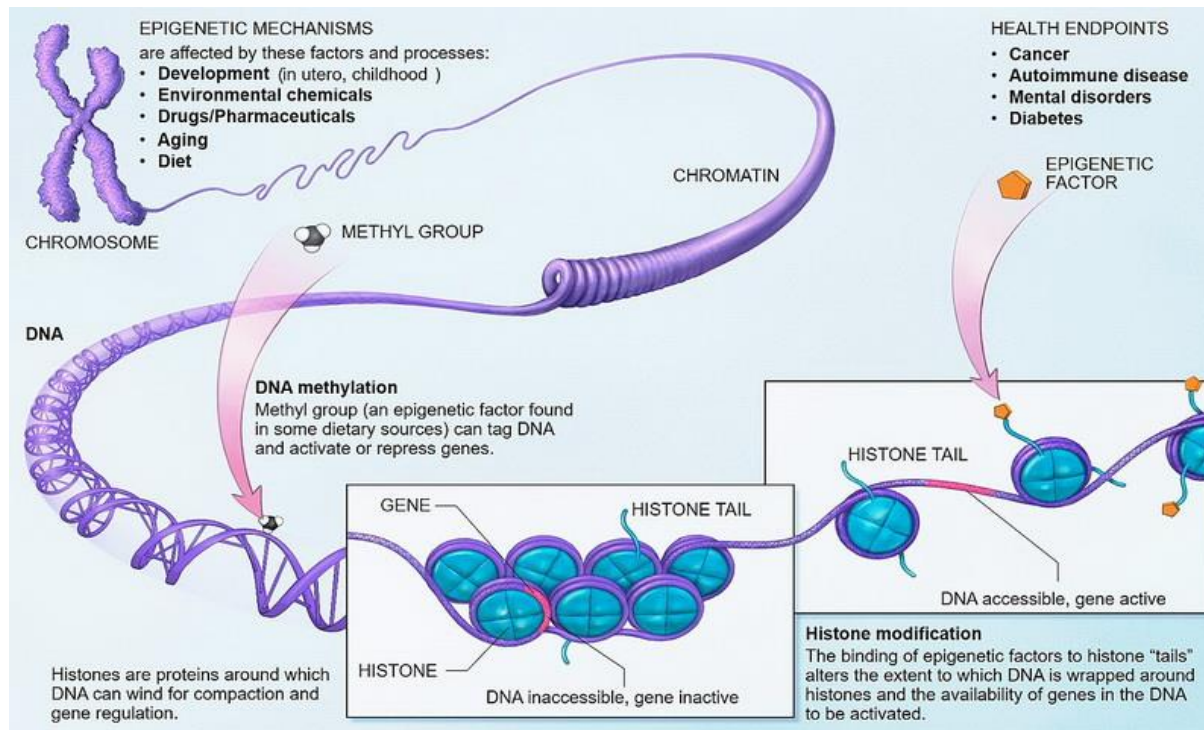
สารก่อมะเร็ง

- สารอะไรก็ตาม ที่มีผลโดยตรงในการก่อให้เกิดมะเร็ง
- โดยมีการทำลายของโครงสร้างพันธุกรรม หรือ
กระบวนการใช้พลังงานของเซลล์จนสูญเสียการทำงาน

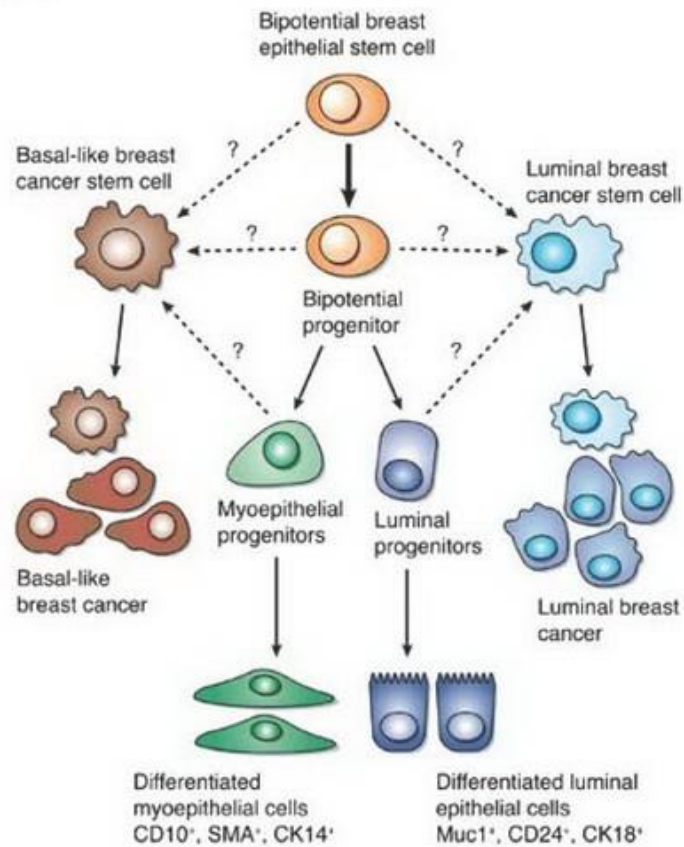
สารก่อมะเร็ง

กลุ่ม	การแบ่งประเภท	(n)
1	เป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์	109
2A	น่าจะเป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์	65
2B	เป็นไปได้ที่เป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์	275
3	ไม่สามารถบอกได้ในขณะนี้ว่าเป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์	503
4	น่าจะไม่ใช่สารก่อมะเร็งในมนุษย์	1

Source: AGENTS CLASSIFIED BY THE IARC MONOGRAPHS, VOLUMES 1-106



Epigenetic คือ การเปลี่ยนแปลงของการแสดงออกของยีนที่เกิดจากกระบวนการอื่นนอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงลำดับดีเอ็นเอ ตัวอย่างของการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนแบบนี้เช่นการเติมหมู่เมทิลบนดีเอ็นเอหรือการถอนหมู่อะเซทิลออกจากฮิสโตน ซึ่งจะผลต่อการแสดงออกหรือไม่แสดงออกของยีนส์เปลี่ยนแปลง ทำให้มีผลต่อสุขภาพได้แก่ การเป็นมะเร็ง ,Auto immune diseases,Mental Disorder หรือ เบาหวาน โดยกลไกการทำงานของ **Epigenetic** จะถูกรบกวนจากปัจจัยหรือกระบวนการดังต่อไปนี้ การพัฒนา (ตั้งแต่อยู่ในครรภ์,หรือในวัยเด็ก) สารเคมี ยา ,Aging ,diet



Cancer stem cell theory

Breast Cancer: Risk Factors, Causes and Types

Authors:

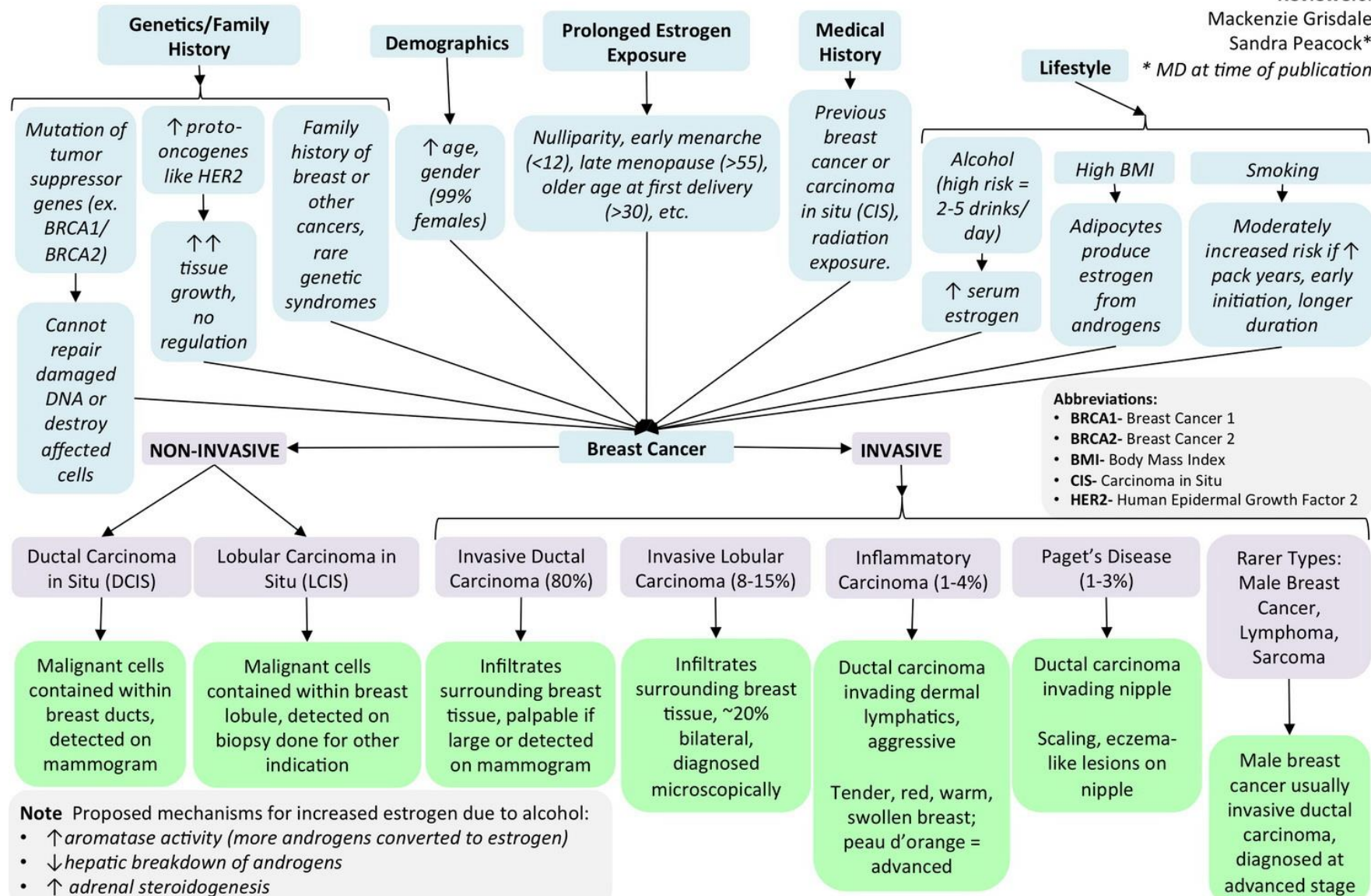
Lina Cadili

Reviewers:

Mackenzie Grisdale

Sandra Peacock*

* MD at time of publication



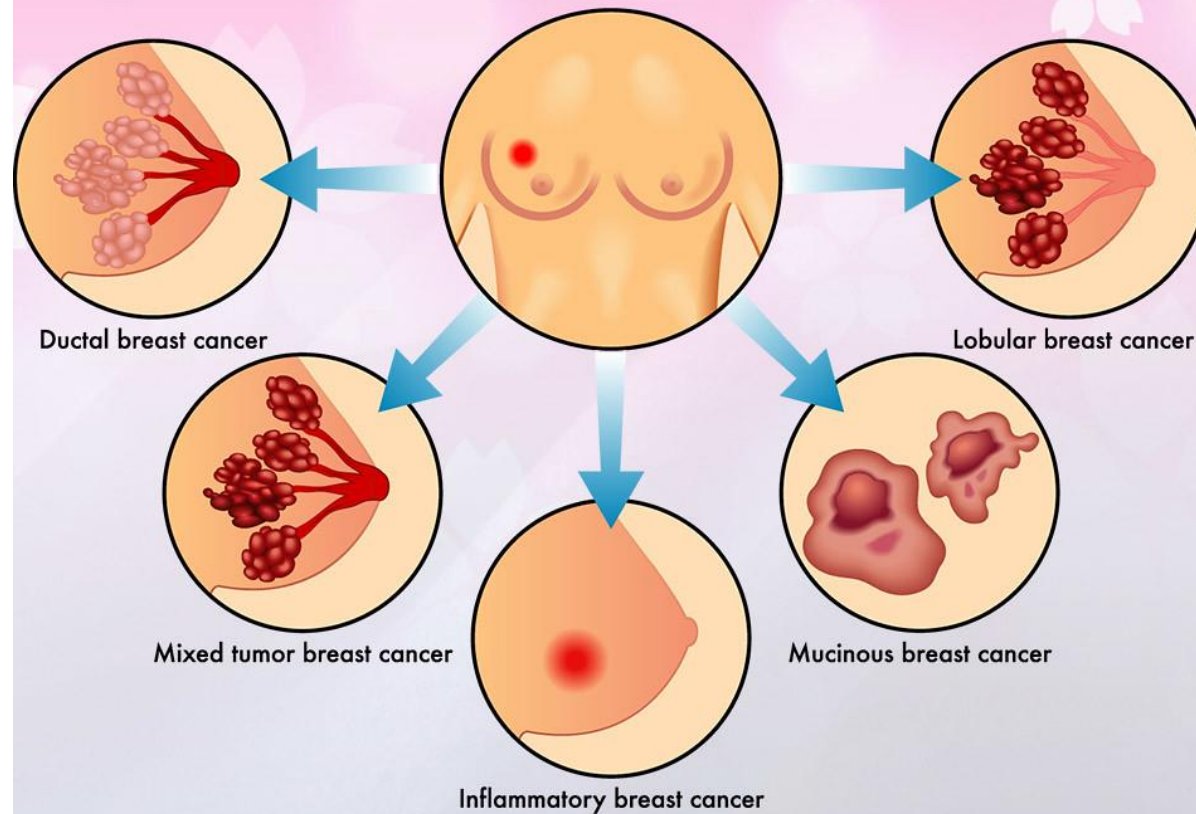
ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งเต้านม

1. Genetic and family History ได้แก่
 1. mutation ของ Tumor suppressor genes เช่น BRCA1,2 ทำให้ไม่สามารถที่ซ่อม DNA หรือทำลายเซลล์ได้
 2. มีการเพิ่มจำนวนของ proto onco genes เช่น HER2 ทำให้ไม่สามารถควบคุม cell growth ได้
 3. genetic syndrome อื่นๆที่พบได้น้อยมาก
2. ปัจจัยประชากร ได้แก่ เพศ อายุ
3. การ Exposure ฮอโมน Estrogen เป็นเวลานาน ได้แก่ ไม่มีบุตร ประจำเดือนมาเร็ว(ก่อน 12 ปี) หรือหมดช้า (>55 ปี) มีบุตรคนแรกเมื่ออายุนาน (> 30 ปี)
4. ประวัติทางการแพทย์ เช่น เคยเป็นมะเร็งเต้านมมาก่อน ,Carcinoma in situ, สัมผัสรังสีเอกซ์เรย์
5. วิถีชีวิต ได้แก่ ดื่มแอลกอฮอล์ (> 2-5 drinks ต่อวัน) เนื่องจากจะไปเพิ่ม Estrogen ,BMI สูง (เซลล์ Fat สามารถผลิต Estrogen) ,สูบบุหรี่

ประเภทของมะเร็งเต้านม

1. Non Invasive ได้แก่ Ductal Carcinoma insitu (DCIS) กับ Lobular Carcinoma insitu (LCIS)
2. Invasive ได้แก่ Invasive Ductal Carcinoma (80%) ,Invasive Lobular Carcinoma (8-15%),Inflammatory Carcinoma(1-4%),Paget's disease(1-3%) ,Rare type male breast cancer

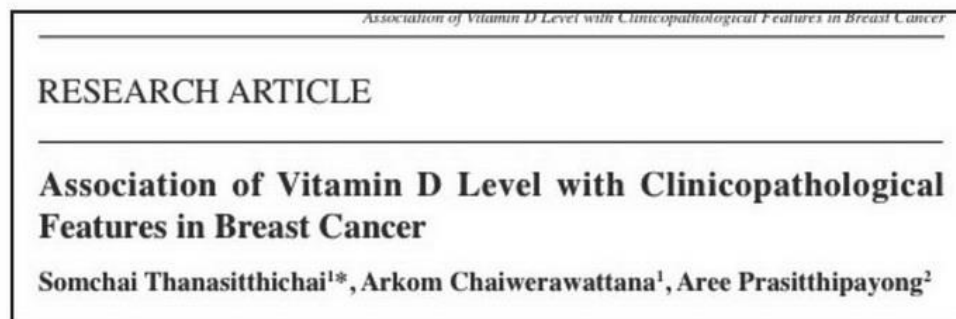
Types of Breast Cancer



<u>Risk factors</u>	Odds Ratio (95% CI)
Age > 50 years	OR= 2.0 (1.3-3.1)
Menopause	OR= 2.1 (1.4-3.2)
Oral contraceptive use	OR= 1.3 (1.0-1.7)
High body mass index (>25)	OR= 2.3 (1.5-3.5)
Family history	OR= 3.4 (1.5-7.7)
Passive smoking	OR= 1.8 (1.5-2.7)
Well-done cooked meat	OR= 5.7 (2.3-14.1)
<u>Protective factors</u>	Odds Ratio (95% CI)
Regular exercise	OR= 0.5 (0.4-0.7)
Breast feeding	OR= 0.5 (0.3-0.8)
Vitamin D level > 32 ng/ml	OR= 0.4 (0.2-0.8)

Odds ratio ของปัจจัยต่างๆ ค่า OR เป็นตัวประมาณการของ Relative risk โดยบอกแฉ่มต่อ ของกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงกับไม่มีปัจจัยเสี่ยง ค่านี้นี้ไม่ได้บอกลำดับความสำคัญก่อนหลังที่จะดำเนินการ เช่น Family History OR = 3.4 ,Age >50 OR=2.0 ไม่ได้บอกว่า Family History มีลำดับความสำคัญ (Priority) มากกว่า Age>50 ปี การ Priority ต้องนำเรื่องมี % of control Expose

(ร้อยละของการมีปัจจัยเสี่ยงในกลุ่มควบคุม) Family History ในประเทศมีเพียง 11% แต่อายุ >50 ปี จะมีร้อยละที่สูงกว่ามาก จึงต้องนำ % of control Exposure มาพิจารณาพร้อมกับ OR โดยปกติ การจะลำดับความสำคัญจะดูจากค่า PAR (Population Attributable risk) มากกว่า



Low Vitamin D level (<32 ng/ml) was significantly associated found in advanced stage of the disease (P=0.036), positive node involvement (P=0.030) and large tumour (P=0.038)

Our finding suggested that low and decreased level of vitamin D might correlate with progression and metastasis of breast cancer

APJCP 2014 16(12):4881-4883

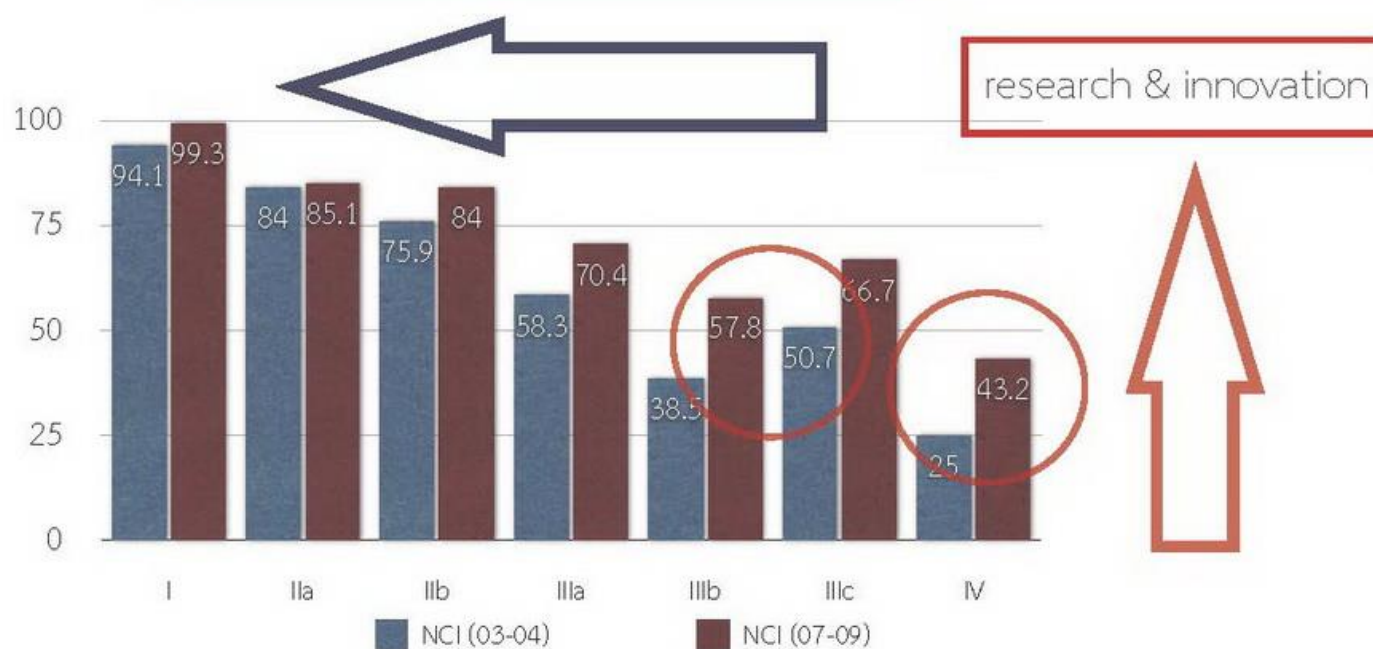


ประชาชนสุขภาพดี เจ้าหน้าที่มีความสุข ระบบสุขภาพยั่งยืน

การศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่าง Low Vitamin D กับ Advance Stage of breast Cancer ซึ่งต้องหาสาเหตุว่าปัจจัยอะไรที่ทำให้เกิดความสัมพันธ์ดังกล่าว

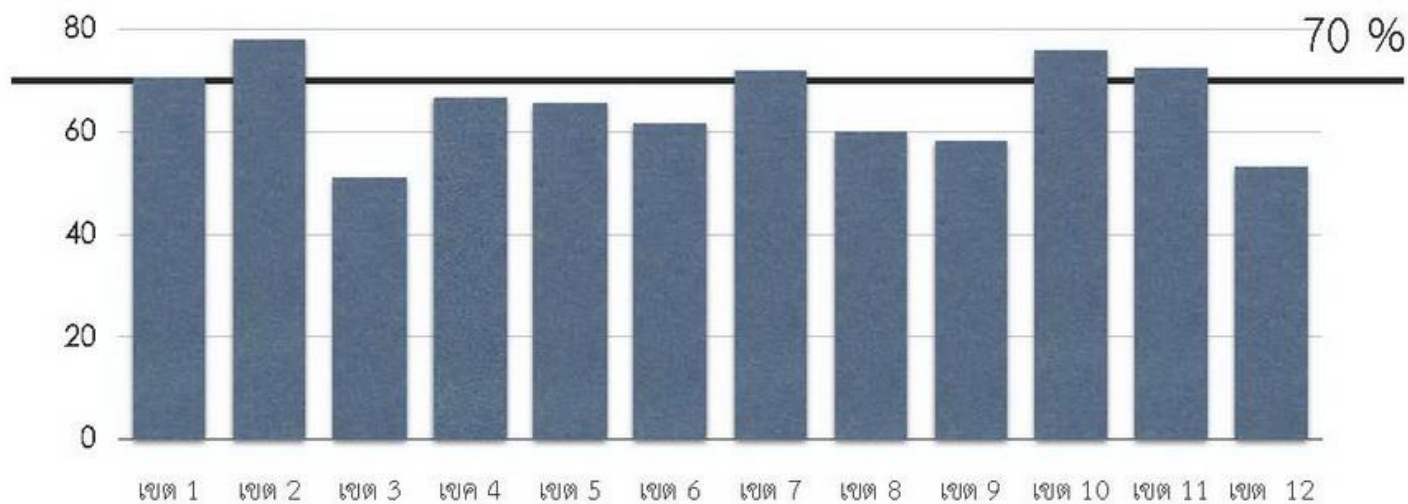
5 year survival rate

Health promotion & screening model



Breast Cancer Stage 1-2 in Thailand

50.8 - 77.7 %



MH audit data 2013

มะเร็งเต้านมระยะแรกของประเทศไทยจําแนกรายเขตอยู่ระหว่าง 50.8-77.7% ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 70%



"10-15% เป็นระยะลุกลามมาก"

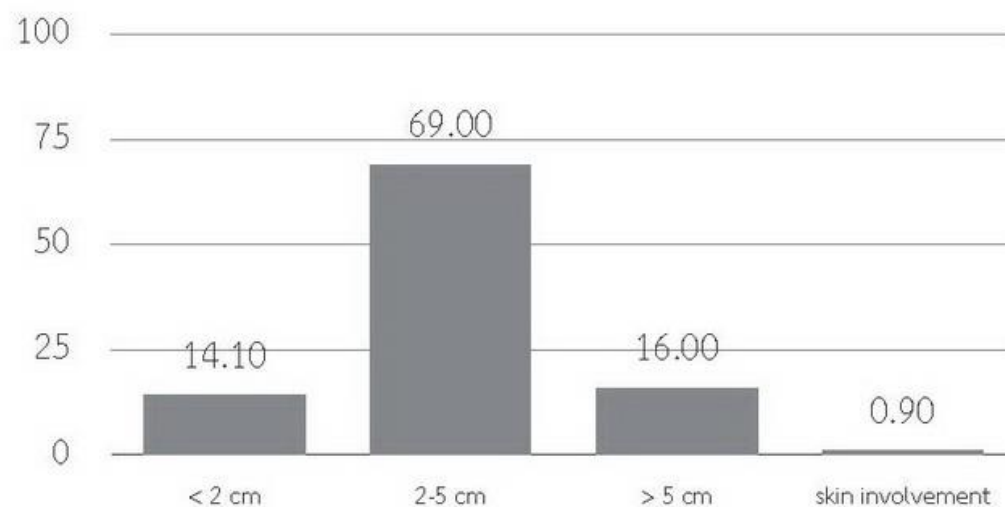
US statistic



ประชาชนสุขภาพดี เจ้าหน้าที่มีความสุข ระบบสุขภาพยั่งยืน

1. Adjuvant therapy คือการให้เคมีบำบัดแก่ผู้ป่วยที่เซลล์มะเร็งยังไม่แพร่กระจาย แต่ให้เพื่อป้องกันการแพร่กระจายในอนาคต
2. Neoadjuvant therapy คือการให้เคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดเพื่อให้ขนาดของมะเร็งลดลงก่อนการผ่าตัด ซึ่งมีข้อบ่งชี้ในการให้ คือ ให้ในกลุ่ม Locally Advanced Breast Cancer (LABC) ,ก้อนมะเร็งใหญ่กว่า T2 (ใหญ่กว่า 5 ซม.) ในบางกรณีก็ให้ในก้อนที่ขนาดเล็ก

สัดส่วนขนาดก้อนมะเร็ง(%)



Breast cancer DATA from 2003 - 2004 (n = 537)

เจ็บเต้านม

เต้านมเปลี่ยนแปลง



ห้วงมมีของเหลวไหล

ก้อนรักแร้

ห้วงมเป็นแผล



เครื่องแมมโมแกรมทั่วประเทศมี 400 เครื่อง ประมาณการว่าการทำแมมโมแกรมทั่วประเทศ ประมาณ 200,000 รายต่อปี หญิงอายุ 30 ปีขึ้นไปมีไม่ต่ำกว่า 20 ล้านคน ถ้าจะคัดกรองหญิงอายุ 30 ปีขึ้นไปได้ทุกคนด้วยแมมโมแกรม (Screening Mammogram) ต้องใช้เวลา 100 ปี ซึ่งเป็นไปไม่ได้ในทางปฏิบัติ กระทรวงสาธารณสุขจึงแนะนำให้ทำการคัดกรองมะเร็งเต้านม เป็นลำดับขั้นคือ ตรวจเต้านมด้วยตนเอง (BSE) ก่อน ถ้าพบผิดปกติให้ไปสถานบริการสาธารณสุขเพื่อตรวจเต้านมโดยเจ้าหน้าที่สาธารณสุข (CBE) ถ้าตรวจแล้วยังพบผิดปกติ ให้ส่งแมมโมแกรม (diagnostic Mammogram)