

Surgery for breast cancer

โดย นพ.พีร ไตรภพ

อาจารย์ผู้ควบคุม อ.พญ.วายุณ วะโนภาส

ประวัติความเป็นมาของการผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านม

คศ.1894 William Stewart Halsted¹ ศัลยแพทย์ชาวอเมริกันจากโรงพยาบาล John Hopkins ได้มีการริเริ่มการผ่าตัดเต้านมแบบใหม่เรียกว่า Radical Mastectomy ซึ่งมีอัตราการเป็นซ้ำของโรคเพียงแค่ 3% และอัตราการเกิดโรคซ้ำที่บริเวณต่อมน้ำเหลือง 20% โดยไม่มีผู้เสียชีวิตจากการผ่าตัด และพบอัตราการรอดชีวิตใน 5 ปี เท่ากับ 40% ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาถึง 2 เท่า สำหรับการผ่าตัดแบบนี้จะตัด เต้านมทั้งหมด, pectoralis major and minor muscle, ฟอซซิลลารี lymph node level 1-3, thoracodorsal nerve และ long thoracic nerve ซึ่งในขณะนั้นการผ่าตัดนี้เป็นเพียงวิธีเดียวที่จะช่วยผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ทำให้การผ่าตัดนี้เป็นที่แพร่หลายไปอย่างกว้างขวาง

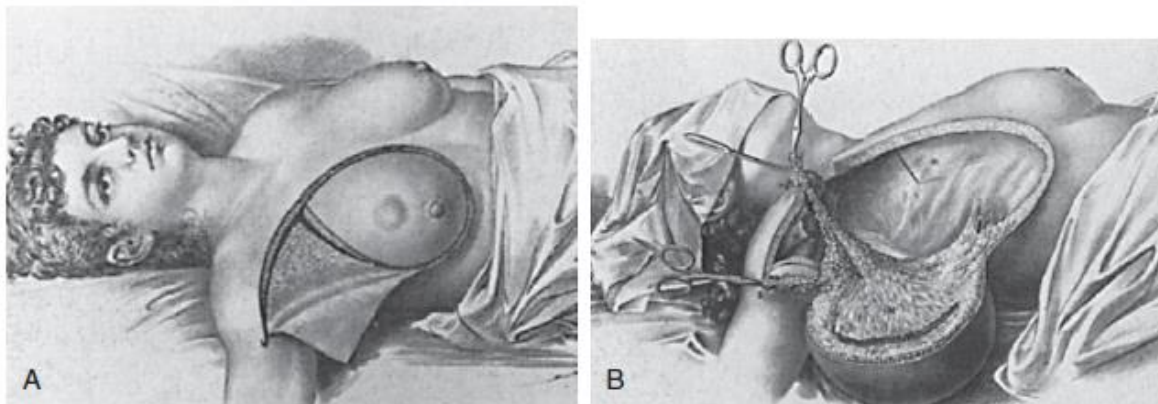
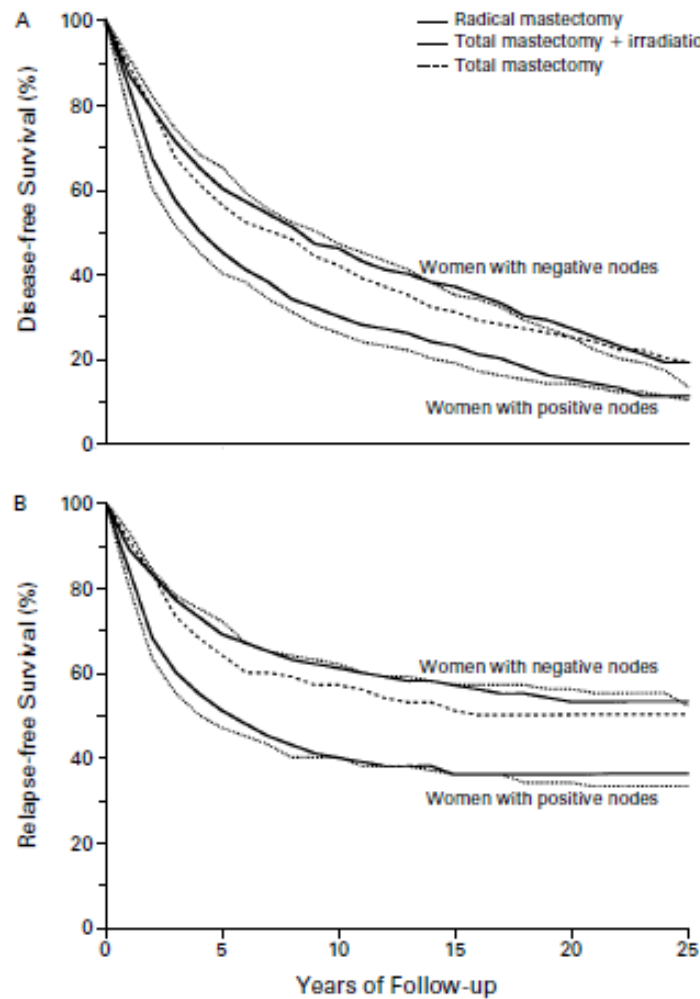


Fig 1. The Halsted radical mastectomy involved removing the breast with the overlying skin, the pectoralis major and minor muscles, and the level I, II, and III axillary lymph nodes. (From Bland KI, Copeland EM III. The breast, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004.)

คศ.1952 Carey และ Kirlin ได้มีแนวคิดการผ่าตัดแบบ extended radical mastectomy ซึ่งเป็นการผ่าตัด radical mastectomy และเพิ่มการเลาะต่อมน้ำเหลือง internal mammary lymph nodes แต่ได้มีการพิสูจน์ออกมาในภายหลังว่าการเลาะต่อมน้ำเหลือง internal mammary นั้น ไม่ได้ช่วยลดอัตราการกลับเป็นซ้ำและอัตราการตาย²

คศ.1984 Patey³ จากโรงพยาบาล Middlesex ในกรุงลอนดอน ประเทศอังกฤษ ได้บรรยายการผ่าตัดที่น้อยกว่าการผ่าตัดแบบ radical mastectomy เรียกว่า Patey operation โดยเป็นการตัดเต้านม, ตัด pectoralis major แต่เก็บรักษา Pectoralis minor, medial และ lateral pectoral nerve ไว้ และเลาะต่อมน้ำเหลืองรักแร้ออกเพียงระดับ 1-2 ต่อมา Madden ได้เปลี่ยนแปลงการผ่าตัดของ Patey เป็นแบบเก็บรักษาทั้ง pectoralis major และ minor muscle เรียกว่า Modified radical mastectomy ซึ่งวิธีนี้ทำให้มีการเสียเลือดในการผ่าตัดน้อยลงและลดการเกิดภาวะทุพพลภาพหลังผ่าตัดได้ด้วย ทำให้การผ่าตัดวิธีนี้ได้รับการยอมรับและใช้เป็นการรักษาหลักสำหรับมะเร็งเต้านมมาจนถึงปัจจุบัน

มีการศึกษา NSABP B-04 โดยทำการศึกษาแบบ RCT เปรียบเทียบการผ่าตัดมะเร็งเต้านมที่คลำต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ไม่ได้ (Clinical negative axillary lymph node) โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบ Radical Mastectomy, กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบ Total mastectomy with RT และกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบ Total mastectomy without RT พบว่า อัตราการรอดชีวิตที่ 5 และ 10 ปี ไม่แตกต่างกันในการรักษาทั้ง 3 กลุ่ม จากการศึกษาทำให้การผ่าตัด radical mastectomy เป็นการผ่าตัดที่เกินความจำเป็นและทำให้มีบทบาทน้อยลงมาก⁴



ต่อมามีการศึกษา NSABP B-06 โดยทำการศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งเต้านมขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 ซม. (Stage I/II) โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ 1 ได้รับการผ่าตัดแบบ MRM, กลุ่มที่ 2 ได้รับการผ่าตัด Lumpectomy with ALND with RT และ กลุ่มที่ 3 ได้รับการผ่าตัด Lumpectomy with ALND พบว่า overall survival, disease free survival, distant free survival ที่ 5, 8, 12, 20 ปี ไม่มีความแตกต่างกันทั้ง 3 กลุ่ม แต่พบว่า ในกลุ่ม Lumpectomy without RT มี ipsilateral breast tumor recurrence สูงกว่าในกลุ่ม Lumpectomy with RT จากการศึกษาทำให้การรักษาด้วย Breast conserving surgery แล้วตามด้วยการฉายรังสีหลังผ่าตัดเป็นวิธีการรักษามาตรฐานที่เหมาะสมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น (Stage I/II)^{5,6}

Table 1 Prospective randomized trials evaluating mastectomy and breast-conserving surgery				
Trial	N	Follow-up (y)	Overall Survival	
			Mastectomy (%)	BCT + XRT (%)
NSABP B-06 ²	1851	20	47.2	46.2
National Cancer Institute, United States ⁶⁸	247	10	75.0	77.0
EORTC ⁶⁹	903	8	64.0	66.0
Danish Breast Cancer Group ⁷⁰	793	20	49.1	53.7
Milan ⁷¹	701	20	58.8	58.3
Institute Gustave-Roussy ⁷²	179	10	80.0	79.0

Abbreviations: BCT, breast-conserving therapy; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; XRT, radiation therapy.

หลักในการรักษามะเร็งเต้านมด้วยการผ่าตัด

1. เพื่อควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ (Adequate loco-regional control)
2. เพื่อให้ได้ข้อมูลในการบอกระยะของโรคและข้อมูลสำหรับวางแผนการรักษา (Tumor information and staging)
3. เพื่อให้เกิดความสวยงามและผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี (Appropriate quality of life)

การผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านม แบ่งเป็น

1. การผ่าตัดที่เนื้อเต้านม (Breast tissue surgery)
2. การผ่าตัดที่ต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (Axillary lymph node surgery)

การผ่าตัดมะเร็งเต้านมในส่วนของเนื้อเต้านม (Breast tissue surgery) แบ่งเป็น

1. Breast conserving surgery (BCS)
2. Mastectomy

Breast conserving surgery (BCS) การผ่าตัดแบบสงวนเต้า

หมายถึงการผ่าตัดก้อนที่เต้านมและเนื้อเยื่อรอบๆเต้านมออก ได้แก่ Quadrantectomy, Lumpectomy, Wide excision เพื่อให้ได้ negative margin แล้วตามด้วยการฉายรังสีที่เต้านม

ข้อห้ามในการทำ Breast conserving surgery⁷

- Absolute Contraindications
 - Radiation therapy during pregnancy
 - Diffuse suspicious or malignant-appearing microcalcification
 - Widespread disease that cannot be incorporated by local excision of a single region or segment of breast tissue that achieves negative margins with a satisfactory cosmetic result
 - Diffusely positive pathological margins
 - Homozygous for ATM mutation
- Relative Contraindications
 - Prior radiation therapy to the chest wall or breast; knowledge of dose and volume prescribed is essential
 - Active connective tissue disease involving the skin (especially scleroderma and lupus)
 - Tumors > 5 cm
 - Positive pathological margin
 - Woman with a known or suspicious genetic predisposition to breast cancer
 - May have an increased risk of ipsilateral breast recurrence or contralateral breast cancer with BCT
 - Prophylactic bilateral mastectomy for risk reduction may be considered
 - Li-Fraumeni syndrome

Margin ใน การผ่าตัดมะเร็งเต้านม⁸

Negative resection margin แบ่งเป็น

1. Microscopic negative margin (no ink on tumor) คือ การตรวจทางกล้องจุลทรรศน์แล้วไม่พบเซลล์มะเร็งที่บริเวณเนื้อเยื่อรอบก้อน ซึ่งบริเวณเนื้อเยื่อรอบก้อนจะกำหนดด้วยการระบายสีรอบก้อน

2. Macroscopic negative margin คือ ระยะระหว่างขอบของเนื้อเยื่อเต้านมที่อยู่โดยรอบก้อนมะเร็งห่างออกมาจากตัวก้อนมะเร็ง 0.5-1 ซม. ซึ่งถ้าผ่าตัดได้ Macroscopic negative margin มักจะทำให้ได้ Microscopic negative margin ตามไปด้วย

Positive resection margin แบ่งเป็น

1. Microscopic extensive positive margin (ink on tumor) คือ การตรวจทางกล้องจุลทรรศน์แล้วพบเซลล์มะเร็งที่บริเวณเนื้อเยื่อรอบก้อน จำนวนมากกว่า 3 low-power microscopic fields
2. Microscopic focally positive margin คือ การตรวจทางกล้องจุลทรรศน์แล้วพบเซลล์มะเร็งที่บริเวณเนื้อเยื่อรอบก้อน จำนวนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 low-power microscopic fields

เมื่อติดตามผู้ป่วยที่มี Microscopic positive margin ทั้งชนิด extensive และ focally positive margin ไป 8 ปี โอกาสโรคกลับเป็นซ้ำในเต้านมข้างเดียวกัน (IBTR) อยู่ที่ 27% และ 14% ตามลำดับ⁹

เนื่องจากโอกาสกลับเป็นซ้ำของโรคสูง ในกรณีตรวจพบ Microscopic extensive positive margin และการรักษาด้วยการให้ systemic therapy หรือ การให้รังสีรักษาอาจไม่ช่วยลดโอกาสเกิด IBTR ดังนั้นจึงแนะนำให้ผ่าตัด re-excision margin หรือ mastectomy ในกรณีที่เคยผ่าตัดแบบ BCT มาก่อน¹⁰

แต่ถ้าผลพยาธิวิทยา พบว่า Microscopic focally positive margin โดยไม่มี extensive intraductal component ยังสามารถใช้การฉายรังสีปริมาณสูงกว่าปกติที่บริเวณ tumor bed เพิ่มหลังจากการฉายรังสีทั้งเต้านม (boost dose) ได้

Mastectomy

นิยามของ Mastectomy ชนิดต่างๆ

- Radical Mastectomy หมายถึง การตัดเต้านมทั้งหมดรวม nipple areola complex, กล้ามเนื้อ Pectoralis major และ minor, Axillary lymph node level 1-3, thoracodorsal nerve และ long thoracic nerve
- Modified radical mastectomy หมายถึงการตัดเต้านมทั้งหมดรวมnipple areolar complex และ fascia ของ pectoralis major muscle, Axillary lymph node level 1-2
- Simple Mastectomy หมายถึงการตัดเต้านมทั้งหมดรวมnipple areolar complex และ fascia ของ pectoralis major muscle
- Skin sparing mastectomy หมายถึงการตัดเต้านมทั้งหมดรวมnipple areolar complex และ fascia ของ pectoralis major muscle แต่เก็บรักษาผิวหนังเหนือเต้านม
- Nipple sparing mastectomy หมายถึงการตัดเต้านมทั้งหมด และ fascia ของ pectoralis major muscle แต่เก็บรักษาผิวหนังเหนือเต้านมและ nipple areola complex โดยที่ตัด subnipple tissue ออกไป

Simple Mastectomy

ลงแผลผ่าตัดในแนว elliptical transverse incision โดยให้ครอบคลุมแผลที่เคยทำbiopsyไว้และสามารถเอาก้อนมะเร็งออกได้ โดยให้เลาะbreast tissueออกจาก skin flap จะต้องเหลือflapที่มีความหนาพอดี โดยต้องอาศัยหลักของ tensionและtractionเพื่อจะได้เห็นplaneได้ชัดเจน โดยขอบเขตในการเลาะเป็นดังนี้

- Lateral : anterior margin of the latissimus dorsi muscle
- Medial : the midline of the sternum

- Superior : subclavius muscle
- Inferior : the caudal extension of the breast 2 to 3 cm inferior to the inframammary fold

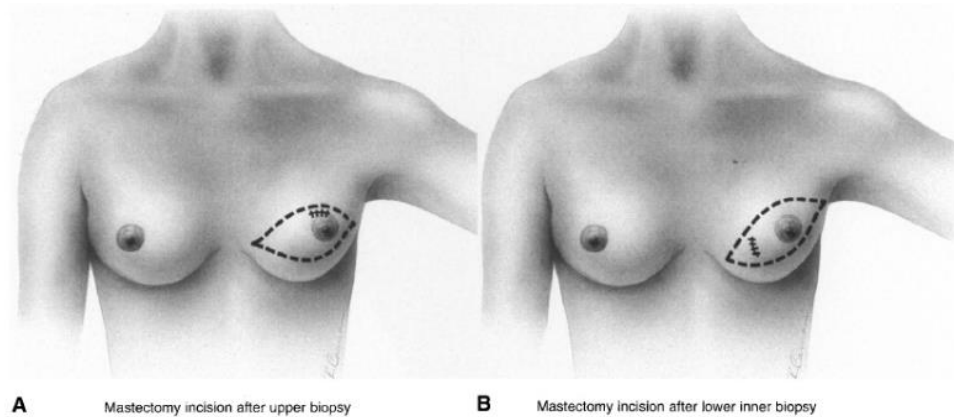


Fig 2 A : Mastectomy incision after upper biopsy, B : Mastectomy incision after lower biopsy



Fig 3 Flap thickness at the time of a modified radical mastectomy

Nipple sparing Mastectomy

ในปี คศ.1951 Rice และ Strickler ได้เริ่มใช้ในผู้ป่วยที่เป็น benign disease แต่ในปัจจุบันได้นำมาใช้กับผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านม แต่การคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมมีความสำคัญสำหรับ Nipple sparing Mastectomy โดยมีหลักการอยู่ 3 ประการที่ต้องให้ความสำคัญ คือ oncologic outcome, nipple viability และ aesthetic outcome¹¹

Skin incision for Nipple sparing Mastectomy

ชนิดของการลงincisionก็มีผลต่อการผ่าตัด Nipple sparing Mastectomy ให้ได้ oncologic และ cosmetic outcome ที่ดี เช่น periareolar incision เป็น incision ที่ให้ cosmetic outcome ดีที่สุดในการผ่าตัดเต้านมทั่วไป แต่ในการผ่าตัด Nipple sparing Mastectomy จะทำให้ nipple ขาดเลือดไปเลี้ยงจาก dermal plexus และได้ exposure ต่อ subcutaneous plane ที่น้อย ซึ่งตรงข้ามกับการลงแผลที่บริเวณ lateral หรือ inframammary fold incision จะมี exposure ที่ดีกว่า แต่ cosmetic outcome อาจดูไม่สวยงามเท่า periareolar incision นอกจากนี้ lateral incision ยังให้ผลดีเรื่องของ nipple viability¹² โดย Komorowski¹³ ได้รายงานไว้ว่า vascular complication ของ nipple areolar complex ลดลงอย่างชัดเจนจาก 13.2% เหลือ 2.8% เมื่อเลือก inframammary fold หรือ lateral incision

Oncologic outcome ของ Nipple sparing Mastectomy

การผ่าตัด Nipple sparing Mastectomy เป็นการผ่าตัดที่เหลืบริเวณผิวหนังและ nipple areolar complexไว้ ทำให้มีความเชื่อว่าจะไม่สามารถกำจัดมะเร็งเต้านมออกได้หมด

การศึกษาของ Boneti¹⁴ พบว่า การผ่าตัด Nipple sparing Mastectomy และ Skin sparing Mastectomy ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในเรื่องของภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด (7.1% กับ 6.2% ; P=0.67) และ อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค (6% กับ 5% ; P=0.89)

Gerber¹⁵ และคณะ ได้ศึกษาเปรียบเทียบการผ่าตัดระหว่าง modified radical mastectomy, skin sparing mastectomy และ nipple sparing Mastectomy โดยติดตามผู้ป่วยไป 8.4 ปี พบอัตราการกลับเป็นซ้ำเท่ากับ 11.5%, 10.4% และ 11.7% ตามลำดับ ซึ่งพบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำในแต่ละชนิดของการผ่าตัดต่างกันเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

TABLE 2. Patients Outcome After a Mean Follow-Up Time of 101 (32–126) Months

	SSM, N = 48	NSM, N = 60	MRM, N = 130	P value
Total local recurrences [†]	5 [‡] (10.4%)	7 [§] (11.7%)	15 [¶] (11.5%)	0.974
Isolated local recurrences	4 (8.3%)	6 (10.0%)	12 (9.2%)	0.957
Simultaneous located and distant metastases	1 (2.1%)	1 (1.7%)	3 (2.3%)	—
Other locoregional recurrence	1 (2.1%)	1 (1.7%)	4 (3.1%)	0.827
Isolated distant metastases	12 (25.0%)	14 (23.3%)	34 (26.2%)	0.916
Contralateral breast cancer*	1 (2.1%)	3 (5.0%)	5 (3.8%)	0.731
Breast cancer specific death	10 (20.8%)	13 (21.7%)	28 (21.5%)	0.993
Death due to other reasons	1 (2.1%)	1 (1.7%)	2 (1.5%)	0.969

*Including ductal carcinoma in situ (DCIS).

[†]Number of patients with postoperative radiotherapy: [‡]one, [§]two, [¶]three.

European Institute of Oncology, Milan, Italy¹⁶ มีรายงานถึงการผ่าตัด nipple sparing mastectomy ในผู้ป่วย 943 ราย (invasive carcinoma 772 ราย และ Intraepithelial neoplasia 162 ราย) โดยติดตามผู้ป่วยไปทั้งหมด 50 เดือน พบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำของ invasive carcinoma ในเต้านมเท่ากับ 3.6%, nipple areolar complex เท่ากับ 0.8% และอัตราการกลับเป็นซ้ำของ intraepithelial neoplasia ในเต้านมเท่ากับ 4.9%, nipple areolar complex เท่ากับ 2.9% ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำในเต้านมของ invasive carcinoma คือ grade,

overexpression/amplification of HER2/neu และ breast cancer molecular subtype Luminal B ส่วนสำหรับ intraepithelial neoplasia ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำในเต้านมและ nipple areola complex คือ อายุ < 45 ปี, ER Negative, grade, HER2/neu overexpression และ high Ki-67 จากข้อมูลชุดดังกล่าวสรุปได้ว่า อัตราการกลับเป็นซ้ำหลังจากทำ Nipple sparing Mastectomy ถือว่าน้อย แต่ต้องเฝ้าระวังในผู้ป่วยที่ biological features ที่ไม่ดีดังที่กล่าวไป

สรุปแล้วในปัจจุบันการผ่าตัด Nipple sparing Mastectomy สามารถผ่าตัดได้ โดยมี oncologic outcome ที่ดี แต่ว่าจะต้องเลือกผู้ป่วยให้เหมาะสม

Patient selection criteria for Nipple sparing Mastectomy

- Preoperative assessment
 - ไม่มี nipple involvement-nipple retraction ทั้งจาก carcinoma และ Paget's disease
 - ไม่มี bloody nipple disease
 - ไม่มี inflammatory sign of nipple
 - ไม่มี microcalcification จาก imaging
 - ไม่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน
 - Tumor ควรจะเล็กกว่า 5 cm
 - ระยะห่างระหว่าง tumor กับ nipple areolar complex ควรมากกว่า 2 cm

- Intraoperative assessment

การส่ง Frozen section บริเวณ retroareola area โดยมี sensitivity = 88.2% และ negative predictive value = 93.3% ซึ่งทำให้สามารถเชื่อถือการตรวจ Frozen section ได้สูง นำมาซึ่งโอกาสในการเกิด nipple involvement จาก permanent pathology ได้น้อยลง

การผ่าตัดมะเร็งเต้านมในส่วนของการผ่าตัดน้ำเหลืองที่รักแร้ (Axillary lymph node surgery)

การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ เป็นการผ่าตัดที่มีความสำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม นอกจากจะเป็นแหล่งข้อมูลสำคัญในการประเมินระยะของโรคเพื่อบอกการพยากรณ์ของโรคแล้ว ยังเป็นการควบคุมโรคโดยกำจัดเซลล์มะเร็งที่กระจายมาที่บริเวณรักแร้ได้เป็นอย่างดี

ในอดีตการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้มีเพียงการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมด (Axillary lymph node dissection) แต่วิธีดังกล่าวมีภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดทั้งในระยะสั้นและระยะยาว ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยตั้งแต่ปี ค.ศ. 1994 Giuliano ได้รายงานการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล (Sentinel lymph node biopsy) ซึ่งสามารถบอกการกระจายของโรคได้อย่างแม่นยำ และสามารถลดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ลงได้ ทำให้ปัจจุบันการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลได้รับการยอมรับและมีการใช้กันอย่างแพร่หลาย

การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล (Sentinel lymph node biopsy)

ต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล (Sentinel lymph node) คือข้อที่ใช่เรียกต่อมน้ำเหลืองต่อมแรกที่ได้รับน้ำเหลืองจากมะเร็ง โดยต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลทำหน้าที่เหมือนทหารยามรักษาประตูพระราชวัง (Sentinel-gate keeper) ที่จะคอยดักมะเร็งที่แพร่กระจายมา ในทางทฤษฎี หากมีการแพร่กระจายของโรคจะสามารถตรวจพบได้ที่ต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลก่อนที่อื่น หรือในทางกลับกัน หากไม่พบมะเร็งแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลนี้ ก็คาดว่าจะไม่มีมะเร็งแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองอื่นๆ ด้วย

เทคนิคของการใช้หาทางเดินน้ำเหลือง และการใช้สารที่ใช้กำหนดทางเดินน้ำเหลือง (lymphatic mapping agents) ที่นิยมใช้กันแพร่หลายในปัจจุบันมี 3 วิธี คือ การใช้สี (Blue dye technique), การใช้สารกัมมันตรังสี (isotope technique) และ การใช้ร่วมกัน (Combine) โดยมีการศึกษาถึงความแม่นยำในการตรวจหาต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล ดังนี้ การใช้ Blue dye พบว่า SLN found 81%, False negative SLN 9%, Accuracy overall 96% การใช้ isotope พบว่า SLN found 92%, False negative SLN 7%, Accuracy overall 97% การใช้ Combined พบว่า SLN found 93%, False negative SLN 5%, Accuracy overall 96% ซึ่งทั้ง 3 วิธีให้ผลลัพธ์ที่ไม่ได้แตกต่างกันอย่างชัดเจน¹⁷ โดยแต่ละวิธีมีข้อดีข้อเสีย ที่สามารถนำไปเลือกใช้ตามความเหมาะสมกับผู้ป่วยและสถานพยาบาลนั้นๆ โดยในประเทศไทยนั้น การใช้ combine technique ในทางเทคนิคสามารถทำได้ แต่เนื่องจากมีค่าใช้จ่ายที่สูง และมีความยุ่งยากในการเตรียมสารกัมมันตรังสี จึงไม่ค่อยเป็นที่นิยมใช้ในประเทศไทย ในขณะที่การใช้ blue dye เพียงอย่างเดียว ก็ได้รับการยอมรับว่าเป็นวิธีที่มาตรฐานที่มีความแม่นยำสูง มีค่าใช้จ่ายที่ประหยัดกว่า จึงเป็นวิธีการสำหรับหาต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลที่ใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย

Mapping agent ในการทำ Sentinel lymph node biopsy¹⁸

1. Blue dye

- Isosulfan blue พบว่า sentinel node identification 98% ข้อเสียของ isosulfan blue คือ เรื่อง allergy และ anaphylactic reaction
- Methylene blue พบว่า sentinel node identification 93% ข้อเสียของ methylene blue คือ ทำให้เกิด skin necrosis

2. Radioisotope
3. Combine technique

วิธีการทำ Sentinel lymph node biopsy

Incision คือ บริเวณ lower hair line ของ axilla ตามแนว skin crease เมื่อผ่าน skin และ subcutaneous tissue แล้วจะผ่านเข้ารักแร้ โดยการตัด clavipectoral fascia ซึ่งเป็น membrane ที่หุ้มรอบ axillar content อยู่ จากนั้นจึงใช้ blunt dissection เพื่อมองหา blue lymphatic tract เมื่อพบแล้วให้ dissect ตาม tract นั้น จะพบต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล ให้ทำการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลอย่างน้อย 3 ต่อมน เพื่อส่ง frozen section

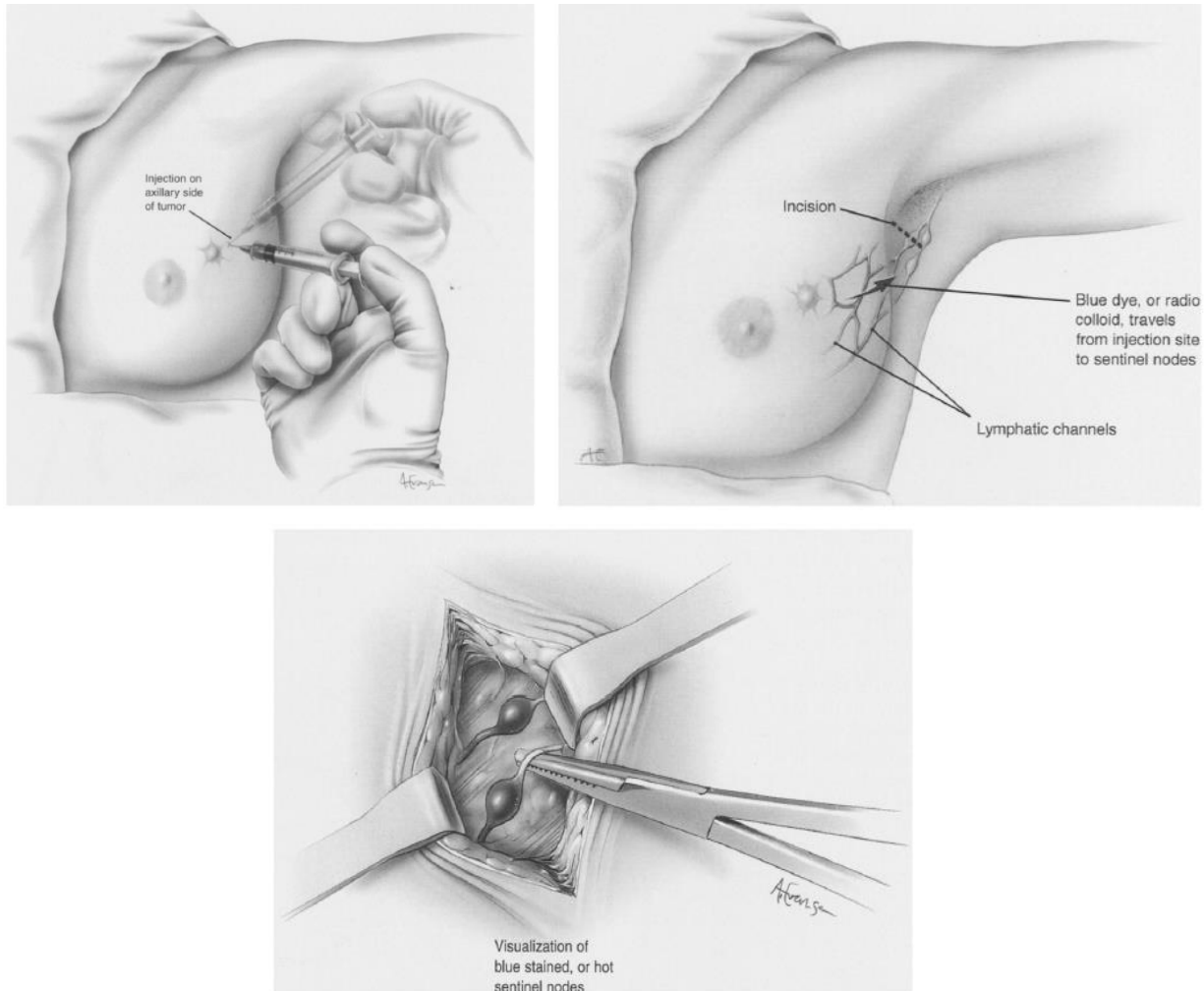


Fig 4 Sentinel lymph node biopsy

การแพร่กระจายของต่อมน้ำเหลืองที่ได้จากการตรวจ Sentinel lymph node biopsy (SLNBx : positive)

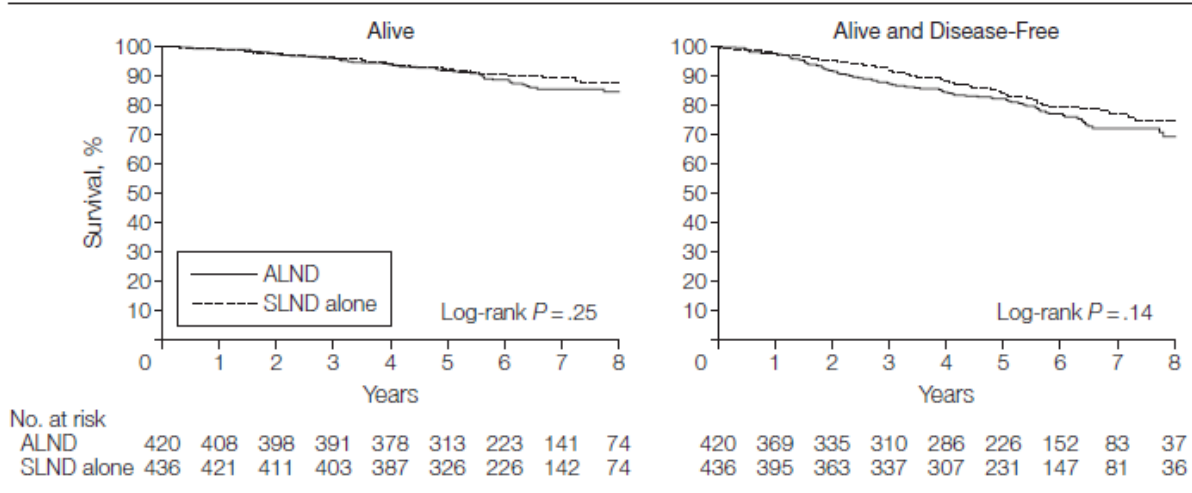
- Isolated tumor cells (ITC) หมายถึง พบเซลล์มะเร็งที่มีขนาดน้อยกว่า 0.2 mm จัดเป็น pN0 (i+)
- Micrometastasis หมายถึง พบเซลล์มะเร็งที่มีขนาดตั้งแต่ 0.2 mm – 2 mm จัดเป็น pN1mic
- Macrometastasis หมายถึง พบเซลล์มะเร็งที่มีขนาดมากกว่า 2 mm ขึ้นไป
- ตรวจพบเซลล์มะเร็งจากวิธี PCR โดยไม่พบจากการตรวจวิธีอื่น จัดเป็น pN0 (mol+)

ในระยะแรกของการทำ Sentinel lymph node biopsy นั้น ยังแนะนำให้ทำ ALND หากพบว่ามี ITC หรือ micrometastasis ต่อมาในกลุ่มที่มี ITC นั้นมีข้อมูลจาก ACOSOG Z0010¹⁹ ซึ่งทำการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 5,210 คน ในระยะ T1/T2, N0 ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS โดยสามารถตรวจพบ metastasis เพิ่มเติมได้ 10.5% จากการตรวจด้วยวิธี IHC ใน SLN 3,326 ต่อมา ซึ่งตรวจไม่พบ metastasis จากการตรวจด้วย H&E และติดตามเป็นเวลา 5 ปี พบว่า ไม่มีความแตกต่างของ OS (95.7% ICH- vs 95.1% ICH+, $P=0.64$) และ DFS (92.2% ICH- vs 90.4% ICH+, $P=0.82$) กลุ่มที่พบ micrometastasis นั้นมีข้อมูลจาก International breast cancer study group (IBCSG) trial 23-01²⁰ ซึ่งทำการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ในระยะ T1/T2, N0 จำนวน 934 คน ซึ่งพบว่ามี micrometastasis จากการตรวจ H&E โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่ทำ SLNBx เพียงอย่างเดียว และ กลุ่มที่ทำ ALND จากการติดตามประมาณ 4 ปี พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ OS (97.6% ALND vs 98% SLNBx, $P=0.35$) และ DFS (87.3% ALND vs 88.4% SLNBx, $P=0.48$) แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ 25% ได้รับการผ่าตัด Total mastectomy และได้รับการฉายแสง 89% ในกลุ่มที่ทำ ALND ส่วนกลุ่มที่ทำ SLNBx ได้รับการฉายแสง 92%

กลุ่มที่พบ macrometastasis นั้น มีการศึกษาจาก ACOSOG Z0011²¹ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ T1/T2 ที่เข้ารับการผ่าตัดแบบ BCS และตรวจพบ SLN macrometastasis จำนวน 1-2 ต่อมา โดยเปรียบเทียบระหว่างการทำ SLNBx อย่างเดียว ($n=446$) กับการทำ ALND ร่วมด้วย ($n=445$) พบว่ากลุ่มที่ได้รับการทำ ALND เพิ่มเติม สามารถตรวจพบต่อมน้ำเหลืองต่อมอื่นที่มีการกระจายเพิ่มขึ้นอีก 27% และจากการติดตามผู้ป่วยที่ mean follow up time 6.3 ปี พบว่า ไม่มีความแตกต่างของ LRR (0.5% ALND vs 0.9% SLNBx, $P=0.45$), DFS (82.2% ALND vs 83.9% SLNBx) และ 5-year OS (91.8% ALND vs 92.5% SLNBx) แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ทุกคนได้รับการฉายแสงที่เต้านมรวมทั้ง tangential field ที่ axilla และเกือบทุกคนได้รับ systemic treatment อย่างใดอย่างหนึ่งร่วมด้วย (96% ALND vs 97% SLNBx)

จากการศึกษานี้สรุปว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะ T1/T2 ที่มี SLN macrometastasis 1-2 ต่อมา อาจจะไม่ได้ประโยชน์จากการทำ ALND ถ้าหากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับ whole breast RT และมี systemic treatment ร่วมด้วย

Figure 2. Survival of the ALND Group Compared With SLND-Alone Group



ALND indicates axillary lymph node dissection; SLND, sentinel lymph node dissection.

กรณี SLNBx : negative

มีการศึกษาของ Veronesi²² ที่ทำการศึกษาผู้ป่วย 516 คน ซึ่งมี pathological sentinel node negative โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ทำ SLNBx เพียงอย่างเดียวกับการทำ SLNBx + ALND โดยเมื่อติดตามผู้ป่วยไปเป็นเวลา 10 ปี ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ DFS (89.9% SLNBx alone vs 88.8% SLNBx + ALND) เช่นเดียวกับข้อมูลจาก NSABP B-32²³ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย 5,611 คน โดยแยกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ทำ SLNBx + ALND และกลุ่มที่ทำ SLNBx เพียงอย่างเดียว (รวมกับการทำ ALND เฉพาะในกลุ่มที่พบว่า SLN metastasis เท่านั้น) ในการติดตามผู้ป่วยไป 8 ปี พบว่าไม่มีความแตกต่างของ OS (96.4% SLNBx + ALND vs 95% SLNBx alone), DFS (82.4% SLNBx + ALND vs 81.5% SLNBx alone) และ loco-regional recurrence (8% SLNBx + ALND vs 14% SLNBx alone)

จากข้อมูลข้างต้น สรุปได้ว่า การทำ ALND ไม่มีความจำเป็นในกลุ่มที่ SLN negative

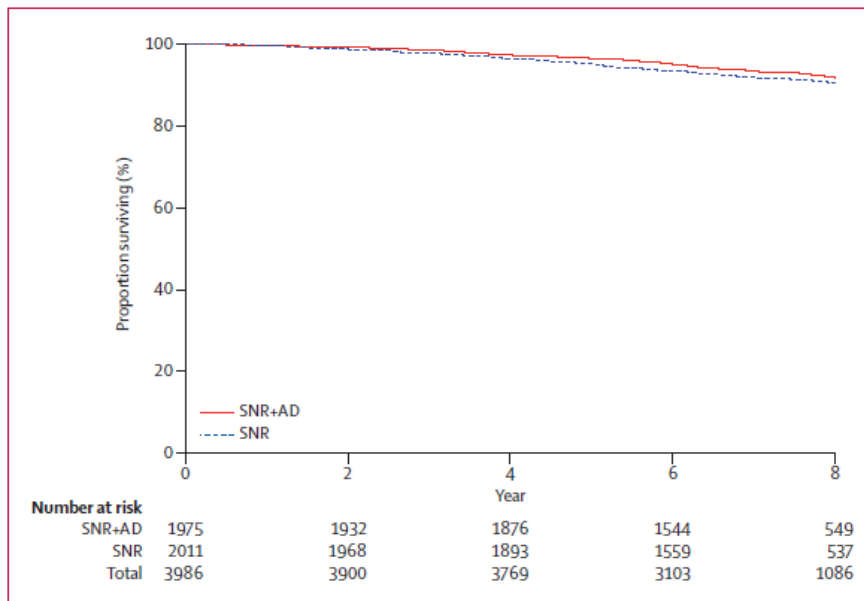


Figure 2: Overall survival for sentinel-node (SLN)-negative patients

Data as of Dec 31, 2009. For sentinel node resection (SNR) plus axillary dissection (AD), N=1975, 140 deaths. For SNR, N=2011, 169 deaths. Hazard ratio 1.20, 95% CI 0.96–1.50; p=0.12.

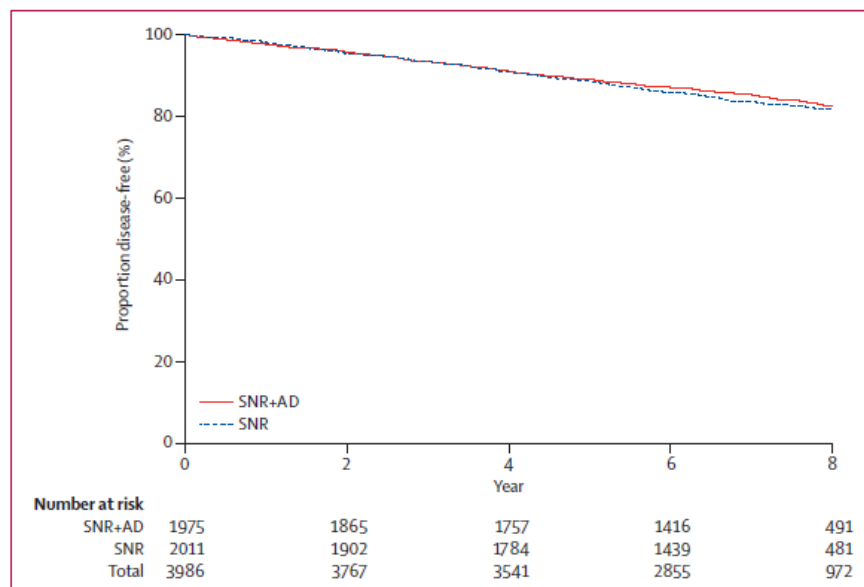


Figure 3: Disease-free survival for sentinel-node (SLN)-negative patients

Data as of Dec 31, 2009. For sentinel node resection (SNR) plus axillary dissection (AD), N=1975, 315 events. For SNR, N=2011, 336 events. Hazard ratio 1.05, 95% CI 0.90–1.22; p=0.54.

ประโยชน์จากการทำ Sentinel lymph node biopsy ในด้านการลด morbidity

การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล โดยไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมด มีการศึกษา ALMANAC trial²⁴ พบว่า อัตราการเกิดแขนบวมลดลง ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น และปัจจัยที่สำคัญคือ ช่วยลดปัญหาแขนบวมหลังผ่าตัดได้อย่างชัดเจน โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ผ่าตัด ALND พบภาวะแขนบวมมากเป็น 3 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ผ่าตัด SLNBx เพียงอย่างเดียว (13% vs 5%) นอกจากนี้ การทำ SLNBx ยังช่วยลดปัญหาไหล่ติดได้เช่นกัน

Table 2 Morbidity after SLN biopsy compared with ALND										
Morbidity	Veronesi et al ^{6a}		Sentinella/GIVOM ^{18a}		ALMANAC ^{9b}		ACOSOG Z0010/11 ^{19,20c}		NSABP B-32 ^{21a}	
	SLN	ALND	SLN	ALND	SLN	ALND	SLN	ALND	SLN	ALND
Wound infection	NR	NR	NR	NR	11%	15%	1%	8%	NR	NR
Seroma	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7.1 %	14%	NR	NR
Paresthesias	1%	68%	7%	15%	11%	31%	9%	44%	10%	36%
Lymphedema	0%	12%	4%	8%	5% ^d	13% ^d	7%	11%	8%	14%

Abbreviation: NR, not reported.

^a Morbidity data at 24 months.

^b Morbidity data at 12 months.

^c Morbidity data at 6 months.

^d Subjective rate of lymphedema presented.

การผ่าตัด Sentinel lymph node biopsy ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา neoadjuvant chemotherapy

จากการศึกษา SENTINA trial²⁵ ซึ่งทำการตรวจผู้ป่วย 1,022 คน ในกลุ่มที่มีแผนการให้การรักษาแบบ neoadjuvant chemotherapy โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่คลำพบต่อมน้ำเหลืองและไม่พบต่อมน้ำเหลืองก่อนการให้ยา และทำการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลก่อนให้ยาในกลุ่มที่คลำไม่พบต่อมน้ำเหลือง จากนั้นติดตามทำผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลหลังการให้ยาและพิสูจน์ความแม่นยำของการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลโดยการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ ยกเว้นกลุ่มที่มีผลการตรวจไม่พบการแพร่กระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลแต่แรก ผลการศึกษาพบว่า สามารถหาต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลพบในอัตราที่สูงถึง 99% ก่อนให้ยา และยังสามารถตรวจพบต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลหลังได้รับ neoadjuvant chemotherapy ระหว่าง 53-88% โดยพบว่าการใช้ combine technique และในรายที่ไม่เคยมีการทำการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลมาก่อน จะตรวจพบได้ง่ายกว่า ขณะที่ความแม่นยำ พบ false negative โดยรวมที่ 20% ซึ่งกลุ่มที่มี false negative สูง คือกลุ่มที่ตรวจพบการแพร่กระจายของโรคที่ต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลก่อนการให้ยา

โดยสรุป การตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลหลังการให้ยา neoadjuvant chemotherapy ยังสามารถตรวจพบต่อมน้ำเหลืองได้สูงกว่า 80% และมีความแม่นยำสูงหากใช้ combine technique ซึ่งเกิดประโยชน์ช่วยให้สามารถลดการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ได้

SENTINA trial²⁵

	Arms A and B	Arm B	Arm C	p
Hot spot on lymphoscintigraphy	1014/1022 (99%)	236/360 (66%)	476/592 (80%)	<0.0001
Overall surgical detection rate (n/N; 95% CI)	99.1% (1013/1022; 98.3–99.6)	60.8% (219/360; 55.6–65.9)	80.1% (474/592; 76.6–83.2)	<0.0001
Overall surgical detection rate with radiocolloid alone	98.8% (573/580; 97.5–99.5)	52.9% (126/238; 46.4–59.4)	77.4% (301/389; 72.9–81.4)	..
Overall surgical detection rate with radiocolloid and blue dye	99.5% (399/401; 98.2–99.9)	76.2% (80/105; 66.9–84.0)	87.8% (144/164; 81.8–92.4)	..
Sentinel lymph nodes removed				
0	9/1022 (1%)	141/360 (39%)	118/592 (20%)	..
1	284/1022 (28%)	96/360 (27%)	142/592 (24%)	..
2	294/1022 (29%)	56/360 (16%)	131/592 (22%)	..
3	186/1022 (18%)	22/360 (6%)	81/592 (14%)	..
4	114/1022 (11%)	20/360 (6%)	59/592 (10%)	..
>4	135/1022 (13%)	25/360 (7%)	61/592 (10%)	..
At least one sentinel node removed				
All patients	Mean 2.7, median 2.0	Mean 2.4, median 2.0	Mean 2.7, median 2.0	<0.0001
Radiocolloid alone	Mean 2.6, median 2.0	Mean 2.3, median 2.0	Mean 2.6, median 2.0	0.012
Radiocolloid and blue dye	Mean 2.8, median 2.0	Mean 2.6, median 2.0	Mean 2.9, median 3.0	0.059

Data are n/N (%), unless otherwise stated.

	Arm B (n=64)	Arm C (n=226)
Overall false-negative rate (n/N; 95% CI)	51.6% (33/64; 38.7–64.2)	14.2% (32/226; 9.9–19.4)
False-negative rate, according to number of sentinel nodes removed		
1	66.7% (16/24)	24.3% (17/70)
2	53.8% (7/13)	18.5% (10/54)
3	50.0% (5/10)	7.3% (3/41)
4	50.0% (3/6)	0.0% (0/28)
5	18.2% (2/11)	6.1% (2/33)
False-negative rate, according to detection technique		
Radiocolloid alone	46.2% (18/39)	16.0% (23/144)
Radiocolloid and blue dye	60.9% (14/25)	8.6% (6/70)

Data are rate (number of patients), unless otherwise stated.

การผ่าตัด Sentinel lymph node biopsy ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดที่รักแร้หรือผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลมาก่อน

มีการศึกษาในผู้ป่วยที่เคยผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลมาก่อน พบว่าสามารถใช้การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลในผู้ป่วยที่เคยผ่าตัดเซนติเนลมาก่อน สูงถึง 74% ซึ่งพบการแพร่กระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลือง 11-35% โดยกลุ่มที่มีโรคแพร่กระจายได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมด เมื่อติดตามผู้ป่วยเหล่านี้ประมาณ 2 ปี ไม่พบการเกิดโรคซ้ำที่รักแร้ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเฉพาะต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล²⁶ ดังนั้น หากมีความจำเป็น การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลในผู้ป่วยที่เคยมีการผ่าตัดที่รักแร้มาก่อน ก็สามารถทำได้

การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (Axillary lymph node dissection)

การทำ ALND นั้นเป็นการผ่าตัดเพื่อนำเอาเนื้อเยื่อ loose areolar tissue ที่อยู่ใน axilla ซึ่งมีต่อมน้ำเหลืองอยู่ภายในออก โดยเนื้อเยื่อเหล่านี้ส่วนใหญ่จะอยู่บริเวณหน้าหรือใต้ต่อ axillary vein การทำ ALND สามารถแบ่งออกได้หลายประเภท ทั้งนี้ขึ้นกับขอบเขตของการผ่าตัด โดยมีการเลาะ level 1 เพียงอย่างเดียว, การเลาะ level 1 และ level 2 และการเลาะตั้งแต่ level 1 จนถึง level 3 (complete axillary dissection)

ในปัจจุบันการทำ ALND โดยทั่วไปจะหมายถึงการเลาะเพียง level 1 และ 2 เท่านั้น ส่วนการทำ complete ALND นั้นจะทำเมื่อพบว่ามีการแพร่กระจายใน level 3 ผิดปกติ หรืออาจพิจารณาทำในกลุ่มที่ก้อนมะเร็งอยู่ในระยะ T3 หรือ T4 ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีโอกาสกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง level 3 ได้สูง

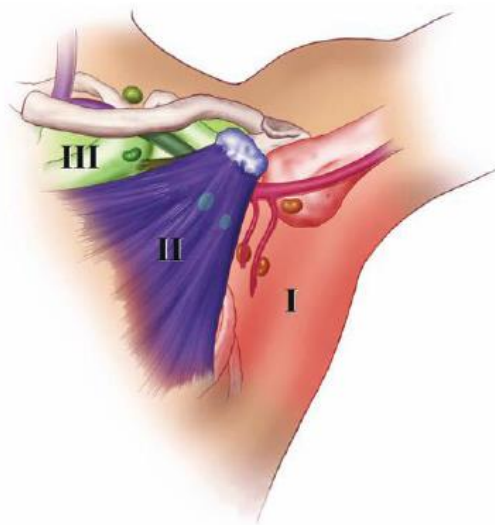


Fig 5 Axillary lymph node group

ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด Axillary lymph node dissection

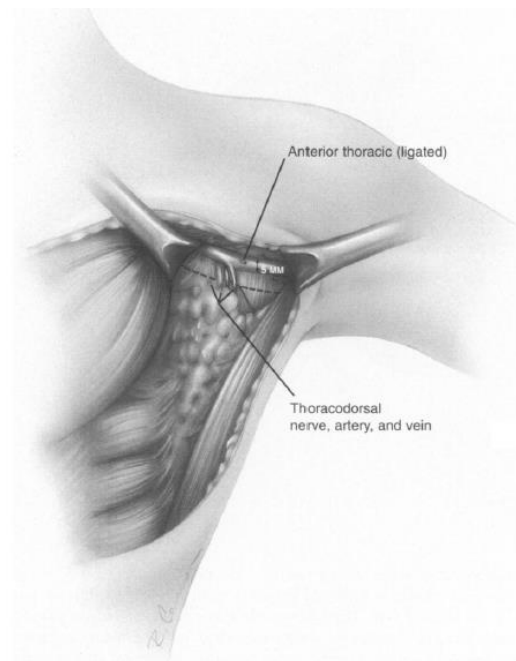
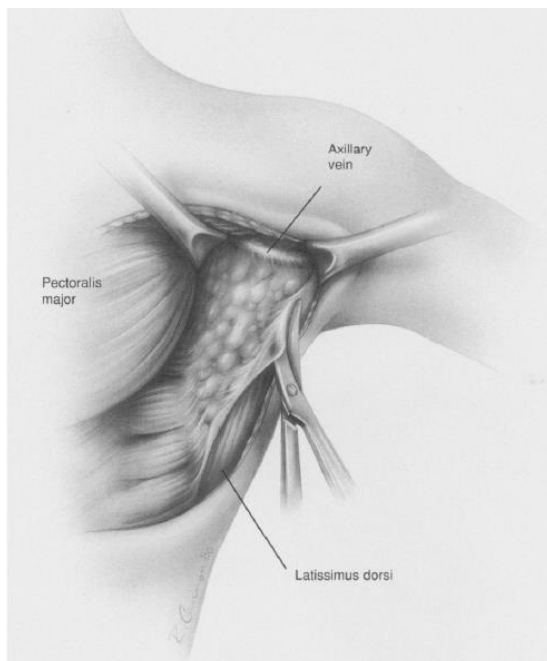
1. ตรวจพบ axillary metastasis จากการตรวจ FNA หรือ core needle biopsy ก่อนผ่าตัด
2. ตรวจพบ SLN positive ในขณะที่ผ่าตัดจาก frozen section หรือ imprint cytology
3. ไม่สามารถทำ SLN biopsy ได้
4. ตรวจหา SLN ไม่พบ (failed SLN biopsy)
5. พบต่อมน้ำเหลืองที่สงสัยว่าจะมีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งในขณะที่ผ่าตัด
6. Axillary lymph node recurrence
7. เพื่อเป็นข้อมูล backup ในกรณีที่ต้องการประเมินความถูกต้องของการทำ SLNBx

วิธีการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ Axillary lymph node dissection

การทำ ALND โดยทั่วไปมักทำภายใต้การระงับความรู้สึกแบบทั่วไป (general anesthesia) สามารถทำผ่าตัดผ่านแผลเดียวกันกับแผลผ่าตัดที่เต้านมหรือใช้แผลผ่าตัดที่รักแร้แยกจากกันก็ได้ โดยลำดับแรกให้เลาะ skin flap ไปจนถึงขอบเขตของการทำ ALND ที่ต้องการ (ด้าน superior เป็น axillary vein, ด้าน medial เป็นขอบนอกของ pectoralis major muscle, ด้าน lateral เป็นขอบนอกของ latissimus dorsi muscle) จากนั้นเลาะไปตามขอบนอกของ pectoralis major และ minor muscle โดยระวังการบาดเจ็บต่อ medial pectoral nerve

เปิด axillary fascia บริเวณด้านหน้าของ axillary vein และขอบด้านข้างของ pectoralis minor muscle เพื่อเข้าสู่ axilla จากนั้นดึงเนื้อเยื่อที่อยู่ใน axilla มาทางด้าน inferolateral จะทำให้เห็น axillary vein รวมทั้งหลอดเลือดและเส้นประสาท medial pectoral ซึ่งทอดอ้อมขอบนอกของ pectoralis minor เข้าสู่ด้านลึกของ pectoralis major muscle จากนั้นใช้ retractor ดึง pectoralis major และ minor ไปด้าน medial เพื่อเข้าหาเนื้อเยื่อใน level 2 พร้อมกับพยายามเลาะเนื้อเยื่อบริเวณนี้ออก

ดึงเนื้อเยื่อของ axilla แยกจากผนังทรวงอกมาทางด้าน lateral เพื่อหา long thoracic nerve ซึ่งไปเลี้ยง serratus anterior muscle โดยเส้นประสาทนี้จะวางอยู่ชิดกับผนังทรวงอก ระหว่างนี้อาจพบแขนงของ axillary vein สามารถตัดและผูกหลอดเลือดเหล่านี้ได้ จากนั้นหาเส้นประสาทและหลอดเลือด thoracodorsal ซึ่งไปเลี้ยง latissimus dorsi muscle โดยพยายามเลาะเนื้อเยื่อของ axilla ออกจากหลอดเลือดและเส้นประสาททั้ง 2 เส้นนี้ อย่างระมัดระวัง จากนั้นนำเนื้อเยื่อของ axilla ออก





ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด Axillary lymph node dissection

1. Lymphedema

พบได้ประมาณ 2-43% โดยพบได้มากขึ้นในกลุ่มที่ผ่าตัด ALND with RT (8.3% axillary RT alone, 9.1% axillary sampling + RT, 7.4% axillary clearance, 38.3% ALND + RT) ข้อมูลจาก ALMANAC trial เทียบการทำ ALND กับ SLNBx พบว่ากลุ่มที่ทำ SLNBx พบ lymphedema ได้ 5% ส่วน ALND พบได้ 13%

2. Axillary web syndrome

มีลักษณะเป็นเส้นแข็งตั้งอยู่ใต้ผิวหนังบริเวณรักแร้จนถึงด้านในของแขนส่วนบน สาเหตุเกิดจากการมี thrombosis ภายในหลอดเลือดดำหรือท่อน้ำเหลืองใต้ผิวหนัง

3. Sensory morbidity

ส่วนใหญ่เป็นผลมาจากการตัด intercostobrachial nerve ทำหน้าที่รับความรู้สึกจากผิวหนังบริเวณรักแร้ ส่วนบนของแขนด้านในรวมทั้งส่วนบนของเต้านม ข้อมูลจาก ALMANAC trial พบว่า การทำ SLNBx สามารถลดการสูญเสียความรู้สึกบริเวณนี้ได้มากกว่าเมื่อเทียบกับการทำ ALND (11%SLNBx vs 31%ALND)

4. Shoulder dysfunction

ข้อมูลจาก ALMANAC trial พบว่าความสามารถในการขยับข้อไหล่ในกลุ่มที่ทำ SLNBx ดีกว่ากลุ่มที่ทำ ALND โดยเฉพาะในช่วง 1 เดือนแรกหลังการผ่าตัด และมักจะมีอาการดีขึ้นจนไม่มีความแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามการสอนให้ผู้ป่วยฝึกบริหารข้อไหล่ก็ยังเป็นสิ่งสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้

การผ่าตัด Axillary lymph node dissection เทียบกับ Radiation therapy

จากการศึกษาชื่อ After Mapping of the axilla : Radiotherapy or Surgery? (AMAROS)²⁷ ซึ่งเป็นการศึกษาเพื่อประเมินผลของการควบคุมโรคเฉพาะที่ของการฉายรังสีรักษาที่รักแร้เทียบกับการผ่าตัด ALND ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ วิธีการศึกษาเริ่มจากการเลือกผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งเต้านมขนาดน้อยกว่า 5 เซนติเมตร และคลำต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ไม่ได้ จำนวน 4,806 คน ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการทำ SLNB และมีผู้ป่วยทั้งสิ้น 1,425 คน ที่ได้รับการยืนยันว่ามีการกระจายของมะเร็งมาที่ต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล ผู้ป่วยทั้ง 1,425 คนจะถูกสุ่มแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มแรกได้รับการผ่าตัด ALND และกลุ่มที่สองได้รับการฉายรังสีที่รักแร้ (axillary RT) ซึ่งการฉายรังสีจะครอบคลุมถึงต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ทั้งสามระดับและทางด้าน medial ของ supraclavicular fossa ปริมาณรังสีที่ใช้คือ 50 Gy ใน 25 ครั้ง ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่ม ALND มีอัตราการเกิดซ้ำที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ที่ 5 ปี เท่ากับ 0.43% เทียบกับ 1.2% ในกลุ่ม axillary RT และเมื่อวิเคราะห์ DFS ที่ 5 ปี และ อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีแล้ว พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

Reference

1. Halsted WS. A Clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast: and a brief consideration of the supraclavicular operation and of the results of operations for cancer of the breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins hospital. *Ann Surg* 1898;28:557-76.
2. Donegan WL. An introduction to the history of breast cancer. In: Donegan WL, Spratt JS editor. *Cancer of the breast*. 5th ed. St Louis; WB Saunders; 1995. P1-19.
3. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948;2:7-13
4. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567-75
5. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:822-828
6. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
7. NCCN guideline V.2.2017
8. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2014
9. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al. Pathologic Margin Involvement and the Risk of Recurrence in Patients Treated with Breast-Conserving Therapy. *Cancer* 1996;78:1921.
10. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000;18:1668-75.
11. Rusby JE, Smith BL, Gui GP. Nipple sparing mastectomy. *Br J Surg* 2010;97:305-16
12. Crowe JP Jr, Kim JA, Yetman R, Banbury J, Patrick RJ, Baynes D. Nipple-Sparing Mastectomy: Technique and Results of 54 Procedures. *Arch Surg* 2004;139:148-50
13. Komorowski AL, Zanini V, Regolo L, Carolei A, Wysocki WM, Costa A. Necrotic Complications after Nipple- and Areola-Sparing Mastectomy. *World J Surg* 2006;30:1410-3
14. Boneti C, Yuen J, Santiago C, Diaz Z, Robertson Y, Korourian S, et al. Oncologic Safety of Nipple Skin-Sparing or Total Skin-Sparing Mastectomies With Immediate Reconstruction. *J AM Coll Surg* 2011;212:686-93.

15. Gerber B, Krause A, Dieterich M, Kundt G, Reimer T. The Oncological Safety of Skin Sparing Mastectomy with Conservation of the Nipple-Areola Complex and Autologous Reconstruction: An Extended Follow-Up Study. *Ann Surg* 2009;249:461-8.
16. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Curigliano G, Rey PC, Botteri E, et al. Risk factors associated with recurrence after nipple-sparing mastectomy for invasive and intraepithelial neoplasia. *Ann Oncol* 2012;23:2053-8.
17. Hiram S Cody III Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast cancer Res* 2001;3:104-8.
18. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-398.
19. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, Whitworth PW, Blumencranz PW, Reintgen DS, et al. Association of Occult Metastases in Sentinel Lymph Nodes and Bone Marrow With Survival Among Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. *JAMA* 2011;306:385-93.
20. Galimberti V. Update of the IBCSG trial 23-01 to compare axillary dissection vs no axillary dissection in patients with clinical node negative breast cancer and micrometastasis in the sentinel node. San Antonio Breast Conference; 2011.
21. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
22. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Ten-Year Results of a Randomized Controlled Study. *Ann Surg* 2010;251:595-600.
23. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet oncol* 2010;11:927-33.
24. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-608.
25. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicenter cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14:609-18.
26. Kothari MS, Rusby JE, Agusti AA, MacNeill FA. Sentinel lymph node biopsy after previous axillary surgery: A review. *EJSO* 2012;38:8-15.
27. Donker M, Van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer(EROTC10981-22023 AMAROS): a randomized, multicenter, open label, phase3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303-10.