

# การตรวจหาแผนที่ทางเดินน้ำเหลืองและการตัดตรวจต่อมน้ำเหลือง ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

อนัน ศรีพนัสกุล

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer

Anan Sripanuskul

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

### บทคัดย่อ

ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งเต้านมทางศัลยกรรมประกอบด้วย การผ่าตัดเอาเต้านมที่มีมะเร็งออกและตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกทั้งหมดเพื่อบอกระยะและพยากรณ์โรค ไม่กี่ปีมานี้เริ่มมีการศึกษาการตัดเอาเฉพาะ sentinel nodes เพื่อบอกระยะของโรคแทนการตัดเอาต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกทั้งหมด พบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจและสามารถหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนจากการทำผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมดไปได้ จากการรวบรวมเอกสารทางวิชาการเรื่องการทำให้ SLN biopsy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมพบว่าวิธีตรวจหา SLN เพื่อตัดไปตรวจมี 2 วิธี ที่ใช้ได้ผลดีคือการใช้สี vital blue dye และ radiolabelled colloid หรือถ้าสามารถทำทั้ง 2 วิธีพร้อมกันจะให้ผลดีที่สุด การทำ SLN biopsy สามารถพยากรณ์ระยะของมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ได้ดี และมีประโยชน์ต่อการรักษามะเร็งเต้านมอย่างแน่นอน อย่างไรก็ตามก่อนที่การทำ SLN biopsy จะใช้ได้อย่างกว้างขวางและเป็นส่วนหนึ่งในการดูแลรักษาโรคมะเร็งเต้านมต่อไป ในอนาคตยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปอีก โดยเฉพาะการเปรียบเทียบกับวิธีการรักษาแบบเก่าในแง่การพยากรณ์โรค การกลับคืนของมะเร็งเต้านม เป็นต้น

**Background:** The acceptable standard of surgical management of breast cancer is the complete resection of the primary tumour mass including an adequate surrounding normal tissue and whole axillary node clearance. However currently there is a trend towards minimally invasive avoiding unnecessary dissection and reducing the after affected morbidity of surgery. Sentinel node biopsy (SLN) is recently developed as a minimally invasive technique in staging of the axillary nodes. Several methods and materials have been employed for lymphatic mapping but there is still no consensus on the most reliable and reproducible technique.

**Objective:** To search for the techniques available for axillary lymphatic mapping suitable for sentinel lymph node biopsy and axillary node staging.

**Methods:** All available literatures in the medical library of Khon Kaen university are reviewed. Data reported are collected compared and contrast. Conclusion of suitable methods and techniques is made.

**Result:** There are three methods of lymphatic mapping for sentinel node biopsy available : 4 papers in vital dye technique. 4 papers in scintigraphy and gamma probe and 3 papers using the two combined techniques.

**Conclusion:** SLN biopsy is a valid information in predicting the axillary node status. This is an invaluable information for the management of breast cancer. Vital dye and radiocolloid are the two techniques appear in the literatures. Both are comparable in sensitivity and reliability. However the optimal technique seems to be the combination of the two methods. Although sentinel node biopsy can predict the staging of the axillary nodes status and this is very helpful in the management of breast cancer. It is still not widely used. There is then some need in the long run to compare the end results of breast cancer management when using the axillary clearance regimen and that of much less invasive sentinel node.

**Keyword:** (1) Lymphatic Mapping (2) Lymph Node Biopsy (3) Breast Cancer

## บทนำ

มะเร็งเต้านม เป็นเนื้องอกชนิดร้ายที่พบบ่อยมากอันดับต้นๆ ของสตรี การรักษา มะเร็งเต้านมที่เป็นมาตรฐานทางศัลยกรรม ประกอบด้วย 1. การผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออก ซึ่งปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะลดขอบเขตของการผ่าตัดลงมา มากเป็น breast conservative operation และ 2. การตัดเลาะเอาต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกหมด (Axillary lymph nodes dissection) ทั้งนี้ เพื่อบอกถึงระยะการลุกลามของโรค ซึ่งมีผลต่อการพยากรณ์โรคและแผนการรักษาเป็นอย่างมาก แต่การผ่าตัดเลาะเอาต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกหมด เป็นการผ่าตัดใหญ่และมีภาวะแทรกซ้อนตามมา มาก เมื่อไม่กี่ปีมานี้ เริ่มมีการศึกษาจากหลายแห่ง พบว่า การทำ sentinel node biopsy สามารถพยากรณ์ระยะการลุกลามของโรคได้ดีมาก สามารถหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกหมดได้ แนวคิดเรื่อง sentinel lymph node ไม่ใช่เรื่องใหม่ มีผู้ริเริ่มเป็นหลายสิบปี<sup>(1,2,3)</sup> แต่การนำมาใช้กับผู้ป่วยมะเร็งเต้านม เพิ่งจะมีการศึกษาเมื่อไม่กี่ปีมานี้เอง และเป็นไปได้ว่าการทำ sentinel node biopsy จะมีประโยชน์ต่อการดูแลรักษาโรคมะเร็งเต้านมในขนาดตื้นใกล้

Sentinel lymph node (SLN) หมายถึง ต่อมน้ำเหลืองอันแรกที่รับน้ำเหลืองจากก้อนมะเร็ง ดังนั้น ถ้ามีการแพร่กระจายของมะเร็งไปตามระบบน้ำเหลือง SLN จึงเป็นต่อมน้ำเหลืองอันแรกที่มีการแพร่กระจายมา (metastasis) ในทางตรงข้าม ถ้า SLN ไม่มีการแพร่กระจาย ย่อมแสดงว่าไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็งมาสู่น้ำเหลืองที่เหลือทั้งหมดด้วย สำหรับ skip metastasis ปัจจุบันเชื่อว่าเกิดจาก variation ของ local lymphatic anatomy มากกว่าจะเป็น skip metastasis จริงๆ<sup>(4)</sup>

## วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาถึงวิธีการตรวจหา SLN และความเป็นไปได้

ในการนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิก ความสำเร็จในการตรวจหา SLN โดยวิธีต่างๆ และประโยชน์ที่จะได้รับจากการทำ SLN biopsy

## วิธีการ

โดยการศึกษาเอกสารทางการแพทย์ที่เกี่ยวกับการทำ sentinel node biopsy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่นำเชื้อติดและหาได้จากห้องสมุดคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ผลการศึกษา

จากรายงานการศึกษา SLN biopsy ในผู้ป่วย breast cancer เริ่มตั้งแต่ปี 1994 โดย Giuliano et al<sup>(5)</sup> เป็นต้นมา พอจะสรุปถึงความก้าวหน้าได้ดังนี้

A. การค้นหา SLN และ biopsy สารที่ใช้ในการค้นหา SLN ที่ได้ผลน่าพอใจ แบ่งเป็น 2 กลุ่ม

1) Vital dyes เช่น isodulphan, patent blue-V โดยการฉีดรอบๆ tumor mass หรือฉีดเข้าไปใน cavity หลังจาก excision แล้วทำ miniexploration ที่ axilla เพื่อ biopsy เอา lymph node ที่ติดสีออกมาส่งตรวจพยาธิสภาพ

2) Radiolabelled colloid เช่น Technitium -99m - Labelled sulphur colloid, antimony sulphate, colloid albumin และ Dextran โดยการฉีดเข้ารอบๆ หรือ cavity ของ tumor เช่นกัน แล้วทำ lymphoscintigraphy หรือใช้ Hand-gamma probe ตรวจหา SLN แล้วทำ biopsy ส่งตรวจพยาธิสภาพ

B. ความถูกต้องแม่นยำ (accuracy) ของ SLN biopsy โดยวิธีฉีด vital dye มี detection rate ประมาณ 66-93%, false negative rate 0-17%, prediction of axillary status 84-100% โดยมี positive node ประมาณ 31-50% (ตาราง 1) และมีข้อน่าสังเกต คือ เมื่อผู้ทำมีความชำนาญมากขึ้น ความแม่นยำจะสูงขึ้นเรื่อยๆ (learning curve)

โดยวิธีฉีด Radiocolloid มี detection rate ประมาณ 69-98%, false negative rate 0-5%, prediction of axillary status 96-100% โดยมี positive node ประมาณ 34-53% (ตาราง 2)

ตารางที่ 1 SLN biopsy studies in breast cancer (Vital dye technique)

Ref.	Year	Dyes	No.	D.R.(%)	FNR(%)	PAS (%)	node + ve (%)
Giuliano <sup>(5)</sup>	'94	isosulphan	174	66	12	96	36
Nieweg <sup>(6)</sup>	'96	patent blue-V	27	89	0	100	42
Flett <sup>(7)</sup>	'98	patent blue-V	68	82	17	95	31
Horgan <sup>(8)</sup>	'98	isosulphan	38	92	16	84	50

ตารางที่ 2 SLN biopsy studies in breast cancer (Scintigraphy + gamma-probe)

Ref.	Year	No.	D.R.(%)	FNR(%)	PAS (%)	node + ve (%)
Veronesi <sup>(9)</sup>	'97	163	98	5	98	53
Pijpers <sup>(10)</sup>	'97	37	92	0	100	34
Roumen <sup>(11)</sup>	'97	83	69	4	96	40
Borgstien <sup>(12)</sup>	'98	130	94	2	98	42

โดยวิธีผสมระหว่าง vital dye และ raio colloid, Cox et al<sup>(14)</sup> ทำการศึกษาผู้ป่วย 466 ราย โดยใช้ทั้ง gamma probe และ vital dye มี detection rate 68% และ 60% ตามลำดับ แต่ถ้าใช้ทั้ง 2 วิธีรวมกัน จะมี detection rate 94% โดยมี false negative rate 1% และสามารถ predict axillary status ได้ 100%

O'Hea et al<sup>(15)</sup> ศึกษาในผู้ป่วย 59 ราย โดยใช้ทั้ง Scintigraphy, gamma-probe และ vital dye มี detection rate 75%, 88% และ 75% ตามลำดับ เมื่อใช้ทั้ง 3 วิธีรวมกันมี detection rate เพิ่มขึ้นเป็น 93% ทั้งสองสรุปว่าการใช้วิธี detect ทั้ง 2 อย่าง จะช่วยทำให้มี detection rate สูงขึ้น (ตาราง 3)

ตารางที่ 3 SLN biopsy studies in breast cancer (Combined)

Ref.	Year	No.	D.R.(%)	FNR(%)	PAS (%)	node + ve (%)
Albertini(13)	'96	62	92	0	100	32
Cox(14)	'98	466	94	1	100	23
O'Hea(15)	'98	59	93	15	95	36

Ref = Reference, No = numbers of patient

D.R. = Detection rate, FNR = False negative rate

PAS = Prediction of axillary status

### C. การตรวจ SLN ทางพยาธิวิทยา

การตรวจหา metastasis ของ lymph nodes โดยทั่วไปใช้วิธี single section และย้อมโดยวิธี Heamatoxylin และ Eosin (H+E) จากการ review พบว่ามีความผิดพลาดสูง โดยเฉพาะกรณีที่เป็นเพียง micrometastasis

Turner RR. et al<sup>(16)</sup> ศึกษา SLN ในผู้ป่วย breast cancer 103 ราย พบ metastasis 33 ราย (32%) โดยวิธี (H+E) เมื่อทำ serial section และ immunohistochemical technique พบ metastasis เพิ่มขึ้นอีกถึง 10 ราย (6.4%) และได้ข้อสรุปว่า ถ้า SLN negative โดยวิธี H+E และ IHC แล้ว โอกาสที่ non-sentinel nodes จะ positive มีแค่ 0.1% เท่านั้น

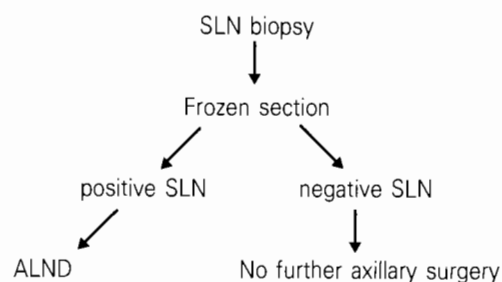
Dowlatshahi et al(17) ได้ review รายงานต่างๆ จากทั่วโลก สรุปว่า การ detect lymph node metastasis โดยวิธี conventional technique มีความผิดพลาดสูง การทำ Serial section และ immunohistochemistry เพิ่ม detection rate ขึ้น

อีก 9-33% และพบว่า micrometastasis มีผลเสียต่อ survival ของผู้ป่วย breast cancer

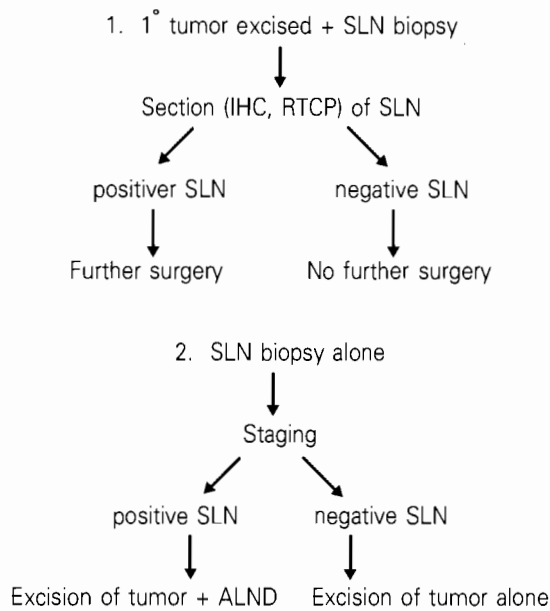
D. The practical use of SLN biopsy การนำ SLN biopsy มาใช้กับ breast cancer อาจพิจารณาได้เป็น one step หรือ two step approach คือ

A) one step approach

A) one step approach



B) Two step approach



**บทวิจารณ์**

SLN biopsy เป็น minimal invasive surgery ที่สามารถ predict axillary status ในผู้ป่วย breast cancer ได้ดี โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็น early breast cancer และมี clinical node negative ทำให้สามารถหลีกเลี่ยงการทำ complete axillary node dissection ซึ่งค่อนข้าง extensive และมี morbidity มาก อีกทั้งยังสามารถ detect micrometastasis ได้ดีกว่า ALND เนื่องจากการทำ serial section หรือ IHC ของ lymph nodes ทั้งหมดจาก ALND จะสิ้นเปลืองและยุ่งยากมาก แต่ทั้ง 2 วิธีนี้ สามารถใช้ได้ SLN เนื่องจากเป็น lymph node จำนวนน้อย อย่างไรก็ตาม การ detect หา SLN ยังไม่ได้ทำกันอย่างกว้างขวางและยังไม่มีวิธีที่เป็น standard วิธีที่ดีที่สุดน่าจะเป็นการ combined ระหว่างการใช้ Vital dye และ Radiocolloid สำหรับการ biopsy แม้ว่าจะยังไม่มี clear surgical definition ว่า node ไหน ควรเป็น SLN, Giuliano et al<sup>(5)</sup> ใช้ blue-stained node ที่อยู่ใกล้ tail ของ breast มากที่สุด หรือ node ที่ blue-stained lymphatic ไปถึงแต่ยังไม่ stained ที่ node นั้น ส่วน Cox et al<sup>(14)</sup> ใช้ “Hot” SLN ที่มี ratio of counts per second มากกว่า non-sentinel nodes 10 เท่า

ในอนาคต ยังต้องมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง SLN biopsy และ ALND ในแง่ของ prognosis และถ้าผลออกมาใกล้เคียงกันหรือดีกว่า SLN biopsy จะมีประโยชน์อย่างยิ่งเนื่องจากเป็น minimal invasive surgery การรักษาโดยการผ่าตัดผู้ป่วย breast cancer จะสามารถทำเป็น OPD case ไม่ต้อง admit ทำให้สามารถลดค่าใช้จ่ายได้ทั้งทางตรงและทางอ้อม

**บทสรุป**

SLN biopsy สามารถบอก axillary node status ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้ดี มีประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมอย่างยิ่ง การตรวจหา SLN โดยวิธีใช้ vital dye หรือ radiocolloid ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ และถ้าใช้ทั้ง 2 วิธี จะมีความแม่นยำมากขึ้น อย่างไรก็ตามก่อนที่การทำ SLN biopsy จะถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวาง และเป็นส่วนหนึ่งของการดูแลรักษาโรคมะเร็งเต้านมต่อไป ในอนาคตยังต้องมีการศึกษาเปรียบเทียบกับการรักษาแบบเก่าในแง่การพยากรณ์โรค การกลับคืนของมะเร็งเต้านม เป็นต้น

**เอกสารอ้างอิง**

1. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma, *Cancer* 1977; 39:456-66.
2. Morton DL, Wen D-R, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-9
3. Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Ann Surg* 1991.
4. Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Campa T et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases. *Cancer* 1987; 59:682-7.
5. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391-401.
6. Nieweg OE, Kapteijn BAE, Peterse JL, Rutgers EJT, Van Dongen JA, Kroon BBR. Identificatie van de schildwachtklier bij patienten met mammacarcinoom. *Ned Tijdsch Geneesk* 1996; 140:2235-9.
7. Flett M, Stanton PD, Cooke TG. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85:991-3.
8. Horgan K, Mancies-Jones B, Madan M, Andrew A, Quinn C. Axillary sentinel node identification in breast cancer with dye alone. *Br J Surg* 1998; 85(Suppl 1): 51-2 (Abstract).
9. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349:1864-7.
10. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EFI, Boom RPA et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997; 38:366-8.
11. Roumen RMH, Valkenburg JGM, Geuskens LM. Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:495-502.

12. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans RF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 186:275-83.
13. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatmen T, Balducci L, Ku N et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276:1818-22.
14. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatmen T et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227:645-53.
15. O'Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbiny AM, Yeh SDJ, Rosen PP, Coit DG et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer : initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998; 186:423-7.
16. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997; 226:271-8.
17. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80:1188-97.

