

การสร้างตัวแบบการทำนายโอกาสการกระจายของโรคมะเร็งเต้านม ไปต่อมน้ำเหลืองรักแร้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

วิกรานต์ สอนถม พ.บ.

กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี ตำบลขามใหญ่ อำเภอเมือง
จังหวัดอุบลราชธานี 34000

Development and Validation of a Clinical Prediction Model for Axillary Lymph Node Metastasis in Patients with an Early-stage Breast Cancer

Wikran Sornthom, M.D.

Department of surgery, Ubonratchatani Cancer Hospital, Kham Yai, Mueang,
Ubonratchatani, 34000, Thailand

(E-mail: pokkamail@gmail.com)

(Received: 24 December, 2023; Revised: 20 February, 2024; Accepted: 30 July, 2024)

Abstract

Background: Thailand has a high incidence of breast cancer, leading to the development of screening programs to detect the disease at an early stage. Surgery is the main treatment option during this stage. Advanced techniques, such as minimally invasive procedures like breast-conserving surgery, oncoplastic surgery, and sentinel lymph node biopsy, have been introduced to enhance breast cancer surgery, aiming to reduce complications and improve cosmetic outcomes. However, the shift towards favoring sentinel lymph node biopsy over axillary lymph node dissection presents challenges due to resource limitations in many hospitals, particularly the absence of expert pathologists and modern equipment. Therefore, there is a need for reliable tools or scoring systems to identify suitable candidates for this surgery. **Objective:** To develop and validate a clinical prediction model for predicting the probability of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. **Methods:** This study involved analyzing data from 132 early breast cancer patients at Ubonratchatani Cancer Hospital to develop a prediction scoring system. The system was created using a multivariable logistic regression model. **Results:** Tumor size, size of axillary nodes, and presence of lymphovascular invasion have been shown as significant factors in predicting the probability of axillary lymph node metastasis. The performance of our model was excellent as evidenced by an AuROC score of 0.88. Furthermore, the positive predictive values (PPVs) for low, moderate, and high risks were 2.30%, 30.80%, and 75.90% respectively. **Conclusions:** This scoring system assists surgeons in confidently selecting early-stage breast cancer patients for either sentinel lymph node biopsy or axillary node dissection, which is important in hospitals that lack expert pathologists.

Keyword: Breast cancer, Sentinel lymph node biopsy, Axillary node metastasis, Scoring system, Clinical prediction

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: โรคมะเร็งเต้านมพบเป็นอันดับหนึ่งของผู้หญิงไทย ปัจจุบันมีการตรวจพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นมากขึ้น ซึ่งมีพยากรณ์โรคที่ดี การผ่าตัดเป็นการรักษาหลัก โดยการผ่าตัด

ต่อมน้ำเหลืองรักแร้มีการพัฒนาจากการเลาะต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด เป็นการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองแบบเซนติเนล อย่างไรก็ตาม การผ่าตัดดังกล่าวต้องอาศัยชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัด โดยพยาธิแพทย์ ซึ่งเป็นข้อจำกัดในโรงพยาบาลหลายโรงพยาบาลไม่ว่าจะเป็นด้าน

เครื่องมือ บุคลากร จึงเป็นที่มาของการพัฒนาระบบการให้คะแนน เพื่อใช้ในการทำนายโอกาสการกระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง โดยเลือกใช้ปัจจัยทางคลินิกก่อนผ่าตัด เพื่อเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม ในการเลาะต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล **วัตถุประสงค์:** เพื่อสร้างระบบคะแนนอย่างง่าย ทำนายโอกาสการมีการกระจายของมะเร็ง เต้านมไปยังต่อมน้ำเหลืองรักแร้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก **วิธีการ:** สร้างระบบคะแนนจากปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อโอกาสการมีการกระจายของมะเร็งเต้านมไปยังต่อมน้ำเหลืองรักแร้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น โดยใช้ข้อมูลจากประชากร 132 คน โดยใช้วิธี multivariable logistic regression **ผล:** ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งเต้านมไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ พบขนาดของก้อนเนื้ออก, ขนาดของต่อมน้ำเหลือง และสัดส่วนของ LVI มากกว่า อย่างมีนัยสำคัญ โดยระบบคะแนนมีค่า AuROC 0.88 มีค่า PPV ที่ช่วงคะแนน low, moderate และ high risk ที่ 2.30%, 30.80% และ 75.90% ตามลำดับ **สรุป:** ระบบคะแนนนี้ ช่วยให้แพทย์และผู้ดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น ในการตัดสินใจ เพิ่มความมั่นใจในการทำเลาะต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล หรือการเลาะต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด

คำสำคัญ: มะเร็งเต้านม, ต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล, การกระจายของมะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลืองในรักแร้, ระบบคะแนน

บทนำ

โรคมะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งอันดับหนึ่งของผู้หญิงไทย โดยมีอุบัติการณ์พบผู้ป่วยรายใหม่ ประมาณ 50 คนต่อประชากร 100,000 คน ใน 1 ปี¹ อัตราการรอดชีวิต ใน 5 ปี แบ่งตามระยะของโรคที่ระยะที่ 1, 2, 3 และ 4 เป็น 94.4%, 85.0%, 56.6%, และ 28.3% ตามลำดับ² ปัจจุบันมีเครื่องมือในการตรวจคัดกรอง ได้แก่ mammogram ของเต้านม โดยมีการศึกษาที่สนับสนุนว่า ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม³ การตรวจนี้แพร่หลายมากขึ้น ส่งผลให้ตรวจพบมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นมากขึ้น ซึ่งระยะดังกล่าวมีพยากรณ์โรคที่ดีและมีโอกาสรักษาหายขาดค่อนข้างสูง ปัจจุบันการผ่าตัดยังคงเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยมะเร็งระยะเริ่มต้น⁴ ทั้งนี้ การรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลที่รักแร้ แทนการผ่าตัดเลาะน้ำเหลืองรักแร้ทั้งหมด เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น ที่ตรวจไม่พบน้ำเหลืองโตก่อนการผ่าตัด⁵ การศึกษาของ ACOSOG Z0011 ที่แสดงให้เห็นถึง ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านม ร่วมกับการฉายแสงหลังผ่าตัด ที่พบการกระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล 1-2 ต่อมน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดเพิ่ม กับกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัดเพิ่มพบว่า อัตราการเป็นซ้ำของโรคมะเร็งไม่แตกต่างกัน⁶ อีกทั้งการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบ mastectomy ที่มี

การกระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล พบว่าผลของอัตราการรอดชีวิต และระยะปลอดโรคใน 5 ปี ก็ให้ผลไม่แตกต่างระหว่างกลุ่มที่เลาะน้ำเหลืองรักแร้ทั้งหมด และกลุ่มที่ได้รับการฉายแสงที่รักแร้⁷ นอกจากนี้มีการศึกษาแบบ systematic review and meta-analysis สนับสนุนเรื่อง อัตราการรอดชีวิตใน 5 ปี ระยะปลอดโรคใน 5 ปี และอัตราการกลับเป็นซ้ำ พบว่าไม่แตกต่างกันอีกด้วย⁸ เทคนิคการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลนั้น โดยทั่วไปจะอาศัยใช้พยาธิแพทย์ในการอ่านผลชิ้นเนื้อระหว่างการผ่าตัด โดยมีการศึกษาที่พบความแม่นยำในการอ่านอยู่ที่ 78.4% และผลลบลงอยู่ที่ 20.9% ซึ่งการศึกษาดังกล่าวนี้ได้สรุปว่าการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลช่วยป้องกันการผ่าตัดซ้ำได้⁹ อย่างไรก็ตาม ในประเทศไทย มีปัญหาขาดแคลนพยาธิแพทย์ในโรงพยาบาลหลายแห่ง อีกทั้งการอ่านผล frozen section ต้องใช้พยาธิแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการอ่านผล^{10, 11} จึงเริ่มมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า สามารถผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลโดยไม่ใช้ frozen section พบว่าอัตราการผ่าตัดซ้ำอยู่ที่ 0% ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์¹² และ 10% ที่โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี¹³ แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยในการผ่าตัดลักษณะดังกล่าว แต่ถึงกระนั้นเพื่อลดโอกาสการผ่าตัดซ้ำ การศึกษาถึงปัจจัยเพื่อช่วยเลือกผู้ป่วยที่จะมีโอกาสน้อยที่จะมีการกระจายของโรคมะเร็งเต้านมไปยังต่อมน้ำเหลืองรักแร้นั้น น่าจะช่วยให้การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลนั้นมีความปลอดภัย และสร้างความมั่นใจให้กับแพทย์ผู้รักษามากขึ้น มีหลายการศึกษาที่ศึกษาเกี่ยวกับ predictive factor ของการกระจายของต่อมน้ำเหลือง ส่วนใหญ่ปัจจัยที่พบสัมพันธ์กับผลบวกของต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล ได้แก่ ผู้ป่วยอายุ มากกว่า 50 ปี, มีลักษณะของต่อมน้ำเหลืองที่มีพยาธิสภาพ (pathological node) จากการตรวจ ก่อนผ่าตัด, การตรวจทางพยาธิวิทยาพบ lymphovascular invasion (LVI)¹², การตรวจพบตัวรับ HER-2 receptor และการตรวจพบ extra-nodal extension¹³ มีการศึกษาทำเพื่อรวบรวมหลายปัจจัยที่มีผลเป็นระบบคะแนนก่อนผ่าตัด (preoperative scoring system) เพื่อใช้ทำนายโอกาสการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองรักแร้ในผู้ป่วยมะเร็งระยะเริ่มต้น เช่น การศึกษาของ Murata et al. สร้างระบบคะแนนที่ช่วยทำนายโอกาสการกระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลืองโดยใช้ปัจจัย ขนาดของเนื้องอกมะเร็งในเต้านม, จำนวนของต่อมน้ำเหลืองที่โตจากการตรวจอัลตราซาวด์เต้านมและรักแร้, ชนิดของมะเร็งเต้านม, histologic grade และ receptor status พบว่ามี ค่า AuROC อยู่ที่ 0.87¹⁴ นอกจากนี้มี nomogram ของ Zhao et al. เพื่อช่วยในการทำนายโอกาสการกระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลืองรักแร้ โดยปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ อายุ เชื้อชาติ ขนาดของเนื้องอกในเต้านม pathological grade,

ER PR และ HER-2 status พบว่ามีค่า AuROC อยู่ที่ 0.73-0.74¹⁵ เห็นได้ว่าปัจจัยหลายปัจจัยที่เป็นองค์ประกอบนั้น เป็นปัจจัยที่ได้จากการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อหลังการผ่าตัด เนื่องจากการออกแบบงานวิจัยเป็นแบบ retrospective study ทำให้ทราบข้อมูลทางพยาธิวิทยาทั้งหมด แม้ว่าจะมีความแม่นยำในการทำนายสูง แต่จะขัดแย้งกับแนวทางการตรวจผู้ป่วยตามเวชปฏิบัติจริง ที่ไม่สามารถได้ข้อมูลทั้งหมดโดยเฉพาะข้อมูลทางพยาธิวิทยา ดังนั้น จึงเป็นข้อจำกัดของการนำคะแนนเหล่านี้ไปใช้งานจริง การพัฒนาระบบการให้คะแนนเพื่อใช้ในการทำนายโอกาสการกระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง โดยเลือกใช้อาการทางคลินิกและทางภาพรังสีเป็นส่วนใหญ่ ช่วยให้การทำ sentinel lymph node biopsy ได้อย่างปลอดภัยและมีความแม่นยำมากขึ้น จึงมีความสำคัญกับโรงพยาบาลที่ไม่มีพยาธิแพทย์ประจำ ที่จำกัดการให้บริการ frozen section การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์หลัก เพื่อสร้างระบบคะแนนอย่างง่าย ทำนายโอกาสการกระจายของมะเร็งเต้านมไปยังต่อมน้ำเหลือง รักแร้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก ช่วยในการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมในการทำผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองชนิดในโรงพยาบาลที่ไม่สามารถทำ frozen section โดยพยาธิแพทย์ระหว่างผ่าตัดได้ ส่วนวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิก ที่มีผลต่อการตรวจพบการกระจายของมะเร็งเต้านมไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

วัตถุประสงค์และวิธีการ (Materials and Methods)

รูปแบบงานวิจัย เป็น diagnostic prediction research โดยการเก็บข้อมูลแบบ cross-sectional และ retrospective study เก็บข้อมูลที่โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี ซึ่งมีการผ่าตัดมะเร็งโรคมะเร็งเต้านมประมาณ 300 รายต่อปี

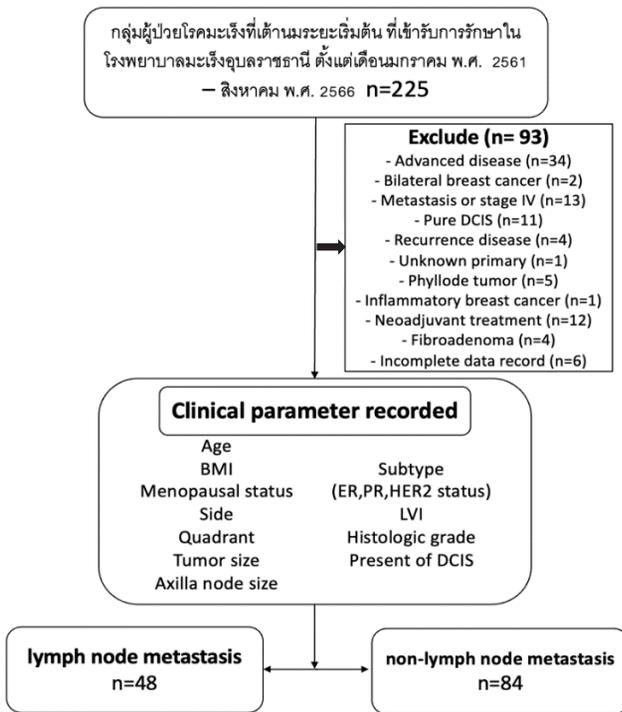
กลุ่มประชากร รวบรวมข้อมูลจากกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งที่เต้านมระยะเริ่มต้น (clinical stage I and II ตาม AJCC criteria 8th edition) ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2561 - สิงหาคม พ.ศ. 2566

เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี ที่เป็นโรคมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นระยะที่หนึ่งและสอง (stage I-II B) ตาม AJCC criteria 8th edition ที่มีผลการตรวจชิ้นเนื้อยืนยันจากการผ่าตัด ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี รวมถึงผู้ป่วยที่ส่งต่อเพื่อการรักษาจากโรงพยาบาลอื่น โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีการกระจายของมะเร็งเต้านมไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (lymph node metastasis group) และกลุ่มที่ไม่มีการกระจายของมะเร็งเต้านมไปที่ต่อมน้ำเหลือง

รักแร้ (non-lymph node metastasis group) **เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)** ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งระยะไม่ลุกลาม (DCIS; ductal carcinoma in situ), ผู้ป่วยได้รับการรักษาก่อนการผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัด หรือ ยาต้านฮอร์โมน หรือ ยาพุ่งเป้า (neoadjuvant treatment) และข้อมูลจากเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ รวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องในการทำระบบคะแนนจากการทบทวนเวชระเบียน ได้แก่ ข้อมูลทางคลินิกทั่วไป เช่น อายุ, BMI, menopausal status, ข้างของเนื้องอก (side), ตำแหน่งของเนื้องอก เป็นต้น ข้อมูลทางรังสีวินิจฉัย ได้แก่ tumor size, axilla node size เป็นต้น และข้อมูลทางพยาธิวิทยา ได้แก่ ชนิด subtype ของมะเร็งเต้านม (ER, PR, HER2 status), LVI, Histologic grade, การตรวจพบ DCIS เป็นต้น ข้อมูลที่เป็น continuous data บางส่วน เช่น อายุ, BMI, tumor size และ axilla node size จะถูกแปลงเป็น categorical data

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา วิเคราะห์สถิติ t-test ในข้อมูลที่เป็น continuous data และ Fisher's exact test หรือ chi-square test ในข้อมูลที่เป็น categorical data โดยกำหนดช่วงความเชื่อมั่นอยู่ที่ 95% (95%CI) และกำหนดค่า p-value น้อยกว่า .05 แสดงถึงนัยสำคัญทางสถิติ วิเคราะห์ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต้น และตัวแปรตาม (การกระจายไปต่อมน้ำเหลืองรักแร้) โดยใช้ logistic regression การเลือกตัวแปรที่ใช้ในระบบคะแนนจะพิจารณาจาก ค่า odds ratio, AuROC และ ค่า p-value ของแต่ละตัวแปรจากการทำ univariable logistic regression analysis โดยใช้ค่า odds ratio มากกว่า 1 และ p-value น้อยกว่า .05 หลังจากได้ตัวแปรที่มีนัยสำคัญ จะสร้าง model เป็นระบบคะแนน โดยใช้วิธี multivariable logistic regression ร่วมกับการคัดตัวแปรที่ไม่มีนัยสำคัญออกโดยใช้วิธี backward stepwise elimination กำหนดค่า p-value น้อยกว่า .05 นอกจากนั้น การพิจารณาคงตัวแปรสำคัญ โดยเฉพาะตัวแปรสำคัญจากการทบทวนงานวิจัยอื่น คงไว้ใน model แม้ว่าจะไม่มีความสำคัญทางสถิติ โดยผลลัพธ์จากการวิเคราะห์ได้ตัวแปรใน model ทั้งสิ้น 4 ตัวแปร ได้แก่ อายุ, tumor size, axilla node size และค่า LVI คำนวณค่า diagnostic accuracy โดยวัดค่า calibration ด้วยวิธีทางสถิติ Hosmer-Lemeshow goodness of fit และวัดค่า discrimination โดยการแสดงเป็น distribution plot ร่วมกับรายงานผลเป็น AuROC การทำระบบคะแนนพิจารณาจากค่า coefficients ของแต่ละตัวแปรจากการสร้าง model ด้วย multivariable logistic regression เมื่อได้คะแนนทั้งหมดจะแบ่งกลุ่มคะแนนเป็นสามกลุ่ม ได้แก่ low risk, moderate risk และ high risk เพื่อช่วยในการทำนายโอกาสการพบการกระจายของมะเร็งเต้านมไปยังต่อมน้ำเหลืองรักแร้ และรายงานผล เป็นค่า positive predictive value นอกจากนี้ทำ internal validation

โดยวิธี bootstrapping จำนวน 200 ครั้ง โดยการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรม STATA version 18



แผนภาพที่ 1 ขั้นตอนการศึกษา (protocol flow chart)

ขนาดตัวอย่าง การคำนวณ sample size จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า มีตัวแปรที่เป็น predictor สำคัญทั้งหมด 6 ตัว ได้แก่ อายุ tumor size ตำแหน่งของเนื้องอก ER PR HER-2 status, LVI¹⁶ และ axilla node size¹⁷ โดยพบความชุกของการกระจายของมะเร็งเต้านมไปยังต่อมน้ำเหลืองรักแร้อยู่ที่ ประมาณ 34% ใช้การคำนวณแบบ rule of thumb โดยการคำนวณ event per variable อยู่ที่ 1:10¹⁸ พบว่าต้องมี event ที่ 60 event และใช้ sample size ทั้งหมดประมาณ 176 คน

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมวิจัย การวิจัยนี้ได้รับการรับรอง จริยธรรมวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี จังหวัดอุบลราชธานี เลขที่ EC030/2022

ผล (Result)

มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ทั้งสิ้น 225 ราย ผู้ป่วยจำนวน 93 ราย ถูกตัดออกจากการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะลุกลาม 34 ราย, โรคมะเร็งเต้านมทั้งสองข้าง 2 ราย, เป็นผู้ป่วยระยะแพร่กระจาย 13 ราย, โรคมะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลาม (DCIS) 11 ราย, โรคมะเร็งเต้านมกลับเป็นซ้ำ 4 ราย, โรคมะเร็งไม่ทราบชนิด 1 ราย, โรคเนื้องอกชนิด Phyllode tumor 5 ราย, inflammatory breast cancer 1 ราย, ผู้ป่วยได้รับ neoadjuvant

treatment 12 ราย, fibroadenoma 4 ราย, ข้อมูลเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ 6 ราย ผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งสิ้น 132 แบ่งเป็นกลุ่มที่มีการกระจายของมะเร็งเต้านมไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (lymph node metastasis group) 48 ราย และกลุ่มที่ไม่มีการกระจายของมะเร็งเต้านมไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (non-lymph node metastasis group) 84 ราย ดังแสดงในแผนภาพที่ 1 ในกลุ่ม lymph node metastasis group พบ tumor size (3.38±1.41 vs 2.42 ±1.72 cm, p = .003) มากกว่า, สัดส่วนของ tumor size ตั้งแต่ 2 cm สูงกว่า (87.5% vs. 50.0%, p < .001), axilla node size มากกว่า (1.06±1.06 vs 0.31±0.62 cm, p < .001), สัดส่วนของขนาดของ axilla node size ตั้งแต่ 1 cm สูงกว่า (46.8% vs. 13.4%, p < .001) และ LVI มากกว่า (77.1% vs. 18.1%, p < .001) ส่วนปัจจัยที่เหลือ ได้แก่ อายุ, BMI, menopausal status, ข้างของเนื้องอก, ตำแหน่งของเนื้องอก, subtype (ER, PR, HER2 status), Histologic grade และการตรวจพบ DCIS ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม โดยค่า LVI มีค่า AuROC สูงสุดอยู่ที่ 0.80 ส่วนค่า tumor size และ axilla node size มีค่า AuROC ใกล้เคียงกันคือ 0.72 และ 0.73 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

หลังจากการวิเคราะห์ด้วย univariable logistic regression ได้เพิ่มอายุเข้าเป็นตัวแปรในการทำ multivariable logistic regression เพื่อสร้าง model ในการทำระบบคะแนน โดยค่า AuROC ของ model ดังกล่าวอยู่ที่ 0.88 (95%CI 0.82, 0.94) ดังแสดงในรูปที่ 2.1 และการคำนวณ goodness-of-fit (Hosmer-Lemeshow) test ได้ค่า p-value อยู่ที่ .661 การเปลี่ยนจาก model เป็นระบบคะแนนโดยใช้ค่า coefficient จากการทำ multivariable logistic regression มาคำนวณเป็นคะแนน ดังสมการ

Risk score = Age group score + tumor size group score + axilla node size group score + LVI score

แสดงในตารางที่ 2 โดยคะแนนจะอยู่ในช่วงระหว่าง 0 ถึง 49 คะแนน แบ่งช่วงคะแนนเป็นสามช่วง แบ่งตามช่วงของ calibration plot โดยแบ่งเป็น low risk คะแนนน้อยกว่า 14, moderate risk คะแนน 14-25 และ high risk คะแนนมากกว่า 25 คะแนน ค่า AuROC ของการระบบการแบ่งช่วงคะแนนอยู่ที่ 0.84 (95%CI 0.77, 0.90) ทดสอบค่า goodness of fit test ได้ค่า p-value .320 แสดงค่า การทำนายโอกาสการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองรักแร้เปรียบเทียบกับค่าจริง ดังรูปที่ 2.2 ยิ่งคะแนนสูงยิ่งมีโอกาสการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองรักแร้มาก ค่าเฉลี่ยคะแนนของกลุ่ม lymph node metastasis group และ non-lymph node metastasis group ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (13.09±1.39

vs 34.00±1.61, p < .001) ค่า PPV ของกลุ่ม low risk อยู่ที่ 2.30 (95%CI 0.30, 14.00), กลุ่ม moderate risk อยู่ที่ 30.80 (95%CI 19.10, 45.50) และกลุ่ม high risk อยู่ที่ 75.90 (95%CI 62.50, 85.60) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น ที่มีการกระจายและไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองรักแร้

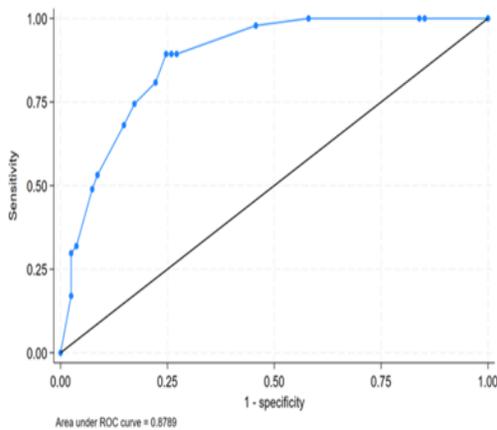
| Clinical Characteristics | No lymph node metastasis | | Lymph node metastasis | | Odds ratio (95%CI) | | p-value | AuROC (95%CI) | | |
|------------------------------|--------------------------|--------|-----------------------|--------|--------------------|---------------|---------|---------------|--------------|--|
| | n = 84 | | n = 48 | | | | | | | |
| Age (mean±SD) | 56.25±11.12 | | 56.19±9.06 | | 1.00 | (0.97, 1.03) | .973 | 0.50 | (0.40, 0.60) | |
| Age group (n,%) | | | | | 1.05 | (0.55, 2.02) | .879 | 0.50 | (0.41, 0.59) | |
| <40 | 2 | 2.38% | 2 | 4.17% | - | - | - | - | - | |
| 60 | 33 | 39.29% | 19 | 39.58% | - | - | - | - | - | |
| 40-59 | 49 | 58.33% | 27 | 56.35% | - | - | - | - | - | |
| BMI (mean±SD) | 24.90±3.96 | | 24.14±3.33 | | 0.95 | (0.86, 1.04) | .264 | 0.53 | (0.37, 0.57) | |
| BMI group (n,%) | | | | | 0.87 | (0.62, 1.21) | .401 | 0.53 | (0.37, 0.56) | |
| <18.5 | 0 | 0.00% | 2 | 4.17% | - | - | - | - | - | |
| 18.5-22.9 | 30 | 35.71% | 15 | 31.25% | - | - | - | - | - | |
| 23.0-24.9 | 18 | 21.43% | 12 | 25.00% | - | - | - | - | - | |
| 25.0-29.9 | 23 | 27.38% | 16 | 33.33% | - | - | - | - | - | |
| >30 | 13 | 15.48% | 3 | 6.25% | - | - | - | - | - | |
| Side (n,%) | | | | | | | | | | |
| Left | 44 | 52.38% | 32 | 66.67% | 0.55 | (0.26, 1.15) | .112 | 0.43 | (0.34, 0.51) | |
| Right | 40 | 47.62% | 16 | 33.33% | - | - | - | - | - | |
| Tumor size (mean±SD) | 2.42±1.72 | | 3.38±1.41 | | 1.44 | (1.13, 1.84) | .003 | 0.72 | (0.63, 0.81) | |
| Tumor size group (n,%) | | | | | | | | | | |
| <2 | 42 | 50.00% | 6 | 12.50% | 7.00 | (2.69, 18.22) | <.001 | 0.69 | (0.62, 0.76) | |
| 2 | 42 | 50.00% | 42 | 87.50% | - | - | - | - | - | |
| Quadrant (n,%) | | | | | 1.19 | (0.91, 1.56) | .211 | 0.56 | (0.46, 0.66) | |
| Central | 24 | 28.57% | 10 | 20.83% | - | - | - | - | - | |
| UI | 17 | 20.24% | 8 | 16.67% | - | - | - | - | - | |
| UO | 26 | 30.95% | 19 | 39.58% | - | - | - | - | - | |
| LI | 8 | 9.52% | 2 | 4.17% | - | - | - | - | - | |
| LO | 9 | 10.71% | 9 | 18.75% | - | - | - | - | - | |
| Axilla node size (Mean±SD) | 0.31±0.62 | | 1.06±1.06 | | 2.97 | (1.77, 4.98) | <.001 | 0.73 | (0.65, 0.82) | |
| Axilla node size group (n,%) | | | | | 5.68 | (2.41, 13.36) | <.001 | 0.68 | (0.59, 0.75) | |
| 1 | 71 | 86.59% | 25 | 53.19% | - | - | - | - | - | |
| 1 | 11 | 13.41% | 22 | 46.81% | - | - | - | - | - | |

| Clinical Characteristics | No lymph node metastasis | | Lymph node metastasis | | Odds ratio (95%CI) | | p-value | AuROC (95%CI) | |
|-------------------------------|--------------------------|--------|-----------------------|--------|--------------------|---------------|---------|---------------|--------------|
| | n = 84 | | n = 48 | | | | | | |
| Menopause status (n,%) | | | | | 1.50 | (0.68, 3.32) | .318 | 0.54 | (0.46, 0.62) |
| No | 28 | 33.33% | 12 | 25.00% | - | - | - | - | - |
| Yes | 56 | 66.67% | 36 | 75.00% | - | - | - | - | - |
| LVI (n,%) | | | | | 15.25 | (6.36, 36.58) | <.001 | 0.80 | (0.72, 0.87) |
| No | 68 | 81.93% | 11 | 22.92% | - | - | - | - | - |
| Yes | 15 | 18.07% | 37 | 77.08% | - | - | - | - | - |
| Histologic Grade (n,%) | | | | | 1.73 | (0.95, 3.15) | .074 | 0.58 | (0.49, 0.67) |
| 1 | 12 | 14.46% | 2 | 4.17% | - | - | - | - | - |
| 2 | 48 | 57.83% | 28 | 58.33% | - | - | - | - | - |
| 3 | 23 | 27.71% | 18 | 37.50% | - | - | - | - | - |
| DCIS (n,%) | | | | | 0.71 | (0.35, 1.46) | .357 | 0.46 | (0.37, 0.55) |
| No | 42 | 50.00% | 28 | 58.33% | - | - | - | - | - |
| Yes | 42 | 50.00% | 20 | 41.67% | - | - | - | - | - |
| ER status (n,%) | | | | | 0.83 | (0.40, 1.75) | .629 | 0.48 | (0.39, 0.56) |
| Negative | 28 | 33.33% | 18 | 37.50% | - | - | - | - | - |
| Positive | 56 | 66.67% | 30 | 62.50% | - | - | - | - | - |
| PR status (n,%) | | | | | 0.62 | (0.30, 1.28) | .200 | 0.44 | (0.35, 0.53) |
| Negative | 29 | 60.42% | 41 | 48.81% | - | - | - | - | - |
| Positive | 19 | 39.58% | 43 | 51.19% | - | - | - | - | - |
| HER2 status (n,%) | | | | | 1.65 | (0.76, 3.56) | .205 | 0.55 | (0.47, 0.63) |
| Negative | 63 | 75.00% | 31 | 64.58% | - | - | - | - | - |
| Positive | 21 | 25.00% | 17 | 35.42% | - | - | - | - | - |
| Subtype (n,%) | | | | | 1.14 | (0.84, 1.55) | .410 | 0.55 | (0.46, 0.65) |
| Luminal A | 38 | 45.24% | 15 | 31.25% | - | - | - | - | - |
| Luminal B | 19 | 22.62% | 16 | 33.33% | - | - | - | - | - |
| HER2+/neu | 11 | 13.10% | 8 | 16.67% | - | - | - | - | - |
| Triple-negative | 16 | 19.04% | 9 | 18.75% | - | - | - | - | - |

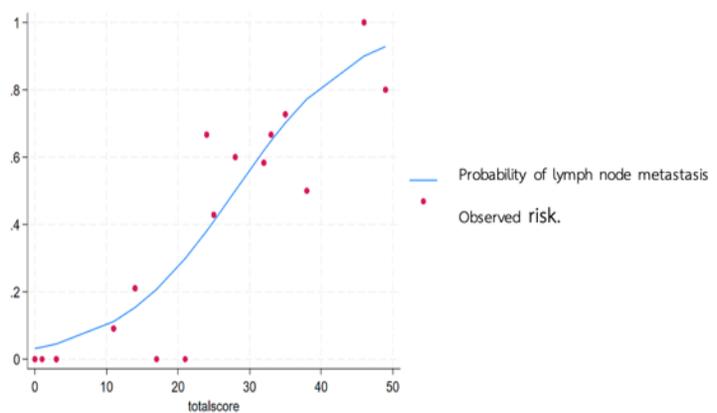
ตารางที่ 2 แสดงการสร้าง risk score จากการทำ multivariable logistic regression โดยใช้ค่า coefficient

| ตัวแปรในสมการคะแนนทำนาย | | Odds ratio | 95% CI | p-value | ค่าสัมประสิทธิ์ | คะแนน |
|-------------------------|----------|------------|---------------|---------|-----------------|-------|
| Age group | ≥60 ปี | ref | | | ref | 0 |
| | 40-59 ปี | 1.41 | (0.51, 3.86) | .508 | 0.34 | 3 |
| | <40 ปี | 1.13 | (0.09, 13.66) | .923 | 0.12 | 1 |
| Tumor size group | <2 cm | ref | | | ref | 0 |
| | ≥2 cm | 3.82 | (1.17, 12.55) | .027 | 1.34 | 11 |
| Axilla node size group | 1 cm | ref | | | ref | 0 |
| | ≥1 cm | 5.36 | (1.78, 16.14) | .003 | 1.68 | 14 |
| LVI | No | ref | | | ref | 0 |
| | Yes | 13.13 | (4.82, 35.75) | <.001 | 2.57 | 21 |

LVI = Lymphovascular invasion



รูปที่ 2.1 กราฟแสดง performance ของระบบคะแนน และค่า area under the receiver operating characteristic (AuROC)



รูปที่ 2.2 กราฟแสดงค่าระหว่าง observed risk (จุดสีแดง) และค่าการทำนายโอกาสการเกิดการกระจายของต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (เส้นสีน้ำเงิน)

ตารางที่ 3 ค่าช่วงคะแนนที่ใช้แยกระหว่างกลุ่มที่มีการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง (lymph node metastasis) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง (no lymph node metastasis) แบ่งเป็นกลุ่ม low risk, moderate risk และ high risk ด้วย chi square test

| Risk category | คะแนน | No Lymph node metastasis n (%) | Lymph node metastasis n (%) | p-value | PPV | 95% CI |
|-----------------------|-------|--------------------------------|-----------------------------|---------|--------|----------------|
| Low | <14 | 44 (54.32%) | 1 (2.13%) | <.001 | 2.30% | 0.30%, 14.00% |
| Moderate | 14-25 | 19 (23.46%) | 8 (17.02%) | .390 | 30.80% | 19.10%, 45.50% |
| High | >25 | 18 (22.22%) | 38 (80.85%) | <.001 | 75.90% | 62.50%, 85.60% |
| คะแนนเฉลี่ย (mean±SD) | | 13.09±1.39 | 34.00±1.61 | | | |

PPV = positive predictive value

วิจารณ์ (Discussion)

การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองรักแร้เซนติเนล ร่วมกับวิธีการตรวจทางพยาธิวิทยาระหว่างผ่าตัด เป็นวิธีการมาตรฐานในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น อย่างไรก็ตามการตรวจด้วยวิธี frozen section นั้น มีผลลบสูง (false negative rate) ถึง 8.4% (0-29%)¹¹ ทำให้ผู้ป่วยบางส่วนได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองเกินความจำเป็น ปัจจุบันมีระบบคะแนน (scoring system) ที่สร้างขึ้นมาเพื่อช่วยในการทำนายการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล เช่น MSKCC nomogram ที่ได้รับการทดสอบแล้วในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมไทย พบว่ามีความแม่นยำในการทำนายสูง ที่ AuROC 0.73 สามารถแยกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ คือ ค่า PPV น้อยกว่า 12% อาจจะไม่ต้องการการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล และค่า positive predictive value มากกว่า 80% แนะนำผู้ป่วยให้ทำการเลาะต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด (ALND)¹⁹ นอกจากนี้มีการศึกษาของ Murata et al. พัฒนาระบบคะแนน โดยเพิ่มตัวแปรทางการตรวจอัลตราซาวด์รักแร้ ได้ค่า AuROC ของระบบคะแนนอยู่ที่ 0.87, ค่า PPV 20.5%, NPV 98.4% ซึ่งระบบคะแนนนี้จะมีความแม่นยำในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงต่ำ low risk ช่วยให้แพทย์หลีกเลี่ยงการทำ ALND ในผู้ป่วยได้¹⁴ เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตาม แม้ว่าระบบคะแนน ดังกล่าวจะมีความแม่นยำ แต่องค์ประกอบของระบบคะแนนนั้นต้องใช้ข้อมูลหลายอย่าง อาทิ เช่น estrogen receptor status, HER-2 status และ histologic grade เป็นต้น ซึ่งในทางปฏิบัติ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในไทยส่วนใหญ่จะไม่มีข้อมูลดังกล่าวก่อนผ่าตัด โดยจะทราบจากผลชิ้นเนื้อหลังผ่าตัดเท่านั้น สำหรับการศึกษานี้ได้พัฒนาระบบคะแนนจากข้อมูลทางคลินิก ที่สอดคล้องกับบริบทของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในไทย โดยเฉพาะโรงพยาบาลขนาดกลางหรือขนาดเล็กที่ทำการผ่าตัดเต้านม และไม่มีพยาธิแพทย์ประจำ ทั้งนี้เพื่อใช้เป็นแนวทางการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองรักแร้ ปัจจัยที่การศึกษานี้ค้นพบ ได้แก่ 1) อายุของผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยอายุน้อย (<60 ปี) พบว่าสัมพันธ์กับการกระจายของเชื้อมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองรักแร้มากกว่าผู้ป่วยอายุมาก²³ ทั้งนี้สาเหตุอันเนื่องมาจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมผู้หญิงเมื่ออายุมากขึ้น จะพบมะเร็งเต้านมที่มีความรุนแรงน้อย สาเหตุจากความไวต่อฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ลดลง¹⁶ 2) Tumor size พบว่าขนาดเนื้องอกที่โตขึ้นสัมพันธ์กับโอกาสของการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองรักแร้มากขึ้นเหตุผลคือ เนื้องอกที่มีขนาดใหญ่ขึ้นมีโอกาสที่จะแพร่กระจายไปตามทางเดินน้ำเหลืองได้มากขึ้น^{14, 16} 3) Axilla node size พบว่ายิ่งขนาดของต่อมน้ำเหลืองโต (ตั้งแต่ 1 cm ขึ้นไป) มีโอกาสที่จะเป็นน้ำเหลืองที่มีการแพร่กระจายของเชื้อมะเร็งเพิ่มขึ้นประมาณ 20%²¹ โดยการวัดความสัมพันธ์ของขนาดของต่อมน้ำเหลืองและการกระจาย

ของมะเร็งเต้านมไปยังน้ำเหลือง มีความไวและความจำเพาะอยู่ในช่วง 49%-87% และ 55%-97% ตามลำดับซึ่งอยู่ในเกณฑ์ดี²² 4) การมี LVI ได้ขนาดความสัมพันธ์กับอาการเกิด node metastasis สูงที่สุด สอดคล้องกับหลายการศึกษา พบว่า LVI สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคในมะเร็งเต้านมไม่ว่าจะเป็น ขนาดของเนื้องอกที่ใหญ่และ histologic grade ที่สูง เป็นต้น^{19, 20, 23} อย่างไรก็ตามจากการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ของ histologic grade, tumor subtype แม้ว่า histologic grade จะสัมพันธ์กับโอกาสการพบ metastatic node ค่อนข้างสูง แต่การศึกษาก่อนหน้าส่วนใหญ่ใช้ชิ้นเนื้อหลังผ่าตัด (surgical specimens) ในการตรวจ histologic grade ซึ่งมีการศึกษาที่พบว่าผลการตรวจ histological grading จากการตัดชิ้นเนื้อด้วยเข็มก่อนผ่าตัด (core needle biopsy) มีค่า underestimation เมื่อเทียบกับ surgical specimen โดยมีค่า kappa ที่ 0.46²⁴ ส่วนในกรณีของ tumor subtype อาจมีความคลาดเคลื่อนจากการรายงานผล โดยเฉพาะ HER-2 โดยพบว่ามะเร็งเต้านมชนิด triple negative breast cancer (TNBC) ในประชากรไทยมีสัดส่วนที่สูงกว่าต่างชาติ และค่า ER positive ที่ต่ำกว่าต่างชาติ สาเหตุมาจากการเก็บชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจที่ไม่ได้มาตรฐาน ซึ่งส่งผลกระทบต่อตรวจโปรตีนของ ER PR HER-2 receptor โดยตรง²⁵

ระบบคะแนนที่พัฒนาโดยการศึกษานี้ ใช้ตัวแปรทางคลินิกและภาพทางรังสีเป็นส่วนใหญ่ ในการทำนายโอกาสการเกิดการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง เพื่อประโยชน์ในการวางแผนผ่าตัด โดยเฉพาะโรงพยาบาลที่มีอุปกรณ์ในการตรวจชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัด (intraoperative frozen section) แต่อย่างไรก็ตามระบบคะแนนดังกล่าวมีค่า LVI ที่เป็นผลทาง histology เนื่องจากตัวแปรนี้ค่อนข้างมีผลต่อการทำนายอย่างมาก จึงแนะนำว่าหากต้องใช้ระบบคะแนนนี้ อาจจะต้องได้ผลตรวจ LVI จากการผ่าตัดชิ้นเนื้อก่อนผ่าตัดด้วย ข้อจำกัดของการศึกษานี้ เนื่องจากการเก็บข้อมูลเป็นแบบ retrospective data จึงมีข้อมูลบางส่วนที่ไม่ครบถ้วน หรือข้อมูลบางส่วนได้จากการนำผล surgical specimen มาพิจารณา ซึ่งอาจไม่สอดคล้องกับบริบทในความเป็นจริง ผู้วิจัยเสนอว่า ควรเก็บข้อมูลแบบ prospective data จะสอดคล้องกับบริบทในการดูแลผู้ป่วยมากกว่า นอกจากนี้ จำนวนตัวอย่างศึกษาค่อนข้างน้อย ส่วนหนึ่งจากการเก็บข้อมูลที่สถาบันเดียวในช่วงเวลาที่จำกัด ผู้วิจัยเสนอว่าการศึกษาเพิ่มเติมควรทำเป็นแบบหลายสถาบัน เพื่อให้ได้ขนาดของการศึกษาที่เพิ่มขึ้น ข้อจำกัดอีกประการ แม้ว่าการศึกษานี้ได้ทำ internal validity โดยวิธีการทำ boot strapping ซึ่งมีค่า optimism อยู่ที่ 0.016 (-0.079-0.102) หากต้องการนำระบบคะแนนนี้ไปใช้ในผู้ป่วยในเวชปฏิบัติจริงจำเป็นต้องทำการศึกษาทดสอบกับกลุ่มประชากรอื่นโดยวิธี external validation ต่อไป

สรุป (Conclusions)

การพัฒนาาระบบคะแนนนี้ช่วยให้แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น มีระบบคะแนนที่ช่วยในการตัดสินใจเพิ่มความมั่นใจในการทำ sentinel lymph node biopsy โดยเฉพาะในโรงพยาบาลที่ไม่มีพยาธิแพทย์ หรือขาดบุคลากร หรือเครื่องมือในการทำ frozen section ระบบคะแนนทำนายโอกาสการกระจายของมะเร็งเต้านมไปยังต่อมน้ำเหลืองรักแร้ที่แสดงผลเป็นกลุ่ม low risk ซึ่งมีค่า PPV ค่อนข้างต่ำ แนะนำให้ศัลยแพทย์สามารถทำ sentinel lymph node biopsy ได้ โดยที่โอกาสการพบ

ต่อมน้ำเหลืองรักแร้มีการกระจายของมะเร็งเต้านมหรือ อัตราการต้องทำผ่าตัดซ้ำต่ำมาก ส่วนคะแนนในช่วง moderate risk แนะนำให้ผู้ป่วย สามารถทำ sentinel lymph node ได้เช่นกัน แต่ต้องแนะนำเรื่องของความเสี่ยงของ ต่อมน้ำเหลืองรักแร้มีการกระจายของมะเร็งเต้านมหรือ อัตราการต้องทำผ่าตัดซ้ำ นอกจากนี้หากมีต่อมน้ำเหลืองรักแร้โตและอยู่ในช่วงคะแนนนี้แนะนำให้พิสูจน์ชิ้นเนื้อต่อมน้ำเหลืองก่อนการผ่าตัด ส่วนคะแนนในกลุ่ม high risk มีโอกาสที่จะมีต่อมน้ำเหลืองรักแร้มีการกระจายของมะเร็งเต้านมสูง ซึ่งมีโอกาสต้องทำผ่าตัดซ้ำสูงอาจพิจารณาทำการเลาะต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด (ALND)

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Rojanamatin J, Ukranun W, Supaattagorn P, Chiawiriyabunya I, Wongsena M, Chaiwerawattana A, et al. Cancer in Thailand vol. X, 2016-2018. [internet] Bangkok: National Cancer Institute; 2021 [cited 2023]. Available from: https://www.nci.go.th/e_book/cit_x/index.html.
2. Chitapanarux I, Sripan P, Somwangprasert A, Charoentum C, Onchan W, Watcharachan K, et al. Stage-specific survival rate of breast cancer patients in Northern Thailand in accordance with two different staging systems. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20(9):2699-706.
3. Maiz C, Silva F, Domínguez F, Galindo H, Camus M, León A, et al. Mammography correlates to better survival rates in breast cancer patients: a 20-year experience in a University health institution. *Ecancermedicallscience* 2020;14:1005.
4. McCready D, Holloway C, Shelley W, Down N, Robinson P, Sinclair S, et al. Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. *Can J Surg* 2005;48(3):185-94.
5. Devarakonda S, Thomas SS, Sen S, Thomas V, Karuppusami R, Cherian AJ, et al. Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer using methylene blue dye alone: a safe, simple, and cost-effective procedure in resource-constrained settings. *Indian J Surg Oncol* 2021;12(1):210-7.
6. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252(3):426-33.
7. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303-10.
8. Petrelli F, Lonati V, Barni S. Axillary dissection compared to sentinel node biopsy for the treatment of pathologically node-negative breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials with long-term follow up. *Oncol Rev* 2012;6(2):e20.
9. Godazande G, Moradi S, Naghshvar F, Shojaee L. Is Necessary intraoperative frozen section in sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients?. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21(3):647-51.
10. Bishop JA, Sun J, Ajkay N, Sanders MAG. Decline in frozen section diagnosis for axillary sentinel lymph nodes as a result of the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 trial. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(8): 830-35.
11. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703-20.

เอกสารอ้างอิง (References)

12. Treeratanapun N, Lerttiendamrong B, Vacharathit V, Tantiphlachiva K, Vongwattanakit P, Manasayakorn S, et al. Is sentinel lymph node biopsy without frozen section in early stage breast cancer sufficient in accordance with ACOSOG-Z0011? A retrospective review from King Chulalongkorn Memorial Hospital BMC Surg 2022;22(1):1-7.
13. Orapan T. Evaluation of the benefit of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in clinically negative node early breast cancer after ACOSOG Z0011 Era. Reg11MedJ 2021;35(1):137-45.
14. Murata T, Watase C, Shiino S, Jimbo K, Iwamoto E, Yoshida M, et al. Development and validation of a preoperative scoring system to distinguish between nonadvanced and advanced axillary lymph node metastasis in patients with early-stage breast cancer. Clin Breast Cancer 2021;21(4):e302-e11.
15. Zhao YX, Liu YR, Xie S, Jiang YZ, Shao ZM. A nomogram predicting lymph node metastasis in T1 breast cancer based on the surveillance, epidemiology, and end results program. J Cancer 2019;10(11):2443-9.
16. Zhang Y, Li J, Fan Y, Li X, Qiu J, Zhu M, et al. Risk factors for axillary lymph node metastases in clinical stage T1-2N0M0 breast cancer patients. Medicine 2019;98(40):e17481.
17. Cho N, Moon WK, Han W, Park IA, Cho J, Noh DY. Preoperative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: node-to-node correlation with surgical histology and sentinel node biopsy results. Am J Roentgenol 2009;193(6):1731-7.
18. Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE, Jr, Habbema JD. Prognostic modelling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation methods in small data sets. Stat Med 2000;19(8):1059-79.
19. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua J, Boolbol S, Fey J, Tan L, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. Ann Surg Oncol 2004;10(10):1140-51.
20. Abdulla HA, Salman AZ, Alaraibi SJ, Nazzal K, Ahmed SA, Almahari SA, et al. Risk factors associated with sentinel lymph node metastasis in clinically node-negative breast cancer. Eur J Breast Health 2023;19(3):229-34.
21. Obwegeser R, Lorenz K, Hohlagschwandtner M, Czerwenka K, Schneider B, Kubista E. Axillary lymph nodes in breast cancer: is size related to metastatic involvement? World J. Surg 2000;24(5):546-50.
22. Marino MA, Avendano D, Zapata P, Riedl CC, Pinker K. Lymph node imaging in patients with primary breast cancer: concurrent diagnostic tools. Oncologist 2020;25(2):e231-e42.
23. Kuhn E, Gambini D, Despini L, Asnaghi D, Runza L, Ferrero S. Updates on lymphovascular invasion in breast cancer. Biomedicines 2023;11(3):968.
24. Cahill RA, Walsh D, Landers RJ, Watson RG. Preoperative profiling of symptomatic breast cancer by diagnostic core biopsy. Ann Surg Oncol 2006;13(1):45-51.
25. Koonmee S, Sirithunyaporn S, Phanomsri E. Hormonal receptors status of breast cancer in Northeastern Thai women: an analysis of 241 cases at Srinagarind hospital. Srinagarind Med J 2006;21(4):343-51.