

รายงานความก้าวหน้าโครงการ

การศึกษาบทบาทขององค์ความรู้ที่มีอยู่ของโรคมะเร็งปอดที่เป็นผล
จากการสูบบุหรี่

สัญญาเลขที่ 53-01-23

ศูนย์วิจัยและจัดการความรู้เพื่อการควบคุมยาสูบ

โดย

รศ. นพ. หัซซา ศรีปลั่ง

เสนอต่อ

ศูนย์วิจัยและจัดการความรู้เพื่อการควบคุมยาสูบ (ศจย.)

ตุลาคม 2553

สารบัญ

	หน้า
บทนำ	1
ผู้รับผิดชอบโครงการ	2
1. วัตถุประสงค์ของโครงการ	2
2. วิธีการทำงาน	2
ก) การจำแนกชนิดของโรค (disease classification)	2
ข) ปัจจัยเสี่ยง (risk factors)	2
ค) สารก่อมะเร็งและกระบวนการเกิดมะเร็ง (carcinogens and carcinogenesis)	2
ง) การลุกลามของโรคและอัตราการรอดชีพ (disease progression and survival)	2
จ) อาการและอาการแสดง (signs and symptoms)	3
ฉ) การวินิจฉัยโรค (diagnosis)	3
ช) อัตราอุบัติการณ์ อัตราความชุก และอัตราตาย (incidence, prevalence and mortality)	3
ซ) การรักษาและการพยากรณ์โรค (treatment and prognosis)	4
ญ) การป้องกันและการคัดกรองโรค (prevention and screening)	4
3. ผลการทำงาน	4
ก) การจำแนกชนิดของโรค (disease classification)	4
ข) ปัจจัยเสี่ยง (risk factors)	12
ค) สารก่อมะเร็งและกระบวนการเกิดมะเร็ง (carcinogens and carcinogenesis)	16
ง) การลุกลามของโรคและอัตราการรอดชีพ (disease progression and survival)	18
จ) อาการและอาการแสดง (signs and symptoms)	26
ฉ) การวินิจฉัยโรค (diagnosis)	29
ช) อัตราอุบัติการณ์ อัตราความชุก และอัตราตาย (incidence, prevalence and mortality)	30
ซ) การรักษาและการพยากรณ์โรค (treatment and prognosis)	35
ญ) การป้องกันและการคัดกรองโรค (prevention and screening)	37
เอกสารอ้างอิง	39

รายงานโครงการศึกษาทบทวนองค์ความรู้ที่มีอยู่ของโรคมะเร็งปอดที่เป็นผลจากการสูบบุหรี่
(สัญญาเลขที่ 53-01-23, ศูนย์วิจัยและจัดการความรู้เพื่อการควบคุมยาสูบ)

บทนำ

ตามสัญญารับทุนระหว่าง ดร. ศิริวรรณ พิทยรังสฤษฏ์ ผู้อำนวยการศูนย์วิจัยและจัดการความรู้เพื่อการควบคุมยาสูบ (ศจย.) ผู้ให้ทุน กับ นายแพทย์หัชชา ศรีปลั่ง ผู้รับทุน ซึ่งทำไว้ ณ วันที่ 8 กรกฎาคม พ.ศ. 2553 ณ 420/1 อาคารอเนกประสงค์ ชั้น 5 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร โดยมีข้อตกลงที่ผู้รับทุนจะต้องทำหน้าที่ตามขอบเขตการศึกษา (term of reference: TOR) ในเอกสารแนบท้ายสัญญาหมายเลข 1 การศึกษาทบทวนองค์ความรู้ที่มีอยู่ของโรคมะเร็งปอดที่เป็นผลจากการสูบบุหรี่ (โครงการย่อย) โครงการพัฒนาองค์ความรู้และข้อมูลในการศึกษาภาวะจากปัจจัยเสี่ยงในการสูบบุหรี่ของประเทศไทย ตามขอบเขตการศึกษาย่อย เรื่อง การศึกษาทบทวนองค์ความรู้ที่มีอยู่ของโรคมะเร็งปอดที่เป็นผลจากการสูบบุหรี่ ดังต่อไปนี้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อทราบองค์ความรู้ที่มีอยู่ของโรค และการประมาณการภาระสุขภาพที่มาจากการสูบบุหรี่
2. เพื่อทราบอุบัติการณ์และความชุกของโรคในประเทศไทย
3. เพื่อเชื่อมโยงกับการนำผลการศึกษาไปใช้ผลักดันนโยบายของ ศจย. เพื่อจัดทำฐานความรู้และข้อมูลที่ใช้ในการจัดทำเป็นระบบ

กรอบการทำงาน

1. การจำแนกชนิดของโรค (disease classification)
2. ปัจจัยเสี่ยง (risk factors)
3. สารก่อมะเร็งและกระบวนการเกิดมะเร็ง (carcinogens and carcinogenesis)
4. การลุกลามของโรคและอัตราการรอดชีพ (disease progression and survival)
5. อาการและอาการแสดง (signs and symptoms)
6. การวินิจฉัยโรค (diagnosis)
7. อัตราอุบัติการณ์ อัตราความชุก และอัตราการตาย (incidence, prevalence and mortality)
8. การรักษาและการพยากรณ์โรค (treatment and prognosis)
9. การป้องกันและการคัดกรองโรค (prevention and screening)

ตัวชี้วัด

1. มีรายงานผลการศึกษาวิเคราะห์ฉบับสมบูรณ์
2. มีการนำเสนอผลการศึกษาเบื้องต้นและผลการศึกษาโดยสรุปแก่ที่ปรึกษา ผู้ทรงคุณวุฒิ และผู้เชี่ยวชาญจากศูนย์วิจัยและจัดการความรู้เพื่อการควบคุมยาสูบ (ศจย.) รับทราบ

ผลที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษาทบทวนองค์ความรู้นี้มาใช้ในการพัฒนาองค์ความรู้และข้อมูลในการศึกษาภาวะจากปัจจัยเสี่ยงในการสูบบุหรี่ของประเทศไทย ให้มีประสิทธิภาพและประสิทธิผลยิ่งขึ้น

ผู้รับผิดชอบโครงการ

รศ. นพ. หัชชา ศรีปลั่ง

1. วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. เพื่อทราบองค์ความรู้ที่มีอยู่ของโรค และการประมาณการภาระสุขภาพที่มาจากการสูบบุหรี่
2. เพื่อทราบอุบัติการณ์และความชุกของโรคในประเทศไทย
3. เพื่อเชื่อมโยงกับการนำผลการศึกษาไปใช้ผลักดันนโยบายของ ศจย. เพื่อจัดทำฐานความรู้และข้อมูลที่ใช้ในการจัดทำเป็นระบบ

2. วิธีการทำงาน

มะเร็งปอดในที่นี้รวมถึงมะเร็งของหลอดลม (bronchus) หลอดลมย่อย (bronchiole) และเนื้อปอด (lung parenchyma) ซึ่งมีรหัส International Classification of Diseases - Oncology version 3 (ICD-O3) C33-C34(1) ทั้งนี้เนื่องจากมะเร็งของอวัยวะเหล่านี้แยกจากกันไม่ได้ชัดเจน และมีการดำเนินโรค และการรักษาเช่นเดียวกัน แท้จริงแล้วมะเร็งของปอดส่วนใหญ่โดยเฉพาะชนิด squamous cell carcinoma มีต้นกำเนิดมาจากหลอดลมภายในปอดนั่นเอง ส่วนมะเร็งที่เกิดจากเนื้อปอดที่แท้จริงมักจะเป็นชนิด adenocarcinoma โดยเฉพาะชนิด bronchiolo-alveolar carcinoma

1. การจำแนกชนิดของโรค (disease classification)

ค้นคว้าจากเอกสารวิชาการที่ตีพิมพ์ล่าสุดขององค์การอนามัยโลก ซึ่งเป็นผู้กำหนดมาตรฐานของชื่อทางพยาธิวิทยาของโรคมะเร็งทุกชนิด ได้แก่บทความเรื่อง Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. ของ Brambilla, *et al.*(2) และหนังสือ Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. ของ Travis *et al.*(3)

2. ปัจจัยเสี่ยง (risk factors)

ค้นคว้าจากหนังสือ Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. ของ Travis *et al.*(3) และเอกสารวิชาการที่ตีพิมพ์ย้อนหลัง โดยเฉพาะบทความปริทรรศน์ (review article) จากปัจจุบัน

3. สารก่อมะเร็งและกระบวนการเกิดมะเร็ง (carcinogens and carcinogenesis)

ค้นคว้าจากเอกสารวิชาการที่ตีพิมพ์ย้อนหลัง โดยเฉพาะบทความปริทรรศน์ (review article) และหนังสืออ้างอิงทางพยาธิวิทยาที่เป็นที่ยอมรับ ได้แก่ Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. ของ Travis *et al.*(3)

4. การลุกลามของโรคและอัตราการรอดชีพ (disease progression and survival)

การลุกลามของโรคมะเร็งปอด มีการแบ่งเป็นระยะต่างๆ ของโรคตามระบบ TNM (tumour, node, metastasis) การปรับปรุงล่าสุดเกิดขึ้นเมื่อปี ค.ศ. 2009 โดยตีพิมพ์ในวารสาร Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery โดย Rami-Porta *et al.*(4) ซึ่งเป็นการปรับปรุงโดย International Staging Committee ของ International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) ซึ่งในการทำงานนี้จะเปรียบเทียบกับส่วนที่ปรับปรุงจาก classification เดิมใน TNM6(3)

อัตราการรอดชีพ ค้นหาจากรายงานในต่างประเทศ อัตราการรอดชีพของมะเร็งปอดในประเทศไทย คำนวณจากข้อมูลในทะเบียนมะเร็ง 4 แห่งในประเทศไทยซึ่งมีการเก็บข้อมูลการตายก่อนข้างครบถ้วน ได้แก่ ทะเบียนมะเร็งเชียงใหม่ ลำปาง ขอนแก่น และสงขลา นำข้อมูลจากของทั้งสี่แห่งมารวมกัน แล้วคำนวณ relative survival(5) แยกตามเพศ ชายและหญิง ที่เวลา 1, 2, 3, 4, และ 5 ปีหลังจากเริ่มวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอด ผู้ป่วยมะเร็งปอดเกือบทั้งหมดจะเสียชีวิตใน 5 ปี จึงมักไม่คำนวณอัตราการรอดชีพเกินกว่า 5 ปี

relative survival นั้นเป็นส่วนหนึ่งของ $\text{observed survival rate} / \text{expected survival rate} \times 100$ โดยที่ $\text{observed survival rate}$ เป็นอัตราการรอดชีพที่เกิดขึ้นจริงในผู้ป่วยมะเร็งชนิดหนึ่งๆ ที่สนใจ โดยไม่สนใจสาเหตุการเสียชีวิต ส่วน $\text{expected survival rate}$ เป็นอัตราการรอดชีพที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในประชากรปกติที่มีอายุและเพศคล้ายกันนั้น แต่ไม่ได้เป็นมะเร็ง (หรืออาจเป็นก็ได้ตามสภาพจริงของประชากรนั้นๆ) สัดส่วนนี้จึงคล้ายกับการทำ standardization ของ survival rate คล้ายกับการทำ standardized mortality rate โดยเทียบกับประชากรทั่วไป ซึ่งหากค่าของ observed และ expected มีค่าเท่ากัน ก็จะทำให้ relative survival rate เป็น 100% นั่นคือไม่ต่างจากประชากรทั่วไป ซึ่งอาจเกิดได้ในโรคมะเร็งที่ไม่รุนแรง และส่วนใหญ่ไม่ได้เสียชีวิตจากมะเร็ง หรือมีชีวิตเช่นคนปกติหากได้รับการรักษา เช่นมะเร็งชนิด basal cell carcinoma ของผิวหนัง ซึ่งแทบจะไม่มีอาการตายจากมะเร็งชนิดนี้เลย ส่วนมะเร็งที่มีอัตราการตายสูง relative survival rate ก็จะมีค่าใกล้เคียงกับ $\text{observed survival rate}$ มะเร็งปอดก็จัดอยู่ในกลุ่มนี้

เนื่องจากการระบุสาเหตุการเสียชีวิตในคนไทยมีความไม่แน่นอนสูง ทะเบียนมะเร็งประชากรในประเทศไทยจะรายงาน relative survival rate เพื่อที่จะไม่ต้องใช้สาเหตุการเสียชีวิตมาคิดว่าผู้ป่วยแต่ละรายเสียชีวิตจากมะเร็งนั้นๆ หรือไม่ และนอกจากนี้ ทะเบียนมะเร็งประชากรทั่วโลกก็นิยมรายงานอัตราการรอดชีพของมะเร็งเป็น relative survival rate เช่นกัน แม้ในประเทศที่รายงานสาเหตุการเสียชีวิตมีความแม่นยำสูงก็ตาม เพื่อให้เปรียบเทียบกับทะเบียนมะเร็งต่างๆ ได้ทั่วโลก

5. อาการและอาการแสดง (signs and symptoms)

อาการและอาการแสดงของมะเร็งปอดมีบรรยายไว้ในตำราทางแพทย์ไว้นานแล้ว และยังคงไม่ได้เปลี่ยนแปลงไปมากนัก ยกเว้นการตรวจร่างกายบางอย่างแพทย์ในปัจจุบันอาจไม่ค่อยได้ทำกันแล้ว เนื่องจากตรวจเพื่อวินิจฉัยด้วยภาพถ่ายรังสี และการตรวจโดยวิธีต่างๆ เพื่อให้ได้เซลล์หรือชิ้นเนื้อจากก้อนมะเร็งตรวจเลยจะง่ายกว่า

6. การวินิจฉัยโรค (diagnosis)

การวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดที่ถือเป็น gold standard คือการได้ชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา อย่างไรก็ตาม เมื่อผู้ป่วยมีอาการที่ทำให้แพทย์นึกถึงมะเร็งปอด แพทย์จะตรวจวินิจฉัยตามขั้นตอนมาตรฐาน ซึ่งมีทั้งการตรวจเพื่อให้ได้ผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา และเพื่อประเมินระยะของโรค

7. อัตราอุบัติการณ์ อัตราความชุก และอัตราการตาย (incidence, prevalence and mortality)

อัตราอุบัติการณ์ทั่วโลกค้นได้จากเว็บไซต์ GLOBOCAN 2008(6) อัตราอุบัติการณ์ในประเทศไทย ค้นหาได้จากหนังสือ Cancer in Thailand เล่มที่ 5(7) และข้อมูลล่าสุดจากทะเบียนมะเร็งต่างๆ

ทะเบียนมะเร็งประชากรต่างๆ ไม่สามารถรายงานอัตราความชุกของมะเร็งต่างๆ ได้โดยตรง แต่จะใช้วิธีการคำนวณจากอัตราอุบัติการณ์และอัตราการรอดชีพสัมพัทธ์ (relative survival rate) ที่เป็นเช่นนั้นเพราะสาเหตุอย่างน้อยสองประการ ประการที่ 1 หลังจากทะเบียนมะเร็งบันทึกการเป็นมะเร็งของผู้ป่วยแล้ว ผู้ป่วยอาจได้รับการรักษา ไม่ว่าจะ เป็นวิธีการผ่าตัด ฉายรังสี เคมีบำบัด หรือวิธีการอื่นๆ ในระยะหนึ่ง ผู้ป่วยไม่มีอาการใดๆ ของมะเร็งอีกเลย แม้ว่าในสมัยก่อนแพทย์จะถือว่าเมื่อเป็นมะเร็งแล้วจะไม่หายจากโรคมะเร็งได้ แต่การที่ผู้ป่วยไม่มีอาการใดๆ ในระยะหนึ่ง ซึ่งอาจนานหลายปี จะยังคงถือว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งอยู่ หรือหายจากมะเร็งนั้นแล้ว ในทางปฏิบัติ ทะเบียนมะเร็งจะยังเก็บรักษาข้อมูลของผู้ป่วยรายนั้นไปตลอด ในบางประเทศ จำนวนอัตราความชุกจากผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่ในทะเบียนมะเร็ง โดยไม่สนใจเวลาที่ผู้ป่วยไม่มีอาการของมะเร็งเลยก็ตาม ประการที่ 2 นิยามของการหาย (cured) ของมะเร็งบางชนิดมีการเปลี่ยนแปลงไปจากนิยามเดิม แพทย์ถือว่าหากผู้ป่วยไม่มีอาการใดๆ ของมะเร็งหลังการรักษาไปแล้ว 5 ปี ถือว่าผู้ป่วยรายนั้นหายจากมะเร็งแล้ว แต่ในมะเร็งอีกหลายชนิด แม้ว่าผู้ป่วยจะมีชีวิตรอดถึง 5 ปี ก็ยังไม่สามารถบอกได้ว่าหายจากมะเร็งนั้น เนื่องจากยังพบว่าโรคอาจกลับเป็นซ้ำหรือแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นได้อีกหลังจาก 5 ปีไปแล้ว

โดยเหตุนี้อัตราความชุกของมะเร็งไม่สามารถคำนวณได้ง่ายๆ ทั้งนี้เพราะนิยามของการหายจากมะเร็งไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม ด้วยเหตุที่มะเร็งปอดมีอัตราการรอดชีพ 5 ปีต่ำมาก หากถือว่าอัตราการรอดชีพหลัง 5 ปีเป็นศูนย์ เราสามารถคำนวณจำนวนผู้ป่วยสะสมและอัตราความชุกของผู้ป่วยหลังจากได้รับการวินิจฉัยโรคจนถึง 5 ปีได้ และจะได้อีกภาพว่าในเวลาหนึ่งๆ มีผู้ป่วยมะเร็งปอดสะสมในประชากรอยู่เท่าใดได้ โดยนิยามว่า อัตราความชุกที่กล่าวถึงนี้เป็นอัตราความชุกที่คำนวณเมื่อเป็นโรคถึงเวลาสะสม 5 ปีเท่านั้น

สำหรับอัตราตายนั้น รายงานจากทะเบียนมะเร็งส่วนใหญ่พบว่าอัตราตายจากมะเร็งหนึ่งสัมพันธ์กับอัตราอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งนั้นๆ ดังสมการต่อไปนี้(5)

$M = I \times (1 - 5\text{-year survival rate})$ โดยที่ M คืออัตราตาย I คืออัตราอุบัติการณ์ และ 5-year survival rate คืออัตราการรอดชีพสัมพัทธ์ที่ 5 ปี

ดังนั้นเมื่อทราบอัตราดังกล่าวข้างต้น ก็จะประมาณอัตราตายที่ใกล้เคียงความจริงได้ ซึ่งจะดีกว่ารายงานสถิติการตายจากมะเร็งที่รายงานตามระบบรณบัตร ในการศึกษานี้ก็ใช้วิธีนี้ในการคาดประมาณอัตราตายจากมะเร็งปอดเช่นเดียวกัน

8. การรักษาและการพยากรณ์โรค (treatment and prognosis)

ทบทวนวิธีการรักษาที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน และการพยากรณ์โรคโดยวิธีอัตราการรอดชีพสัมพัทธ์ ทั้งโดยรวม และจำแนกตามระยะของโรค จากบางประเทศที่น่าสนใจ และที่ได้จากฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็ง เชียงใหม่ ลำปาง ขอนแก่น และสงขลา

9. การป้องกันและการคัดกรองโรค (prevention and screening)

ทบทวนแนวทางการป้องกันโรคทั้งแบบปฐมภูมิ (primary prevention) และทุติยภูมิ (secondary prevention หรือการคัดกรองโรค) ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกและ U.S. Preventive Services Task Force ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งปอด

3. ผลการทำงาน

3.1 การจำแนกชนิดของโรค (disease classification)

ปอดเป็นอวัยวะที่มีเนื้อเยื่อหลายชนิดประกอบกันเป็นอวัยวะเดียว จึงมีโอกาที่จะเกิดเนื้องอกปฐมภูมิของเนื้อเยื่อแต่ละชนิดได้ ในปี ค.ศ. 1999 องค์การอนามัยโลกและสมาคมระหว่างประเทศเพื่อการศึกษามะเร็งปอดได้จัดทำกรจำแนกชนิดทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้องอกในปอดและเยื่อหุ้มปอด ตีพิมพ์ในวารสาร European Respiratory Journal โดย Brambilla *et al.* ในปี ค.ศ. 2001(2) ซึ่งในการจำแนกนี้ได้รวมทั้งเนื้องอกและก้อนที่ไม่ใช่เนื้องอก และเนื้องอกทั้งที่เป็นเนื้องอกธรรมดา (benign) และมะเร็ง (malignant) เข้าไว้ด้วยกันทั้งหมด ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การจำแนกชนิดทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้องอกในปอดและเยื่อหุ้มปอด ตามองค์การอนามัยโลก / สมาคมระหว่างประเทศเพื่อการศึกษามะเร็งปอด ปี ค.ศ. 1999 (1999 World Health Organization / International Association for the Study of Lung Cancer)

1 Epithelial Tumours

1.1. Benign

1.1.1. Papillomas

1.1.1.1. Squamous cell papilloma

Exophytic

Inverted

1.1.1.2. Glandular papilloma

1.1.1.3. Mixed squamous cell and glandular papilloma

1.1.2. Adenomas

1.1.2.1. Alveolar adenoma

1.1.2.2. Papillary adenoma

1.1.2.3. Adenomas of salivary-gland type

Mucous gland adenoma

- Pleomorphic adenoma
 - Others
 - 1.1.2.4. Mucinous cystadenoma
 - 1.1.2.5. Others
- 1.2. Preinvasive lesions
 - 1.2.1. *Squamous dysplasia/Carcinoma in situ*
 - 1.2.2. *Atypical adenomatous hyperplasia*
 - 1.2.3. *Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia*
- 1.3. Malignant
 - 1.3.1. *Squamous cell carcinoma*
 - Variants
 - 1.3.1.1. Papillary
 - 1.3.1.2. Clear cell
 - 1.3.1.3. Small cell
 - 1.3.1.4. Basaloid
 - 1.3.2. *Small cell carcinoma*
 - Variants
 - 1.3.2.1. Combined small cell carcinoma
 - 1.3.3. *Adenocarcinoma*
 - 1.3.3.1. Acinar
 - 1.3.3.2. Papillary
 - 1.3.3.3. Bronchioloalveolar carcinoma
 - 1.3.3.3.1. Non-mucinous (Clara/pneumocyte type II)
 - 1.3.3.3.2. Mucinous
 - 1.3.3.3.3. Mixed mucinous and non-mucinous or intermediate cell type
 - 1.3.3.4. Solid adenocarcinoma with mucin
 - 1.3.3.5. Adenocarcinoma with mixed subtypes
 - 1.3.3.6. Variants
 - 1.3.3.6.1. Well-differentiated fetal adenocarcinoma
 - 1.3.3.6.2. Mucinous ("colloid") adenocarcinoma
 - 1.3.3.6.3. Mucinous cystadenocarcinoma
 - 1.3.3.6.4. Signet-ring adenocarcinoma
 - 1.3.3.6.5. Clear cell adenocarcinoma
 - 1.3.4. *Large cell carcinoma*
 - Variants
 - 1.3.4.1. Large cell neuroendocrine carcinoma
 - 1.3.4.1.1. Combined large cell neuroendocrine carcinoma
 - 1.3.4.2. Basaloid carcinoma
 - 1.3.4.3. Lymphoepithelioma-like carcinoma
 - 1.3.4.4. Clear cell carcinoma
 - 1.3.4.5. Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype

- 1.3.5. *Adenosquamous carcinoma*
- 1.3.6. *Carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements*
 - 1.3.6.1. Carcinomas with spindle and/or giant cells
 - 1.3.6.1.1. Pleomorphic carcinoma
 - 1.3.6.1.2. Spindle cell carcinoma
 - 1.3.6.1.3. Giant cell carcinoma
 - 1.3.6.2. Carcinosarcoma
 - 1.3.6.3. Pulmonary blastoma
 - 1.3.6.4. Others
- 1.3.7. *Carcinoid tumour*
 - 1.3.7.1. Typical carcinoid
 - 1.3.7.2. Atypical carcinoid
- 1.3.8. *Carcinomas of salivary-gland type*
 - 1.3.8.1. Mucoepidermoid carcinoma
 - 1.3.8.2. Adenoid cystic carcinoma
 - 1.3.8.3. Others
- 1.3.9. *Unclassified carcinoma*

2 Soft Tissue Tumours

- 2.1 Localized fibrous tumour
- 2.2 Epithelioid hemangioendothelioma
- 2.3 Pleuropulmonary blastoma
- 2.4 Chondroma
- 2.5 Calcifying fibrous pseudotumour of the pleura
- 2.6 Congenital peribronchial myofibroblastic tumour
- 2.7 Diffuse pulmonary lymphangiomatosis
- 2.8 Desmoplastic small round cell tumour
- 2.9 Other

3 Mesothelial Tumours

- 3.1 Benign
 - 3.1.1 *Adenomatoid tumour*
- 3.2 Malignant
 - 3.2.1 *Epithelioid mesothelioma*
 - 3.2.2 *Sarcomatoid mesothelioma*
 - 3.2.2.1 Desmoplastic mesothelioma
 - 3.2.3 *Biphasic mesothelioma*
 - 3.2.4 *Other*

4 Miscellaneous Tumours

- 4.1 Hamartoma
- 4.2 Sclerosing hemangioma
- 4.3 Clear cell tumour
- 4.4 Germ cell neoplasms

4.4.1 Teratoma, mature or immature

4.4.2 Malignant germ cell tumour

4.5 Thymoma

4.6 Melanoma

4.7 Others

5 Lymphoproliferative Disease

5.1 Lymphoid interstitial pneumonia

5.2 Nodular lymphoid hyperplasia

5.3 Low-grade marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue

5.4 Lymphomatoid granulomatosis

6 Secondary Tumours

7 Unclassified Tumours

8 Tumour-like Lesions

8.1 Tumourlet

8.2 Multiple meningothelioid nodules

8.3 Langerhans cell histiocytosis

8.4 Inflammatory pseudotumour (Inflammatory myofibroblastic tumour)

8.5 Organizing pneumonia

8.6 Amyloid tumour

8.7 Hyalinizing granuloma

8.8 Lymphangiomyomatosis

8.9 Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia

8.10 Endometriosis

8.11 Bronchial inflammatory polyp

8.12 Others

ในปี ค.ศ. 2004 องค์การอนามัยโลก (WHO) และ International Agency for Research on Cancer (IARC) ได้ตีพิมพ์หนังสือในชุด Pathology & Genetics เรื่อง Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart(3) ซึ่งในส่วนของเนื้องอกของปอด ยังคงเป็น Travis W.D. และ Brambilla E. ที่เป็นคนเขียนเหมือนที่ตีพิมพ์ในวารสารที่กล่าวข้างต้น เนื้องอกทั้งหลายยังคงเหมือนเดิม แต่มีการจัดเรียงหัวข้อใหญ่ใหม่ให้ดูง่ายขึ้นโดยแบ่งเป็น malignant epithelial tumours, benign epithelial tumours, lymphoproliferative tumours, miscellaneous tumours และ metastatic tumours และได้แยกเนื้องอกของเยื่อหุ้มปอดออกเป็นอีกบทหนึ่งต่างหาก ดังตารางที่ 2 และ 3

ตารางที่ 2 การจำแนกชนิดทางจุลพยาธิวิทยาของมะเร็งปอด ตามองค์การอนามัยโลก (World Health Organization) และองค์กรระหว่างประเทศเพื่อการวิจัยมะเร็ง (International Agency for Research on Cancer) ปี ค.ศ. 2004

Pathological terminology	ICD-O3 morphology code
Malignant epithelial tumours	
Squamous cell carcinoma	8070/3

Papillary	8052/3
Clear cell	8084/3
Small cell	8073/3
Basaloid	8083/3
Small cell carcinoma	8041/3
Combined small cell carcinoma	8045/3
Adenocarcinoma	8140/3
Adenocarcinoma, mixed subtype	8255/3
Acinar adenocarcinoma	8550/3
Papillary adeocarcinoma	8260/3
Bronchioloalveolar carcinoma	8250/3
Nonmucinous	8252/3
Mucinous	8253/3
Mixed nonmucinous and mucinous or indeterminate	8254/3
Solid adenocarcinoma with mucin production	8230/3
Fetal adenocarcinoma	8333/3
Mucinous ("colloid") adenocarcinoma	8480/3
Mucinous cystadenocarcinoma	8470/3
Signet-ring adenocarcinoma	8490/3
Clear cell adenocarcinoma	8310/3
Large cell carcinoma	8012/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Basaloid carcinoma	8123/3
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3
Clear cell carcinoma	8310/3
Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype	8014/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3
Sarcomatoid carcinoma	8033/3
Pleomorphic carcinoma	8022/3

Spindle cell carcinoma	8032/3
Giant cell carcinoma	8031/3
Carcinosarcoma	8980/3
Pulmonary blastoma	8972/3
Carcinoid tumour	8240/3
Typical carcinoid	8240/3
Atypical carcinoid	8249/3
Salivary gland tumours	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Epithelial-myoeplithelial carcinoma	8562/3
Preinvasive lesions	
Squamous cell carcinoma <i>in situ</i>	8070/2
Atypical adenomatous hyperplasia	
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	
Soft tissue tumours	
Mesenchymal tumours	
Epithelioid haemangioendothelioma	9133/1
Angiosarcoma	9120/3
Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Chondroma	9220/0
Congenital peribronchial myofibroblastic tumour	8827/1
Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Lymphangioliomyomatosis	9174/1
Synovial sarcoma	9040/3
Monophasic	9041/3
Biphasic	9043/3
Pulmonary artery sarcoma	8800/3
Pulmonary vein sarcoma	8800/3

Benign epithelial tumours

Papillomas

Squamous cell papilloma	8052/0
Exophytic	8052/0
Inverted	8053/0
Glandular papilloma	8260/0
Mixed squamous cell and glandular papilloma	8560/0

Adenomas

Alveolar adenoma	8251/0
Papillary adenoma	8260/0
Adenomas of the salivary gland type	
Mucinous gland adenoma	8140/0
Plemorphic adenoma	8949/0
Others	
Mucinous cystadenoma	8470/0

Lymphoproliferative tumours

Marginal zone B-cell lymphoma of the MALT type	9699/3
Diffuse large B cell lymphoma	9680/3
Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Langerhans cell histiocytosis	9751/1

Miscellaneous tumours

Hamartoma	
Sclerosing hemangioma	8832/0
Clear cell tumour	8005/3
Germ cell tumours	
Teratoma, mature	9080/0
Teratoma, immature	9080/3
Other germ cell tumours	
Intrapulmonary thymoma	8580/1
Melanoma	8720/3

Metastatic tumours

ตารางที่ 3 การจำแนกชนิดทางจุลพยาธิวิทยาของมะเร็งเยื่อหุ้มปอด ตามองค์การอนามัยโลก (World Health Organization) และองค์การระหว่างประเทศเพื่อการวิจัยมะเร็ง (International Agency for Research on Cancer) ปี ค.ศ. 2004

Pathological terminology	ICD-O3 morphology code
Mesothelial tumours	
Diffuse malignant mesothelioma	9050/3
Epithelioid mesothelioma	9052/3
Sarcomatoid mesothelioma	9051/3
Desmoplastic mesothelioma	9051/3
Biphasic mesothelioma	9053/3
Localized malignant mesothelioma	9050/3
Other tumours of mesothelial origin	
Well differentiated papillary mesothelioma	9052/1
Adenomatoid tumour	9054/0
Lymphoproliferative disorders	
Primary effusion lymphoma	9678/3
Pyothorax - associated lymphoma	
Mesenchymal tumours	
Epithelioid haemangioendothelioma	9133/1
Angiosarcoma	9120/3
Synovial sarcoma	9040/3
Monophasic	9041/3
Biphasic	9043/3
Solitary fibrous tumour	8815/3
Calcifying tumour of the pleura	
Desmoplastic round cell tumour	8806/3

จะเห็นได้ว่าการแบ่งชนิดของมะเร็งปอดส่วนใหญ่จะตกอยู่ในกลุ่ม epithelial tumour ซึ่งจำแนกชนิดย่อยออกได้อีกมากมาย แม้จะไม่ได้ตั้งใจจะให้หมายความว่ามะเร็งในกลุ่มนี้พบบ่อยกว่ากลุ่มอื่น แต่จริงๆ แล้วก็เป็นเช่นนั้น ส่วน

มะเร็งของเยื่อหุ้มปอดส่วนใหญ่เป็น mesothelioma แต่ในประเทศไทยพบน้อยมาก ยิ่งชนิดอื่นๆ ยิ่งพบน้อยลงไปอีก ดังนั้นเมื่อกล่าวถึงมะเร็งปอดในประเทศไทย จะหมายถึงมะเร็งของเนื้อปอดจริงๆ เกือบทั้งหมด ส่วนมะเร็งที่เยื่อหุ้มปอดเป็นมะเร็งที่แพร่กระจายมาจากอวัยวะ

มะเร็งปอดในกลุ่ม epithelial tumour ที่ไม่สามารถจำแนกชนิดได้ หากมีเซลล์ขนาดใหญ่ ซึ่งไม่ใช่ small cell carcinoma แล้ว มักเรียกรวมกันว่า non-small cell carcinoma (ICD-O3 M 8046/3) หรือ non-small cell lung cancer (NSCLC)(8) แต่ไม่ได้มีอยู่ใน classification เนื่องจากไม่ใช่ชื่อจำเพาะ เหตุผลในการรวมเรียก epithelial tumour ที่มีเซลล์ขนาดใหญ่กว่า NSCLC เนื่องจากสองสาเหตุใหญ่ คือ มะเร็งในกลุ่มนี้ไม่ค่อยตอบสนองดีนักต่อยาเคมีบำบัด ต่างจาก small cell carcinoma อีกสาเหตุหนึ่งในทางพยาธิวิทยา คือ สาเหตุที่ทำให้แพทย์หรือพยาธิแพทย์จำแนกชนิดไม่ได้ เนื่องจากปัจจุบันแพทย์นิยมทำ biopsy ขนาดเล็กด้วยวิธี trans-thoracic fine needle aspiration biopsy หรือวิธีให้ได้ชิ้นเนื้อขนาดเล็ก โดยไม่ต้องผ่าตัด แต่เมื่อชิ้นเนื้อที่ได้มีขนาดเล็ก มีเซลล์ที่เห็นจำนวนน้อย ทำให้การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาทำได้ยาก บางครั้งทำให้พยาธิแพทย์ไม่อาจบอกชนิดที่แน่นอนได้ และมักบอกเป็นขนาดเปรียบเทียบกับเซลล์แทน คือเป็น small cell carcinoma (ICD-O3 M 8041/3) หรือ non-small cell carcinoma (ICD-O3 M 8046/3) เท่านั้น หากเป็นไปได้ จำเป็นต้องตรวจพิเศษเพิ่ม หรือตัดชิ้นเนื้อเพิ่มเพื่อระบุชนิดที่แน่นอนต่อไป แต่ในหลายกรณีก็ทำไม่ได้ เนื่องจากผู้ป่วยอาการหนัก อาจเสียชีวิตเสียก่อน ทำให้มีประวัติเป็น non-small cell carcinoma อยู่อย่างนั้น

การระบุรหัส ICD-O morphology มีความสำคัญมากในการเก็บข้อมูลในทะเบียนมะเร็ง เพราะชื่อทางพยาธิวิทยาของเนื้องอกชนิดหนึ่งๆ อาจเปลี่ยนได้ตามความนิยมในแต่ละยุคสมัย หรือเมื่อมีข้อมูลด้านพันธุกรรมมายืนยันการตั้งชื่อใหม่ แต่รหัส ICD-O จะไม่เปลี่ยนแปลง โดยจะยังคงเป็นเลขเดิม แม้ว่าชื่อจะเปลี่ยนไปก็ตาม

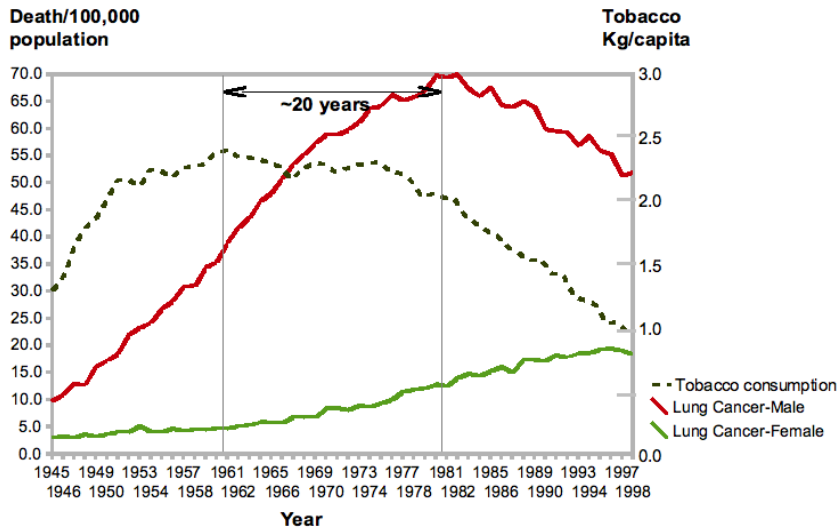
ในทางกลับกัน อาจมีการเปลี่ยนรหัส ICD-O morphology เมื่อเปลี่ยนรุ่นของรหัสเพื่อความเหมาะสม หรืออาจมีการจำแนกโรคเดิมเป็นโรคใหม่มากกว่า 1 โรค ในกรณีเช่นนี้ก็จะเพิ่มรหัสให้กับโรคนั้นๆ ด้วย ในกรณีนี้จะสามารถเทียบกลับได้ว่าโรคใหม่นั้นแต่เดิมใช้รหัสอะไร แต่ไม่สามารถบอกได้ว่าคนไหนบ้างในชื่อเดิมที่เข้าได้หรือควรจะเปลี่ยนเป็นรหัสใหม่ ปัญหาเช่นนี้ไม่ค่อยเกิดกับมะเร็งในกลุ่ม epithelial tumour แต่มักเกิดกับมะเร็งในกลุ่มเม็ดเลือด เนื่องจากมีการเปลี่ยนวิธีการจำแนกโรคบ่อยครั้ง ตามความรู้ทางภูมิคุ้มกันและพันธุกรรมที่เจริญขึ้น

ความถี่ของโรคมะเร็งปอดแต่ละชนิด จะได้กล่าวถึงในหัวข้อต่อไป เมื่อมีการวิเคราะห์ข้อมูลในทะเบียนมะเร็งต่างๆ ของประเทศไทย และจะได้นำไปเปรียบเทียบกับความถี่ของโรคที่พบในประชากรอื่นด้วย

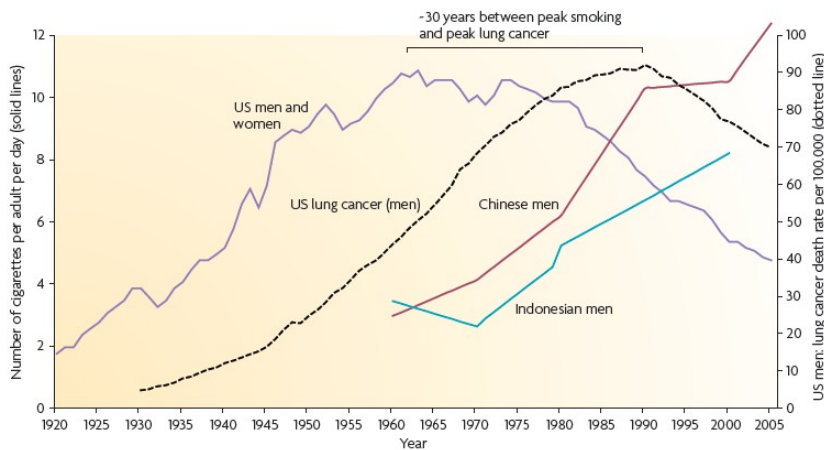
3.2 ปัจจัยเสี่ยง (risk factors)

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ที่อาจถือได้ว่าเป็นสาเหตุของมะเร็งปอดคือการสูบบุหรี่ อย่างไรก็ตามพบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ จากการสูบบุหรี่มีไม่เท่ากัน มะเร็งชนิด adenocarcinoma มีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่น้อยกว่าชนิด squamous cell carcinoma และ small cell carcinoma(9,10) การศึกษาโดยการใช้อยู่ไม่เดลทางสถิติเพื่อหา excess odds ratio (EOR)/pack-year ของมะเร็งชนิดต่างๆ ที่เกิดจากการสูบบุหรี่(11) พบว่า EOR/pack-year ของ squamous cell carcinoma, small cell carcinoma, large cell carcinoma และ adenocarcinoma มีค่า 0.58, 0.38, 0.31 และ 0.09 ตามลำดับ อาจคำนวณอย่างหยาบๆ ได้ว่ามะเร็งชนิด squamous cell carcinoma มีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่มากกว่าชนิด adenocarcinoma อยู่ถึง $0.58/0.09 = 6.4$ เท่า

ข้อมูลจากประเทศตะวันตกและออสเตรเลียที่มีสถิติการสูบบุหรี่เพิ่มสูงมาก ต่อมาหลังการรณรงค์ไม่สูบบุหรี่ อัตราการสูบก็นลดลงอย่างต่อเนื่อง พบว่าจะต้องใช้เวลานานประมาณ 20-30 ปี จึงจะเห็นการลดลงของอัตราอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งปอด(12,13) ดังรูปที่ 1 และ 2



รูปที่ 1 แนวโน้มอัตราการอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งปอดเทียบกับอัตราการบริโภคยาสูบในเพศชายในประเทศออสเตรเลีย(12)

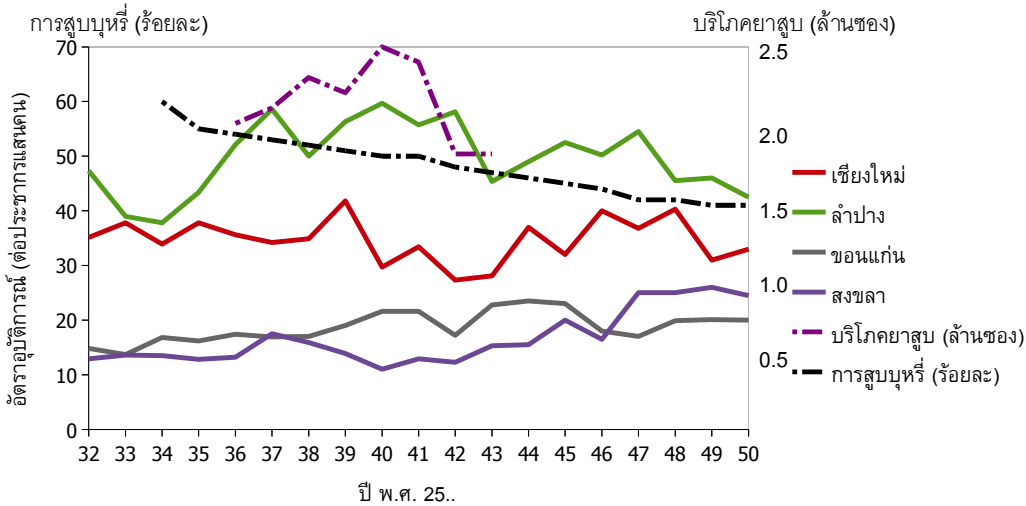


รูปที่ 2 แนวโน้มอัตราการอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งปอดเทียบกับอัตราการบริโภคยาสูบในเพศชายในประเทศสหรัฐอเมริกา(13)

Lopez *et al.*(14) สรุปประสบการณ์ระบาดวิทยาของการบริโภคยาสูบในประเทศพัฒนาแล้วเป็น 4 ระยะ ระยะที่ 1 มีอัตราการสูบบุหรี่มากในประชากรชาย ระยะที่ 2 ประชากรหญิงสูบบุหรี่เพิ่มขึ้นเป็นประมาณร้อยละ 50 ของชาย ระยะที่ 3 อัตราการสูบบุหรี่ในประชากรชายคงที่และเริ่มลดลง และเริ่มชะลอลงในประชากรหญิง และระยะที่ 4 อัตราการสูบบุหรี่ในเพศหญิงคงที่และเริ่มลดลง ขณะที่อัตราการสูบบุหรี่ในชายลดลงอย่างต่อเนื่อง

European Union Public Health Information System (EUPHIX, 2008) จัดให้ประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้อยู่ในระยะที่ 2 คือประชากรหญิงสูบบุหรี่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามเบื้องหลังทางวัฒนธรรมของไทยต่างจากตะวันตกมาก การเปรียบเทียบโดยตรงน่าจะไม่ถูกต้องนัก การศึกษาทั้งจากการสำรวจและคาดประมาณโดย SimSmoke simulation model(15) พบว่าสถิติการสูบบุหรี่ในประชากรชายไทยอายุ 15 ปีขึ้นไปลดลงประมาณร้อยละ 29 จากปี พ.ศ. 2534 ถึง พ.ศ. 2549 คือจากร้อยละ 60 ลงเหลือต่ำกว่าร้อยละ 45 และในประชากรหญิงอายุ 15 ปีขึ้นไปพบว่าลดลงประมาณร้อยละ 43 คือจากร้อยละ 5 ลงมาต่ำกว่าร้อยละ 3 แต่อย่างไรก็ตาม แม้จากการสำรวจพบว่าอัตราการสูบบุหรี่ในประชากรหญิงเพิ่มขึ้นระหว่างปี พ.ศ. 2547 ถึง 2549 ก็จริง แต่อัตราการสูบบุหรี่ในเพศหญิงของไทยไม่

ถึงร้อยละ 50 ของอัตราการสูบบุหรี่ในเพศชาย ดังนั้นถ้าจะนำไปเทียบกับขนาดวิทยาของการบริโภคยาสูบของประเทศตะวันตก ประเทศไทยน่าจะไม่คล้อยคลึงกับในประเทศทางตะวันตกเสียทีเดียว แต่ก็อาจเทียบได้กับระยะที่ 3 ที่อัตราการสูบบุหรี่ในเพศชายลดลงขณะที่ในเพศหญิงยังคงเพิ่มขึ้น ซึ่งถ้าเป็นเช่นนั้นจริง อัตราอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดน่าจะถึงจุดสูงสุดในไม่ช้า และจะเริ่มลดลง ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 แนวโน้มอัตราการอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งปอดเทียบกับอัตราการสูบบุหรี่ในเพศชายและการบริโภคยาสูบในประเทศไทย

เนื่องจากอัตราความชุกของการสูบบุหรี่ของชายไทยค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับประเทศอื่นๆ ในโลก และอัตราความชุกของการสูบบุหรี่ในหญิงไทยค่อนข้างต่ำมาก ดังนั้นแม้ว่าจะเป็นไปได้ที่ adenocarcinoma อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการได้รับควันบุหรี่ทางอ้อมจากผู้อื่น แต่ปัจจัยอื่นก็น่าจะเป็นสาเหตุที่สำคัญมากกว่า

แม้ว่าจะมีการศึกษาที่เชียงใหม่พบว่าการเคี้ยวเมี่ยง ซึ่งเป็นใบชาหมัก เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปอด(16) แต่พฤติกรรมนี้ก็จำกัดเฉพาะผู้สูงอายุทางภาคเหนือ จึงไม่สามารถอธิบายการเกิดมะเร็งในช่วงอายุอื่น และในภาคอื่นๆ ของประเทศที่ไม่ได้มีการเคี้ยวเมี่ยงได้ การศึกษาที่ลำปางพบว่าบุหรี่ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของมะเร็งปอดในทั้งสองเพศ

การศึกษาความแปรปรวนทางพันธุกรรมในคนเอเชีย ดูเหมือนว่าการขาดยีน GSTM1 และการเปลี่ยนแปลงของยีน CYP1A1 ตำแหน่ง 6235 จาก TC เป็น CC น่าจะทำให้โอกาสเป็นมะเร็งปอดสูงขึ้น(17) ยีนทั้งสองนี้มีส่วนสำคัญในการทำลายพิษของสาร benzo(a)pyrene ในบุหรี่ยั้นเอง จึงมีผลกับผู้ที่สูบบุหรี่

แม้ว่าจะมีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปอดเพิ่มขึ้นในผู้ที่ได้รับมลพิษทางอากาศ แต่ยังไม่มีการศึกษาว่าปัจจัยนี้มีส่วนต่อการเกิดมะเร็งปอดในประชากรไทยมากน้อยเพียงใด เช่นการศึกษาที่ลำปางไม่พบว่าการอยู่ในสภาพที่มีควันจากถ่านหินและฟืนมากก็ยังไม่พบว่ามีโอกาสเป็นมะเร็งปอด(18) อย่างไรก็ตามจะเห็นได้ว่าในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคใต้ที่มีสภาพเป็นชนบทมากกว่าภาคกลาง พบว่ามีอัตราการเกิดมะเร็งปอดต่ำกว่าเช่นกัน ดังนั้นอาจเป็นไปได้ที่สภาพแวดล้อมที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะทางอากาศ อาจมีผลต่อการเกิดมะเร็งปอด

การศึกษาเชิงเปรียบเทียบในจังหวัดเชียงใหม่พบว่านอกจากการสูบบุหรี่ โดยเฉพาะบุหรี่ยี่ห้อเองที่เรียกว่าชื้อโย ไม่สามารถอธิบายอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งปอดในผู้หญิงที่สูงมากในอำเภอสารภีเมื่อเทียบกับหญิงในอำเภอจอมทองที่มีอัตราการอุบัติการณ์มะเร็งปอดต่ำได้ และเสนอว่าการอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากการติดเชื้อราบางชนิด เช่น *Microsporium canis* อาจเป็นสาเหตุร่วมของมะเร็งปอดในหญิงในภาคเหนือได้(19)

การศึกษาโดยการสรุปจากการศึกษาต่างๆ ก่อนหน้าในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดในสหรัฐอเมริกา พบว่าประมาณ

ร้อยละ 10-15 ไม่ได้เกิดจากการสูบบุหรี่โดยตรง คาดว่าสัดส่วนในประเทศไทยจะสูงกว่านี้แต่ไม่มีการศึกษาโดยตรง ปัจจัยที่มีส่วนในการเกิดมะเร็งปอดในผู้ที่ไม่ได้สูบบุหรี่ได้แก่การได้รับรังสีจากกาซเรดอน ซึ่งเป็นสารกัมมันตรังสีที่เป็นอนุพันธ์ของยูเรเนียม ซึ่งแม้จะมีการกล่าวถึงผลของเรดอนในการเกิดมะเร็งปอดในประเทศไทยอยู่บ้าง แต่ไม่เคยมีการรายงานในวารสารทางการแพทย์อย่างเป็นทางการ นอกจากนี้ปัจจัยสำคัญที่มีผลอย่างชัดเจนได้แก่การได้รับควันบุหรี่ทางอ้อม และการได้รับมลพิษทางอากาศโดยเฉพาะภายในบ้าน แต่ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ไม่สูบบุหรี่ไม่สามารถอธิบายได้โดยปัจจัยเสี่ยงข้างต้น(20) ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้ก็คือส่วนใหญ่ของมะเร็งปอดในผู้หญิง และประมาณเกือบครึ่งหนึ่งของมะเร็งปอดในผู้ชายไทย

การศึกษาในระยะหลังๆ พบว่า body mass index (BMI) และเส้นรอบเอว (waist circumference) มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปอด(21,22) รายงานจากสหรัฐอเมริกาพบว่า BMI ที่เพิ่มขึ้นลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในผู้ที่สูบบุหรี่และเคยสูบบุหรี่ โดยมี Hazard ratio (HR) เมื่อเทียบ quintile สูงสุดกับต่ำสุด = 0.40 (95%CI: 0.22, 0.72) และ 0.61 (95%CI: 0.40, 0.94) ตามลำดับ ขณะที่เส้นรอบเอวที่เพิ่มขึ้น แต่ BMI ไม่สูง ลักษณะลพุง ดูเหมือนจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปอด แต่ยังไม่มีความนัยสำคัญทางสถิติ คือมีค่า HR = 1.56 (95%CI: 0.91, 2.69) และ 1.50 (95%CI: 0.98, 2.31) ตามลำดับ รายงานจากประเทศจีนพบปรากฏการณ์คล้ายกันในชายที่สูบบุหรี่ และไม่เห็นความสัมพันธ์กับชายที่ไม่สูบบุหรี่

ปัจจัยด้านการป้องกันโรคนั้น การศึกษา European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)(23) ของ IARC ซึ่งมีผู้เข้าร่วม 519,978 คน จาก 10 ประเทศ ระหว่างปี ค.ศ. 1992 ถึง 2000 ติดตามจนถึงปี ค.ศ. 2006 พบว่ามีผู้ป่วยมะเร็งปอดเกิดขึ้น 899 ราย ได้ข้อสรุปว่าผู้ที่มีการรับประทาน serum vitamin B6 และ methionine สูงกว่าค่ามัธยฐานมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอดต่ำกว่าคนที่มีการรับประทานต่ำกว่า แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับวิตามิน B2, B9, B12 และ homocysteine

นอกจากนี้ยังพบว่าการได้รับสารกัมมันตรังสีทำให้เกิดมะเร็งปอดได้เช่นกัน การศึกษาในคนญี่ปุ่นที่รอดชีวิตจากการได้รับรังสีจากระเบิดปรมาณูพบว่าผู้ที่ได้รับรังสีในระยะยาวมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma เพิ่มขึ้นกว่าคนปกติ(24)

มีรายงานว่าผู้ที่ได้รับไอระเหยจากยางมะตอย (asphalt หรือ bitumen) ซึ่งมี polycyclic hydrocarbon มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอดเพิ่มขึ้น(25) แต่บางรายงานก็ยังไม่สรุปเช่นนั้น โดยเมื่อหักอิทธิพลของตัวกวนที่สำคัญคือการสูบบุหรี่แล้ว พบความสัมพันธ์เพียงระดับอ่อนเท่านั้น โดยมีหรือไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ(26-28)

ควันจากการประกอบอาหารเป็นปัจจัยเสี่ยงอีกอย่างหนึ่งของมะเร็งปอดในหญิง ส่วนใหญ่ของรายงานเหล่านี้มาจากประเทศจีน ทั้งจีนแผ่นดินใหญ่ ฮองกง และไต้หวัน ซึ่งมักใช้วิธีปรุงอาหารด้วยวิธีผัดและทอด ซึ่งจะก่อให้เกิดควันจากน้ำมันฟุ้งกระจายในห้องครัว(29-32)

นอกจากนี้ยังมีผู้พบความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma เพิ่มขึ้นในหญิงจีนที่ไม่สูบบุหรี่ อาจมีความสัมพันธ์กับ polymorphism ของยีน excision repair cross-complementing group 1 (ERCC1) and group 2 (ERCC2)(33)

มีการกล่าวถึงควันจากรูปหรือกำยาน ว่ามีสารก่อมะเร็งบางอย่างอยู่ด้วย แต่ไม่มีหลักฐานทางระบาดวิทยาว่าการได้รับควันรูปหรือกำยานเพิ่มโอกาสเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปอด

ในปี ค.ศ. 1987 Syrjänen(34) จากประเทศฟินแลนด์ได้กล่าวถึงการพบ human papilloma virus (HPV) ใน squamous cell carcinoma ของอวัยวะอื่นที่ไม่ใช่ระบบอวัยวะสืบพันธุ์หรือช่องปาก และได้กล่าวถึงมะเร็งในปอดด้วย ในปี ค.ศ. 1989 Syrjänen และคณะ(35) ได้พบ HPV DNA type 6, 11, 16, 18 และ 30 โดยวิธี in situ hybridization ใน squamous cell carcinoma ของปอด 131 คน และต่อมาก็มีการพบเช่นเดียวกันในการศึกษาอื่นๆ เช่นในประเทศฝรั่งเศส(36) และประเทศจีน(37) ซึ่งในรายงานนี้ยังพบ HPV DNA ใน adenocarcinoma และ small cell carcinoma ด้วย ในปี ค.ศ. 2001 Chen และคณะ(38) ได้ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดในหญิงจีนไต้หวันที่ไม่สูบบุหรี่ ซึ่งมีทั้งชนิด adenocarcinoma และ squamous cell carcinoma และสรุปว่าการติดเชื้อ HPV type 16/18 เป็นสาเหตุสำคัญของมะเร็งปอดในหญิงจีนไต้หวันที่ไม่สูบบุหรี่ และมีรายงานเช่นเดียวกันในประเทศอื่นๆ อย่างต่อเนื่อง ต่อมา Chen และ

คณะ(39) ได้ทบทวนวรรณกรรมและเสนอความเห็นที่ HPV น่าจะเป็นสาเหตุที่สำคัญอย่างหนึ่งของ adenocarcinoma ในปอด โดยสรุปแล้ว ความเห็นจำนวนมากจนถึงปัจจุบันเน้นความสำคัญของการติดเชื้อ HPV ไปที่มะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma และในแพศหญิง การทบทวนวรรณกรรมล่าสุดโดย Li และคณะ(40) ในปี ค.ศ. 2009 เสนอว่าการติดเชื้อ HPV ในปอดน่าจะกระจายมาจากการติดเชื้อ HPV ในปากมดลูก ซึ่งอาจเป็นไปได้สองทาง คือ 1. ทางกระแสเลือด หรือ 2. ติดเชื้อผ่านทางมีการมีเพศสัมพันธ์โดยใช้ปาก แล้วผ่านลงไปสู่ปอดในภายหลัง และยังคงเน้นที่มะเร็งชนิด adenocarcinoma มากกว่า squamous cell carcinoma

นอกจาก HPV แล้ว ล่าสุดในปี ค.ศ. 2009 และ 2010 ยังมีรายงานพบ Epstein Barr virus(41) และ Merkel cell polyomavirus (MCPyV)(42) ในเนื้อเยื่อมะเร็งปอดอีกด้วย อย่างไรก็ตามไวรัสทั้งสองตัวหลังนี้ยังไม่มีการยืนยันจากการศึกษาอื่น

3.3 สารก่อมะเร็งและกระบวนการเกิดมะเร็ง (carcinogens and carcinogenesis)

IARC ได้จัดกลุ่มสารก่อมะเร็งเป็นกลุ่มใหญ่ 4 กลุ่ม และในกลุ่ม 2 ยังแบ่งย่อยอีก 2 กลุ่ม(43) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 กลุ่มของสารก่อมะเร็งในมนุษย์ตามการแบ่งของ International Agency for Research on Cancer (IARC)

Group	Description	Level of evidence	no. of agents
1	Carcinogenic to humans	sufficient evidence of carcinogenicity	107
2A	Probably carcinogenic to humans	limited evidence of carcinogenicity in humans, but sufficient in experimental animals	58
2B	Possibly carcinogenic to humans	inadequate evidence of carcinogenicity in humans, but sufficient in experimental animals	249
3	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans	inadequate evidence of carcinogenicity in humans and inadequate or limited in experimental animals	512
4	Probably not carcinogenic to humans	evidence suggesting lack of carcinogenicity in humans and in experimental animals	1

เมื่อพิจารณาเฉพาะสารก่อมะเร็งที่มีหลักฐานว่าสัมพันธ์กับมะเร็งปอด จะได้ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 สารก่อมะเร็งที่สัมพันธ์กับมะเร็งปอด(44-48)

Carcinogen	IARC Group	Other organs	Sources
Asbestos	1	mesothelium	insulator, insulator industry
Chromium	1	gastrointestinal tract, nasal cavity	chromate paint, chrome alloy industry, wood perservation
Arsenic	1	skin and some other cancers	industry, mining, environment
Beryllium	1		industry

bis-chloromethyl ether and chloromethyl ether	1		industry
Cadmium	1	prostate, stomach	Nickel-Cadmium battery, Cadmium industries
Nickel compounds	1	nasal sinuses, nasal cavity	Nickel refining
N-nitrosamines	1	oral, some other organs	cigarette smoking, betel chewing, salted fish, others
Particulate air pollution	?		air pollution
Radon	1		underground hematite mining
Silica dust, crystalline	1		ceramic, pottery, refractory brick, mining
Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)	1	many organs	diet, air, skin contact
Titanium dioxide	2B		titanium dioxide production industry

ก) บุหรี่

ในควันบุหรี่มีสารก่อมะเร็งหลายชนิด ทั้งในกลุ่ม N-nitrosamines และ PAH ทำให้บุหรี่ยจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดในการเกิดมะเร็งปอด นอกจากนี้อัตราการได้รับในประชากรยังสูงกว่าสารก่อมะเร็งอื่นๆ อย่างมาก ซึ่งสารก่อมะเร็งอื่นๆ มักได้รับในกลุ่มประชากรที่อยู่อาศัยหรือทำงานเกี่ยวข้องกับสารนั้นๆ โดยเฉพาะ แต่ประชากรมีการสูบบุหรี่กันทั่วไป และนอกจากผู้ที่สูบบุหรี่เองแล้ว ผู้ที่ได้รับควันบุหรี่จากผู้อื่นสูบก็นจะได้รับสารก่อมะเร็งเข้าไปด้วย นอกจากนี้หากไปยาสูบมีการปนเปื้อนกับสารก่อมะเร็งชนิดอื่น เช่น ยาฆ่าแมลงบางชนิด หรือสารเคมีที่ใช้ในกระบวนการปลูกและขั้นตอนการผลิตยาสูบมีโลหะหนักบางชนิดอยู่ด้วย ก็อาจเป็นสารก่อมะเร็งร่วมด้วยเช่นกัน

ข) แร่ใยหิน

asbestos หรือแร่ใยหินเป็นสารก่อมะเร็งปอดที่สำคัญอีกตัวหนึ่ง ซึ่งหากได้รับในปริมาณที่มากพอก็จะทำให้เกิดมะเร็งเยื่อหุ้มปอด ชนิด mesothelioma และมะเร็งปอดได้ โดยทั่วไปในปัจจุบันเชื่อว่า exposure rate ในประชากรทั่วไปน่าจะต่ำ เนื่องจากมีการควบคุมการใช้แร่ใยหินแล้ว ทำให้ไม่มีการใช้แร่ใยหินโดยตรงในประชากร แต่รายงานในปี ค.ศ. 2010 จากญี่ปุ่นมีหลักฐานว่าการได้รับฝุ่นแร่ใยหินที่ปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อมใกล้โรงงานที่ใช้แร่ใยหินสามารถเพิ่มการตายจากมะเร็งปอดได้(44) ซึ่งเป็นผู้ที่ได้รับแร่ใยหินจากการประกอบกิจการของโรงงานที่ใช้แร่ใยหินระหว่างปี ค.ศ. 1943 ถึง 1991 ดังนั้น การปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อมจากแร่ใยหินที่ยังคงกำจัดไม่หมด น่าจะมีส่วนในการเกิดมะเร็งปอดในประชากรได้ต่อไปอีกระยะหนึ่ง

ค) โลหะหนัก

เช่น Cadmium, Nickel, Chromium, Titanium มักจะได้รับในกลุ่มคนที่ทำงานเกี่ยวข้องกับสารนั้นๆ โดยตรง ไม่ว่าจะเป็นคนงานเหมือง คนงานโรงงาน หรือผู้ที่อยู่ในสภาพแวดล้อมที่ปนเปื้อนด้วยสารเหล่านั้น

ง) ฝุ่นหิน silica

เป็นปัญหาเกี่ยวกับผู้ที่ทำงานเกี่ยวกับเครื่องปั้นดินเผาทุกชนิด รวมไปถึงงานระเบิดและบดหิน ที่ทำให้เกิดฝุ่น silica ที่ละเอียดมาก เข้าไปสู่หลอดลมและถุงลมปอดได้

จ) ฝุ่นผงในอากาศ

สรุปได้ยากว่าฝุ่นชนิดใดในอากาศที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งปอดโดยตรง เนื่องจากฝุ่นผงในอากาศเป็นส่วนผสมของ

ฝุ่นสารหลายชนิด ซึ่งแต่ละชนิดก็มีคุณสมบัติในการก่อมะเร็งปอดไม่เท่ากัน

นอกจากสารก่อมะเร็งที่ได้รับแล้ว กระบวนการอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation) น่าจะมีส่วนในกระบวนการเกิดมะเร็งปอดและโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease)(49) ซึ่งเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน การกระตุ้น NF-kappaB การเปลี่ยนแปลง epithelial-to-mesenchymal transition และกระบวนการย่อยอื่นๆ ในการเกิดการอักเสบเรื้อรัง ซึ่งกระบวนการเหล่านี้ รวมไปถึงกระบวนการอื่นเช่น angiogenesis และ apoptosis ถูกกระตุ้นหรือเปลี่ยนแปลงโดยการได้รับควันบุหรี่

การเกิด adenocarcinoma อาจผ่านทาง EGFR-signalling pathway(24) โดยการศึกษาในคนญี่ปุ่นที่รอดชีวิตจากการได้รับรังสีจากระเบิดปรมาณูพบว่าผู้ได้รับรังสีที่มี short cytosine-adenine (CA) repeat (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 37 repeat) ของยีน epidermal growth factor receptor (EGFR) สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งชนิดนี้ แต่ไม่สัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่ได้รับ ขณะที่ผู้ที่มี long CA repeat มีความสัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่ได้รับ

นอกจากนี้กระบวนการเกิดมะเร็งยังเป็นกระบวนการที่รวมถึงการเปลี่ยนสารที่ได้รับให้มีฤทธิ์ในทางก่อมะเร็งมากขึ้น การทำลายพิษจากสารนั้น การซ่อมแซม DNA ที่ถูกทำลาย การทำลายเซลล์ที่ถูกทำลาย และอื่นๆ ซึ่งการศึกษายืนยันที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเหล่านี้ทำให้เห็นว่าสารก่อมะเร็ง มีเส้นทางในการเปลี่ยนแปลง และทำลาย DNA และทำให้เซลล์เปลี่ยนเป็นมะเร็งได้อย่างไร แต่ยืนยันไม่ได้เป็นสารก่อมะเร็งโดยตรง

3.4 การลุกลามของโรคและอัตราการรอดชีพ (disease progression and survival)

มะเร็งปอดเป็นมะเร็งที่เกิดขึ้นในหลอดลมขนาดต่างๆ ของปอด หรือเนื้อเยื่อปอด เนื่องจากปอดเป็นอวัยวะที่มีเลือดและหลอดน้ำเหลืองเลี้ยงมาก จึงมีการแพร่กระจายทางหลอดเลือดได้ง่าย รวมทั้งมีการกระจายทางระบบน้ำเหลืองด้วย การที่มีการแพร่กระจายทางหลอดเลือดได้ง่าย ทำให้มะเร็งปอดในระยะที่ 4 เกิดขึ้นได้ง่าย

โดยทั่วไปนิยมแบ่งการเจริญเติบโต ลุกลาม และแพร่กระจายของมะเร็งปอดโดยใช้ระบบ TNM ดังต่อไปนี้

การแบ่งระยะความรุนแรง (staging system) ของโรคมะเร็งปอด

ปัจจุบันใช้ระบบ TNM7 2009 การศึกษา TNM7 2009 Retrospective Study เป็นความร่วมมือขององค์กรนานาชาติ International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Joint Committee on Cancer (AJCC), และ International Union Against Cancer (UICC; Union Internationale Contre le Cancer ในภาษาฝรั่งเศส) ระบบ TNM7 ถูกประกาศให้ใช้ในปี ค.ศ. 2010 (พ.ศ. 2553) เป็นต้นไป ข้อมูลในวารสารต่างๆ และทะเบียนมะเร็งในประเทศไทยจึงยังคงใช้ระบบ TNM 6 2002 อยู่ทั้งสิ้น

การแบ่งระยะความรุนแรงของโรคมะเร็งปอดใน TNM6 ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2002 ไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงจาก TNM5 ซึ่งตีพิมพ์เมื่อปี ค.ศ. 1997 โดยเป็นผลจากการวิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วย 5,319 รายในอเมริกาเหนือ ใน TNM7 นี้เป็นการวิเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งปอด 100,869 ราย จากทวีปเอเชีย ออสเตรเลีย ยุโรป และอเมริกาเหนือ ระหว่างปี ค.ศ. 1990 ถึง 2000 คัดมาวิเคราะห์จำนวน 81,495 ราย ที่ถูกต้องตามเกณฑ์ที่กำหนด เป็น non-small cell 68,463 ราย และ small cell 13,032 ราย(4) จากข้อมูลนี้ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการจำแนกโรคจาก TNM6 เล็กน้อย

การแบ่งระยะของโรคตามระบบ TNM ใช้กับ non-small cell lung cancer (NSCLC) เท่านั้น ส่วนโรคในกลุ่ม small cell lung cancer (SCLC) จะมีการแบ่งอีกแบบหนึ่งซึ่งจะกล่าวต่อไปหลังจากนี้

ตารางที่ 6 นิยามของ T N M ตามการแบ่งระยะของโรคในระบบ TNM ของมะเร็งปอดในกลุ่ม NSCLC

	TNM6 (2002)	TNM7 (2009) เริ่มใช้ปี 2010
T	primary tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed or tumour proven	Not exist

	by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy	
T0	No evidence of primary tumour	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumour 3 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus, i.e., not in the main bronchus (1)	Subclassify T1 according to tumour size in <ul style="list-style-type: none"> • T1a: ≤ 2 cm and • T1b: > 2 cm but ≤ 3 cm
T2	Tumour with any of the following features of size or extent: <ul style="list-style-type: none"> • more than 3 cm in greatest dimension • involves main bronchus, 2 cm or more distal to the carina • Invades visceral pleura • Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung 	Subclassify T2 according to tumour size in <ul style="list-style-type: none"> • T2a: > 3 cm but ≤ 5 cm (or tumour with any other T2 description, but ≤ 5 cm) and • T2b: > 5 cm but ≤ 7 cm
T3	Tumour of any size that directly invades any of the following: chest wall (including superior sulcus tumours), diaphragm, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumour in the main bronchus less than 2 cm distal to the carina but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung	Reclassify <ul style="list-style-type: none"> • T2 tumours > 7 cm as T3 • T4 tumours by additional nodule/s in the same lobe of the primary tumours as T3
T4	Tumour of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule/s in the same lobe; tumour with malignant pleural effusion (2)	Reclassify <ul style="list-style-type: none"> • M1 tumours by additional nodule/s in another ipsilateral lobe as T4
Notes	1. The uncommon superficial spreading tumour of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximal to the main bronchus, is also classified as T1. 2. Most pleural effusions with lung cancer are due to tumour. In a few patients, however, multiple cytopathological examinations of pleural fluid are negative for tumour, and the fluid is non-bloody and is	

	not an exudate. Where these elements and clinical judgement dictate that the effusion is not related to the tumour, the effusion should be excluded as a staging element and the patient should be classified as T1, T2, or T3.	
N	Regional lymph nodes**	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed	Not exist
N0	No regional lymph node metastasis	No change
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension	No change
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node/s	No change
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node/s	No change
M	Distant metastasis	
MX	Distant metastasis cannot be assessed	Not exist
M0	No distant metastasis	No change
M1	Distant metastasis, includes separate tumour nodule/s in a different lobe (ipsilateral or contralateral)	Reclassify <ul style="list-style-type: none"> • T4 tumour by malignant pleural effusion as M1a Subclassify M1 in <ul style="list-style-type: none"> • M1a: separate tumour nodule/s in the contralateral lung; tumour with pleural nodules or malignant pleural (pericardial) effusion; and • M1b: distant metastasis

** The regional lymph nodes are the intrathoracic, scalene, and supraclavicular nodes.

cMX ไม่เหมาะสมเพราะการประเมินการแพร่กระจายของโรคสามารถทำได้โดยการตรวจร่างกายเท่านั้น ถ้าพยาธิแพทย์ไม่ทราบ cM MX ก็ไม่ควรจะมีอยู่ และถูกยกเลิกในระบบ TNM

pMX: ไม่มี; pM0: ไม่มี (ยกเว้นจาก autopsy)

อะไรที่ยังมีอยู่:

cM0 = ไม่มีการแพร่กระจายจากการประเมินทางคลินิก

cM1= มีการแพร่กระจายจากการประเมินทางคลินิก เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่ แพร่กระจายไปตับจากการตรวจ CT

pM1= มีการแพร่กระจายตรวจพบจากการตรวจทางพยาธิวิทยา เช่น needle biopsy

ถ้า cM1 (เช่น ประเมินว่ามีการกระจายไปตับ) ต่อมาเมื่อผลการตรวจชิ้นเนื้อเป็นลบ จะต้องเปลี่ยนเป็น cM0 ไม่ใช่ pM0

ตารางที่ 7 การแบ่งระยะของโรคในระบบ TNM ของมะเร็งปอดในกลุ่ม NSCLC

ก) Stage grouping, TNM6 (2002)

Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T1	N1	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stage IIIB	Any T	N3	M0
	T4	Any N	M0
Stage VI	Any T	Any N	M1

ข) Stage grouping, TNM7 (2009)

Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a,b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stage IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stage IIIB	Any T	N3	M0
	T4	N2	M0
Stage VI	Any T	Any N	M1

จะเห็นได้ว่าในระบบ TNM7 มีการเปลี่ยนแปลงในระยะของโรคในระยะ IB ถึง IIIB การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวได้

ประกาศให้ทุกประเทศเริ่มใช้ตั้งแต่ต้นปี พ.ศ. 2553 (ค.ศ. 2010) แต่เป็นที่แน่นอนว่าหลายแห่งในประเทศไทยยังไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลง ซึ่งจะทำให้การแบ่งระยะของโรคมืดมัวกันในแต่ละโรงพยาบาลได้

เหตุผลใหญ่ที่ทำให้ระบบ TNM ปัจจุบันตัด TX NX และ MX ออกไป เนื่องจากแพทย์จำนวนไม่น้อยไม่ได้พยายามตรวจวินิจฉัยให้ลึกที่สุด ไม่ว่าจะด้วยเหตุผลทางการแพทย์หรือไม่ก็ตาม จึงมีผู้ป่วยที่ไม่มีระยะที่แน่นอนค้างอยู่ในฐานข้อมูลจำนวนมาก แต่จากการศึกษาในการทำ TNM7 พบว่าในกรณีที่เป็น X โดยเฉพาะ MX แม้ไม่ได้ตรวจให้ถึงที่สุด ถ้าเป็น clinical MX (cMX) แล้ว ก็มักจะเป็น cM0 จึงกำหนดว่าถ้าตรวจร่างกายและตรวจพื้นฐานไม่คิดว่าการแพร่กระจายแล้ว ก็ให้ถือว่าเป็น cM0 โดยปริยาย และกรณีของ TX ก็เช่นเดียวกัน ให้ใช้ขนาดที่แพทย์ประเมินตั้งแต่ต้นโดยไม่ต้องตรวจอย่างละเอียดแต่อย่างใด ถ้าแพทย์คิดว่าก้อนเนื้ออกมีขนาดเท่าใด ก็ให้ลง T ไปตามนั้นได้เลย เช่นเดียวกับ N ถ้าแพทย์คิดว่าเป็น N อะไร ก็ลงไปตามนั้นเลย ไม่ต้องรอการตรวจอย่างละเอียด ส่วนถ้าการตรวจที่ละเอียดขึ้นจะเปลี่ยนแปลงไปเช่นใด ก็ให้เปลี่ยนตามที่หลัง ดังนั้นโดยระบบ TNM7 คาดว่าจะไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ไม่ทราบระยะของโรคอีกต่อไป เนื่องจากแพทย์จะไม่สามารถใช้ข้ออ้างในการให้ TX NX หรือ MX เพื่อไม่ทำอะไรต่อได้ ยกเว้นว่าแพทย์ไม่เขียน T N M ให้ประเมินได้เลย ก็จะมีผู้ป่วยที่ไม่สามารถประเมินระยะของโรคในฐานข้อมูล แต่ก็ก็จะถือว่าเป็นความบกพร่องของแพทย์หรือระบบบริการรักษาที่ไม่มีการลง T N M ทำให้เลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมไม่ได้

ยังมีการรายงานระยะของโรคอีกระบบหนึ่งที่ใช้กันในทะเบียนมะเร็งประชากรทั่วไป คือการรายงานเป็น 3 ระยะ localized, regional extension, และ advanced โดยไม่นับระยะ *in situ* หรือ stage 0 เนื่องจากในการทำทะเบียนมะเร็งจะถือว่าผู้ป่วย *in situ* tumour ยังไม่เป็นมะเร็ง เหตุผลที่ใช้ 3 ระยะเช่นนี้เนื่องจากความไม่แน่นอนในการแบ่งระยะ II และ III ออกจากกัน ซึ่งหลายครั้งแพทย์ตัดสินใจได้ยากหรือมีความไม่แน่นอนสูง แต่ในระยะที่ 1 นั้น ผู้ป่วยเป็นก้อนขนาดเล็ก และยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง การประเมินจึงค่อนข้างง่าย ส่วนระยะที่ 4 ก็ประเมินได้ง่ายจากการมีการแพร่กระจายออกนอกอวัยวะปฐมภูมิแล้ว ดังนั้น จึงนิยมแปลงระยะ 4 ระยะดังกล่าวเป็น 3 ระยะซึ่งเรียกว่า summary staging system(50) ดังนี้

ตารางที่ 8 การแบ่งความรุนแรงของโรคตามแบบ summary staging system เทียบกับแบบ TNM

summary staging system	approximate stage equivalent	description
<i>in situ</i>	stage 0	no penetration of the basement membrane of the tissue and no stromal invasion
localized	stage I	malignancy limited to organ of origin
regional	stage II or III	tumour extension beyond the limits of the organ of origin without being distant
distant	stage IV*	tumour cells that have broken away from the primary tumour, have traveled to other parts of the body, and have begun to grow at the new location
unknown	unknown	sufficient evidence is not available to adequately assign a stage

* ยกเว้น T4

การรายงานระยะของโรคจากทะเบียนมะเร็งประชากรต่างๆ จะใช้ระบบระยะของโรคอย่างง่ายนี้ เนื่องจากจะลดความไม่แน่นอนและการไม่ทราบระยะของโรคในผู้ป่วยในทะเบียนลงได้พอสมควร เนื่องจากทะเบียนมะเร็งประชากรจะเก็บข้อมูลทั้ง stage ที่แพทย์ประเมิน และหลักฐานของ extension ของโรคจากเวชระเบียนหรือแหล่งข้อมูลใดก็ตามที่พอจะระบุได้ ดังนั้นเมื่อรวมหลักฐานทั้ง stage และ extension เข้าด้วยกัน ก็พอจะประเมินได้ว่าผู้ป่วยอยู่ในระยะ

localized หรือ distant ได้ค่อนข้างชัด ส่วนรายชื่อที่เหลือให้เป็น regional แต่ถ้าไม่มีหลักฐานใดๆ ในแหล่งข้อมูลต่างๆ เลย จึงจะจัดเป็น unknown stage

การเปรียบเทียบระยะของโรครายง่ายกับ stage นั้นอาจหลวมล้ากันบ้าง ดังเช่น stage IV จะรวม T4, any N, any M แต่ distant จะนับแต่เฉพาะ M1 โดยไม่ได้สนใจ T และ N อย่างไรก็ตามเงื่อนไขเช่นนี้พบได้น้อย โดยทั่วไปจึงมักใกล้เคียงกัน

โดยที่ทะเบียนมะเร็งในประเทศไทยจะเก็บข้อมูลทั้ง stage และ extent ดังตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 9 รหัสระยะของโรค stage และ extent ในทะเบียนมะเร็งไทย

code	stage	extent
0	stage 0	
1	stage I or A	in situ
2	stage II or B	localized
3	stage III or C	direct extension to adjacent organs or tissues
4	stage IV or D	regional lymph nodes
5		distant metastasis
8		not applicable
9	unknown	unknown (or not staged)

ในการแปลง stage และ extent เป็น summary staging system มี algorithm ดังตารางต่อไปนี้ ตารางที่ 10 เงื่อนไขในการแปลง stage และ extent เป็นระบบ summary staging system

summary stage	stage code	and	extent code
localized	1	and	2
	1	and	8 or 9
	9	and	2
regional	2 or 3	and	3 or 4
	2 or 3	and	8 or 9
	9	and	3 or 4
distant	4	and	5
	4	and	8 or 9
	9	and	5
unknown*	9	and	8 or 9

* ถ้า stage code เป็น 9 แต่ extent code < 8 ให้ยึดตาม extent code และถ้า extent code เป็น 8 หรือ 9 แต่ stage code < 9 ให้ยึดตาม stage code ดังเงื่อนไขข้างบน

รายงานจากฐานข้อมูล national cancer database ของสหรัฐอเมริกา โดย Morgensztern และคณะ(51) ซึ่งวิเคราะห์แนวโน้มระยะของโรคมะเร็งปอดระหว่างปี ค.ศ. 1998 ถึง 2006 จากผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็น non-small cell lung cancer 877,518 ราย พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงในระยะของโรคในช่วงปี ค.ศ. 2000 ถึง 2001 โดยมีระยะที่ 1 ลดลงจากร้อยละ 27.5 เป็น 24.8 และระยะที่ 4 เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 35.4 เป็น 38.8 ผู้วิจัยเชื่อว่าเกิดจากการใช้ ¹⁸fluorodeoxyglucose-positron emission topography (PET) scan และการตรวจทางรังสีของสมองเป็นการตรวจปกติในผู้ป่วยมะเร็งปอด ซึ่งทำให้มีโอกาสพบมะเร็งในระยะลุกลามเพิ่มขึ้น ซึ่งก็อาจเป็นเหตุผลที่ดี เนื่องจากการเปลี่ยนระยะน่าจะยังไม่เกิดเนื่องจากการเปลี่ยนระบบ staging จาก TNM5 เป็น TNM6 ซึ่งเกิดขึ้นหลังปี ค.ศ. 2002 แล้ว นั้นหมายความว่าหากการตรวจก่อนการรักษาทำได้ไม่มากนัก เช่นในประเทศไทย ก็อาจพบโรคในระยะที่ 4 น้อยกว่าความเป็นจริงก็ได้ และทำให้อัตรารอดชีพของโรคในระยะก่อนลุกลามต่ำกว่าที่ควรจะเป็น

รายงานจากประเทศเนเธอร์แลนด์โดย de Jong และคณะ(52) ก็พบปรากฏการณ์เดียวกัน คือ มะเร็งปอดในระยะที่ 4 เพิ่มขึ้นทั้งในเพศชายและหญิง ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1996 จนถึงปี ค.ศ. 2002 ขณะที่ระยะที่ 1 ลดลงอย่างชัดเจนในช่วงเวลาเดียวกัน ขณะที่มะเร็งปอดในระยะที่ 2 ไม่เปลี่ยนแปลง และมะเร็งระยะที่ 3 ก็ดูจะมีแนวโน้มลดลงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น de Jong และคณะได้คาดว่าเหตุผลของการเพิ่มขึ้นของระยะที่ 4 น่าจะเกิดจากการใช้ PET scan ในการตรวจเพื่อจำแนกระยะเช่นเดียวกัน นั่นคือ ผู้ป่วยที่แต่เดิมหากไม่ตรวจด้วย PET scan จะถูกจัดอยู่ในระยะที่ 1, 2 หรือ 3 ถูกจัดใหม่ให้ไปเป็นระยะที่ 4 เนื่องจากพบการแพร่กระจายเมื่อมีการตรวจที่ดีขึ้น

ในประเทศไทยเพิ่งเริ่มมีการตรวจโดยวิธี positron emission tomography scan ในโรงพยาบาลบางแห่งในกรุงเทพฯ เท่านั้น และการตรวจภาพรังสีของสมองก็ยังไม่ได้ทำในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็นมะเร็งปอด โดยเฉพาะในต่างจังหวัด เหตุการณ์ดังกล่าวจึงไม่น่าจะพบในปัจจุบัน แต่อาจพบระยะที่ 4 เพิ่มขึ้นในอนาคตได้เช่นเดียวกัน และนอกจากนี้ ทะเบียนมะเร็งต่างๆ ยังไม่ได้รายงานระยะของโรคปอดอย่างเป็นทางการ เนื่องจากแพทย์มักไม่ได้ตรวจเพื่อหาระยะของโรคให้ครบถ้วน เพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่มาพบในระยะที่โรคเป็นมากแล้ว คือไม่ระยะที่ 3 ก็ระยะที่ 4 ซึ่งการรักษาไม่ได้ผลดีเช่นเดียวกัน แพทย์จึงไม่ได้พยายามที่จะใช้การตรวจที่มีราคาแพงแต่ไม่ได้ช่วยให้การรักษาดีขึ้นมากนัก

จากการศึกษาในทะเบียนมะเร็งต่างๆ สัดส่วนของระยะของโรคมะเร็งปอดทุกชนิดรวมกัน ซึ่งโดยส่วนใหญ่แล้วเป็นชนิด non-small cell carcinoma ไม่ได้เปลี่ยนแปลงแต่อย่างใด ยกเว้นในจังหวัดสงขลาพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่ทราบระยะมีแนวโน้มลดลงจากร้อยละ 57 ลงมาเป็นร้อยละ 47 ซึ่งสะท้อนการตรวจวินิจฉัยเพื่อหาระยะที่ดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม สัดส่วนใหญ่ของมะเร็งที่ไม่ทราบระยะก็ยังคงเป็นมะเร็งระยะลุกลาม ซึ่งทำให้แพทย์ไม่ได้พยายามหาระยะของโรคให้แน่นอน เพื่อหลีกเลี่ยงการตรวจที่รุกรานหรือมีราคาสูงเกินความจำเป็นในผู้ป่วยที่มีอาการหนักแล้ว

ตารางที่ 3.2.5 แสดงระยะของโรคในแต่ละทะเบียนมะเร็ง เห็นได้ว่ากรุงเทพฯ มีการเก็บข้อมูลระยะของโรคไม่ครบถ้วนเป็นจำนวนมาก เห็นได้จากมีผู้ป่วยที่ไม่ทราบระยะในสัดส่วนที่มากกว่าทะเบียนมะเร็งในจังหวัดอื่นๆ ทั้งนี้เป็นข้อจำกัดของทะเบียนมะเร็งที่ทำในประชากรจำนวนมาก และมีโรงพยาบาลที่ต้องเก็บข้อมูลจำนวนมาก อาจพอสรุปได้ว่าพบโรคในระยะแรก (ระยะที่ 1) ได้น้อยมาก พบโรคในระยะสุดท้าย (ระยะ 4) ระหว่างร้อยละ 14 ถึง 41 และผู้ป่วยที่ไม่ทราบระยะของโรคมี่ประมาณร้อยละ 44 ถึง 53 ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่น่าจะเป็นผู้ป่วยในระยะท้ายเช่นกัน

ตารางที่ 11 ร้อยละของระยะ summary stage ของโรคมะเร็งปอดในทะเบียนมะเร็งประชากรต่างๆ ในประเทศไทย ช่วงปี พ.ศ. 2541-2543

	localized (%)	regional (%)	advanced (%)	unknown (%)
เชียงใหม่	2	31	14	53
ลำปาง	0	14	34	52

ขอนแก่น	0	6	41	53
กรุงเทพ	0	3	6	92
สงขลา	0	29	27	44

จะเห็นได้ว่ามะเร็งปอดในระยะที่ 1 ในประเทศไทยนั้นแทบจะไม่มีเลย และหากไม่นับทะเบียนมะเร็งกรุงเทพ ซึ่งมีสัดส่วนของผู้ที่ไม่ทราบระยะมากถึงกว่าร้อยละ 90 จะพบว่าประมาณร้อยละ 50 ไม่ทราบระยะ และหากทราบระยะ ก็มักจะเป็นระยะสุดท้าย ยกเว้นทะเบียนมะเร็งเชียงใหม่ ความแตกต่างในระยะของโรคระหว่างทะเบียนต่างๆ ที่มากอย่างเด่นชัดเช่นนี้น่าจะเกิดเนื่องจากการตรวจของแพทย์ในแต่ละพื้นที่ที่แตกต่างกัน ไม่เป็นมาตรฐานเหมือนกันทั้งประเทศ หรือเกิดจากการเก็บข้อมูล และการลงทะเบียนของทะเบียนมะเร็งที่มีความเข้าใจแตกต่างกัน ทำให้ไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่าการกระจายของระยะของโรคมะเร็งปอดในประเทศไทยเป็นเช่นใดแน่

การแบ่งระยะของโรค small cell lung cancer (SCLC) ไม่นิยมใช้ระบบ TNM เนื่องจากไม่สามารถบ่งบอกอัตราการรอดชีพได้ดี จึงมีการจัดแบ่งเป็น 2 ระยะเท่านั้น คือ limited disease หรือ limited-stage SCLC กับ extensive disease หรือ extensive-stage SCLC ในระยะ limited disease นั้น โรครักษาอยู่เฉพาะในปอดเพียงข้างเดียว และมีการแพร่กระจายไปที่ regional lymph node เท่านั้น ระยะ extensive disease ใช้กับโรคที่เกินจาก limited disease ไปแล้ว เทียบได้กับระยะที่ 4 ในระบบ TNM โดยสรุปนั้นคือใน SCLC จะแบ่งระยะเป็นเพียง ต่ำกว่าระยะที่ 4 และระยะที่ 4 เท่านั้น

อัตราการรอดชีพ (survival) ของมะเร็งปอด

อัตราการรอดชีพสัมพัทธ์อย่างหยาบ (crude relative survival rate) ของประเทศสหรัฐอเมริกา อังกฤษ(53) และไทย (ข้อมูลจากทะเบียนมะเร็งประชากร 4 จังหวัด คือ เชียงใหม่ ลำปาง ขอนแก่น และสงขลา) เป็นดังตารางที่ 12

ตารางที่ 12 อัตราการรอดชีพสัมพัทธ์ของประเทศสหรัฐอเมริกา อังกฤษ และไทย

อัตราการรอดชีพสัมพัทธ์	สหรัฐอเมริกา	อังกฤษ	ไทย
1 ปี	40%	26-29%	30-60%
3 ปี	19%	NA	18-30%
5 ปี	15%	7-8%	9-13%

ความแตกต่างกันของอัตราการรอดชีพสัมพัทธ์โดยรวมในแต่ละประเทศ อาจแตกต่างกันได้จากสัดส่วนของระยะของโรคที่พบในประเทศนั้นๆ ในสหรัฐอเมริกาพบโรคในระยะต้นๆ มาก จึงทำให้อัตราการรอดชีพสัมพัทธ์ 5 ปีนานกว่าประเทศอื่น

เมื่อแบ่งตามระยะของโรค อัตราการรอดชีพที่ 5 ปี (ยกเว้นประเทศแคนาดาที่รายงานที่ 2 ปี) เป็นดังตารางที่ 12(54-56)

ตารางที่ 12 อัตรารอดชีพที่ 5 ปีของประเทศสหรัฐอเมริกา อังกฤษ และแคนาดา (อัตรารอดชีพ 2 ปี) แบ่งตามระยะของโรค

ระยะของโรค	สหรัฐอเมริกา	อังกฤษ	แคนาดา (2 ปี)
stage 1	38%	43-73%	55.3%
stage 2	20%	25-46%	43.7%
stage 3	8%	7-9%	26.8%
stage 4	2%	2-13%	5.7%

หมายเหตุ: ข้อมูลแบ่งตามระยะของโรคในประเทศไทยรายงานไม่ได้เนื่องจากมีสัดส่วนผู้ป่วยที่ไม่ทราบระยะจำนวนมาก

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่าอัตรารอดชีพสัมพัทธ์ที่ 1 ปี โดยรวมแล้วก็ไม่ต่างกันมากนัก คืออยู่ในช่วงร้อยละ 30-40 และที่ 5 ปีตกจากร้อยละ 10-15 ระยะที่ 1 มีการพยากรณ์โรคดีที่สุด คืออยู่ได้ถึง 5 ปีประมาณร้อยละ 40-70 และแย่งตามระยะของโรค จนถึงร้อยละ 2-10 ที่ระยะที่ 4

แม้ว่าการรักษาจะไม่ได้ให้อัตราการรอดชีพที่ดีก็ตาม แต่การรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) ก็เป็นวิธีที่จะช่วยให้ผู้ป่วยและญาติมีการเตรียมตัวพร้อมรับกับความเจ็บปวดและความตายได้ดี จึงเป็นสิ่งที่ต้องทำเสมอในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอด

อัตรารอดชีพสัมพัทธ์ในประเทศแถบยุโรปช่วงปี ค.ศ. 2000-2002 ดีขึ้นกว่าช่วงปี ค.ศ. 1900-1994 โดยรวมประมาณร้อยละ 9-11(57) แต่ไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงชัดเจนระหว่างปี ค.ศ. 2000 ถึง ค.ศ. 2004(58) โดยที่อัตรารอดชีพสัมพัทธ์ 5 ปีในยุโรปช่วงปี ค.ศ. 2000 ถึง ค.ศ. 2004 อยู่ระหว่างร้อยละ 10-16(58)

ปัจจัยที่อาจมีผลต่อการลุกลามของโรค

มีการศึกษาในระยะหลังในโรคมะเร็งหลายชนิดว่ามีปัจจัยใดบ้างที่ทำให้มะเร็งลุกลามได้เร็วหรือช้าลง ส่วนใหญ่จะศึกษาเพื่อหาการรักษาที่จะชะลอหรือหยุดยั้งการลุกลามของมะเร็ง ซึ่งการศึกษาด้าน angiogenesis ก็เป็นที่นิยมกันมาก นอกจากนี้การศึกษาแบบ case control ของ Terzidis และคณะ(59) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น NSCLC พบ serum leptin สูงกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งผู้วิจัยวิจารณ์ว่าอาจเป็นผลผ่านกระบวนการโดยตรงหรือโดยอ้อมของภาวะผอมแห้งที่เกิดจากโรค (คือเป็นผล) ก็ได้ หรือในอีกด้านหนึ่ง เนื่องจาก leptin มีคุณสมบัติกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ในปอด การที่ serum leptin สูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วย อาจแสดงถึงกระบวนการ tumour promotion ของ NSCLC (คือเป็นสาเหตุ) ก็ได้ ทั้งนี้การศึกษาแบบ case control เช่นนี้ไม่อาจบอกความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ เพราะการตรวจหาระดับ serum leptin ทำในขณะที่ผู้ป่วยเป็นโรคแล้ว จึงยังไม่มีข้อสรุป

3.5 อาการและอาการแสดง (signs and symptoms)

ประมาณร้อยละ 5-25 ของผู้ป่วยมะเร็งปอดไม่มีอาการใดๆ และตรวจพบโดยบังเอิญโดยการตรวจภาพรังสีของปอดด้วยเหตุอื่น(60,61) ผู้ป่วยมะเร็งปอดในกลุ่ม NSCLC มักมีอาการหายใจลำบาก ไอ เจ็บหรือแน่นหน้าอก ไอเป็นเลือด (มักเกิดกับผู้ป่วยที่เป็น squamous cell carcinoma) อาจมีอาการเสียงแหบหรือไม่มีเสียงได้ด้วย หากก้อนอยู่ที่กลีบบนของปอดด้านขวา เนื่องจากการกระจายของโรคอาจไปทำลายเส้นประสาท recurrent laryngeal บางคนอาจมีอาการปอดอักเสบติดเชื้อ ผู้ป่วย adenocarcinoma มักไม่ค่อยมีอาการ บางรายอาจตรวจพบโดยบังเอิญในการตรวจภาพรังสีของปอด(62,63) หรือการคัดกรอง

ผู้ป่วยที่เป็น small cell lung cancer (SCLC)(61) มีอาการต่างจากผู้ป่วย NSCLC โดยที่มักมาพบแพทย์ด้วยการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ประมาณร้อยละ 10 มาพบด้วยกลุ่มอาการอุดกั้นเส้นเลือด superior vena cava คือ มีเลือดคั่งบริเวณคอและใบหน้า เนื่องจากเลือดไหลกลับสู่หัวใจลำบาก ผู้ป่วย SCLC มักไม่ค่อยมีอาการหายใจมีเสียงครีคราด (stridor) และไอเป็นเลือด

อาการของโรคที่แพร่กระจายคือน้ำหนักลด เจ็บในท้องเนื่องจากการลุกลามไปตับ ต่อมหมวกไต และตับอ่อน หากมีการแพร่กระจายไปยังกระดูก ก็อาจมีอาการปวดในกระดูกบริเวณที่แพร่กระจายไป ประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วย SCLC มีอาการของการแพร่กระจายไปยังสมอง คือมีอาการชา แขนขาอ่อนแรง หรืออาการอื่นๆ ทางระบบประสาท

กลุ่มอาการ paraneoplastic พบบ่อยในโรคมะเร็งปอด แต่กลุ่มอาการทางต่อมไร้ท่อและ paraneoplastic พบในมะเร็งชนิด adenocarcinoma น้อยกว่าชนิดอื่นๆ

มะเร็งชนิด SCLC มักมีอาการทางต่อมไร้ท่อได้บ่อย เนื่องจากมะเร็งชนิดนี้มีต้นกำเนิดมาจากเซลล์ต่อมไร้ท่อ และยังคงหลังฮอร์โมนบางชนิดได้ บางรายมีอาการคล้ายฮอร์โมนเป็นปกติจากต่อมใต้สมอง ซึ่งทำให้แสดงอาการผิดปกติทางฮอร์โมนได้หลายระบบ ประมาณร้อยละ 10 มีอาการผิดปกติของฮอร์โมน ACTH ผู้ที่มีภาวะเบาหวานแฝงอยู่แล้วก็จะแสดงอาการเบาหวานออกมาได้ แต่กลุ่มอาการ Cushing พบได้น้อย อาจเนื่องจากการผู้ป่วยมักเสียชีวิตเร็วจากโรค ทำให้มีอาการยังไม่ทันแสดงออก นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เป็น SCLC ยังแสดงอาการผิดปกติทางระบบฮอร์โมนได้อีกหลายชนิด และยังมีอาการทางกลุ่ม paraneoplastic อย่างอื่นได้บ่อยกว่าผู้ที่เป็น NSCLC

อาจแบ่งกลุ่มอาการของมะเร็งปอดได้ดังนี้(62)

อาการทั่วไป

- น้ำหนักลด เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย มีไข้

อาการเฉพาะที่

- อาการจากการมีเนื้องอกภายในหลอดลม และ/หรือ ลุกลามไปที่อวัยวะข้างเคียง เช่น ผื่นทรวงอก กระดูกสันหลัง
- ไอ หายใจลำบาก หายใจมีเสียงหวีด (wheeze) หรือครีคราด (stridor) ไอออกเลือด
- เจ็บหน้าอกหรือหลัง
- ปอดอักเสบจากการอุดกั้นหลอดลม และอาจเห็นช่องว่างจากภาพถ่ายรังสี
- น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion)

อาการจากการลุกลาม mediastinum

- การกดเบียดหรือทำลายเส้นประสาท:
 - เส้นประสาท recurrent laryngeal nerve ทำให้เกิดอาการเสียงแหบ ไม่มีเสียง
 - เส้นประสาท phrenic ทำให้เกิดอาการกระบังลมเป็นอัมพาต หายใจโดยใช้กระบังลมไม่ได้
 - เส้นประสาท sympathetic เกิดอาการ Horner syndrome คือ มีหนังตาตก (ptosis) หรือหนังตาล่างยกสูงขึ้น (upside-down ptosis) รูม่านตาหดเล็ก (miosis) เหงื่อออกน้อยหรือไม่มีเหงื่อออก (anhidrosis) ข้างเดียวกับที่เส้นประสาทถูกทำลาย ม่านตาตอบสนองต่อแสงช้า (dilation lag) ดายูบเข้าไปในเบ้าตา มากกว่าปกติ (enophthalmos) ciliospinal reflex หายไป ตาแดงจากการมีเลือดออกในเยื่อ (bloodshop)

conjunctiva) หน้าบวมข้างเดียวกับข้างที่เส้นประสาทถูกทำลาย(64)

- กลุ่มเส้นประสาท brachial จากก้อนมะเร็งที่เกิดบริเวณกลีบบนของปอด ทำให้เกิดอาการแขนขาหรืออ่อนแรง
- การอุดตันเส้นเลือดแดงใหญ่ superior vena cava ทำให้หน้าบวมคล้ำข้างเดียวจากเลือดดำคั่ง
- การลุกลามเข้าเยื่อหุ้มหัวใจ ทำให้เกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion) หรือกดเบียดหัวใจจนหัวใจบีบตัวไม่ได้ (cardiac tamponade) และหัวใจวาย
- การลุกลามถึงชั้นกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้หัวใจเต้นผิดปกติหรือหัวใจวาย
- การลุกลามหลอดอาหาร ทำให้กลืนลำบาก เกิดท่อต่อระหว่างหลอดลมกับหลอดอาหาร (brochoesophageal fistula) ทำให้มีการสำลักอาหาร
- การลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองกลุ่ม mediastinal ทำให้เกิดน้ำในเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion)

อาการจากการแพร่กระจายของโรค

- อาการผิดปกติที่อวัยวะที่มะเร็งแพร่กระจายไป

กลุ่มอาการ paraneoplastic

- กล้ามเนื้ออักเสบแบบ dermatomyositis/polymyositis
- นิ้วป้อม (clubbing of finger)
- hypertrophic pulmonary osteoarthropathy
- อาการทางสมองแบบ encephalopathy
- ปลายประสาทอักเสบ peripheral neuropathy
- กลุ่มอาการ myasthenic (รวมถึง Lambert-Eaton)
- transverse myelitis
- progressive multifocal leukoencephalopathy

กลุ่มอาการทางฮอร์โมนต่อมไร้ท่อ

- parathyroid hormone like substance: แคลเซียมในเลือดสูง (hypercalcemia)
- inappropriate antidiuretic hormone: โซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia)
- ACTH: กลุ่มอาการ Cushing ผิวน้ำคล้ำ (hyperpigmentation)
- serotonin: กลุ่มอาการ carcinoid
- gonadotropins: เต้านมโตในผู้ชาย (gynecomastia)
- melanocyte-stimulating hormone: ผิวน้ำคล้ำ (increased pigmentation)
- น้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) น้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia)
- hypercalcinonemia

- growth hormone สูง
- prolactin สูง (prolactinemia)
- การหลั่ง vasoactive intestinal peptide มากผิดปกติ: ท้องเสีย ท้องเดิน

อาการผิดปกติของเลือดและการแข็งตัวของเลือด

- disseminated intravascular coagulation (DIC)
- มีก้อนเลือดในหลอดเลือดดำเป็นซ้ำๆ recurrent venous thrombosis
- ผนังด้านในหัวใจอักเสบแบบไม่ติดเชื้อ (nonbacterial thrombotic (marantic) endocarditis)
- ชีต (anemia)
- โปรตีนในเลือดผิดปกติ (dysproteinemia)
- เม็ดเลือดขาวในเลือดสูง (granulocytosis)
- เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูง (eosinophilia)
- อัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia)
- พบเม็ดเลือดขาวและเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในเลือด (leukoerythroblastosis)
- มี plasma cell ในไขกระดูกมากผิดปกติ (marrow plasmacytosis)
- เกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)

อื่น ๆ (พบน้อยมาก)

- Henoch-Shoenlein purpura
- ไตอักเสบแบบ glomerulonephritis และกลุ่มอาการ nephrotic
- กรดยูริกในเลือดต่ำ (hypouricemia) และเอ็นไซม์ amylase สูง (hyperamylasemia)
- amyloidosis
- เลือดเป็นกรดจากการดแลกติก (lactic acidosis)
- systemic lupus erythematosus

3.6 การวินิจฉัยโรค (diagnosis)

เมื่อผู้ป่วยมีอาการที่ทำให้สงสัยว่าจะมีก้อนหรือสิ่งผิดปกติในปอด แพทย์จะทำการตรวจร่างกาย และถ่ายภาพรังสีตามปกติก่อน เพื่อดูว่ามีพยาธิสภาพบริเวณใดของปอด เป็นก้อนที่ตำแหน่งใด หรือกระจายเล็กน้อยเพียงใด เมื่อสงสัยมะเร็งปอด แพทย์ยังคงใช้วิธีใดก็ได้เพื่อจะให้ได้เซลล์หรือชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัยขั้นสุดท้าย (65) โดยมีทางเลือกที่จะส่องกล้องตรวจภายในหลอดลม (fiberoptic bronchoscopy) ส่องกล้องตรวจใน mediastinum (mediastinoscopy) เมื่อก้อนลุกลามเข้า mediastinum หรือใช้เพื่อหาว่าก้อนในปอดลุกลามเข้าต่อมน้ำเหลืองใน mediastinum แล้วหรือยังเพื่อการประเมินระยะของโรค หรือ transthoracic biopsy หรือ fine needle aspiration cytology (FNA) ซึ่งมีความไวในการพบเซลล์ผิดปกติประมาณร้อยละ 70-90 การตรวจหาเซลล์มะเร็งจากเสมหะมีอัตราการพบมีประมาณร้อยละ 80-90(65) นอกจากนี้หากผู้ป่วยมี pleural effusion การตรวจเพื่อหาเซลล์มะเร็งในน้ำนั้นก็ช่วยในการวินิจฉัยโรค และหากมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง การตัดต่อมน้ำเหลืองเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยาก็เป็นวิธีที่เหมาะสม เนื่องจากก้อนเนื้ออกอาจอยู่ในตำแหน่งต่างๆ ของปอด การเข้าถึงเนื้อมะเร็งจึงอาจต้องใช้วิธีต่างๆ กัน จึงบอกไม่ได้ว่ามีวิธีใดวิธีหนึ่ง

ที่จะดีที่สุด ทั้งนี้แพทย์จำเป็นต้องเลือกวิธีที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

ก่อนที่อยู่ส่วนกลางลำตัว แพทย์มักใช้วิธี bronchoscopy เพื่อส่องดูก้อนหรือสภาพภายในหลอดลม และหากไม่เห็นก้อนชัดเจนอาจใช้น้ำเข้าล้างหลอดลม (bronchoalveolar lavage) เพื่อเก็บเซลล์ส่งตรวจทางเซลล์วิทยา หรือหากเห็นก้อนชัดเจนก็ใช้เข็มเจาะก้อนเพื่อให้ได้เซลล์มาตรวจทางพยาธิวิทยา ก่อนที่อยู่บริเวณชายปอด แพทย์อาจเลือกทำ transthoracic biopsy หรือ fine needle aspiration cytology (FNA) ซึ่งระยะหลังนี้เพื่อให้เจาะได้ถูกต้องก่อน แพทย์มักทำโดยใช้ ultrasound หรือ CT เพื่อระบุตำแหน่งที่แน่นอนเสียก่อน เป็นที่น่าสังเกตว่าก้อนที่มีขนาดเล็กจะมีโอกาสเจาะได้ขึ้นเนื้อหรือเซลล์น้อยกว่าก้อนที่มีขนาดใหญ่หรือติดกับอวัยวะอื่นที่อยู่คงที่ เพราะก้อนที่มีขนาดเล็กจะขยับเคลื่อนที่ได้ ทำให้มีโอกาสเจาะได้เนื้อหรือเซลล์น้อยกว่าก้อนใหญ่ที่ไม่เคลื่อนที่

ในปัจจุบันการตรวจเพื่อประเมินการลุกลามของโรคมะเร็งปอดไปยังต่อมน้ำเหลืองในช่อง mediastinum และที่ซั้วปอด (hilar) ยังคงเป็นวิธี mediastinoscopy ผ่านทางการเจาะผิวหนังบริเวณก้านคอ แต่การศึกษาในระยะหลังๆ จากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมจำนวนหนึ่ง(66-69) และจากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมแบบ systematic review (70,71) แสดงให้เห็นว่า endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) น่าจะใช้แทน mediastinoscopy ได้ โดยมี pooled specificity เป็น 1.00 (95% CI 0.92 to 1.00) และ pooled sensitivity เป็น 0.88 (95% CI 0.79 to 0.94). และมีภาวะแทรกซ้อนต่ำ

ตรวจการทำงานของปอด (lung function test) เมื่อประเมินว่าน่าจะผ่าตัดได้ การตรวจเลือดหา tumour marker ไม่ใช่วิธีที่ทำเป็นประจำ จะตรวจเฉพาะเมื่อมีอาการทางฮอริโมนหรือกลุ่มอาการ paraneoplastic บางอย่างที่มีความผิดปกติที่ตรวจได้ทางเลือดเท่านั้น

เนื่องจากปอดเองเป็นอวัยวะที่มีมะเร็งแพร่กระจายมาจากอวัยวะอื่นได้บ่อยเช่นกัน โดยเฉพาะจากช่องท้อง การศึกษาส่วนหนึ่งจึงเน้นไปทางการใช้ marker เพื่อย้อมเซลล์หรือชิ้นเนื้อที่เป็น adenocarcinoma เพื่อบอกให้แน่ชัดว่าเนื้องอกนั้นเกิดขึ้นที่ปอดเองหรือไม่(72,73) ขณะที่ squamous cell carcinoma มักบอกได้ไม่ยาก เพราะการแพร่กระจายมักมาจากอวัยวะบริเวณลำคอ

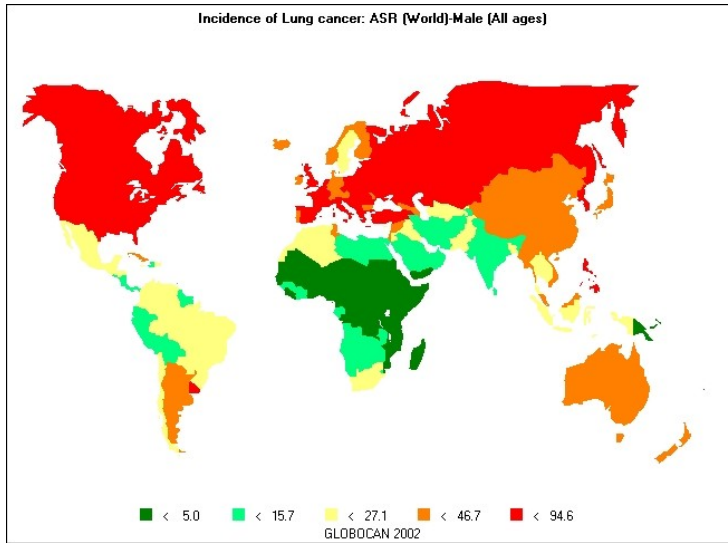
การศึกษาเพื่อหาวิธีวินิจฉัยโรคปอดในอนาคต มุ่งหาวิธี non-invasive เช่น หาวิธีที่ไวมากๆ ในการวินิจฉัยเซลล์มะเร็งจากเสมหะ(74) การจำแนกชนิดของ NSCLC จากเซลล์จำนวนน้อยที่เจาะหรือเก็บได้(72) นอกจากนี้ positron emission computed tomography (PET) scan นอกจากจะช่วยในการตรวจหาการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะต่างๆ ดังเช่นที่ทำให้พบมะเร็งระยะที่ 4 มากขึ้นแล้ว(51,52) ด้วยการที่เป็นเทคนิคในการตรวจทางภาพถ่ายรังสีเพื่อหาการทำงานของเซลล์มะเร็ง โดยการหา marker ที่จำเพาะต่อมะเร็งชนิดต่างๆ ก็จะช่วยให้การวินิจฉัยไม่จำเป็นต้องได้เซลล์ออกมาตรวจเช่นในอดีตก็เป็นได้(75) หรือในที่สุดอาจนำไปสู่การจำแนก classification แบบใหม่ที่ใช้ความรู้อื่นๆ เพิ่มเติมจากการใช้รูปร่างของเซลล์เช่นที่ใช้ในปัจจุบัน โดยร่วมกับการศึกษาทาง immunohistochemistry และ/หรือ molecular ด้วย(76) ซึ่งจะทำให้การจำแนกชนิดของมะเร็งมีความซับซ้อนมากขึ้น และต้องใช้วิธีการที่ซับซ้อนมากขึ้นด้วย

3.7 อัตราอุบัติการณ์ อัตราความชุก และอัตราตาย (incidence, prevalence and mortality)

อัตราอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งปอด

จากการคาดประมาณของ International Agency for Research on Cancer (IARC) ประเทศไทยจัดอยู่ในกลุ่มประเทศที่มีอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดระดับปานกลางดังรูปที่ 3.2.1 (Ferlay, *et al.*, 2004) แม้ว่าอัตราอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดในประเทศแถบทวีปยุโรปและอเมริกาเหนือจะสูงมาก แต่ในหลายประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา คานาดา อังกฤษ และออสเตรเลีย ก็มีแนวโน้มว่าอัตราอุบัติการณ์กำลังลดลงอย่างต่อเนื่องโดยเฉพาะในเพศชาย เนื่องจากมาตรการควบคุมการบริโภคยาสูบในประเทศเหล่านั้นที่ทำมานานกว่า 30 ปี ทั้งในด้านการลดการบริโภคยาสูบที่ได้ผล

และการจำกัดปริมาณน้ำมันดินในบุหรี่ (Shibuya *et al.*, 2005)

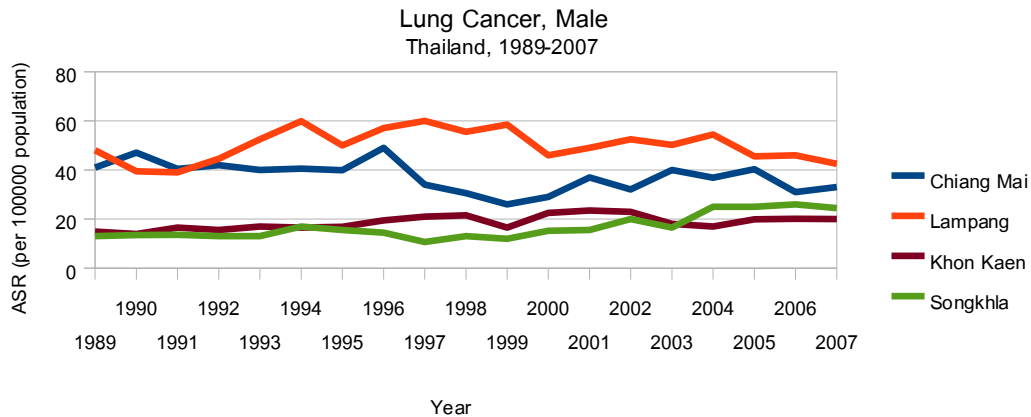


รูปที่ 4 อัตราอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งปอดทั่วโลกในเพศชาย

ข้อมูลจากหนังสือ Cancer in Thailand เล่ม 5, 2001-2003(77) มะเร็งปอดเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสอง รองจากมะเร็งตับในเพศชาย โดยมีอัตราอุบัติการณ์ปรับมาตรฐานอายุ (age-standardized incidence rate, ASR) คาดประมาณของประเทศในปี พ.ศ. 2545 เป็น 24.9 ต่อประชากรแสนคน และเป็นอันดับสี่รองจากมะเร็งเต้านม ปากมดลูก และตับในเพศหญิง มีอุบัติการณ์คาดประมาณของประเทศเป็น 9.7 ต่อประชากรแสนคน มะเร็งปอดมีอัตราอุบัติการณ์ที่ต่างกันในแต่ละภาคของประเทศ ภาคเหนือพบมากที่สุด โดยมีอัตราอุบัติการณ์ต่อประชากรแสนคนเป็น 36.5-51.2 ในเพศชาย และ 25.4-27.4 ในเพศหญิงที่เชียงใหม่และลำปางตามลำดับ และต่ำสุดในภาคใต้ทั้งในเพศชายและหญิงเช่นกัน โดยทั่วไป อัตราอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งปอดในเพศชายสูงกว่าในเพศหญิงประมาณ 2-3 เท่า

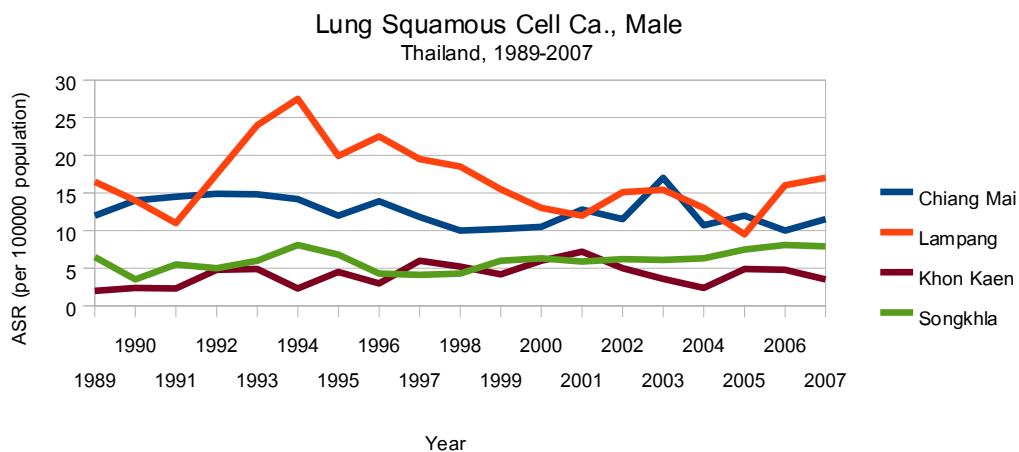
จากการขอข้อมูลสถิติรายปีจากทะเบียนมะเร็งประชากรในประเทศไทย 4 แห่งที่เก็บข้อมูลมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1989 พบว่าในภาคเหนือ อัตราอุบัติการณ์มะเร็งปอดรวมทุกชนิดในเพศชายลดลงตามลำดับ ส่วนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคใต้ อัตราการเกิดมะเร็งปอดเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง จากประมาณ 15 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคน เป็นมากกว่า 20 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคนในปี ค.ศ. 2007 จากแนวโน้มนี้เป็นไปได้ว่าในอีก 20 ปีต่อไปข้างหน้า อัตราการเกิดมะเร็งปอดในเพศชายทุกภาคคงใกล้เคียงกัน อยู่ที่ประมาณ 25 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคน ดังรูปที่ 5

จากรูปที่ 5 อาจคาดเดาได้ว่าอัตราการสูบบุหรี่มีแนวโน้มจะสูงขึ้นในภาคเหนือเมื่อ 20-25 ปีก่อนหน้า คือ ประมาณปี พ.ศ. 2514-2518 (ค.ศ. 1971-1975) หรือก่อนหน้านั้น และมีแนวโน้มลดลงจากช่วงเวลานั้นเป็นต้นมาตามลำดับ จนปัจจุบันอัตราความชุกของการสูบบุหรี่ในแต่ละภาคของประเทศไทยมีค่าใกล้เคียงกันทุกภาค ในช่วงเวลาที่ย้อนหลังไปดังกล่าวยังไม่มีการเก็บข้อมูลความชุกของการสูบบุหรี่ในประเทศไทยที่ถูกต้องอย่างเป็นระบบ จึงไม่สามารถยืนยันปรากฏการณ์นี้ได้อย่างชัดเจน แต่หลังจากปี พ.ศ. 2534 เป็นต้นมาที่มีการเก็บข้อมูลอัตราการสูบบุหรี่ในประเทศไทย และอัตราการบริโภคยาสูบอย่างเป็นระบบ ทำให้เห็นแนวโน้มที่ลดลงเรื่อยๆ ทำให้คาดได้ว่าอัตราอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดในภาคอื่นๆ นอกจากภาคเหนือแล้ว น่าจะเพิ่มขึ้นอีกระยะหนึ่งแล้วน่าจะลดลง แต่อย่างไรก็ตามยังมีแนวโน้มด้านชนิดของมะเร็งปอดที่ได้กล่าวต่อไป ซึ่งทำให้คาดว่าได้ว่ามะเร็งปอดในประเทศไทยจะไม่ลดลงดังที่คาด แต่กลับจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ



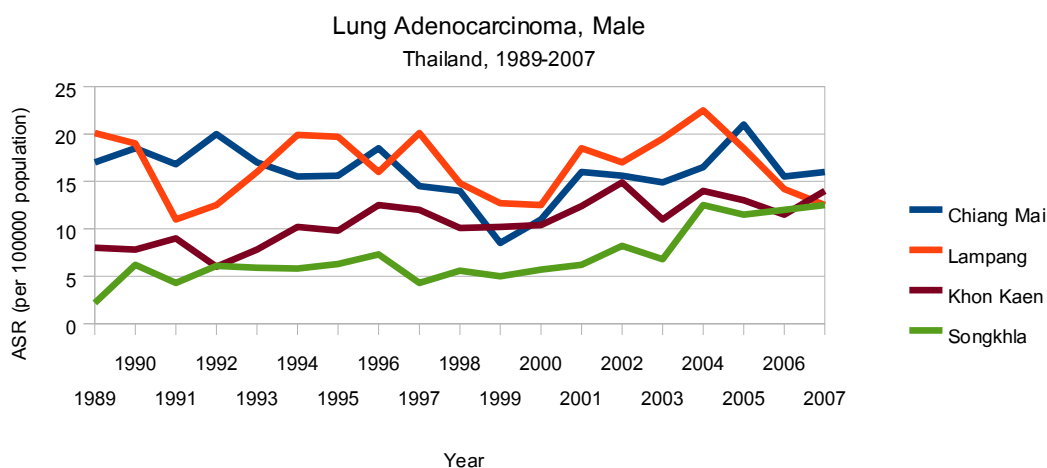
รูปที่ 5 แนวโน้มอัตราอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งปอดรวมทุกชนิดในประเทศไทย

เมื่อวิเคราะห์แยกชนิดของมะเร็ง NSCLC เป็น squamous cell carcinoma และ adenocarcinoma แล้ว พบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดชนิด squamous cell carcinoma ในเพศชายมีแนวโน้มไม่ได้เปลี่ยนแปลงในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคใต้ คืออยู่ราวๆ 5 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคน ขณะที่ในภาคเหนือมีอัตราสูงกว่า คือตกประมาณมากกว่า 10 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคน และในลำปางก็ดูมีแนวโน้มลดลงด้วย ดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 แนวโน้มอัตราอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งปอดชนิด squamous cell carcinoma ในประเทศไทย

อย่างไรก็ตามหากดูมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ในเพศชายพบว่าในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคใต้ เพิ่มขึ้นจากประมาณ 5 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคนเป็นเกือบ 15 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคนในปี ค.ศ. 2007 ขณะที่ในภาคเหนือดูมีแนวโน้มลดลงเล็กน้อยจากเกือบ 20 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคนลงมาที่ ประมาณ 15 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคน เท่าๆ กับภาคอื่น ดังรูปที่ 7 อย่างไรก็ตามแนวโน้มของทุกภาครวมทั้งภาคเหนือหลังจากปี ค.ศ. 2007 ไปแล้ว น่าจะกลับเพิ่มขึ้นเหมือนกันทุกภาค ซึ่งเป็นสถานการณ์ที่น่าเป็นห่วงอย่างมาก เนื่องจากมะเร็งชนิด adenocarcinoma มีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ไม่มากนัก แต่อาจมีความสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงหรือสารก่อมะเร็งชนิดอื่นด้วย ซึ่งเหตุการณ์เช่นนี้ทำให้เกิดความลำบากที่จะลดอัตราการเกิดมะเร็งปอดโดยรวมลงได้ แม้ว่าจะควบคุมการสูบบุหรี่ได้อย่างได้ผลก็ตาม



รูปที่ 7 แนวโน้มอัตราอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ในประเทศไทย

โดยสรุปแล้ว มะเร็งปอดในประเทศไทยแม้ว่าจะอยู่ในระดับกลางๆ เมื่อเทียบกับประเทศอื่นๆ ทั่วโลก แต่แนวโน้มในอนาคตกลับมีแนวโน้มที่น่าจะเพิ่มขึ้น แต่จะเป็นชนิด adenocarcinoma เป็นชนิดหลักซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงอื่นนอกจากบุหรี่ด้วย ไม่ใช่ชนิด squamous cell carcinoma ที่สัมพันธ์กับการสูบบุหรี่มากกว่า

อัตราความชุก (prevalence rate)

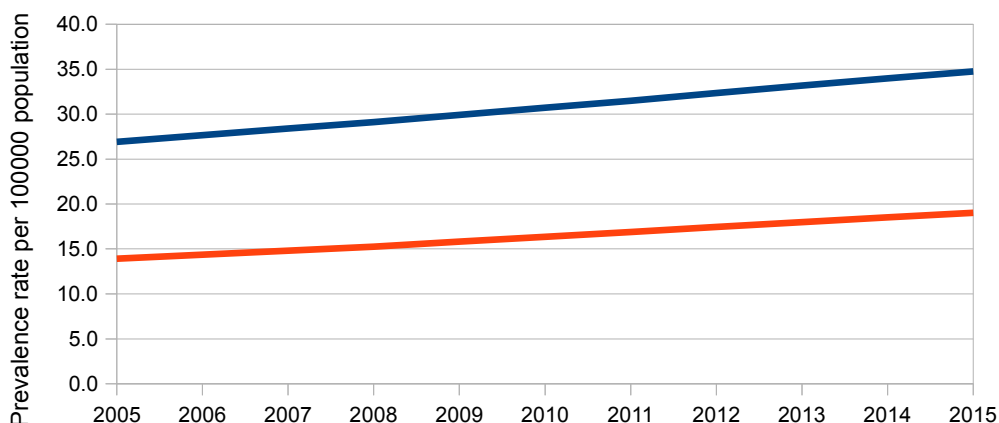
ดังที่กล่าวไว้ว่าอัตราความชุกมีความยุ่งยากในการคำนวณ แต่เนื่องจากอัตราการรอดชีพของมะเร็งปอดถึง 5 ปีมีเพียงร้อยละ 10 และโดยทั่วไปแล้ว ในมะเร็งหลายชนิด หากมะเร็งกลับเป็นซ้ำหลังจากไม่มีอาการมาแล้ว 5 ปีก็มักจะนับว่าเป็นโรคใหม่ คือมีการนับว่าเป็นโรคอีกครั้งหนึ่ง และให้การรักษาสีเหมือนว่าเป็นโรคใหม่อีกครั้งหนึ่ง ดังนั้น Max Parkin อดีตนักกสมาคมทะเลเบียนมะเร็งนานาชาติแนะนำให้คำนวณอัตราความชุกถึง 5 ปีก็เพียงพอแล้วสำหรับบอกระยะของโรคในประชากร

จากการคำนวณภายใต้เงื่อนไขดังกล่าว อัตราความชุกคาดประมาณถึง 5 ปี ของมะเร็งปอดในประเทศไทยเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ อย่างต่อเนื่องดังรูปที่ 8 ซึ่งสอดคล้องกับอัตราอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดที่หากไม่นับภาคเหนือแล้ว ก็มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเช่นกัน และในอนาคต อัตราอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดในภาคเหนือก็จะหยุดตกลง และจะกลับเพิ่มขึ้นด้วย นอกจากนี้อัตราความชุกของมะเร็งยังขึ้นกับสัดส่วนของประชากรสูงอายุในประเทศไทยที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ซึ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงของมะเร็งปอด

อย่างไรก็ตาม การคำนวณอัตราความชุกในครั้งนี้นี้ยังไม่นับว่าแม่นยำนัก เนื่องจากยังไม่ได้คำนึงถึงปัจจัยด้านชนิดของมะเร็งที่มีแนวโน้มต่างกัน และโมเดลทางสถิติที่ใช้ยังนับว่าหยابเกินไป เนื่องจากมีเวลาจำกัดในการคำนวณในอนาคต ผู้วิจัยจะใช้โมเดลทางสถิติที่ดีกว่านี้ และน่าจะได้อัตราความชุกที่แม่นยำกว่านี้

ในที่นี้จะย้ำว่าแนวโน้มของอัตราอุบัติการณ์และแนวโน้มของอัตราความชุกของมะเร็งปอดในประเทศไทยจะเพิ่มขึ้น แต่ไม่ได้เพิ่มขึ้นจากมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma แต่เป็นชนิด adenocarcinoma ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องหาปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญรองจากการสูบบุหรี่ เพื่อควบคุมมะเร็งปอดอย่างได้ผลต่อไป

Estimated Prevalence of Lung Cancer Thailand



รูปที่ 8 อัตราความชุกคาดประมาณของมะเร็งปอดในประเทศไทย จากปี ค.ศ. 2005 ถึง 2015

อัตราการตาย (mortality rate)

อัตราการตายจากมะเร็งปอดนั้นประเมินจากสถิติการตายของกระทรวงสาธารณสุขได้ยาก เนื่องจากสาเหตุการเสียชีวิตจากมรณบัตรที่รายงานมีความคลาดเคลื่อนสูง เมื่อลงลึกถึงสาเหตุการเสียชีวิตของมะเร็งแต่ละชนิดแล้ว จะไม่ค่อยมีความแม่นยำมากนัก

อย่างไรก็ตาม รายงานจากทะเบียนมะเร็งส่วนใหญ่พบว่าอัตราการตายสามารถประมาณได้จากอัตราอุบัติการณ์และอัตราการรอดชีพสัมพัทธ์ที่ 5 ปี ดังที่กล่าวข้างต้น เราจึงสามารถคาดประมาณอัตราการตายจากมะเร็งปอดได้เมื่อทราบอัตราอุบัติการณ์และอัตราการรอดชีพสัมพัทธ์ที่ 5 ปี ซึ่งพบว่ามีค่าใกล้เคียงกันในทุกๆ ทะเบียนมะเร็ง โดยอยู่ระหว่างร้อยละ 9-13 ดังนั้นอัตราการตายจากมะเร็งปอดและแนวโน้มก็จะมีภาพที่ใกล้เคียงกับรูปที่ 5 ข้างต้น โดยมีค่าต่ำกว่าราวร้อยละ 10 เท่าๆ กันทั้งสองเพศ ดังนั้นจากข้อมูลล่าสุดจากหนังสือ Cancer in Thailand เล่มที่ 5 ซึ่งรายงานอัตราอุบัติการณ์คาดประมาณของโรคมะเร็งปอดของประเทศไทยในช่วงปี พ.ศ. 2544-2546 ที่ 24.9 และ 9.7 ในเพศชายและเพศหญิงตามลำดับ ดังนั้นอัตราการตายจากมะเร็งปอดในช่วงปี พ.ศ. 2544-2546 จะเป็นประมาณ 22.4 และ 8.7 ในเพศชายและหญิงตามลำดับ

อย่างไรก็ตาม เพื่อตรวจสอบว่าอัตราการตายคาดประมาณของมะเร็งปอดโดยวิธีดังกล่าวแตกต่างจากอัตราการตายรายงานมากน้อยเพียงใด ได้เปรียบเทียบอัตราการตายคาดประมาณในปี พ.ศ. 2542 กับอัตราการตายรายงานในปี พ.ศ. 2543 พบดังตารางที่ 13 ซึ่งจะเห็นว่าส่วนใหญ่มีค่าใกล้เคียงกัน ยกเว้นที่จังหวัดลำปาง ซึ่งยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่นอนว่าเหตุใดจึงเป็นเช่นนั้น และเป็นประเด็นที่จะต้องศึกษาต่อไป

ตารางที่ 13 อัตราการรอดชีพสัมพัทธ์ 5 ปีและอัตราการตายจากโรคมะเร็งปอด

	อัตราอุบัติการณ์ ต่อประชากรแสนคน (2542)		อัตราการรอดชีพสัมพัทธ์ 5 ปี (ร้อยละ)		อัตราการตายคาดประมาณ ต่อประชากรแสนคน (2542)		อัตราการตาย ต่อประชากรแสนคน (รายงานปี 2543)	
	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง
เชียงใหม่	29.6	22.3	12.1	8.9	26.0	20.3	23.6	17.8

ลำปาง	53.0	27.6	10.5	8.9	47.5	25.1	18.5	11.0
ขอนแก่น	20.6	7.1	13.3	11.0	17.9	6.3	14.5	7.6
สงขลา	13.5	4.9	11.7	12.8	11.9	4.3	9.6	2.0

3.8 การรักษาและการพยากรณ์โรค (treatment and prognosis)

การรักษาโรคมะเร็งทุกชนิดยึดหลักการรักษาตามระยะของโรค ดังนั้นแพทย์จะต้องตรวจเพื่อกำหนดระยะของโรคเสียก่อน จึงจะวางแผนการรักษาได้ถูกต้อง แนวทางการรักษาของสถาบันมะเร็งแห่งสหรัฐอเมริกาสำหรับ NSCLC(78) เป็นดังตารางที่ 14

ตารางที่ 14 วิธีการรักษาโรคมะเร็งปอดชนิด NSCLC ตามแนวทางของประเทศสหรัฐอเมริกา

ระยะของโรค	วิธีการรักษา	สถานะ
occult (พบเซลล์มะเร็งในเสมหะ แต่ไม่พบก้อน)	- ผ่าตัด - เคมีบำบัด	วิธีมาตรฐาน
stage 0 (<i>in situ</i>)	- ผ่าตัด (wedge resection หรือ segmental resection) - photodynamic therapy ผ่านทาง endoscope - electrocautery, cryosurgery หรือ laser surgery ผ่านทาง endoscope	วิธีมาตรฐาน
stage I	- ผ่าตัด (wedge resection, segmental resection, sleeve resection หรือ lobectomy) - ฉายรังสีจากภายนอก (สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือเลือกที่จะไม่ผ่าตัด) - (การศึกษา clinical trial) การผ่าตัดตามด้วย chemoprevention - (การศึกษา clinical trial) การรักษาด้วยวิธี photodynamic therapy หรือวิธีอื่นภายใต้ endoscope	วิธีมาตรฐาน งานวิจัย
stage II	- ผ่าตัด (wedge resection, segmental resection, sleeve resection, lobectomy หรือตัดปอดออกทั้งข้าง) - ฉายรังสีจากภายนอก (สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือเลือกที่จะไม่ผ่าตัด) - ผ่าตัดตามด้วยเคมีบำบัด - (การศึกษา clinical trial) การฉายรังสีตามด้วยผ่าตัด	วิธีมาตรฐาน งานวิจัย
stage IIIA	- ผ่าตัดตามด้วยเคมีบำบัด - เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอก (สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือเลือกที่จะไม่ผ่าตัด)	วิธีมาตรฐาน

	<ul style="list-style-type: none"> - การฉายรังสีจากภายนอก (สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้การรักษา ร่วม) - (การศึกษา <i>clinical trial</i>) การให้การรักษาผสมผสาน 	งานวิจัย
stage III with Pancost tumour	<ul style="list-style-type: none"> - รังสีรักษา - รังสีรักษาตามด้วยการผ่าตัด - การผ่าตัด - เคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาหรือผ่าตัด - (การศึกษา <i>clinical trial</i>) การให้การรักษาผสมผสาน 	วิธีมาตรฐาน งานวิจัย
stage IIIB	<ul style="list-style-type: none"> - เคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาจากภายนอก - การรักษาประคับประคองด้วยรังสีรักษาจากภายนอกเพื่อลดความเจ็บ ปวดและอาการอื่นๆ เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิต - (การศึกษา <i>clinical trial</i>) การให้การรักษาผสมผสาน 	
stage IV	<ul style="list-style-type: none"> - การรักษาประคับประคองด้วยรังสีรักษาจากภายนอกเพื่อลดความเจ็บ ปวดและอาการอื่นๆ เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิต - การให้เคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน - การให้เคมีบำบัดร่วมกับ targeted therapy - การรักษาด้วยเลเซอร์และ/หรือการฉายรังสีจากภายในโดยผ่าน endoscope - (การศึกษา <i>clinical trial</i>) การให้การรักษาผสมผสาน 	วิธีมาตรฐาน งานวิจัย

แนวทางการรักษาของสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกาสำหรับ SCLC(54) เป็นดังตารางที่ 15

ตารางที่ 15 วิธีการรักษาโรคมะเร็งปอดชนิด SCLC ตามแนวทางของประเทศสหรัฐอเมริกา

ระยะของโรค	วิธีการรักษา	สถานะ
limited-stage SCLC	<ul style="list-style-type: none"> - การให้เคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน และการฉายรังสีที่ทรวงอก อาจฉาย รังสีที่สมองในภายหลังร่วมด้วยเมื่อผู้ป่วยมี complete response แล้ว - การให้เคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหนักมากนัก อาจ ฉายรังสีที่สมองหลังจากผู้ป่วยมี complete response แล้ว - การผ่าตัดตามด้วยเคมีบำบัด หรือเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีที่ทรวงอก อาจฉายรังสีที่สมองหลังจากผู้ป่วยมี complete response แล้ว - (การศึกษา <i>clinical trial</i>) การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ผ่าตัด และรังสีรักษา วิธีใหม่ 	วิธีมาตรฐาน งานวิจัย
extensive-stage SCLC	<ul style="list-style-type: none"> - การให้เคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน อาจฉายรังสีที่สมองในภายหลังร่วม ด้วยเมื่อผู้ป่วยมี complete response แล้ว - การให้การรักษาประคับประคองด้วยการฉายรังสีที่สมอง ไช้สันหลัง หรือ อวัยวะอื่นที่มะเร็งแพร่กระจายไปแล้ว เพื่อลดอาการและเพิ่มคุณภาพชีวิต - (การศึกษา <i>clinical trial</i>) การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดใหม่ 	วิธีมาตรฐาน งานวิจัย

ในรายที่มีอาการอื่น เช่น กลุ่มอาการทางต่อมไร้ท่อหรือ paraneoplastic จะต้องมีการรักษาอาการเหล่านั้นร่วมไปด้วย ซึ่งจะแตกต่างกันในแต่ละราย การรักษาประคับประคองทั่วไป (palliative care) จะใช้กับผู้ป่วยทุกรายในทุกระยะ เพื่อให้ผู้ป่วยและญาติสามารถปรับตัวเข้ากับโรคได้โดยอยู่ภายใต้การดูแลอย่างเหมาะสม

การพยากรณ์โรค (prognosis) ของมะเร็งปอดใช้ดัชนีสำคัญคืออัตราการรอดชีพ ดัชนีรองลงไปได้แก่คุณภาพชีวิต (quality of life) เนื่องจากอัตราการรอดชีพต่ำนั่นเอง สำหรับอัตราการรอดชีพนั้น ได้กล่าวแล้วในหัวข้อเรื่องการรอดชีพ จึงจะกล่าวในที่นี้โดยสรุปเท่านั้น คือ รายงานจากประเทศอังกฤษ(53) กล่าวว่าประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีชีวิตได้เพียง 4 เดือนหลังการวินิจฉัย ทั้งสองเพศมีอัตราการรอดชีพสัมพัทธ์ที่ 1 ปีใกล้เคียงกัน ส่วนประเทศสหรัฐอเมริกา อังกฤษ และไทยที่น่าสนใจเป็นดั่งข้างล่างซึ่งเป็นข้อมูลของ NSCLC เท่านั้น เนื่องจากเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด โดยอัตราการรอดชีพสัมพัทธ์ที่ 1 ปีของอังกฤษและสหรัฐต่ำกว่าร้อยละ 30-40 ในประเทศไทยก็ใกล้เคียงกันนั้น ยกเว้นทะเบียน 1 แห่งที่รายงานไว้ถึงร้อยละ 60 (ซึ่งน่าจะสูงเกินไป) และที่ 5 ปี ที่ประเทศอังกฤษต่ำกว่าร้อยละ 7-8 แต่ในสหรัฐอเมริกาสูงกว่าสองเท่า และในประเทศไทยต่ำกว่าร้อยละ 10-18

ความแตกต่างกันของอัตราการรอดชีพสัมพัทธ์โดยรวมในแต่ละประเทศ อาจแตกต่างกันได้จากสัดส่วนของระยะของโรคที่พบในประเทศนั้นๆ ในสหรัฐอเมริกาพบโรคในระยะต้นๆ มาก จึงทำให้อัตราการรอดชีพสัมพัทธ์ 5 ปีนานกว่าประเทศอื่น

แม้ว่าการรักษาจะไม่ได้ให้อัตราการรอดชีพที่ดีก็ตาม แต่การรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) ก็เป็นวิธีที่จะช่วยให้ผู้ป่วยและญาติมีการเตรียมตัวพร้อมรับกับความเจ็บปวดและความตายได้ดี จึงเป็นสิ่งที่ต้องทำเสมอในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอด

3.9 การป้องกันและการคัดกรองโรค (prevention and screening)

การป้องกันโรค (prevention)

จากปัจจัยเสี่ยงที่กล่าวแล้วข้างต้น การป้องกันมะเร็งปอดที่ได้ผลดีได้แก่การไม่สูบบุหรี่ หรือเลิกสูบบุหรี่ รวมถึงการได้รับควันบุหรี่ทางอ้อมด้วย มาตรการนี้ต้องใช้ร่วมกันในหลายทาง ทั้งนโยบายภาครัฐในการควบคุมการผลิตและจำหน่ายยาสูบ การรณรงค์ภาคประชาชนให้ตระหนักถึงพิษภัยของบุหรี่ นักวิชาการต้องติดตามความชุกของการสูบบุหรี่ ทะเบียนมะเร็งประชากรที่มีคุณภาพสามารถให้ข้อมูลเพื่อนำไปสู่การใช้โมเดลทางสถิติเพื่อทำนายแนวโน้มที่จะเกิดในอนาคตของมะเร็งประชากร ความร่วมมือกันของภาคส่วนต่างๆ ที่เกี่ยวข้องจะทำให้การควบคุมยาสูบประสบผลสำเร็จ(79) การควบคุมการสูบบุหรี่ ไม่ได้จำกัดเฉพาะตัวผู้สูบเองเท่านั้น แต่ต้องรวมถึงผู้สูบบุหรี่มือสองที่ได้รับควันบุหรี่จากมลพิษทางอากาศด้วย การใช้นโยบายควบคุมการสูบบุหรี่ในที่สาธารณะต่างๆ อย่างเคร่งครัดจะช่วยลดมลพิษจากควันบุหรี่ลงได้มาก(80) องค์การอนามัยโลกได้ออก Framework Convention on Tobacco Control(81) เพื่อต่อสู้กับการระบาดของการบริโภคยาสูบทั่วโลก

สำหรับปัจจัยเสี่ยงหรือสาเหตุอื่นของมะเร็งปอด ที่เกี่ยวข้องกับสิ่งแวดล้อม และการประกอบอาชีพ เช่น การได้รับ asbestos สารหนู และสารก่อมะเร็งปอดอื่นๆ เป็นหน้าที่ของรัฐจะต้องมีมาตรการควบคุมสารก่อมะเร็งเหล่านี้อย่างเคร่งครัด เพราะประชาชนยากจะรู้ได้ว่าได้รับสารก่อมะเร็งเหล่านั้นหรือไม่ หรือสารที่ได้รับนั้นเป็นสารก่อมะเร็งหรือไม่

การส่งเสริมให้ประชาชน ฝึก ผลไม้ จะช่วยลดการเกิดมะเร็งปอดลงได้ แต่ได้ผลไม่มากนัก(82) เช่นเดียวกับการออกกำลังกายเป็นประจำ แม้โดยทฤษฎีแล้วจะเป็นการเพิ่มความต้านทานต่อโรคหลายชนิด แต่หลักฐานในการลดการเป็นมะเร็งปอดก็ยังมีไม่เพียงพอ(83) ถึงแม้เช่นนั้น การส่งเสริมให้ประชาชนบริโภคอาหารที่เป็นประโยชน์ ซึ่งรวมถึงผักและผลไม้ และการออกกำลังกายเป็นประจำก็ยังเป็นข้อแนะนำที่ดีในการลดความเสี่ยงในการเกิดโรค นอกจากนี้ การศึกษาในระยะหลังๆ พบว่า body mass index (BMI) และเส้นรอบเอว (waist circumference) มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปอด(21,22) รายงานจากสหรัฐอเมริกาพบว่า BMI ที่เพิ่มขึ้นลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในผู้ที่สูบบุหรี่และเคยสูบบุหรี่ ซึ่งเป็นหลักฐานที่ดูเหมือนว่าจะขัดกับข้อแนะนำดังกล่าว แต่

ข้อแนะนำที่ดีกว่าน่าจะเป็นให้เลิกสูบบุหรี่ ไม่ใช่การเพิ่ม BMI เพื่อช่วยลดความเสี่ยงของมะเร็งปอด

ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอว่าการใช้ chemoprevention จะลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอดได้(84) แม้ว่าการศึกษา European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)(23) ของ IARC ได้ข้อสรุปว่าผู้ที่มีระดับ serum vitamin B6 และ methionine สูงกว่าค่ามัธยฐานมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอดต่ำกว่าคนที่มีความต่ำ แต่ไม่ได้หมายความว่าทำให้ vitamin B6 เสริมจะช่วยลดความเสี่ยงลงได้ การให้วิตามินหรืออาหารเสริมบางชนิดเช่น beta carotene มีหลักฐานว่าเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปอดในชายที่สูบบุหรี่(85,86) การศึกษาใหม่ๆ เน้นไปที่สารอื่นๆ ที่อาจเกี่ยวข้องกับการบวนการ carcinogenesis เช่น Boron containing compound น่าจะช่วยลดการเกิดมะเร็งปอดลงได้(87) และยังมีสารและอาหารชนิดอื่นๆ ที่ยังศึกษาอยู่ในมนุษย์(88) และสัตว์ทดลอง(89-91)

โดยสรุป การไม่สูบบุหรี่ ยังคงเป็นมาตรการที่สำคัญประการหลักในการป้องกันมะเร็งปอดในประชากร การควบคุมสารก่อมะเร็งปอดในสิ่งแวดล้อมและการทำงานเป็นสิ่งสำคัญที่รัฐต้องมีมาตรการอย่างชัดเจนและเข้มแข็ง เพราะประชาชนไม่ทราบถึงอันตรายของสารที่ตัวเองได้รับ ส่วนการกินผักและผลไม้ และการออกกำลังกาย ไม่มีผลยืนยันที่หนักแน่นว่าช่วยลดมะเร็งปอดได้ แต่ก็มีหลักฐานว่าการได้รับสารอาหารและการออกกำลังกายอย่างเพียงพอ ช่วยลดการเกิดมะเร็งโดยทั่วไปได้ การใช้สาร chemoprevention ยังไม่พบว่ามีสารใดได้ผลในการลดความเสี่ยงของมะเร็งปอดในระดับประชากรได้ แม้ว่าบางตัวจะได้ผลในชั้นทดลองก็ตาม

การคัดกรอง (screening)

จากหนังสือ Lung Cancer Screening: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force(92) ได้สรุปจากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการคัดกรองมะเร็งปอดไว้ดังนี้

1. จากการศึกษาแบบ case-control 5 เรื่องที่มีคุณภาพดีของญี่ปุ่นแสดงหรือเสนอผลดีของการคัดกรองโดยการถ่ายภาพรังสีทรวงอกในชายที่สูบบุหรี่ และผู้หญิงที่ไม่ได้สูบบุหรี่โดยตรง การศึกษา 3 ใน 5 เรื่องนั้นบอกถึงผลดีของการคัดกรอง แต่การตีความน่าจะมี screening bias
2. การศึกษาแบบทดลองสองรายงานที่ประเมินการใช้การตรวจเซลล์วิทยาของเสมหะไม่สามารถแสดงประโยชน์ของการตรวจได้ Cochran review เร็วๆ นี้ได้ทำการวิเคราะห์แบบ pooled พบว่า RR ของประโยชน์เท่ากับ 0.88 (95%CI: 0.74-1.03) ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ
3. การศึกษาแบบ randomized controlled trial สองรายงานของการทำการคัดกรองมะเร็งปอดในกลุ่มชายที่มีความเสี่ยงสูงโดยการใช้ภาพถ่ายรังสีทรวงอก มีเพียง 1 รายงานเท่านั้นที่มีคุณภาพดีพอที่จะบอกได้ว่าไม่พบประโยชน์ของการคัดกรองดังกล่าว (ทุก 4-6 เดือน) อีกหนึ่งการศึกษาก็ไม่พบประโยชน์ แต่มี power ต่ำเกินไป มีการปนเปื้อนในกลุ่มควบคุม และมี compliance ต่ำ การศึกษา cluster randomized trial หนึ่งเสนอว่าน่าจะมีประโยชน์ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ
4. ทุกการศึกษาแบบ randomized trial ของการคัดกรองมะเร็งปอดใช้ prevalence screening ตอนเริ่มต้นของการศึกษา ซึ่งทำให้ไม่มีกลุ่มที่ไม่มีการคัดกรองอย่างแท้จริง
5. ไม่มี randomized controlled trial ใดประเมินประโยชน์ในผู้หญิง การศึกษาแบบ case-control 4 การศึกษาจากญี่ปุ่นเสนอว่าน่าจะมีประโยชน์จากการทำการคัดกรองโดยภาพถ่ายรังสี
6. การศึกษา low dose CT จำนวนมากที่ไม่มีกลุ่ม control แสดงว่า
 1. LDCT ดีกว่าภาพถ่ายรังสีทรวงอกธรรมดาในการดูมะเร็งปอด
 2. LDCT พบมะเร็งปอดขนาดเล็กได้ดีกว่าภาพถ่ายรังสีทรวงอกธรรมดา
 3. มีผลบวกปลอมได้มากในการศึกษา LDCT และผู้ป่วยจำนวนมากต้องไปทำการตรวจแบบ invasive เพื่อแยกว่าใช่มะเร็งหรือไม่
 4. ถึงแม้จะพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีพที่ดีขึ้นในผู้ที่มีการคัดกรองขนาดเล็ก การบอกถึงประสิทธิภาพของการคัดกรองก็ทำไม่ได้เนื่องจากไม่มีกลุ่มควบคุม ทำให้มี lead-time และ length bias

จากการศึกษานี้สรุปว่ายังไม่พบว่าการคัดกรองมะเร็งปอดด้วยวิธีใดจะช่วยในการตรวจพบมะเร็งระยะแรกได้

เอกสารอ้างอิง

1. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnum K, Sorbin L, Parkin DM, et al. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2000.
2. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001 Dec;18(6):1059-1068.
3. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARC Press; 2004.
4. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Feb;15(1):4-9.
5. Parkin DM, Hakulinen T. Analysis of Survival. In: Cancer Registration: Principles and Methods. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1991.
6. GLOBOCAN [Internet]. [cited 2010 Sep 6]; Available from: <http://globocan.iarc.fr/>
7. Khuhaprema T, Srivatanakul P, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y. Cancer in Thailand Vol. V, 2001-2003. Bangkok, Thailand: National Cancer Institute; 2010.
8. Dictionary of Cancer Terms [Internet]. [cited 2010 Sep 27]; Available from: <http://www.cancer.gov/common/popUps/popDefinition.aspx?id=CDR0000045323&version=Patient&language=English>
9. Koo L, Ho J, Lee N. An analysis of some risk factors for lung cancer in Hong Kong. *Int J Cancer*. 1985;35:149-155.
10. Gao Y, Blot W, Zheng W, Ershaw A, Hsu C, Levin L, et al. Lung cancer among Chinese women. *Int J Cancer*. 1987;40:604-609.
11. Lubin JH, Caporaso NE. Cigarette smoking and lung cancer: modeling total exposure and intensity. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2006 Mar;15(3):517-523.
12. de Looper M, Bhatia K. Australian Health Trends 2001. AIHW Cat. No. PHE 24. 2001;
13. Jha P. Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking. *Nat. Rev. Cancer*. 2009 Sep;9(9):655-664.
14. Lopez AD, Collishaw NE, Phia T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries.

Tob Control. 1994;3:242-247.

15. Levy DT, Benjakul S, Ross H, Ritthiphakdee B. The role of tobacco control policies in reducing smoking and deaths in a middle income nation: results from the Thailand SimSmoke simulation model. *Tob Control*. 2008;17:1120-1126.
16. Simarak S, De Jong U, Breslow N, Dahl C, Rukckphaopunt K, Scheelings P, et al. Cancer of the oral cavity, pharynx/larynx and lung in north Thailand: case-control study and analysis of cigar smoke. *Br J Cancer*. 1977;36:130-140.
17. Lee K, Kang D, Klapper M, Ingelman-Sundburg M, Onno-Kihara M, Kiyohara C, et al. CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms, smoking, and lung cancer risk in a pooled analysis among Asian populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:1120–1126.
18. Pisani P, Srivatanakul P, Randerson-Moor J, Vipasinimit S, Lalitwongsa S, Unpunyo P, et al. GSTM1 and CYP1A1 polymorphisms, tobacco, air pollution and lung cancer: A study in rural Thailand. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:667–674.
19. Nikachi K, Limtrakul P, Sonklin O, Jarem C, Lipigorngoson S, Arai K, et al. Risk factors for lung cancer among Northern Thai women: epidemiological, nutritional, serological, and bacteriological surveys of residents in high- and low-incidence areas. *Jpn J Cancer Res*. 1999;90:1187-1195.
20. Samet J, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan L, Olivo-Marston S, Thun M, et al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res*. 2009;15:5626-5645.
21. Yang L, Yang G, Zhou M, Smith M, Ge H, Boreham J, et al. Body mass index and mortality from lung cancer in smokers and nonsmokers: a nationally representative prospective study of 220,000 men in China. *Int. J. Cancer*. 2009 Nov 1;125(9):2136-2143.
22. Kabat GC, Kim M, Hunt JR, Chlebowski RT, Rohan TE. Body mass index and waist circumference in relation to lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *Am. J. Epidemiol*. 2008 Jul 15;168(2):158-169.
23. Johansson M, Relton C, Ueland PM, Vollset SE, Midttun Ø, Nygård O, et al. Serum B vitamin levels and risk of lung cancer. *JAMA*. 2010 Jun 16;303(23):2377-2385.
24. Yoshida K, Nakachi K, Imai K, Cologne JB, Niwa Y, Kusunoki Y, et al. Lung cancer susceptibility among atomic bomb survivors in relation to CA repeat number polymorphism of epidermal growth factor receptor gene and radiation dose. *Carcinogenesis*. 2009 Dec;30(12):2037-2041.
25. Boffetta P, Burstyn I, Partanen T, Kromhout H, Svane O, Langård S, et al. Cancer mortality among

- European asphalt workers: an international epidemiological study. I. Results of the analysis based on job titles. *Am. J. Ind. Med.* 2003 Jan;43(1):18-27.
26. Boffetta P, Burstyn I, Partanen T, Kromhout H, Svane O, Langård S, et al. Cancer mortality among European asphalt workers: an international epidemiological study. II. Exposure to bitumen fume and other agents. *Am. J. Ind. Med.* 2003 Jan;43(1):28-39.
 27. Hooiveld M, Spee T, Burstyn I, Kromhout H, Heederik D. Lung cancer mortality in a Dutch cohort of asphalt workers: evaluation of possible confounding by smoking. *Am. J. Ind. Med.* 2003 Jan;43(1):79-87.
 28. de Vocht F, Kromhout H, Ferro G, Boffetta P, Burstyn I. Bayesian modelling of lung cancer risk and bitumen fume exposure adjusted for unmeasured confounding by smoking. *Occup Environ Med.* 2009 Aug;66(8):502-508.
 29. Wang X, Chiu Y, Qiu H, Au JSK, Yu IT. The roles of smoking and cooking emissions in lung cancer risk among Chinese women in Hong Kong. *Ann. Oncol.* 2009 Apr;20(4):746-751.
 30. Yu ITS, Chiu Y, Au JSK, Wong T, Tang J. Dose-response relationship between cooking fumes exposures and lung cancer among Chinese nonsmoking women. *Cancer Res.* 2006 May 1;66(9):4961-4967.
 31. Le CH, Ko YC, Cheng LS, Lin YC, Lin HJ, Huang MS, et al. The heterogeneity in risk factors of lung cancer and the difference of histologic distribution between genders in Taiwan. *Cancer Causes Control.* 2001 May;12(4):289-300.
 32. Ko YC, Cheng LS, Lee CH, Huang JJ, Huang MS, Kao EL, et al. Chinese food cooking and lung cancer in women nonsmokers. *Am. J. Epidemiol.* 2000 Jan 15;151(2):140-147.
 33. Yin Z, Su M, Li X, Li M, Ma R, He Q, et al. ERCC2, ERCC1 polymorphisms and haplotypes, cooking oil fume and lung adenocarcinoma risk in Chinese non-smoking females. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2009;28:153.
 34. Syrjänen KJ. Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with squamous cell neoplasia. *Arch. Geschwulstforsch.* 1987;57(6):417-444.
 35. Syrjänen K, Syrjänen S, Kellokoski J, Kärjä J, Mäntyjärvi R. Human papillomavirus (HPV) type 6 and 16 DNA sequences in bronchial squamous cell carcinomas demonstrated by in situ DNA hybridization. *Lung.* 1989;167(1):33-42.
 36. Béjui-Thivolet F, Liagre N, Chignol MC, Chardonnet Y, Patricot LM. Detection of human papillomavirus DNA in squamous bronchial metaplasia and squamous cell carcinomas of the lung by in situ hybridization using biotinylated probes in paraffin-embedded specimens. *Hum. Pathol.* 1990 Jan;21(1):111-116.

37. Li Q, Hu K, Pan X, Cao Z, Yang J, Hu S. Detection of human papillomavirus types 16, 18 DNA related sequences in bronchogenic carcinoma by polymerase chain reaction. *Chin. Med. J.* 1995 Aug;108(8):610-614.
38. Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, Hsieh LL, Chen JT, Chen CY, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Res.* 2001 Apr 1;61(7):2799-2803.
39. Chen Y, Chen J, Richard K, Chen P, Christiani DC. Lung adenocarcinoma and human papillomavirus infection. *Cancer.* 2004 Sep 15;101(6):1428-1436.
40. Li Y, Tsai Y, Chen Y, Christiani DC. Human papilloma virus and female lung adenocarcinoma. *Semin. Oncol.* 2009 Dec;36(6):542-552.
41. Lim W, Chuah KL, Leong SS, Tan EH, Toh CK. Assessment of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in lung adenocarcinoma. *Oncol. Rep.* 2009 Apr;21(4):971-975.
42. Joh J, Jenson AB, Moore GD, Rezazadeh A, Slone SP, Ghim S, et al. Human papillomavirus (HPV) and Merkel cell polyomavirus (MCPyV) in non small cell lung cancer. *Exp Mol Pathol [Internet].* 2010 Aug 7; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20699096>
43. IARC Monographs- Classifications [Internet]. [cited 2010 Sep 27]; Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
44. Kumagai S, Kurumatani N, Tsuda T, Yorifuji T, Suzuki E. Increased risk of lung cancer mortality among residents near an asbestos product manufacturing plant. *Int J Occup Environ Health.* 2010 Sep;16(3):268-278.
45. Tajima H, Yoshida T, Ohnuma A, Fukuyama T, Hayashi K, Yamaguchi S, et al. Pulmonary injury and antioxidant response in mice exposed to arsenate and hexavalent chromium and their combination. *Toxicology.* 2010 Jan 12;267(1-3):118-124.
46. Baan RA. Carcinogenic hazards from inhaled carbon black, titanium dioxide, and talc not containing asbestos or asbestiform fibers: recent evaluations by an IARC Monographs Working Group. *Inhal Toxicol.* 2007;19 Suppl 1:213-228.
47. Bruske-Hohlfeld I, editor. Environmental and Occupational Risk Factors for Lung Cancer [Internet]. In: *Cancer Epidemiology: Modifiable Factors.* Totowa, NJ: Humana Press; 2009. p. 3-23. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-1-60327-492-0>

48. IARC Monographs- Classifications [Internet]. [cited 2010 Oct 5];Available from:
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
49. Yao H, Rahman I. Current concepts on the role of inflammation in COPD and lung cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2009 Aug;9(4):375-383.
50. SEER Training: Main Categories [Internet]. [cited 2010 Sep 9];Available from:
<http://training.seer.cancer.gov/ss2k/staging/categories/>
51. Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. *J Thorac Oncol.* 2010 Jan;5(1):29-33.
52. de Jong WK, Schaapveld M, Blaauwgeers JLG, Groen HJM. Pulmonary tumours in the Netherlands: focus on temporal trends in histology and stage and on rare tumours. *Thorax.* 2008 Dec;63(12):1096-1102.
53. Lung cancer - survival statistics : Cancer Research UK [Internet]. [cited 2010 Oct 3];Available from:
<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/lung/survival/>
54. Small Cell Lung Cancer Treatment - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2010 Oct 3];Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/small-cell-lung/Patient/page5>
55. Lung Cancer 5-Year Survival - Gundensen Lutheran [Internet]. [cited 2010 Oct 3];Available from:
<http://www.gundluth.org/?id=887&sid=1>
56. Health Canada - The Impact of Stage and Treatment on Short-term Survival for Lung, Colorectal and Breast Cancer Using Population-based Cancer Registry Data [Internet]. [cited 2010 Oct 3];Available from: http://www.phac-aspc.gc.ca/ccdpc-cpcmc/cancer/publications/impact_e.html
57. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JWW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur. J. Cancer.* 2008 Jul;44(10):1345-1389.
58. Gondos A, Bray F, Brewster DH, Coebergh JWW, Hakulinen T, Janssen-Heijnen MLG, et al. Recent trends in cancer survival across Europe between 2000 and 2004: a model-based period analysis from 12 cancer registries. *Eur. J. Cancer.* 2008 Jul;44(10):1463-1475.
59. Terzidis A, Sergentanis TN, Antonopoulos G, Syrigos C, Efremidis A, Polyzos A, et al. Elevated serum leptin levels: a risk factor for non-small-cell lung cancer? *Oncology.* 2009;76(1):19-25.
60. Lung Cancer Symptoms, Causes, Treatment - What are the signs and symptoms of lung cancer on

MedicineNet [Internet]. [cited 2010 Oct 3];Available from:
http://www.medicinenet.com/lung_cancer/page4.htm#toce

61. Hirsch FR, Corrin B, Colby TV. Clinical features and staging. In: Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARC Press; 2004.
62. Colby TV, Koss M, Travis WD. Tumors of the Lower Respiratory Tract. 3rd ed. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1995.
63. Anon. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:320-332.
64. Horner's syndrome - Wikipedia, the free encyclopedia [Internet]. [cited 2010 Oct 3];Available from:
http://en.wikipedia.org/wiki/Horner%27s_syndrome
65. Franklin WA. Pathology of lung cancer. *J Thorac Imaging*. 2000 Jan;15(1):3-12.
66. Yasufuku K, Nakajima T, Fujiwara T, Chiyo M, Iyoda A, Yoshida S, et al. Role of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the management of lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Jun;56(6):268-276.
67. Bowling MR, Perry CD, Chin R, Adair N, Chatterjee A, Conforti J. Endobronchial ultrasound in the evaluation of lung cancer: a practical review and cost analysis for the practicing pulmonologist. *South. Med. J*. 2008 May;101(5):534-538.
68. Gomez M, Silvestri GA. Endobronchial ultrasound for the diagnosis and staging of lung cancer. *Proc Am Thorac Soc*. 2009 Apr 15;6(2):180-186.
69. Medford ARL, Bennett JA, Free CM, Agrawal S. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy. *Curr Opin Pulm Med*. 2009 Jul;15(4):334-342.
70. Varela-Lema L, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur. Respir. J*. 2009 May;33(5):1156-1164.
71. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2009 Sep;64(9):757-762.
72. Ring BZ, Seitz RS, Beck RA, Shasteen WJ, Soltermann A, Arbogast S, et al. A novel five-antibody immunohistochemical test for subclassification of lung carcinoma. *Mod. Pathol*. 2009 Aug;22(8):1032-

1043.

73. Park S, Kim B, Kim J, Lee S, Kang GH. Panels of immunohistochemical markers help determine primary sites of metastatic adenocarcinoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007 Oct;131(10):1561-1567.
74. Guber A, Greif J, Rona R, Fireman E, Madi L, Kaplan T, et al. Computerized analysis of cytology and fluorescence in situ hybridization (FISH) in induced sputum for lung cancer detection. *Cancer Cytopathol* [Internet]. 2010 Jul 21; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20665655>
75. Kumar R, Halanaik D, Malhotra A. Clinical applications of positron emission tomography-computed tomography in oncology. *Indian J Cancer.* 2010 Jun;47(2):100-119.
76. Pelosi G, Sonzogni A, Viale G. The classification of lung carcinoma: time to change the morphology-based approach? *Int. J. Surg. Pathol.* 2010 Jun;18(3):161-172.
77. Khuhaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P. *Cancer in Thailand, Vol. IV, 1998-2000.* Bangkok, Thailand: Bangkok Medical Publisher; 2007.
78. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2010 Oct 3]; Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/Patient/page5>
79. Hartman AM, Thun MJ, Ballard-Barbash R. Linking tobacco control policies and practices to early cancer endpoints: surveillance as an agent for change. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008 Sep;17(9):2215-2219.
80. Gorini G, Moshammer H, Sbrogiò L, Gasparrini A, Nebot M, Neuberger M, et al. Italy and Austria before and after study: second-hand smoke exposure in hospitality premises before and after 2 years from the introduction of the Italian smoking ban. *Indoor Air.* 2008 Aug;18(4):328-334.
81. WHO | WHO Framework Convention on Tobacco Control [Internet]. [cited 2010 Oct 4]; Available from: <http://www.who.int/fctc/en/>
82. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003 Sep;78(3 Suppl):559S-569S.
83. Willer A. Reduction of the individual cancer risk by physical exercise. *Onkologie.* 2003 Jun;26(3):283-289.
84. Balducci L, Beghé C. Prevention of cancer in the older person. *Clin. Geriatr. Med.* 2002 Aug;18(3):505-528.
85. Wright ME, Groshong SD, Husgafvel-Pursiainen K, Genova E, Lucia MS, Wolff H, et al. Effects of beta-

carotene supplementation on molecular markers of lung carcinogenesis in male smokers. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010 Jun;3(6):745-752.

86. Tanvetyanon T, Bepler G. Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers versus former smokers: a meta-analysis and evaluation of national brands. *Cancer*. 2008 Jul 1;113(1):150-157.
87. Scorei RI, Popa R. Boron-containing compounds as preventive and chemotherapeutic agents for cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2010 May 1;10(4):346-351.
88. Kelly K, Kittelson J, Franklin WA, Kennedy TC, Klein CE, Keith RL, et al. A randomized phase II chemoprevention trial of 13-CIS retinoic acid with or without alpha tocopherol or observation in subjects at high risk for lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009 May;2(5):440-449.
89. Roomi MW, Roomi NW, Kalinovsky T, Rath M, Niedzwiecki A. Chemopreventive effect of a novel nutrient mixture on lung tumorigenesis induced by urethane in male A/J mice. *Tumori*. 2009 Aug;95(4):508-513.
90. Balansky R, Ganchev G, Iltcheva M, Steele VE, De Flora S. Prevention of cigarette smoke-induced lung tumors in mice by budesonide, phenethyl isothiocyanate, and N-acetylcysteine. *Int. J. Cancer*. 2010 Mar 1;126(5):1047-1054.
91. Ohashi K, Takigawa N, Osawa M, Ichihara E, Takeda H, Kubo T, et al. Chemopreventive effects of gefitinib on nonsmoking-related lung tumorigenesis in activating epidermal growth factor receptor transgenic mice. *Cancer Res*. 2009 Sep 1;69(17):7088-7095.
92. Humphrey LL, Johnson M, Teutsch S. Lung Cancer Screening: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2004.