



กรมการแพทย์
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ



แนวทาง
การตรวจวินิจฉัยและรักษา
**โรคมะเร็ง
หลอดอาหาร**

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ISBN 978-616-8322-45-1

แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งหลอดอาหาร

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งหลอดอาหาร

พิมพ์ครั้งที่ 1

จำนวนพิมพ์ 100 เล่ม

จำนวนหน้า 88 หน้า

จัดพิมพ์โดย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

สถานที่ติดต่อ กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ : 0 2202 6800 ต่อ 2237

โทรสาร : 0 2644 9097

สงวนลิขสิทธิ์

ISBN 978-616-8322-45-1

พิมพ์ที่

บริษัท โพลีกราฟิก จำกัด

373 ถนนจรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700

โทร. 0 2424 8715 โทรสาร. 0 2879 7082

คำนำ

การจัดทำแนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหาร มีจุดมุ่งหมายที่จะให้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจวินิจฉัยและรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารในประเทศไทย การจัดทำแนวทางฯ ให้ทันสมัยเนื่องจากองค์ความรู้และเทคโนโลยีทางการแพทย์ และบริบทของประเทศไทยมีการพัฒนาปรับเปลี่ยนอย่างรวดเร็วโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติทำหน้าที่เป็นแกนกลางในการประสานงานและ วางแผนการดำเนินการจัดทำแนวทางฯ โดยได้เรียนเชิญประธานจากราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย นายกมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยและสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ร่วมเป็นคณะทำงานรวมทั้งได้สรรหาผู้ทรงคุณวุฒิเพื่อทบทวนแนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหารด้วย ซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเป็นงานศิลปะอย่างหนึ่งในการใช้แนวทางฯนี้อาจขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแลรักษาและสภาพของผู้ป่วยตลอดจนปัจจัยอื่นๆด้วย ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จึงไม่ควรใช้เป็นเอกสารอ้างอิงใดๆ ในทางกฎหมาย

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือแนวทางฯ เล่มนี้ และคณะทำงานยินดีรับคำแนะนำคำวิจารณ์ต่างๆ ที่จะช่วยให้หนังสือได้รับการพัฒนาและปรับปรุงแก้ไข อันจะเป็นประโยชน์ในการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารในประเทศไทยต่อไป

คณะทำงาน

ธันวาคม 2563

สารบัญ

	หน้า
บทนำ	1
ระยะของโรคมะเร็งหลอดอาหารและรอยต่อ	5
แนวทางการปฏิบัติเพื่อการตรวจวินิจฉัยโรค และการประเมินระยะของโรค	11
แนวทางการตรวจวินิจฉัยมะเร็งหลอดอาหารทางรังสีวิทยา	12
แนวทางการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยามะเร็งหลอดอาหารและรอยต่อ	15
แนวทางการรักษามะเร็งหลอดอาหารและรอยต่อ	27
แนวทางในการรักษามะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous cell carcinoma	31
หลักการรักษามะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกด้วยกล้องส่องทางเดินอาหาร	32
หลักการรักษามะเร็งหลอดอาหารด้วยการผ่าตัด	41
การรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous cell carcinoma	47
แนวทางการรักษาโรคมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร	57
การรักษาโรคมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหารระยะต้น	58
หลักการในการรักษาด้วยรังสีในมะเร็งหลอดอาหาร	73
รายนามคณะผู้จัดทำ	85

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 แสดงตำแหน่ง proximal end of the gastric lower mucosal folds	1
ภาพที่ 2 แสดงตำแหน่ง distal end of the esophageal palisade vessels	1
ภาพที่ 3 แสดงการแบ่ง classification ตาม Siewert's classification และ Nishi's classification	2
ภาพที่ 4 แสดงตัวอย่างแผลมะเร็งที่หลอดอาหาร	23
ภาพที่ 5 แสดงตัวอย่างแผลมะเร็งที่บริเวณ EGJ	24
ภาพที่ 6 แสดง Macroscopic finding ตาม Paris classification	33
ภาพที่ 7 แสดงภาพมะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous cell carcinoma ในระยะเริ่มแรกจากการส่องกล้อง	34

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 สูตรยาเคมีบำบัดสำหรับโรคมะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous cell carcinoma ระยะต้น	49
ตารางที่ 2 สูตรยาเคมีบำบัด และผลการรักษาสำหรับโรคมะเร็งหลอดอาหาร ชนิด Squamous cell carcinoma ระยะแพร่กระจาย	53
ตารางที่ 3 สูตรยาเคมีบำบัด และผลการรักษา ชนิด Squamous cell carcinoma ระยะต้น	59
ตารางที่ 4 สูตรยาเคมีบำบัด (Chemotherapy) ยามุ่งเป้า (Targeted Therapy) และยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Immunotherapy)	66

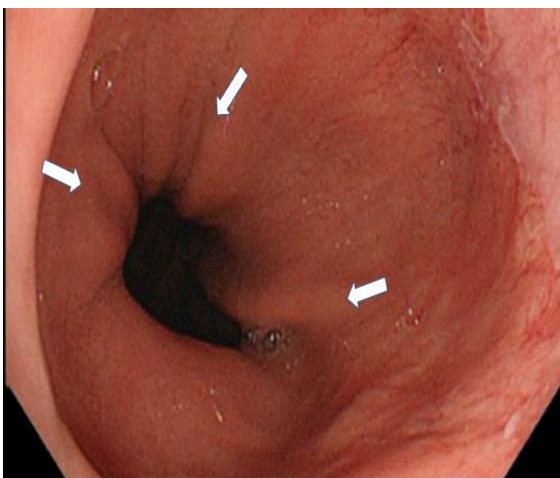
แนวทางการตรวจวินิจฉัยและ รักษาโรคมะเร็งหลอดอาหาร

บทนำ

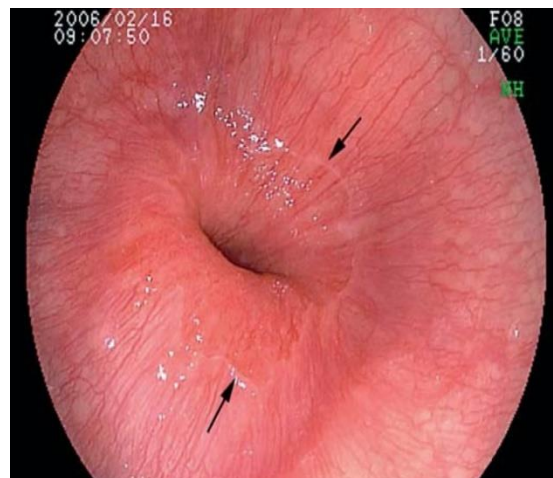
มะเร็งหลอดอาหารและรอยต่อเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับที่ 8 ของโลก ในแต่ละปีมีผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารและรอยต่อมากกว่า 500,000 รายทั่วโลก¹⁻⁵ ในประเทศไทยเป็นมะเร็งที่พบเป็นอันดับที่ 8 ในเพศชาย⁶ หลอดอาหาร (esophagus) เป็นอวัยวะที่อยู่ระหว่าง hypopharynx และกระเพาะอาหาร มีหน้าที่ลำเลียงอาหารจากปากลงสู่กระเพาะอาหาร สามารถจำแนกตำแหน่งของหลอดอาหาร ดังนี้

1. หลอดอาหารส่วนคอ (cervical esophagus) นับจากขอบล่างของกระดูก cricoid จนถึงกระดูก sternal notch
2. หลอดอาหารส่วนช่องอก (thoracic esophagus) นับจากกระดูก sternal notch จนถึงรอยต่อหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร โดยหลอดอาหารส่วนช่องอก แบ่งเป็น
 - 2.1 หลอดอาหารส่วนบน (Upper thoracic) นับตั้งแต่ขอบล่างของกระดูก sternal notch ถึงขอบล่างของเส้นเลือด azygos vein
 - 2.2 หลอดอาหารส่วนกลาง (Middle thoracic) นับตั้งแต่ขอบล่างของเส้นเลือด azygos vein ถึงขอบล่างของเส้นเลือด inferior pulmonary vein
 - 2.3 หลอดอาหารส่วนล่าง (Lower thoracic) ขอบล่างของเส้นเลือด inferior pulmonary vein จนถึงรอยต่อหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร (esophagogastric junction)

รอยต่อหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร (esophagogastric junction หรือ EGJ) ในทางปฏิบัติจะประเมินจากการส่องกล้องโดยทางฝั่งตะวันตก (อเมริกา- ยุโรป) จะยึดเอาขอบบนของ Rugae ของกระเพาะอาหาร (proximal end of the gastric mucosal folds) ถือเป็นรอยต่อของกระเพาะและหลอดอาหาร⁷⁻⁹ ดังภาพที่ 1 แต่ทางฝั่งตะวันออก (ญี่ปุ่น เกาหลีใต้ จีน) จะยึดเอาตำแหน่ง distal end of the lower esophageal palisade vessels เป็นตำแหน่งของ EGJ¹⁰⁻¹¹ ดังภาพที่ 2



ภาพที่ 1: แสดงตำแหน่ง proximal end of the gastric lower mucosal folds

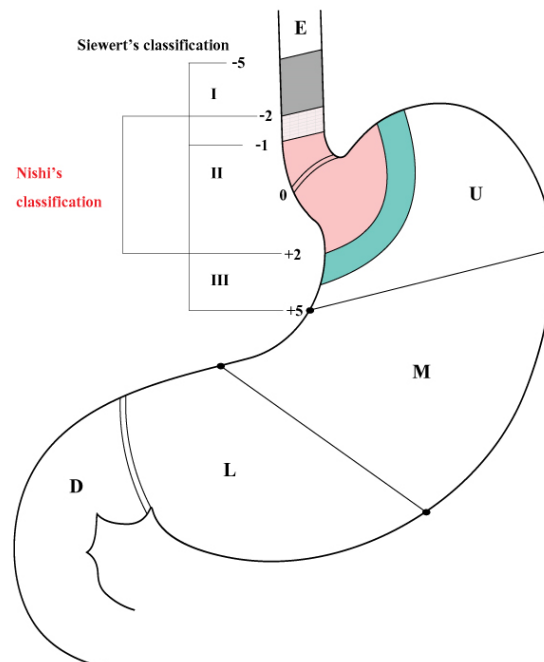


ภาพที่ 2: แสดงตำแหน่ง distal end of the esophageal palisade vessels

โดยที่การระบุตำแหน่งของมะเร็งว่าอยู่ในตำแหน่งไหน จะยึดเอาตำแหน่งกึ่งกลางของก้อนมะเร็งว่าอยู่ที่ตำแหน่งใด มะเร็งหลอดอาหารอาจแบ่งเป็น 2 ชนิด ตามลักษณะทางมิถุนวิทยา (histology) ได้แก่ ชนิด squamous cell carcinoma (SCC) และชนิด adenocarcinoma

มะเร็งชนิด squamous cell carcinoma (SCC) มักพบในตำแหน่งหลอดอาหารบริเวณหลอดอาหารส่วนบน และส่วนกลาง มักพบในประเทศฝั่งเอเชีย ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งชนิดนี้ คือ การสูบบุหรี่และดื่มสุรา¹²⁻¹⁴ มีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า¹⁵⁻¹⁶ ขณะที่มะเร็งชนิด adenocarcinoma มักพบในประเทศฝั่งตะวันตก (อเมริกา ยุโรป) ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ภาวะโรคอ้วน¹⁷ และโรคกรดไหลย้อน¹⁸⁻²⁰ ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะหลอดอาหาร Barrett (Barrett's esophagus)²¹ มะเร็งชนิด SCC เป็นมะเร็งหลอดอาหารและรอยต่อที่พบบ่อยในประเทศไทย

Siewert และคณะ²²⁻²³ ได้แบ่งมะเร็งหลอดอาหารชนิด adenocarcinoma บริเวณ EGJ เป็น 3 โซน ดังภาพที่ 3 ถือเป็นระบบการแบ่งชนิดของมะเร็งบริเวณ EGJ ที่ได้รับความนิยมแพร่หลาย เนื่องจากเข้าใจง่าย โดยจะแบ่งชนิดของมะเร็งตามจุดกึ่งกลางของรอยโรค (epicenter) หากจุดกึ่งกลางของรอยโรคตกอยู่ในโซนใด ก็ให้ถือว่าเป็นมะเร็งโซนนั้น เช่น หากจุดกึ่งกลางของรอยโรค อยู่ที่บริเวณ 3 ซม. เหนือ EGJ ก็จะเป็นมะเร็ง Siewert 1 เป็นต้น การแบ่งชนิดของ Siewert ช่วยบอกแนวทางในการรักษามะเร็งโซนนั้นด้วย เช่น หากเป็น Siewert 1 จะให้รักษาตามแนวทางของมะเร็งหลอดอาหาร ส่วน Siewert 3 จะรักษาตามแนวทางของมะเร็งกระเพาะอาหาร ส่วนมะเร็ง Siewert 2 ซึ่งเป็นมะเร็งที่ epicenter อยู่บริเวณ 1 ซม.เหนือ EGJ และ 2 ซม. ใต้ต่อEGJ ปัจจุบันถือเป็นบริเวณที่เป็นมะเร็งบริเวณ EGJ อย่างแท้จริง (True carcinoma of the cardia) ขณะที่ทางประเทศญี่ปุ่นนั้นยึดตาม Nishi classification²⁴⁻²⁶ ดังภาพที่ 3 โดยจะถือเอามะเร็งที่ epicenter อยู่บริเวณ 2 ซม. เหนือและใต้ต่อ EGJ โดยไม่สนใจว่า histological เป็นแบบใด อาจเป็นได้ทั้ง squamous cell carcinoma, adenocarcinoma หรือมะเร็งชนิดอื่นๆ ในแนวทางการรักษาในปัจจุบัน มักอ้างอิงตาม Siewert classification เป็นหลัก



ภาพที่ 3: แสดงการแบ่ง classification ตาม Siewert's classification และ Nishi's classification

เอกสารอ้างอิง

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–917.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225–49.
3. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2241–52.
4. Lepage C, Racht B, Jooste V, Faivre J, Coleman MP. Continuing rapid increase in esophageal adenocarcinoma in England and Wales. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2694–99.
5. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 142–46.
6. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, et al. Cancer in Thailand. Volume VIII, 2010-2012.
7. Chandrasoma PT, Lokuhetty DM, Demeester TR et al. Definition of histopathologic changes in gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24: 344–51.
8. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y et al. Histology of the gastroesophageal junction: an autopsy study. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24: 402–9.
9. McClave SA, Boyce HW Jr, Gottfried MR. Early diagnosis of columnar-lined esophagus: a new endoscopic diagnostic criterion. *Gastrointest. Endosc.* 1987; 33: 413–6.
10. The Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th edn. Tokyo, Japan: Kanehara & Co., LTD., 2015.
11. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma, 14th edn. Tokyo, Japan: Kanehara & Co., LTD., 2010.
12. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;85:340-346.
13. Engel LS, Chow W-H, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1404-1413.
14. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007;165:1424-1433.

15. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol* 2007;17:38-44.
16. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC cancer staging manual* (ed 8). New York, NY: Springer; 2017.
17. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013;24:609-617.
18. Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin* 2013;63:232-248.
19. Cossentino MJ, Wong RK. Barrett's esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis* 2003;14:128-135.
20. Cameron AJ, Romero Y. Symptomatic gastro-oesophageal reflux as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2000;46:754-755.
21. Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2009;361:2548-2556.
22. Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the gastroesophageal junction classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus*. 1996;9:173-82.
23. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. 1998;85:1457-9.
24. Nishi M, Noumura H, Kajisa T, Aiko T, Kaneko Y, Kawaji T, et al. Surgical problem of carcinoma in the esophagogastric junction (In Japanese with English abstract). *Stomach Intest*. 1978;13:1497-507.
25. Japanese classification of gastric cancer, 3rd English ed. Japanese Gastric Cancer Association; 2011.
26. Japanese classification of esophageal cancer, 11th ed. Tokyo: Japan Esophageal Society; 2015.

ระยะของโรคมะเร็งหลอดอาหารและรอยต่อ

ปัจจุบันการแบ่งระยะของโรคมะเร็งหลอดอาหารและรอยต่อ อ้างอิงตาม American Joint Committee on cancer (AJCC) และ TNM staging classification for carcinoma of the esophagus and Esophagogastric junction (8th ed,2017) ดังนี้

T	Primary tumor
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	High-grade dysplasia, defined as malignant cells confined to the epithelium by the basement membrane
T1	Tumor invades the lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a	Tumor invades the lamina propria or muscularis mucosae
T1b	Tumor invades the submucosa
T2	Tumor invades the muscularis propria
T3	Tumor invades adventitia
T4	Tumor invades adjacent structures
T4a	Tumor invades the pleura, pericardium, azygos vein, diaphragm, or peritoneum
T4b	Tumor invades other adjacent structures, such as the aorta, vertebral body, or airway
N	Regional Lymph Nodes
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in one or two regional lymph nodes
N2	Metastasis in three to six regional lymph nodes
N3	Metastasis in seven or more regional lymph nodes

M	Distant Metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
G	Histologic Grade
GX	Grade cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated, undifferentiated

Location Location Criteria

X	Location unknown
Upper	Cervical esophagus to lower border of azygos vein
Middle	Lower border of azygos vein to lower border of inferior pulmonary vein
Lower	Lower border of inferior pulmonary vein to stomach, including gastroesophageal junction

Note: Location is defined by the position of the epicenter of the tumor in the esophagus

AJCC Prognostic Stage Groups (Squamous Cell Carcinoma)

Clinical Staging (cTNM)

	cT	cN	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0-1	M0
Stage II	T2	N0-1	M0
	T3	N0	M0
Stage III	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
Stage IVA	T4a	N0-2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

Pathological (pTNM)

	pT	pN	M	G	Location
Stage 0	Tis	N0	M0	N/A	Any
Stage IA	T1a	N0	M0	G1	Any
	T1a	N0	M0	Gx	Any
Stage IB	T1a	N0	M0	G2-3	Any
	T1b	N0	M0	G1-3	Any
	T1b	N0	M0	Gx	Any
	T2	N0	M0	G1	Any
Stage IIA	T2	N0	M0	G2-3	Any
	T2	N0	M0	Gx	Any
	T3	N0	M0	G1-3	Lower
	T3	N0	M0	G1	Upper/middle
Stage IIB	T3	N0	M0	G2-3	Upper/Middle
	T3	N0	M0	Gx	Lower/Upper/Middle
	T3	N0	M0	Any	Location X
	T1	N1	M0	Any	Any
Stage IIIA	T1	N2	M0	Any	Any
	T2	N1	M0	Any	Any
Stage IIIB	T2	N2	M0	Any	Any
	T3	N1-2	M0	Any	Any
	T4a	N0-1	M0	Any	Any
Stage IVA	T4a	N2	M0	Any	Any
	T4b	N0-2	M0	Any	Any
	Any T	N3	M0	Any	Any
Stage IVB	Any T	Any N	M1	Any	Any

Postneoadjuvant Therapy (ypTNM)

	ypT	ypN	M
Stage I	T0-2	N0	M0
Stage II	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0-2	N1	M0
Stage IIIB	T3	N1	M0
	T0-3	N2	M0
	T4a	N0	M0
Stage IVA	T4a	N1-2	M0
	T4a	Nx	M0
	T4b	N0-2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

AJCC Prognosis Stage Group (adenocarcinoma)

Clinical Staging (cTNM)

	cT	cN	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T1	N1	M0
Stage IIB	T2	N0	M0
Stage III	T2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
	T4a	N0-1	M0
Stage IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

Pathological (pTNM)

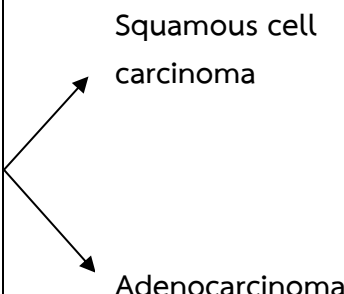
	pT	pN	M	G
Stage 0	Tis	N0	M0	N/A
Stage IA	T1a	N0	M0	G1
	T1a	N0	M0	Gx
Stage IB	T1a	N0	M0	G2
	T1b	N0	M0	G1-2
	T1b	N0	M0	Gx
Stage IC	T1	N0	M0	G3
	T2	N0	M0	G1-2
Stage IIA	T2	N0	M0	G3
	T2	N0	M0	Gx
Stage IIB	T1	N1	M0	Any
	T3	N0	M0	Any
Stage IIIA	T1	N2	M0	Any
	T2	N1	M0	Any
Stage IIIB	T2	N2	M0	Any
	T3	N1-2	M0	Any
	T4a	N0-1	M0	Any
Stage IVA	T4a	N2	M0	Any
	T4b	N0-2	M0	Any
	Any T	N3	M0	Any
Stage IVB	Any T	Any N	M1	Any

Postneoadjuvant Therapy (ypTNM)

	ypT	ypN	M
Stage I	T0-2	N0	M0
Stage II	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0-2	N1	M0
Stage IIIB	T3	N1	M0
	T0-3	N2	M0
	T4a	N0	M0
Stage IVA	T4a	N1-2	M0
	T4a	Nx	M0
	T4b	N0-2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

แนวทางการตรวจวินิจฉัย โรคมะเร็งหลอดอาหาร

แนวทางการปฏิบัติเพื่อการตรวจวินิจฉัยโรค และการประเมินระยะของโรค

<ul style="list-style-type: none"> ● ซักประวัติตรวจร่างกาย ● ส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น และทำการตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy) ● ตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกและช่องท้อง (CT chest & abdomen) ● FDG-PET CT พิจารณาทำในกรณีไม่พบการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น(M1) ● Endoscopic ultrasound (EUS) ในผู้ป่วยที่ไม่พบการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (M1) แนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่สามารถรักษาด้วย endoscopic treatment ● ตรวจชิ้นเนื้อบริเวณที่สงสัยว่ามีการกระจาย(M1) หากทำได้ไม่ยาก ● Bronchoscopy ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งอยู่ที่ระดับ carina หรือสูงกว่า และหากไม่พบการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (M1) ● ประเมินภาวะโภชนาการ (malnutrition) ● แนะนำและให้คำปรึกษาเรื่องการหยุดบุหรี่ สุรา หรือยาเสพติด ● พิจารณาส่ง HER2 testing หากพบการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น(M1) (ในมะเร็งชนิด adenocarcinoma) ● ซักประวัติการเป็นมะเร็งในครอบครัว 	 <p style="text-align: center;">Squamous cell carcinoma</p> <p style="text-align: center;">Adenocarcinoma</p>
--	--

เอกสารอ้างอิง

1. NCCN guideline for esophageal & esophagogastric junction version 5.2022

แนวทางการตรวจวินิจฉัยมะเร็งหลอดอาหารทางรังสีวิทยา

Role of imaging in evaluation of esophageal cancer

การตรวจทางรังสีวิทยาที่มีบทบาทในการประเมิน esophageal cancer ได้แก่ barium swallow, endoscopic ultrasound (EUS), CT และ PET โดยจะช่วยการประเมิน local disease และ distant metastasis ซึ่งการตรวจแต่ละชนิดมีข้อดีและข้อจำกัดแตกต่างกันไป

Barium swallow:

จะมีบทบาทค่อนข้างน้อย โดยทั่วไปอาจเป็นการประเมินเบื้องต้นเมื่อมีสงสัยว่า เป็นมะเร็งหลอดอาหาร โดยจะประเมินว่าตำแหน่งของก้อนอยู่บริเวณไหน แต่ไม่สามารถบอก depth of tumor invasion, nodal stage และ distant metastasis ได้

Endoscopic ultrasound (EUS)

เป็นการตรวจที่ดีที่สุดในการประเมิน T staging เพราะสามารถแยกผนังชั้นต่างๆของ esophagus ได้ชัดเจน โดยการแยกระหว่างระยะ T1 T2 และ T3 มีความแม่นยำสูงถึงประมาณ 90 % หากยังพบมี fat plane ระหว่างก้อนมะเร็งและอวัยวะข้างเคียงจะสามารถบอกได้ว่าไม่ใช่ระยะ T4 (exclude T4 stage) โดยมี specificity โดยในการประเมิน T stage โดยรวมทุกระยะถึง 99 % อย่างไรก็ตามก็ยังมีข้อจำกัดในการประเมินระยะของโรคในรายที่มีการตีบแคบของหลอดอาหาร ทำให้ไม่สามารถใส่หัวตรวจผ่านบริเวณนั้นได้ นอกจากนี้ผลการตรวจยังขึ้นอยู่กับ ความชำนาญของผู้ตรวจ (operator dependent) และมีข้อจำกัดในการประเมิน distant metastasis เนื่องจากครอบคลุมพื้นที่ในการตรวจค่อนข้างจำกัด อย่างไรก็ตามก็สำหรับการประเมินต่อมน้ำเหลืองด้วย EUS มีความถูกต้องประมาณ 72-80 % โดยใช้ขนาดและลักษณะรูปร่างพื้นฐานเป็นเกณฑ์ นอกจากนี้ยังสามารถทำการเจาะดูดชิ้นเนื้อเพื่อการตรวจทางพยาธิได้อีกด้วย

CT SCAN

เป็นการตรวจที่มีมักใช้ในการประเมินระยะของโรค โดยเฉพาะการประเมินว่ามี distant metastasis หรือไม่ เช่น ปอด ตับ ต่อมหมวกไต โดย CT จะมีความไวสูงในการตรวจหา pulmonary nodule อย่างไรก็ตามก็เนื่องจากมักพบ incidental pulmonary nodules ได้บ่อย ในบางกรณีอาจต้องมีการเอาชิ้นเนื้อไปตรวจเพื่อยืนยันผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา หรืออาจต้องมีการตรวจติดตามดูว่ามีขนาดโตขึ้นหรือไม่ นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดในการประเมินการกระจายของโรคไปที่กระดูก ซึ่ง CT จะมีความไวน้อยกว่าการประเมินด้วย bone scan, PET และ MRI

สำหรับการประเมิน T stage ด้วยการตรวจ CT จะมีข้อจำกัดคือไม่สามารถแยกระยะ T1 และ T2 ออกจากกันได้ เนื่องจากไม่สามารถแยกผนังชั้นต่างๆของ esophagus ได้ การวินิจฉัยมะเร็งระยะ T3 คือ การที่พบบีก้อนมะเร็งลุกล้ำเกินผนังของ esophagus ออกมาบริเวณ periesophageal fat แต่ยังเห็น normal fat plane ระหว่างก้อนมะเร็งกับอวัยวะใกล้เคียง ถ้ามีการลุกล้ำของก้อนมะเร็งไปยังอวัยวะข้างเคียงถือว่าเป็น T4 แต่บางครั้งในการวินิจฉัย T3 และระยะ T4 ก็อาจมีข้อจำกัดอยู่บ้างในกรณีที่ผู้ป่วยพอมมาก และมี periesophageal fat ค่อนข้างน้อยซึ่งทำให้ความถูกต้องในการวินิจฉัยลดน้อยลง

การวินิจฉัยการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองด้วยการตรวจ CT นอกจากจะใช้ขนาดของต่อมน้ำเหลือง เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยแล้ว ยังใช้ลักษณะรูปพรรณสัณฐานของต่อมน้ำเหลือง เป็นเกณฑ์ช่วยในการวินิจฉัยช่วยให้ความแม่นยำเพิ่มมากขึ้น เช่น benign lymph node จะมีรูปร่างคล้ายไขชอบเขตเรียบ ส่วน malignant lymph node มักมีรูปร่างกลม อย่างไรก็ตามก็ยังไม่ค่อยมีความแม่นยำมากนัก โดยพบว่าการประเมิน N stage ด้วย CT มี accuracy ประมาณ 46-58%, sensitivity 63-87 % และ specificity ประมาณ 14-43 % โดยอาจมีการประเมินต่ำกว่าความเป็นจริงได้ ในกรณีของมะเร็งที่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่มีขนาดปกติ หรืออาจเกิดการประเมินเกินกว่าความเป็นจริงได้ในกรณีที่ต่อมน้ำเหลืองโตจากสาเหตุอื่นๆ นอกจากนั้นในบางรายที่ก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองอยู่ติดกัน อาจไม่สามารถแยกต่อมน้ำเหลืองที่มีการกระจายของมะเร็งจากก้อนมะเร็งได้

FDG PET

มีประโยชน์มากในการตรวจหา distant metastasis โดยเฉพาะถ้าการกระจายของมะเร็งไปยังบริเวณที่อาจอยู่นอกเหนือความคาดหมาย ซึ่งไม่ได้รับการประเมินด้วย CT เช่น สมอง กระดูกหรือผิวหนัง เป็นต้น เนื่องจากการตรวจ FDG PET จะครอบคลุมทุกส่วนของร่างกาย โดยมีรายงานว่าผลการตรวจด้วย FDG PET ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการดูแลรักษาผู้ป่วยถึง 14-40 % อย่างไรก็ตามเนื่องจากโอกาสในการเกิด distant metastasis ในมะเร็งระยะเริ่มต้นค่อนข้างน้อย และค่าใช้จ่ายในการตรวจ PET ค่อนข้างสูงดังนั้นจึงยังไม่แนะนำการตรวจนี้ในผู้ป่วยทุกราย

การตรวจพบก้อนมะเร็งจาก FDG-PET จะขึ้นอยู่กับลักษณะ expression rate ของ GLU-1 และขนาดของก้อนมะเร็ง ซึ่งขนาดของก้อนที่สามารถตรวจพบคือขนาด 5 มิลลิเมตรขึ้นไป โดยมี pooled sensitivity ในการตรวจพบ primary tumor อยู่ที่ 92.7% แต่มีข้อจำกัดในการตรวจคือ ไม่สามารถประเมิน depth of muscular invasion และ extent of tumor invasionได้ เนื่องจากมีความละเอียดของภาพต่ำ (low spatial and contrast resolution) ดังนั้นในมะเร็งระยะต้น Tis, T1 และ T2 อาจตรวจไม่พบโดย FDG PET (false negative) โดยทั่วไปมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma จะมี high FDG uptake มากกว่ามะเร็งชนิด adenocarcinoma นอกจากนี้พบว่า มะเร็ง adenocarcinoma ชนิดที่สร้างเยื่อเมือกออกมา (mucin-producing adenocarcinoma) อาจพบว่าไม่มี FDG uptake หรือมี low FDG uptake และอาจพบ false positive ได้ในรายที่เป็น esophagitis หรือ gastroesophageal reflux

ข้อดีของ FDG PET คือ สามารถตรวจหาการกระจายของมะเร็งในต่อมน้ำเหลือง ที่มีขนาดปกติได้ โดยมี sensitivity, specificity และ accuracy สูงกว่าการตรวจด้วย CT โดยพบว่ามี pooled-sensitivity 51 % และ pooled-specificity 81% อย่างไรก็ตามในกรณีที่ต่อมน้ำเหลืองนั้น อยู่ใกล้กับก้อนมะเร็ง FDG PET อาจถูกบดบังจากก้อนมะเร็งที่อยู่ใกล้เคียงได้

Role of imaging in assessment of therapeutic response

EUS

การประเมินการตอบสนองของการรักษาหลังจากการให้ neoadjuvant therapy ด้วย EUS ยังมีข้อจำกัดค่อนข้างมาก เนื่องจากอาจไม่สามารถแยก fibrosis หรือ inflammation ออกจาก residual tumor ได้ อาจทำให้เกิด overstaging หรือ understaging ได้ ความถูกต้องในการประเมิน T และ N stage หลังจาก chemoradiation ค่อนข้างน้อยประมาณ 35% และ 40% ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดในรายที่เกิดการตีบแคบของหลอดอาหาร หรือมีการอักเสบของหลอดอาหารหลังจากการรักษา

CT

การประเมินการตอบสนองของการรักษาหลังด้วย CT พบว่ามีรายงาน sensitivity และ specificity อยู่ในช่วงค่อนข้างต่ำคือ 27- 55 % และ 50- 91 % ตามลำดับ ซึ่ง CT มีข้อจำกัดคือไม่สามารถแยก fibrosis หรือ inflammation ออกจาก residual tumor ได้อย่างถูกต้อง

PET/CT หรือ FDG PET

ในปัจจุบันถือเป็นการตรวจที่ดีที่สุดในการประเมินการตอบสนองการรักษาด้วย neoadjuvant treatment ของมะเร็งหลอดอาหาร จากการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) จาก 13 งานวิจัย พบว่าถ้ามีการลดลงของค่า SUV max 50% ภายใน 2 อาทิตย์หลังจากเริ่มการรักษา เปรียบเทียบกับก่อนการรักษาจะเป็นตัวพยากรณ์ว่ามะเร็งนั้นมีการตอบสนองการรักษาคือ อย่างไรก็ดี pooled sensitivity และ specificity มีค่าประมาณ 70 % เท่านั้น นอกจากนั้นการเปรียบเทียบระหว่าง PET/CT แต่ละครั้งก็มีข้อจำกัด เช่น เทคนิคการตรวจของแต่ละแห่งอาจไม่เหมือนกัน และในการเลือก region of interest เพื่อวัดค่า SUV max ก็อาจมีความแตกต่างได้ทั้งตำแหน่งและขนาดของพื้นที่ที่วัดค่า ทำให้มีโอกาสเกิดข้อผิดพลาดได้ ดังนั้นในการรักษาผู้ป่วยที่ถูกประเมินว่ามี complete response จากการประเมินด้วย FDG PET จึงควรระมัดระวัง โดยมีรายงานว่าพบ locoregional recurrence ในผู้ป่วยที่มี complete response จากการประเมินด้วย FDG PET และไม่ได้รับการผ่าตัดหลังจาก ถึง 42 % นอกจากนั้นในการศึกษาผู้ป่วย 284 ราย พบว่าการประเมินการตอบสนองการักษาโดยใช้ FDG PET ร่วมกับ EUS มีค่า specificity เพียง 30% เมื่อเปรียบเทียบกับผลการตรวจทางพยาธิ ดังนั้นในปัจจุบันถึงแม้จะพบว่าผู้ป่วยมี complete response จากการประเมินด้วย FDG PET ก็ยังคงควรได้รับการผ่าตัด esophagectomy ถ้าผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามในการทำผ่าตัด

เอกสารอ้างอิง

1. Hong SJ, Kim TJ, Nam KB, Lee IS, Yang HC, Cho S, et al. New TNM staging system for esophageal cancer: what chest radiologists need to know. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2014;34(6):1722-40.
2. Tirumani H, Rosenthal MH, Tirumani SH, Shinagare AB, Krajewski KM, Ramaiya NH. Esophageal Carcinoma: Current Concepts in the Role of Imaging in Staging and Management. Can Assoc Radiol J. 2015;66(2):130-9.
3. Goh V, Prezzi D, Mallia A, Bashir U, Stirling JJ, John J, et al. Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging of Gastrointestinal Cancers. Seminars in ultrasound, CT, and MR. 2016;37(4):352-7.
4. Griffin Y. Esophageal Cancer: Role of Imaging in Primary Staging and Response Assessment Post Neoadjuvant Therapy. Seminars in ultrasound, CT, and MR. 2016;37(4):339-51.

การวัดระยะต่างๆ จากตัวอย่างชิ้นเนื้อ

1. วัดความยาวของสิ่งส่งตรวจทั้งหมด โดยแยกวัดความยาวของหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร
2. วัดเส้นผ่าศูนย์กลาง (diameter) หรือเส้นรอบวง (circumference) ของขอบรอยตัดบน (proximal margin) และขอบรอยตัดล่าง (distal margin)
3. วัดเส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดอาหารบริเวณส่วนต้นเหนือต่อรอยโรคที่ขยายออก (dilated proximal site) หรือส่วนที่ตีบ (stenosis)
4. วัดขนาดของรอยโรคโดยวัดจาก ด้านกว้างและยาว และวัด ความลึกจากหน้าตัดของก้อนเมื่อผ่า ผ่านกลางรอยโรคถึงบริเวณที่ลึกที่สุดของรอยโรค
5. วัดระยะห่างของรอยโรคกับขอบรอยตัดทั้งบนและล่าง (proximal and distal margins) และ ระยะห่างของรอยโรคกับ esophagogastric junction

การบรรยายลักษณะรอยโรค

1. บอกลักษณะของก้อนเนื้อออก: fungating, ulcerative, infiltrative
2. พิจารณาและบรรยายขอบของก้อนเนื้อออก: pushing border, infiltrative border
3. ระบุตำแหน่งของรอยโรค: upper, mid, lower portion of esophagus หรือ esophagogastric junction
4. บรรยายลักษณะหน้าตัดของก้อนเนื้อออก: solid, necrotic area, hemorrhage
5. ประเมินความลึกของรอยโรค: เมื่อวัดดูด้วยตาเปล่า (gross depth) ให้วัดระยะห่างจากก้อน เนื้อออกไปยัง radial margin
6. ประเมินและระบุจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบ โดยวัดจากขนาดที่เล็กที่สุดจนถึงขนาดใหญ่ ที่สุดที่ตรวจพบ
7. ในกรณีได้รับการรักษามาก่อน (prior chemoradiation) ลักษณะก้อนอาจจะไม่เห็นด้วยตาเปล่า โดยอาจจะพบเป็นแผล หรือเป็นบริเวณที่แข็งมากขึ้นจากการเกิดพังผืดที่เป็นผลจากการรักษา

การตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อ

1. ในกรณีไม่ได้รับการรักษามาก่อน (naive) และมีรอยโรคชัดเจน
 - ตัดรอยโรคอย่างน้อย 2 sections ที่แสดงรอยโรคกับผนังหลอดอาหาร และ/หรือกระเพาะอาหารที่อยู่ติดกัน (transitional zone) ทั้ง 2 ด้าน
 - ตัดรอยโรคอย่างน้อย 1 section ที่แสดงถึงรอยโรคที่ลึกที่สุด (ควรแสดงให้เห็นผิวด้านเยื่อบุ และผิวนอกสุดของผนังหลอดอาหาร) และบริเวณ radial margin ของรอยโรค
2. ในกรณีได้รับการรักษามาก่อน (prior chemo radiation)
 - ให้พยายามตัดรอยโรคทั้งหมด หรือถ้าไม่เห็นรอยโรคชัดเจน ให้สุ่มตัดบริเวณแผล, ก้นแผล และ บริเวณ EGJ ทั้งหมด เพื่อนำมาประเมินรอยโรคส่วนที่เหลือจากการรักษา
 1. ถ้าพบมีรอยโรคอื่นในส่วนที่เหลือของหลอดอาหาร เช่น Barrett's esophagus, inlet patch หรือ glycogenic acanthosis ให้ตัดมาด้วย
 2. จากขอบรอยตัดบน (proximal margin) : ตัดขวางจากขอบ (en face) 0.3 - 0.5 เซนติเมตร โดยรอบ หรือตัดตามยาวตั้งฉาก (perpendicular) ประมาณ 2.0 - 2.5 เซนติเมตร จากปลาย สุดเข้าหาก้อน

*กรณีตัดตามยาวตั้งฉาก (perpendicular) มักใช้ในกรณีที่ก้อนอยู่ชิดขอบรอยตัด และประเมินยากด้วยตาเปล่าว่าขอบพันก้อนหรือไม่ ตัดส่วนที่คิดว่าชิดขอบที่สุดมาประเมินด้วยกล้องจุลทรรศน์

3. จากขอบรอยตัดล่าง (distal margin): ตัดขวางจากขอบ 0.3 - 0.5 เซนติเมตร โดยรอบ หรือตัดตามยาวตั้งฉากจากขอบรอยตัดของหลอดอาหาร/กระเพาะอาหารที่เปิดแล้ว

*กรณีตัดตามยาวตั้งฉาก (perpendicular) มักใช้ในกรณีที่ก้อนอยู่ชิดขอบรอยตัดเช่นกัน

4. เก็บต่อมน้ำเหลืองโดยรอบหลอดอาหารทั้งหมดที่ตรวจพบ (regional lymph nodes) หากมีการแยกกลุ่มต่อมน้ำเหลืองโดยศัลยแพทย์ ให้รายงานแยก

- กรณีต่อมน้ำเหลือง ขนาด 0.5 - 1.0 เซนติเมตร ให้ตัดแบ่งครึ่งเป็นอย่างน้อย

- กรณีต่อมน้ำเหลือง ขนาดมากกว่า 1.0 เซนติเมตร ให้ตัดซอย (serial section)

ตัวอย่างการบรรยายด้วยตาเปล่า : ชิ้นเนื้อจาก Esophagogastrectomy

Received fresh esophagogastrectomy specimen with labeled the patient's name and unit number; SCO a portion of esophagus, measuring 20 cm in length and 4 cm in circumference, attached with a partial gastric portion, measuring 5 cm in length and 10 cm in circumference. There is an ulcerative circumferential infiltrative mass, measuring 3 cm in length and 3 cm width, with irregular border, arising at the gastro esophageal junction. Cut sections show tumor infiltration from the mucosa into the muscularis propria, with extension close to the adventitia. Tumor is present at 0.1 cm from the radial (deep) margin which is inked. The tumor is noted at 15 cm from the proximal margin and 7 cm from the distal margin. The esophageal mucosa adjacent to the tumor displays pink tan and finely granular. The remainder of the mucosal surfaces are unremarkable. Several lymph nodes are found in the surrounding soft tissue, ranging from 0.1 to 1 cm in the greatest dimension. Representative sections are taken and submitted as follows:

Cassettes A-C: Tumor with the deepest invasion and radial margin

Cassettes D: Tumor with its proximal end

Cassettes E: Tumor with its distal end

Cassettes F: Proximal margin, en face section

Cassettes G: Distal margin, perpendicular/en face section

Cassettes H: Sampling the rest of esophageal mucosa/Abnormal esophageal mucosa

Cassettes I-K: Dissected lymph nodes

การให้การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา
(Diagnostic checklist)

คำจำกัดความ และหมายเหตุ

1. Procedure

- Esophagectomy
 Esophagogastrectomy
 Other (specify): _____
 Not specified

2. Specimen includes:

- Esophagus _____ cm. (length x resection end diameter)
 Stomach _____ cm. (greater curvature length x resection end diameter)

3. Tumor Site (select all that apply)

- Cervical (proximal) esophagus
 Mid esophagus
 Distal esophagus
 Esophagogastric junction (EGJ)
 Proximal stomach/cardia
 Other (specify): _____
 Esophagus, not otherwise specified

4. Relationship of Tumor to Esophagogastric Junction (EGJ)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Tumor is entirely located within the tubular esophagus and does not involve the EGJ | -มะเร็งอยู่บริเวณหลอดอาหารเท่านั้น |
| <input type="checkbox"/> Tumor midpoint lies in the distal esophagus <i>and</i> tumor involves the EGJ | -มะเร็งอยู่บริเวณหลอดอาหาร และรอยต่อกระเพาะอาหาร |
| <input type="checkbox"/> Tumor midpoint is located at the EGJ | -มะเร็งอยู่บริเวณรอยต่อกระเพาะอาหาร |
| <input type="checkbox"/> Tumor midpoint is 2 cm or less into the proximal stomach or cardia and tumor involves the EGJ | -มะเร็งอยู่บริเวณรอยต่อกระเพาะอาหาร และกระเพาะอาหารส่วนต้น ซึ่งมีจุดศูนย์กลางของมะเร็งอยู่บริเวณกระเพาะอาหารส่วนต้น แต่ไม่เกิน 2 เซนติเมตรจากรอยต่อกระเพาะอาหาร |
| <input type="checkbox"/> Cannot be assessed | -ไม่สามารถประเมินได้ |

5. Tumor Size

The greatest dimension (centimeters): _____

cm

+ Additional dimensions (centimeters): _____ x

_____ cm

___ Cannot be determined (explain): _____

6. Tumor configuration

___ Exophytic (pedunculated or sessile)

___ Ulcerative

___ Diffuse infiltrative

___ Other (specify): _____

7. Depth of invasion

___ T0 : No evidence of primary tumor

___ Tis : High-grade dysplasia/carcinoma in situ, defined as malignant cells confined to the epithelium by the basement membrane

___ T1a : Tumor invades lamina propria or muscularis mucosae

___ T1b : Tumor invades submucosa

___ T2 : Tumor invades muscularis propria

___ T3 : Tumor invades adventitia

___ T4a : Tumor invades pleura, pericardium, azygos vein, diaphragm, or peritoneum

___ T4b : Tumor invades other adjacent structures, such as aorta, vertebral body or airway

___ Cannot be assessed

**กรณีได้รับการรักษาแบบ neoadjuvant*

therapy: จะไม่นำ acellular mucin pool มาใช้ในการประเมิน

*ไม่พบเซลล์มะเร็งในเยื่อบุหรือผนังหลอดอาหาร
เนื้องอกจำกัดอยู่ในบริเวณเยื่อชั้น epithelium
ไม่ทะลุผ่าน basement membrane*

*มะเร็งลุกลามเข้าสู่ชั้น lamina propria,
muscularis mucosae หรือ submucosa*

มะเร็งลุกลามเข้าสู่ชั้น submucosa

มะเร็งลุกลามเข้าสู่ผนังกล้ามเนื้อ

มะเร็งลุกลามสู่เยื่อภายนอกหลอดอาหาร

*มะเร็งลุกลามไปยัง pleura, pericardium,
azygos vein, diaphragm หรือ peritoneum*

มะเร็งลุกลามไปอวัยวะข้างเคียง เช่น aorta,

กระดูกสันหลัง หรือ ทางเดินหายใจ

ไม่สามารถประเมินได้

8. Histologic type

- Squamous cell carcinoma
 Adenocarcinoma
 Adenosquamous carcinoma
 Basaloid squamous cell carcinoma
 Spindle cell (squamous) carcinoma
 Verrucous (squamous) carcinoma
 Adenoid cystic carcinoma
 Mucoepidermoid carcinoma
 NET G1 : Well differentiated
 neuroendocrine tumor (Ki-67 ___% , mitosis ___
 /10HPF)
 NET G2 : Well differentiated
 neuroendocrine tumor (Ki-67 ___% , mitosis ___
 /10HPF)
 NET G3 : Well differentiated
 neuroendocrine tumor (Ki-67 ___% , mitosis ___
 /10HPF)
 Neuroendocrine carcinoma (small cell,
 large cell, poorly differentiated)
 Mixed adenoneuroendocrine carcinoma
 Undifferentiated carcinoma
 Other: ระบุ _____

9. Histologic grade

- Grade 1 - Well differentiated
 Grade 2 - Moderately differentiated
 Grade 3 - Poorly differentiated

*ไม่ต้องให้เกรดกรณีเป็นมะเร็งชนิด adenoid
 cystic carcinoma, mucoepidermoid
 carcinoma, well differentiated
 neuroendocrine tumor และ
 neuroendocrine carcinoma

**10. Status of lymphovascular and perineural
invasions**

- Lymphovascular invasion: Present or absent
 - Perineural invasion : Present or absent

11. Regional lymph nodes

- Number of lymph nodes examined: _____
- Number of lymph nodes involved: _____
- Extranodal extension : Present or absent

*กรณีได้รับการรักษาแบบ *neoadjuvant therapy*: จะไม่นำ *acellular mucin pool* มาใช้ในการประเมิน
จำนวนต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด
จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่มีมะเร็งกระจายเข้าไป

12. Status of proximal, distal and radial margins

- ___ R0 – No cancer at resection margin
_____ cm from proximal margin
_____ cm from distal margin
_____ cm from radial margin
- ___ R1 – Microscopic residual cancer
- ___ R2 – Macroscopic residual cancer or M1

ไม่พบมะเร็งบริเวณรอยตัด

พบเซลล์มะเร็งบริเวณรอยตัด เมื่อตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์

พบเนื้อเยื่อมะเร็งบริเวณรอยตัด เมื่อดูด้วยตาเปล่า หรือมีการกระจายไปอวัยวะอื่นในระยะ M1

13. Additional features

- ___ Polyp
- ___ Ulcer
- ___ Barrett's esophagus
- ___ Other (specify):

14. Tumor regression score (modified Ryan Scheme)*:

___ 0 – Complete response (No viable cancer cells)

___ 1 – Near complete response (Only small clusters or single cancer cells remaining)

___ 2 – Partial response (Residual cancer remaining with evident of tumor regression but more than small clusters or single cancer cells)

___ 3 – Poor or no response (Minimal or no tumor kill; extensive residual cancer)

—4 Not applicable

ไม่พบความผิดปกติจากการตรวจด้วยตาเปล่า และตรวจไม่พบเซลล์มะเร็งด้วยกล้องจุลทรรศน์

มักไม่พบความผิดปกติจากการตรวจด้วยตาเปล่า แต่พบเซลล์มะเร็งเหลือเพียงกลุ่มเล็กๆ (หรือเป็นเซลล์เดี่ยวๆ) ด้วยกล้องจุลทรรศน์

อาจพบความผิดปกติเพียงเล็กน้อยจากการตรวจด้วยตาเปล่า พบร่องรอยของการรักษา และเหลือเซลล์มะเร็งชัดเจน

มักพบก้อนมะเร็งชัดเจน จากการตรวจด้วยตาเปล่า พบเซลล์มะเร็งเหลือจำนวนมาก (ไม่พบ หรือ พบร่องรอยของการรักษาเพียงเล็กน้อย)

ไม่มีรายละเอียดการรักษา

* ใช้ในกรณีที่มีการรักษามาก่อนและใช้ในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา แต่ไม่มีผลต่อการพยากรณ์โรค

หมายเหตุ: การย้อม Her 2 ให้พิจารณาเป็นข้อแนะนำของพยาธิแพทย์ ในกรณีที่ตรวจพบ well differentiated adenocarcinoma บริเวณ EGJ เท่านั้น



ภาพที่ 4: ตัวอย่างแผลมะเร็งที่หลุดอาหาร



ภาพที่ 5: ตัวอย่างแผลมะเร็งที่บริเวณ EGJ

เอกสารอ้างอิง

1. Shi C, Berlin J, Branton PA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the esophagus. College of American Pathologists. Cersion 4.0.0.0; 2017.
2. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.

แนวทางการรักษา โรคมะเร็งหลอดอาหาร

แนวทางการรักษามะเร็งหลอดอาหารและรอยต่อ

โดยทั่วไปมักแบ่งมะเร็งหลอดอาหารและรอยต่อเป็น 3 ระยะ¹ คือ

1. Superficial carcinoma หรือ early cancer เป็นระยะที่มะเร็งยังไม่เกินชั้น submucosa แบ่งเป็น Tis, T1a และ T1b ปัจจุบันพบมะเร็งหลอดอาหารระยะนี้มากขึ้นเพราะความก้าวหน้าทางการส่องกล้องและการคัดกรองมะเร็ง ในอดีตการผ่าตัด esophagectomy เป็นวิธีการรักษามะเร็งหลอดอาหารและรอยต่อในระยะนี้ แต่ปัจจุบันมีการประเมินระยะของโรครก่อนผ่าตัดแม่นยำขึ้น พบว่าการใช้ส่องกล้องอัลตราซาวด์ (endoscopic ultrasound, EUS) ใน T1a lesion มี sensitivity และ specificity ร้อยละ 85 และ 87 ตามลำดับ ใน T1b มี sensitivity และ specificity ร้อยละ 86 และ 86 ตามลำดับ² โดยที่อุบัติการณ์การกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วย T1a พบเพียงร้อยละ 0-9 ขณะที่ T1b LN metastasis พบถึงร้อยละ 8-67 ขึ้นกับความลึกของมะเร็งในชั้น submucosa³⁻⁶ ด้วยเหตุผลดังกล่าว ปัจจุบันการรักษามะเร็งหลอดอาหารที่ประเมิน clinical staging เป็น Tis หรือ T1a จะพิจารณารักษาโดย endoscopic treatment เนื่องจากอุบัติการณ์ของ LN metastasis ต่ำ (รายละเอียดอยู่ในหัวข้อ “หลักการรักษามะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกด้วยกล้องส่องทางเดินอาหาร”) ขณะที่ T1b จะพิจารณารักษาโดยการผ่าตัด (upfront esophagectomy)
2. Loco-regional carcinoma คือ มะเร็งหลอดอาหารที่อยู่ในระยะ $\geq T2$, N positive, M0 ซึ่งพบได้บ่อยและพยากรณ์โรคไม่ดี ปัจจุบันการผ่าตัด esophagectomy เพียงอย่างเดียว เหมาะสำหรับผู้ป่วย T2N0 เท่านั้น^{7,8} สำหรับมะเร็งหลอดอาหารระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced esophageal cancer) หมายถึงมะเร็งหลอดอาหารระยะ $> T2$ และ/หรือ N positive ปัจจุบันนิยมใช้การรักษาแบบผสมผสาน (multimodality treatment)
3. Metastatic squamous cell carcinoma คือ มะเร็งหลอดอาหารที่มีการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น การรักษาผู้ป่วยในระยะนี้ คือ การรักษาแบบประคับประคองและเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย เช่น การใส่ esophageal stent เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถทานอาหารได้ทางปาก การฉายแสงเพื่อลดอาการปวด เป็นต้น

การรักษาแบบผสมผสาน (Multimodality treatment)

ในอดีตการรักษามะเร็งหลอดอาหารด้วยการผ่าตัดหลอดอาหารเพียงอย่างเดียว มีอัตราการรอดที่ 5 ปี ประมาณร้อยละ 10-20⁹⁻¹³ และมีอัตราการเกิด morbidity และ mortality สูง¹⁴⁻¹⁶ การที่ผลการรักษาด้วยการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวได้ผลการรักษาที่ไม่ดี อาจเกิดจากปัจจัย 2 ประการ คือ

- 1) T และ N stage พบว่ามะเร็งหลอดอาหารมีการกระจายไปสู่ต่อมน้ำเหลืองได้ตั้งแต่ระยะแรกๆ ดังนั้นผู้ป่วยในระยะ locally advance ยังมีโอกาสที่จะมีการกระจายไปสู่ต่อมน้ำเหลืองได้ถึง 20-85% ขึ้นกับความลึกของรอยโรค¹⁷ การผ่าตัดเพียงอย่างเดียวอาจไม่สามารถควบคุมโรคที่แพร่กระจายออกไปได้
- 2) R0 resection เนื่องด้วยหลอดอาหารอยู่ท่ามกลางอวัยวะสำคัญหลายอวัยวะ ทำให้ยากที่จะผ่าตัดรอยโรคออกทั้งหมด หากอยู่ใกล้อวัยวะสำคัญ เช่น หลอดลม หัวใจ

ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงได้มีการศึกษาหาวิธีอื่นมาช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต นำมาซึ่งการรักษาแบบผสมผสาน เช่น การให้ยาเคมีบำบัด ช่วยเรื่อง micrometastasis หรือ systemic disease การฉายรังสีช่วยเรื่อง loco-regional control และ R0 resection โดยการรักษาแบบผสมผสานมีดังต่อไปนี้

- 1) การให้ยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาก่อนผ่าตัด (Preoperative CCRT)
- 2) การให้ยาเคมีบำบัดก่อนและหลังผ่าตัด (Perioperative chemotherapy)
- 3) การให้ยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาหลังผ่าตัด (Adjuvant CCRT)
- 4) การให้ Definitive CCRT

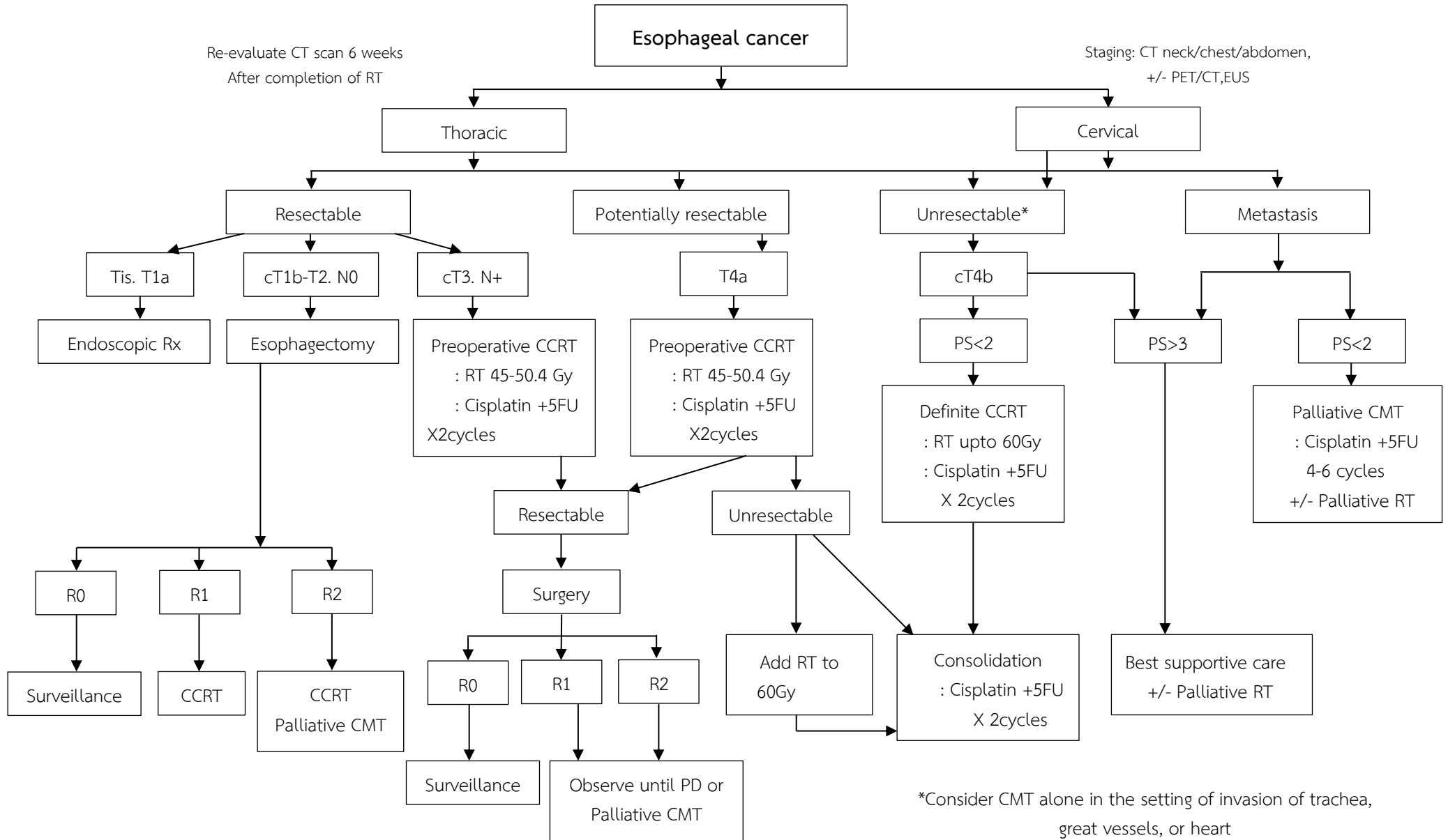
โดยที่การรักษาในแต่ละแบบ จะเหมาะกับการมะเร็งในแต่ละชนิดและตำแหน่งต่างๆ ดังจะกล่าวในหัวข้อต่อไป

เอกสารอ้างอิง

27. Batra R, Malhotra G, Singh S, et al. Managing Squamous Cell Esophageal Cancer. *Surg Clin N Am* 2019;99:529–541.
28. Thosani N, Singh H, Kapadia A, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012;75:242–53.
29. Endo M, Yoshino K, Kawano T, et al. Clinicopathologic analysis of lymph node metastasis in surgically resected superficial cancer of the thoracic esophagus. *Dis Esophagus* 2000;13:125–9.
30. Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, et al. Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy. *World J Surg* 2001;25:424–31.
31. Shimada H, Nabeya Y, Matsubara H, et al. Prediction of lymph node status in patients with superficial esophageal carcinoma: analysis of 160 surgically resected cancers. *Am J Surg* 2006;191:250–4.
32. Yamashina T, Ishihara R, Nagai K, et al. Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2013;108:544–51.
33. Pennathur A, Farkas A, Krasinskas AM, et al. Esophagectomy for T1 esophageal cancer: outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1048–55.
34. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery Alone Versus Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Stage I and II Esophageal Cancer: Final Analysis of Randomized Controlled Phase III Trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014;32:1-10.
35. Muller J, Erasmi H, Stelzner M, et al. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br. J. Surg.* 1990;77:845-57.

36. Hulcher JB, Tijssen JG, Obertop H, et al. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:306-13.
37. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-84.
38. Bosset J-, Gignoux M, Triboulet J-, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337:161-7.
39. Altorki N, Kent M, Ferrara C, et al. Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 2002;236:177-83.
40. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003;349:2117-27.
41. Dimick JB, Wainess RM, Upchurch GR Jr, et al. National trends in outcomes for esophageal resection. *Ann Thorac Surg* 2005;79:212-6.
42. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, et al. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *J Am Med Assoc* 1998;280:1747-51.
43. De Meester S. Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment. *Ann Surg Oncol* 2006;13

แผนภาพที่ 1 แนวทางในการรักษามะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous cell carcinoma



หลักการรักษามะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกด้วยกล้องส่องทางเดินอาหาร (Principle of Endoscopic Resection for Early Esophageal Cancer)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ประสิทธิ์ มหาวงศ์ขจิต.นพ.

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

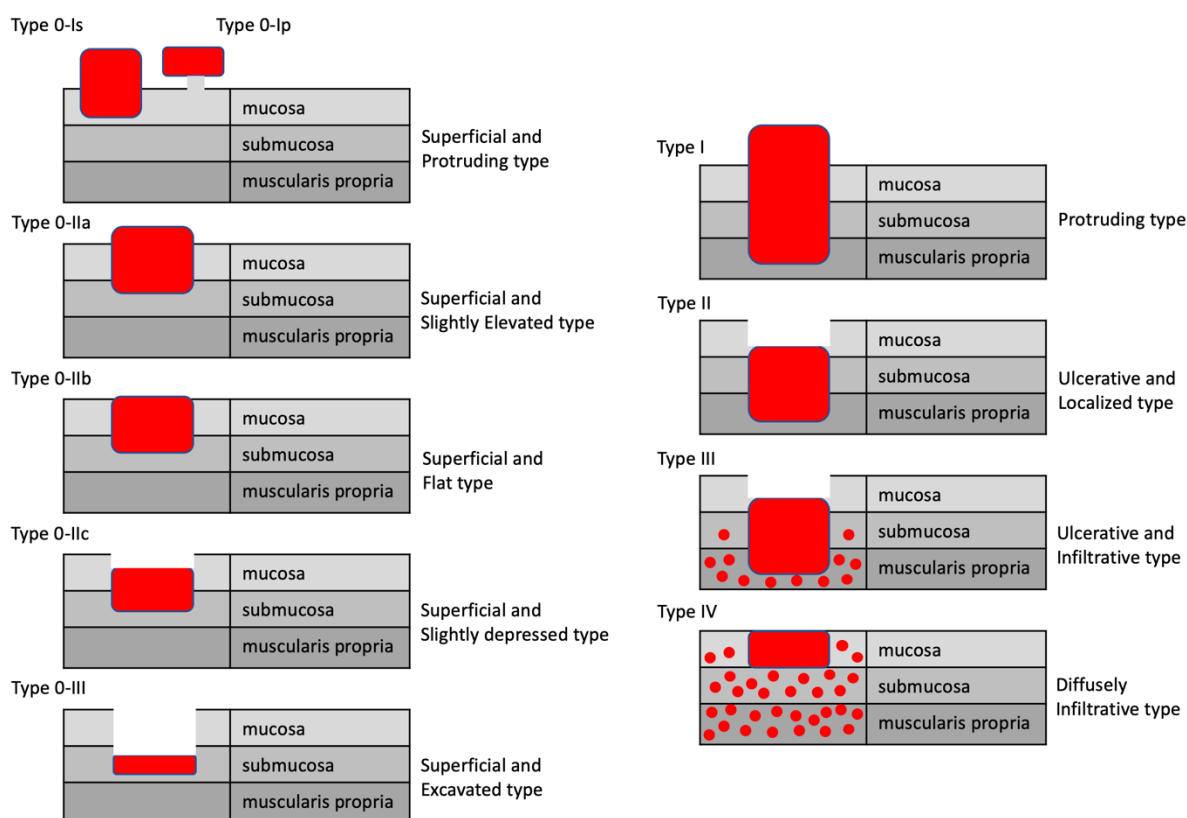
บทนำ (Introduction)

ปัจจุบันการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น (Upper gastrointestinal endoscopy) มีบทบาทสำคัญอย่างมากเกี่ยวกับมะเร็งหลอดอาหารทั้งการตรวจคัดกรอง (Screening) การวินิจฉัย (Diagnosis) การรักษา (Treatment) และการติดตามผู้ป่วยหลังการรักษา (Surveillance) โดยหลักการสำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous cell carcinoma ในระยะเริ่มแรก (Early esophageal cancer) ให้หายขาดด้วยกล้องส่องทางเดินอาหารนั้นอ้างอิงจากความรู้เกี่ยวกับความสัมพันธ์ของความลึกและการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองของมะเร็งหลอดอาหาร มีรายงานอุบัติการณ์ของการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองของมะเร็งหลอดอาหารที่อยู่ในชั้นเยื่อเมือก (Mucosa) เพียงร้อยละ 0-9 ในขณะที่การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในชั้นใต้เยื่อเมือก (Submucosa) อยู่ที่ร้อยละ 8-67¹⁻⁴ ดังนั้นมะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกที่มีความลึกที่จำกัดอยู่ในชั้นเยื่อเมือกหรืออ้างอิงตาม 8th AJCC/UICC cancer staging manual 8th edition 2017⁵ คือ Tis และ T1a ถือเป็นกลุ่มที่มีความเหมาะสมสำหรับการรักษาด้วยกล้องส่องทางเดินอาหาร⁶⁻⁹ สำหรับมะเร็งหลอดอาหารที่มีความลึกอยู่ในชั้นใต้เยื่อเมือก หรือ T1b แนะนำให้ทำการรักษาด้วยการผ่าตัด⁶⁻¹⁰

แม้ว่าปัจจุบันมีการพัฒนาไปอย่างมากเกี่ยวกับวิธีการ เทคนิค และทักษะของศัลยแพทย์ในการรักษามะเร็งหลอดอาหารด้วยการผ่าตัด (Esophagectomy) แต่การผ่าตัดมะเร็งหลอดอาหารยังคงเป็นการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงและมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดสูง¹¹⁻¹³ การรักษามะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกด้วยกล้องส่องทางเดินอาหารจึงสามารถลดความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากการผ่าตัดในผู้ป่วย ดังนั้นการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นจึงถือเป็นหัวใจสำคัญในการตรวจคัดกรอง การวินิจฉัย และการคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมในการรักษาด้วยกล้องส่องทางเดินอาหาร

การตรวจวินิจฉัยและคัดเลือกผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกที่เหมาะสมสำหรับการรักษาด้วยกล้องส่องทางเดินอาหาร (Endoscopic diagnosis and patient selection of early esophageal cancer for endoscopic resection)

การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นและสังเกตอย่างถี่ถ้วนในแต่ละส่วนของหลอดอาหารโดยพิจารณาตามลักษณะรอยโรค (Lesion) ที่พบจากการส่องกล้อง (Macroscopic finding) ซึ่งมะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกจะพบเป็น Type 0 โดยแบ่งออกได้เป็น Type 0-I, 0-IIa, 0-IIb, 0-IIc, 0-III¹⁴⁻¹⁵ ดังแสดงในภาพที่ 6



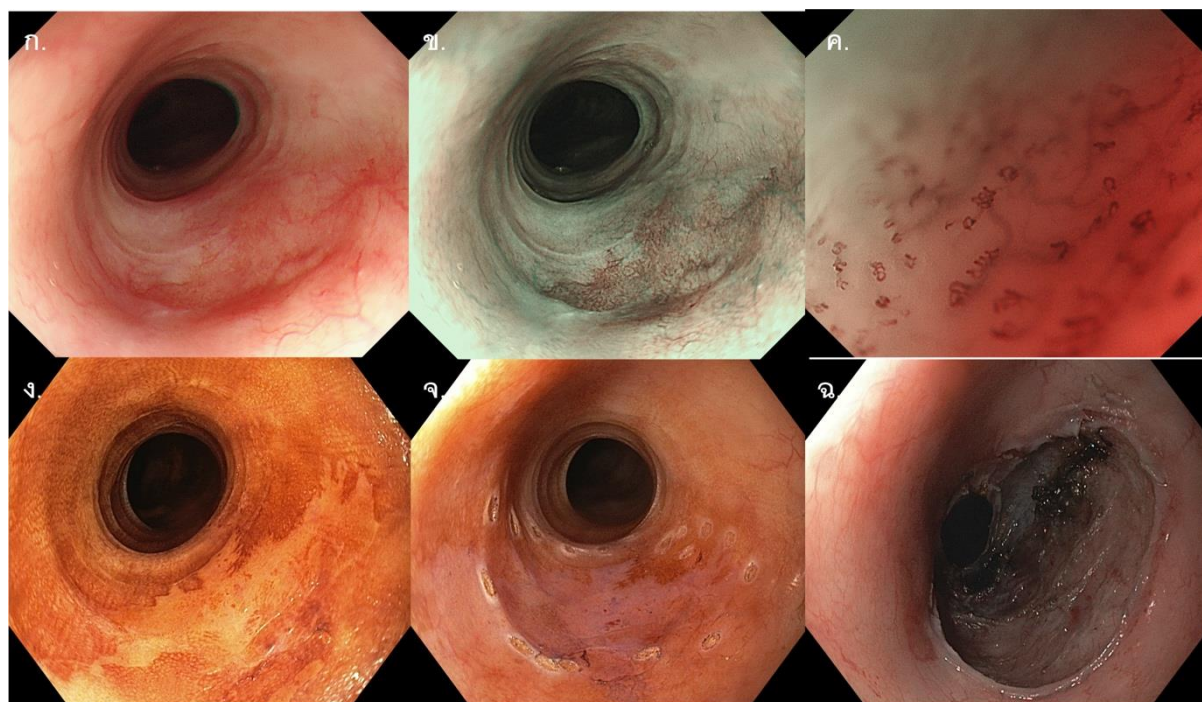
ภาพที่ 6: แสดง Macroscopic finding ตาม Paris classification

นอกจากนี้การใช้กล้องที่มีความคมชัดและความละเอียดของภาพสูง (High-resolution endoscopic imaging) ร่วมกับเทคนิคในการปรับสเปกตรัมของแหล่งกำเนิดแสงให้ปล่อยแสงที่มีความยาวคลื่นในระดับที่ต้องการ ทำให้เกิดความแตกต่างของสีระหว่างหลอดเลือดฝอยที่อยู่ด้านบนกับหลอดเลือดฝอยที่อยู่ในชั้นที่ลึก

ลงไปและผนังเยื่อบุหลอดอาหาร (Narrow-band imaging; NBI) ช่วยให้ตรวจพบรอยโรคที่หลอดอาหารได้ชัดเจนยิ่งขึ้น¹⁶⁻¹⁷

การขยายภาพ (Magnifying endoscopy; ME) เพื่อดูลักษณะของหลอดเลือดฝอย intrapapillary capillary loop (IPCL) และ Avascular area (AVA) โดยมะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกที่เหมาะสมในการรักษาด้วยกล้องส่องทางเดินอาหารจะพบเป็น Type B1 หรือ small AVA เนื่องจากสัมพันธ์กับความลึกของมะเร็งที่อยู่ในชั้น Intraepithelial และ Lamina propria (T1a EP, T1a LPM) ซึ่งไม่มีรายงานอุบัติการณ์ของการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ส่วนมะเร็งที่อยู่ในชั้น Muscularis mucosae (T1a MM) มีรายงานอุบัติการณ์การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 9^{1-4,18-21}

การใช้ Lugol's solution ย้อมเยื่อบุหลอดอาหารและรอยโรค (Chromoendoscopy) สามารถช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกและระบุขอบเขตของรอยโรคได้ บริเวณที่เห็นหลังการย้อมแล้วไม่ติดสีไอโอดีน (Iodine-unstained area) บ่งได้ถึงการมีภาวะอักเสบของหลอดอาหาร, low-grade intraepithelial neoplasia (LGIN), high-grade intraepithelial neoplasia (HGIN)²² หากบริเวณที่ไม่ติดสีไอโอดีนมีลักษณะเป็นสีชมพูคล้ายสีของเนื้อปลาแซลมอน (Pink Color Sign; PCS) ถือเป็นลักษณะเฉพาะที่สามารถให้การวินิจฉัยมะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกได้^{23,24} ดังตัวอย่างแสดงในภาพที่ 7



ภาพที่ 7: แสดงภาพมะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous cell carcinoma ในระยะเริ่มแรกจากการส่องกล้อง

- (ก.) รอยโรคมีลักษณะ Paris classification Type 0-IIb
- (ข.) Narrow-band imaging (NBI)
- (ค.) Magnifying endoscopy (ME) แสดงให้เห็น IPCL Type B1
- (ง.) Chromoendoscopy โดยการใช้ Lugol's solution แสดงให้เห็น Iodine-unstained area
- (จ.) แสดงให้เห็น Pink Color Sign (PCS) และการทำ Endoscopic marking สำหรับขอบเขตในการทำ Endoscopic submucosal dissection (ESD)
- (ฉ.) หลอดอาหารหลังได้รับการรักษาโดย ESD (Post ESD)

การส่องกล้องหลอดอาหารด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (Endoscopic ultrasound; EUS) เป็นอีกการตรวจที่ช่วยให้ข้อมูลเกี่ยวกับความลึกของรอยโรคและต่อมน้ำเหลืองบริเวณรอบหลอดอาหารเพื่อร่วมการตัดสินใจในการให้การรักษาด้วยกล้องส่องทางเดินอาหาร โดยความจำเป็นในการตรวจเพิ่มเติมด้วย EUS เปรียบเทียบกับการใช้ ME ร่วมกับ NBI ในแต่ละงานวิจัยยังมีข้อสรุปที่แตกต่างกัน^{25,26} อย่างไรก็ตามทั้ง EUS และ ME ในประเทศไทยยังมีข้อจำกัดจากอุปกรณ์ในแต่และสถาบันและทักษะความชำนาญของแพทย์ผู้ทำการส่องกล้องซึ่งต้องมีพัฒนากันต่อไป

ก่อนการวินิจฉัยและประเมินความลึกของมะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกเพื่อประกอบการตัดสินใจในการให้การรักษาด้วยกล้องส่องทางเดินอาหารด้วยวิธีการต่าง ๆ ดังกล่าวมาแล้ว ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจร่างกายอย่างละเอียดและตรวจเพิ่มเติมเพื่อกำหนดระยะของโรคตามลักษณะทางคลินิก (Clinical staging) ว่าไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะอื่น ๆ ด้วยวิธีการต่าง ๆ ได้แก่ CT Neck/Chest/abdomen, positron-emission tomography (PET) และต้องได้รับการประเมินสภาพความแข็งแรงของร่างกายร่วมด้วย (Patient performance status)

การรักษามะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกด้วยกล้องส่องทางเดินอาหาร (Endoscopic Resection for Early Esophageal Cancer)

การรักษามะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกด้วยกล้องส่องทางเดินอาหารนั้นสามารถทำได้โดยการตัดมะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกด้วยกล้องส่องทางเดินอาหาร (Endoscopic resection: ER) โดยหลักการสำคัญในการรักษาด้วยวิธีการนี้คือ การตัดมะเร็งออกทั้งหมดทั้งขอบเขตโดยรอบด้านเยื่อเมือกของหลอดอาหาร (Mucosal margin) และขอบเขตด้านความลึก (Depth margin) เรียกว่า R0 resection โดยวิธีการของ ER ได้แก่ Endoscopic mucosal resection (EMR) และ Endoscopic submucosal dissection (ESD)

การพิจารณาเลือกการรักษาแบบ EMR หรือ ESD นั้น ปัจจัยที่สำคัญคือขนาดรอยโรคของมะเร็งหลอดอาหาร การตัดด้วยวิธีการ EMR มีข้อจำกัดในรอยโรคที่มีขนาดใหญ่ซึ่งอาจทำให้มีการตัดหลายครั้ง ได้ชิ้นเนื้อหลายชิ้นในการส่งตรวจพยาธิวิทยา (Piecemeal resection) ทำให้ได้ข้อมูลจากพยาธิวิทยาไม่สมบูรณ์ สำหรับ ESD มีข้อเด่นเนื่องจากสามารถตัดแบบ En bloc R0 resection ทำให้ได้ขอบเขตชิ้นเนื้อเป็นชิ้นเดียวสำหรับส่งตรวจทางพยาธิวิทยาและได้ข้อมูลเพิ่มเติมจากการรักษาด้วยกล้องส่องทางเดินอาหารเพื่อการรักษาหรือติดตามในผู้ป่วยต่อไป⁶⁻⁹ ข้อพิจารณาเกี่ยวกับขนาดรอยโรคเปรียบเทียบระหว่าง EMR และ ESD นั้นมีข้อสรุปแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา การศึกษาของ Ishihara R. และคณะรายงานว่าไม่มีความแตกต่างของการได้ R0 resection และการกลับเป็นซ้ำในมะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกในขนาดที่น้อยกว่า 15 มิลลิเมตร²⁷ การศึกษา Meta-analysis ของ Cao Y. และคณะแสดงถึงความแตกต่างของรอยโรคตั้งแต่ 10 มิลลิเมตรพบอัตราของ En bloc resection ใน ESD เหนือกว่า EMR²⁸ ส่วนการศึกษาของ Balmadrid B. และคณะไม่พบความแตกต่างของการกลับเป็นซ้ำในมะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกในขนาดที่น้อยกว่า 20 มิลลิเมตร²⁹ ดังนั้นการเลือกวิธีการของ ER ให้คำนึงถึง En bloc R0 resection เป็นหลัก หากรอยโรคที่พิจารณาสามารถทำได้ทั้งสองวิธีสามารถเลือกวิธีการใดก็ได้ แต่หากรอยโรคมีแนวโน้มไม่สามารถได้ En bloc R0 resection จากวิธีการ EMR ได้ให้เลือกวิธีการ ESD

แม้ ESD จะมีข้อเด่นกว่าดังที่กล่าวมาแล้วแต่ข้อภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจาก ESD โดยเฉพาะหลอดอาหารทะลุ (Perforation) และ การมีเลือดออก (Bleeding) เป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงในการตัดสินใจให้การรักษา โดย ESD ถือเป็น การรักษาโดยใช้กล้องส่องทางเดินอาหารที่ใช้ทักษะสูงดังนั้นจึงแนะนำให้ทำในสถาบันหรือแพทย์ที่มีประสบการณ์จึงจะได้ผลการรักษาที่ดีตามมา⁶⁻⁹

การทำ ESD สำหรับรอยโรคของมะเร็งที่มีขนาดโดยรอบภายในมากกว่า 3/4 ของหลอดอาหารจะต้องคำนึงถึงความเสี่ยงในการตีบหลังการรักษาด้วย ESD โดยให้พิจารณาการถ่างขยายป้องกันด้วยบอลลูน (Prophylactic balloon dilatation) การฉีดสเตียรอยด์เฉพาะที่ (Local steroid injection) หรือการให้สเตียรอยด์รับประทานเพื่อป้องกันการตีบแคบหลังการรักษาด้วย ESD⁷

หลังจาก ER แล้วผลทางพยาธิวิทยาจะต้องเป็น R0 resection โดยมะเร็งหลอดอาหารจะต้องมีคลัสต์อยู่ในชั้น Intraepithelial และ Lamina propria (T1a EP, T1a LPM) หากมะเร็งหลอดอาหารลึกถึงชั้น Muscularis mucosae (T1a MM) และมีลักษณะ Lymphatic invasion หรือ Vascular invasion ให้พิจารณาการรักษาเพิ่มเติมโดยการผ่าตัด หรือการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด⁷

ภายหลังการรักษาด้วยกล้องส่องทางเดินอาหารให้ทำการติดตามผู้ป่วยด้วยการส่องกล้องทุก 3 เดือนในช่วง 1 ปีแรก และทุก 6 เดือนในช่วงปีที่ 2 หลังจากนั้นให้ติดตามส่องกล้องต่อไปทุกปี^{6,8}

สรุป (Conclusion)

มะเร็งหลอดอาหารถือเป็นหนึ่งในมะเร็งที่มีความสำคัญทางสาธารณสุขในประเทศไทย เนื่องจากผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ในระยะลุกลามทำให้ได้ผลการรักษาและพยากรณ์โรคที่ไม่ดี การตรวจคัดกรองและพบโรคหรือการวินิจฉัยผู้ป่วยได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกถือเป็นหนึ่งในกลยุทธ์สำคัญในการพัฒนาการสาธารณสุขโรคมะเร็งหลอดอาหารในประเทศไทย แม้ว่าการรักษามะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรกด้วยกล้องส่องทางเดินอาหารแสดงให้เห็นผลการรักษาที่ดี พยากรณ์โรคที่ดี ผู้ป่วยฟื้นตัวได้อย่างรวดเร็ว และภาวะแทรกซ้อนน้อย แต่หัวใจสำคัญคือการวินิจฉัยให้พบมะเร็งหลอดอาหารตั้งแต่ระยะเริ่มแรก การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นด้วยความใส่ใจและพิถีพิถันถือเป็นกลไกสำคัญที่จะเพิ่มคุณภาพการสาธารณสุขโรคมะเร็งหลอดอาหารในประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. Endo M, Yoshino K, Kawano T, Nagai K, Inoue H. Clinicopathologic analysis of lymph node metastasis in surgically resected superficial cancer of the thoracic esophagus. *Dis Esophagus*. 2000;13(2):125-9.
2. Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, et al. Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy. *World J Surg*. 2001;25(4):424-31.
3. Shimada H, Nabeya Y, Matsubara H, et al. Prediction of lymph node status in patients with superficial esophageal carcinoma: analysis of 160 surgically resected cancers. *Am J Surg*. 2006;191(2):250-4.
4. Yamashina T, Ishihara R, Nagai K, et al. Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):544-51.
5. Rice TW, Kelsen DP, Blackstone EH, et al. Esophagus and esophagogastric junction. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer, 2017:185-202.
6. National Comprehensive Cancer Network. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 2.2019). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf. Accessed July 15, 2019.
7. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1. *Esophagus*. 2019;16(1):1-24.
8. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 2. *Esophagus*. 2019;16(1):25-43.
9. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(9):829-54.
10. Sgourakis G, Gockel I, Lang H. Endoscopic and surgical resection of T1a/T1b esophageal neoplasms: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(9):1424-37

11. Dimick JB, Wainess RM, Upchurch GR Jr, Iannettoni MD, Orringer MB. National trends in outcomes for esophageal resection. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(1):212-6
12. Dimick JB, Goodney PP, Orringer MB, Birkmeyer JD. Specialty training and mortality after esophageal cancer resection. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(1):282-6.
13. Kataoka K, Takeuchi H, Mizusawa J, et al. Prognostic Impact of Postoperative Morbidity After Esophagectomy for Esophageal Cancer: Exploratory Analysis of JCOG9907. *Ann Surg.* 2017;265(6):1152-7.
14. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(6 Suppl):S3-43
15. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy.* 2005;37(6):570-8.
16. Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, Ragunath K. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy.* 2010;42:351-9.
17. Goda K, Dobashi A, Tajiri H. Perspectives on narrow-band imaging endoscopy for superficial squamous neoplasms of the oropharynx and esophagus. *Dig Endosc.* 2014;26 Suppl 1:1-11.
18. Inoue H. Magnifying endoscopy in the esophagus and stomach. *Dig Endosc.* 2001;13(suppl):40-1.
19. Arima M, Tada M, Arima H. Evaluation of microvascular patterns of esophageal cancers by magnifying endoscopy. *Esophagus.* 2005;2:191-7.
20. Oyama T, Ishihara R, Takeuchi M, et al. Usefulness of Japan Esophageal Society Classification of Magnified Endoscopy for the Diagnosis of Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(suppl):AB456.
21. Oyama T, Miyata Y, Shimatani S, Tomori A, Hotta K, Yoshida M. Lymph nodal metastasis of m3, sm1 esophageal cancer. *I cho (Stomach Intestine).* 2002;37:71-4
22. Mori M, Adachi Y, Matsushima T, Matsuda H, Kuwano H, Sugimach K. Lugol staining pattern and histology of esophageal lesions. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:701-5.

23. Shimizu Y, Omori T, Yokoyama A, et al. Endoscopic diagnosis of early squamous neoplasia of the esophagus with iodine staining: high-grade intra-epithelial neoplasia turns pink within a few minutes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:546-50.
24. Ohmori T, Yokoyama A: Clinical usefulness of pink-color sign. *Gastroenterol Endosc* 2001;43(suppl 2):S1613.
25. DaVee T, Ajani JA, Lee JH. Is endoscopic ultrasound examination necessary in the management of esophageal cancer? *World J Gastroenterol.* 2017;23(5):751-62.
26. Mizumoto T, Hiyama T, Oka S, et al. Diagnosis of superficial esophageal squamous cell carcinoma invasion depth before endoscopic submucosal dissection. *Dis Esophagus.* 2018;31(7).
27. Ishihara R, Iishi H, Takeuchi Y et al. Local recurrence of large squamous cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection. *Gastrointest Endosc.* 2008; 67:799-804.
28. Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy.* 2009;41:751-7.
29. Balmadrid B, Hwang JH. Endoscopic resection of gastric and esophageal cancer. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2015;3(4):330-8.

หลักการรักษามะเร็งหลอดอาหารด้วยการผ่าตัด

หลักการในการรักษามะเร็งหลอดอาหารด้วยการผ่าตัด

- 1) การผ่าตัดมะเร็งหลอดอาหารควรพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายที่แข็งแรงเพียงพอ¹
- 2) การแบ่งระยะโรคที่ถูกต้อง ,การคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม ,support ทีมและประสบการณ์ของ ศัลยแพทย์ ช่วยลดอัตราการเกิด morbidity และ mortality ลงได้²
- 3) ก่อนที่จะทำการผ่าตัดมะเร็งหลอดอาหาร ควรประเมิน Clinical staging ด้วยการทำ CT scan อาจพิจารณาทำ EUS หรือ PET scan ร่วมด้วย
- 4) มะเร็งชนิด Adenocarcinoma ของหลอดอาหารและรอยต่อหลอดอาหาร (EGJ)
 - พิจารณาตาม Siewert classification^{3,4}
 - Siewert type I คือ มะเร็งของหลอดอาหารส่วนปลายที่จุดกึ่งกลางของก้อนมะเร็งอยู่ที่บริเวณ 1-5 เซนติเมตร เหนือ EGJ
 - Siewert type II คือ มะเร็งของ EGJ อย่างแท้จริงโดยจุดกึ่งกลางของก้อนมะเร็งอยู่ที่บริเวณ 1 เซนติเมตร เหนือ EGJ และ 2 เซนติเมตรใต้ EGJ
 - Siewert type III คือ มะเร็งที่จุดกึ่งกลางของก้อนมะเร็งอยู่ที่บริเวณ 2-5 เซนติเมตรต่ำกว่า EGJ โดยที่ก้อนมะเร็งนั้นต้องรุกรานเข้าบริเวณ EGJ
 - การรักษามะเร็งชนิด Siewert type I,II ให้พิจารณาตามการรักษามะเร็งหลอดอาหาร
 - การรักษามะเร็งชนิด Siewert type III ให้พิจารณาตามการรักษามะเร็งกระเพาะอาหาร โดยที่บางกรณี อาจจำเป็นต้องทำการตัดหลอดอาหารร่วมด้วย เพื่อให้ได้ adequate proximal margin^{3,5,6}
 - Positive peritoneal washing พิจารณาเป็น M1⁷
 - พิจารณาทำ Laparoscopic staging ร่วมกับ peritoneal washing ในผู้ป่วย Siewert II,III ที่ Clinical T3-4a หรือ N+⁸
- 5) Resectable esophageal cancer
 - T1a พิจารณาทำ EMR with ablation หรือ Esophagectomy⁹⁻¹³
 - T1b-T2 N0 พิจารณาทำ Esophagectomy¹⁴
 - T1-3 N+ พิจารณาทำ Neoadjuvant Chemoradiation¹⁵ หรือ perioperative chemotherapy¹⁶⁻¹⁸
 - T4a มะเร็งหลอดอาหาร invade pericardium, pleura หรือ diaphragm สามารถผ่าตัดได้
- 6) Unresectable esophageal cancer
 - T4b มะเร็งหลอดอาหารที่รุกรานเข้าหลอดเลือดขนาดใหญ่หลอดลมชั้น ไม่สามารถ ,หัวใจ , ผ่าตัดได้
 - ผู้ป่วยมะเร็ง EGJ ที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณเหนือไหปลาร้า ถือว่าไม่สามารถผ่าตัดได้
 - ผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังอวัยวะอื่นถือว่าไม่สามารถผ่าตัดได้

- 7) การเลือกวิธีการผ่าตัดมะเร็งหลอดอาหาร พิจารณาจากตำแหน่งของพยาธิสภาพ ชนิดของ ,conduit ที่สามารถนำมาใช้ประสบการณ์ของศัลยแพทย์ และความต้องการของผู้ป่วย ,
- 8) ไม่แนะนำการทำ palliative resection
- 9) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนอาหารได้ดีพอ ซึ่งอาจเกิดภาวะทุพพลโภชนา ควรพิจารณาใส่สายให้อาหาร ก่อนเริ่มทำการรักษา โดยพิจารณาใส่สาย NG tube หรือ feeding jejunostomy
- 10) มะเร็งหลอดอาหารบริเวณคอ (ตำแหน่งพยาธิสภาพ < 5 ซม. จาก Cricopharyngeus) พิจารณาการรักษาโดยวิธี definite chemotherapy
 - พิจารณาผ่าตัด palliative esophagectomy เฉพาะในกรณีที่ localizdd resectable recurrence หรือ มีภาวะตีบแคบของหลอดอาหารที่แก้ไขไม่ได้ภายหลังจากการได้รับ definitive chemo radiation ¹⁹

11) ชนิดการผ่าตัดหลอดอาหาร

1. Ivor Lewis esophagogastrrectomy²⁰

1.1 เป็นการผ่าตัดหลอดอาหาร โดยผ่าตัดเปิดช่องท้องเพื่อทำการเตรียมกระเพาะอาหาร เลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ celiac และ left gastric ร่วมกับตัดเส้นเลือด left gastric artery เก็บรักษาเส้นเลือด gastroepiploic และ right gastric artery ไว้ จากนั้นผ่าตัดเปิดช่องอกเข้าไปผ่าตัดหลอดอาหาร เลาะต่อมน้ำเหลืองรอบๆ ตัดหลอดอาหารเหนือ azygos vein และต่อ esophago-gastric anastomosis เหนือ azygos vein

1.2 เหมาะกับพยาธิสภาพบริเวณ distal thoracic esophagus แต่ไม่เหมาะกับพยาธิสภาพตั้งแต่ middle thoracic esophagus ขึ้นไป เนื่องจาก proximal margin อาจไม่เพียงพอ

1.3 ข้อดีของการผ่าตัดชนิดนี้ คือ อัตราการเกิดรอยต่อรั่วต่ำกว่าอัตราการเกิด, และอัตราการที่เส้นประสาท , รอยต่อตีบแคบต่ำกว่า recurrent laryngeal บาดเจ็บต่ำกว่า

2. Mckeown esophagogastrrectomy²¹

2.1 เป็นการผ่าตัดหลอดอาหาร โดยผ่าตัดเปิดช่องอกเข้าไปเลาะหลอดอาหาร เลาะต่อมน้ำเหลืองรอบๆ หลอดอาหาร เปิดช่องท้องเพื่อทำการเตรียมกระเพาะอาหาร เลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ celiac และ left gastric ร่วมกับตัดเส้นเลือด left gastric artery เก็บรักษาเส้นเลือด gastroepiploic และ right gastric artry ไว้ และต่อ esophago-gastric anastomosis ที่บริเวณคอ

2.2 เหมาะกับพยาธิสภาพบริเวณ upper, middle และ distal thoracic esophagus

2.3 ข้อดีของการผ่าตัดชนิดนี้ คือ ทำให้สามารถเลาะหลอดอาหารและต่อมน้ำเหลืองได้มากขึ้น หากเกิดการรั่วของรอยต่อ มักมีภาวะแทรกซ้อนไม่ค่อยรุนแรง ,ลดอาการกรดไหลย้อน ,

- Transhiatal esophagogastrrectomy²²

- เป็นการผ่าตัดหลอดอาหาร โดยผ่าตัดเปิดช่องท้องเพื่อเตรียมกระเพาะอาหาร เหมือนใน Mckeown esophagogastrrectomy จากนั้นหลอดอาหารผ่านทาง hiatus และต่อ esophago-gastric anastomosis ที่บริเวณคอ โดยไม่ต้องเข้าช่องอก
- เหมาะกับพยาธิสภาพทุกตำแหน่ง แต่ไม่เหมาะกับพยาธิสภาพขนาดใหญ่ที่บริเวณ middle หรือ upper thoracic ซึ่งอาจติดแนบชิดกับหลอดลมหรือเส้นเลือดใหญ่ในช่องอก

- มีการศึกษา retrospective study เปรียบเทียบการผ่าตัด transthoracic และ transhiatal esophagectomy พบว่าการผ่าตัด transhiatal esophagectomy ช่วยลด morbidity²³, เพิ่ม early survival ขณะที่ long term survival นั้นไม่ต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม²⁴

12) Minimal invasive esophagectomy หรือ robotic esophagectomy สามารถทำในศัลยแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญและประสบการณ์ในการผ่าตัดหลอดอาหาร

- มีการศึกษา Randomized controlled trial เปรียบเทียบการผ่าตัด Minimal invasive esophagectomy กับการผ่าตัดหลอดอาหารแบบเปิด พบว่าการผ่าตัดแบบ minimal invasive esophagectomy ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนทางการหายใจอย่างมีนัยยะสำคัญ โดยไม่พบความแตกต่างในด้านอัตราการตาย หรือ long term survival²⁵

13) การเลาะต่อมน้ำเหลือง (lymphadenectomy)

- มีการศึกษา retrospective study พบว่าการเลาะต่อมน้ำเหลือง > 12 ต่อมน ช่วยลดอัตราการตายให้กับผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลือง²⁶
- ในผู้ป่วยที่เลือกทำการผ่าตัดโดยที่ไม่ได้รับ Chemoradiation ควรเลาะต่อมน้ำเหลืองให้ได้มากกว่า 15 ต่อมน
- ในผู้ป่วยที่ได้รับ chemoradiation ก่อนทำการผ่าตัด ก็ยังคงควรเลาะต่อมน้ำเหลือง²⁷
- มีการศึกษาแบบ meta-analysis เกี่ยวกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ 2-field lymphadenectomy และ 3-field lymphadenectomy พบว่าการเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ 3-field ช่วยเพิ่ม overall survival แต่มีภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดสูง²⁸

14) ชนิดของ conduit ที่เลือกใช้

- พิจารณาเลือกกระเพาะอาหารก่อนลำไส้ใหญ่และลำไส้เล็ก²⁹
- ลำไส้ใหญ่ (colon interposition) เลือกใช้ในกรณีผู้ป่วยเคยผ่าตัดกระเพาะอาหารมาก่อน หรือเคยทำหัตถการที่ทำให้เส้นเลือด ,right gastroepiploic เสียไป³⁰
- มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบการต่อที่คอ(cervical area) และในช่องอก (thoracic) หลังการผ่าตัดหลอดอาหาร พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญ³¹

15) ในผู้ป่วยที่ได้รับ Chemoradiation ควรเว้นระยะเวลาหลังจากได้ chemoradiation ครบประมาณ 8-12 สัปดาห์ จึงจะพิจารณาทำการผ่าตัด^{32,33}

16) ผู้ป่วยที่มี recurrence esophageal cancer ภายหลังได้รับการรักษาแบบ definite chemoradiation ควรพิจารณาผ่าตัด หากไม่มีการกระจายไปยังอวัยวะอื่น (localize disease) และสามารถผ่าตัดได้ (resectable)³⁴

เอกสารอ้างอิง

1. Trivers KF, Sabatino SA, Stewart SL. Trends in esophageal cancer incidence by histology, United States, 1998-2003. *Int J Cancer* 2008;123:1422-1428.
2. NCCN Guideline 2018
3. Brown LM, Devesa SS, Chow WH. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1184-1187.
4. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, et al. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int J Cancer* 2008;122:1118-1129.
5. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
6. Torre LA, Siegel RL, Ward eM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:16-27.
7. Nath J, Moorthy K, Taniere P, et al. Peritoneal lavage cytology in patient with oesophagogastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 2008;95:721-726.
8. De Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL, et al. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:988-992.
9. Berry MF, Zeyer-Brunner J, Castleberry AW, et al. Treatment modalities for T1N0 esophageal cancers: a comparative analysis of local therapy versus surgical resection. *J Thorac Oncol* 2013;8:796-802.
10. Pech O, May A, Manner H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014;146:652-660.
11. Ell C, May A, Gassner L, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;118:670-677.
12. Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, et al. Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy. *World J Surg* 2001;25:424-431.
13. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-4498.
14. Mariette C, Dahan L, Mornex FC, et al. Surgery Alone Versus Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Stage I and II Esophageal Cancer: Final Analysis of Randomized Controlled Phase III Trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014;32:
15. Van Hagen P, Hulschof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
16. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.

17. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727–33.
18. Ando N, Kato H, Igaki H, et al. A Randomized Trial Comparing Postoperative Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil Versus Preoperative Chemotherapy for Localized Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* (2012) 19:68–74.
19. Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, et al. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:175-183.
20. Visbal AL, Allen MS, Miller DL, et al. Ivor Lewis esophagogastrectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1803-1808.
21. Mckeown KC. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg* 1976;63:259-262.
22. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. *Ann Surg* 2007;246:363-372.
23. Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662-1669.
24. Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, et al. Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;85:424-429.
25. Biere SS, van Berge Henogouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1887-1892.
26. Groth SS, Virnig BA, Whitson BA, et al. Determination of the minimum number of lymph nodes to examine to maximize survival in patients with esophageal carcinoma: data from the Surveillance Epidemiology and End Results database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:612-620.
27. Koen Talsma A, Shapiro J, Looman CW. Et al. Lymph node retrieval during esophagectomy with and without neoadjuvant chemoradiotherapy: prognostic and therapeutic impact on survival. *Ann Surg* 2014;260:786-792.
28. Ma G W, Situ D R, Ma Q L et al. Three-field vs two-field lymph node dissection for esophageal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20: 18022-30.
29. Urschel JD, Blewett CJ, Bennett WF, et al. Handsewn or stapled esophagogastric anastomoses after esophagectomy for cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Esophagus* 2001;14:212-217.
30. Klink CD, Binnebosel M, Schneider M, et al. Operative outcome of colon interposition in the treatment of esophageal cancer: a 20-year experience. *Surgery* 2010;147:491-496.

31. Walther B, Johansson J, Johnsson F, et al. Cervical or thoracic anastomosis after esophageal resection and gastric tube reconstruction: a prospective randomized trial comparing sutured neck anastomosis with stapled intrathoracic anastomosis. *Ann Surg* 2003;238:803-812.
32. Shapiro J, van Hagen P, Lingsma HF, et al. Prolonged time to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy increases histopathological response without affecting survival in patients with esophageal or junction cancer. *Ann Surg* 2014;260:807–814.
33. Wang BY, Chen HS, Hsu PK, et al. Clinical impact of the interval between chemoradiotherapy and esophagectomy in esophageal squamous cell carcinoma patients. *Ann Thorac Surg* 2015;99: 947-55.
34. Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, et al. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definite chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:175-183.

การรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหารชนิด (Squamous cell carcinoma) Management of Esophageal Squamous Cell Carcinoma

การรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell carcinoma ควรจำแนกตามระยะของโรค ว่าเป็นโรคในระยะที่จำกัดเฉพาะที่ (locoregional disease) หรือระยะที่มีการลุกลามแพร่กระจาย metastatic disease)

มะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell carcinoma ที่จำกัดเฉพาะที่ (locoregional disease) สำหรับผู้ป่วยในระยะที่ 1-3 (cT1b-T4a N0-N+ M0) มีทางเลือกในการรักษาที่เหมาะสม ได้แก่

1. Definitive chemoradiation โดยเฉพาอย่างยิ่ง มะเร็งหลอดอาหารในตำแหน่ง cervical esophagus หรือในผู้ป่วยที่ปฏิเสธการผ่าตัด หรือผู้ป่วยที่สภาพร่างกายไม่พร้อมสำหรับการผ่าตัด รวมถึงผู้ป่วยที่มีปัจจัยที่บ่งบอกการพยากรณ์โรคไม่ดีและอยู่ในระยะ pT1b, N ที่ได้รับการผ่าตัด 0 endoscopic resection (ER) หรือ ER ตามด้วย ablation ให้พิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ร่วมกับการฉายรังสีโดยใช้ขนาดของรังสีรักษา 50.4 -50 Gy ร่วมกับยาเคมีบำบัด

นอกจากนี้ผู้ป่วยในระยะ T4b ซึ่งไม่สามารถผ่าตัดได้ แต่ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่แข็งแรงและสามารถทนต่อการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี ให้แนะนำการรักษาด้วย definitive chemoradiation ได้ด้วยเช่นกัน ส่วนผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี พิจารณาให้การรักษาด้วยการฉายรังสีเพื่อบรรเทาอาการแต่เพียงอย่างเดียว หรือ ให้การรักษาประคับประคองตามอาการ

2. Preoperative chemoradiation (ยกเว้นในมะเร็งหลอดอาหารส่วน cervical esophagus) โดยใช้ขนาดของรังสีรักษา 50.4 -41.4 Gy ร่วมกับยาเคมีบำบัด
3. การผ่าตัด esophagectomy (ยกเว้นในมะเร็งหลอดอาหารส่วน cervical esophagus) พิจารณาเป็นการรักษาสำหรับผู้ป่วยระยะ cT1b หรือ T2, N0 low-risk lesions ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนมะเร็งน้อยกว่า 2 cm หรือเป็นลักษณะ well differentiated tumor

การติดตามและการรักษาเพิ่มเติมที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม พิจารณาได้ดังนี้

ผู้ป่วยที่ได้รับ definitive chemoradiation

การติดตามผลการรักษาหลังจากการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี ควรมีการประเมินผลการรักษาโดยการทำ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของบริเวณช่องอกและช่องท้อง (chest / abdominal CT scan) หรือการทำ PET/CT จะให้ข้อมูลเพื่อประเมินการตอบสนองได้ดียิ่งขึ้น แนวทางการรักษาต่อไป ให้พิจารณาจากผลการตอบสนอง ดังนี้

- ผู้ป่วยที่ไม่มีรอยโรคหลงเหลือ แนะนำให้ติดตามเฝ้าระวัง
- ผู้ป่วยที่ยังมีรอยโรคในลักษณะจำกัดเฉพาะที่ แนะนำทำการผ่าตัด esophagectomy หรือ การรักษาประคับประคองตามอาการ
- ผู้ป่วยที่โรคลุกลามแพร่กระจายมากขึ้น แนะนำให้รับการรักษาด้วยวิธีประคับประคองตามอาการ หรือให้ palliative chemotherapy

ผู้ป่วยที่ได้รับ preoperative chemoradiation

ในผู้ป่วยที่วางแผนจะทำการผ่าตัดต่อไปหลังจากได้รับ preoperative chemoradiation นอกจากการประเมินผลการรักษาโดยการทำ chest / abdominal CT scan หรือทำ PET/CT แล้ว อาจทำการตรวจสอบส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น (upper GI endoscopy) และการทำ biopsy เพื่อประเมินสถานะของโรคได้ดียิ่งขึ้นเพื่อประกอบในการพิจารณาทำการผ่าตัดหรือไม่ต่อไป แนวทางการรักษาขึ้นอยู่กับผลการตรวจประเมินการตอบสนอง ได้แก่

- ผู้ป่วยที่ไม่มีรอยโรคหลงเหลือ แนะนำทำการผ่าตัด esophagectomy หรือ การติดตามเฝ้าระวัง (surveillance)
- ผู้ป่วยที่ยังมีรอยโรคในลักษณะจำกัดเฉพาะที่ (persistent local disease) แนะนำทำการผ่าตัด esophagectomy หรือ การรักษาประคับประคองตามอาการ
- ผู้ป่วยที่ยังมีรอยโรค แต่ไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ หรือ โรคในระยะลุกลามแพร่กระจาย แนะนำให้รับการรักษาด้วยวิธีประคับประคองตามอาการหรือให้ palliative chemotherapy

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด esophagectomy

ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell carcinoma ที่ได้รับการผ่าตัดเป็นการรักษาเบื้องต้น และยังไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดและการฉายรังสีมาก่อน การรักษาเสริมหลังจากการผ่าตัดให้พิจารณาดังนี้

- ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด R0 resection ไม่ว่าจะพบมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือไม่ก็ตาม และผลการตรวจทางพยาธิวิทยา เป็นระยะ p Any T, Any N แนะนำให้ติดตามเฝ้าระวัง
- ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด R1 resection แนะนำให้ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่ม fluoropyrimidine ร่วมกับการฉายรังสี
- ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด R2 resection แนะนำให้ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่ม fluoropyrimidine ร่วมกับการฉายรังสี หรือ ให้การรักษาประคับประคองตามอาการ

ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell carcinoma ที่เคยได้รับ Preoperative chemoradiation การรักษาเสริมหลังการผ่าตัด ให้พิจารณาดังนี้

- ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด R0 resection ไม่ว่าจะพบการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือไม่ก็ตาม และผลการตรวจทางพยาธิวิทยา เป็นระยะ p Any T, Any N แนะนำให้ติดตามเฝ้าระวัง
- ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด R หรือ 1R2 resection แนะนำให้ทำการติดตามจนกระทั่งโรคมียการลุกลามมากขึ้น หรือ ให้การรักษาประคับประคองตามอาการ

สูตรยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร ชนิด squamous cell carcinoma

1. Preoperative chemoradiation

จากการศึกษา Meta-analysis 2 การศึกษา (1, 2) พบว่าการให้ preoperative chemoradiation สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ และลดอัตราการเสียชีวิตที่ 3 ปี เมื่อเทียบกับผ่าตัดอย่างเดียว สูตรยาหลักที่แนะนำ คือ paclitaxel ร่วมกับ carboplatin โดยจากการศึกษาของ CROSS study (3, 4) พบว่าการให้ paclitaxel/carboplatin ร่วมกับรังสีรักษาก่อนผ่าตัดมีอัตราการรอดชีวิตเท่ากับ 86.1 เดือน เทียบกับ 22.1 เดือนในกลุ่มผ่าตัดอย่างเดียว (p=0.008) สูตรอื่นที่แนะนำคือ สูตร 5-FU ร่วมกับ oxaliplatin (5, 6) และสูตร 5-FU ร่วมกับ Cisplatin (6, 7) นอกจากนี้มีข้อมูลล่าสุดว่าการให้ cisplatin/vinorelbine มีอัตราการรอดชีวิตเท่ากับ) เดือนในกลุ่มผ่าตัดอย่างเดียว 66.5 เดือน เทียบกับ 100.1p=(8) (0.001 ส่วนสูตรยาอื่นที่ใช้ได้ เช่น irinotecan ร่วมกับ cisplatin (9) โดยสามารถใช้ capecitabine แทน infusional 5-FU ได้

2. Definitive chemoradiation

สูตรยาหลักที่แนะนำ คือ 5-FU ร่วมกับ cisplatin (10, 11) จากการศึกษา RTOG 85-01(10)พบว่าการให้ยา 5-FU ร่วมกับ Cisplatin พร้อมฉายแสง มีอัตราการรอดชีวิตที่ 26 5ปีเท่ากับ% เทียบกับ 0% เมื่อฉายแสงอย่างเดียว ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถให้ Cisplatin ได้ สามารถให้ 5-FU ร่วมกับ/ oxaliplatin (5, 6) ได้ โดยจากการศึกษาของ PRODIGE/5ACCORD(6) 17 พบว่าการให้ FOLFOX มีระยะเวลาโรคกำเริบ (PFS) ไม่แตกต่างจากการให้ 5-FU ร่วมกับ cisplatin ส่วนสูตรยาอื่นที่ใช้ได้ เช่น carboplatin/paclitaxel (3) เช่นเดียวกับที่ใช้ใน preoperative chemoradiation นอกจากนี้สามารถใช้ irinotecan ร่วมกับ cisplatin(9) หรือ cisplatin ร่วมกับ paclitaxel (12) หรือ cisplatin / docetaxel (13, 14) โดยสามารถใช้ capecitabine แทน infusional 5-FU ได้ หรือ carboplatin/paclitaxel (3)

ตารางที่ 1 สูตรยาเคมีบำบัดสำหรับโรคมะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous cell carcinoma ระยะต้น

Preoperative CCRT		
Study	Dose/Schedule	Outcome
CROSS(3, 4) (prefer) T1N1, T2-3 N0-1 75% adeno, 23% SCC 2% large cell undifferentiated	Paclitaxel 50 mg/m ² + Carboplatin AUC 2 สัปดาห์ละ 1 ครั้ง รวม 5 ครั้งในระหว่าง RT 41.4 Gy ครั้ง ตามด้วยผ่าตัด 23 เทียบกับผ่าตัดอย่างเดียว	ผลการรักษาโดยรวม - R0 resection 92% vs 69% (P<0.001) - pCR 29% in CCRT group - Median OS 48.6 vs 24 เดือน (HR 0.68, 95% CI 0.53-0.88; p=0.003)

		<p>ผลการรักษาในกลุ่ม squamous cell carcinoma</p> <ul style="list-style-type: none"> - pCR 49% - Median OS 86.1 vs 21.1 เดือน (HR .048, 95% CI 0.28-0.83; p=0.008)
<p>PRODIGE5/ACCORD17(6) (prefer FOLFOX) stage I-IVA</p>	<p>Oxaliplatin 85mg/ m +2 leucovorin 200mg/ m 2IV Day -5 และ 1FU 400mg/ m 2 IV push D-5 ตามด้วย 1FU 1600mg/ m 2IV continuous infusion เป็นเวลา ชั่วโมง 46 รอบการรักษา 3 สัปดาห์ 2 ทุก ร่วมกับการฉายรังสี และตามด้วย รอบการรักษาหลังจากการ 3 อีก ฉายรังสี เทียบกับ cisplatin 75 mg/m 2IV Day ร่วมกับ 15-FU 1000 mg/ m2IV continuous infusion เป็นเวลา 24 ชั่วโมงต่อ วัน Day 1-4 จำนวน รอบ 2 ร่วมกับการฉายรังสี และตามด้วย รอบการรักษาหลังจากการ 2 อีก ฉายรังสี</p>	<ul style="list-style-type: none"> - mPFS 9.7 vs 9.4 months (HR 0.93, 95% CI 0.70-1.24; p=0.64)
<p>CALGB 9781(7) Stage I-III Squamous cell 25%</p>	<p>cisplatin 100 mg/ m² IV Day 1 ,29 ร่วมกับ 5-FU 1000 mg/ m²IV continuous infusion เป็น เวลา 24 ชั่วโมงต่อวัน Day 1-4, Day 29-32 ร่วมกับ RT 50.4 Gy 28 ครั้ง เทียบกับผ่าตัดอย่างเดียว</p>	<ul style="list-style-type: none"> - mOS of 4.5 v 1.8 years (P = .002) - 5years OS 39% vs 16%
<p>NEOCRTEC5010(8) T1-4N1M0/T4N0M0</p>	<p>cisplatin 75 mg/m² IV Day 1 หรือ 25mg/ m² Day 1-4+ vinorelbine 25 mg/m² Day 1 และ 8 ทุก 3 สัปดาห์ ทั้งหมด 2 ครั้ง ร่วมกับ RT 40 Gy 20 ครั้ง เทียบกับผ่าตัดอย่างเดียว</p>	<ul style="list-style-type: none"> - R0 resection 98.4% vs 91.2% (P = .002) - DFS 100.1 vs 41.7 months; (HR= 0.58; 95%CI,0.43-0.78; P 0.001) - OS 100.1vs 66.5months (HR=0.71; %95CI0.53-0.96; P = .025)

Study	Dose/Schedule
Sharma R, et al. (9)	cisplatin 30 mg/ m ² IV ร่วมกับ irinotecan 65 mg/ m ² IV Day 1, 8, 22, 29 พร้อมฉายรังสี
Definite CCRT	
Study	Dose/Schedule
RTOG 8501(10) (prefer) T1-3 N0-1 M0 INT 0123 (11) T1-4, N0-1, M0 SCC 85%, adeno 15%	cisplatin 75 mg/ m ² IV Day 1 สัปดาห์ที่ 1, 5, 8, and 11 ร่วมกับ 5-FU 1000 mg/ m ² IV continuous infusion เป็นเวลา 24 ชั่วโมงต่อวัน Day 1-4 ร่วมกับ RT 50 Gy 25 ครั้ง
PRODIGE5/ACCORD17(6) (prefer)	ตามข้อมูลด้านบน
Sharma R(9)	ตามข้อมูลด้านบน
Urba SG, et al (12)	cisplatin 75 mg/ m ² IV Day 1 ร่วมกับ paclitaxel 60 mg/ m ² IV Day 1, 8, 15, 22
Li QQ, et al.(13)	cisplatin 60-80 mg/ m ² IV ร่วมกับ docetaxel 60 mg/ m ² IV Day 1, 22
Day FL, et al.(14)	cisplatin 20-30 mg/ m ² IV ร่วมกับ docetaxel 20-30 mg/ m ² IV Day 1 ทุกสัปดาห์เป็นเวลา 5 สัปดาห์

การรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous cell carcinoma ระยะแพร่กระจาย (Management of Advanced Stage Esophageal Squamous cell carcinoma)

การรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous Cell Carcinoma ในระยะแพร่กระจายนี้ จะรวมถึงผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคในระยะแพร่กระจายด้วย (Recurrence/metastatic disease)¹⁵ เกณฑ์พิจารณาแนวทางการรักษาแบ่งตามสภาพร่างกายของผู้ป่วย ดังนี้

1. กลุ่มที่มี ECOG performance score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 หรือ Karnofsky performance score มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 พิจารณารักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการรักษาแบบประคับประคองอาการ (Palliative / Best supportive care) หรือการรักษาแบบประคับประคองอาการเพียงอย่างเดียว กรณีที่ไม่รับยาเคมีบำบัด
2. กลุ่มที่มี ECOG performance score มากกว่า 2 หรือ Karnofsky performance score น้อยกว่าร้อยละ 60 พิจารณารักษาแบบประคับประคองอาการ (Palliative / Best supportive care)

การรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous Cell Carcinoma ในระยะแพร่กระจายด้วยยาเคมีบำบัด

ข้อมูลจากการวิจัยทางคลินิกพบว่า การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคองอาการ ไม่ได้มีระยะเวลารอดชีพมากกว่า แต่อาจจะเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยที่มีโรคระยะแพร่กระจาย¹⁶

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่ 1 (First-Line Therapy)

- ควรพิจารณาสูตรยาเคมีบำบัด ชนิดร่วมกันก่อน 2 (Two-drug cytotoxic regimens) เพื่อลดผลข้างเคียงจากการรักษา
- การให้สูตรยาเคมีบำบัด ชนิดร่วมกัน 3 (Three-drug cytotoxic regimens) ควรเลือกใช้เฉพาะผู้ป่วยที่มีสุขภาพร่างกายแข็งแรง มี performance status ดี และสามารถรับการตรวจติดตามผลข้างเคียงจากการรักษาได้สม่ำเสมอ

โดยสูตรยาหลักที่แนะนำ คือ Fluoropyrimidine/cisplatin¹⁷ ส่วนสูตรยาอื่นที่สามารถใช้ได้คือ Paclitaxel/Cisplatin¹⁸ หรือ Docetaxel/Cisplatin¹⁹

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่ 2 หรือมากกว่า (Second-Line or Subsequent Therapy)

- การให้ยาเคมีบำบัด ตั้งแต่สูตรที่ ขึ้นไป ขึ้นอยู่กับสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับมาก่อน และภาวะ 2 สุขภาพ performance status ของผู้ป่วย โดยสูตรยาหลักที่แนะนำ คือ paclitaxel^{20(6,7)} หรือ Irinotecan⁸

การรักษาด้วยยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Immunotherapy)

มีการศึกษาการใช้ยา Pembrolizumab²¹ ในผู้ป่วยที่ มะเร็งที่มี deficient mismatch repair (dMMR) หรือ microsatellite instability (MSI or MSI-High) พบว่ายา Pembrolizumab เพียงอย่างเดียวมีประสิทธิภาพในการตอบสนอง และควบคุมโรคได้ดีกว่ามะเร็งที่มี proficient mismatch repair (pMMR)

หรือ microsatellite stability (MSS or MSI-Low) ตารางที่ 2 จึงนำมาสู่การได้รับอนุมัติจาก US FDA ให้ใช้ยา pembrolizumab ในมะเร็งที่มี dMMR หรือ MSI โดยไม่ขึ้นกับชนิดของมะเร็ง

ตารางที่ 2 สูตรยาเคมีบำบัด และผลการรักษาสำหรับโรคมะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous cell carcinoma ระยะแพร่กระจาย

First-Line Therapy						
Author	Regimen	Schedule	Day-cycle	ORR %	PFS (mo)	OS (mo)
<u>Lorenzen S, et al.</u> (17)	CF	Cisplatin 75-100mg/m ² IV Day 1 5-FU 750-1000 mg/m ² IV iv over 24 hours daily Days 1-4	28	13	3.6	5.5
<u>Petrasch S., et al.</u> (18) (SC 70%)	Paclitaxel/ Cisplatin	Paclitaxel 90 mg/m ² IV + Cisplatin 50 mg/m ² IV Day 1	14	40 (sc 50%)	8.0	7.0 (11 for responding pt.)
<u>Kim JY, et al.</u> (19)	Docetaxel/ Cisplatin	Docetaxel 70-85 mg/m ² IV + Cisplatin 70-75 mg/m ² IV Day 1	21	33.3	5.0	8.3
<u>Ajani JA, et al.</u> (20) (SC 36%)	Paclitaxel	Paclitaxel 135-250 mg/m ² IV (add GCSF)	21	28 (SC)	4.4	13.2
<u>Ilson DH, et al.</u> (22) (SC 34%)	Paclitaxel	Paclitaxel 80 mg/m ² IV weekly	28	13 (SC)	5.7	9.1

Second-Line or Subsequent Therapy						
Author	Regimen	Schedule	Day-cycle	ORR %	PFS mo	OS mo
Ajani JA, et al.(20) (SC 36%)	Paclitaxel	Paclitaxel 135-250 mg/m ² IV (add GCSF)	21	28 (SC)	4.4	13.2
Ilson DH, et al.(22) (SC 34%)	Paclitaxel	Paclitaxel 80 mg/m ² IV weekly	28	13 (SC)	5.7	9.1
Ilson DH, et al. (23) (SC 26%)	Irinotecan/ Cisplatin	Irinotecan 65 mg/m ² IV + Cisplatin 25-30 mg/m ² IV on Day 1 and 8	21	36	NA	NA
Le ET, et al. (21)	Pembrolizumab	Pembrolizumab 10 mg/kg	14	71	5.4	NR

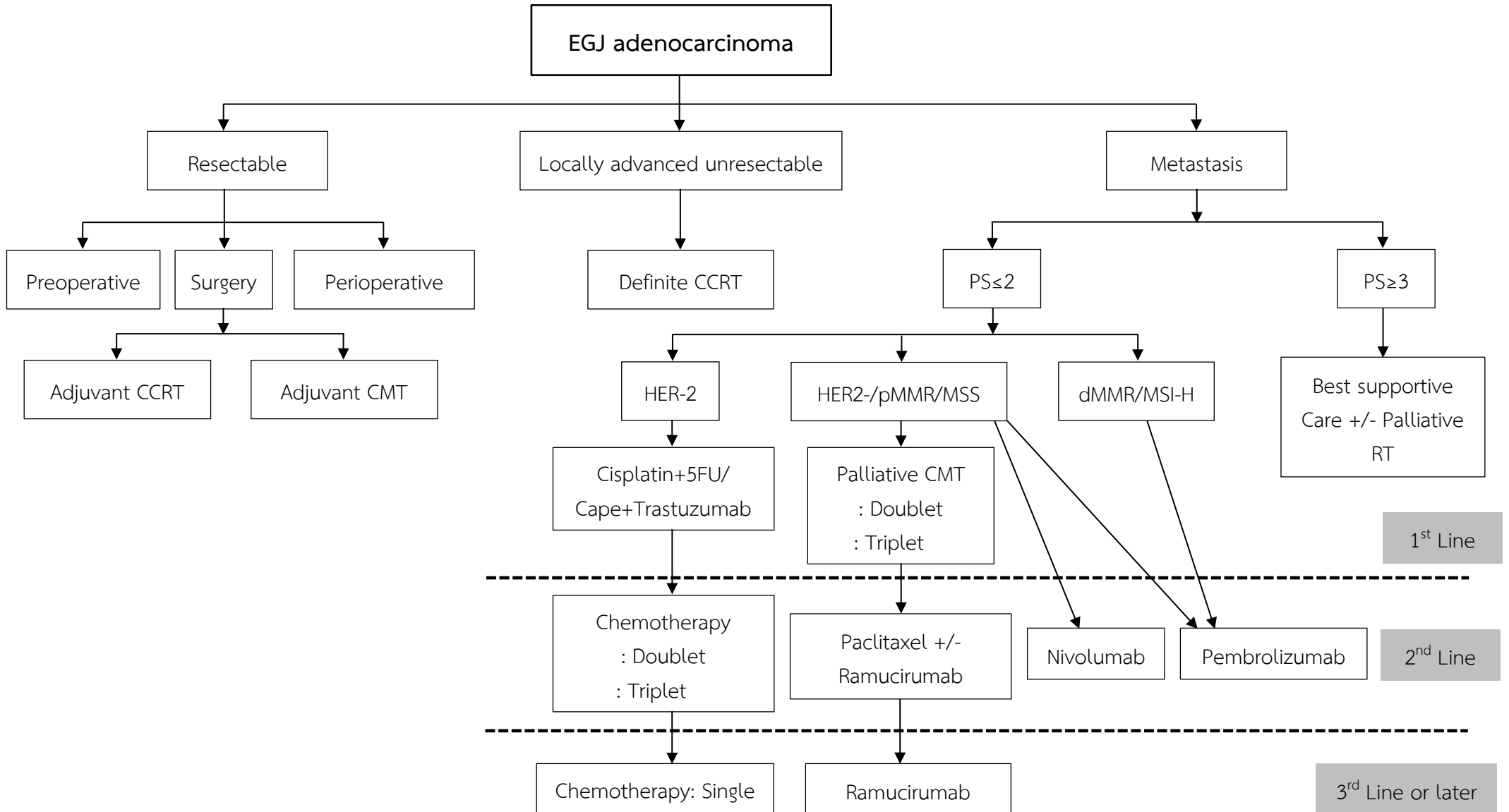
SC=squamous cell carcinoma, NA=not applicable

เอกสารอ้างอิง

1. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2004;53(7):925-30.
2. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg*. 2003;185(6):538-43.
3. van Hagen P, 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(22):2074-84.
4. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1090-8.
5. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, Nava H, Bodnar L, Klippenstein D, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(12):2844-50.
6. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):305-14.
7. Tepper J, Krasna MJ, 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(7):1086-92.
8. Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(27):2796-803.
9. R. Sharma, G. Y. Yang, H. R. Nava, T. L. Demmy, C. E. Nwogu, S. S. Yendamuri, et al. A single institution experience with neoadjuvant chemoradiation (CRT) with irinotecan (I) and cisplatin (C) in locally advanced esophageal carcinoma (LAEC) . *Journal of Clinical Oncology* 2009 27 : 15S , e15619-e15619
10. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 1999;281(17):1623-7.

11. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1167-74.
12. Urba SG, Orringer MB, Iannettoni M, Hayman JA, Satoru H. Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. *Cancer*. 2003;98(10):2177-83.
13. Li QQ, Liu MZ, Hu YH, Liu H, He ZY, Lin HX. Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma. *Dis Esophagus*. 2010;23(3):253-9.
14. Day FL, Leong T, Ngan S, Thomas R, Jefford M, Zalberg JR, et al. Phase I trial of docetaxel, cisplatin and concurrent radical radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2011;104(2):265-71.
15. NCCN. Guidelines Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer Version 2.2018. Inc.2018.
16. Homs MY, v d Gaast A, Siersema PD, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD004063.
17. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, Al-Batran SE, Hofheinz R, Thuss-Patience P, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*. 2009;20(10):1667-73.
18. Petrasch S, Welt A, Reinacher A, Graeven U, König M, Schmiegel W. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 1998;78(4):511-4.
19. Kim JY, Do YR, Park KU, Kim MK, Lee KH, Bae SH, et al. A multi-center phase II study of docetaxel plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic squamous cell esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(1):31-6.
20. Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, Pazdur R, Lynch PM, Kelsen DP. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(14):1086-91.
21. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-20.
22. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol*. 2007;18(5):898-902.
23. Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2004;18(14 Suppl 14):22-5.

แผนภาพที่ 2 แนวทางการรักษาโรคมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร



การรักษาโรคมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะและกระเพาะอาหารระยะต้น (Management of Early Stage Esophagogastric Junction and Gastric Adenocarcinoma)

โรคมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะมีโอกาสหายขาดได้ ถ้าได้รับการรักษาในขณะที่โรคมะเร็งยังไม่ลุกลามไปไกล ในกรณีที่สามารถตัดได้หมด การผ่าตัดยังเป็นการรักษาหลัก แต่เนื่องจากมีโอกาสโรคกลับเป็นซ้ำด้วยอัตราที่สูงจึงควรให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาพร้อมด้วยแนวทางในการรักษาโรคมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะและกระเพาะอาหาร มีดังนี้

2.1 การรักษาในระยะ T1b-T4a No-N+ มีแนวทางการรักษา ดังนี้คือ

2.1.1 การให้ยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาก่อนผ่าตัด (Preoperative CCRT)

การให้ยาเคมีบำบัดด้วย carboplatin ร่วมกับ paclitaxel ทุกสัปดาห์ก่อนผ่าตัดรวมทั้งหมด 5 ครั้ง ร่วมกับการฉายแสง สามารถเพิ่มโอกาสการผ่าตัดหมด จาก 69% เป็น 92% ($P < 0.001$) และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตจาก 24 เดือน เป็น 48.6 เดือน ($p = 0.003$) เมื่อเปรียบเทียบกับ การผ่าตัดอย่างเดียว (1, 2) แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่การให้ยาเคมีบำบัดด้วย cisplatin/5-FU และรังสีรักษาก่อนผ่าตัดไม่ได้เพิ่มทั้งโอกาสการผ่าตัดหมดและอัตราการรอดชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับ การผ่าตัดแต่เพียงอย่างเดียว (3)

2.1.2 การให้ยาเคมีบำบัดก่อนและหลังผ่าตัด (Perioperative chemotherapy)

ยาสูตรที่มีการศึกษาวิจัยว่าได้ประโยชน์ คือสูตร Cisplatin/5-FU (4) ช่วยเพิ่มโอกาสการผ่าตัดหมดจาก 73% เป็น 84% เพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีจาก 24% เป็น 38% สูตรต่อมาที่นิยมใช้ทางแถบยุโรป คือ ECF regimen (5) แต่ภายหลังแพทย์นักวิจัยชาวเยอรมันพบว่าสูตร Docetaxel/5-FU/leucovorin/Oxaliplatin (FLOT regimen) ให้ผลที่ดีกว่า ECF modified regimen โดยให้ก่อนผ่าตัด 4 ชุด และให้หลังผ่าตัดอีก 4 ชุด (จะได้ resection rate 94%, mPFS 30 เดือนเทียบกับ 18 เดือน และ mOS 50 เดือนเทียบกับ 35 เดือนในกลุ่มที่ได้ยาสูตร ECF)(6) แต่มีอาการข้างเคียงพอสมควรแม้จะน้อยกว่า ECF regimen อยู่บ้าง (grade 3-4 adverse event 40% ใน ECF group และ 25% ใน FLOT group) ผู้ป่วยในงานวิจัยนี้ร้อยละ 10 ต้องหยุดยาเนื่องจากอาการข้างเคียง จึงควรเลือกให้เฉพาะผู้ป่วยที่มีร่างกายแข็งแรง (ECOG performance status 0-1) เท่านั้น

2.1.3 การให้ยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาหลังผ่าตัด (Adjuvant CCRT)

การให้ยาเคมีบำบัดสูตร 5FU/LV ร่วมกับการฉายแสง พบว่าเพิ่มระยะเวลาปลอดโรคจาก 19 เป็น 27 เดือน ($P = 0.001$) และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตจาก 27 เดือน เป็น 35 เดือน ($P = 0.0046$) (7, 8)

2.1.4 การให้ยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัด (Adjuvant CMT)

การให้ยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัด ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดออกได้หมด (R0 resection) และเป็น stage II-IIIb มีการศึกษาว่าสูตร oxaliplatin/capecitabine ทุก 3 สัปดาห์จำนวน 8 รอบ ได้ผลเช่นเดียวกับมะเร็งกระเพาะอาหาร โดยช่วยเพิ่มอัตราปลอดโรคที่ 5 ปี จาก 53% เป็น 68% เมื่อเทียบการผ่าตัดแต่เพียงอย่างเดียว ($p < 0.001$) (9)

2.1.5 การให้ Definitive CCRT

ในกรณีที่ผ่าตัดไม่ได้ พบว่าการให้ยาสูตร FOLFOX หรือ Cisplatin/5FU ร่วมกับการฉายแสง ไม่มีความแตกต่างกันในแง่อัตราโรคกำเริบ (mPFS 9.7 vs 9.4 mo) (10)

2.2 การรักษาในระยะ T4b ควรรักษาด้วย Definitive CCRT โดยให้ยาเช่นเดียวกับ 2.1.5

2.3 Local recurrent disease ในกรณีที่โรคกำเริบเฉพาะที่ โดยไม่มีการแพร่กระจายไปที่อื่น การรักษาด้วย CCRT ถือเป็นทางเลือกหนึ่งที่ใช้ได้(11)

ตารางที่ 3 สูตรยาเคมีบำบัด และผลการรักษา

Preoperative CCRT		
Study	Dose/Schedule	Outcome
CROSS(1, 2) T1N1, T2-3 N0-1 75% adeno, 23% squamous 2% large cell undifferentiated	Paclitaxel 50 mg/mg ² + Carboplatin AUC 2 สัปดาห์ละ 1 ครั้ง รวม 5 ครั้งใน ระหว่าง RT 41.4 Gy 23 ครั้ง ตามด้วยผ่าตัด เทียบกับผ่าตัดอย่างเดียว	ผลการรักษาโดยรวม <ul style="list-style-type: none"> • R0 resection 92% vs 69% (P<0.001) • pCR 29% in CCRT group • Median OS 48.6 vs 24 เดือน (HR 0.68, 95% CI 0.53-0.88; p=0.003) ผลการรักษาในกลุ่ม adenocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> • pCR 23% • Median OS 43.2 vs 27.1 เดือน (HR 0.73, 95% CI 0.55-0.98; p=0.038)
FFCD 9901 (3) 70% adeno, 29% squamous 1% undifferentiated	Cisplatin 75 mg/mg ² Day 1 + 5FU 800 mg/mg ² /day IV continuous infusion Day 1-4 ทุก 4 สัปดาห์ในระหว่าง RT 45Gy 25 ครั้ง รวม 2 ครั้งตามด้วยผ่าตัด เทียบกับผ่าตัด อย่างเดียว	<ul style="list-style-type: none"> • R0 resection 93.8% vs 92.1% (P =0.75) • 3-year OS 47.5% vs 53.0% (HR=0.99, 95% CI, 0.69-1.40; p=0.94)

Perioperative CMT		
Study	Dose/Schedule	Outcome
FNCLCC and FFCD (4) Lower esophagus +EGJ 75%	Cisplatin 100 mg/mg ² IV D1+ 5-FU 800 mg/ mg ² /day IV continuous infusion Day 1-5 ทุก 4 สัปดาห์ 2-3 ครั้งก่อนผ่าตัด และ 3-4 ครั้งหลังผ่าตัดเทียบกับผ่าตัดอย่างเดียว	<ul style="list-style-type: none"> • curative resection rate 84% vs 73% , P=0.04 • 5-year DFS 34% v 19% (HR=0.65, 95%CI 0.48-0.89; P=0.003) • 5-year OS 38% v 24% (HR=0.69, 95%CI 0.50-0.95; P=0.02)
MAGIC (5) Lower esophagus +EGJ 25%	Epirubicin 50 mg/mg ² + cisplatin 60 mg/mg ² Day 1 + 5-FU 200 mg/mg ² /day continuous intravenous infusion for 21 days ให้ 3 ครั้งก่อนและอีก 3 ครั้งหลังผ่าตัดเทียบกับผ่าตัดอย่างเดียว	<ul style="list-style-type: none"> • 5-year OS 36%vs. 23% (HR=0.75;95%CI 0.60-0.93; P=0.009) • Improve PFS survival (HR= 0.66; 95%CI0.53-0.81; P<0.001)
FLOT4-AIO (6) GEJ 56%	Fluorouracil 2600 mg/ mg ² IV continuous infusion over 24 hours Day 1+ Leucovorin 200 mg/mg ² IV Day 1 Oxaliplatin 85 mg/ mg ² IV Day 1+ Docetaxel 50 mg/ mg ² IV Day 1 ทุก 2 สัปดาห์ 4 ครั้งก่อนผ่าตัด และอีก 4 ครั้งหลังผ่าตัด	<ul style="list-style-type: none"> • mPFS 30 vs 18 เดือน (HR 0.75, 95%CI 0.62 - 0.91; p = 0.004) • mOS 50 vs 35 เดือน (HR 0.77, 95%CI 0.63 - 0.94; p = 0.012)

Adjuvant CCRT		
Study	Dose/Schedule	Outcome
INT 0116(7, 8) (EGJ location 20%)	C1: 5FU 425 mg/mg ² , leucovorin 20 mg/mg ² Day 1-5 C2-3: (เริ่ม 1 เดือนหลัง C1): 5FU 400 mg/mg ² + leucovorin 20 mg/mg ² Day 1-4 และ Day 31-33 ระหว่าง RT 45 Gy (1.8 Gy/d) C4-5: (เริ่ม 1 เดือนหลัง RT ครบ): 5FU 425 mg/ mg ² + leucovorin 20 mg/m ² Day 1-5 ทุก 4 สัปดาห์	<ul style="list-style-type: none"> • Median RFS 27 vs 19 เดือน HR=1.51, 95% CI 1.25-1.83; P 0.001 • Median OS 35 vs 27 เดือน (HR=1.32, 95% CI 1.10-1.60; P=0.0046)
Adjuvant CMT		
Study	Dose/Schedule	Outcome
CLASSIC (9) EGJ 3%	Capecitabine 1000 mg/mg ² twice daily Day 1-14 + oxaliplatin 130 mg/m ² Day 1 ทุก 3 สัปดาห์ 8 ครั้ง	<ul style="list-style-type: none"> • 5yr DFS 68% vs 53% (HR=0.58, 95%CI0.47-0.72; p<0.0001) • 5yr OS 78% vs 69% (HR=0.66,95%CI0.51-0.85; p=0.0015)
Definite CCRT		
Study	Dose/Schedule	Outcome
PRODIGE5/ ACCORD17(10) Adenocarcinoma 14%	Oxaliplatin 85 mg/mg ² + leucovorin 200 mg/ mg ² , 5FU 400 mg/mg ² bolus then 5FU 1600 mg/m ² drip in 46 hr ทุก 2 สัปดาห์ในระหว่าง RT 50 Gy รวม 3 ครั้งและอีก 3 ครั้งหลัง CCRT	• mPFS 9.7 เดือน
	Cisplatin 75 mg/mg ² Day 1 + 5FU 1000 mg/mg ² /day IV continuous infusion Day 1-4 ทุก 4 สัปดาห์ในระหว่าง RT 50 Gy รวม 2 ครั้ง และทุก 4 สัปดาห์อีก 2 ครั้ง หลัง CCRT	• mPFS 9.4 เดือน
CCRT in local recurrence disease		
Study	Dose/Schedule	Outcome
Nishimura et. al (11)	Cisplatin 10 mg/mg ² Day 1-5และ Day 8-12 +5FU 250-300 mg/ mg ² Day 1-14 RT 30 Gy in15 fractions ทั้งหมดให้ 2 ครั้ง โดยเว้นช่วง 1 สัปดาห์	<ul style="list-style-type: none"> • CR 28% • mOS 9.5 เดือน • 2-year PFS 19%

การรักษาโรคมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหารระยะแพร่กระจาย (Management of Metastatic Esophagogastric Junction and Gastric Adenocarcinoma)

➤ บทนำ (Introduction)

โรคมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร (esophagogastric junction, EGJ) ระยะแพร่กระจายนั้น ผู้ป่วยมักมีอาการของการแพร่กระจายของโรคแล้ว เช่น ภาวะทางเดินอาหารอุดตัน (gut obstruction) เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (upper GI bleeding) อาการปวด (pain) และ ภาวะขาดสารอาหาร (malnutrition) ซึ่งทำให้สภาวะทางร่างกาย (performance status) ของผู้ป่วยไม่พร้อมที่จะเริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และยากลุ่มอื่นๆ ดังนั้นแพทย์ผู้รักษามีความจำเป็นที่จะต้องเตรียมผู้ป่วยก่อนการเริ่มการรักษาด้วยยา เช่น การผ่าตัดเพื่อแก้ไขภาวะทางเดินอาหารอุดตัน (gut obstruction) ไม่ว่าจะเป็น bypass surgery, การทำ gastrostomy หรือ jejunostomy เพื่อแก้ไขภาวะขาดสารอาหาร (malnutrition) ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (upper GI bleeding) ควรพิจารณาการผ่าตัดเพื่อบรรเทาอาการ (palliative surgery) หรือ การฉายแสงเพื่อบรรเทาอาการเลือดออก (palliative radiotherapy) ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา ซึ่งมีความสำคัญมากในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การรักษาด้วยการให้ยาอ้างอิงจากการศึกษาของมะเร็งกระเพาะอาหาร ผู้แต่งได้สรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในภาพรวมไว้ในแผนภาพที่ 2

➤ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Chemotherapy)

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยระยะแพร่กระจายยาเคมีบำบัดกลุ่มต่างๆ ที่มีฤทธิ์ในการโรคมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร (12) ได้แก่

- Platinum: ได้แก่ยา cisplatin carboplatin และ oxaliplatin
- Fluoropyrimidines: ได้แก่ ยา 5- Fluorouracil (5-FU), capecitabine, และ S1 (tegafur/gimeracil/and oteracil)
- Taxanes: ได้แก่ยา paclitaxel และ docetaxel
- Topoisomerase inhibitors: ได้แก่ยา Irinotecan
- Anthracyclines: ได้แก่ยา Epirubicin

การรักษาโรคมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหารระยะแพร่กระจายนั้น สูตรยาเคมีบำบัดต่างๆเป็นการนำกลุ่มยาเคมีบำบัดที่กล่าวข้างต้นมาผสมผสานกัน ผู้แต่งได้สรุปรวมสูตรยาเคมีบำบัดต่างๆที่ได้รับอนุมัติให้ใช้โดยองค์การอาหารและยา (FDA) ของประเทศสหรัฐอเมริกา และญี่ปุ่น ไว้ในตารางที่ 3

▪ การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยระยะแพร่กระจายที่ยังไม่เคยได้รับยามาก่อน (First line treatment)

จากการศึกษาแบบ meta-analysis ในปี 2006 ในผู้ป่วยที่ได้รับ first line treatment การให้ยาเคมีบำบัด 2 ชนิดร่วมกัน (doublet chemotherapy) สามารถยืดอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) ได้มากกว่าการให้ยาชนิดเดียว (single agent)(22) และการศึกษาวิจัยยังพบว่าการให้ยากลุ่มplatinum ร่วมกับ 5FU และ anthracycline สามารถยืดอัตราการรอดชีวิตได้มากกว่าการให้ยา 5FU และ anthracycline การศึกษาต่อมาพบว่า ประโยชน์ของยากลุ่ม anthracycline ไม่ชัดเจน(23) และเนื่องจาก anthracycline มักจะใช้ในสูตรที่ให้ยา 3ชนิดร่วมกัน (Triplet chemotherapy) ซึ่งผลข้างเคียงมากขึ้น(13) จึงไม่เป็นที่นิยมใช้

ในปัจจุบัน นอกจากนี้อยู่ใน NCCN guideline (v 2.2018) แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัด 2 ชนิด (doublet chemotherapy) เป็นหลัก โดยยา 3 ชนิด (Triplet chemotherapy) ควรเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายแข็งแรงเท่านั้น(12)

กล่าวโดยสรุป การให้ยาเคมีบำบัด 2 ชนิด (doublet chemotherapy) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นมาตรฐานในการรักษา โดยให้ยาในกลุ่ม platinum ร่วมกับ fluoropyrimidines โดยมีการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม platinum ไม่มีความแตกต่างกันในการใช้ cisplatin หรือ oxaliplatin แต่มีผลข้างเคียงที่แตกต่างกันตามชนิดของยานั้นๆ (13, 17, 19) และ ประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม fluoropyrimidines ทั้ง 3 ชนิด ก็ไม่แตกต่างกันเช่นกัน(15, 16) อย่างไรก็ตามตามสูตรยา mFOLFOX6 เป็นสูตรที่นิยมใช้ในปัจจุบัน ถึงแม้จะไม่มีข้อมูลสนับสนุนโดยตรงจากงานวิจัยแบบสุ่มระยะที่ 3 (randomized phase 3 study) ซึ่งเป็นการอนุมานมาใช้จากข้อมูล FLO regimen(17)

▪ การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยระยะแพร่กระจายที่ต่อต่อยาในกลุ่ม platinum และ fluoropyrimidines (Second or later line treatment)

จากการศึกษาแบบ Meta-analysis การให้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียวในผู้ป่วยกลุ่มนี้ สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต(OS) ได้มากกว่า ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ(24, 25) ข้อมูลส่วนใหญ่เป็นการใช้ยาชนิดเดียว ได้แก่ docetaxel, paclitaxel, และ irinotecan เป็นหลัก (ตารางที่ 1) (20, 21, 25)

➤ การรักษาด้วยยามุ่งเป้า (Targeted Therapy)

ปัจจุบันยามุ่งเป้า (Targeted Therapy) ที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ในโรคมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหารระยะแพร่กระจายมีอยู่ 2 กลุ่มหลัก ได้แก่

○ **Anti-HER2** - ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิด แต่มีเพียง trastuzumab เท่านั้นที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ร่วมกับ cisplatin และ 5-FU หรือ capecitabine ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งหลอดอาหารส่วนปลายชนิด Adenocarcinoma ระยะแพร่กระจายที่มี HER2 positive(26) (ตารางที่ 1) โดยอุบัติการณ์การตรวจพบ HER2 positive ประมาณ 9-13% (27, 28) ซึ่งไม่พบความแตกต่างกันระหว่างเชื้อชาติ (European vs Asian) พบในมะเร็งหลอด (EGJ) มากกว่า มะเร็งกระเพาะอาหาร (32.2 % vs. 21.4 %) และ intestinal-type มากกว่า diffuse-type (31.8 % vs. 6.1 %)(29) สำหรับข้อมูลในประเทศไทยนั้น Sornmayura P และคณะ ได้รายงานการตรวจ HER2 ด้วยวิธี immunohistochemistry (IHC) และ FISH ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร จำนวน 224 ราย ตรวจพบ HER2 จำนวน 20 ราย (9%)(28) อย่างไรก็ตาม การตรวจ HER2 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารและโรคมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหารมีความแตกต่างกับการตรวจ HER2 ในมะเร็งเต้านมเล็กน้อย โดยรายละเอียดสามารถอ่านเพิ่มเติมได้ใน ASCO guideline 2017(30)

นอกเหนือจาก trastuzumab แล้ว ได้มีการศึกษาประสิทธิภาพของยาด้าน HER2 ตัวอื่นๆ เช่น pertuzumab(31), TD-M1(32), และ lapatinib(33, 34) ในการวิจัยระยะที่ 3 ซึ่งไม่ได้มีประสิทธิผลมากกว่าการรักษามาตรฐาน ดังนั้นในปัจจุบัน pertuzumab, TD-M1, และ lapatinib ไม่ได้แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารและโรคมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหารระยะแพร่กระจายที่มี HER2 positive

○ **Anti-VEGF – Ramucirumab** เป็น anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งยาเป็น monoclonal antibody ไปจับกับ VEGF receptor ในการวิจัยระยะที่ 3 พบว่ายา ramucirumab เพียงชนิดเดียวสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (OS) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาใดๆ ได้มากกว่ายาหลอก (placebo) (35) และสามารถให้ร่วมกับ paclitaxel ในโรคมะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร ที่ไม่ตอบสนองต่อยา กลุ่ม platinum (2nd line setting) พบว่าอัตราการรอดชีวิต (OS) เพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับการให้ยา paclitaxel เพียงอย่างเดียว(36) (ตารางที่ 1) นอกจากนี้ การวิจัยระยะที่ 3 ของยา ramucirumab ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร ที่ยังไม่ได้รับการรักษาในระยะแพร่กระจาย (1st line setting) โดยให้ร่วมกับ cisplatin และ capecitabine หรือ 5-FU พบว่า ramucirumab สามารถเพิ่ม progression free survival (PFS) ได้ (5.7 vs 5.4 เดือน; p=0.11) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งบริษัทผู้ผลิตจึงไม่ได้ขออนุมัติจาก US FDA สำหรับข้อบ่งชี้(37)

ยากกลุ่ม anti-VEGF monoclonal antibody ชนิดอื่นเช่น bevacizumab ในงานวิจัยระยะที่ 3 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร ที่ยังไม่ได้รับการรักษาในระยะแพร่กระจาย (1st line setting) พบว่าไม่มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการรักษามาตรฐาน(38) นอกจากนี้ งานวิจัยระยะที่ 3 ที่ทำในประเทศจีน พบว่า apatinib ซึ่งยากกลุ่ม VEGF TKI สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (OS) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารและโรคมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหารที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาใดๆ ได้ เมื่อเทียบกับยาหลอก(39) อย่างไรก็ตาม apatinib ไม่ได้รับอนุมัติให้ใช้ในข้อบ่งชี้ในประเทศจีน ซึ่งการวิจัยระยะที่ 3 นอกประเทศจีน กำลังดำเนินการอยู่

➤ การรักษาด้วยยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Immunotherapy)

ยากระตุ้นภูมิคุ้มกันในกลุ่ม immune checkpoint inhibitor มีการศึกษาในมะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร เป็นอย่างมาก โดยเฉพาะยาในกลุ่ม monoclonal antibody targeting PD-1 หรือ PD-L1 ซึ่งในปัจจุบัน US FDA อนุมัติให้ใช้ยา pembrolizumab (ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งมี PD-L expression CPS $\geq 1\%$) (40, 41) ส่วนยา nivolumab(42) ได้รับอนุมัติจาก J FDA ให้ใช้ยาในประเทศญี่ปุ่น ซึ่งยาทั้งสองเป็น anti-PD1 monoclonal antibody ใช้ในโรคมะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหารที่ไม่ตอบสนองต่อยา กลุ่ม platinum (2nd or later line setting) (ตารางที่ 3)

นอกจากนี้มีการศึกษาการใช้ยา pembrolizumab ในผู้ป่วยที่มี มะเร็งมี deficient mismatch repair (dMMR) หรือ microsatellite instability (MSI or MSI-High) พบว่ายา pembrolizumab เพียงอย่างเดียว มีประสิทธิภาพในการตอบสนอง และควบคุมโรคได้ดีกว่ามะเร็งที่มี proficient mismatch repair (pMMR) หรือ microsatellite stability (MSS or MSI-Low)(43) (ตารางที่ 3) จึงนำมาสู่การได้รับอนุมัติจาก US FDA ให้ใช้ยา pembrolizumab ในมะเร็งที่มี dMMR หรือ MSI โดยไม่ขึ้นกับชนิดของมะเร็ง ซึ่งมะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหารสามารถตรวจพบ dMMR หรือ MSI ได้ไม่มากนักตาม

อย่างไรก็ตาม การใช้ยากระตุ้นภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยไม่เลือกใช้ตามผลการตรวจ mismatch repair หรือ microsatellite instability จะมีอัตราการตอบสนอง (ORR) ต่ำ และไม่สามารถยึด

ระยะเวลาที่โรคมะเร็งจะลุกลาม (PFS) ได้ เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐาน ยากลุ่มนี้สามารถยืดระยะเวลาการเสียชีวิตได้ (OS) ในผู้ป่วยกลุ่มหนึ่ง ซึ่งเป็นที่มาของการอนุมัติให้ใช้ยา ในทางเวชปฏิบัติเนื่องจากยากลุ่มนี้มีราคาสูง และยังไม่มีการศึกษาเรื่อง cost-effective รวมถึงยังไม่มีตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker) ที่จะบ่งบอกถึงกลุ่มผู้ป่วยที่จะได้รับประโยชน์สูงสุดจากยากลุ่มนี้ได้ แพทย์ผู้รักษาควรพิจารณาในหลายๆด้านก่อนใช้ยากระตุ้นภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยกลุ่มนี้

➤ การรักษาแบบประคับประคอง (Palliative Care/Best Supportive Care)

อย่างไรก็ตามด้วยธรรมชาติของโรค เมื่อการรักษาดำเนินมาถึงจุดที่ไม่สามารถควบคุมได้ เช่น เกิดการดื้อยามาตรฐานครบทุกชนิด สภาพร่างกายของผู้ป่วยอ่อนแอลงจนไม่สามารถรับการรักษาต่อไป ผู้ป่วยเข้าไม่ถึงยาจากปัจจัยต่างๆ ความเสี่ยงและผลข้างเคียงของยามากกว่าประโยชน์ผู้ป่วยจะได้รับ หรือผู้ป่วยและครอบครัวตัดสินใจขอไม่รับยาต่อเพื่อให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น เมื่อถึงจุดนี้ ถึงแม้ว่าแพทย์ผู้รักษาไม่สามารถให้ยาเพื่อควบคุมโรค (disease control) ต่อได้ แต่การรักษา ยังคงดำเนินต่อไป โดยเปลี่ยนเป้าหมายของการรักษาจากการควบคุมโรค (disease control) เป็นการควบคุมอาการที่เกิดจากโรค (symptom control) เพื่อให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีที่สุดเท่าที่จะทำได้ (maintain quality of life) ซึ่งหมายถึง การรักษาแบบประคับประคอง (Palliative Care/Best Supportive Care) นั่นเอง

อันที่จริงแล้วการรักษาแบบประคับประคอง (Palliative Care) ควรเริ่มต้นตั้งแต่เมื่อทราบว่าผู้ป่วยมีภาวะแพร่กระจายของโรค (metastasis) โดยทำควบคู่ไปกับการรักษาแบบควบคุมโรค (disease control) ในระหว่างการให้ยาต่างๆ การเตรียมตัวผู้ป่วยและญาติเกี่ยวกับความคาดหวังในการรักษา คุณภาพชีวิต (Quality of Life) ในระหว่างการรักษา และการดูแลผู้ป่วยในระยะสุดท้ายของชีวิต (End of life care) ควรทำอย่างค่อยเป็นค่อยไป และสอดคล้องไประหว่างการให้ยาเพื่อควบคุมโรค เพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวมีเวลาในการทำความเข้าใจ และยอมรับธรรมชาติของโรค ในระหว่างการให้ยาต่างๆเพื่อควบคุมโรค แพทย์ผู้รักษาควรพิจารณาหยุดพักการให้ยา (treatment break) เมื่อโรคควบคุมได้แล้ว เพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวได้ใช้ชีวิต และฟื้นฟูจากผลข้างเคียงจากการรักษา

ตารางที่ 4 สูตรยาเคมีบำบัด (Chemotherapy) ยามุ่งเป้า (Targeted Therapy) และยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Immunotherapy)

สำหรับมะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร ระยะ

แพร่กระจาย a Dose modification is recommended.b Modification to mFOLFOX6 is recommended

Study	Regimen	Dose/Schedule	Day/cycle	ORR (%)	PFS/TTP (mo)	OS (mo)
First line metastatic gastric/EGJ cancers						
REAL-2(13) ^a [Preferred]	ECF	Epirubicin 50 mg/m ² Day1	21	40.7	6.2	9.9
	ECX	Cisplatin 60 mg/m ² Day 1		46.4	6.7	9.9
	EOF	Oxaliplatin 130 mg/m ² Day 1		42.4	6.5	9.3
	EOX	5FU 200 mg/m ² daily CIVI Day 1-21 Capecitabine 625 mg/m ² BID Day 1-21		47.9	7.0	11.2
TAX-325(14) [Preferred]	DCF	Docetaxel 75 mg/m ² Day 1 Cisplatin 75 mg/m ² Day 1 5FU 750 mg/m ² /d CIVI over 5 days Day 1-5	21	37	5.6	9.2
TAX-325(14), ML17032(15), FLAGS(16) [Preferred]	CF	Cisplatin 80-100 mg/m ² Day 1 5FU 800-1000 mg/m ² /d CIVI over 5 days Day 1-5	21	25-46	3.7-5.6	7.9- 10.5
ML17032(15) [Preferred]	Cis/Cape	Cisplatin 80 mg/m ² Day 1 Capecitabine 1000 mg/m ² BID Day 1- 14	21	32	5.0	9.3
FLAGS(16) [Preferred]	Cis/S1	Cisplatin 75 mg/m ² Day 1 S1 25 mg/m ² BID Day 1-21	28	29.1	4.8	8.6
JapicCTI- 101021(19) [Preferred]	SOX	S1 80-120 mg/d Day 1-14 Oxaliplatin 150 mg/m ² Day 1	21	55.7	5.5	14.1
FFCD-0307(18) [Preferred]	FOLFIRI	Irinotecan 180 mg/m ² Day 1 Leucovorin 400 mg/m ² Day 1 5FU 400 mg/m ² Day 1 IV bolus 5FU 2,400 mg/m ² CIVI over 46 hours	14	37.8	5.7	9.7
AIO(17)	FLP	Cisplatin 50 mg/m ² Day 1 Q 2 wks x6 5FU 2000 mg/m ² CIVI 24 hrs Day 1 wkly x6 LV 200 mg/m ² Day 1 wkly x6	56	24.5	3.9	8.8
	FLO ^b	Oxaliplatin 85 mg/m ² Day 1 5FU 2600 mg/m ² CIVI 24 hrs Day 1 LV 200 mg/m ² Day 1	14	34.8	5.8	10.7

First line HER2+ metastatic gastric/EGJ cancers						
TOGA(26) [Preferred]	T-CF or T-CX	Trastuzumab 8 mg/kg loading Day 1 then 6 mg/kg on the following cycles Cisplatin 80 mg/m ² Day 1 5FU 800 mg/m ² /d CIVI over 5 days Day 1-5 OR Capecitabine 1000 mg/m ² BID Day 1- 14	21	47	6.7	13.8
Second or later line platinum-doublet and Fluoropyrimidine refractory metastatic gastric/EGJ cancers						
KOREAN Study(20) WJOG-4007(21) [Preferred]	Irino	Irinotecan 150 mg/m ² Day 1, 15	28	8.3-13.6	2.3-4.2	6.5- 8.4
RAINBOW, WJOG- 4007(21), KEYNOTE-061 (CPS ≥1%)(41) [Preferred]	Wkly Pac	Paclitaxel 80 mg/m ² Day 1, 8, 15	28	13.6-20.9	2.9-4.1	7.4- 9.5
RAINBOW(36) [Preferred]	Pac-Ramu	Paclitaxel 80 mg/m ² Day 1, 8, 15 Ramucirumab 8 mg/kg Day 1, 15	28	28	4.4	9.6
COUGAR- 02(25), KOREAN Study(20) [Preferred]	Doc	Docetaxel 60 mg/m ² Day 1	21	7-10.1	3.0-4.4	5.2
REGARD(35)	Ramu	Ramucirumab 8 mg/kg Day 1, 15	28	3	2.1	5.2
ATTRACTION- 2(42)	Nivo	Nivolumab 3mg/kg	21	0	1.6	5.3
KEYNOTE- 059(40) KEYNOTE- 061(41) (CPS ≥1%)	Pembro	Pembrolizumab 200 mg	21	11.6-15.8	1.5-2.0	5.6- 9.1
dMMR or MSI-H Cancers (non-Colorectal Cancer)						
Le DT, et al. (43) [Preferred]	Pembro	Pembrolizumab 10 mg/kg	14	71	5.4	NR

เอกสารอ้างอิง

1. van Hagen P, 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(22):2074-84.
2. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1090-8.
3. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol.* 2014;32(23):2416-22.
4. 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(13):1715-21.
5. 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. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
6. Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15_suppl, 4004-4004
7. 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(10):725-30.
8. 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(19):2327-33.
9. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1389-96.

10. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):305-14.
11. Nishimura Y, Koike R, Nakamatsu K, Kanamori S, Suzuki M, Shigeoka H, et al. Concurrent chemoradiotherapy with protracted infusion of 5-FU and cisplatin for postoperative recurrent or residual esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2003;33(7):341-5.
12. NCCN. Guidelines Gastric Cancer Version 2.2018 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
13. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(1):36-46.
14. 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(31):4991-7.
15. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol.* 2009;20(4):666-73.
16. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1547-53.
17. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008;26(9):1435-42.
18. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, Andre T, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3520-6.
19. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naive patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(1):141-8.

20. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1513-8.
21. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4438-44.
22. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2903-9.
23. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Custodio A, Sanchez Canovas M, Hernandez R, Pericay C, et al. Anthracycline-based triplets do not improve the efficacy of platinum-fluoropyrimidine doublets in first-line treatment of advanced gastric cancer: real-world data from the AGAMEMON National Cancer Registry. *Gastric Cancer*. 2018;21(1):96-105.
24. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Lee KW, Baek SK, et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2850-4.
25. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):78-86.
26. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.
27. Salem ME, Puccini A, Xiu J, Raghavan D, Lenz HJ, Korn WM, et al. Comparative Molecular Analyses of Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Esophageal Adenocarcinoma, and Gastric Adenocarcinoma. *Oncologist*. 2018.
28. Sornmayura P, Rerkamnuaychoke B, Jinawath A, Euanorasetr C. Human epidermal growth-factor receptor 2 overexpression in gastric carcinoma in Thai patients. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(1):88-95.
29. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, Xu JM, Lee KW, Jiao SC, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):476-84.

30. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Ismaila N, Benson AB, 3rd, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017;35(4):446-64.
31. Taberero J. HP, Shen L., Ohtsu A., Shah MA., Cheng K., Song C., Wu H., Eng-Wong J., Kang Y. Pertuzumab + trastuzumab + chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Final analysis of a Phase III study (JACOB). 2017 ESMO Congress 2017.
32. Kang YK SM, Ohtsu A, Cutsem EV, Ajani JA, Horst T, Harle-Yge ML, Piao Y, Althaus B, Thuss-Patience PC. A randomized, open-label, multicenter, adaptive phase 2/3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus a taxane (TAX) in patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (LA/MGC/GEJC). Annual ASCO Meeting 2016.
33. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol*. 2014;32(19):2039-49.
34. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):443-51.
35. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31-9.
36. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224-35.
37. Fuchs CS SK, Bartolomeo MD, Lonardi S, Al-Batran SE, Van-Cutsem E, Ilson DH, Taberero J. RAINFALL: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin (Cis) plus capecitabine (Cape) or 5FU with or without ramucirumab (RAM) as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction (G-GEJ) adenocarcinoma. 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium 2018.

38. Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, Ohtsu A, Tebbutt NC, Ming Xu J, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2119-27.
39. Li J, Qin S, Xu J, Xiong J, Wu C, Bai Y, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients With Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1448-54.
40. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):e180013.
41. Fuchs C, S., Ozguroglu, M., Bang, Y.,J., Bartolomeo, M.,D., Mandala, M., Ryu, M.,H., Fornaro, L., Olesiński, T., Caglevic, C., Chung, H.,C., Muro, K., Goekkurt, E., Mansoor, W., McDermott, R.,S., Shmueli, E.,S., Chen, X., Kang, S., P., Mayo, C.,A., Ohtsu, A., Shitara, K. Pembrolizumab (pembro) vs paclitaxel (PTX) for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Phase 3 KEYNOTE-061 trial. The Annual ASCO Meeting; Clincago, IL, USA2018.
42. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10111):2461-71.
43. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509-20.

หลักการในการรักษาด้วยรังสีในมะเร็งหลอดอาหาร

แนวทางเวชปฏิบัติทั่วไป

1. การวางแผนการรักษาควรมีการตกลงร่วมกันด้วยการประชุมในที่ประชุมสหสาขาซึ่งประกอบไปด้วย ศัลยแพทย์ อายุรแพทย์โรคมะเร็ง รังสีแพทย์ และพยาธิแพทย์
2. แพทย์รังสีรักษาควรใช้ข้อมูลที่มีอยู่ตั้งแต่เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ เอกซเรย์ก๊ลินแบ่ง endoscopic ultrasound (EUS), PET/CT Scan และการส่องกล้อง
3. แพทย์รังสีรักษาควรใช้ข้อมูลที่มีอยู่เพื่อกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งอย่างถูกต้อง
4. การฉายรังสีมะเร็งหลอดอาหารบริเวณคอ (cervical esophagus) ให้ใช้หลักการเกี่ยวกับการฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอ
5. ก้อนมะเร็งที่อยู่ได้รยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหารมากกว่า 5 ซม.ควรได้รับการรักษาเหมือนมะเร็งกระเพาะอาหาร

การจำลองการฉายรังสีและวางแผนการรักษาด้วยรังสี

1. ผู้ป่วยควรได้รับการจำลองการฉายรังสีด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT simulator)
2. อย่างน้อยควรใช้เทคนิคการฉายรังสี มิติ สำหรับการฉายรังสีปรับความเข้มช่วยให้สามารถเพิ่ม 3 ปริมาตรรังสีต่อก้อนมะเร็งและลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะข้างเคียงที่สำคัญได้แก่ปอด หัวใจ เส้นประสาทไขสันหลัง เป็นต้น
3. ผู้ป่วยควรได้รับการจัดทำที่เหมาะสมเพื่อให้สามารถฉายรังสีได้อย่างมีประสิทธิภาพหากมีความจำเป็นต้องฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้าอาจจำเป็นต้องใส่หน้ากากยึดตรึงโดยให้แขนข้างลำตัว กรณีไม่ฉายรังสีต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้าแนะนำให้นอนหงายใช้เครื่องมือยึดตรึงวางแขนเหนือศีรษะเพื่อลดความคลาดเคลื่อนระหว่างการฉายรังสีแต่ละครั้ง
4. ผู้ป่วยควรได้รับการอดอาหารก่อนทำการจำลองการฉายรังสี
5. ในขณะที่จำลองการฉายรังสี ควรฉีดยาทึบรังสีเพื่อให้เห็นก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองได้ชัดเจนยิ่งขึ้น
6. ก้อนมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อกับกระเพาะอาหารอาจมีการเคลื่อนที่ตามการหายใจ แพทย์รังสีรักษาอาจใช้เครื่องจำลองการฉายรังสี มิติเพื่อตรวจสอบว่าก้อนมะเร็งเคลื่อนที่ตามการหายใจมากน้อย 4 เพียงใด การเคลื่อนที่ของก้อนมะเร็งควรได้รับการวาดขอบเขตครอบคลุมใน ITV (internal target volume)
7. การฉายรังสีปรับความเข้มจำเป็นที่จะต้องวาดขอบเขตของก้อนมะเร็งอย่างระมัดระวัง อวัยวะข้างเคียงเช่นปอด หัวใจเส้นประสาทไขสันหลัง หลอดลม กระเพาะอาหาร ตับ หรือไต ควรได้รับการประเมินปริมาณรังสีด้วย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนมะเร็งว่าอยู่ใกล้เคียงกับอวัยวะใดบ้าง

การกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็ง

1. GTV (gross target volume) การกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็งปฐมภูมิและต่อมน้ำเหลือง แพทย์รังสีรักษาควรใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือภาพทางการแพทย์อื่นได้แก่ endoscopic ultrasound และผลจากการส่องกล้องทางเดินอาหาร เพื่อช่วยกำหนดขอบเขตได้ดีขึ้นอาจใช้ภาพ PET/CT ร่วมด้วย (ถ้ามี)

2. CTV (clinical target volume) ควรกำหนดขอบเขตเพิ่มจากก้อนมะเร็งปฐมภูมิบริเวณ หลอดอาหารยาว 3-4 ซม. ในแนวบนล่าง และ 1 ซม. ในแนวขวาง สำหรับการกำหนดขอบเขตต่อมน้ำเหลือง ให้ขยาย 0.5 ถึง 1 ซม. นอกจากนี้อาจพิจารณากำหนดขอบเขตต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงที่มีความเสี่ยงสูงขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนมะเร็งปฐมภูมิเป็นสำคัญ ต่อมน้ำเหลืองที่มีความเสี่ยงสูง เช่น supraclavicular, paratracheal, paraesophageal, subcarinal, right hilar, gastrohepatic, lesser curvature, celiac lymph node เป็นต้น กรณีที่ผู้ป่วยมีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองควรกำหนดขอบเขต CTV ต่อมน้ำเหลืองถัดไป 1 ระดับ (higher echelon node)

3. PTV (planning target volume) ควรขยายขอบเขต 0.5 ถึง 1 ซม. จาก CTV ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับอุปกรณ์ยึดตรึงและประสบการณ์ของแต่ละสถาบัน

การกำหนดขอบเขตและปริมาณรังสีของอวัยวะข้างเคียง

การวางแผนการฉายรังสี 3 มิติช่วยให้แพทย์สามารถทราบปริมาณรังสีต่ออวัยวะข้างเคียงที่สำคัญต่างๆเช่น หัวใจ ปอด เส้นประสาทไขสันหลัง ตับไต เป็นต้น แพทย์รังสีรักษาควรให้ความสำคัญต่อปอดเป็นพิเศษโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่วางแผนการผ่าตัดหลอดอาหารภายหลังการให้รังสีเคมีบำบัดครบ

ปริมาณรังสีที่แนะนำต่ออวัยวะข้างเคียงต่างๆมีดังนี้	
ปอด	V40Gy ≤ 10%, V30Gy ≤ 15%, V20Gy ≤ 20%, V10Gy ≤ 40%, V5Gy ≤ 50%, Mean < 20 Gy
เส้นประสาทไขสันหลัง	Max ≤ 45 Gy
ลำไส้	D5cc ≤ 45 Gy
หัวใจ	V30Gy ≤ 30%, Mean < 30 Gy
ไตแต่ละข้าง	D33% < 18 Gy, Mean < 18 Gy
ตับ	V20Gy ≤ 30%, V30Gy ≤ 20%, Mean < 25 Gy
กระเพาะอาหาร	Mean < 30 Gy, Max < 54 Gy

ปริมาณรังสีต่อ PTV ที่แนะนำ

1. กรณีให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด : 41.4-50.4 Gy (1.8-2 Gy/ครั้ง)
2. กรณีให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด : 45-50.4 Gy (1.8-2 Gy/ครั้ง)
3. กรณีให้รังสีเคมีบำบัดอย่างเดียว โดยไม่ผ่าตัด : 50-50.4 Gy (1.8-2 Gy/ครั้ง) หากพิจารณาแล้วว่า เป็นกลุ่มผ่าตัดไม่ได้ (unresectable) อาจเพิ่มปริมาณรังสีถึง 60-64 Gy (1.8-2 Gy/ครั้ง)

การให้รังสีปริมาณสูงกว่า 50 เกรย์ อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยภูมิภาคเอเชียจากรายงานการศึกษา ย้อนหลัง¹⁻³ Chang⁴ รายงานผลการศึกษาย้อนหลังจาก Taiwan Cancer Registry database เพื่อ เปรียบเทียบผลการรักษาในผู้ป่วย 2061 รายด้วยการใช้การฉายรังสีปรับความเข้มปริมาณน้อยกว่า 60 เกรย์ และ มากกว่าหรือเท่ากับ 60 เกรย์พบว่า การฉายรังสีปรับความเข้มปริมาณมากกว่า 60 เกรย์ ช่วยลดอัตราการ เสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell carcinoma Hazard ratio = 0.75 (0.68-0.83, P<0.0001) นอกจากนี้ยังมีรายงาน meta-analysis⁵ พบว่าการฉายรังสีด้วยปริมาณรังสีมากกว่า หรือเท่ากับ 60 เกรย์ มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงกว่าการให้ปริมาณรังสีน้อยกว่า 60 เกรย์ (OR = 0.29, P = 0.001) และพบว่าอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยชาวเอเชีย

การให้รังสีปริมาณสูงกว่า 50 เกรย์ แพทย์รังสีรักษาควรใช้การฉายรังสีปรับความเข้มต้องเพื่อป้องกัน ไม่ให้ปริมาณรังสีต่ออวัยวะข้างเคียงเกิน tolerance dose ทั้งนี้ขึ้นกับประสบการณ์ของแต่ละสถาบัน

การฉายรังสี

การฉายรังสีเพียงอย่างเดียวไม่สามารถทำให้มะเร็งหลอดอาหารหายขาดได้ โดยปกติมีอัตราการรอดชีวิตที่ ต่อมารายงานวิจัย 10-0 ปี ร้อยละ 5 RTOG 8501⁶ ได้รายงานผลการรักษาด้วยรังสีร่วมกับการให้ยาเคมี บำบัดพบว่าอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าการฉายรังสีอย่างเดียว ตั้งแต่นั้นมารังสีเคมีบำบัดถือเป็นมาตรฐานใน การรักษามะเร็งหลอดอาหารที่ผ่าตัดไม่ได้ ในเวลาต่อมา มีงานวิจัยศึกษาผลการรักษาระหว่างการรักษาแบบ ผสมผสานได้แก่การผ่าตัดการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด พบว่าการรักษาแบบผสมผสานให้อัตราการรอด ชีวิตสูงกว่าการผ่าตัดอย่างเดียวหรือการให้รังสีเคมีบำบัด

การให้รังสีเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลักเปรียบเทียบกับการฉายรังสีอย่างเดียว

งานวิจัย RTOG 8501^[6] เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีอย่างเดียวด้วยปริมาณรังสี 64 เกรย์ เปรียบเทียบกับการให้รังสีเคมีบำบัดด้วยยา cisplatin และ 5-FU ร่วมกับการฉายรังสี 50 เกรย์ ในผู้ป่วยระยะตาม TNM เป็น T1-3, N0-1 จำนวน 129 คน พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงขึ้นจากร้อยละ 0 เป็นร้อยละ 27 ค่ามัธยฐานการรอดชีวิตเพิ่มจาก 9 เดือนเป็น 14 เดือน และจากรายงานล่าสุดในปีค.ศ. 1999 มีอัตราการรอดชีวิตที่ 8 ปี ร้อยละ 22^[7] อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเคมีบำบัด ยังมีการอาการกำเริบเฉพาะที่สูงถึงร้อยละ 44 ที่ 1 ปี ต่อมาจึงมีผู้พยายามเพิ่มปริมาณรังสีเพื่อเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ดังรายงาน RTOG 9405 หรือ INT 0123^[8] โดยเปรียบเทียบผู้ป่วยระยะ T1-4, N0-1 จำนวน 218 คนให้ปริมาณรังสี 64.8 เกรย์ เปรียบเทียบกับปริมาณรังสี 50.4 เกรย์ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยาเคมี cisplatin และ 5-FU เหมือนในงานวิจัย RTOG 8501 พบว่าการเพิ่มปริมาณรังสีให้อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี ไม่แตกต่างกันและอัตราการกำเริบเฉพาะที่ยังคงสูงมากกว่าร้อยละ 50 ทั้งสองกลุ่ม กลุ่มที่ได้รับรังสี 64.8 เกรย์มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากการรักษาจำนวน 11 คนเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับรังสี 50.4 เกรย์ คือ 2 คนจากงานวิจัย 2 รายงานนี้ทำให้อัตราปริมาณรังสี 50.4 เกรย์เป็นมาตรฐานในการให้รังสีควบคู่กับเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามมีข้อสังเกตว่าผู้ป่วย 7 คนจาก 11 คนที่เสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับรังสี 64.8 เกรย์ เสียชีวิตตั้งแต่ได้รับรังสีน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50.4 เกรย์

การให้รังสีเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัดเปรียบเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียว

การรักษาด้วยเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัดมีเป้าหมายเพื่อช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและอัตราการควบคุมเฉพาะที่ มีการศึกษาแบบ meta analysis 3 การศึกษา^[9-11] พบว่าการให้รังสีเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัดสามารถลดอัตราการเสียชีวิตที่ 3 ปีและลดอัตราการกำเริบเฉพาะที่ ตลอดจนสามารถลดขนาดของก้อนมะเร็งทำให้การผ่าตัดง่ายขึ้นเมื่อเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียว นอกจากนี้ยังช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารอีกด้วย

การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มระยะที่ 3 คือ CROSS study^[12] ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารและรอยต่อระหว่างหลอดอาหาร (esophagogastric junction) ระยะที่ผ่าตัดได้จำนวน 368 ราย โดยร้อยละ 75 มีผลพยาธิวิทยาเป็นชนิด adenocarcinoma และร้อยละ 23 เป็นชนิด squamous cell carcinoma ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับการให้รังสีเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัด ให้ยาเคมี carboplatin ร่วมกับ paclitaxel ทุกสัปดาห์ จำนวน 5 รอบ ร่วมกับการฉายรังสี 41.4 เกรย์ ใน 23 ครั้ง (1.8 เกรย์ต่อครั้ง, 5 ครั้งต่อสัปดาห์) พบว่าการให้รังสีเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัดสามารถเพิ่มค่ามัธยฐานการรอดชีวิตจาก 24 เดือน เป็น 49 เดือน โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีและ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 58 และ 47 ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวคือร้อยละ 44 และ 34 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดมีการตอบสนองแบบยุบหมด (complete response) ร้อยละ 29 และมีอัตราการผ่าตัดแบบ R0 resection สูงถึงร้อยละ 92 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ซึ่งเท่ากับร้อยละ 69 ทั้งนี้อัตราการตอบสนองแบบยุบหมดในชั้นเนื้อชนิด squamous cell carcinoma สูงกว่าในชั้นเนื้อชนิด adenocarcinoma คิดเป็นร้อยละ 49 เปรียบเทียบกับร้อยละ 23 หลังจากการติดตามผลการรักษาที่ 5 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดนำมีอัตราการปลอดความก้าวหน้าของโรค (progression free survival) ร้อยละ 44 เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 27 ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับรังสี

เคมีบำบัดนำยังมีอัตราการกำเริบเฉพาะที่ (locoregional progression) ที่ 5 ปีน้อยกว่ากลุ่มที่ผ่าตัดอย่างเดียวอย่างมีนัยยะสำคัญ คิดเป็นร้อยละ 22 เปรียบเทียบกับร้อยละ 38 ตามลำดับ^[13]

การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มระยะที่ 3 คือ FFCD 9901^[14] ทำการศึกษาคล้าย CROSS study แต่เลือกเฉพาะผู้ป่วยระยะที่ 1-2 จำนวน 195 คน ให้รังสีเคมีบำบัดด้วยยา cisplatin และ 5FU ร่วมกับการฉายรังสี 45 เกรย์ใน 25 ครั้งตามด้วยการผ่าตัด เปรียบเทียบกับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว พบว่าอัตราการรอดชีวิตและอัตราการผ่าตัดหมดไม่ได้เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 47.5 และ 53 ตามลำดับ กลุ่มที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดมีอัตราเสียชีวิตหลังการผ่าตัดสูงขึ้น จึงสรุปได้ว่าการให้รังสีและเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดไม่มีประโยชน์ในมะเร็งหลอดอาหารระยะที่ 1-2

การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มระยะที่ 3 คือ CALGB 9781^[15] ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้รังสีเคมีบำบัดนำด้วยยาเคมี cisplatin และ 5-FU 2 รอบร่วมกับฉายรังสี 50.4 เกรย์ใน 28 ครั้ง ตามด้วยการผ่าตัดเปรียบเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียวในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารระยะที่ 1-3 การศึกษานี้ปิดการศึกษาไปก่อนเนื่องจากได้ผู้ป่วยเพียง 56 ราย อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามการรักษาไป 6 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัดมีมีอัตราการรอดชีวิต 4.5 ปีเปรียบเทียบกับ 1.8 ปีในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงถึงร้อยละ 39 เปรียบเทียบกับร้อยละ 16 ตามลำดับ

ล่าสุดในปี 2018 การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มระยะที่ 3 คือ NEOCRTEC5010^[16] ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้รังสีเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัดเปรียบเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียวในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารระยะลุกลามเฉพาะที่ชนิด squamous cell carcinoma จำนวน 451 รายโดยให้รังสี 40 เกรย์ใน 20 ครั้งร่วมกับการให้ยาเคมี cisplatin และ vinorelbine พบว่าการให้รังสีเคมีบำบัดนำมีอัตราการรอดชีวิตและอัตราอยู่รอดปลอดโรค (disease free survival) ดีกว่าการผ่าตัดอย่างเดียวอย่างมีนัยยะสำคัญ นอกจากนี้มีอัตราการยุบหมดถึงร้อยละ 43.2 และมีอัตราการผ่าตัดได้หมด (R0 resection) สูงถึงร้อยละ 98.4 เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 91.2 (ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว) ค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตคิดเป็น 100.1 เดือนเปรียบเทียบกับ 66.5 เดือน และค่ามัธยฐานระยะเวลาการปลอดโรคคิดเป็น 100.1 เดือนเปรียบเทียบกับ 41.7 เดือน

การให้รังสีเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัดเปรียบเทียบกับการให้รังสีเคมีบำบัดอย่างเดียว

Stahl^[17] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มระยะที่ 3 ในผู้ป่วย 172 รายเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยรังสีเคมีบำบัดและการผ่าตัดเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 2 ให้ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยรังสีเคมีบำบัดอย่างเดียวพบว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดมีอัตราการปลอดความก้าวหน้าของโลกที่ 2 ปีร้อยละ 64.3 ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดอย่างเดียวที่ร้อยละ 40.7 แต่อัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดมีอัตราการเสียชีวิตจากการรักษาสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดอย่างเดียว (ร้อยละ 12.8 เปรียบเทียบกับร้อยละ 3.5 ตามลำดับ) เมื่อติดตามผลที่ 10 ปี พบว่าอัตราการรอดชีวิตของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน^[18]

การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มระยะที่ 3 คือ FFCD 9102^[19] รายงานผลว่าการให้รังสีเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัดมีอัตราการรอดชีวิตไม่ได้แตกต่างกับการให้รังสีเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell carcinoma ระยะลุกลามเฉพาะที่ซึ่งตอบสนองได้ดีกับการให้รังสีเคมีบำบัดนำ

ข้อนำสังเกตสำหรับ 2 งานวิจัยนี้คือกลุ่มที่ให้รังสีเคมีบำบัดนำได้ปริมาณรังสี 60 เกรย์

การให้รังสีเคมีบำบัดเสริมหลังผ่าตัด

ผลงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับการให้รังสีเคมีบำบัดหลังผ่าตัดมาจากการศึกษาชื่อว่า INT 0116 ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารชนิด adenocarcinoma หรือมะเร็งบริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหารผู้ป่วยที่เข้าร่วมเป็นมะเร็งระยะที่ 1 ถึง 4 ตาม AJCC 1988 โดยให้รังสี 50.4 เกรย์ใน 28 ครั้ง ร่วมกับยาเคมี leucovorin และ 5-FU พบว่ากลุ่มที่ให้รังสีเคมีบำบัดเสริมมีค่ามัธยฐานอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นจาก 27 เดือนเป็น 36 เดือนและมีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 41 เป็นร้อยละ 50 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ผ่าตัดอย่างเดียว นอกจากนี้การให้รังสีเคมีบำบัดยังสามารถลดอัตราการกำเริบเฉพาะที่ได้จากร้อยละ 29 เหลือร้อยละ 19 เมื่อติดตามผลการรักษาที่ 10 ปีพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดตามหลังผ่าตัดมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว งานวิจัยนี้เป็นพื้นฐานของการแนะนำให้การรักษาด้วยรังสีเคมีบำบัดเสริมหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งรอยต่อหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตามยาเคมีบำบัดที่ให้พร้อมกับรังสีเคมีบำบัดนั้นมียาเคมีบำบัดชนิดอื่นที่มีอัตราการเกิดผลข้างเคียงรุนแรงค่อนข้างมากจึงควรใช้ความระมัดระวังเมื่อต้องใช้ยาเคมีบำบัดสูตรนี้

สำหรับการให้รังสีหลังการผ่าตัด มีผลการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 1046 คนทำโดย Schreiber^[20] พบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารระยะที่ 3 ทั้งชนิด squamous cell carcinoma และ adenocarcinoma มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่ม 2 งานวิจัยโดยทั้ง 2 งานวิจัยทำการศึกษาเฉพาะในกลุ่มมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma เท่านั้น งานวิจัยแรกทำโดย Teniere^[21] เปรียบเทียบการผ่าตัดอย่างเดียวกับการผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสี 45-55 เกรย์โดยไม่ให้ยาเคมีบำบัด ผลการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่อัตราการกำเริบเฉพาะที่ในกลุ่มที่ได้รับรังสีตามหลังการผ่าตัดน้อยกว่ากลุ่มที่ผ่าตัดอย่างเดียวอย่างมีนัยยะสำคัญ คิดเป็นร้อยละ 65 เปรียบเทียบกับร้อยละ 90 ตามลำดับ งานวิจัยที่ 2 ทำโดย Xiao^[22] พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ไม่แตกต่างกัน แต่อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองและได้รับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด คิดเป็นร้อยละ 34 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ผ่าตัดอย่างเดียว คิดเป็นร้อยละ 17 นอกจากนี้การฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดช่วยลดอัตราการกำเริบเฉพาะที่และลดการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้า (supraclavicular lymph node)

เทคนิคการฉายรังสี

การฉายรังสี 3 มิติ (3 dimensional conformal radiation treatment, 3D CRT) เป็นเทคนิคที่ใช้กันอย่างแพร่หลายเนื่องจากสามารถกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็งได้แม่นยำมากกว่าการฉายรังสี 2 มิติ (conventional radiation treatment, 2D RT) โดยการฉายรังสี 3 มิติ ใช้การจำลองการฉายรังสีด้วยภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า และ/หรือ PET scan ร่วมกับข้อมูลการทำ endoscopy และการทำ barium swallow ในการกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็ง ตลอดจนมีการใช้วัตถุกำบังรังสี (multileaf collimator) เพื่อควบคุมพื้นที่และรูปร่างของลำรังสี (field aperture) ทำให้ลำรังสีกระชับรอบก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองที่เกี่ยวข้องมากขึ้น ซึ่งต่างจากการฉายรังสี 2 มิติที่ใช้เพียงภาพเอกซเรย์ (plain film) และขอบเขตของกระดูกในการฉายรังสี อย่างไรก็ตามมะเร็งหลอดอาหารมักจะอยู่ใกล้กับอวัยวะสำคัญ เช่น ไขสันหลัง หัวใจ ปอดซึ่งในการฉายรังสี 3 มิติ ไม่สามารถเลี่ยงอวัยวะดังกล่าวได้ดี ทำให้อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวหรือไม่สามารถให้ปริมาณรังสีสูงเพียงพอที่จะทำให้ลายเซลล์มะเร็ง

การฉายรังสีปรับความเข้ม (intensity modulated radiation treatment, IMRT) มีข้อได้เปรียบกว่าการฉายรังสี 3 มิติ กล่าวคือสามารถกระจายปริมาณรังสี ครอบคลุมและกระชับกับก้อนมะเร็ง (dose conformity) ได้ดีขึ้น ปรับลดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะปกติข้างเคียงได้ นอกจากนี้ยังสามารถกำหนดความเข้มในจุดต่าง ๆ ของก้อนมะเร็งเพื่อให้ปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็งได้สูงขึ้นและทำลายมะเร็งได้ดีขึ้น โดยแพทย์รังสีรักษาควรอาศัยภาพถ่ายทางรังสีและข้อมูลการส่งกล้องในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง และต่อมน้ำเหลืองที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลาม และกำหนดความเข้มและทิศทางของลำรังสี (beam configuration) คำนวณการกระจายของ ปริมาณรังสี (dose distribution calculation) และประเมินแผนการฉายรังสี (treatment plan evaluation) โดยอาศัยกราฟ dose-volume-histogram (DVH) เพื่อช่วยบอกความครอบคลุมของรังสีต่อก้อนมะเร็งและอวัยวะปกติข้างเคียง หากประเมินแล้วได้แผนการรักษาที่เหมาะสมจึงจะเริ่มฉายรังสีให้กับผู้ป่วยจริง

การศึกษาย้อนหลังเปรียบเทียบการฉายรังสี 3 มิติกับการฉายรังสีปรับความเข้มหลายรายงานให้ผลสอดคล้องกัน ว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้มให้ปริมาณรังสีครอบคลุมก้อนมะเร็ง (dose conformity and homogeneity) ได้ดีกว่าการฉายรังสี 3 มิติ และสามารถลดปริมาณรังสีไปยังปอดและหัวใจได้ดีกว่าการฉายรังสี 3 มิติ [23, 24] ต่อมามีการศึกษาแบบ meta-analysis [25] เปรียบเทียบการฉายรังสี 3 มิติกับการฉายรังสีปรับความเข้มในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารโดยใช้ข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 1156 คน จาก 7 งานวิจัย ปริมาณรังสีที่ใช้ 50.4-64 เกรย์ พบว่าการฉายรังสีปรับความเข้มลดค่าเฉลี่ยรังสีไปสู่ปอด (mean dose), ปริมาตรเนื้อปอดที่ได้รับรังสี 20 เกรย์ (V20) และ 30 เกรย์ (V30) ลดปริมาตรหัวใจที่ได้รับรังสี 50 เกรย์ (V50) และลดปริมาณรังสีสูงสุดไปสู่ไขสันหลัง นอกจากนี้การฉายรังสีปรับความเข้มยังสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสี 3 มิติ การศึกษาย้อนหลังทางคลินิกในผู้ป่วย 93 คน [26] พบว่าการฉายรังสีปรับความเข้มสามารถเพิ่มปริมาณรังสีไปสู่ก้อนมะเร็ง ซึ่งปริมาณรังสีที่เพิ่มขึ้นทำให้ได้อัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่น้อยลง

การฉายรังสีด้วยโปรตอน

รังสีโปรตอน (proton) มีคุณสมบัติทางฟิสิกส์เฉพาะตัว โดยจะถ่ายทอดรังสีปริมาณสูงไปยังจุดปลายฟิสิกส์ในเนื้อเยื่อหรือจุดที่โปรตอนหยุดเคลื่อนที่ เรียกว่า Bragg peak หลังจากนั้นปริมาณรังสีจะลดลงอย่างรวดเร็ว ดังนั้นเนื้อเยื่อปกติหรืออวัยวะข้างเคียงบริเวณด้านหน้าและด้านหลังของก้อนมะเร็งจึงได้รับปริมาณรังสีน้อยมาก ซึ่งแตกต่างจากรังสีเอกซเรย์พลังงานสูงที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันหรือโฟตอน (photon) มีรายงานการฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอนในมะเร็งหลอดอาหาร ว่าสามารถลดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะสำคัญข้างเคียงได้ โดย Zhang [27] ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีปรับความเข้มโดยใช้ลำรังสี 5 ทิศทาง และการฉายรังสีโดยใช้โปรตอน พบว่าปริมาณรังสีต่อเส้นประสาทไขสันหลังลดลงจาก 41 เกรย์เหลือ 25.6 เกรย์เมื่อใช้โปรตอนลำรังสี 3 ทิศทาง นอกจากนี้การใช้โปรตอน ยังสามารถลดปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อปอดจาก 9.6 เกรย์เหลือ 4.5-6.6 เกรย์ และลดปริมาณรังสีต่อหัวใจได้อีกด้วย การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยจำนวน 19 คนที่ได้รับการฉายรังสีโปรตอนปรับความเข้ม (intensity modulated proton therapy, IMPT) พบว่าปริมาณรังสีเฉลี่ยไปสู่ปอดและหัวใจมีค่าเพียง 4.94 เกรย์และ 7.86 เกรย์ตามลำดับ ผู้ป่วยร้อยละ 84 มีการตอบสนองแบบยวบหมด (clinical complete response) ภายหลังการตรวจติดตาม 17 เดือน มีระยะการรอดชีวิตเท่ากับ 39 เดือน [28]

Palliative brachytherapy for esophageal cancer

ในผู้ป่วยบางรายของมะเร็งหลอดอาหารที่ไม่สามารถให้การรักษาแบบหายขาดได้ เป้าหมายหลัก เป้าหมายหนึ่งในการเพิ่มคุณภาพชีวิตสำหรับผู้ป่วยคือทำให้ผู้ป่วยมีความสามารถในการกลืนได้มากขึ้น การรักษาเพื่อบรรเทาอาการให้กลืนได้นี้ โดยทั่วไปสามารถทำได้ 3-4 วิธีคือ การฉายรังสีจากภายนอก การฉายรังสีจากภายนอก ร่วมกับเคมีบำบัด การใส่ขดลวดค้ำยัน (stent) และการสอดใส่แร่ ในบทความนี้จะกล่าวถึง การสอดใส่แร่เท่านั้น โดยจะกล่าวถึงเหตุที่มา ข้อบ่งชี้ วิธีการ และผลของการรักษาตามลำดับ

เหตุที่มาของการรักษาให้ผู้ป่วยมีความสามารถในการกลืนได้ดีขึ้น ถึงแม้ว่าอาจจะไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ เพราะความสามารถในการกลืนนี้ถือเป็นคุณภาพชีวิตอย่างหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพราะนอกเหนือจากทำให้ผู้ป่วยได้ทานอาหารและรับรสชาติอาหารมากขึ้นแล้ว ยังลดโอกาสในการติดเชื้ออาจทำให้เกิดอาการปอดอักเสบจากการสำลัก ลดอาการน้ำลายข้น หรืออาการที่เราเห็นบ่อยว่าผู้ป่วยบางรายจะต้องถือถุงพลาสติกคอยรับน้ำลายอยู่แทบตลอดเวลา การสอดใส่แร่ถือเป็นหัตถการที่มีประสิทธิภาพในการลดอาการกลืนลำบากได้เร็วและผลข้างเคียงน้อยเมื่อเทียบกับการรักษาแบบอื่น ๆ

ข้อบ่งชี้คือ ผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ จากการแพร่กระจาย (metastatic disease) หรือสภาพร่างกายไม่แข็งแรงพอ (poor medical condition) มีอาการกลืนลำบากอย่างน้อยไม่สามารถกลืนอาหารแข็งได้ (dysphagia score 2-4) โดยมีข้อห้ามดังต่อไปนี้ ความยาวของก้อนมะเร็งมากกว่า 12 ซม. ตำแหน่งของก้อนมะเร็งห่างจาก upper esophageal sphincter น้อยกว่า 3 ซม. มีลักษณะเป็นแผลลึกหรือมีช่องติดต่อกับหลอดลม (deep ulceration or trachea-esophageal fistula) มีการใช้เครื่องกำหนดจังหวะหัวใจ (pacemaker) เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน หรือเคยได้รับการสอดใส่เหล็กค้ำยัน (stent) มาก่อน^[29]

วิธีการถ้าเป็นการสอดใส่แร่เพียงครั้งเดียว ควรพิจารณาทำโดยการปรึกษาแพทย์ศัลยกรรมหลอดอาหาร ด้วยการสอดใส่ applicator ด้วยกระบวนการ endoscopy แต่ถ้าเป็นการสอดใส่แร่หลายครั้งควรพิจารณา การสอดใส่ nasogastric tube ด้วยกระบวนการ endoscopy เพื่อการสอดใส่ applicator ภายหลัง และพิจารณาให้การรักษาด้วยแร่โดยการส่งการรักษา 12 Gy 1 ครั้ง หรือ 8 Gy 2 ครั้ง ที่ 1 ซม. จาก active dwell position และ active length คือ 2 ซม. เนื่องจากก้อนมะเร็งด้าน proximal และ distal end

ผลการรักษา จากผลการศึกษาแบบสุ่มระหว่างการสอดใส่แร่เพียงครั้งเดียว และ mechanical stent พบว่า ถึงแม้ว่าการสอดใส่แร่จะทำให้ลดอาการการกลืนลำบากได้ช้ากว่าคือประมาณ 1 เดือน แต่ในระยะยาวสามารถคงความสามารถในการกลืนได้ดีกว่า^[29] นอกจากนี้ผลการรักษาด้วยการสอดใส่แร่มีผลข้างเคียงเรื่องเลือดออกที่น้อยกว่า การสอดใส่แร่อาจพิจารณาทำหลายครั้งอาจจะเพิ่มประสิทธิภาพความสามารถในการกลืน^[30, 31] ทั้งนี้ถ้ามีการฉายรังสีจากภายนอกร่วมด้วยจะพบการลดการกลืนลำบากได้ดีขึ้นอีก ผลการศึกษาแบบสุ่มระหว่างการสอดใส่แร่เพียงอย่างเดียว เปรียบเทียบกับการสอดใส่แร่ร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอก พบว่าถ้ามีการฉายรังสีจากภายนอกร่วมด้วยจะมีความสามารถในการกลืนมากขึ้นประมาณ 20 % ของกลุ่มผู้ป่วย^[32]

สรุปบทบาทของรังสีรักษาในมะเร็งหลอดอาหาร

1. ให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด
2. ให้รังสีเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลักในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้
3. ให้รังสีรักษาเป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยที่การผ่าตัดได้ขอบเขตไม่เพียงพอ(R1-2 resection) ในกรณีที่ไม่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อน
4. ให้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งรอยต่อหลอดอาหารและกระเพาะอาหารที่เป็นระยะ T หรือ 3N Positive ขึ้นไป
5. ให้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดในกรณีที่ผ่าตัดเลาะต่อม้ำน้ำเหลืองบริเวณ mediastinum ไม่เพียงพอเช่นกรณีผ่าตัดชนิด transhiatal esophagectomy เป็นต้น
6. ใช้รังสีรักษาเพื่อบรรเทาอาการเช่นมีการอุดตันของหลอดอาหาร มีการแพร่กระจายของโรค ไปต่อม้ำน้ำเหลือง ปอด ตับ กระดูก เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Aleknavičius E, Atkočius V, Kuzmickienė I, Steponavičienė R. Postmastectomy internal mammary nodal irradiation: A long-term outcome. *Medicina* 2014;6-50:230
2. Deng Y, Bian C, Tao H, Zhang H. Improved survival with higher radiation dose for esophageal squamous cell carcinoma patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Oncotarget* 2017;9-8:79662
3. Chen CY, Li CC, Chien CR. Does higher radiation dose lead to better outcome for non-operated localized esophageal squamous cell carcinoma patients who received concurrent chemoradiotherapy? A population based propensity-score matched analysis. *Radiother Oncol* 2016;9-120:136
4. Chang CL, Tsai HC, Lin WC, Chang JH, Hsu HL, Chow JM, et al. Dose escalation intensity-modulated radiotherapy-based concurrent chemoradiotherapy is effective for advanced-stage thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2017;9-125:73
5. Chen Y, Zhu HP, Wang T, Sun CJ, Ge XL, Min LF, et al. What is the optimal radiation dose for non-operable esophageal cancer? Dissecting the evidence in a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;107-8:89095
6. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;8-326:1593
7. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: Long-term follow-up of a prospective randomized trial (rtog 85-01). *JAMA* 1999;281:1623-7.
8. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-74.
9. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;30-53:925
10. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcborg J, Simes J, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;34-8:226

11. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *American Journal of Surgery* 2003;.43-185:538
12. van Hagen P, 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;.84-366:2074
13. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;.8-16:1090
14. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD .9901J *Clin Oncol* 2014;.22-32:2416
15. Tepper J, Krasna MJ, 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 .9781J *Clin Oncol* 2008;.92-26:1086
16. Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC : (5010A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2018;.803-36:2796
17. Stahl M SM, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;.7-23:2310
18. Stahl M, Wilke H, Lehmann N, Stuschke M. Long-term results of a phase III study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus. *J Clin Oncol* 2008;.26:4530
19. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD .9102J *Clin Oncol* 2007;.8-25:1160
20. Schreiber D, Rineer J, Vongtama D, Wortham A, Han P, Schwartz D, et al. Impact of postoperative radiation after esophagectomy for esophageal cancer. *J Thorac Oncol* 2010;.50-5:244
21. Ténrière P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1991;.30-173:123

22. Xiao ZF, Yang ZY, Miao YJ, Wang LH, Yin WB, Gu XZ, et al. Influence of number of metastatic lymph nodes on survival of curative resected thoracic esophageal cancer patients and value of radiotherapy: report of 549 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;.90-62:82
23. Nutting CM, Bedford JL, Cosgrove VP, Tait DM, Dearnaley DP, Webb S. A comparison of conformal and intensity-modulated techniques for oesophageal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001;.63-61:157
24. Wu VW, Sham JS, Kwong DL. Inverse planning in three-dimensional conformal and intensity-modulated radiotherapy of mid-thoracic oesophageal cancer. *Br J Radiol* 2004;.72-77:568
25. Xu D, Li G, Li H, Jia F .Comparison of IMRT versus 3D-CRT in the treatment of esophagus cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;.96e.7685
26. Haefner MF, Lang K, Verma V, Koerber SA, Uhlmann L, Debus J, et al. Intensity-modulated versus -3 dimensional conformal radiotherapy in the definitive treatment of esophageal cancer: comparison of outcomes and acute toxicity. *Radiation Oncology* 2017;.12:131
27. Zhang X, Zhao KL, Guerrero TM, McGuire SE, Yaremko B, Komaki R, et al. Four-dimensional computed tomography-based treatment planning for intensity-modulated radiation therapy and proton therapy for distal esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;.87-72:278
28. Prayongrat A, Xu C, Li H, Lin SH. Clinical outcomes of intensity modulated proton therapy and concurrent chemotherapy in esophageal carcinoma: a single institutional experience. *Adv Radiat Oncol* 2017;.7-2:301
29. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Bartelsman JF, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;.504-364:1497
30. Sur RK, Donde B, Levin VC, Mannell A. Fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;.53-40:447
31. Sur RK, Levin CV, Donde B, Sharma V, Miszczyk L, Nag S. Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma--an International Atomic Energy Agency study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;.33-53:127
32. Rosenblatt E, Jones G, Sur RK, Donde B, Salvajoli JV, Ghosh-Laskar S, et al. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: a prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiother Oncol* 2010;.94-97:488

รายนามคณะผู้จัดทำ
หนังสือแนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหาร

1. คณะทำงาน
2. ผู้ทรงคุณวุฒิจากราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย
3. ผู้ทรงคุณวุฒิจากราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย
4. ผู้ทรงคุณวุฒิจากมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย
5. ผู้ทรงคุณวุฒิจากสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
6. ผู้ทรงคุณวุฒิจากสมาคมแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
7. ผู้ทรงคุณวุฒิจากชมรมศัลยศาสตร์ทางเดินอาหารส่วนต้น (ประเทศไทย)

1. คณะทำงาน

1. รองอธิบดีกรมการแพทย์	กรมการแพทย์	ที่ปรึกษา
2. นายแพทย์วีรวุฒิ อิมสำราญ	ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ประธาน
3. นายแพทย์อาคม ชัยวิระวัฒน์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
4. ประธานราชวิทยาลัยศัลยแพทย์	ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
5. ประธานราชวิทยาลัยรังสีแพทย์	ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
6. ประธานราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์	ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
7. นายกมะเร็งวิทยาสมาคม	มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
8. นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา	สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
9. นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหาร	สมาคมแพทย์โรกระบบทางเดินอาหาร แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
10. ประธานชมรมศัลยศาสตร์ทางเดินอาหารส่วนต้น (ประเทศไทย)	ชมรมศัลยศาสตร์ทางเดินอาหารส่วนต้น (ประเทศไทย)	คณะทำงาน
11. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	คณะทำงาน
12. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
13. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	คณะทำงาน
14. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	คณะทำงาน
15. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	คณะทำงาน
16. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	โรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	คณะทำงาน
17. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณธัญบุรี	โรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณธัญบุรี	คณะทำงาน
18. แพทย์หญิงเสาวลักษณ์ ตันติเจริญสิน	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
19. แพทย์หญิงกาญจนา อารีรัตน์เวช	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
20. แพทย์หญิงสิริกุล ศรฤทธิชิงชัย	โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	คณะทำงาน
21. นายแพทย์วรพงศ์ อนุพงศ์อนันต์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
22. นายแพทย์คณัย มโนรมย์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
23. แพทย์หญิงหทัยวรรณ ม่วงตาด	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
24. นางสาวอาภรณ์ สิงห์สุธรรม	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
25. นางสาวกาญจนา ทองคำ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
26. นางสาวสุภาวดี ลาน้อย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
27. นางมนไศล กุปต้า	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
28. นายเฉลิมพล แก้วน้อย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
29. นางสาวอาริษา คำหนาหนัก	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
30. นางสาวจุฑารัตน์ ไข่ทา	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
31. นางสาวเบญญาทิพย์ ทองคำ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
32. นายพรศักดิ์ เรืองจันทร์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
33. นายสมบัติ นิลล้อม	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
34. นางสาวสุภาวดี นาถนระรุ่ง	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน

35. นางสาวประภาพรพรณ	บุชาเกียรติ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
36. นายแพทย์จิตรภาณุ	วงศ์ยงศิลป์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
37. นางสาวชิตชนก	เรียงอิศราง	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
38. นางสาวทิพย์วรรณ	จันทะนา	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
39. นายภาคภูมิ	เนินหนู	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน

2. ผู้ทรงคุณวุฒิจากราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย

1. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงอัญชลี	ชูโรจน์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	คณะทำงาน
2. แพทย์หญิงเสาวนีย์	ศรีรัตนพงษ์	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี	คณะทำงาน
3. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงรนิษฐา	ทองดี	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	คณะทำงาน
4. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวุฒิศิริ	วีรสาร	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี	คณะทำงาน

3. ผู้ทรงคุณวุฒิจากราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย

1. ศาสตราจารย์นายแพทย์ธนพล	ไหมแพง	ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์อัษฎา	เมธเศรษฐ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	คณะทำงาน
3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ชฎิล	ธาระเวช	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	คณะทำงาน

4. ผู้ทรงคุณวุฒิจากมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย

1. ศาสตราจารย์คลินิกแพทย์หญิงสุดสวาท	เลาหวินิจ	โรงพยาบาลราชวิถี	คณะทำงาน
2. พันเอกผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์กษานต์	สีตลารมณ	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	คณะทำงาน
3. นายแพทย์ณัฐพงษ์	งามไพบูลย์	โรงพยาบาลรามาธิบดี	คณะทำงาน
4. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงภัทรพิมพ์	สรรพวิรวงศ์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	คณะทำงาน
5. นางสาวจิตรลดา	ตันมลาภรณ์	มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน

5. ผู้ทรงคุณวุฒิจากสมาพันธ์รังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสมใจ	แดงประเสริฐ	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี	คณะทำงาน
2. รองศาสตราจารย์นายแพทย์กุลธร	เทพมงคล	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	
3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ชวลิต	เลิศบุษยานุกูล	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	คณะทำงาน
4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงรุ่งอรุณ	จิระตราชู	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	คณะทำงาน
5. แพทย์หญิงสมวิไล	จักรพันธ์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	คณะทำงาน
6. แพทย์หญิงชุลีพร	เจียรพินิจนันท์	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี	คณะทำงาน

6. ผู้ทรงคุณวุฒิจากสมาคมแพทย์โรกระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

- | | | | |
|------------------|---------------|--|------------|
| 1. นายแพทย์สมชาย | ลีลากุลสงวงศ์ | สมาคมแพทย์โรกระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย | คณะกรรมการ |
| 2. นายแพทย์รัฐกร | วิไลชนม์ | สมาคมแพทย์โรกระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย | คณะกรรมการ |

7. ผู้ทรงคุณวุฒิจากชมรมศัลยศาสตร์ทางเดินอาหารส่วนต้น (ประเทศไทย)

- | | | | |
|---|--------------|----------------------------------|------------|
| 1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ดรินทร์ | โล่สิริวัฒน์ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล | คณะกรรมการ |
| 2. รองศาสตราจารย์ด็อกเตอร์นายแพทย์อัษฎา | เมธเศรษฐ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล | คณะกรรมการ |
| 3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ชฎิล | ธาระเวช | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ | คณะกรรมการ |
| 4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ปิโตโชติ | หิรัญเทพ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี | คณะกรรมการ |
| 5. ด็อกเตอร์นายแพทย์จิริวัฒน์ | สว่างศรี | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล | คณะกรรมการ |
| 6. รองศาสตราจารย์ ด็อกเตอร์ นายแพทย์ประสิทธิ์ | มหาวงศ์จิต | คณะแพทยศาสตร์ | คณะกรรมการ |
- มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

