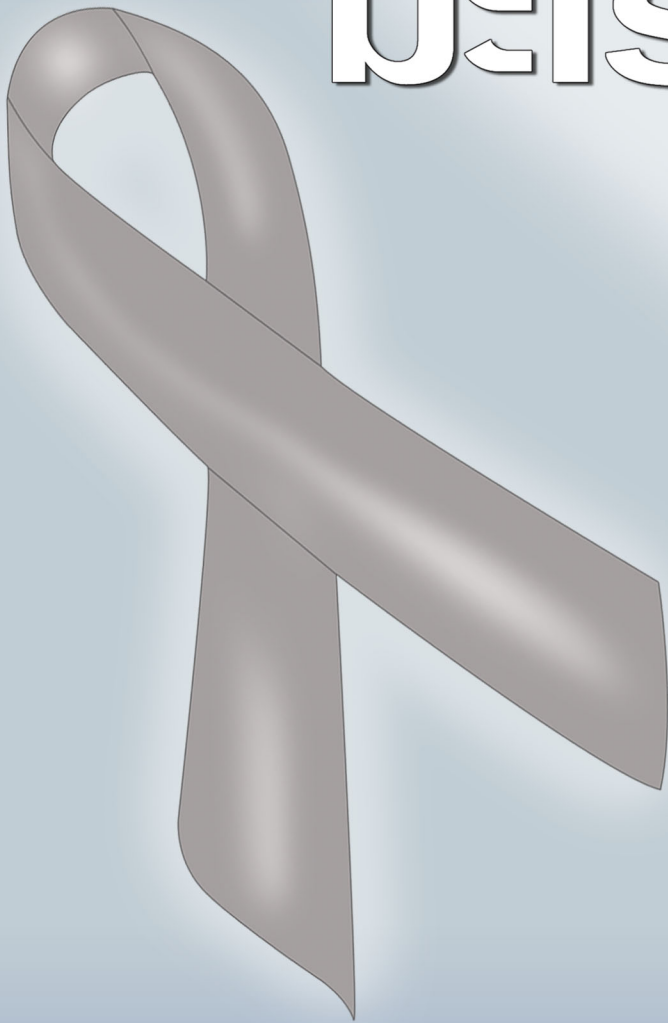




แนวทางการตรวจวินิจฉัย
และรักษาโรค

มะเร็งปอด



สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ISBN 978-974-422-788-1

(ปรับปรุง ครั้งที่ 2)

แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งปอด (ปรับปรุงครั้งที่ 2)

บรรณาธิการ

- สุพัทธา รักเอียด
- ศุกล ภัคดีนิติ
- วิษณุ ปานจันทร์
- อาคม ชัยวีระวัฒน์
- วีรวุฒิ อิมล้ำราญ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งปอด (ปรับปรุงครั้งที่ 2)

บรรณาธิการ

สุพัตรา	รักเอียด
ศุกล	ภักดีนิตติ
วิษณุ	ปานจันทร์
อาคม	ชัยวีระวัฒน์
วีรวุฒิ	อิมสำราญ

พิมพ์ครั้งที่ 1

จำนวนพิมพ์ 1,200 เล่ม

จำนวนหน้า 129 หน้า

สถานที่ติดต่อ

กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ : 0 2202 6800 ต่อ 2237

โทรสาร : 0 2644 9097

สงวนลิขสิทธิ์

ISBN

978-974-422-788-1

พิมพ์ที่

บริษัท โฆสิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถนนจรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700

โทร. 0 2424 8715 โทรสาร. 0 2879 7082

คำนำ

การจัดทำแนวทางการตรวจวินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งปอด มีจุดมุ่งหมายที่จะให้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจวินิจฉัยและรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอดในประเทศไทย การจัดทำแนวทางฉบับนี้เป็นฉบับปรับปรุงครั้งที่ 2 ซึ่งได้ทบทวนและปรับปรุงให้ทันสมัยตามการเปลี่ยนแปลงขององค์ความรู้เทคโนโลยีทางการแพทย์ และบริบทของประเทศไทย โดยได้รับความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญและผู้ทรงคุณวุฒิทางด้านโรคมะเร็งปอดหลายสาขา ดังเช่น ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย สมาคมศัลยแพทย์ทรวงอกแห่งประเทศไทย และนายกสมาคมออร์เวซซ์แห่งประเทศไทย ซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าการดูแลผู้ป่วยเป็นงานศิลปะอย่างหนึ่ง การใช้แนวทางฯนี้อาจขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแลสภาพของผู้ป่วยและปัจจัยอื่นๆ ด้วย ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จึงไม่ควรใช้เป็นเอกสารอ้างอิงใดๆ ในทางกฎหมาย

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือแนวทางฯ เล่มนี้ และคณะทำงานยินดีรับคำวิจารณ์ต่างๆ ที่จะช่วยให้หนังสือได้รับการพัฒนาและปรับปรุงแก้ไข อันจะเป็นประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดในประเทศไทยต่อไป

คณะทำงาน

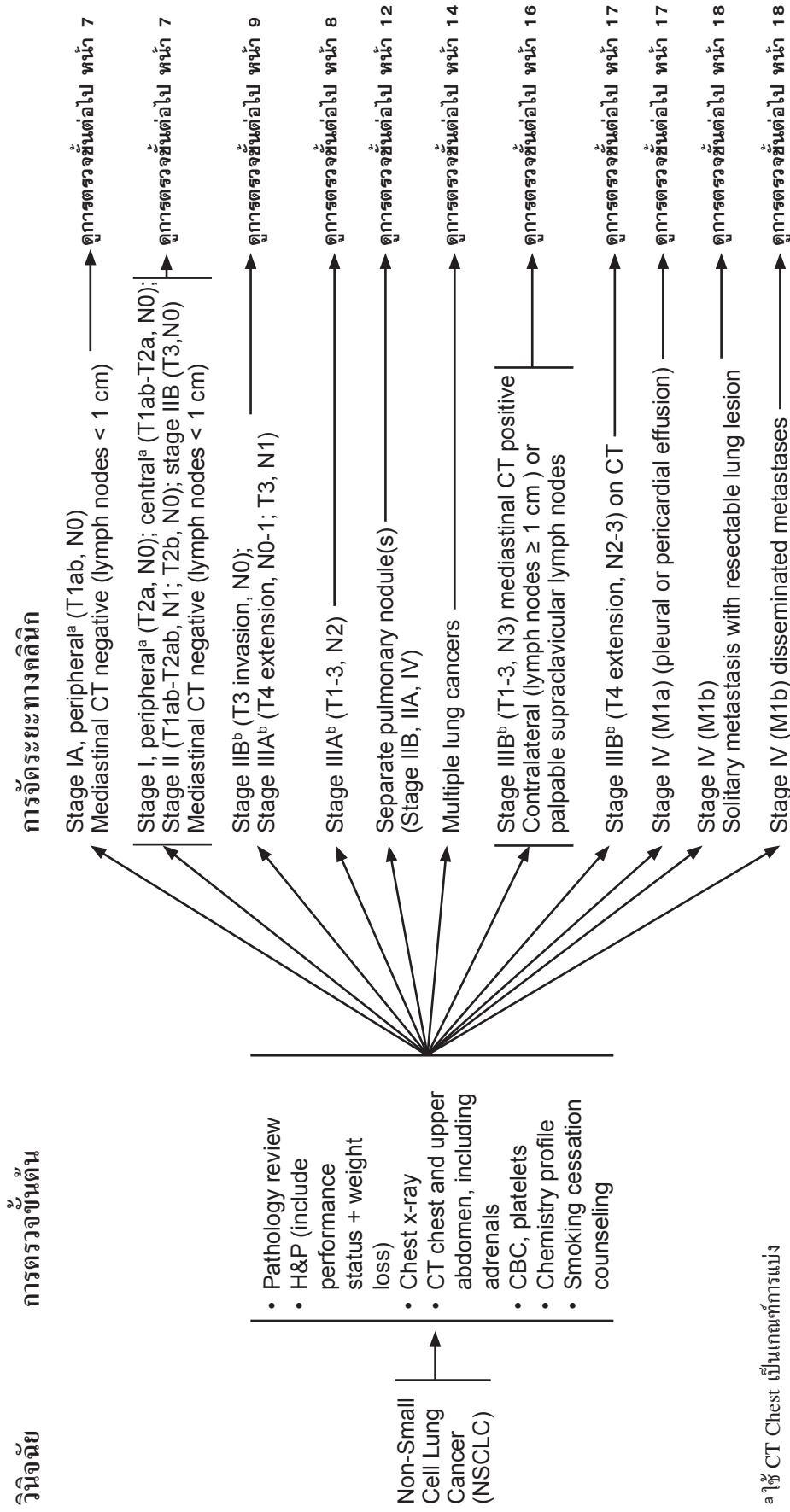
สิงหาคม 2558

สารบัญ

	หน้า
• แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษาโรคมะเร็งปอด ชนิด Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	5
• แผนภูมิที่ 2 แนวทางการรักษาโรคมะเร็งปอด ชนิด Small Cell Lung Cancer (SCLC)	25
• ชนิดของคำแนะนำ (Categories of consensus)	32
• แนวทางการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอด	33
• แนวทางการรักษามะเร็งปอดด้วยคีโม	51
• แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดด้วยรังสีรักษา	61
• แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) ด้วยยาเคมีบำบัดและ Targeted Therapy	70
• แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด Small Cell Lung Cancer (SCLC) ด้วยยาเคมีบำบัดและ Targeted Therapy	93
• แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งปอดด้วยพยาธิวิทยา	100
• รายนามคณะผู้จัดทำแนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งปอด	126

แผนภูมิที่ 1
แนวทางการรักษาโรคมะเร็งปอด
ชนิด Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

แผนภูมิที่ 1.1 Non-Small Cell Lung Cancer



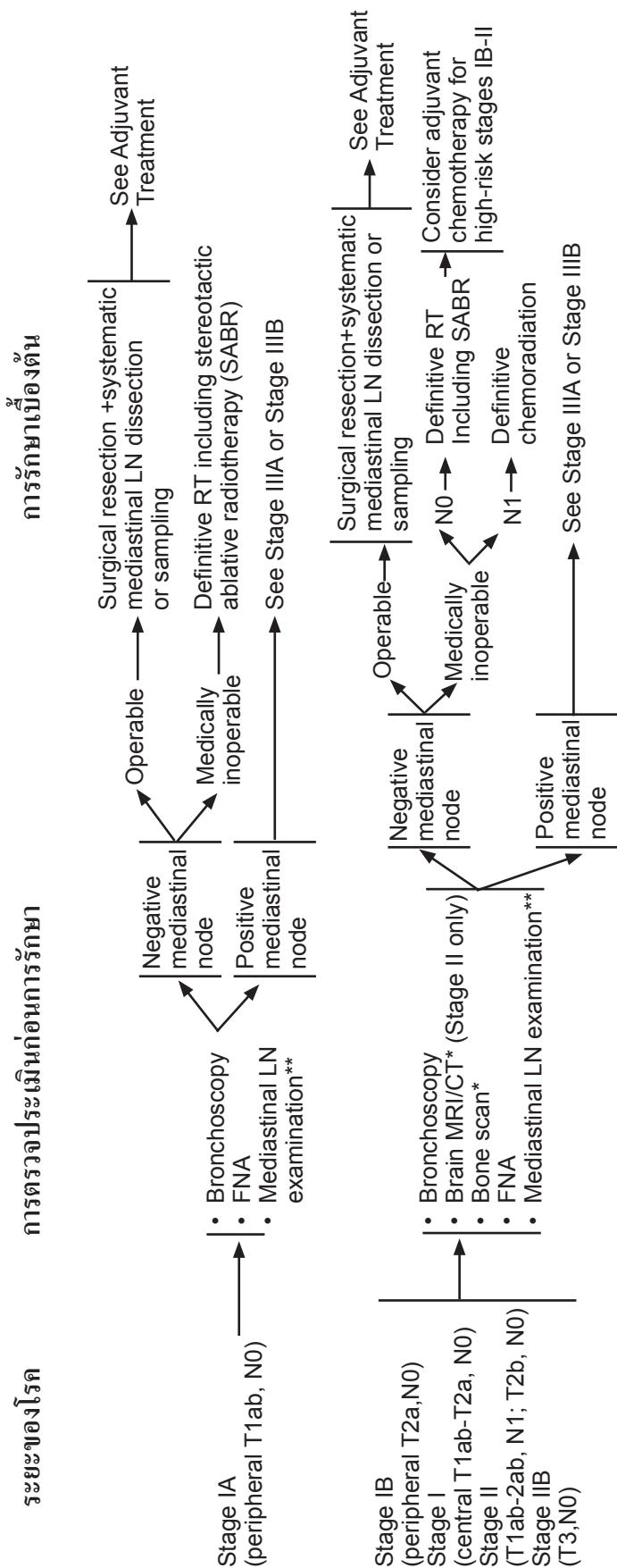
^a ใช้ CT Chest เป็นเกณฑ์การแบ่ง

Peripheral = Outer third of lung

Central = inner two thirds of lung

^b การรักษามะเร็งปอดระยะ IIB และ III มักจะเป็นการรักษาผสมผสานหลายวิธี (ผ่าตัด, ฉายรังสี, เคมีบำบัด) ดังนั้นควรประเมินด้วยสหสาขาวิชาชีพ

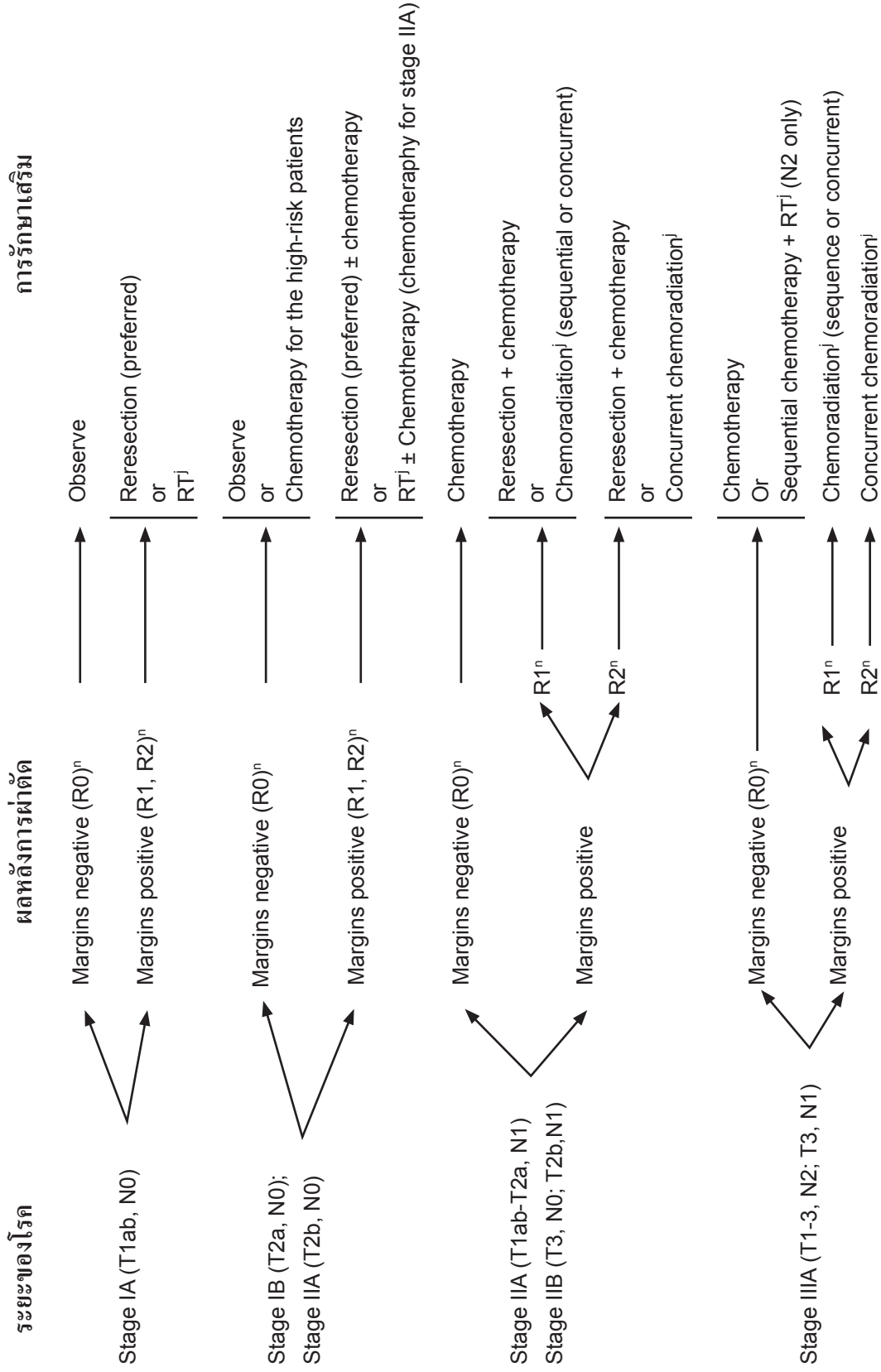
แผนภูมิที่ 1.2 Non-Small Cell Lung Cancer



* If clinically indicated

** รายละเอียดเพิ่มเติมหน้า 12

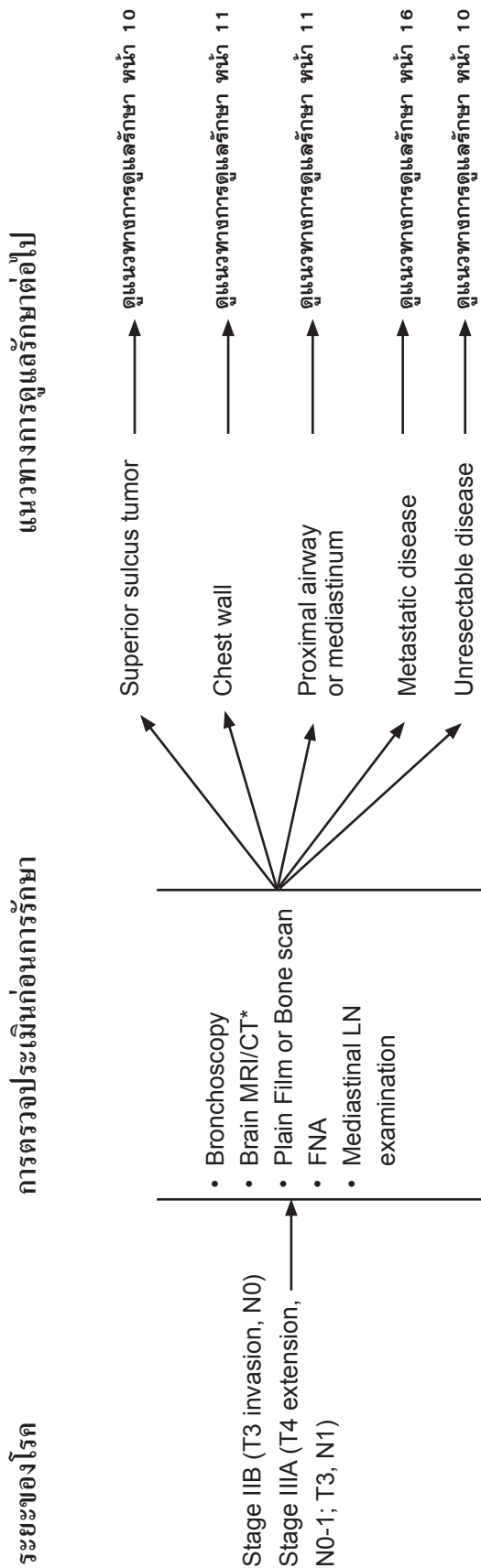
แผนภูมิที่ 1.3 Non-Small Cell Lung Cancer



ⁿ R0 = no residual tumor, R1 = microscopic residual tumor, R2 = macroscopic residual tumor.

^j ดูแนวทางการรักษาด้านรังสีในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 62

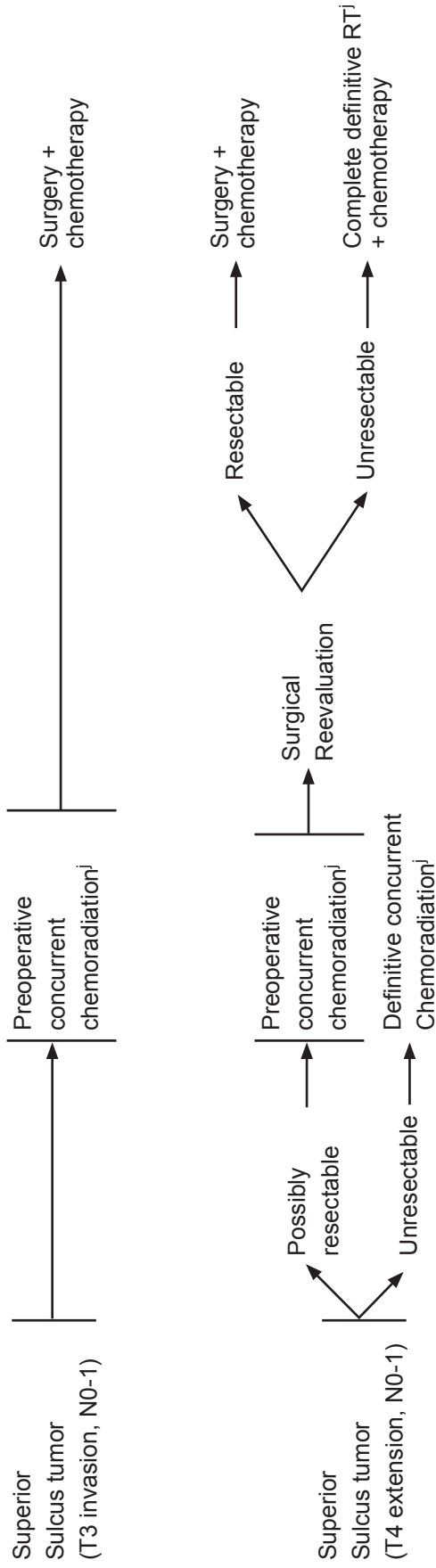
แผนภูมิที่ 1.4 Non-Small Cell Lung Cancer



* if clinically indicated

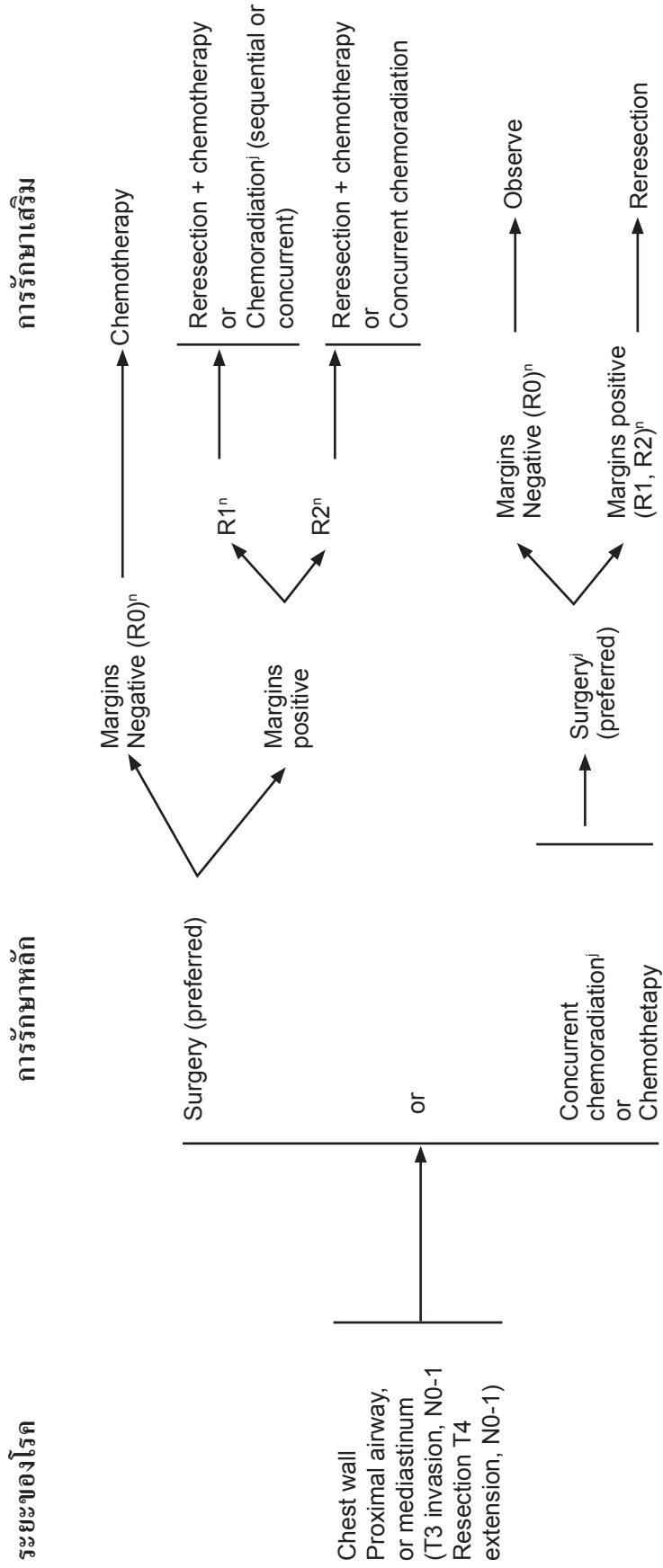
แผนภูมิที่ 1.5 Non-Small Cell Lung Cancer

ระยะของโรค



j ดูแนวทางการรักษาด้านรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 62

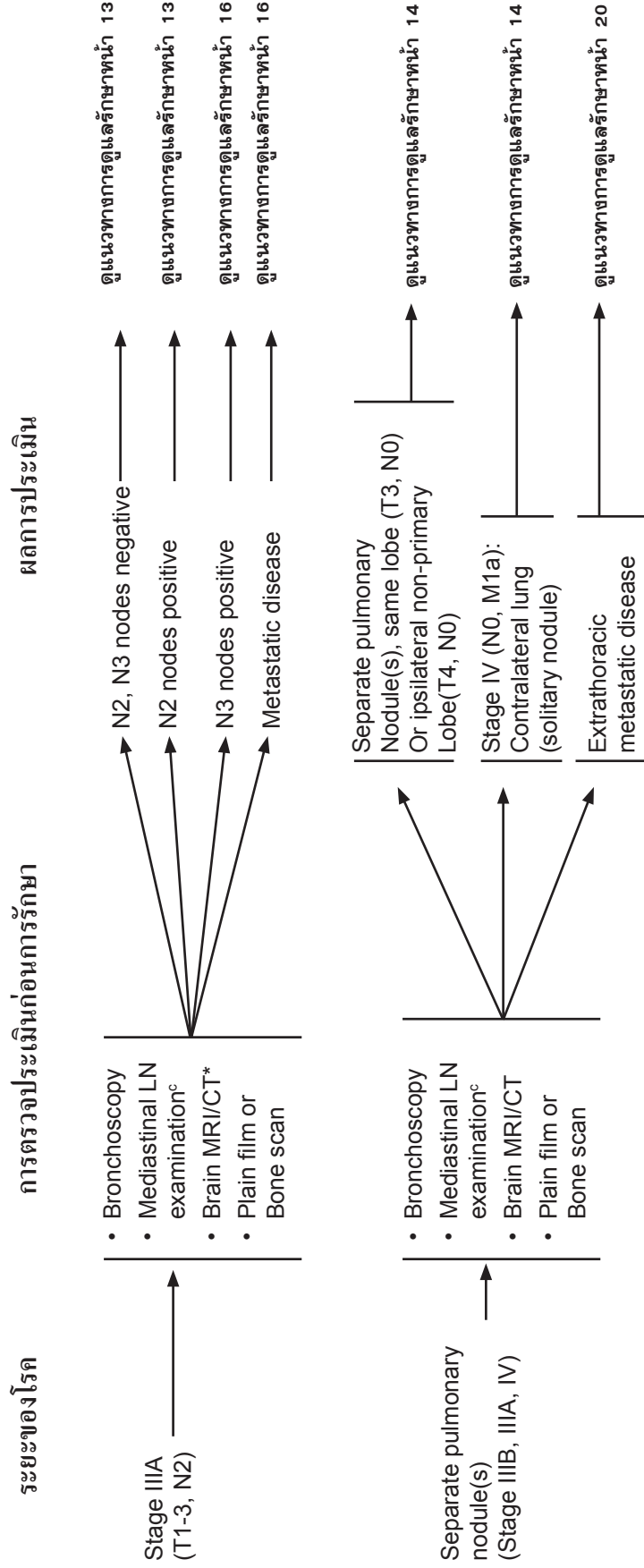
แผนภูมิที่ 1.6 Non-Small Cell Lung Cancer



ⁿ R0 = no residual tumor, R1 = microscopic residual tumor, R2 = macroscopic residual tumor.

ⁱ ดูแนวทางการรักษาด้านรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 62

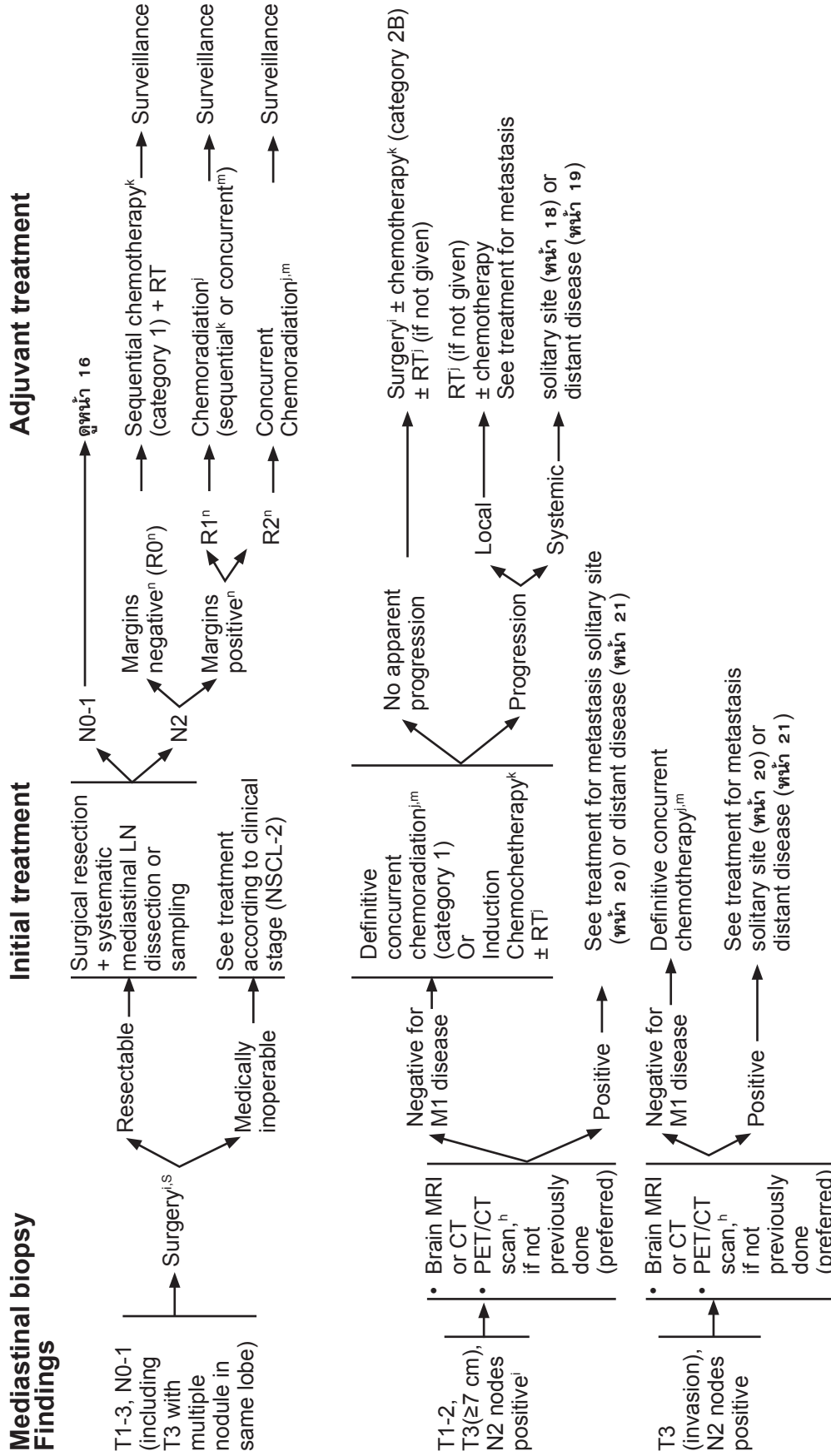
แผนภูมิที่ 1.7 Non-Small Cell Lung Cancer



^c Mediastinoscopy, EBUS หรือ EUS พิจารณาเป็น option ถ้าทำได้

* If clinically indicated

แผนภูมิที่ 1.8 Non-Small Cell Lung Cancer



^h Positive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation. If PET/CT scan is positive in the mediastinum, lymph node status needs pathologic confirmation.

ⁱ See Principles of Surgical Therapy (NSCL-B)

^j See Principles of Radiation Therapy (NSCL-C)

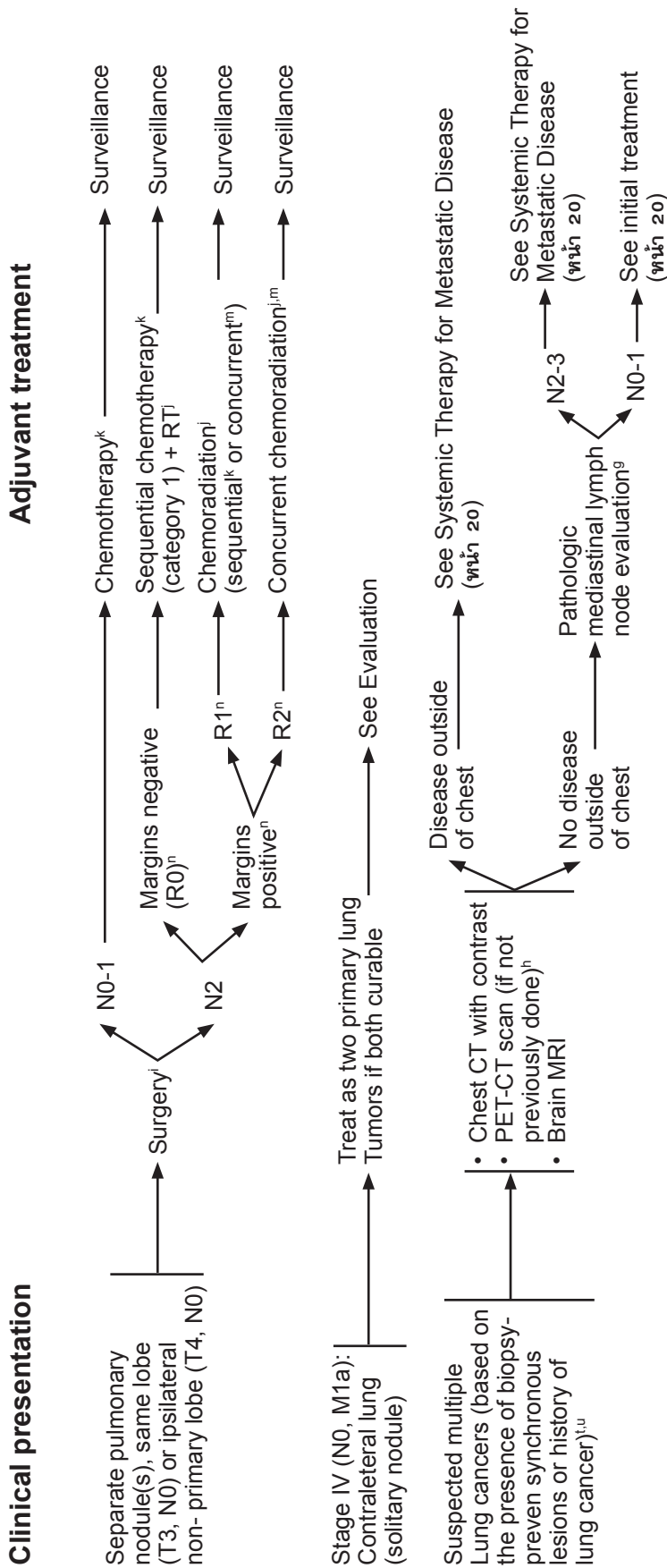
^k See Chemotherapy Regimens for Neoadjuvant and Adjuvant Therapy (NSCL-D)

^m See Chemotherapy regimens Used with Radiation Therapy (NSCL-E)

^e R0 = no residual tumor, R1 = microscopic residual tumor, R2 = macroscopic residual tumor.

^s Patients likely to receive adjuvant chemotherapy may be treated with induction chemotherapy as an alternative.

แผนภูมิที่ 1.9 Non-Small Cell Lung Cancer



^g Methods for evaluation include mediastinoscopy, mediastinotomy, EBUS, EUS, and CT-guided biopsy

^h Positive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation. If PET/CT scan is positive in the mediastinum, lymph node status needs pathologic confirmation.

ⁱ See Principles of Surgical Therapy (NSCL-B)

^j See Principles of Radiation Therapy (NSCL-C)

^k See Chemotherapy Regimens for Neoadjuvant and Adjuvant Therapy (NSCL-D)

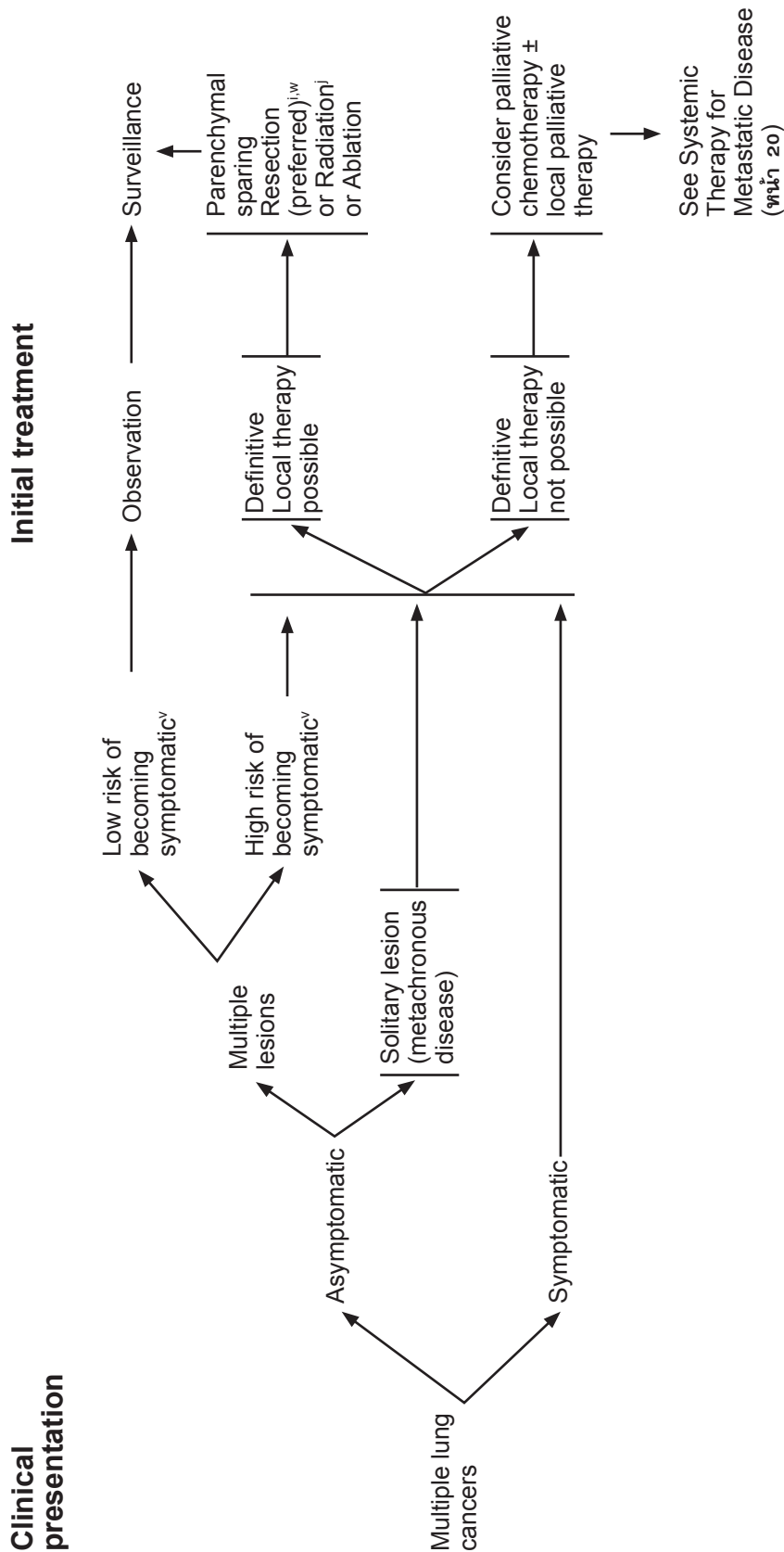
^m See Chemotherapy regimens Used with Radiation Therapy (NSCL-E)

ⁿ R0 = no residual tumor, R1 = microscopic residual tumor, R2 = macroscopic residual tumor.

^t Lesions with different cell types (eg, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma) may be different primary tumors. This analysis may be limited by small biopsy samples. However, lesions of the same cell type are not necessarily metastases.

^u For guidance regarding the evaluation, workup, and management of subsolid pulmonary nodules, please see the diagnostic evaluation of a nodule suspicious for lung cancer(DIAG-1)

แผนภูมิที่ 1.10 Non-Small Cell Lung Cancer



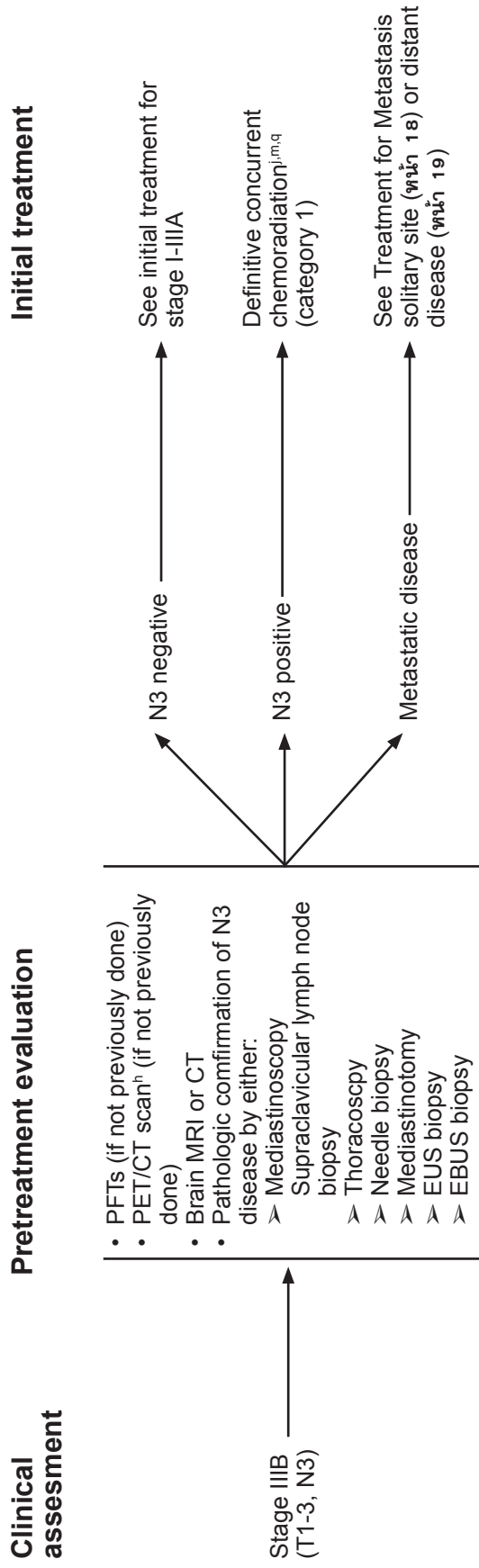
ⁱ See Principles of Surgical Therapy (NSCL-B)

^j See Principles of Radiation Therapy (NSCL-C)

^v Lesions at low risk of becoming symptomatic can be observed (eg. Small subsolid nodules with slow growth). However, if lesion(s) becomes symptomatic or becomes high risk for producing symptoms (eg. sub-solid nodules with accelerating growth or increasing solid component or increasing FDG uptake, even while small), treatment should be considered.

^w Lung-sparing resection is preferred, but tumor distribution and institutional expertise should guide individual treatment planning

แผนภูมิที่ 1.11 Non-Small Cell Lung Cancer



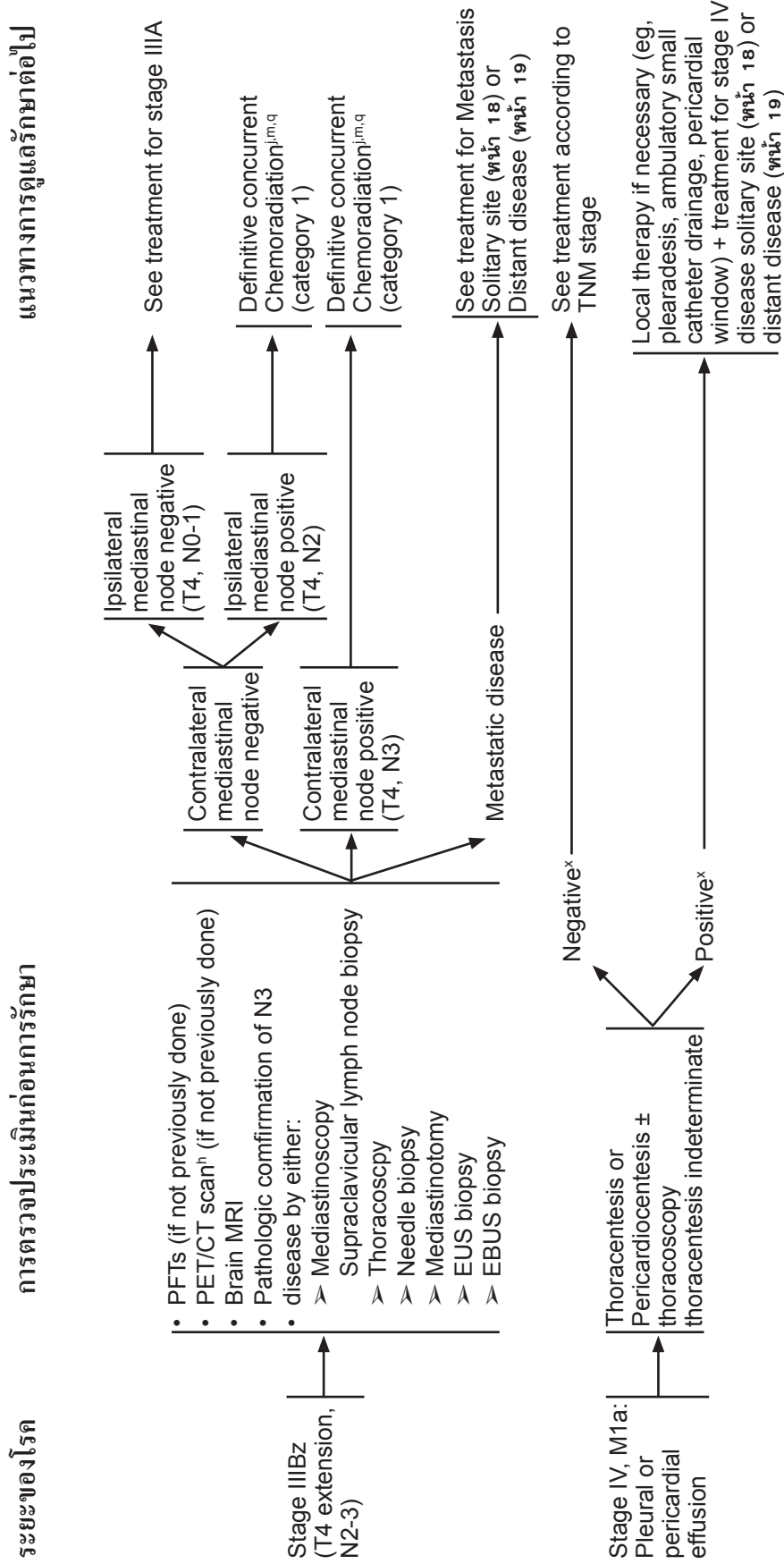
^h Positive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation. If PET/CT scan is positive in the mediastinum, lymph node status needs pathologic confirmation.

^j See Principles of Radiation Therapy (NSCL-C)

^m See Chemotherapy regimens Used with Radiation Therapy (NSCL-E)

^q If full-dose chemotherapy is not given concurrently with RT as initial treatment, give addition 2 cycles of full-dose chemotherapy.

แผนภูมิที่ 1.12 Non-Small Cell Lung Cancer



^h Positive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation. If PET/CT scan is positive in the mediastinum, lymph node status needs pathologic confirmation.

^j See Principles of Radiation Therapy (NSCL-C)

^m See Chemotherapy regimens Used with Radiation Therapy (NSCL-E)

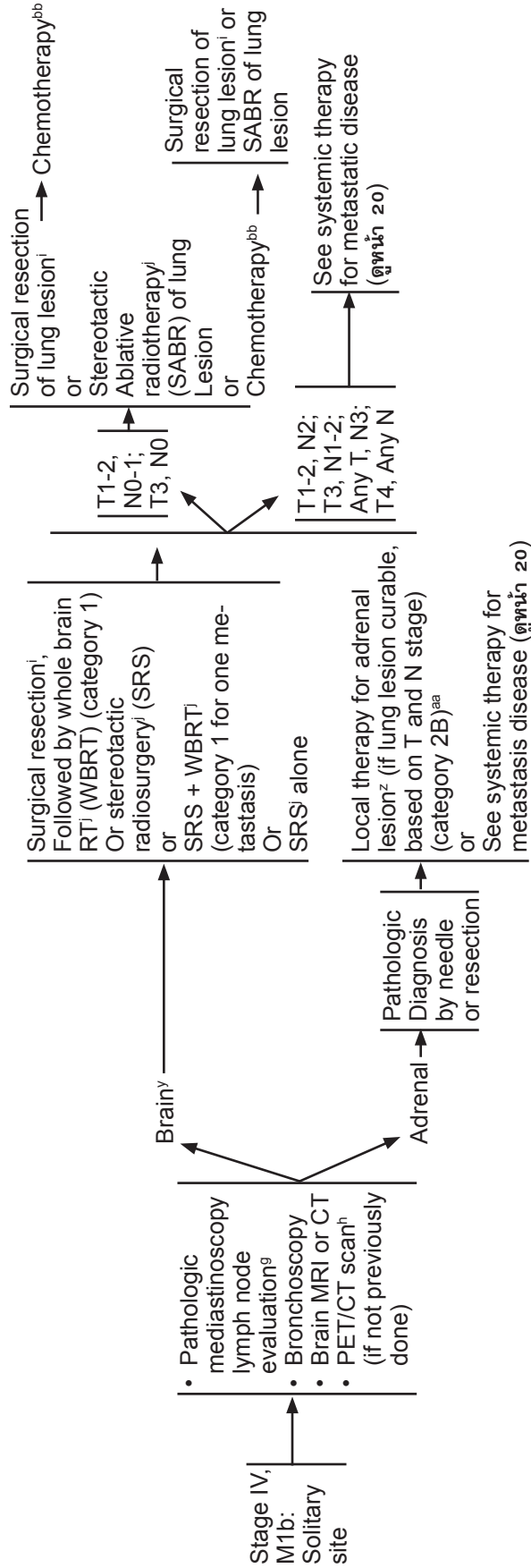
^q If full-dose chemotherapy is not given concurrently with RT as initial treatment, give addition 2 cycles of full-dose chemotherapy.

^x While most pleural effusions associated with lung cancer are due to tumor, there are a few patients in whom multiple cytopathologic examinations of pleural fluid are negative for tumor and fluids is non-bloody and not an exudates. When these elements and clinical judgement dictate that the effusion is not related to the tumor, the effusion should be excluded as a staging element. Pericardial effusion is classified using the same criteria.

แผนภูมิที่ 1.13 Non-Small Cell Lung Cancer

ระยะของโรค การตรวจประเมินก่อนการรักษา

แนวทางการดูแลรักษาต่อไป



^g Methods for evaluation include mediastinoscopy, mediastinotomy, EBUS, EUS, and CT-guided biopsy

^h Positive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation. If PET/CT scan is positive in the mediastinum, lymph node status needs pathologic confirmation.

ⁱ See Principles of Surgical Therapy (NSCL-B)

^j See Principles of Radiation Therapy (NSCL-C)

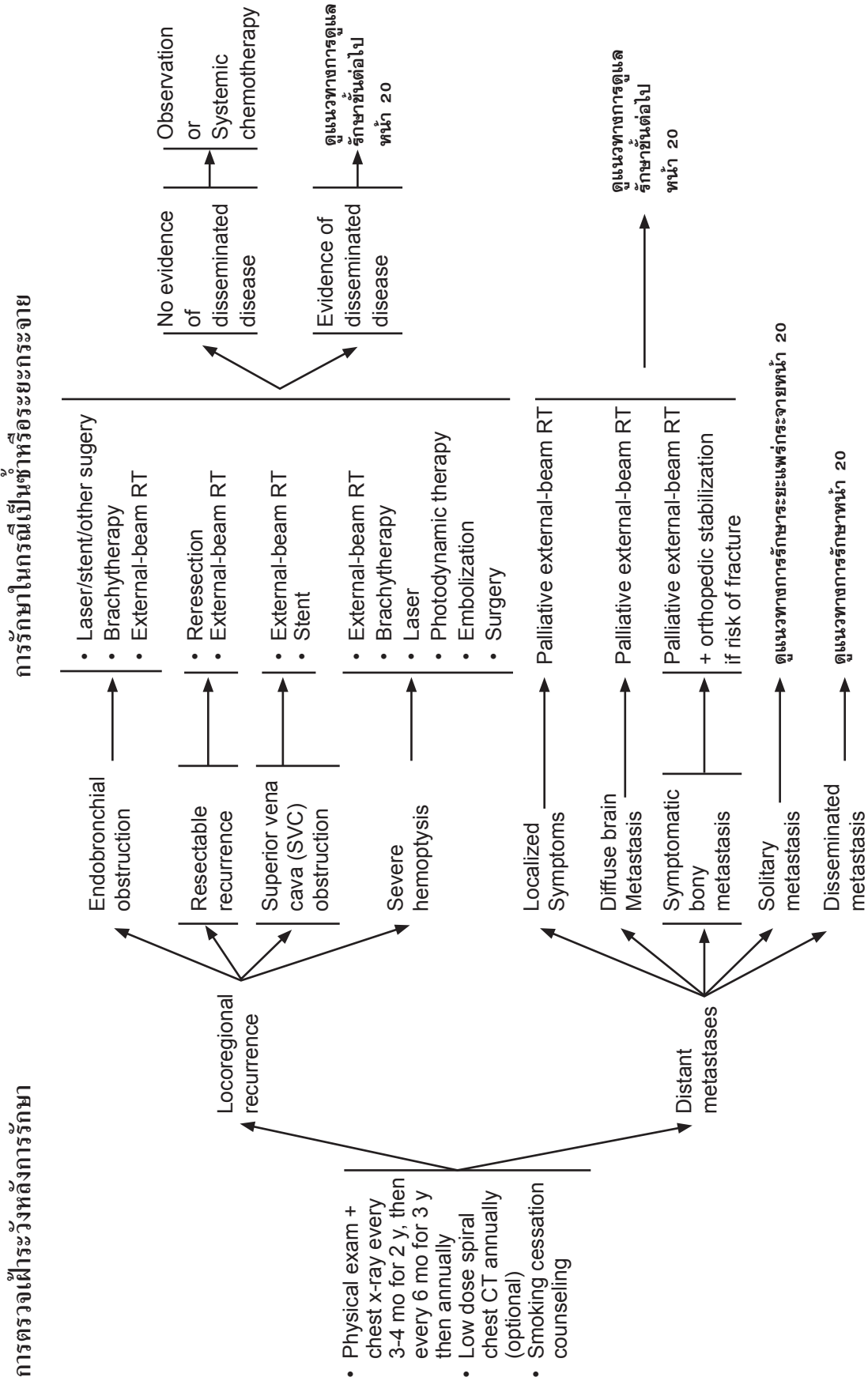
^y See NCCN Guidelines for Central Nervous System cancers.

^z May include adrenalectomy or RT (including SABR).

^{aa} Patients with N2 disease have a poor prognosis and systemic therapy should be considered.

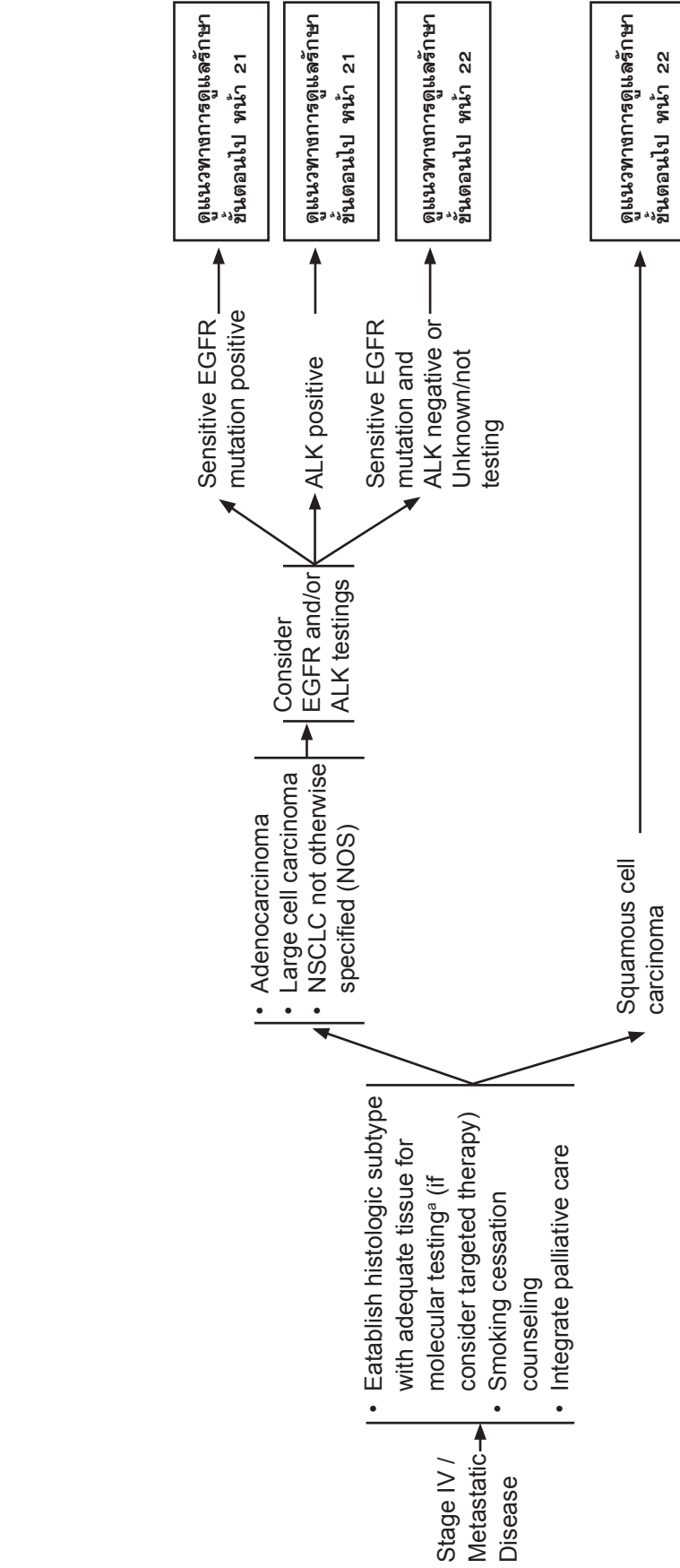
^{bb} See system therapy for advances or metastatic disease (NSCL-F)

แผนภูมิที่ 1.14 Non-Small Cell Lung Cancer



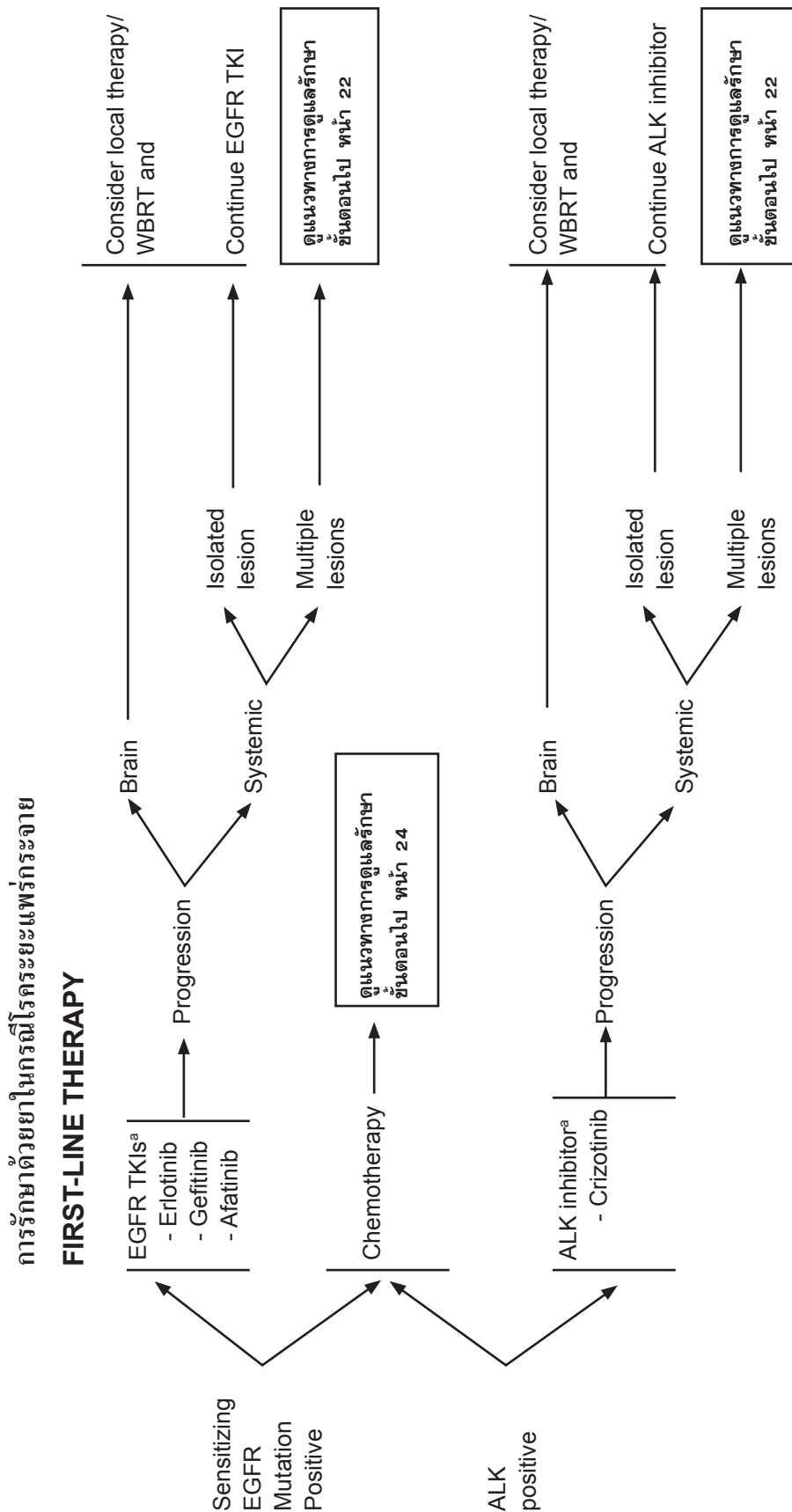
แผนภูมิที่ 1.15 Non-Small Cell Lung Cancer

การรักษาด้วยยาในกรณีโรคระยะแพร่กระจาย



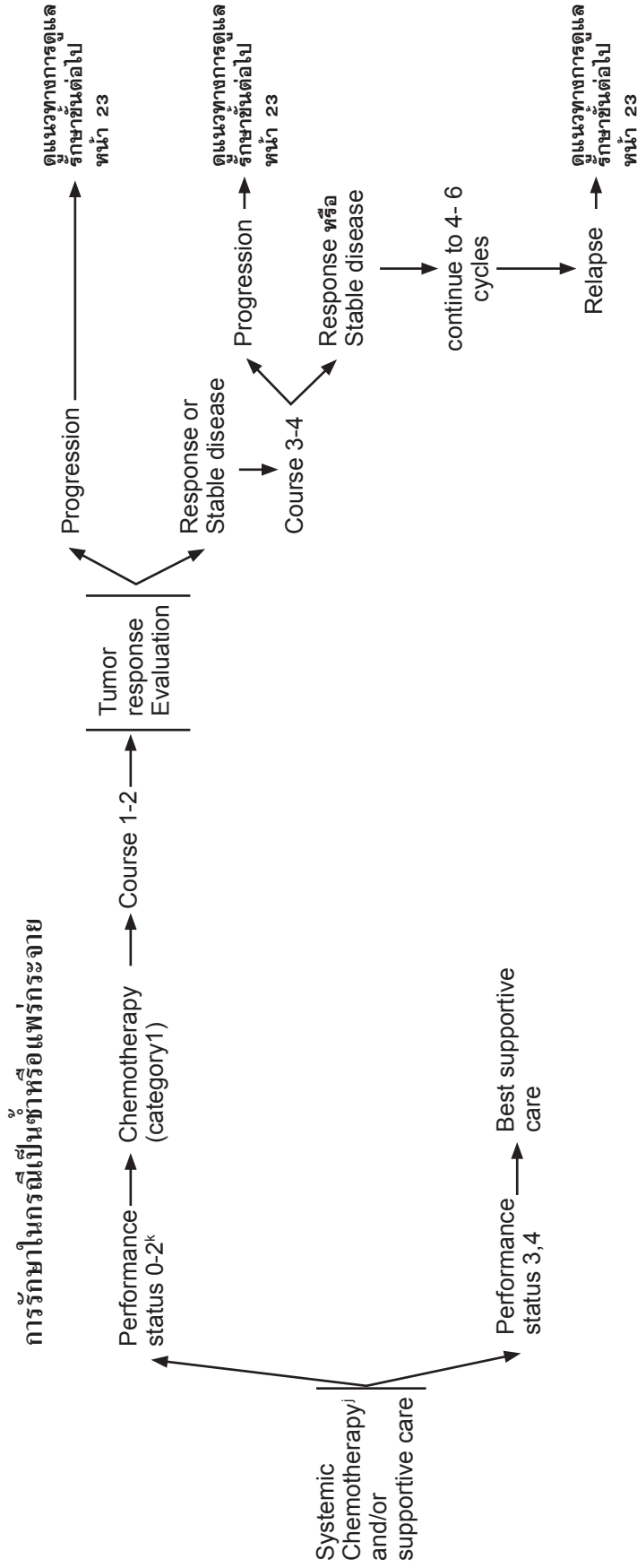
^a ดูแนวทางการวินิจฉัยมะเร็งปอดด้วยพยาธิวิทยา หน้า 101

แผนภูมิที่ 1.16 Non-Small Cell Lung Cancer



^a ดูแนวทางการรักษาด้วยยา targeted therapy หน้า 71

แผนภูมิที่ 1.17 Non-Small Cell Lung Cancer



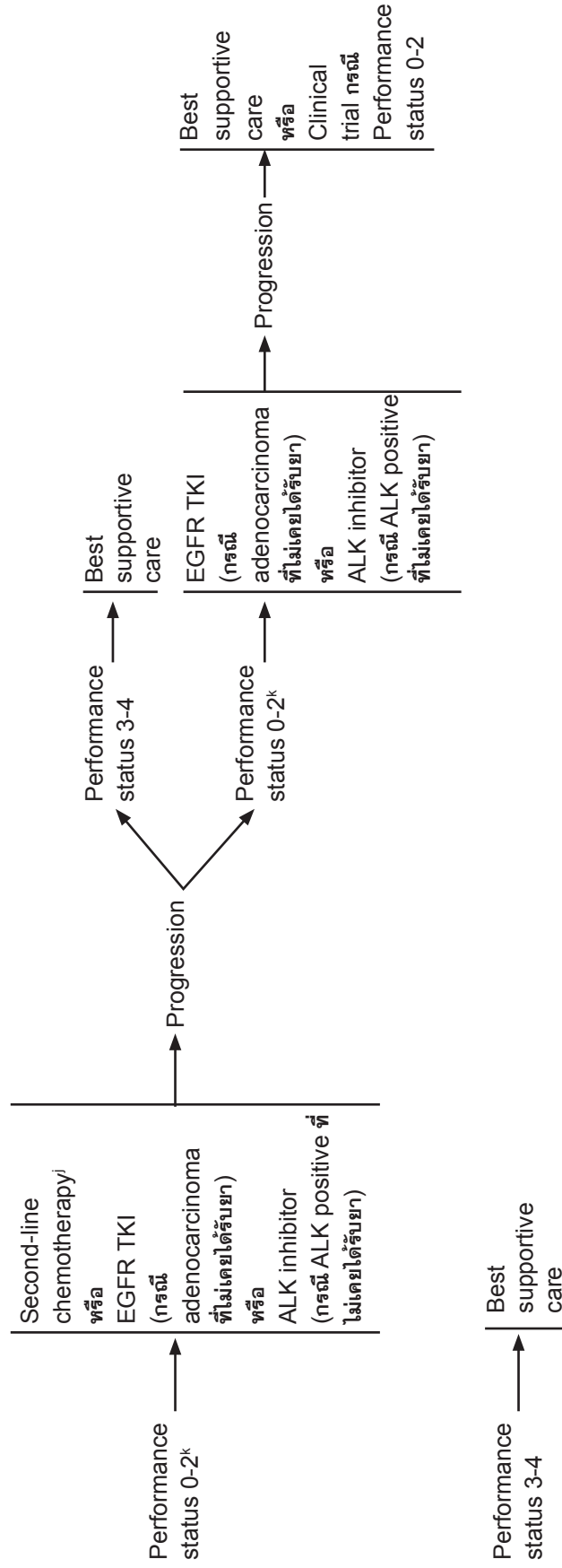
1 ดูแนวทางการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 71

k ผู้ป่วยกลุ่มที่มี Performance status (PS) 2 อาจได้รับประโยชน์จากการรักษาโดยกว่าและมีอาการข้างเคียงมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี PS 0-1

แผนภูมิที่ 1.18 Non-Small Cell Lung Cancer

Progressive disease

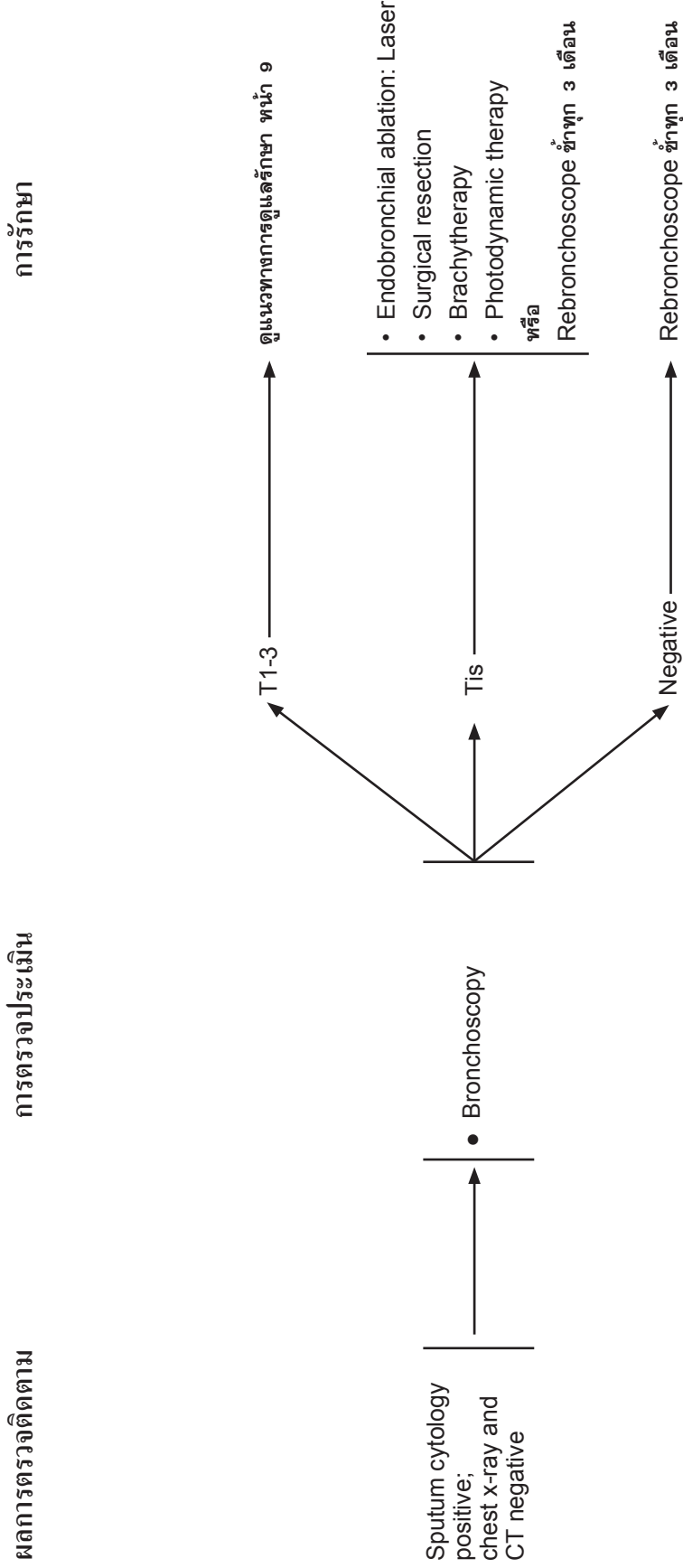
(ขณะหรือหลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรก)



^j ดูแนวทางการรักษาคำแนะนำกับต้นฉบับผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 71

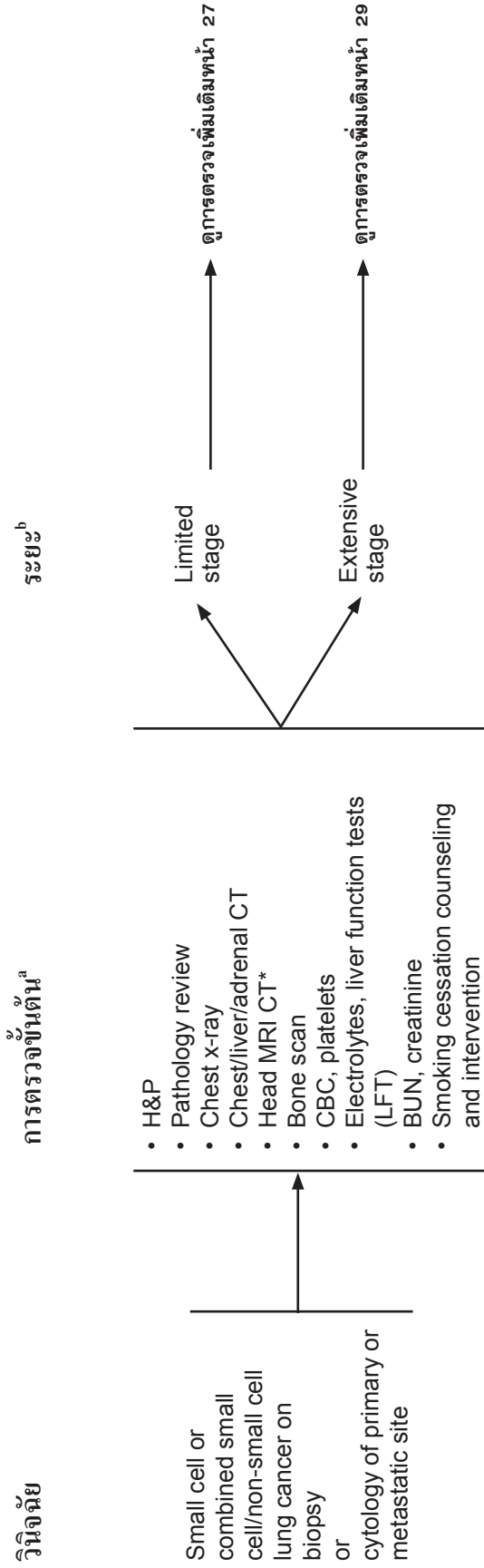
^k ผู้ป่วยมี Performance status (PS) 2 อาจได้รับประโยชน์จากการรักษาน้อยกว่าและมีอาการข้างเคียงมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี PS 0-1

แผนภูมิที่ 1.19 Non-Small Cell Lung Cancer



แผนภูมิที่ 2
แนวทางการรักษาพยาบาลโรคมะเร็งปอด
ชนิด Small cell Lung cancer (SCLC)

แผนภูมิที่ 2.1 Small Cell Lung Cancer



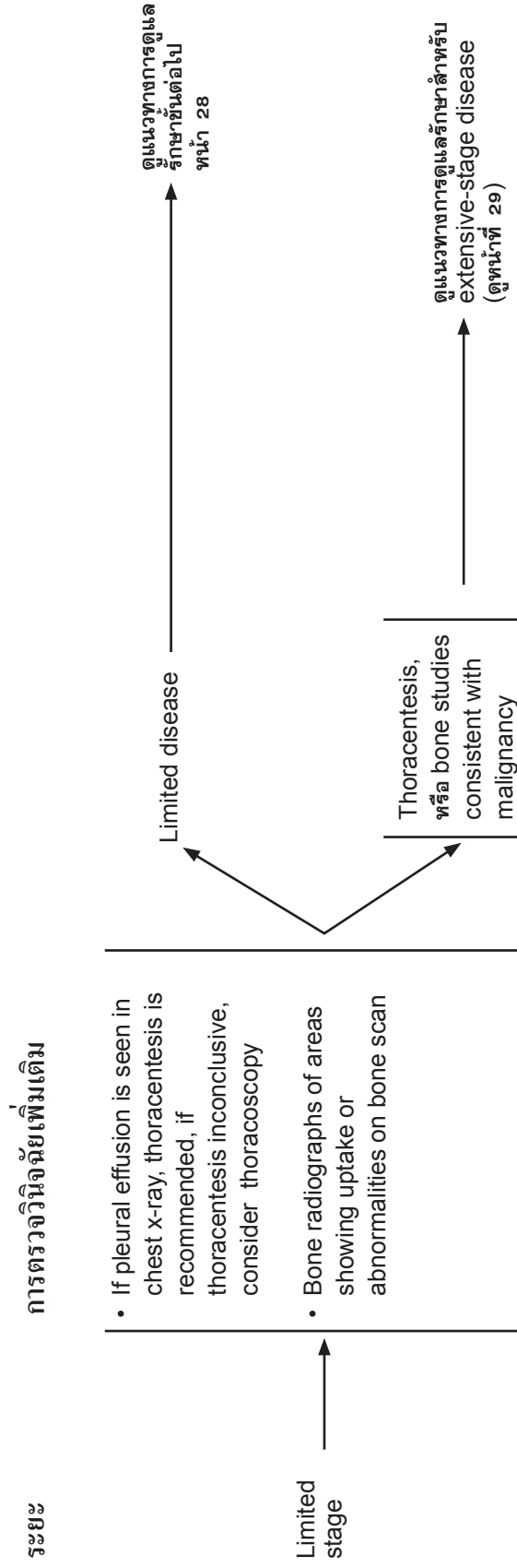
^a ถ้าเป็นมะเร็งระยะถูกตาม ควรพิจารณาการตรวจค้นหาเพิ่มเติมเพื่อจัดระยะของโรคที่ถูกต้อง

^b (1) Limited disease: disease confined to the ipsilateral hemithorax within a single radiation port.

(2) Extensive disease: disease beyond ipsilateral hemithorax or malignant pleural effusion or obvious metastatic disease.

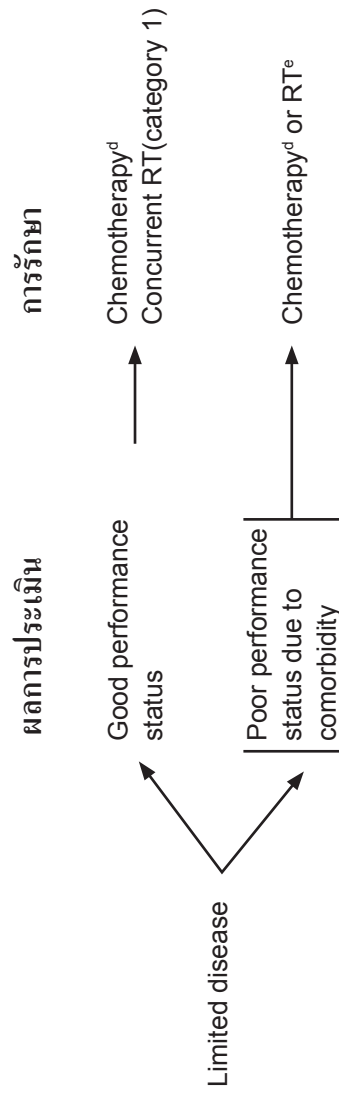
* If clinically indicated

แผนภูมิที่ 2.2 Small Cell Lung Cancer



c Pleural effusions ที่พบในผู้ป่วยส่วนมากเกิดจากโรคมะเร็ง กระฉีกแตกการตรวจทางเซลล์วิทยา ไม่พบเซลล์มะเร็งและน้ำในเยื่อหุ้มปอด ไม่มีลักษณะเป็นหรือ exudate และประเมินสภาพทางคลินิกไม่ได้
 เกี่ยวข้องกับมะเร็งปอด เพราะฉะนั้น ไม่ควรพิจารณา Pleural effusion ในการจัดระยะของโรค

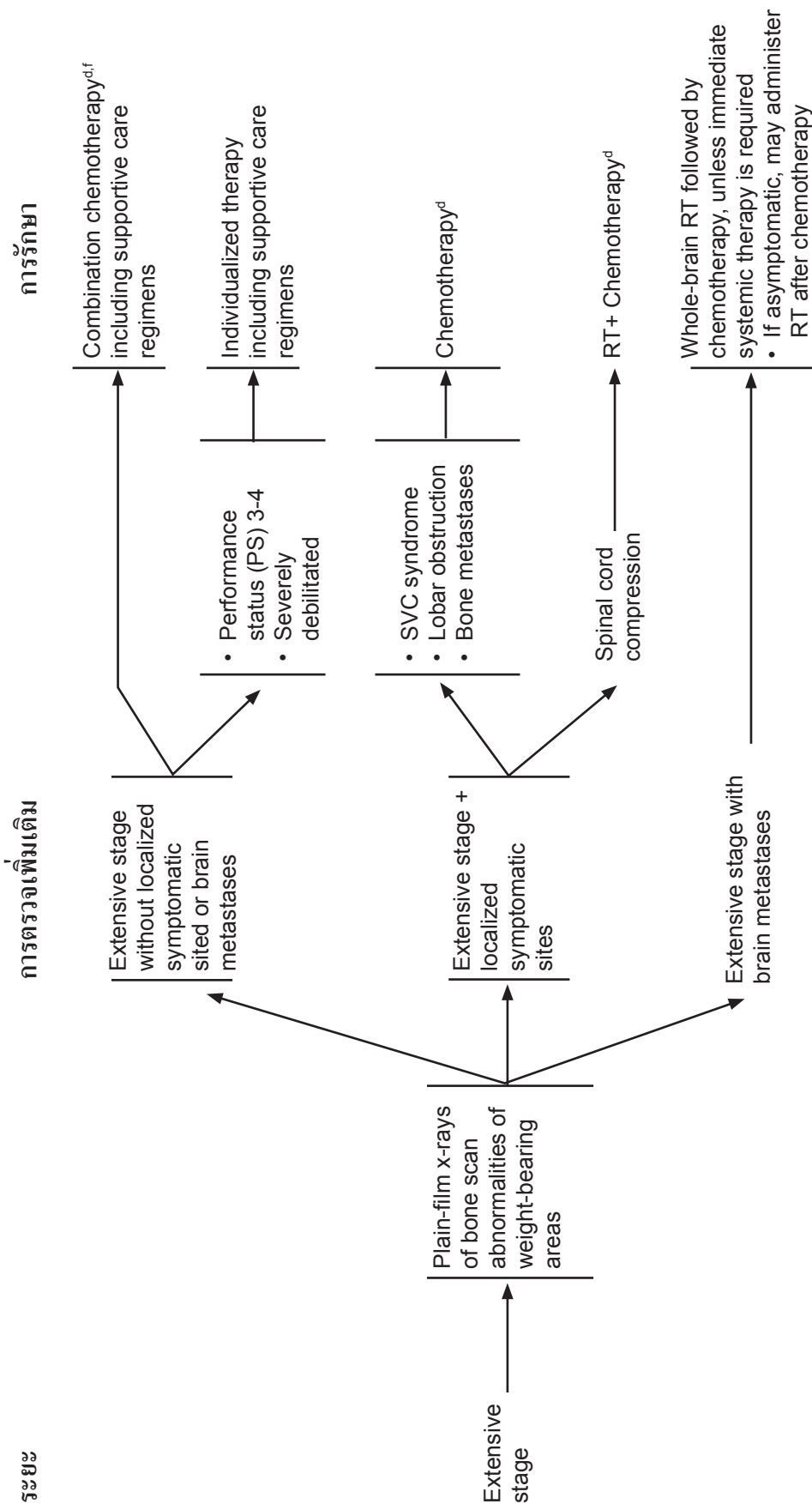
แผนภูมิที่ 2.3 Small Cell Lung Cancer



^d ดูแนวทางการรักษาคำยาศาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 94

^e ดูแนวทางการรักษาคำยาศีรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 62

แผนภูมิที่ 2.4 Small Cell Lung Cancer



ระยะ

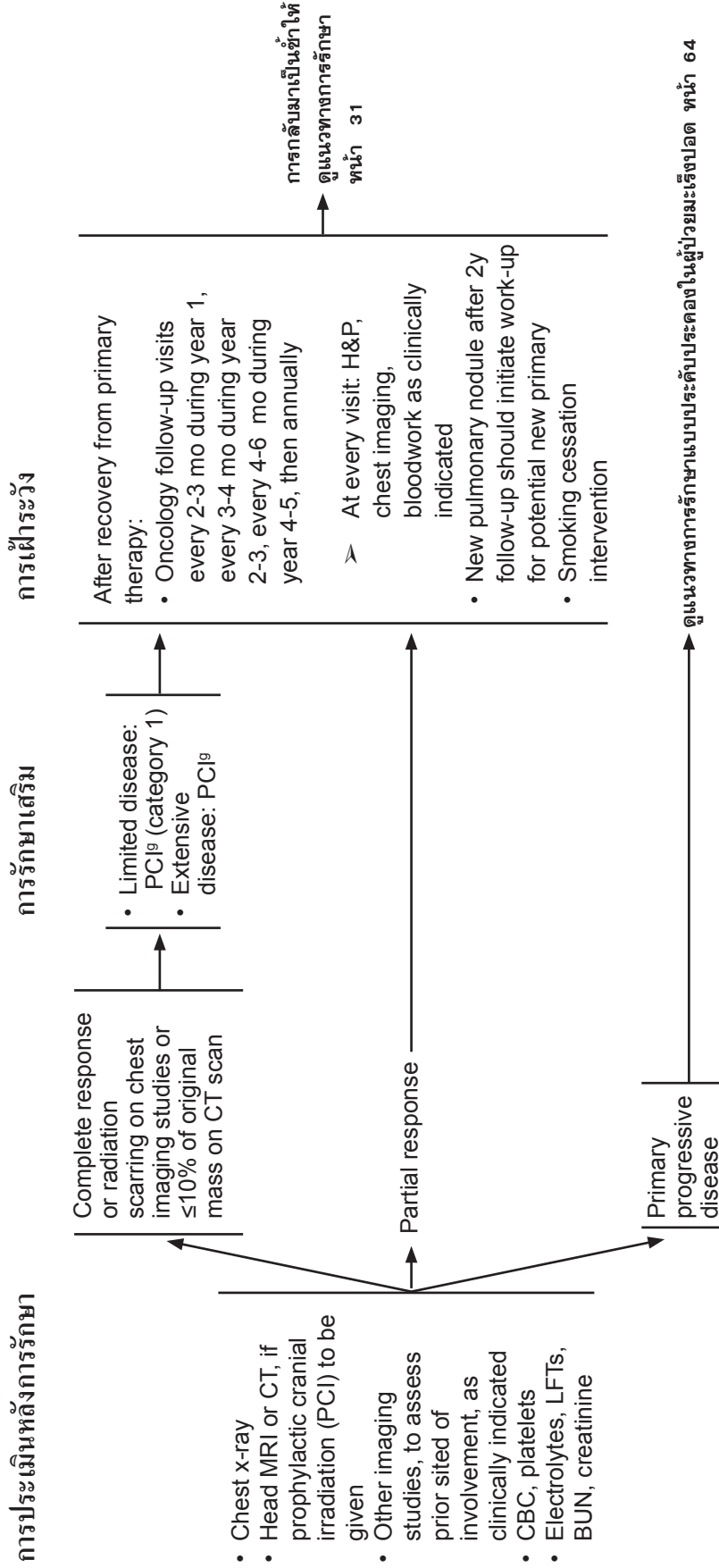
การตรวจเพิ่มเติม

การรักษา

^d ดูแนวทางการรักษด้วยเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอด 94

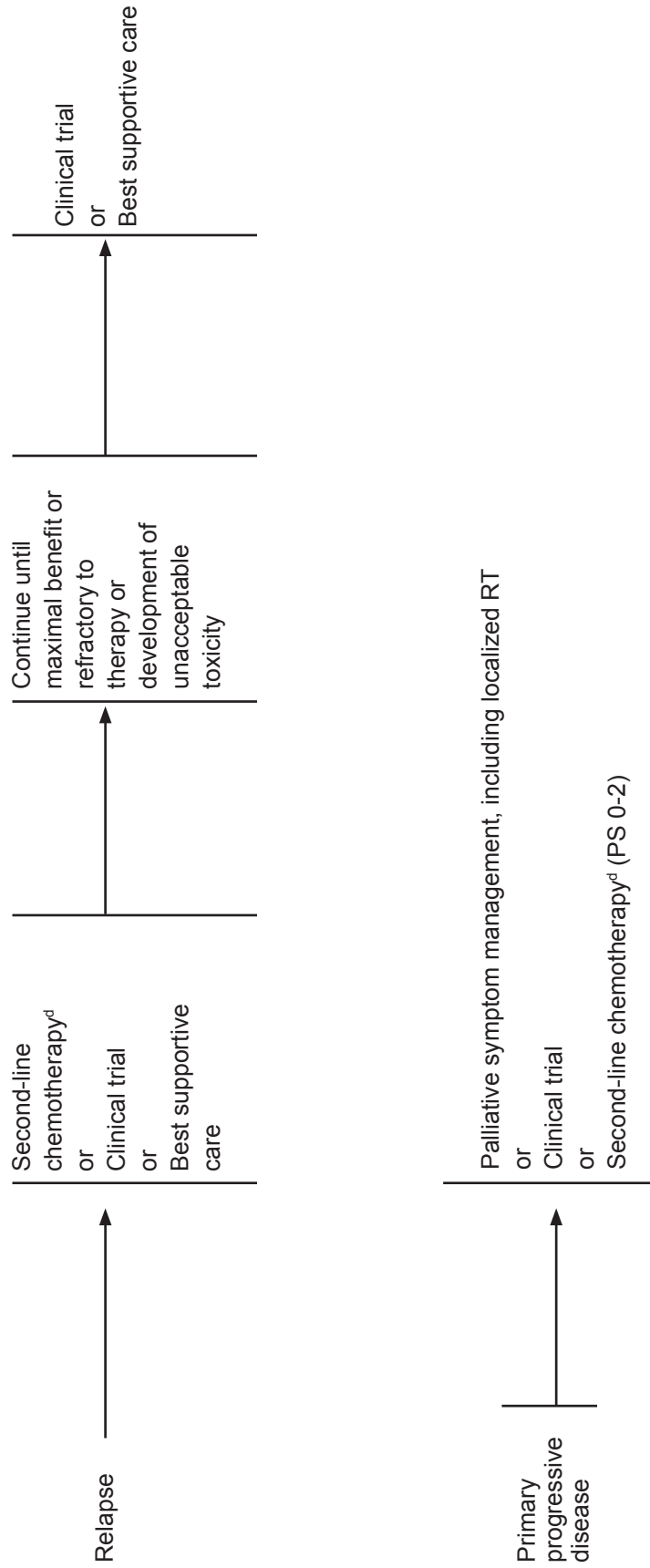
^f Sequential radiotherapy to thorax in selected patients with low-bulk metastatic disease and CR or near CR after systemic therapy.

แผนภูมิที่ 2.5 Small Cell Lung Cancer



⁹ PCI: การฉายรังสีที่สมองเพื่อป้องกันการกระจายซ้ำ พิจารณาให้ PCI เฉพาะผู้ป่วยซึ่งได้ Complete response จาก Chemotherapy ใช้ปริมาณแสงทั้งหมด 24-36 Gy (เช่น 30 Gy ใน 15 fractions, 36 Gy ใน 18 fractions, 25 Gy ใน 10 fractions, 24 Gy ใน 8 fractions) และแนะนำให้ใช้ Lower fraction regimens (1.8-2.0 Gy/fraction) ไม่แนะนำการฉายรังสีให้ผู้ป่วย multiple comorbidities, poor performance status หรือ ภาวะสุขภาพจิตผิดปกติ

แผนภูมิที่ 2.6 Small Cell Lung Cancer



^d ดูแนวทางการรักษาด้วยเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 94

ชนิดของคำแนะนำ (Categories of consensus)

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการจัดทำคู่มือแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็ง ที่คณะทำงานได้จัดทำขึ้นนั้น ยึดถือพื้นฐานจากการศึกษา วิจัย และความเห็นพ้องของคณะผู้เชี่ยวชาญ โดยชนิดของคำแนะนำประกอบด้วย 2 ส่วนประกอบที่สำคัญ คือ ระดับความมั่นใจของหลักฐาน (strength of evidence) และระดับความเห็นหรือฉันทามติ (consensus)

ตารางที่ 1 เกณฑ์การจัดทำคู่มือแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็ง

ชนิดของคำแนะนำ	คุณภาพของหลักฐาน	ระดับความเห็นหรือฉันทามติของคณะผู้เชี่ยวชาญ
1	สูง	ทิศทางเดียวกัน
2A	ต่ำกว่า	ทิศทางเดียวกัน
2B	ต่ำกว่า	ไม่ไปในทิศทางเดียวกัน
3	ไม่มี	มีความเห็นขัดแย้งกันมาก

ชนิดคำแนะนำ 1: คำแนะนำระดับนี้ ได้จากหลักฐานคุณภาพสูง (เช่น จาก randomized clinical trial หรือ meta-analysis) ร่วมกับคณะผู้เชี่ยวชาญมีฉันทามติในทิศทางเดียวกัน โดยผู้เชี่ยวชาญส่วนมากสนับสนุนคำแนะนำนี้ และอาจมีผู้เชี่ยวชาญบางท่านไม่ออกความเห็น

ชนิดคำแนะนำ 2A: คำแนะนำระดับนี้ ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพที่ต่ำกว่าชนิดคำแนะนำ 1 (เช่น จากการศึกษา phase II หรือการศึกษาชนิด cohort ขนาดใหญ่ หรือประสพการณ์ผู้เชี่ยวชาญหรือ retrospective studies จากประสพการณ์การรักษาผู้ป่วยจำนวนมากของผู้เชี่ยวชาญ) ร่วมกับคณะผู้เชี่ยวชาญมีฉันทามติในทิศทางเดียวกัน

ชนิดคำแนะนำ 2B: คำแนะนำระดับนี้ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพต่ำกว่า 1 หรือ 2A และคณะผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นไม่ไปในทิศทางเดียวกันว่าคำแนะนำนี้ควรนำไปใช้คำแนะนำนี้หลักฐานไม่สามารถสรุปได้ โดยแต่ละสถาบันอาจมีวิธีการรักษาแตกต่างกันได้ ถึงแม้ความเห็นของคณะผู้เชี่ยวชาญไม่ไปในทิศทางเดียวกัน แต่ไม่มีความเห็นที่ขัดแย้งกันอย่างมากระตังนั้นชนิดคำแนะนำ 2B ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมอาจสามารถเลือกวิธีปฏิบัติได้มากกว่า 1 วิธีขึ้นกับหลักฐานทางคลินิกที่มี

ชนิดคำแนะนำ 3: คำแนะนำระดับนี้ คณะผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นขัดแย้งมาก ซึ่งคำแนะนำระดับ 3 นี้ต้องมีผู้เชี่ยวชาญมากกว่าหรือเท่ากับ 2 คน เห็นพ้องในคำแนะนำ ความขัดแย้งในความเห็นหรือคำแนะนำนี้อาจเกิดจากหลักฐานที่ได้นั้นยังไม่ได้มีการเปรียบเทียบโดย randomized trial ดังนั้นชนิดคำแนะนำระดับ 3 ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมควรพิจารณาข้อมูลในบทความ ซึ่งจะกล่าวถึงความคิดเห็นที่แตกต่างกัน

แนวทางการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอด

สมาคมอูโรเวชช์แห่งประเทศไทย

คณะอนุกรรมการผู้จัดทำ

1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์อนันตพงษ์ พันธุ์มณี
2. ศาสตราจารย์นายแพทย์กรีธา ธรรมคำภีร์
3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์แจ่มศักดิ์ ไชยคุนา

โรคมะเร็งปอด

อุบัติการณ์

โรคมะเร็งปอดเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆของประชากรโลก อัตราการรอดชีวิตใน 5 ปีหลังการวินิจฉัยโรคจะต่ำมากการศึกษาทั่วโลกมีค่าเฉลี่ยจะอยู่ประมาณร้อยละ 10-20 สำหรับประเทศไทยมีการรอดชีวิตต่ำกว่าค่าเฉลี่ยคืออยู่ที่ต่ำกว่าร้อยละ 10⁽¹⁾ จากสถิติมะเร็งของไทย⁽²⁾ ในช่วงปีพ.ศ. 2550 ถึง 2552 พบว่าในเพศชายมะเร็งปอดพบสูงเป็นอันดับสองและพบบ่อยเป็นอันดับสี่ในเพศหญิง ประมาณอัตราอุบัติการณ์ (estimated incidence rate) 26.2 ต่อแสนของประชากรในเพศชาย รองจากมะเร็งตับและทางเดินน้ำดี พบมะเร็งปอด 11.5 ต่อแสนของประชากรในเพศหญิงรองจากมะเร็งเต้านม มะเร็งตับ และทางเดินน้ำดี และมะเร็งปากมดลูก อัตราส่วนการเป็นมะเร็งปอดในชายต่อหญิงเท่ากับ 2.3 ต่อ 1

แม้ว่าโรคมะเร็งปอดจะพบได้มากขึ้นในปัจจุบันแต่ส่วนใหญ่ของการวินิจฉัยจะพบเมื่อโรคนั้นอยู่ในระยะที่เป็นมากแล้ว การให้การวินิจฉัยในระยะเริ่มแรกจึงมีความสำคัญเพื่อให้ผลการรักษาดีขึ้นโดยแพทย์ผู้ดูแลควรสงสัยโรคนี้นี้ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคผิดปกติในปอดที่เป็นไปได้ก่อนหน้าที่ผู้ป่วยจะมีอาการ อาการแสดงของมะเร็งปอด

สาเหตุ

การสูบบุหรี่

เป็นที่ทราบกันมานานแล้วว่าการสูบบุหรี่เป็นสาเหตุที่สำคัญที่สุดของโรคมะเร็งปอด เป็นสาเหตุของมะเร็งปอดประมาณร้อยละ 80 ถึง 90 ผู้ที่สูบบุหรี่จะมีโอกาสเกิดมะเร็งปอดได้เพิ่มขึ้นถึง 8 - 20 เท่า และยิ่งเพิ่มสูงขึ้นตามจำนวนบุหรี่ที่สูบ เมื่อหยุดสูบบุหรี่ความเสี่ยงจะลดลงตลอดระยะเวลา แต่แม้ว่าจะหยุดสูบบุหรี่ไป 10 ถึง 20 ปีความเสี่ยงก็ยังคงมากกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ 2.5 เท่า นอกจากนั้นแล้วยังมีข้อมูลว่าผู้ที่อยู่ใกล้เคียงผู้สูบบุหรี่และได้รับควันบุหรี่ (Passive smoker) ก็มีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปอดมากขึ้นได้เช่นกัน⁽³⁾

สาเหตุอื่น ๆ นอกจากการสูบบุหรี่

เนื่องจากการสูบบุหรี่เป็นปัจจัยหลักในการเกิดมะเร็งประมาณร้อยละ 90 มีการศึกษาสาเหตุอื่น ๆ ในต่างประเทศพบว่าสารเรดอนเป็นสาเหตุประมาณร้อยละ 10 การสัมผัสสารก่อมะเร็งจากการทำงานประมาณร้อยละ 9 ถึง 15 จากมลภาวะในอากาศร้อยละ 1 ถึง 2 ดังนั้นจะเห็นได้ว่าปัจจัยการเกิดมะเร็งปอดนอกจากบุหรี่แล้วน่าจะมีปัจจัยหลาย ๆ อย่างร่วมกัน⁽³⁾

- สารเรดอน การศึกษาในสหรัฐอเมริกาพบว่าเรดอนเป็นสาเหตุให้การเกิดมะเร็งปอดอันดับที่ 2 สารเรดอนเป็นก๊าซที่ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น และไม่มีรส เป็นสารที่เกิดจากสลายตัวของสารยูเรเนียม พบได้ในดินและหินตามธรรมชาติ พบว่าผู้ป่วยที่เกิดมะเร็งปอดจากสารเรดอนส่วนมากจะมีประวัติสูบบุหรี่และสัมผัสกับสารเรดอน
- มลภาวะในอากาศ การศึกษาด้านระบาดวิทยาเรื่องบทบาทของมลภาวะในอากาศที่จะเป็นสาเหตุของโรคมะเร็งปอด มีการศึกษาที่สนับสนุนและคัดค้านด้านความสัมพันธ์ของมลภาวะในอากาศกับการเกิดมะเร็งปอด มีการศึกษาย้อนหลังที่พบว่ามลภาวะทางอากาศน่าจะมีส่วนทำให้เกิดมะเร็งปอดประมาณร้อยละ 1 ถึง 2 เท่านั้น⁽⁴⁾ ซึ่งจัดว่าน้อยมากเมื่อเทียบกับผลของควันบุหรี่ มีการศึกษาถึงการสัมผัสกับสาร radon ในบ้านเรือนสามารถทำให้มีโอกาสเกิดเป็นมะเร็งปอดได้มากขึ้น
- อาชีพ มีอาชีพหลายอย่างที่ต้องสัมผัสกับสารก่อมะเร็งหลายชนิด โดยเฉพาะเมื่อผู้นั้นสูบบุหรี่ด้วยโอกาสเกิดมะเร็งปอดจะมากขึ้น เช่น asbestos, metals (arsenic, chromium, nickel), ionizing radiation และ polycyclic aromatic
- โรคมะเร็งปอดบางชนิด มีรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งปอดบ่อยขึ้นในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดบางชนิด เช่น Idiopathic interstitial pulmonary fibrosis พบว่าจะเกิด adenocarcinoma ได้บ่อยขึ้น ในผู้ป่วย sarcoidosis จะมีโอกาสเกิดมะเร็งปอดเพิ่มขึ้นได้ 3 เท่า เช่นเดียวกับในรอยโรคเก่าของวัณโรคปอดที่พบว่ามีโอกาสกลายเป็น adenocarcinoma ได้ ผู้ที่ป่วยเป็นโรคถุงลมโป่งพอง (Chronic obstructive pulmonary disease; COPD) มีโอกาสเกิดโรคมะเร็งปอดได้มากกว่าผู้ที่สูบบุหรี่ในปริมาณที่เท่ากัน ทั้งนี้อาจมีสาเหตุจากการที่หลอดลมในผู้ป่วยโรคนี้มีการเปลี่ยนแปลงทำให้สารก่อมะเร็งในบุหรี่มีโอกาสสัมผัสกับหลอดลมได้นานขึ้น

การแบ่งชนิดของโรคมะเร็งปอด

โรคมะเร็งปอดสามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่ม คือ

1. Non-small cell lung cancer (NSCLC) ในต่างประเทศพบได้ประมาณร้อยละ 75-80 ประเทศไทยพบประมาณร้อยละ 90⁽⁵⁾ มะเร็งปอดชนิด NSCLC แบ่งออกได้เป็น

- 1.1 Squamous cell carcinoma
- 1.2 Adenocarcinoma
- 1.3 Large cell carcinoma
- 1.4 Adenosquamous cell carcinoma

2. Small cell lung cancer (SCLC) พบได้ประมาณร้อยละ 10

การแบ่งชนิดของโรคมะเร็งปอดตามชนิดของเซลล์นี้เนื่องจากการแบ่งระยะของโรค การรักษา และการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกันมาก

อาการวิทยาและอาการแสดง

ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดระยะแรกมักจะไม่มีอาการ แต่เมื่อโรคดำเนินไปมากขึ้นก็จะมีอาการแต่ก็มักไม่จำเพาะทำให้เกิดการวินิจฉัยที่ล่าช้ามีผลต่อระยะของโรคที่ถูกถามหรือแพร่กระจายไปมาก ตารางที่ 2 แสดงอาการที่นำผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดมาพบแพทย์ ส่วนมากแล้วผู้ป่วยมักเริ่มด้วยอาการทางการหายใจที่เกิดขึ้นใหม่และเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ส่วนน้อยลงไปจะไม่มีอาการและจากการที่มีเอ็กซเรย์ปอดผิดปกติ บางครั้งก็พบว่าผู้ป่วยมาด้วยอาการข้างเคียงที่ไม่จำเพาะของโรคมะเร็งเช่น อาการเบื่ออาหาร น้ำหนักลด อ่อนเพลียเป็นต้น หรืออาจจะมาพบแพทย์จากอาการของการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะต่างๆ

อาการที่เกิดจากมะเร็งปอดที่อยู่ที่หลอดลมส่วนกลาง (central airway)⁽⁶⁾

สามในสี่ของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดจะเกิดโรคในหลอดลมใหญ่โดยเฉพาะมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma และ small cell carcinoma อาการที่อาจเกิดขึ้นคือ อาการไอ อาการไอเป็นเลือด อาการเหนื่อยจากการที่ก้อนมะเร็งไปอุดกั้นบางส่วนของ trachea หรืออุดหลอดลมของปอดบางกลีบ และอาการเจ็บหน้าอกที่จะเป็นการเจ็บตื้อๆที่ไม่สามารถบอกตำแหน่งที่แน่นอนได้แต่พบได้มากถึงร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่ทำให้การวินิจฉัยโรคนี้อาการไอจะเป็นอาการที่เกิดได้บ่อยที่สุด ผู้ป่วยที่มีอาการไอเป็นเวลานานกว่า 2 สัปดาห์ และมีอายุมากกว่า 40 ปีโดยเฉพาะถ้ามีความเสี่ยงของการเกิดโรคเช่นสูบบุหรี่ทำให้สงสัยว่าอาจจะเป็นโรคมะเร็งปอด แต่ส่วนมากแล้วจะเป็นเพียงการอักเสบเรื้อรังของหลอดลมเท่านั้น อาการไอเป็นเลือดมักมีจำนวนน้อยปนมากับเสมหะหรือออกมาเป็นก้อนไม่มากนัก โอกาสที่จะมีเลือดออกมาเป็นจำนวนมากเกิดขึ้นได้น้อย

ตารางที่ 1 แสดงอาการที่นำผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดมาพบแพทย์

อาการ	สัดส่วนของผู้ป่วย (%)
อาการไอ	45 - 75
น้ำหนักลด	8 - 68
อาการเหนื่อย	37 - 58
อาการไอเป็นเลือด	27 - 57
เจ็บหน้าอก	27 - 49
เสียงแหบ	2 - 18

อาการที่เกิดจากมะเร็งปอดที่อยู่ที่หลอดลมส่วนปลาย (peripheral airway)

มะเร็งชนิด adenocarcinoma หรือ large cell มักเป็นบริเวณชายปอด ดังนั้นจะไม่มีโอกาสที่จะทำให้เกิดการอุดตันหลอดลมใหญ่ทำให้มีอาการเหนื่อย อาการเหนื่อยที่เกิดขึ้นได้จะพบในกรณีที่มะเร็งมีการกระจายไปยังท่อน้ำเหลืองในปอดในบริเวณกว้างทำให้มีผลต่อการแลกเปลี่ยนก๊าซ หรือมีการกระจายของมะเร็งเข้าไปในเยื่อหุ้มปอดทำให้เกิดสารน้ำไปกดเนื้อปอด อาการไอหรือไอเป็นเลือดจะเกิดขึ้นน้อยกว่ามาก ถ้ามะเร็งลุกลามเข้าไปยัง parietal pleura หรือผนังทรวงอกจะทำให้เกิดอาการปวด

อาการที่เกิดจากการกระจายของมะเร็งปอด (Distance metastasis)

ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยจะมีอาการของการกระจายของมะเร็งออกนอกปอดแล้วเมื่อมาพบแพทย์ การกระจายไปสู่กระดูกพบบ่อยใน small cell และ large cell ทำให้เกิดอาการปวดเฉพาะที่ หรือมีกระดูกหัก การกระจายไปสู่สมองทำให้ผู้ป่วยอ่อนแรงเฉพาะที่ ต่อม้าน้ำเหลืองที่คอและต่อมหมวกไตเป็นอวัยวะที่มักเกิดการกระจายได้บ่อยแต่ไม่ทำให้เกิดอาการเช่นเดียวกับการกระจายไปที่ตับ

อาการที่เกิดจาก Paraneoplastic syndrome

Paraneoplastic syndrome เป็นอาการและอาการแสดงที่เกิดจากการที่เซลล์มะเร็งหลั่งสารที่ออกฤทธิ์ต่อเซลล์อื่นของร่างกายทำให้เกิดความผิดปกติขึ้นโดยที่ไม่ได้เกิดจากการที่มีเซลล์มะเร็งกระจายไปมักพบในมะเร็งปอดชนิด small cell ซึ่งเป็นที่ทราบมานานแล้วว่าเซลล์ต้นกำเนิดจาก neuroendocrine cell ในหลอดลม ทำให้มีคุณสมบัติในการสร้าง polypeptide protein ที่ออกฤทธิ์คล้าย hormone ได้ อาการและอาการแสดงที่พบได้บ่อยคือ

Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)

แม้ว่าการเพิ่มปริมาณของ ADH พบได้ในหลายพยาธิสภาพแต่พบได้บ่อยใน small cell carcinoma วินิจฉัยได้จากการที่ผู้ป่วยมีระดับ sodium, urea และ osmolality ในเลือดต่ำ ในขณะที่มี osmolality ในปัสสาวะสูงกว่ามีรายงานว่าพบได้ร้อยละ 1 - 69 ใน small cell carcinoma แต่ที่ทำให้ระดับ sodium ต่ำจนเกิดอาการพบได้ร้อยละ 25 การพบภาวะนี้ไม่สัมพันธ์กับระยะของโรคร้อยละ 80 ของภาวะนี้จะหายไปภายใน 3 สัปดาห์หลังจากเริ่มให้ยาเคมีบำบัดและจะกลับมาเมื่อโรคลุกลามมากขึ้น

Ectopic adrenocorticotrophic hormone

มักพบใน small cell carcinoma หรือ carcinoid tumor พบว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วยจะมีระดับ ACTH ในเลือดสูงแต่ไม่ค่อยเกิดอาการของ Cushing syndrome เพราะระยะเวลาการดำเนินโรคสั้น ผู้ป่วยที่มีระดับ ACTH ที่สูงจะมีการพยากรณ์โรคไม่ดี

Hypercalcemia

ภาวะนี้มักเกิดในกรณีที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่กระดูกแต่บางครั้งเกิดในขณะที่ยังไม่มีการกระจายของมะเร็งไปที่ใด ซึ่งพบได้ร้อยละ 6 ของมะเร็งปอดชนิด squamous cell สาเหตุยังไม่ทราบแน่ แต่อาจเกิดจากสาร parathyroid hormone like peptide ที่สร้างจากเซลล์มะเร็ง ผู้ป่วยจะมีอาการคลื่นไส้อาเจียน ปวดท้อง ท้องผูก กระหายน้ำเกิดภาวะขาดน้ำ สภาพการรับรู้สติลดลงจน coma ได้

Gynecomastia

อาจมีอาการปวดร่วมด้วยและบางครั้งมีการฝ่อของอวัยวะซึ่งภาวะนี้พบได้เฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิด squamous cell โดยพบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

Hyperthyroidism

ภาวะนี้เกิดได้น้อยมากและพบใน squamous cell carcinoma

Neuromyopathies

ผู้ป่วยที่เกิดอาการของ Lambert Eaton myasthenic syndrome ร้อยละ 70 จะเกิดจากมะเร็งปอดชนิด small cell โดยจะมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อต้นแขน ขา มี reflex ลดลง การทำ electrophysiology ของเส้นประสาทจะพบความผิดปกติของการหลั่ง acetylcholine ที่ปลายประสาท ภาวะนี้มักเกิดก่อนอาการของโรคมะเร็งได้ถึง 2 ปีแต่โดยเฉลี่ยจะประมาณ 8 เดือน

Finger clubbing

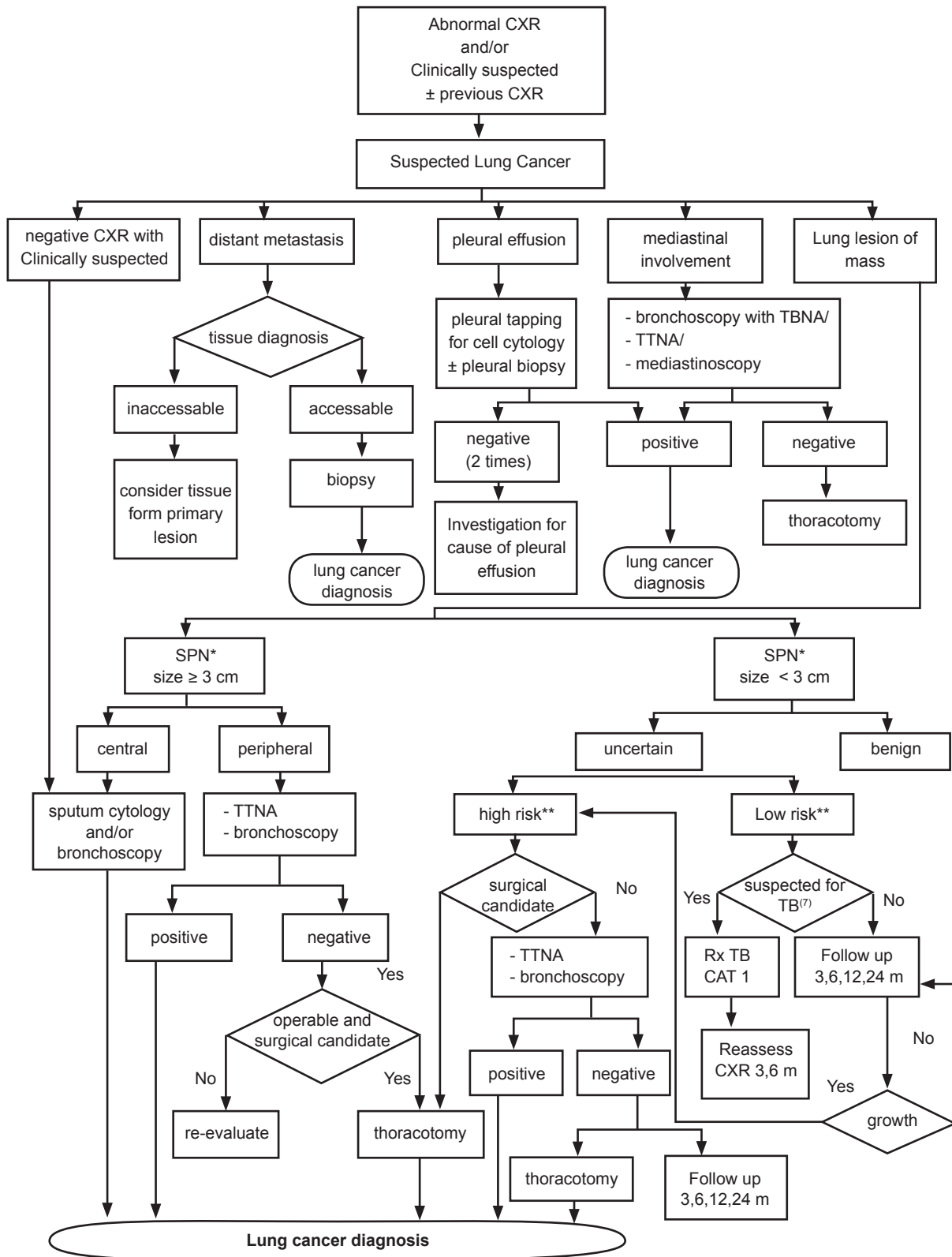
พบได้ประมาณร้อยละ 10 - 30 ของผู้ป่วยมักพบในมะเร็งชนิด squamous cell พบได้น้อยกว่าในมะเร็งชนิด adenocarcinoma กลไกยังไม่ทราบแน่ชัดและอาจหายได้เมื่อทำการผ่าตัดก้อนมะเร็งแล้ว

Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy

ประกอบด้วยอาการเกิด finger clubbing และ periostitis, arthropathy นอกจากพบได้ในโรคมะเร็งปอดแล้วยังอาจเกิดในโรคที่มีการติดเชื้อเรื้อรังของปอดได้ มีรายงานว่าพบได้ใน thymic carcinoma, chronic myeloid leukemia, thyroid carcinoma, Hodgkin's disease, adenocarcinoma ของ esophagus และ bronchial carcinoid tumor ในกรณีไม่ใช่โรคมะเร็งยังพบได้ใน Cyanotic congenital heart disease, pleural fibroma, Grave's disease, esophageal achalasia, portal cirrhosis, inflammatory bowel disease, leiomyoma ของ esophagus, cystic fibrosis และในกรณีที่เป็นในครอบครัวหรือไม่ทราบสาเหตุ

การวินิจฉัยโรคมะเร็งปอด (Diagnostic Approach of Lung Cancer) ในผู้ป่วยที่สงสัยว่า จะเป็นมะเร็งปอดแนะนำให้สืบค้นตามแผนภูมิที่ 3

แผนภูมิที่ 3 การวินิจฉัยโรคมะเร็งปอด (Diagnostic Approach of Lung Cancer)



คำย่อ

TTNA Transthoracic Needle Aspiration

TBNA Transbronchial Needle Aspiration

SPN Solitary Pulmonary Nodule หมายถึงรอยโรคในเนื้อปอดที่มีลักษณะกลม ขอบเขตชัดเจน มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางไม่เกิน 3 เซนติเมตร และล้อมรอบด้วยเนื้อปอดปกติ ไม่มีภาวะปอดแฟบต่อมน้ำเหลืองที่ซั้วปอดโตหรือน้ำในช่องปอดร่วมด้วย

** High risk, Low risk หมายถึงความเสี่ยงที่ก่อนหน้านี้จะเป็นมะเร็งปอด

Lung nodule ที่มีโอกาสในการเป็นมะเร็งสูง จะอาศัยข้อมูลต่างๆ มาช่วยประเมินได้แก่

1. อายุที่มากกว่า 50 ปี จะมีความเสี่ยงสูง พบว่าโอกาสเกิดมะเร็งปอดจะสูงขึ้นตามอายุ⁽⁸⁾ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ของอายุผู้ป่วย ขนาดก้อนเนื้อ กับโอกาสเกิดมะเร็งปอด

ตัวแปร	โอกาสเป็นมะเร็ง (%)
อายุ	
35-39 ปี	3
40-49 ปี	15
50-59 ปี	43
≥ 60 ปี	> 50
ขนาดก้อน	
<5 mm.	1
5-9 mm.	2-6
8-20 mm	18
>20 mm	>50

2. ประวัติการสูบบุหรี่ การเกิดมะเร็งในครอบครัว เพศหญิง โรค emphysema⁽⁹⁾
3. ขนาดก้อนจะแปรผันโดยตรงกับโอกาสที่จะเป็นมะเร็ง⁽⁹⁾ ดังแสดงในตารางที่ 2
4. ลักษณะขอบเขตก้อน ถ้าเป็นขอบเรียบจะมีโอกาสเป็นมะเร็งน้อยกว่าขอบไม่เรียบชนิด spiculated และ corona radiata⁽¹⁰⁾
5. การพบ calcification ในก้อนมักจะบ่งชี้ว่าเป็น benign lesion ยกเว้นลักษณะ eccentric จะพบว่ามีโอกาสเป็นมะเร็งสูงขึ้น
6. ตำแหน่งที่พบ ถ้าเป็นที่ upper lobe จะมีโอกาสเป็นมะเร็งมากกว่าตำแหน่งอื่น⁽⁹⁾

มีวิธีการประเมินโอกาสการเป็นมะเร็งโดยอาศัยสูตร⁽¹¹⁾

Probability of Malignancy = $e^x / (1 + e^x)$

โดย $X = -6.8272 + (0.0391 \times \text{age}) + (0.7917 \times \text{smoke}) + (1.3388 \times \text{cancer}) + (0.1274 \times \text{diameter}) + (1.0407 \times \text{spiculation}) + (0.7838 \times \text{location})$

e = base of natural logarithms

age = อายุผู้ป่วยหน่วยเป็นปี

smoke = 1 ถ้ากำลังสูบบุหรี่หรือเคยสูบบุหรี่ (ถ้าไม่สูบบุหรี่ = 0)

cancer = 1 ถ้ามีประวัติของ extra-thoracic cancer ที่ได้รับการวินิจฉัย >5 ปีขึ้นไป (ถ้าไม่มี = 0)

diameter = เส้นผ่าศูนย์กลางหน่วยมิลลิเมตร

speculation = 1 ถ้าขอบเขตก้อนเป็น spicules (ถ้าไม่มี=0)

location = 1 ถ้าอยู่ที่ upper lobe (ตำแหน่งอื่น=0)

มีคำแนะนำเพิ่มเติมในการวินิจฉัยมะเร็งปอด

1. ควรมีการประเมินภาวะติดบุหรี่และแนะนำผู้ป่วยหยุดสูบบุหรี่
2. ควรส่งเสริมให้มีทีมผู้เชี่ยวชาญหลายสาขาวิชาอาทิ thoracic surgeons, thoracic radiologists และpulmonologists เพื่อร่วมกันให้ความเห็นในการวินิจฉัยและวางแผนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอด
3. การประเมินความเสี่ยงของก้อนว่ามีโอกาสเป็นมะเร็งปอดมากน้อยเพียงใดสามารถทำได้เพื่อประเมินผู้ป่วยในแต่ละราย⁽¹¹⁾ แต่อย่างไรก็ตามก็ไม่อาจทดแทนการประเมินโดยทีมผู้เชี่ยวชาญหลากหลายสาขาดังกล่าวข้างต้นที่มีความชำนาญได้
4. ปัจจุบันมีการตรวจ Fluorodeoxyglucose (FDG) avidity on PET imaging (PET scan) ที่เข้ามามีบทบาทในการวินิจฉัยผู้ป่วยมะเร็งปอดมาก หลักการในการใช้ PET scan ดูเพื่อวินิจฉัยมะเร็งปอดอาศัยหลักการที่ positive PET scan ดูจากการที่มีค่า standardized uptake value (SUV) ในก้อนเพิ่มขึ้นมากกว่าค่า baseline mediastinal blood pool การตรวจ PET scan จะมีประโยชน์ทั้งด้านการประเมินก้อนมะเร็งในปอด ต่อม้าน้ำเหลือง และการลุกลามของมะเร็งไปยังอวัยวะต่างๆ
5. การเลือกชนิดของการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยที่สงสัยมะเร็งปอดพิจารณาจากปัจจัยการเข้าถึงตรงตำแหน่งของรอยโรค ความชำนาญของผู้ทำและการมีส่วนร่วมตัดสินใจของผู้ป่วย
6. ผู้ป่วยที่มีความน่าจะเป็นของมะเร็งปอดระยะที่ 1 และ 2 สูงอาจไม่จำเป็นต้องได้ชิ้นเนื้อเพื่อระบุชนิดก่อนการรักษาด้วยการผ่าตัด

ระยะของโรคมะเร็งปอด

การที่สามารถบอกระยะของโรคได้อย่างแม่นยำจะทำให้เลือกวิธีที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยได้ และเป็นสิ่งที่ยกเว้นการทำนายโรค การใช้ระบบการบอกระยะของโรคที่ดีจะทำให้สามารถเปรียบเทียบผลของการรักษาในวิธีต่างๆที่ใหม่ได้ การบอกระยะของมะเร็งปอดสามารถทำได้ก่อนที่จะทำการรักษาที่สำคัญคือการผ่าตัด เรียกว่า preoperative staging และหลังการผ่าตัดที่เรียกว่า postoperative staging ซึ่งจะมีความแตกต่างกันขึ้นกับวิธีการที่ใช้ในการบอกระยะของโรคก่อนการผ่าตัด^(12,13)

Non-small cell lung cancer (NSCLC)

การบอกระยะของโรคใช้ The International system for staging lung cancer ซึ่งอาศัย TNM system (T = tumor, N=regional nodes, M=metastasis) ในการแยกผู้ป่วยออกเป็นระยะ ต่าง ๆ 4 ระยะและแบ่งเป็นระยะย่อย 2 ระยะ ดังแสดงในตารางที่ 3 การแบ่งระยะนี้ทำให้สามารถบอกการพยากรณ์และอัตราการตายของโรคได้ เช่น อัตราตายของผู้ป่วยที่ 5 ปีอยู่ในช่วงร้อยละ 61 ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่ 1A ถึงร้อยละ 1 ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่ 4 มีการใช้ภาพรังสีและวิธีในการได้เซลล์หรือชิ้นเนื้อหลายแบบ ซึ่งแพทย์สามารถเลือกใช้โดยมีจุดที่เหมาะสมคือคุ้มค่าที่สุด

ตารางที่ 3 TNM staging system for lung cancer (7th edition)

Primary tumor (T)	
T1	Tumor \leq 3 cm diameter, surrounded by lung or visceral pleura, without invasion more proximal than lobar bronchus
T1a	Tumor \leq 2 cm in diameter
T1b	Tumor $>$ 2 cm but \leq 3 cm in diameter
T2	Tumor $>$ 3 cm but \leq 7 cm, or tumor with any of the following features: Involves main bronchus, \geq 2 cm distal to carina Invades visceral pleura Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung
T2a	Tumor $>$ 3 cm but \leq 5 cm
T2b	Tumor $>$ 5 cm but \leq 7 cm
T3	Tumor $>$ 7 cm or any of the following: Directly invades any of the following: chest wall, diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium, main bronchus $<$ 2 cm from carina (without involvement of carina) Atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung Separate tumor nodules in the same lobe

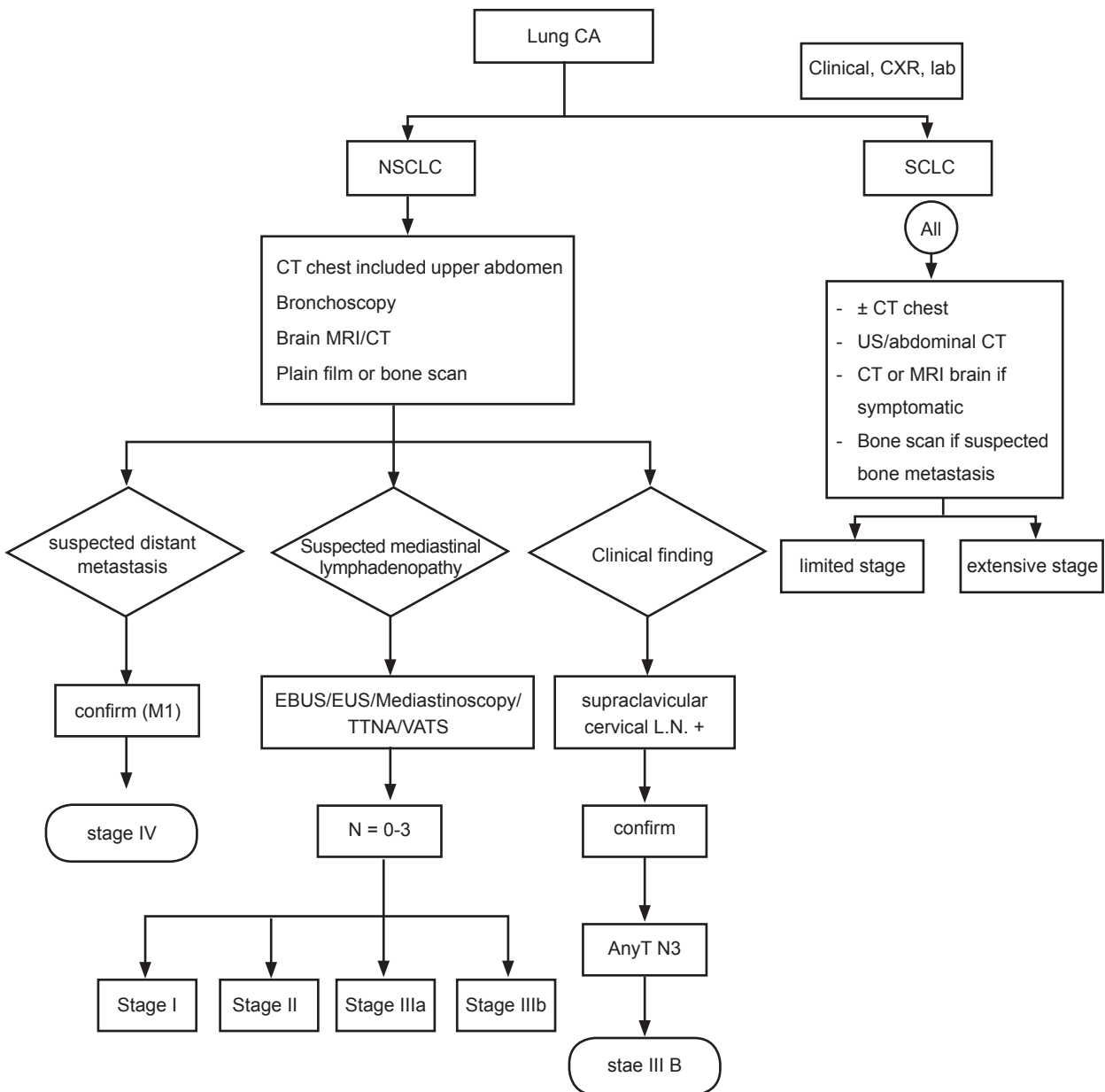
T4	Tumor of any size that invades the mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina, or with separate tumor nodules in a different ipsilateral lobe		
Regional lymph nodes (N)			
N0	No regional lymph node metastases		
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension		
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)		
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)		
Distant metastasis (M)			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural nodules or malignant pleural or pericardial effusion		
M1b	Distant metastasis (in extrathoracic organs)		
Stage groupings			
Stage IA	T1a-T1b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a,T1b,T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stage IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a,T1b,T2a,T2b	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
Stage IIIB	T4	N2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1a or M1b

Adapted from: Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groups in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007; 2:706-14.

การประเมินระยะของโรค

หลักการทั่วไปแล้วจะมีการประเมินก่อนมะเร็ง ต่อมน้ำเหลืองและการลุกลามของมะเร็งไปสู่อวัยวะต่างๆ แผนภูมิที่ 4 แสดงให้เห็นแนวทางในการประเมินโรค

แผนภูมิที่ 4 Staging of Lung Cancer



1. การประเมินก้อนมะเร็ง (Primary tumor, T stage) การบอกรายละเอียดเกี่ยวกับขนาด และตำแหน่งของก้อนมะเร็งจะช่วยให้การบอกรายละเอียดของโรค การประเมินจะบอกว่าก้อนมีการขยายตัวอย่างไรในเนื้อปอดและมีการกดเบียดหรือแพร่เข้าสู่อวัยวะข้างเคียง การประเมินช่องเยื่อหุ้มปอดและช่องเยื่อหุ้มหัวใจจะสำคัญในการประเมิน T stage การประเมินอาศัย

- 1.1 ภาพรังสีทรวงอก โดยการถ่ายภาพท่า postero-anterior view และ lateral view ในผู้ป่วยส่วนใหญ่จะสามารถทราบถึงขนาดของก้อนมะเร็งได้ในกรณีที่ก้อนมะเร็งนั้นไม่ได้ยึดติดกับผนังทรวงอกด้านใดด้านหนึ่ง การประเมินขนาดให้วัดด้านที่กว้างที่สุดของก้อนแม้ว่าส่วนใหญ่ก้อนจะลักษณะกลม ให้บอกตำแหน่งของก้อนว่าอยู่ส่วนกลางปอด (central) ซึ่งมีโอกาสหลุดออกมาได้มากกว่าหรืออยู่ส่วนรอบนอกของปอด (Periphery) ซึ่งมีโอกาสกระจายเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอดได้มากกว่า
- 1.2 Computed Tomography of chest (CT Chest) สามารถใช้ดู mediastinum และผนังทรวงอกโดยเฉพาะการกระจายของมะเร็ง แม้ว่าการกระจายของมะเร็งไปที่ผนังทรวงอกจะไม่ใช่ข้อห้ามในการผ่าตัดแต่จะเป็นสิ่งที่กำหนดวิธีผ่าตัดที่ใช้และจะเพิ่ม morbidity หลังการผ่าตัดเช่นเดียวกันเมื่อมะเร็งกระจายเข้าไปใน mediastinum แต่ไม่เข้าไปในอวัยวะที่สำคัญ คือหัวใจ เส้นเลือดใหญ่ หลอดลมใหญ่ หลอดอาหาร กระดูกสันหลัง ผู้ป่วยจะยังรับการผ่าตัดได้ ดังนั้นการที่มีการกระจายเข้าไปในผนังทรวงอกหรือ mediastinum จะบอกรายละเอียดโรคได้ มีการศึกษาที่พบว่า CT มีความไวเพียงร้อยละ 20-87 ในการดูการกระจายมาที่ผนังทรวงอก เช่นเดียวกับการดูการกระจายเข้าไปใน mediastinum ซึ่งมีความไวเพียงร้อยละ 69 และความจำเพาะร้อยละ 63-72
- 1.3 Magnetic Resonance Imaging (MRI) มีการศึกษาเปรียบเทียบ MRI และ CT ในการวินิจฉัยการกระจายของมะเร็งไปที่ผนังทรวงอกหรือ mediastinum พบว่า MRI ดูจะดีกว่า CT ในการดูการกระจายเข้าผนังทรวงอก ในการศึกษาหนึ่ง MRI มีความไวร้อยละ 90 ความจำเพาะร้อยละ 86 ในการทำนายการกระจายเข้าผนังทรวงอกโดยเฉพาะกรณีของ Superior sulcus tumors ซึ่ง MRI จะให้ภาพที่ชัดเจนและดูความสัมพันธ์กับอวัยวะข้างเคียงได้ ในการศึกษาส่วนใหญ่ไม่พบความแตกต่างเมื่อดูการกระจายเข้า mediastinum
- 1.4 Positron-Emission Tomography (PET scan) การใช้ PET scan โดยใช้สาร [¹⁸F] fluorodeoxyglucose สามารถหาเซลล์มะเร็งได้จากกรณีที่เซลล์มะเร็งใช้สารนี้เผาผลาญอนุภาค positron ที่ออกมาจากสารนี้ร่วมกับ electron เกิดเป็น light pulse ซึ่งตรวจพบโดย light sensitive crystal ในเครื่อง PET scan การตรวจ PET scan จะมีประโยชน์ในการบอกระยะของโรคมกทั้งการประเมินในทรวงอกและนอกทรวงอกคือ

- 1.4.1 ก้อนเนื้อในปอด การตรวจ PET scan จะช่วยบ่งบอกว่าเป็น hypermetabolic lesions หรือ normometabolic benign lesions ให้ผลแม่นยำกว่าการทำ CT scan⁽¹⁴⁾
- 1.4.2 ต่อม้ำเหลืองในทรวงอก พบว่าการตรวจ PET scan จะสามารถตรวจพบ มะเร็งลามไปที่ต่อม้ำเหลืองที่มีขนาดปกติได้มากขึ้น การตรวจแยกระยะโรค N0 และ N1 จาก N2 และ N3 โดย PET scan จะมี sensitivity และ specificity ร้อยละ 89 และร้อยละ 92 ตามลำดับ เทียบกับการตรวจ CT scan จะพบว่า sensitivity และ specificity ร้อยละ 65 และร้อยละ 80 ตามลำดับ⁽¹⁴⁾ พบว่า PET scan จะมี negative predictive value ที่สูง แต่มี positive predictive value ที่ไม่ดีนัก เนื่องจากต่อม้ำเหลืองที่มีการอักเสบก็จะให้ผล PET scan positive ได้ ดังนั้นถ้าหากมีผล PET scan positive ก็จำเป็นต้องตัดต่อม้ำเหลืองมาตรวจเพื่อยืนยันต่อไป
- 1.4.3 มะเร็งที่ลุกลามไปนอกปอดเกือบทั้งร่างกาย สามารถตรวจพบได้ด้วย Whole body PET scan โดยจะมี sensitivity ดีกว่า CT scan มาก^(15,16) แต่การตรวจด้วย PET scan จะมีข้อจำกัดในการตรวจหามะเร็งลุกลามไปที่สมอง เนื่องจากที่สมองมี high glucose uptake ดังนั้นจำเป็นต้องใช้ MRI หรือ CT brain มาช่วยในการวินิจฉัยโรค

ข้อควรระวังในการแปลผลในกรณีผล

- PET scan positive สามารถพบได้ในการติดเชื้อ การอักเสบใดๆ ก็ได้ในปอดส่วนนั้น (infection or inflammation) หรือเกิดจากมะเร็งปอดที่มีการติดเชื้ออยู่ร่วมกันทั้งในปอด และบริเวณข้างเคียงก็ทำให้ผลเป็นบวกได้
- PET scan สามารถพบผลลบลงได้ (false-negative PET scan) พบได้ในรอยโรคขนาดเล็กที่มีเซลล์น้อย (small nodule, nonsolid nodule or ground-glass opacity [GGO]), หรือบริเวณที่เซลล์มะเร็งเจริญช้า (low tumor avidity for FDG เช่น adenocarcinoma in situ ที่เดิมเรียกว่า bronchoalveolar carcinoma รวมทั้งมะเร็งปอด ชนิด carcinoid tumor)

จะเห็นได้ว่าการทำ PET scan ช่วยในการบอกระยะของโรคมะเร็งได้มาก แต่ยังคงไม่แนะนำให้ทำ PET scan ในผู้ป่วยที่สงสัยมะเร็งปอดทุกรายในประเทศไทยเนื่องจากข้อจำกัดของทรัพยากร

1.5 การส่องกล้องหลอดลม (Bronchoscopy) สามารถใช้ได้ทั้งเป็นการวินิจฉัยและประเมินการกระจายของมะเร็งในหลอดลมได้ โดยการส่องกล้องหลอดลมจะบอกถึงตำแหน่งของก้อนมะเร็งในหลอดลม ความสัมพันธ์กับหลอดลมแขนงอื่น ความห่างของก้อนมะเร็งจาก carina และการกระจายเข้าไปใน carina หรือไม่

2. การประเมินการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง (N stage) ปัจจัยที่สำคัญที่สุดของการตัดสินใจจะสามารถให้การรักษาโดยการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งปอดได้หรือไม่รวมถึงการพยากรณ์โรค คือการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง โดยเฉพาะต่อมน้ำเหลืองใน mediastinum การสงสัยว่าอาจมีการกระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองใน mediastinum อาจดูได้จากภาพเอ็กซเรย์รังสีทรวงอก ภาพเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก เมื่อพบว่าต่อมน้ำเหลืองมีขนาดโตเท่ากับหรือมากกว่า 1 เซนติเมตร ซึ่งพบว่ามีโอกาสที่จะพบการกระจายของมะเร็งถึงร้อยละ 50 แต่แม้ว่าขนาดของต่อมน้ำเหลืองจะปกติก็พบว่าการกระจายไปแล้วถึงร้อยละ 10 หรือจากการตรวจ PET scan พบว่ามีการ uptake ของสารที่บริเวณต่อมน้ำเหลือง การที่จะบอกว่าผู้ป่วยมีการกระจายของเซลล์มะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองแล้วจำเป็นที่จะต้องได้ตัวอย่างเซลล์หรือชิ้นเนื้อของต่อมน้ำเหลืองที่ส่งมาตรวจทางพยาธิวิทยา ซึ่งแม้ว่าจะมีหลายวิธีที่สามารถทำได้แต่ mediastinoscopy ก็เป็นวิธีที่ใช้เป็นตัวเปรียบเทียบ ปัจจุบันมีวิธีการได้ตัวอย่างต่อมน้ำเหลืองมาตรวจหาการกระจายของเซลล์มะเร็งโดย

2.1 การส่องกล้องหลอดลม (Bronchoscopy) จากการทำที่สามารถทำการเจาะผ่านหลอดลมเข้าไปในต่อมน้ำเหลือง (Transbronchial needle aspiration biopsy : TBNA หรือ Transtracheal needle aspiration biopsy: TTNA) และนำเซลล์หรือชิ้นเนื้อมาทำการตรวจได้ขณะทำการส่องกล้องหลอดลม ทำให้เป็นวิธีที่ถูกเลือกใช้มากที่สุดเนื่องจากประหยัดและมีความ invasive น้อยสามารถให้การวินิจฉัยได้ดี นิยมให้ทำการตรวจต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ในตำแหน่งไกลสุดก่อน วิธีนี้สามารถเจาะตรวจได้ทุกตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองใน mediastinum ยกเว้นตำแหน่งที่ 8 และ 9 ในปัจจุบันมีการใช้กล้องส่องหลอดลมที่ใช้เทคโนโลยีของอัลตราซาวด์ที่ปลายของกล้องทำให้สามารถเห็นต่อมน้ำเหลืองที่อยู่นอกหลอดลมและใช้เป็นตัวกำกับให้การเจาะสามารถเข้าไปในต่อมน้ำเหลืองได้เรียกว่า Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS- TBNA) ทำให้สามารถตรวจต่อมน้ำเหลืองที่มีขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตรได้

2.2 การส่องกล้องหลอดอาหาร (Esophagoscopy) ใช้กล้องส่องชนิดที่มีหัวอัลตราซาวด์ที่ปลายกล้องเพื่อทำ Transesophageal endoscopic ultrasonographic guidance for fine-needle aspiration (EUS-FNA) ใช้ในการตรวจต่อมน้ำเหลืองบริเวณ mediastinum เลยลงไปถึงตำแหน่งที่ 8 และ 9 ได้ นอกจากนั้นยังสามารถตรวจในกรณีที่มีก้อนที่ต่อมหมวกไตอีกด้วย เมื่อพบว่าการโตผิดปกติของต่อมน้ำเหลืองก็สามารถทำการเจาะนำเซลล์มาตรวจทางพยาธิวิทยาได้

2.3 การทำ Mediastinoscopy ยังคงใช้เป็น gold standard ของการวินิจฉัยการกระจายของมะเร็งมายังต่อมน้ำเหลืองใน mediastinum อยู่ข้อบ่งชี้จะทำในกรณีที่ต่อมน้ำเหลืองโตแต่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยด้วยวิธีการอื่นได้ ในบางสถานที่อาจทำแม้ในกรณีที่ต่อมน้ำเหลืองนั้นไม่โต

- 2.4 การผ่าตัดโดยตรงเข้าไปในปอดโดยมุ่งหวังว่าเป็นการวินิจฉัยต่อมน้ำเหลืองและสามารถตัดต่อต่อมน้ำเหลืองนั้นพร้อมก้อนมะเร็งออกได้หมด
3. การประเมินการกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ มักประเมินจากการซักประวัติอาการและการตรวจร่างกายเป็นหลัก โดยให้ความสนใจอวัยวะหรือบริเวณที่โรคมะเร็งปอดชอบกระจายไป คือ
- 3.1 ช่องเยื่อหุ้มปอด ทำให้เกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ซึ่งต้องหาว่ามีการกระจายของมะเร็งเข้าไปจริงหรือไม่เพราะการที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดอาจเกิดจากกลไกอื่นเช่นการอุดตันทางเดินน้ำเหลือง หรือการที่มีการแพบของปอดจากการอุดตันของกลีบปอด การลดลงของโปรตีนในเลือดก็อาจทำให้เกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้
 - 3.2 ตับ ต้องอาศัยการตรวจร่างกายและการดูค่าชีวเคมีของตับในการประเมินการกระจายมายังตับ การตรวจด้วย CT scan บริเวณ upper abdomen หรือการทำ ultrasound จะช่วยเพิ่มความไวในการวินิจฉัยการลุกลามของโรค
 - 3.3 สมอง อาการของการเพิ่มความดันในสมอง การเกิดอัมพาตหรืออาการทางระบบประสาทอื่นจะทำให้ต้องนึกถึงการกระจายของมะเร็งมายังสมองเมื่อสงสัยต้องทำการสืบค้นต่อ
 - 3.4 ต่อมน้ำนมกึ่งไต เป็นอวัยวะที่ไม่สามารถดูได้จากอาการหรืออาการแสดงต้องใช้การดูจากภาพเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์หรืออัลตราซาวด์ซึ่งในกรณีที่พบก้อนต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก benign adenoma ด้วย

Small cell lung cancer (SCLC)

ในโรคมะเร็งปอดกลุ่มนี้แบ่งระยะของโรคออกเป็น

Limited disease หมายถึงการที่โรคนั้นอยู่ภายในทรวงอกด้านนั้นด้านเดียว (Ipsilateral hemithorax) ซึ่งสามารถให้การรักษาได้ด้วยการฉายรังสีเฉพาะทรวงอกด้านนั้น

Extensive disease หมายถึงการที่โรคนั้นได้กระจายออกนอกทรวงอกด้านนั้นจากอาการอาการแสดงหรือภาพรังสีต่างๆ

การพยากรณ์โรค

การวินิจฉัยและการประเมินระยะลุกลามของโรคมะเร็งปอดอาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกายที่แม่นยำ การถ่ายภาพรังสีทรวงอกเป็นสิ่งที่จำเป็นมาก เพราะอาจช่วยให้พบลักษณะเงาเนื้ออกในปอด ต่อมน้ำเหลืองที่ mediastinum ภาวะสำรอน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือลักษณะที่มะเร็งลุกลามเข้าผนังทรวงอกได้ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของทรวงอก ร่วม upper abdomen มีประโยชน์สูงเพราะจะช่วยให้ทราบขนาดก้อนและการลุกลามของก้อนเข้าสู่อวัยวะใกล้เคียง (T) รวมทั้งตรวจหาต่อมน้ำเหลือง (N) และการกระจายสู่อวัยวะนอกทรวงอก (M)

การรักษาและพยากรณ์โรคมะเร็งปอดชนิด NSCLC อาศัยการแบ่งระยะโรคตามระบบ TNM ของ American Joint Committee on Cancer (AJCC) สำหรับอัตราการรอดชีวิตใน 5 ปี ขึ้นอยู่กับระยะของโรครังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 อัตราการรอดชีวิตใน 5 ปี ของผู้ป่วย NSCLC แบ่งตามระบบ TNM⁽¹³⁾

ระยะ	TNM Classification	อัตราการอยู่รอด 5 ปี (%)
0	Carcinoma in situ	NR
IA	T1N0M0	61
IB	T2N0M0	38
IIA	T1N1M0	34
IIB	T2N1M0 or T3N0M0	24
IIIA	T1-3N2M0 or T3N1M0	13
IIIB	T4 Any N M0 or Any T N3M0	5
IV	Any T Any N M1	1

เอกสารอ้างอิง

1. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015; 385:977-1010.
2. Khuhaprema T, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sangrajrang S. editors. *Cancer in Thailand vol.VII, 2007-2009*. Bangkok, Thailand; 2013.
3. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123:21s-49s.
4. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66:1191-1308.
5. Vatanasapt V, Martin N, Sriplung H, editors. *Cancer in Thailand 1988-1991 IARC technical report no,16*, Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1993.
6. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003;123:97s-104s.
7. Tuberculosis Cluster, Bureau of AIDS. Tuberculosis and Sexual Transmitted Diseases, Ministry of Public Health. Management of tuberculosis: Modified WHO modules of managing tuberculosis at district level. กรุงเทพฯ: การศาสนา; 2546. หน้า 7.
8. Trunk G, Gracey DR, Byrd RB. The management and evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Chest* 1974; 66:236-9.
9. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med* 2013; 369:910-19.
10. Rigler LG. An overview of cancer of the lung. *Semin Roentgenol* 1977; 12:161-4.
11. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997; 157:849-55.
12. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging of non-small cell cancer: the guidelines. *Chest* 2003;123:147s-49s.
13. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111-1710-7.
14. Vansteenkiste JF, Stroobants SS. PET scan in lung cancer: current recommendations and innovation. *J Thorac Oncol* 2006; 1:71-3.
15. Bury T, Dowlati A, Paulus P, et al. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997; 10:2529-34.
16. Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, et al. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:886-92.

แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดด้วยศัลยกรรม

ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย และสมาคมออร์เวจซ์แห่งประเทศไทย

คณะอนุกรรมการผู้จัดทำ

- | | |
|-----------------------------------|---------------|
| 1. นายแพทย์อุกฤษฏ์ | จารุพัฒนางศ์ |
| 2. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ธีรวิทย์ | พันธุ์ชัยเพชร |

แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด Non-small cell lung cancer (NSCLC) ด้วยคีลยกรรรม

1. หลักการและคำแนะนำ

- การเปลี่ยนของ TNM Staging จาก edition 6 มาเป็น edition 7 ซึ่งเป็น edition ล่าสุดที่เริ่มใช้มาตั้งแต่ปี 2010 ดังแสดงการเปรียบเทียบในตารางที่ 1 จะเห็นว่ามี การเลื่อนขึ้น (upstage) และเลื่อนลง (downstage) ของระยะโรค ซึ่งมีผลอย่างชัดเจนต่อแนวทางการรักษาด้วยคีลยกรรรม

Table 1. Stage Groupings in Sixth and Seventh Editions of TNM

T and M Descriptor (sixth edition)	T and M Descriptor (seventh edition)	Stage			
		N0	N1	N2	N3
T1 (≤ 2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (> 2 to 3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (> 3 to 5 cm)	T2a	IB	IIA (IIB)	IIIA	IIIB
T2 (> 5 to 7 cm)	T2b	IIA (IB)	IIB	IIIA	IIIB
T2 (> 7 cm)	T3	IIB (IB)	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB
T3 (invasion)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (same lobe nodules)	T3	IIB (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIB
T4 (extension)	T4	IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIB	IIIB
M1 (ipsilateral lung)	T4	IIIA (IV)	IIIA (IV)	IIIB (IV)	IIIB (IV)
T4 (pleural effusion)	M1a	IV (IIIB)	IV (IIIB)	IV (IIIB)	IV (IIIB)
M1 (contralateral lung)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (distant)	M1b	IV	IV	IV	IV

NOTE. The T and M descriptors as they were in the sixth edition and are now in the seventh edition are shown in the first and second columns. The other four columns show the resultant TNM stage groupings for each nodal category, the N descriptors remaining unchanged in the seventh edition of the classification. Bold font indicates a change in stage group in the seventh edition, with the stage in the sixth edition given in parentheses.

- ควรใช้ข้อมูลจาก CT และ PET/CT ภายใน 60 วันก่อนการผ่าตัด

- ในรายที่มีความจำเป็นต้องทำการประเมินการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในช่องอก (mediastinal lymph node examination หรือ mediastinal staging) ก่อนการผ่าตัด สามารถทำได้หลายวิธี เช่น

Transbronchial needle aspiration biopsy (TBNA)

Endobronchial ultrasound guided-TBNA (EBUS-TBNA)

Endoscopic ultrasound (EUS)

Mediastinoscopy (conventional and extended)

Anterior mediastinotomy (Chamberlain procedure) และ

Video-assisted thoracic surgery (VATS)

- การผ่าตัดรักษามะเร็งปอดควรทำเป็น anatomic pulmonary resection
- การผ่าตัดแบบ sublobar resection (segmentectomy หรือ wedge resection)
 - ควรตัดเนื้อปอดให้ได้ขอบเนื้อดี (margin) ≥ 2 เซนติเมตรหรือ \geq ขนาดของเนื้องอก
 - ควรทำร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลือง N1 และ N2 ส่งตรวจ
 - ในกรณีที่มีการส่งต่อมน้ำเหลืองหรือเนื้อปอดที่มีเนื้องอกไปตรวจอย่างรวดเร็วในระหว่างผ่าตัด (frozen section) และพบว่า N2 positive หรือ margin positive/unfree ควรทำเป็น lobectomy แทน
- การพิจารณาเลือกทำผ่าตัดแบบ sublobar resection (limited resection) ควรทำในรายที่
 - ผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพของปอดไม่ดี และมีโรคร่วมที่ทำให้ไม่สามารถทำ lobectomy ได้
 - ก้อนที่อยู่ชายปอด (peripheral nodule) ขนาด ≤ 2 เซนติเมตรที่มีลักษณะอย่างน้อยหนึ่งข้อ คือ
 - Pure AIS histology
 - ก้อนมีลักษณะของ ground glass appearance \geq ร้อยละ 50 จาก CT
 - การเฝ้าติดตามทางรังสีวิทยายืนยันว่ามี long doubling time (≥ 400 วัน)
- ในกรณีที่เนื้องอกอยู่ใกล้กับ orifice of bronchus (proximal tumor) ควรพิจารณาเลือกทำ sleeve lobectomy (มากกว่าทำ pneumonectomy) เมื่อสามารถทำได้และได้ negative/free margin
- VATS เป็นทางเลือกของการผ่าตัดรักษามะเร็งปอดที่ได้ผลเทียบเท่ากับการผ่าตัดแบบ open thoracotomy ตราบเท่าที่สามารถคงมาตรฐานการผ่าตัดรักษามะเร็งปอดไว้ได้ทั้งหมด
- การเลาะต่อมน้ำเหลืองในการผ่าตัด ควรทำที่ตำแหน่ง N1 และ N2 โดยมี N2 อย่างน้อย 3 ตำแหน่ง หรือทำเป็น complete lymph node dissection
- ควรทำ formal ipsilateral mediastinal lymph node dissection ในการผ่าตัดผู้ป่วยทุกรายที่มาในระยะ IIIA (N2)
- Complete resection (R0) หมายถึง การผ่าตัดที่ได้ free margin มีการทำ systematic node dissection หรือ sampling และ highest mediastinal node negative for tumor

- Incomplete resection หมายถึงการผ่าตัดที่พบการลุกลามที่ resected margin มี positive node ที่ไม่ได้ตัดออก หรือ positive pleural or pericardial effusions โดยแบ่งเป็น R1: microscopically positive resection และ R2: macroscopic residual tumor
- หลังการผ่าตัด ควรส่งปรึกษา oncologist ในผู้ป่วยทุกรายที่เป็น pathologic stage II ขึ้นไป

2. มะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ 1 (stage I)

Stage IA T1a-T1b N0 M0

Stage IB T2a N0 M0

พิจารณาทำ curative lung resection ร่วมกับ systematic lymph node dissection หรือ sampling ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามต่อการผ่าตัด โดยไม่จำเป็นต้องทำ mediastinal lymph node examination ก่อนผ่าตัด เนื่องจากในผู้ป่วยกลุ่มนี้มี mediastinal lymph node จากการตรวจด้วย CT scan เล็กกว่า 1 เซนติเมตร โอกาสที่ต่อมน้ำเหลืองนี้จะมีการกระจายของมะเร็งมาถึงมีเพียงร้อยละ 5-15^(1,2) ในผู้ป่วย T1a-T1b N0 M0 (stage IA) นี้ภายหลังการผ่าตัด postoperative adjuvant chemotherapy ไม่ได้ประโยชน์แต่อย่างใด⁽³⁾ ยกเว้นกรณี unfree surgical margin ให้พิจารณาผ่าตัดใหม่หรือให้ adjuvant radiation

กรณีผู้ป่วย T2a N0 M0 (stage IB) ผลการวิจัยส่วนใหญ่ไม่พบว่าการให้ postoperative adjuvant chemotherapy จะได้ประโยชน์⁽⁴⁻⁶⁾ ยกเว้นแต่ในกรณีเนื้องอกมีขนาดใหญ่กว่า 4 เซนติเมตร มีข้อมูลว่าการให้ adjuvant chemotherapy จะได้ประโยชน์⁽⁶⁾ การฉายรังสีหลังผ่าตัด จากการศึกษาวิจัยในต่างประเทศไม่พบว่าได้ประโยชน์กลับจะทำให้อัตราการตายสูงขึ้น⁽⁷⁾

3. มะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ II (stage II)

Stage IIA T1a-T1b N1 M0

T2a N1 M0

T2b N0 M0

Stage IIB T2b N1 M0

พิจารณาทำ curative lung resection ร่วมกับ systematic lymph node dissections และอาจพิจารณาทำ mediastinal lymph node examination ก่อนผ่าตัด แต่ควรจะให้ postoperative adjuvant therapy พบว่าลดอัตราการตายลงได้ร้อยละ 27^(3,10) ในทำนองเดียวกัน การฉายรังสีหลังผ่าตัดไม่พบว่าได้ประโยชน์กลับจะทำให้อัตราการตายสูงขึ้น⁽⁷⁾

Stage IIB T3 N0 M0

โดยทั่วไปมะเร็งปอดที่ลุกลามมาผนังทรวงอกอยู่ชายปอด ต่อมน้ำเหลืองที่ซั้วปอด N1 และ

N2 จะ negative พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการรักษามะเร็งปอดที่ลุกลามมาที่ผนังทรวงอก มีดังนี้

- ความรุนแรงของการลุกลามที่ผนังทรวงอก (extent of chest wall invasion)
- สามารถตัดเนื้ออกออกทั้งหมดหรือไม่ (completeness of resection)
- การกระจายมายังต่อมน้ำเหลือง (regional node metastases)

ดังนั้นแม้การตรวจด้วย CT scan พบว่า N2 node ไม่โต อาจพิจารณาทำ mediastinal lymph node examination (mediastinal staging) ก่อนผ่าตัด

- ถ้า N2 node negative พิจารณาผ่าตัดด้วย curative enbloc chest wall and lung resection with systematic lymph node dissection⁽¹¹⁾ เป็นเบื้องต้น
- ถ้า N2 node positive พิจารณาตาม stage IIIA ด้านล่าง

4. มะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ IIIA (stage IIIA)

T1a-T3 N2 M0 (IIIA N2)

T3 N1 M0

T4 N0-N1 M0

พิจารณาทำ mediastinal lymph node examination ก่อนผ่าตัดในสถานที่ที่สามารถทำได้ เพื่อหา true pathological N2 ทั้งนี้เป็นเพราะต่อมน้ำเหลืองขนาดโตกว่า 1 เซนติเมตรจากการตรวจ CT scan จะพบมีการกระจายของเซลล์มะเร็งร้อยละ 70⁽¹²⁾ ถ้าการทำ mediastinal lymph node examination ก่อนผ่าตัดพบว่า N2 negative ให้ทำการรักษาเหมือน stage II แต่ถ้า N2 positive ให้ดูในตอนที่ไป ข้อ 4.3

ในสถานที่ที่ไม่สามารถทำ mediastinal lymph node examination ก่อนผ่าตัดได้ การพิจารณาจะผ่าตัดเลยหรือไม่ ให้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา และใช้ผลของ CT chest เป็นแนวทาง แนวทางปฏิบัติสำหรับระยะ IIIA N2 แบ่งได้เป็น 4 แบบ ดังนี้

4.1 IIIA1 (postoperative) พบว่า N2 positive จากผล pathology หลังผ่าตัดควรให้ adjuvant chemotherapy และพิจารณา radiation

4.2 IIIA2 (intraoperative) พบว่า N2 positive ในระหว่างการผ่าตัด แบ่งเป็น 2 แบบ

4.1.1 สามารถตัดออกได้หมด (resectable) และ N2 positive ที่ตำแหน่งเดียว (single station N2) แนะนำให้ทำผ่าตัดตามที่ได้วางแผนไว้ (lung resection with systematic lymph node dissections) แล้วตามด้วย chemo-radiation

4.1.2 ไม่สามารถตัดออกได้หมด (unresectable) หรือเนื้องอกมีเซลล์มะเร็งกระจายออกนอกเยื่อหุ้ม (extracapsular extension) พิจารณาการรักษาด้วย chemo-radiation

4.3 IIIA3 (preoperative) พบว่า N2 positive ก่อนผ่าตัด ไม่ว่าจะจาก imaging (CT scan, PET/CT) หรือ mediastinal lymph node examination ก่อนผ่าตัด พิจารณาให้ pre-op chemotherapy ± RT หรือ definitive chemotherapy / RT แล้วอาจพิจารณาผ่าตัด^(13,14,15,16) อย่างไรก็ตามการผ่าตัดที่จะทำจะต้องไม่ใช่การตัดปอดออกทั้งข้างเพราะพบว่าอัตราการตายจากการผ่าตัดสูง

4.4 IIIA4 (bulky N2) พบว่า N2 โตมากจาก imaging แนะนำให้ทำ mediastinal lymph node examination เพื่อหา true N2 เมื่อ N2 positive ให้เลือกพิจารณาการให้เคมีบำบัด และ/หรือ ร่วมกับฉายรังสีเป็นหลัก (neo-adjuvantchemo/chemo-radiation) หลังจากนั้นทำ CT chest อีกครั้ง เพื่อประเมินผลการรักษา ถ้าขนาดเล็กลง พิจารณาผ่าตัดต่อไป แต่ถ้าไม่ยุบลง ให้พิจารณารักษาด้วยเคมีบำบัด หรือร่วมกับฉายรังสีเป็นหลัก

5. มะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ IIIB (stage IIIB)

T1-T4 N3 M0

T4 N2 M0

การรักษาด้วยการผ่าตัดในระยะนี้ ไม่มีบทบาทและประโยชน์

6. มะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ 4 (stage IV)

Any T Any N M1a-M1b

6.1 ตรวจพบการกระจายไปที่สมองพร้อมกับที่ปอด (synchronous presentation) ในกรณีที่รอยโรคที่สมองสามารถผ่าตัดออกได้หมด หรือ สามารถขจัดออกได้หมดโดยวิธี stereotactic radiation ควรพิจารณาการผ่าตัดในกรณีที่รอยโรคที่ปอดสามารถผ่าตัดออกได้ (T1-3 , N0-1), N2 node negative และไม่มีการกระจายไปที่อื่น หลังจาก รอยโรคที่สมองได้รับการผ่าตัดออก หรือ ขจัดออกโดยวิธี stereotactic radiation ได้หมด เรียบร้อยแล้ว ให้พิจารณาผ่าตัดรอยโรคที่ปอด^(11,23)

6.2 ตรวจพบการกระจายไปที่ต่อมหมวกไตพร้อมกับที่ปอด (synchronous presentation) ทำนองเดียวกันกับการกระจายไปที่สมอง ในกรณีที่รอยโรคที่ต่อมหมวกไตสามารถผ่าตัดออกได้หมด ควรพิจารณาการผ่าตัดในกรณีที่รอยโรคที่ปอดสามารถผ่าตัดออกได้ (T1-3, N0-1), N2 node negative และไม่มีการกระจายไปที่อื่น ให้พิจารณาผ่าตัด รอยโรคที่ปอดและที่ต่อมหมวกไต⁽²⁴⁾

7. Superior sulcus tumor (Pancoast tumor)

ควรจะได้ทราบผลชิ้นเนื้อของมะเร็งก่อนเริ่มต้นรักษา⁽¹¹⁾ และควรประเมิน N2 ด้วย mediastinal lymph node examination ในทุกรายที่มีแผนการรักษาด้วยการผ่าตัด ทั้งนี้เป็นเพราะ N2 และ N3 involvement เป็นปัจจัยลบที่สำคัญของมะเร็งชนิดนี้ และเป็นข้อห้ามในการพิจารณาผ่าตัด⁽²⁵⁾ ข้อห้ามอื่นคือมะเร็งลุกลามถึง vertebral body ของกระดูกสันหลัง, subclavian vessel และผู้ป่วยมีอาการ Horner syndrome จากมะเร็งลุกลามถึง sympathetic ganglion

การรักษามาตรฐานแต่เดิมคือรังสีรักษาแล้วตามด้วยการผ่าตัด ผู้ป่วยจะมีชีวิตอยู่ได้นานเฉลี่ย 22 เดือน มีโอกาสอยู่ถึง 5 ปี ร้อยละ 27⁽²⁵⁾ มีรายงานการศึกษาให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีแล้วตามด้วยการผ่าตัด พบว่าโอกาสผ่าตัดออกได้หมดโดยไม่มีมะเร็งเหลือ (complete resection-R0) ร้อยละ 92 และมีการกลับเป็นซ้ำที่เดิม (local recurrence) ร้อยละ 33 ซึ่งน้อยกว่าการรักษาแบบเดิม⁽²⁶⁾

8. Synchronous second primary lung cancer

ประกอบด้วย 2 ชนิดคือ เซลล์มะเร็งต่างชนิดกันที่พบในเวลาเดียวกัน หรือเซลล์มะเร็งชนิดเดียวกันแต่มีความแตกต่างของ molecular genetic characteristics ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 60 N2 involvement เป็นข้อสังเกตในการแยกระหว่าง synchronous second primary lung cancer หรือมะเร็งปอดกระจายซ้ำมกลีบ ซึ่งจัดเป็น T4 การทำ mediastinal lymph node examination จึงมีความสำคัญ แม้ว่าผลการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะไม่ดีมากนักไม่ว่าจะเป็นเซลล์มะเร็งต่างชนิดกัน หรือเซลล์มะเร็งชนิดเดียวกัน⁽²⁷⁾

9. Metachronous second primary lung cancer

ประกอบด้วย 2 ชนิดคือเซลล์มะเร็งต่างชนิดกันที่พบต่างเวลากัน หรือเซลล์มะเร็งชนิดเดียวกันที่มีระยะห่างเกิน 2-4 ปี^(11,28) การรักษาคงแนะนำให้ทำผ่าตัดโดยมีโอกาอยู่ถึง 5 ปี เฉลี่ยร้อยละ 20⁽¹¹⁾ กรณีก้อนมะเร็งใหม่อยู่ในระยะ T1 ผลการรักษาไม่ดีเท่ามะเร็งที่เป็นครั้งแรก มีโอกาสอยู่ถึง 5 ปี ร้อยละ 36⁽¹¹⁾

10. กรณีที่ผ่าตัดแล้วรายงานทางพยาธิวิทยาพบว่า ขอบเขตของการผ่าตัดยังมีรอยโรคอยู่ (margin positive – R1, R2) ให้พิจารณาเป็นกรณีดังนี้⁽³⁵⁾

Stage IA (T1ab N0) พิจารณาผ่าตัดซ้ำ (re-resection) เป็นวิธีที่แนะนำให้เลือก (preferred) หรือการฉายรังสี

Stage IB (T2a N0) และ Stage IIA (T2b N0) พิจารณาผ่าตัดซ้ำ ± การให้เคมีบำบัด หรือการฉายรังสี ± การให้เคมีบำบัด

Stage IIA (T1ab-T2a N1) และ Stage IIB (T3 N0, T2b N1) พิจารณาผ่าตัดซ้ำร่วมกับการให้เคมีบำบัด หรือ การให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี + การให้เคมีบำบัด

Stage IIIA (T1-3 N2, T3 N1) พิจารณาให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี + การให้เคมีบำบัด

แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด Small cell lung cancer (SCLC) ด้วยคีโมทราพี

เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า การผ่าตัดไม่มีบทบาทในการรักษา SCLC แต่เป็นการรักษาร่วมกันระหว่างยาเคมีบำบัด และรังสีรักษา การผ่าตัดมีเพียงกรณีที่ไม่ทราบชนิดของมะเร็งก่อนผ่าตัด อย่างไรก็ตามหากผลพยาธิวิทยาเป็น T1N0 ผลการรักษาด้วยการผ่าตัดก็ได้ผลดี^(29,30,31)

บทบาทของการผ่าตัดผู้ป่วย SCLC จึงเริ่มมีเพิ่มขึ้นในกรณี

1. ผู้ป่วย SCLC T1-2 N0 ทั้งกลุ่มที่ไม่ได้ผลชิ้นเนื้อก่อนผ่าตัดและกลุ่มที่วินิจฉัยได้ก่อนผ่าตัด ในกลุ่มหลังจะผ่าตัดหลังการใช้เคมีบำบัด^(32,33) ทั้งนี้เพราะ ร้อยละ 20-25 ของผู้ป่วย SCLC ภายหลังที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาทร่วงอก อาจร่วมกับรังสีรักษาที่ศีรษะหรือไม่ก็ตามมีโอกาสกลับเป็นซ้ำที่ทร่วงอก (local recurrence)⁽³⁴⁾
2. ผู้ป่วย SCLC ระยะ II จำเพาะบางรายที่มีการตอบสนองดีมากต่อยาเคมีบำบัด อาจพิจารณาผ่าตัดเพื่อกำจัดมะเร็งบางส่วนที่ยังตกค้าง^(33,34)
3. ร้อยละ 5-17 ของผู้ป่วย SCLC มี synchronous second primary lesion เริ่มด้วยยาเคมีบำบัดเพื่อควบคุม SCLC แล้วผ่าตัดเพื่อรักษามะเร็งชนิดอื่นที่มีด้วย (second primary lesion)^(33,34)

เอกสารอ้างอิง

1. Silvestri GA, Tanoue LT, The Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer: The Guidelines. Chest 2003; 123/1 Supplement: 147s-156s.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:320-332.
3. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of five randomized trial including 4584 patients. J Clin Oncol 2006; 24(18S):7008.
4. Winton TI, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 352:2589-2597.
5. Douillard J-Y, Rosell R, DE Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA): a randomized controlled trial. Lancet 2006; 7:719-727.
6. Strauss GM, Herdon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant Chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer: update of Cancer and Leukemia Group B protocol 9633. J Clin Oncol 2006;24(18S):7007.
7. Berdett S, Stewart L. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. Lung Cancer 2005; 47:81-83.
8. Ferguson MU, Lehman AG. Sleeve lobectomy or Pneumonectomy: Optimal management strategy. Ann Thorac Surg 2003; 76: 1782.
9. El-sherif A, Gooding, WE, Santos R, et al. Outcome of sub lobar resection VS lobectomy for stage I NSCLC: a 13 year analysis. Ann Thorac Surg 2006;408.
10. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2004; 350:351-360.
11. Shen KR, Meyers BF, Larner JM, et al. Special Treatment Issue in Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 2007; 132/3 Supplement: 290s-304s.
12. Silvestri GA, Tanoue LT. The Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer: The Guidelines. Chest 2003; 123/1 Supplement: 147s-156s.
13. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery. Lung Cancer 1998; 21:1-6.
14. Depierre A, Milleron B, Moro-Siliot D, et al. Postoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in respectable Stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2002; 20:247-253.
15. Taylor NA, Liao ZX, Cox JD, et al. Equivalent outcome of patients with clinical stage IIIa non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiation compared with induction chemotherapy followed by resection. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58:204-212.
16. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemoradiation and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIa (pN2) non-small cell lung cancer: outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). J Clin Oncol 2005 (Suppl):7014.
17. Christopher G. Azzloi, MD and Bernard J. Park, MD. Role of Surgery in Locally Advanced NSCLC. In Recent Advances in Locally Advanced non-small cell lung cancer. CMPMedica 17-37, 2006.
18. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, et al. Treatment of Non-small cell lung cancer-Stage IIIa : ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. (2nd Edition) Chest 2007; 132/3 Supplement: 243s-265s.

19. Jett Jr, Schild SE, Keith RL, et al. Treatment of Non-small cell lung cancer, Stage IIB. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. (2nd Edition) Chest 2007; 132/3 Supplement: 266s-276s.
20. Detterbeck FC, Jones DR, Funkhouser WK Jr. Satellite nodules and multiple primary cancers. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001;437-449.
21. Kunitoh H, Eguchi K, Yamada K, et al. Intrapulmonary sublesions detected before surgery in patients with lung cancer 1992;70:1876-1879.
22. Spaggiari LM, Kondo H, Thomas P, et al. Results of superior vena cava resection for lung cancer: analysis of prognostic factors. Lung Cancer 2004; 44:339-346.
23. Bindal PK, Sawaya R, Leavens ME, et al. Surgical treatment of multiple brain metastases. J Neurosurg 1993; 79:210-216.
24. Pham DT, Dean DA, Detterbeck FC. Adrenalectomy as the new treatment paradigm for solitary adrenal metastasis from lung cancer. Paper presented at: 37th annual meeting of the Society of Thoracic Surgeons; January 30, 2001 ; New Orleans, LA.
25. Detterbeck FC, Jones DR, Rosenman JG. Pancoast tumors. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphia, PA : WB Saunders, 2001;233-243
26. Rusch VW, Ciroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121:472-483
27. Deschamps C, Pairolero PC, Trastek VF, et al. Multiple primary lung cancers: results of surgical treatment. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:769-778.
28. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1975;70:606-612.
29. Lennox SC, Flavell G, Pallock DJ, et al. Results of resection for oat-cell carcinoma of the lung. Lancet 1968;2: 925-927.
30. Miyazawa N, Tsuchiya R, Naruke T, et al. A clinicopathological study of surgical treatment for small cell carcinoma of the lung. Jpn J clin Oncol 1986; 16: 297-307.
31. Shields TW, Higgin GA Jr, Mathews MJ, et al. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. Thorac Cardiovasc Surg 1982; 84: 488.
32. Wada H, Yokomiss H, Tamaka, et al. Surgical treatment of small cell carcinoma of the lung: advantage of preoperative Chemotherapy. Lung Cancer 1995; 13:45.
33. Waddell TK, Shepherd FA. Should aggressive Surgery ever be part of the management of small cell lung Cancer? Thorac Surg Clin 2004, 14(2):271-81
34. Shepherd FA. Surgical Management of Small Cell Lung Cancer. In: Johnson DH, Turrisi At, Pass HI, Mitchell JB, eds. Lung Cancer Principles and Practice. 2nd ed. Lippincott: Williams & Wilkins 2000:967-980.
35. NCCN Guidelines Version 2.2013; Non-Small Cell Lung Cancer. Available at www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed January 19, 2013.

แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดด้วยรังสีรักษา

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

คณะอนุกรรมการผู้จัดทำ

- | | |
|---|------------------|
| 1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ธิติ | สว่างศิลป์ |
| 2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงกาญจนา | โชติเลิศศักดิ์ |
| 3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนันทกานต์ | เอี่ยมนวนานนทชัย |

แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดด้วยรังสีรักษา

แนวทางการรักษาจะอ้างอิงตาม National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology^(1,15)

มะเร็งปอดชนิด Non-small cell carcinoma

จำแนกการรักษาได้เป็น 3 กลุ่ม ตามการรักษาหลักโดยยึดการผ่าตัด ได้แก่ กลุ่มที่สามารถผ่าตัดออกได้ (Resectable group), กลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้ (Unresectable group) และกลุ่มที่อยู่ระหว่างกึ่งกลาง (Marginally resectable group)

กลุ่มที่สามารถผ่าตัดออกได้ (Resectable group)

1. กลุ่มผู้ป่วยที่รอยโรคสามารถผ่าตัดได้ แต่ไม่ได้รับการผ่าตัด

คือ กลุ่มผู้ป่วยที่รอยโรคสามารถผ่าตัดได้ แต่มีปัญหาภาวะโรคทางอายุรกรรมหรือสภาพร่างกายอื่น ๆ ที่ไม่สามารถทนการผ่าตัดหรือผลแทรกซ้อนได้ (medical inoperable) หรือปฏิเสธการผ่าตัด ผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถใช้รังสีรักษา โดยมีจุดประสงค์ มุ่งหวังให้หายขาดจากโรคได้ ถ้ายังเป็นโรคในระยะเริ่มแรก

ปริมาณรังสีที่ใช้ควรได้รับอย่างน้อย 60 เกรย์ (Gray; Gy) ในเวลา 6-7 สัปดาห์ จะมีอัตราการตอบสนองประมาณ 56% และจะลดลงถ้าได้รับปริมาณรังสีที่น้อยกว่านี้ การควบคุมโรคและการรอดชีวิตในระยะสั้นอาจเพิ่มขึ้นได้ถ้าได้รับรังสีมากกว่า 65 เกรย์ (Gray; Gy) ขึ้นไป (อัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 10-25 ที่ 2 ปี) โดยไม่มีผลแทรกซ้อนที่รุนแรงตามมา แต่อัตราการรอดชีวิตในระยะยาวไม่เปลี่ยนแปลง⁽¹⁻³⁾ นอกจากนั้นการฉายรังสีแบบ SBRT ด้วยปริมาณรังสีสูงมากในระยะเวลาสั้น (Hypofractionation, Ablative dose radiotherapy) ก็เป็นอีกเทคนิคที่ควรพิจารณาใช้ในผู้ป่วย T1-2N0M0 โดยเฉพาะในกรณีที่ก้อนมีขนาดเล็ก และไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ซึ่งมีรายงานผลการรักษาว่าสามารถใช้แทนการผ่าตัดได้ โดยมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ ที่ระยะ 3 ปี ร้อยละ 87-92^(4,5) ใกล้เคียงกับผลการรักษาด้วยการผ่าตัดในขณะที่การรักษาด้วยรังสีแบบปกติมีอัตราการควบคุมโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้ประมาณร้อยละ 50 เท่านั้น

$$\text{ชนิดของคำแนะนำ} = 2A^{(1)}$$

2. กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้รังสีรักษาตามหลังการผ่าตัด

ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ผ่าตัดได้ไม่หมด (positive margin) ที่ไม่สามารถผ่าตัดซ้ำได้ หรือผ่าตัดได้หมดแต่มีรอยโรคในต่อมน้ำเหลืองทรวงอกตั้งแต่วะยะ N2 ขึ้นไป การใช้รังสีรักษาสามารถเพิ่มการควบคุมโรคหรือป้องกันโรคเป็นกลับซ้ำได้หรืออาจเพิ่มอัตราการรอดชีวิตถ้าได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมด้วย⁽⁶⁻⁸⁾

ปริมาณรังสีที่ให้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ขึ้นกับสภาพร่างกายผู้ป่วย ลักษณะรอยโรคและเทคนิคการฉายรังสี โดยทั่วไปปริมาณรังสีจะแตกต่างกันตั้งแต่ 45 ถึง 60 หรือ 65 เกรย์ (Gray; Gy) ในเวลา 4 ถึง 7 สัปดาห์^(1,6,9)

ชนิดของคำแนะนำ = 2B⁽¹⁾ กรณี positive margin ที่ไม่สามารถผ่าตัดซ้ำได้

ชนิดของคำแนะนำ = 2A⁽¹⁾ กรณี N2

ข้อพิจารณาอื่น ๆ ที่นำมาประกอบการตัดสินใจฉายรังสีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ การไม่สามารถผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองได้เพียงพอที่จะประเมินระยะของโรค (โดยทั่วไปการผ่าตัดแนะนำให้มีการตัดต่อมน้ำเหลือง N1, N2 โดยควรมีการส่องตรวจต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Mediastinum อย่างน้อย 3 ต่อมน) หรือต่อมน้ำเหลืองมีรอยโรคทะลุแคปซูลหรือมีรอยโรคในต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้างปอดจำนวนมาก⁽¹⁾

ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ในการพิจารณาให้การรักษาตามหลังการผ่าตัดทั้งด้วยรังสีรักษาและเคมีบำบัด จะพิจารณาการรักษาตามลำดับความเหมาะสมกับผู้ป่วย^(1,6,10)

กลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้ (Unresectable group)

สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ของรอยโรคที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นโรคในกลุ่มที่มีการลุกลามบริเวณโดยรอบ (locally advanced) จะพิจารณาใช้รังสีรักษาเป็นบทบาทหลัก โดยพยายามเพิ่มปริมาณรังสีให้ได้อย่างน้อย 60 เกรย์ (Gray; Gy) ในเวลา 6-7 สัปดาห์ และสามารถเพิ่มปริมาณรังสีได้มากขึ้นด้วยการปรับเปลี่ยนเทคนิคพิเศษทางรังสีรักษา^(1,7) เคมีบำบัดจะพิจารณาเป็นการรักษาร่วมกับรังสีรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยพิจารณาสภาพร่างกายผู้ป่วยเป็นสำคัญ เนื่องจากข้อมูลทางการแพทย์สนับสนุนว่าการรักษาโดยการให้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดพร้อมกัน (Concomitant treatment) จะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยมากขึ้นประมาณ 3 เดือน และอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีมากขึ้นประมาณร้อยละ 6 เมื่อเทียบกับการพิจารณาให้การรักษาตามลำดับ (Sequential treatment) แต่ผลข้างเคียงจากการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้การรักษาพร้อมกันจะมีมากกว่าการรักษาตามลำดับ^(1,7,8)

ชนิดของคำแนะนำ = 1⁽¹⁾

กลุ่มที่อยู่ระหว่างกึ่งกลาง (Marginally resectable group)

ได้แก่ ผู้ป่วยรอยโรคในกลุ่มที่มีการลุกลามบริเวณโดยรอบ (locally advanced) ที่ศัลยแพทย์พิจารณาแล้วว่าอาจเปลี่ยนการรักษามาเป็นการผ่าตัดได้ถ้าตอบสนองกับการรักษาอื่นที่ให้นำไปก่อน (Neoadjuvant treatment) ได้แก่ เคมีบำบัด (หรือร่วมกับรังสีรักษา) ซึ่งจะพิจารณาในกลุ่มรอยโรคระยะ IIIA (N2) เป็นหลัก แต่เนื่องจากผลแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ค่อนข้างมากซึ่งเป็นข้อพิจารณาหลักสำหรับศัลยแพทย์ทรวงอก ดังนั้น จึงมีข้อแนะนำให้พิจารณาการรักษาเสมือนผู้ป่วยในกลุ่ม Unresectable (คือให้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด โดยไม่ต้องผ่าตัด)

ชนิดของคำแนะนำ = 1⁽¹⁾

ยกเว้น ถ้ารอยโรคตอบสนองต่อการรักษานำ (Neoadjuvant therapy) ดีมาก และสถานะผู้ป่วย แข็งแรงพอ ศัลยแพทย์อาจพิจารณาเลือกวิธีการผ่าตัดตามมาแต่ก็ยังไม่มีความชัดเจนถึง ประโยชน์ที่ผู้ป่วยได้รับ แต่ถ้าศัลยแพทย์ได้พิจารณาว่าน่าจะผ่าตัดรอยโรคได้ตั้งแต่ออกเริ่มการรักษาจะ พิจารณาเลือกการรักษานำด้วยเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวก่อนผ่าตัดเพื่อหลีกเลี่ยงผลแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดที่ อาจเกิดจากรังสีรักษา^(1,12-16)

กลุ่มที่ต้องรักษาประคับประคอง (Palliative group)⁽¹⁾

บทบาททางรังสีรักษาในผู้ป่วยกลุ่มที่นอกเหนือจาก 3 กลุ่ม ดังกล่าว เช่น รอยโรคขนาดใหญ่มาก โรคมะเร็งกระจาย หรือสภาวะร่างกายผู้ป่วยอ่อนแอมาก รังสีรักษาจะช่วย Palliative treatment เพื่อลด ความทุกข์ทรมานเฉพาะที่และช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยด้วยการฉายรังสีจบในเวลาสั้น (Hypo-fractionation) เพื่อยับยั้งการเติบโตหรือลดขนาดรอยโรค หรือการใส่แร่เพื่อบรรเทาการอุดตันของทางเดินหายใจ

ปริมาณรังสีที่นิยมใช้เช่น 30 เกรย์ (Gray; Gy) ในเวลา 2 สัปดาห์, 20 เกรย์ (Gray; Gy) ในเวลา 1 สัปดาห์ เป็นต้น

มะเร็งปอดชนิด Superior sulcus หรือ Pancoast tumor

เป็นมะเร็งปอดชนิด non-small cell บริเวณส่วน apex ของปอดมักมีการทำลายของกระดูก ซี่โครงซี่ที่ 1 ร่วมกับการกดทับเส้นประสาท brachial plexus หรือมี Horner's syndrome ร่วมด้วย

การรักษาหลักคือ การให้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด ตามด้วยการผ่าตัด ซึ่งสามารถเพิ่มการ ควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิตได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับลักษณะรอยโรค, การตอบสนองต่อการรักษา, สถานะผู้ป่วย และการตัดสินใจร่วมกันของทีมแพทย์ผู้รักษา ปริมาณรังสีที่ใช้ตั้งแต่ 40-60 เกรย์ (Gray; Gy) ในเวลา 4-7 สัปดาห์

$$\text{ชนิดของคำแนะนำ} = 2A^{(1)}$$

ในกรณีที่ศัลยแพทย์พิจารณาว่าไม่สามารถผ่าตัดได้ การให้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดถือว่าเป็น การรักษาหลักแทนได้^(1,17,18)

$$\text{ชนิดของคำแนะนำ} = 1^{(1)}$$

มะเร็งปอดชนิด Small cell carcinoma

เนื่องจากเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลักในมะเร็งปอดชนิดนี้ บทบาทของรังสีรักษาจะพิจารณาร่วม กับเคมีบำบัดในกลุ่มที่รอยโรคยังอยู่ในทรวงอกข้างเดียว หรือสามารถให้การรักษาด้วยรังสีรักษาในพื้นที่ฉายรังสี เดียวได้คือกลุ่ม limited disease โดยพิจารณาให้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดตั้งแต่เริ่มแรกหรืออย่างช้า ไม่เกิน 30 วันหลังเริ่มเคมีบำบัดโดยพิจารณาสถานะผู้ป่วยเป็นสิ่งสำคัญ ถ้าเริ่มรังสีรักษาหลังเคมีบำบัดเกิน

9 สัปดาห์ไปแล้วมีรายงานว่าจะทำให้อัตราการควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิตลดลงโดยอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ลดลงประมาณร้อยละ 10

สำหรับรอยโรคกลุ่ม Extensive disease บทบาททางรังสีรักษาในการรักษาโรคเฉพาะที่ในปอด จะไม่มีข้อบ่งชี้ชัดเจนเนื่องจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดจะเป็นการรักษาหลัก⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

ชนิดของคำแนะนำ = 1⁽¹⁹⁾

ปริมาณรังสีที่ใช้ควรมากกว่า 50 เกรย์ (Gray; Gy) ในเวลา 5-6 สัปดาห์ ถ้าเป็นไปได้ควรถึง 60 เกรย์ (Gray; Gy) หรือฉายรังสี 1.5 เกรย์ (Gray; Gy) วันละ 2 ครั้ง จนถึง 45 เกรย์ (Gray; Gy)^(19,20)

ข้อพิจารณาออกเหนือจากคำแนะนำเบื้องต้นได้แก่บทบาททางรังสีรักษาในการรักษาโรคเฉพาะที่ในปอดสำหรับรอยโรคกลุ่ม Extensive disease ที่รอยโรคตอบสนองดีต่อเคมีบำบัดด้วยปริมาณรังสีที่ 30 เกรย์ (Gray; Gy) ในเวลา 2 สัปดาห์⁽²¹⁾ (ไม่มีคำแนะนำชัดเจนตาม National Comprehensive Cancer Network)

บทบาททางรังสีรักษาอื่น คือ Palliative radiotherapy เช่นเดียวกับในมะเร็งปอดชนิด non-small cell

การฉายรังสีป้องกันมะเร็งแพร่กระจายไปสมอง (Prophylactic Cranial Irradiation)

คือการฉายรังสีปริมาณน้อยครอบคลุมเนื้อสมอง หลังการรักษาหลักของมะเร็งปอดปฐมภูมิเสร็จสิ้น และสามารถควบคุมโรคได้ทั้งตำแหน่งปฐมภูมิและไม่มีการแพร่กระจายของโรค เพื่อป้องกันมะเร็งแพร่กระจายมายังเนื้อสมองในภายหลัง อันเนื่องมาจากธรรมชาติปกติของ blood – brain – barrier ที่จะป้องกันการแพร่ผ่านของยาเคมีบำบัดเข้าสู่เนื้อสมอง ใช้กับมะเร็งชนิด small cell ทั้งในระยะ limited และ extensive ซึ่งหลักฐานทางการแพทย์พบว่าสามารถลดการแพร่กระจายของโรคมายังเนื้อสมอง และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ โดยอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี เพิ่มประมาณร้อยละ 5

ชนิดของคำแนะนำ = 1⁽¹⁹⁾

ปริมาณรังสีที่ใช้คือ 25 เกรย์ (Gray; Gy) ใน 10 ครั้ง หรือ 30 เกรย์ (Gray; Gy) ใน 10-15 ครั้ง^(19,20,22)

สำหรับมะเร็งชนิด non-small cell ยังไม่มีหลักฐานทางการแพทย์ชัดเจนว่าได้ประโยชน์จากการฉายรังสีเพื่อป้องกันมะเร็งแพร่กระจายไปสมอง

การฉายรังสีในภาวะ Superior Vena Cava Obstruction

มะเร็งปอดเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของภาวะ Superior Vena Cava Obstruction ซึ่งเป็นภาวะค่อนข้างเร่งด่วนทางรังสีรักษา สามารถให้การรักษาด้วยรังสีรักษาได้เลยเมื่อวินิจฉัยได้ ทั้งในกรณีที่มีหรือไม่มี ทราบประวัติของโรคมะเร็งมาก่อน โดยจะเริ่มปริมาณรังสีที่สูงกว่าปกติ 3-4 เกรย์ (Gray; Gy) ต่อครั้ง ในเวลา

3-4 วันแรก ด้วยเทคนิคทางรังสีที่ไม่ซับซ้อน เพื่อบรรเทาอาการทุกข์ทรมานของผู้ป่วยโดยเร็ว ซึ่งอาการของผู้ป่วยมักจะตอบสนองดีขึ้นในเวลาประมาณ 72 ชั่วโมง หลังจากนั้นจึงดำเนินการรักษาที่เหมาะสมตามสภาวะของโรคและผู้ป่วยต่อไป⁽²³⁾ ในกรณีที่อาการผู้ป่วยไม่มากหรือมีการทำ shunt แล้ว การรอฟิสุจน์ผลขึ้นเนื้อก่อนจะมีประโยชน์มากในการวางแผนการรักษาที่เหมาะสมกับแต่ละโรคต่อไป

เทคนิครังสีรักษาในการรักษามะเร็งปอด

เทคนิคการฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiotherapy)

เทคนิคการฉายรังสีในมะเร็งปอด มีจุดประสงค์เพื่อควบคุมรอยโรคในช่องทรวงอก ได้แก่เนื้อเยื่อปอด เยื่อหุ้มปอด และ mediastinum เป็นต้น โดยพยายามเพิ่มปริมาณรังสีให้ได้สูงที่สุดตามที่ต้องการ ในขณะที่หลีกเลี่ยงผลแทรกซ้อนต่อเนื้อเยื่อปกติในบริเวณที่กระทบรังสี ด้วยพัฒนาการทางด้านเทคโนโลยีร่วมกับการนำคอมพิวเตอร์มาร่วมวางแผนเพื่อกำหนดทิศทางและปริมาณรังสีที่เหมาะสม ทำให้การฉายรังสีในปัจจุบันสำหรับมะเร็งปอด พัฒนาเป็นรูปแบบของการฉายรังสีแบบ 3 มิติ ที่ครอบคลุมตามรูปร่างของรอยโรค (3 dimensional conformal radiotherapy) มากขึ้นกว่าในอดีตซึ่งมักเป็นการฉายรังสี

แบบ 2 มิติ (2 dimensional radiotherapy) ที่ครอบคลุมพื้นที่ฉายรังสีเป็นบริเวณกว้างและมีความลำบากในการหลีกเลี่ยงผลแทรกซ้อนต่อเนื้อเยื่อปกติในบริเวณที่กระทบรังสี⁽²⁴⁾

อย่างไรก็ตามการที่จะเพิ่มปริมาณรังสีให้ได้สูงมากสำหรับรอยโรคในเนื้อเยื่อปอดซึ่งมีการเคลื่อนไหวอยู่ตลอดเวลา เป็นปัญหาใหญ่สำหรับรังสีรักษา จึงมีการพัฒนาวิธีการต่างๆ เพื่อควบคุมการหายใจหรือติดตามรอยโรคที่เคลื่อนไหวระหว่างการหายใจ ให้สามารถฉายรังสีที่แม่นยำเฉพาะที่ยังรอยโรค เป็นการฉายรังสีแบบ 4 มิติ (4 dimensional conformal radiotherapy) ซึ่งนำไปสู่การพัฒนาเทคโนโลยีเทคนิคการฉายรังสีจากภายนอกให้ได้ความแม่นยำและเพิ่มประสิทธิภาพได้สูงสุดสำหรับมะเร็งปอด ได้แก่ เทคนิค Image-Guided Radiation Therapy (IGRT) ซึ่งเป็นการประยุกต์การนำภาพทางรังสีวินิจฉัย (CT scan, MRI, PET-CT) มารวมกับการวางแผนทางรังสีรักษา เพื่อตรวจเช็คตำแหน่งของรอยโรคหรืออวัยวะในขณะที่มีการเคลื่อนไหวตามการหายใจของผู้ป่วย เพื่อนำมาวางแผนการฉายรังสีที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายให้มากที่สุด รวมถึงการตรวจเช็คภาพดังกล่าวในขณะที่ดำเนินการฉายรังสีด้วยเพื่อแก้ไขความผิดพลาดขณะรักษา ซึ่งเป็นประโยชน์ของการฉายรังสีในขอบเขตที่จำกัดเฉพาะรอยโรคอย่างแท้จริงและหลีกเลี่ยงปริมาณรังสีที่อาจแผ่กระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อปกติโดยรอบได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁽²⁴⁾

การพัฒนาเทคโนโลยีเทคนิคการฉายรังสีดังกล่าวได้นำมาสู่การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity-Modulated Radiotherapy, IMRT) การฉายรังสีเป็นลักษณะปริมาตร (Volumetric Modulated Arc Radiotherapy, VMAT) การฉายรังสีแบบเกลียวหมุน (Tomotherapy), รังสีศัลยกรรมลำตัว (Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT) ซึ่งการฉายรังสีวิธีดังกล่าวนี้มีหลักการร่วมกันคือ ใช้การฉายรังสีที่มีการยึดตรงลำตัวผู้ป่วยให้นิ่งเพื่อลดการเคลื่อนไหวระหว่างการฉายรังสีร่วมกับการควบคุมหรือตรวจเช็ค

การหายใจของผู้ป่วยระหว่างการฉายรังสีทำการฉายรังสีจากหลายทิศทางโดยรอบตัวผู้ป่วย ซึ่งกำหนดโดยการวางแผนจากการสร้างภาพคอมพิวเตอร์ในรูปแบบ 3 มิติ ให้ปริมาณรังสีสูงสุด⁽²⁴⁾ อยู่ที่รอยโรค

ปัจจุบัน การฉายรังสีแบบ SBRT ด้วยปริมาณรังสีสูงมากในระยะเวลาสั้น (Hypofractionation, Ablative dose radiotherapy) สำหรับมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer ระยะเริ่มแรกที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ เป็นที่ยอมรับมากขึ้นหลังจากที่มีการศึกษาอย่างต่อเนื่อง และมีรายงานการติดตามผลการควบคุมโรคได้ดี ทำให้การฉายรังสีวิธีนี้เป็นตัวเลือกหลักเมื่อมีข้อบ่งชี้ในสถาบันที่สามารถทำการรักษาได้^(25,26) ปริมาณรังสีที่ใช้ เช่น 35 เกรย์(Gray; Gy) ใน 1 ครั้ง, 20 เกรย์ (Gray; Gy) ใน 3 ครั้ง, 10 เกรย์ (Gray; Gy) ใน 5 ครั้ง ซึ่งส่วนใหญ่วิธีนี้ มักฉายรังสีไม่เกิน 10 ครั้ง

นอกจากนี้ การใช้รังสีศัลยกรรม (Stereotactic Radiosurgery, SRS) ยังเป็นข้อพิจารณาสำหรับรักษามะเร็งแพร่กระจายมายังเนื้อสมองด้วย⁽¹⁾ ปริมาณรังสีที่ใช้จะแปรตามขนาดรอยโรค (15, 18 หรือ 24 เกรย์ (Gray; Gy) ใน 1 ครั้ง)⁽²⁷⁾

อนึ่ง เนื่องจากการพัฒนาเทคโนโลยีเทคนิคทางรังสีรักษา ต้องมีการลงทุนเครื่องมือและอุปกรณ์สูงมาก จึงยังคงมีการใช้งานที่จำกัดอยู่เฉพาะบางสถาบันที่มีศักยภาพเพียงพอ

เทคนิคการสอดใส่หรือฝังแร่ (Brachytherapy)

เป็นเทคนิคการนำแหล่งกำเนิดรังสีเข้าสู่รอยโรคในร่างกายผู้ป่วยโดยตรง ทำให้ได้ปริมาณรังสีสูงสุดในบริเวณรอยโรคและลดรังสีที่จะแผ่กระจายสู่เนื้อเยื่อโดยรอบได้อย่างรวดเร็ว วิธีที่ใช้บ่อยคือการสอดใส่แร่เข้าทางเดินหายใจร่วมกับการทำ Bronchoscopy แหล่งกำเนิดจะใช้แร่อิริเดียม (Iridium 192) เรียกว่าเทคนิค Endobronchial หรือ Intraluminal Brachytherapy ปัจจุบันจะมีประโยชน์ในการลดหรือบรรเทาการอุดตันการหายใจจากการกดทับหรือบีบรัดหลอดลมของรอยโรคซึ่งหวังผลเป็นการรักษาแบบบรรเทาอาการมากกว่าการมุ่งหวังให้หายขาดจากโรค หรือเพื่อเพิ่มปริมาณรังสีเสริมการรักษาจากการฉายรังสีภายนอก⁽²⁸⁾

เอกสารอ้างอิง

- 1) National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-small cell lung cancer (homepage on the Internet);2015 v2 (updated 2014 Dec 10;cited 2014 Dec 15). Available from: <http://www.nccn.com>
- 2) Perez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady L, Perez-Tamayo R, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the radiation therapy oncology group. *Cancer* 1980;45:2744-53.
- 3) Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, Rubenstein JH, Galmarini DH, Garton GR, et al. Medically inoperable lung carcinoma: the role of radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 1996;6:98-104.
- 4) Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA* 2010; 303: 1070-1076.
- 5) Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3290-3296.
- 6) Le Pechoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: A reassessment based on new data. *The Oncologist* 2011;16:672-81.
- 7) Rolland E, Le Pechoux C, Curran WJ, K. Furuse, P. Fournel, L. Uitterhoeve, et al. Concomitant radio-chemotherapy (CT-RT) versus sequential CT-RT in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): A Meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomized clinical trials (RCTs). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S5.
- 8) Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1452-60.
- 9) Sibley G. Radiotherapy for patients with medically inoperable stage I nonsmall cell carcinoma: smaller volumes and higher doses-a review. *Cancer* 1998;82:433-8.
- 10) Decker RH, Langer CJ, Rosenzweig KE, Chang JY, Gewanter RM, Ginsburg ME, et al. ACR Appropriateness Criteria postoperative adjuvant therapy in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2011;34:537-44.
- 11) Bradley J. A review of radiation dose escalation trials for non-small cell lung cancer within the Radiation Therapy Oncology Group. *Semin Oncol* 2005;32(s3):s111-3.
- 12) De Pauw R, van Meerbeeck JP. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of nonsmall-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2007;19:92-7.
- 13) Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007;369:1929-37.
- 14) Uy KL, Darling G, Xu W, Yi QL, De Perrot M, Pierre AF, et al. Improved results of induction chemoradiation before surgical intervention for selected patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:188-93.
- 15) van Meerbeeck JP, De Pauw R, Tournoy K. What is the optimal treatment of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after EORTC 08941? *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:199-206.
- 16) van Meerbeeck JP, Surmont V. Stage IIIA N2 NSCLC: A review of its treatment approaches and future developments. *Lung Cancer* 2009;65:257-67.
- 17) Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: Long term results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Inter Group trial 0160). *J Clin Oncol* 2007;25:313-8.

- 18) Peedell C, Dunning J, Bapusamy A. Is there a standard of care for the radical management of non-small cell lung cancer involving the apical chest wall (pancoast tumours)? *Clin Oncol* 2010; 22:334-46.
- 19) National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small cell lung cancer (homepage on the Internet);2015 v1 (updated 2014 Jun 18;cited 2014 Dec 15). Available from: <http://www.nccn.com>
- 20) Paumier A, Le Pechoux C. Radiotherapy in small-cell lung cancer: Where should it go? *Lung Cancer* 2010;69:133-40.
- 21) Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385:36-42.
- 22) Dowell JE, Palmer BF. Small cell lung cancer: Are we making progress? *Am J Med Sci* 2010;339:68-76.
- 23) Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Superior Vene Cava syndrome with malignant cause. *N Engl J Med* 2007;356: 1862-9.
- 24) Chang JY, Cox JD. Improving radiation conformality in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2010;20:171-7.
- 25) Timmerman RD, Forster KM, Chinsoo Cho L. Extracranial stereotactic radiation delivery. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:202-7.
- 26) Gibbs IC, Loo BW Jr. CyberKnife stereotactic ablative radiotherapy for lung tumors. *Technology in Cancer Research and Treatment* 2010;9:589-96.
- 27) Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:291-8.
- 28) Ung YC, Yu E, Falkson C, Haynes AE, Stys-Norman D, Evans WK. The role of high-dose-rate brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Brachytherapy* 2006;5:189-202.

แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) ด้วยยาเคมีบำบัดและ Targeted Therapy

มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย

คณะอนุกรรมการผู้จัดทำ

- | | |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุมิตรา | ทองประเสริฐ |
| 2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุดสวาท | เลาหวินิจ |
| 3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิโรจน์ | ศรีอุฬารพงศ์ |
| 4. อาจารย์นายแพทย์รัชช | อธิวิทวัส |
| 5. อาจารย์นายแพทย์ชาญยุทธ | บัณฑิตวัฒนาวงศ์ |
| 6. อาจารย์นายแพทย์สืบพงศ์ | ธนสารวิมล |

แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอด ชนิด Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) ด้วยยาเคมีบำบัด และ Targeted Therapy

การรักษาโรคมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer (NSCLC) ในระยะแรก (ระยะที่ I และ II และระยะที่ IIIA บางกลุ่มที่ผ่าตัดได้นั้น การผ่าตัดถือเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควรคือจะมีการกลับมาของโรคหลังการผ่าตัดได้⁽¹⁾ จึงมีการนำยาเคมีบำบัดมาใช้ร่วมในการรักษา โดยแบ่งเป็นการให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดคือ “adjuvant chemotherapy” และการให้ยาเคมีบำบัดเสริมก่อนการผ่าตัดคือ “neoadjuvant chemotherapy” เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย NSCLC

สำหรับโรคมะเร็งปอด NSCLC ระยะ III ที่ผ่าตัดไม่ได้ ได้แก่ ระยะ IIIA ที่ผ่าตัดไม่ได้ (N2 และ T3-4 ที่ผ่าตัดไม่ได้และระยะ IIIB ได้มีการนำเอายาเคมีบำบัดมาใช้ร่วมกับรังสีรักษาคือ chemoradiation

มะเร็งปอด NSCLC ระยะที่ IV หรือระยะแพร่กระจายนั้นจุดประสงค์ของการรักษาคือ การประคับประคอง ยาเคมีบำบัดมีบทบาทในผู้ป่วยระยะที่ IV ซึ่งมีสภาพร่างกายยังแข็งแรงพอควรคือมี performance status (PS) 0 - 2

1. แนวทางการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด NSCLCระยะที่ I [IA (T1N0M0), IB (T2N0M0)]

1.1 Adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ I

ในระยะแรกการศึกษา randomized control trial โดยใช้ cisplatin-based chemotherapy ในผู้ป่วยระยะที่ I-III รวมทั้ง meta-analysis ของการศึกษา adjuvant chemotherapy พบว่า ประโยชน์ของ adjuvant chemotherapy ไม่ชัดเจน⁽²⁻⁵⁾

การศึกษาในระยะหลังพบว่าบทบาทของ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยระยะที่ IB เริ่มมีบทบาทมากขึ้นดังการศึกษา randomized phase III adjuvant chemotherapy ด้วยยา UFT ในผู้ป่วยระยะที่ I พบว่าผู้ป่วยระยะที่ IB มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁶⁾ และจากการศึกษาของ International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) ด้วยยา cisplatin-based chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ I-III พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เพิ่มขึ้น (44.5% vs. 40%, $P < 0.03$)⁽⁷⁾ และการศึกษา adjuvant chemotherapy ด้วยยา vinorelbine และ cisplatin ในผู้ป่วย NSCLC ในระยะที่ IB และ II โดย JBR10⁽⁸⁾ รวมทั้งการศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ I-III Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)⁽⁹⁾ พบว่า adjuvant chemotherapy ช่วยเพิ่มการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม รายงานล่าสุดของ IALT

เมื่อติดตามผู้ป่วยไปถึง 7.5 ปี แม้จะยังคงพบประโยชน์จากยาเคมีบำบัดในการลดอัตราการเสียชีวิตแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.91, 95% CI, 0.81-1.02; P=0.10)⁽¹⁰⁾ ในขณะที่ผลการติดตามผู้ป่วยของ JBR.10 ที่ 9.3 ปียังคงพบประโยชน์ของยาเคมีบำบัดในการเพิ่มรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹¹⁾ ส่วนการศึกษาที่ทำเฉพาะในผู้ป่วยระยะ IB (AJCC 6th edition) ของ CALGB 9633 ที่เปรียบเทียบยา paclitaxel ร่วมกับยา carboplatin กับการตรวจติดตามอย่างเดียว (observation) ซึ่งรายงานครั้งแรกแสดงว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีพจากมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินั้น⁽¹²⁾ พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดไม่ได้ลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อติดตามผู้ป่วยระยะที่ IB นานขึ้น (HR=0.83; 95%CI 0.64-1.08, P=0.12) ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมากกว่า 4 เซนติเมตร พบว่าการให้ adjuvant chemotherapy ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.69; 95%CI 0.48-0.99, p=0.043)⁽¹³⁾ นอกจากนี้ subgroup analysis ของการศึกษา JBR10 และ ANITA พบว่าผู้ป่วยระยะที่ I ที่ได้ยาเคมีบำบัด vinorelbine และ cisplatin ไม่มีอัตราการรอดชีพเพิ่มขึ้นในขณะที่ผู้ป่วยระยะที่ II และ III มีอัตราการรอดชีพเพิ่มขึ้น^(8,9)

อย่างไรก็ตามการศึกษา randomized study ถึงบทบาท adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยระยะ I, II และ IIIA ด้วยยา cisplatin-based chemotherapy โดยกลุ่ม Adjuvant Lung Project Study⁽¹⁴⁾ และ The Big Lung Trial⁽¹⁵⁾ ไม่พบว่า Adjuvant chemotherapy เพิ่มระยะการรอดชีวิต

การศึกษา meta-analysis ถึงบทบาทของ adjuvant chemotherapy พบว่า adjuvant chemotherapy ด้วย cisplatin-based chemotherapy และ UFT มีประโยชน์ในการเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^(16, 17)

คำแนะนำ

ไม่แนะนำให้ใช้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ IA (T1N0M0)

ชนิดของคำแนะนำ 1

ไม่แนะนำให้ใช้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC IB (T2aN0M0) ยกเว้นในกรณี
ที่ T ≥ 4 เซนติเมตร

ชนิดของคำแนะนำ 2B

1.2 Neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ I

การศึกษา Neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยระยะที่ I นั้น มีแต่การศึกษาร่วมกับผู้ป่วยระยะที่ II และ IIIA⁽¹⁸⁻²¹⁾ แต่ผลการศึกษาแบบกลุ่มจากการศึกษาของ Depierre⁽¹⁵⁾ เป็นการศึกษาเดียวที่มีแนวโน้มว่าการให้ neoadjuvant chemotherapy จะเพิ่มการรอดชีวิตในผู้ป่วยระยะที่ IB และ II อย่างไรก็ตามในการศึกษาจาก MRC LU22/EORTC 08012 ซึ่งเป็นการศึกษา multicenter randomized trial ให้ neoadjuvant chemotherapy ใน stage I, II, III พบว่าสามารถลดขนาดของก้อนมะเร็ง (down-staging) ได้ถึง 31% แต่พบว่าอัตราการรอดชีพไม่เพิ่มขึ้น⁽²²⁾ นอกจากนี้การศึกษา NATCH เปรียบเทียบการให้

neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy และการผ่าตัดอย่างเดียวนในผู้ป่วยระยะที่ I, II และ T3N1 (ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วย T2N0) พบว่า การให้ยาเคมีบำบัดสูตร carboplatin และ paclitaxel ไม่ว่าจะให้ก่อนหรือหลังการผ่าตัดไม่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีพแบบปลอดโรค (disease-free survival) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²³⁾

คำแนะนำ

ไม่แนะนำให้ใช้ neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ I

ชนิดของคำแนะนำ 2A

2. แนวทางการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด NSCLC ระยะที่ II

[IIA (T2bN0M0,T1-2aN1M0), IIB (T2bN1M0, T3N0M0)]

Adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ II randomized control trial และ meta-analysis บางการศึกษาพบว่าไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิต^(2,5,14,15) แต่ผลการศึกษา ในระยะหลังพบว่า adjuvant chemotherapy โดย cisplatin-based chemotherapy⁽⁷⁾ หรือ vinorelbine และ cisplatin^(8,9) สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีการยืนยันโดยการศึกษา meta-analysis ของการศึกษา adjuvant chemotherapy^(16,17)

คำแนะนำ

แนะนำให้ใช้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ II

ชนิดของคำแนะนำ 1

2.2 Neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ II เช่นเดียวกับผู้ป่วยระยะที่ I ข้อมูลที่สนับสนุนบทบาทของ neoadjuvant chemotherapy ในการเพิ่มระยะการรอดชีวิตยังมีน้อย⁽¹⁸⁻²¹⁾ โดยรายงานผลการศึกษาล่าสุดซึ่งต้องจบการศึกษาที่กำหนด เนื่องจากรายงานผลการศึกษาของ adjuvant chemotherapy ในขณะนั้นดังบรรยายข้างต้น โดยการศึกษา SWOG S9900 แม้จะพบว่าในผู้ป่วยระยะ IB-IIIa (ส่วนใหญ่ระยะ IB/IIa) การให้ neoadjuvant chemotherapy ด้วยยา carboplatin และ paclitaxel มีอัตราการรอดชีพโดยรวมดีกว่าการผ่าตัดอย่างเดียว แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁴⁾ ในขณะการศึกษาของ Scagliotti ในผู้ป่วยระยะ IB-IIIa เช่นเดียวกันพบว่า การให้ neoadjuvant chemotherapy ด้วยยา cisplatin และ gemcitabine สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของโรค และการรอดชีพโดยรวมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะในผู้ป่วยระยะ IIB/IIIa⁽²⁵⁾

คำแนะนำ

ไม่แนะนำให้ใช้ neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ II

ชนิดของคำแนะนำ 2A

3. แนวทางการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด NSCLC ระยะที่ III

ผู้ป่วยมะเร็งในระยะที่ III แบ่งออกเป็น IIIA และ IIIB ระยะ IIIA ประกอบด้วยผู้ป่วย T3N1, T4N0-1 และผู้ป่วยที่มีการกระจายของโรคไปยัง mediastinal lymph nodes ข้างเดียวกับ primary tumor (N2) คือ T1-3 N2 ซึ่งผู้ป่วยที่มี N2 อาจผ่าตัดได้ออกได้หมด (incidental และ potential resectable N2) หรือผ่าตัดไม่ได้ (bulky N2)

ผู้ป่วยระยะ IIIB ประกอบด้วยกลุ่ม N3 หรือ T4N2-3กลุ่มที่มี N3 ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมด แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ III จึงแบ่งตามผู้ป่วยโดยแบ่งออกเป็นผู้ป่วย 3 กลุ่มดังนี้

กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วย T3N1M0 และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่ามี N2 disease แต่มาพบหลังการผ่าตัดว่าเป็น N2 disease หรือ incidental N2

กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยระยะ IIIA ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามี N2 disease จาก CT scan และมีแนวโน้มว่าสามารถผ่าตัดออกได้หมด (potential resectable N2 disease)

กลุ่มที่ 3 ผู้ป่วย locally advanced disease ซึ่ง unresectable คือระยะ IIIA ที่มี bulky N2 disease และระยะ IIIB ที่มี N3 disease

3.1 กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยระยะ IIIA: T3N1M0 หรือ incidental N2 disease ที่ได้รับการผ่าตัดก่อนมีแนวทางการรักษา ดังนี้

3.1.1 Adjuvant chemotherapy

ดังบรรยายข้างต้น จากการศึกษารandomized control trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ I, II, III ซึ่งได้รับ adjuvant chemotherapy ด้วย vinorelbine และ cisplatin⁽⁹⁾ และ meta-analysis ที่วิเคราะห์ถึงบทบาทของ adjuvant chemotherapy^(16, 17) พบว่า adjuvant chemotherapy สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญแม้รายงานล่าสุดของการศึกษา IALT จะพบว่า ยาเคมีบำบัดสูตร cisplatin สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำได้ แต่ไม่เพิ่มระยะเวลาการรอดชีพโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹⁰⁾

คำแนะนำ

แนะนำให้ใช้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ IIIA

ชนิดคำแนะนำ **1**

3.1.2 Adjuvant combination chemoradiotherapy

การศึกษารandomized control trial ถึงผลของ adjuvant radiotherapy พบว่าสามารถลด local recurrence ได้แต่การเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพไม่ชัดเจน⁽²⁶⁻²⁸⁾ การศึกษารandomized control trial ถึงผลการให้ chemotherapy ร่วมกับ radiation เสริมหลังการผ่าตัดพบว่าไม่ได้ช่วยให้อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยดีขึ้น⁽²⁹⁻³¹⁾

คำแนะนำ

ไม่แนะนำให้ใช้ adjuvant chemoradiation ในผู้ป่วย NSCLC ระยะ ที่ IIIA (ยกเว้นกรณี positive margin)

ชนิดคำแนะนำ 1**3.2 กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยระยะ IIIA: Potentially resectable N2 disease มีแนวทางการรักษาดังนี้****3.2.1 Neoadjuvant chemotherapy ตามด้วยการผ่าตัด**

การให้ neoadjuvant chemotherapy มีประโยชน์ในการลดขนาดของก้อนเนื้ออกให้ผ่าตัดได้สมบูรณ์ขึ้น ลด micrometastasis และลด surgical seeding ข้อเสียคือ ทำให้การผ่าตัดต้องเลื่อนออกไปและเพิ่มปัญหาแทรกซ้อนจากการผ่าตัด จากการศึกษาของ Rosell และคณะ⁽³²⁾ และ Roth และคณะ⁽³³⁾ ซึ่งมีผู้ป่วย 60 รายในแต่ละการศึกษาพบว่า การให้ neoadjuvant chemotherapy ช่วยทำให้อัตรารอดชีวิตดีขึ้นกว่าการผ่าตัดอย่างเดียว ในขณะที่การศึกษาจาก Depierre และคณะ⁽¹⁸⁾ ซึ่งรวมผู้ป่วยระยะที่ I, II และ IIIA ด้วยกันหมด และทำ subset analysis พบว่าผู้ป่วยระยะที่ N0, N1 มีอัตรารอดชีวิตจากการรักษา neoadjuvant chemotherapy ดีกว่าการผ่าตัดอย่างเดียว แต่ในกลุ่มระยะ IIIA ประกอบด้วยผู้ป่วย 92 รายของ chemotherapy-surgery และ 75 รายของการผ่าตัดอย่างเดียวผลของการรักษาไม่ได้แตกต่างกัน และในการศึกษาทั้ง 3 รายการดังกล่าวมีผู้ป่วยบางส่วนที่ได้รับรังสีรักษาเสริมร่วมด้วยนอกเหนือจากการผ่าตัด เนื่องจากการผ่าตัดมะเร็งปอดภายหลัง neoadjuvant chemotherapy พบว่าการผ่าตัดไม่ได้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วย ถ้าไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมดและไม่ควรทำ debulking เพราะไม่ได้ช่วยให้การอยู่รอดดีขึ้น

คำแนะนำ

ผู้ป่วยระยะ IIIA ที่มี potentially resectable ควรอยู่ในโครงการวิจัยถ้าเป็นไปได้หรือให้การรักษาด้วย Neoadjuvant chemotherapy

ชนิดคำแนะนำ 2A**3.2.2 Concurrent chemoradiotherapy ร่วมกับการผ่าตัด**

ผลการศึกษาของ Southwest Oncology Group⁽³⁴⁾ และ Bueno และคณะ⁽³⁵⁾ บ่งว่า อัตราการอยู่รอดในผู้ป่วยที่ได้รับ chemoradiotherapy ร่วมด้วยให้ผลดีว่าการผ่าตัดอย่างเดียว แต่ผู้ป่วยที่มีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ในต่อมน้ำเหลืองหลังจาก induction therapy มีอัตราการอยู่รอดต่ำมาก (median survival 10 months, 5-year survival 9%) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่เหลือรอยโรคเลย (complete pathologic clearing of residual diseases) ทั้งสองรายงานให้ความเห็นว่า การผ่าตัดหลังจากให้ concurrent chemoradiotherapy ในผู้ป่วยที่มี residual nodal diseases (พิสูจน์โดยการทำ biopsy) ไม่ได้ทำให้อัตราการอยู่รอดดีขึ้น การศึกษาของ Rusch และคณะ⁽³⁶⁾ ซึ่งเป็น phase III study (Intergroup 0139, RTOG 9309) ในผู้ป่วยระยะ IIIA(N2) โดยเริ่มให้ induction chemoradiotherapy และแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ ผ่าตัดหรือให้รังสีรักษาต่อ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับ adjuvant chemotherapy

ต่อจนครบตามกำหนด ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมี progression free survival ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด แต่ overall survival ไม่ได้แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม

คำแนะนำ

ผู้ป่วยระยะ IIIA ที่มี performance status (PS) ดี ถึงแม้ว่าจะมีแนวโน้มว่าสามารถผ่าตัดออกได้ การรักษาโดย induction chemoradiotherapy ร่วมด้วย ให้ผลดีว่าการผ่าตัดอย่างเดียว

ชนิดคำแนะนำ 2A

3.3 กลุ่มที่ 3 Locally advanced disease ระยะ IIIA (Bulky N2) และระยะ IIIB (N3) มีแนวทางการรักษาดังนี้

3.3.1 Combined chemotherapy with radiation (sequential chemotherapy followed by radiation) ยาเคมีบำบัดที่มีการศึกษามากที่สุดและได้ผลดีคือ cisplatin-based combination. CALGB⁽³⁷⁾ ได้ทำการศึกษา sequential chemotherapy followed by radiotherapy (CT/RT) เปรียบเทียบกับ radiotherapy (RT) อย่างเดียว พบว่ากลุ่มที่ให้การรักษา CT/RT มีอัตราการอยู่รอดที่ 2 ปี และ 5 ปี ดีกว่า RT อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ (2-year = 26% vs. 13% and 5-year = 13% vs. 6%). Le Chevalier และคณะ⁽³⁸⁾ ได้ทำการศึกษานอกระบบเดียวกันและได้ผลการรักษาเช่นเดียวกัน นอกจากนี้ meta-analysis 3 ฉบับ^(5,39,40) ได้รายงานถึงอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย locally advanced, unresectable NSCLC ที่ได้รับ platinum-based chemotherapy ร่วมกับรังสีรักษาพบว่าดีกว่าผู้ป่วยที่ให้รังสีรักษาอย่างเดียว เป็นที่สังเกตว่าผู้ป่วยที่ทำการศึกษานี้ในทุกรายงานได้คัดเลือกเฉพาะผู้ที่มี ECOG PS 0-1 ร่วมกับมีน้ำหนักลดเพียงเล็กน้อยเท่านั้น จึงจะสามารถทนต่อการรักษานี้ได้

3.3.2 Concurrent chemotherapy and radiotherapy ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบว่า concurrent CT/RT จะให้ผลการรักษาดีกว่า sequential CT/RT หรือไม่ การศึกษาจากประเทศญี่ปุ่น⁽⁴¹⁾ ผู้ป่วย 320 รายพบว่าการรักษาแบบ concurrent ให้ผลดีกว่าแบบ sequential โดย 2-year survival 34.6% vs. 27.4% และ 5-year survival 15.8% vs. 8.8% ตามลำดับ ผลข้างเคียงคือ มีการกดไขกระดูกมากกว่า RTOG study⁽⁴²⁾ ซึ่งเป็น phase III trial เปรียบเทียบระหว่าง concurrent therapy กับ sequential therapy พบว่าผู้ป่วย concurrent CT/RT มี median survival ที่ดีกว่า sequential CT/RT คือ 17 เดือน และ 14.6 เดือนตามลำดับ เช่นเดียวกับ French cooperative group⁽⁴³⁾ ซึ่งให้ผลของ median survival ใน concurrent CT/RT ที่ดีกว่าคือ 15 เดือน และ 13.8 เดือน ตามลำดับ 2-year survival 35% และ 23% ตามลำดับ แต่กลุ่มที่ได้รับ concurrent CT/RT มีผลแทรกซ้อนจาก grade 3-4 esophagitis 26% ดังนั้นจึงแนะนำให้การรักษาแบบ concurrent CT/RT เฉพาะผู้ป่วยที่มี PS 0-1 เท่านั้น อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อประเมินผลข้างเคียงของ concurrent CR/RT เปรียบเทียบกันให้ชัดเจนกว่านี้ อนึ่งการใช้ consolidation chemotherapy ด้วยยา docetaxel ตามหลัง concurrent chemoradiation สามารถทำได้แต่ข้อมูลใน randomized trial พบว่าไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิต

Hoosier Oncology Group (HOG) randomized ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด IIIA และ IIIB ที่ได้รับการรักษาด้วย concurrent chemoradiation ด้วยยา docetaxel อีก 3 cycles เทียบกับ observation พบว่า consolidation ด้วย docetaxel ไม่ช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของโรค และไม่เพิ่มอัตราการรอดชีพ นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยที่ได้ consolidation มีผลข้างเคียงมากกว่ากลุ่ม observation⁽⁴⁴⁾

3.3.3 Induction chemotherapy ตามด้วย concurrent chemoradiation CALGB 39801 โดย Vokes และคณะ⁽⁴⁵⁾ randomized ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะ IIIB โดยให้ induction chemotherapy โดยใช้ยา carboplatin และ paclitaxel 2 cycles ตามด้วย concurrent chemoradiation 66 Gy ร่วมกับยา carboplatin และ paclitaxel อาทิตย์ละครั้งในช่วงของการฉายแสง เทียบกับ concurrent chemoradiation อย่างเดียว พบว่าอัตราการตายไม่มีความแตกต่างในทั้ง 2 กลุ่ม

คำแนะนำ

1. ผู้ป่วยมะเร็งปอด Unresectable IIIA (Bulky N2) และระยะ IIIB (N3) ที่มี PS 0-1 แนะนำให้ใช้ concurrent chemoradiation หรือ sequential chemotherapy ร่วมกับ radiation โดย chemotherapy ควรเป็น platinum-based และไม่แนะนำให้ใช้ consolidation chemotherapy ด้วยยา docetaxel ตามหลัง chemoradiation

ชนิดคำแนะนำ 1

2. กรณีที่ผู้ป่วยในข้อ 1 มี PS > 2 ควรให้รังสีรักษาอย่างเดียว

ชนิดคำแนะนำ 2A

4. แนวทางการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอด NSCLC ระยะที่ IV

จากการศึกษา randomized trials และ meta-analysis ถึงผลของการรักษาผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ IV ที่มี PS 0 หรือ 1 พบว่ายาเคมีบำบัดช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วย best supportive care (BSC) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^(5,46-48) และพบว่า platinum-based chemotherapy ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 27 เทียบกับ BSC (HR 0.73; 95% CI 0.63-0.85, p <0.001)⁽⁵⁾

ยา new generation ได้แก่ paclitaxel, vinorelbine, docetaxel, gemcitabine และ pemetrexed มีการนำมาศึกษาในการรักษาโรคมะเร็งปอด NSCLC ระยะที่ IV โดยใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin จากการศึกษ prospective randomized study ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ III หรือ IV พบว่าการรักษาด้วยสูตร cisplatin ร่วมกับ paclitaxel, gemcitabine ร่วมกับ cisplatin, docetaxel ร่วมกับ cisplatin หรือ paclitaxel ร่วมกับ carboplatin ไม่มีความแตกต่างกันในอัตราการตอบสนองและระยะเวลาการรอดชีพ⁽⁴⁹⁾ เช่นเดียวกับอีกการศึกษาหนึ่งของ Southwest Oncology Group ที่เปรียบเทียบระหว่าง paclitaxel ร่วมกับ carboplatin และ vinorelbine ร่วมกับ cisplatin ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด advanced NSCLC (ระยะที่ IIIB ชนิด malignant pleural effusion หรือ ระยะที่ IV)

ซึ่งพบว่าอัตราการตอบสนองและระยะเวลาการรอดชีพในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน⁽⁵⁰⁾ ปัจจุบันจึงถือว่าการให้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum (cisplatin หรือ carboplatin) ร่วมกับยาเคมีบำบัดอีก 1 ชนิด ชนิดใดชนิดหนึ่งดังกล่าวข้างต้นในผู้ป่วย advanced NSCLC เป็นการรักษามาตรฐานและให้ประโยชน์ในการรักษาเท่าเทียมกัน ส่วนการให้ยาเคมีบำบัด 3 ชนิดร่วมกัน (triplet chemotherapy) ไม่ได้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาเคมีบำบัด 2 ชนิด (doublet chemotherapy)⁽⁵¹⁾ อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา pemetrexed ร่วมกับยา cisplatin และยา gemcitabine ร่วมกับยา cisplatin แม้จะพบว่าระยะเวลาการรอดชีพไม่มีความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม แต่เมื่อวิเคราะห์ตามชนิดของเนื้องอกซึ่งได้วางแผนไว้ก่อนเริ่มทำการศึกษา (pre-planned analysis) แล้วนั้นพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา pemetrexed ร่วมกับยา cisplatin มีระยะเวลาการรอดชีพยาวนานกว่ากลุ่มที่ได้รับยา gemcitabine ร่วมกับยา cisplatin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในผู้ป่วย adenocarcinoma และผู้ป่วย large cell carcinoma ในทางกลับกัน ยา gemcitabine ร่วมกับยา cisplatin ก็ให้ผลดีกว่าในกลุ่ม squamous cell carcinoma⁽⁵²⁾ ดังนั้น ยา pemetrexed จึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย advanced NSCLC ชนิด squamous cell carcinoma

PS มีผลต่อการรักษาผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ IV โดยพบว่าผู้ป่วย PS 2 เกิดผลข้างเคียงจากการรักษาสูงกว่าและมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีพต่ำกว่าผู้ป่วยที่มี PS 0-1^(49, 53-55)

การศึกษาถึงผลการรักษาในผู้ป่วย NSCLC ที่สูงอายุ (>70ปี) พบว่า platinum-based chemotherapy ในผู้ป่วยที่มี PS ได้ผลไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 70 ปี⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾ การศึกษาถึงผลของยาเดี่ยว vinorelbine เปรียบเทียบกับ BSC ในผู้ป่วยสูงอายุพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาเดี่ยวมีระยะเวลาการรอดชีพนานกว่ากลุ่มที่ได้ BSC⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾ และการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตัวเดียวคือยา vinorelbine หรือ gemcitabine เปรียบเทียบกับการใช้ยา 2 ตัวร่วมกันคือยา vinorelbine ร่วมกับ gemcitabine พบว่าการใช้ยา 2 ตัวร่วมกันไม่ได้ช่วยเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาตัวเดียว⁽⁶⁰⁾ อย่างไรก็ตามการศึกษายา carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel แบบสัปดาห์ละครั้งเปรียบเทียบกับยาเคมีบำบัดตัวเดียว gemcitabine หรือ vinorelbine ในผู้ป่วย advanced NSCLC ที่อายุ 70-89 ปี พบว่าการให้ยาสองตัวสามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพโดยรวมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเป็นที่น่าสังเกตว่าในการศึกษานี้ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 72) เป็นผู้ป่วย PS0-1⁽⁶¹⁾ นอกจากนี้การวิจัยคลินิกระยะที่ 3 ในผู้ป่วย PS 2 ที่มีเนื้องอกเป็น non-squamous cell carcinoma พบว่าการให้ยา carboplatin ร่วมกับยา pemetrexed สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพได้เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยา pemetrexed เพียงอย่างเดียว⁽⁶²⁾ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากเป็นเพียงการศึกษาเดี่ยวร่วมกับการประเมิน PS อาจมีความแตกต่างกันไป การนำไปใช้จึงต้องพิจารณาอย่างถี่ถ้วน

สำหรับจำนวนชุดของยาเคมีบำบัดที่ควรใช้นั้น จากการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วยด้วยยา mitomycin/vinblastine/cisplatin (MVP) จำนวน 3 ชุด เปรียบเทียบกับ 6 ชุด พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีระยะเวลาการรอดชีพและคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างกัน⁽⁶³⁾ อีกการศึกษาโดย Socinski และคณะ⁽⁶⁴⁾

ที่เปรียบเทียบการรักษาด้วย carboplatin ร่วมกับ paclitaxel จำนวน 4 ชุดกับการให้การรักษาด้วยสุตรยาเดี่ยวกันจนกว่าจะมีโรคกำเริบ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ให้การรักษาจนกว่าโรคกำเริบได้รับยาโดยเฉลี่ย 4 ชุดเช่นกัน โดยการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างของระยะเวลาที่รอดชีวิตและผลการประเมินคุณภาพชีวิต ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเกินกว่า 4 ชุด จะเกิดประสาทส่วนปลายเสื่อมที่เป็นผลจากยาเคมีบำบัดได้สูงกว่า จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะไม่ตอบสนองต่อโรคเพิ่มขึ้นอีกหลังจากที่ได้รับการรักษามาแล้ว 3 ถึง 4 ชุด และมักจะเสี่ยงต่อการเกิดพิษข้างเคียงสะสมจากยาที่รักษาเมื่อให้การรักษาต่อเนื่องเป็นเวลานาน ในการศึกษา metanalysis พบว่า การให้ยาเคมีบำบัดมากกว่า 4-6 ชุดสามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดโรคกลับมาเพิ่มขึ้น (PFS) แต่ก็มีอาการข้างเคียงเพิ่มขึ้น โดยเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพเพียงเล็กน้อย⁽⁶⁵⁾

การเริ่มต้นการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยระยะที่ IV จากข้อมูลที่พบว่าผู้ป่วยที่มี PS 0-1 มีผลการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่ PS 2 หรือมากกว่า ดังนั้นการเริ่มต้นการรักษาควรเริ่มหลังจากการวินิจฉัยไม่ควรรอจน PS เหวลง

การให้ยาต่อเนื่อง (maintenance therapy) ในผู้ป่วย advanced NSCLC ที่โรคตอบสนองหรือทรงตัว หลังจากได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรก (induction therapy) 4-6 รอบ ซึ่งแบ่งเป็น 2 แบบ ได้แก่ continuation maintenance therapy หมายถึง การให้ยาอย่างน้อยหนึ่งตัวในสูตรแรกต่อ และ switch maintenance therapy หมายถึง การเริ่มยาที่ผู้ป่วยยังไม่เคยได้รับมาก่อนในสูตรแรกต่อเนื่องจากมีข้อมูลการวิจัยทางคลินิกหลายการศึกษาสนับสนุนการให้ maintenance therapy โดยเฉพาะยา pemetrexed โดยการศึกษาคลินิกระยะที่ 3 PARAMOUNT⁽⁶⁶⁾ และ JMEN⁽⁶⁷⁾ ในการให้ยา pemetrexed แบบ continuous maintenance therapy และ switch maintenance therapy ตามลำดับสามารถเพิ่มทั้งระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดโรคกลับมาเพิ่มขึ้น และระยะเวลาการรอดชีพโดยรวมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกหรือรายงานการศึกษา การให้ยา pemetrexed ร่วมกับยา bevacizumab แบบ continuation maintenance therapy สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดโรคกลับมาเพิ่มขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยา bevacizumab เพียงตัวเดียว^(68, 69) นอกจากนี้ยังมีข้อมูลของการให้ยา docetaxel⁽⁷⁰⁾ หรือยา erlotinib^(71, 72) แบบ switch maintenance therapy และยา gemcitabine^(72, 73) แบบ continuation maintenance therapy สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดโรคกลับมาเพิ่มขึ้นได้เมื่อเปรียบเทียบกับการไม่ได้ให้ยาอย่างไรก็ตาม แม้หลักฐานเชิงประจักษ์จะสนับสนุนประโยชน์ของ maintenance therapy แต่การสังเกตอาการ (observation) หลังยาสูตรแรก 4-6 รอบ ก็ยังถือเป็นแนวทางมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วย advanced NSCLC เมื่อคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ การที่ผู้ป่วยจะได้มีการหยุดพักการรักษา (treatment free period), ข้อจำกัดของข้อมูลการศึกษา maintenance therapy ในการประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติ เช่น เพียงสองในสามของผู้ป่วยที่รับยาหลอก ได้รับยาสูตรที่ 2 ในการศึกษาของยา pemetrexed, การศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยตะวันตกซึ่งมีอัตราการกลายพันธุ์ของยีน EGFR น้อยกว่าผู้ป่วย

ชาวเอเชีย รวมถึงผู้ป่วยไทยอย่างมาก เป็นต้น และความคุ้มค่าของ maintenance therapy นอกจากนี้ maintenance therapy ควรพิจารณาเฉพาะในผู้ป่วยที่ PS ไม่เกิน 2 และยา pemetrexed ควรพิจารณาใช้ใน non-squamous histology เท่านั้น

การให้การรักษามือโรคมะเร็งปอดหลังจากให้ยาเคมีบำบัดแล้วหรือ second-line chemotherapy ควรให้ในผู้ป่วยที่ PS ยังดีอยู่คือ PS 0-1 และไม่ควรถูกเกิน PS 2 จากการศึกษา randomized phase III เปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งปอดด้วยยา docetaxel กับ BSC พบว่ายา docetaxel สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพได้เมื่อเปรียบเทียบกับ BSC⁽⁷⁴⁾ การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา pemetrexed และ docetaxel ในผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งปอดหลังยาเคมีบำบัด พบว่ายาทั้งสองมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน⁽⁷⁵⁾ และจากการรายงานเพิ่มเติมของการศึกษาดังกล่าว พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่ได้ pemetrexed เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ docetaxel⁽⁷⁶⁾ อย่างไรก็ตาม ดังบรรยายข้างต้นจากข้อมูลการศึกษาต่างๆ ของยา pemetrexed ใน advanced NSCLC พบว่าการให้ยา pemetrexed จะได้ประโยชน์อย่างชัดเจนในผู้ป่วย non-squamous cell carcinoma แต่เมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่นในผู้ป่วย squamous cell carcinoma การให้ยา pemetrexed จะได้ระยะเวลาการรอดชีพที่สั้นกว่า ดังนั้น จึงไม่แนะนำให้ยา pemetrexed ในผู้ป่วย squamous cell carcinoma สำหรับยามolecular targeted therapy ที่ปัจจุบันมีบทบาทในการรักษา advanced NSCLC ได้แก่ Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs), Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) inhibitor, และยา bevacizumab ส่วนยา cetuximab ซึ่งเป็นแอนติบอดีต่อต้าน EGFR แม้จะพบว่าเมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร cisplatin และ vinorelbine สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁷⁷⁾ แต่เพิ่มระยะเวลาการรอดชีพได้เพียงเล็กน้อย ในขณะที่อาการข้างเคียงและค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นอย่างมาก ทำให้ยายังไม่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาในกรณีนี้

ยา EGFR TKIs ปัจจุบันมีอยู่ 3 ตัว คือ ยา erlotinib, ยา gefitinib และยา afatinib ในการศึกษาในระยะแรกที่ยังไม่ทราบปัจจัยพยากรณ์ทางชีวภาพ (predictive biomarker) ยา EGFR TKIs สามารถรักษาผู้ป่วย NSCLC ที่มีโรคมะเร็งปอดหลังจากยาเคมีบำบัดสูตร platinum-based chemotherapy โดยมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 9.6-19⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾ การศึกษาเปรียบเทียบ erlotinib กับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วย advanced NSCLC ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาแล้วพบว่ายา erlotinib เพิ่มระยะเวลาการรอดชีพ (6.7 เดือน vs. 4.7 เดือน, $p = 0.001$) และระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของเนื้องอก (2.23 เดือน vs. 1.84 เดือน, $p < 0.001$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁸¹⁾ แต่การศึกษาเปรียบเทียบ gefitinib กับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วย NSCLC ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อนพบว่ายา gefitinib ไม่เพิ่ม ระยะเวลาการรอดชีพ (5.6 เดือน vs. 5.1 เดือน, $p = 0.11$)⁽⁸²⁾ แต่จาก preplanned subset analyses พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยชาวเอเชีย gefitinib สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพ (9.5 เดือน vs. 5.5 เดือน, $p = 0.010$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁸³⁾ อย่างไรก็ตาม ได้มีการศึกษา IPASS เปรียบเทียบยา gefitinib กับยาเคมีบำบัดสูตร carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel ในผู้ป่วยชาวเอเชีย advanced NSCLC ชนิด adenocarcinoma

ที่ไม่สูบบุหรี่หรือสูบน้อย (non- or light smoking) และไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนพบว่า ยา gefitinib สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของโรคมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระยะเวลาการรอดชีพโดยรวมไม่แตกต่างกัน ในการศึกษานี้ได้มีการตรวจวิเคราะห์การกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในร้อยละ 35 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยพบการกลายพันธุ์ร้อยละ 59 และระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของโรคมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่กลุ่มที่ไม่มี การกลายพันธุ์ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด มีระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามของโรคมะเร็งปอดยาวนานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา gefitinib อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁸⁴⁾ ต่อมาจึงมีการศึกษาเปรียบเทียบยา EGFR TKIs กับยาเคมีบำบัด platinum doublet ในผู้ป่วย advanced NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR โดยไม่ว่าจะเป็นการศึกษาของยา gefitinib หรือการศึกษาของยา erlotinib รวมถึงยา afatinib ต่างก็พบว่ายา EGFR TKIs ทำให้ผู้ป่วยที่ระยะการรอดชีพแบบปลอดชีพยาวนานกว่ายาเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระยะเวลาการรอดชีพโดยรวมไม่แตกต่างกัน⁽⁸⁵⁻⁸⁹⁾ ส่วนในผู้ป่วย advanced NSCLC ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน มีการศึกษา TAILOR ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR กลุ่มที่ได้รับยา docetaxel มีระยะเวลาการรอดชีพโดยรวมยาวนานกว่ายา erlotinib ($p=0.05$)⁽⁹⁰⁾ การกลายพันธุ์ของยีน EGFR จึงเป็นปัจจัยพยากรณ์ทางชีวภาพ (biomarker) ที่สำคัญที่สุดของการรักษาด้วยยา EGFR TKIs โดยเฉพาะใน first line การให้ยา EGFR TKIs ควรให้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR เท่านั้น และผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวิเคราะห์ยีน EGFR แล้วไม่พบการกลายพันธุ์ ไม่ควรให้ยา EGFR TKIs โดยการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน EGFR เพื่อการใช้ในการตัดสินใจให้ยา EGFR TKIs แนะนำให้ตรวจเฉพาะในผู้ป่วย adenocarcinoma เนื่องจากข้อมูลส่วนใหญ่มาจากการศึกษาในผู้ป่วย adenocarcinoma และส่วนใหญ่การกลายพันธุ์ของยีน EGFR ก็พบในผู้ป่วย adenocarcinoma โดยไม่พบในผู้ป่วย squamous cell carcinoma ส่วนการให้ยา EGFR TKIs ร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาแรกในผู้ป่วย advanced NSCLC พบว่าไม่ได้ประโยชน์เพิ่มขึ้น^(91, 92) ผู้ป่วยที่ได้รับยา EGFR TKI และมีการตอบสนองต่อยา เมื่อมี progressive disease เพียงบางตำแหน่ง เช่น เนื้อสมอง (brain metastasis) หรือ ก้อนเนื้อในปอดเพียงจุดเดียว (solitary lesion) ซึ่งสามารถให้การรักษาเฉพาะที่ เช่น การฉายรังสีได้ อาจพิจารณาให้ยา EGFR TKI ต่อไปได้ แต่ถ้าโรคลุกลามเพิ่มขึ้นหลายตำแหน่งควรหยุดยา EGFR TKI

ยา ALK inhibitor ที่มีการศึกษายืนยันผลการรักษาใน advanced NSCLC ได้แก่ ยา crizotinib โดยการศึกษาแรกในผู้ป่วยที่ตรวจพบ ALK rearrangement ด้วยวิธี FISH จำนวน 82 ราย พบอัตราการตอบสนองถึงร้อยละ 57⁽⁹³⁾ โดยรายงานการศึกษาในผู้ป่วย locally advanced หรือ metastatic ALK positive NSCLC ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดสูตร platinum มาก่อนเปรียบเทียบยา crizotinib กับยา docetaxel หรือยา pemetrexed พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา crizotinib มีระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของโรคมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (7.7 เดือน เทียบกับ 3.0 เดือน)⁽⁹⁴⁾ และล่าสุดการศึกษาในผู้ป่วย advanced ALK positive NSCLC ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ก็พบว่ายา crizotinib

สามารถเพิ่มระยะเวลารอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของโรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับยาเคมีบำบัด⁽⁹⁵⁾ ยา crizotinib สามารถพิจารณาใช้ได้เฉพาะในผู้ป่วย advanced NSCLC ที่ตรวจพบ ALK rearrangement ด้วยวิธี FISH ตามข้อมูลการศึกษาข้างต้น อย่างไรก็ตาม เนื่องจากโอกาสพบ ALK rearrangement ค่อนข้างน้อย โดยในการศึกษาข้างต้นพบ ALK rearrangement เพียงร้อยละ 7 จากตรวจคัดกรองในผู้ป่วย NSCLC ที่จะเข้าร่วมการศึกษา⁽⁹⁴⁾ ดังนั้น จึงอาจพิจารณาใช้วิธีการตรวจทางอิมมูโน (immunohistochemistry) ซึ่งราคาถูกลงกว่าและสามารถทำได้ง่ายกว่า เป็นการตรวจคัดกรองก่อนส่งตรวจวิธี FISH⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾ ผู้ป่วยที่มี ALK rearrangement ส่วนใหญ่เป็น adenocarcinoma และไม่สูบบุหรี่ คล้ายกับที่พบในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR แต่ความผิดปกติทั้งสองอย่างนี้จะไม่พบร่วมกันในผู้ป่วยคนเดียวกัน (mutually exclusive) และเช่นเดียวกัน คือ แนะนำให้ตรวจ ALK เฉพาะในผู้ป่วย adenocarcinoma

ยาในกลุ่ม molecular targeted therapy อีกชนิดหนึ่งที่มีรายงานการศึกษาถึงประสิทธิผลเมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย advanced NSCLC ชนิด non-squamous cell carcinoma ที่ยังไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังสมองได้แก่ bevacizumab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ของ vascular endothelial growth factor (VEGF) และมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างและเติบโตของเส้นเลือด (anti-angiogenesis) โดยพบว่าเมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด paclitaxel/carboplatin เป็นการรักษาแรกสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีพได้ประมาณ 2.3 เดือน⁽⁹⁹⁾ นอกจากนี้จาก AVAIL study พบว่าการให้ bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด cisplatin/gemcitabine เป็นการรักษาแรกในผู้ป่วย advanced หรือ recurrent non-squamous NSCLC ที่ไม่มี brain metastasis สามารถเพิ่ม progression-free survival, response rate, และ response duration อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะยาเคมีบำบัด แต่ระยะเวลาการรอดชีพโดยรวมไม่แตกต่างกัน⁽¹⁰⁰⁾

คำแนะนำ

1. ผู้ป่วยมะเร็งปอด (NSCLC) ระยะที่ IV ที่มี performance status 0 หรือ 1 แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาได้แก่

1.1 ยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum ร่วมกับ (platinum doublets)

ชนิดคำแนะนำ 1

1.2 ยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum ร่วมกับยา pemetrexed ในผู้ป่วยมะเร็งปอด (NSCLC) ชนิด non-squamous

ชนิดคำแนะนำ 2B

1.3 ด้วย (platinum doublet) ร่วมกับยา bevacizumab ในผู้ป่วยมะเร็งปอด (NSCLC) ชนิด non-squamous ที่ไม่มีการกระจายของโรคไปที่สมอง

ชนิดคำแนะนำ 2B

2. ผู้ป่วยมะเร็งปอด (NSCLC) ระยะที่ IV ที่มี performance status 2 ให้พิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นรายๆไป โดยอาจพิจารณาใช้ยาเคมีบำบัดที่เป็นยาเดี่ยวในการรักษา

ชนิดคำแนะนำ 2A

3. ผู้ป่วยมะเร็งปอด (NSCLC) ระยะที่ IV ที่มี performance status 3 หรือ 4 ไม่แนะนำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด แนะนำให้การรักษาแบบประคับประคอง

ชนิดคำแนะนำ 1

4. ระยะเวลาของการให้ยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอด (NSCLC) ระยะที่ IV ประมาณ 4-6 ชุด

ชนิดคำแนะนำ 2A

5. ผู้ป่วยมะเร็งปอด (NSCLC) ระยะที่ IV ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR แนะนำให้ใช้ยา EGFR TKIs ได้แก่ ยา erlotinib, ยา gefitinib และยา afatinib ในการรักษา

5.1 ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (first-line treatment)

ชนิดคำแนะนำ 1

5.2 ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน (second- or later line treatment)

ชนิดคำแนะนำ 2A (ยา erlotinib และยา gefitinib)

ชนิดคำแนะนำ 2B (ยา afatinib)

6. ผู้ป่วยมะเร็งปอด (NSCLC) ระยะที่ IV ที่มี performance status 0 หรือ 1 ที่มีโรคกำเริบหรือกลับเป็นซ้ำหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดชุดแรกไปแล้ว แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดหรือยา targeted therapy ที่เป็นยาเดี่ยวในการรักษา โดยยาเคมีบำบัดได้แก่

6.1 Docetaxel

ชนิดคำแนะนำ 1

6.2 Pemetrexed เฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งปอด (NSCLC) ชนิด non-squamous

ชนิดคำแนะนำ 2A

6.3 Erlotinib

ชนิดคำแนะนำ 2A

6.4 Gefitinib

ชนิดคำแนะนำ 2A

7. ผู้ป่วยมะเร็งปอด (NSCLC) ระยะที่ IV ที่ตรวจพบ ALK rearrangement ด้วยวิธี FISH แนะนำให้ใช้ยา crizotinib ในการรักษา

7.1 ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (first-line treatment)

ชนิดคำแนะนำ 1

7.2 ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน (second- or later line treatment)

ชนิดคำแนะนำ 1

5. สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้ adjuvant chemotherapy

Regimens	Agents	Dose
PE	cisplatin	80 mg/m ² , day 1
	etoposide	100 mg/m ² on days 1-3 (every 21 days for 4 cycles)
Cisplatin/Vinorelbine	cisplatin	50 mg/m ² on day 1 and 8
	vinorelbine	25 mg/m ² on days 1, 8, 15, 22 (every 28 days for 4 cycles) หรือ
	cisplatin	100 mg/m ² on day 1
	vinorelbine	30 mg/m ² on days 1, 8, 15, 22 (every 28 days for 4 cycles) หรือ
	cisplatin	75-80 mg/m ² on day 1
	vinorelbine	25-30 mg/m ² on days 1, 8 (every 21 days for 4 cycles)

6. สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้ใน chemoradiation

Regimens	Agents	Dose
PE	cisplatin	50 mg/m ² , day 1, 8, 29, 36
	etoposide	50 mg/m ² on days 1-5, 29-33
Cb/Pac	Carboplatin	AUC 2 wkly
	Paclitaxel	50 mg/m ² wkly

7. สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำใน Advanced NSCLC

Regimens	Agents	Dose	ORR / survival
PE ⁽¹⁰¹⁾	Cisplatin etoposide	75 mg/m ² , day 1 100 mg/m ² , days 1-3 every 3 weeks	15% / 274 d
CarboP ⁽⁴⁹⁾	carboplatin paclitaxel	AUC 6, day 1 225 mg/m ² over 3 h, d1 every 3 weeks	17% / 8.1 m
CD ⁽⁴⁹⁾	cisplatin docetaxel	75 mg/m ² , day 1 75 mg/m ² , day 1 every 3 weeks	17% / 7.4 m
CV ⁽⁵⁰⁾	cisplatin vinorelbine	100 mg/m ² , day 1 25 mg/m ² /week every 4 weeks	28% / 8 m
CG ⁽⁴⁹⁾	cisplatin gemcitabine	100 mg/m ² , day 1 1000 mg/m ² , days 1,8,15 every 4 weeks	22% / 8.1 m
Cis/Pem ⁽⁵²⁾	Cisplatin Pemetrexed	75 mg/m ² , day 1 500 mg/m ² , day 1	30.6% / 10.3 m
Docetaxel ⁽⁶⁶⁾ (second-line)	docetaxel	75 mg/m ² , day 1 every 3 weeks	7.1% / 7 m
Pemetrexed ⁽⁶⁷⁾ (second-line)	pemetrexed	500 mg/m ² , day 1 every 3 weeks	9.1% / 8.3 m

- หมายเหตุ
1. สามารถใช้ carboplatin AUC 5-6, day 1 แทน cisplatin ได้ ถ้าต้องการลดอาการไม่พึงประสงค์จาก cisplatin ได้แก่ ความจำเป็นในการให้สารน้ำเพื่อ hydration, ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง, อาการคลื่นไส้อาเจียน เป็นต้น
 2. ยา cisplatin สามารถพิจารณาให้ขนาด 75-100 mg/m²
 3. ยา paclitaxel สามารถพิจารณาให้ขนาด 175-225 mg/m²

เอกสารอ้างอิง

1. Martini N, Bains MS, Burt ME, et al: Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109 (1):120-9
2. Holmes EC & Gail M. Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large-cell undifferentiated carcinoma. Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1986;4:710-715
3. Niiranen A, Niitamokorhonen S, Kouri M, et al. Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1992;10: 1927-1932
4. Feld R, Rubinstein L, Thomas PA, et al. Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:299-306.
5. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Non-small-Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311:899-909.
6. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004;350:1713-1721.
7. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-360
8. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage 1B and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR.10. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;(abst 7018).
9. Douillard J.-Y, Rosell R, Delena M., et al. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;(abst 7013).
10. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-Term Results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial Evaluating Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Resected Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009;28; 35-42.
11. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):29-34.
12. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;(abst 7019).
13. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26(31):5043-51.
14. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al.: Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95 (19): 1453-61
15. Waller D, Fairlamb DJ, Gower N, et al. The big lung trial (BLT): determining the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results in the surgical setting. *Lung Cancer* 2003; 41(suppl 2):S54 (abstract O-179).
16. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al.: Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004;22 (19): 3860-7

17. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group *J Clin Oncol* 2008;26:3552-3559.
18. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:247–253
19. Siegenthaler M, Pisters K, Merriman K, et al. Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1105–1112
20. Roberts J, Eustis C, Devore R, et al. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:885–888
21. Pisters K, Ginsberg R, Giroux D, et al. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: a novel approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:429 –439.
22. Gilligan, D, Nicolson, M, Smith, I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369:1929.
23. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3138-3145.
24. Pisters KM, Vallieres E, Crowley JJ, et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1843-184.
25. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30: 172-178.
26. Kirsh M, Sloan H. Mediastinal metastasis in bronchogenic carcinoma: influence of postoperative irradiation, cell type, and location. *Ann Thorac Surg* 1982;33:459-463
27. Debevec M, Bitenc M, Vidmar S, et al. Postoperative radiotherapy for radically resected N2 non-small cell lung cancer (NSCLC): randomised clinical study 1988-1992. *Lung Cancer* 1996;86:265-273
28. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Meta-analysis Trialist Group. *Lancet* 1998;352:257-263
29. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1217-1222
30. Dautzenberg B, Chastang C, Arriagada C, et al. Adjuvant radiotherapy vs combined sequential chemotherapy followed by radiotherapy in the treatment of resected non-small cell lung carcinoma: randomized trial of 267 patients. *Cancer* 1995;76:779-786
31. Schiller JH, Adak S, Feins RH, et al. Lack of prognostic significance of p53 and K-ras mutations in primary resected non-small cell lung cancer on E4592: a laboratory ancillary study on an Eastern Cooperative Oncology Group prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:448-457
32. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl Med* 1994;330:153-158
33. Roth JA, Atkinson EN, Fosella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery. *Lung Cancer* 1998;21:1-6

34. Albain KS, Rusch VW, Crowley JT, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery in stages IIIA(N2) and IIIB non-small cell lung cancer:mature results of Southwestern Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-1892
35. Bueno R, Richards W, Swanson S, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines survival. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1826-1831
36. Rusch VR, Albain K, Turrisi A, et al. Phase III trial of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) followed by surgical resection for stage IIIa (pN2) non-small cell lungcancer (NSCLC): Outcomes and implications for surgical management in analysis NorthAmerican Intergroup trial 0139 (RTOG 9309). *Lung Cancer* 2005;49(Supplement 2) S15:O-035 (abstract)
37. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: a seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB)8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1210-1215
38. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone vs combined chemotherapy and radiotherapy in non-resectable non-small cell lung cancer: first analysis of arandomized trial of 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:417-423
39. Mariano P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone vs combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA and IIIB non-small cell lung cancer. *Cancer* 1995;76:593-601
40. Prichard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small cell lung cancer:a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;125:723-729.
41. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. phase III study of concurrent vs sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin inunresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-2699
42. Curran WJ Jr, Scott C, Langer C, et al. phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: initialreport of the Radiation Therapy Oncology Group 9410(abstract). *Proc Amer Soc ClinOncol* 2000;19:484a (1891)
43. Pierre F, Maurice P, Gilles R, et al. A randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (abstract). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2001;20:312a
44. Hanna, NH, Neubauer, M, Ansari, R, et al: Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023. (Abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:387s.
45. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, et al: Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B: *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1698-704. Epub 2007 Apr 2.
46. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non-smallcell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993; 11:1866-1872.
47. Grilli R, Oxman AD, Julian JA. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer:how much benefit is enough?. *J Clin Oncol* 1993; 11:1866-1872.
48. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, et al. Chemotherapy vs supportive care in Advanced non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 1994;106:86-865.
49. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98.

50. Kelly K, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(13): 3210-8.
51. Delbaldo C, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292(4): 470-84.
52. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 26:3543-3551.
53. Billingham LJ, Cullen MH: The benefits of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1671-1675.
54. Soria JC, Brisgand D, Le Chevalier T: Do all patients with advanced non-small-cell lung cancer benefit from cisplatin-based combination therapy? *Ann Oncol* 2001;12: 1667-1670.
55. Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB, et al: Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a Phase II trial in patients with metastatic non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2639-2647.
56. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al: Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:173-181.
57. Bunn PA Jr, Lilenbaum R: Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-Cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:341-343.
58. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study (ELVIS) Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:66-72
59. Gridelli C: The ELVIS trial: A phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. *Oncologist* 2001;6: Suppl 14-7.
60. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al: Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:362-372.
61. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1079-1088.
62. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, et al. Randomized Phase III Trial of Single-Agent Pemetrexed Versus Carboplatin and Pemetrexed in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2. *J Clin Oncol*.2013;31:2849-53.
63. Smith IE, O'Brien MER, Talbot DC, et al. Duration of chemotherapy in advanced Non-small cell lung cancer: a randomized trial of three vs six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19:133-61343.
64. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. A phase III trial comparing a defined duration of therapy vs continuous therapy followed by second-line therapy in advanced stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1335-1343.
65. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27:3277-3283.

66. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:247–55.
67. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432–40.
68. Patel JD, Garon EB, Govindan R, et al. Exploratory analyses of efficacy and safety of pemetrexed (Pem) plus bevacizumab (Bev) and bev alone as maintenance therapy (MT) in patients (Pts) with stage IIIb or IV nonsquamous cell lung cancer [abstract 8012]. *J Clin Oncol* 2013;31.
69. Barlesi F, de Castro J, Dvornichenko V, et al. AVAPERL (MO22089): final efficacy outcomes for patients (pts) with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) randomized to continuation maintenance (mtc) with bevacizumab (bev) or bev + pemetrexed (pem) after first-line (1L) bev–cisplatin (cis)—pem treatment [abstract 34LBA]. *Eur J Cancer* 2011;47:16.
70. Fidiyas PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:591–8.
71. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010;11:521–9. 72. Pe'rol M, Chouaid C, Pe'strol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:3516–24.
73. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer.* 2006;52:155–63.
74. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel vs best supportive care in patients with non small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-2103.
75. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al.: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22 (9): 1589-97
76. Weiss GJ, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(27): 4405-11.
77. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-1531.
78. Pe'rez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al.: Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non—small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22 (16): 3238-47
79. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al.: Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290 (16): 2149-58
80. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al.: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21 (12): 2237-46.

81. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, et al Erlotinib in Previously Treated Non—Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132
82. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366;1527 — 1537. *Lung Cancer* 2005; 49 (Suppl2) S4 (Abstract Pr4)
83. Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISELstudy. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 847-55.
84. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
85. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-46.
86. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12:735-42.
87. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121—8.
88. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380—8.
89. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-34.
90. Garassino MC, Martelli O, Broggin M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:981-8.
91. Giaccone G, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial — INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 777-84.67. Herbst RS, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial — INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 785-94.
92. Herbst RS, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5892-9.
93. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2011;363:1693-703.
94. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:2385-94.
95. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer *N Engl J Med* 2014; 371:2167-7796. Thunnissen E, Bubendorf L, Dietel M, et al. EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. *Virchows Arch.* 2012;461(3):245-57.
97. Kim H, Yoo SB, Choe JY, et al. Detection of ALK gene rearrangement in non-small cell lung cancer: a comparison of fluorescence in situ hybridization and chromogenic in situ hybridization with correlation of ALK protein expression. *J Thorac Oncol.* 2011;6(8):1359-66.

98. Rodig SJ¹, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res.* 2009;15(16):5216-23.
99. Sandler A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 2542-50.
100. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAL). *Ann Oncol.* 2010;21:1804-9.
101. Belani CP, Lee JS, Socinski MA, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005;16(7):1069-75.

แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด Small Cell Lung Cancer (SCLC) ด้วยยาเคมีบำบัดและ Targeted Therapy

มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย

คณะอนุกรรมการผู้จัดทำ

- | | |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุมิตรา | ทองประเสริฐ |
| 2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุดสวาท | เถาหิวนิจ |
| 3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิโรจน์ | ศรีอุฬารพงศ์ |
| 4. อาจารย์นายแพทย์รัช | อธิวิทวัส |
| 5. อาจารย์นายแพทย์ชาญยุทธ | บัณฑิตวัฒนาวงศ์ |
| 6. อาจารย์นายแพทย์สืบพงศ์ | ธนสารวิมล |

แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็กด้วยเคมีบำบัด (Clinical Practice Guideline for Chemotherapy in Patients with Small Cell Lung Cancer (SCLC))

มะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (Small cell lung cancer หรือ SCLC) พบได้น้อยกว่าชนิดเซลล์โต (non-small cell lung cancer หรือ NSCLC) พบโดยประมาณ 14% ของผู้ป่วยมะเร็งปอดทั้งหมด ผู้ป่วยเกือบทุกรายมีประวัติสูบบุหรี่ แนวโน้มในประเทศตะวันตก พบว่าอุบัติการณ์ในสตรีเพิ่มขึ้น⁽¹⁾ SCLC เป็นมะเร็งในกลุ่ม neuroendocrine มีการดำเนินโรคที่รวดเร็วมาก ผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงมีระยะสำแดงอาการของโรคก่อนได้รับการวินิจฉัยขั้นต้น และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการแพร่กระจายไปนอกทรวงอกแล้ว กล่าวคือ ประมาณสองในสามอยู่ใน ระยะโรคแพร่กระจาย (extensive disease) อีกหนึ่งในสามอยู่ในกลุ่มที่มี ระยะโรคที่มีการรุกรานเฉพาะที่ (localized disease) การจำแนกระยะโรคนิยมใช้ของ VA Lung Study Group ซึ่งจำแนกผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มคือ ระยะโรคที่มีการรุกรานเฉพาะที่ (localized disease) ได้แก่ผู้ป่วยที่มีรอยโรคจำกัดอยู่ภายในทรวงอกข้างใดข้างหนึ่งและ/หรือมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองใต้ไหปลาร้าข้างเดียว หรือตรงข้ามกับรอยโรคในทรวงอก และอยู่ภายในวิสัยที่สามารถฉายแสงด้วยพื้นที่เดียว) และระยะโรคแพร่กระจาย (extensive disease) ผู้ป่วยที่มีรอยโรคแพร่กระจายออกนอกทรวงอกข้างใดข้างหนึ่งและ/หรือมีเซลล์มะเร็งปรากฏอยู่ในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือช่องเยื่อหุ้มหัวใจ⁽²⁾ ปัจจัยที่ใช้ในการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย ได้แก่ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายโดยรวมอ่อนแอ (PS 3-4) เป็นโรคในระยะแพร่กระจาย (extensive disease) สารชี้บ่งว่าโรคลุกลามมาก เช่นระดับ LDH ที่สูงกว่าปกติ⁽³⁾ ผู้ป่วย SCLC ทุกรายจำเป็นต้องได้รับเคมีบำบัด การรักษาเฉพาะที่เช่นการผ่าตัดหรือฉายแสงเพียงอย่างเดียวโรคจะกลับเป็นซ้ำอย่างรวดเร็วแม้ผู้ป่วยน้อยราย (2-5%) อยู่ในข่ายที่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้ (TNM Stage 1)⁽⁴⁾ ผู้ป่วยเหล่านี้จำเป็นต้องรับเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัด ผู้ป่วยในกลุ่ม localized disease แนวทางการรักษาคือการให้เคมีบำบัดร่วมกับให้รังสีรักษาที่ทรวงอกร่วมกับเคมีบำบัด (concurrent thoracic chemoradiotherapy)^(5, 6) แนะนำให้เริ่มรังสีรักษาภายในรอบที่สองของเคมีบำบัด เนื่องจากการศึกษาจาก National Cancer Institute of Canada พบว่าสามารถควบคุมโรคทั้งในทรวงอกและตามระบบได้ดีกว่าและเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตได้นานกว่า⁽⁷⁾ (ระดับคำแนะนำ 1) ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม extensive disease แนวทางการรักษาหลักคือเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่เป็น extensive disease และมีการแพร่กระจายไปสมอง สามารถรับเคมีบำบัดก่อนหรือหลังการรับรังสีรักษาทั่วทั้งศีรษะ (whole brain radiotherapy) ก็ได้ขึ้นกับอาการทางระบบประสาทของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่เป็น localized disease และ extensive disease ทุกรายที่ยังไม่มีการกระจายไปสมอง และตอบสนองต่อการรักษาเป็นบางส่วนหรือทั้งหมด (PR หรือ CR) แนะนำให้รับการรักษาด้วย prophylactic cranial irradiation เพื่อป้องกันการลุกลามมาที่สมอง ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพทั้งชนิดเซลล์ที่ไม่ใช่เซลล์ตัวเล็ก (non-small cell lung cancer) ปนกับเซลล์ตัวเล็ก แนะนำให้รับการรักษาเหมือนกับผู้ป่วยเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็กอย่างเดียว

เคมีบำบัดสูตรแรก (First-line therapy)

เคมีบำบัดสูตร EP (etoposide/cisplatin) เป็นสูตรที่นิยมใช้ที่สุด เพราะมีประสิทธิภาพดี ราคาไม่แพง โดยเฉพาะใน limited disease พบว่า EP มีประสิทธิภาพเหนือกว่าและอาการข้างเคียงน้อยกว่า สูตรเดิมที่มี alkylating agent ร่วมกับ anthracycline⁽⁸⁾ ข้อมูลจากผลการศึกษา meta-analysis พบว่าสามารถใช้ carboplatin ทดแทน cisplatin ได้ เนื่องจากมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน อาการข้างเคียงเรื่องคลื่นไส้อาเจียน และพิษต่อไตน้อยกว่า แม้จะทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำได้บ่อยกว่า⁽⁹⁾ (ระดับคำแนะนำ 1) ยาสูตรใหม่ที่มีการศึกษาวิจัยในขั้นตอนที่สามคือ irinotecan/cisplatin การศึกษาในญี่ปุ่นพบว่าเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตได้ยาวกว่า EP (12.8 เดือน เทียบกับ 9.4 เดือน, $p = .002$)⁽¹⁰⁾ แต่การศึกษาวิจัยในขั้นตอนที่สามในสหรัฐอเมริกากลับพบว่า ประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันทั้งอัตราการตอบสนอง และ ระยะเวลาการรอดชีวิต แต่สูตร irinotecan/cisplatin มีอาการข้างเคียงที่รุนแรงกว่า^(11, 12) การศึกษาวิจัยในขั้นตอนที่สามเทียบ carboplatin/Irinotecan กับ carboplatin/etoposide พบว่า carboplatin/Irinotecan เพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตขึ้นมาเล็กน้อย (8.5 เดือน เทียบกับ 7.1 เดือน, $p = 0.04$)⁽¹³⁾ (ระดับคำแนะนำ 2A สำหรับการให้ Irinotecan ทดแทน etoposide ใน first-line combination with platinum)

โดยทั่วไปผู้ป่วย limited disease พบว่าอัตราการตอบสนองของ EP อยู่ประมาณร้อยละ 70-90 เมื่อรวมกับการฉายรังสีที่ทรวงอก ส่วนผู้ป่วย extensive disease พบว่าอัตราการตอบสนองอยู่ประมาณร้อยละ 60-70 แต่อย่างไรก็ตาม มัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตยังเพียง 14-20 เดือนเท่านั้นสำหรับผู้ป่วย limited disease และ 9-11 เดือน สำหรับผู้ป่วย extensive disease ดังนั้นจึงมีความพยายามในการศึกษาการใช้เคมีบำบัดเพื่อเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยเหล่านี้ ได้แก่การเพิ่ม alkylating agent (ยา cyclophosphamide) และ/หรือ ร่วมกับ anthracycline (ยา doxorubicin หรือ epirubicin) เข้ากับสูตร EP พบว่ามีอาการข้างเคียงต่อระบบโลหิตสูงมากเมื่อเทียบกับ EP เพียงอย่างเดียว การเพิ่ม paclitaxel เข้ากับสูตร EP ก็เช่นเดียวกัน พบว่าก่ออาการข้างเคียงที่รุนแรงกว่าและไม่เพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตนานนัก การให้ยาเคมีบำบัดต่อเนื่องเป็น maintenance treatment ด้วย oral etoposide หลังจากรับยาสูตร EP แล้ว หรือการให้เคมีบำบัดยาวนานกว่า 4-6 รอบก็ไม่ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตนานขึ้น แต่กลับเพิ่มอาการข้างเคียงสะสมมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีความพยายามต่อต้านการดื้อต่อยาเคมีบำบัดโดยการให้เคมีบำบัดสูตร EP สลับกับสูตรอื่น หรือให้ตามหลังจากที่รับสูตร EP ครบแล้ว แต่จากการศึกษาวิจัยในมนุษย์ไม่พบว่าทำให้ระยะเวลาในการควบคุมโรคหรือมีชีวิต และระยะเวลาการรอดชีวิตนานขึ้นแต่อย่างใด⁽¹⁴⁾

ผู้ป่วย SCLC ส่วนหนึ่งเป็นผู้ป่วยสูงอายุ มีโรคทางกายอันเนื่องจากการสูบบุหรี่มายาวนาน เช่น โรคหัวใจและถุงลมโป่งพอง ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักไม่แข็งแรงพอที่จะทนต่อเคมีบำบัดได้นัก แม้จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยสูงอายุโดยรวมมีการพยากรณ์โรคไม่แตกต่างกับ ผู้ป่วยที่อายุน้อยแต่อยู่ในระยะโรคเดียวกัน การศึกษาวิจัยแบบสุ่มในผู้ป่วยสูงอายุ สองงานวิจัยให้ผลสอดคล้องกันว่า การให้ยาเคมีบำบัดเพียงตัวเดียวคือ ยา etoposide ชนิดรับประทาน มีประสิทธิภาพด้อยกว่าสูตรยาผสมที่มีทั้ง platinum และ etoposide ในผู้ป่วยสูงอายุที่สภาพร่างกายดี (PS 0-2) (15, 16) ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้สูตร carboplatin/etoposide ในการรักษาผู้ป่วยสูงอายุ และปรับขนาดยาของ carboplatin เหลือ AUC 5 ให้ร่วมกับ etoposide รวมสี่รอบ⁽¹⁷⁾ (ระดับ คำแนะนำ 1)

เคมีบำบัดสูตรที่สอง (Second-line therapy)

แม้ผู้ป่วย SCLC มักตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรแรกได้ดีมาก แต่ทุกรายก็จะเกิดการกลับเป็นซ้ำภายในปีแรกหลังจบการรักษาด้วยเคมีสูตรแรก โรคที่กลับเป็นซ้ำมักคือต่อเคมีบำบัดหลายขนาน และมักเสียชีวิตในเวลาอันรวดเร็ว มัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตอยู่ประมาณ 4-5 เดือน ในผู้ป่วยที่ยังมีสภาพร่างกาย โดยรวมแข็งแรงพอสมควร (PS 0-2) อาจยังได้ประโยชน์ต่อการรับเคมีบำบัดในแง่ที่ช่วยบรรเทาอาการ โอกาสในการตอบสนองต่อเคมีบำบัดสูตรถัดไปขึ้นกับระยะเวลาที่อาการสงบหลังจบเคมีบำบัดรอบสุดท้าย หากสั้นกว่า 3 เดือน โอกาสในการตอบสนองต่อเคมีสูตรถัดไปจะน้อยมาก ($\leq 10\%$) จัดอยู่ในกลุ่มโรคดื้อยา (refractory หรือ resistant disease) แต่หากระยะเวลาสั้นกว่า 3 เดือนจัดเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อยา (sensitive disease) โอกาสในการตอบสนองต่อเคมีบำบัดสูตรถัดไปจะประมาณร้อยละ 25 หากผู้ป่วยมีระยะเวลาที่อาการสงบหลังจบเคมีบำบัดรอบสุดท้ายนานกว่าหกเดือน สามารถกลับไปใช้ยาสูตร EP ซ้ำได้ ถ้าระยะเวลาอยู่ระหว่าง 3-6 เดือน แนะนำให้ใช้สูตร CAV เนื่องจากมีราคาที่ถูก และจัดหาได้ง่าย แม้มีการศึกษาวิจัยในขั้นตอนที่สามเทียบ CAV กับ topotecan บริหารเข้าหลอดเลือดดำ แล้วพบว่าทั้งสองขนานให้ประสิทธิภาพในการรักษาในแง่อัตราการตอบสนอง และระยะเวลาการรอดชีวิตเท่าเทียมกัน แต่อาการข้างเคียงของ topotecan น้อยกว่า⁽¹⁸⁾ (ระดับคำแนะนำ 1 สำหรับ topotecan ใน second-line treatment for platinum-refractory SCLC)

แต่กระนั้นก็ตาม topotecan ขนาด $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำวันละครั้ง 5 วันติดต่อกัน ยังมีฤทธิ์กดไขกระดูกค่อนข้างมาก หลายการศึกษาพบว่าทำให้ขนาดยาที่ลดลง อาจช่วยลดอาการข้างเคียงโดยไม่ทำให้ประสิทธิภาพพร่องลงไป โดยแนะนำให้เริ่มที่ขนาด $1.25\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ ก่อน ถ้าผู้ป่วยทนยาได้ ฤทธิ์ข้างเคียงต่อระบบโลหิตไม่มากเกินไป ให้ปรับขึ้นเป็น $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ แต่ถ้ายังมีอยู่ให้ปรับลดอีกระดับเหลือ $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ ⁽¹⁹⁾ อีกการศึกษาที่เป็นการศึกษาวิจัยในขั้นตอนที่สามเช่นกันพบว่า topotecan ชนิดรับประทานเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตเมื่อเทียบกับ การรักษาประคับประคองอย่างเต็มที่ (26 สัปดาห์เทียบกับ 14 สัปดาห์)⁽²⁰⁾ ยาอื่น ๆ ที่มีการศึกษาวิจัยในขั้นตอนที่สามคือ amrubicin ศึกษาเทียบกับ topotecan ในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำ ไม่พบว่าเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตได้นานกว่า topotecan⁽²¹⁾ เนื่องจากการให้ topotecan แบบห้าวันติดกันมีผลกดไขกระดูกค่อนข้างมาก เพราะมีอุบัติการณ์ของ grade 3-4 neutropenia สูงถึงร้อยละ 70-90 ผู้ป่วยอาจทนฤทธิ์ข้างเคียงนี้ไม่ได้จึงมีการศึกษาวิจัยในขั้นตอนที่สองให้ topotecan ขนาด $4\text{mg}/\text{m}^2$ สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลาสิบสองสัปดาห์ติดต่อกัน^(22, 23) แม้อัตราการตอบสนองยังเทียบไม่ได้ แต่อุบัติการณ์ของ grade 3-4 neutropenia น้อยกว่ามาก (19-22%) ยาอื่น ๆ ที่มีการศึกษาวิจัยแต่อยู่ในขั้นตอนที่สองทั้งสิ้น คือ paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine, temozolomide⁽²⁴⁾ ผู้ป่วยที่มีระยะเวลาที่อาการสงบหลังจบเคมีบำบัดรอบสุดท้ายสั้นกว่า 3 เดือน เป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคเลว ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเป็นการเฉพาะสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ยังคงแนะนำให้ใช้ topotecan หากสภาพร่างกายของผู้ป่วยยังแข็งแรงพอ

ตาราง : สูตรยาเคมีบำบัด ที่แนะนำสำหรับ LD-SCLC			
Regimens	Agents	Dose	ORR/survival
PE ⁽²⁵⁾	cisplatin etoposide	60 mg/m ² , day 1 120 mg/m ² *, days 1-3 every 3 weeks *แนะนำขนาดยาในผู้ป่วยชาวไทย ที่ 100 mg/m ²	87% / 19 m
CarboE ⁽²⁶⁾	carboplatin etoposide	AUC 6**, day 1 100 mg/m ² , days 1-3 every 3 weeks **แนะนำขนาดยาในผู้ป่วยชาวไทย ที่ AUC = 5	76% / 17.5 m
ตาราง : สูตรยาเคมีบำบัด ที่แนะนำสำหรับ ED-SCLC			
Regimens	Agents	Dose	ORR/survival
PE ⁽²⁷⁾	cisplatin etoposide	80 mg/m ² , day 1 80 mg/m ² **, days 1-3 every 3 weeks	22CR% / 11.4 m
CAV ⁽²⁸⁾	cyclophosphamide doxorubicin vincristine	1,000 mg/ m ² , day 1 50 mg/ m ² , day 1 1.4 mg/ m ² , day 1* every 3 weeks	___/31 wks
Irinotecan/cisplatin ⁽¹⁰⁾	Irinotecan cisplatin	60 mg/ m ² , days 1, 8, 15 60 mg/ m ² , day 1 every 3 weeks	84.4% / 12.8 m
Topotecan ⁽¹⁸⁾	Topotecan (IV)	1.5 mg/ m ² /d, days 1-5 หรือ 4 mg/ m ² /week, 12 weeks ^(22, 23)	
<ul style="list-style-type: none"> *Maximum total dose, 2 mg per injection. หมายเหตุ สามารถใช้ carboplatin AUC 5-6, day 1 แทน cisplatin ได้ ถ้าต้องการลดอาการไม่พึงประสงค์จาก cisplatin ได้แก่ ความจำเป็นในการให้สารน้ำเพื่อ hydration, ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง, อาการคลื่นไส้อาเจียน เป็นต้น 			

เอกสารอ้างอิง

1. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24:4539-4544
2. Micke P, Faldum A, Metz T, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer—what limits limited disease Lung Cancer 2002; 37:271-276
3. Albain KS, Crowley JJ, Le Blanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2580-patient Southwest Oncology Group database. *J Clin Oncol* 1990;8:1563-1574
4. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance, epidemiologic, and end results evaluation of the role of surgery for stage 1 small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:215-219
5. Pignon JP, Arriaga R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-1624
6. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10:890-895
7. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993;11:336-344
8. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer : results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:4665-4672.
9. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin —or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012;30:1692-1698
10. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer *N Engl J Med* 2002;346:85-91
11. Lara PN, Jr., Natale R, Crowley J et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009;27:2530-2535
12. Hanna N, Bunn PA, Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer 10.1200/JCO.2005.04.8595. *J Clin Oncol* 2006;24:2038-2043
13. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26:4261-4267
14. Wolf M, Tebbe S, Fink T. First line chemotherapy in metastatic small cell lung cancer (SCLC). *Lung Cancer* 2004 (Suppl.2) S223-S234
15. Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicenter randomized trial. Medical research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet* 1996;348:563-566
16. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:577-580
17. Matsui K, Masuda N, Yana T, et al. Carboplatin calculated with Chatelut's formula plus etoposide for elderly patients with small-cell lung cancer. *Intern Med* 2001;40:603-606

18. vonPawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J ClinOncol* 1999;17:658-667.
19. Huber RM, Reck M, Gosse H, et al. Efficacy of a toxicity-adjusted topotecan therapy in recurrent small cell lung cancer. *EurRespir J* 2006;27:1183-1189.
20. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J ClinOncol* 2006;24:5441-5447.
21. Jotte R, Von Pawel J, Spigel DR, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan (Topo) as secone-line treatment for small cell lung cancer (SCLC) [abstract]. *J ClinOncol* 2011;29(Suppl 15) :Abstract 7000.
22. Shipley DL, Hainsworth JD, Spigel DR, et al. Topotecan: weekly intravenous (IV) schedule similar to standard 5-day IV schedule as second-line therapy for relapsed small cell lung cancer (SCLC) — a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial [abstract] *J ClinOncol*. 2006;24:384s. Abstract 7083.
23. Murhpy PB, Hainsworth JD, Spigel DR, et al. Topotecan—single agent activity in a weekly intravenous (IV) schedule for first-line therapy in poor prognosis extensive stage small cell lung cancer (SCLC): a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial [abstract] *Proc Am SocClinOncol*. 2006;24:18s. Abstract 17000.
24. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J ThoracOncol* 2007;2:348-354
25. Turrisi AT III, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radio therapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatinand etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-71
26. Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E, et al. Randomized comparison of early versus late yperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol* 2001; 12(9): 1231-8
27. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, et al. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J ClinOncol* 1994; 12(10): 2022-34.
28. Hong WK, Nicaise C, Lawson R et al. Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dosecyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung: aandomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J ClinOncol* 1989; 7(4): 450-6.

แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งปอดด้วยพยาธิวิทยา

ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย

คณะอนุกรรมการผู้จัดทำ

- | | |
|--------------------------------------|-----------------|
| 1. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนิรัชร | เลิศประเสริฐสุข |
| 2. แพทย์หญิงภานินี | ถาวรังกูร |
| 3. นายแพทย์อนุชา | ตั้งทางธรรม |
| 4. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ปุณชวิษฐ์ | จันทรานูวัฒน์ |
| 5. รองศาสตราจารย์นายแพทย์มานะ | โรจนวุฒนันท์ |
| 6. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงรุจิรา | เรืองจิระอุไร |
| 7. อาจารย์นายแพทย์อาทิตย์ | จินาวัฒน์ |

การเตรียมสิ่งส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัยโรคมะเร็งจากปอด

1. น้ำล้างปอด (bronchoalveolar lavage, BAL) และน้ำล้างหลอดลม (bronchial washing, BW) ควรส่งมาสดภายใน 30 นาทีหลังการตรวจ หากไม่สามารถส่งได้ให้เก็บไว้ในตู้เย็น 4-6 °ซ แล้วส่งภายใน 24 ชั่วโมง หากจะต้องเก็บไว้นาน ให้ผสม 50% ethanol ปริมาณเท่า ๆ กับ สิ่งส่งตรวจ (final dilution 25% ethanol) ในห้องปฏิบัติการหลายแห่งสามารถเตรียม Saccomanno' fixative โดยผสมด้วยสัดส่วน 1:1 เท่ากับปริมาณสิ่งส่งตรวจก่อนนำแช่ตู้เย็น

หากต้องส่งห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาภายนอก ให้ห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลทำเสมียร์โดยขั้นตอนการเตรียมดังต่อไปนี้

- เทของเหลวลงใน centrifuge tube นำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 1500-2000 รอบ ต่อ นาที นาน 10 นาที
- เทส่วน supernatant ทิ้งแล้วใช้ Pasteur pipette ดูดเอา pellet มาหยดลงบนสไลด์
- ทำเสมียร์โดยการใช้สไลด์อีกแผ่นหนึ่งประกบ หรือใช้สันสไลด์ไล่อำเสมียร์ เช่นเดียวกับการทำ blood smear
- ถ้าสิ่งส่งตรวจเป็นของเหลวสด ให้จุ่มสไลด์ที่เตรียมลงใน 95% ethanol ทันที ในขณะที่สไลด์ยังเปียกอยู่ (wet fixed) หลังจากแช่ไว้ประมาณ 30 นาที นำออกมาผึ่งให้แห้ง แล้วส่งห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาเพื่อนำไปย้อมต่อไป
- ถ้าสิ่งส่งตรวจมี Saccomanno's fixative ผสมอยู่แล้ว ให้ปล่อยสไลด์ผึ่งลมให้แห้งสนิทก่อนนำไปส่งห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยา
- ควรเตรียมเสมียร์ประมาณ 4 สไลด์ต่อหนึ่งสิ่งส่งตรวจ

2. น้ำจากช่องปอด (pleural effusion) มักมีปริมาณโปรตีนสูง และควรส่งมาสด โดยไม่ต้องเติมสารใด ๆ ลงไปทั้งสิ้น ยกเว้น heparin 1:1000 เพื่อป้องกันการก่อตัวของลิ่มเลือดหรือ fibrin สามารถเก็บตัวอย่างไว้ในตู้เย็น (4-6 °ซ) ได้ถึง 72 ชั่วโมง

หากต้องส่งห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาภายนอกให้ห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลทำเสมียร์โดยขั้นตอนการเตรียมดังต่อไปนี้

- เทสิ่งส่งตรวจที่ได้ใน centrifuge tube ถ้าสิ่งส่งตรวจมีปริมาณมากให้ใช้ pipette ดูด หรือค่อย ๆ เทตะกอน พยายามหลีกเลี่ยงลิ่มเลือดหรือ fibrin
- นำสิ่งส่งตรวจใน centrifuge tube ไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 1500-2000 รอบต่อ นาที นาน 10 นาที

- เทส่วน supernatant ทิ้งแล้วเติม phosphate buffer saline (PBS) หรือเทน้ำยาเลี้ยงเซลล์ประมาณ 5 มิลลิลิตร
- ใช้ Pasteur pipette ดูดเข้าออกเพื่อ resuspend pellet ที่ได้ แล้วดูดเอาส่วนผสมทั้งหมดใส่ลงใน centrifuge tube ขนาด 15 มิลลิลิตร
- ปั่นเหวี่ยงอีกประมาณ 5 นาที ที่ความเร็ว 1500-2000 รอบต่อนาที
- เท supernatant ทิ้ง แล้วใช้ Pasteur pipette ดูดเอา pellet มาหยดลงบนสไลด์
- ทำสเมียร์โดยการใส่สไลด์อีกแผ่นหนึ่งประกบ หรือใช้สันสไลด์ไถทำสเมียร์ เช่นเดียวกับการทำ blood smear
- เตรียมสเมียร์ประมาณ 4 สไลด์
- การทำ cell block จากน้ำล้างปอด น้ำล้างหลอดลม หรือน้ำในช่องปอด หากมีตะกอนหรือมีชิ้นเนื้อขนาดใหญ่ใช้ forceps คีบออกมาห่อด้วยกระดาษสา หรือ sample pack เก็บไว้ใน cassette แช่ 10% neutral buffered formalin (NBF) 4-6 ชั่วโมง ถ้าไม่มีตะกอน เช่น fluid เตรียม cell block ได้ 2 วิธี

1. ใช้ phosphate buffered saline (PBS)

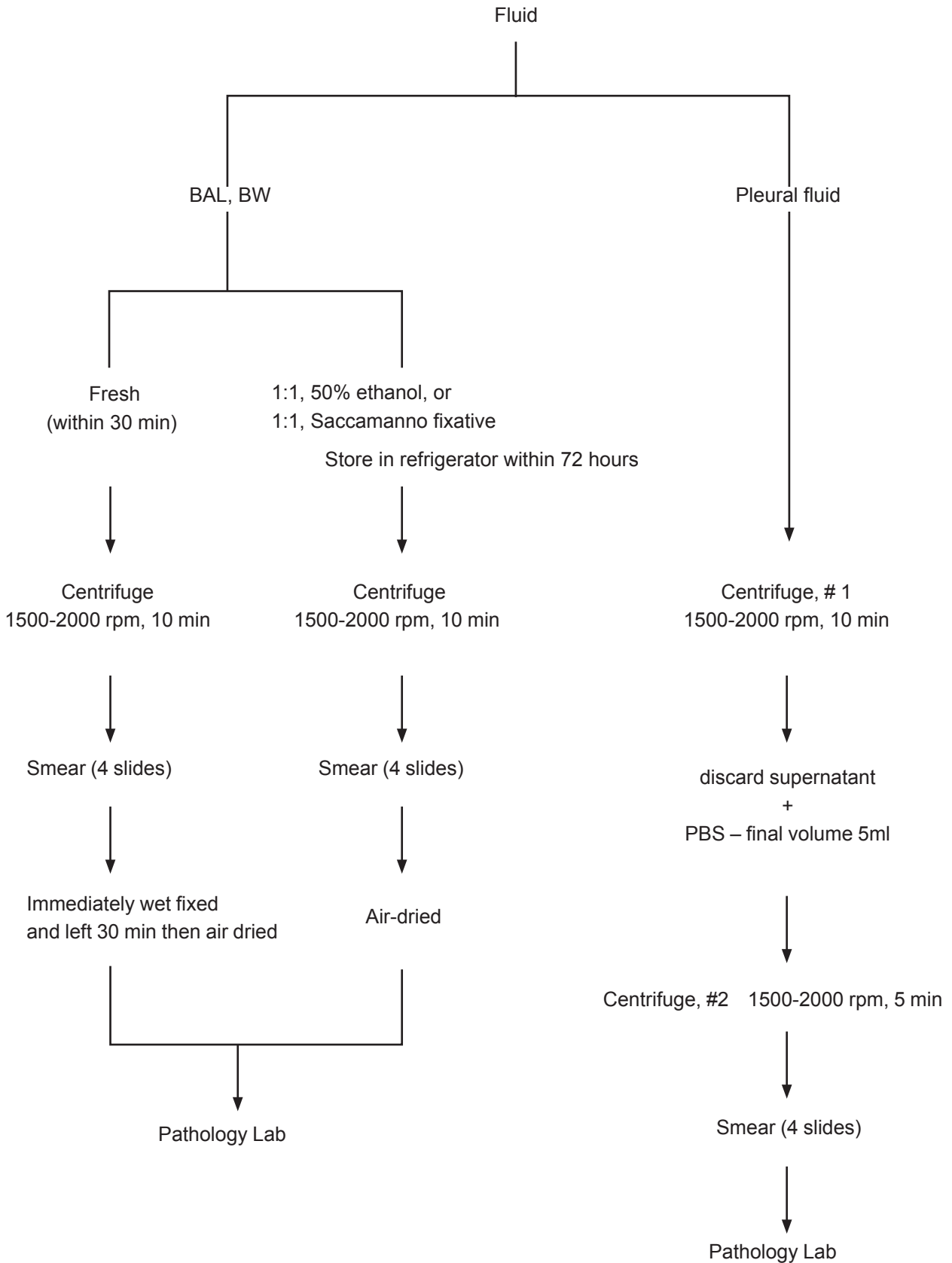
- 1.1 ใช้ fluid ประมาณ 50 มิลลิลิตร ใส่ conical vial ปั่น 3500 rpm นาน 5 นาที แล้วดูด supernatant ออกทิ้ง
- 1.2 เติม PBS 20 มิลลิลิตร ปั่น 3500 rpm นาน 10 นาที ดูด supernatant ทิ้ง
- 1.3 ทำซ้ำ 1.2 อีกครั้งหนึ่ง
- 1.4 Pellet ควรจับตัวเป็นก้อน ใช้คีมคีบออกมา หรือกรวยกระดาษสา หรือใส่ sample pack เก็บใน cassette แช่ 10% NBF นาน 4-6 ชั่วโมง

2. ใช้ Nalphan Alcohol Fixative Solution (NAFS) ประกอบด้วย

40% formaldehyde 1 ส่วน + 95% Ethanol 9 ส่วน (40% formaldehyde : 95% ethanol = 1:9)

เตรียมใหม่ทุกครั้งก่อนใช้งาน

- 2.1 ใช้ fluid 25-50 มิลลิลิตร ปั่น 4000 rpm นาน 6 นาที แล้วดูด supernatant ออก
- 2.2 เติม NAFS ทิ้งไว้ 45 นาที
- 2.3 ปั่น 4000 rpm 6 นาที แล้วดูด supernatant ออก
- 2.4 ห่อ pellet ที่ได้ใส่ใน cassette แล้วแช่ใน 80% Ethanol จนเอาเข้าเครื่อง processor



3. **Fine needle aspiration (Direct lung tap, Wang's needle aspiration) และ Bronchial brushing** ให้จุ่มสไลด์ที่เตรียมลงใน 95% ethanol ทันที ในขณะที่สไลด์ยังเปียกอยู่ (wet fixed) หลังจากแช่ไว้ประมาณ 30 นาทีนำออกมาผึ่งให้แห้งแล้วส่งห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาเพื่อให้ย้อมสไลด์ต่อไป

4. ชิ้นเนื้อปอดขนาดเล็กจากการทำ biopsy:

ให้บันทึกจำนวนชิ้นเนื้อ ตำแหน่ง และหัตถการของสิ่งส่งตรวจทั้งในใบ request และฉลากที่ติดภาชนะสิ่งส่งตรวจชิ้นเนื้อขนาดเล็ก 0.1-0.2 เซนติเมตร ให้แช่ใน 10% NBF ทันที (หากชิ้นเนื้อเป็นเพียง exudates หรือ คราบเลือด การใช้กระดาษกรองรองชิ้นเนื้อหรือท่อ จะช่วยในการนับจำนวนให้ตรงกันระหว่างแพทย์ผู้ส่งตรวจและพยาธิแพทย์ จะทำให้การบันทึกและการอ่านผลแน่นอนขึ้น ไม่ควรใช้ผ้าก๊อช สำลี หรือกระดาษทิชชูห่อชิ้นเนื้อ)

5. ชิ้นเนื้อปอดขนาดใหญ่จากการผ่าตัด

ให้บันทึกตำแหน่งของการผ่าตัด ได้แก่ ปอดซ้าย – ขวา, กลีบบน-กลาง-ล่าง (lobectomy) หรือปอดทั้งหมด (pneumonectomy), ตำแหน่งของรอยโรค (segment ในปอด) และแยกต่อมน้ำเหลืองตำแหน่งต่าง ๆ ให้ชัดเจน เพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัย หากมีเลือดคาวอยู่มาก ควรเช็ดคราบเลือดออกก่อนแช่ชิ้นเนื้อปอดใน 10% NBF บรรจุในถุงพลาสติก 2 ชั้น ปิดปากถุงแยกกัน อย่าให้มีอากาศค้างในถุงมากเกินไป ถุงอาจโป่งแตกออกระหว่างการส่ง

หากใช้เวลานานในการส่ง (นานกว่า 24 ชั่วโมง) ให้ฉีด formalin (10% NBF) ประมาณ 200-500 มิลลิลิตร ลงในปลายท่อหลอดลม (bronchial margin) ผ่านหลอดลมใหญ่เข้าไปในปอด หากฉีด formalin แล้วไม่เข้าปอดให้เลิกปฏิบัติดังนี้

1. ในกรณีที่ เป็น central lesion ให้เปิดเข้าหาก่อนตามแนวหลอดลม วัดและบันทึกขนาดของก้อน

2. ในกรณีที่ เป็น peripheral lesion ให้ตัดผ่านก้อนตั้งฉากกับ pleural surface โดยไม่ต้องผ่านตำแหน่งที่มี pleural surface retraction วัดและบันทึกขนาดของก้อน

แล้วแช่ชิ้นเนื้อปอดใน 10% NBF 2 เท่าของปริมาณเนื้อปอด

ในสถาบันที่มีห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยา ควรส่งชิ้นเนื้อหลังผ่าตัดมายังห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาทันที เพื่อที่พยาธิแพทย์จะได้ทำการวัดขนาดและชั่งน้ำหนักของสิ่งส่งตรวจและขนาดรอยโรคหรือก้อน ก่อนที่จะทำการผ่าเปิดชิ้นเนื้อปอดตามมาตรฐานการตรวจทางพยาธิวิทยาและแช่ใน 10% NBF เพื่อความถูกต้องแม่นยำในการประเมินขนาดชิ้นเนื้อและรอยโรค ตลอดจนการวินิจฉัยโรค ก่อนแช่ชิ้นเนื้อใน formalin เพื่อรักษาสภาพ

การวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดและการรายงานผลพยาธิวิทยา

1. การอ่านผลทางเซลล์วิทยา (Cytology report):

1.1 ตัวอย่าง สิ่งส่งตรวจเพื่ออ่านผลเซลล์วิทยาได้แก่

- เสมหะ
- น้ำล้างปอด (bronchoalveolar lavage BAL) และ น้ำล้างหลอดลม (bronchial washing BW)
- Bronchial brushing
- น้ำจากช่องปอด (pleural fluid)
- สเมียร์จากการทำ direct lung tap (DLT) และ needle aspiration
- Cell block จากสารน้ำ

1.2 Adequacy ให้รายงานเฉพาะกรณีที่เซลล์ไม่เพียงพอต่อการวินิจฉัย (Inadequate for diagnosis)

1.3 วินิจฉัยตามเกณฑ์ของ Guidelines of the Papanicolaou society of Cytopathology for the Examination of Cytologic Specimens Obtained from the Respiratory Tract

สำหรับ FNA ของปอดแนะนำให้วินิจฉัยเป็น 5 ระดับ ดังนี้

- 1) nondiagnostic specimen
- 2) specific benign lesions ได้แก่ benign tumor ทุกชนิด, inflammatory processes, และ infectious agents
- 3) atypical cells present, probably benign
- 4) atypical, suspicious for malignancy
- 5) malignancy present ควรระบุ histologic type ของ carcinoma ถ้าสามารถทำได้

2. การอ่านผลชิ้นเนื้อ (Surgical pathology report)

2.1 ชิ้นเนื้อจากการทำ biopsy

ตัวอย่างชิ้นเนื้อมะเร็งจะต้องมีการอ่านตามหลักฐานที่ได้เพื่อแยกชนิดของเซลล์มะเร็งให้ชัดเจน ไม่ว่าจะเป็นการแยกระหว่าง NSCLC หรือ SCLC และ การแยกมะเร็งชนิด adenocarcinoma ในกลุ่ม NSCLC ถ้ามีชิ้นเนื้อตั้งแต่ 5 ชิ้นขึ้นไปให้แยกเป็น 2 paraffin blocks

แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งปอดกลุ่ม non-small cell lung carcinoma (NSCLC) จากชิ้นเนื้อขนาดเล็ก (small biopsy)

ผู้ป่วยมะเร็งปอดส่วนใหญ่ที่มาพบแพทย์ครั้งแรกมักเป็นมะเร็งระยะแพร่กระจาย ไม่สามารถให้การรักษาด้วยการผ่าตัดได้ ดังนั้นการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาจึงอาศัยการตรวจจากชิ้นเนื้อขนาดเล็กเป็นหลัก นอกจากนี้การรักษาหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการใช้ยาเคมีบำบัด และ/หรือการฉายรังสี ตลอดจนการใช้ยาที่จำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็ง (targeted therapy) ซึ่งมีความแตกต่างกันระหว่างมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma (ADC) และ squamous cell carcinoma (SQCC) ดังนั้นจึงมีความจำเป็นจะต้องวินิจฉัยแยกชนิดของมะเร็งจากชิ้นเนื้อขนาดเล็ก

มะเร็งที่มีการจำแนกของเซลล์ดีมากหรือดีปานกลาง (well or moderate differentiation) มักจะไม่มีปัญหาในการวินิจฉัยแยกโรค เช่น พบ glandular formation, papillary pattern หรือ lepidic pattern ใน ADC หรือ พบ intercellular bridges และ keratin pearl ใน SQCC (รูปที่ 1a)

แต่มะเร็งที่มีการจำแนกของเซลล์ไม่ดี (poor differentiation) มักจะไม่สามารถให้การวินิจฉัยแยกชนิดของมะเร็งได้จากการตรวจ H&E stained slide เพียงอย่างเดียว จำเป็นจะต้องย้อมพิเศษเพิ่มเติม ขณะเดียวกันการตรวจเพิ่มเติมจะต้องไม่ทำให้สูญเสียชิ้นเนื้อไปมากเกินไป เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด ADC บางรายจำเป็นจะต้องได้รับการตรวจทางโมเลกุล (molecular study) จากชิ้นเนื้อดังกล่าวในภายหลัง เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาการรักษาด้วย targeted therapy อีกด้วย

ดังนั้นเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยมะเร็งปอด จึงมีแนวทางการตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อแยกชนิดมะเร็งปอดในกลุ่ม NSCLC จากชิ้นเนื้อขนาดเล็กดังนี้ (แผนผังที่ 1)

ขั้นตอนที่ 1 ชิ้นเนื้อที่มีการจำแนกตัวชัดเจน (well to moderate differentiation) ของมะเร็งแต่ละชนิด สามารถให้การวินิจฉัยได้เลยว่าเป็น ADC หรือ SQCC หรืออื่นๆ กรณีที่ให้การวินิจฉัยเป็น ADC ควรระบุ growth pattern หากสามารถประเมินได้ (รูปที่ 1b-d) ADC ที่ปรากฏเฉพาะ lepidic pattern ให้รายงานเพิ่มเติมว่า “Invasive component cannot be excluded” หากเซลล์มะเร็งเป็นชนิด mucinous คือมีรูปร่างเป็น tall columnar และมีชัชโทพลาซึมปริมาณมากติดสีชมพูหรือสีฟ้าอมเทา จะต้องรายงานระบุว่าเป็น mucinous ADC แต่หากไม่พบลักษณะที่ชัดเจนของ ADC หรือ SQCC ดังกล่าวข้างต้นจะจัดอยู่ในกลุ่มของ NSCLC, not otherwise specified (NOS) ซึ่งมะเร็งกลุ่มนี้ควรจะต้องตรวจพิเศษเพิ่มเติมต่อไปในขั้นตอนที่ 2 หากสามารถพึงกระทำได้

ขั้นตอนที่ 2 แยกชนิดของ NSCLC, NOS โดยอาศัยการตรวจพิเศษเพิ่มเติมได้แก่ immunohistochemical stain (TTF-1, p40 หรือ p63 และ CK5/6) และ mucicarmine stain แนวทางการแปลผล immunohistochemical stain แสดงในตารางที่ 1 หากการตรวจพิเศษดังกล่าวได้ผลที่เข้าได้กับ ADC คือ เซลล์มะเร็งย้อมติด TTF-1 และ/หรือ mucicarmine จะให้การวินิจฉัยว่าเป็น “NSCLC, favor ADC (supported by special stains)” (รูปที่ 2)

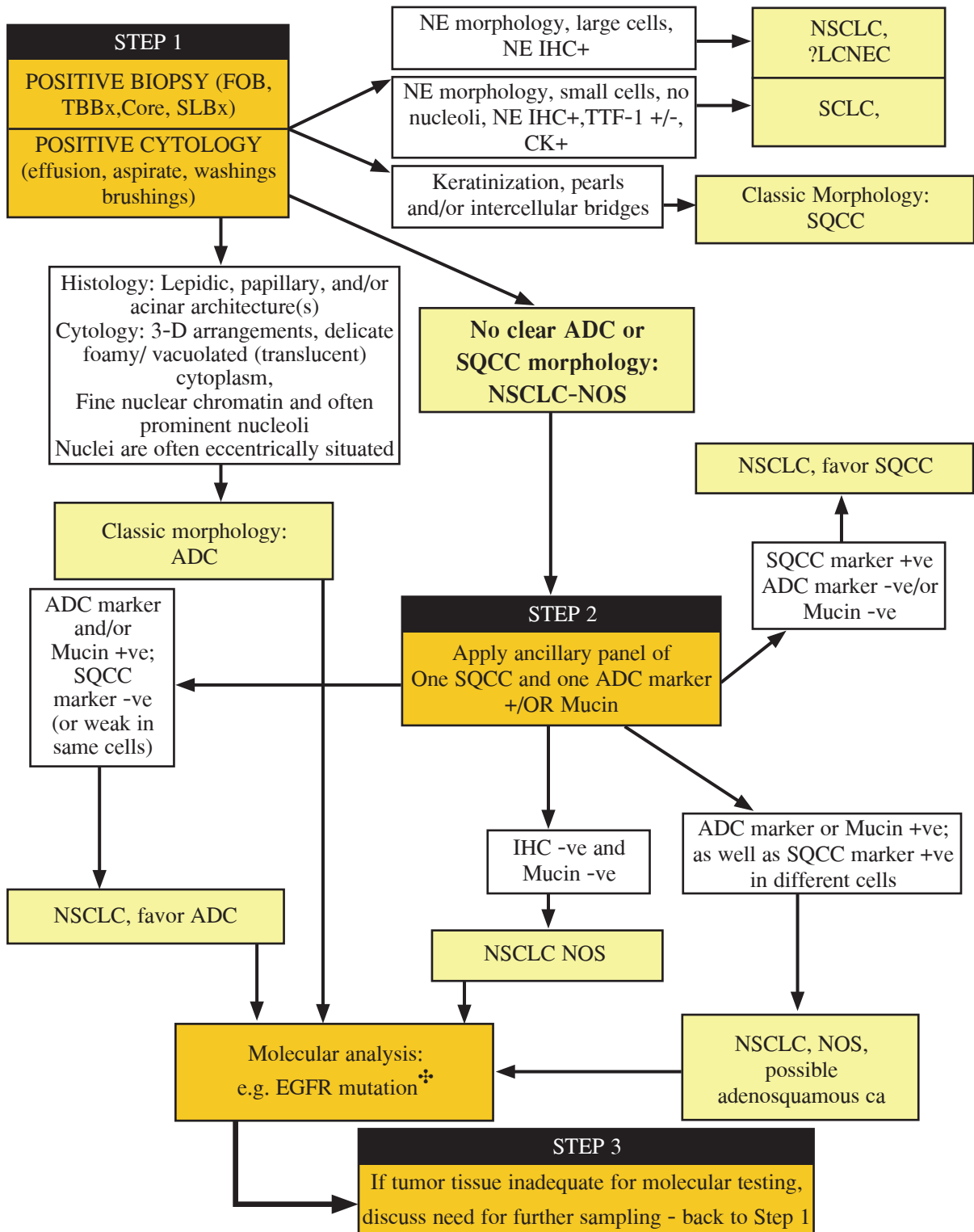
หากการตรวจพิเศษดังกล่าวได้ผลเข้าได้กับ SQCC คือ เซลล์มะเร็งย้อมติด p63 และ/หรือ CK5/6 และไม่ติด TTF-1 และ mucicarmine จะให้การวินิจฉัยว่าเป็น “NSCLC, favor SQCC (supported by special stains)” (รูปที่ 3) หากการตรวจพบการติดสีเข้มของทั้ง TTF-1 และ p40 หรือ p63/CK5/6 แต่ติดในเซลล์มะเร็งคนละกลุ่มอย่างชัดเจน จะให้การวินิจฉัยว่าเป็น “NSCLC, NOS” และเขียนอธิบายเพิ่มเติม (comment) ในรายงานว่า มะเร็งชนิดนี้อาจจะเป็น adenosquamous carcinoma หากการตรวจ พิเศษให้ผลลบทั้งหมด จะให้การวินิจฉัยว่าเป็น “NSCLC, NOS”

ขั้นตอนที่ 3 การตรวจทางโมเลกุลจะตรวจในกลุ่มที่เป็น หรือมีโอกาสเป็น ADC ได้แก่ กลุ่มที่ รายงานผลว่าเป็น “classic ADC”, “NSCLC, favor ADC”, “NSCLC, NOS” และ “NSCLC, NOS, possible adenosquamous carcinoma”

ทั้งนี้ข้อควรระวังในการวินิจฉัยโดยอาศัยการย้อมพิเศษเพิ่มเติมคือ immunohistochemical stain แต่ละชนิด ไม่ได้มีความจำเพาะต่อชนิดของมะเร็งนั้น ๆ 100 เปอร์เซ็นต์ และสามารถตรวจให้ผลบวกในมะเร็งอื่น ๆ ที่อยู่นอกปอดได้ นอกจากนี้ความจำเพาะของ TTF-1 ต่อมะเร็งปอดชนิด ADC ยังขึ้นอยู่กับ clone ที่เลือกใช้ และจากการศึกษาพบว่า TTF-1 clone 8G7G3/1 จะมีความจำเพาะต่อ ADC มากกว่า clone SPT24 ซึ่งอาจจะให้ผลบวกใน SQCC ได้ด้วย⁽¹⁾

(Ref: Matoso A, Singh K, Jacob R, Greaves WO, Taveres R, Noble L, et al. Comparison of thyroid transcription factor-1 expression by 2 monoclonal antibodies in pulmonary and nonpulmonary primary tumors. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2010;18(2):142-9.) จึงควรระมัดระวังในการแปลผลการตรวจวินิจฉัย และเชื่อมโยงกับ อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย ตลอดจนภาพถ่ายรังสีร่วมด้วยเสมอ

แผนผังที่ 1 แสดงแนวทางการตรวจวินิจฉัย NSCLC ในชิ้นเนื้อขนาดเล็ก (อ้างอิงตาม IASLC/ATS/ERS classification for lung adenocarcinoma, 2011)



การวินิจฉัยโดยอาศัยการตรวจ immunohistochemistry	TTF-1*	p40*orp63*
NSCLC, favor adenocarcinoma	+ [#] (focal or diffuse)	+ [#] (focal or diffuse)
NSCLC, favor adenocarcinoma	+ [#] (focal or diffuse)	+ [#] (focal or diffuse)
NSCLC, favor adenocarcinoma	+ (focal or diffuse)	-
NSCLC, favor squamous cell carcinoma	-	+**
NSCLC, favor squamous cell carcinoma	-	+**
NSCLC, NOS	-	-

ตารางที่ 1 แสดงการแปลผล immunohistochemical stain (อ้างอิงจาก WHO classification of number of the lung, pleura, thymus and heart, 2015)

* การแปลผลบวกของ TTF-1 และ p63 จะต้องติดนิวเคลียสของเซลล์มะเร็ง

การศึกษาปัจจุบันพบว่า p40 มีความจำเพาะและไวต่อการตรวจสำหรับบอก squamous differentiation ได้ดีที่สุดในขณะที่ p63 มีความจำเพาะน้อยกว่าและตรวจพบใน adenocarcinoma ได้ถึง 1/3 ของเคส จึงแนะนำให้เลือกใช้ p40 คู่กับ TTF-1 ในการตรวจเพื่อแยกกลุ่มโรค

การแปลผลว่าเป็น adenocarcinoma ในเซลล์มะเร็งที่ให้ผลบวกทั้ง TTF-1 และ p40 และ/หรือ p63 จะต้องเป็นเซลล์กลุ่มเดียวกัน (same population)

** การแปลผลบวกของ p40 และ/หรือ p63 ที่จะบ่งชี้ว่าน่าจะเป็น SQCC นั้น จะต้องมีความเข้มของการติดสีอย่างน้อยปานกลาง (moderate) และติดทั่วๆ (diffuse) และควรใช้ความระมัดระวังในการแปลผลเนื่องจากสามารถติดเป็นหย่อมๆ (patchy) หรือจางๆ (weak) ใน ADC ได้ ซึ่งในกรณีดังกล่าวควรให้การวินิจฉัยว่าเป็น NSCLC, NOS

การวินิจฉัยมะเร็งปอดกลุ่ม Neuroendocrine tumor

Pathology of Small cell lung cancer (SCLC)

Histologic type	TC	AC	LCNEC	SCLC
NE morphology	yes	yes	yes	Typical small cell CA
Nuclear pleomorphism	minimal	yes	yes	yes,<3-4 Lymphocytes
Distinct nucleoti	no	maybe	yes	no
Mitosis/2mm ²	<2	2-10	>10	>10
Necrosis	no	yes, minimal	yes	yes, pronounced
Shape	R,O,S	R,O,S	R,O,P	R,O,S; N/C increased
Other				Crush artifact,mold,Azz

Histologic type: TC=typical carcinoid, AC=atypical carcinoid, LCNEC=large cell neuroendocrine carcinoma, SCLC=small cell lung carcinoma, ND=neuroendocrine differentiation

Cellular shapes: R-round, O-oval, S-Spindle, P-polygonal.

Other: Azz=Azzopardi's effect

Immunohistochemistry for SCLC diagnosis

Histologic type	TC	AC	LCNEC	SCLC
Chomogranin	Diffuse	Less diffuse	Average 30%	vary
	80-100 % case		80% case	40-60 % case
Synaptophysin	Diffuse	Less diffuse	Average 45%	vary
	80-100 % case		80% case	40-80 % case
TTF-1	0-35 % case		40-70 % case	50-95 % case
Ki-67	<10%		>25%	
CD56	Diffuse		usually diffuse	

2.2 ชิ้นเนื้อจากการผ่าตัด Surgical Specimen อ่านตาม guideline ของ CAP โดยมี check list ตามลำดับ⁽⁷⁾ ดังนี้

LUNG: Resection

Select a single response unless otherwise indicated.

Specimen

- Lung
- Lobe(s) of lung (specify): _____
- Bronchus (specify): _____
- Other (specify): _____
- Not specified

Procedure

- Major airway resection
- Wedge resection
- Segmentectomy
- Lobectomy
- Bilobectomy
- Pneumonectomy
- Other (specify): _____
- Not specified

Specimen Integrity

- Intact
- Disrupted
- Indeterminate

Specimen Laterality

- Right
- Left
- Not specified

Tumor Site (select all that apply)

- Upper lobe
- Middle lobe
- Lower lobe
- Mainstem bronchus
- Other(s) (specify): _____
- Not specified

Tumor Size

- Greatest dimension: ___ cm
- + Additional dimensions: ___ x ___ cm
- Cannot be determined

Tumor Focality (Note A)

- Unifocal
- Separate tumor nodules in same lobe
- Separate tumor nodules in different lobes (specify sites): _____
- Synchronous carcinomas (specify sites): _____
- Cannot be determined

Histologic Type (Note B)

- Carcinoma, type cannot be determined
- Non-small cell carcinoma, subtype cannot be determined
- Small cell carcinoma
- Combined small cell carcinoma (small cell carcinoma and non-small cell component) (specify type of non-small cell carcinoma component: _____)
- Squamous cell carcinoma
- Squamous cell carcinoma, papillary variant
- Squamous cell carcinoma, clear cell variant
- Squamous cell carcinoma, small cell variant
- Squamous cell carcinoma, basaloid variant
- Adenocarcinoma
- Adenocarcinoma, lepidic predominant
- Adenocarcinoma, acinar predominant
- Adenocarcinoma, papillary predominant
- Adenocarcinoma, solid predominant
- Adenocarcinoma, micropapillary predominant
- Minimally invasive adenocarcinoma
- Adenocarcinoma in situ
- Mucinous adenocarcinoma
- Fetal adenocarcinoma
- Enteric adenocarcinoma
- Large cell carcinoma
- Large cell neuroendocrine carcinoma
- Combined large cell neuroendocrine carcinoma (specify type of other non-small cell carcinoma component: _____)
- Basaloid carcinoma
- Lymphoepithelioma-like carcinoma
- Clear cell carcinoma
- Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype
- Adenosquamous carcinoma
- Sarcomatoid carcinoma
- Pleomorphic carcinoma
- Spindle cell carcinoma
- Giant cell carcinoma
- Carcinosarcoma
- Pulmonary blastoma
- Typical carcinoid tumor
- Atypical carcinoid tumor
- Mucoepidermoid carcinoma
- Adenoid cystic carcinoma
- Epithelial-myoepithelial carcinoma
- Other (specify): _____

+ Histologic Grade (Note C)

- Not applicable
 GX: Cannot be assessed
 G1: Well differentiated
 G2: Moderately differentiated
 G3: Poorly differentiated
 G4: Undifferentiated
 Other (specify): _____

Visceral Pleura Invasion (Note D)

- Not identified
 Present
 Indeterminate

Tumor Extension (select all that apply) (Note E)

- Not applicable
 Not identified
 Superficial spreading tumor with invasive component limited to bronchial wall
 Tumor involves main bronchus 2 cm or more distal to the carina
 Parietal pleura
 Chest wall
 + Specify involved structure(s): _____
 Diaphragm
 Mediastinal pleura
 Phrenic nerve
 Parietal pericardium
 Tumor in the main bronchus less than 2 cm distal to the carina but does not involve the carina
 Mediastinum
 + Specify involved structure(s): _____
 Heart
 Great vessels
 Trachea
 Esophagus
 Vertebral body
 Carina
 Other (specify): _____

Margins (select all that apply) (Note F)

If all margins uninvolved by invasive carcinoma:

Distance of invasive carcinoma from closest margin: ___ mm

Specify margin: _____

Bronchial Margin

- Not applicable
 Cannot be assessed
 Uninvolved by invasive carcinoma and carcinoma in situ
 Involved by invasive carcinoma
 Involved by carcinoma in situ

Vascular Margin

- Not applicable
 Cannot be assessed
 Uninvolved by invasive carcinoma
 Involved by invasive carcinoma

Parenchymal Margin

- Not applicable
 Cannot be assessed
 Uninvolved by invasive carcinoma
 Involved by invasive carcinoma

Other Attached Tissue Margin (required only if applicable)

Specify margin: _____

- Cannot be assessed
 Uninvolved by invasive carcinoma
 Involved by invasive carcinoma

Treatment Effect (required only if applicable) (Note G)

- Cannot be determined
 Greater than 10% residual viable tumor
 Less than 10% residual viable tumor

+ Tumor Associated Atelectasis or Obstructive Pneumonitis (Note H)

- + Extends to the hilar region but does not involve entire lung
 + Involves entire lung

Lymph-Vascular Invasion (select all that apply) (Note I)

- Not identified
 Present
 - + Lymphatic
 - + Arterial
 - + Venous Indeterminate

+ Lymph Nodes (Note J)

- + Extranodal extension
 + Not identified
 + Present

Pathologic Staging (pTNM) (Note J)TNM Descriptors (required only if applicable) (select all that apply)

- m (multiple primary tumors)
 r (recurrent)
 y (posttreatment)

Primary Tumor (pT)

- pTX: Cannot be assessed, or tumor proven by presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
 pT0: No evidence of primary tumor
 pTis: Carcinoma in situ

- ___ pT1a: Tumor 2 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (ie, not in the main bronchus); or
Superficial spreading tumor of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximally to the main bronchus
- ___ pT1b: Tumor greater than 2 cm, but 3 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (ie, not in the main bronchus)
- ___ pT2a: Tumor greater than 3 cm, but 5 cm or less in greatest dimension surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (ie, not in the main bronchus); or
Tumor 5 cm or less in greatest dimension with any of the following features of extent: involves main bronchus, 2 cm or more distal to the carina; invades the visceral pleura; associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung
- ___ pT2b: Tumor greater than 5 cm, but 7 cm or less in greatest dimension
- ___ pT3: Tumor greater than 7 cm in greatest dimension; or
Tumor of any size that directly invades any of the following: parietal plural chest wall (including superior sulcus tumors), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium; or
Tumor of any size in the main bronchus less than 2 cm distal to the carina but without involvement of the carina; or
Tumor of any size associated with atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung; or
Tumors of any size with separate tumor nodule(s) in same lobe
- ___ pT4: Tumor of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina; or
Tumor of any size with separate tumor nodule(s) in a different lobe of ipsilateral lung (Note A)

Regional Lymph Nodes (pN)

- ___ pNX: Cannot be assessed
- ___ pN0: No regional lymph node metastasis
- ___ pN1: Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes, and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
- ___ pN2: Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
- ___ pN3: Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)

___ No nodes submitted or found

Number of Lymph Nodes Examined

Specify: ___

___ Number cannot be determined (Note J) (explain): _____

Number of Lymph Nodes Involved

Specify: ___

___ Number cannot be determined (Note J) (explain): _____

If lymph node(s) involved, specify involved nodal station(s): _____


Distant Metastasis (pM) Not applicable pM1: Distant metastasis

+ Specify site(s), if known: _____

 pM1a: Separate tumor nodule(s) in contralateral lung; tumor with pleural nodules or malignant pleural (or pericardial) effusion (Note A) pM1b: Distant metastases (in extrathoracic organs)**+ Additional Pathologic Findings (select all that apply)**+ None identified+ Atypical adenomatous hyperplasia+ Squamous dysplasia+ Metaplasia (specify type): _____+ Diffuse neuroendocrine hyperplasia+ Inflammation (specify type): _____+ Emphysema+ Other (specify): _____**+ Ancillary Studies**

Note: For reporting cancer biomarker testing results, the CAP Lung Biomarker Template should be used. Pending biomarker studies should be listed in the Comments section of this report.

+ Comment(s)

	<h2 style="margin: 0;">LUNG CANCER WORK AID</h2>																												
Patient Name: _____ Hospital #: _____ Case #: _____																													
Diagnosis: _____																													
Procedure: <input type="checkbox"/> Major airway resection <input type="checkbox"/> Lobectomy <input type="checkbox"/> Wedge resection <input type="checkbox"/> Bilobectomy <input type="checkbox"/> Segmentectomy <input type="checkbox"/> Pneumonectomy <input type="checkbox"/> Other: _____ <input type="checkbox"/> Not Specified	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> </table>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
Included Sites: <input type="checkbox"/> Left upper lobe <input type="checkbox"/> Right upper lobe <input type="checkbox"/> Lingula <input type="checkbox"/> Right middle lobe <input type="checkbox"/> Left lower lobe <input type="checkbox"/> Right lower lobe <input type="checkbox"/> Mainstem bronchus <input type="checkbox"/> Other: _____	Treatment Effect: (Required only if applicable) <input type="checkbox"/> > than 10% residual viable tumor <input type="checkbox"/> Cannot be determined <input type="checkbox"/> < 10% residual viable tumor <input type="checkbox"/> Not applicable																												
Specimen integrity: <input type="checkbox"/> Intact <input type="checkbox"/> Disrupted <input type="checkbox"/> Indeterminate	Lymph-vascular invasion: <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Equivocal <input type="checkbox"/> Positive																												
Tumor Site: <input type="checkbox"/> Left upper lobe <input type="checkbox"/> Right upper lobe <input type="checkbox"/> Lingula <input type="checkbox"/> Right middle lobe <input type="checkbox"/> Left lower lobe <input type="checkbox"/> Right lower lobe <input type="checkbox"/> Mainstem bronchus <input type="checkbox"/> Other: _____	Lymph Nodes: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Node Group</th> <th style="width: 10%;">Total</th> <th style="width: 10%;">Positive</th> <th style="width: 10%;">Extra-capsular</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Node Group	Total	Positive	Extra-capsular																								
Node Group	Total	Positive	Extra-capsular																										
Tumor Size: (in greatest dimension) _____ cm	Pathologic Staging: (Descriptors: m-multiple, r-recurrent, y-post tx) <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> r <input type="checkbox"/> y pT _____ pN _____ pM _____																												
Tumor Focality: <input type="checkbox"/> Unifocal <input type="checkbox"/> Multifocal, different ipsilateral lobe(s) <input type="checkbox"/> Multifocal, same lobe <input type="checkbox"/> Synchronous carcinomas <input type="checkbox"/> Cannot be determined	Comments: <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>																												
Histologic Type: <input type="checkbox"/> Non-small cell carcinoma <input type="checkbox"/> Large cell carcinoma <input type="checkbox"/> Small cell carcinoma <input type="checkbox"/> Adenosquamous carcinoma <input type="checkbox"/> Squamous cell carcinoma <input type="checkbox"/> Giant cell carcinoma <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma <input type="checkbox"/> Carcinosarcoma <input type="checkbox"/> Mucinous adenocarcinoma <input type="checkbox"/> Typical carcinoid <input type="checkbox"/> Atypical carcinoid <input type="checkbox"/> Other: _____																													
Tumor Extension: <input type="checkbox"/> Main bronchus <input type="checkbox"/> < 2 cm from carina <input type="checkbox"/> 2 cm or more from carina <input type="checkbox"/> Involving carina <input type="checkbox"/> Visceral pleuraV <input type="checkbox"/> Parietal pleura <input type="checkbox"/> Chest Wall <input type="checkbox"/> Other: _____ <input type="checkbox"/> Diaphragm <input type="checkbox"/> Phrenic nerve <input type="checkbox"/> Mediastinal pleura <input type="checkbox"/> Parietal pericardium <input type="checkbox"/> Mediastinum (incl. heart, great vessels, recurrent laryngeal nerve, trachea, esophagus) <input type="checkbox"/> Vertebral body																													
Margins: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Margin</th> <th style="width: 30%;">Negative Closest *distance (mm)</th> <th style="width: 30%;">Positive</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Margin	Negative Closest *distance (mm)	Positive																										
Margin	Negative Closest *distance (mm)	Positive																											

Synoptic Report Example

Carcinoma of the lung

Specimen type:	Lung, left upper lobe
Procedure:	Lobectomy
Specimen integrity:	Intact
Tumor site:	Upper lobe
Tumor size:	1.7 x 1.5 x 1.2 cm
Tumor focality:	Unifocal
Histologic type:	Squamous cell carcinoma
Visceral pleural invasion:	Not identified
Direct tumor extension into extrapulmonary structures:	Not applicable
Bronchial margin:	Uninvolved by invasive carcinoma
Vascular margin:	Uninvolved by invasive carcinoma
Parenchymal (stapled) margin:	Not applicable
Parietal pleural margin:	Not applicable
Chest wall margin:	Not applicable
Other attached tissue margin:	Not applicable
Distance to closest margin:	4.2 cm from vascular margin
Neoadjuvant treatment effect:	Not applicable
Lymph-vascular invasion:	Not identified
Pathologic staging (pTNM):	
Primary tumor:	pT1a
Regional lymph nodes:	pN0
Number examined:	5
Number involved:	0

2.3 การแยกต่อมน้ำเหลือง (Node sampling)

1. Partial node sampling : ≤ 3 กลุ่ม รวมต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Carina

2. Systemic node sampling : > 3 กลุ่มรวมต่อมน้ำเหลืองตามแนวหลอดลม

ชิ้นเนื้อจากต่อมน้ำเหลืองจากปอดมักเป็นสีดำ จากภาวะ anthracosis ทำให้แยกจาก fat issue ได้ง่าย อย่างไรก็ตามต่อมน้ำเหลืองบางตำแหน่งอาจแตกเป็นชิ้น ๆ ให้นับเป็นต่อมเดียว (matted one node)

2.4 การตรวจทางโมเลกุล (Molecular testing) การกลายพันธุ์ของเนื้อเยื่อมะเร็งปอด

ในปัจจุบันสำหรับประเทศไทย หากผู้ป่วยสามารถเข้ารับการรักษาได้ ควรทำการตรวจการกลายพันธุ์ที่พบได้ในมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma สำหรับผู้ป่วย squamous cell carcinoma นั้นไม่แนะนำให้ตรวจปริมาณเซลล์มะเร็งในตัวอย่างชิ้นเนื้อ และอายุของชิ้นเนื้อใน paraffin มีผลต่อการตรวจดังกล่าวสูงพยาธิแพทย์ควรให้คำแนะนำแนวทางการตรวจดังนี้

1. ตรวจการกลายพันธุ์ EGFR exon 19 และ exon 21 ควรเลือกบริเวณที่มีเซลล์มะเร็งอยู่หนาแน่น เพื่อลดการปนเปื้อนของ DNA ที่ไม่ใช่เซลล์มะเร็งและใช้วิธีการตรวจที่มีความไวสูง สำหรับ biopsy ที่มีเซลล์มะเร็งน้อยกว่า 100 ตัว/ตัวอย่างชิ้นเนื้อ

การตรวจหา T790M ใน exon 20 ไม่มีความจำเป็น เนื่องจากพบน้อยมาก การตรวจ Immunohistochemistry ด้วย antibody ที่จำเพาะต่อ exon19 deletion และ exon21 L858R ยังไม่สามารถยืนยันการตอบสนองต่อยาที่ใช้ในการรักษาได้

2. ตรวจ ALK fusion gene ควรทำการตรวจย้อม Immunohistochemistry ด้วย antibody D5F3 หรือ 5A4 antibody ชิ้นเนื้อที่ให้ผลบวก positive ตาม criteria การร่วมของ D5F3 หรือ 2+/3+ ตาม criteria ของ 5A4 Abcam ควรยืนยันผล การวินิจฉัย ด้วย ALK Break Apart FISH และระบุ protocol ของบริษัทผู้ผลิตด้วย

2004 WHO Classification, Including Updated IASLC/ATS/ERS Terminology	Morphology/Stains	IASLC/ATS/ERS Terminology
Adenocarcinoma Mixed subtype Acinar Papillary Solid Micropapillary Lepidic (nonmucinous)	Morphologic adenocarcinoma patterns clearly present	Adenocarcinoma (describe identifiable patterns present)
Lepidic (mucinous)		Adenocarcinoma with lepidic pattern (if pure, add note: an invasive component cannot be excluded) Invasive mucinous adenocarcinoma (describe patterns present; use term mucinous adenocarcinoma with lepidic pattern if pure lepidic pattern; see text)
No 2004 WHO counterpart; most will be solid adenocarcinomas	Morphologic adenocarcinoma patterns not present (supported by special stains, ie, +TTF-1)	Non-small cell carcinoma, favor adenocarcinoma
Squamous cell carcinoma	Morphologic squamous cell patterns clearly present	Squamous cell carcinoma
No 2004 WHO counterpart	Morphologic squamous cell patterns not present (supported by stains, ie, +p40)	NSCLC, favor squamous cell carcinoma
Large cell carcinoma	No clear adenocarcinoma, squamous or neuroendocrine morphology or staining pattern	NSCLC-NOS ^b

Abbreviations: IASLC/ATS/ERS, International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society; NSCLC, non-small cell lung carcinoma TTF-1, thyroid transcription factor-1; WHO, World Health Organization.

^a Modified with permission from Travis et al.¹ The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol.* 2011;6(2):244–285.

^b NSCLC-NOS pattern can be seen not only in large cell carcinoma but also when the solid, poorly differentiated component of adenocarcinoma or squamous cell carcinoma is sampled but does not express immunohistochemical markers or mucin.

2004 WHO Classification	Small Biopsy/Cytology: IASLC/ATS/ERS
Small cell carcinoma LCNEC	Small cell carcinoma Non-small cell carcinoma with NE morphology and positive NE markers, possible LCNEC
Large cell carcinoma with NE morphology	Non-small cell carcinoma with NE morphology (negative NE markers) Comment: This is a non-small cell carcinoma where LCNEC is suspected, but stains failed to demonstrate NE differentiation.
Adenosquamous carcinoma	Morphologic squamous cell and adenocarcinoma patterns present: non-small cell carcinoma, NOS (comment that adenocarcinoma and squamous components are present and this could represent adenosquamous carcinoma).
No counterpart in 2004 WHO classification	Morphologic squamous cell or adenocarcinoma patterns not present but immunostains favor separate glandular and adenocarcinoma components Non-small cell carcinoma, NOS (specify the results of the immunohistochemical stains and the interpretation) Comment: this could represent adenosquamous carcinoma.
Sarcomatoid carcinoma	NSCLC with spindle and/or giant cell carcinoma (mention if adenocarcinoma or squamous carcinoma are present)

Abbreviations: IASLC/ATS/ERS, International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society; NE, neuroendocrine; NOS, not otherwise specified; NSCLC, non-small cell lung carcinoma; WHO, World Health Organization.

^a Reprinted with permission from Travis et al.¹ The New IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol.* 2011;6(2):244–285.

Table 3. Summary of Pathology Recommendations Applicable to Small Biopsy and Cytology Specimens

1. For small biopsies and cytology, we recommend that NSCLC be further classified into a more specific type, such as adenocarcinoma or squamous cell carcinoma, whenever possible (strong recommendation, moderate quality evidence).
2. We recommend that the term NSCLC-NOS be used as little as possible, and we recommend it be applied only when a more specific diagnosis is not possible by morphology and/or special stains (strong recommendation, moderate quality evidence).

Abbreviations: NSCLC, non-small cell lung carcinoma; NOS, not otherwise specified.

Table 4. Summary of Pathology Considerations for Good Practice Applicable to Small Biopsy and Cytology Specimens

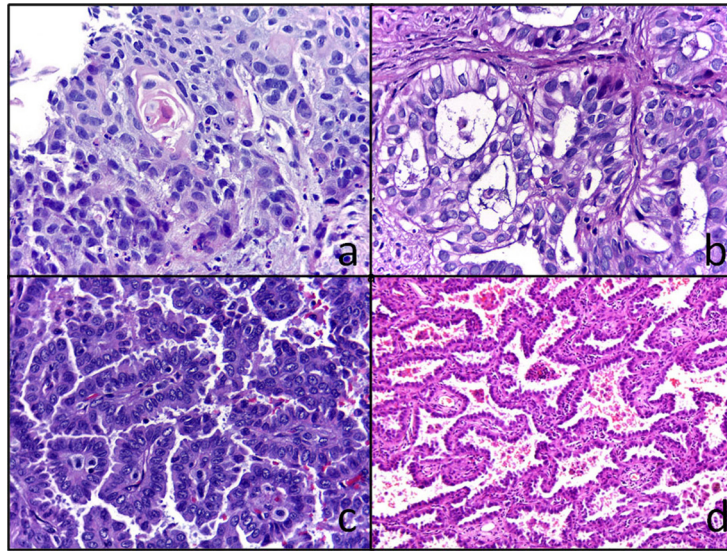
1. When a diagnosis is made in a small biopsy or cytology specimen in conjunction with special studies, it should be clarified whether the diagnosis was established based on light microscopy alone or if special stains were required.
2. The term *non-SQCC* should not be used by pathologists in diagnostic reports. It is a categorization used by clinicians to define groups of patients whose tumors comprise several histologic types and who can be treated in a similar manner; in small biopsies/cytology, pathologists should classify NSCLC as ADC, SQCC, NSCLC-NOS, or other terms outlined in Table 1 or Figure 1.
3. The above strategy for classification of ADC versus other histologies and the terminology in Table 1 and Figure 1 should be used in routine diagnosis as well as future research and clinical trials, so that there is uniform classification of disease cohorts in relation to tumor subtypes and data can be stratified according to diagnoses made by light microscopy alone versus diagnoses requiring special stains.
4. Tissue specimens should be managed not only for diagnosis but also to maximize the amount of tissue available for molecular studies.
5. To guide therapy for patients with advanced lung ADC, each institution should develop a multidisciplinary team that coordinates the optimal approach to obtaining and processing biopsy/cytology specimens to provide expeditious diagnostic and molecular results.
6. When paired cytology and biopsy specimens exist, they should be reviewed together to achieve the most specific and concordant diagnoses.
7. The terms AIS and MIA should not be used for diagnosis of small biopsies or cytology specimens. If a noninvasive pattern is present in a small biopsy, it should be referred to as a lepidic growth pattern.
8. The term large cell carcinoma should not be used for diagnosis in small biopsy or cytology specimens and should be restricted to resection specimens where the tumor is thoroughly sampled to exclude a differentiated component.
9. Cell blocks should be prepared from cytology samples including pleural fluids.
10. In biopsies of tumors that show sarcomatoid features (marked nuclear pleomorphism, malignant giant cells, or spindle cell morphology), these should be initially classified as according to guidelines above in relation to ADC; NSCLC, favor ADC; SQCC; or NSCLC favor SQCC, as this is apt to influence management, with additional statement that giant and/or spindle cell features (depending on what feature) are present. If such features are not present, the term NSCLC-NOS should be used, again with comment on the sarcomatoid features.
11. Neuroendocrine immunohistochemical markers should be performed only in cases where there is suspected neuroendocrine morphology. If neuroendocrine morphology is not suspected, neuroendocrine markers should not be performed.

Abbreviations: ADC, adenocarcinoma; AIS, adenocarcinoma in situ; MIA, minimally invasive adenocarcinoma; NOS, not otherwise specified; NSCLC, non-small cell lung carcinoma; SQCC, squamous cell carcinoma.

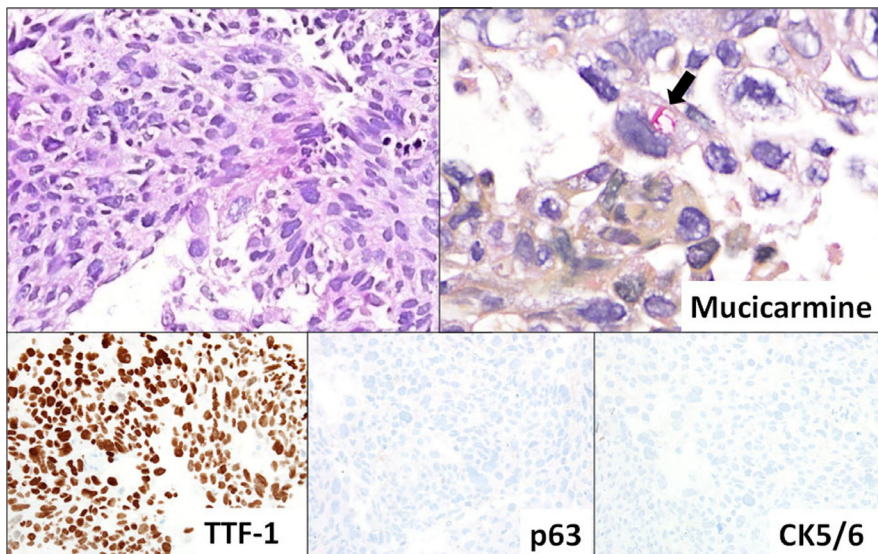
**Table 5. Pathology Research Recommendations
Applicable to Small Biopsy and Cytology Specimens**

1. It is unknown whether there is any added value provided by refining NSCLC-NOS via immunohistochemistry on small biopsies or cytology samples. This requires assessment in future trials using systemic therapy.
2. Additional markers for squamous or adenocarcinoma differentiation, such as desmoglein-3¹⁰² or desmocollin¹⁰³ for squamous cell carcinoma or napsin A for adenocarcinoma¹⁰³, need further evaluation.

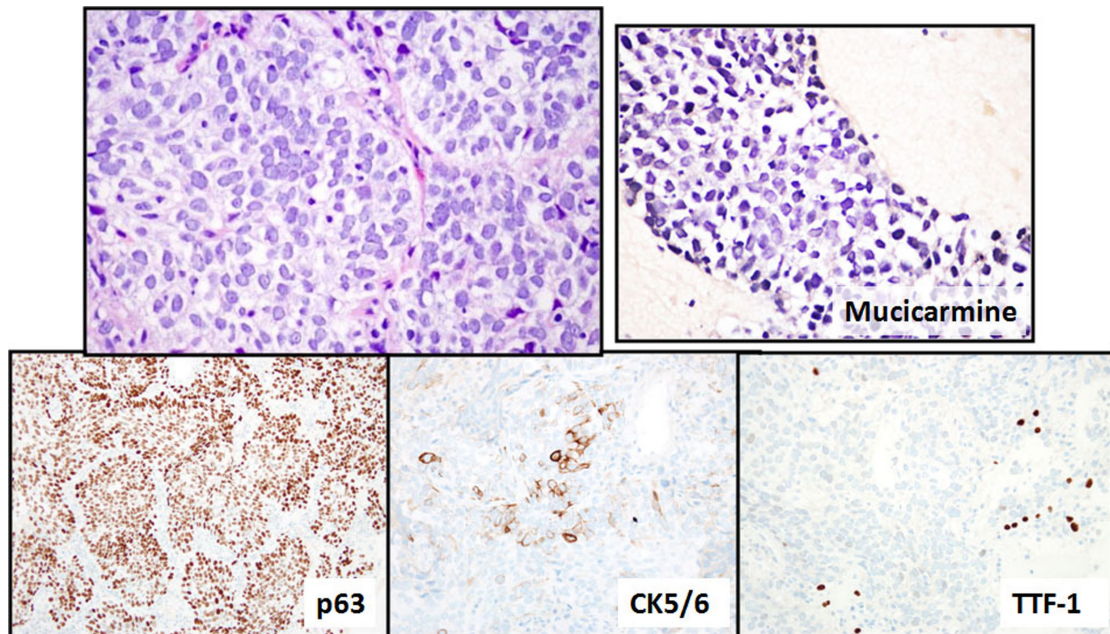
Abbreviation: NSCLC-NOS, non-small cell lung carcinoma, not otherwise specified.



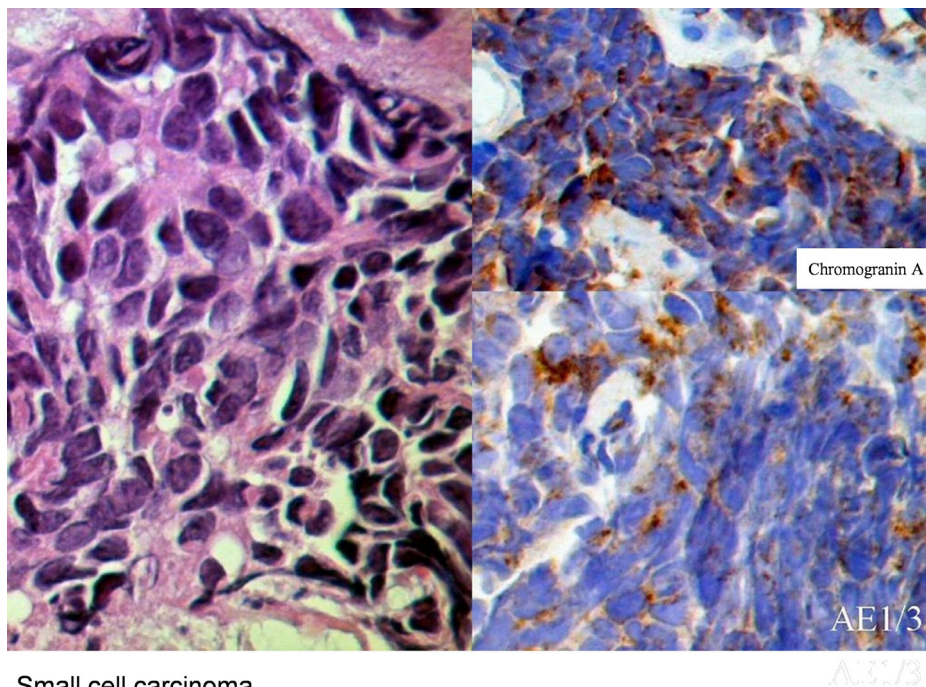
รูปที่ 1 SQCC ที่มีการจำแนกของเซลล์มะเร็งค่อนข้างดี ตรวจพบ keratin formation และ intercellular bridge ชัดเจน (a), มะเร็งปอดชนิด ADC มักจะมีรูปแบบการเจริญของเซลล์มะเร็ง (growth pattern) ได้หลายแบบ และมักจะพบหลายๆ แบบร่วมกันในมะเร็งก้อนเดียวกัน เช่น เซลล์มะเร็งเรียงตัวเป็นวงเรียกว่า acinar pattern (b), เซลล์มะเร็งเรียงตัวอยู่รอบเส้นเลือดและพังพืด (fibrovascular core) ที่ยื่นออกมาเรียกว่า papillary pattern (c) และเซลล์มะเร็งเรียงตัวอยู่บนผนังถุงลมโดยไม่มีการทำลายผนังถุงลม เรียกว่า lepidic pattern (d) เป็นต้น



รูปที่ 2 NSCLC, favor ADC (supported by special stains) เซลล์มะเร็งขนาดใหญ่ พัฒนาการไม่ดี เรียงตัวรวมกันเป็นกลุ่ม ๆ เรียกว่า solid pattern ลักษณะดังกล่าวไม่สามารถแยกได้ว่าเป็น ADC หรือ SQCC ย้อมพิเศษพบว่าเซลล์มะเร็งติดสี mucicarmine (ลูกศร) และ TTF-1 แต่ไม่ติด p63 และ CK5/6 ซึ่งผลที่ได้น่าจะเข้าได้กับ ADC



รูปที่ 3 NSCLC, favor SQCC (supported by special stains) เซลล์มะเร็งเรียงตัวเป็น solid pattern คล้ายรูปที่ 3 ย้อมพิเศษ พบว่าเซลล์มะเร็งติด p63 และ CK5/6 แต่ไม่ติดสี mucin และ TTF-1 ผลที่น่าจะเข้าได้กับ SQCC



Small cell carcinoma

รูปที่ 4 Small cell carcinoma (SCLC)

เอกสารอ้างอิง

1. Travis W.D, Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C.(eds.): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Soft tissue and Bone. IARC Press: Lyon 2002.
2. Lester S. Manual of Surgical Pathology. 2nd edition. Elsevier Inc.: Churchill Livingstone, Philadelphia 2006.
3. Colby T.V., Koss M.N. and Travis W.D. : Atlas of tumor pathology. Tumors of the lower respiratory tract. AFIP : Washing D.C. 1995.
4. Kumar V., Abbas A.K and Nelson F. (eds) : Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7th edition. Elsevier Inc. : International edition : Saunders. Philadelphia 2005.
5. NCCN, Clinical practice guidelines in Oncology 2008. Small cell lung cancer.
6. NCCN, Clinical practice guidelines in Oncology 2008. Non-small cell lung cancer
7. Butnor K.J., Beasley M.B., Cagle P.T., Grunberg SM, Kong FM, Marchevsky A, Okby NT, Roggli VL, Suster S, Tazelaar HD, Travis WD. Arch Pathol Lab Med. : Protocol for the examination of specimens from patients with primary non-small cell carcinoma, small cell carcinoma, or carcinoid tumor of the lung. 2009.

รายนามคณะผู้จัดทำ

รายนามคณะผู้จัดทำ แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งปอด

1. คณะทำงาน
2. คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer Reviewer)
3. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านการวินิจฉัย (Diagnosis)
4. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านศัลยกรรม (Surgery)
5. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา (Radiotherapy)
6. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด (Chemotherapy)
7. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา (Pathology)

1. คณะทำงาน

1. นายแพทย์วีระวุฒิ อิมสำราญ	ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ประธาน
2. นายแพทย์อาคม ชัยวีระวัฒน์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
3. ประธานราชวิทยาลัยศัลยแพทย์	ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
4. ประธานราชวิทยาลัยรังสีแพทย์	ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
5. ประธานราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์	ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
6. นายกมะเร็งวิทยาสมาคม	มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
7. นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา แห่งประเทศไทย	สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
8. นายกสมาคมศัลยแพทย์ทรวงอก	สมาคมศัลยแพทย์ทรวงอก แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
9. นายกสมาคมอูโรเวชช์	สมาคมอูโรเวชช์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
10. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	คณะทำงาน
11. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
12. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	คณะทำงาน
13. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	คณะทำงาน
14. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	คณะทำงาน
15. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็ง สุราษฎร์ธานี	โรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	คณะทำงาน

16. ผู้อำนวยการโรงพยาบาล มหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรราช		โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรราช	คณะทำงาน
17. นายแพทย์สุกฤดี ภัคดีนิติ		สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
18. นางสาวพรนภา จันทรสีระกุล		สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
19. นายแพทย์สมชาย ธีระสิทธิ์ชัย		สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน และเลขานุการ
20. นางสาวคนธ์ สุกรโยธิน		สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและผู้ช่วย เลขานุการ
21. นางสุพัตรา รักเอียด		สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ผู้ประสานงานโครงการ
22. นายเฉลิมพล แก้วน้อย		สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ฝ่ายโสตทัศนศึกษา
23. นายพรศักดิ์ เรืองจันทร์		สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ฝ่ายโสตทัศนศึกษา

2. คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer Reviewer)

1. อาจารย์นายแพทย์ศรายุทธ	ลูเซียน ดีเตอร์	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
2. นายแพทย์ชูศักดิ์	เกษมศานต์	สถาบันโรคทรวงอก
3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชาญ	หล่อวิทยา	โรงพยาบาลมหาราชเชียงใหม่
4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงธิดิยา	เดชเทพพร	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ปานเทพ	สุทธินนท์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

3. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านการวินิจฉัย (Diagnosis)

1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์อนันตพงษ์	พันธุ์มณี	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น
2. ศาสตราจารย์นายแพทย์กรีธา	ธรรมคำภีร์	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์แจ่มศักดิ์	ไชยคุนา	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

4. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านศัลยกรรม (Surgery)

1. นายแพทย์อุกฤษฏ์	จารุพัฒนางงศ์	สถาบันโรคทรวงอก
2. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ธีรวิทย์	พันธุ์ชัยเพชร	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

5. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา (Radiotherapy)

- | | | |
|---|-----------------|------------------------------------|
| 1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ธิดิ | สว่างศิลป์ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงกาญจนา | โชติเลิศศักดิ์ | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนันทกานต์ | เอี่ยมวนานนทชัย | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |

6. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด (Chemotherapy)

- | | | |
|-----------------------------------|----------------|--|
| 1. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุมิตรา | ทองประเสริฐ | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุดสวาท | เลาหวินิจ | โรงพยาบาลราชวิถี |
| 3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วีโรจน์ | ศรีอุฬารพงศ์ | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 4. อาจารย์นายแพทย์ธัช | อิทธิวัต | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 5. อาจารย์นายแพทย์ชาญยุทธ | บัณฑิตวัฒนวงศ์ | วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพและเวชวิทยบาล |
| 6. อาจารย์นายแพทย์สืบพงศ์ | ธนสารวิมล | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |

7. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา (Pathology)

- | | | |
|--------------------------------------|-----------------|------------------------------------|
| 1. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนิรัชร์ | เลิศประเสริฐสุข | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 2. แพทย์หญิงภานินี | ถาวรังกูร | สถาบันพยาธิวิทยา |
| 3. นายแพทย์อนุชา | ตั้งทางธรรม | สถาบันโรคทรวงอก |
| 4. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ปยุตวิษณุ | จันทรานูวัฒน์ | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 5. รองศาสตราจารย์นายแพทย์มานะ | โรจนวุฒนนท์ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 6. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงรุจิรา | เรืองจิระอุไร | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 7. อาจารย์นายแพทย์อาทิตย์ | จินาวัฒน์ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |