

Approach to gastric cancer

บรรยายโดย อ.นพ.อัษฎา เมธเศรษฐ

เรียบเรียงโดย นพ.ปิยบุตร จีรพงษ์อุดม

อาจารย์ที่ปรึกษา อ.นพ.ปัญญา ทวีปวรเดช

การรักษามะเร็งกระเพาะอาหาร ในปัจจุบันการผ่าตัดเป็นวิธีการรักษาที่ได้ผลดีที่สุด และการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองจะเพิ่มโอกาสรอดชีวิตของผู้ป่วย เนื่องจากมะเร็งกระเพาะอาหารจะแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในบริเวณโดยรอบก่อนเป็นส่วนใหญ่ โดยระยะที่สูงขึ้น การแพร่กระจายมาต่อมน้ำเหลืองจะยิ่งมากขึ้น และการผ่าตัดมะเร็ง ซึ่งการศึกษาในปัจจุบัน ถ้าตัดต่อมน้ำเหลืองออกได้มาก จะสามารถช่วยเพิ่ม 5-year survival rate ได้

Gastric cancer staging (Japanese gastric cancer association)

- Depth of tumor invasion (T)
 - Tx : Depth of tumor unknown
 - T0 : No evidence of primary tumor
 - T1 : Tumor confined to the mucosa(M) or submucosa(SM)
 - T1a : Tumor confined to the mucosa(M)
 - T1b : Tumor confined to submucosa(SM)
 - T2 : Tumor invades the muscularis propria(MP)
 - T3 : Tumor invades the subserosa(SS)
 - T4 : Tumor invasion is contiguous to or exposed beyond the serosa(SE) or tumor invades adjacent structures
 - T4a : Tumor invasion is contiguous to the serosa or penetrates the serosa and is exposed to the peritoneal cavity
 - T4b : Tumor invades adjacent structures
- Lymph node metastasis (N)
 - Nx : Regional lymph nodes cannot be assessed
 - N0 : No regional lymph node metastasis
 - N1 : Metastasis in 1-2 regional lymph nodes
 - N2 : Metastasis in 3-6 regional lymph nodes
 - N3 : Metastasis in 7 or more regional lymph nodes
 - N3a : Metastasis in 7-15 regional lymph nodes
 - N3b : Metastasis in 16 or more regional lymph nodes

- Distant metastasis(M)
 Mx : Distant metastasis status unknown
 M0 : No distant metastasis
 M1 : Distant metastasis

Table 1 Stage grouping of gastric cancer

	N0	N1	N2	N3
T1a (M), T1b (SM)	IA	IB	IIA	IIB
T2 (MP)	IB	IIA	IIB	IIIA
T3 (SS)	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T4a (SE)	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4b (SI)	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC
M1 (any T,any N)	IV			

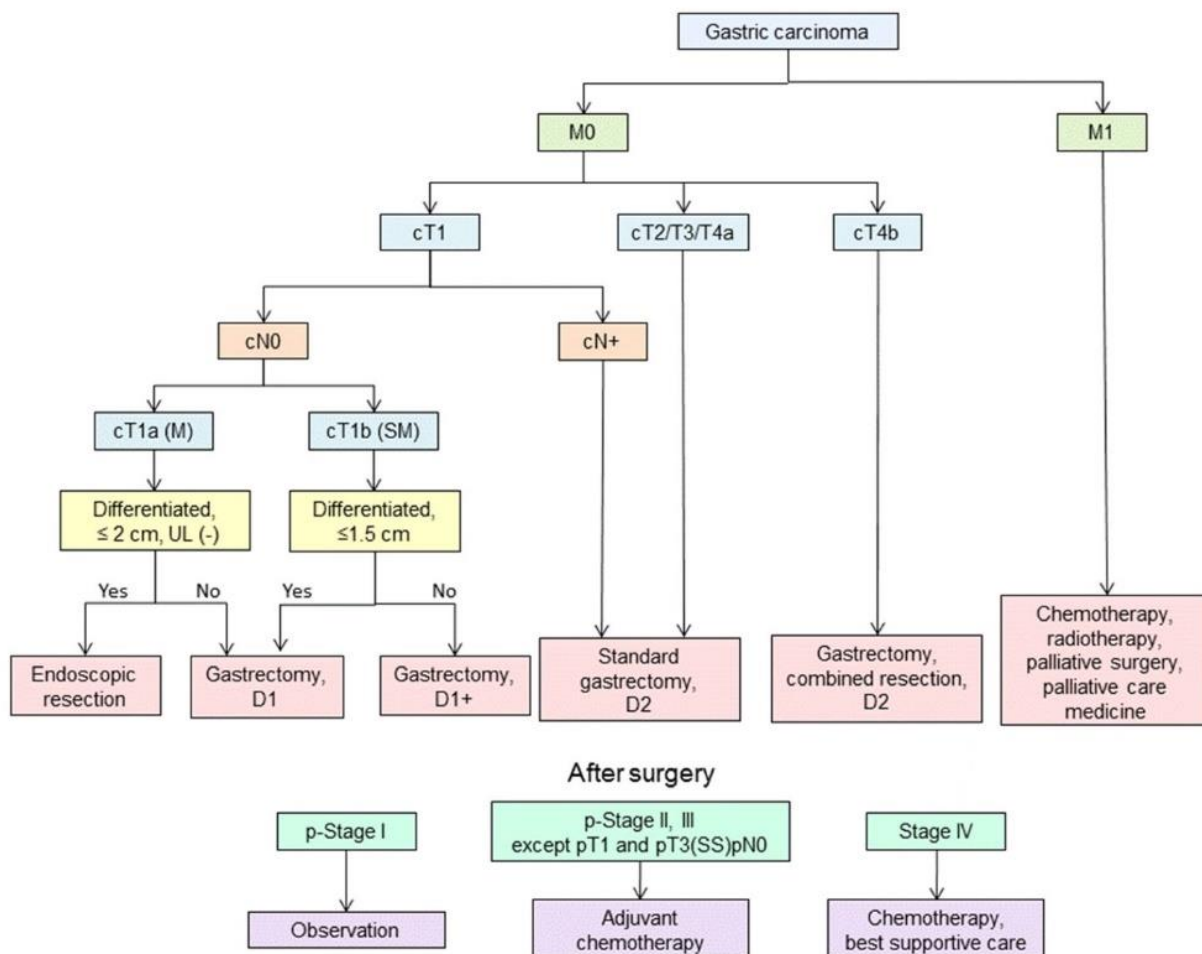


Fig. 1 Flowchart for management of gastric adenocarcinoma (Japanese guideline 2014)

Surgery for gastric cancer วิธีการผ่าตัดรักษามะเร็งกระเพาะอาหาร

- Total gastrectomy : การผ่าตัดกระเพาะอาหารทั้งหมดโดยรวมถึงส่วนของcardia และ pylorus
- Distal gastrectomy : การผ่าตัดกระเพาะอาหาร2/3 ส่วนปลาย ไม่รวม cardia โดยมีการตัดถึง pylorus
- Pylorus-preserving gastrectomy (PPG) : การผ่าตัดกระเพาะอาหาร1/3 ส่วนต้น โดยจะเก็บส่วนที่เป็น pylorus และ antrum ไว้
- Proximal gastrectomy : การผ่าตัดกระเพาะอาหารส่วนต้นที่รวมถึงบริเวณcardia(EGJ), โดยเก็บส่วนที่เป็น pylorus ไว้
- Segmental gastrectomy : การผ่าตัดบริเวณส่วน body ของกระเพาะอาหารโดยเก็บบริเวณส่วนต้นและส่วนปลายของกระเพาะอาหารไว้
- Local resection
- Non-resectional surgery : การผ่าตัดกระเพาะอาหารอื่นๆ ที่ไม่ได้ผ่าตัดเพื่อเอาก้อนมะเร็งออก เช่น การผ่าตัด bypass, gastrostomy, jejunostomy

Lymph node dissection การผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง

ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D1 คือ ในผู้ป่วยที่มี clinical T1N0และข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D2 คือผู้ป่วยที่มี clinical lymph node positive (cN+) หรือผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกตั้งแต่ T2 ขึ้นไปแต่ไม่มีอาการทางคลินิกของต่อมน้ำเหลือง

ในปัจจุบัน การผ่าตัด splenectomy เพราะเลาะต่อมน้ำเหลือง กลุ่มที่ 10,11 ยังอยู่ในระหว่างการเก็บของการศึกษา JCOG0110 trial

โดยแนะนำให้พิจารณาทำ splenectomy เพื่อเลาะต่อมน้ำเหลืองกลุ่มที่ 10 ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร T2-T4 ที่มีมะเร็งลุกลามมายังบริเวณ greater curvature ของกระเพาะอาหารส่วนบน

การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลือง ในการผ่าตัดแบบ Total gastrectomy แบ่งการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองออกเป็น 4 วิธี คือ D0 หรือ การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่ได้กลุ่มของต่อมน้ำเหลืองน้อยกว่า D1, D1 คือการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองกลุ่มที่ 1-7, D1+ คือการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลือง ในกลุ่ม 1-7, 8a, 9, 11p. D2 คือการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D1+ ที่มีการเลาะต่อมน้ำเหลืองกลุ่ม 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a เพิ่มขึ้น

Total gastrectomy

- D0 : Lymphadenectomy less than D1
- D1 : Nos. 1-7
- D1+ : D1+No. 8a, 9, 11p.
- D2 : D1+ No. 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a

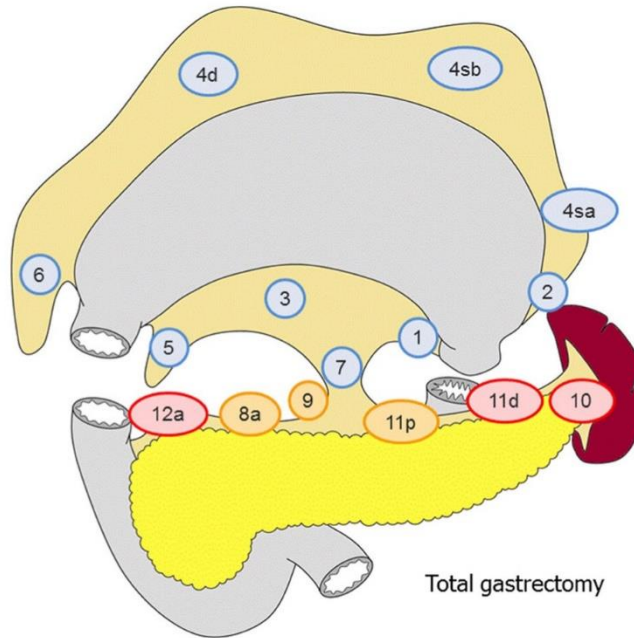


Fig. 2 Total gastrectomy with lymph node dissection group

ในการผ่าตัดแบบ Distal gastrectomy แบ่งการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองออกเป็น 4 วิธี คือ D0 หรือการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่ได้กลุ่มของต่อมน้ำเหลืองน้อยกว่า D1, D1 คือการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองกลุ่มที่ 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7, D1+ คือการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลือง ในกลุ่ม 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7, 8a, 9. D2 คือการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D1+ ที่มีการเลาะต่อมน้ำเหลืองกลุ่ม 8a, 9, 11p, 12a เพิ่มขึ้น

Distal gastrectomy

D0 : Lymphadenectomy less than D1

D1 : No. 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7

D1+ : D1+No. 8a, 9

D2 : D1+ No. 8a, 9, 11p, 12a

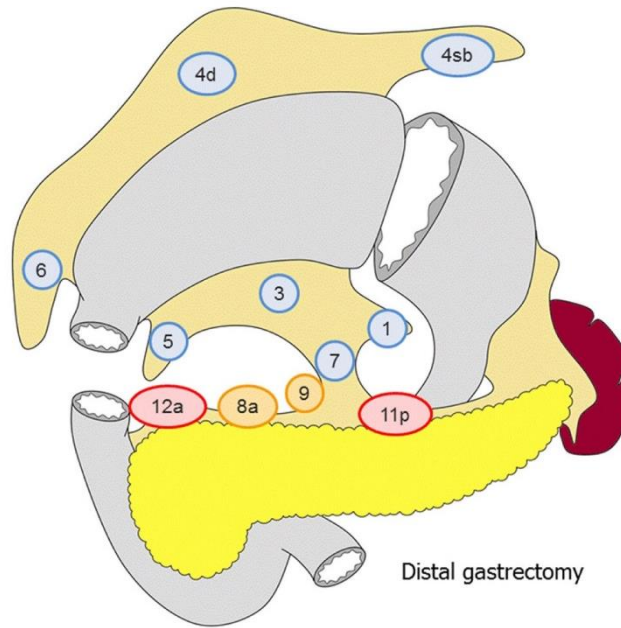


Fig. 3 Distal gastrectomy with lymph node dissection group

The important of D2 dissection

Table 2 D2 gastrectomy and 5yr survival (Schmidt J surg oncol 2013)

	SEER	MSKCC	NCC, Japan	SNUH, Korea
	Stomach	Stomach	Stomach	Stomach
	n = 32,531	n = 1038	n = 6,730	n = 12,026
Lymphadenectomy	D0, D1	D2 > D1	>D2	>D2
Median nodes examined	10–11	22	>30	>30
IA	78	92	91.5	94.4
IB	58	85	84.6	84.2
II	34	49	69.3	68.5
IIIA	20	32	50.4	47.3
IIIB	8	11	30.6	31.6
IV	7	11	5.4	17.2

In the intention-to-treat population (n=221), 5-year survival 59.5% for D3 group and 53.6% for D1 group (P=0.041)

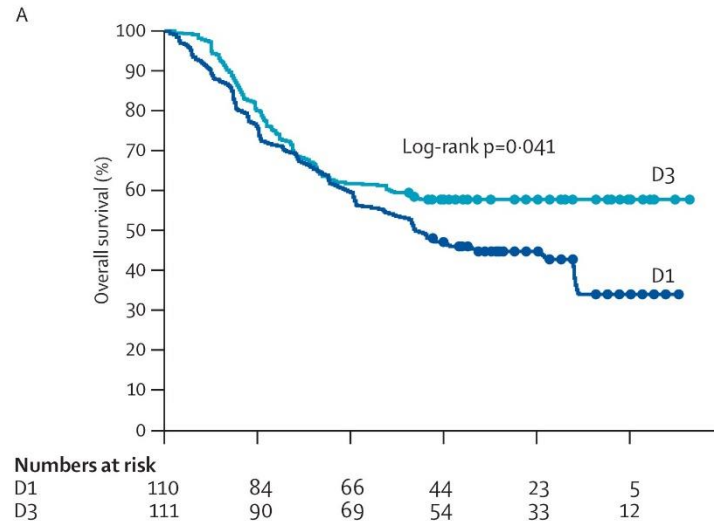


Fig. 4 Nodal dissection for patients with gastric cancer : RCT; Chew-wun, wu ; Lancet Oncol march 15, 2006

Role of Laparoscopic gastrectomy in gastric cancer

บทบาทของการผ่าตัดแบบส่องกล้องในการรักษามะเร็งกระเพาะอาหาร

ปัจจุบัน Laparoscopic gastrectomy หมายถึง LADG คือ Laparoscopic assist distal gastrectomy เท่านั้น โดยเริ่มมีการทำผ่าตัด LADG มากขึ้นเรื่อยๆ ในปี 2006 , จากการศึกษาของ Xiong แนะนำให้ ทำการผ่าตัดแบบส่องกล้องในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารในระยะเริ่มต้นน้ำ แต่ใน Advanced stage gastric cancer ยังจัดอยู่ในกลุ่ม investigational โดยข้อดีของการผ่าตัดแบบส่องกล้องได้แก่ อาการปวดหลังผ่าตัดมีน้อยกว่า เสียเลือดน้อยกว่า มีการเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า มีระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาลน้อยกว่า แต่ข้อเสียของการผ่าตัดแบบส่องกล้องคือจะทำให้ผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองออกได้น้อยกว่า การผ่าตัดแบบเปิด และใช้เวลาในการผ่าตัดนานกว่า

จากการศึกษาของ Inaki พบว่า ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร 180 คนที่อยู่ในระยะต่างๆกัน ได้รับการรักษาแบบผ่าตัดส่องกล้อง 91 คน ผ่าตัดแบบเปิด 89คน พบว่าทั้งสองกลุ่มมีการเกิดภาวะแทรกซ้อนไม่ต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ และทั้งสองกลุ่ม ไม่มีการเสียชีวิตจากกว่าผ่าตัด ดังนั้นจึงสรุปว่าการผ่าตัดแบบส่องกล้อง มีความปลอดภัย แต่ในแง่ของผลการรักษา การผ่าตัดแบบเปิดมีผลการรักษาที่ดีกว่า เนื่องจากสามารถผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองได้ดีกว่า

Advantage of LADG

- Less pain
- Less blood loss
- Less complication
- Less length of stay

Disadvantage

- Less LN dissected
- More time consumed

Lap gastrectomy is recommended in ECG, ส่วน advanced gastric cancer ถือเป็น investigational

จากการศึกษา JLSSG0910 Inaki world J surg 2016 พบว่า

- 180 patients : MP (muscularis propria), SS (subserosa) and SE (serosa extend), N0-2, M0
- 91 patients for LADG, 89 patients for open D2 anatomic leakage or pancreatic fistula 4.7%
- Grade 3 or higher morbidity rate was 5.8%
- Mortality rate was 0%
- LADG for advanced gastric cancer is safe

Role of adjuvant therapy

จากการศึกษา ของ Sakuramoto และคณะเรื่อง Adjuvant chemotherapy for gastric cancer trial โดยทำ D2 dissection และตามด้วย Adjuvant therapy พบว่าในกลุ่ม S-1ที่มีการผ่าตัดร่วมกับให้ Adjuvant therapy มี relapse-free survival in 3 year อยู่ที่ 72.2 % แต่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดอย่างเดียว มี relapse-free survival in 3 year อยู่ที่ 59.6% ขณะที่ 3-year survival ของกลุ่ม S-1 อยู่ที่ 80.1% และในกลุ่ม surgery-only อยู่ที่ 70.1% และมี Hazard ratio for death กลุ่ม S-1 เทียบกับกลุ่ม surgery-only อยู่ที่ 0.68

Table 3 Adjuvant chemotherapy for gastric cancer trial (Sakuramoto 2007)

Study	Number of patients	Target	Test arm Control arm	Compliance/treatment completion (%)	Test arm (3y-OS) Control arm (3y-OS)	Hazard ratio	P value
INT-0116	556	IB-IVM0	Chemoradiation Surgery alone	64	50 % 41 %	0.74	0.005
ACTS-GC	1059	II/III	S-1 Surgery alone	66	80.1 % 70.1 %	0.68	0.003
CLASSIC	1035	II/III	Capecitabine + oxaliplatin Surgery alone	67	74 %/RFS 59 %/RFS	0.56	<0.0001

3y-OS 3-year overall survival, RFS relapse-free survival rate

Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer

จากการศึกษาเรื่อง Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable gastroesophageal cancer ของ Cunningham ใน NEJM 2006 ซึ่งมีการผ่าตัดแบบ D2 dissection 40% พบว่าในผู้ป่วยกลุ่ม resectable distal esophagus & gastric adenocarcinoma ที่ได้รับ preoperative and post-operative chemotherapy 3 cycle มี 5-year survival 42% โดยกลุ่ม surgery alone มี 5-year survival อยู่ที่ 23% (regimen คือ epirubicin, cisplatin, fluorouracil (ECF))

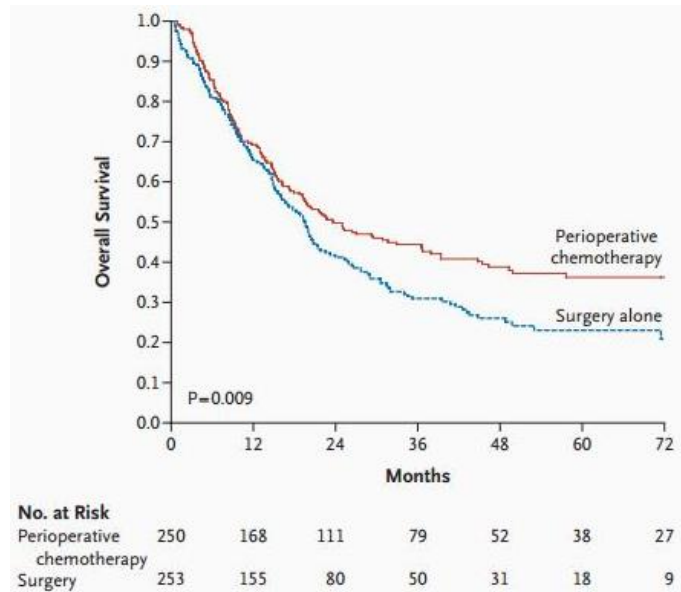


Fig. 5 Overall survival of patients in neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer

จากการศึกษาของ Yoshikawa พบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับ chemotherapy หลังการผ่าตัด กับกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว โดยทั้งสองกลุ่มมี 5-year survival ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ แต่มีการตั้งข้อสังเกตไว้ว่า ในการศึกษาครั้งนี้ มีการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D2 มากถึง 95% ซึ่งอาจตีความได้ว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D2 ปริมาณมาก อาจไม่มีความจำเป็นต้องได้รับ Chemotherapy

EORTC40954 ทำ D2 dissection 95% พบว่า 5-year survival กลุ่มที่ได้ perioperative chemotherapy and surgery alone ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ หรือหมายความว่า ถ้าทำ D2 dissection แล้ว การได้รับ CMT อาจให้ผลไม่ต่างกัน

	N	Mode	Survival	Hazard ratio	P
MAGIC	506	Sx/ECF	23% / 42%	0.75	0.009
FNCLCC 94012	224	Sx/CF	24% / 38%	0.69	0.020
EORTC 40954	144	Sx/CFL	69.9% / 72.7%	0.85	0.466

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารในระยะลุกลาม ที่มี Carcinomatosis ด้วยวิธี Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)

จากการศึกษาของ Ikeshima ในผู้ป่วยกลุ่ม carcinomatosis ที่ได้รับการรักษาด้วย Extensive intraperitoneal lavage(EIPL) มี 5-year survival อยู่ที่ 43.8% โดยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดอย่างเดียว มี 5-year survival อยู่ที่ 4.6% จึงสรุปได้ว่า การรักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารในระยะลุกลาม ที่มี Carcinomatosis ด้วยวิธี Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) นั้น มี 5-year survival ที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษาของโรงพยาบาลศิริราช ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารที่มี carcinomatosis และได้รับการรักษาด้วย Extensive intraperitoneal lavage (EIPL) พบว่า ผู้ป่วยมี median survival time 20 เดือน และไม่มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการผ่าตัด

ข้อห้ามของการรักษาด้วยวิธี HIPEC 1. อายุ > 65yr , สภาพร่างกายไม่พร้อมต่อการผ่าตัด, ผู้ป่วยที่ไม่สามารถตัด primary tumor ได้, ก้อนมะเร็งมีการลุกลามไปยัง small bowel mesentery liver, para-aortic lymph node metastasis, การลุกลามของมะเร็งไปยังนอกบริเวณช่องท้อง หรือมี PCI ≥ 16

ในกลุ่ม carcinomatosis การทำ Extensive intraperitoneal lavage (EIPL) มี 5-year survival 43.8% โดยกลุ่มที่เป็น surgery alone 4.6%

ข้อมูล HIPEC ของคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล : 10 cases were treated with HIPEC,

- for CRS, total gastrectomy, splenectomy, distal pancreatectomy, peritonectomy
- Mean blood loss 700 ml
- Operative time 420 mins
- Mean LOS 28 days
- No ICU admission
- ผล : no operative mortality, PCI score 2-16, median survival time 20 months

จากการศึกษา CHPEC reduce recurrence rate (Coccolini EJSO 2014) พบว่า Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion ในกลุ่ม complete cytoreduction มี 5-year survival 13%, กลุ่ม incomplete cytoreduction มี 5-year survival 2%, และกลุ่ม complete cytoreduction + CHPP มี 5-year survival 27% ดังนั้นในผู้ป่วยที่มี peritoneal dissemination ของมะเร็งกระเพาะอาหาร แนะนำให้รักษาด้วยการทำ complete cytoreduction ร่วมกับ chemohyperthermic peritoneal perfusion

HIPEC contraindication : age > 65yr , unfit for surgery, unresectable primary tumor, involvement of small bowel mesentery, liver metastasis, para-aortic LN metastasis, extraperitoneal metastasis, PCI ≥ 16

สรุปการรักษามะเร็งกระเพาะอาหาร Gastric cancer approach

1. ในผู้ป่วย T1 N0
 - แนะนำให้ทำการรักษาแบบ Endoscopic resection (ESD)
2. ในผู้ป่วย T2 N0
 - สามารถให้การรักษาได้ ทั้งแบบผ่าตัดส่องกล้องและผ่าตัดแบบเปิดรวมกับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D2
3. ในผู้ป่วย T3 ที่มีหรือไม่มี clinical lymph node
 - แนะนำให้ทำการรักษาแบบเปิดรวมกับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D2

4. ในผู้ป่วย T3 N3 หรือมี อาการทางคลินิกว่าต้องน้ำเหลืองโต หรือมี para-aortic lymph node หรือกลุ่มที่มีมะเร็ง T4 แต่ไม่มีการแพร่กระจายในช่องท้อง (CY-)
 - แนะนำให้ทำการรักษาด้วย Adjuvant chemotherapy ร่วมกับการผ่าตัดแบบเปิดร่วมกับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D2
5. ในผู้ป่วยกลุ่มที่มี ระยะT4 ร่วมกับการแพร่กระจายในช่องท้อง (CY+)
 - แนะนำให้ทำการรักษา ด้วย Adjuvant chemotherapy ร่วมกับการผ่าตัดแบบเปิดร่วมกับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D2และ HIPEC
6. ในผู้ป่วยกลุ่มที่มี ระยะ T4 ร่วมกับการแพร่กระจายในช่องท้อง (CY+) ถ้าตัวมะเร็งไม่ได้ invade organ อื่น และสามารถผ่าตัดได้
 - แนะนำให้ให้การรักษาแบบการผ่าตัดแบบเปิดร่วมกับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D2 โดยไม่ต้องให้ Adjuvant chemotherapy

Conclusion

- D2 is standard treatment in gastric cancer
- D2 ดีกว่า D0/D1+ neoadjuvant
- Splenectomy ใน advance gastric cancer จะทำเมื่อมี tumor invasion และ LN metastasis at splenic hilum เท่านั้น

Reference

- Japanese guideline for treatment gastric adenocarcinoma 2014 ver. 4
- JCOG0110 trial
- D2 gastrectomy 5 years survival: Schmidt J surg oncol 2013
- Nodal dissection for patients with gastric cancer : RCT; Chew-wun, wu ; Lancet Oncol march 15, 2006
- Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine, Sakuramoto NEJM 2007
- Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer in Japan a standing position by comparing with adjuvant chemotherapy; Yoshikawa Surg 2014
- EORTC40954: Yoshikawa surg today 2014
- Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) : Ikeshima journal of cancer therapy 2013