

Management of Adenocarcinoma of EGJ

บรรยายโดย

เรียบเรียงโดย

อาจารย์ผู้ควบคุม

โดยทั่วไป Esophageal และ esophagogastric junction cancer ที่พบส่วนใหญ่จะเป็นชนิด squamous cell carcinoma แต่ในปัจจุบันพบว่าการเกิดมะเร็งที่เป็นชนิด adenocarcinoma มีเพิ่มขึ้นมากกว่า 50% ของผู้ป่วยรายใหม่ ซึ่งอุบัติการณ์ของการเกิด adenocarcinoma นี้ มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น 5-10% ต่อปี

สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญกับการเกิดมะเร็งชนิดนี้ได้แก่ Barrett's esophagus, ภาวะกรดไหลย้อน, การติดเชื้อ H.pylori, ภาวะอ้วน, การดื่มสุรา, สูบบุหรี่ ซึ่งความเสี่ยงของมะเร็งจะไม่ลดลงแม้จะหยุดสูบบุหรี่ไปแล้วก็ตาม นอกจากนี้ยาบางชนิดที่มีผล relax LES เช่น nitroglycerine, beta- agonist, calcium channel blocker, benzodiazepine ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด adeno CA ของ EGJ ได้เช่นกัน

ตำแหน่งของ EGJ cancer นั้น สามารถแบ่งได้เป็นสามกลุ่มตามตำแหน่งของมะเร็ง โดยอาศัย Siewert classification ดังนี้

- Type 1 คือ adenocarcinoma ที่อยู่บริเวณหลอดอาหารส่วนปลาย ที่ตำแหน่ง 1-5 cm เหนือ EGJ ดังนั้น type นี้จะมีความยาว 4 cm และเป็นตำแหน่งที่มี Barrett's esophagus
- Type 2 คือ adenocarcinoma ที่อยู่บริเวณ cardia ที่ตำแหน่ง 1 cm เหนือต่อ และ 2 cm ใต้ต่อ EGJ จึงมีความยาว 3 cm
- Type 3 คือ adenocarcinoma ที่ตำแหน่ง 2-5 cm บริเวณใต้ต่อ EGJ จึงมีความยาวอยู่ที่ 3 cm

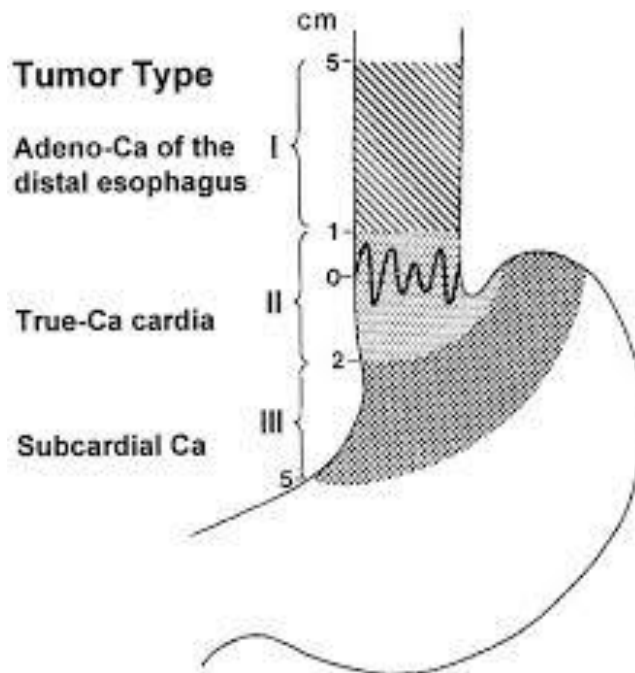


Fig. 1 Siewert classification

แนวทางในการ management adenocarcinoma ของ EGJ นั้นขึ้นอยู่กับตำแหน่ง ตาม type ของ Siewert classification โดยที่ type 1 หรือ distal esophagus จะทำการรักษาตาม guideline ของ esophageal cancer ขณะที่ type 3 หรือ subcardia จะทำการรักษาตาม guideline ของ gastric cancer สำหรับ type 2 หรือ cardia การรักษายังเป็นที่ถกเถียงกัน โดยทางฝั่งอเมริกันนิยมให้การรักษาแบบ esophageal cancer ขณะที่ทางฝั่ง asia นิยมให้การรักษาแบบ gastric cancer การรักษาหลักของ adenocarcinoma ของ EGJ ยังคงเป็นการผ่าตัด ในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามในการผ่าตัด ไม่มี distant metastases และเป็นกลุ่มที่ resectable โดยเป้าหมายหลักของการผ่าตัดคือ เพื่อให้ได้ R0 resection, adequate LN dissection, มี morbidity และ mortality ที่น้อยที่สุด และมีคุณภาพชีวิตที่ดี

การผ่าตัดหลอดอาหารนั้นมีอยู่ด้วยกันหลายวิธี ดังนี้

1. Transhiatal esophagectomy

จะลงแผลผ่าตัดที่หน้าท้องส่วนบนและคอด้านซ้าย การตัดและหลอดอาหารในส่วนตอนกลางของ mediastinum จะใช้วิธี blunt esophagectomy การผ่าตัดนี้แนะนำใน esophageal cancer ที่ยังไม่ลุกลามออกจากผนังหลอดอาหารและ distal esophageal cancer

2. Transthoracic esophagectomy

- McKeown technique เป็นการผ่าตัดหลอดอาหารโดยผ่าน 3 แผล ประกอบด้วย แผลช่องทรวงอกด้านขวา เพื่อทำการตัดและหลอดอาหาร แผลช่องท้องด้านบน เพื่อเตรียมกระเพาะอาหารหรือลำไส้ใหญ่สำหรับทดแทนหลอดอาหาร แผลที่คอเพื่อทำการต่อหลอดอาหารกับอวัยวะทดแทนหลอดอาหาร เหมาะกับ esophageal cancer ที่อยู่เหนือ carina ของ trachea
- Ivor-Lewis technique จะคล้ายกับ technique แรก แต่จะมีแผลผ่าตัดแค่ 2 แผล ไม่มีแผลผ่าตัดที่คอ เหมาะกับ distal esophageal cancer

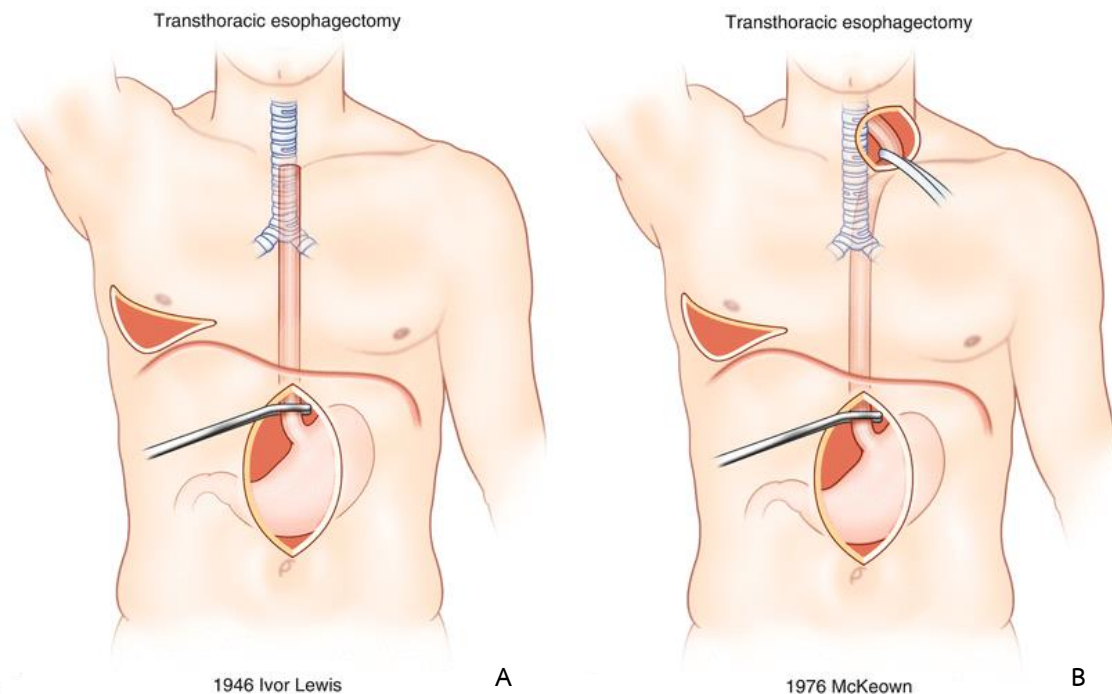


Fig. 2 Transthoracic esophagectomy (A) Ivor Lewis, (B) McKeown

การผ่าตัดกระเพาะอาหาร จำเป็นต้องได้ free margin ทั้งด้าน proximal และ distal ซึ่งการผ่าตัดทำได้ทั้ง transhiatal total gastrectomy, transthoracic total gastrectomy + distal esophagectomy ผ่านทาง Lt. thoracoabdominal approach

ในเรื่อง survival rate จากการศึกษพบว่าผู้ป่วย EGJ cancer type I, type II มี pT1 และ pN0 มากกว่า EGJ cancer type III จึงพบว่ามีอัตราการผ่าตัดแบบ R0 resection ได้มากกว่า และจากกราฟด้านล่างแสดงให้เห็นว่า 5-yr และ 10-yr survival ของผู้ป่วยที่เป็น R0 resection อยู่ที่ 43% และ 32% เทียบกับ R1/2 resection ที่มีเพียง 11% และ 6% ตามลำดับ

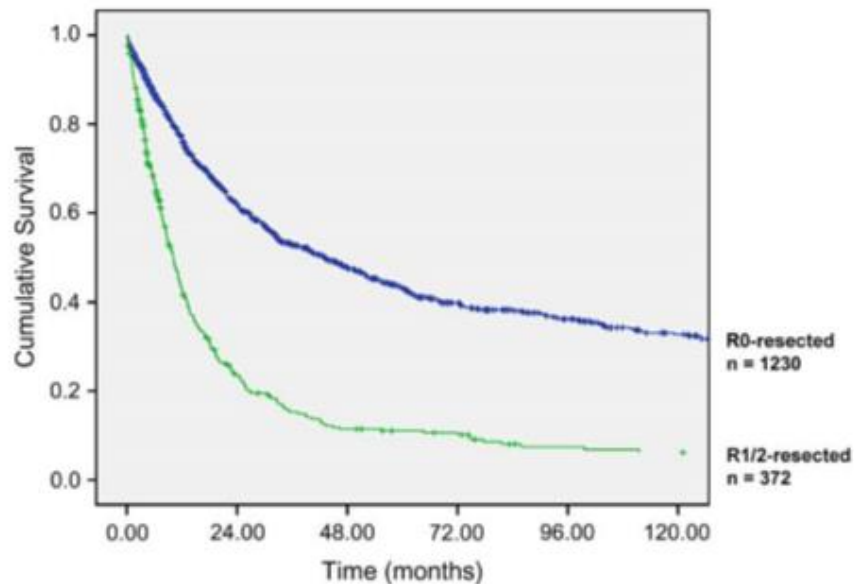


Fig. 3 Overall 10-year Kaplan Meier survival rate of 1,602 consecutive patients who had resected AEG. Complete macroscopic and microscopic tumor resection (R0) versus microscopic or macroscopic residual disease after resection (R1/2); $P < 0.0001$

และจากการศึกษายังพบว่าการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองเป็นสิ่งที่ช่วยในการบอกการพยากรณ์โรคและอัตราการรอดชีวิต ดังกราฟด้านล่าง (Fig. 4)

สำหรับลักษณะการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองนั้น มีความแตกต่างกันของ EGJ cancer แต่ละ type โดย type I พบการแพร่กระจายไปยัง Lt and Rt paracardial, lower posterior mediastinal มากที่สุด แต่หากเป็น type II จะพบการแพร่กระจายไปที่ paracardial, lesser curvature มากกว่า แต่มีการกระจายไปที่ lower mediastinal ค่อนข้างน้อย ดังนั้นการทำ esophagectomy with proximal gastric resection จึงไม่ช่วยเพิ่ม survival เทียบกับการทำ extended total gastrectomy with transhiatal resection of distal esophagus หากสามารถผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้ทั้งหมด เช่นเดียวกันกับการทำ LN dissection จะพบว่าใน type II มีการแพร่กระจายไปทาง abdomen มากกว่า chest ดังนั้นการทำ LN dissection ที่ abdomen จึงมีความสำคัญใน type II EGJ cancer

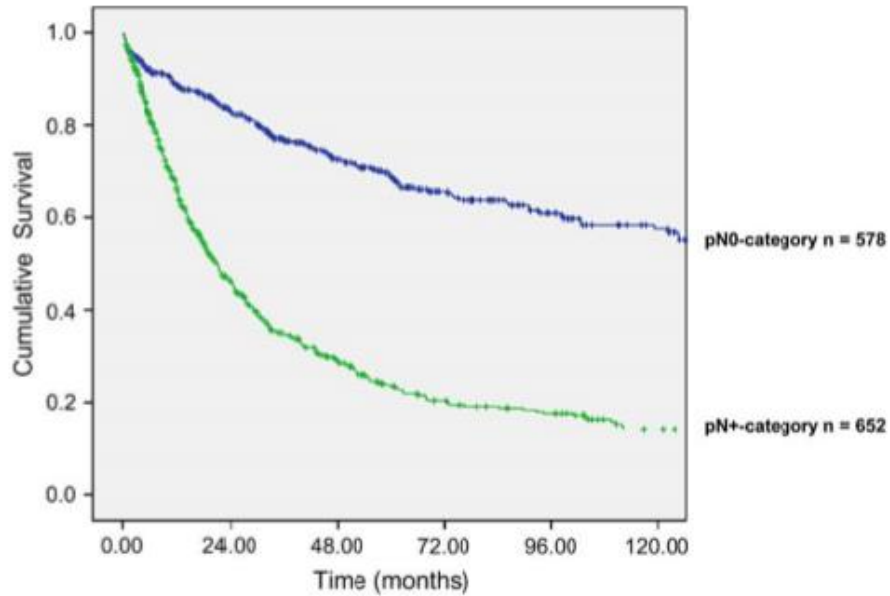


Fig. 4 The 10-year Kaplan Meier survival rate of 1,230 patients who had R0-resected AEG. Lymph node status: pN0 category versus pN+ category; $P < 0.0001$

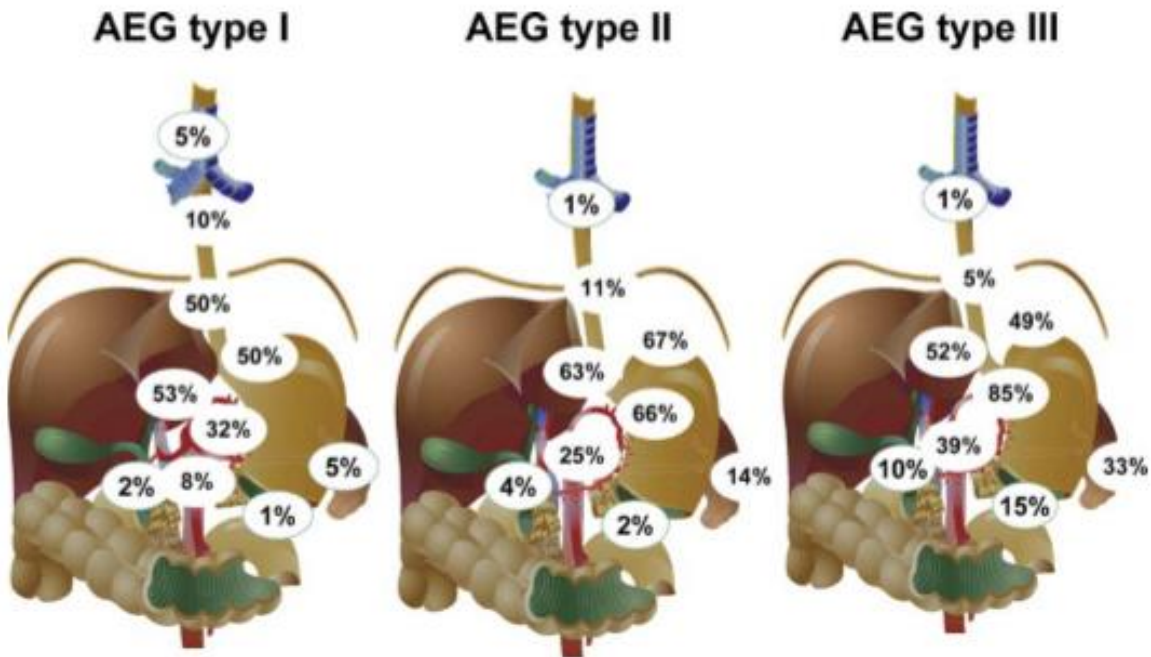


Fig. 5 Pattern of lymph node metastasis of adenocarcinoma of EGJ follow by type

ในแง่ของ Quality of life จากการศึกษพบว่าผู้ป่วยที่ผ่าตัด gastrectomy มี quality of life ที่ดีกว่าการผ่าตัด esophagectomy ดังนั้นในผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดได้ทั้ง gastrectomy และ esophagectomy ถ้าสามารถผ่าตัดให้ได้ R0 resection และ adequate LN dissection แล้ว ควรเลือกทำ gastrectomy จะดีต่อผู้ป่วยมากกว่า

ประเด็นที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือเรื่อง proximal margin ในการทำ gastrectomy ในผู้ป่วย type II, III จากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น พบว่าการตัดให้ได้ proximal margin 2 cm พบว่ามี positive margin และมี anastomosis recurrence 1.4% ดังนั้นการตัดให้ได้ proximal margin แค่มากกว่า 2 cm ก็เพียงพอสำหรับการทำ gastrectomy ใน EGJ type II, III

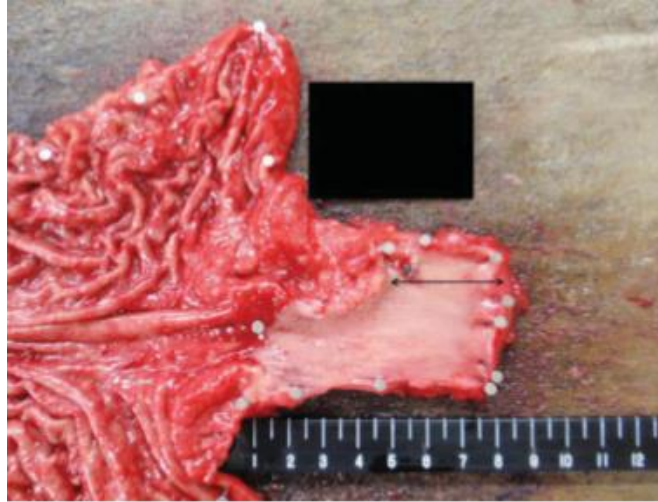


Fig. 6 Surgical specimen of adenocarcinoma of EGJ

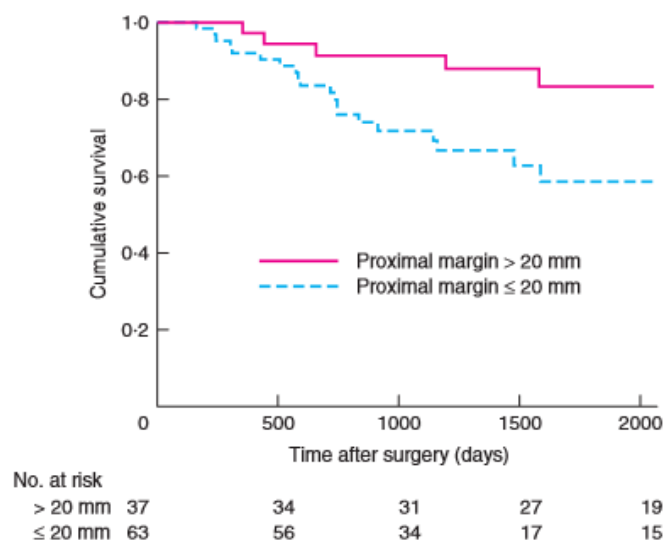


Fig. 7 The 5-year Kaplan Meier survival rate patients who had resected AEG with margin > 2 and < 2 cm

จากการศึกษาใน JCOG9502 ในประเทศญี่ปุ่น เปรียบเทียบการผ่าตัด total gastrectomy ระหว่าง Lt thoracoabdominal กับ abdominal transhiatal approach ใน CA cardia ที่มี esophageal invasion < 3 cm และไม่มี distance metastases พบว่าการทำผ่าตัดเข้าทาง thoracoabdominal สามารถเลาะ mediastinal LN ได้มากขึ้น ตัด esophageal margin ได้มากขึ้น แต่พบว่ามี complication เช่น pneumonia มากขึ้น ขณะที่ survival rate ไม่แตกต่างกันกับกลุ่มที่ทำ transhiatal approach ดังตารางด้านล่าง

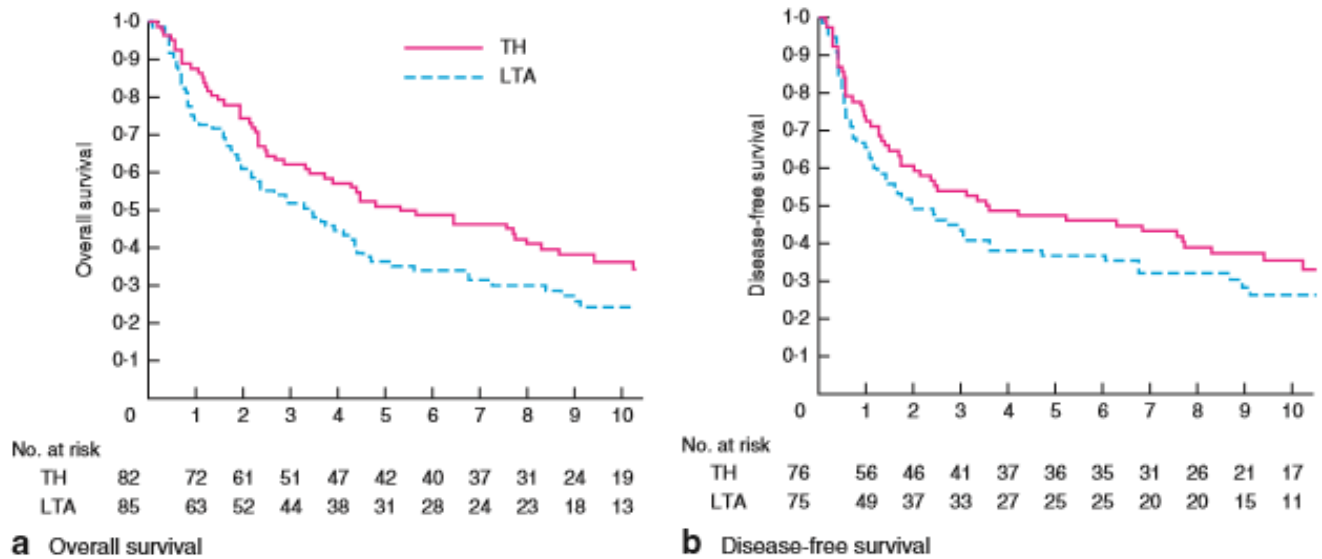


Fig. 8 The 5-year Kaplan Meier survival rate patients who had resected AEG with overall survival (a) and disease free survival (b) by TH (Transhiatal approach) and LTA (Left thoracotomy approach)

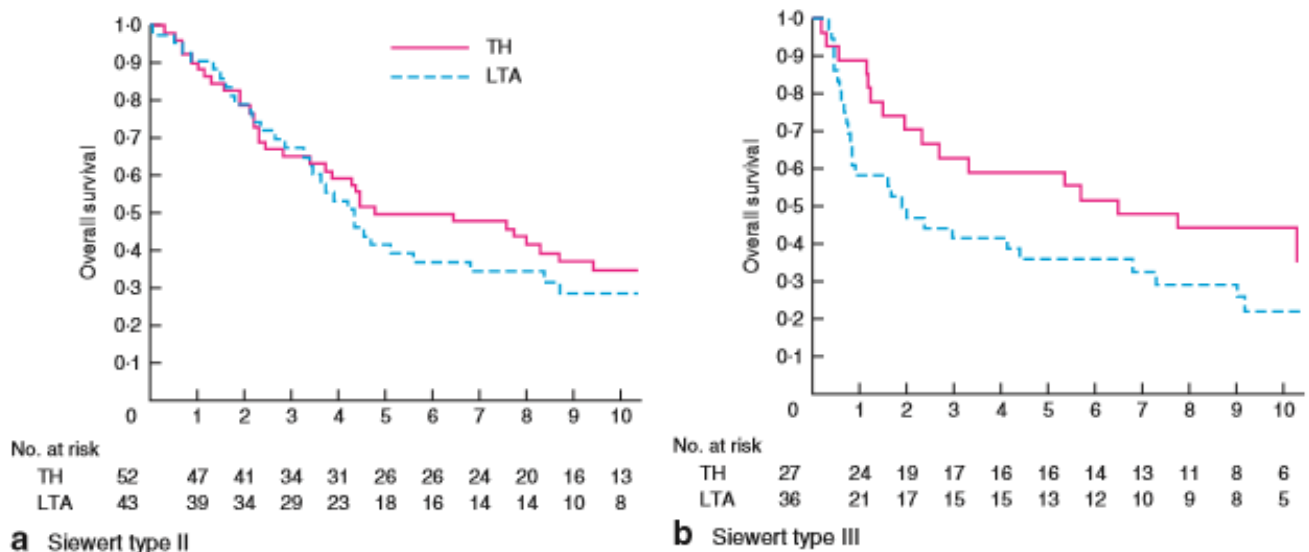


Fig. 9 The 5-year Kaplan Meier survival rate patients who had resected AEG classified by type. (a) and Siewert type II (b) Siewert type III

จึงสรุปได้ว่าการทำ Lt thoracoabdominal approach ใน EGJ type II, III ที่มี esophageal invasion < 3 cm อาจจะไม่มีความจำเป็น

จากการศึกษาในประเทศ Holland เกี่ยวกับการทำ extended transthoracic resection เพื่อเลาะ mediastinal LN เปรียบเทียบกับการทำ transhiatal resection ใน EGJ type I, II พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของ survival rate ดังตารางด้านล่าง จึงสรุปได้ว่าการเลาะ mediastinal LN ใน EGJ type II ไม่มีความจำเป็น

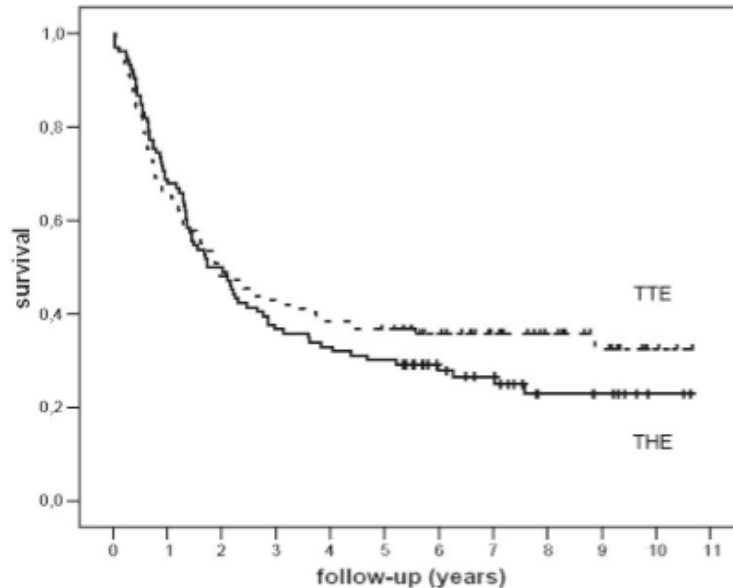


Fig. 10 The 5-year Kaplan Meier survival rate patients who had resected AEG Siewert type II by TTE (a) and THE (b); TTE = Transthoracic esophagectomy, THE = Transhiatal esophagectomy

Characteristic	THE (n = 95)	TTE (n = 110)
Age (yr)		
Median (range)	65 (36–78)	62 (35–78)
Sex		
Male	83 (87%)	95 (86%)
Female	12 (13%)	15 (14%)
ASA class*		
I	34 (36%)	39 (35%)
II	61 (64%)	71 (65%)
Location of tumor†		
Type I	43 (45%)	47 (43%)
Type II	52 (55%)	63 (57%)
Resection‡		
R0	68 (72%)	79 (72%)
R1	24 (25%)	27 (25%)
R2	3 (3%)	4 (3%)
No. positive nodes per patient§		
Median (range)	3.0 (0–31)	4.5 (0–31)
No. patients with 0, 1–8, or >8 positive nodes		
N0	28 (29%)	27 (25%)
N1–8	52 (55%)	52 (47%)
N >8	15 (16%)	31 (28%)

Table 1 Demographic data of patient who performed operation

Table 2 Result of operation of adenocarcinoma of EGJ patients

Characteristic	THE (n = 95)		TTE (n = 110)		P
Follow-up (months)					
Median (range)	26 (0–127)		24 (0–128)		NS
Status at last follow-up	Patients	Percent	Patients	Percent	
Alive	27	28	39	36	NS
Deceased	68	72	71	65	NS
In-hospital	1	2	5	7	NS
Without recurrence	8	12	7	10	NS
With recurrence	59	86	59	83	NS
Locoregional	13	19	16	23	NS
Distant	25	37	21	30	NS
Both	21	31	22	31	NS

ข้อมูลจากการศึกษาต่างๆที่ผ่านมาทำให้ทราบว่า การรักษา adenocarcinoma of EGJ cancer ด้วยวิธีการผ่าตัดนั้นไม่ว่าจะเป็น esophagectomy หรือ gastrectomy หากได้ R0 resection แล้ว oncologic outcome แรกจะไม่แตกต่างกันแต่คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มที่ผ่าตัด gastrectomy จะดีกว่า อย่างไรก็ตามการรักษา EGJ cancer ด้วยวิธีการผ่าตัดอย่างเดียวนั้นมี outcome ที่ไม่ค่อยดีนัก โดยมี 5yr survival ที่ประมาณ 25-30% มี 2yr recurrence และ incidence ของ LN metastases > 50% การผ่าตัดได้ R0 resection แค่ประมาณ 70% เท่านั้น ทำให้การรักษาเสริมด้วยการให้ยาเคมีบำบัดและการฉายแสงเข้ามามีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยมากขึ้น

สำหรับการรักษาเสริมนั้นมีทางเลือกหลายวิธี ไม่ว่าจะเป็น preoperative neoadjuvant chemotherapy/chemoradiation , pre and post operative chemotherapy และ postoperative chemotherapy/chemoradiation โดยมีการศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบการรักษาโดยการให้ radiochemotherapy ร่วมกับการผ่าตัด กับการผ่าตัดอย่างเดียว พบว่าในกลุ่มแรกมี survival rate ที่สูงกว่า ดังตารางด้านล่าง

Table 3 Phase III randomized trials comparing radiochemotherapy plus surgery versus surgery alone

	N° Pts	Accrual	Rate adeno	Tumor site	Dose/Fx (Gy)	Concurrent CT	% pCR (N° pts RTCT arm)	3 yy OS % [RTCT+ surg vs. surg alone]	5 yy OS % [RTCT+ surg vs surg alone]	Median SVV (mth) [RTCT+ surg vs surg alone]	Median fup (mth)
Walsh [43]	113	1990- 1995	100%	Middle+ Lower Esophagus + Cardias	40/2.7	CDDP + 5Fu	25% (13/52)	32 vs. 6 (p=0.01)	-	16 vs 11	10 (0.1-59)
Urba [46]	100	1989- 1994	75%	Proximal+ Middle + Lower Esophagus + GEJ	45/1.5 (twice daily)	CDDP+ 5Fu+ Vinblastine	28% (14/50)	30 vs. 16 (p=0.15)	-	16.9 vs 17.6	98.4 (72-118.8)
Burmeister [48]	256	1994- 2000	62%	Proximal +Middle+ Lower Esophagus	35/2.4	CDDP + 5Fu	16% (16/103)	42 vs. 36 (p=0.57)	21 vs. 19	22.2 vs. 19.3	65 (0.4-120)
Tepper [49]	56	1997- 2000	75%	Toracic Esophagus (below 20 cm)+ GEJ <2cm distal spread in cardia	50.4/1.8	CDDP + 5Fu	40% (10/25)	-	39 vs. 16 (p=0.002)	53.8 vs. 21.5	72 (NR)
Van Hagen [50]	366	2004- 2008	75%	Proximal +Middle+ Lower Esophagus + GEJ	41.2/1.8	Carboplatin + Paclitaxel	29% (47/161)	58 vs. 44 (p=0.003)	47 vs. 34	49.4 vs. 24	45.4 (25.5-80.9)

[Pts: patients; Gy: Gray; pCR: pathological complete response; RTCT: radiochemotherapy; yy: years; OS: overall survival; Surg: surgery; SVV: survival; mth: months; Fup: follow-up; CDDP: Cisplatin; 5Fu: 5fluoruracil].

โดยสรุปแล้วการรักษาหลักของ adenocarcinoma of EGJ ยังคงเป็นการผ่าตัด โดยมีแนวทางดังนี้

- Type I ให้ทำการรักษาตาม guideline ของ esophageal cancer
- Type II หากไม่มี esophageal invasion ให้ทำ transhiatal total gastrectomy แต่ถ้ามี esophageal invasion แนะนำให้ทำ transthoracic esophagectomy
- Type III หากไม่มี esophageal invasion ให้ทำการรักษาตาม guideline ของ gastric cancer แต่ถ้ามี esophageal invasion แนะนำให้ทำ esophagogastrectomy

นอกเหนือจากการผ่าตัดแล้ว การรักษาเสริมโดยการให้ Neoajuvant หรือ adjuvant therapy เป็นสิ่งที่ควรพิจารณาเพื่อประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาผู้ป่วย