

การ mapping ต่อมำน้ำเหลือง sentinel ในมะเร็งเยื่อมดลูก (sentinel lymph node mapping in endometrial cancer)

กัญญาดา ปัญญาวรานันท์

บทนำ

มะเร็งเยื่อโพรงมดลูก (endometrial cancer) เป็นมะเร็งทางนรีเวชที่พบบ่อยที่สุดในประเทศที่พัฒนาแล้ว และมักจะพบเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งปากมดลูกในประเทศกำลังพัฒนา⁽¹⁾ ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่ามะเร็งเยื่อโพรงมดลูกมักจะเป็นมะเร็งทางนรีเวชที่พบบ่อยที่สุด และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุก ๆ ปี สัมพันธ์กับความชุกของโรคอ้วนที่เพิ่มขึ้น⁽²⁾ จากการสำรวจในประเทศไทยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ เมื่อ พ.ศ. 2562 พบว่ามะเร็งเยื่อโพรงมดลูกเป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับที่สี่ในสตรีไทย รองจากมะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้และทวารหนัก และมะเร็งปากมดลูก⁽³⁾ จากอุบัติการณ์ในอดีตจนถึงปัจจุบันจะพบว่าแนวโน้มของโรคมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกในประเทศไทยเพิ่มขึ้นและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในอนาคต เนื่องจากสภาพสังคมและความเป็นอยู่ที่มีแนวโน้มคล้ายประเทศทางตะวันตกมากขึ้น

ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกร้อยละ 90 มักจะได้รับการวินิจฉัยโรคตั้งแต่เป็นระยะต้น ๆ โดยส่วนมากจะยังไม่พบการแพร่กระจาย การรักษาหลักมาตรฐานในผู้ป่วยโรคมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกจะใช้วิธีการผ่าตัด โดยการผ่าตัดประกอบด้วย^(4,5)

1. การผ่าตัดมดลูกออก (hysterectomy)
2. การผ่าตัดรังไข่และท่อนำไข่สองข้างออก (bilateral salpingo-oophorectomy) ทำในผู้ป่วยส่วนมากที่เข้ารับการผ่าตัด

3. การประเมินต่อมน้ำเหลืองทั้งต่อมน้ำเหลืองที่อุ้งเชิงกรานและต่อมน้ำเหลืองข้างหลอดเลือดแดงเอออร์ต้า (pelvic and para-aortic lymph node evaluation)

ผู้ป่วยส่วนมากจะได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเป็นหลัก จะมีผู้ป่วยบางรายที่ไม่เหมาะสมในการผ่าตัดสามารถให้การรักษาโดยการฉายแสง การให้เคมีบำบัด การฉายแสงร่วมกับยาเคมีบำบัด หรือให้ยาฮอร์โมนเพื่อรักษาได้⁽²⁾

เป้าหมายของการรักษาด้วยการผ่าตัดคือการนำพยาธิสภาพออกและกำหนดระยะของโรค เพื่อตัดสินใจให้การรักษาเสริมหลังผ่าตัด (adjuvant treatment) อย่างเหมาะสม และทราบพยากรณ์ของโรค โดยการผ่าตัดสามารถทำได้ทั้งการผ่าตัดเปิดหน้าท้อง (laparotomy) การผ่าตัดผ่านกล้อง (laparoscopic surgery) การผ่าตัดด้วยหุ่นยนต์ (robotic surgery)⁽⁶⁾ หรือการผ่าตัดผ่านทางช่องคลอด (vaginal surgery) ในผู้ป่วยบางราย⁽⁷⁾

การประเมินต่อมน้ำเหลืองที่อุ้งเชิงกรานและต่อมน้ำเหลืองข้างหลอดเลือดแดงเอออร์ต้า (pelvic and para-aortic lymph node evaluation) มีความสำคัญในการกำหนดระยะของโรค กำหนดพยากรณ์โรค และกำหนดการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด⁽⁸⁾ ซึ่งหากพบโรคกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองจะถูกกำหนดระยะของโรคตาม international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) เป็นระยะที่สาม (stage III) โดยแบ่งเป็น stage IIIc1 คือพบโรคกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่อุ้งเชิงกราน และ stage IIIc2 คือพบโรคกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองข้างหลอดเลือดแดงเอออร์ต้า⁽⁹⁾

แนวทางในการประเมินต่อมน้ำเหลืองดังกล่าวยังมีการปฏิบัติที่แตกต่างกันไปตามสถาบัน โดยพบว่า การเลาะต่อมน้ำเหลืองออกจะทำให้ตรวจพบผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกระยะที่สามเพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม การเลาะต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ อาจจะได้ประโยชน์ค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นจากการเลาะต่อมน้ำเหลือง⁽¹⁰⁾ ในปัจจุบันมีแนวทางที่ปฏิบัติแตกต่างกันในการประเมินสถานะของต่อมน้ำเหลืองดังนี้

1. Complete pelvic lymphadenectomy

เลาะต่อมน้ำเหลืองที่อุ้งเชิงกรานในผู้ป่วยทุกราย วิธีการนี้จะทำให้ข้อมูลเกี่ยวกับระยะของโรคถูกต้อง ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดอย่างเหมาะสมทุกรายด้วย แต่อย่างไรก็ตาม การทำการผ่าตัดที่มากขึ้นก็ย่อมก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่มากขึ้น ไม่ว่าจะเป็นผลข้างเคียงระยะสั้น ได้แก่ ระยะเวลาการผ่าตัดที่นานขึ้น ปริมาณเลือดที่เสียระหว่างการผ่าตัดมากขึ้น อัตราการบาดเจ็บอวัยวะข้างเคียงสูงขึ้น รวมถึงผลข้างเคียงระยะยาวได้แก่ ภาวะบวมน้ำเหลืองที่ขา (lower extremity lymphedema) พบได้ประมาณร้อยละ 33-45 เซลล์เนื้อเยื่ออักเสบที่ขา (cellulitis) ฯลฯ ซึ่งผลข้างเคียงดังกล่าวมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตหลังการรักษาของผู้ป่วย⁽¹¹⁻¹⁴⁾

2. Selective pelvic lymphadenectomy

การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่อุ้งเชิงกรานเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแพร่กระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน และงดเว้นการเลาะต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำหมายถึงผู้ป่วยที่มีลักษณะดังนี้

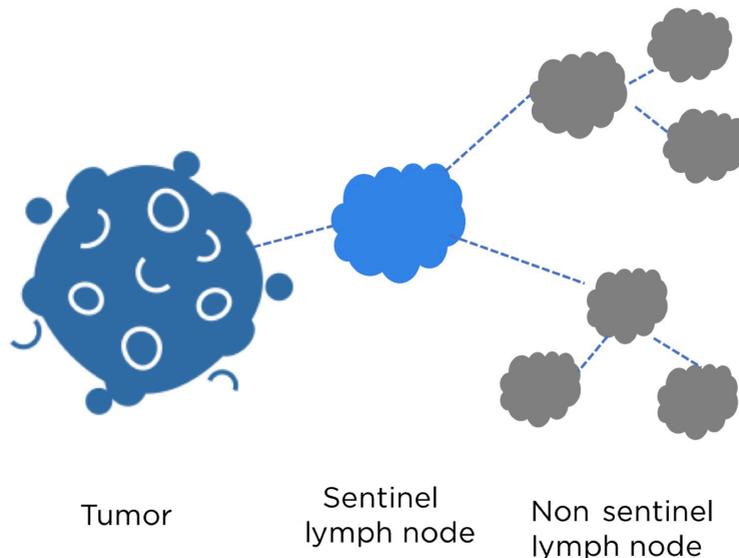
1. ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับ grade 1 หรือ grade 2
2. ขนาดเนื้องอกน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ซม.
3. มีการบุกรุกของโรคมะเร็งเข้าชั้นกล้ามเนื้อ (myometrial invasion) น้อยกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 50 จากการตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยวิธี frozen section

โดยพบว่าผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ความเสี่ยงต่ำจะมีโอกาสที่โรคแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองได้เพียงน้อยกว่าร้อยละ 1 ในทางกลับกันหากผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูงจะมีโอกาสที่โรคแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองได้ร้อยละ 16⁽¹⁵⁾ แต่อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาการใช้เกณฑ์ดังกล่าวในต่างสถาบัน พบว่ามีความจำเพาะ (specificity) เพียงร้อยละ 36 ความไว (sensitivity) ร้อยละ 90 ในการบ่งบอกการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง⁽¹⁶⁾

เนื่องจากแนวทางการประเมินสถานะของต่อมน้ำเหลืองในปัจจุบันยังมีแนวทางปฏิบัติที่ค่อนข้างหลากหลาย แต่ละวิธีจะมีข้อดีและข้อเสียที่แตกต่างกัน ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีวิธีการเลือกเพื่อใช้ในการประเมินสถานะของต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกซึ่งได้แก่ วิธี sentinel lymph node mapping ซึ่งเป็นวิธีที่เพิ่มความแม่นยำในการประเมินสถานะของต่อมน้ำเหลือง สอดคล้องกับการรักษาแบบเฉพาะบุคคล (precision or personalized medicine)⁽¹⁰⁾ และลดภาวะแทรกซ้อนจากการเลาะต่อมน้ำเหลืองได้

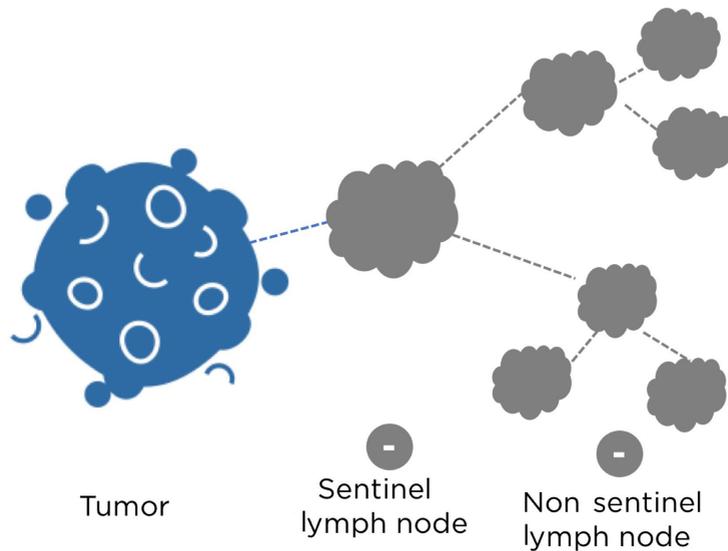
ประวัติศาสตร์ของ sentinel lymph node mapping

จากความรู้พื้นฐานว่าการกระจายโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองจะมีการกระจายเป็นลำดับ เริ่มตั้งแต่อวัยวะที่มีพยาธิสภาพส่งต่อมน้ำเหลืองไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่เป็นหน้าด่าน (sentinel lymph node) แล้วจึงจะส่งต่อไปยังต่อมน้ำเหลืองอื่น ๆ (non sentinel lymph node) ต่อไป โดยจะไม่มี การข้ามลำดับชั้น⁽¹⁰⁾ (รูปที่ 1)

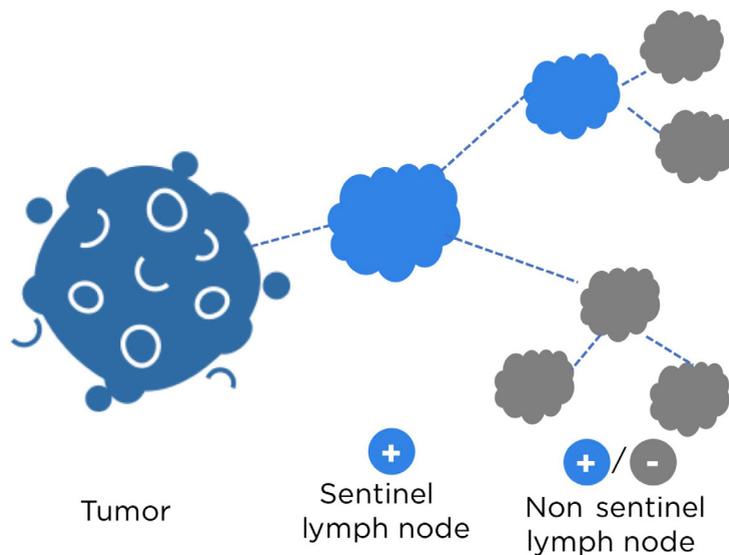


รูปที่ 1. การกระจายของโรคจะมีการกระจายเป็นลำดับ เริ่มตั้งแต่อวัยวะที่มีพยาธิสภาพส่งต่อมน้ำเหลืองไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่เป็นหน้าด่าน (sentinel lymph node) ก่อนแล้วจึงจะส่งไปยังต่อมน้ำเหลืองอื่น ๆ เป็นลำดับถัดไป

หากยังไม่พบการกระจายของโรคมะเร็งไปที่ sentinel lymph node ก็ย่อมไม่พบการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองอื่น ๆ ที่อยู่ลำดับถัดไป (รูปที่ 2) แต่หากพบการกระจายของโรคมะเร็งไปที่ sentinel lymph node ต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ลำดับถัดไปจะมีการแพร่กระจายของโรคมะเร็งหรือไม่ก็ได้ (รูปที่ 3)



รูปที่ 2. ในกรณีที่ไม่มีกระจายของโรคมะเร็งมาที่ต่อมน้ำเหลืองหน้าด่าน ก็ย่อมไม่มีการกระจายของโรคมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองอื่น ๆ ที่อยู่ลำดับถัดไป



รูปที่ 3. ในกรณีที่มีการกระจายของโรคมะเร็งมาที่ต่อมน้ำเหลืองหน้าด่าน ต่อมน้ำเหลืองที่เหลือจะมีการแพร่กระจายของโรคมะเร็งหรือไม่ก็ได้

จากความรู้ดังกล่าวได้มีการนำเทคนิคต่าง ๆ เพื่อมาทำการค้นหา sentinel lymph node ในโรคมะเร็งต่าง ๆ อย่างแพร่หลายไม่ว่าจะเป็น มะเร็งที่ผิวหนังชนิด cutaneous melanoma มะเร็งเต้านม ฯลฯ⁽¹⁷⁾ ในด้านมะเร็งนรีเวช เริ่มต้นมีการนำเทคนิคนี้มาใช้ในมะเร็งปากช่องคลอด (vulvar cancer) ซึ่งพบว่าผลการรักษาค่อนข้างดี มีความแม่นยำค่อนข้างสูง⁽¹⁸⁾ จึงมีการศึกษาและพัฒนาใช้เทคนิค sentinel lymph node mapping ในมะเร็งนรีเวชอื่น ๆ ตามมาได้แก่ มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ซึ่งการค้นหา sentinel lymph node ทำให้แพทย์ทราบถึงการเดินทางของโรคได้แม่นยำ และสามารถลดการผ่าตัดที่ไม่จำเป็นได้

เทคนิคการทำ sentinel lymph node mapping ในมะเร็งทางนรีเวช

ในการค้นหา sentinel lymph node จะต้องมีการใช้สารฉีดเข้าไปที่เนื้องอกหรืออวัยวะต้นทางและติดตามการเดินทางของสารนั้นตามท่อทางเดินน้ำเหลือง (lymphatic channel) เพื่อหา sentinel lymph node ที่สารนั้น ๆ เดินทางไปถึง เรียกสารดังกล่าวว่า tracer มีดังนี้

1. Blue dye

เมื่อฉีด blue dye เข้าไปในอวัยวะที่มีพยาธิสภาพจากนั้น blue dye จะเดินทางไปตามท่อทางเดินน้ำเหลืองไปยัง sentinel lymph node โดยจะสามารถทำให้เห็นทางเดินของน้ำเหลืองและ sentinel lymph node ได้ด้วยตาเปล่า ไม่จำเป็นต้องใช้อุปกรณ์พิเศษ สารดังกล่าว ได้แก่ isosulfan blue, methylene blue⁽¹⁰⁾

1.1 Isosulfan blue เป็นสารที่มีราคาค่อนข้างสูงและมีข้อควรระวังคือ การแพ้ชนิดรุนแรง (anaphylactic reaction) พบได้ประมาณ 1 ใน 1,000 ของการใช้⁽¹⁹⁾

1.2 Methylene blue สามารถนำมาใช้หา sentinel lymph node ได้แต่เป็นการใช้นอกข้อบ่งใช้ (off-label use) และพบว่ามีโอกาสเกิด paradoxical methemoglobinemia ได้

ซึ่งพบว่าการใช้ isosulfan blue และ methylene blue ยังมีอัตราการตรวจพบ (detection rate) sentinel lymph node ที่ค่อนข้างต่ำ กล่าวคือร้อยละ 42.4-77⁽²⁰⁾ จึงไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน

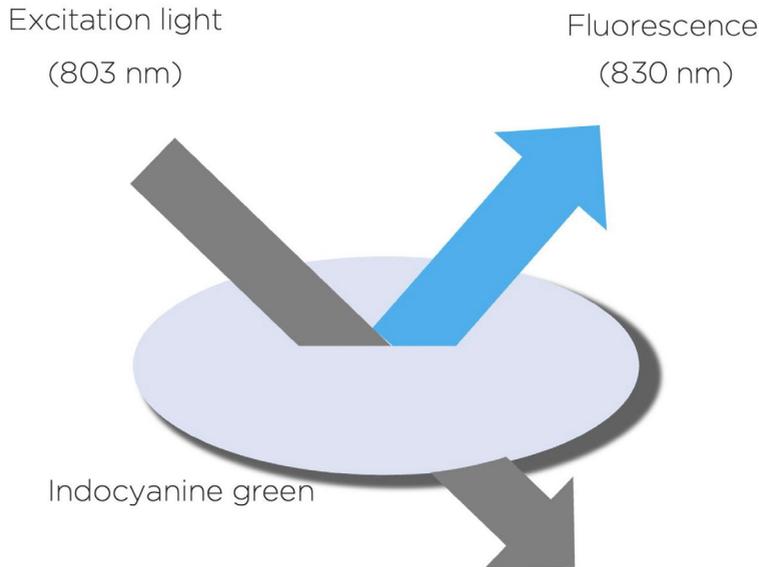
2. สารกัมมันตภาพรังสี (radionuclear method)

การฉีด technetium 99 (Tc99) เข้าก่อนการผ่าตัดและตรวจหาปริมาณของสารกัมมันตภาพรังสีที่แพร่กระจายไปตามท่อทางเดินน้ำเหลืองระหว่างการผ่าตัด เป็นวิธีที่เริ่มต้นใช้ในการตรวจหา sentinel lymph node ในอดีต ซึ่งอาจจะใช้ร่วมกับ blue dye แต่อย่างไรก็ตามวิธีนี้ค่อนข้างยุ่งยากเนื่องจากต้องอาศัยความร่วมมือจากแพทย์หลายแผนก รวมถึงต้องใช้อุปกรณ์พิเศษที่ตรวจหาสารกัมมันตภาพรังสีในระหว่างผ่าตัดอีกด้วย^(20, 21)

3. การใช้แสงที่คลื่นความถี่ near-infrared

การใช้สาร indocyanine green (ICG) ฉีดเข้าที่อวัยวะต้นทางและใช้เครื่องตรวจจับแสงด้วยคลื่นความถี่ near-infrared เป็นการตรวจจับการเดินทางของสาร ICG ที่เดินทางไปตามท่อทางเดินน้ำเหลืองโดยสาร ICG เป็นสารละลายในน้ำชนิด tricarbocyanine เมื่อสารนี้เดินทางในทางเดินน้ำเหลืองหรือหลอดเลือดแล้วสารนี้จะจับกับโปรตีนอัลบูมินในน้ำเหลืองหรือหลอดเลือด เมื่อ ICG ได้รับแสงตกกระทบที่

ความถี่หนึ่ง (803 นาโนม.) จะปล่อยพลังงานแสงออกมาที่อีกความถี่หนึ่ง (830 นาโนม.) ซึ่งพลังงานแสงที่สาร ICG ปล่อยออกมาจะถูกจับด้วยกล้องพิเศษที่สามารถรับแสงที่ความถี่ near-infrared ได้ และจะสามารถบอกตำแหน่งของท่อทางเดินน้ำเหลืองและ sentinel lymph node ได้จากอุปกรณ์ โดยจะไม่สามารถเห็นปรากฏการณ์นี้ได้ด้วยตาเปล่า (รูปที่ 4^(22, 23))



รูปที่ 4. เมื่อสาร indocyanine green (ICG) ถูกฉีดเข้าไปในท่อทางเดินน้ำเหลืองหรือกระแสเลือดแล้วจะจับกับโปรตีนอัลบูมิน เมื่อได้รับแสงตกกระทบที่ความถี่ (803 นาโนม.) จะปล่อยพลังงานแสงออกมาที่อีกความถี่หนึ่ง (830 นาโนม.) ซึ่งพลังงานแสงที่สาร ICG ปล่อยออกมาจะไม่สามารถเห็นได้ด้วยตาเปล่าจะต้องใช้กล้องพิเศษที่สามารถรับแสงที่คลื่นความถี่ near-infrared ได้^(22, 23)

ในปัจจุบันวิธีที่ใช้ในการติดตามท่อทางเดินน้ำเหลืองจะใช้สาร ICG ร่วมกับการรับแสงที่คลื่นความถี่ near-infrared เป็นหลัก เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าการใช้วิธีนี้จะมีอัตราการตรวจพบ (detection rate) มากกว่าวิธีอื่น ๆ^(24, 25)

ตำแหน่งที่ใช้ในการฉีด tracer เพื่อหา sentinel lymph node ในมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

จากการศึกษาทางกายวิภาคศาสตร์พบว่าการเดินทางของน้ำเหลืองในโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกมีการเดินทางของท่อทางเดินน้ำเหลืองได้ 3 ทางหลัก ๆ ดังนี้ (รูปที่ 5⁽²⁶⁾)

1. Lower paracervical pathway

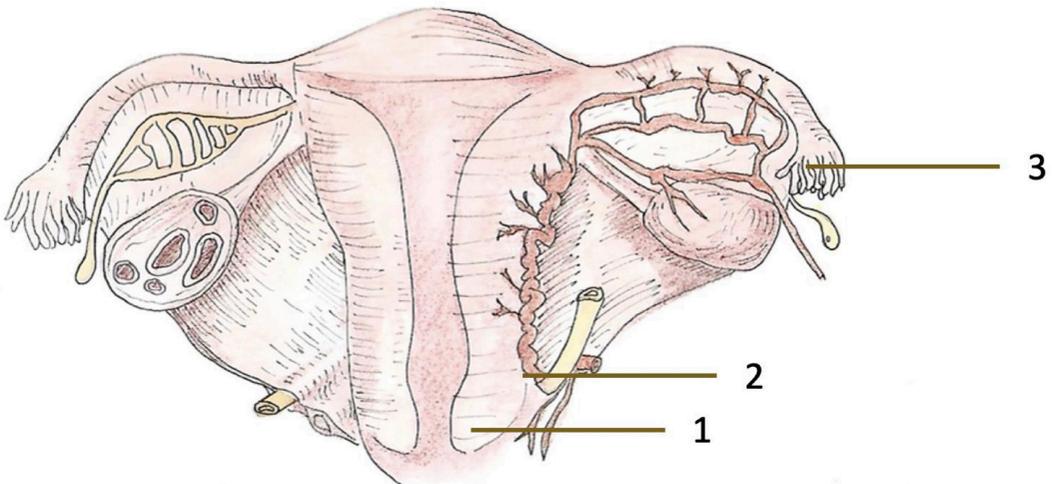
เป็นหนึ่งในเส้นทางหลักของการเดินทางของน้ำเหลือง โดยจะมีเส้นทางการเดินทางของน้ำเหลืองจากบริเวณเนื้อเยื่อข้าง ๆ ปากมดลูกส่วนล่าง (lower paracervical tissue) เดินทางข้ามผ่าน uterine vein และไปสิ้นสุดที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ hypogastric หรือ presacral

2. Upper paracervical pathway

เป็นหนึ่งในเส้นทางหลักของการเดินทางของน้ำเหลืองเช่นกัน โดยเริ่มจากบริเวณเนื้อเยื่อข้าง ๆ ปากมดลูกส่วนบน (upper paracervical tissue) เดินทางข้ามผ่าน uterine artery และไปสิ้นสุดที่ต่อมน้ำเหลืองที่อยู่บริเวณ external iliac หรือ obturator

3. Infundibulopelvic pathway

พบการเดินทางของน้ำเหลืองตามเส้นทางนี้บ่อยที่สุด โดยพบการเดินทางของต่อมน้ำเหลืองผ่านทางเส้นทางนี้ในกรณีที่มีพยาธิสภาพอยู่ที่ส่วนบนของมดลูก โดยน้ำเหลืองเดินทางตามท่อทางเดินน้ำเหลืองที่ขนานกับ infundibulopelvic ligament ไปสิ้นสุดที่ต่อมน้ำเหลืองข้าง ๆ หลอดเลือดแดงเอออร์ตา



รูปที่ 5. การเดินทางของน้ำเหลืองในโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกมีการเดินทางของท่อทางเดินน้ำเหลืองได้ 3 ทาง 1. lower paracervical pathway 2. upper paracervical pathway 3. infundibulopelvic pathway⁽²⁶⁾

ตำแหน่งที่ใช้ในการฉีด tracer เพื่อค้นหา sentinel lymph node ในโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก มีดังนี้

1. Uterine subserosal area เป็นตำแหน่งที่ฉีดได้ง่าย โกล้พยาธิสภาพ แต่ข้อเสียคือสาร tracer อาจจะไม่ไ้ไปตามกายวิภาคของทางเดินน้ำเหลือง⁽⁵⁾ ที่มักจะอยู่รอบ ๆ ปากมดลูก

2. Peritumoral area คือการฉีด tracer ไปรอบ ๆ พยาธิสภาพในโพรงมดลูก ซึ่งในทางทฤษฎีการฉีดลักษณะนี้จะตรวจพบ tracer เดินทางไปตามทางเดินน้ำเหลืองและไปสิ้นสุดที่ sentinel lymph node ที่ต้องการ แต่ในทางปฏิบัติอาจทำได้ยากเนื่องจากพยาธิสภาพของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกอยู่ในตัวโพรงมดลูก อาจจะต้องใช้เครื่องมือ hysteroscopy หรือทำ ultrasonography ช่วยในขณะที่ทำการฉีด tracer⁽⁵⁾

3. ปากมดลูก (cervix) การฉีด tracer เข้าที่ปากมดลูกเป็นวิธีที่ทำได้ง่าย และเชื่อว่า tracer จะเดินทางไปยังบริเวณเนื้อเยื่อข้าง ๆ ปากมดลูก (paracervical tissue) และเดินทางไปตามท่อทางเดินน้ำเหลือง

ซึ่งเป็นไปตามกายวิภาคของการเดินทางของน้ำเหลืองในโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก โดยพบว่าการฉีด tracer ที่ตำแหน่งนี้จะพบอัตราการตรวจพบ sentinel lymph node ร้อยละ 85 ซึ่งสูงที่สุดเมื่อเทียบกับการฉีด tracer เข้าตำแหน่งอื่น ๆ⁽²⁷⁾

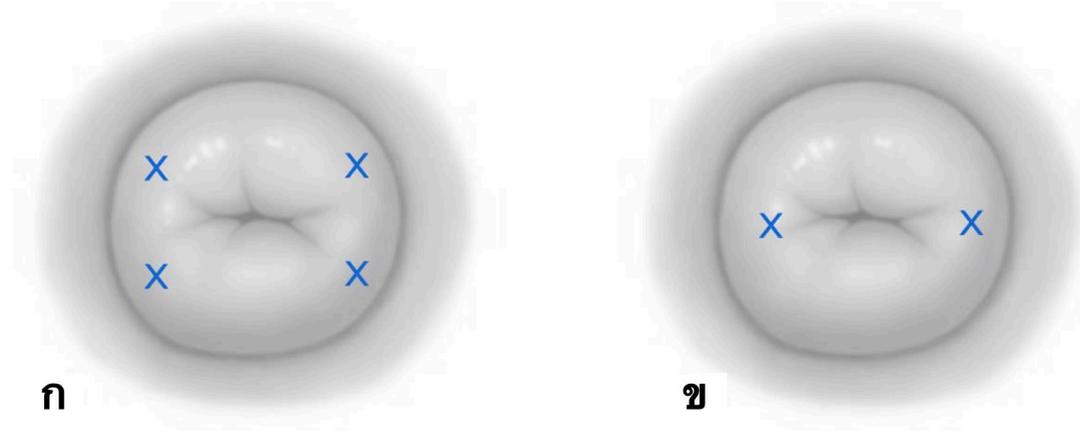
แนวทางปฏิบัติปัจจุบันแนะนำ sentinel lymph node mapping ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ที่มีพยาธิสภาพอยู่ในเฉพาะมดลูก โดยยังไม่มี การแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น ๆ ซึ่งสามารถทำได้ ในมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่มีผลพยาธิวิทยาเกือบทุกชนิดไม่ว่าจะเป็น high risk หรือ low risk⁽²⁸⁾ ตำแหน่งที่ ฉีด tracer คือปากมดลูก โดยทำการผสม ICG 25 มก. กับ sterile water 20 มล. เพื่อให้ได้สารละลาย ICG ที่มีความเข้มข้น 1.25 มก. ต่อ มล. (รูปที่ 6⁽²⁹⁾) นำสารละลายดังกล่าวฉีดเข้าที่ปากมดลูกตำแหน่งละ 2 มล. ในการฉีดแต่ละตำแหน่งจะฉีดในบริเวณลึก (ลึก 1-2 ซม. จากผิว) 1 มล. และฉีดในบริเวณผิว (ลึก 1-3 มม. จากผิว) 1 มล. (รูปที่ 7⁽²²⁾)



รูปที่ 6. ภาพอุปกรณ์และสารละลาย indocyanine green⁽²⁹⁾

ตำแหน่งของปากมดลูกที่ฉีด tracer มีด้วยกัน 2 รูปแบบได้แก่

1. การฉีด 4 ตำแหน่ง ได้แก่การฉีดรอบ ๆ ปากมดลูก 4 ตำแหน่ง
2. การฉีด 2 ตำแหน่ง ได้แก่การฉีดเข้าที่บริเวณ 3 และ 9 นาฬิกาของปากมดลูก



รูปที่ 7. ตำแหน่งของการฉีด tracer เข้าที่ปากมดลูกสามารถทำได้ 2 รูปแบบ⁽²²⁾ ก. ฉีด 4 ตำแหน่งรอบ ๆ ปากมดลูก ข. ฉีด 2 ที่ 3 และ 9 นาฬิกาของปากมดลูก

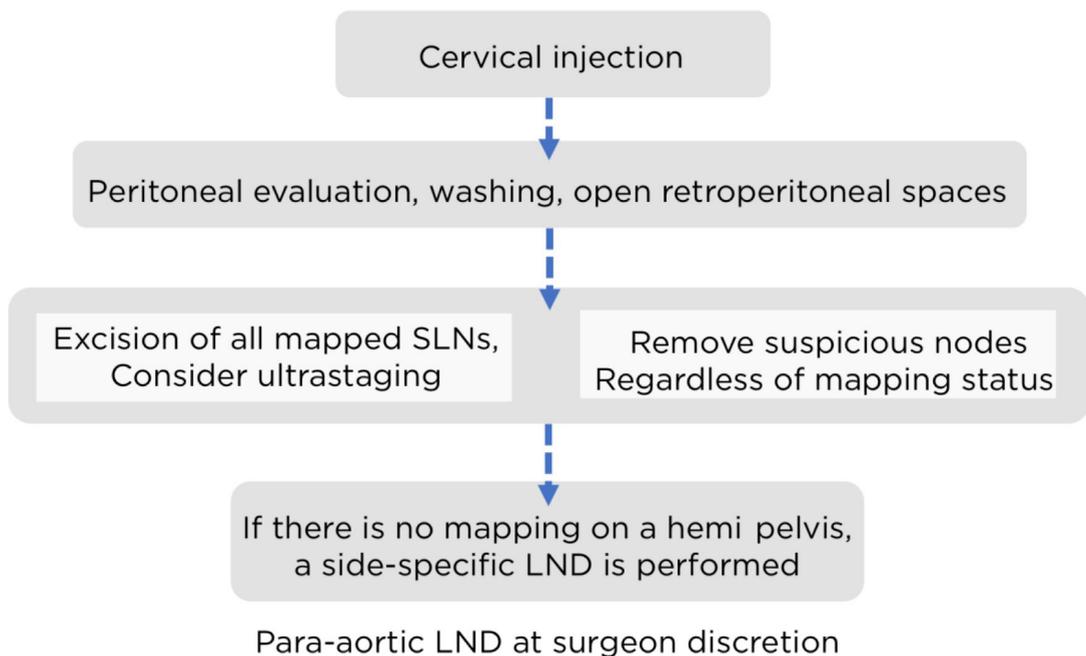
หลังจากฉีดสารละลาย ICG เข้าที่ปากมดลูกแล้ว สารละลาย ICG จะใช้เวลาเดินทางไปทางไปถึง sentinel lymph node ประมาณ 10-15 นาทีหลังจากเริ่มฉีด และสารละลายดังกล่าวจะอยู่ในต่อมน้ำเหลืองอีกประมาณ 20-30 นาที โดยจะต้องใช้อุปกรณ์กล้องพิเศษที่สามารถจับคลื่นแสงที่มีความถี่ near-infrared และแสดงผลเป็นภาพออกมาในหน้าจอ (รูปที่ 8)



รูปที่ 8. แสดงต่อมน้ำเหลือง sentinel จากบริเวณอุ้งเชิงกรานข้างขวา (right iliac area) โดยภาพได้จากอุปกรณ์กล้องที่สามารถจับตำแหน่งของสาร indocyanine green ด้วยคลื่นแสงความถี่ near-infrared

แนวทางการผ่าตัด sentinel lymph node mapping จะมีการปฏิบัติตามขั้นตอนอย่างเคร่งครัด โดยขั้นตอนที่ได้รับการยอมรับและปฏิบัติยึดถือในปัจจุบันได้แก่ขั้นตอนของ national comprehensive cancer network (NCCN) ประเทศสหรัฐอเมริกา ดังนี้ (รูปที่ 9⁽³⁰⁾)

1. ฉีดสาร tracer เข้าที่บริเวณปากมดลูก
2. การตรวจทางช่องท้อง สํารวจที่บริเวณ peritoneum, serosa และพิจารณาทำ peritoneal washing
3. เปิดเข้า retroperitoneal spaces เพื่อหา sentinel lymph node
 ต่อมน้ำเหลืองที่ติดสีและเรืองแสง ICG เรียกว่า mapped sentinel lymph node ต่อมน้ำเหลืองดังกล่าวจะได้รับการตัดออก
 ต่อมน้ำเหลืองที่มีความผิดปกติชัดเจนจะต้องถูกตัดออกโดยไม่จำเป็นต้องติดสีหรือเรืองแสง ICG
4. หากไม่ติดสี แนะนำให้ทำเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณนั้นออกให้หมด (full pelvic lymphadenectomy)
5. พิจารณาทำ para-aortic lymph node dissection ตามข้อบ่งชี้



รูปที่ 9. แนวทางการผ่าตัด sentinel lymph node (SLN) mapping ตามขั้นตอน national comprehensive cancer network (NCCN) ประเทศสหรัฐอเมริกา⁽³⁰⁾

LND: lymph node dissection

ส่วนมากจะพบว่าท่อทางเดินน้ำเหลืองจะมีการเดินทางจากบริเวณเนื้อเยื่อข้าง ๆ ปากมดลูก (paracervical tissue) ไปทางข้างของอุ้งเชิงกรานโดยทอดผ่านข้ามท่อไต (lateral to ureter) กล่าวคือพบ mapped sentinel lymph node ได้ที่บริเวณต่อมน้ำเหลือง hypogastric ร้อยละ 77.1 external iliac

ร้อยละ 15.7 และ common iliac ร้อยละ 15.7 มีส่วนน้อยที่พบการเดินทางของน้ำเหลืองไม่ทอดข้ามท่อไต (medial to ureter) และพบ mapped sentinel lymph node ที่บริเวณข้างหลอดเลือดแดงเออร์ต้าได้ ร้อยละ 3.6⁽⁵⁾

การตรวจทางพยาธิวิทยาของ sentinel lymph node

แนวทางการผ่าตัด sentinel lymph node mapping จะใช้ร่วมกับการตรวจทางพยาธิวิทยาของ mapped sentinel lymph node ด้วยวิธีพิเศษที่เรียกว่า “ultrastaging” ซึ่งจะมีการตรวจต่อมน้ำเหลืองอย่างถี่ละเอียดขึ้น ซึ่งขั้นตอนและมาตรฐานในการตรวจ ultrastaging อาจแตกต่างกันไปในสถาบัน⁽³¹⁾ โดยในภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยได้มีแนวทางการตรวจ ultrastaging แนวทางเดียวกันกับ MD Anderson cancer center ประเทศสหรัฐอเมริกา กล่าวคือต่อมน้ำเหลืองที่ได้จะมีการนำมาตัดสไลด์ให้มีความหนาไม่เกิน 2 มม. โดยตัดตั้งฉากกับแกนที่ยาวที่สุดของต่อมน้ำเหลืองและนำไปย้อมด้วย haematoxylin and eosin (H&E staining) ในกรณีที่มีการตรวจด้วย H&E staining พบการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองจะถือว่าพบโรคที่ต่อมน้ำเหลือง หากไม่พบการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองจาก H&E staining แนะนำให้ตรวจชิ้นตอนต่อไป⁽³²⁾

ขั้นตอนต่อไปคือการตัดต่อมน้ำเหลืองให้บางลงประมาณ 250 ไมครอนและนำไปตรวจด้วย H&E อีกครั้ง หากยังไม่พบการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองจะย้อมพิเศษทางอิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemistry) เพื่อดูการติดสี AE1: AE3 หากไม่พบการติดสี AE1: AE3 จึงจะสามารถสรุปได้ว่าไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลือง⁽³²⁾

จากการแบ่งประเภทการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองของ american joint committee on cancer (AJCC) สามารถแบ่งได้ดังนี้⁽³³⁾

1. Macrometastasis คือการตรวจพบโรคที่แพร่กระจายในต่อมน้ำเหลืองขนาดมากกว่า 2 มม.
2. Micrometastasis คือการตรวจพบโรคที่แพร่กระจายในต่อมน้ำเหลืองขนาดมากกว่า 0.2 มม. แต่ไม่ถึง 2 มม.
3. Isolated tumour cells คือการตรวจพบโรคที่แพร่กระจายในต่อมน้ำเหลืองขนาดไม่ถึง 2 มม. หรือพบเพียงเป็นระดับเซลล์

ความสำคัญของการตัดต่อมน้ำเหลืองตรวจอย่างถี่ละเอียดขึ้นและการย้อมพิเศษทางอิมมูโนฮิสโตเคมีคือจะสามารถพบการแพร่กระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองแม้จะมีตัวโรคแพร่ไปขนาดไม่ถึง 2 มม. ได้ ซึ่งหมายถึงจะสามารถพบ micrometastasis หรือ isolated tumor cell ได้เพิ่มขึ้นจากการตรวจ ultrastaging

ในกรณีที่ตรวจพบ micrometastasis ผู้ป่วยจะถูกกำหนดระยะของโรคเป็นอย่างน้อยระยะ IIIc1 ซึ่งจะต้องได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัดที่อาจแตกต่างจากระยะอื่น ๆ⁽³⁴⁾ มีการศึกษามากมายพบว่าการทำ sentinel lymph node mapping ร่วมกับการตรวจพยาธิวิทยาด้วยวิธี ultrastaging จะทำให้ผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกระยะที่หนึ่งหรือสองถูกเปลี่ยนการวินิจฉัยเป็นระยะ IIIc

โดยพบว่าการทำ ultrastaging จะทำให้พบการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้มากเป็นสองเท่าเมื่อเทียบกับการตรวจ H&E staging นอกจากนี้ข้อมูลจากการศึกษาหนึ่งพบว่าผู้ป่วยกว่าร้อยละ 30 พลาดการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกระยะ IIIc เนื่องจากไม่ได้ตรวจต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธี ultrastaging^(35, 36)

ในกรณีที่ตรวจพบ isolated tumour cell จาก ultrastaging ข้อมูลพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอัตราการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำได้เพียงร้อยละ 4.6 และพบว่าการรักษาเสริมไม่ได้ประโยชน์ในแง่ของการเพิ่มอัตราการรอดโรค จึงยังไม่ได้แนะนำให้มีการรักษาเสริมเพิ่มเติมเมื่อพบ isolated tumor cells^(37, 38)

คุณภาพในการวินิจฉัยด้วยการใช้วิธี sentinel lymph node mapping

ในการตรวจวินิจฉัยด้วย sentinel lymph node mapping จะมีการเลาะต่อมน้ำเหลืองออกแค่ mapped sentinel lymph node โดยที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลืองที่เหลือที่ไม่ติดสีออก ดังนั้นการตรวจวิธีนี้จะต้องมีความไว (sensitivity) ที่สูงและมี negative predictive value (NPV) ที่สูง กล่าวคือหากมีต่อมน้ำเหลืองที่มีโรคอยู่การตรวจวินิจฉัยนี้จะต้องตรวจจับได้ และหากการตรวจพบว่าไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองผู้ป่วยจะต้องไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองจริง ๆ จากการวิจัยแบบพหุสถาบันในประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อค.ศ. 2017 ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกระยะที่หนึ่ง โดยการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองโดยวิธี sentinel lymph node mapping ร่วมกับการตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยวิธี ultrastaging เทียบกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองและตรวจด้วยวิธีมาตรฐานพบว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี sentinel lymph node mapping มีความไวอยู่ที่ร้อยละ 97.2 negative predictive value ร้อยละ 99.6 อัตราผลลบปลอม (false negative rate) ร้อยละ 2.8 ซึ่งจากการศึกษาดังกล่าวพบว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี sentinel lymph node mapping เป็นการตรวจที่มีคุณภาพค่อนข้างแม่นยำ⁽²²⁾ และอัตราผลลบปลอมอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ กล่าวคือน้อยกว่าร้อยละ 3

อย่างไรก็ตามผู้เขียนมีความเห็นว่าการใช้เทคนิค sentinel lymph node mapping โดยไม่เลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธีมาตรฐาน สามารถทำได้หลังจากการฝึกฝนที่เพียงพอ เนื่องจากเป็นทักษะที่ต้องใช้ประสบการณ์ จึงแนะนำว่าในแต่ละสถาบันควรทำการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี sentinel lymph node mapping พร้อมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธีมาตรฐานก่อนจนกระทั่งสถาบันนั้น ๆ สามารถทำได้อย่างแม่นยำ มีความไวและ negative predictive value สูง และอัตราผลลบปลอมต่ำ จึงจะรักษาผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกด้วยการเลาะ sentinel lymph node โดยไม่เลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธีมาตรฐานได้

ในด้านอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธี sentinel lymph node mapping มีการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อ ค.ศ. 2016 เพื่อศึกษาอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกที่ได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธี sentinel lymph node mapping เทียบกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธีมาตรฐาน ทำในสถาบันหลักสองสถาบัน ได้แก่ memorial Sloan Kettering cancer center และ Mayo clinic พบว่าอัตราการรอดโรคที่สามปีของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันกล่าวคือร้อยละ 94.9 ในกลุ่ม sentinel lymph node mapping และร้อยละ 96.8 ในกลุ่มเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธีมาตรฐาน⁽³⁹⁾

สรุป

การเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยเทคนิค sentinel lymph node mapping ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกเป็นวิธีทางเลือกในการประเมินสภาวะต่อมน้ำเหลือง สามารถลดภาวะแทรกซ้อนจากการเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธีมาตรฐานได้ การบอกตำแหน่งของต่อมน้ำเหลือง sentinel ร่วมกับการตรวจทางพยาธิวิทยาชนิด ultrastaging ทำให้การเลาะต่อมน้ำเหลืองมีความแม่นยำ มีความจำเพาะบุคคล และระยะระยะของโรคได้แม่นยำขึ้น แต่อย่างไรก็ตามการใช้เทคนิคนี้จะต้องมีการฝึกฝนให้ดีก่อนการใช้ทดแทนการเลาะต่อมน้ำเหลืองชนิดมาตรฐาน

เอกสารอ้างอิง

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34.
2. Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs* 2019;35:157-65.
3. Hospital-based Cancer Registry 2019, Cancer Registry Unit, Medical Digital Division, National Cancer Institute.
4. Corrado G, Vizza E, Cela V, Mereu L, Bogliolo S, Legge F, et al. Laparoscopic versus robotic hysterectomy in obese and extremely obese patients with endometrial cancer: A multi-institutional analysis. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1935-41.
5. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:288-97.
6. Carrubba AR, Osagiede O, Spaulding AC, Cochuyt JJ, Hodge DO, Robertson MW, et al. Variability between individual surgeons in route of hysterectomy for patients with endometrial cancer in Florida. *Surg Oncol* 2019;31:55-60.
7. Nitschmann CC, Multinu F, Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Occhino JA, Weaver AL, et al. Vaginal vs. robotic hysterectomy for patients with endometrial cancer: A comparison of outcomes and cost of care. *Gynecol Oncol* 2017;145:555-61.
8. Abdelazim IA, Abu-Faza M, Zhurabekova G, Shikanova S, Karimova B, Sarsembayev M, et al. Sentinel Lymph Nodes in Endometrial Cancer Update 2018. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2019;8:94-100.
9. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143 Suppl 2:37-50.
10. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of

Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:405-15.

11. Lee JY, Kim K, Lee YS, Kim HY, Nam EJ, Kim S, et al. Treatment Preferences for Routine Lymphadenectomy Versus No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1336-42.
12. Geppert B, Lonnerfors C, Bollino M, Persson J. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer-Feasibility, safety and lymphatic complications. *Gynecol Oncol* 2018;148:491-8.
13. Pigott A, Obermair A, Janda M, Vagenas D, Ward LC, Reul-Hirche H, et al. Incidence and risk factors for lower limb lymphedema associated with endometrial cancer: Results from a prospective, longitudinal cohort study. *Gynecol Oncol* 2020;158:375-81.
14. Helgers RJA, Winkens B, Slangen BFM, Werner HMJ. Lymphedema and Post-Operative Complications after Sentinel Lymph Node Biopsy versus Lymphadenectomy in Endometrial Carcinomas-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2020;10.
15. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11-8.
16. Lefringhouse JR, Elder JW, Baldwin LA, Miller RW, DeSimone CP, van Nagell JR, Jr., et al. Prospective validation of an intraoperative algorithm to guide surgical staging in early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;145:50-4.
17. D'Angelo-Donovan DD, Dickson-Witmer D, Petrelli NJ. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a history and current clinical recommendations. *Surg Oncol* 2012;21:196-200.
18. Te Grootenhuis NC, van der Zee AG, van Doorn HC, van der Velden J, Vergote I, Zanagnolo V, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the Groningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol* 2016;140:8-14.
19. Beenen E, de Roy van Zuidewijn DB. Patients blue on patent blue: an adverse reaction during four sentinel node procedures. *Surg Oncol* 2005;14:151-4.
20. Papadia A, Gasparri ML, Buda A, Mueller MD. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: comparison of fluorescence dye with traditional radiocolloid and blue. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:2039-48.
21. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate

- and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12:469-76.
22. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384-92.
 23. Namikawa T, Sato T, Hanazaki K. Recent advances in near-infrared fluorescence-guided imaging surgery using indocyanine green. *Surg Today* 2015;45:1467-74.
 24. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, Sandadi S, Lilja JF, Escobar PF, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1394-403.
 25. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, Bellati F, Raio L, Sehouli J, et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes-A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3749-56.
 26. Henriksen E. The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus; a study of 420 necropsies. *Am J Obstet Gynecol* 1949;58:924-42.
 27. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:459-76 e10.
 28. Touhami O, Gregoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Plante M. Performance of sentinel lymph node (SLN) mapping in high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;147: 549-53.
 29. Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, Gardner GJ, Brown CL, Sonoda Y, et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol* 2014;133:274-7.
 30. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leitao MM, Jr., Chi DS, Sonoda Y, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012;125:531-5.
 31. Grassi T, Dell'Orto F, Jaconi M, Lamanna M, De Ponti E, Paderno M, et al. Two ultrastaging protocols for the detection of lymph node metastases in early-stage cervical and endometrial cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1404-10.
 32. Euscher ED, Malpica A. Gynaecological malignancies and sentinel lymph node mapping:

an update. *Histopathology* 2020;76:139-50.

33. Olawaiye AB, Mutch DG. Lymphnode staging update in the American Joint Committee on Cancer 8th Edition cancer staging manual. *Gynecol Oncol* 2018;150:7-8.
34. NCCN Guidelines Version 3.2021 Endometrial Carcinoma
35. Bogani G, Mariani A, Paolini B, Ditto A, Raspagliesi F. Low-volume disease in endometrial cancer: The role of micrometastasis and isolated tumor cells. *Gynecol Oncol* 2019;153:670-5.
36. Pijnenborg JMA, Reijnen C, Vergeldt TFM, Zusterzeel PLM. Optimizing the treatment algorithm for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Semin Oncol* 2020;47:138-43.
37. Backes FJ, Felix AS, Plante M, Gregoire J, Sullivan SA, Rossi EC, et al. Sentinel lymph node (SLN) isolated tumor cells (ITCs) in otherwise stage I/II endometrioid endometrial cancer: To treat or not to treat? *Gynecol Oncol* 2021;161:347-52.
38. Sims TT, Boruta DM. Sentinel lymph node isolated tumor cells in early staged endometrioid endometrial cancer: Utility or futility? *Gynecol Oncol* 2021;161:331-2.
39. Zahl Eriksson AG, Ducie J, Ali N, McGree ME, Weaver AL, Bogani G, et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 2016;140:394-9.