

Axillary management in breast cancer

บรรยายโดย อ.วิชัย วาสนาสิริ

เรียบเรียงโดย R2 กัญญ์ศรณ์ อัครลาวัณย์

อาจารย์ผู้ดูแล นพ.กำพล รัชวรพงศ์

มะเร็งเต้านม ปัจจุบันมีอุบัติการณ์ของโรคเพิ่มสูงขึ้นในสตรีไทย พบมากในสตรีอายุ 30-70 ปี จากข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี 2556-2558 พบว่าอัตราการเกิดโรคมะเร็งเต้านมเป็นอันดับ 1 ในเพศหญิง มีอุบัติการณ์ คือ 31.4:100,000 โดยผู้ป่วยกว่าร้อยละ 60 ตรวจพบมะเร็งเต้านมระยะที่ 2 และ 3 ตั้งแต่เริ่ม

การกระจายของมะเร็งเต้านมไปยังต่อมน้ำเหลืองถือเป็นปัจจัยสำคัญในการพยากรณ์โรคโดย ผู้ป่วยที่ไม่มีการลุกลามของโรคไปยังต่อมน้ำเหลือง มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงถึง 99% แต่หากผู้ป่วยมีการลุกลามของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เหลือเพียง 85% และหากมีการลุกลามของโรคไปยังอวัยวะอื่นจะทำให้มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เหลือเพียง 25% (ข้อมูลรวบรวมจาก SEER database (national cancer institute data 2008-2014))

การรักษาด้วยวิธีผ่าตัดเต้านมถือเป็นการรักษาเฉพาะที่แล้ว ยังมีการผ่าตัดบริเวณรักแร้ โดยมีวัตถุประสงค์ในการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ ดังต่อไปนี้

1. เพื่อประเมินการลุกลามของโรค

ทำไมถึงมีการแบ่งจำนวนต่อมน้ำเหลืองเพื่อ staging?

เหตุผลที่แบ่งจำนวนต่อมน้ำเหลืองจาก pathologic staging พบว่า มีการเปลี่ยนแปลงของ overall survival และ disease free survival ของจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่แตกต่างกัน โดยมีความแตกต่างกันมากในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการลุกลามของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยที่มีการลุกลามของต่อมน้ำเหลือง 1-3 ต่อมน้ำ และผู้ป่วยที่มีการลุกลามของต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 4 ต่อมน้ำ (NSABP study)

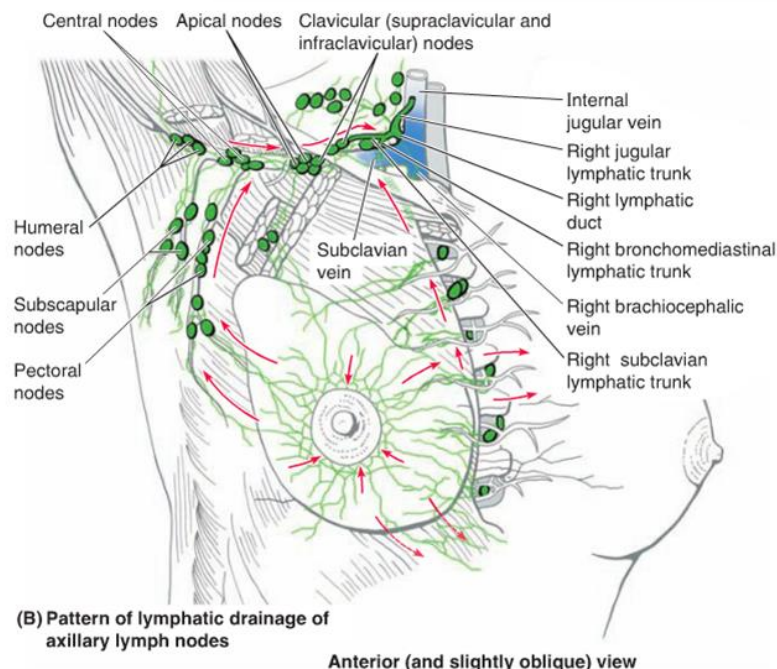


Fig. 1 Anatomy of lymphatic drainage of breast

2. เพื่อกำจัดมะเร็งที่ลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง และ เพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม

โดย มีวิธีการผ่าตัด 3 วิธี

1. Sentinel lymph node biopsy (SLNB)
2. Axillary lymph node dissection (ALND)
3. Axillary lymph node sampling (ALNS)

Sentinel lymph node biopsy คือ การ screening axillary lymph node metastasis

เนื่องจากการ drain ของน้ำเหลืองบริเวณเต้านมจะต้องผ่าน subareolar plexus ก่อนไหลไปยัง axilla lymph node ทำให้เราสามารถฉีดสี หรือ สารรังสีเพื่อติดตามการไหลเวียนของต่อมน้ำเหลืองได้โดยฉีดสีรอบๆ ลานนม โดยต่อมน้ำเหลืองที่ฉีดสี จะถูกนำมาส่องตรวจ 2-3 ต่อมนเพื่อดูการกระจายของเซลล์มะเร็ง

ต่อมน้ำเหลืองที่มีเซลล์มะเร็งอยู่จะแบ่งออกเป็นสามกลุ่มขึ้นอยู่กับปริมาณเซลล์ ดังต่อไปนี้

1. ITC หรือ Isolated tumor cell คือพบกลุ่มของเซลล์มะเร็งน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.2 mm จัดเป็น pN0(i+)
2. Micrometastasis คือ พบกลุ่มของเซลล์มะเร็งขนาดใหญ่กว่า 0.2 แต่ไม่เกิน 2 mm จัดเป็น pN1mi
3. Macrometastasis คือพบกลุ่มของเซลล์มะเร็งขนาดใหญ่กว่า 2 mm จัดเป็น pN1 หรือมากกว่า

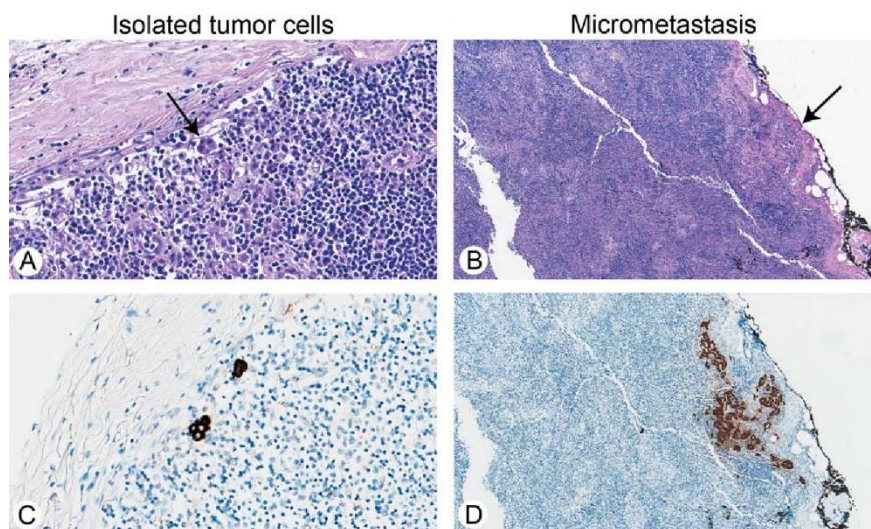
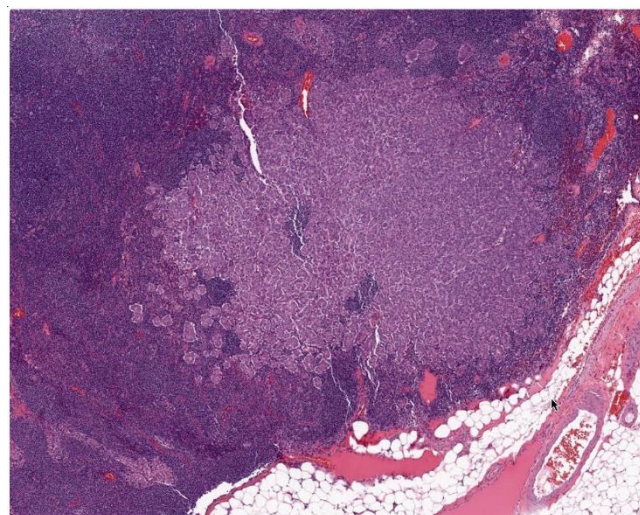


Fig. 2 A: Isolated tumor cell (ITC), B: Micrometastasis



Macrometastasis to a sentinel lymph node in axilla (H&E, 2x)

Fig. 3 Micrometastasis of sentinel lymph node in axilla

ภาพจากซ้ายมือไปยังขวามือคือ isolated tumor cell micrometastasis และ macrometastasis ตามลำดับ

Gloyeske, Nika C et al. "Outcomes of breast cancer patients with micrometastases and isolated tumor cells in sentinel lymph nodes." *In vivo* 25 6 (2011): 997-1001. Macrometastasis Contributed by Sucheta Srivastava, M.D. จากการรวบรวมการศึกษาเกี่ยวกับ positive sentinel lymph node พบ 61-64.6% เป็น macrometastasis, 23-25.9% micrometastasis และ 9.4-16% isolated tumour cell ความแตกต่างของผลบวกแต่ละชนิดของต่อมน้ำเหลืองนี้อาจทำให้มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตและการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมบริเวณรักแร้ได้เนื่องจากการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองรักแร้ออกทั้งหมดมักทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาและภาวะแทรกซ้อนเหล่านั้นเป็นสิ่งที่ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังผ่าตัดต่ำลงจึงได้มีการหา minimal invasive technique for axillary surgery และยังมีประสิทธิภาพเพียงพอในการ detect metastasis lymph node เราสามารถใช้ minimal invasive technique เพื่อประเมิน axillary staging ได้ด้วยวิธีใด และมีประสิทธิภาพเทียบเท่าหรือดีกว่าการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองรักแร้ทั้งหมดหรือไม่?

จาก ALMANAC trial ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการทำ SLNB จากการนำผู้ป่วย invasive breast cancer จำนวน 40 คนมาทำ SLNB แล้วตามด้วย ALND พบว่าการทำ SLNB สามารถ localized metastasis node ได้มากถึง 90% โดยมี False negative rate < 5% ใน phase 2 ALMANAC trial (พฤศจิกายน 1999) เป็น randomised control trial เปรียบเทียบ arm morbidity ระหว่าง SLNB กับผู้ป่วย ALND ที่มี Clinical node negative โดยพบว่า SLNB มี arm morbidity น้อยกว่า และผู้ป่วยมี QOL ดีกว่าผู้ป่วย ALND โดย มี cost effective ไม่ต่างกัน ดังตารางที่แสดงให้เห็นด้านล่าง

12 months after surgery	SLNB	ALND
Pain	28.7%	46.8%
Numbness	24.9%	81.2%
Limit range of motion	6.4%	20.7%
Arm swelling	3.5%	14.3%

หลังจากนั้นการทำ SNLB จึงเริ่มกลายเป็นมาตรฐานในการประเมิน staging of axilla ในปี 1999-2004 NSABP B-32 ได้รวบรวมผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 5611 คน โดยแยกผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกผู้ป่วยได้รับการทำ SLNB + ALND และกลุ่มที่สองผู้ป่วยได้รับการทำ SLNB และทำ ALND ต่อเมื่อ SLNB positive เท่านั้น โดย SLNB positive หมายถึง ต่อมน้ำเหลืองที่ ติดสี, มี radioactive ขนาดใหญ่และแข็งหรือมีลักษณะสงสัยว่ามีการลุกลามของมะเร็ง โดยพบว่า SLNB สามารถทำให้ตรวจพบต่อมน้ำเหลืองได้สูงถึง 97% โดยพบว่าการลุกลามของมะเร็งในต่อมน้ำเหลือง 26% โดยมีความแม่นยำของการตรวจพบต่อมน้ำเหลืองสูงถึง 97% และต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจไม่พบมีเพียง 9.8% การทดลองดังกล่าวไม่พบความแตกต่างของ disease free survival, overall survival และ local recurrence จากการทดลองดังกล่าวทำให้สรุปได้ว่า ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งเต้านมระยะแรกและไม่มีอาการทางคลินิกของการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหากทำ SLNB แล้วไม่พบการลุกลามของมะเร็ง ไม่มีความจำเป็นต้องเลาะต่อมน้ำเหลืองออกเพิ่มอีก โดยมี EIO trial ในปี 2010 ที่ให้ผลเช่นเดียวกันกับ NSABP B-32 ACOSOG และ NCCN จึงแนะนำให้มีการเลาะต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมดหากตรวจพบว่าการลุกลามของมะเร็งจาก SNLB

มีความจำเป็นจะต้องเลาะต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมดหรือไม่ในผู้ป่วยที่มี positive SLNB?

ACOSOG Z0011 ได้รวบรวมผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี clinical T1-T2,N0 ,M0 ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ breast conserved ซึ่งตรวจพบว่ามีต่อมน้ำเหลือง 1-2 ต่อมนที่มีการลุกลามของมะเร็งจาก SLNB โดยวิธี H&E โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรก ผ่าตัดนำต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมด และกลุ่มที่สองไม่ได้ทำการผ่าตัดต่อ โดยผู้ป่วยทุกคนได้รับการรักษาด้วย whole breast radiation ทุกคน และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตามมาตรฐาน ผู้ป่วย 891คนถูกแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม 466 คน random ให้ได้รับการรักษาด้วย SNLB เพียงอย่างเดียว และ 445 คน random ให้ได้รับการรักษาโดยการ SLNB+ALND ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมี favorable characteristic histopathology

- ในกลุ่ม SLNB พบ micrometastasis 38%
 - ในกลุ่ม ALND พบ micrometastasis 45% จาก SLN และพบ positive lymph node เพิ่ม 27% จาก ALND
- 97% ของผู้ป่วยในกลุ่ม SLN ได้รับ adjuvant chemotherapy
58% ของผู้ป่วยในกลุ่ม ALND ได้รับ chemotherapy และอีก 46% ได้รับ hormone therapy

หลังจากการติดตามการรักษาโดยมี median follow up time ที่ 6.3 ปี พบ local recurrence 2% ในกลุ่ม SLNB และ 4% จากกลุ่ม ALND 0.9% (ผู้ป่วย 4 ราย) ในกลุ่ม SLNB และ 0.5% (ผู้ป่วย 2 ราย) ในกลุ่ม ALND พบ local recurrence ที่เต้านมข้างเดิมกับที่ได้รับการผ่าตัด โดยไม่พบความแตกต่างของ disease free survival และ overall survival ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ACOSOG Z0011 นั้นไม่ได้รวบรวมผู้ป่วยที่มี clinical T3,ผู้ป่วยที่เคยผ่าตัดเต้านมมาก่อน,ผู้ป่วยที่ได้รับ neoadjuvant chemo ผู้ป่วยทั้งหมด ได้รับการฉายแสงแบบ accelerated partial breast radiation หรือ whole breast radiation แต่ไม่ได้รับการฉายแสงบริเวณรักแร้ โดยตามมาตรฐานปัจจุบันหากพบ SLNB positive ยังมีการแนะนำให้ทำ ALND แต่หากผู้ป่วยมี clinical T1 หรือ T2, พบ sentinel positive เพียง 1-2 ต่อมน มี plan whole breast radiation และไม่ได้ได้รับ neoadjuvant therapy มาก่อนหน้านี้ สามารถพิจารณาไม่ทำ ALND (recommedation category 1 จาก guideline NCCN ที่อ้างอิงตาม ACOSOG Z0011) ดังนั้นจึงมีการศึกษาเพิ่มเติม

โดยตั้งคำถามว่าเราจำเป็นต้องนำต่อมน้ำเหลืองที่มีเซลล์มะเร็งออกทั้งหมด จริงหรือ?

จาก NSABP B-32 พบ positive sentinel lymph node โดย positive lymph node นั้น คือ ITC 11%, micrometastasis 4% เมื่อนำผู้ป่วยรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมดพบว่า absolute risk reduction ของ overall survival ในผู้ป่วย ITC ลดลงเพียง 1.2% โดยไม่พบว่าการทำ ALND มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตผู้ป่วยในกลุ่มดังกล่าว จากรายงานการวิจัยของ ACOSOG Z0010 และ NSABP B-32 ได้ทำการศึกษาอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับ systemic adjuvant chemotherapy โดยจะให้ยาในผู้ป่วยที่ตรวจพบมีการย้อมติดสี Immunohistochemistry (IHC) ในต่อมน้ำเหลือง ส่วนกลุ่มที่SLN positive แต่ IHC negative ไม่ได้รับยาโดยติดตามผู้ป่วยไป 5 ปีพบว่าผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่มากถึง 95% และไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่ม

IBCSG 23-01 trial ได้ศึกษาผลการรักษาของผู้ป่วยที่ตรวจพบ micrometastasis ใน sentinel lymph node โดยได้ random ผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้รับการผ่าตัด ALND อีกกลุ่มไม่ได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้เพิ่มเติมอีก 91% ของผู้ป่วยทั้งหมดผ่าตัดเต้านมด้วยวิธี BCT

96% ของผู้ป่วยทั้งหมดได้รับ systemic adjuvant chemotherapy

โดยในกลุ่มที่ทำ ALND พบว่ามีต่อมน้ำเหลืองที่มีเซลล์มะเร็งอยู่เพิ่มอีก 13% เมื่อติดตามอาการไป 5 ปี ไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิต โดยในกลุ่ม SLN only มี 5 year survival 87.8% และกลุ่ม ALND มี 5 year survival 84.4% ในผู้ป่วยกลุ่ม SLN พบ recurrent unresected axilla น้อยกว่า 1% จากข้อมูลดังกล่าวจึงสรุปได้ว่า หากพบ micrometastasis ในต่อมน้ำเหลือง sentinel ไม่มีความจำเป็นต้องทำ ALND แล้วผลจะแตกต่างกันหรือไม่ ในผู้ป่วยกลุ่ม macrometastasis SLN

จาก ACOSOG Z0011 ที่พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของ overall survival และ disease free survival จากการศึกษาต่อเนื่องหลังจาก NCCN นำ ACOSOG Z0011 บรรจุใน recommendation พบว่ามีการ recurrence ของต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้น้อยกว่า 2% ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลือง จากรายงานดังกล่าวสรุปได้ว่า หากผู้ป่วยมีลักษณะตรงตามข้อบ่งชี้จาก ACOSOG Z0011 ถึงแม้ว่าจะมี macrometastasis ก็ไม่ได้แนะนำให้ทำ completion ALND อีกต่อไป ถึงแม้ว่า sentinel lymph node จะสามารถ mapping lymph node metastasis ได้อย่างแม่นยำ อย่างไรก็ตามต่อมน้ำเหลืองที่ SLN positive มักจะเป็น level I ดังนั้นจึงมีการศึกษา skip metastasis จาก รพ. Ankara ประเทศตุรกี ได้ทำการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด ALND โดยผู้ป่วยที่ตรวจพบ lymph node positive ที่ level II, III โดยไม่พบ metastasis/ micrometastasis จาก IHC จะถือว่าผู้ป่วยรายนั้นมี skip metastasis ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย 10% มี skip metastasis จาก ผู้ป่วย 47.2% ที่พบว่าการลุกลามของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ คิดเป็น 4.75% จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการ ALND อย่างไรก็ตาม SLN ก็ไม่ถือว่า non inferior กว่า ALND ใน axillary staging

ขั้นตอนการทำ SLNB

หลังจากดมยาสลบจัดทำให้ผู้ป่วยนอนหงายบนเตียงโดยยกแขนข้างที่ต้องการทำ SLN ขึ้นเหนือศีรษะเพื่อ exposure รักแร้

1. Injection dye 5 ml ที่ peri-lesion/ peri-areola / subdermal หลังจากนั้นรอด้านม 5-10 นาที

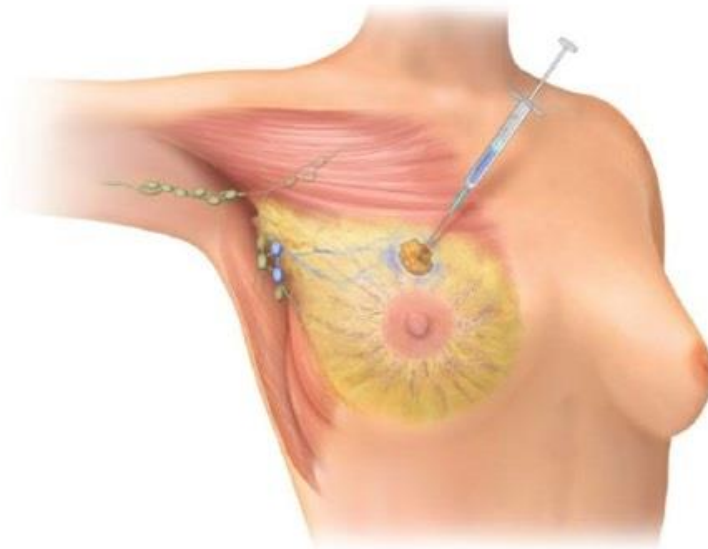


Fig. 4 Peritumoral injection of blue dye using 25-gauge needle

2. Incision : 2 cm below inferior axillary fold
3. หาต่อมน้ำเหลืองที่ติดสี อย่างน้อย 3 ต่อมน เพื่อส่ง frozen section โดย Positive sentinel lymph node จะมีลักษณะ คือ ติดสี หรือ พบเห็นว่ามีสีวิ่งเข้ามาหาก้อน ก้อนขนาดใหญ่ คล้ำได้ มีลักษณะแข็ง

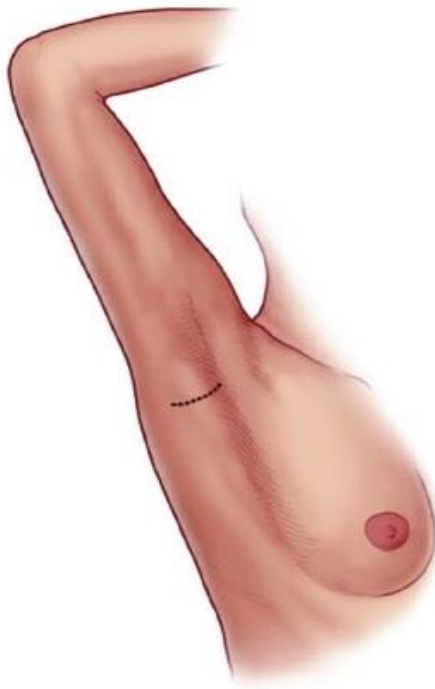


Fig. 5 Ipsilateral arm is raised over the patient's head. The incision site is represented by the dotted line

Role of SLNB in post neoadjuvant therapy ได้มีการศึกษาเพื่อหา False negative rate ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยได้รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วย clinical N1 stage II, IIIa และ IIIb ที่ได้รับการ USG+FNA ยืนยันว่ามี การลุกลามของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง เมื่อได้รับ neoadjuvant therapy แล้วนำมาทำ SLNB และตามด้วยการทำ ALND โดยผู้ป่วยจะต้องพบต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 2 ต่อมนั้นไปจาก sentinel จากข้อมูลพบ False negative rate 12.6% จาก dye mapping โดยถ้าใช้ dual agent FNR จะลดลงเหลือ 10.8% โดยมีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งที่ได้รับการ clip ตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองก่อนการผ่าตัด และต่อมน้ำเหลืองที่ clip ไว้ติดสี 1 ต่อมาจาก sentinel ซึ่ง FNR ในกรณีนี้เหลือเพียง 6.8% จากข้อมูลใน ACOSOG Z1071 ข้างต้น ทำให้เกิด SENTINA trial โดยออกแบบมาเพื่อศึกษา detection rate และ false negative rate เมื่อนำผู้ป่วย clinical node negative และ clinical node positive หลังจากให้ยาเคมีบำบัดแล้วนำมาทำ sentinel lymph node พบว่ามี SLN มี detection rate 80% และ false negative rate 14% โดย false negative rate ลดลงขึ้นกับจำนวนต่อมน้ำเหลือง sentinel พบว่า หากนำ ต่อมน้ำเหลือง Sentinel ออก 1 ต่อมนั้น มี FNR 24% 2 ต่อมนั้น มี FNR 18% และ 3 ต่อมนั้น มี FNR เหลือเพียง 8% พบว่าหลังจากได้รับ neoadjuvant ผู้ป่วยมี axillary recurrence ในกลุ่ม BCT 15-22% และ 17-22% กลุ่ม mastectomy โดยปัจจัยการเกิด recurrence คือต่อมน้ำเหลืองที่ไม่ได้ถูกนำออกไป จึงได้มีการศึกษาต่อใน Alliance trial (A11202) โดยนำผู้ป่วย clinical T1-T3 N1 M0 ที่มี positive sentinel หลังจากได้รับ neoadjuvant chemotherapy แบ่งเป็นสองกลุ่ม โดยกลุ่มแรกได้รับการผ่าตัด ALND ตามด้วย Whole breast radiation ส่วนอีกกลุ่มไม่ได้รับการผ่าตัดแต่ได้รับการฉายแสงบริเวณเต้านม โดย trial นี้อยู่ระหว่างการศึกษาและจะสรุปผลในปี 2024 ดังนั้นในปัจจุบัน หากผู้ป่วยได้รับ neoadjuvant chemotherapy และยังมี clinical node positive แนะนำให้ทำ ALND หากผู้ป่วยมี clinical node negative แนะนำให้ใช้ dual tracer ในการทำ SLNB หรือ ลด false negative rate ด้วยการ clip positive lymph node ก่อนได้ neoadjuvant chemotherapy เพื่อลด false negative rate ให้น้อยที่สุด โดยหากยังมี sentinel lymph node positive, sentinel ไม่ติดสี แนะนำให้ทำ ALND และหากมีอาการทางคลินิกตรงกับ ACOSOG Z0011, มี micro-metastasis หรือ negative SLN ไม่จำเป็นต้องทำ ALND โดยผู้ป่วยทุกรายควรได้รับ adjuvant chemotherapy และ postoperative RT

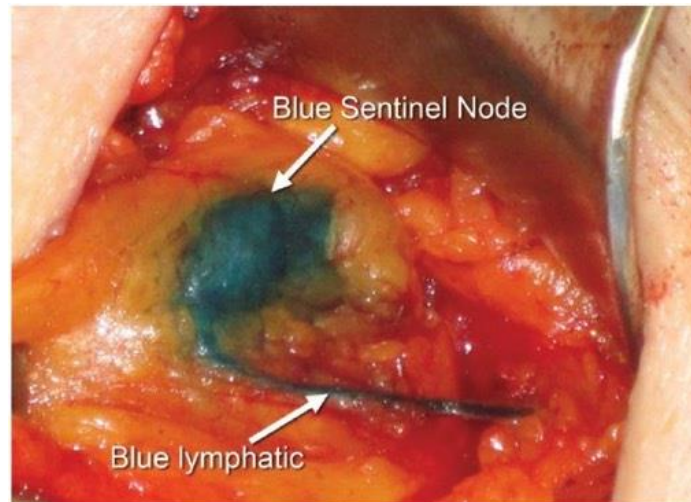


Fig. 6 Visualization of blue-stained lymphatic traveling to the blue-stained sentinel node

Axillary lymph node biopsy (ALND)

คือผ่าตัดนำต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ level ที่ 1 และ 2 ออกโดยต่อมน้ำเหลืองที่นำออกไปจะต้องมีจำนวนมากกว่า หรือ เท่ากับ 10 ต่อมาจะถือว่าเพียงพอ

ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดนำต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ทั้งหมด คือ

1. มีการลุกลามของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ โดยพิสูจน์จากการทำ FNA / core biopsy / SLNB
2. Failed SLNB
3. Clinical node positive (แม้ว่าจะทำ SLNB แล้วพบว่า negative ก็ตาม)
4. Inflammatory breast cancer
5. Unavailable of SLNB
6. Isolated loco-regional recurrence
7. Validation trial for SLNB

(Hiram S. Cody, Axillary dissection for breast cancer)

การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้นั้น ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน ดังต่อไปนี้

1. Seroma
2. Infection
3. Limit range of motion
4. Pain
5. Numbness
6. Lymphedema

มีการรายงานในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ ผู้ป่วยจำนวน 55% พบภาวะแทรกซ้อน โดย 30% มีเพียงอาการเดียว 14% มีสองอาการ 7% มีสามอาการ และมีเพียง 1% เท่านั้นที่มีทุกอาการในข้างต้น โดย 70% ของผู้ป่วยมีอาการขา 30% มีอาการปวด 25% มีอาการอ่อนแรง

เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวจึงมีวิธีการผ่าตัดโดยนำต่อมน้ำเหลืองที่คาดว่าจะมีการลุกลามของมะเร็งบางส่วนออกไป ตรวจซึ่งคือการทำ sentinel lymph node mapping and biopsy ที่ได้กล่าวไปแล้วในข้างต้น

หากทำการเลาะต่อมน้ำเหลืองแล้วพบน้อยกว่า 10 ต่อมน จะมีวิธีจัดการอย่างไร?

ต่อมน้ำเหลืองรักแร้นั้นมีจำนวนแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคน โดยพบจำนวนตั้งแต่ 5-40 ต่อมน โดยจากการศึกษาพบว่า ต่อมน้ำเหลืองที่มีขนาดน้อยกว่า 0.5 เซนติเมตร มี เซลล์มะเร็งซ่อนอยู่ 5-10% ต่อมน้ำเหลืองขนาด 0.6-1.0- เซนติเมตรพบเซลล์มะเร็ง 10-20% และต่อมน้ำเหลืองที่คลำได้จากการตรวจร่างกายพบเซลล์มะเร็ง 15-30% เนื่องจากการศึกษาในปี 1992 ของ Kiricuta and Tausch พบว่าการผ่าตัดนำต่อมน้ำเหลืองออกอย่างน้อย 10 ต่อมนสามารถเชื่อได้ว่า 90% นั้นเป็น true negative axillary status จึงเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปและ ใน NCCN guideline ได้แนะนำให้ทำ ALND โดยถือว่า adequate lymph node จะต้องมีจำนวนอย่างน้อย 10 ต่อมนเพื่อตรวจพบว่า axillary arm นั้นเป็น true negative arm

จะทราบได้อย่างไรว่าจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่นำออกมาเพียงพอ สำหรับ ALND?

เมื่อเราผ่าตัดนำ tissue บริเวณรักแร้ออกมาทั้งหมด โดยบริเวณที่แนะนำตาม NCCN guideline คือต่อมน้ำเหลืองกลุ่ม 1 และ 2 โดยมีขอบเขต superior: axillary vein, medial: pectoralis major m., Lateral: latissimus dorsi m., inferior: serratus anterior m. โดยจะไม่เลาะ axillary node level 3 หากคลำไม่ได้, ขนาดไม่ใหญ่ ไม่มีความจำเป็นต้องเลาะต่อมน้ำเหลืองเพิ่มเติม

โดยมีแนวทางปฏิบัติหากไม่สามารถหาต่อมน้ำเหลืองได้ครบ 10 ต่อมน ดังต่อไปนี้

1. Review pathology เนื่องจากต่อมน้ำเหลืองมีขนาดเล็กและอาจรวมไปกับเนื้อเยื่อไขมันทำให้แยกได้ยาก
2. ขอ re-exam gross specimen อาจทำให้พบต่อมน้ำเหลืองขนาดเล็กๆเพิ่มขึ้นได้
โดยจากการศึกษาพบว่าการนำต่อมน้ำเหลืองมาตรวจอย่างละเอียดอีกครั้งทำให้พบ ต่อมน้ำเหลืองจำนวนมากขึ้นถึง 30% แต่จากรายงานพบว่าในผู้ป่วยที่ไม่พบการลุกลามของต่อมน้ำเหลือง
หลังจากตรวจพบต่อมน้ำเหลืองเพิ่มเติมก็ยังไม่พบการลุกลามของมะเร็งจึงไม่มีการเปลี่ยน staging
ส่วนผู้ป่วยที่มีการลุกลามของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองเมื่อตรวจเพิ่มเติมพบว่ามีบางส่วนมีการลุกลามของมะเร็งโดยต่อมน้ำเหลืองที่มีการลุกลามนี้พบในผู้ป่วยที่มีการลุกลามของต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 4 ต่อมนจึงไม่มีการเปลี่ยน staging เช่นกัน
3. เนื่องจากอัตราการเกิด local recurrence ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมี <2% ในผู้ป่วย SLNB positive
ดังนั้นถึงแม้ว่าจะไม่สามารถ harvest ต่อมน้ำเหลืองได้ครบตามจำนวนก็ไม่ได้แนะนำให้ทำ redo-axillary surgery
แต่แนะนำให้ทำ axillary radiation เพิ่มเติม

หาก sentinel lymph node positive แล้ว และไม่ตรงตาม criteria ของ ACOSOG Z0011 แนะนำให้ทำ ALND ต่อ โดยเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ level I และ II ของรักแร้

Level of axillary lymph node แบ่งกลุ่มตาม กายวิภาค โดยใช้ pectorals minor muscle โดยขอบล่างของ pectorals minor muscle คือกลุ่มของต่อมน้ำเหลือง level I ใต้ต่อ muscle คือกลุ่มที่ 2 และเหนือต่อ pectoralis minor muscle คือกลุ่มของต่อมน้ำเหลือง level III

พบว่าการทำ adequate lymph node บริเวณ level I-II คือการนำ tissue ใต้ axillary vein จาก ขอบของกล้ามเนื้อ latissimus dorsi ไปยัง ขอบของกล้ามเนื้อของ pectoralis minor muscle ออกทั้งหมด โดยต้องระมัดระวังไม่ให้ injury ต่อ axillary vein, thoraco dorsal nerve (lateral) และ long thoracic nerve (medial) โดย long thoracic nerve เป็นเส้นประสาทที่เลี้ยง motor part ของ serratus anterior เพื่อยึด scapula ไว้กับ chest wall หากขาดทำให้เกิด wing scapula ไหล่ตก ยกแขนเหนือศีรษะไม่ได้ ส่วน thoracodorsal nerve อยู่ anteroom lateral ต่อ long thoracic nerve เลี้ยง motor part ของ latissimus dorsi muscle ทำหน้าที่ internal rotation และ abduction ของหัวไหล่ หาก injury มักสร้างปัญหาเพียงเล็กน้อย

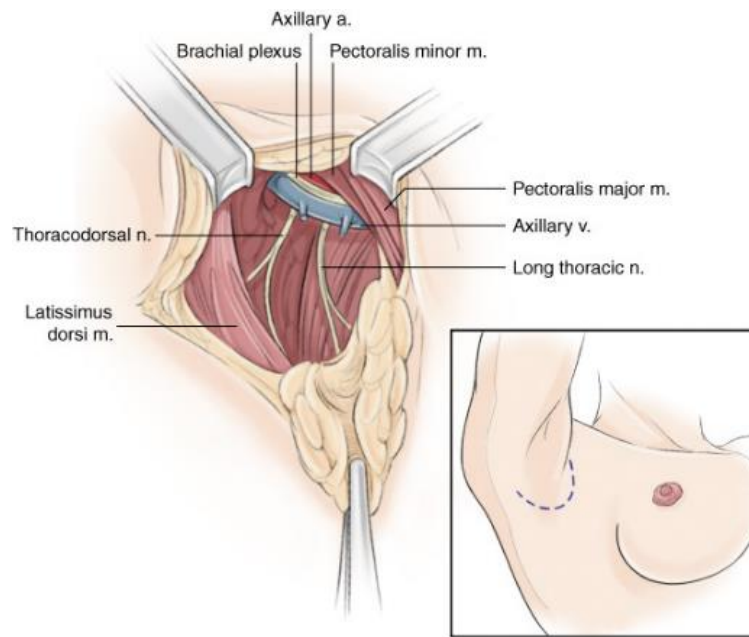


Fig. 7 Anatomy of axillary region

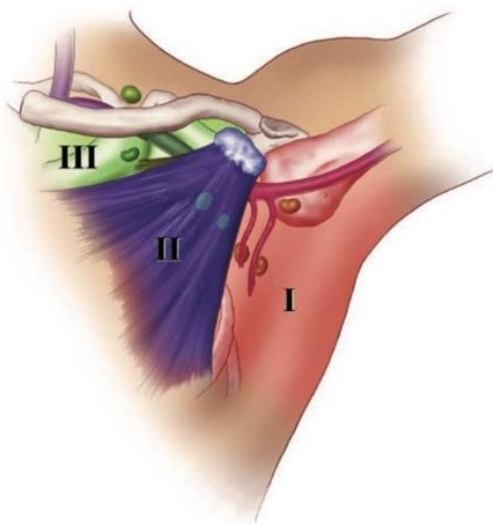


Fig. 8 Level of axillary lymph node

Management of axilla in special circumstance

- ผู้ป่วยที่มาด้วยต่อมน้ำเหลืองโต โดยไม่พบก้อนที่เต้านม พบได้ 0.8% แนะนำให้ทำ breast exam, imaging (MRI recommend) , core needle biopsy และย้อม IHC โดยอย่าลืมคิดถึงโรคมะเร็งอื่นที่มีการลุกลามมายังต่อมน้ำเหลืองได้ เช่น lymphoma, lung cancer, melanoma ดังนั้นจึงแนะนำให้ส่งตรวจ CK7, CK20, mammaglobin , S-100 นอกเหนือไปจาก ER, PR และ HER-2 นอกเหนือจากนี้ การ complete staging เป็นสิ่งที่แนะนำให้ทำเพื่อค้นหาการลุกลามของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น (metastatic work-up) โดยให้ส่ง CT chest, whole abdomen, pelvis, bone scan โดยหากตรวจร่างกายไม่พบก้อนที่เต้านม แนะนำให้ส่ง MRI breast ไม่มี role ของการทำ sentinel lymph node ในกรณีนี้ ALND เท่านั้น หากตรวจพบก้อนที่เต้านมและสามารถทำ BCT ได้ แนะนำให้ทำ BCT หากตรวจไม่พบก้อน มีรายงานว่า การไม่ตัดเต้านมทำให้อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสูง ดังนั้นหากไม่ตัดเต้านมก็แนะนำให้ทำ Radiotherapy

- ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ต่อมน้ำเหลืองข้างเดียวกัน
แนะนำให้ทำ metastatic workup, core biopsy lymph node นั้น แนะนำให้ผ่าตัดนำต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมดรวมถึงต่อมน้ำเหลืองบริเวณ level III ตามด้วย postoperative chemoradiotherapy ในกรณีที่มีมะเร็งลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองที่อยู่สูงเกิดรักแร้ ไม่แนะนำให้ทำต่อมน้ำเหลืองออกเพิ่ม แนะนำให้ palliative chemoradiotherapy
- ผู้ป่วย DCIS
ในผู้ป่วย DCIS ตามทฤษฎีจะไม่พบการลุกลามของต่อมน้ำเหลือง ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ทำ axillary staging แต่ในรายงานพบ microinvasive component ใน DCIS ได้มากถึง 15% ดังนั้นจึงแนะนำให้รักษาแบบ upstaging จึงมีการแนะนำให้ทำ SLNB โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มี plan total mastectomy และ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการ excision lesion ในตำแหน่งที่จะมีโอกาสทำให้มีผลกระทบต่อการทำ sentinel ในอนาคต (subareolar) อย่างไรก็ตามการพบการลุกลามของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วย DCIS <1%
- ผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นมะเร็งเต้านม
หาก fit for surgery แนะนำให้รักษาตาม NCCN guideline แต่หากผู้ป่วย unfit for surgery แนะนำให้ RT เพื่อ local control
- ผู้ป่วย re-operative SLNB
ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เคยรักษาด้วยการทำlumpectomy + SLNB แล้วมี locoregional recurrence ใหม่ นั้น การทำ ALND ยังถือเป็นมาตรฐานเนื่องจากเชื่อว่า การทำผ่าตัดในครั้งก่อนอาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของทางเดินน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ โดยในรายงานพบว่าอัตราการทำ SLNB สำเร็จมี 72-93% โดยแนะนำให้ทำ lymphoscintigraphy ทุกราย และ SLN มีโอกาสสำเร็้น้อยหากผู้ป่วยเคยได้รับ ALND มาก่อน
- ผู้ป่วยตั้งครรภ์
ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยของสีหรือ radiocolloid ในทารกในครรภ์ โดยการทำให้ SLN จะเป็นอันตรายอย่างยิ่งหากมารดามีภาวะ severe allergy ต่อ dye ดังนั้นหากมี clinical node positive แนะนำ ALND
- ผู้ป่วย inflammatory breast cancer แนะนำทำ ALND

Reference

1. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ,ข้อเสนอแนะการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย
2. Ries LAG and Eisner MP. Chapter 13 - Cancer of the female breast. In: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J (editors). SEER Survival Monograph: Cancer survival among adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, patient and tumor characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.
3. Y. A. Alabdulkarim and E. Nassif, Isolated tumor cells versus micro-metastasis in sentinel lymph node biopsy for T1, T2 breast cancer compared to macro-metastasis: Significance after complete axillary dissection, Journal of Clinical Oncology 2009 27:15_suppl, e12028-e12028
4. Zahoor, Sheikh et al. "Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Clinical Review and Update." Journal of breast cancer vol. 20,3 (2017): 217-227. doi:10.4048/jbc.2017.20.3.217
5. Gloyeske, Nika C et al. "Outcomes of breast cancer patients with micrometastases and isolated tumor cells in sentinel lymph nodes." In vivo 25 6 (2011): 997-1001
6. Tonello F, Bergmann A, de Souza Abrahão K, de Aguiar SS, Bello MA, Thuler LCS. Impact of Number of Positive Lymph Nodes and Lymph Node Ratio on Survival of Women with Node-Positive Breast Cancer. Eur J Breast Health. 2019;15(2):76-84. Published 2019 Apr 1. doi:10.5152/ejbh.2019.4414

7. Clarke, D., Khonji, N. & Mansel, R. World J. Surg. (2001) 25: 819. <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0011-x>
8. Black DM, Mittendorf EA. Landmark trials affecting the surgical management of invasive breast cancer. Surg Clin North Am. 2013;93(2):501–518. doi:10.1016/j.suc.2012.12.007
9. Sondak, V.K. Ann Surg Oncol (2011) 18: 2419. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1756-6>
10. Morrow M, Does clearing of axillary lymph nodes contribute to accurate staging of breast carcinoma?, Cancer. 1984 Mar 15;53(6):1329-32.