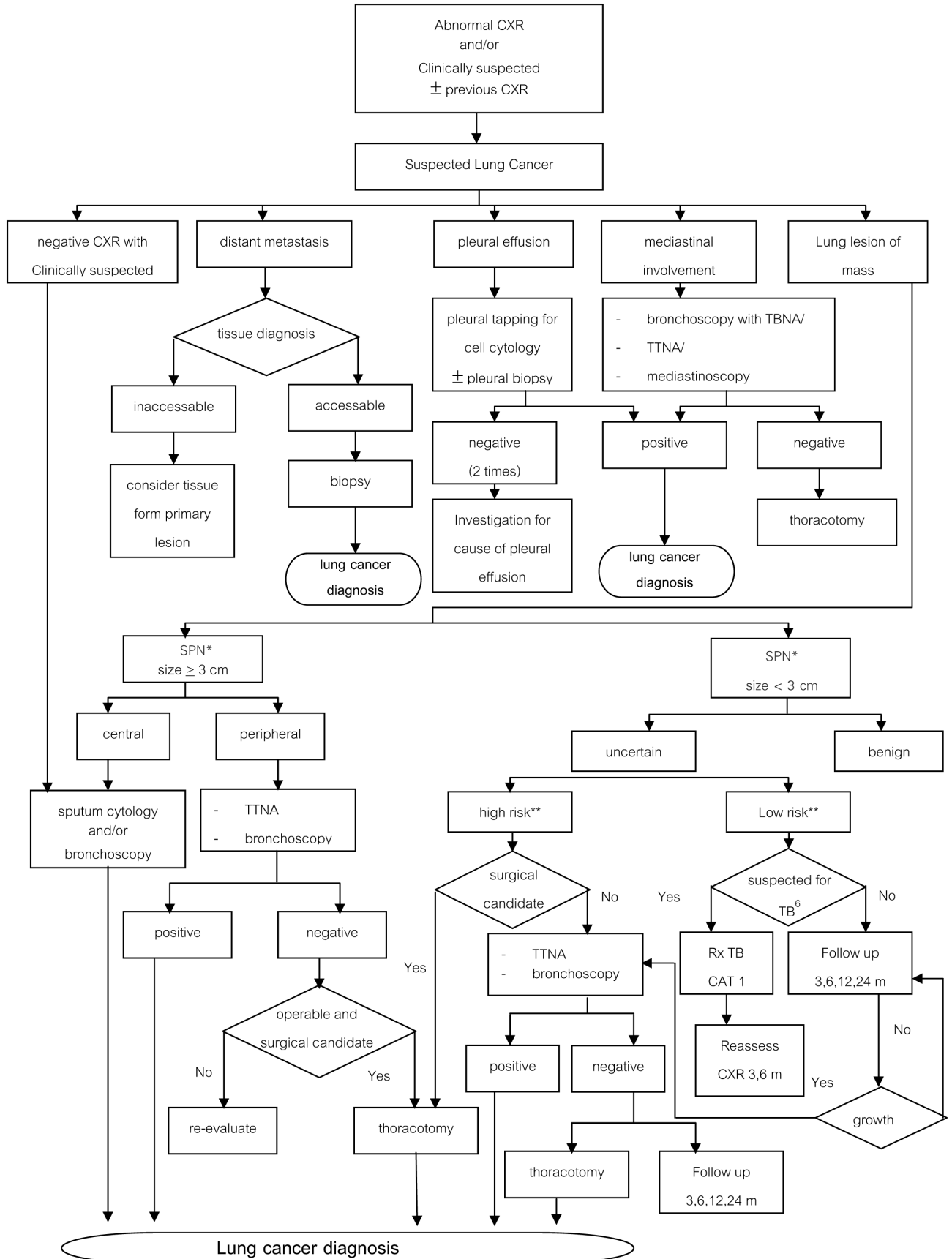


แผนภูมิที่ 1

การวินิจฉัยโรคมะเร็งปอด (Diagnostic Approach of Lung Cancer)



คำย่อ

TTNA Transthoracic Needle Aspiration

TBNA Transbronchial Needle Aspiration

SPN Solitary Pulmonary Nodule หมายถึงรอยโรคในเนื้อปอดที่มีลักษณะกลม ขอบเขตชัดเจน มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเกิน 3 เซนติเมตร และล้อมรอบด้วยเนื้อปอดปกติ ไม่มีภาวะปอดแฟบ ต่อมน้ำเหลืองที่ขั้วปอดโตหรือน้ำในช่องปอดร่วมด้วย

** High risk, Low risk หมายถึง การหาความเสี่ยงที่ก่อนนั้นจะเป็นมะเร็งปอดก่อนตัดชิ้นใจเข้าสู่ขั้นตอนการวินิจฉัย (Pretest Probability) โดยอาศัยสูตร

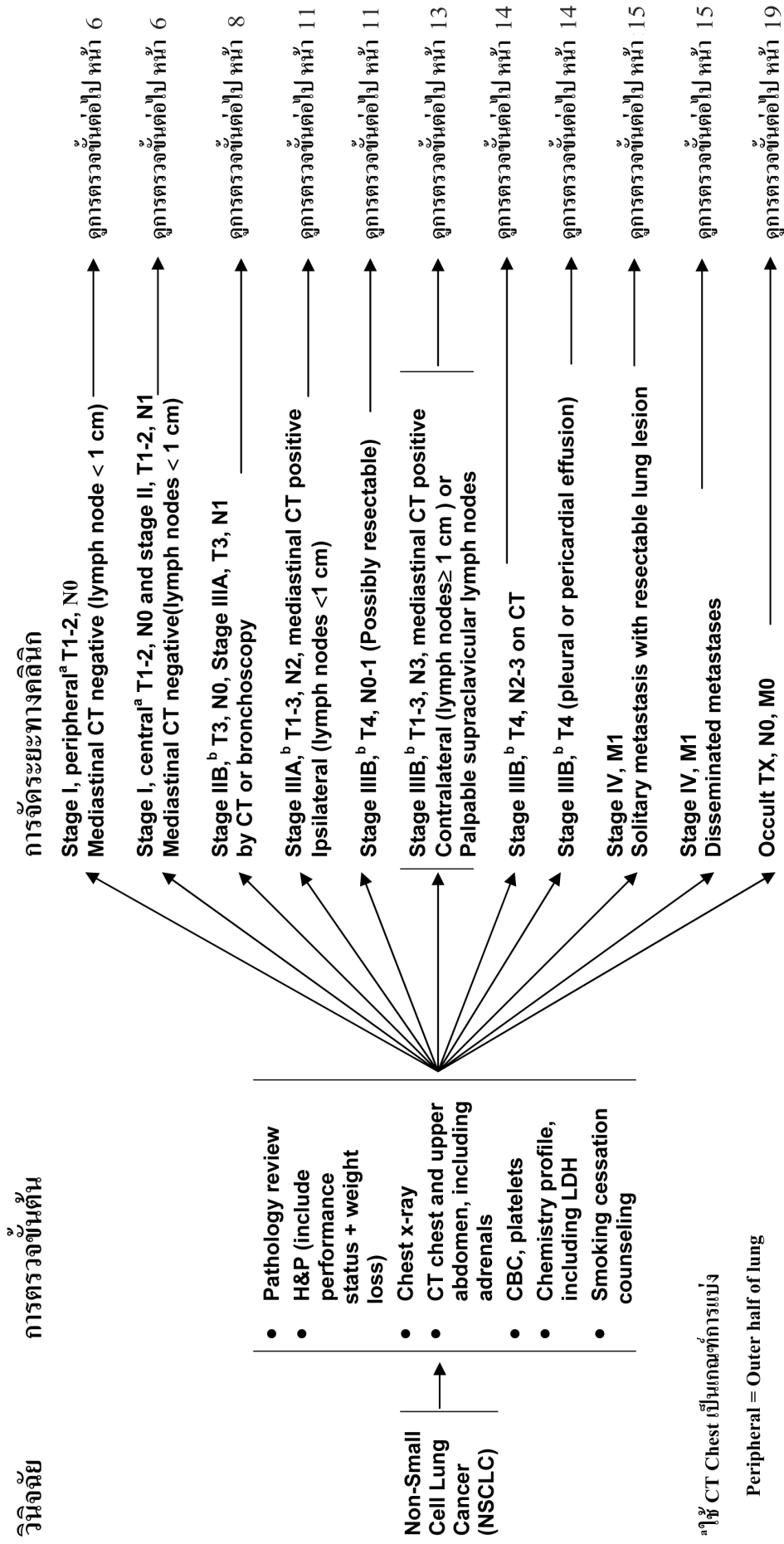
Probability of Malignancy = $e^x / (1 + e^x)$

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

Where e is the base of natural logarithms, age is the patient's age in years, smoke = 1 if the patient is a current or former smoker (otherwise = 0), cancer = 1 if the patient has a history of an extra thoracic cancer that was diagnosed >5 years ago (otherwise = 0), diameter is the diameter of the nodule in millimeters, spiculation = 1 if the edge of the nodule has spicules (otherwise = 0), and location = 1 if the nodule is located in an upper lobe (otherwise = 0)

แผนภูมิที่ 2
แนวทางการรักษาพยาบาลโรคมะเร็งปอด
ชนิด Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Non-Small Cell Lung Cancer



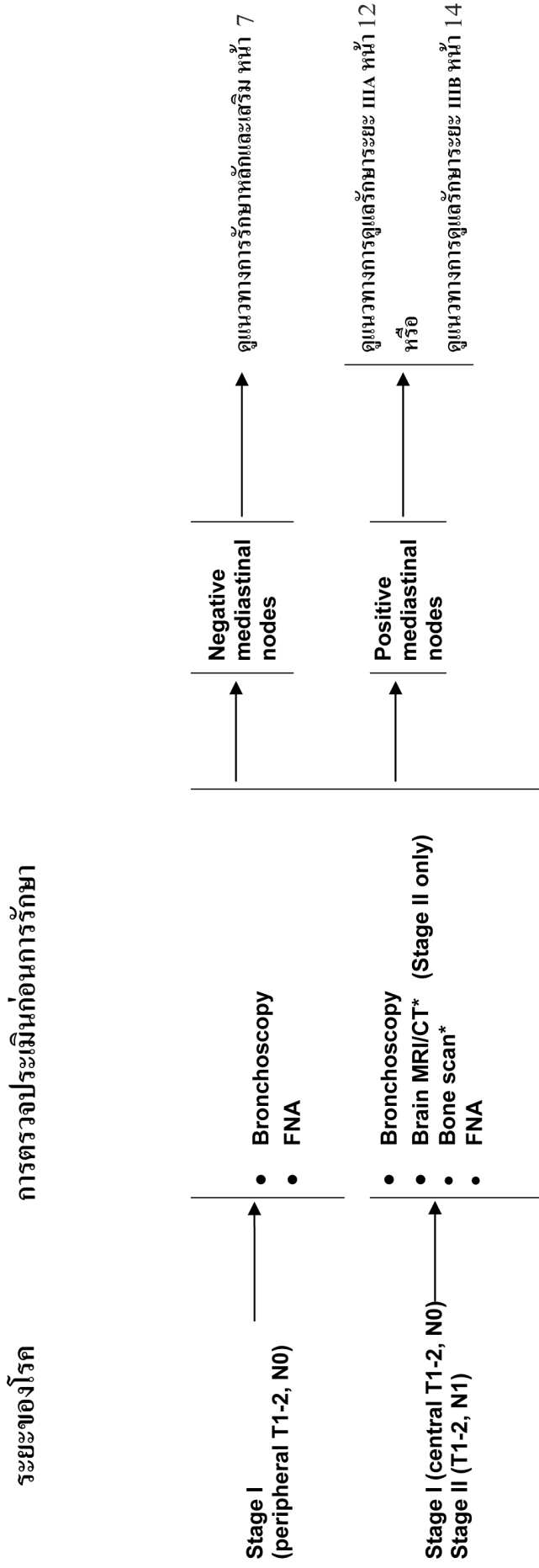
^aใช้ CT Chest เป็นเกณฑ์การแบ่ง

Peripheral = Outer half of lung

Central = inner (central) half of lung

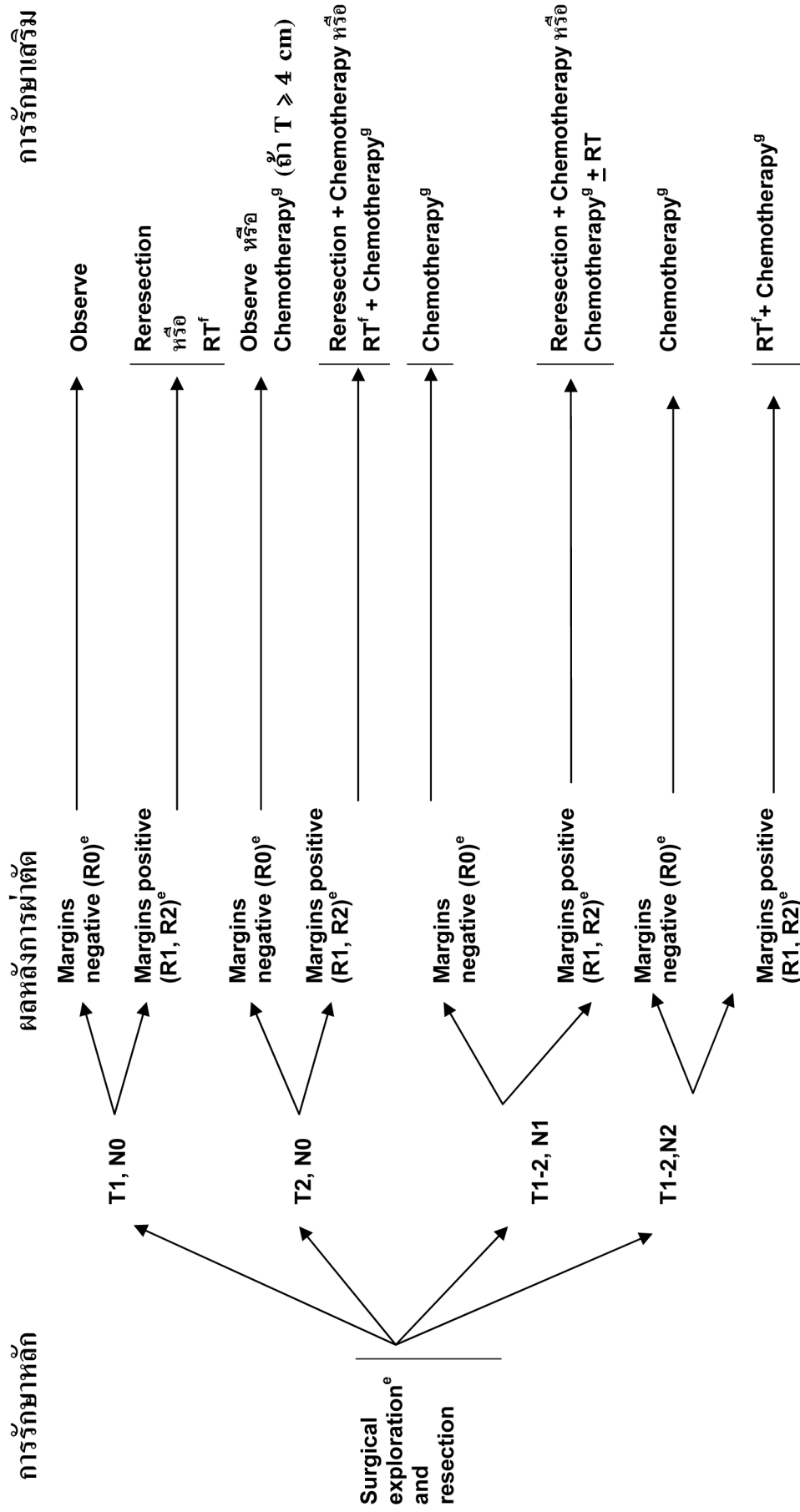
^b การรักษามุ่งไปยังระยะ IIB และ III มักจะเป็นการรักษารักษาผสมผสานหลายวิธี (ผ่าตัด, ฉายแสง, เคมีบำบัด) ดังนั้นควรประเมินด้วยสหสาขาวิชาชีพ

Non-Small Cell Lung Cancer



* If clinically indicated

Non-Small Cell Lung Cancer



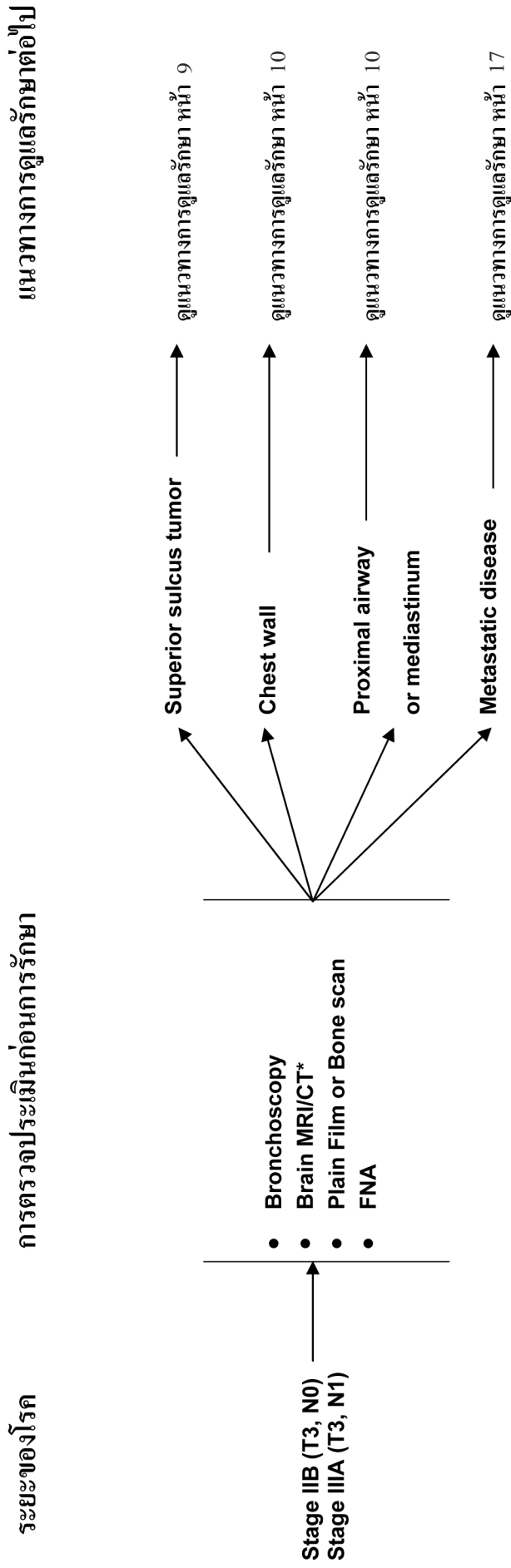
^d ดูแนวทางการรักษาค้นคว้าเพิ่มเติมในผู้ป่วยระยะเรื้อรัง 39

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

^f ดูแนวทางการรักษาด้านรังสีเพิ่มเติมในผู้ป่วยระยะเรื้อรัง 49

^g พิจารณาใช้ Platinum-based therapy

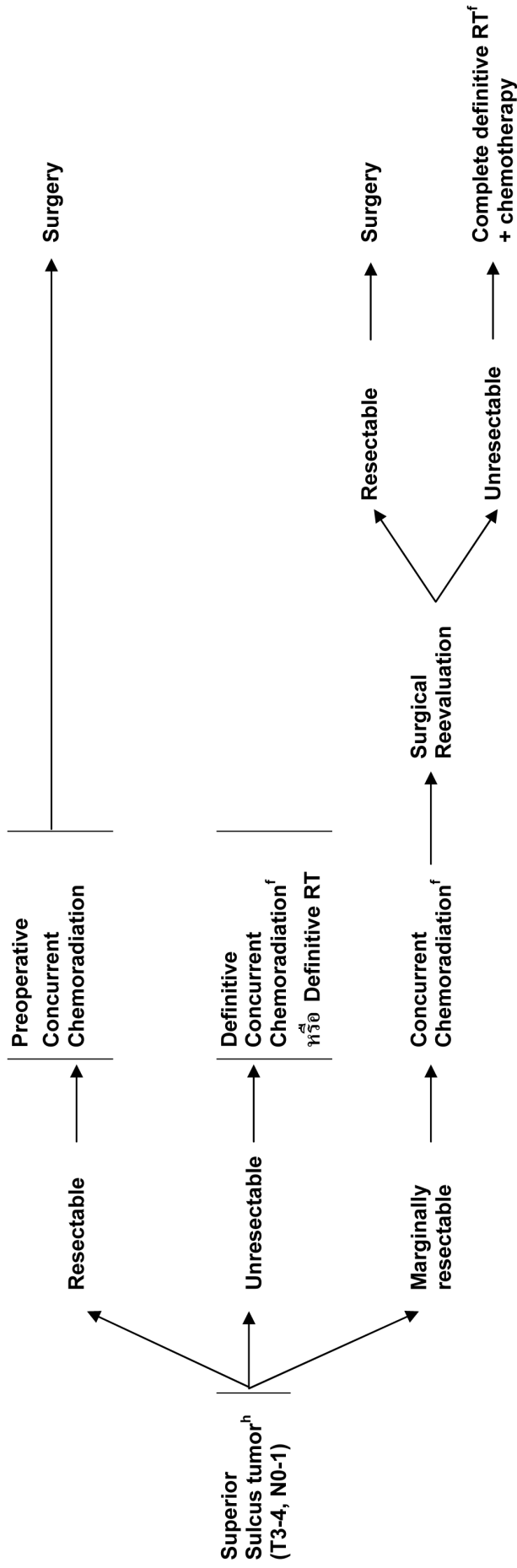
Non-Small Cell Lung Cancer



* if clinically indicated

Non-Small Cell Lung Cancer

ระยะของโรค



^f ดูแนวทางการรักษาต้านรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 49

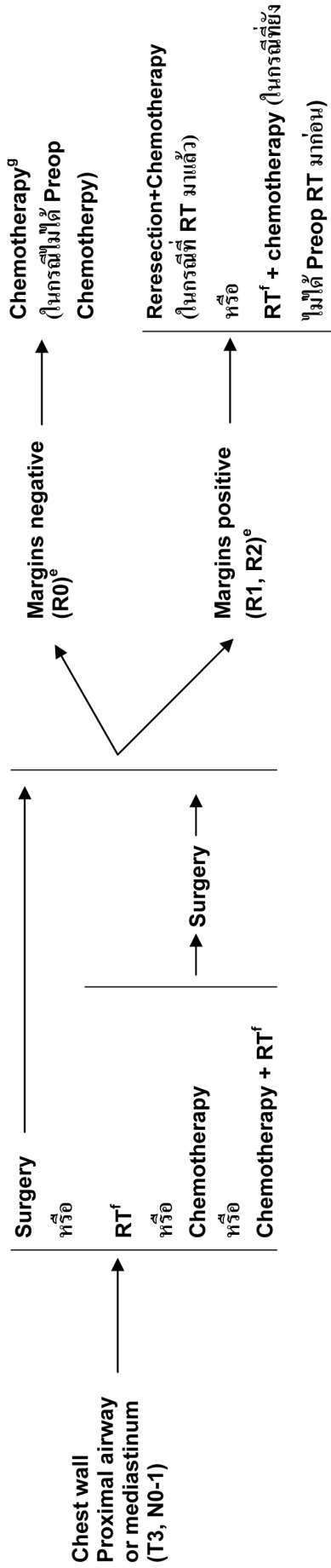
^h เป็นการยากที่จะแยกระหว่าง T3 และ T4 ใน superior sulcus tumors

Non-Small Cell Lung Cancer

ระยะของโรค

การรักษาทันที

การรักษาเสริม

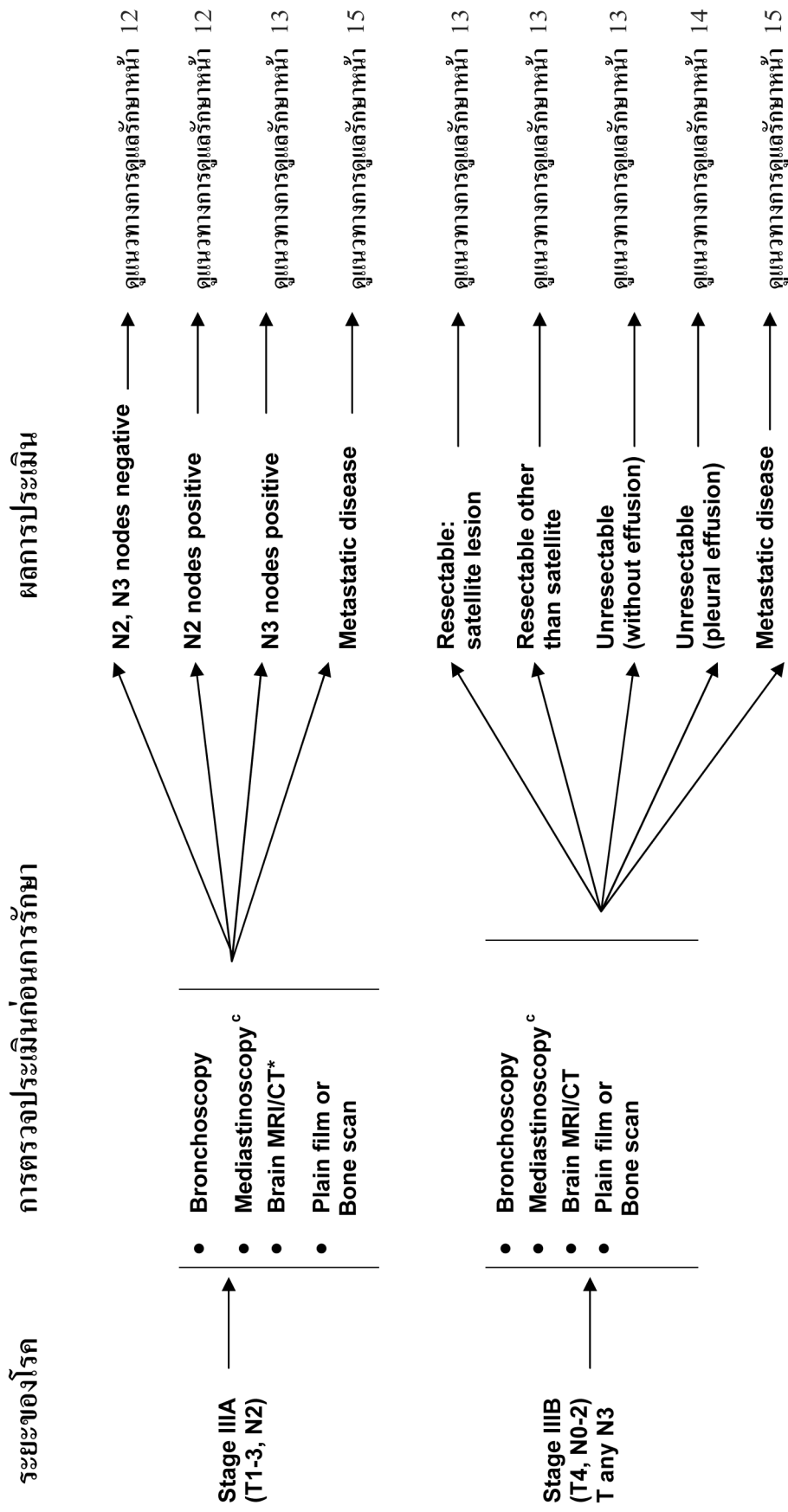


^e R0 = no residual tumor, R1 = microscopic residual tumor, R2 = macroscopic residual tumor

^f ดูแนวทางการรักษาด้านรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 49

^g พิจารณาใช้ Platinum-based doublet therapy

Non-Small Cell Lung Cancer



^c Mediastinoscopy พิจารณาเป็น option ถ้าทำได้

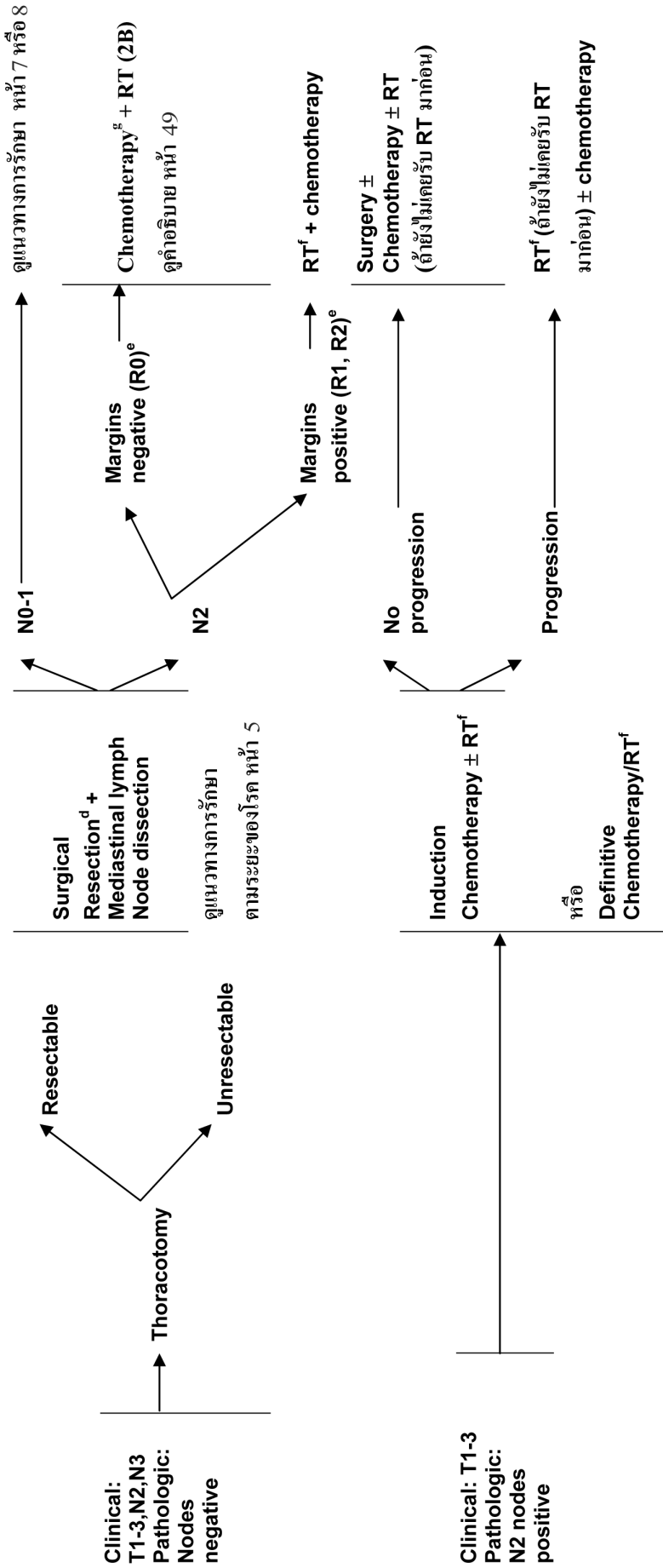
* If clinically indicated

Non-Small Cell Lung Cancer

Mediastinal Biopsy findings

การรักษาทหัด

การรักษาเสริม



^d ดูแนวทางการรักษาด้วยคีโตนในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 39

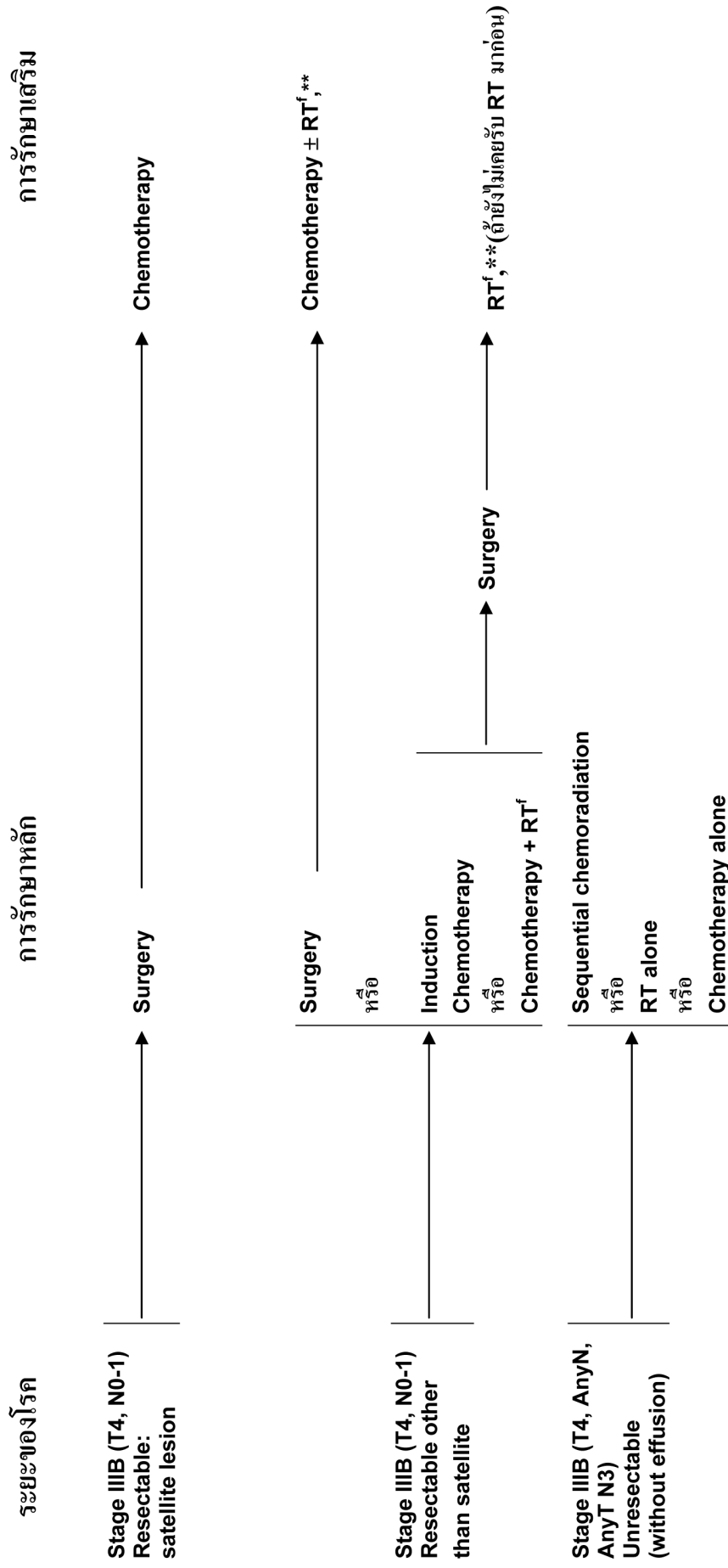
^e R0 = no residual tumor, R1 = microscopic residual tumor, R2 = macroscopic residual tumor

^f ดูแนวทางการรักษาด้านรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 49

^g พิจารณาการใช้ platinum-based doublet therapy

* If clinically indicate

Non-Small Cell Lung Cancer

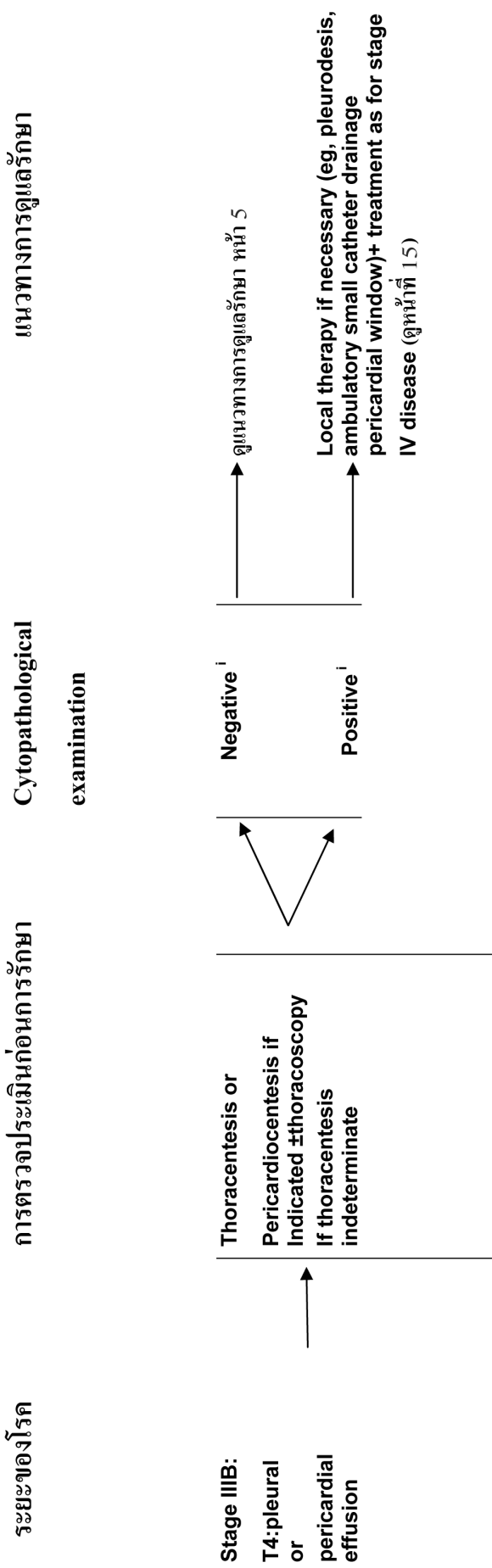


^e R0 = no residual tumor, R1 = microscopic residual tumor, R2 = macroscopic residual tumor

^f ดูแนวทางการรักษาด้วยรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 49

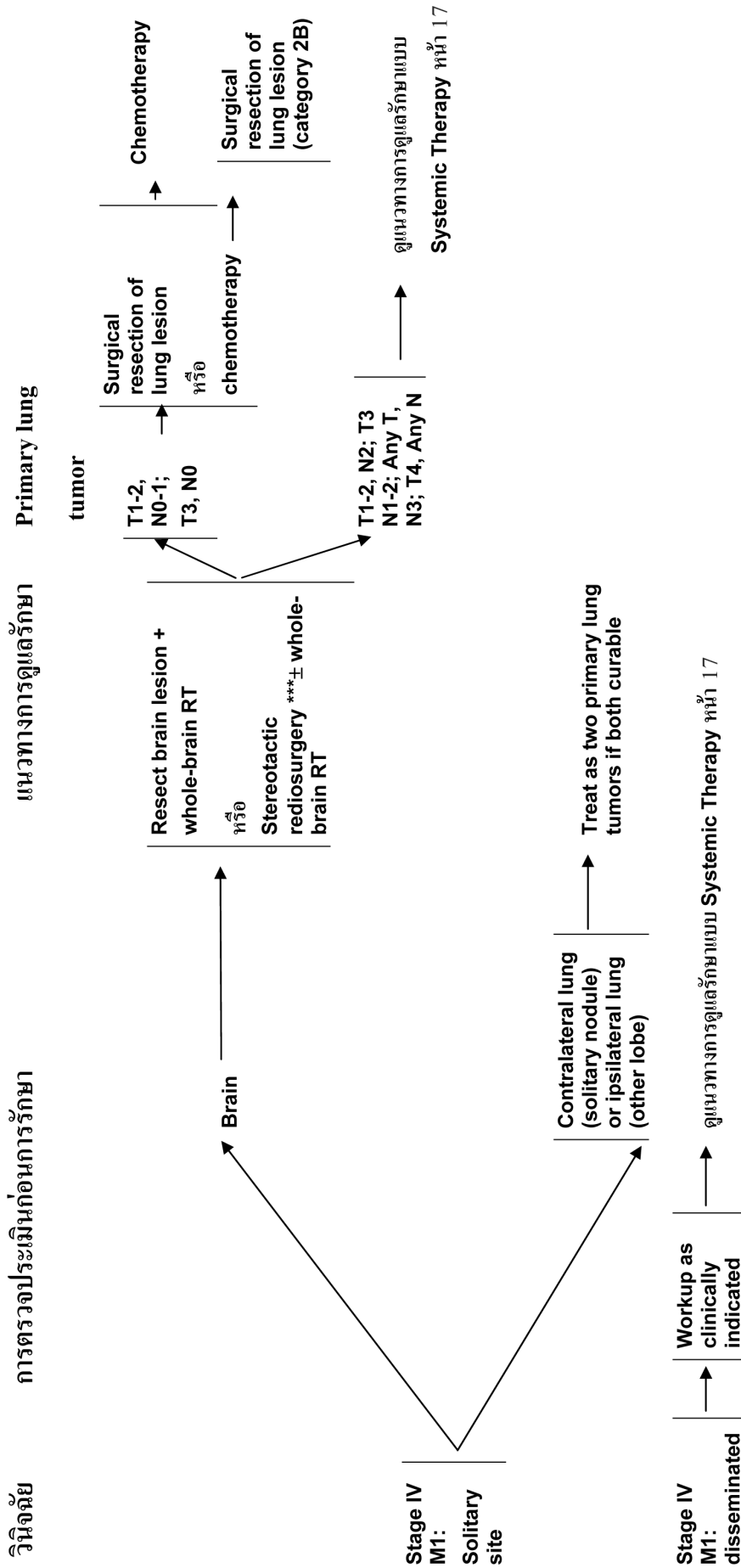
** Case by case

Non-Small Cell Lung Cancer



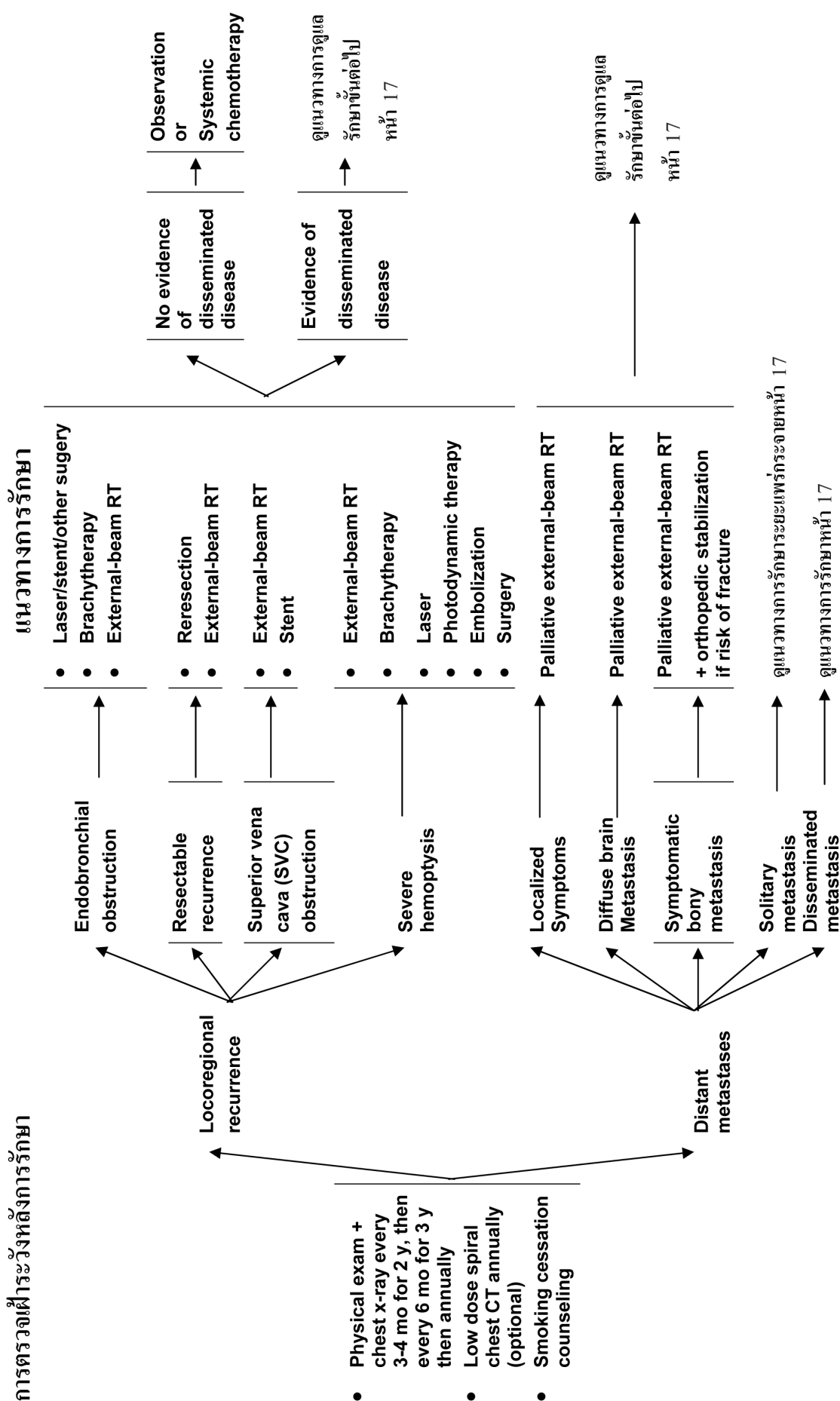
ⁱ**Pleural effusions** ที่พบในผู้ป่วยส่วนมากเกิดจากโรคมะเร็ง แต่การตรวจทางเซลล์วิทยาของน้ำเยื่อหุ้มปอดไม่พบเซลล์มะเร็ง ประกอบกับน้ำเยื่อหุ้มปอด ไม่มีเลือดหรือลักษณะ exudates และประเมินทางคลินิกแล้วก็นำจากเยื่อหุ้มปอดไม่ได้เกี่ยวกับมะเร็งปอด ดังนั้นควรพิจารณา **Pleural effusion** ออกจากการจัดระยะของโรคและให้พิจารณาว่าผู้ป่วยเป็นระยะ T1, T2 หรือ T3 ในกรณีของ **Pericardial effusion** ก็พิจารณาเช่นเดียวกัน

Non-Small Cell Lung Cancer



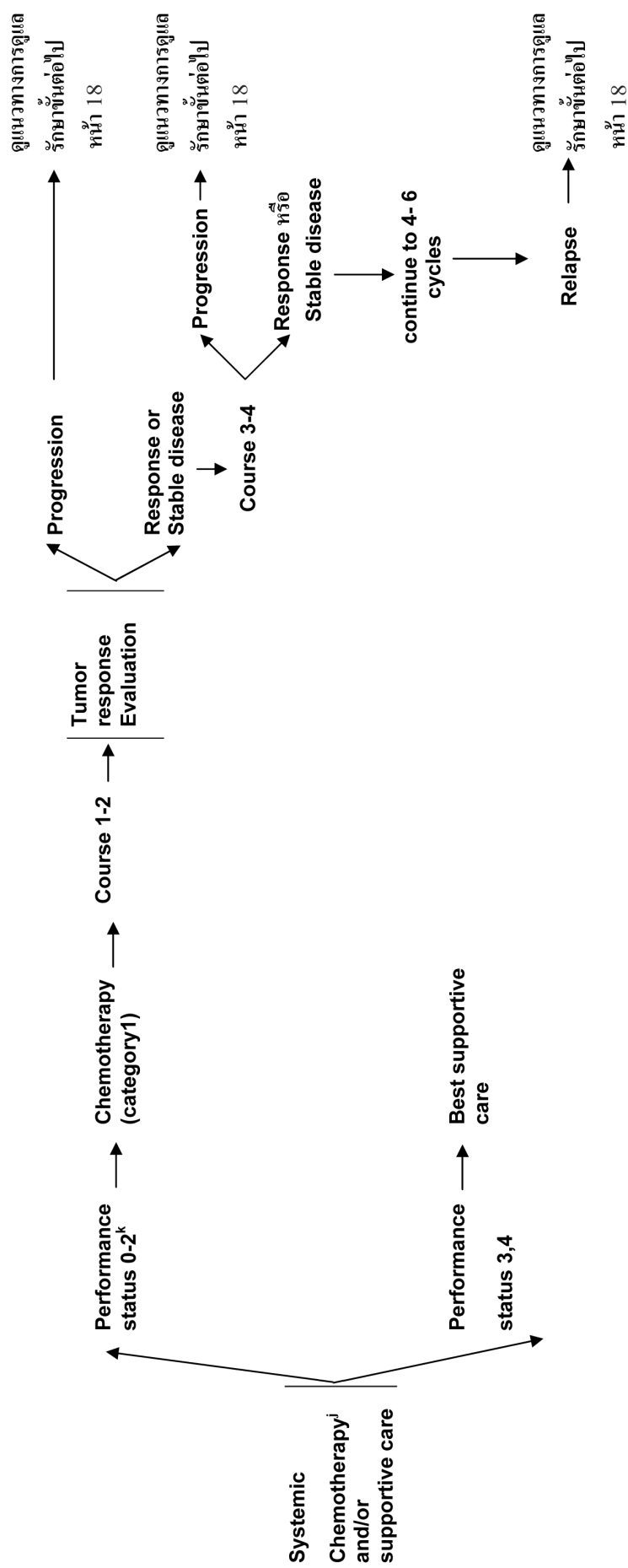
*** - Mass ≤ 3 cm
 - Number of metastasis nodules ≤ 4

Non-Small Cell Lung Cancer



Non-Small Cell Lung Cancer

การรักษาในกรณีเป็นซ้ำหรือแพร่กระจาย

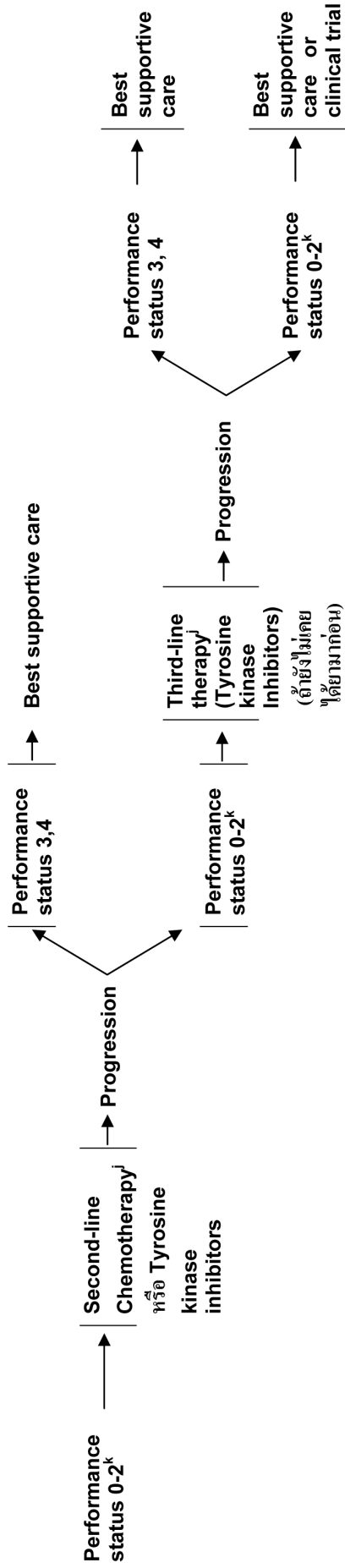


^jดูแนวทางการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 54

^kผู้ป่วยกลุ่มที่มี Performance status (PS) 2 อาจได้รับประโยชน์จากการรักษาน้อยกว่าและมีโอกาสการข้างเคียงมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี PS 0-1

Non-Small Cell Lung Cancer

Progressive disease



Performance status 3, 4 → Best supportive care

^jดูแนวทางการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 54

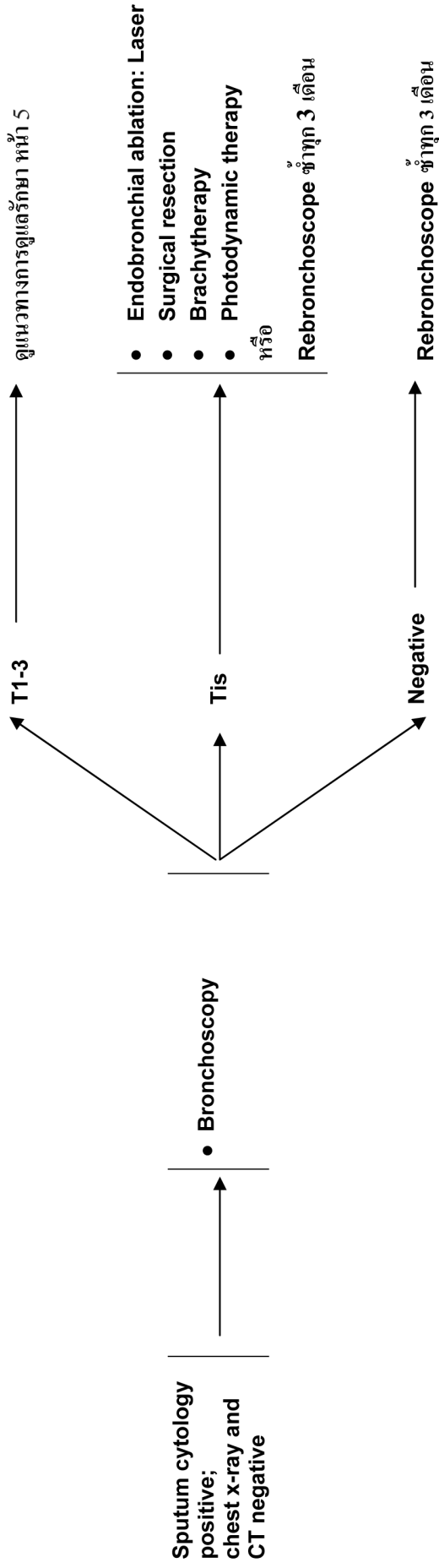
^kผู้ป่วยมี Performance status (PS) 2 อาจได้รับประโยชน์จากการรักษาน้อยกว่าและมีโอกาสข้างเคียงมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี PS 0-1

Non-Small Cell Lung Cancer

ผลการตรวจติดตาม

การตรวจประเมิน

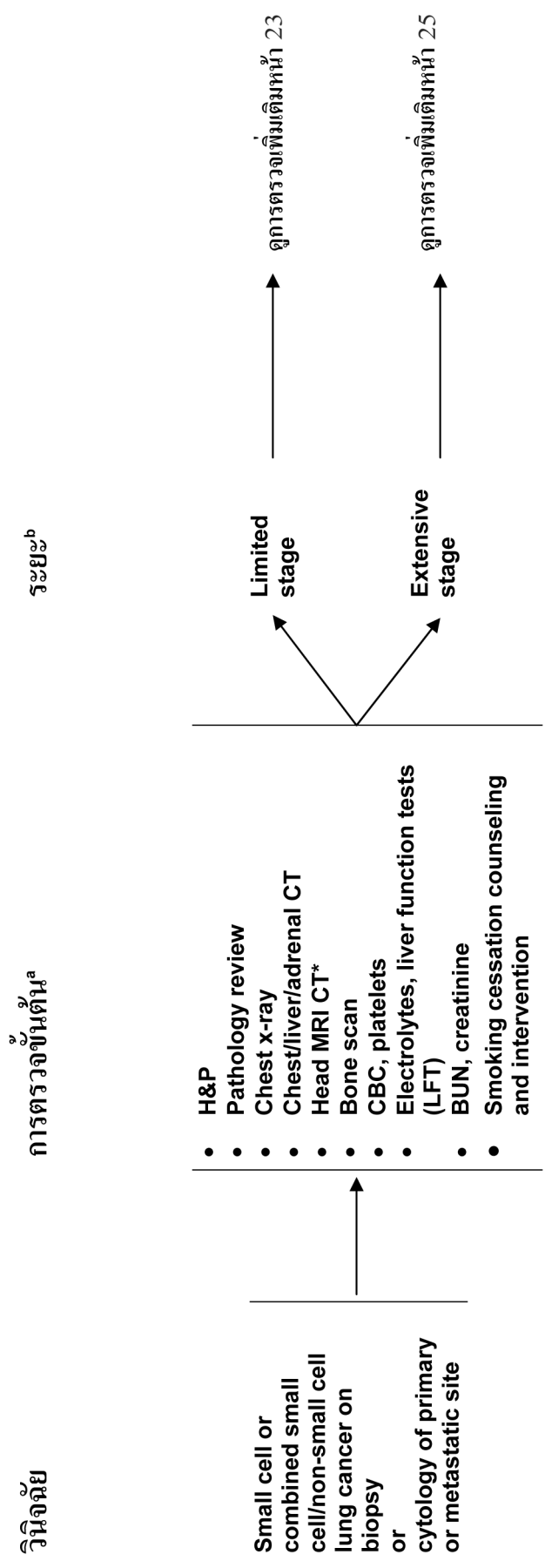
การรักษา



แผนภูมิที่ 3

แนวทางการรักษาพยาบาลโรคมะเร็งปอด
ชนิด Small Cell Lung Cancer (SCLC)

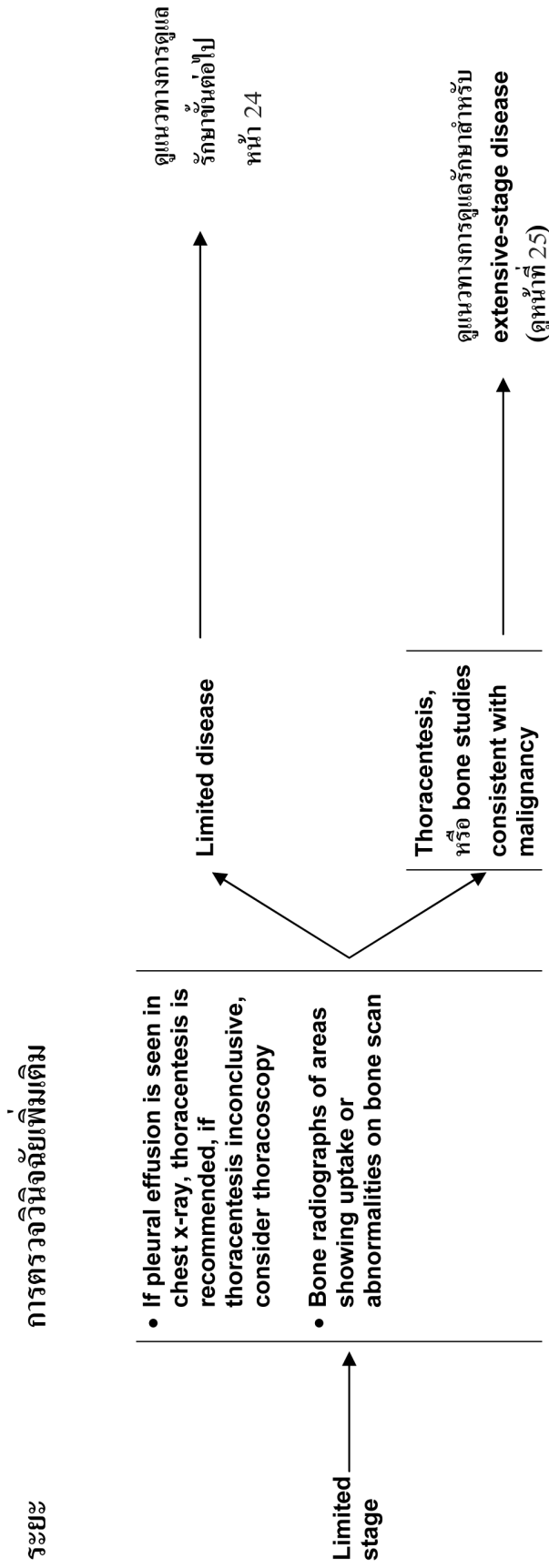
Small Cell Lung Cancer



^a ถ้าเป็นมะเร็งระยะลุกลาม ควรพิจารณาการตรวจค้นหาพยาธิเพิ่มเติมเพื่อจัดระยะของโรคที่ถูกต้อง

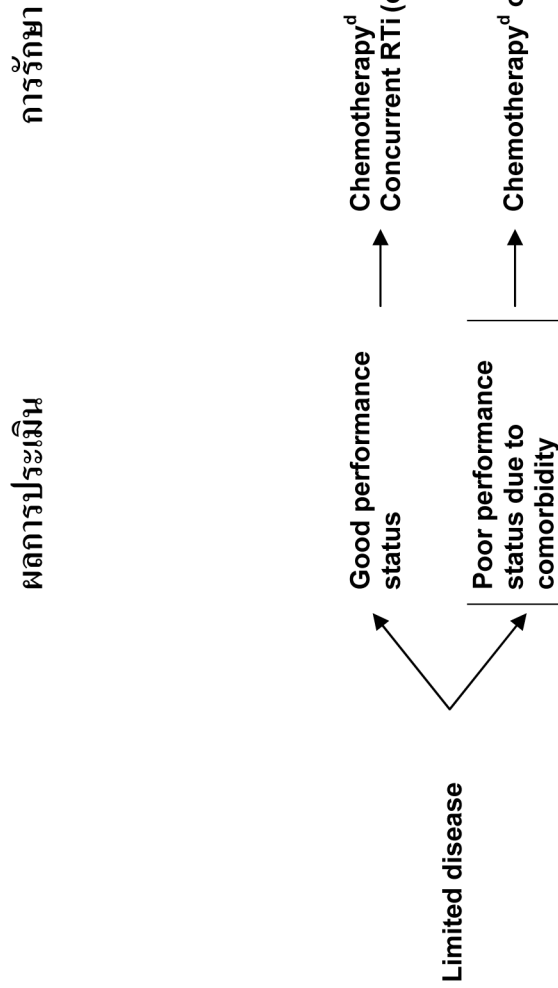
^b (1) Limited disease: disease confined to the ipsilateral hemithorax within a single radiation port.
 (2) Extensive disease: disease beyond ipsilateral hemithorax or malignant pleural effusion or obvious metastatic disease.
 *if clinically indicated

Small Cell Lung Cancer



Pleural effusions ที่พบในผู้ป่วยส่วนมากเกิดจากโรคกระบังลมอักเสบ กรณีผลการตรวจทางเซลล์วิทยา ไม่พบเซลล์มะเร็งและน้ำในเยื่อหุ้มปอด ไม่มีลักษณะเป็น **exudate** และประเมินสภาพทางคลินิกที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับมะเร็งปอด เพราะฉะนั้น ไม่ควรพิจารณา **Pleural effusion** ในการจัดระยะของโรค

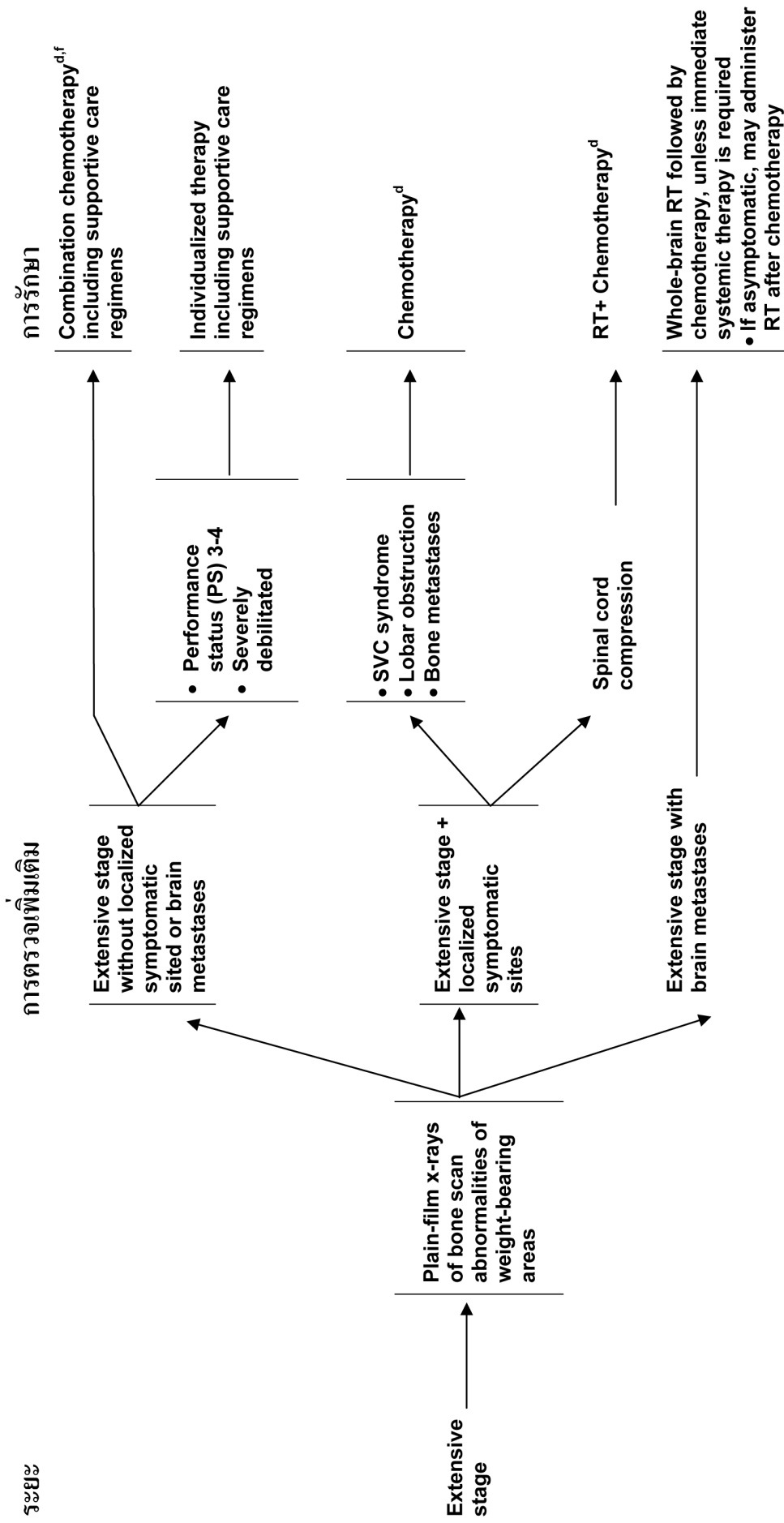
Small Cell Lung Cancer



^d ดูแนวทางการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 73

^e ดูแนวทางการรักษาดังรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 49

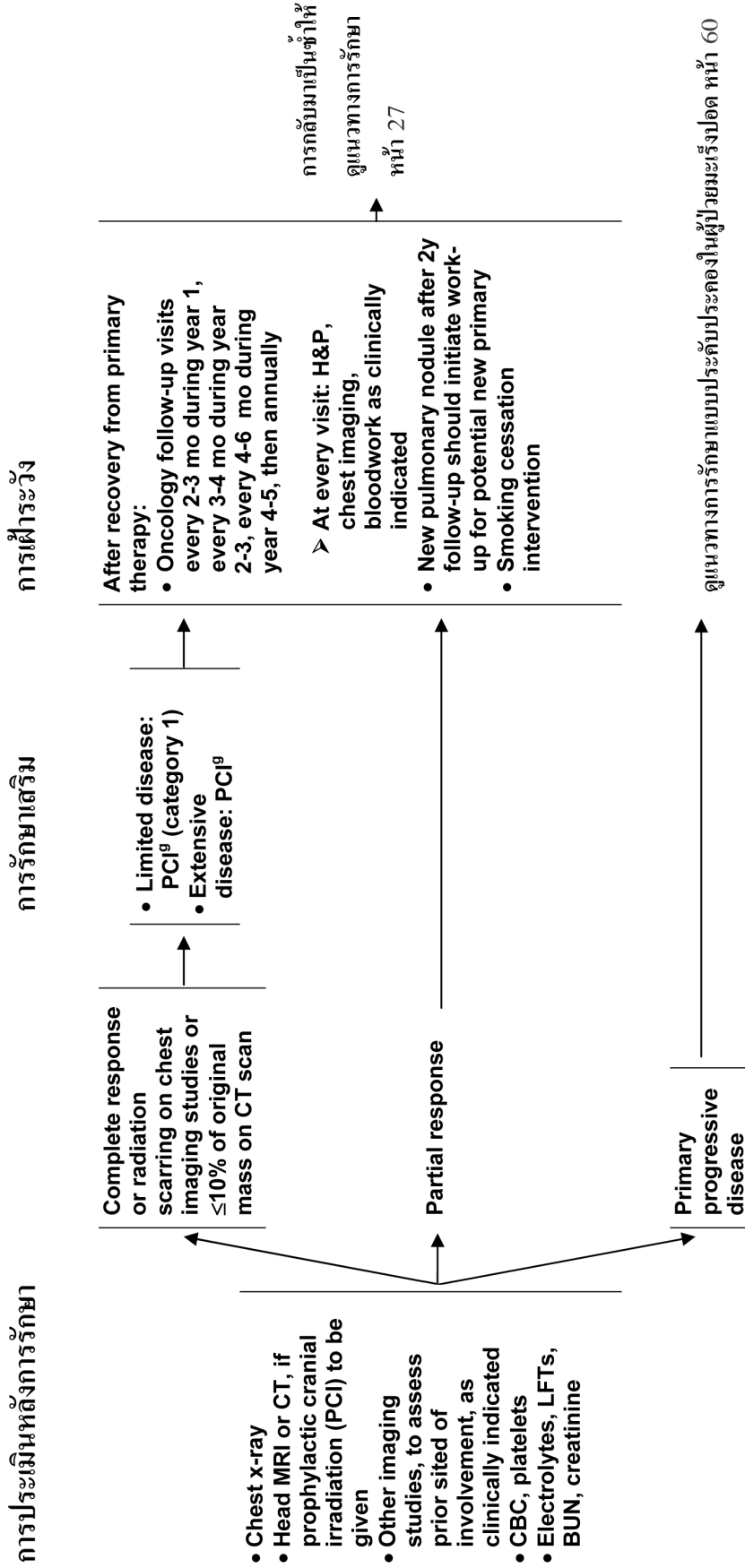
Small Cell Lung Cancer



^dดูแนวทางการรักษาค่อยๆเพิ่มทีละน้อยในผู้ป่วยมะเร็งรังสีบำบัด (หน้า 73)

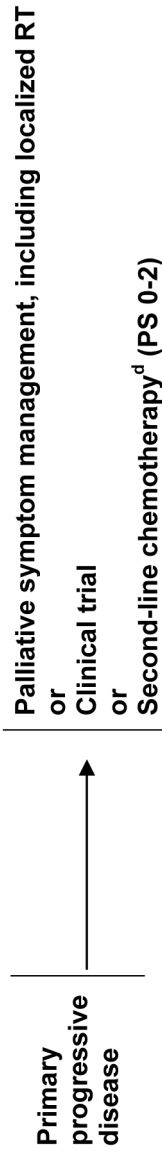
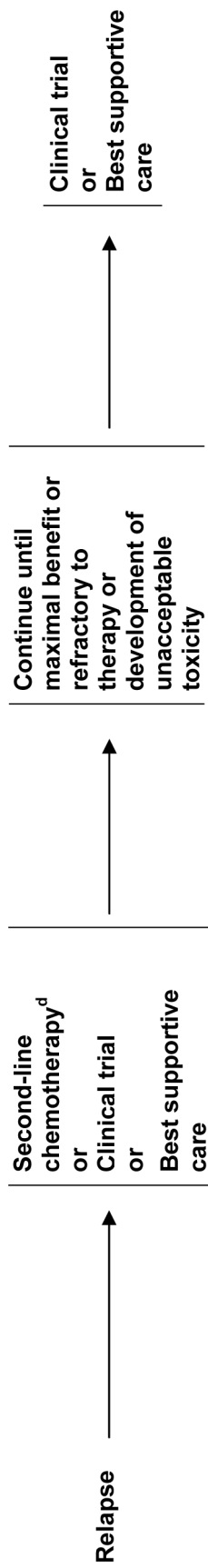
^fSequential radiotherapy to thorax in selected patients with low-bulk metastatic disease and CR or near CR after systemic therapy.

Small Cell Lung Cancer



⁹PCI: การฉายแสงที่สมองเพื่อป้องกันการกระจายซ้ำ พิจารณาให้ PCI เฉพาะผู้ป่วยซึ่งได้ **Complete response** จาก Chemotherapy ทั่วปริมาณแสงทั้งหมด 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)** ไม่แนะนำการฉายแสงซ้ำให้ผู้ป่วย multiple comorbidities, poor performance status หรือ ภาวะสุขภาพจิตผิดปกติ

Small Cell Lung Cancer



^d ดูแนวทางการรักษาด้วยเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอด หน้า 73

ชนิดของคำแนะนำ (Categories of consensus)

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

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 : คำแนะนำระดับนี้ ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพต่ำกว่า 1 หรือ 2A และคณะผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นไม่ไปในทิศทางเดียวกันว่าคำแนะนำนี้ควรนำไปใช้ คำแนะนำนี้หลักฐานไม่สามารถสรุปได้ โดยแต่ละสถาบันอาจมีวิธีการรักษาแตกต่างกันได้ ถึงแม้ความเห็นของคณะผู้เชี่ยวชาญไม่ไปในทิศทางเดียวกันแต่ไม่มีความเห็นที่ขัดแย้งกันอย่างมาก ดังนั้นชนิดคำแนะนำ 2B ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมอาจสามารถเลือกวิธีปฏิบัติได้มากกว่า 1 วิธีขึ้นกับหลักฐานทางคลินิกที่มี

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

แนวทางการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอด

สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย

คณะอนุกรรมการผู้จัดทำ

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์แจ่มศักดิ์ ไชยคุนา

โรคมะเร็งปอด

อุบัติการณ์

โรคมะเร็งปอดเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นของประชากรโลก⁽¹⁾ โดยเฉพาะในประเทศที่พัฒนาแล้ว จากสถิติมะเร็งของไทย⁽²⁾ ในช่วงปี พ.ศ. 2538 ถึง 2540 พบว่า ในเพศชายมะเร็งปอดพบสูงเป็นอันดับสองและพบบ่อยเป็นอันดับสี่ในเพศหญิง ประเมินอัตราการอุบัติการณ์ (estimated incidence rate) 25.9 ต่อแสนของประชากรในเพศชาย (ASD=10) รองจากมะเร็งตับ (ASD=37.6) และพบมะเร็งปอด 10 ต่อแสนของประชากรในเพศหญิง (ASR=10) รองจากมะเร็งปากมดลูก (ASR=19.5) มะเร็งเต้านม (ASR=17.2) มะเร็งตับ (ASR=16.0) อัตราส่วนการเป็นมะเร็งปอดในชายต่อหญิง เท่ากับ 2 ต่อ 1

แม้ว่าโรคมะเร็งปอดจะพบได้มากขึ้นในปัจจุบันแต่ส่วนใหญ่ของการวินิจฉัยจะพบเมื่อโรคนั้น อยู่ในระยะที่เป็นมากแล้ว การให้การวินิจฉัยในระยะเริ่มแรกจึงมีความสำคัญเพื่อให้ผลการรักษาดีขึ้นโดย แพทย์ผู้ดูแลควรสงสัยโรคนี้นี้ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคผิดปกติในปอดที่เป็นไปได้ก่อนหน้าที่ผู้ป่วยจะมีอาการ อาการแสดงของมะเร็งปอด

สาเหตุ

การสูบบุหรี่⁽³⁾

เป็นที่ทราบกันมานานแล้วว่าการสูบบุหรี่เป็นสาเหตุที่สำคัญที่สุดของโรคมะเร็งปอด ประเมินว่า ผู้ที่สูบบุหรี่จะมีโอกาสเกิดมะเร็งปอดได้เพิ่มขึ้นถึง 8-20 เท่า และยิ่งเพิ่มสูงขึ้นตามจำนวนบุหรี่ที่สูบ เมื่อหยุด สูบความเสี่ยงจะลดลงตลอดระยะเวลา แต่แม้ว่าจะหยุดสูบบุหรี่ไป 10 ถึง 20 ปีความเสี่ยงก็ยังมากกว่า ผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ 2.5 เท่า นอกจากนี้แล้วยังมีข้อมูลว่าผู้ที่อยู่ใกล้เคียงผู้สูบบุหรี่และได้รับควันบุหรี่ (Passive smoker) ก็มีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปอดมากขึ้นได้เช่นกัน ชนิดของมะเร็งปอดที่สัมพันธ์กับการสูบบุหรี่คือ squamous cell carcinoma และ small cell carcinoma ส่วน adenocarcinoma มักจะพบในผู้ป่วยที่ไม่ สูบบุหรี่

มลภาวะในอากาศ

บทบาทของมลภาวะในอากาศที่จะเป็นสาเหตุของโรคมะเร็งปอดยังไม่เป็นที่ตกลงกันและมีความสำคัญไม่น้อยไปกว่าการสูบบุหรี่ การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าผู้ที่อาศัยอยู่ในเขตเมืองที่สัมผัสกับ มลภาวะที่ไม่ดีมีโอกาสเกิดมะเร็งปอดมากกว่าผู้ที่อาศัยในชนบท 1.26-2.33 เท่า มีการศึกษาถึงการสัมผัส กับสาร radon ในบ้านเรือนสามารถทำให้มีโอกาสเกิดเป็นมะเร็งปอดได้มากขึ้น

อาชีพ

มีอาชีพหลายอย่างที่ต้องสัมผัสกับสารก่อมะเร็งหลายชนิด โดยเฉพาะเมื่อผู้นั้นสูบบุหรี่ด้วยโอกาส เกิดมะเร็งปอดจะมากขึ้น

ตารางที่ 1 แสดงอาชีพที่มีโอกาสเกิดมะเร็งปอด

สารก่อมะเร็ง	อาชีพ
Asbestos	การทำเหมือง สัมผัสแร่ใยหิน
Radioactivity (radon daughters)	การทำเหมือง Urenium, Fluorspar
Nickel	
Chromium salts	การสกัด การผลิต การใช้
Arsenic	ยาฆ่าแมลง โรงงานเคมี
Chloroethers	โรงงานเคมี
Mustard gas	โรงงาน
ไอน้ำจากการใช้ถ่านหิน	ผู้ทำงานในครัวที่ใช้ถ่านหิน
หมึกพิมพ์	ผู้ทำงานในโรงงานพิมพ์

โรคปอดบางชนิด

มีรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งปอดบ่อยขึ้นในผู้ป่วยโรคปอดบางชนิด 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⁽⁴⁾ มะเร็งปอดชนิด NSCLC แบ่งออกได้เป็น

- 1.1 Squamous cell carcinoma
- 1.2 Adenocarcinoma รวมถึง Bronchoalveolar cell carcinoma (BAC)
- 1.3 Large cell carcinoma
- 1.4 Adenosquamous cell carcinoma

2. Small cell lung cancer (SCLC) พบได้ประมาณร้อยละ 10

การแบ่งชนิดของโรคมะเร็งปอดตามชนิดของเซลล์นี้เนื่องจากการแบ่งระยะของโรค การรักษา และการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกันมาก

อาการและอาการแสดง

อาการของผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดมักไม่จำเพาะทำให้เกิดการวินิจฉัยที่ล่าช้ามีผลต่อระยะของโรคในเวลาที่ให้การวินิจฉัย มีผู้ป่วยประมาณ 40% ที่พบโรค เมื่อทำการค้นหาในประชากรจะมีอาการเทียบกับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซึ่งจะมีอาการถึง 98% ตารางที่ 2 แสดงอาการที่นำผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดมาพบแพทย์ ส่วนมากแล้วผู้ป่วยมักเริ่มด้วยอาการทางการหายใจที่เกิดขึ้นใหม่และเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ส่วนน้อยลงไปจะไม่มีอาการและพบว่าเป็นโรคนี้จากการที่มีเอกซเรย์ปอดผิดปกติ บางครั้งก็พบว่าผู้ป่วยมาด้วยอาการข้างเคียงที่ไม่จำเพาะของโรคมะเร็งเช่น อาการเบื่ออาหาร น้ำหนักลด อ่อนเพลีย เป็นต้น มีผู้ป่วยที่มาพบแพทย์จากอาการของการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะต่างๆ

อาการที่เกิดจากมะเร็งปอดที่อยู่ที่หลอดลมส่วนกลาง (central airway) ⁽⁵⁾

สามในสี่ของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดจะเกิดโรคในหลอดลมใหญ่โดยเฉพาะมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma และ small cell carcinoma อาการที่อาจเกิดขึ้นคือ อาการไอ อาการไอเป็นเลือด อาการเหนื่อยจากการที่ก้อนมะเร็งไปอุดกั้นบางส่วนของ trachea หรืออุดหลอดลมของปอดบางกลีบ และอาการเจ็บหน้าอกที่จะเป็นการเจ็บตื้อๆไม่สามารถบอกตำแหน่งที่แน่นอนได้แต่พบได้มากถึง 60% ของผู้ป่วยที่ให้การวินิจฉัยโรคนี้ อาการไอจะเป็นอาการที่เกิดได้บ่อยที่สุดผู้ป่วยที่มีอาการไอเป็นเวลานานกว่า 2 สัปดาห์ และมีอายุมากกว่า 40 ปี โดยเฉพาะถ้ามีความเสี่ยงของการเกิดโรคเช่นสูบบุหรี่จัดทำให้สงสัยว่าจะเป็นโรคมะเร็งปอด แต่ส่วนมากแล้วจะเป็นเพียงการอักเสบเรื้อรังของหลอดลมเท่านั้น อาการไอเป็นเลือดมักมีจำนวนน้อยปนมากับเสมหะหรือออกมาเป็นก้อนไม่มากนัก โอกาสที่จะมีเลือดออกมาเป็นจำนวนมากเกิดขึ้นได้น้อยมาก

ตารางที่ 2 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 อาการเหนื่อยที่เกิดได้จะพบในกรณีที่มีมะเร็งมีการกระจายไปยังท่อน้ำเหลืองในปอดในบริเวณกว้างทำให้มีผลต่อการแลกเปลี่ยนก๊าซ หรือมีการกระจายของมะเร็งเข้าไปในเยื่อหุ้มปอดทำให้เกิดสารน้ำไปกดเนื้อปอด อาการไอหรือไอเป็นเลือดจะเกิดได้น้อยกว่ามาก ถ้ามะเร็งลุกลามเข้าไปยัง parietal pleura หรือผนังทรวงอกจะทำให้เกิดอาการปวด

อาการที่เกิดจากการกระจายของมะเร็งปอด (Distance metastasis)

ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยจะมีอาการของการกระจายของมะเร็งออกนอกปอดแล้วเมื่อมาพบแพทย์ การกระจายไปกระดูกพบบ่อยใน small cell และ large cell ทำให้เกิดอาการปวดเฉพาะที่ หรือมีกระดูกหัก การกระจายไปยังสมองทำให้ผู้ป่วยอ่อนแรงเฉพาะที่ ต่อม้าน้ำเหลืองที่คอและต่อมหมวกไต เป็นอวัยวะที่มักเกิดการกระจายได้บ่อยแต่ไม่ทำให้เกิดอาการเช่นเดียวกับการกระจายไปที่ตับ

อาการที่เกิดจาก Paraneoplastic syndrome

Paraneoplastic syndrome เป็นอาการและอาการแสดงที่เกิดจากการที่เซลล์มะเร็งหลังสารที่ออกฤทธิ์ต่อเซลล์อื่นของร่างกายทำให้เกิดความผิดปกติขึ้น โดยที่ไม่ได้เกิดจากการที่มีเซลล์มะเร็งกระจายไปมักพบในมะเร็งปอดชนิด small cell ซึ่งเป็นที่ทราบมานานแล้วว่ามีเซลล์ต้นกำเนิดจาก 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 osmolarity ในเลือดต่ำ ในขณะที่มี osmolarity ในปัสสาวะสูงกว่ามีรายงานพบได้ 1-69% ใน small cell carcinoma แต่ที่ทำให้ระดับ sodium ต่ำจนเกิดอาการพบได้ 25% การพบภาวะนี้ไม่สัมพันธ์กับระยะของโรค 80%ของภาวะนี้จะหายไปภายใน 3 สัปดาห์ หลังจากเริ่มให้ยาเคมีบำบัดและจะกลับมาเมื่อโรคลุกลามมากขึ้น

Ectopic adrenocorticotrophic hormone (ACTH)

มักพบใน small cell carcinoma หรือ carcinoid tumor พบว่า 30% ของผู้ป่วยจะมีระดับ ACTH ในเลือดสูงแต่ไม่ค่อยเกิดอาการของ Cushing syndrome เพราะระยะเวลาการดำเนินโรคลั้นการเกิดอาการของ ACTH ที่สูงทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี

Hypercalcemia

ภาวะนี้มักเกิดในกรณีที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่กระดูกแต่บางครั้งก็เกิดในขณะที่ยังไม่มีการกระจายของมะเร็งไปที่ใด ซึ่งพบได้ 6% ของมะเร็งปอดชนิด squamous cell สาเหตุยังไม่ทราบแน่แต่อาจเกิดจากสาร parathyroid hormone like peptide ที่สร้างจากเซลล์มะเร็ง ผู้ป่วยจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องผูก กระหายน้ำเกิดภาวะขาดน้ำ สภาพการรับรู้สติลดลงจน coma ได้

Gynecomastia

อาจมีอาการปวดร่วมด้วยและบางครั้งมีการฝ่อของอัณฑะซึ่งภาวะนี้พบได้เฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิด squamous cell โดยพบได้น้อยกว่า 1%

Hyperthyroidism

ภาวะนี้เกิดได้น้อยมากและพบใน squamous cell carcinoma

Neuromyopathies

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

Finger clubbing

พบได้ประมาณ 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) (แผนภูมิที่ 1)

ระยะของโรคมะเร็งปอด (ภาคผนวก แผนภูมิที่ 4, 5)

การที่สามารถบอกระยะของโรคได้อย่างแม่นยำจะทำให้เลือกวิธีที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยได้ และเป็นสิ่งที่บอกการทำนายโรค การใช้ระบบการบอกระยะของโรคที่ดีจะทำให้สามารถเปรียบเทียบผลของการรักษาในวิธีต่างๆที่ใหม่ได้ การบอกระยะของมะเร็งปอดสามารถทำได้ก่อนที่จะทำการรักษาที่สำคัญคือการผ่าตัดเรียกว่า preoperative staging และหลังการผ่าตัดที่เรียกว่า postoperative staging ซึ่งจะมีความแตกต่างกันขึ้นกับวิธีการที่ใช้ในการบอกระยะของโรคก่อนการผ่าตัด^(7, 8)

Non-small cell lung cancer (NSCLC)

การบอกระยะของโรคใช้ The International system for staging lung cancer ซึ่งอาศัย TNM system (T = tumor, N = regional nodes, M = metastasis) ในการแยกผู้ป่วยออกเป็นระยะต่างๆ 4 ระยะและแบ่งเป็นระยะย่อย 2 ระยะ การแบ่งระยะนี้ทำให้สามารถบอกการพยากรณ์และอัตราการตายของโรคได้ เช่น อัตราตายของผู้ป่วยที่ 5 ปีอยู่ในช่วง 61% ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่ 1A ถึง 1% ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่ 4 มีการใช้ภาพรังสีและวิธีในการได้เซลล์หรือชิ้นเนื้อหลายแบบซึ่งแพทย์สามารถเลือกใช้โดยมีจุดที่เหมาะสมคือคุ้มค่าที่สุด

การประเมินระยะของโรค

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

1.1 ภาพเอกซเรย์รังสีทรวงอก (Chest x-ray) โดยการถ่ายภาพท่า postero-anterior view และ lateral view ในผู้ป่วยส่วนใหญ่จะสามารถทราบถึงขนาดของก้อนมะเร็งได้ในกรณีที่ก้อนมะเร็งนั้นไม่ได้อยู่ชิดกับผนังทรวงอกด้านใดด้านหนึ่ง การประเมินขนาดให้วัดด้านที่กว้างที่สุดของก้อนแม้ว่าส่วนใหญ่ก้อนจะลักษณะกลม ให้บอกตำแหน่งของก้อนว่าอยู่ส่วนกลางปอด (central) ซึ่งมีโอกาสอุดหลอดลมใหญ่ได้มากกว่าหรืออยู่ส่วนรอบนอกของปอด (Periphery) ซึ่งมีโอกาสกระจายเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอดได้มากกว่า

1.2 Computed Tomography of chest (CT Chest) สามารถใช้ดู mediastinum และผนังทรวงอกโดยเฉพาะการกระจายของมะเร็ง แม้ว่าการกระจายของมะเร็งไปที่ผนังทรวงอกจะไม่เป็นข้อห้ามในการผ่าตัดแต่จะเป็นสิ่งที่กำหนดวิธีผ่าตัดที่ใช้และจะเพิ่ม morbidity หลังการผ่าตัดเช่นเดียวกันเมื่อมะเร็งกระจายเข้าไปใน mediastinum แต่ไม่เข้าไปในอวัยวะที่สำคัญ คือหัวใจ เส้นเลือดใหญ่ หลอดลมใหญ่ หลอดอาหาร กระดูกสันหลัง ผู้ป่วยจะยังรับการผ่าตัดได้ ดังนั้นการที่มีการกระจายเข้าไปในผนังทรวงอกหรือ mediastinum จะบอกการพยากรณ์โรคได้ มีการศึกษาที่พบว่า CT มีความไวเพียง 20-87% ในการดูการกระจายมาที่ผนังทรวงอก เช่นเดียวกับการดูการกระจายเข้าไปใน mediastinum ซึ่งมีความไวเพียง 69% และความจำเพาะ 63-72%

- 1.3 Magnetic Resonance Imaging (MRI) มีการศึกษาเปรียบเทียบ MRI และ CT ในการวินิจฉัยการกระจายของมะเร็งไปที่ผนังทรวงอกหรือ mediastinum พบว่า MRI จะดีกว่า CT ในการดูการกระจายเข้าผนังทรวงอก ในการศึกษาหนึ่ง MRI มีความไว 90% ความจำเพาะ 86% ในการทำนายการกระจายเข้าผนังทรวงอก โดยเฉพาะกรณีของ Superior sulcus tumors ซึ่ง MRI จะให้ภาพที่ชัดเจนและดูความสัมพันธ์กับอวัยวะข้างเคียงได้ ในการศึกษาส่วนใหญ่ไม่พบความแตกต่างเมื่อดูการกระจายเข้า mediastinum
- 1.4 Positron-Emission Tomography (PET) การใช้ PET scan โดยใช้สาร [¹⁸F] fluorodeoxyglucose สามารถหาเซลล์มะเร็งได้จากการที่เซลล์มะเร็งใช้สารนี้เผาผลาญอนุภาค positron ที่ออกมาจากสารนี้รวมกับ electron เกิดเป็น light pulse ซึ่งตรวจพบโดย light sensitive crystal ในเครื่อง PET scan แม้ว่าการใช้ PET จะเป็นที่ยอมรับในการบอกระยะของโรค แต่ไม่มีประโยชน์ในการกำหนด T stage ไม่สามารถใช้ดูการกระจายไปยังอวัยวะข้างเคียงได้
- 1.5 การส่องกล้องหลอดลม (Bronchoscopy) สามารถใช้ได้ทั้งเป็นการวินิจฉัยและประเมินการกระจายของมะเร็งในหลอดลมได้ โดยการส่องกล้องหลอดลมจะบอกถึงตำแหน่งของก้อนมะเร็งในหลอดลม ความสัมพันธ์กับหลอดลมแขนงอื่น ความห่างของก้อนมะเร็ง จาก carina และการกระจายเข้าไปใน carina หรือไม่

2. การประเมินการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง (N stage) ปัจจัยที่สำคัญที่สุดของการตัดสินใจจะสามารถให้การรักษาโดยการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งปอดได้หรือไม่รวมถึงการพยากรณ์โรค คือการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองโดยเฉพาะต่อมน้ำเหลืองใน mediastinum การสงสัยว่าอาจมีการกระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองใน mediastinum อาจดูได้จากภาพเอกซเรย์รังสีทรวงอก ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของทรวงอกเมื่อพบว่าต่อมน้ำเหลืองมีขนาดโตเท่ากับหรือมากกว่า 1 เซนติเมตร ซึ่งพบว่ามีโอกาสที่จะพบการกระจายของมะเร็งถึง 50% แต่แม้ว่าขนาดของต่อมน้ำเหลืองจะปกติก็พบว่ามีกระจายไปแล้วถึง 10% หรือจากการตรวจ PET scan พบว่าการ uptake ของสารที่บริเวณต่อมน้ำเหลือง การที่จะบอกว่าผู้ป่วยมีการกระจายของเซลล์มะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองแล้วจำเป็นที่จะต้องได้ตัวอย่างเซลล์หรือชิ้นเนื้อของต่อมน้ำเหลืองที่สงสัยมาตรวจทางพยาธิวิทยา ซึ่งแม้ว่าจะมีหลายวิธีที่สามารถทำได้แต่ mediastinoscopy ก็เป็นวิธีที่ใช้เป็นตัวเปรียบเทียบเสมอปัจจุบันมีวิธีการได้ตัวอย่างต่อมน้ำเหลืองมาตรวจหาการกระจายของเซลล์มะเร็งโดย

- 2.1 การส่องกล้องหลอดลม (Bronchoscopy) จากการที่สามารถทำการเจาะผ่านหลอดลมเข้าไปในต่อมน้ำเหลือง (Transbronchial needle aspiration biopsy : TBNA หรือ Transtracheal needle aspiration biopsy : TTNA) และนำเซลล์หรือชิ้นเนื้อมาทำการตรวจได้ขณะทำการส่องกล้องหลอดลม ทำให้เป็นวิธีที่ถูกเลือกใช้มากที่สุดเนื่องจากประหยัดและมีความรุนแรงน้อยสามารถให้การวินิจฉัยได้ดีนิยมให้ทำการตรวจต่อมน้ำเหลือง ที่อยู่ในตำแหน่งไกลสุดก่อน วิธีนี้สามารถเจาะตรวจได้ทุกตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองใน mediastinum ยกเว้นตำแหน่งที่ 8 และ 9

ในปัจจุบันมีการใช้กล้องส่องหลอดลมที่ใช้เทคโนโลยีของอัลตราซาวด์ที่ปลายของกล้องทำให้สามารถเห็นต่อมน้ำเหลืองที่อยู่นอกหลอดลมและใช้เป็นตัวกำกับให้การเจาะสามารถเข้าไปในต่อมน้ำเหลืองได้เรียกว่า Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) ทำให้สามารถตรวจต่อมน้ำเหลืองที่มีขนาดไม่โตกว่า 1 เซนติเมตรได้

2.2 การส่องกล้องหลอดอาหาร (Esophagoscopy) กล้องส่องชนิดที่มีหัวอัลตราซาวด์ที่ปลายกล้องเช่นเดียวกันใช้ในการตรวจต่อมน้ำเหลืองบริเวณ mediastinum เลยลงไปถึงตำแหน่งที่ 8 และ 9 ได้ นอกจากนั้น ยังสามารถตรวจในกรณีที่มีก้อนที่ต่อมหมวกไตอีกด้วย เมื่อพบว่าการโตผิดปกติของต่อมน้ำเหลืองก็สามารถทำการเจาะนำเซลล์มาตรวจทางพยาธิวิทยาได้

2.3 การทำ Mediastinoscopy ยังคงใช้เป็น gold standard ของการวินิจฉัยการกระจายของมะเร็งมายังต่อมน้ำเหลืองใน mediastinum อยู่ ข้อบ่งชี้จะทำในกรณีที่มีต่อมน้ำเหลืองโตแต่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยด้วยวิธีการอื่นได้ ในบางสถานที่อาจทำแม้ในกรณีที่ต่อมน้ำเหลืองนั้นไม่โต

2.4 การผ่าตัดโดยตรงเข้าไปในปอดโดยมุ่งหวังว่าเป็นการวินิจฉัยต่อมน้ำเหลืองและสามารถตัดต่อมน้ำเหลืองนั้นพร้อมก้อนมะเร็งออกได้หมด

3. การประเมินการกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ มักประเมินจากการซักประวัติอาการและการตรวจร่างกายเป็นหลักโดยให้ความสนใจอวัยวะหรือบริเวณที่โรคมะเร็งปอดชอบกระจายไป คือ

3.1 ช่องเยื่อหุ้มปอด ทำให้เกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ซึ่งต้องหาว่ามีการกระจายของมะเร็งเข้าไปจริงหรือไม่เพราะการที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดอาจเกิดจากกลไกอื่นเช่นการอุดตันเดินน้ำเหลือง หรือการที่มีการแพบของปอดจากการอุดขั้วของกลีบปอดการลดลงของโปรตีนในเลือดก็อาจทำให้เกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้

3.2 ตับ การตรวจร่างกายและการดูค่าชีวเคมีของตับก็เพียงพอในการประเมินการกระจายมายังตับ

3.3 สมอ อาการของการเพิ่มความดันในสมอ การเกิดอัมพาตหรืออาการทางระบบประสาทอื่นจะทำให้ต้องนึกถึงการกระจายของมะเร็งมายังสมอเมื่อสงสัยต้องทำการสืบค้นต่อ

3.4 ต่อมหมวกไต เป็นอวัยวะที่ไม่สามารถดูได้จากอาการหรืออาการแสดงต้องใช้การดูจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรืออัลตราซาวด์ซึ่งในกรณีที่พบก้อนต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก benign adenoma ด้วย

Small cell lung cancer (SCLC)

ในโรคมะเร็งปอดกลุ่มนี้แบ่งระยะของโรคออกเป็น

Limited disease หมายถึงการที่โรคนั้นอยู่ภายในทรวงอกด้านนั้นด้านเดียว (Ipsilateral hemithorax) ซึ่งสามารถให้การรักษาได้ด้วยการฉายรังสีเฉพาะทรวงอกด้านนั้น

Extensive disease หมายถึงการที่โรคนั้นได้กระจายออกนอกทรวงอกด้านนั้นจากอาการ อาการแสดงหรือภาพรังสีต่างๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Trends in lung cancer incidence and mortality-United States, 1998. Tobacco topics 1990-1999 : chronic disease and health promotion adapted from the MMWR. United States, 1999. p.253.
2. Sriplung H, Sontipong S, Martin N, Wiangnon S, Vootiprux V, Cheirsilpa A, et al. editors. Cancer in Thailand vol.III, 1995-1997. Bangkok, Thailand; 2003. p. 44.
3. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123 : 21s - 49s.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging of lung cancer : the guidelines. Chest 2003; 123 : 147s-49s.
8. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997; 111-1710-7.
9. Herder GJ, vanTinteren H, Golding RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules : validation and added value of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Chest 2005; 128 : 2490-2496.
10. 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 : 849-855.

แนวทางการรักษาด้วยคีลยกรรมในผู้ป่วยมะเร็งปอด

ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย และสมาคมศัลยแพทย์ทรวงอกแห่งประเทศไทย

แนวทางการรักษาด้วยศัลยกรรมในผู้ป่วยมะเร็งปอด ชนิด Non-small cell lung cancer (NSCLC)

1. มะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ I (stage I)

- T1 N0 M0
- T2 N0 M0

พิจารณาทำ Curative lung resection with systematic lymph node dissections ในกรณี
ที่ผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามต่อการผ่าตัด โดยไม่จำเป็นต้องทำ Preoperative Mediastinoscopy
เนื่องจากในผู้ป่วย กลุ่มนี้มี Mediastinal lymph node จากการตรวจด้วย CT scan เล็กกว่า
1 เซนติเมตรโอกาสที่ต่อมน้ำเหลืองนี้จะมีการกระจายของมะเร็งมาถึงมี 5-15%^(1,2) ในผู้ป่วย
T1N0M0 (Stage 1A) นี้ภายหลังการผ่าตัด Postoperative Adjuvant Chemotherapy
ไม่ได้ประโยชน์แต่อย่างใด⁽³⁾ ยกเว้นกรณี Unfree surgical margin ให้พิจารณาผ่าตัดใหม่
หรือให้ Adjuvant Radiation กรณีผู้ป่วย T2N0M0 (stage 1B) ผลการวิจัยส่วนใหญ่ไม่พบว่
การให้ Postoperative Adjuvant Chemotherapy จะได้ประโยชน์⁽⁴⁻⁶⁾ ยกเว้นแต่ในกรณีเนื้องอก
มีขนาดใหญ่มากกว่า 4 เซนติเมตร มีข้อมูลว่าการให้ Adjuvant Chemotherapy จะได้ประโยชน์⁽⁶⁾
การฉายรังสีหลังผ่าตัดจากการศึกษาวิจัยในต่างประเทศไม่พบว่าได้ประโยชน์กลับจะทำให้
อัตราการตายสูงขึ้น⁽⁷⁾

หมายเหตุ :

1. ในกรณีที่เนื้องอกอยู่ใกล้กับ Orifice of bronchus (proximal tumor) พิจารณาเลือกทำ sleeve lobectomy มากกว่าทำ pneumonectomy⁽⁸⁾
2. พิจารณาทำ Limited resection (sub lobar resection)
 - 2.1 ในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพของปอดไม่ดี (Compromised lung function)
 - 2.2 ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี (advanced age)
 - 2.3 ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคอื่นๆ ร่วมเป็นค่อนข้างมาก (extensive co-morbid disease)⁽⁹⁾

2. มะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ II (stage II)

- T1 N1 M0
- T2 N1 M0

พิจารณาทำ Curative lung resection with systematic lymph node dissections โดยไม่
จำเป็น ต้องทำ Preoperative Mediastinoscopy เช่นเดียวกับมะเร็งปอด ระยะที่ I แต่ควรจะ
ให้ Postoperative Adjuvant therapy พบว่าลดอัตราการตายได้ 27%^(3, 10) ในทำนองเดียวกัน
การฉายรังสีหลังผ่าตัดไม่พบว่าได้ประโยชน์กลับจะทำให้อัตราการตายสูงขึ้น⁽⁷⁾

- T3 N0 M0

โดยทั่วไปมะเร็งปอดที่ลุกลามมาผนังทรวงอกอยู่ชายปอด ต่อม้ำเหลืองที่ซั้วปอด (N1) และ N2 จะ negative พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการรักษามะเร็งปอดที่ลุกลามมาที่ผนังทรวงอก ดังนี้

- ความรุนแรงของการลุกล้ำที่ผนังทรวงอก (Extent of chest wall invasion)
 - สามารถตัดเนื้องอกออกทั้งหมดหรือไม่ (Completeness of resection)
 - การกระจายมายังต่อมน้ำเหลือง (Regional node metastases)
- ดังนั้นแม้การตรวจด้วย CT scan พบว่า N2 node ไม่โต ยังคงแนะนำให้ทำ mediastinoscopy ก่อนผ่าตัด
- ถ้า positive พิจารณาให้ เคมีบำบัดก่อนแล้วตามด้วยผ่าตัด (Neo-adjuvant) ซึ่งก่อนผ่าตัดอาจพิจารณา Re-do mediastinoscope อีกครั้งโดยที่ถ้าต่อมน้ำเหลืองยังคง positive (N2) ให้พิจารณางดผ่าตัดเลือกการรักษาด้วยเคมีบำบัดเป็นหลัก (treatment) แต่ถ้า Re-do แล้ว N2 negative ให้เลือกพิจารณาผ่าตัดเป็นหลัก
 - ถ้า N2 node negative พิจารณาผ่าตัดด้วย Curative enbloc chest wall and lung resection with systematic lymph node dissection⁽¹¹⁾ เป็นเบื้องต้น

3. มะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ IIIA (stage IIIA)

- T1 N2 M0
- T2 N2 M0
- T3 N2 M0

พิจารณาทำ Mediastinoscopy (ในสถานที่ที่สามารถทำได้) ในกรณี N2 นี้เป็น Paratracheal, Pretracheal, Anterior subcarinal nodes กรณีด้านซ้ายที่ N2 ตำแหน่ง AP window node หรือ Anterior mediastinal nodeซึ่งไม่สามารถเข้าถึงด้วย Mediastinoscopy เนื่องจากมี Aortic arch ขวางให้ทำ Anterior mediastinotomy (Chamberlain procedure) เพื่อหา true pathological N2 ทั้งนี้เป็นเพราะต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจจาก CT scan พบว่าโตกว่า 1 เซนติเมตร เพียง 70% ที่มีการกระจายของเซลล์มะเร็งมา⁽¹²⁾

- ถ้า N2 positive พิจารณาให้ Pre-op Chemotherapy ± RT หรือ Definitive Chemotherapy /RT แล้วอาจพิจารณาผ่าตัดในกรณีที่ได้ Pre-op Chemotherapy^(13, 14, 15, 16)
- ถ้า N2 negative ให้การรักษาเหมือน stage II เมื่อทำผ่าตัดหากพบ N2 มีขนาดใหญ่, มีหลายตำแหน่งควรตรวจชิ้นเนื้ออย่างรวดเร็วขณะผ่าตัด (Frozen section) ถ้า N2 positive หรือเซลล์มะเร็งกระจายออกนอกเยื่อหุ้ม (Extracapsular extension) ไม่แนะนำให้ทำผ่าตัดต่อ กรณีที่ไม่สามารถทำการผ่าตัด mediastinoscopy ได้ ให้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาว่าจะทำการผ่าตัดเลยหรือไม่และควรตัดต่อมน้ำเหลือง N2

มาตรฐานขึ้นเนื้ออย่างเร็วขณะผ่าตัด (Frozen section) ถ้า N2 positive หรือเซลล์มะเร็งกระจายออกนอกเยื่อหุ้ม (Extracapsular extension) ไม่แนะนำให้ผ่าตัดต่อ ควรให้การรักษาด้วย Chemoradiation

- ในสถานที่ที่ไม่สามารถทำ mediastinoscopy ได้ การพิจารณาจะผ่าตัดหรือไม่ ให้ดูผลของ CT chest ดังนี้
 - ก) ถ้าขนาดของต่อมน้ำเหลืองน้อยกว่า 1.0 เซนติเมตร (minimal N2 disease) ให้เลือกพิจารณาผ่าตัดเป็นหลัก
 - ข) ถ้าขนาดของต่อมน้ำเหลือง มากกว่า 1.0 เซนติเมตร (Bulky N2 disease) ให้เลือกพิจารณาการให้เคมีบำบัด และ/หรือร่วมกับฉายรังสีเป็นหลัก (Nodeadjuvant Chemo/chemo-radiation) หลังจากนั้นทำ CT chest อีกครั้งเพื่อประเมินผลการรักษา ถ้าขนาดเล็กพิจารณาผ่าตัดต่อไป แต่ถ้าไม่ยุบลง ให้พิจารณาการรักษาด้วยเคมีบำบัดและหรือร่วมกับการฉายรังสีเป็นหลัก
 - ค) ในกรณีที่เลือกพิจารณาผ่าตัดแล้วพบว่า ขนาดของต่อมน้ำเหลืองที่ N2 level positive ด้วย frozen section (ถ้าสามารถทำได้) ให้ดำเนินการผ่าตัดต่อตามมาตรฐาน (lung resection with systemic lymph node dissection) แทนที่การหยุดผ่าตัดแล้วเปลี่ยนมาให้ chemoradiation⁽¹⁷⁾
- ให้ Chemoradiation ก่อน หากมีการตอบสนองต่อการรักษาดีจึงพิจารณาทำผ่าตัด^(15,18) อย่างไรก็ตามการผ่าตัดที่จะทำจะต้องไม่ใช้การตัดปอดออกทั้งข้างเพราะพบว่าอัตราตายจากการผ่าตัด⁽¹⁶⁾

4. มะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ IIIB (stage IIIB)

- T4 N0 M0
- T4 N1 M0

มะเร็งปอดระยะนี้โดยทั่วไปถือเป็นระยะลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียง การพิจารณาผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะจำเพาะในผู้ป่วยบางรายเท่านั้นขึ้นอยู่กับความเห็นของ คณะทีมแพทย์ ผู้รักษาสหสาขาประเมินร่วมกัน ที่มีการประเมินแล้วพบว่าสามารถผ่าตัดได้ อย่างไรก็ตามควรตรวจ mediastinoscopy ทุกรายก่อนแม้ว่าจากการตรวจด้วย CT scan N2 หรือ N3 ไม่ได้ก็ตาม ทั้งนี้เป็นเพราะผลการรักษา ด้วยการผ่าตัดหาก N2 positive ผลการรักษาจะไม่ดี^(11, 19)

- 4.1 กรณีที่เป็น satellite lesions ในปอดกลีบเดียวกันพิจารณาทำ lobectomy with systematic node dissection^(11, 20) ทั้งนี้ 60-86% ของ satellite nodules นี้ ไม่ใช่เป็นการกระจายของมะเร็ง⁽²¹⁾ ขณะที่แม้ในกลุ่มที่ satellite lesions นี้มีการกระจายของมะเร็งมาจริง ผลการรักษาในกลุ่มนี้ก็ยังคงได้ผลดีใกล้เคียงกับมะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ I ถ้า N2 negative มีโอกาสอยู่ถึง 5 ปี 60%^(11, 20)

- 4.2 กรณีที่ T4 เป็นชนิดที่ limited involvement of carina พิจารณาผ่าตัดทำ Sleeve Resection มีโอกาสอยู่ถึง 5 ปี 28% อย่างไรก็ตาม มีอัตราเสียชีวิตจากการผ่าตัด 17%^(11, 19) แล้วตามด้วยการฉายรังสี และ/หรือ เคมีบำบัด หรือให้เคมีบำบัดก่อน หรือการฉายรังสีก่อน หรือการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัดก่อนแล้วตามด้วยการผ่าตัด ขึ้นอยู่กับความเห็นของคณะทีมแพทย์ผู้รักษาประเมินร่วมกัน
- 4.3 กรณี Direct SVC Invasion พิจารณาเฉพาะรายเท่านั้นเนื่องจากมีรายงานการทำผ่าตัดชนิดนี้ไม่มาก มีอัตราเสียชีวิตจากการผ่าตัด 12% ขณะมีโอกาอยู่ถึง 5 ปี 21%^(11, 22)
- 4.4 กรณี Direct invasion to aorta มีรายงานการผ่าตัดนี้ไม่มากแต่ถ้าทำ จะต้องเป็น Complete en bloc aortic resection
- 4.5 กรณี Left atrial involvement ผลการรักษาด้วยการผ่าตัดในกลุ่มนี้เมื่อเทียบกับมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ IIIB อื่นแล้วได้ผลการรักษาไม่ดีกว่า⁽¹¹⁾

5. ระยะที่ 4 (Any T Any N M1)

- 5.1 ตรวจพบการกระจายไปที่สมองพร้อมกับมะเร็งปอด (Synchronous presentation) พิจารณาการผ่าตัดในกรณีที่รอยโรคที่ปอดสามารถผ่าตัดออกได้, N2 node negative ซึ่งยืนยันด้วยการตรวจ mediastinoscopy และไม่มีกระจายไปที่อื่นๆ ยกเว้นการกระจายไปที่สมองมีขนาดน้อยกว่า 3 เซนติเมตร จำนวนรอยโรคในสมองอาจไม่ใช่ปัจจัยหลัก แต่จะต้องสามารถเอามะเร็งที่กระจายมานี้ออกได้ทั้งหมด^(11, 23)
- 5.2 ตรวจพบการกระจายไปที่ต่อมหมวกไตพร้อมกับมะเร็งปอด (Synchronous presentation) ทำนองเดียวกับการกระจายไปสมองพิจารณาการผ่าตัดในกรณีที่รอยโรคที่ปอดสามารถผ่าตัดออกได้, N2 node negative ซึ่งยืนยันด้วยการตรวจ mediastinoscopy และไม่มีกระจายไปที่อื่นๆ ยกเว้นการกระจายไปที่ต่อมหมวกไตนี้มีจำนวนรอยโรคเดียว⁽²⁴⁾

6. Superior sulcus tumor (Pancoast Tumors)

ควรจะได้ทราบผลชิ้นเนื้อของมะเร็งก่อนเริ่มต้นรักษา⁽¹¹⁾ และควรตรวจ N2 ด้วย mediastinoscopy ในทุกราย ผู้ป่วยที่มีแผนการรักษาด้วยการผ่าตัดทั้งนี้เพราะ N2, 3 node involvement เป็นปัจจัยลบที่สำคัญของมะเร็งชนิดนี้และเป็นข้อห้ามในการพิจารณาผ่าตัด⁽²⁵⁾ ข้อห้ามอื่นคือมะเร็งลุกลามถึง Vertebral body ของกระดูกสันหลัง, Subclavian vessel, ผู้ป่วยมีอาการ Horner syndrome เนื่องจากมะเร็งลุกลามถึง sympathetic ganglion การรักษามาตรฐานแต่เดิมคือรังสีรักษาแล้วตามด้วยการผ่าตัด ผู้ป่วยจะมีชีวิตอยู่ได้นานเฉลี่ย 22 เดือน มีโอกาสอยู่ถึง 5 ปี 27 %⁽²⁵⁾ มีรายงานการศึกษาให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีแล้วตามด้วยการผ่าตัดพบว่าโอกาสผ่าตัดออกได้หมดโดยไม่มีมะเร็งเหลือ (complete resection) 92% และมีการกลับเป็นซ้ำที่เดิม (local recurrence) 33% ซึ่งน้อยกว่าการรักษาแบบเดิม⁽²⁶⁾

7. Synchronous Second Primary Lung Cancer

ประกอบด้วย 2 ชนิดคือเซลล์มะเร็งต่างชนิดกันที่พบในเวลาเดียวกัน หรือเซลล์มะเร็งชนิดเดียวกัน แต่มีความแตกต่างของ Molecular genetic characteristics ซึ่งพบได้ถึง 60% N2 node involvement เป็นข้อสังเกตในการแยกระหว่าง Synchronous Second Primary Lung Cancer หรือมะเร็งปอดกระจายข้ามกลีบซึ่งจัดเป็น M1 การตรวจ mediastinoscopy จึงมีความสำคัญ แม้ว่าผลการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะไม่ดีมากนักไม่ว่าจะเป็นเซลล์มะเร็งต่างชนิดกัน หรือเซลล์มะเร็งชนิดเดียวกัน⁽²⁷⁾

8. Metachronous Second Primary Lung Cancer

ประกอบด้วย 2 ชนิดคือเซลล์มะเร็งต่างชนิดกันที่พบต่างเวลากัน หรือเซลล์มะเร็งชนิดเดียวกัน ที่มีระยะห่างเกิน 2-4 ปี^(11, 28) การรักษาคงแนะนำให้ทำผ่าตัดโดยมีโอกาสรอดถึง 5 ปี เฉลี่ย 20%⁽¹¹⁾ กรณีก้อนมะเร็งใหม่อยู่ในระยะ T1 ผลการรักษาไม่ดีเท่ามะเร็งที่เป็นครั้งแรก มีโอกาสรอดถึง 5 ปี 36%⁽¹¹⁾

9. กรณีที่ผ่าตัดแล้วรายงานทางพยาธิวิทยาพบว่า ขอบเขตของการผ่าตัดยังมีรอยโรคอยู่ (margin positive) ให้พิจารณาเป็นกรณีดังนี้

- 9.1 T1N0 พิจารณาผ่าตัดซ้ำ (re-resection) หรือ การฉายรังสี
- 9.2 T2N0 พิจารณาผ่าตัดซ้ำ ร่วมกับการให้เคมีบำบัด หรือ การฉายรังสีร่วมกับการให้เคมีบำบัด
- 9.3 T1-2 N1 พิจารณาผ่าตัดซ้ำ ร่วมกับการให้เคมีบำบัด หรือ การฉายรังสีร่วมกับการให้เคมีบำบัด หรือการให้เฉพาะเคมีบำบัด
- 9.4 T1-2 N2 พิจารณาให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี
- 9.5 T3 N0-1 พิจารณาผ่าตัดซ้ำ ร่วมกับการให้เคมีบำบัด หรือ การฉายรังสีร่วมกับการให้เคมีบำบัด
- 9.6 T3 N2 พิจารณาให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี

บทบาททางด้านศัลยกรรมของการรักษามะเร็งปอด ชนิด Small cell lung cancer (SCLC)

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

บทบาทของการผ่าตัดผู้ป่วย SCLC จึงเริ่มมีเพิ่มขึ้นในกรณี

1. ผู้ป่วย SCLC T1-2 N0 ทั้งกลุ่มที่ไม่ได้ผลขึ้นเนื้อก้อนผ่าและกลุ่มที่วินิจฉัยได้ก่อนผ่าตัด ในกลุ่มหลังจะผ่าตัดหลังการใช้ยาเคมีบำบัด^(32,33) ทั้งนี้เพราะ 20-25% ของผู้ป่วย SCLC ภายหลังที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาทรวงอก อาจร่วมกับรังสีรักษาที่ศีรษะหรือไม่ก็ตาม มีโอกาสกลับเป็นซ้ำที่ทรวงอก (Local recurrence)⁽³⁴⁾
2. ผู้ป่วย SCLC ระยะ II จำเพาะบางรายที่มีการตอบสนองดีมากต่อยาเคมีบำบัด อาจพิจารณาผ่าตัดเพื่อกำจัดมะเร็งส่วนที่ยังตกค้าง^(33,34)
3. 5-17% ของผู้ป่วย SCLC มี Synchronous Second Primary lesion เริ่มด้วยยาเคมีบำบัดเพื่อความคุม 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, Lerner 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. Preoperative 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 IIIB. 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. *Cancer* 1992; 70: 1876-1879.
22. Spaggiari LM, Kondo H, Thomas P, et al. Results os superior vena cava resection for lung cancer: analysis of prognostic factors. *Lung Cancer* 2004; 44:339-346.
23. Bindal RK, 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, Yokomise 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*. 2 nd ed. Lippincott: Williams & Wilkins 2000:967-980.

แนวทางการรักษาด้วยรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปอด

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

คณะอนุกรรมการผู้จัดทำ

- | | |
|---|-------------------|
| 1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ธิตี | สว่างศิลป์ |
| 2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงกาญจนา | โชติเลอศักดิ์ |
| 3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนันทกานต์ | เอี่ยมมวนานนท์ชัย |

แนวทางการใช้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปอด ชนิด Non small cell lung cancer (NSCLC)

แนวทางการใช้รังสีรักษา จะพิจารณาจากการประเมินการผ่าตัดโรคได้เป็นหลัก เนื่องจากการผ่าตัดเป็นการรักษาหลัก ซึ่งจะอ้างอิงแนวทางการรักษาโดยศัลยกรรมก่อน แล้วจึงมาพิจารณาแนวทางการรักษาโดยรังสีรักษา สำหรับรายละเอียดการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด จะอ้างอิงแนวทางการรักษาตามแนวทางของเคมีบำบัด

แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ผ่าตัดได้ กลุ่มผู้ป่วยที่ผ่าตัดไม่ได้ และกลุ่มผู้ป่วยที่โรคแพร่กระจาย แนวทางการรักษาจะอ้างอิงตาม National Comprehensive Cancer network. Clinical practice guidelines in oncology และ ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines^(1,3)

1. กลุ่มผู้ป่วยที่รอยโรคสามารถผ่าตัดได้เมื่อวินิจฉัย (ตามแนวทางการรักษาโดยศัลยกรรม)

1.1 การฉายรังสีหลังการผ่าตัด

1.1.1 เมื่อไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคได้หมด (margin positive) หรือไม่สามารถผ่าตัดซ้ำอีกได้ (Resection)^(1,3)

ชนิดของคำแนะนำ = 2B

1.1.2 ผ่าตัดรอยโรคได้หมด (Free margin) แต่พบ pathological N2 รังสีรักษาสามารถลดอัตราการเกิดโรคซ้ำเฉพาะที่ (ปัจจุบันพบว่าอาจเพิ่มอัตราการรอดชีวิตด้วย)^(1,3,4,5)

ชนิดของคำแนะนำ = 2B

1.1.3 กรณีที่มีการรักษาร่วมกับเคมีบำบัด ไม่แนะนำให้ใช้รังสีรักษาพร้อมกับเคมีบำบัด^(1,3)

1.1.4 กรณีอื่นนอกเหนือจาก 1.1.1 และ 1.1.2 ให้พิจารณาตามความเห็นของรังสีแพทย์แต่ละท่านที่ทำการรักษา

1.2 การฉายรังสีในกรณีที่ไม่ผ่าตัด

ได้แก่กรณีที่สภาพร่างกายผู้ป่วยไม่เอื้อต่อ การผ่าตัด หรือ ผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัดให้พิจารณาการฉายรังสีเป็นทางเลือกแทนการผ่าตัด^(1,3,6)

ชนิดของคำแนะนำ = 2A

2. กลุ่มผู้ป่วยที่รอยโรคไม่สามารถผ่าตัดได้เมื่อวินิจฉัย (ตามแนวทางการรักษาโดยศัลยกรรม)

2.1 การฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด เป็นการรักษาหลัก ซึ่งอาจพิจารณาเป็นการรักษาแบบ concurrent หรือ sequential ขึ้นกับสภาพผู้ป่วยและการพิจารณาของแพทย์^(1,3,7,8)

ชนิดของคำแนะนำ = 1

2.2 การฉายรังสีเพียงอย่างเดียว เป็นการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ^(1,3)

สำหรับผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ประเมินแล้วอยู่ในกลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดได้เมื่อวินิจฉัย แต่หลังจากการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดแล้วมีการตอบสนอง ลดขนาดของรอยโรคได้ดี การจะพิจารณาว่าจะผ่าตัดต่อหรือไม่อยู่ในการพิจารณาของศัลยแพทย์ (การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังอยู่ในงานวิจัย)

ชนิดของคำแนะนำ = 2B

3. กลุ่มผู้ป่วยที่โรคแพร่กระจายเมื่อวินิจฉัย

พิจารณาการฉายรังสีเพื่อบรรเทาอาการตามสภาพผู้ป่วยและรอยโรคตามความเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย และการพิจารณาของรังสีแพทย์

การฉายรังสีป้องกันโรคแพร่กระจายเข้าสมอง (Prophylactic cranial irradiation) ยังไม่ใช่ข้อกำหนดในผู้ป่วยทุกรายขึ้นอยู่กับพิจารณาของรังสีแพทย์แต่ละท่านที่ทำการรักษา

ชนิดของคำแนะนำ = 3

แนวทางการใช้รังสีรักษาในผู้ป่วย Superior sulcus tumor^(1,3)

ใช้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดโดยพิจารณาสภาพผู้ป่วยเป็นหลักส่วนการรักษาด้วยรังสีรักษาหลังการผ่าตัด พิจารณาในรายที่มีรอยโรคหลงเหลืออยู่ และพิจารณาสภาพผู้ป่วยด้วย

ชนิดของคำแนะนำ = 2A

แนวทางการใช้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปอด ชนิด Small cell lung cancer (SCLC)

แนวทางการรักษาจะอ้างอิงตาม National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology⁽²⁾

Limited disease

1. พิจารณารังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด

การฉายรังสีควรเริ่มพร้อมกับเคมีบำบัด หรือไม่ควรนานหลังจากเริ่มเคมีบำบัดมากกว่า 9 สัปดาห์ แต่ทั้งนี้ขึ้นกับสภาพผู้ป่วยเป็นสำคัญว่าจะสามารถรับการรักษาได้หรือไม่^(2,9,10)

ชนิดของคำแนะนำ = 1

2. การฉายรังสีเพื่อบรรเทาอาการ ในกรณีที่สภาพผู้ป่วยไม่เอื้ออำนวยต่อการรักษาร่วมกับเคมีบำบัด

3. การฉายรังสีป้องกันโรคแพร่กระจายเข้าสมอง (Prophylactic cranial irradiation)

พิจารณาทุกรายหลังการรักษาด้วยรังสีรักษาและเคมีบำบัดเสร็จสิ้น และมีการตอบสนองดี โดยพิจารณาสภาพผู้ป่วยด้วย^(2,11)

ชนิดของคำแนะนำ = 1

Extensive disease

1. พิจารณารังสีรักษาเพื่อบรรเทาอาการในผู้ป่วยตามความเหมาะสมและการพิจารณาของรังสีแพทย์

2. การฉายรังสีป้องกันโรคแพร่กระจายเข้าสมอง (Prophylactic cranial radiation)

พิจารณาเมื่อโรคมีการตอบสนองดีต่อเคมีบำบัด โดยพิจารณาสภาพผู้ป่วยด้วย^(2,12)

ชนิดของคำแนะนำ = 1

เอกสารอ้างอิง

1. National Comprehensive Cancer network. Clinical practice guidelines in oncology, Non-small cell lung cancer.v.2 2008. available from www.nccn.org.
2. National Comprehensive Cancer network. Clinical practice guidelines in oncology, Small cell lung cancer. v.2 2008. available from www.nccn.org.
3. Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 2007;132:1-19.
4. Okawara G, Ung YC, Markman BR, Mackay JA, Evans WK, The Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Postoperative radiotherapy in stage II or IIIA completely resected non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. Lung Cancer 2004; 44:1-11.
5. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative Radiotherapy for Stage II or III Non-Small-Cell Lung Cancer Using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. J Clin Oncol 2006;19:2998-3006.
6. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). Cochrane Database Syst Rev. 2001;(2):CD002935.
7. Rowell NP, O'rouke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18;(4):CD002140.
8. West H, Albain KS. Current standards and ongoing controversies in the management of locally advanced non-small cell lung cancer. Semin Oncol 2005;32:284-92.
9. Pijls-Johannesma MCG, De Ruyscher D, Lambin P, Rutten I, Vansteenkiste JF. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jan 25;(1):CD004700.
10. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic Review Evaluating the Timing of Thoracic Radiation Therapy in Combined Modality Therapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2004;22:4837-45.
11. Anne Aupe'rin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission. N Engl J Med 1999;341:476-84.
12. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2007;357:664-72.

แนวทางการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย

คณะอนุกรรมการผู้จัดทำ

- | | |
|---|------------------|
| 1. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุมิตรา | ทองประเสริฐ |
| 2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วิเชียร | ศรีมุนินทร์นิมิต |
| 3. แพทย์หญิงสุดสวาท | เลาหวินิจ |
| 4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วิโรจน์ | ศรีอุฬารพงศ์ |
| 5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงภัทรพิมพ์ | สรรพวีรวงศ์ |
| 6. อาจารย์นายแพทย์รัช | อริวิทวัส |

แนวทางการรักษาด้วยเคมีบำบัด ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด ชนิด Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

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

สำหรับโรคมะเร็งปอด NSCLC ระยะ IIIA ที่ผ่าตัดไม่ได้ (N2 disease) และระยะ IIIB ซึ่งผ่าตัดไม่ได้ได้มีการนำเอายาเคมีบำบัดมาใช้ร่วมกับรังสีรักษาคือ chemoradiation

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

1. แนวทางการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด NSCLC ระยะที่ 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 พบว่าประโยชน์ของ 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 อย่างไรก็ตามในการศึกษาของ CALGB 9633 ที่เป็น phase III randomized adjuvant chemotherapy ด้วยยา paclitaxel และ carboplatin เปรียบเทียบกับ observation ในผู้ป่วย

ระยะที่ IB (T2N0) ที่เดิมแสดงว่าช่วยลดการกลับเป็นซ้ำและเพิ่มอัตราการรอดชีพจากมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹⁰⁾ พบว่าการให้ยาเคมีบำบัด paclitaxel และ carboplatin ไม่ได้ลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งปอด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อติดตามผู้ป่วยระยะที่ IB นานขึ้น (HR=0.80;95%CI 0.60-1.07, P=0.10) ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมากกว่า 4 เซนติเมตร พบว่าการให้ adjuvant chemotherapy ช่วยลดการกลับมาเป็นซ้ำของโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.66;95% CI 0.045-0.97 และ HR=0.62;95% CI 0.44-0.89 ตามลำดับ)⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ subgroup analysis ของ JBR 10 และ ANITA trials พบว่าผู้ป่วยระยะที่ I ที่ได้ adjuvant vinorelbine และ cisplatin ไม่เพิ่มการอยู่รอด ขณะที่ผู้ป่วยระยะที่ 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⁽¹²⁾ และ The Big Lung Trial⁽¹³⁾ ไม่พบว่า Adjuvant chemotherapy เพิ่มระยะเวลาการรอดชีพ

การศึกษา meta-analysis ในระยะหลังถึงบทบาทของ adjuvant chemotherapy พบว่า adjuvant chemotherapy ด้วย cisplatin-based chemotherapy และ UFT มีประโยชน์ในการเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.012 และ P=0.015)⁽¹⁴⁾

คำแนะนำ

ไม่แนะนำให้ใช้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ IA (T1N0M0)

ชนิดของคำแนะนำ 1

ไม่แนะนำให้ใช้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ IB (T2N0M0) ยกเว้นในกรณีที่ T ≥ 4 cm.

ชนิดของคำแนะนำ 2B

1.2 Neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ I

การศึกษา Neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยระยะที่ I นั้น มีแต่การศึกษาร่วมกับผู้ป่วยระยะที่ II และ IIIA⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ แต่ผลการศึกษาแบบสุ่มจากการศึกษาของ Depierre⁽¹⁵⁾ เป็นการศึกษาเดี่ยวที่มีแนวโน้มว่าการให้ neoadjuvant chemotherapy จะเพิ่มการรอดชีพในผู้ป่วยระยะที่ 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⁽¹⁹⁾

คำแนะนำ

ไม่แนะนำให้ใช้ neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ I

ชนิดของคำแนะนำ 2A

2. แนวทางการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด NSCLC ระยะที่ II [IIA (T1N1M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0)]

2.1 Adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ II randomized control trial และ meta-analysis บางการศึกษาพบว่าไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิต^(2,5,12,13) แต่ผลการศึกษาในระยะหลังพบว่า adjuvant chemotherapy โดย cisplatin-based chemotherapy⁽⁷⁾ หรือ vinorelbine และ cisplatin^(8,9) สามารถเพิ่มระยะการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสนับสนุนโดยการศึกษา meta-analysis ของการศึกษา adjuvant chemotherapy ในระยะหลัง⁽¹⁴⁾

คำแนะนำ

แนะนำให้ใช้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ II

ชนิดของคำแนะนำ 1

2.2 Neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ II เช่นเดียวกับผู้ป่วยระยะที่ I ข้อมูลที่สนับสนุนบทบาทของ neoadjuvant chemotherapy ในการเพิ่มระยะการรอดชีวิตยังมีน้อย⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

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 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 T4 ได้แก่ T4 N0-2 M0 และ T1-4 N3 M0 กลุ่มที่มี N3 ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมด และกลุ่ม IIIB ที่มี malignant pleural effusion (T4) ซึ่งมีแนวทางการรักษาเช่นเดียวกับระยะที่ IV (M1 disease)

แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ III จึงแบ่งตามผู้ป่วยโดยแบ่งออกเป็นผู้ป่วย 4 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

กลุ่มที่ 4 ผู้ป่วยระยะ IIIB ที่มี pleural effusion (T4) ซึ่งแนวทางการรักษาเหมือนผู้ป่วยระยะ IV (ดูแนวทางการรักษาในผู้ป่วยระยะที่ IV)

3.1 กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยระยะ IIIA: T3N1M0 หรือ incidental N2 disease ที่ได้รับการผ่าตัดก่อน มีแนวทางการรักษาดังนี้

3.1.1 Adjuvant chemotherapy

จากการศึกษา randomized control trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ I, II, III ซึ่งได้รับ adjuvant chemotherapy ด้วย cisplatin-based chemotherapy⁽⁷⁾ หรือ vinorelbine และ cisplatin⁽⁹⁾ และ meta-analysis ที่วิเคราะห์ถึงบทบาทของ adjuvant chemotherapy⁽¹⁴⁾ ในปี ค.ศ. 2004 พบว่า adjuvant chemotherapy สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาบางการศึกษาที่พบว่า adjuvant chemotherapy ไม่เพิ่มระยะเวลาการอยู่รอด^(2,5,12,13)

คำแนะนำ

แนะนำให้ใช้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ IIIA

ชนิดคำแนะนำ 1

3.1.2 Adjuvant combination chemoradiotherapy

การศึกษาถึงผลของ adjuvant radiotherapy พบว่าสามารถลด local recurrence ได้แต่การเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพไม่ชัดเจน⁽²⁰⁻²²⁾ การศึกษาถึงผลการให้ chemotherapy ร่วมกับ radiation เสริมหลังการผ่าตัดพบว่าไม่ได้ช่วยให้อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยดีขึ้น²³⁻²⁵

คำแนะนำ

ไม่แนะนำให้ใช้ adjuvant chemoradiation ในผู้ป่วย NSCLC ระยะ ที่ IIIA

ชนิดคำแนะนำ 1

3.2 กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยระยะ IIIA: Potential resectable N2 disease มีแนวทางการรักษาดังนี้

3.2.1 Neoadjuvant chemotherapy ตามด้วยการผ่าตัด

การให้ neoadjuvant chemotherapy มีประโยชน์ในการลดขนาดของก้อนเนื้ออกให้ผ่าตัดได้สมบูรณ์ขึ้น ลด micrometastasis และลด surgical seeding ข้อเสียคือ ทำให้การผ่าตัดต้องเลื่อนออกไปและเพิ่มปัญหาแทรกซ้อนจากการผ่าตัด จากการศึกษาของ Rosell และคณะ⁽²⁶⁾ และ Roth และคณะ⁽²⁷⁾ ซึ่งมีผู้ป่วย 60 รายในแต่ละการศึกษาพบว่า การให้ neoadjuvant chemotherapy ช่วยทำให้อัตราการอยู่รอดดีขึ้นกว่าการผ่าตัดอย่างเดียว ในขณะที่การศึกษาจาก Depierre และคณะ⁽¹⁵⁾ ซึ่งรวมผู้ป่วยระยะที่ I, II และ IIIA ด้วยทั้งหมด และทำ subset analysis พบว่าผู้ป่วยระยะที่ N0, N1 มีอัตราการอยู่รอดจากการรักษา neoadjuvant chemotherapy ดีกว่าการผ่าตัดอย่างเดียว แต่ในกลุ่มระยะ IIIA ประกอบด้วยผู้ป่วย 92 ราย ของ chemotherapy-surgery และ 75 ราย ของ surgery-only ผลของการรักษาไม่ได้แตกต่างกัน และในการศึกษาทั้ง 3 รายการดังกล่าวมีผู้ป่วยบางส่วนที่ได้รับรังสีรักษาเสริมร่วมด้วยนอกเหนือจากการผ่าตัด อนึ่งการผ่าตัดมะเร็งปอดภายหลัง neoadjuvant chemotherapy พบว่าการผ่าตัดไม่ได้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยถ้าไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมดและไม่ควรทำ debulking เพราะไม่ได้ช่วยให้การอยู่รอดดีขึ้น

คำแนะนำ

ผู้ป่วยระยะ IIIA ที่มี **potentially resectable** ควรอยู่ในโครงการวิจัยถ้าเป็นไปได้หรือให้การรักษาด้วย Neoadjuvant chemotherapy

ชนิดคำแนะนำ 2A

3.2.2 Concurrent chemoradiotherapy ร่วมกับการผ่าตัด

ผลการศึกษาของ Southwest Oncology Group⁽²⁸⁾ และ Bueno และคณะ⁽²⁹⁾ บ่งว่า อัตราการอยู่รอดในผู้ป่วยที่ได้รับ chemoradiotherapy ร่วมด้วยให้ผลดีกว่าการผ่าตัดอย่างเดียว 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⁽³⁰⁾ 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 ให้ผลดีกว่าการผ่าตัดอย่างเดียว

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⁽³¹⁾ 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⁽³²⁾ ได้ทำการศึกษานอกระยะเดียวกันและได้ผลการรักษาเช่นเดียวกัน นอกจากนี้ meta-analysis 3 ฉบับ^(5,33,34) ได้รายงานถึงอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย locally advanced, unresectable NSCLC ที่ได้รับ platinum-based chemotherapy ร่วมกับรังสีรักษาพบว่าดีกว่าผู้ป่วยที่ให้รังสีรักษาอย่างเดียว เป็นที่สังเกตว่าผู้ป่วยที่ทำการศึกษานี้ในทุกๆ รายงานได้คัดเลือกเฉพาะผู้ที่มี ECOG PS 0-1 ร่วมกับมีน้ำหนักลดเพียงเล็กน้อยเท่านั้น จึงจะสามารถทนต่อการรักษานี้ได้

3.3.2 Concurrent chemotherapy and radiotherapy ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบว่า concurrent CT/RT จะให้ผลการรักษาดีกว่า sequential CT/RT หรือไม่ การศึกษาจากประเทศญี่ปุ่น⁽³⁵⁾ 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⁽³⁶⁾ ซึ่งเป็น phase III trial เปรียบเทียบระหว่าง concurrent vs. sequential therapy พบว่าผู้ป่วย concurrent CT/RT มี median survival ที่ดีกว่า sequential CT/RT คือ 17 เดือน และ 14.6 เดือน ตามลำดับ เช่นเดียวกับ French cooperative group⁽³⁷⁾ 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 CT/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⁽³⁸⁾

3.3.3 Induction chemotherapy ตามด้วย concurrent chemoradiation CALGB 39801 โดย Vokes และคณะ⁽³⁹⁾ randomized ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะ IIIB โดยให้ induction chemotherapy โดยยา carboplatin และ paclitaxel 2 cycles ตามด้วย concurrent chemoradiation 66 Gy ร่วมกับยา carboplatin และ paclitaxel อาทิตย์ละครั้งในช่วงของการฉายรังสี 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

3.4 กลุ่มที่ 4 ผู้ป่วยระยะ IIIB ที่มี malignant pleural effusion (T4) แนวทางการรักษาเหมือนผู้ป่วยระยะที่ IV (ดูแนวทางการรักษาในผู้ป่วยระยะที่ IV)

4. แนวทางการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอด NSCLC ระยะที่ IV

จากการศึกษา randomized trials และ meta-analysis ถึงผลของการรักษาผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ IV ที่มี PS 0 หรือ 1 พบว่ายาเคมีบำบัดช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วย best supportive care (BSC) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^(5,40-42) และพบว่า platinum-based chemotherapy ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 27 เทียบกับ BSC (HR 0.73; 95% CI 0.63-0.85, p <0.001)⁽⁵⁾

PS มีผลต่อการรักษาผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ IV โดยพบว่าผู้ป่วย PS 2 เกิดผลข้างเคียงจากการรักษาสูงกว่าและมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วยที่มี PS 0-1⁽⁴³⁻⁴⁶⁾

การศึกษาถึงผลการรักษาในผู้ป่วย NSCLC ที่สูงอายุ (>70 ปี) พบว่า platinum-based chemotherapy ในผู้ป่วยที่มี PS ดีได้ผลไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 70 ปี⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾ การศึกษาถึงผลของยาเดี่ยว vinorelbine เปรียบเทียบกับ BSC ในผู้ป่วยสูงอายุพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาเดี่ยวมีระยะเวลาการรอดชีพนานกว่ากลุ่มที่ได้ BSC⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾ และการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตัวเดียวคือ ยา vinorelbine หรือ gemcitabine เปรียบเทียบกับการใช้ยา 2 ตัวร่วมกันคือยา vinorelbine ร่วมกับ gemcitabine พบว่าการใช้ยา 2 ตัวร่วมกันไม่ได้ช่วยเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาตัวเดียว⁽⁵¹⁾

ยา new generation ได้แก่ paclitaxel, vinorelbine, docetaxel, gemcitabine และ irinotecan มีการนำมาศึกษาในการรักษาโรคมะเร็งปอด NSCLC ระยะที่ IV โดยใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin จากการศึกษา prospective randomized study ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ III หรือ IV พบว่าการรักษาด้วยสูตร cisplatin ร่วมกับ paclitaxel, gemcitabine ร่วมกับ cisplatin, docetaxel ร่วมกับ cisplatin หรือ paclitaxel ร่วมกับ carboplatin ไม่มีความแตกต่างกันในอัตราการตอบสนองและระยะเวลาการรอดชีพ⁽⁴³⁾ 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⁽⁵²⁾ ปัจจุบันจึงถือว่าการให้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum (cisplatin หรือ carboplatin) ร่วมกับยาเคมีบำบัดอีก 1 ชนิด ชนิดใดชนิดหนึ่งดังกล่าวข้างต้นในผู้ป่วย advanced NSCLC เป็นการรักษามาตรฐานและให้ประโยชน์ในการรักษาเท่าเทียมกันส่วนการให้ยาเคมีบำบัด 3 ชนิดร่วมกัน (triplet chemotherapy) ไม่ได้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัด 2 ชนิด (doublet chemotherapy)⁽⁵³⁾

สำหรับจำนวนชุดของยาเคมีบำบัดที่ควรใช้นั้น จากการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วยด้วย ยา mitomycin/vinblastine/cisplatin (MVP) จำนวน 3 ชุด เปรียบเทียบกับ 6 ชุด พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีระยะเวลาการรอดชีพและคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างกัน⁽⁵⁴⁾ อีกการศึกษาโดย Socinski และคณะ⁽⁵⁵⁾ ที่เปรียบเทียบการรักษาด้วย carboplatin ร่วมกับ paclitaxel จำนวน 4 ชุดกับการให้การรักษาด้วย สูตรยาเดียวกันจนกว่าจะมีโรคกำเริบ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ให้การรักษาจนกว่าโรคกำเริบได้รับยา โดยเฉลี่ย 4 ชุดเช่นกัน โดยการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างของระยะเวลาที่รอดชีวิต

และผลการประเมินคุณภาพชีวิต ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเกินกว่า 4 ชุด จะเกิดประสาทส่วนปลายเสื่อมที่เป็นผลจากยาเคมีบำบัดได้สูงกว่า จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่ตอบสนองต่อโรคเพิ่มขึ้นอีก หลังจากที่ได้รับรักษามาแล้ว 3 ถึง 4 ชุด และมักจะเสี่ยงต่อการเกิดพิษข้างเคียงสะสมจากยาที่รักษาเมื่อให้การรักษาต่อเนื่องเป็นเวลานาน

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

การให้การรักษาเมื่อโรคกำเริบหลังจากให้ยาเคมีบำบัดแล้วหรือ second-line chemotherapy ควรให้ในผู้ป่วยที่ PS ยังดีอยู่คือ PS 0-1 และไม่ควรถูกเกิน PS 2 จากการศึกษา randomized phase III เปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วยที่มีโรคกำเริบด้วยยา docetaxel กับ BSC พบว่ายา docetaxel สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพได้เมื่อเปรียบเทียบกับ BSC⁽⁵⁶⁾ การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา pemetrexed และ docetaxel ในผู้ป่วยที่โรคกำเริบหลังจากให้ยาเคมีบำบัดพบว่ายาทั้งสองมีประสิทธิผลไม่แตกต่างกัน⁽⁵⁷⁾ และจากการรายงานเพิ่มเติมของการศึกษาดังกล่าวพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่ได้ pemetrexed เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ docetaxel⁽⁵⁸⁾

สำหรับประสิทธิผลของยาในกลุ่ม molecular targeted therapy นั้น มีการศึกษาถึงผลของ epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKI) ในการรักษาผู้ป่วย NSCLC ที่โรคกำเริบหลังจากยาเคมีบำบัดสูตร platinum-based chemotherapy พบว่ามี response rate ร้อยละ 12.5⁽⁵⁹⁾ และ phase II study ของยา gefitinib ในผู้ป่วย NSCLC ที่เคยได้รับการรักษาด้วย platinum และ taxanes chemotherapy พบ response rate ร้อยละ 9.6-19^(60,61) การศึกษา placebo-controlled trial เปรียบเทียบ erlotinib ในการรักษาผู้ป่วย NSCLC ภายหลังจาก first-line หรือ second-line chemotherapy เปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่ายา erlotinib เพิ่ม median overall survival (6.7 เดือน vs. 4.7 เดือน, p = 0.001) และ เพิ่ม median progression free survival (2.23 เดือน vs. 1.84 เดือน, p < 0.001) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁶²⁾ แต่การศึกษาเปรียบเทียบ gefitinib กับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วย NSCLC ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อนพบว่ายา gefitinib ไม่เพิ่ม overall survival (5.6 เดือน vs. 5.1 เดือน, p = 0.11)⁽⁶³⁾ อย่างไรก็ตามจากรายงานผลการศึกษาเพิ่มเติมของการศึกษานี้ซึ่งเป็น preplanned subset analyses พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยชาวเอเชีย gefitinib เพิ่ม median overall survival (9.5 เดือน vs. 5.5 เดือน, p = 0.010) และเพิ่ม median time to treatment failure (4.4 เดือน vs. 2.2 เดือน, p = 0.0084) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁶⁴⁾ นอกจากนี้ยังได้มีรายงานการศึกษา INTEREST ในผู้ป่วย locally advanced หรือ metastatic NSCLC ที่ล้มเหลวต่อยาเคมีบำบัด platinum-based มาแล้วอย่างน้อย 1 สูตรแต่ไม่เกิน 2 สูตร โดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา gefitinib กับยา docetaxel พบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการรอดชีพในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (7.6 เดือน vs. 8 เดือน) และพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา gefitinib มีผลข้างเคียงน้อยกว่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเรื่องของการยับยั้งการทำงานของไขกระดูก⁽⁶⁵⁾ ส่วนการให้ EGFR-TKI ร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาแรกในผู้ป่วย advanced NSCLC พบว่าไม่ได้ประโยชน์เพิ่มขึ้น⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾

ยาในกลุ่ม molecular targeted therapy อีกชนิดหนึ่งที่มีรายงานการศึกษาถึงประสิทธิผลเมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย advanced NSCLC ชนิด non-squamous cell carcinoma ที่ยังไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังสมอง ได้แก่ bevacizumab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ของ vascular endothelial growth factor (VEGF) และมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างและเติบโตของเส้นเลือด (anti-angiogenesis) โดยพบว่าเมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด paclitaxel/carboplatin เป็นการรักษาแรกสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีพได้ ประมาณ 2.3 เดือน⁽⁶⁹⁾ 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 แต่ข้อมูลในส่วน of overall survival ยังต้องติดตามกันต่อไป⁽⁷⁰⁾

คำแนะนำ

1. ผู้ป่วยมะเร็งปอด (NSCLC) ระยะที่ IV (รวมถึง IIIB ที่มี malignant pleural effusion และ/หรือ malignant pericardial effusion) ที่มี performance status 0 หรือ 1 แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum ร่วมในการรักษา ในกรณีผู้ป่วยสูงอายุ ≥ 70 ปี อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียว (single agent)

ชนิดคำแนะนำ 1

2. ผู้ป่วยมะเร็งปอด (NSCLC) ระยะที่ IV (รวมถึง IIIB ที่มี malignant pleural effusion และ/หรือ malignant pericardial effusion) ที่มี performance status 2 ให้พิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นรายๆไป โดยอาจพิจารณาใช้ยาเคมีบำบัดที่เป็นยาเดี่ยวในการรักษา โดยไม่คำนึงถึงอายุของผู้ป่วย

ชนิดคำแนะนำ 2A

3. ผู้ป่วยมะเร็งปอด (NSCLC) ระยะที่ IV (รวมถึง IIIB ที่มี malignant pleural effusion และ/หรือ malignant pericardial effusion) ที่มี performance status 3 หรือ 4 ไม่แนะนำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยไม่คำนึงถึงอายุของผู้ป่วย แนะนำให้การรักษาแบบประคับประคอง

ชนิดคำแนะนำ 1

4. ระยะเวลาของการให้ยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอด (NSCLC) ระยะที่ IV (รวมถึง IIIB ที่มี malignant pleural effusion และ/หรือ malignant pericardial effusion) ประมาณ 4-6 ชุค

ชนิดคำแนะนำ 2A

5. ผู้ป่วยมะเร็งปอด (NSCLC) ระยะที่ IV (รวมถึง IIIB ที่มี malignant pleural effusion และ/หรือ malignant pericardial effusion) ที่มี performance status 0 หรือ 1 ที่มีโรคกำเริบ หรือ กลับเป็นซ้ำ หลังจากได้รับยาเคมีบำบัดชุดแรกไปแล้วแนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดที่เป็นยาเดี่ยวในการรักษา โดยไม่คำนึงถึงอายุของผู้ป่วย โดยยาเคมีบำบัดได้แก่

5.1 docetaxel หรือ pemetrexed

ชนิดคำแนะนำ 1

5.2 Erlotinib

ชนิดคำแนะนำ 2A

5.3 Gefitinib

ชนิดคำแนะนำ 2A

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

7. สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำใน Advanced NSCLC

Regimens	Agents	Dose	ORR / survival
PE ⁽⁷¹⁾	cisplatin etoposide	75 mg/m ² , day 1 100 mg/m ² , days 1-3 every 3 weeks	15% / 274 d
MVP ⁽⁷²⁾	mitomycin vindesine cisplatin	8 mg/m ² , day 1 3 mg/m ² , days 1, 8 60 mg/m ² , day 1 every 4 weeks	41% / 239 d
CP ⁽⁴³⁾	cisplatin paclitaxel	75 mg/m ² , day 2 135 mg/m ² over 24 h, d1 every 3 weeks	21% / 7.8 m
CarboP ⁽⁴³⁾	carboplatin paclitaxel	AUC 6, day 1 225 mg/m ² over 3 h, d1 every 3 weeks	17% / 8.1 m
CD ⁽⁴³⁾	cisplatin docetaxel	75 mg/m ² , day 1 75 mg/m ² , day 1 every 3 weeks	17% / 7.4 m
CV ⁽⁵²⁾	cisplatin vinorelbine	100 mg/m ² , day 1 25 mg/m ² /week every 4 weeks	28% / 8 m
CG ⁽⁴³⁾	cisplatin gemcitabine	100 mg/m ² , day 1 1000 mg/m ² , days 1,8,15 every 4 weeks	22% / 8.1 m
CI ⁽⁷³⁾	cisplatin irinotecan	80 mg/m ² , day 1 60 mg/m ² , days 1,8,15 every 4 weeks	43.7% / 50 wk
Docetaxel ⁽⁵⁶⁾ (second-line)	docetaxel	75 mg/m ² , day 1	7.1% / 7 m
Pemetrexed ⁽⁵⁷⁾ (second-line)	pemetrexed	500 mg/m ² , day 1 every 3 weeks	9.1% / 8.3 m

หมายเหตุ : สามารถใช้ carboplatin AUC 5-6, day 1 แทน cisplatin ได้ ถ้าต้องการลดอาการไม่พึงประสงค์จาก cisplatin ได้แก่ ความจำเป็นในการให้สารน้ำเพื่อ hydration, ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง, อาการคลื่นไส้อาเจียน เป็นต้น

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. 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).
11. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633; ASCO 2006.

12. 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.
13. 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).
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Kirsh M, Sloan H. Mediastinal metastasis in bronchogenic carcinoma: influence of postoperative irradiation, cell type, and location. *Ann Thorac Surg* 1982;33:459-463.
21. 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.
22. 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.
23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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 lung cancer (NSCLC): Outcomes and implications for surgical management in analysis North American Intergroup trial 0139 (RTOG 9309). *Lung Cancer* 2005;49 (Supplement 2) S15:O-035 (abstract)
31. 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.
32. 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 a randomized trial of 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:417-423.
33. 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.

34. 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.
35. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. phase III study of concurrent vs sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17;2692-2699.
36. 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: initial report of the Radiation Therapy Oncology Group 9410 (abstract). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2000;19:484a (1891).
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993; 11:1866-1872.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Billingham LJ, Cullen MH. The benefits of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1671-1675.

45. 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.
46. 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 nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2639-2647.
47. 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.
48. Bunn PA Jr, Lilenbaum R. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-Cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:341-343.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.

56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. [Abstract] *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl 14): A-7022, 622s.
63. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. ISEL: a Phase III survival study comparing gefitinib (IRESSA) plus best supportive care (BSC) with placebo plus BSC, in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who had received one or two prior chemotherapy regimens. *Lung Cancer* 2005; 49(Suppl2) S4 (Abstract Pr4)
64. 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 ISEL study. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 847-55.
65. Douillard JY, et al. Gefitinib (iressa) versus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer pre-treated with platinum-based chemotherapy: a randomized, open-label phase III study (INTEREST). *J Thorac Oncol* 2007; 2(8): s305 (Abs.PRS-02).

66. 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.
68. 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.
69. Sandler A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 2542-50.
70. Manegold J, et al. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704, *J Clin Oncol* 2007, 25(18S); LBA 7514.
71. 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.
72. Joss RA, Burki K, Dalquen P, et al. Combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin for non-small cell lung cancer. *Cancer* 1990; 65: 2426-34.
73. Negoro S, Masuda N, Takada Y, et al. Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003;88(3):335-41.

แนวทางการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด Small Cell Lung Cancer (SCLC)

มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย

คณะอนุกรรมการผู้จัดทำ

- | | |
|---|------------------|
| 1. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุมิตรา | ทองประเสริฐ |
| 2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วิเชียร | ศรีมุนินทร์นิมิต |
| 3. แพทย์หญิงสุดสวาท | เลาหวินิจ |
| 4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วิโรจน์ | ศรีอุฬารพงศ์ |
| 5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงภัทรพิมพ์ | สรรพวีรวงศ์ |
| 6. อาจารย์นายแพทย์รัช | อธิวิทวัส |

แนวทางการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด Small Cell Lung Cancer (SCLC)

มะเร็งปอดชนิด small cell lung cancer (SCLC) มีความรุนแรงและมักแพร่กระจายตั้งแต่ระยะแรกเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งปอดชนิด Non-small cell ในการรักษาจะแบ่งโรคนี้ออกเป็น 2 ระยะ ได้แก่ limited disease ซึ่งหมายถึง รอยโรคจำกัดอยู่บริเวณช่องอกเพียงด้านเดียวและสามารถครอบคลุมอยู่ในขอบเขตที่ให้การรักษาด้วยรังสีรักษาได้ (tolerable radiation field) และ extensive disease ซึ่งหมายถึง รอยโรคที่ลุกลามไปนอกเหนือจากช่องอกด้านเดียว หรือมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น และรวมถึงการมีภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือช่องเยื่อหุ้มหัวใจจากโรคมะเร็งด้วย (malignant pleural or pericardial effusion)

การรักษาโดยการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด SCLC ยังมีข้อจำกัดเนื่องจากโรคมักแพร่กระจายตั้งแต่ระยะแรก แต่สามารถทำการผ่าตัดได้ในผู้ป่วยที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในช่องอกหรือบริเวณอื่น ผู้ป่วยต้องได้รับยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาพร้อมด้วยหลังจากการผ่าตัด

โดยทั่วไปมะเร็งปอดชนิด SCLC จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา แต่ระยะเวลาการตอบสนองต่อการรักษามักไม่นานผู้ป่วยมะเร็งชนิดนี้ส่วนใหญ่จะมีโรคกลับเป็นใหม่และในที่สุดจะดื้อหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา (resistant disease)⁽¹⁾ ได้มีการพยายามหาวิธีการรักษามะเร็งปอดชนิด SCLC นี้ เพื่อปรับปรุงทำให้ผลการรักษาดีขึ้น แต่ก็ยังพัฒนาไปได้ไม่ไกลนับตั้งแต่มีการใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน (combination chemotherapy)

ปัจจุบันมีการใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมี (concurrent thoracic chemoradiation)⁽²⁾ และการฉายรังสีที่สมองเพื่อป้องกันการกระจายไปยังสมอง (prophylactic cranial irradiation-PCI) เพื่อเพิ่มระยะเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็ง SCLC กลุ่ม limited disease สำหรับกลุ่ม extensive disease การรักษาหลักคือ การใช้ยาเคมีบำบัด มีข้อมูลถึงประโยชน์ของ PCI ในการลดการแพร่กระจายไปยังสมองและเพิ่มการรอดชีวิต ในผู้ป่วย extensive SCLC ที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังสมอง และโรคยังไม่ลุกลามมากขึ้นหลังจากที่ได้รับเคมีบำบัด⁽³⁾ โดยทั่วไปยาเคมีบำบัดมาตรฐานที่ใช้ คือ cisplatin หรือ carboplatin ร่วมกับ etoposide (PE) โดยยาสูตร PE นี้มีประสิทธิภาพสูงกว่า และผลข้างเคียงน้อยกว่ายาสูตรอื่นๆ เช่น cyclophosphamide ร่วมกับ doxorubicin และ vincristine (CAV), cyclophosphamide ร่วมกับ epirubicin และ vincristine (CEV), paclitaxel ร่วมกับ cisplatin และ etoposide (TPE), topotecan ร่วมกับ cyclophosphamide (TC)⁽⁴⁻⁵⁾ ดังนั้นในปัจจุบันจึงยังไม่มียาเคมีบำบัดสูตรอื่นที่ให้ผลดีกว่า PE สำหรับ first-line therapy สำหรับการศึกษายากลุ่มใหม่ เช่น irinotecan ร่วมกับ cisplatin (IP) ซึ่งจากเดิมพบว่า มีผลดีต่อระยะเวลาการมีชีวิตอยู่รอดยาวกว่าการใช้ยาสูตร PE นั้น⁽⁶⁾ ข้อมูลจากการศึกษาอื่นพบว่า IP ไม่ได้ให้ประโยชน์มากกว่า PE⁽⁷⁾ แต่ยังคงต้องการข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาอื่นมาเพื่อการสนับสนุนต่อไป การใช้ยาเคมีบำบัดเพียงชนิดเดียว (single agent chemotherapy) เช่น paclitaxel, irinotecan, topotecan, gemcitabine, docetaxel, vinorelbine ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดกลุ่ม SCLC นั้น ให้ผลการตอบสนองน้อยกว่า combination chemotherapy จึงไม่แนะนำให้ใช้โดยทั่วไป⁽⁸⁾ ส่วนการรักษามะเร็งปอด

กลุ่ม SCLC ด้วยยากกลุ่ม molecular targeted therapies นั้น พบว่า ยังไม่มียาใดในกลุ่มนี้ที่ให้ประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งปอดกลุ่ม SCLC ได้ดีกว่ายาเคมีบำบัดตามมาตรฐานเดิม ดังนั้น เพื่อประโยชน์สูงสุดในด้านการรักษามะเร็งปอดชนิด SCLC ให้ได้รูปแบบที่เหมาะสมและถือเป็นมาตรฐานในการรักษาบำบัดผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด SCLC จึงมีคู่มือที่จัดทำโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญฉบับนี้ขึ้นมา

แนวทางการรักษาผู้ป่วย SCLC ด้วยยาเคมีบำบัด ได้แก่

1. เคมีบำบัดสำหรับมะเร็งปอด SCLC กลุ่ม limited disease (LD-SCLC)

ได้แก่ combination platinum with etoposide (4-6 cycles) ร่วมกับ thoracic irradiation พบว่าเพิ่มระยะการมีชีวิตรอด (improve survival)⁽⁹⁻¹²⁾ และควรพิจารณาให้ early concurrent chemo-radiation โดยควรเริ่มรังสีรักษาภายใน 1-2 cycles แรก ในผู้ป่วยที่มี performance status ดี (ECOG PS 0-1)

ระดับคำแนะนำ 1

ข้อมูลจาก Randomized clinical trial พบว่าประสิทธิภาพของ CAV ดีกว่า PE ในกรณีของกลุ่ม LD ซึ่งจำเป็นต้องได้รับรังสีรักษาพบว่าอุบัติการณ์ของ Esophagitis และ Interstitial pneumonitis มีมากกว่า PE⁽¹³⁻¹⁴⁾ แต่กรณีที่ผู้ป่วยมีข้อจำกัดทางด้านสุขภาพเช่นการทำงานของไตบกพร่องก็อาจเลือกใช้สูตร etoposide และ carboplatin หรือ CAV แทนได้

ระดับคำแนะนำ 2A

2. เคมีบำบัดสำหรับมะเร็งปอดกลุ่ม extensive disease (ED-SCLC)

2.1 combination platinum with etoposide

ระดับคำแนะนำ 1

2.2 combination platinum with irinotecan⁽⁶⁻⁷⁾

ระดับคำแนะนำ 2A

3. เคมีบำบัดสำหรับมะเร็งปอดสำหรับกลุ่มที่เคยได้รับการรักษาและโรคกลับมาเป็นซ้ำ (recurrent SCLC)

3.1 Topotecan เป็นยารักษามะเร็งกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการเพิ่มระยะเวลาอยู่รอดเท่ากับ CAV แต่ผู้ป่วยที่ได้รับ topotecan มีการดีขึ้นของอาการมากกว่าและอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า⁽¹⁵⁾

ระดับคำแนะนำ 1

3.2 combination cyclophosphamide, doxorubicin และ vincristine (CAV) สามารถใช้เป็น second-line regimen หลังจากที่ได้รับเคมีบำบัดครั้งแรกด้วย cisplatin และ etoposide⁽¹⁶⁾ หรือสามารถใช้ cisplatin/carboplatin with etoposide กรณีล้มเหลวต่อการรักษาด้วย CAV นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในระยะ 3 ที่เปรียบเทียบ single-agent topotecan กับ combination CAV พบว่าทั้ง 2 สูตรยาดังกล่าวมีประสิทธิภาพในด้านอัตราการตอบสนองและการรอดชีพไม่แตกต่างกัน แต่ topotecan ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า⁽¹⁷⁾

ระดับคำแนะนำ 1

สำหรับวิธีการรักษาอื่นที่ต้องการเพิ่มระยะเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วยและเพื่อเอาชนะภาวะดื้อยาของเซลล์มะเร็งปอด เช่น

- การเพิ่มขนาดของยา (increasing dose-intensity)
- การเพิ่มชนิดของยาเคมีบำบัดในการรักษาแต่ละสูตร (increasing the number of agents used in regimens)
- การสลับสูตรยาต่าง ๆ ในการรักษา (alternating non-cross-resistant) รวมทั้งการรักษาแบบ maintenance treatment
- การใช้ยากลุ่มพิเศษชนิดเจาะจง (Molecular Targeted Therapy) และการใช้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงร่วมกับ G-CSF หรือ stem-cell transplant เพื่อช่วยหรือป้องกันพิษของการรักษาที่มีต่อการทำงานของไขกระดูก ไม่มีผลดีต่อการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาที่เป็นมาตรฐานดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้วิธีการเหล่านี้

สำหรับผู้ป่วยสูงอายุ⁽¹⁸⁾ (70 ปีขึ้นไป) ควรพิจารณาสภาพร่างกายทั่วไปของผู้ป่วย ถ้าผู้ป่วยมีสภาพร่างกายอยู่ในเกณฑ์ที่ดี (PS 0-1) อวัยวะที่สำคัญทำงานตามปกติ ไม่มีโรคประจำตัว ให้ใช้ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานเหมือนกับผู้ป่วยทั่วไป แต่อาจพิจารณาปรับลดขนาดยา cisplatin หรือเปลี่ยนเป็น carboplatin โดยใช้ร่วมกับ etoposide

ระดับคำแนะนำ 1

ตาราง : สูตรยาเคมีบำบัด ที่แนะนำสำหรับ LD-SCLC			
Regimens	Agents	Dose	ORR / survival
PE ⁽¹²⁾	cisplatin etoposide	60 mg/m ² , day 1 120 mg/m ² , days 1-3 every 3 weeks	87%/19 m
CarboE ⁽¹⁹⁾	carboplatin etoposide	AUC 6, day 1 100 mg/m ² , days 1-3 every 3 weeks	76%/17.5 m

ตาราง : สูตรยาเคมีบำบัด ที่แนะนำสำหรับ ED-SCLC

Regimens	Agents	Dose	ORR / survival
PE ⁽²⁰⁾	cisplatin etoposide	80 mg/m ² , day 1 80 mg/m ² , days 1-3 every 3 weeks	22CR%/11.4 m
CAV ⁽²¹⁾	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 ⁽⁶⁾	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 ⁽¹⁵⁾	Topotecan (IV)	1.5 mg/m ² /d, days 1-5	37.8%/5.4 m

- * Maximum total dose, 2 mg per injection.
- หมายถึง สามารถใช้ carboplatin AUC 5-6, day 1 แทน cisplatin ได้ ถ้าต้องการลดอาการไม่พึงประสงค์จาก cisplatin ได้แก่ ความจำเป็นในการให้สารน้ำเพื่อ hydration, ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง, อาการคลื่นไส้อาเจียน เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Murren JR, Turrisi AT, Pass HI. Small cell lung cancer : Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA.(eds) Cancer: Principles and Practice of Oncology, 7th edition. LWW,2005:810-43.
2. Pignon J-P, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med 1992;327:1618-24.
3. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2007; 357(7):664-72.
4. Niell HB, Herndon JE II, Miller AA, et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small- cell lung cancer: cancer and leukemia group B trial 9732. J Clin Oncol 2005; 23: 3752-9.
5. Eckardt JR, Pawel JV, Papai Z, et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 2044-51.
6. 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.
7. 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. J Clin Oncol 2006; 24: 2038-43.
8. Vaporciyan AA, Kies M, Stevens C, Komaki R, Roth JA. The Thorax: Cancer of the lung, Kufe DW, Pollock RE, (eds) Cancer medicine 6, BC Decker Inc, 2003; 1432-3.
9. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S et al. Cisplatin and etoposide regimen in superior to cyclophosphamide, epirubicin and vinorelbine regimen in SCLC: results from a randomized phase III trial with 5 year's follow-up. J Clin Oncol 2002; 20: 4665-72.
10. Bishop JF, Raghavan D, Stuart-Harris R et al. Carboplatin (CBDCA, JM-8) and VP 16-213 in previously untreated patients with SCLC. J Clin Oncol 1987; 5: 1574-8.
11. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol 2002;20: 3054-60.
12. Turrisi AT III, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med 1999;340:265-71.

13. Sklaros DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs etoposide carboplatin and irradiation in SCLC. A Hellenic Co-operative Oncology group study. *Ann Oncol*, 1994; 5:601-7.
14. Lassen U, Kristjansen PE, Osterlind K, et al. Superiority of cisplatin or carboplatin in combination with teniposide and vincristine in the induction chemotherapy of SCLC. A randomized trial with 5 years follow up. *Ann Oncol*, 1996; 7: 365-71.
15. Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J Clin Oncol* 1997;15:2090-6.
16. Shepherd FA, Evans WK, MacCormick R, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in etoposide and cisplatin-resistant small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1987;71:941-4.
17. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 658-67.
18. Sehine I, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohne Y, et al. Treatment of Small Cell Lung Cancer on the elderly based on a critical literature review of clinical trials. *Cancer Treatment reviews*, 2004; 30: 359-68.
19. Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E, et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated 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.
20. 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 Clin Oncol* 1994; 12(10): 2022-34.
21. Hong WK, Nicaise C, Lawson R et al. Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung : a randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989; 7(4): 450-6.

แนวทางการเตรียมสิ่งส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัย รอยโรคมะเร็งจากปอด

ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย

คณะอนุกรรมการผู้จัดทำ

- | | |
|-------------------------------------|-----------------|
| 1. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนิรัชร | เลิศประเสริฐสุข |
| 2. แพทย์หญิงภาณี | ถาวรังกูร |
| 3. นายแพทย์อนุชา | ตั้งทางธรรม |
| 4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วิชชุ์ | จันทรานูวัฒน์ |

แนวทางการเตรียมสิ่งส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัยรอยโรคมะเร็งจากปอด

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

หากต้องส่งห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาภายนอก ให้ห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลทำเสมียร์ โดยขั้นตอนการเตรียมดังต่อไปนี้

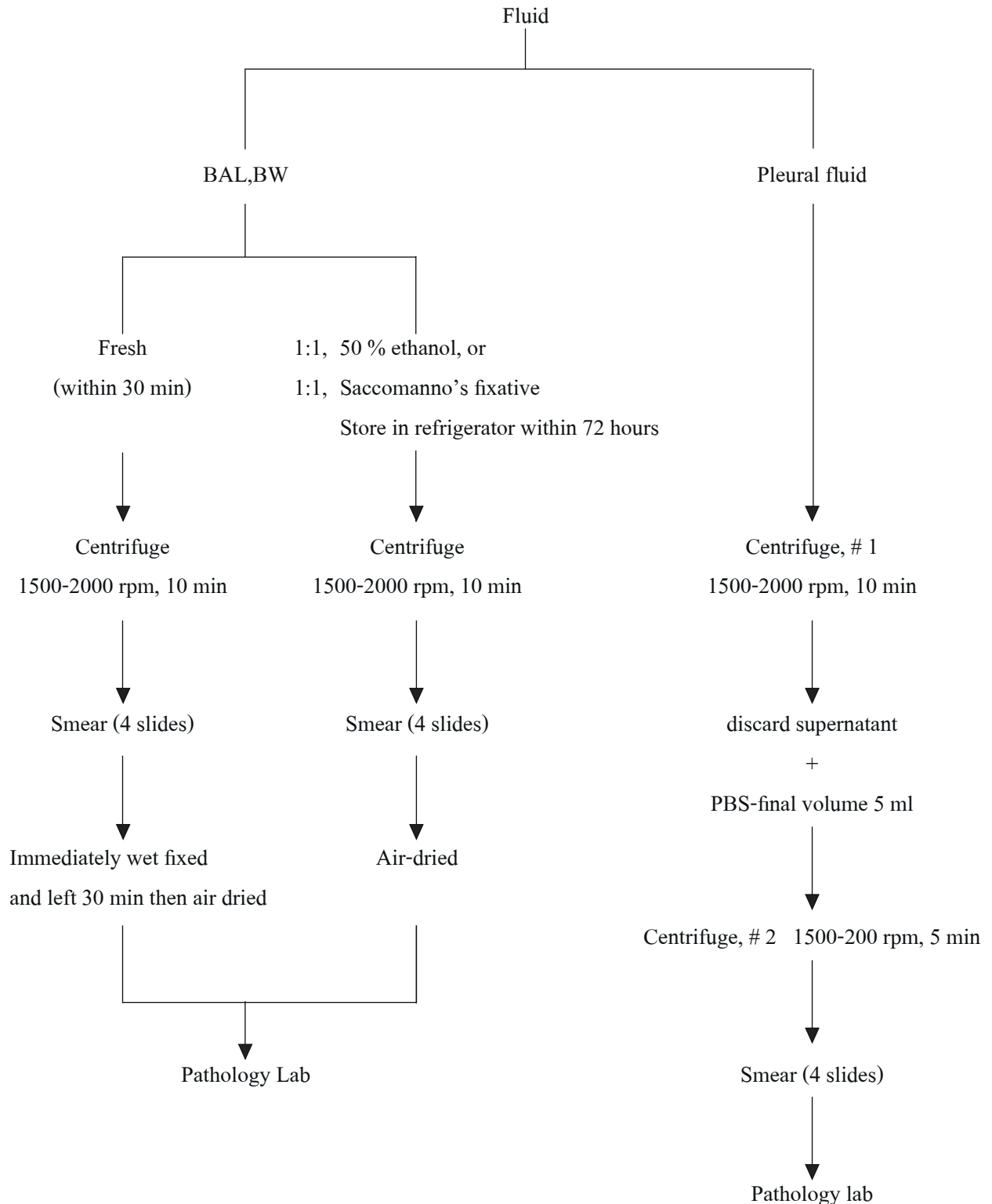
- เทของเหลวลงใน centrifuge tube นำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 1500-2000 รอบต่อนาที นาน 10 นาที
- เทส่วน supernatant ทิ้งแล้วใช้ Pasteur pipette ดูดเอา pellet มาหยดลงบนสไลด์
- ทำเสมียร์โดยการใช้สไลด์อีกแผ่นหนึ่งประกบ หรือใช้สันสไลด์ไถทำเสมียร์ เช่นเดียวกับการทำ blood smear
- ถ้าสิ่งส่งตรวจเป็นของเหลวสด ให้จุ่มสไลด์ที่เตรียมลงใน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

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

หากต้องส่งห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาให้ห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลทำเสมียร์ โดยขั้นตอนการเตรียมดังต่อไปนี้

- เทสิ่งส่งตรวจที่ได้ใน centrifuge tube ถ้าสิ่งส่งตรวจมีปริมาณมากให้ใช้ pipette ดูด หรือค่อย ๆ เทตะกอน พยายามหลีกเลี่ยงลิ่มเลือดหรือ fibrin
- นำสิ่งส่งตรวจใน centrifuge tube ไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 1500-2000 รอบต่อนาที นาน 10 นาที
- เทส่วน supernatant ทิ้งแล้วเติม Phosphate buffer saline (PBS) หรือเทน้ำยาเลี้ยงเซลล์ ประมาณ 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 หรือใช้สันสไลด์ทำสเมียร์ เช่นเดียวกับ การทำ blood smear
- เตรียมสเมียร์ประมาณ 4 สไลด์



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. ชิ้นเนื้อปอดจากการทำ biopsy: BBx, EBB, TBLB และ pleural biopsy

ให้บันทึกจำนวนชิ้นเนื้อ ตำแหน่ง และเหตุการณ์ของสิ่งส่งตรวจทั้งในใบ request และฉลากที่ติดภาชนะสิ่งส่งตรวจ ชิ้นเนื้อขนาดเล็ก 0.1-0.2 เซนติเมตร ควรวางบนกระดาษกรองแล้วแช่ใน 10% neutral buffered formalin (NBF) ทันที การใช้กระดาษกรองรองชิ้นเนื้อจะช่วยให้การนับจำนวนให้ตรงกันระหว่างแพทย์ผู้ส่งตรวจและพยาธิแพทย์ หากเนื้อเป็นเพียง exudates หรือ คราบเลือด จะทำให้การบันทึกและการอ่านผลแน่นอนขึ้น ไม่ควรใช้ผ้าก๊อช สำลี หรือกระดาษทิชชู

5. ชิ้นเนื้อปอดจากการผ่าตัด

ให้มีการบันทึกตำแหน่งของการผ่าตัด ได้แก่ ปอดซ้าย-ขวา, กลีบบน-ล่าง (lobectomy) หรือปอดทั้งหมด (pneumonectomy), ตำแหน่งของรอยโรค (segment ในปอด) และแยกต่อมน้ำเหลือง ตำแหน่งต่างๆให้ชัดเจน เพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัย หากมีการเย็บปิดปลายท่อหลอดลม (bronchial margin) ขอให้ตัดเปิดรอยเย็บก่อนแช่ใน 10% NBF ให้ท่วม หากมีเลือดฉาบอยู่มาก กรุณาเช็ดคราบเลือดออกก่อนใส่ตัวอย่างลงในถุงพลาสติก 2 ชั้น ปิดปากถุงแยกกัน อย่าให้มีอากาศค้างในถุงมากเกินไป ถุงอาจโป่งแตกออกระหว่างการส่ง หากใช้เวลานานในการส่ง (นานกว่า 24 ชั่วโมง) ให้ฉีด formalin (10% NBF ประมาณ 200-500 มิลลิลิตร) ลงในปลายท่อหลอดลม (bronchial margin) ผ่านหลอดลมใหญ่เข้าไปในปอด หากฉีด formalin แล้วไม่เข้าปอดให้เลือกปฏิบัติดังนี้

1. ในกรณีที่ เป็น central lesion ให้เปิดเข้าหาก่อนตามแนวหลอดลม และบันทึกขนาดของก้อน
2. ในกรณีที่ เป็น peripheral lesion ให้ตัดผ่านกลางก้อนตั้งฉากกับ pleural surface และบันทึกขนาดของก้อน

ในสถาบันที่มีห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาอยู่ด้วย ควรส่งชิ้นเนื้อหลังผ่าตัด เพื่อที่พยาธิแพทย์จะได้ทำการวัดขนาดของสิ่งส่งตรวจ และก้อน ก่อนที่จะเปิดผ่านหลอดลม และรอยโรค เพื่อประโยชน์ในการตรึงเนื้อเยื่อก่อนเก็บตัวอย่าง เพื่อการตรวจวินิจฉัยโรค

การแปลผลและรายงานผล

1. การอ่านผลทางเซลล์วิทยา (Cytology report) : 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

เกณฑ์วินิจฉัยมาตรฐาน

1. การอ่านผลทางเซลล์วิทยา

- 1.1 Fluid type-BAL, BB, BW, DLT และ Wang's needle aspiration
- 1.2 Adequacy
- 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
- 1.4 SCLC/ NSCLC *

* ให้พยายามวินิจฉัย cell type ตามหลักฐานที่ได้จากสิ่งส่งตรวจโดยใช้ WHO classification

2. การอ่านผลชิ้นเนื้อ (Surgical pathology report)

2.1 ชิ้นเนื้อจากการทำ biopsy

ตัวอย่างชิ้นเนื้อมะเร็งจะต้องมีการอ่านตามหลักฐานที่ได้เพื่อแยกชนิดของเซลล์มะเร็งให้ชัดเจน ไม่ว่าจะเป็นแยกระหว่าง NLSC หรือ SCLC และการแยกเซลล์มะเร็ง adenocarcinoma ในกลุ่ม NSLC

ถ้ามีชิ้นเนื้อตั้งแต่ 5 ชิ้นขึ้นไปให้แยกเป็น 2 paraffin blocks

การย้อมมาตรฐาน เพื่ออ่านชิ้นเนื้อมะเร็ง และแยกชนิดของเซลล์มะเร็ง

ย้อม H&E 1 slide อย่างน้อย 3 cuts ติดต่อกัน ร่วมกับการย้อมชนิดใดชนิดหนึ่งดังต่อไปนี้

1. PAS and PAS with diastase หรือ
2. Mucicarmine หรือ
3. Alcian blue mucin, pH 1.0

การตรวจพบ mucin material ตามแนวของ cell surfaces เป็นวงต่อกัน หรือตรวจพบ mucin-positive vacuoles จึงจะเชื่อว่าน่าจะเข้าได้กับ adenocarcinoma

การแยกมะเร็งกลุ่ม SCLC ออกจาก NSCLC ใช้ criteria ต่อไปนี้

1. Nuclear features
2. ขนาดของเซลล์
3. Growth pattern และ necrosis

Checklist

1. Site
2. Number of biopsy
3. Cell type diagnosis - WHO Classification
4. Histochemistry:
5. Immunohistochemistry: มีอยู่ 2 กรณี
5.1 กรณีใช้แปลผลมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma แยกจากมะเร็งที่กระจายมาจากอวัยวะอื่น ๆ

	CK7	CK20	Other
มะเร็งปอด	+	-	TTF-1
มะเร็งกระเพาะอาหาร	+	-	-
มะเร็งตับ	-	-	Hepa - A/AFP
มะเร็งท่อน้ำดีตับ/ตับอ่อน	+	-	CA19-9
มะเร็งลำไส้ใหญ่	-	+	CDX-2
มะเร็งเต้านม	+		ER, PR, GCDFP15
มะเร็งต่อมลูกหมาก			PSA, PAP
มะเร็งไต (Clear cell carcinoma)			Renal cell CA
มะเร็งต่อมไทรอยด์			TG

การย้อมเหล่านี้ใช้เป็นแนวทางในการวินิจฉัยเท่านั้น แต่อาจไม่ได้ผลแน่นอนในทุกกราย การแปลผลทางพยาธิวิทยาอาศัย morphology เป็นหลัก

5.2 กรณีต้องการยืนยันการเป็นมะเร็งชนิด adenocarcinoma ของปอด : TTF-1

2.2. การผ่าตัดปอด (lobectomy หรือ pneumonectomy)

Checklist

1. Type of operation - lobectomy, pneumonectomy
2. Diagnosis, WHO classification
3. Size of tumor-the largest dimension, grossly
4. Bronchial margin-free/ not free, distance from tumor
5. Attached lymph node (at Bronchial margin, Intrapulmonary peribronchial)

6. Intrapulmonary metastasis (lymphangitic carcinomatosis, satellite nodule)
 7. Pleural invasion แบ่งออกเป็น 2 ระดับ
 - 7.1 Invasion into pleura (Pleural invasion: positive)
 - 7.2 Invasion through pleura (Pleural surface: positive)
 8. Lymphatic/ venous invasion; not seen, rare (1+),occasional (2+),frequent(3+)
- 2.3 การแยกต่อมน้ำเหลือง (Node sampling)
1. Partial node sampling : ≤ 3 กลุ่ม รวมต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Carina
 2. Systemic node sampling : > 3 กลุ่มรวมต่อมน้ำเหลืองตามแนวหลอดลม

ชิ้นเนื้อจากต่อมน้ำเหลืองจากปอดมักเป็นสีดำ จากภาวะ anthracosis ทำให้แยกจาก fat tissue ได้ง่ายอย่างไรก็ตามต่อมน้ำเหลืองบางตำแหน่งอาจแตกเป็นชิ้นๆ ให้นับเป็นต่อมเดียว (matted one node) (ดังภาพ)

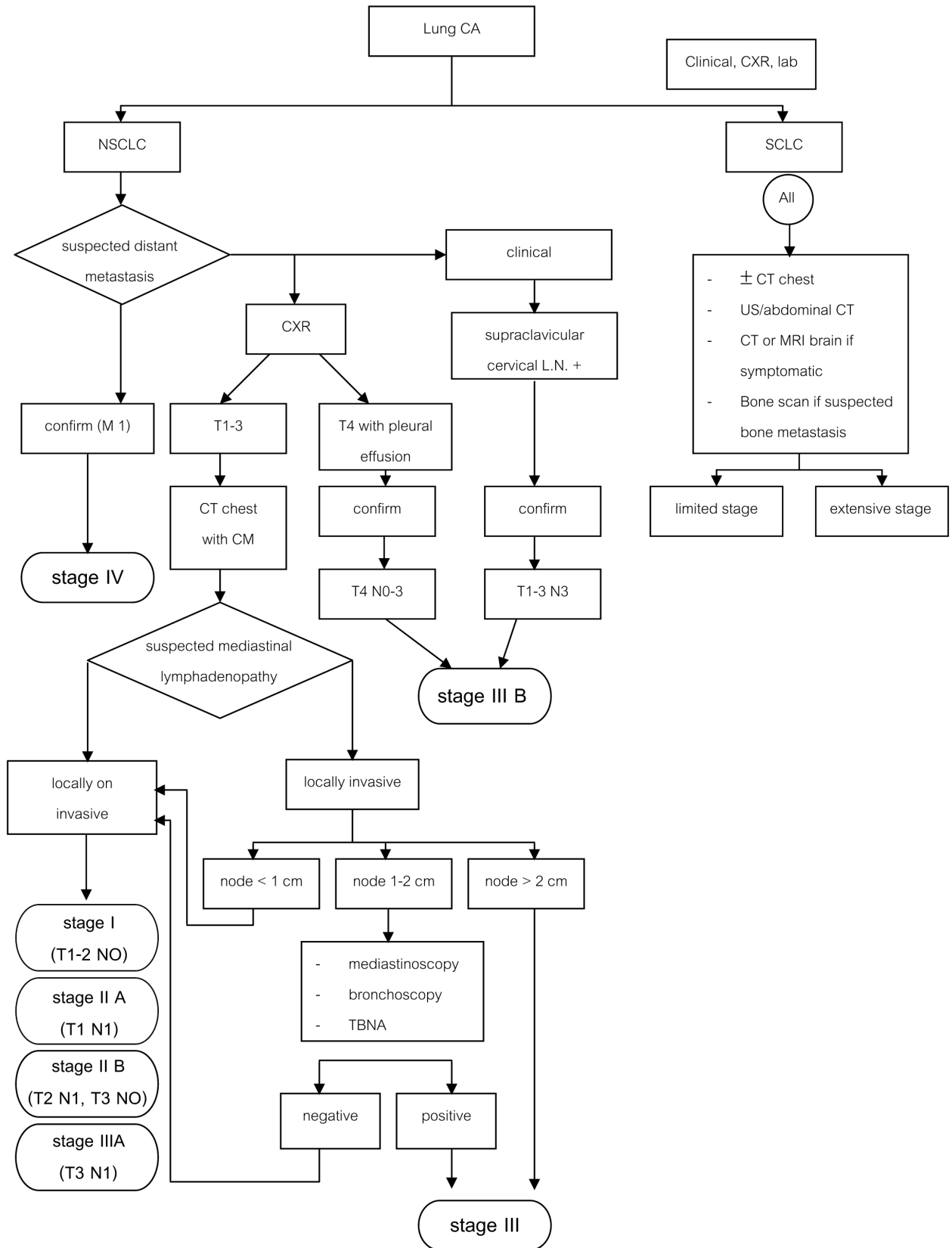


เอกสารอ้างอิง

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.

ภาคผนวก

แผนภูมิที่ 4 Staging of Lung Cancer



แผนภูมิที่ 5 TNM Staging of NSCLC

Supraclavicular	Scalene (ipsi-/contralateral)	Mediastinal		Subcarinal	Hilar		Peribronchial (ipsilateral)	LYMPH NODE (N)	Stage IV M1 (any T, any N)								
		(contralateral)	(ipsilateral)		(contralateral)	(ipsilateral)											
+	/	+	/	+			/	+	N3	Stage III B					M 0 		
				+	&/	+			N2	Stage III A							
-	-	-	-	-	-	-	+	*	&/	+	N1	Stage II A	Stage II B				
-	-	-	-	-	-	-	-		N0	Stage I A	Stage I B	Stage II B					
Stage 0 (Tis, N0, M0)										T1	T2	T3	T4	PRIMARY TUMOR (T)			
										a&b&c	any of a, b,c,d	(a&c)/b/d	*(a&c)/d	Criteria			
										≤ 3 cm	< 3 cm	any	any	a.Size			
										No invasion Proximal to the lobar bronchus	Main bronchus (≥ cm distal to the carina)	Main bronchus (< 2 cm distal to the carina)	-	b.Endo-bronchial location			
										Surrounded by lung or visceral pleura	Visceral pleura	Chest wall**/ Diaphragm/ Mediastinal pleura/parietal pericardium	Mediastinum/ trachea/herat/ greatvessels/ esophagus/ vertebral body/carina	c.Local Invasion			
										-	Atelectasis/ obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but doesn't involve the entrie lung	Atelectasis/ obstructive pneumonitis of the entrie lung	Malignant pleura/peri-cardial effusion or satellite tumor nodule(s) within the ipsilateral primary-tumor lobe of the lung	d.Other			

METASTASES (M0)

M0 : Absent
M1 : Present

Separate metastatic tumor nodule(s) in the ipsilateral nonprimary-tumor lobe(s) of the lung also are classified M1

Tis : carcinoma in situ

Staging is not relevant for Occult Carcinoma (Tx, N0, M0)

* Including direct extension to intrapulmonary nodes

** Including superior sulcus tumor

(& : and) (/ : or) (& / : and / or)

การพยากรณ์โรค

การวินิจฉัยและการประเมินระยะลุกลามของโรคมักอาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกายที่แม่นยำ การถ่ายภาพรังสีทรวงอกเป็นสิ่งที่จำเป็นมาก เพราะอาจช่วยให้พบลักษณะเงาเนื้ออกในปอดต่อมน้ำเหลืองที่ mediastinum ภาวะสารถน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือลักษณะที่มะเร็งลุกลามเข้าผนังทรวงอกได้ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของทรวงอก มีประโยชน์สูงเพราะจะช่วยให้ทราบขนาดก้อนและการลุกลามของก้อนเข้าสู่อวัยวะใกล้เคียง (T) รวมทั้งตรวจหาต่อมน้ำเหลือง (N) และการกระจายสู่อวัยวะนอกทรวงอก (M)

การรักษาและพยากรณ์โรคมะเร็งปอดชนิด NSCLC อาศัยการแบ่งระยะโรคตามระบบ TNM ของ American Joint Committee on Cancer (AJCC) สำหรับอัตราการรอดชีวิตใน 5 ปี ขึ้นอยู่กับระยะของโรค ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อัตราการรอดชีวิตใน 5 ปี ของผู้ป่วย NSCLC แบ่งตามระบบ TNM

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

รายนามคณะผู้จัดทำ
แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งปอด

คณะผู้จัดทำ

● คณะทำงาน

◆ นายแพทย์วันชัย สัตยาวุฒิพงศ์	รองอธิบดีกรมการแพทย์	ที่ปรึกษา
◆ นายแพทย์ธีรวุฒิ คูหะเปรมะ	ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ประธาน
◆ นายแพทย์สุเมธ รินสุรวงศ์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
◆ นายแพทย์วีรวุฒิ อิ่มสำราญ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
◆ นายกมะเรียงวิทยาสมาคม	มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
◆ นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา	สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
◆ นายกสมาคมศัลยแพทย์ทรวงอก	สมาคมศัลยแพทย์ทรวงอกแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
◆ นายกสมาคมอูโรเวชช์	สมาคมอูโรเวชช์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
◆ ประธานราชวิทยาลัยรังสีแพทย์	ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
◆ ประธานราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์	ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
◆ ประธานราชวิทยาลัยศัลยแพทย์	ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
◆ ผู้อำนวยการศูนย์มะเร็งรังสี	ศูนย์มะเร็งรังสี	คณะทำงาน
◆ ผู้อำนวยการศูนย์มะเร็งลพบุรี	ศูนย์มะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
◆ ผู้อำนวยการศูนย์มะเร็งลำปาง	ศูนย์มะเร็งลำปาง	คณะทำงาน
◆ ผู้อำนวยการศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี	ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี	คณะทำงาน
◆ ผู้อำนวยการศูนย์มะเร็งอุดรธานี	ศูนย์มะเร็งอุดรธานี	คณะทำงาน
◆ ผู้อำนวยการศูนย์มะเร็งสุราษฎร์ธานี	ศูนย์มะเร็งสุราษฎร์ธานี	คณะทำงาน
◆ ผู้อำนวยการศูนย์มะเร็งหาวชิราลงกรณชัยบุรี	ศูนย์มะเร็งหาวชิราลงกรณชัยบุรี	คณะทำงาน
◆ นายแพทย์ออคัม ชัยวีระวัฒน์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและเลขานุการ
◆ นางสาวคนธ์ สุกรโยธิน	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและผู้ช่วยเลขานุการ
◆ นางสาวพรนภา จันทรวีระกุล	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและผู้ช่วยเลขานุการ

● คณะผู้ทบทวน (Peer reviewers)

ด้านการวินิจฉัย	◆ รองศาสตราจารย์นายแพทย์กรีธา ธรรมคัมภีร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ด้านศัลยศาสตร์	◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สมเจริญ แซ่เต็ง คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ด้านรังสีรักษา	◆ รองศาสตราจารย์พินเอก (พิเศษ) นายแพทย์ประมุข พรหมรัตน์พงศ์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
ด้านเคมีบำบัด	◆ นายแพทย์ไพโรจน์ สีนลารัตน์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
	◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงธิดิยา สิริสิงห คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
ด้านพยาธิวิทยา	◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ปานเทพ สุทธินนท์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
	◆ แพทย์หญิงรุจิรา เรืองจิระอุทัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

● **คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านการวินิจฉัย (Diagnosis)**

- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์แจ่มศักดิ์ ไชยคุณา

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

● **คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านศัลยกรรม (Surgery)**

- ◆ นายแพทย์ชูศักดิ์ เกษมสานต์
- ◆ นายแพทย์ปิยะวัชร เลิศสมบูรณ์

สถาบันโรคทรวงอก กรมการแพทย์

สถาบันโรคทรวงอก กรมการแพทย์

● **คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา (Radiotherapy)**

- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ธิตี สว่างศิลป์
- ◆ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงกาญจนา โชติเลอศักดิ์
- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนันทกานต์ เอี่ยมวานานนท์ชัย

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

● **คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด (Chemotherapy)**

- ◆ ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุมิตรา ทองประเสริฐ
- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วีเชิธร ศรีมนินทร์นิมิต
- ◆ แพทย์หญิงสุคนธ์วาท เลหาวิณีจ
- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วีโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์
- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์
- ◆ อาจารย์นายแพทย์รัช อธิวิทวัส

คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

● **คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา (Pathology)**

- ◆ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนิรัชร์ เลิศประเสริฐสุข
- ◆ แพทย์หญิงกานินี ถาวรังกูร
- ◆ นายแพทย์อนุชา ตั้งทางธรรม
- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ชวิษฐ์ จันทรานุกวัฒน์

คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

สถาบันพยาธิวิทยา กรมการแพทย์

สถาบันโรคทรวงอก กรมการแพทย์

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

* * *

ขั้นตอนการดำเนินงานจัดทำแนวทางการตรวจวินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งปอด

1. วางแผนการจัดทำแนวทางการตรวจวินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งปอด โดยเชิญประธานจาก ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย สมาคมศัลยแพทย์ทรวงอกแห่งประเทศไทย และสมาคมออร์เวซซ์แห่งประเทศไทย ร่วมเป็นคณะทำงาน เพื่อพิจารณาเสนอชื่อคณะผู้ทบทวน (Peer reviewers) และผู้ทรงคุณวุฒิทางด้านการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งปอด
2. ประชุมจัดทำแนวทางดังกล่าวร่วมกับผู้เชี่ยวชาญ และผู้ทรงคุณวุฒิโดยใช้เอกสารอ้างอิงจาก Non-Small Lung Cancer version 2. 2008 และ Small Cell Lung Cancer version 1.2008 ของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) สหรัฐอเมริกาและเอกสารแนวทางการรักษาพยาบาลโรคมะเร็งปอด ปี 2547-2548 นำมาปรับปรุงให้ทันสมัย และเหมาะสมกับการปฏิบัติงานในประเทศไทย โดยผ่านขบวนการพิจารณา และเสนอแนะจากผู้ทรงคุณวุฒิ
3. สถาบันมะเร็งแห่งชาติทำการรวบรวมข้อมูลทั้งหมดและดำเนินการจัดทำเป็นแนวทางการตรวจวินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งปอด “ฉบับร่าง” แล้วส่งให้ผู้ทรงคุณวุฒิแต่ละสาขาตรวจ และแก้ไขเพิ่มเติม ก่อนจะส่งให้คณะผู้ทบทวน (Peer reviewers) พิจารณาและวิเคราะห์วิจารณ์
4. ให้คณะผู้ทบทวนดำเนินการวิพากษ์แนวทางการตรวจวินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งปอด
5. สถาบันมะเร็งแห่งชาติดำเนินการแก้ไข และจัดพิมพ์เป็นรูปเล่มเพื่อใช้เป็นแนวทางการตรวจวินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งปอดในประเทศไทยต่อไป