มะเร็งกระเพาะอาหาร (Gastric cancer)

อ.ดร.พญ.อนุสสรา ประยงค์รัตน์
สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กระเพาะอาหาร (stomach) เป็นส่วนหนึ่งของระบบย่อยอาหาร มีหน้าที่ย่อยสลายสารอาหารโมเลกุลใหญ่ให้เล็กลงโดยอาศัยการทำงานของกรดเกลือ (hydrochloric acid) เพื่อให้ง่ายต่อการดูดซึมที่ลำไส้เล็ก และผลิตเอนไซม์ที่ใช้ในการย่อยโปรตีน คือเอนไซม์เพพซิน (pepsin) นอกจากนี้ยังทำหน้าที่ในการดูดซึมน้ำและสารอาหารต่างๆ เช่น วิตามิน เกลือแร่ แป้ง ไขมัน โปรตีน และน้ำ โดยกระเพาะอาหารจะผลิต อินทรินซิค แฟคเตอร์ (intrinsic factor) ซึ่งเป็นสารที่จำเป็นในการดูดซึมวิตามิน บี12 ด้วย เมื่อรับประทานอาหาร อาหารจะเข้าทางปาก จากนั้นผ่านไปยังหลอดอาหารและเข้าสู่กระเพาะอาหาร เพื่อทำการย่อยและดูดซึม จากนั้นอาหารก็จะเคลื่อนต่อไปยังลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่ต่อไป ตามลำดับ

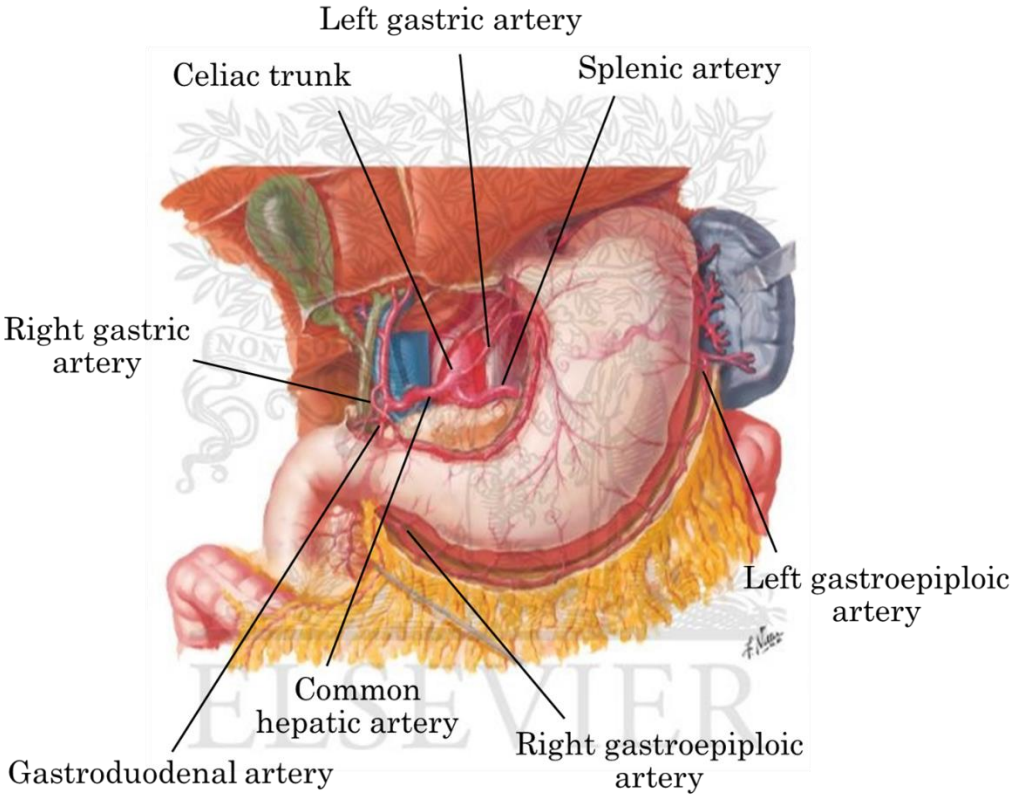
อุบัติการณ์

จากสถิติโรคมะเร็งทั่วโลกในปัจจุบัน โรคมะเร็งกระเพาะอาหารพบได้บ่อยเป็นลำดับที่ 6 และพบว่าเป็นสาเหตุการตายมากเป็นลำดับที่ 3 ในเพศชาย และลำดับที่ 5 ในเพศหญิง โดยพบว่ามีผู้ป่วยใหม่ทั่วโลกสูงถึง 951,594 รายต่อปี คิดเป็น 6.8% ของโรคมะเร็งทั้งหมด และมีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร 723,027 ราย ประเทศที่มีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งกระเพาะอาหารสูง ได้แก่ ประเทศจีน ญี่ปุ่น เกาหลี และประเทศในแถบเอเชีย ซึ่งตรงข้ามกับประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา และในทวีปยุโรป ที่มีอุบัติการณ์ของโรคนี้ค่อนข้างต่ำ สำหรับในประเทศไทย อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งกระเพาะอาหารพบได้เท่ากับ 4.1 ราย และ 2.5 ราย ต่อประชากรแสนรายในเพศชายและเพศหญิง ตามลำดับ [1-2] ในประเทศไทย โรคมะเร็งกระเพาะอาหารพบผู้ป่วยใหม่ 4,000 รายต่อปี นับเป็นลำดับที่ 12 คิดเป็น 2.3% ของโรคมะเร็งทั้งหมด [3]

ลักษณะทางกายวิภาคและพยาธิวิทยา

กระเพาะอาหารเป็นอวัยวะที่อยู่บริเวณช่องท้องส่วนบน ใต้ต่อกระดูกซี่โครง อยู่ใกล้กับตับ และมีตับอ่อนวางอยู่ใต้ต่อกระเพาะอาหาร ลักษณะของกระเพาะอาหารโดยปกติเป็นรูปตัวเจ (J) แบ่งเป็น 4 ส่วน ได้แก่ **ส่วน cardia** ซึ่งต่อมาจากหลอดอาหาร (esophagus) โดยจะมีหูรูด lower esophageal spincter เป็นตัวควบคุมการผ่านของอาหาร ป้องกันไม่ให้อาหารไหลย้อนกลับ ถัดมาเป็น**ส่วน fundus** ซึ่งเป็นส่วนยอดบนสุดของกระเพาะอาหาร จากนั้นเป็น**ส่วน body** ซึ่งมีความโค้ง ได้แก่โค้งใหญ่ (greater curvature) และโค้งน้อย (lesser curvature) และส่วนท้ายสุดคือ**ส่วน antrum และ pylorus** ซึ่งมีหูรูด (pyloric sphincter) ติดต่อกับลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) โดยตำแหน่งนี้เป็นตำแหน่งที่พบมะเร็งกระเพาะอาหารได้มากที่สุด ถึง 40% รองลงมาเป็นส่วน cardia & fundus 35% และส่วน body 25% ตามลำดับ

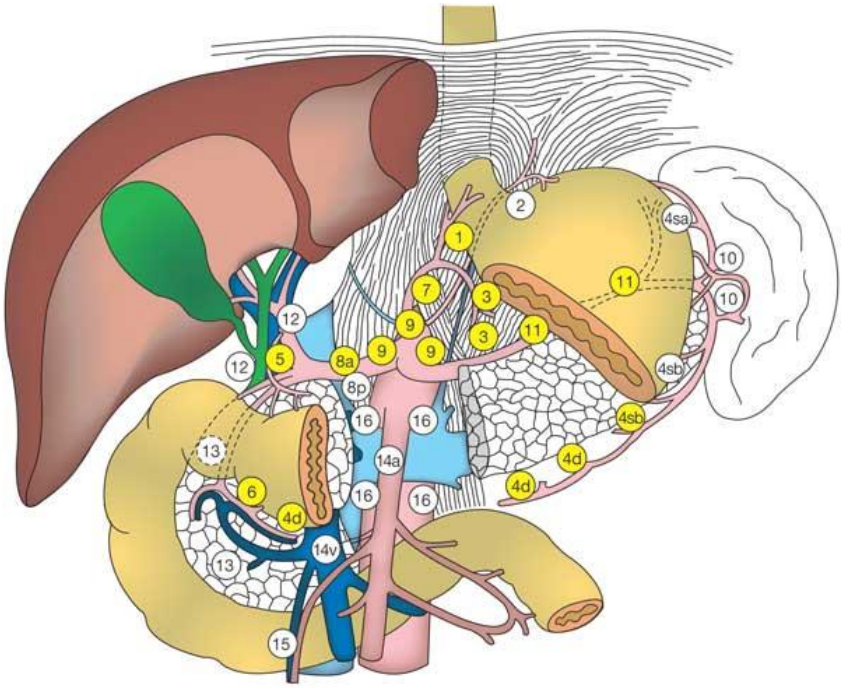
กระเพาะอาหารจะได้รับเลือดจากแขนง (branch) ของหลอดเลือดแดงใหญ่ซิลิแอค (celiac trunk) ซึ่งได้แก่ หลอดเลือดแดงกระเพาะอาหารซ้าย (left gastric artery) หลอดเลือดแดงกระเพาะอาหารขวา (right gastric artery) หลอดเลือดแดงแกสโตรอิพิโพลอิกซ้าย (left gastroepiploic artery) และหลอดเลือดแดงแกสโตรอิพิโพลอิกขวา (right gastroepiploic artery) ส่วนระบบหลอดเลือดดำที่นำเลือดออกจากกระเพาะอาหาร ได้แก่ หลอดเลือดดำม้าม (splenic vein) และหลอดเลือดดำซุพีเรียมีเซนเทอริค (superior mesenteric vein) ซึ่งทั้งสองจะนำเลือดเข้าสู่ตับทางหลอดเลือดดำพอร์ทัล นอกจากนี้กระเพาะอาหารยังมีระบบประสาทที่มาควบคุมการทำงาน ได้แก่ เส้นประสาทเวกัส (vagus nerve) ซึ่งกระตุ้นการทำงานของกระเพาะอาหาร ตรงข้ามกับเส้นประสาทจากร่างแหประสาทซิลิแอค (celiac plexus) ซึ่งมีหน้าที่ยับยั้งการทำงานของกระเพาะอาหาร ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 ลักษณะทางกายวิภาคและหลอดเลือดของกระเพาะอาหาร

อ้างอิงภาพจาก https://netterimages.com

ระบบทางเดินน้ำเหลืองมีความสำคัญอย่างมากกับโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร เนื่องจากเซลล์มะเร็งมักมีการแพร่กระจายไปยังทางเดินน้ำเหลือง เข้าสู่กระแสเลือดและไปยังส่วนต่างๆของร่างกาย ในการผ่าตัดจำเป็นต้องเลาะเอาต่อมน้ำเหลืองที่มีการกระจายของโรคหรือมีความเสี่ยงสูงที่จะมีการกระจายออกไป โดยต่อมน้ำเหลืองบริเวณกระเพาะอาหารสามารถแบ่งเป็นกลุ่มต่างๆ ได้ดังภาพที่ 2



ภาพที่ 2 ต่อมน้ำเหลืองที่สำคัญของกระเพาะอาหาร

อ้างอิงภาพจาก Knab L. Comparative Effectiveness in Esophagogastric Cancer. Cancer Treat Res. 2015;164.121-42.

โดยแบ่งกลุ่มของต่อมน้ำเหลือง (nodal station) ออกเป็น

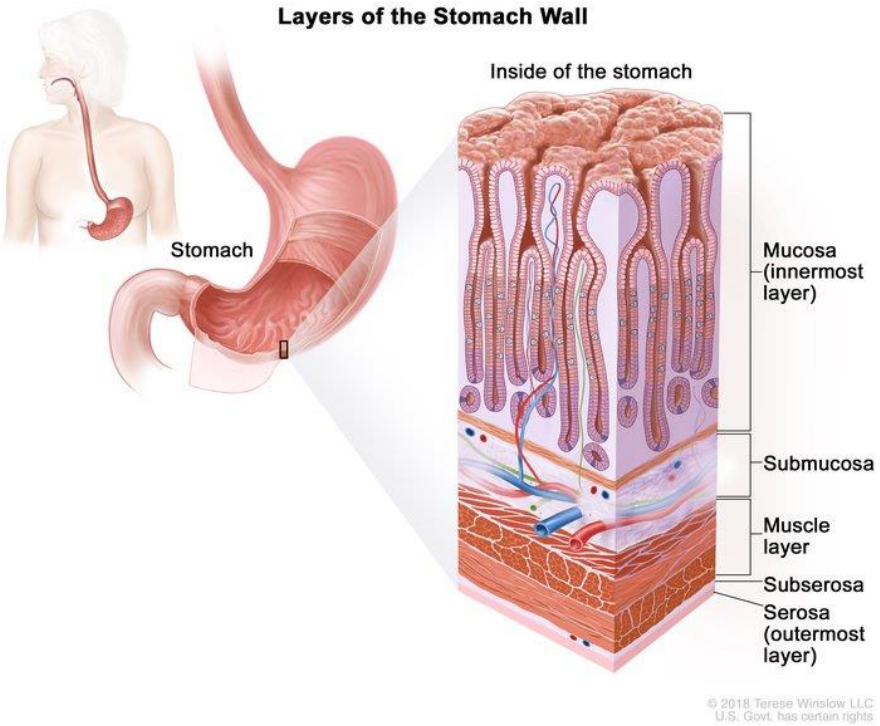
N1 (stations no. 1 to 6): 1, right cardial nodes; 2, left cardial nodes; 3, nodes along the lesser curvature; 4, nodes along greater gastric vessels; 5, suprapyloric nodes; 6, infrapyloric nodes;

N2 (station no. 7 to 11): 7, nodes along the left gastric artery; 8, nodes along the common hepatic artery (8a, anterior; 8p, posterior); 9, nodes around the celiac axis; 10, nodes at the splenic hilum; 11, nodes along the splenic artery

N3 (station no. 12 to 15): 12, nodes in the hepatoduodenal ligament; 13, nodes at the posterior aspect of the pancreas head; 14v, nodes along the superior mesenteric vein; 14a, nodes along the superior mesenteric artery; 15, nodes along the middle colic vessels.

N4 (station no. 16): 16, para-aortic node

ในทางพยาธิวิทยา โครงสร้างในระดับเนื้อเยื่อของกระเพาะอาหารโดยทั่วไปจะคล้ายกับส่วนอื่นๆของทางเดินอาหาร แต่จะมีการปรับเปลี่ยนไปสำหรับการหลั่งกรดและเอนไซม์ ชั้นต่างๆของกระเพาะอาหารจากในสุดออกมานอกสุด ได้แก่ **ชั้นเยื่อเมือก (mucosa)** จะประกอบด้วยชั้นของเซลล์เยื่อบุผิวที่เรียงตัวกันเป็นต่อม ซึ่งประกอบด้วยเซลล์หลายชนิด ทำหน้าที่แตกต่างกัน เช่น parietal cell ทำหน้าที่สร้างกรดไฮโดรคลอริก (HCl) เข้มข้นเพื่อช่วยในการย่อยอาหาร chief cell ทำหน้าที่สร้าง pepsinogen และ prorennin ซึ่งเป็น proenzyme และ mucous epithelial cell ทำหน้าที่สร้างน้ำเมือกที่มีฤทธิ์เป็นเบสฉาบผิวของกระเพาะอาหารไม่ให้เป็นอันตรายจากกรด ถัดออกมาเป็น **ชั้นใต้เยื่อเมือก (submucosa)** ประกอบด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพันเป็นหลัก และยังมีกลุ่มของปลายประสาทไมสส์เนอร์ (Meissner's plexus) ซึ่งทำหน้าที่รับรู้แรงกดและแรงตึงภายในกระเพาะอาหาร จากนั้นเป็น **ชั้นกล้ามเนื้อ (muscularis externa)** ซึ่งจะมีชั้นกล้ามเนื้อเรียบถึงสามชั้น ซึ่งได้แก่ ชั้นใน (inner) ที่วางตัวในแนวเฉียง ชั้นกลาง (middle) ที่วางตัวเป็นวงรอบกระเพาะอาหาร และชั้นนอก (outer) ซึ่งวางตัวในแนวตามความยาวของกระเพาะอาหาร กล้ามเนื้อเหล่านี้จะช่วยในการเคลื่อนไหวและการบีบรัดของกระเพาะอาหารระหว่างการย่อย นอกจากนี้ยังมีร่างแหประสาทเออร์บาค (Auerbach's หรือ Myenteric plexus) แทรกอยู่ระหว่างกล้ามเนื้อชั้นกลางและชั้นนอก ซึ่งเป็นแขนงประสาทที่ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อภายในกระเพาะอาหาร และ **ชั้นเยื่อหุ้มนอกสุด (serosa)** ซึ่งเป็นชั้นของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่หุ้มกระเพาะอาหาร ดังภาพที่ 3



ภาพที่ 3 ลักษณะทางพยาธิวิทยาของกระเพาะอาหาร

อ้างอิงภาพจาก https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=12051

พยาธิสภาพของมะเร็งกระเพาะอาหาร

มะเร็งกระเพาะอาหาร (gastric cancer) นั้นจะเริ่มเกิดจากเซลล์ที่อยู่บริเวณเยื่อบุผิวด้านในและกระจายผ่านออกมาถึงบริเวณเยื่อบุผิวด้านนอก ประมาณ 90% ของโรคมะเร็งกระเพาะอาหารจะเป็น adenocarcinoma ส่วนน้อยเป็นมะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (gastric MALT lymphoma) และ มะเร็งเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Gastrointestinal stromal tumor, GIST) เป็นต้น โดยลักษณะทางพยาธิสภาพของมะเร็งกระเพาะอาหารมักพบได้ 4 แบบ ได้แก่ เป็นติ่งเนื้อนูน (polypoid) หรือเป็นก้อนยื่นเข้าไปในกระเพาะอาหาร (fungating) บางรายมีลักษณะเป็นแผลลึก (ulcerative) หรือแบบแข็งทั่วๆกระเพาะอาหาร (scirrhous) ที่เรียกว่า Linitis plastica ซึ่งมักลุกลามเป็นบริเวณกว้าง และมีพยากรณ์โรค (prognosis) ที่ไม่ดี

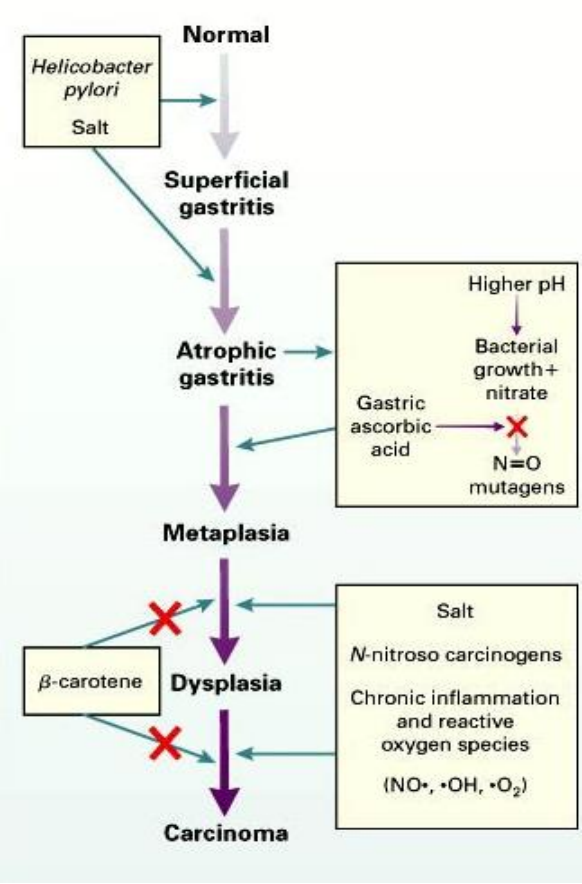
สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร

สาเหตุที่แท้จริงของการเกิดมะเร็งหลอดอาหารยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด จากการศึกษาทางด้านโมเลกุล (molecular biology) เชื่อว่ามีความผิดปกติหลายกลไกร่วมกัน ได้แก่

- Tumor suppressor gene เช่น TP53 gene inactivation or mutation
- Proto-oncogene เช่น MET, FGFR2, ERBB2 overexpression
- DNA mismatch repair gene เช่น MSH2, MLH1

นอกจากนี้ มีการศึกษาพบว่ามีปัจจัยหลายอย่าง เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคะเร็งกระเพาะอาหาร เช่น

- อายุ เมื่ออายุมากขึ้นก็จะมีโอกาสเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารมากขึ้น
- เพศ พบว่าผู้ชายมีความเสี่ยงมากกว่าผู้หญิง
- เชื้อชาติ พบมะเร็งกระเพาะอาหารในชาวเอเชียมากกว่า ชนชาติอื่นๆ โดยเฉพาะประเทศญี่ปุ่นและประเทศในแถบภูมิภาคเอเชียตะวันออก (eastern Asia) ดังนั้นจึงมีการตรวจคัดกรอง (screening program) ในประเทศเหล่านี้ ซึ่งทำให้สามารถพบโรคมะเร็งกระเพาะอาหารได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกและลดอัตราการเสียชีวิตได้สูงถึง 40% [4]
- อาหาร การรับประทานอาหารปิ้งย่าง หมักดอง อาหารเค็มจัด อาจทำให้มีโอกาสเป็นมะเร็งมากขึ้น ในขณะเดียวกันการรับประทานผัก และผลไม้ก็อาจจะช่วยลดโอกาสเกิดโรคได้
- การสูบบุหรี่ ทำให้มีโอกาสเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารได้สูงขึ้น
- การติดเชื้อแบคทีเรีย H. Pylori เป็นแบคทีเรียชนิดหนึ่งที่อยู่ในกระเพาะอาหาร ซึ่งเมื่อติดเชื้อนี้จะทำให้มีอาการอักเสบและเกิดเป็นแผลในกระเพาะอาหาร ซึ่งเพิ่มโอกาสในการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร แต่ก็เป็นเพียงส่วนน้อยเท่านั้น และเป็นเชื้อที่ไม่สามารถติดต่อกันระหว่างบุคคลได้ [5,6] นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาที่กล่าวถึงลำดับการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของเยื่อบุกระเพาะอาหารภายหลังการติดเชื้อ H. pylori จนกระทั่งเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร [7] ดังภาพที่ 4



ภาพที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของเยื่อบุกระเพาะอาหารภายหลังการติดเชื้อ H. pylori จนกระทั่งเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร โดยพบว่าการติดเชื้อ H. pylori เรื้อรังเป็นเวลานานๆ จะทำให้เยื่อบุกระเพาะอาหารอักเสบ ฝ่อไป และเกิดการกลายพันธุ์เมื่อได้รับสารกระตุ้นและสารก่อมะเร็ง จนเกิดเป็นมะเร็งในที่สุด

อ้างอิงจาก Fox J.G., Wang T.C. *Helicobacter pylori* — not a good bug after all! N Engl J Med 2001;345:829–32.

- เลือดกรุ๊ป A พบว่ามีความเสี่ยงมากกว่ากรุ๊ปอื่น ประมาณ 20% [8]

- โรคอื่นๆ เช่น กระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง โรคเลือดบางชนิด เช่น โลหิตจางชนิดเม็ดเลือดแดงใหญ่ (pernicious anemia) การเจริญเติบโตผิดที่ของเซลล์ในลำไส้แทนที่เซลล์ของกระเพาะอาหาร (intestinal metaplasia) เนื้องอกลำไส้ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม หรือเนื้องอกกระเพาะอาหาร

- ประวัติโรคมะเร็งกระเพาะอาหารในครอบครัว โดยพบว่าในโรค Hereditary diffuse gastric adenocarcinoma ซึ่งมี germline mutation ของ CDH1 gene จะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารสูงถึง 70% (lifetime risk) ดังนั้นอาจพิจารณา total gastrectomy ในผู้ป่วยที่ตรวจพบความผิดปกตินี้

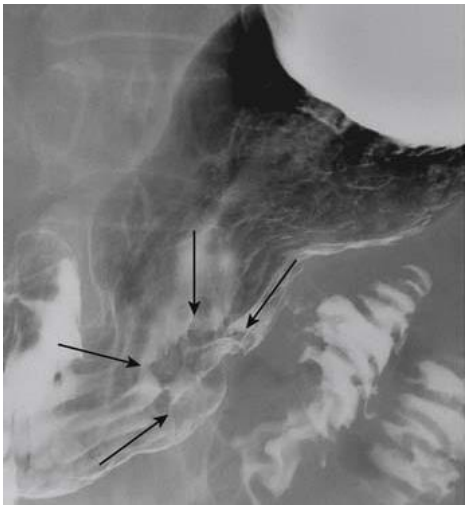
อาการแสดงของมะเร็งกระเพาะอาหาร

ในระยะเริ่มแรก ผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารอาจไม่มีอาการแสดงใดๆให้เห็น ต่อมา อาจรู้สึกเหมือนอาหารไม่ย่อยและรู้สึกไม่สบายในช่องท้อง ท้องอืดหลังรับประทานอาหาร คลื่นไส้เล็กน้อย ความอยากอาหารลดลง น้ำหนักลด บางรายอาจมีอาการปวดแสบร้อนที่บริเวณหน้าอก ซึ่งผู้ป่วยที่มีอาการเหล่านี้ส่วนใหญ่มักไม่ได้มีสาเหตุมาจากโรคมะเร็ง แต่ก็ควรไปพบแพทย์เพื่อตรวจหาสาเหตุและหาลักษณะอาการแสดงอื่นๆของโรคมะเร็งกระเพาะอาหารเพิ่มเติม ต่อมา เมื่อโรคมะเร็งลุกลามมากขึ้น ผู้ป่วยอาจมีเลือดปนในอุจจาระ ถ่ายอุจจาระสีดำ ปวดท้อง อาเจียน น้ำหนักลดลงอย่างมากโดยไม่ทราบสาเหตุ บางรายที่มีการลุกลามของโรคไปยังอวัยวะอื่นๆ เช่น ตับ และเยื่อบุผนังในช่องท้อง อาจมีอาการตัวเหลืองตาเหลือง และท้องบวมจากน้ำในช่องท้องร่วมด้วย

การตรวจเพื่อการวินิจฉัย

การตรวจเพื่อการวินิจฉัยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารประกอบด้วย

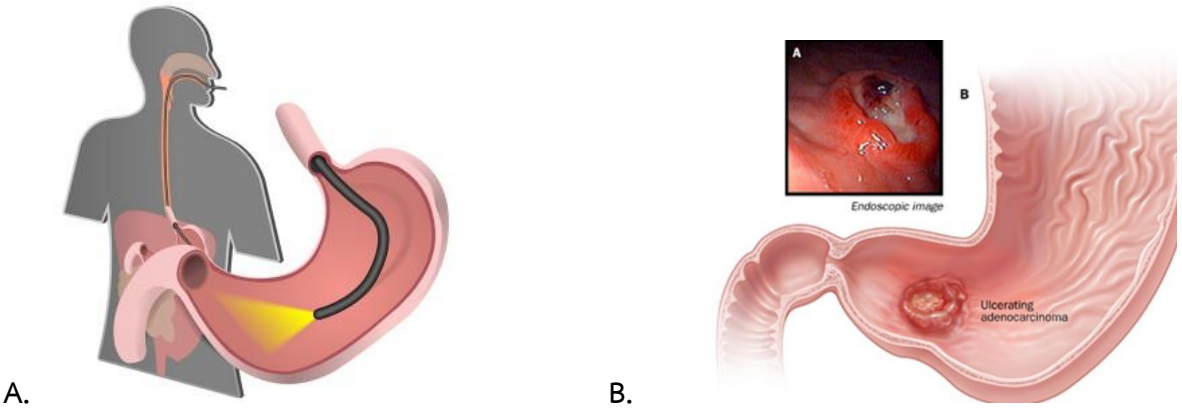
- การซักประวัติและอาการต่างๆ ถามถึงปัจจัยเสี่ยง ซักประวัติเพิ่มเติมเกี่ยวกับพฤติกรรม การเจ็บป่วยในอดีต รวมถึงประวัติการรักษาที่ผ่านมา และการตรวจร่างกายทั่วไป รวมถึงตรวจดูลักษณะก้อนหรือสิ่งที่มีลักษณะผิดปกติในช่องท้อง ตรวจหาต่อมน้ำเหลืองบริเวณไหปลาร้า
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ตรวจวัดความเข้นข้นและความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) ตรวจการทำงานของตับ (liver function test) การทำงานของไต (renal function test) การตรวจเลือดในอุจจาระ (fecal occult blood test) เป็นต้น
- การเอกซเรย์กลืนแป้ง (double-contrast barium swallow) โดยจะให้ผู้ป่วยกลืนน้ำที่ผสม barium ซึ่งเป็นสารทึบรังสี โดยน้ำที่กลืนนั้นจะไปเคลือบที่ผิวของหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร หลังจากนั้นจะทำการเอกซเรย์ตรวจดู ความผิดปกติในหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร ดังภาพที่ 5



ภาพที่ 5 การเอกซเรย์กลืนแป้งพบความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหารที่ส่วน greater curvature

อ้างอิงจาก https://radiologykey.com/gastric-carcinoma/

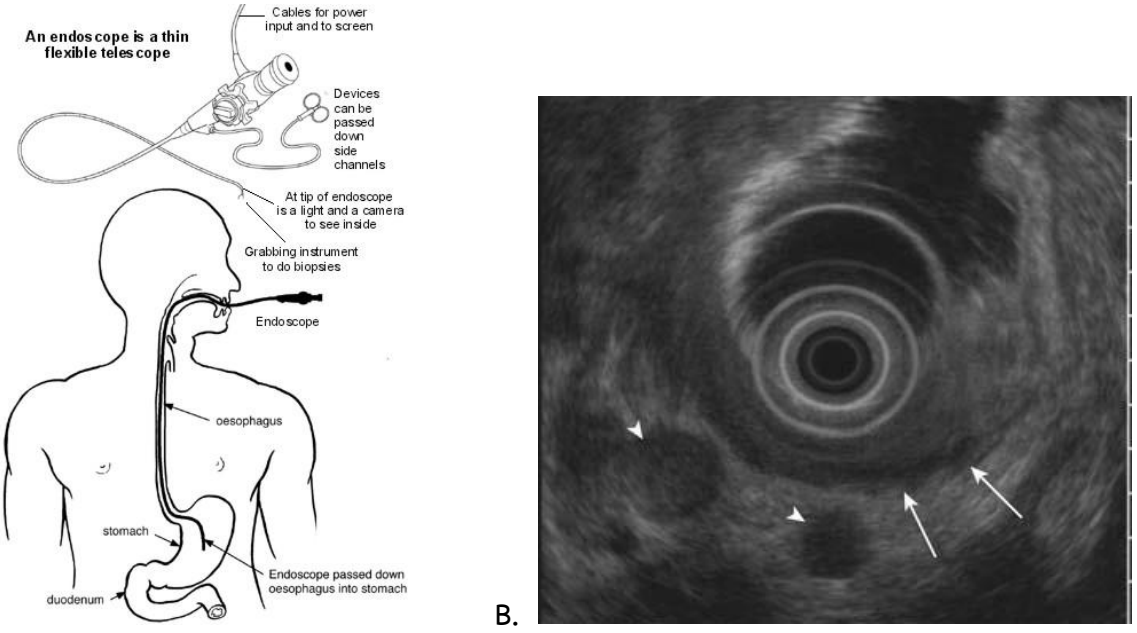
- การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (esophago-gastro-duodenoscope, EGD) ซึ่งเห็นความผิดปกติได้ตั้งแต่หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนต้น เพื่อหาบริเวณที่ผิดปกติ และตัดชิ้นเนื้อบริเวณที่สงสัยไปตรวจหาเซลล์มะเร็ง ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบวิธีส่องกล้องกับการเอกซเรย์กลืนแป้งแล้ว พบว่าวิธีนี้มีความถูกต้องแม่นยำสูงกว่า



A. B.

ภาพที่ 6 A. การกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (EGD) **B.** ภาพที่เห็นจากกล้องของมะเร็งกระเพาะอาหาร

- การส่องกล้องตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (endoscopic ultrasonography, EUS) โดยให้ผู้ป่วยกลืนเครื่องมือลงไป โดยวิธีการนี้มีข้อดีคือสามารถเห็นชั้นต่างๆของกระเพาะอาหารได้ ทำให้ทราบความลึกของโรคมะเร็งที่ลุกลามที่แน่นอนได้ โดยมีค่าความแม่นยำสูงถึง 77%-93% [9-11]

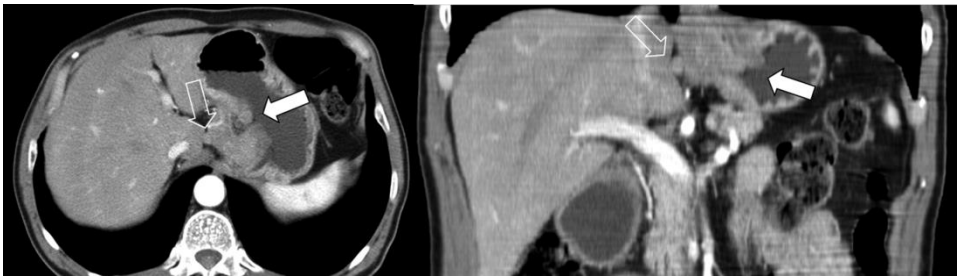


A. B.

ภาพที่ 7 A. การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (EUS) **B.** ก้อนมะเร็งลุกลามผ่านชั้น serosa (ลูกศรสีขาว) และมีต่อมน้ำเหลืองบริเวณ perigastric lymph node โต (หัวลูกศรสีขาว)

อ้างอิงจาก https://radiologykey.com/gastric-carcinoma/

- การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของช่องท้อง (computed tomography, CT) โดยการกลืนและฉีดสารทึบรังสี จะทำให้เห็นลักษณะพยาธิสภาพของกระเพาะอาหารชัดเจนขึ้น แต่ไม่สามารถระบุความลึกของก้อนมะเร็งได้ดีเท่ากับการทำ EUS นอกจากนี้การทำ CT ยังสามารถดูการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง และอวัยวะอื่นๆในช่องท้อง เช่น ตับ และเยื่อบุช่องท้อง (peritoneum) ได้ด้วย ดังภาพที่ 8



ภาพที่ 8 เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารระยะ cT3N1Mx แสดง irregular wall thickening บริเวณ proximal stomach (ลูกศรสีขาว) และต่อมน้ำเหลืองบริเวณ perigastric (ลูกศรโปร่ง)

- การผ่าตัดส่องกล้องเพื่อการวินิจฉัยและนำน้ำในช่องท้องมาตรวจหาการกระจายของโรคมะเร็ง (diagnostic laparoscopy with peritoneal washing) โดยอาจพิจารณาทำก่อนการผ่าตัดหรือการฉายรังสีเคมีบำบัดที่หวังหายขาด เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าแม้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารระยะแรกๆ อาจพบการกระจายของโรคมะเร็งไปยังเยื่อบุช่องท้อง (peritoneal carcinomatosis) ได้ประมาณ 20-30% [12] โดยเฉพาะในกรณีที่โรคอยู่ระยะลุกลามเฉพาะที่ เช่นลุกลามเลยชั้นกล้ามเนื้อหรือชั้นเยื่อบุนอกสุดแล้ว การทำ diagnostic laparoscopy อาจเปลี่ยนแปลงการรักษาได้เกือบ 50% กล่าวคือ อาจไม่จำเป็นต้องผ่าตัดหากพบว่ามีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่นหรือไปยังเยื่อบุช่องท้องแล้ว [13]

- นอกจากนี้ ยังมีการตรวจอื่นๆเพื่อหาว่ามะเร็งมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆหรือไม่ ได้แก่ เอกซเรย์ปอด (chest x-ray) การตรวจสแกนกระดูก (bone scan/ scintigraphy) หรืออาจตรวจด้วย PET/CT scan ซึ่งเป็นการตรวจทั่วทั้งร่างกาย สามารถเห็นพยาธิสภาพที่กระเพาะอาหารได้ ในขณะเดียวกันก็สามารถตรวจหาการแพร่กระจายของโรคมะเร็งไปได้พร้อมกัน

ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคและการรักษา

การตรวจพบมะเร็งกระเพาะอาหารที่ยังอยู่ในระยะแรกๆนั้นมีโอกาสที่จะหายขาดได้มากกว่า แต่โดยทั่วไปมักจะตรวจพบเมื่อเป็นระยะท้ายๆแล้วซึ่งโอกาสรักษาให้หายขาดน้อย ดังนั้น การพยากรณ์โรคหรือโอกาสหายของโรค และการเลือกวิธีการรักษานั้น ขึ้นอยู่กับระยะและการกระจายของมะเร็ง รวมถึงชนิดของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับสุขภาพโดยรวมของผู้ป่วยด้วย

การกระจายของมะเร็งกระเพาะอาหาร

มะเร็งกระเพาะอาหารมีการลุกลามผ่านหลายช่องทาง ได้แก่

1. ผ่านทางเนื้อเยื่อ (mucosal spread) โดยเซลล์มะเร็งนั้นจะผ่านไปได้ยังเนื้อเยื่อปกติโดยรอบ โดยลุกลามลงไปตามชั้นเยื่อบุกระเพาะอาหาร แล้วทะลุชั้น serosa ออกไปยังอวัยวะข้างเคียง เช่น ตับ ตับอ่อน ม้ามกระบังลม ลำไส้ใหญ่ ไต ต่อมหมวกไต เป็นต้น

2. ผ่านทางระบบน้ำเหลือง (lymphatic spread) เซลล์มะเร็งสามารถแพร่กระจายไปยังส่วนอื่นๆของร่างกาย โดยผ่านทางท่อน้ำเหลือง และกลุ่มน้ำเหลืองรอบกระเพาะอาหารตามที่ได้กล่าวมาข้างต้น

3. ผ่านทางเลือด (hematogenous spread) โดยเซลล์มะเร็งสามารถผ่านเข้าสู่เส้นเลือดดำ เส้นเลือดฝอย และแพร่ไปยังอวัยวะส่วนอื่นๆ เช่น ปอด ตับ กระดูก ต่อมน้ำเหลืองบริเวณไหปลาร้า (Virchow's node)

4. ผ่านทางช่องท้อง (transcoelomic spread) โดยอาจทำให้เกิดน้ำในช่องท้อง หรือการกระจายของมะเร็งไปทั่วๆเยื่อบุช่องท้อง (peritoneal carcinomatosis) ได้ นอกจากนั้นยังอาจมีเซลล์มะเร็งไปอยู่ที่ rectovesical pouch หรือรังไข่ ที่เรียกว่า Krukenberg tumor

ระยะของมะเร็งกระเพาะอาหาร

TNM classification ของมะเร็งกระเพาะอาหาร ตาม American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition, 2017 สรุปได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 TNM classification of stomach cancer, AJCC 8th edition, 2017

Primary tumor (T)	**Regional lymph nodes (N)**
TX Primary tumor cannot be assessed	**NX** Regional lymph node(s) cannot be assessed
T0 No evidence of primary tumor	**N0** No regional lymph node metastasis
Tis Carcinoma in situ: intraepithelial tumor without invasion of the lamina propria, high-grade dysplasia	**N1** Metastasis in 1-2 regional lymph nodes
T1 Tumor invades lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa	**N2** Metastasis in 3-6 regional lymph nodes
T1a Tumor invades lamina propria or muscularis mucosae	**N3** Metastasis in seven or more regional lymph nodes
T1b Tumor invades submucosa	**N3a** Metastasis in 7-15 regional nodes
T2 Tumor invades muscularis propria	**N3b** Metastasis in ≥16 regional nodes
T3 Tumor penetrates subserosal connective tissue without invasion of visceral peritoneum or adjacent structures	**Distant metastasis (M)**
T4 Tumor invades serosa or adjacent structures	**M0** No distant metastasis
T4a Tumor invades serosa (visceral peritoneum)	**M1** Distant metastasis
T4b Tumor invades adjacent structures	

ตารางที่ 1 TNM classification of stomach cancer, AJCC 8th edition, 2017 (ต่อ)

Clinical staging (cTNM)				Pathological staging (pTNM)			
Stage	T	N	M	Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0	IA	T1	N0	M0
IIA	T1-2	N1-3	M0	IB	T1	N1	M0
IIB	T3-4a	N0	M0		T2	N0	M0
III	T3-4a	N1-3	M0	IIA	T1	N2	M0
IVA	T4b	Any n	M0		T2	N1	M0
IVB	Any T	Any N	M1		T3	N0	M0
				IIB	T1	N3a	M0
					T2	N2	M0
					T3	N1	M0
					T4a	N0	M0
				IIIA	T2	N3a	M0
					T3	N2	M0
					T4a	N1-2	M0
					T4b	N0	M0
				IIIB	T1-2	N3b	M0
					T3-4a	N3a	M0
					T4b	N1-2	M0
				IIIC	T3-4a	N3b	M0
					T4b	N3a-N3b	M0
				IV	Any T	Any N	M1

	N0	N1	N2	N3a	N3b
T1	IA	IB	IIA	IIB	IIIB
T2	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4a	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4b	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC

M1 = stage IV

การรักษาโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร

การรักษาที่เหมาะสมขึ้นอยู่กับขนาด ตำแหน่งของก้อนมะเร็ง ระยะการแพร่กระจายของโรค และสภาพผู้ป่วย การรักษาหลักของมะเร็งกระเพาะอาหารประกอบด้วยการผ่าตัด การรักษาด้วยรังสี และการให้ยาเคมีบำบัด

การรักษาโรคมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดผ่าตัดได้ (Resectable gastric carcinoma)

การผ่าตัด

การผ่าตัดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารเป็นการผ่าเอาก้อนมะเร็งทั้งหมดออกไป โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหายขาด ประกอบด้วยการผ่าตัดกระเพาะอาหารและการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่มีการกระจายของโรคมะเร็งหรือมีความเสี่ยงที่จะมีการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองกลุ่มนั้นๆ

การผ่าตัดกระเพาะอาหาร (Total or Subtotal gastrectomy)

การผ่าตัดกระเพาะอาหารออกทั้งหมด (total gastrectomy) จะใช้ในกรณีที่ก้อนมะเร็งอยู่ที่บริเวณส่วนต้นของกระเพาะอาหาร (ประมาณ 1/3 ของกระเพาะอาหาร) และมะเร็งที่ลุกลามเป็นบริเวณกว้าง หรือทั้งกระเพาะอาหาร (linitis plastica) ส่วนการผ่าตัดกระเพาะอาหารออกบางส่วน (subtotal gastrectomy) มักใช้ในกรณีที่ก้อนมะเร็งอยู่ที่บริเวณส่วนปลายของกระเพาะอาหาร (ประมาณ 2/3 ของกระเพาะอาหาร) [14] อย่างไรก็ดี สำหรับก้อนมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร (esophagogastric junction) อาจพิจารณาทำเป็น total หรือ subtotal proximal gastrectomy ก็ได้ขึ้นอยู่กับดุลพินิจของศัลยแพทย์

การผ่าตัดส่องกล้องทางหน้าท้อง (Laparoscopic gastrectomy)

ในปัจจุบัน เทคโนโลยีด้านการผ่าตัดพัฒนาไปมาก การผ่าตัดแบบส่องกล้องทางหน้าท้อง หรือ laparoscopic-assisted distal gastrectomy (LADG) ได้รับความนิยมเนื่องจากแผลผ่าตัดเล็ก การฟื้นตัวเร็วกว่าการผ่าตัดแบบเปิดหน้าท้อง จึงมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดแบบ LADG กับการผ่าตัด open distal gastrostomy (ODG) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร เป็น phase III multicenter, prospective, randomized study ชื่อว่า KLASS trial โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้จะได้รับการตรวจประเมินก่อนการผ่าตัดแล้วว่าเป็น preoperative stage I gastric adenocarcinoma จำนวนทั้งสิ้น 342 ราย หลังจากนั้นจึงถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่ม แล้วประเมินอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด โดยผลการศึกษาพบว่า postoperative complication rates ของ LADG และ ODG เท่ากับ 10.5% (17/179) และ 14.7% (24/163) ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (P=0.137) ส่วน postoperative mortality เท่ากับ 1.1% (2/179) และ 0% (0/163) โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (P=0.497) แต่ clinical outcomes อื่นๆยังอยู่ในระหว่างการศึกษา [15]

การผ่าตัดส่องกล้องผ่านทางหลอดอาหาร (Endoscopic tumor removal)

ในกรณีของโรคมะเร็งกระเพาะอาหารระยะเริ่มแรก Tis และ T1aN0M0 ซึ่งจัดเป็น mucosal lesion อาจพิจารณาการผ่าตัดแบบส่องกล้อง Endoscopic mucosal resection (EMR) หรือ Endoscopic submucosal dissection (ESD) ได้ โดยมี criteria ดังนี้ [16-19]

- ผลชิ้นเนื้อเป็น well หรือ moderately differentiated carcinoma
- ไม่มีการลุกลามเลยชั้น superficial submucosa (T1a)
- ไม่มี lymphovascular invasion
- ไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง (N0)
- ขนาดของก้อนอาจมีความแตกต่างกันเล็กน้อย เช่น น้อยกว่า 1.5 ซม. หรือน้อยกว่า 3 ซม.โดยที่ไม่มีแผลรอบๆ [18] หรือน้อยกว่า 2 ซม. โดยไม่มีแผล หรือน้อยกว่า 1 ซม.ถ้าเป็น Paris classification IIb, IIc [19]

การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลือง (Lymph node dissection)

การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองในโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร สามารถแบ่งออกได้เป็น [20]

D1 dissection: การเลาะต่อมน้ำเหลือง perigastric (station no. 1-6)

D2 dissection: การเลาะต่อมน้ำเหลือง perigastric และ along major vessels (station no. 1-11)

D3 dissection: การเลาะต่อมน้ำเหลือง D2 และ para-aortic region (station no. 1-16)

การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองในโรคมะเร็งกระเพาะอาหารนี้ยังคงมีความแตกต่างกันตามแต่ละสถาบัน เช่น ในประเทศญี่ปุ่น การเลาะต่อมน้ำเหลืองจะทำเป็น extended lymphadenectomy ซึ่งได้มีการศึกษาแล้วว่าผู้ป่วยที่ได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธีนี้มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า เมื่อเทียบกับการศึกษาในประเทศอเมริกา ซึ่งเลาะน้อยกว่า [21] โดยนิยามของ extended lymphadenectomy หมายถึงการเลาะต่อมน้ำเหลือง D2 หรือ D3 nodal dissection ซึ่งเชื่อว่าการเลาะต่อมน้ำเหลืองออกมาได้มากจะทำให้ได้ข้อมูลเพื่อการวินิจฉัยระยะของโรคที่ถูกต้อง โดยแนะนำให้เลาะต่อมน้ำเหลืองอย่างน้อย 15 ต่อมขึ้นไป และยังเป็นการลดโอกาสการหลงเหลือเซลล์มะเร็งในร่างกายด้วย [22] แต่ในทางกลับกัน การเลาะต่อมน้ำเหลืองเป็นจำนวนมากก็อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงระหว่างและหลังการผ่าตัด ทำให้อัตราการรอดชีวิตแย่ลง [23,24] โดยเฉพาะหากมีการตัดม้ามออกด้วย (splenectomy) [25] ดังนั้น ความเชี่ยวชาญและชำนาญของศัลยแพทย์จึงเป็นสิ่งสำคัญ อย่างไรก็ดี ล่าสุดได้มีการศึกษา randomized study แนะนำว่าควรทำเป็น D2 lymph node dissection without splenectomy ยกเว้นในกรณีที่มีการลุกลามของโรคไปยังม้ามแล้วเท่านั้น เนื่องจากการควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิตดีกว่าการทำ D1 dissection [26]

Maruyama Index (MI) ได้พัฒนาขึ้นในประเทศญี่ปุ่น และใช้ในการประเมินความสมบูรณ์ของการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลือง (adequacy of lymphadenectomy) ซึ่งเท่ากับผลรวมของ regional nodal disease percentages ของ regional nodal station (station 1-12) ที่ศัลยแพทย์ไม่ได้เลาะออกไป โดยจะแสดงถึงโอกาสที่จะมี residual disease ในต่อมน้ำเหลืองที่ไม่ได้ถูกเลาะออกมานั้น และเมื่อนำข้อมูลจาก INT 0116 และ

Dutch trial มาวิเคราะห์แบบ blinded analysis พบว่า MI ที่น้อยกว่า 5 บ่งชี้ถึงอัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดโรคที่ดีกว่า (strong predictor of survival) [27]

ในกรณีที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะแรกเริ่ม หากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year overall survival) สูงถึง 80-90% แต่อย่างไรก็ดี สำหรับผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคมากแล้ว การผ่าตัดเพียงอย่างเดียวจะทำให้มีอัตราการรอดชีวิตไม่สูงนัก และมักมีการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ โดยเฉพาะบริเวณรอยต่อแผลผ่าตัด (anastomosis) กระเพาะอาหารส่วนที่ยังเหลืออยู่ (gastric remnant) และลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal stump) รวมทั้งต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงได้บ่อย ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการรักษาเสริม ได้แก่ การฉายรังสีและยาเคมีบำบัด

การให้ยาเคมีบำบัด

การให้ยาเคมีบำบัด หมายถึง การให้ยาเพื่อทำลายหรือหยุดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งทั่วร่างกาย โดยอาจให้ยาทางหลอดเลือด หรือให้รับประทานก็ได้ แต่อาจมีผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติในร่างกายด้วย เช่น ผมร่วง ท้องเสีย เม็ดเลือดลดลง ทั้งเม็ดเลือดขาว (white blood cell, WBC) ซึ่งเป็นภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้น เม็ดเลือดแดง (red blood cell, RBC) ซึ่งทำหน้าที่นำพาออกซิเจนไปยังเซลล์ต่างๆ ทั่วร่างกาย อาจทำให้มีอาการอ่อนเพลีย และ เกร็ดเลือด (platelet) ซึ่งช่วยในการแข็งตัวของเลือด ทำให้อาจมีเลือดออกง่ายขึ้น

การให้ยาเคมีบำบัดก่อนและหลังการผ่าตัด (Perioperative/ Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy)

วัตถุประสงค์หลักของการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดนั้น ได้แก่ การลดขนาดของก้อนมะเร็งเพื่อเพิ่มโอกาสและประสิทธิภาพของการผ่าตัดให้ดียิ่งขึ้น (resectability) รวมทั้งเชื่อว่าสามารถลดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดได้ด้วย (micrometastasis)

การศึกษาประสิทธิภาพของ perioperative chemotherapy ที่เป็น landmark study ได้แก่ Phase III randomized study จากประเทศอังกฤษ หรือ British Medical Research Council Adjuvant Gastric Cancer Infusional Chemotherapy (MAGIC trial) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารและหลอดอาหารส่วนปลาย จำนวน 503 ราย เปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับผ่าตัด โดยยาเคมีบำบัดที่ใช้ คือ epirubicin 50 mg/m^2 และ cisplatin 60 mg/m^2 ในวันที่ 1 ทุก 21 วัน ร่วมกับ continuous intravenous 5-fluorouracil (CI 5-FU) 200 mg/m^2/day หรือ ECF regimen เป็นเวลา 21 วัน จำนวน 3 cycles ก่อนการผ่าตัด และอีก 3 cycles หลังการผ่าตัด ผลการศึกษาพบว่า การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการผ่าตัดเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5Y-overall survival, OS) จาก 23% เป็น 36% (Hazard ratio = 0.75) และเพิ่มอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี (5Y-relapse free survival, RFS) จาก 26% เป็น 39% (Hazard ratio = 0.66) อย่างไรก็ดี ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือมีผู้ป่วยเพียง 42% เท่านั้นที่ได้รับยาเคมีบำบัดครบตาม protocol โดยพบว่ามีสาเหตุ คือ มีการดำเนินโรคแย่ลง (progression of disease) หรือมีผลข้างเคียงจากการผ่าตัด

(postoperative complication) หรือในผู้ป่วยปฏิเสธ นอกจากนี้ พบว่าในการศึกษานี้มีการผ่าตัดแบบ D2 dissection ประมาณ 40% เท่านั้น [28] ดังนั้น ECF regimen จึงเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับ perioperative chemotherapy ตั้งแต่อดีต จนกระทั่งมีการศึกษาใหม่ๆตามมาดังจะกล่าวต่อไป

การศึกษาประโยชน์ของการให้ Bevacizumab ร่วมกับ perioperative chemotherapy หรือ MAGIC-B trial ในผู้ป่วย resectable esophagogastric adenocarcinoma จำนวน 1,063 ราย โดยผู้ป่วยกลุ่มแรกจะได้รับยาเคมีบำบัด epirubicin 50 mg/m^2 และ cisplatin 60 mg/m^2 ในวันที่ 1 ร่วมกับ capecitabine 1000 mg/m^2/day รับประทานในวันที่ 1-14 (ECX) ทุก 21 วัน จำนวน 3 cycles ก่อนการผ่าตัด ตามด้วย ECX อีก 3 cycles ภายหลังการผ่าตัด และในผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งจะได้รับ Bevacizumab 7.5 mg/kg intravenously ในวันที่ 1 ทุก 21 วันร่วมด้วยตลอดระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัด และต่อเนื่องไปอีก 6 cycles (ECX-Bev) แต่จากผลการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตและอัตราปลอดโรคของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน โดย 3Y-OS เท่ากับ 50.3% ในกลุ่ม ECX เทียบกับ 48.1% ในกลุ่ม ECX-Bev [29] ดังนั้นจึงไม่ใช้ bevacizumab ในกรณี perioperative chemotherapy

ล่าสุด การศึกษา FLOT4 study ในผู้ป่วยจำนวน 716 ราย ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ระยะ cT2 ขึ้นไป หรือ cN+ โดย randomize ผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม control ได้รับ preoperative และ postoperative chemotherapy ทุก 3 สัปดาห์ เป็น epirubicin 50 mg/m^2 + cisplatin 60 mg/m^2 ในวันที่ 1 ร่วมกับ CI-5FU 200 mg/m^2 หรือ capecitabine 1,250 mg/m^2 รับประทาน ในวันที่ 1-21 จำนวน 3 cycles ก่อน และ 3 cycles หลังผ่าตัด (ECF/ECX) และกลุ่ม experiment ได้รับ docetaxel 50 mg/m^2 + oxaliplatin 85 mg/m^2 + leucovirin 200 mg/m^2 + 24-h infusion 5FU 2,600 mg/m^2 ในวันที่ 1 ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 4 cycles ก่อน และ 4 cycles หลังผ่าตัด (FLOT) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด FLOT regimen มีมัธยฐานการรอดชีวิตสูงกว่า คือ 50 เดือน เทียบกับ 35 เดือนในกลุ่ม ECF/ECX (hazard ratio 0.77, 95% CI 0.63-0.94) โดยเกิดผลข้างเคียงและระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลในทั้งสองกลุ่มเท่าๆกัน (27%) [30] ดังนั้น FLOT regimen จึงเป็น standard perioperative chemotherapy ในปัจจุบันแทนที่ ECF regimen

นอกจากนี้ยังมีการศึกษายาเคมีบำบัดสูตรอื่น ได้แก่ การศึกษาของ FFCD ซึ่งเป็น randomized study จากประเทศฝรั่งเศส ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร (25%) และหลอดอาหารส่วนปลาย (lower esophagus 11%, EGJ 64%) จำนวน 224 ราย โดยแบ่งเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกให้ยาเคมีบำบัดเป็น cisplatin 100 mg/m^2 ในวันที่ 1 และ continuous infusion fluorouracil (CI 5-FU) 800 mg/m^2/day ในวันที่ 1-5 ทุกๆ 28 วัน จำนวน 2-3 cycles ก่อนการผ่าตัด และอีก 3-4 cycles หลังการผ่าตัด (รวมเป็น 6 cycles) และกลุ่มที่สองได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดสามารถเพิ่มโอกาสการผ่าตัดแบบ R0 resection ได้จาก 74% เป็น 84% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย 5Y OS เพิ่มจาก 24% เป็น 38% และ 5Y disease-free survival (DFS) เพิ่มจาก 19% เป็น 34% [31] แต่ในทางกลับกัน การศึกษาของ EORTC 40954 ซึ่งทำการศึกษาในทำนองเดียวกับ FFCD กลับพบว่า overall survival ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แม้ว่ามี R0 resection rate ที่สูงขึ้น (66.7%

เป็น 81.9%) [32] ดังนั้น cisplatin และ 5FU จึงเป็น alternative option สำหรับ perioperative chemotherapy

การให้ยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด (Postoperative/ Adjuvant chemotherapy)

จาก NCCN guidelines version 1.2020 แนะนำให้ยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด ในกรณี pT3-4, any N หรือ Any pT, N+ ที่ได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหารร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D2 lymph node dissection ส่วนในรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีเคมีบำบัดนำมาก่อนแล้ว พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดในกรณีที่พบการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองในผลชิ้นเนื้อหลังผ่าตัด (yp Any T, N+)

การรักษาเสริมในโรคมะเร็งกระเพาะอาหารด้วยการให้ยาเคมีบำบัด ได้รับการสนับสนุนจาก Meta-analysis หลายการศึกษาซึ่งรวบรวมผลการศึกษามากมายในผู้ป่วยจำนวนมาก Meta-analysis ล่าสุดของ Paoletti และคณะ จำนวนผู้ป่วย 3,838 ราย พบว่า hazard ratio ของการให้ adjuvant chemotherapy เท่ากับ 0.82 (95% confidence interval [CI], 0.76-0.90) และ 5Y OS เพิ่มจาก 49.6% เป็น 55.3% (p=0.001) เมื่อได้รับ adjuvant chemotherapy [33]

การศึกษา phase III randomized controlled trial จากประเทศญี่ปุ่น (ACTS-GC group) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร stage II-IIIB จำนวน 1,034 ราย โดยทุกรายได้รับการผ่าตัดและเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D2 dissection ทั้งหมด จากนั้นเปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับการให้ยาเคมีบำบัด S1 ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดชนิดรับประทาน ประกอบด้วย tegafur, gemiracil และ oteracil นานเป็นเวลา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่าการให้ยาเคมีบำบัดเสริมช่วยเพิ่มทั้งอัตราการรอดชีวิต และอัตราการปลอดโรคที่ 3 ปี กล่าวคือ 3Y OS จาก 70% เป็น 80% และ 3Y RFS จาก 59% เป็น 72% โดยมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (local relapse) และการกลับเป็นซ้ำของต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง (lymph node relapse) เท่ากับ 1.3% และ 5.1% ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด เปรียบเทียบกับ 2.8% และ 8.7% ในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการกลับเป็นซ้ำที่เยื่อบุช่องท้อง หรือ carcinomatosis ก็ลดลงจากการให้ยาเคมีบำบัดเช่นกัน จาก 15.8% เหลือ 11.2% แต่ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันในเรื่องของการกระจายของโรคไปตามกระแสเลือดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (ประมาณ 10% เท่าๆกัน) [34] ซึ่งจะเห็นว่าการกลับเป็นซ้ำของโรคในการศึกษานี้น้อยกว่าในการศึกษา INT0116 ดังจะกล่าวต่อไป โดยคาดว่าน่าจะเป็นผลของการผ่าตัดมากที่สุด

ต่อมา การศึกษา CLASSIC trial จากประเทศเกาหลี จีน และไต้หวัน ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร stage II-IIIB จำนวน 1,035 ราย ได้รับการผ่าตัดแบบ D2 dissection จากนั้นเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ได้แก่ capecitabine 1000 mg/m^2 twice daily วันที่ 1-14 ร่วมกับ oxaliplatin 130 mg/m^2 วันที่ 1 ทุก 3 สัปดาห์ รวมทั้งหมด 8 cycles (XELOX) เป็นเวลานาน 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่าการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่ม 3Y OS จาก 78% เป็น 83% และ 3Y RFS จาก 59% เป็น 74% [35] จึงแนะนำให้เป็น standard regimen สำหรับ adjuvant chemotherapy ในกรณีผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแบบ D2 dissection

การให้รังสีเคมีบำบัด

การรักษาด้วยรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพซึ่งกันและกัน โดยมักให้ภายหลังการผ่าตัด (adjuvant chemoradiation) เพื่อหวังให้โรคหายขาด โดยจะพิจารณาตามระยะของโรค และผลของชิ้นเนื้อภายหลังการผ่าตัด หรืออาจให้ก่อนการผ่าตัด (preoperative chemoradiation) เพื่อให้สามารถผ่าตัดให้ง่ายขึ้น

การให้รังสีเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด (Postoperative/ Adjuvant chemoradiation)

จาก NCCN guidelines version 1.2020 แนะนำให้รังสีเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด (adjuvant CCRT) ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดนำมาก่อน ในกรณีดังต่อไปนี้

- pT2N0M0 ที่ high-risk for recurrence ได้แก่ ลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น poorly differentiated adenocarcinoma (grade 3) หรือ มี lymphvascular invasion หรือ neural invasion หรือ อายุน้อยกว่า 50 ปี ที่ไม่ได้รับการผ่าตัดแบบ D2 lymph node dissection
- pT3-4, any N หรือ Any pT, N+ ที่ไม่ได้รับการผ่าตัดแบบ D2 lymph node dissection
- R1 หรือ R2 resection

ส่วนในรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีเคมีบำบัดนำมาก่อน หากมี R1หรือ R2 resection ควรพิจารณาการผ่าตัดซ้ำ และอาจพิจารณาให้ adjuvant CCRT ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน

การศึกษา prospective randomized trial ของ Mayo clinic ในผู้ป่วยจำนวน 62 ราย เปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับการผ่าตัดแล้วตามด้วยการฉายรังสีควบคู่กับยาเคมีบำบัด โดยให้ปริมาณรังสี 37.5 Gy ใน 24 fractions และ 5FU 15 mg/kg/day IV bolus ในวันที่ 1-3 ของการฉายรังสี ผลการศึกษาพบว่าการให้รังสีเคมีบำบัดช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [36]

การศึกษาที่เป็น landmark study ของการให้ adjuvant CCRT ได้แก่ Intergroup 0116 ของ Macdonald และคณะ เป็นการศึกษา phase III randomized controlled trial ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารจำนวน 556 ราย ที่อยู่ในระยะ T2-4N0 หรือ T1-4N1-3 เปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับการฉายรังสีร่วมกับให้ยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด โดยปริมาณรังสีที่ให้เท่ากับ 45 Gy ใน 25 fractions ร่วมกับ 5FU/LV (5-fluorouracil/leucovorin) จำนวน 1 cycle ก่อนเริ่มการฉายรังสี และอีก 2 cycles ในสี่วันแรกและสามวันสุดท้ายของการฉายรังสี ตามด้วย adjuvant 5FU/LV ครั้งละ 5 วัน ห่างกัน 4 สัปดาห์ อีก 2 cycles (รวมเป็น 5 cycles) ผลการศึกษาพบว่าการให้ adjuvant CCRT ช่วยเพิ่ม 3Y OS จาก 41% เป็น 50% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มัธยฐานการรอดชีวิต (median survival) เพิ่มขึ้นจาก 27 เป็น 36 เดือน และเพิ่ม 3Y RFS จาก 31% เป็น 48% โดยการกลับมาเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่พบได้ 29% ในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว และ 19% ในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีเคมีบำบัดร่วมด้วย ส่วนการกลับมาเป็นซ้ำของโรคในบริเวณข้างเคียง โดยเฉพาะ carcinomatosis พบได้สูงถึง 72% และ 65% ในทั้งสองกลุ่มตามลำดับ อย่างไรก็ดี การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือ มีผู้ป่วยเพียง 10% เท่านั้นที่ได้รับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D2 dissection (36% D1 dissection และ 54% D0 dissection) และมีผู้ป่วยเพียง 64% เท่านั้นที่ได้รับการรักษาครบตาม protocol [37] ล่าสุดได้มีการ

update INT 0116 โดยมีระยะเวลาติดตามนานถึง 10 ปี พบว่าการให้รังสีเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัดยังคงช่วยเพิ่มทั้ง OS และ RFS โดยผลข้างเคียง รวมทั้งการเกิด secondary malignancy เป็นที่ยอมรับได้ [38] จึงสรุปว่าการผ่าตัดตามด้วย adjuvant CCRT เป็นการรักษามาตรฐานของโรคมะเร็งกระเพาะอาหารที่อยู่ในระยะ T3 ขึ้นไป และ/หรือ N+ ที่ไม่ได้รับการผ่าตัดแบบ D2 dissection

ต่อมา ภายหลังจากที่มีการรายงานผลการศึกษาของ MAGIC trial ถึงประสิทธิภาพของ ECF regimen จึงมีการศึกษาของ CALGB 80101 ตั้งสมมติฐานว่าการเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดจาก 5FU/LV เป็น ECF regimen ควบคู่กับการฉายรังสีจะสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้หรือไม่ ในผู้ป่วย gastric และ EGJ adenocarcinoma จำนวน 546 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มหลังการผ่าตัด ได้แก่ กลุ่มแรกได้รับการรักษาตาม standard INT 0116 regimen (5FU/LV) และกลุ่มที่สองได้รับยาเคมีบำบัด ECF แทน 5FU/LV โดยได้เป็น ECF 1 cycle จากนั้น RT 45 Gy concurrent with CI-5FU แล้วตามด้วย ECF อีก 2 cycles ผลการศึกษาพบว่าการให้ ECF ไม่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตเมื่อเทียบกับการให้ bolus 5FU/LV โดยมี 3Y-OS เท่ากับ 52% และ 50% ตามลำดับ 3Y-DFS เท่ากับ 47% และ 46% ตามลำดับ และมัธยฐานการรอดชีวิตเท่ากับ 38 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับ ECF และ 37 เดือน ในกลุ่ม 5FU/LV [39] ดังนั้นจึงไม่แนะให้ใช้เป็น standard regimen สำหรับ adjuvant CCRT

นอกจากนี้ ได้มีการศึกษา randomized phase II trial ของ RTOG-0114 เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดที่มี cisplatin และ paclitaxel ทดแทนการให้ 5FU/LV เนื่องจากในการศึกษา INT 0116 นั้น แม้ว่าการให้ 5-U/LV ควบคู่กับ CRT จะเพิ่มอัตราการรอดชีวิต แต่อัตราการเสียชีวิตและผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นยังสูงซึ่งทำให้ compliance ของผู้ป่วยค่อนข้างต่ำ ดังนั้นจึงมีความพยายามที่จะปรับเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากขึ้น โดยการศึกษานี้ทำในผู้ป่วยจำนวน 78 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกให้ยาเคมีบำบัดเป็น paclitaxel 175 mg/m^2 ในวันที่ 1 และ 29 ร่วมกับ cisplatin 15 mg/m^2/day และ CI 5-FU 600 mg/m^2/day วันที่ 1-5 และ 29-33 (PCF regimen) ส่วนกลุ่มที่ 2 ให้ยาเคมีบำบัดเป็น paclitaxel 175 mg/m^2 ร่วมกับ cisplatin 75 mg/m^2/day ในวันที่ 1 และ 29 (PC) รวม 2 cycles จากนั้นตามด้วย RT 45 Gy/ 25 fractions ร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยในกลุ่มที่ได้ PCF จะให้เป็น CI 5-FU 300 mg/m^2/day ในวันที่ฉายรังสี และ paclitaxel 45 mg/m^2 สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ส่วนกลุ่มที่ได้ PC จะให้ RT ร่วมกับ paclitaxel 15 mg/m^2/day ในวันที่ฉายรังสี และ cisplatin 30 mg/m^2/day สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ซึ่งการศึกษานี้ได้ปิดไปก่อนกำหนด เนื่องจาก planned interim analysis ของผู้ป่วย 22 รายพบว่าในกลุ่ม PCF มีผลข้างเคียง GI toxicity grade 3+ สูงถึง 59% จึงหยุด PCF regimen แต่ยังคงศึกษาต่อใน PC arm ซึ่งจากการวิเคราะห์เบื้องต้นพบว่า 2Y DFS เท่ากับ 52% ซึ่งน้อยกว่าของ INT 0116 [40] ดังนั้นจึงไม่แนะให้ใช้เป็น standard regimen

จากข้อมูลเกี่ยวกับ adjuvant treatment ดังที่ได้กล่าวมา จะเห็นได้ว่าแนวทางการพิจารณา adjuvant treatment มี 2 แนวทางหลักๆ ได้แก่ adjuvant chemotherapy (สนับสนุนโดยการศึกษาของ ACTS-GC group และ CLASSIC trial) หรือ adjuvant CCRT (สนับสนุนโดย INT 0116 trial) ซึ่งความแตกต่างของการศึกษาทั้งสองกลุ่มนี้ได้แก่ extent of surgery กล่าวคือ ในการศึกษา adjuvant CCRT มีผู้ป่วยเพียง 10% เท่านั้นที่ได้รับการผ่าตัดแบบ D2 dissection ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่ผลการรักษาไม่ดีดังนั้นการให้รังสีร่วมด้วยจึงได้

ประโยชน์ชัดเจน ส่วนในการศึกษา adjuvant chemotherapy นั้น ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการผ่าตัดแบบ D2 dissection อยู่แล้ว ดังนั้น การให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวจึงเพียงพอ ดังนั้นจึงเกิดคำถามถึงประโยชน์ของ adjuvant CCRT ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ D2 dissection ซึ่งได้มี observational study จากประเทศเกาหลี แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการให้ adjuvant CCRT ภายหลังการผ่าตัดแบบ D2 dissection โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารจำนวน 544 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ D2 dissection โดยผู้ป่วย 446 รายได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว แต่อีก 98 รายได้รับรังสีเคมีบำบัดเสริมภายหลังการผ่าตัด (adjuvant CCRT) แบบ INT 0116 regimen ผลการศึกษาพบว่ามัธยฐานการรอดชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ CCRT เท่ากับ 95.3 เดือน ซึ่งมากกว่าของกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว 62.6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.80) [41] อย่างไรก็ดี การศึกษานี้ไม่ได้เปรียบเทียบผลของรังสีเคมีบำบัด (postoperative CRT) กับ ผลของยาเคมีบำบัด (postoperative chemotherapy) โดยตรง จึงนำไปสู่อีกหลายงานวิจัยที่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ postoperative CRT กับ postoperative chemotherapy ใน D2 dissection ได้แก่

- The ARTIST trial จากประเทศเกาหลี ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารระยะ IB-IV ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ R0 gastrectomy with D2 lymph node dissection จำนวน 458 ราย โดยสุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว โดยให้เป็น cisplatin 60 mg/m^2 ในวันที่ 1 ร่วมกับ capecitabine 1,000 mg/m^2 bid ในวันที่ 1-14 ทุกๆ 3 สัปดาห์ จำนวน 6 cycles (XP regimen) เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่สองได้รับ CCRT เป็น XP 2 cycles ตามด้วย RT 45 Gy/ 25 fractions ร่วมกับ capecitabine 825 mg/m^2 bid จากนั้นให้ XP ต่ออีก 2 cycles ผลการศึกษาพบว่า primary endpoint คือ DFS ในสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน โดย 3Y DFS เท่ากับ 74.2% และ 78.2% ในกลุ่มที่ได้รับ chemotherapy และ CCRT ตามลำดับ (p=0.086) แต่เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่มี nodal metastasis (N+) พบว่าการให้ CCRT เพิ่ม 3Y DFS จาก 72.3% เป็น 77.5% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.037) [42]

- การศึกษาจากประเทศเกาหลี โดย Kim และคณะ ได้ทำการศึกษาในทำนองเดียวกันในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารระยะที่ III-IV จำนวน 90 ราย เปรียบเทียบระหว่างการให้ bolus 5FU/LV ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 5 cycles กับการให้ CCRT แบบ INT 0116 regimen ผลการศึกษาพบว่า DFS ไม่แตกต่างกัน แต่ locoregional recurrence-free survival ในกลุ่มที่ได้รับ CCRT สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และหากวิเคราะห์แบบ per-protocol analysis พบว่าการให้ CCRT ได้ประโยชน์เฉพาะใน stage III disease [43]

- การศึกษา randomized controlled multicenter study จากประเทศจีน ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ radical gastrectomy with D2 lymphadenectomy จำนวน 380 ราย เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว หรือให้รังสีเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด โดยใช้ chemotherapy เป็น 5FU/LV เช่นเดียวกันกับ Kim แต่ใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบ intensity-modulated radiotherapy (IMRT) ผลการศึกษาพบว่า OS ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน 5Y OS เท่ากับ 48.4% ในกลุ่มที่ได้รับ CCRT และ 41.8% ในกลุ่มที่ได้รับ chemotherapy alone (p=0.122) แต่ 5Y RFS และ 5Y local recurrence (LR) ในกลุ่มที่ได้รับ CCRT สูงกว่ากลุ่มที่ได้ chemotherapy อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [44]

อย่างไรก็ดี จากทั้งสามการศึกษาที่ได้กล่าวมา กลุ่มที่ได้รับ chemotherapy alone นั้น ไม่ได้ใช้ยาเคมีบำบัดที่เป็น standard สำหรับ adjuvant treatment อันได้แก่ S-1 จาก ACTS-GC trial และ XELOX จาก CLASSIC trial ดังนั้น outcome จากกลุ่ม chemotherapy จึงอาจไม่ดีเท่าที่ควร นอกจากนี้ adjuvant CCRT ก็ยังไม่สามารถเพิ่ม DFS ได้เมื่อเทียบกับ adjuvant chemotherapy alone ดังนั้น จึงอาจสรุปได้ว่าการให้ CRT ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด R0 gastrectomy with D2 lymph node dissection ยังไม่ได้ประโยชน์ชัดเจนเมื่อเทียบกับการให้ adjuvant chemotherapy alone ทำให้ S1 และ XELOX ยังคงเป็น standard adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ต่อมาเมื่อมีการศึกษา ARTIST-II trial ซึ่งเป็นการศึกษาต่อเนื่องจากข้อสรุปของ ARTIST trial ที่ว่า CCRT ได้ประโยชน์ในกลุ่ม N+ โดย ARTIST-II เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว กับการให้รังสีเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด ในผู้ป่วย gastric adenocarcinoma ที่ผ่าตัดแบบ D2 lymph node dissection มี pStage II-III และ pN+ จำนวน 538 ราย โดยเลือกใช้ S-1 เป็น controlled arm และแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

กลุ่มที่ 1 ได้รับ adjuvant S-1 เป็นเวลา 1 ปี โดยได้รับ S-1 40-60 mg/m^2 bid นาน 4 สัปดาห์ หยุดพัก 2 สัปดาห์ จำนวน 8 cycles

กลุ่มที่ 2 ได้รับ adjuvant S-1 ร่วมกับ oxaliplatin (SOX) 6 เดือน โดยได้รับ S-1 40 mg/m^2 bid นาน 2 สัปดาห์ หยุดพัก 1 สัปดาห์ ร่วมกับ oxalipatin 130 mg/m^2 ในวันที่ 1 ให้ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 8 cycles

กลุ่มที่ 3 ได้รับ adjuvant SOX 2 cycles ตามด้วย RT 45 Gy/ 25 fractions ร่วมกับ S-1 40 mg/m^2 bid ในระหว่างการฉายรังสี ตามด้วย SOX 4 cycles (SOX-RT)

ผลการศึกษา preliminary result ของ ARTIST-II พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม SOX และ SOX-RT มีอัตราการปลอดโรค (DFS) สูงกว่ากลุ่ม S-1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.617, P=0.016 ในกลุ่ม SOX และ HR=0.686, P=0.057 ในกลุ่ม SOX-RT) โดย 3Y DFS เท่ากับ 65%, 78% และ 73% ในกลุ่ม S-1, SOX และ SOX-RT ตามลำดับ โดยผลของ SOX และ SOX-RT ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงสรุปว่า ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร stage II-III, N+ ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ D2 dissection ควรพิจารณาให้ adjuvant SOX หรือ SOX-RT [45] อย่างไรก็ดียังต้องรอผลการศึกษาอย่างสมบูรณ์และติดตามผู้ป่วยในระยะยาวต่อ

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผลการศึกษา adjuvant chemotherapy และ adjuvant CCRT ในโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบ clinical outcome ของการศึกษา adjuvant chemotherapy และ adjuvant CRT

		INT-0116 (5FU/LV)	Japan (S-1)	CLASSIC (XELOX)	ARTIST (XP)	Korea (5FU/LV)	China (5FU/LV)	ARTIST-II (SOX)
		3Y	3Y	3Y	3Y	5Y	5Y	3Y
OS	CT arm	-	80%	83%	NA	54.6%	41.8%	NA
	CRT arm	50%	-	-	NA	65.2%	48.4%	NA
	Surgery arm	41%	70%	78%	-	-	-	-
RFS/ DFS	CT arm	-	72%	74%	74.2%	62.7%	35.8%	78%
	CRT arm	48%	-	-	78.2%	84.4%	45.2%	73%
	Surgery arm	31%	59%	59%	-	-	-	-
Compliance	CT arm	-	65.8%	67%	75.4%	93.2%	NA	NA
	CRT arm	64%	-	-	81.7%	87%	NA	NA
	Surgery arm	NA	NA	NA	-	-	-	-
Toxicity Grade 3-5	CT arm	-	H 1.2% GI 6%	H 22% GI 7%	H 35% GI 12%	36.4%	H 7% GI 0%	NA
	CRT arm	H 54% GI 33%	-	-	H 43% GI 12%	30.4%	H 7% GI 2.7%	NA
	Surgery arm	NA	H 0.8% GI 1.9%	<1%	-	-	-	-

Abbreviation: OS=overall survival; RFS=relapse-free survival; DFS=disease-free survival; CT=chemotherapy; CRT=chemoradiation; NA=not available; H=hematotoxicity; GI=gastrointestinal toxicity

อีกคำถามหนึ่งคือประโยชน์ของการให้เคมีบำบัดในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดนำมาก่อน โดยมีการศึกษา Dutch CRITICS trial เป็น randomized phase III study ในผู้ป่วยจำนวน 788 ราย สุ่มผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรก จะได้รับ preoperative ECX จำนวน 3 cycles ตามด้วยการผ่าตัดในอีก 3-6 สัปดาห์ต่อมา จากนั้นได้รับ postoperative ECX อีก 3 cycles ภายใน 4-12 สัปดาห์หลังการผ่าตัด (กลุ่ม perioperative ECX) กลุ่มที่สอง ผู้ป่วยจะได้รับ preoperative ECX จำนวน 3 cycles ตามด้วยการฉายรังสี 45 Gy/ 25 fractions ร่วมกับ cisplatin 20 mg/m^2 สัปดาห์ละ 1 ครั้ง และ capecitabine 575 mg/m^2 bid วันจันทร์-ศุกร์ แทน postoperative ECX (กลุ่ม preoperative ECX then CCRT) ผลการศึกษาพบว่ามัธยฐานการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน คือ 43 เดือนในกลุ่ม perioperative ECX และ 37 เดือนในกลุ่ม CCRT (HR=1.01) โดยผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน (grade 3+ toxicity ประมาณ 66% ในช่วง preoperative chemotherapy และ 57% สำหรับกลุ่ม postoperative ECX และ 45% สำหรับกลุ่ม CCRT ในช่วง postoperative treatment) [46] ข้อสังเกตสำหรับการศึกษานี้คือมี D2 dissection เพียง 10% และอาจสรุปได้ว่า postoperative CCRT ไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับ perioperative chemotherapy อย่างเหมาะสมแล้ว

การให้รังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (Preoperative/ Neoadjuvant chemoradiation)

การให้รังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (preoperative CCRT) มีวัตถุประสงค์เหมือนกับการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด โดยมุ่งเน้นการลดขนาดก้อนเพื่อเพิ่มโอกาสการผ่าตัด โดยการให้รังสีเคมีบำบัดนี้มีที่ใช้มากในมะเร็งหลอดอาหาร แต่ยังไม่มี phase III randomized study ในโรคมะเร็งกระเพาะอาหารชัดเจน อย่างไรก็ดี มีบางการศึกษาทำใน adenocarcinoma ของหลอดอาหารส่วนปลาย รอยต่อระหว่างหลอดอาหารกับกระเพาะอาหาร (EGJ) และกระเพาะอาหารส่วนต้น (gastric cardia) ด้วยเช่นกัน

การให้ preoperative CCRT ในโรคมะเร็งหลอดอาหารมีประโยชน์อย่างชัดเจน โดยเฉพาะใน squamous cell carcinoma แต่ในบางการศึกษามีข้อมูลของผู้ป่วยมะเร็งบริเวณรอยต่อหรือส่วนของกระเพาะอาหารด้วย เช่น

- การศึกษาของ CALGB 9781 ในผู้ป่วยทั้ง esophageal และ EGJ adenocarcinoma และ squamous cell carcinoma พบว่าการให้ preoperative CRT เพิ่ม median survival จาก 21.6 เดือน เป็น 54 เดือน และ 5Y-OS จาก 16% เป็น 39% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.008) [47]
- การศึกษา RTOG 9904 phase II study ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารจำนวน 49 ราย โดยให้ preoperative chemotherapy เป็น cisplatin และ 5-FU/LV 2 cycles ตามด้วย CRT with infusional 5-FU ร่วมกับ weekly paclitaxel จากนั้นจึงเข้ารับการผ่าตัดในอีก 5-6 สัปดาห์ต่อมา ผลการศึกษาพบว่า R0 resection เท่ากับ 77% โดยมี pathological complete response (pCR) เท่ากับ 26% และ median survival 23 เดือน 1Y OS 72% โดยในกลุ่มที่ pCR จะมี 1Y-OS สูงถึง 82% [48]
- การศึกษา randomized study ของ gastric oesophageal cancer study group ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารส่วนปลายและกระเพาะอาหารส่วนต้น เปรียบเทียบการให้ induction chemotherapy ด้วยยา cisplatin และ 5FU/LV (PLF) ก่อนการผ่าตัด กับการให้ induction chemotherapy PLF ตามด้วย CRT 30

Gy/ 15 fractions ร่วมกับ cisplatin และ etoposide แล้วจึงผ่าตัดในอีก 3-4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วย 119 ราย (planned 354 ราย เนื่องจาก poor accrual) เข้าร่วมการศึกษา โดยมี R0 resection rate ประมาณ 70% เท่าๆกัน แต่ในกลุ่มที่ได้รับ CRT มี pCR rate สูงกว่า คือ 15.6% เทียบกับ 2% ในกลุ่มที่ได้ induction PLF เพียงอย่างเดียว และ 3Y-OS เพิ่มจาก 27.7% เป็น 47.4% แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio=0.67; P=0.07) โดยที่ postoperative mortality ไม่ได้เพิ่มขึ้นในกลุ่ม CRT (10.2% v 3.8%; P=0.26) อย่างไรก็ดี เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยน้อยเกินไป จึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยที่มากขึ้นต่อไป [49]

ล่าสุด จากการศึกษา CROSS trial ซึ่งเป็น randomized controlled trial ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารและรอยต่อระหว่างหลอดอาหารกับกระเพาะอาหารที่สามารถผ่าตัดได้ ทั้ง squamous cell carcinoma และ adenocarcinoma จำนวน 366 ราย โดยศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับการให้รังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด โดยให้เป็น carboplatin (AUC 2) ร่วมกับ paclitaxel (50 mg/m^2) ทุกสัปดาห์ จำนวน 5 ครั้ง ร่วมกับการฉายรังสี 41.4 Gy in 23 fractions พบว่าการให้รังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดสามารถเพิ่มมัธยฐานการรอดชีวิตจาก 24 เดือน เป็น 49.4 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.03) โดยมี 3Y OS=58% และ 5Y OS=47% ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว (3Y OS=44% และ 5Y OS=34%) นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้รับรังสีเคมีบำบัด มี pCR rate เท่ากับ 29% และมีอัตราการผ่าตัด R0 resection สูงถึง 92% มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) [50] ดังนั้นจึงอาจพิจารณา preoperative CCRT ในผู้ป่วยโรคมะเร็งบริเวณ EGJ ได้ โดยในการศึกษานี้ผู้ป่วย 75% เป็น adenocarcinoma

นอกจากนี้ ยังมี pilot study จากประเทศอิตาลี ในผู้ป่วย adenocarcinoma of EGJ จำนวน 41 รายที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดด้วย FOLFOX4 จำนวน 4 cycles ร่วมกับฉายรังสี 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) 45 Gy/ 25 fractions พบว่ามี partial clinical response rate 78%, stable disease 17% และ disease progression 5% แต่มี pCR rate เพียง 10% มัธยฐานการรอดชีวิตเท่ากับ 26 เดือน อย่างไรก็ดียังไม่ใช้เป็น standard treatment [51]

จะเห็นได้ว่าบทบาทของรังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดใน EGJ ค่อนข้างชัดเจนกว่าใน locally advanced gastric cancer ล่าสุด มีการศึกษา pilot study จากประเทศเกาหลี โดย Chung และคณะ โดยให้รังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด ด้วยยา S-1 60 mg/m^2 bid เป็นเวลา 21 วัน พัก 7 วัน และ cisplatin 70 mg/m^2 ในวันที่ 1 ของการฉายรังสี ร่วมกับฉายรังสี 45 Gy/ 25 fractions ในผู้ป่วยจำนวน 9 ราย พบว่า clinical complete response rate เท่ากับ 88.9% และมีผู้ป่วยจำนวน 7 รายสามารถเข้ารับการผ่าตัดได้และเป็น R0 resection ทั้งหมด ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบว่ามี total regression ในผู้ป่วย 1 ราย (14.3%), near total regression 2 ราย (28.6%), moderate regression 3 ราย (42.9%) และ minimal regression 1 ราย (14.3%) โดยผลข้างเคียงจากการรักษาที่พบเป็น grade III/IV ได้แก่ anemia (44.4%), neutropenia (33.3%) และ thrombocytopenia (22.2%) อย่างไรก็ดีจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นต่อไป [52]

การรักษาโรคมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดผ่าตัดไม่ได้ (Unresectable gastric carcinoma)

การผ่าตัด

แม้ไม่มุ่งหวังการรักษาแบบหายขาด การผ่าตัดก็สามารถช่วยบรรเทาอาการของผู้ป่วยได้ (palliative surgery) โดยศัลยแพทย์อาจพิจารณาผ่าตัดกระเพาะอาหารออกบางส่วนหรือทั้งหมด (subtotal หรือ total gastrectomy) ในกรณีที่มีภาวะเลือดออกจากก้อนมะเร็งในกระเพาะอาหาร (hemorrhage) ภาวะการอุดกั้นทางเดินอาหาร (obstruction) ภาวะกระเพาะอาหารมีแผลทะลุ (perforation) หรือภาวะความปวดจากก้อนมะเร็ง (cancer pain) เป็นต้น หรืออาจใช้เลเซอร์ทำลายก้อนมะเร็งบางส่วน หรือใส่ขดลวด (stent) ซึ่งสามารถถ่างขยาย เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารได้ หรืออาจเพียงผ่าตัดเพื่อใส่สายยางให้อาหารทางช่องท้อง (gastrostomy/ jejunostomy) เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถรับอาหารได้ ร่างกายแข็งแรงพอที่จะเข้ารับการรักษาแบบอื่นๆต่อไป

การให้ยาเคมีบำบัด

ในทำนองเดียวกับ resectable gastric cancer การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่ม resectability และ survival แต่ยังไม่มีการศึกษาใน unresectable gastric cancer ที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของ neoadjuvant chemotherapy ต่อการผ่าตัดอย่างชัดเจน นอกจากนี้ยังพบว่า ในผู้ป่วยกลุ่ม initially unresectable gastric cancer ที่ได้รับ neoadjuvant chemotherapy ก่อนการผ่าตัด มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ค่อนข้างสูง ดังนั้นการฉายรังสีร่วมด้วย (preoperative CCRT) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจได้ประโยชน์มากขึ้นดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น

จาก meta-analysis ในปี 2010 ซึ่งรวมรวบข้อมูลจาก 35 trials จำนวนผู้ป่วย 5,726 ราย ได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของยาเคมีบำบัดที่ชัดเจนเมื่อเทียบกับ best supportive care เพียงอย่างเดียว และพบว่าการให้ combination chemotherapy โดยเฉพาะ cisplatin-containg regimen ดีกว่าการให้ single agent ใน advanced gastric cancer แต่อย่างไรก็ดี ผลข้างเคียงก็สูงขึ้นเช่นกัน [53]

ในอดีต ยาเคมีบำบัดที่ถือเป็นมาตรฐานสำหรับ advanced gastric cancer คือ 5-FU, doxorubicin และ methotrexate (FAMTX) เนื่องจากมีการศึกษาทั้ง phase II และ III พบว่า response rate เท่ากับ 41%-58% และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต จาก 3 เดือน เป็น 10 เดือน เทียบกับการให้เพียง best supportive care [54] แต่ต่อมา มีการศึกษาจาก Royal Marsden Hospital พบว่าการให้ epirubicin, cisplatin และ infusional 5-FU (ECF regimen) ได้ overall response rate สูงถึง 71% (complete response rate 12%) [55] นอกจากนี้ Webb และคณะ ยังได้ทำการศึกษา (EORTC GI213) ในผู้ป่วย advanced esophagogastric cancer จำนวน 274 ราย โดยเปรียบเทียบผลของยาเคมีบำบัดทั้งสอง regimen จำนวน 8 cycles พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ ECF มี median OS สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ FAMTX คือ 9 เดือน เมื่อเทียบกับ 6 เดือน และ 1Y-OS เท่ากับ 36% เทียบกับ

21% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [56] ดังนั้น ECF regimen จึงเป็น standard chemotherapy สำหรับ advanced gastric cancer ในปัจจุบันสำหรับผู้ป่วยที่ medically fit

สำหรับการใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มอื่นๆ เช่น Taxane ก็เป็นที่น่าสนใจเช่นกัน โดยมี phase II study พบว่า combination ระหว่าง paclitaxel หรือ docetaxel กับ cisplatin มี overall respose rate สูงถึง 46%-56% [57, 58] จึงมีการศึกษา phase III trial (Multinational V325) เปรียบเทียบระหว่างการให้ doxetaxel, cisplatin และ 5-FU (DCF) กับ cisplatin และ 5-FU (CF) ในผู้ป่วย advanced gastric หรือ EGJ cancer จำนวน 445 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้ DCF มี response rate สูงกว่า CF คือ 69% เทียบกับ 59% และ 2Y-OS เท่ากับ 18% และ 9% ตามลำดับ แต่ก็มีผลข้างเคียงจากยาสูงเช่นกัน ได้แก่ neutropenia, stomatitis, diarrhea และ lethargy โดย grade 3-4 toxicity ในกลุ่ม DCF เท่ากับ 69% และในกลุ่ม CF เท่ากับ 59% แต่จากการศึกษาในแง่ของ clinical benefit และ quality of life พบว่ากลุ่มที่ได้ DCF นั้นมี time-to-progression และ time-to-5% deterioration of global health status ยาวนานกว่ากลุ่มที่ได้ CF [59-61]

การฉายรังสี หรือ รังสีเคมีบำบัด

การให้รังสี หรือ รังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด จะช่วยลดขนาดก้อนมะเร็ง และทำให้สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งผลการรักษาจะดีกว่าในรายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ โดยมีการศึกษาจากประเทศญี่ปุ่น เปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับ การผ่าตัดร่วมกับการให้รังสีระหว่างผ่าตัด (intraoperative radiotherapy, IORT) 28-33 Gy single fraction ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารระยะที่ 4 จำนวน 27 ราย พบว่า 5Y-OS เท่ากับ 15% สูงกว่าผู้ป่วยอีก 18 รายที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ซึ่งไม่มีผู้รอดชีวิตที่ 5 ปีเลย (5Y-OS = 0%) [62]

ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ การให้รังสีเคมีบำบัด (definitive CRT) พบว่าได้ประโยชน์มากกว่าการฉายรังสี หรือให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว จากการศึกษาจาก Mayo clinic ทำให้ผู้ป่วย 48 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ RT 35-37.5 Gy ร่วมกับ 5FU 15 mg/kg 3 วันในสัปดาห์แรกของการฉายรังสี มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว (5Y OS = 12% vs 0%) [63] และจากการศึกษาของ Gastrointestinal tumor study group (GITSG) ในผู้ป่วย 90 ราย พบว่าการฉายรังสีร่วมกับให้ยาเคมีบำบัด ช่วยเพิ่ม survival rate เมื่อเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัด 5 FU/semustine เพียงอย่างเดียว [64]

นอกจากนี้ การศึกษาของ Matsuda และคณะ ในผู้ป่วย advanced gastric cancer จำนวน 9 ราย ที่ได้รับ preoperative chemoradiation ด้วยยา S-1 และ cisplatin ร่วมกับการฉายรังสี 40 Gy in 20 fractions พบว่ามี response rate 78% และผู้ป่วยจำนวน 8 รายสามารถผ่าตัดได้ โดย 1 รายมี pCR อย่างไรก็ดี เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้น้อย จึงจำเป็นต้องศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงในกลุ่มผู้ป่วยที่ใหญ่ขึ้นต่อไป [65]

เทคนิคการฉายรังสี (Radiotherapy technique)

การจัดท่าผู้ป่วย (Position and Immobilization)

ผู้ป่วยอยู่ในท่านอนราบ (supine) มือวางเหนือศีรษะ ใช้ extension wing board เพื่อให้ผู้ป่วยใช้มีที่วางแขนและใช้มือจับ ดังภาพที่ 9 และอาจใช้อุปกรณ์สำหรับจัดท่าทางบริเวณลำตัว เช่น vacuum lock, alpha cradle ร่วมด้วยก็ได้

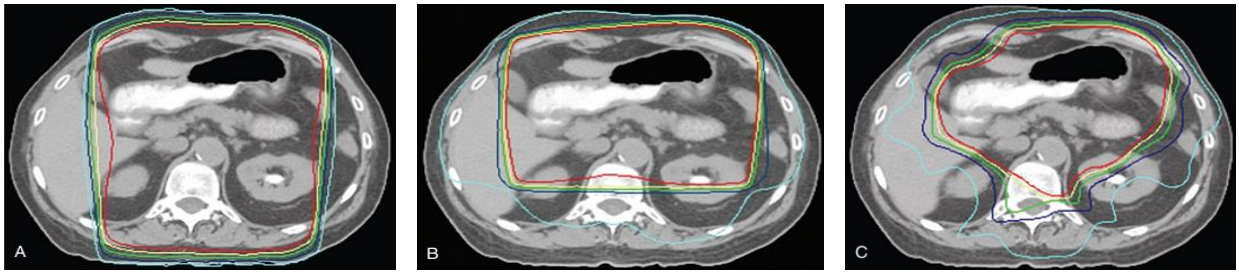
การจำลองการฉายรังสี (Simulation)

ในวันที่ผู้ป่วยมาเข้ารับการจำลองการฉายรังสี และก่อนการฉายรังสีทุกวัน ควรให้ผู้ป่วยงดน้ำและอาหาร (NPO) อย่างน้อย 3 ชั่วโมง เพื่อให้กระเพาะอาหารมีขนาดเล็กที่สุด เนื่องจากกระเพาะอาหารสามารถขยายขนาดได้มากถึง ลิตร ขึ้นกับปริมาณอาหารและน้ำที่รับประทาน ซึ่งกระเพาะอาหาที่มีขนาดใหญ่จะทำให้ขอบเขตการฉายแสงจะกว้าง อวัยวะสำคัญรอบๆอาจได้รับรังสีไปด้วย เช่น ตับ ไต และลำไส้ เป็นต้น

การจำลองการฉายรังสี ทำโดยการทำเอกเรย์คอมพิวเตอร์ (CT simulation) ตัดภาพด้วยความหนาของสไลด์ 2.5-5 mm ก่อนและหลังการฉีดสารทึบรังสี (contrast) ในบางกรณีอาจใช้รับประทานสารทึบรังสี (oral contrast) ร่วมด้วยก็ได้ และในกรณีที่เป็นการฉายรังสีหลังผ่าตัด ควรนำภาพ CT ก่อนผ่าตัด มาพิจารณาร่วมด้วย เพื่อให้ทราบตำแหน่งที่แน่นอนของก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลือง

เทคนิคการฉายรังสี

เทคนิคการฉายรังสีโรคมะเร็งกระเพาะอาหารที่นิยม คือ two-field technique (AP/PA) หรือ four-field (AP/PA/opposed lateral) แต่การใช้ four-field technique สามารถลด spinal cord dose และมี homogeneity ที่ดีกว่า โดยอาจใช้ conventional techniaue (2D) หรือ 3D-CRT ก็ได้ ซึ่งทั้ง 2 เทคนิคนี้มีขอบเขตของลำรังสี (field) เหมือนกัน แต่แตกต่างกันที่การใช้ภาพในการจำลองการฉาย กล่าวคือ conventional technique จะใช้ภาพ orthogonal (2D) และกำหนดขอบ field โดยใช้ bony landmark โดยใช้ข้อมูลที่ได้จาก CT และอาจให้ผู้ป่วยกลืนสารทึบรังสี (barium swallowing) เพื่อให้เห็นตำแหน่งและรูปร่างของกระเพาะอาหารได้ชัดเจนขึ้น ส่วน 3D-CRT จะใช้ภาพจาก CT simulation ในการกำหนดขอบเขตการฉายรังสีเลย ซึ่งจะเห็นลักษณะและตำแหน่งของกระเพาะอาหาร รวมทั้งต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้างเคียงได้ชัดเจน และยังสามารถคำนวณปริมาณรังสีด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์ได้ด้วย นอกจากนี้ ในผู้ป่วยบางรายที่ต้องการลดปริมาณรังสีไปที่อวัยวะสำคัญข้างเคียง เช่น ตับ ไต ไขสันหลัง หัวใจ และปอด อาจพิจารณาใช้เทคนิค IMRT ด้วย เนื่องจากมี conformality ที่ดีและสามารถ spare normal organ ดังกล่าวได้ อย่างไรก็ดี เนื่องจากการใช้เทคนิคนี้ต้องการความแม่นยำสูง แต่อุปสรรคของการฉายรังสีบริเวณนี้คือปริมาณอาหารคงค้างและตำแหน่งของกระเพาะอาหารในแต่ละวันไม่แน่นอน รวมทั้งได้รับอิทธิพลจากการหายใจด้วย เพราะกระเพาะอาหารอยู่ใต้ต่อกระบังลม ดังนั้นจึงต้องทำด้วยความระมัดระวัง [66] ภาพที่ 10 แสดงตัวอย่างเทคนิคการฉายรังสีในโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร



ภาพที่ 10 แสดงตัวอย่างเทคนิคการฉายรังสีในโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร A. 2-field technique (AP/PA) B. Four-field technique (AP/PA/Opposed lateral) และ C. IMRT techniqe

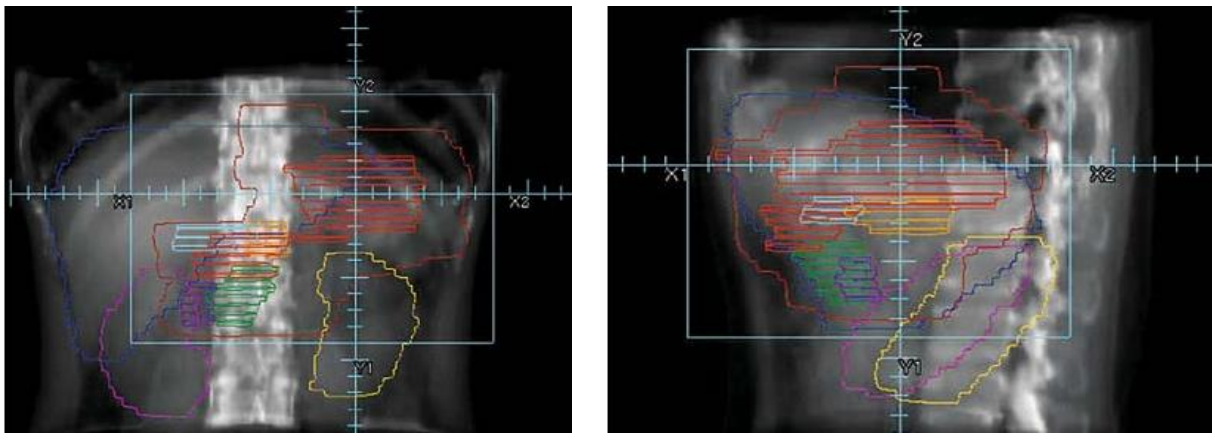
ในปัจจุบัน การรักษาด้วยรังสีส่วนใหญ่จะใช้เครื่องเร่งอนุภาค (linear accelerator) โดยพลังงานที่ใช้มักขึ้นกับขนาดตัวของผู้ป่วย เช่น ในผู้ป่วยที่มีรูปร่างผอม สามารถใช้พลังงาน 10 MV ก็พอเพียง แต่ในผู้ป่วยที่มีรูปร่างอ้วน มีความหนาของตัว (วัดจากหน้าท้องถึงหลัง) มากกว่า 15-20 ซม. อาจพิจารณาใช้พลังงานสูง 15 MV แทน ปริมาณรังสีที่ให้คือ 45-50.4 Gy (1.8 Gy/Fx) นอกจากนี้ การกำหนดขอบเขตลำรังสีในการฉายรังสีก็มีความสำคัญ แต่อย่างไรก็ดี เนื่องจากโรคมะเร็งกระเพาะอาหารสามารถเกิดขึ้นได้ทุกส่วนของกระเพาะอาหาร ซึ่งมีระบบเลือดและต่อมน้ำเหลืองแตกต่างกัน ดังนั้น ขอบเขตของลำรังสีจึงแตกต่างกันขึ้นกับตำแหน่งของรอยโรค นอกจากนี้ระยะของโรคมะเร็งก็มีส่วนในการกำหนดขอบเขตของลำรังสีเช่นกัน ดังแสดงในภาพที่ 11 และตารางที่ 3 และ 4

ตารางที่ 3 ขอบเขตทั่วไปของการฉายรังสีในโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร

	Border	Anatomy to cover
<u>AP/PA field</u>		
Superior border	Bottom of T9	Celiac axis, EGJ, fundus, dome of left diaphragm
Inferior border	Bottom of L3	Gastroduodenal nodes, antrum
Left border	2/3 – 3/4 of left hemidiaphragm	Fundus, suprapancreatic and splenic nodes
Right border	2-3 cm lateral to vertebral bodies (ขึ้นกับตำแหน่งของก้อนมะเร็ง)	Antrum, porta hepatis, gastroduodenal nodes
<u>Opposed lateral field</u>		
Anterior border	Anterior abdominal wall	
Posterior border	1/2 of vertebral bodies	
<u>Dose constriaint</u> [66-67]		
	Partial volume dose limits	**Whole-organ tissue tolerance**
Liver	V30 <60%	30 Gy
Kidney	(at least) 2/3 of 1 kidney <20 Gy Left: V19.4 <20%; Right: V22.5 <33%	23 Gy
Spinal cord	V45 <10%	47 Gy
Small bowel	V55 <33%; V19 <48%	40 Gy
Heart	V40 <60%; V30<50%	40 Gy

ตารางที่ 4 ขอบเขตของการฉายรังสีในโรคมะเร็งกระเพาะอาหารแต่ละส่วน

Primary site	Tumor bed / Remaining stomach	Regional nodal volumes
EGJ	- Margin 3-5 cm into distal esophagus - Medial left hemidiaphragm - Adjacent body of pancreas - (T4) + 3-5 cm margin at site of adherence - (N+) remaining stomach (preferable)	- (T2-3 N0) Optional - (T4 and/or N+) Perigastric, periesophageal, mediastinal, celiac
Cardia (proximal 1/3)	- Medial left hemidiaphragm - Adjacent body of pancreas (± tail) - (T4) + 3-5 cm margin at site of adherence - (N+) remaining stomach (preferable)	- (T2-3 N0) Optional - (T4) Perigastric, periesophageal, mediastinal, celiac - (N+) Perigastric, celiac, splenic, suprapancreatic nodes ± periesophageal, mediastinal, pancraticoduodenal, porta hepatis
Body (mid 1/3)	- Remaining stomach - Body of pancreas (± tail) - (T4) + 3-5 cm margin at site of adherence	- (T2-3 N0) Optional - (T4 and/or N+) Perigastric, celiac, splenic, suprapancreatic, pancraticoduodenal, porta hepatis
Pylorus (distal 1/3)	- Head of pancreas (± body) - First and second part of duodenum / duodenal stump - (T4) + 3-5 cm margin at site of adherence - (T4 and/or N+) remaining stomach (preferable)	- (T2-3 N0) Optional - (T4 and/or N+) Perigastric, pancraticoduodenal, celiac, porta hepatis ± suprapancreatic



ภาพที่ 11 แสดงตัวอย่างขอบเขตของลำรังสีในการฉายรังสีโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร

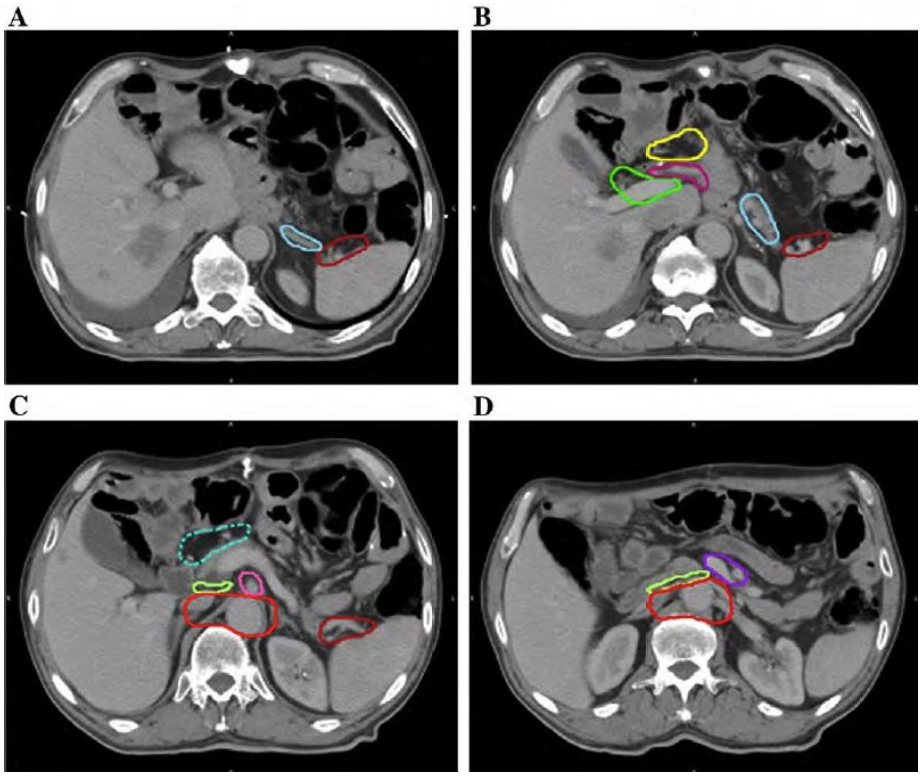
Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)

การฉายรังสีแบบปรับความเข้มหรือ IMRT ใช้เป็นมาตรฐานในโรคมะเร็งหลายชนิด แต่ยังไม่มีการศึกษายืนยันถึงประโยชน์อย่างแน่ชัดในโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร เนื่องจากอุปสรรคที่เกิดจากการขยับของอวัยวะภายในช่องท้องที่เกิดจากการหายใจ และการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างและตำแหน่งของกระเพาะอาหารในแต่ละวัน และแต่ละช่วงเวลา ทำให้ความแม่นยำในการฉายรังสีลดลง ซึ่งส่งผลต่อเทคนิคที่ conformal มากๆเช่น IMRT

จาก dosimetric study ของ Ringash และคณะ เปรียบเทียบระหว่างการใช้เทคนิค 3D-CRT และ IMRT กรณี postoperative RT ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร 20 ราย พบว่าการฉายรังสีด้วยเทคนิค IMRT จะครอบคลุม planning target volume (PTV) ได้ดีกว่า 3D-CRT และสามารถ spare organ at risks (OAR) เช่น spinal cord, kidney, liver, heart ได้ [68] แต่บางการศึกษาก็พบเพียง marginal benefit ในการป้องกัน spinal cord และ kidney เท่านั้น โดย PTV coverage ไม่แตกต่างกัน [69] ในทำนองเดียวกัน Ma และคณะได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารที่ได้รับการผ่าตัดแบบ D1 dissection จำนวน 15 ราย พบว่า PTV coverage ของทั้งสองเทคนิคไม่แตกต่างกัน แต่ IMRT จะมีค่า conformity index (CI) และ heterogeneity index (HI) ดีกว่า ส่วนปริมาณรังสีที่ไปยัง OARs ไม่แตกต่างกัน ยกเว้น mean liver dose จะน้อยกว่าหากใช้ 5-field IMRT (p=0.001) [70] และจากการศึกษา retrospective study จากประเทศจีน ในผู้ป่วย 12 ราย เปรียบเทียบระหว่าง 3D-CRT, IMRT และ single arc-volumetric arc therapy (sVMAT) พบว่าทั้งสามเทคนิคมี PTV coverage ไม่แตกต่างกัน แต่ dose conformity, mean liver และ kidney dose ของ IMRT และ sVMAT ดีกว่าของ 3D-CRT [71]

ด้านการศึกษาทางคลินิก Milano และคณะ ศึกษาการฉายรังสีในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารจำนวน 7 ราย ด้วยเทคนิค IMRT ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดเกิดผลข้างเคียงระหว่างการฉายรังสีที่รุนแรงมากกว่า grade 2 และเมื่อนำภาพไป replan เปรียบเทียบ dosimetric data ระหว่าง AP/PA, 3D-CRT และ IMRT พบว่า การฉายด้วย IMRT มี PTV coverage ที่ดี และช่วยลด liver และ kidney dose ได้ คล้ายคลึงกับการศึกษาอื่นๆ [72] ต่อมา Minn และคณะ ก็ได้เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีด้วยเทคนิค 3D-CRT จำนวน 26 ราย กับผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีแบบ IMRT จำนวน 31 ราย โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด ในโรคมะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งหลอดอาหารส่วนปลายต่อกับกระเพาะอาหารจำนวนทั้งหมด 57 ราย พบว่า 2Y OS และ 2Y RFS ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงอัตราการเกิดผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร grade 2+ ด้วย แต่พบว่าการใช้ IMRT สามารถลด V30 ของ liver ได้จาก 28% เหลือ 16.1% (p<0.001) อย่างไรก็ดี mean liver and kidney dose และ V20 ของ kidney ไม่แตกต่างกันระหว่างสองเทคนิค [73] นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาทดลองใช้ IMRT ในกรณี preoperative treatment ด้วย โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด ตามหลังจาก induction chemotherapy ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารจำนวน 25 ราย โดยผลการศึกษาพบว่า good target coverage และมี pCR 20% โดย V30 liver =26%; V20 right kidney=14%, left kidney = 24%; V40 heart = 18% และเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ 3D-CRT พบว่า clinical tolerable ไม่แตกต่างกัน [74]

คณะผู้วิจัยจาก Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School ได้เสนอแนวทางการกำหนดขอบเขต clinical target volume (CTV) รวมถึง gastric lymph nodes สำหรับการฉายรังสีในโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร ดังแสดงในภาพที่ 12 และ 13 [75]



ภาพที่ 12 แสดงตัวอย่างการกำหนดขอบเขต CTV
ในกรณีผ่าตัด total gastrectomy with Roux-en-Y esophagojejunostomy.

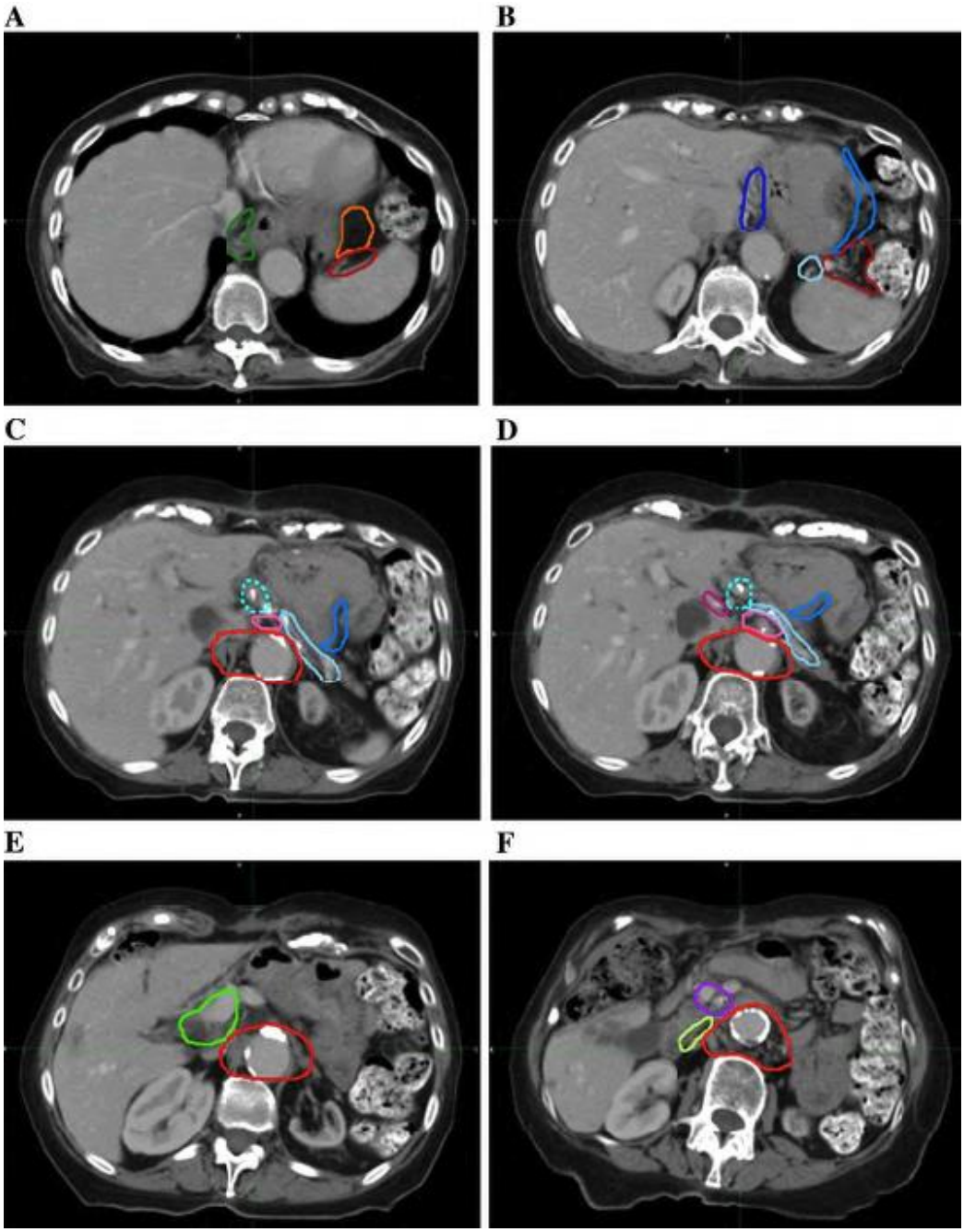
(A) Splenic hilum (brown), splenic (sky blue)

(B) splenic hilum (brown), splenic (sky blue), hepatoduodenal (spring green), common hepatic (dark purple); suprapyloric (yellow)

(C) splenic hilum (brown), paraortic (red), celiac (salmon pink), pancreatic (lime green), infrapyloric (green, dashed)

(D) paraortic (red), pancreatic (lime green), superior mesenteric (violet).

อ้างอิงจาก Wo JY. Gastric lymph node contouring atlas: A tool to aid in clinical target volume definition in 3-dimensional treatment planning for gastric cancer. Pract Radiati Oncol 2013;3:e11-9.



ภาพที่ 13 แสดงตัวอย่างการกำหนดขอบเขต CTV ในกรณีผ่าตัด subtotal gastrectomy

(A) R paracardial (forest green), L paracardial (orange), splenic hilum (brown)

(B) lesser curvature (dark blue), greater curvature (blue), splenic (sky blue), splenic hilum (brown)

(C) greater curvature (blue), splenic (sky blue); paraortic (red), left gastric (aquamarine, dashed), celiac (pink)

(D) greater curvature (blue), splenic (sky blue); paraortic (red), left gastric (aquamarine, dashed), celiac (salmon pink); common hepatic (dark purple)

(E) hepatoduodenal (spring green), paraortic (red)

(F) pancreatic (lime green), paraortic (red), superior mesenteric (violet)

อ้างอิงจาก Wo JY. Gastric lymph node contouring atlas: A tool to aid in clinical target volume definition in 3-dimensional treatment planning for gastric cancer. Pract Radiati Oncol 2013;3:e11-9.

การตรวจติดตามหลังการรักษา

การตรวจติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องมีวัตถุประสงค์เพื่อดูแลผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษา และเพื่อประเมินผลการรักษา โดยแพทย์จะทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย รวมทั้งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและรังสีวิทยาเป็นระยะๆ เพื่อตัดสินใจว่าจะให้การรักษาเดิม หยุดการรักษาหรือเปลี่ยนการรักษาไปเป็นชนิดอื่น นอกจากนี้การตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอด้วยยังช่วยให้สามารถตรวจพบการเป็นซ้ำของโรคได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งในกรณีนี้อาจพิจารณาส่งตรวจอย่างละเอียดเพื่อหาว่าโรคมีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่นๆหรือไม่ กระบวนการนี้เรียกว่า "การจัดระยะของโรคใหม่ (Re-staging)"

สรุป

โรคมะเร็งกระเพาะอาหารพบได้บ่อยในคนเอเชียและเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารเป็นสิ่งที่สามารถหลีกเลี่ยงได้ และการตรวจพบโรคตั้งแต่ในระยะแรกทำให้ผลการรักษาดีกว่า การรักษาโรคมะเร็งกระเพาะอาหารสามารถแบ่งออกได้เป็นในกลุ่มที่สามารถผ่าตัดได้และกลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ในกลุ่มที่สามารถผ่าตัดได้ การรักษาหลักได้แก่การผ่าตัดกระเพาะอาหารร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองอย่างถี่ถ้วนและปลอดภัย จากนั้นจึงให้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหรือรังสีเคมีบำบัดตามข้อบ่งชี้ ได้แก่ ระยะของโรค ลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ และการผ่าตัดที่ได้รับ ในบางกรณีแพทย์อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดเพื่อเพิ่มอัตราการผ่าหมดและลดโอกาสการแพร่กระจายของโรค ส่วนในกลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ การรักษาหลักได้แก่ยาเคมีบำบัด โดยการผ่าตัดและการฉายรังสีจะพิจารณาตามอาการเฉพาะที่

เอกสารอ้างอิง

[1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11[Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.

[2] American Cancer Society, "Global cancer Facts & Figures, 2008, 2nd edition". Atlanta:American Cancer Society; 2011.

[3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. A Cancer Journal for Clinicians 2018;68:394-424.

[4] Hamashima C. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. Jpn J Clin Oncol. 2018;48:673-83.

[5] Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. J Clin Invest 2007;117:60-9.

[6] Correa P, Houghton J: Carcinogenesis of Helicobacter pylori. Gastroenterology 2007;133:659-72.

[7] Fox J.G., Wang T.C. *Helicobacter pylori* — not a good bug after all! N Engl J Med 2001;345:829–32.

[8] Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers inrelation to ABO blood type: a cohort study. Am J Epidemiol 2010;172:1280-5.

[9] Yoshida S, Tanaka S, Kunihiro K, Mitsuoka Y, Hara M, Kitadai Y, et al. Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion. Abdom Imaging 2005;30:518-23.

[10] Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. Gut 2001;49:534-9.

[11] Byrne MF, Jowell PS. Gastrointestinal imaging: endoscopic ultrasound. Gastroenterology 2002;122:1631-48.

[12] Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. Am J Surg 2006;191:134-8.

[13] Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. Gastric Cancer 2012;15:S38-47.

[14] Kumar RK, Raj SS, Esaki M, Ganapathy, Abdul S. Ebrahim and Shukkur M. Farooq, et al. Gastric Carcinoma: A Review on Epidemiology, Current Surgical and Chemotherapeutic Options. pp271-293.

[15] Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report--a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). Ann Surg 2010;251:417-20.

[16] Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. Curr Opin Gastroenterol 2006;22:561-9.

[17] Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. J Clin Oncol 2005;23:4490-8.

[18] Ono H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. Chin J Dig Dis. 2005;6:119-21.

[19] Ahn JY, Jung HY, Choi KD. Endoscopic and oncologic outcome after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. Gastrointest Endosc 2011;74:485-93.

[20] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. N Engl J Med 2008;359:453-62.

[21] Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Motohashi H, Karpeh MS, Brennan MF. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? Cancer 2000;89:2237-46.

[22] Roukos DH, Kappas AM. Targeting the optimal extent of lymph node dissection for gastric cancer. J Surg Oncol 2002;81:59-62.

[23] Bonnenkamp JJ, Songum I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, et al. Randomized comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. Lancet 1995;345:745-8.

[24] Bonnenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer. N Engl J Med 1999;340:908-14.

[25] Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. Surgery 2002;131:401-7.

[26] Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol 2010;11:439-49.

[27] Hundahl SA. Low maruyama index surgery for gastric cancer. Scand J Surg 2006;95:243-8.

[28] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. New Engl J Med 2006;355:11-20.

[29] Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, Okines AF, Allum WH, Rowley S, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. Lancet Oncol 2017;18:357-70.

[30] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet 2019;393:1948-57.

[31] Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2011;29:1715-21.

[32] Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. J Clin Oncol 2010;28:5210-8.

[33] Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA 2010;303:1729-37.

[34] Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. New Engl J Med 2007;357:1810-20.

[35] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. Lancet 2012;379:315-21.

[36] Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. J Clin Oncol 1984;2:1249-54.

[37] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345:725-30.

[38] Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J Clin Oncol 2012;30:2327-33.

[39] Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis D, Mamon HJ, Swanson R, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. J Clin Oncol 2011 ASCO meeting;29suppl:4003.

[40] Schwartz GK, Winter K, Minsky BD, Crane C, Thomson PJ, Anne P, et al. Randomized phase II trial evaluating two paclitaxel and cisplatin-containing chemoradiation regimens as adjuvant therapy in resected gastric cancer (RTOG-0114). J Clin Oncol 2009;27:1956-62.

[41] Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2005;63:1279-85.

[42] Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J Clin Oncol 2012;30:268-73.

[43] Kim TH, Park SR, Ryu KW, Kim YW, Bae JM, Lee JH, et al. Phase 3 trial of postoperative chemotherapy alone versus chemoradiation therapy in stage III-IV gastric cancer treated with R0 gastrectomy and D2 lymph node dissection. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2012;84:e585-92.

[44] Zhu W, Xua D, Pu J, Zong CD, Li T, Tao GZ, et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. Radiotherapy and Oncology 2012;104:361-6.

[45] Park SH, Zang DY, Han B, Ji JH, Kim TG, Oh SY, et al. ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). J Clin Oncol 2019;37:15;S4001.

[46] Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordsmark M, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19:616-28.

[47] Tepper JE, Krasna M, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. J Clin Oncol 2008;26:1086-92.

[48] Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. J Clin Oncol 2006;24:3953-8.

[49] Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol 2009;27:851-6.

[50] van Hagen P1, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-84.

[51] Orditura M, Galizia G, Martino ND, Ancona E, Castoro C, Pacelli R, et al. Effect of preoperative chemoradiotherapy on outcome of patients with locally advanced esophagogastric junction adenocarcinoma-a pilot study. Curr Oncol. 2014;21:125-33.

[52] Chung MJ, Kim H, Jung YS, Shin SK, Hyung WJ, Noh SH, et al. A pilot study for preoperative concurrent chemoradiation with S-1 and cisplatin for locally advanced gastric cancer. Hepatogastroenterology 2013;60:382-6.

[53] Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;1-110.

[54] Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced gastric cancer. Cancer 1993;72:37-41.

[55] Findlay M, Cunningham D, Norman A, Mansi J, Nicolson M, Hickish T, et al. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). Ann Oncol 1994;5:609-16.

[56] Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 1997;15:261-7.

[57] Park SR, Oh DY, Kim DW, Kim TY, Heo DS, Bang YJ, et al. A multi-center, late phase II clinical trial of Genexol (paclitaxel) and cisplatin for patients with advanced gastric cancer. Oncol Rep 2004;12:1059-64.

[58] Roth AD, Maibach R, Martinelli G, Fazio N, Aapro MS, Pagani O, et al. Docetaxel (Taxotere)-cisplatin (TC): an effective drug combination in gastric carcinoma. Ann Oncol 2000;11:301-6.

[59] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006;24:4991-7.

[60] Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. J Clin Oncol 2007;25:3205-9.

[61] Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. J Clin Oncol 2007;25:3210-6.

[62] Takahashi M, Abe M. Intraoperative radiotherapy for carcinoma of the stomach. Eur J Surg Oncol 1986;12:247.

[63] Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, Colby MY Jr, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet 1969;2:865-7.

[64] Schein PS, Novak J. Combined modality therapy (XRT-chemo) versus chemotherapy alone for locally unresectable gastric cancer: the Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer 1974;49:1771-7.

[65] Matsuda S, Takahashi T1, Fukada J, Fukuda K, Kawakubo H, Saikawa Y, et al. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 plus biweekly cisplatin for advanced gastric cancer patients with lymph node metastasis: -KOGC04-. Radiat Oncol 2014;9:9.

[66] Bockbrader M, Kim E. Role of intensity-modulated radiation therapy in gastrointestinal cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2009;9:637-47.

[67] Emami B, Lyman A, Brown J, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. Int J Radiation Oncol Biol Phys 1991;21:109-22.

[68] Ringash J, Perkins G, Brierley J, Lockwood G, Islam M, Catton P, et al. IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:732-8.

[69] Alani S, Soyfer V, Strauss N, Schifter D, Corn BW. Limited advantages of intensity-modulated radiotherapy over 3D conformal radiation therapy in the adjuvant management of gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:562-6.

[70] Ma H, Han J, Zhang T, Ke Y. Comparison of dosiology between three dimensional conformal and intensity-modulated radiotherapies (5 and 7 fields) in gastric cancer post-surg ery.J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2013;33:759-64.

[71] Wang X, Li G, Zhang Y, Bai S, Xu F, Wei Y, et al. Single-arc volumetric-modulated arc therapy (sVMAT) as adjuvant treatment for gastric cancer: Dosimetric comparisons with three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT). Med Dosim 2013;38:395-400.

[72] Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ, Farrey K, Rash C, Heimann R, et al. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques. Br J Radiol 2006;79:497-503.

[73] Minn AY, Hsu A, La T, Kunz P, Fisher GA, Ford JM, et al. Comparison of intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensional conformal radiotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. Cancer 2010;116:3943-52.

[74] Chakravarty T, Crane CH, Ajani JA, Mansfield PF, Briere TM, Beddar AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:581-6.

[75] Wo JY, Yoon SS, Guimaraes AR, Wolfgang J, Mamon HJ, Hong TS. Gastric lymph node contouring atlas: A tool to aid in clinical target volume definition in 3-dimensional treatment planning for gastric cancer. Pract Radiati Oncol 2013;3:e11-9.