

มะเร็งกระเพาะอาหาร
(Gastric Cancer)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสิริกัญญา ยามาตะ

กระเพาะอาหาร (Stomach)

ปรกติกระเพาะอาหารเป็นอวัยวะที่ทำหน้าที่เป็นที่พักของอาหาร โดยรูปร่างและการวางตัวจะอยู่ในแนวช่องอกตามตำแหน่งของซี่โครงด้านล่างซ้าย เป็นอวัยวะที่ต่อมาจากหลอดอาหาร อาหารจะถูกย่อยที่กระเพาะอาหารเพียงส่วนน้อย แต่อาหารที่ถูกย่อยเพียงบางส่วนนี้จะถูกส่งต่อไปยังลำไส้เล็กซึ่งเป็นที่ที่มีการย่อยและการดูดซึมสารอาหารส่วนใหญ่ การสำรวจโดยการตรวจ การคลำ การมองเห็น ทำได้ยาก การตรวจในปัจจุบันนิยมใช้การถ่ายภาพรังสีและการมองเห็นภายในได้ด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหาร

มะเร็งกระเพาะอาหาร (Gastric Cancer)

นิยามของ ก้อนเนื้อ (Tumor) คือการโตอย่างรวดเร็วแบบผิดปกติของเซลล์ ซึ่งอาจเปลี่ยนไปเป็นชนิดดี (benign) หรือชนิดร้าย (malignant) สำหรับเนื้องอกชนิดดีนั้นมีการควบคุมการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อผิดปกติแต่ยังไม่มีการลุกลามไปยังเซลล์ปกติ สำหรับชนิดร้ายหรือมะเร็ง (cancer) จะมีการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมของเซลล์ที่เกิดการลุกลามไปยังเซลล์ปกติข้างเคียง หรืออวัยวะอื่นในร่างกาย ในกรณีของมะเร็งกระเพาะอาหาร (Gastric Cancer) ก็มีการเจริญแบบผิดปกติดังกล่าวเช่นเดียวกัน โดยมากกว่า 90 % เกิดขึ้นที่ epithelial lining of gland ซึ่งเรียกว่า Gastric carcinoma ส่วนหนึ่งของมะเร็งกระเพาะอาหารมีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในชั้นใต้เยื่อบุจากต่อมน้ำเหลือง เรียก Gastric Lymphoma หรือ จากชั้นกล้ามเนื้อเรียบ เรียก Leiomyosarcoma ซึ่งปัจจุบันแยกกลุ่มออกไปเรียก GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor) สำหรับ squamous cell carcinoma นั้นพบได้น้อย

ระบาดวิทยาและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร (Gastric Carcinoma epidemiology and Risk factors)

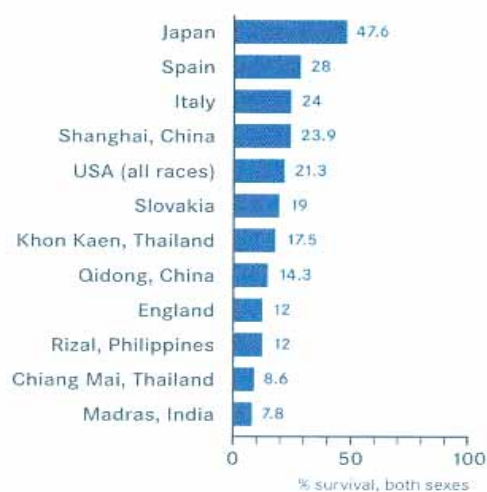
ในประเทศ สหรัฐอเมริกาพบว่ามะเร็งกระเพาะอาหารชนิด Gastric carcinoma มีอัตราการเกิดเป็นลำดับที่ 14¹ และพบว่าการเกิดโรคลดลงหลังปี 1930 ในคนอเมริกันผิวดำพบมากกว่าคนอเมริกันผิวขาว ในประเทศทางยุโรปอัตราการเกิดโรคพบ 14.7/100000 ต่อปี ผู้ชายมีอัตราการเกิดโรคสูงกว่าเพศหญิงและอัตราการเกิดโรคสูงมากในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออก (East Asia) เช่น ญี่ปุ่น เกาหลี และ จีน ซึ่งมีความน่าจะเป็นเกี่ยวกับลักษณะอาหารที่ประกอบด้วย การรักษาด้วยการรมควัน เค็มจัด การหมักดอง การทานของที่เก็บรักษา (preservative food) รับประทานของสด ผักสด อาหารที่มีกากใย และ ผลไม้แห้ง² ในขณะที่เมื่อมีการย้ายถิ่นไปโนอเมริกา รุ่นที่ 2 หรือ 3 พบว่าอัตราการเป็นโรคพบน้อยลง จึงเป็นที่น่าสงสัยว่าสิ่งแวดล้อมน่าจะเป็นปัจจัยสำคัญมากในการส่งเสริมการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร นอกเหนือไปจากความเครียด และเศรษฐกิจที่ไม่ดี แต่อย่างไรก็ดี อัตราตายทั่วโลกยังสูงมาก อัตราการรอดชีวิตยังต่ำโดยเฉลี่ยทั่วโลก **ดังรูปที่ 1**

อย่างไรก็ดี มีการศึกษาจำนวนมากได้ให้ความสำคัญกับการติดเชื้อ *H. pylori*^{2,3,4,5} ในกระบวนการเกิด แผลกระเพาะอาหาร และการอักเสบเรื้อรัง ซึ่งในผู้ป่วยคนญี่ปุ่นมีการเปลี่ยนแปลงที่รุนแรงเมื่อมีการติดเชื้อเทียบกับคนที่ไม่ติดเชื้ออย่างชัดเจน สำหรับคนไทยที่มีการติดเชื้อและพบร่วมกับมีการติดเชื้อก็ตี กลับพบว่าอัตราการเกิดการอักเสบเรื้อรังในระดับที่น้อยกว่าคนญี่ปุ่นเป็นอย่างมาก⁶ และอัตราการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารต่ำมากที่สุดเท่าที่พบว่าอัตราการติดเชื้อ *H. pylori* สูงเช่นเดียวกัน **ดัง ตารางที่ 1** ขณะนี้ยังไม่พบว่า อะไรเป็นปัจจัยเด่นที่ทำให้เกิดโรค จึงทำให้การเฝ้าระวัง

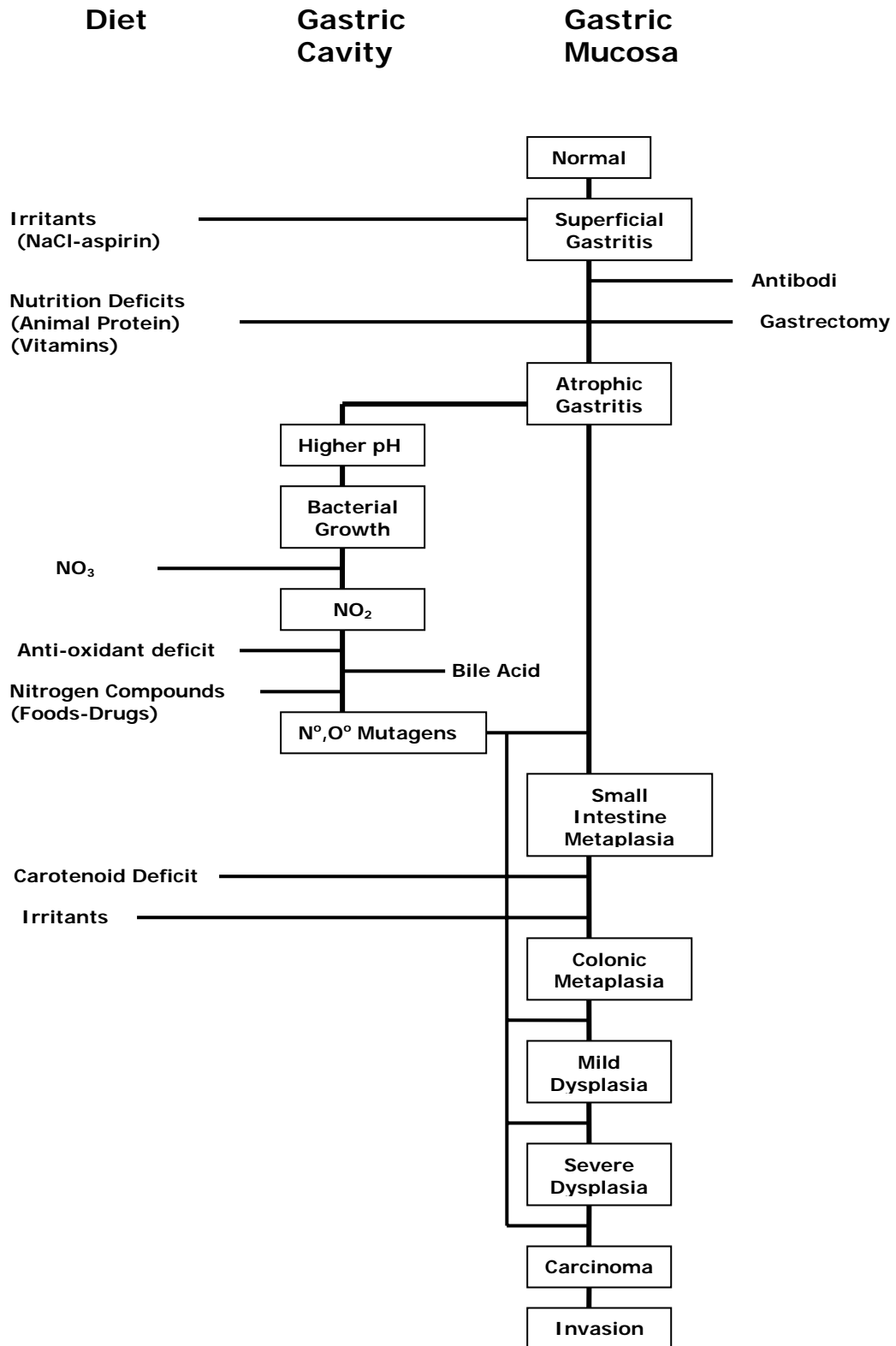
และการตรวจพบโรคในระยะแรกโดยเฉพาะประเทศที่มีอัตราการเกิดโรคน้อยกว่า ประเทศแถบ เอเชียตะวันออก ไม่สามารถทำได้ดี ต่างจากมะเร็งปอด ตับ และลำไส้ใหญ่

Country, region	Male	Female	Ratio
Japan, Yamagata	95.5	40.1	2.4
Japan, Hiroshima	83.1	35.9	2.3
Korea, Kanwha	65.9	25.0	2.6
Japan, Osaka	65.0	27.3	2.4
Costa Rica	51.5	22.7	2.3
China, Shanghai	46.5	21.0	2.2
Italy, Florence	36.3	15.9	2.3
Columbia, Cali	33.3	19.3	1.7
Peru, Trujillo	31.1	20.1	1.5
Yugoslavia, Vojvodina	20.8	9.4	2.2
Hong Kong	19.4	9.5	2.0
Germany, Saarland	18.5	9.0	2.1
Italy, Genoa	17.6	8.3	2.1
United Kingdom	16.1	6.3	2.6
Spain, Granada	15.5	7.0	2.2
US, SEER ^a (Black)	14.5	5.9	2.5
Norway	13.6	6.4	2.1
Switzerland, Geneva	12.3	5.4	2.3
France, Bas Rhin	12.2	4.9	2.5
Australia, Victoria	11.7	4.9	2.4
Philippines, Manila	11.1	6.4	1.7
Canada	10.6	4.5	2.4
Australia, NSW	10.1	4.2	2.4
Singapore (Malay)	8.7	5.5	1.6
India, Bombay	7.7	3.8	2.0
Thailand, Chiang Mai	7.5	4.9	1.5
US, SEER* (White)	7.5	3.1	2.4
Highest/lowest ratio	12.7	12.9	

ตารางที่ 1: แสดงการเปรียบเทียบอัตราการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารในประเทศต่างๆ โดย age-adjusted incidence rates (/100,000)



รูปที่ 1: แสดงอัตราการรอดชีวิต (5-year relative survival rate) หลังจากได้รับการวินิจฉัย



รูปที่ 2: Professor Correa ได้ให้การจำลองรูปแบบการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารไว้ดังแสดงในตารางแผนภาพ⁷

พยาธิกำเนิด การป้องกันและการตรวจหาเบื้องต้น (Pathophysiology, Prevention, and Screening)

สืบเนื่องจากการขาดหลักฐานว่ามีปัจจัยเสี่ยงปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งเกี่ยวข้องโดยตรงกับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร และไม่มีปัจจัยการดำรงชีพที่เด่นชัดใดๆที่ช่วยลดอัตราการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร แต่มีรายงานเรื่องการทานผักสด และผลไม้รวมทั้งการลดการรับประทานอาหารที่รมควัน หมักดองที่เค็มจัด สามารถลดอัตราการเป็นโรคได้ แต่ยังไม่มีความชัดเจนอย่างไรก็ดี ในประเทศญี่ปุ่นได้มีการศึกษาอาหารโดยทำในสัตว์ทดลอง Tatematsu et al. ได้รายงานไว้ในปี 1970 ว่า NaCl ส่งเสริมผลการก่อมะเร็งของสารก่อมะเร็ง MMNG ใน glandular ของกระเพาะหนูและในปี 2002 Nozaki et al ได้สาธิตว่าการให้อาหารที่มีเกลือในอัตราส่วนที่สูงจะส่งเสริมการติดเชื้อ *H. pylori* ต่อการก่อมะเร็งกระเพาะอาหาร (gastric carcinogenesis) ในหนูทดลอง MGs⁸ การได้รับ ไนโตรามีนซี ในระดับสูงอาจมีผลดีแต่ยังไม่มีการยืนยันชัดเจนเช่นกัน สำหรับการติดเชื้อ *H. pylori* ในการศึกษาทาง clinic นั้นถึงแม้ว่ามีการศึกษาในคนญี่ปุ่นแบบควบคุมสุ่มไปข้างหน้าโดยการรักษากำจัดเชื้อเทียบกับผู้ที่ได้รับการติดเชื้อแต่ไม่ได้มีการกำจัดเชื้อ พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาหลังจากติดตามไป 3-5 ปี มีอัตราการเกิดโรคน้อยกว่าแต่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ⁹ อย่างไรก็ตามสามารถพบว่าผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวร่วมกัน เช่นมีการอักเสบของกระเพาะอาหารเรื้อรังหรือแผลเรื้อรังร่วมกับการติดเชื้อ *H. pylori* ก็น่าจะได้มีการกำจัดเชื้อ แผนภูมิแสดงแนวทางกลไกพยาธิกำเนิดการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารดัง **รูปที่ 2** โดยสรุปปัจจัยร่วมปัจจัยร่วม 3 ประการคือ Host factor , Environmental factor, Bacterial factor ที่มีความสำคัญร่วมกันในการก่อมะเร็งกระเพาะอาหาร

ในปัจจุบันนอกจากในประเทศญี่ปุ่นแล้ว ยังไม่มีการตรวจหาหรือสืบค้นมะเร็งกระเพาะอาหารในระยะเริ่มแรกเนื่องจากในประเทศทางตะวันตกหรือกลุ่มประเทศตะวันออกเฉียงใต้ มีอัตราการเกิดโรคมะเร็งต่ำ ซึ่งเมื่อคิดในมุมมองของการปฏิบัติแล้วอาจมีการเปลี่ยนแปลงมาก ซึ่งตรงข้ามกับการศึกษาที่ค่อนข้างก้าวไปข้างหน้าเป็นอย่างมากสำหรับในประเทศญี่ปุ่น โดยการตรวจหากระเพาะอาหารระยะเริ่มแรกได้มีการตรวจมานานมากกว่า 30 ปี และได้มีการพัฒนาวิธีการตรวจต่างๆเพิ่มเติม

เริ่มแรกได้มีการใช้การตรวจโดยการกลืนแป้งเพื่อคุณภาพถ่ายรังสีและการดูด้วยตาโดยการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนต้น ซึ่งการดูประกอบกันของการตรวจ 2 ชนิดนี้ให้ผลตรวจที่แน่นอนค่อนข้างมาก การลดความไม่สบายจากการตรวจในปัจจุบันทำได้ดีขึ้น โดยการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยก่อนทำการตรวจ

ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมาได้มีความพยายามในการคิดค้น การตรวจโดยศึกษาระดับของเอนไซม์ (enzyme) ในเลือด คือระดับอัตราส่วนของเอนไซม์ เปปซินโนเจน (Pepsinogen I/II ratio)^{10,11,12} ซึ่งในคนญี่ปุ่นมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการอักเสบกระเพาะอาหารเรื้อรังและมะเร็งกระเพาะอาหาร แต่อย่างไรก็ดียังต้องมีการทดสอบและหาระดับที่สามารถใช้ได้จริงใน gastric cancer screening program ซึ่งน่าจะมีประโยชน์มากในประเทศที่ไม่ได้มีอัตราการเกิดโรคมะเร็งสูงมากนัก ก่อนที่จะทำการตรวจที่ รุกล้ำ (invasive test) ต่อไป

อาการและอาการแสดง (Symptom and sign)

อาการในระยะเริ่มแรกนั้นค่อนข้างไม่มีอาการเฉพาะเจาะจง อาการของผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการยึดแน่นท้อง รู้สึกย่อยยาก มีการเบื่ออาหาร เมื่ออาการมากขึ้นอาจมีอาการอาเจียน อืดอืด ไม่สามารถจะทานอาหารมื้อใหญ่ได้ และปกติอาการเหล่านี้ก็สามารถเกิดขึ้นได้ในคนที่มีแผลกระเพาะอาหารที่ไม่ใช่มะเร็ง ดังนั้นโดยมากผู้ป่วยจึงมักได้รับการรักษาโรคกระเพาะอาหารแบบที่ไม่ใช่มะเร็งทั้งๆที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัยได้อย่างแน่นอนก่อนอย่างไรก็ดีในทางปฏิบัติเมื่อได้รับการรักษาทั่วไปแล้วอาการไม่ดีขึ้นผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้ทำการตรวจเช็คต่อไป

บางครั้งในการตรวจเช็คร่างกายโดยการตรวจเลือดและพบการขีดที่สัมพันธ์กับการเสียเลือดก็มีข้อบ่งชี้ในการตรวจหากระเพาะอาหาร เช่นเดียวกับมะเร็งในระบบทางเดินอาหารอื่นๆ

อาการปวดท้องและน้ำหนักลดพบได้มากที่สุดเกือบมากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย อีกประมาณ 1 ใน 3 มีอาการคลื่นไส้อาเจียน อาการอื่นๆพบน้อยและไม่เด่นชัด การตรวจร่างกาย อาจพบได้เมื่อผู้ป่วยมีอาการมากแล้วเช่น คลำได้ต่อมน้ำเหลืองบริเวณเหนือไหปลาร้าด้านซ้าย (left supraclavicular node) เรียก virchow's node บางครั้งถ้ามีการกระจายไปยังผนังเยื่อช่องท้องอาจคลำได้ ที่สะดือ เรียก Sister Mary Joseph's node การตรวจทางทวารหนักก็อาจคลำได้ Blumer's shelf คือ มะเร็งกระจายมาบริเวณ Cul de sac

การวินิจฉัย (Diagnosis) และระยะของมะเร็ง (staging)

ระยะของโรคโดยมากมักทราบเมื่อมันโตขึ้นมากก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัย และมะเร็งกระเพาะอาหารมักตรวจพบได้ช้า เนื่องจากไม่มีการตรวจที่เฉพาะเจาะจงในระยะเริ่มแรก ก่อนที่จะมีการแนะนำเรื่องการแบ่งระยะโรค

มีความจำเป็นที่ควรทราบเกี่ยวกับการเติบโตของมะเร็งและการแพร่กระจายของโรคซึ่งนำไปสู่การแสดงของโรคในระยะสุดท้าย ปัญหาของมะเร็งกระเพาะอาหารนี้เกิดขึ้นจากการที่มะเร็งได้ไปหยุดการทำงานของอวัยวะปกติ ในทางหนึ่งมะเร็งกระเพาะอาหารสามารถแพร่กระจายได้หลายรูปแบบ ดังนี้

- 1) โดยการแพร่กระจายโดยตรงจากตัวกระเพาะอาหารเองไปยังอวัยวะข้างเคียง เนื้อเยื่อข้างเคียงที่มะเร็งลุกลามไปเช่น ม้าม ตับอ่อน ลำไส้ใหญ่ ลำไส้เล็ก ตับ และ หลอดเลือด
- 2) โดยเฉพาอย่างยิ่งในระบบของต่อมน้ำเหลือง ระบบหมุนเวียนของต่อมน้ำเหลืองสมบูรณ์และต่อเนื่องไปยังแทบทุกระบบในร่างกายเหมือนกับระบบหลอดเลือด ดังนั้นเมื่อมะเร็งกระเพาะอาหารลุกลามเข้าสู่ระบบต่อมน้ำเหลือง (Lymphatic spreading) แล้วนั้น ก็สามารถลุกลามไปสู่ระบบอวัยวะอื่นได้ต่อไป กระเพาะอาหารมีระบบต่อมน้ำเหลืองที่ประกอบด้วยต่อมน้ำเหลืองเล็กๆ กระจายในชั้นของใต้เยื่อบุกระเพาะอาหาร ต่อมน้ำเหลืองกลุ่มแรกที่มีการกระจายไปคือกลุ่ม perigastric node กลุ่ม ในระดับถัดไป เป็นต่อมน้ำเหลืองใกล้กับตับ ม้าม ตับอ่อน และหลอดเลือดแดงใหญ่
- 3) มะเร็งกระเพาะอาหาร ยังสามารถเข้าสู่กระแสเลือดไปยังที่ต่างๆ เซลล์มะเร็งเหล่านี้เองที่เป็นตัวการในการแพร่กระจาย (metastasis) อวัยวะที่มีการแพร่กระจายไปมากที่สุดคือ ตับ และปอด
- 4) มะเร็งกระเพาะอาหาร สามารถแพร่กระจายไปที่ช่องท้อง (peritoneal cavity) และเมื่อมีการแพร่กระจายในรูปแบบนี้แล้วมักไม่มีการหยุดการลุกลามได้

ในปี 1965 Lauren ได้แบ่งลักษณะของมะเร็งกระเพาะอาหาร ทาง Histology เป็น 2 ลักษณะซึ่งยังใช้มาจนถึงปัจจุบัน คือ Intestinal type และ Diffuse- infiltrative type ซึ่งในแต่ละประเทศก็มีอัตราการเกิดไม่เหมือนกัน เช่นในประเทศญี่ปุ่นจะพบ Intestinal type มากกว่า diffuse type¹³

การตรวจหามะเร็งกระเพาะอาหารมักเริ่มด้วยความน่าสงสัยและอาศัยการตรวจได้หลายอย่างร่วมกันที่ใช้อย่างแพร่หลายได้แก่ (ตารางที่ 2)

- 1) Upper Gastrointestinal Series study (UGI study) ; การพัฒนาเทคนิคโดยการใช้ double contrast study ทำให้ความแม่นยำสูง ราคาถูก มองเห็นรูปร่างของกระเพาะอาหาร และทางเดินอาหารส่วนต่อเนืองได้ชัดเจน และใช้เป็น screening method ในประเทศญี่ปุ่นสำหรับ mass population ความไวและความแม่นยำสูงเท่ากับ 88.5% และ 92% ตามลำดับ¹⁴
- 2) Esophagogastroduodenoscope; ปัจจุบันทั้งอายุรแพทย์และศัลยแพทย์ที่ได้ฝึกการตรวจโดยการส่องกล้องมีจำนวนมากขึ้นในประเทศไทย ทำให้การวินิจฉัยควบคู่ไปกับการตรวจทางรังสีทำได้ดีขึ้นและแม่นยำมากขึ้น และข้อดีก็คือสามารถให้การตรวจวินิจฉัยโดยการตัดส่งอ่านผลขึ้นเนื้อสำหรับรายงานทางพยาธิวิทยาอีกด้วย ความแม่นยำจึงมีมากกว่า 95%

- 3) Endoscopic Ultrasound ; ช่วยการวินิจฉัยด้วยการส่องกล้องแม่นยำมากขึ้นโดยเฉพาะการวินิจฉัยมะเร็งกระเพาะอาหารระยะเริ่มแรก เพื่อพิจารณาวิธีการรักษาผ่านกล้องอีกด้วย โดยสามารถแยกความลึกของชั้นมะเร็ง และติอมน้ำเหลืองที่เกี่ยวข้องที่อยู่ใกล้เคียง
- 4) U/S and CT scan of abdomen ; ช่วยบอกอวัยวะอื่นที่มีการแพร่กระจาย แต่อย่างไรก็ดีการให้การวินิจฉัยการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองยังต่ำ
- 5) PET scan ; เป็นวิธีการที่ช่วยบอกการแพร่กระจายโดยใช้ radioactive solution ที่มีความสามารถจับกับเซลล์มะเร็งเริ่มนำมาใช้แต่ไม่บอกเฉพาะเจาะจงและยังไม่ได้นำมาใช้ในการตรวจหามะเร็งในช่วงแรก
- 6) Laparoscopy

ตารางที่ 2: แนวทางการให้การวินิจฉัยทางคลินิก ในประเทศญี่ปุ่น¹⁵

Clinical finding	Surgical finding	Conclusive finding
Physical examination	Clinical finding	Clinical finding
Diagnostic imaging *		Surgical finding
Endoscopy *	Inspection and palpation	
Biopsy	Diagnostic imaging	Histological examination
Cytology	Frozen section	others
Biochemical examination*	Needle biopsy	
Biological examination	Aspiration cytology	
Others	others	

การแบ่งระยะของโรคมะเร็งมี 2 แบบที่เป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน การแบ่งทั้ง 2 แบบนี้ให้รายละเอียดในแง่การลุกลามของมะเร็งที่กระเพาะอาหารเองและการลุกลามในระบบต่อมน้ำเหลือง

1) TNM staging (by AJCC –American Joint Committee on Cancer ,6th edition)¹⁶

T is depth of invasion

Tx Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

Tis – Carcinoma *in Situ*: intraepithelial tumor without invasion of the lamina propia

T1 - Tumor invades lamina propia or submucosa

T2 - Tumor invades muscularis propia or subserosa

T2a - Tumor invades muscularis propia

T2b- Tumor invades subserosa

T3 - Tumor penetrates serosa (visceral peritoneum) without invasion of adjacent structures

T4 - Tumor invades adjacent structures

(อวัยวะที่โดนลุกลาม เช่น ม้าม ลำไส้ใหญ่ ตับ กระบังลม ตับอ่อน ผนังช่องท้อง ต่อมนมวกไต ไต ลำไส้เล็ก และหลอดอาหาร)

N is lymphnode status

Nx - Regional lymph nodes can not be assessed

N0 –No regional lymph node metastasis

N1 – tumor spread to 1-6 lymph nodes

N2 – tumor spread to 7-15 lymph nodes

N3 – tumor spread to more than 15 lymph nodes

M is metastasis status

M0 – no distant metastasis

M1 - Distant Metastasis

The overall stage is based on a combination of these T, N, and M parameters;

Stage 0 - Tis N0 M0

Stage IA – T1 N0 M0

Stage IB - T1 N1 M0

 T2a/b N0 M0

Stage II - T1 N2 M0

 T2a/b N1 M0

 T3 N0 M0

Stage IIIA T2a/b N2 M0

 T3 N1 M0

 T4 N0 M0

Stage IIIB T3 N2 M0

Stage IV - T4 N1-3 M0

 T4 N3 M0

 Any T, Any N, Any M1

Modified Astler-Coller (MAC) system ได้มีการนำมาใช้และช่วยทำให้การแบ่งระยะโรคง่ายขึ้นเทียบในการแบ่งในTNM ได้ดังนี้

MAC staging	TNM staging	characteristics
A	TisN0M0	Lymph nodes not involved; tumor very superficial in Stomach
B	T1,T2N0M0	Lymph nodes not involved; tumor deeper, but still within stomach wall
B2	T3N0M0	Lymph nodes not involved; tumor through the stomach wall
B3	T4N0M0	Lymph nodes not involved; tumor invading into other Organs

C1	Tis-T2N1-3 M0	Lymph nodes involved, but tumor not through the stomach wall
C2	T3N1-3M0	Lymph nodes involved and tumor through the stomach Wall
C3	T4N1-3M0	Lymph nodes involved and tumor invading into other organs

2) Japanese Classification (Japanese Research Society for Gastric Cancer 1995) ¹⁵

1. ตำแหน่งของมะเร็ง (Tumor Location)

- Upper third Lesser curvature
- Middle third Greater curvature
- Lower third Anterior wall, Posterior wall

2. ความลึกของชั้นมะเร็ง (Depth of invasion)

- T1: Tumor invasion of mucosa or submucosa
- T2 : Tumor invasion of muscularis propria or subserosa
- T3 : Tumor penetration of serosa
- T4 : Tumor invasion of adjacent structures

3. Macroscopic type

Type 0 : Superficial, flat tumor with or without minimal elevation or depression

Type 0 I : Protuded type

Type 0IIa: Superficial elevated type

Type 0IIb: Flat type

Type 0IIc: Superficial depressed type

Type 0III : Excavated type

การแบ่งใน Type 0 นี้เป็นการแบ่งรวมเอามะเร็งกระเพาะอาหารระยะเริ่มแรก(early gastric cancer) ไว้ด้วยซึ่งรวบรวมโดย Japanese Endoscopy Society โดยเฉพาะอย่างยิ่งได้ใช้กับมะเร็งกระเพาะอาหารที่มีความลึกไม่เกิน T1 เท่านั้น บางครั้งมะเร็งกระเพาะอาหารระยะเริ่มแรกอาจมีลักษณะร่วมกันเช่น IIc+ III หรือ IIc+ IIa เริ่มแรกให้บรรยายลักษณะที่กินบริเวณกว้างไว้ก่อนเสมอด้วย **รูปที่ 3**

Borrmann's classification ได้บรรยายไว้ในกลุ่ม advance carcinoma และยังได้นำมาใช้มีการเพิ่มเติมไว้เป็น type 1-5 ในปัจจุบัน

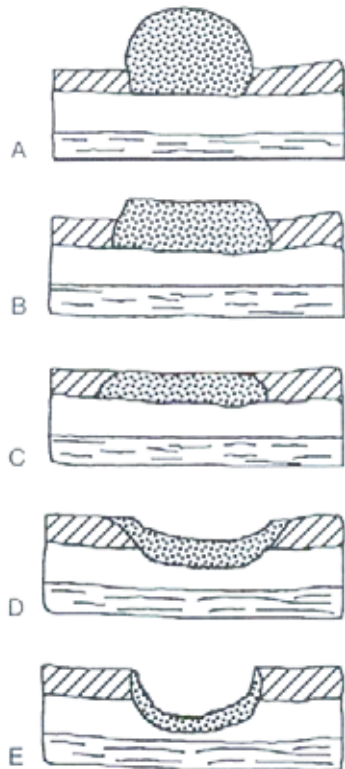
Type 1: Polypoid tumors, sharply demarcated from the surrounding mucosa, usually attached on a wide base

Type 2: Ulcerated carcinomas with sharply demarcated and raised margins.

Type 3: Ulcerated carcinoma without definite limits, infiltrating into the surrounding wall

Type 4: Diffusely infiltrating carcinomas in which ulceration is usually not a marked feature.

Type 5: Non-classified carcinomas that can not be classified into any of the above types.



- Type 0I Protude type
- Type 0IIa Superficial elevated type
- Type 0IIb Flat type
- Type 0IIc Superficial depressed type
- Type 0III Excavated type

รูปที่ 3: แสดงลักษณะของระดับการเปลี่ยนแปลงของมะเร็งกระเพาะอาหารระยะเริ่มแรก

4. Lymph nodes: แบ่งตาม regional node เป็น area ต่างๆ ที่สำคัญ มี 20 หมายเลขซึ่งแบ่งเป็น 4 ระดับใหญ่ ๆ
- | | | |
|------|--------------------|---------------------------------|
| เช่น | 1-6 | = N1 |
| | 7,8a,9-11 | = N2 |
| | 12,13,14V,17,18,20 | = N3 |
| | 14A,15,16,19 | = N4 = M1 (distant metastasis) |

N0 = No evidence of lymph node metastasis

5. Peritoneal Metastasis : P0,P1,P2,P3; ovarian metastasis= P2

Peritoneal washing = cytology +

6. Liver Metastasis= H

7. Distant Metastasis=M

8. stage grouping

สรุป การแบ่งระยะโรคแบบวิธีการของทางญี่ปุ่นดัง ตารางที่ 3

ตารางที่ 3: Conclusive Stage Grouping

		P0,H0,M0				P0,H1 N0,1,2
		N0	N1	N2	N3	
P0 H0 M0	T1	Ia	Ib	II	IIIa	IVa
	T2	Ib	II	IIIa	IIIb	
	T3	II	IIIa	IIIb	IVa	
	T4	IIIa	IIIb	IVa	IVb(other cases) Ex; involve 2 organs	
P1,H0,T1,2,3		IVa				

การวางแผนรักษา (Management Plan)

ในปัจจุบันการรักษามะเร็งกระเพาะอาหารโดยทั่วไปยังเป็นวิธีการที่มีทางเลือกน้อยและยังอาศัยหลักการทางเลือกที่เหมาะสมกับระยะและผู้ป่วยในประเทศนั้นๆ (Mandatory plan) เนื่องจากระยะของโรคที่ตรวจพบ ความรุนแรงและชนิดมะเร็งกระเพาะอาหารในแต่ละประเทศมีโอกาสที่แตกต่างกัน

1) Early gastric cancer

- สำหรับ type 0I, IIa, IIb ให้ใช้การรักษาด้วยกล้องเรียกว่า Endoscopic Mucosal Resection (EMR)
- สำหรับ type IIc (depressed type) อาจใช้ minimal invasive approach โดย การใช้ Laparoscopic approach เช่น lesion –lifting method and intragastric mucosal resection for IIc lesion, Totally laparoscopic distal gastrectomy with extended lymph node dissection สำหรับ T1 ซึ่งยังเป็น selective procedure for tailored operation มีรายงานเริ่มทำทั้ง ใน ประเทศญี่ปุ่นและอเมริกา^{17,18}

2) Advance Gastric cancer

การรักษาด้วยการผ่าตัด (Surgical Management)

Gastric resection ; มีหลายระดับขึ้นกับตำแหน่งและระยะของโรคได้แก่

- Total gastrectomy
- Distal gastrectomy
- Proximal gastrectomy
- Wedge resection or segmental gastrectomy

ในยุคแรกของการทำ gastric resection โดย Billroth ซึ่งเป็นศัลยแพทย์ คนแรกที่ทำกรผ่าตัด subtotal gastrectomy ได้สำเร็จเป็นคนแรก ในปี 1881 และมีผู้ที่ทำ total gastrectomy คือ Longmire ในปี1990 ผู้ป่วยในประเทศอื่นยกเว้น ประเทศญี่ปุ่นมักมาพบแพทย์ในระยะที่การตัดเนื้อกระเพาะอาหารเองยังมักทำเพื่อบรรเทาอาการ เป็นจำนวนมากกว่า 60- 70% ในระยะหลังมีสรุปเกี่ยวกับข้อถกเถียงว่าระยะห่างการตัดเนื้อกระเพาะอาหาร (resection margin)ว่า ใน

กลุ่มมะเร็งกระเพาะอาหารที่อยู่ด้านล่าง (distal lesion) มักเป็นที่ยอมรับว่า ด้านบนห่างตัวมะเร็งประมาณ 6 เซนติเมตรและด้านล่างห่างไปทางลำไส้เล็กส่วนต้นประมาณ 1-2 เซนติเมตร หมายความว่า subtotal gastrectomy หรือ การทำ Total gastrectomy ไม่แตกต่างกันในแง่ของความเสี่ยงของมะเร็งกลับซ้ำบริเวณรอยต่อ (Anastomosis recurrence) ในกลุ่มของ มะเร็งกระเพาะอาหารที่อยู่ด้านบน (proximal lesion) มีรายงานโดย Buhl และคณะ เรื่องการทำผ่าตัดเทียบระหว่าง proximal gastrectomy และ subtotal gastrectomy ว่า ผู้ป่วยที่ทำผ่าตัดชนิด proximal gastrectomy มีอาการ dumping และ delayed gastric emptying อย่างมีนัยสำคัญ¹⁹ ใน Norwegian study ก็มี รายงาน ในปี 1988 เกี่ยวกับอัตราการตายและเจ็บป่วยว่าการทำ proximal gastrectomy สำหรับมะเร็งกระเพาะอาหารส่วนต้นมีมากกว่า การทำ Total gastrectomy ประมาณ 2 เท่า อย่างชัดเจน²⁰

วิธีการตัดเนื้อกระเพาะอาหารมีวิธีการมาตรฐานและมีการบันทึกผลดังนี้

Curability of gastric resection

R0: No residual tumors with high probability of cure

R1: No gross residual tumors, but not evaluate as curable due to micro residual tumors

R2: Definite gross residual tumors

พบว่า การผ่าตัดนอกจากการตัดเนื้อกระเพาะอาหารแล้วยังจำเป็นต้องมีวิธีการอื่นร่วมเพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้แก่

Combined resection

การทำ extensive resection นี้มักทำเพื่อนำก้อนมะเร็งที่ไปติดอยู่ออกได้หมดเช่น ม้าม, ตับ, ตับอ่อน, ลำไส้ใหญ่ส่วน transverse, ถุงน้ำดี, ต่อมหมวกไต, รังไข่ เป็นต้น จุดประสงค์เพื่อให้การผ่าตัดเป็น R0 แต่ไม่ควรทำถ้าไม่จำเป็นในการศึกษาของ Dutch ปี 1999 พบว่าการทำ extensive surgery โดยไม่จำเป็นนอกจากไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตแล้วแต่ยังเพิ่มอัตราความเจ็บป่วยเป็น 2 เท่าอีกด้วย²¹

Lymph node dissection

ได้มีการแบ่งระดับการตัดต่อมน้ำเหลืองไว้ดังนี้

D0: No dissection or incomplete dissection of group 1 lymph nodes

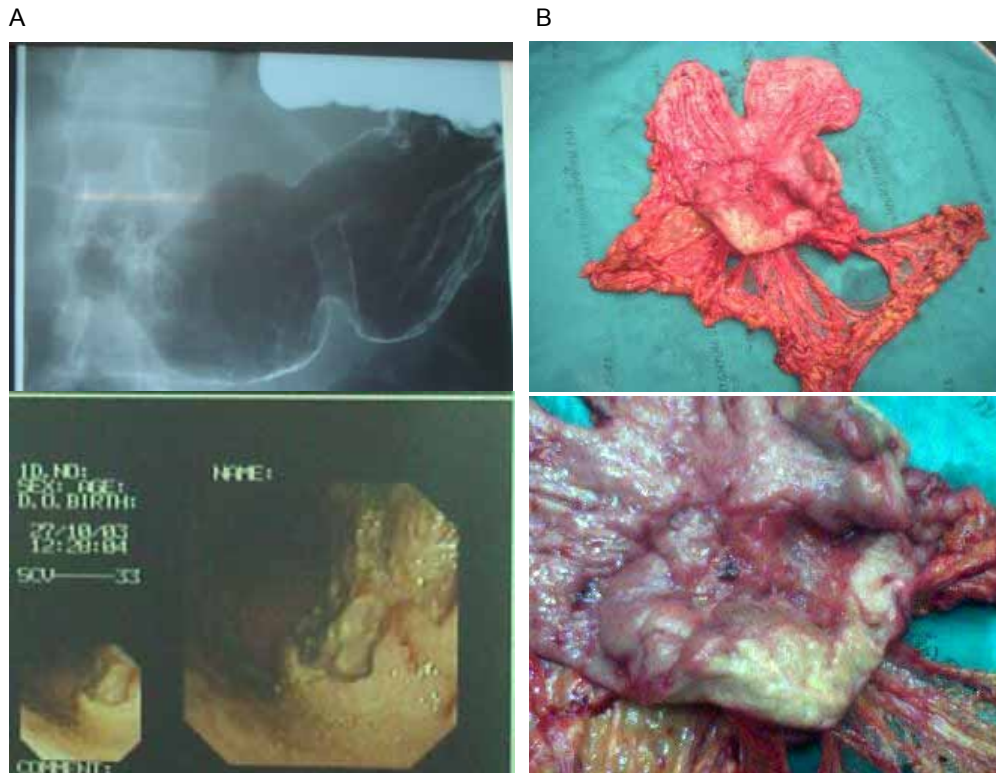
D1: Dissection of all group 1 lymph nodes

D2: Dissection of all group 1 and 2 lymph nodes

D3: Dissection of all group 1,2, and 3 lymph nodes

D4: Dissection of all group 1,2,3,and 4 lymph nodes

ในประเทศญี่ปุ่น(JCGC) ยังถือว่าการทำอย่างน้อย D2 resection เป็นมาตรฐานการรักษาร่วมในการผ่าตัดรักษามะเร็งกระเพาะอาหารตั้งแต่ปี1981 Kodama และกลุ่มศัลยแพทย์ญี่ปุ่น ได้รายงานอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มมากขึ้นกว่า 2 เท่า เมื่อทำD2 dissection เทียบกับการทำแค่ D1 dissection²² อย่างไรก็ตามในประเทศทางยุโรปและอเมริกา หรือ สำหรับในประเทศที่พบมะเร็งกระเพาะอาหารน้อยยังไม่ประสบความสำเร็จในการทำ D2 และพบว่าในระยะระยะลุกลาม การทำการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่มากเกินไปอาจทำให้เกิด morbidity และเป็นที่ยอมรับสำหรับ D1 ในประเทศทางตะวันตกว่าเป็น minimal modality สำหรับการผ่าตัดมะเร็งกระเพาะอาหารและแนะนำว่าควรได้ต่อมน้ำเหลือง14-25 ต่อมาในการทำผ่าตัดจึงเพียงพอ โดยเฉพาะใน ระยะ IA จนถึง IIIA จนถึงปัจจุบันในการประชุมร่วม (World congress of gastric cancer, 2005) ณ ประเทศญี่ปุ่น ก็ยังเป็นหัวข้อที่ยังไม่มีข้อสรุปเพิ่มเติม



รูปที่ 4 A: มะเร็งกระเพาะอาหารตรวจพบโดยการกลืนแป้งทึบรังสีและการส่องกล้องกระเพาะอาหาร

B: แสดงลักษณะแผลบนก้อนมะเร็งกระเพาะอาหารบริเวณ lessor curvature of Antrum

Adjuvant therapy and outcome

ในปี 1999 มีรายงานโดยสถาบันมะเร็งในอเมริกาว่าการให้เคมีบำบัดมีเพียง 29% ของผู้ป่วยที่ทำการผ่าตัดมะเร็งกระเพาะอาหารในขณะที่ประมาณ 71 % ได้รับการผ่าตัดเท่านั้น²³ การทำผ่าตัดยังเป็นหลักในความหวังที่จะหายจากโรค ในปี 2005 มีรายงานโดย North America Intergroup ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้าในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร stage 0-II โดยให้ 5-FU /leucovorin หลังการผ่าตัด ร่วมกับการฉายรังสี 45 Gy ก่อน, ระหว่างและหลัง ให้เคมีบำบัด โดยแบ่งให้เป็น 5 สัปดาห์ พบว่าเพิ่มอัตราการรอดชีวิตใน 5 ปี ถึง 15% ในรายงานของ Southwest Cancer Oncology group ว่า concurrent chemoradiation เพิ่ม median survival หลัง R0 resection ได้ ถึง 3 ปี อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีอัตราการรอดชีวิต เพิ่มขึ้นอีก 9% (level of evidence I, C)²⁴ อย่างไรก็ตามเฉพาะในอเมริกาเท่านั้นที่ยอมรับการใช้รังสีรักษา แต่ยังไม่เป็นที่ยอมรับทางยุโรปและเอเชีย เนื่องจาก ผลข้างเคียงและคุณภาพชีวิตหลังการฉายรังสียังไม่เป็นที่ยอมรับสำหรับการรักษามะเร็งที่อยู่ในส่วนของช่องท้อง และปกติมากกว่า 45%ของผู้ป่วยในอเมริกาได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองน้อยกว่า D1 dissection ทำให้การประเมินผลสำเร็จยังไม่เป็นที่ยอมรับเท่าที่ควร สำหรับการให้เคมีบำบัดเพียงเท่านั้นยังไม่มีการศึกษามากเท่าที่ควรและมีเพียงการศึกษาแบบ meta-analysis ที่ยืนยันว่าเคมีบำบัดมีประโยชน์ในแง่เพิ่มอัตราการรอดชีวิต (level of evidence I,C)²⁵

เริ่มมีรายงานในการให้เคมีบำบัดใน locally advance and unresectable disease แต่ยังเป็น phase II trial ที่ยังไม่สมบูรณ์และ ยังไม่สามารถหา regimen ที่เหมาะสมได้ในการ down staging (level of evidence II, B)²⁶ มีการใช้ 5-FU และ cisplatinum with or without anthracyclines การให้dose adjustment มีความจำเป็นเพื่อลดปัญหาแทรกซ้อนของเคมีบำบัด มียาเคมีบำบัดกลุ่มใหม่เช่น Oxaliplatin, irinotecan, docetaxel ที่กำลังเริ่มนำมาใช้ในการศึกษา

ปัญหาของการใช้ยาเคมีบำบัดในมะเร็งกระเพาะอาหาร นอกจากมีการตอบสนองไม่ค่อยดีแล้ว ยังบริหารการให้ยายาก เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนจากยาเอง ดังนั้นการหาวิธีที่จะทราบการตอบสนองของยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างมีประสิทธิภาพน่าจะช่วยในการวางแผนการรักษาให้ได้อย่างมีประสิทธิภาพและคุ้มค่า ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีวิธีที่เหมาะสมทางคลินิกยกเว้นในประเทศญี่ปุ่นซึ่งนำการทดสอบที่เรียกว่า CD-DST test (Collagen gel droplet embedded drug response essay test) ตามด้วย Histoculture drug response essay และ SDI test (Succinic dehydrogenase inhibitor test) แต่ในประเทศญี่ปุ่นเองยังไม่มีผลการประเมินผลในการใช้ทางคลินิก

ปัญหาแทรกซ้อนจากมะเร็งและการรักษาประคับประคองสำหรับระยะแพร่กระจาย (Tumor complication and Palliative management)

ประมาณ 20-30 % ของผู้ป่วยที่มาด้วยอาการในระยะที่ 4 การรักษาโดยการผ่าตัดมักทำเพื่อลดภาวะแทรกซ้อน เช่น การตกเลือด การอุดตัน หรือการแตกทะลุ การผ่าตัดมักขึ้นกับสภาวะของผู้ป่วยเป็นหลักโดยจุดประสงค์หลักเพื่อลดอาการหรือทำให้ผู้ป่วยมีอาการแทรกซ้อนน้อยที่สุด การทำการตัดต่อ การส่องกล้อง การทำท่อทางเดินอาหาร ก็เป็นวิธีการหลากหลายที่จะทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตในช่วงชีวิตที่เหลืออย่างทุกข์ทรมานน้อยที่สุด ถ้าผู้ป่วยยังไม่มีอาการแทรกซ้อนของมะเร็ง การให้เคมีบำบัดมักทำให้ผู้ป่วยมีอาการจากมะเร็งลดลง แต่อย่างไรก็ตามการให้เคมีบำบัดในระยะนี้ยังไม่แสดงผลการมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและต้องมีการดูแลผู้ป่วยมากขึ้นเรื่องอื่นๆเช่น ภาวะทุพโภชนาการและการติดเชื้อ

การติดตามและเฝ้าระวัง (Surveillance)

ในอเมริกาและญี่ปุ่น แนะนำให้ติดตามผู้ป่วยหลังเสร็จสิ้นการรักษา ทุก 3-4 เดือนในปีแรกและทุก 6 เดือนเป็นเวลา 2 ปี และ ทุกปีหลังจากนั้น เนื่องจากโอกาสกลับเป็นซ้ำมีมากในช่วง 3 ปีแรก²⁷ ซึ่งควรซักถาม ตรวจร่างกาย ตรวจเลือดเช่น CBC, LFT และทำการตรวจพิเศษอย่างใดอย่างหนึ่งเมื่อสงสัยเช่น CT-scan และในผู้ป่วยหลังผ่าตัด subtotal gastrectomy แนะนำให้ทำการตรวจภาพรังสี หรือ ตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารปีละ 1 ครั้งและ เมื่อสงสัยจากอาการ

สรุป

โดยเฉลี่ยแล้วมะเร็งกระเพาะอาหารยังเป็นมะเร็งในระบบทางเดินอาหารที่พบบ่อยและมีอัตราการตายสูงอัตราการรอดชีวิตต่ำ ผู้ป่วยมักเสียชีวิตด้วยความทุกข์ทรมานจากภาวะแทรกซ้อนของมะเร็ง สำหรับในประเทศไทย พบว่าเมื่อการทำทะเบียนบันทึกผู้ป่วยแล้วก็มีจำนวนไม่น้อยอัตราการเกิดสูงที่สุดยังพบในภาคเหนือ การศึกษาวิจัยปัจจัยการเกิดโรค การสืบค้นโรคตั้งแต่เนิ่นๆ การให้การรักษาที่ถูกขั้นตอนโดยเฉพาะการผ่าตัดในระยะแรก รวมไปถึงการพยายามค้นคว้าการรักษาเสริม (Adjuvant therapy) ในอนาคตน่าจะมีการลดอัตราการตายได้ดีขึ้น แต่อย่างไรก็ดี การดูแลแบบองค์รวมนี้ยังต้องการการพัฒนาและศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติมอีกมาก

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper J. Cancer of the stomach. In Cancer: principle and Practice of Oncology 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins 2001:1-1126
2. Graham DY. *Helicobacter pylori* is the primary cause of gastric cancer. J Gastroenterol 2000; 35(Suppl):12:90-97
3. Jang TJ, Kim JR. Alteration of cellular turnover in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. J Gastroenterol 2000;35:312-314
4. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. BMJ 1991; 302: 1302-1305
5. Antonia R, Sepulveda, David Graham. Role of *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis. Gastroenterol Clin North Am 2002;31: 517-35
6. Matsukura N, Yamada S, Kato S, et al. Genetic difference in interleukin-1 β polymorphisms among four Asian populations: an analysis of the Asian paradox between *H.pylori* infection and gastric cancer incidence. J Exp Clin Cancer Res 2003;22:47-55
7. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process: First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992;52:6735-6740
8. Tatematsu M, Yamamoto M, Shimizu N, et al. Induction of glandular stomach cancers in *Helicobacter pylori*-sensitive Mongolian gerbils treated with N-methyl - N-nitrosourea and N-methyl -N-nitro-N-nitrosoguanidine in drink water. Jpn J Cancer Res 1998; 89:97-104
9. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; 345:784-789
10. Miki K, Ichinose M, Shimizu A. Serum pepsinogens as screening test of extensive chronic gastritis. Gastroenterologia Japonica 1987; 22: 133-41.
11. Ichinose M. Serum group I and II pepsinogen by radioimmunoassay in normal controls and patients with various disorders. Clin. Chem. Acta. 1982;126:183
12. Kikuchi Z, Wada O, Miki K, et al. Serum pepsinogen as a new marker for gastric carcinoma among young adult. Cancer 1994;73: 2695-2702.
13. Lauren PA. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal -type carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64: 31-49
14. Stewart B.W, Kleihues P(Eds). World Cancer Report . IARC Press, Lyon 2003: 175-179, 194-197
15. Japanese Research Society for Gastric Cancer. In Japanese classification of gastric carcinoma, first English edition. Tokyo, Kanehara&Co1995; 4-35
16. American Joint Committee on Cancer. In AJCC Cancer Staging Handbook 6th ed. New York: Springer-Verlag 2002; 111-118
17. Uyama I, Ogiwara H, Takifuji K, Furuta T, Kikuchi K, Iida S. Laparoscopic minilaparotomy Billroth I gastrectomy with extraperigastric lymphadenectomy for early gastric cancer using an abdominal wall-

- lifting method. *J laparoendosc Surg* 1995;5: 181-187
18. Mayers TM, Orebaugh MG. Totally laparoscopic Billroth I gastrectomy. *J Am Coll Surg* 1998;186:100-103
 19. Buhl K, schlag P, Herfarth C. Quality of life and functional result following different types of resection for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol*1990; 16: 404-409
 20. Viste A, Haugstvedt T, Eide GE, et al. Postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer. *Ann Surg* 1988; 207: 7-13
 21. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer : Dutch Gastric Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-914
 22. Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K, et al. Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach. *World J of Surg* 1981; 5: 241-248
 23. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR The national Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy , 5th Edition of American Joint Committee on Cancer Staging, proximal disease, and the "difference disease" hypothesis. *Cancer* 2000; 88:921-932
 24. Macdonald JS, Samlley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730
 25. Mari E, Floriani I, Tinazzi A et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomized trial. A study of the GISCAD(Gruppo Italiano per Lo Studio dei Carcinomi dell' Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11: 837-843
 26. D. Cunningham, L.M.Jost, G. Purkalne, J. Oliveira ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis treatment and follow-up of gastric cancer. *Annals of Oncology* 2005;(Supp 1): i16-i17
 27. David W. Mercer, Emily K. Robinson. Stomach.In: Sabiston text book of Surgery 17th ed. Philadelphia: Elsevier 2004; 1265-1321