

นิพนธ์ต้นฉบับ

ปัจจัยทำนายที่มีผลต่อการพบเซลล์มะเร็งบางส่วนที่ขอบของชิ้นเนื้อจากการตรวจชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม

สุชัย สาธภาพร ธัญสิริ หวังชูขอบ และ วิริยะ แก้วกั้งสตาล
กองศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

บทนำ มะเร็งเต้านมระยะแรกที่รักษาโดยการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม การให้ขอบเขตของก้อนปลอดจากมะเร็ง เป็นหลักเพราะเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการเกิดเป็นซ้ำ ในปัจจุบันจะทำการตรวจชิ้นเนื้อโดยรอบก้อนระหว่างผ่าตัดเพื่อระบุขอบเขตของมะเร็งว่าปลอดจากมะเร็งเพื่อช่วยลดอัตราการผ่าตัดซ้ำ **วัตถุประสงค์** เพื่อหาปัจจัยทำนายที่มีผลต่อการตรวจพบ positive margin จากการตรวจชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัดในการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม ในมะเร็งเต้านมระยะแรก **วิธีการศึกษา** เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม ในมะเร็งเต้านมระยะแรกที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่วันที่ 31 สิงหาคม 2557 ถึง 31 สิงหาคม 2562 โดยวิเคราะห์ขอบเขตของก้อนโดยมีคำจำกัดความของ ขอบเขตปลอดมะเร็งคือไม่มีจุดของมะเร็งที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ที่ขอบทุกด้านของชิ้นเนื้อ ส่วนขอบเขตพบมะเร็งคือพบจุดของมะเร็งที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ในชิ้นเนื้อหรือพบจุดของมะเร็งบนของของหมึกที่พยาธิแพทย์ทำการแต้มสีไว้ นำผลที่ได้มาวิเคราะห์ทั้งแบบตัวแปรเดียวและหลายตัวแปร **ผลการวิจัย** พบผู้ป่วย 60 รายที่มีขอบเขตพบมะเร็ง (ร้อยละ 26.7) ในจำนวนนี้ 56 รายได้รับการผ่าตัดซ้ำอย่างน้อย 1 ครั้งเพื่อให้ขอบเขตปลอดมะเร็งและมี 3 รายที่ต้องตัดเต้านมออกทั้งหมด ขอบเขตด้านหลังจะพบมะเร็งมากที่สุด (ร้อยละ 35) รองลงมาคือด้านในและด้านล่างตามลำดับ การตรวจชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัดมีความไวร้อยละ 87.7 และความจำเพาะร้อยละ 98.1 ปัจจัยทำนายขอบเขตพบมะเร็งได้แก่เนื้ออกขนาดมากกว่า 2 ซม., พบมีแคลเซียมาจากการตรวจทางรังสี, มี DCIS component และ Ki67 มากกว่าร้อยละ 20 **สรุป** การตรวจชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัดเพื่อระบุขอบเขตของมะเร็งว่าปลอดจากมะเร็งในการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมมีประโยชน์ให้ขอบเขตปลอดมะเร็งและป้องกันการผ่าตัดซ้ำโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดใหญ่ มีแคลเซียมา, มี DCIS เป็นส่วนประกอบและมี Ki67 สูง

คำสำคัญ: ● ปัจจัยทำนาย ● เซลล์มะเร็งบางส่วนที่ขอบของชิ้นเนื้อ ● มะเร็งเต้านม ● การผ่าตัดแบบสงวนเต้านม

เวชสารแพทย์ทหารบก 2564;74(4):311-8.

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 5 กุมภาพันธ์ 2564 แก้ไขบทความ 25 กรกฎาคม 2564 ได้ตีพิมพ์เมื่อ 21 สิงหาคม 2564

นิพนธ์หลัก: สุชัย สาธภาพร, กองศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กทม.10400 E-mail: fon_funo@hotmail.com

Original article

Predictive Factors for Positive Frozen Section Margins in patient with Early Breast Cancer who Underwent Breast Conservative Surgery

Sukchai Satthaporn, Thansiree Whangchuchob and Viriya Kaewkangsadan

Department of Surgery, Phramongkutklao Hospital and Phramongkutklao College of Medicine

Abstract:

Background: For early breast cancer patients undergoing breast conservative surgery (BCS), negative margins are the most important factor for local control of disease. To achieve oncologic and cosmetic outcomes, we used intraoperative entire circumferential frozen section analysis (IEFSA) to assess the surgical resection margins. IEFSA ensures that all margins are clear from tumor and thus prevents re-operation. **Objective:** To establish predictive factors associated with positive frozen section margins in patients with early breast cancers who underwent BCS. This will identify a group of patients who are likely to benefit from IEFSA. **Method:** A cohort of 225 patients who underwent BCS with IEFSA between August, 2014 and August, 2019 was retrospectively reviewed. The outer surfaces of shaved lumpectomy margins were evaluated. A negative margin was defined as no ink on the tumor for invasive carcinoma. The presence or absence of tumor cells at surgical margins was confirmed by using permanent section analyses. The incidence of positive IEFSA was reviewed. The association between the rate of positive margin and tumor characteristics was assessed by using univariate and multivariate analyses. **Result:** A total of sixty patients were found to be positive IEFSA (26.7%). Of which 60, 56 received re-excision at least one time to achieve clear margins and 3 were converted to total mastectomy. Posterior margin was found to be the most frequently positive IEFSA (35%), followed by medial and inferior margins, respectively. In comparison with permanent section, we found that the sensitivity of IEFSA was 87.7% and the specificity of IEFSA was 98.1%. The predictive factors significantly associated with positive IEFSA in univariate and multivariate analyses were tumor size of larger than 2 cm, tumor calcification found on imaging study, DCIS component, and Ki67 > 20%. **Conclusion:** The IEFSA used during BCS is useful to confirm clear surgical margins, and hence, preventing re-operation, especially in patients with large tumor size, calcification, DCIS component, and high Ki67 index.

Keywords: ● Predictive factors ● Frozen section margins ● Early breast cancer
● Breast conservative surgery

RTA Med J 2021;74(4):311-8.

Received 5 February 2021 Corrected 25 July 2021 Accepted 21 August 2021

Corresponding Author: Sukchai Satthaporn, Department of Surgery, Phramongkutklao Hospital and Phramongkutklao College of Medicine, Bangkok 10400 E-mail: fon_funo@hotmail.com

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดใน โดยพบถึงร้อยละ 39.43 ของมะเร็งในผู้หญิงทั้งหมด¹ พบมากในช่วงอายุ 45-50 ปี พบว่า ร้อยละ 80 จะวินิจฉัยตั้งแต่ระยะแรก การรักษาหลักคือการผ่าตัด โดยปัจจุบันนิยมผ่าตัดแบบสงวนเต้านม (Breast conservative surgery) โดยเป็นการผ่าตัดเฉพาะก้อนเนื้ออกที่เต้านมออกรวมกับการฉายแสงบริเวณเต้านมหลังการผ่าตัด การผ่าตัดแบบสงวนเต้านมนี้นี้มุ่งเน้นให้ขอบเขตของก้อนปลอดจากมะเร็ง (negative surgical margin) เป็นหลักเพราะเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการเกิดเป็นซ้ำ (local recurrence)

ในปัจจุบันยังมีการตรวจชิ้นเนื้อโดยรอบก้อนระหว่างผ่าตัด (intraoperative entire circumferential frozen section analysis ; IEFSA) โดยเป็นการนำชิ้นเนื้อที่ได้จากการผ่าตัดนำมาระบุตำแหน่ง (Marking of resection margin) แล้วส่งต่อเพื่อผ่านกระบวนการทางพยาธิวิทยาขอบเขตของมะเร็งว่าปลอดจากมะเร็ง (Negative margin) หรือยังมีมะเร็งที่ขอบของชิ้นเนื้ออยู่ (Positive margin) จากนั้นมีการแจ้งผลกับศัลยแพทย์ผู้ทำการผ่าตัด ให้ทำการผ่าตัดซ้ำในทันทีในด้านที่มี positive or close margin ซึ่งช่วยลดอัตราการผ่าตัดซ้ำ (Re-operative rate) ลดความเสี่ยงในการดมยาสลบซ้ำและลดความล่าช้าของการรักษาเสริม

จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่าอุบัติการณ์การตรวจพบ positive margin จากการตรวจชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัดมีความหลากหลายตั้งแต่ร้อยละ 21-32^{2,3} โดยปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบ Positive margin หลายหลาย ได้แก่ Invasive lobular carcinoma, multifocality, multiple excision, younger age, tumor with lymphovascular invasion และ DCIS component^{4,5} เป็นต้น

อย่างไรก็ตามการตรวจชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัดยังมีข้อจำกัดหลายอย่างเพราะสามารถทำได้เฉพาะในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่ต้องมีเครื่องมือและพยาธิแพทย์ที่พร้อม ร่วมกับต้องใช้ต้นทุนและระยะเวลาในการตรวจ ด้วยเหตุนี้การศึกษาถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อการมี positive margin ในการตรวจชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัด จะสามารถช่วยในการคัดเลือกรวมผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะตรวจพบ positive margin ให้ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัด เพื่อลดโอกาสการผ่าตัดซ้ำ ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้มีปัจจัยดังกล่าว สามารถละเว้นการตรวจชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัดได้ เพื่อให้สามารถนำวิธีการตรวจชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัดมาใช้ให้เกิดการรักษาที่ดีที่สุดกับผู้ป่วยและเป็นการบริหารใช้ทรัพยากรทางการแพทย์อย่างคุ้มค่า

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลักเพื่อหาปัจจัยทำนายที่มีผลต่อการตรวจพบ positive margin จากการตรวจชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัดในการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม ในมะเร็งเต้านมระยะแรกและศึกษาอัตราการตรวจพบ positive margin จากการตรวจชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัดในการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม ในมะเร็งเต้านมระยะแรก นอกจากนี้วัตถุประสงค์รองได้แก่เพื่อศึกษาความสอดคล้องกัน (concordant) ในการตรวจชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัดเทียบกับผลการตรวจชิ้นเนื้อครั้งสุดท้าย (Permanent section) และเพื่อศึกษาอัตราการผ่าตัดซ้ำในผู้ป่วยที่รักษาด้วยการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมโดยใช้เครื่องมืออัลตราซาวด์ (Intra-operative ultrasound guided surgery) ร่วมกับการตรวจชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัด

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยกรมแพทยทหารบก โดยผู้วิจัยต้องการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการ Positive margin ในการตรวจชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัดในการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมในมะเร็งเต้านมระยะแรกที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่วันที่ 31 สิงหาคม 2557 ถึง 31 สิงหาคม 2562 เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) โดยมี Inclusion criteria คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมระยะแรก โดยมีการวินิจฉัยจากผลชิ้นเนื้อว่าเป็น invasive breast carcinoma หรือ Ductal carcinoma in situ, ขนาดของมะเร็งน้อยกว่า 5 ซม. (Tis, T1 และ T2), ตรวจไม่พบ axillary lymph node (cN0) หรือตรวจพบ axillary lymph node (cN1), เข้ารับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม (Breast conservative surgery) และมี Exclusion criteria ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมคืออยู่ในระหว่างตั้งครรภ์, ลักษณะของ lesion กระจายทั่วเต้านมหรือเคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน, มี distance metastasis, ได้รับ neoadjuvant treatment มาก่อน

วิธีการตรวจ IEFSA

1. ศัลยแพทย์ตัดชิ้นเนื้อออกจากตัวผู้ป่วยจากนั้นผูก silk เพื่อบอกตำแหน่งแต่ละด้านของชิ้นเนื้อทั้งหมด 6 ด้าน โดยให้ตรงกันกับใบส่งชิ้นเนื้อ จากนั้นส่งมาที่ภาควิชาพยาธิวิทยา โดยไม่ต้องแช่ในน้ำยาฟอร์มาลิน

2. หลังจากได้ชิ้นเนื้อ พยาธิแพทย์ตรวจสอบความถูกต้องในชื่อของผู้ป่วย ตรวจดูชิ้นเนื้อและการผูก silk ให้ตรงกันกับใบที่แนบมากับชิ้นเนื้อ

3. พยาธิแพทย์ประเมินชิ้นเนื้อ

- ถ้าก้อนอยู่ห่างจากขอบเนื้อ พยาธิแพทย์จะตัดชิ้นเนื้อบริเวณขอบของแต่ละด้าน (shaving technique) superior margin / inferior margin / medial margin / lateral margin / deep margin และ anterior margin

- ถ้าก้อนอยู่ติดกับขอบเนื้อ จะใช้ ink ทาบริเวณขอบของชิ้นเนื้อ จากนั้นตัดชิ้นเนื้อแบบตั้งฉากให้หมดทั้งขอบที่ ink และก้อน tumor อยู่ใน slide เดียวกัน

4. นำชิ้นเนื้อไปวาง ในเครื่อง frozen ที่มีการควบคุมอุณหภูมิไว้ที่ -25°C วางบน cryostat chuck จากนั้นใช้น้ำยา OCT media เคลือบชิ้นเนื้อให้ทั่วให้เวลาประมาณ 5-10 นาที จนชิ้นเนื้อแข็งตัวดี น้ำยาที่เคลือบชิ้นเนื้อจะเปลี่ยนจากสีใสเป็นสีขาวล้วน

5. นำเข้าเครื่อง slide ให้หน้าตัด ให้ได้ความหนา 20 μm

6. ย้อม rapid H&E technique

7. อ่านผลโดยใช้กล้องจุลทรรศน์

8. แจ้งผลชิ้นเนื้อให้พยาธิแพทย์ทราบ

โดยมีคำจำกัดความของ positive margin คือพบจุดของมะเร็งที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ในชิ้นเนื้อ (shave margin) หรือพบจุดของมะเร็งบนขอบของหมึก (Ink) ที่พยาธิแพทย์ทำการ ink margin ไว้ (perpendicular) และ negative margin คือไม่มีจุดของมะเร็งที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ที่ขอบทุกด้านของชิ้นเนื้อ

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

ข้อมูลจะได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง และบันทึกในรูปแบบของแฟ้มข้อมูลด้วยโปรแกรม STATA/MP 12 จากนั้นนำมารวบรวมโดยใช้สถิติดังนี้

1. วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวนร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าต่ำสุดและค่าสูงสุด

● ข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) นำเสนอในรูปแบบค่ากลาง (mean $\pm$ SD)

● ข้อมูลแยกกลุ่ม (Categorized data) นำเสนอในรูปแบบร้อยละ (%)

2. การเปรียบเทียบปัจจัยที่มีผลในแต่ละกลุ่มโดยใช้ Univariate analysis

● ข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data): Student T-test or Mann-whitney U test

● ข้อมูลแยกกลุ่ม (Categorized data): Chi square test or Fisher exact test

3. นำปัจจัยที่มีความสัมพันธ์จากการวิเคราะห์ Univariate analysis ทำการศึกษาต่อในขั้น Multivariate analysis ด้วยสถิติ logistic regression analysis

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 225 ราย เป็นเพศหญิงทั้งหมดอายุเฉลี่ย 55.2 ปี มีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูงมากที่สุดร้อยละ 27.1 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยคลำได้ก้อนที่เต้านมคิดเป็นร้อยละ 63 และตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์เต้านมคิดเป็นร้อยละ 35.6 นอกจากนี้มาอาการปวดเต้านมและมีสารคัดหลั่งไหลออกจากหัวนม ผู้ป่วยส่วนมากมีประจำเดือนครั้งแรกตอนช่วงอายุ 12-13 ปี ไม่มีประวัติใช้ยาคุมกำเนิดและใช้ยาฮอร์โมน ผู้ป่วยไม่มีบุตรคิดเป็นร้อยละ 33.8

ผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 99.1 ได้รับการตรวจด้วยแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์เต้านม ส่วนใหญ่มาด้วยก้อนที่เต้านมขนาดน้อยกว่า 2 ซม. คิดเป็นร้อยละ 64.4 ก้อนขนาดมากกว่า 2 ซม. และมาด้วยท่อน้ำนมผิดปกติ ตามลำดับ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น BIRADS 4B มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 32.9 ตามด้วย BIRADS 5 คิดเป็นร้อยละ 30.7 และ BIRADS 4C คิดเป็นร้อยละ 28 ผู้ป่วยส่วนมากได้รับการวินิจฉัยจากการเจาะชิ้นเนื้อโดยใช้ core needle biopsy คิดเป็นร้อยละ 93.8 นอกจากนั้นใช้วิธี fine needle biopsy

ผู้ป่วยจำนวน 225 ได้รับการผ่าตัดด้วยวิธี การผ่าตัดแบบสงวนเต้านมโดยส่วนมากใช้ localization technique โดยใช้ ultrasound guided คิดเป็นร้อยละ 77.3 รองลงมา คือ ใช้ needle guided คิดเป็นร้อยละ 22.7 Axillary management ร้อยละ 74.7 ผ่าตัด Sentinel lymph node biopsy โดยผลชิ้นเนื้อจากการผ่าตัดส่วนใหญ่เป็น Invasive ductal carcinoma with DCIS component คิดเป็นร้อยละ 45.8 รองลงมาคือ IDC without DCIS และ DCIS ตามลำดับ

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 225 รายที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมร่วมกับ IEFSA พบว่ามีอัตราการตรวจพบ positive margin จำนวน 60 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.7 และ negative margin จำนวน 165 ราย คิดเป็นร้อยละ 73.3 โดยผู้ป่วยที่ตรวจพบ positive margin จาก IEFSA ต้องได้รับการผ่าตัดเพิ่ม (re-excision) พบว่าส่วนใหญ่ได้รับการรักษาโดย re-excision 1 ครั้ง

คิดเป็นร้อยละ 94 และมีผู้ป่วยต้องได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งหมด
คิดเป็นร้อยละ 3 โดยด้านของชิ้นเนื้อที่ตรวจพบ positive margin
จาก IEFSA มากที่สุดคือด้าน posterior คิดเป็นร้อยละ 35 ด้าน
medial คิดเป็นร้อยละ 26.7 ด้าน superior และ inferior คิด
เป็นร้อยละ 23.3 ด้าน lateral คิดเป็นร้อยละ 18.3 และด้าน
anterior คิดเป็นร้อยละ 13.3

จากการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจ positive margin จาก
IEFSA พบว่าปัจจัยที่ผลต่อ positive margin จากการวิเคราะห์
แบบ univariate ได้แก่ age, tumor size, single/multiple
lesion, pathological result และ Ki67 (ตารางที่ 1)

เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์โดยใช้ multivariate
analysis พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจ positive margin จาก

IEFSA ได้แก่ tumor size > 2 cm, tumor calcification found
on imaging, DCIS component และ Ki 67 $\geq 20\%$ (ตารางที่ 2)
จากการศึกษาพบว่า ผลจาก IEFSA เปรียบเทียบกับผล permanent
section พบว่าถ้าใช้ permanent section เป็นมาตรฐาน IEFSA
มี sensitivity ที่ร้อยละ 87.7 และมี specificity ที่ร้อยละ 98.1
(ตารางที่ 3-4)

วิจารณ์

เนื่องจากในปัจจุบันมีการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมในระยะแรก
ได้เพิ่มมากขึ้น จากการมีการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมโดยใช้แมม
โมแกรม และอัลตราซาวด์เต้านม ซึ่งการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ การ
ผ่าตัดเต้านม เป็นการรักษาหลัก โดยการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมถือ

ตารางที่ 1 Patient and tumor characteristics associated with positive frozen surgical margin in breast conservative
(Univariate analysis)

Variable	IEFSA positive (n = 60)	IEFSA negative (n = 165)	p-value
Age mean (years)	52.8	56	0.004*
Tumor size			
Micro calcification	11 (18.3%)	27 (16.4%)	0.69
≤ 2 cm	31 (51.7%)	114 (69.1%)	0.019*
> 2 cm	18 (30.0%)	24 (14.5%)	0.012*
Single lesion	52 (85.0%)	160 (97.0%)	0.003*
Multiple lesion	9 (15.0%)	5 (3.0%)	0.003*
Pathological result			
IDC without DCIS	8 (13.3%)	52 (31.5%)	0.006*
IDC with DCIS	33 (55.0%)	70 (42.4%)	0.099
DCIS	14 (23.3%)	37 (22.4%)	0.859
Others	5 (8.3%)	5 (3.7%)	
Hormonal receptor			
Positive	43 (71.7%)	127 (77.0%)	0.48
Negative	17 (28.3%)	38 (23.0%)	0.48
Her 2			
Positive	13 (28.3%)	31 (24.2%)	0.70
Negative	33 (71.7%)	97 (75.8%)	0.64
Ki 67			
< 20	13 (28.3%)	65 (50.8%)	0.017*
≥ 20	33 (71.7%)	62 (48.4%)	0.022*
Unknown	0	1 (0.8%)	1
Lymphovascular invasion	15 (32.6%)	34 (26.6%)	0.47

ตารางที่ 2 Patient and tumor characteristics associated with positive frozen surgical margin (Multivariate analysis)

Variables	Univariate		Multivariate	
	Crude OR (95%CI)	p-value	Adjusted OR (95%CI)	p-value
Tumor size imaging				
≤ 2 cm	Reference	1	Reference	1
> 2 cm	2.76 (1.33, 5.72)	0.006*	2.45 (1.14, 5.29)	0.022*
micro calcification	1.5 (0.67, 3.35)	0.325	2.09 (0.76, 5.76)	0.152
Micro calcification in imaging at the lesion				
No	Reference	1	Reference	1
Yes	1.92 (1.06, 3.49)	0.032*	1.89 (1.01, 3.67)	0.048*
Single lesion				
Single lesion	Reference	1		
Multiple lesion	5.65 (1.81, 17.62)	0.003*		
Final pathological reported carcinoma				
0 = IDC without DCIS	Reference	1	Reference	1
1 = IDC with DCIS	1.96 (0.98, 3.92)	0.057	2.17 (1, 4.67)	0.049*
Ki 67				
0 = low	Reference	1	Reference	1
1 ≥ 20%	2.66 (1.28, 5.52)	0.009*	2.6 (1.22, 5.58)	0.014*
2 = unknown	1.84 (0.78, 4.33)	0.161	1.17 (0.43, 3.15)	0.756

ตารางที่ 3 Comparison between frozen section and permanent section diagnosis

		Final pathological result	
		positive	negative
IEFSA	positive	57	3
	negative	8	157

ตารางที่ 4 Comparison between frozen section and permanent section diagnosis

	Permanent section	IEFSA (positive)	IEFSA (negative)
Prevalence	28.9 %	23.1 %	35.3 %
Sensitivity	87.7 %	77.2 %	94.5 %
Specificity	98.1 %	94.6 %	99.6 %
Positive predictive value	95.0 %	86.1 %	99.0 %
Negative predictive value	95.2 %	90.7 %	97.9 %

เป็นการผ่าตัดตามมาตรฐาน เทียบเท่ากับการผ่าตัดเต้านมทั้งหมด แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยต้องไม่มีข้อห้ามในการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม ซึ่งการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม เป้าหมายที่ต้องคำนึงถึงอันดับแรกคือ oncological outcomes ตามด้วย cosmetic outcomes ดังนั้นจึงมีการนำเอาวิธีต่างๆ มาใช้ร่วมกับการผ่าตัดเพื่อให้ได้ก้อนเนื้อที่ไม่มีมะเร็งและเสียปริมาณเนื้อเต้านมน้อยที่สุด เริ่มจากการใช้ localization technique เช่น ultrasound guided และ needle guided นอกจากนั้นยังมีการทำ IEFSA เพื่อให้มั่นใจว่าไม่มีมะเร็งอยู่ที่ขอบชิ้นเนื้อ จากการศึกษาค้นคว้าการทำ IEFSA ช่วยลดการผ่าตัดซ้ำได้ จากงานวิจัยของ E Ramsay Camp พบว่าการใช้ IEFSA ช่วยลด re-operative rate จากร้อยละ 33.3 เหลือร้อยละ 5.8 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$)⁶ เช่นเดียวกับงานวิจัยของ Kayoko Fukamachi พบว่า re-operative rate ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (27%, 9.8% $p < 0.001$)⁷

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 225 รายที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมร่วมกับ IEFSA พบว่ามีอัตราการตรวจพบ positive margin จำนวน 60 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.7 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ ดังนั้นการตรวจพบ positive margin ระหว่างผ่าตัดจะช่วยลดการผ่าตัดซ้ำได้ ทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องเสี่ยงต่อการดมยาสลบหลายครั้งและได้รับการรักษาเสริมตามเวลาที่เหมาะสม แต่อย่างไรก็ตาม IEFSA มีจำกัดเฉพาะในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเท่านั้น การที่ทราบถึงปัจจัยของผู้ป่วยและเนื้องอกที่ส่งผลต่อการตรวจพบ positive margin ระหว่างผ่าตัดจะทำให้สามารถเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการมี positive margin ให้ได้รับการผ่าตัดร่วมกับ IEFSA และผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยดังกล่าวสามารถรักษาโดยการผ่าตัดโดยไม่ต้องใช้ IEFSA จากการศึกษาค้นคว้าปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบ positive margin จากการตรวจผลชิ้นเนื้อที่ตรวจระหว่างผ่าตัดได้แก่ tumor size > 2 cm, tumor calcification found on imaging, DCIS component และ Ki 67 มากกว่าร้อยละ 20 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา

ในงานวิจัยของ Seung Sang Ko และคณะ พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการ positive margin และ conversion to mastectomy ได้แก่ Invasive lobular carcinoma, multifocality (> 3 tumors), multiple excision⁸ ซึ่งมีความใกล้เคียงกันกับงานวิจัยของ Julie และคณะ ซึ่งพบปัจจัยคือ multifocality (IDC, DCIS and combine), Invasive lobular carcinoma และ tumor size ตั้งแต่ 2 ซม.² งานวิจัยของ Dalal Aziz และคณะ

พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ margin positive คืออายุน้อย, tumor with lymphovascular invasion, DCIS component⁵ งานวิจัยของ ALEXANDER และคณะ พบว่ามีปัจจัยที่มีผลต่อ positive margin อย่างมีนัยสำคัญคือ In situ histology, Her 2 positive subtype⁹ ส่วนงานวิจัยของ Singletary และคณะพบว่าปัจจัยที่มีผล คือ large tumor site, อายุน้อย, axillary lymph node positive, lympho-vascular invasion¹⁰

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผลชิ้นเนื้อแบบ Invasive lobular carcinoma เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบ positive margin แต่เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ มีผู้ป่วยเพียง 1 ราย จึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ได้ร่วมกับ Invasive lobular carcinoma มักเป็น multiple lesion จึงไม่เหมาะกับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม

เมื่อเปรียบเทียบการตรวจชิ้นเนื้อจาก IEFSA เทียบกับผลจากการตรวจ permanent section พบว่า IEFSA มีค่า sensitivity และ specificity ค่อนข้างสูงและเมื่อเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีค่าใกล้เคียงกันโดยพบว่ามีความ sensitivity ในช่วงร้อยละ 64-80 และ specificity ในช่วงร้อยละ 87-100^{7,11-13} นอกจากนี้ยังมีอีกหลายงานวิจัยที่ศึกษาถึงปัจจัยต่างๆ ที่อาจส่งผลถึงการ positive margin ได้แก่ DCIS, LVI, young age, axillary node positive status, large tumor size, extensive intraductal component, lobular or ductal extension^{2,14-19}

ดังนั้นจาก multivariate analysis ของงานวิจัยต่างๆ พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อ positive margin ใน IEFSA มากที่สุดคือ histology แบบ Invasive lobular carcinoma และ DCIS^{8,20}, tumor size > 2 cm², lympho-vascular invasion^{10,18} และ young age^{5,10} ตามลำดับ

เพราะเหตุนี้การศึกษาเพื่อให้ทราบถึงปัจจัยที่มีผลต่อการ positive margin ใน IEFSA ของการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมในผู้ป่วย early breast cancer จะทำให้ช่วยคัดกรองกลุ่มผู้ป่วยที่ควรได้รับการตรวจ IEFSA ในการผ่าตัดเพราะมีความเสี่ยงสูง ในทางกลับกัน ถ้าผู้ป่วยไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อ positive margin สามารถที่จะให้คำแนะนำผู้ป่วยและไม่ใช้ IEFSA เพื่อผู้ป่วยจะไม่เสี่ยงต่อการดมยาสลบที่นานมากขึ้น รวมถึงคุ้มค่าด้านทรัพยากรทางการแพทย์และเวลา

เนื่องจากประเทศไทยยังมีข้อจำกัดด้านทรัพยากรทำให้การผ่าตัดเต้านมแบบสงวนเต้านมร่วมกับการใช้ IEFSA ทำได้เฉพาะในโรงพยาบาลหลัก ดังนั้นการทราบปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจ

พบ positive margin ได้แก่ tumor size มากกว่า 2 ซม, tumor calcification found on imaging, DCIS component และ Ki 67 อย่างน้อยร้อยละ 20 ทำให้สามารถเลือกผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าว ให้ได้รับ IEFSA ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดในทรัพยากรที่มีจำกัด

สรุป

เนื่องจากการใช้ IEFSA ร่วมกับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกมีข้อจำกัดดังนั้นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีก้อนเนื้อออกมากกว่า 2 เซนติเมตร, มีหินปูนที่ผิดปกติจากการตรวจแมมโมแกรม, มี DCIS ในผลชิ้นเนื้อและมีค่า Ki 67 สูงเกินร้อยละ 20 เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ควรได้รับการตรวจ IEFSA ระหว่างการผ่าตัดเต้านมมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. National cancer institute department of medical services, Information Technology Division. Hospital-based cancer registry: annual report 2018. Bangkok: Ministry of public health Thailand; 2018. Thai
2. Jorns M, Visscher D, Sabel M, Bresel M, Healy P, Daignaut S, et al. Intraoperative frozen section analysis of margins in breast conserving surgery significantly decreases reoperative rates: one-year experience at an ambulatory surgical center. *Am J Clin Pathol* 2012;138(5):657-69.
3. Osako T, Nishimura R, Nishiyama Y, Okumura Y, Tashima R, Nakano M, et al. Efficacy of intraoperative entire-circumferential frozen section analysis of lumpectomy margins during breast-conserving surgery for breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(6):1093-101.
4. Luu HH, Otis CN, Reed WP Jr, Garb JL, Frank JL. The unsatisfactory margin in breast cancer surgery. *Am J Surg*. 1999;178(5):362-6.
5. Aziz D, Rawlinson E, Narod SA, Sun P, Lickley HL, McCready DR, et al. The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. *Breast J*. 2006;12(4):331-7.
6. Camp ER, Priscilla F, Jeffrey S, Christopher G, D Scott L, Nancy P, et al. Minimizing local recurrence after breast conserving therapy using intraoperative shaved margins to determine pathologic tumor clearance. *J Am Coll Surg*. 2005; 201(6):855-861.
7. Fukamachi K, Ishida T, Usami S, Takeda M, Watanabe M, Sasano H, et al. Total-circumference intraoperative frozen section analysis reduces margin-positive rate in breast-conservation surgery. *Jpn J ClinOncol*. 2010; 40(6):513-520.
8. Ko S, Chun YK, Kang SS, Hur MH. The usefulness of intraoperative circumferential frozen-section analysis of lumpectomy margin in breast conserving surgery. *J Breast Cancer* 2017;20(2):176-182.
9. Miller AR, Brandao G, Prihoda TJ, Hill C, Cruz AB Jr, Yeh IT. Positive margins following surgical resection of breast carcinoma: analysis of pathologic correlates. *J Surg Oncol*. 2004;86(3):134-40.
10. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg*. 2002;184(5):383-93.
11. Cendán JC, Coco D, Copeland EM 3rd. Accuracy of intraoperative frozen-section analysis of breast cancer lumpectomy-bed margins. *J Am Coll Surg*. 2005;201(2):194-8.
12. Olson TP, Harter J, Muñoz A, Mahvi DM, Breslin T. Frozen section analysis for intraoperative margin assessment during breast-conserving surgery results in low rates of re-excision and local recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2953-60.
13. Weber WP, Engelberger S, Viehl CT, Zanetti-Dallenbach R, Kuster S, Dimhofer S, et al. Accuracy of frozen section analysis versus specimen radiography during breast-conserving surgery for nonpalpable lesions. *World J Surg*. 2008;32(12):2599-606.
14. Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol*. 1994;12(4):653-60.
15. Horiguchi J, Iino Y, Takei H, Maemura M, Yokoe T, Niibe H, et al. Surgical margin and breast recurrence after breast-conserving therapy. *Oncol Rep*. 1999;6(1):135-8.
16. Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. *Cancer J Sci Am*. 2000;6(1):28-33.
17. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C, Solin LJ. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43(5):1029-35.
18. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, 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(8):1668-75.
19. Tartter PI, Kaplan J, Bleiweiss I, Gajdos C, Kong A, Ahmed S, et al. Lumpectomy margins, reexcision, and local recurrence of breast cancer. *Am J Surg*. 2000;179(2):81-5.
20. Ikeda T, Enomoto K, Wada K, Takeshima K, Yoneyama K, Furukawa J, et al. Frozen-section-guided breast-conserving surgery: implications of diagnosis by frozen section as a guide to determining the extent of resection. *Surg Today*. 1997;27(3):207-12.