

Lymph node ratio เป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคในมะเร็งเต้านม ที่ได้รับการผ่าตัดร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลือง

Lymph node ratio is a prognostic factor in breast cancer with axillary node dissection.

ตรี โคตรมี^{1*} และศศิกันต์ แก้วกันยา²

Three Khotmee^{1*} and Sasikarnt Kaewkunya²

Received: 7 February 2021 Revised: 8 April 2022 Accepted: 11 April 2022

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : ศึกษา prognostic value ของ LNR ในมะเร็งเต้านมที่รักษาในโรงพยาบาลขอนแก่น

รูปแบบและวิธีวิจัย : เป็นการศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์ โดยการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วย เก็บข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมดที่วินิจฉัยว่ามะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัดร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ที่โรงพยาบาลขอนแก่น

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเพศหญิง อายุตั้งแต่ 34-78 ปี เฉลี่ย 51.49 +/- 9.87 ปี อัตราการรอดชีวิตเกิน 5 ปี เป็น 73.7% การศึกษานี้พบว่า Histological grade, HER-2 positive, LNR, N stage, M stage, Pathological stage, Adjuvant therapy, Endocrine therapy มีความสัมพันธ์กับ Overall survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ ER positive, PR positive, Lymph-vascular invasion, Resected margin positive, T stage, Ki-67 ไม่มีความสัมพันธ์กับ Overall survival นอกจากนั้นกลุ่ม N1 พบ LNR ที่ cut-off point ที่ 0.15 สามารถบอก prognosis ได้ดีกว่า N stage.

สรุปผลการศึกษา : LNR สัมพันธ์กับ overall survival ได้ดี ดังนั้นจึงเป็น independent prognostic factor ได้ดี โดยเฉพาะในกลุ่ม N1

คำสำคัญ : มะเร็งเต้านม, Metastatic lymph node ratio, LNR, โรงพยาบาลขอนแก่น

^{1*} นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานพยาธิวิทยาภาควิภาค โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น

² นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ปฏิบัติการ กลุ่มงานพยาธิวิทยาภาควิภาค โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น



ABSTRACT

Objective : To study the prognostic value of LNR in breast cancer in Khon Kaen hospital.

Methods : This study is a retrospective analytical study. The patients with breast cancer are performed modified radical mastectomy. The medical record and pathological report are reviewed.

Result : All patients are women. Age ranging from 34-78 years. (Mean 51.49+/-9.87 years). Five-year survival is 73.7%. This study shows histological grade, HER-2 positive, LNR, N stage, M stage, Pathological stage, Adjuvant therapy, Endocrine therapy are statistically significant correlated with overall survival. But ER positive, PR positive, Lymph-vascular invasion, resection margin positive, T stage, Ki-67 are not correlated to overall. In the N1 breast cancer group, the LNR is an independent prognostic factor better than the N stage.

conclusion : The LNR is correlated with overall survival. The LNR could be an independent prognostic factor especially in N1 breast cancer.

Keywords : Breast cancer, Metastatic lymph node ratio, LNR, Khon kean hospital.

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในผู้หญิงทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย Lymph node status เป็น prognostic factor ที่สำคัญในมะเร็งเต้านม Vincent Vinh-hung et al รายงาน Lymph node ratio (LNR) ในมะเร็งเต้านม พบจำนวน percent ของ involved nodes มีความสัมพันธ์โดยตรงและมีประโยชน์โดยตรงในการบ่งบอก nodal involvement⁽¹⁾ งานวิจัยก่อนหน้า รายงาน LNR ในมะเร็งเต้านมโดยแบ่งเป็น LNR (25%), Moderate LNR (25% to 75%), and High LNR (75%) พบมี overall survival แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁾ Bhusuk Keam et al รายงาน LNR ใน stage II/III พบ relapse free survival แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและ ใช้ cut off point 0.25 พบมี overall survival แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽³⁾ Vincent Vinh-Hung et al รายงาน LNR ในมะเร็งเต้านมพบว่า LNR สามารถพยากรณ์ survival ในมะเร็งเต้านม ได้ดีกว่า pN classification และน่าจะนำมาเป็นทางเลือกในการรายงานผลและการทำ pN staging⁽⁴⁾ Nüvit Duraker et al รายงาน LNR โดยใช้ cutoff point 0.2 พบมี disease free survival แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ,

ใช้ cut off point 0.3 พบมี Locoregional recurrence-free survival แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและ ใช้ cutoff point 0.15 พบมี Distant metastasis-free survival แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁶⁾ Tanin Titipungul et al รายงาน LNR ในมะเร็งเต้านม ในประเทศไทย จำนวน 122 ราย พบว่า low- (0.20), intermediate- (0.20 and 0.65), and high-risk (0.65) LNR group มี overall survival แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและให้ค่า predictive value ต่อ prognosis ดีกว่า pN⁽⁹⁾ Aysegül Sakin et al (2020) รายงาน LNR ใน stage II to III โดยแบ่ง เป็น LNR <0.21, LNR=0.21-0.65, และ LNR >0.65 พบ Disease-free Survival และ overall survival แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹¹⁾ Xiang Ai et al (2020) รายงาน LNR ในมะเร็งเต้านมที่ได้ neoadjuvant chemotherapy ได้ แบ่ง LNR เป็น 4 กลุ่มคือ 1) LNR= 0, 0.01-0.20 , 0.21-0.65, >0.65 พบว่า ทั้ง 4 กลุ่ม พบ event-free survival และ overall survival แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และศึกษาต่อไปในกลุ่ม Triple negative พบหากใช้ cutoff point ที่ 0.15 จะพบ event-free survival และ overall survival แตกต่างกันอย่างมีนัย

สำคัญทางสถิติ⁽¹²⁾ Tae Jin Han et al รายงาน LNR ใน มะเร็งเต้านม ที่มี 1-3 positive nodes (N1) พบ cutoff point ที่ 0.15 จะพบ locoregional recurrence-free survival, distant metastasis-free survival, disease-free survival ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (5) และ S I Kim et al (2013) รายงาน LNR ในมะเร็งเต้านม 3,477 ราย ที่มี positive nodes 1-3 nodes โดยใช้ cut off point 0.18 พบ overall survival แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁸⁾

อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึง prognostic value ของ LNR ในโรงพยาบาลขอนแก่น

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษา prognostic value ของ LNR ในมะเร็งเต้านมที่รักษาในโรงพยาบาลขอนแก่น

วิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบการทำวิจัย (Research design) เป็นการศึกษาวินิจฉัยวิเคราะห์ (Analytic study by retrospective data collection) โดยการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยและรายงานผลการตรวจทางพยาธิวิทยาทางระบบคอมพิวเตอร์

เก็บข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมดที่วินิจฉัยว่ามะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัดร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ที่โรงพยาบาลขอนแก่น ตั้งแต่ 1 มกราคม 2553 ถึง 31 ธันวาคม 2558

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าสู่โครงการ (Inclusion criteria)

1. ผู้หญิงอายุ 20 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้

เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากการศึกษา

(Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่วินิจฉัย Lymphoma, Malignant phyllodes tumor, soft tissue sarcoma
2. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทราบสถานการมีชีวิตอยู่ปัจจุบัน
3. ผู้ป่วยที่ผ่าตัดนอกโรงพยาบาลขอนแก่นและส่งตัวมารับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลขอนแก่น
4. ผู้ป่วยที่ได้รับ Neoadjuvant therapy มาก่อน

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

แปลงเป็นรหัสบันทึกเพื่อป้อนลงฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์และวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล ร้อยละ, ค่าเฉลี่ย, SD, kaplan meier survival curve และ Overall survival

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเพศหญิง อายุตั้งแต่ 34-78 ปี เฉลี่ย 51.49 +/- 9.87 ปี อัตราการรอดชีวิตเกิน 5 ปี เป็น 73.7% Tumor size ตั้งแต่ 0.3-8.0 cm เฉลี่ย 3.23 +/- 1.65 cm Histological grade ส่วนใหญ่คือ grade 2 จำนวน 55 ราย (55%) รองลงมาคือ grade 3 จำนวน 43 ราย (43%) และ grade 1 จำนวน 2 ราย (2%) ตามลำดับ Node positive ตั้งแต่ 0-27 nodes เฉลี่ย 3.38 +/- 4.78 nodes Node examination จำนวน 1-37 nodes เฉลี่ย 16.87 +/- 6.15 nodes ER positive 59 ราย (59%), PR positive 63 ราย (63%), Her2 positive 25 ราย (25%) พบ Lymph-vascular invasion จำนวน 46 ราย (46%) LNR ตั้งแต่ 0.000-1.000 แบ่งเป็น LNR < 0.21 จำนวน 65 ราย (65%) LNR 0.21-0.65 จำนวน 23 ราย (23%) LNR > 0.65 จำนวน 11 ราย (11%) ดังแสดงในตารางที่ 1



ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

	จำนวน	ร้อยละ
อายุ	34-78 ปี	เฉลี่ย 51.49 +/- 9.87
มีชีวิตอยู่	63	63%
5-years survival		73.7%
Tumor size	0.3-8.0 cm	mean 3.23 +/-1.65 cm
Histological grade	grade 1	2%
	grade 2	55%
	grade 3	43%
Node positive	0-27 nodes	mean 3.38+/-4.78 nodes
Node examination	1-37 nodes	mean 16.87+/-6.15 nodes
ER positive	59	59%
PR positive	63	63%
HER-2 positive	25	25%
Lymph-vascular invasion	46	46%
LNR		Mean 0.208+/- 0.271
	<0.21	65%
	0.021-0.65	23%
	>0.65	11%

2. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ Overall survival

จากการวิเคราะห์ด้วย kaplan meier survival curve พบว่า Histological grade มีความสัมพันธ์กับ Overall survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value 0.020), HER-2 positive มีความสัมพันธ์กับ Overall survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value 0.001), LNR มีความสัมพันธ์กับ Overall survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value <0.0001), N stage มีความสัมพันธ์กับ Overall survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value <0.0001), M stage มีความสัมพันธ์กับ Overall

survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value 0.039), Pathological stage มีความสัมพันธ์กับ Overall survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value 0.003), Adjuvant therapy มีความสัมพันธ์กับ Overall survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value <0.0001), Endocrine therapy มีความสัมพันธ์กับ Overall survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value 0.006) แต่ ER positive, PR positive, Lymph-vascular invasion, positive resection margin, T stage, Ki-67 ไม่มีความสัมพันธ์กับ Overall survival ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับ Overall survival

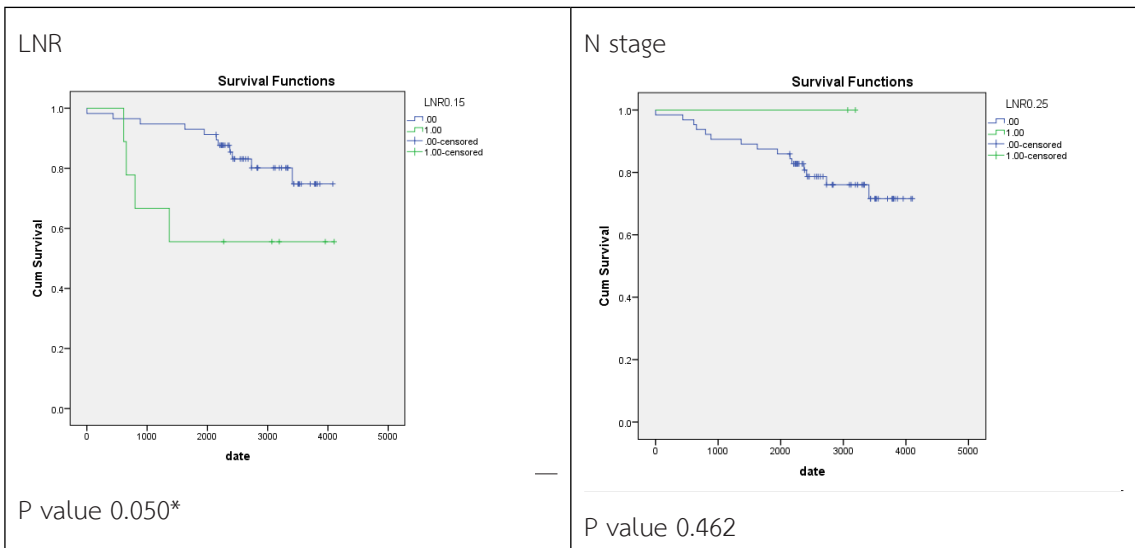
ปัจจัย	P value
Histological grade	0.020*
ER positive	0.100
PR positive	0.157
HER-2 positive	0.001*
Lymph-vascular invasion	0.063
Positive resection margin	0.334
LNR	<0.0001*
Ki-67	0.126
T stage	0.090
N stage	<0.0001*
M stage	0.039*
Pathological stage	0.003*
Adjuvant therapy	<0.0001*
Endocrine therapy	0.006*

* มีนัยสำคัญทางสถิติ

3. LNR สัมพันธ์กับ Overall survival ในกลุ่ม N1 ที่ดีกว่า N stage

จากการวิเคราะห์ด้วย kaplan meier survival curve ในกลุ่ม N1 พบ LNR สัมพันธ์กับ overall

survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value 0.050) ในขณะที่ N stage ไม่มีความสัมพันธ์กับ overall survival ดังแสดงในแผนภาพ ที่ 1
แผนภาพที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ของ LNR กับ overall survival



* มีนัยสำคัญทางสถิติ

วิจารณ์

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในผู้หญิงทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย Lymph node status เป็น prognostic factor ที่สำคัญในมะเร็งเต้านม ผลการศึกษานี้พบการศึกษานี้พบว่า Histological grade, HER-2 positive, LNR, N stage, M stage, Pathological stage, Adjuvant therapy, Endocrine therapy มีความสัมพันธ์กับ Overall survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ ER positive, PR positive, Lymph-vascular invasion, positive resection margin, T stage, Ki-67 ไม่มีความสัมพันธ์กับ Overall survival ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า^(5,10,11,7,6,4,8,3,14,12) โดยการศึกษาของ Han TJ et al บ่งชี้ว่า clinico-pathological factor สามารถบอก locoregional recurrent และ distant metastasis ได้เช่น อายุน้อย, higher histological grade, negative hormone receptor, presence of lymph-vascular invasion, positive resection margin⁽⁵⁾ Xiang Ai et al รายงาน LNR ใน breast cancer ที่ได้ neoadjuvant chemotherapy จำนวน 306 ราย ได้แบ่ง LNR เป็น 4 กลุ่มคือ 1) LNR= 0, 0.01-0.20 , 0.21-0.65, >0.65 พบว่า ทั้ง 4 กลุ่ม พบ event-free survival และ overall

survival แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และศึกษาต่อไปในกลุ่ม Triple negative พบหากใช้ cutoff point ที่ 0.15 จะพบ event-free survival และ overall survival แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และระบุว่า LNR มีความน่าเชื่อถือเมื่อเทียบกับ N stage ในการพยากรณ์ prognosis ของมะเร็งเต้านมที่ได้ neoadjuvant chemotherapy⁽¹¹⁾ Vincent Vinh-Hung et al รายงาน LNR ในมะเร็งเต้านม 1,829 ราย โดย Optimal cutoff point ของ LNR คือ low- (0.20), intermediate- (0.20 and 0.65), and high-risk (0.65) LNR group พบว่า 10-year disease-specific survival rates เป็น 75%, 63%, และ 40% ในทางตรงกันข้ามกับ LNR risk categories, survival curves ของ pN2 และ pN3 หลังจาก 15 ปี จึงสรุปว่า LNR สามารถพยากรณ์ survival ใน breast cancer ได้ดีกว่า pN classification และน่าจะนำมาเป็นทางเลือกในการรายงานผลและการทำ pN staging (5) หลายการศึกษาแนะนำ cut-off point ที่ใช้หลายค่า เช่น Vinh-Hung et al⁽⁴⁾ และ Tanin Titipungul⁽⁹⁾ รายงาน LNR ในมะเร็งเต้านม โดย Optimal cutoff point ของ LNR คือ low- (0.20), intermediate- (0.20 and 0.65), และ high-risk (0.65) LNR group พบว่า มีความ

สัมพันธ์กับ overall survival ได้ดี ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ แต่ในการศึกษาของ Tanin Titipungul พบว่า LNR ใช้บอก prognosis ได้ดีกว่า N stage⁽⁹⁾ ซึ่งการศึกษานี้พบว่า ทั้ง LNR และ N stage สามารถบอก prognosis ได้ดีทั้งคู่

ในกลุ่ม N1 พบ LNR ที่ cut-off point ที่ 0.15 สามารถบอก prognosis ได้ดีกว่า N stage ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Tae Jin Han⁽⁵⁾ แต่การศึกษาของ S I Kim⁽⁸⁾ ใช้ cut-off point 0.18 พบว่า LNR สามารถบอก prognosis ได้

สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้พบว่า Histological grade, HER-2 positive, LNR, N stage, M stage, Pathological stage, Adjuvant therapy, และ Endocrine therapy มีความสัมพันธ์กับ Overall survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่ม N1 พบ LNR ที่ cut-off point ที่ 0.15 สามารถบอก prognosis ได้ดีกว่า N stage

เอกสารอ้างอิง

1. Vinh-Hung V, Verschraegen C, Promish DI, Cserni G, Van de Steene J, Tai P, et al. Ratios of involved nodes in early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2004 Oct 6;6(6):R680.
2. Tai P, Joseph K, Sadikov E, Mahmood S, Lien F, Yu E. Nodal Ratios in Node-Positive Breast Cancer—Long-Term Study to Clarify Discrepancy of Role of Supraclavicular and Axillary Regional Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol.* 2007 Jul 1;68(3):662–6.
3. Keam B, Im S-A, Kim H-J, Oh D-Y, Kim JH, Lee S-H, et al. Clinical significance of axillary nodal ratio in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Jul;116(1):153–60.

4. Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Rapiti E, Vlastos G, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Mar 1;27(7):1062–8.
5. Han TJ, Kang EY, Jeon W, Kim S-W, Kim JH, Kim YJ, et al. The prognostic value of the nodal ratio in N1 breast cancer. *Radiat Oncol.* 2011 Oct 6;6(1):131.
6. Duraker N, Batı B, Demir D, Caynak ZC. Prognostic Significance of the Number of Removed and Metastatic Lymph Nodes and Lymph Node Ratio in Breast Carcinoma Patients with 1-3 Axillary Lymph Node(s) Metastasis. *ISRN Oncol.* 2011;2011:645450.
7. Li Y, Holmes E, Shah K, Albuquerque K, Szpaderska A, Erşahin Ç. The Prognostic Value of Lymph Node Cross-Sectional Cancer Area in Node-Positive Breast Cancer : A Comparison with N Stage and Lymph Node Ratio. *Pathol Res Int.* 2012 Oct 4;2012:1–8.
8. Kim SI, Cho S-H, Lee JS, Moon H-G, Noh WC, Youn HJ, et al. Clinical relevance of lymph node ratio in breast cancer patients with one to three positive lymph nodes. *Br J Cancer.* 2013 Sep;109(5):1165–71.
9. Axillary lymph node ratio is an independent prognostic factor in Thai breast cancer patients | *Asian Archives of Pathology* [Internet]. [cited 2021 Aug 30]. Available from: <https://www.asianarchpath.com/view/52>



10. Iati G, Pontoriero A, Mondello S, Santacaterina A, Platania A, Frosina P, et al. Nodal Ratio as a Prognostic Factor in Patients with Four or More Positive Axillary Nodes Treated with Breast-conserving Therapy and Regional Nodal Irradiation. *Anticancer Res.* 2016 Jul 1;36(7):3549–54.
11. He M, Zhang J-X, Jiang Y-Z, Chen Y-L, Yang H-Y, Tang L-C, et al. The lymph node ratio as an independent prognostic factor for node-positive triple-negative breast cancer. *Oncotarget.* 2017 Apr 25;8(27):44870–80.
12. Ai X, Liao X, Wang M, Hu Y, Li J, Zhang Y, et al. Prognostic Value of Lymph Node Ratio in Breast Cancer Patients with Adequate Pathologic Evidence After Neoadjuvant Chemotherapy. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2020 Apr 29;26:e922420-1-e922420-10.
13. Jin M-L, Gong Y, Pei Y-C, Ji P, Hu X, Shao Z-M. Modified lymph node ratio improves the prognostic predictive ability for breast cancer patients compared with other lymph node staging systems. *Breast Edinb Scotl.* 2020 Feb;49:93–100.
14. Sakin A, Aldemir MN. Lymph Node Ratio Predicts Long-Term Survival in Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Eur J Breast Health.* 2020 Jul 29;16(4):270–5.