

แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งปอดในปี 2553

อนัฆพงษ์ พันธุ์มณี, พ.บ.*

ข้อมูลงานวิจัยของโรคมะเร็งปอดมีออกมาอย่างต่อเนื่องมากมาย ข้อมูลหลายประการที่น่าจะส่งผลถึงการดูแลผู้ป่วยดังกล่าวในปี พ.ศ.2553 ที่สำคัญได้แก่

1. การจัดระบบการแบ่งระยะของผู้ป่วยมะเร็งปอดใหม่ฉบับปรับปรุงครั้งที่7

เดิมการแบ่งระยะของมะเร็งปอดอ้างอิงของระบบการแบ่งในปี พ.ศ.2540 ซึ่งมีที่มาจากการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปอด 5,253 คน โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ 4,351 คนรักษาที่ MD Anderson ในปี พ.ศ.2518-2531⁽¹⁾ และใช้ระบบการแบ่งระยะแบบนี้เรื่อยมา ในยุคปัจจุบันเทคโนโลยี การวินิจฉัย การรักษา มีการเปลี่ยนแปลงมากขึ้นเป็นลำดับ International Association For the Study of Lung Cancer (IASLC) จึงได้ริเริ่มโครงการแบ่งระยะผู้ป่วยขึ้นใหม่โดยทำระบบฐานข้อมูลรวบรวมผู้ป่วยอย่างเป็นระบบจากผู้ป่วยมะเร็งปอดทั่วโลกที่ได้รับการรักษาโดยวิธีต่าง ๆ มีผู้ป่วยถูกคัดกรองเข้าในโครงการ 100,869 คน จาก 46 สถาบันใน 19 ประเทศ ระหว่างปี พ.ศ.2533-2543 ผู้ป่วยที่มีข้อมูลครบถ้วนและสามารถติดตามได้ตามเกณฑ์ชนิด non-small cell lung cancer 67,725 คน (ในบทความนี้จะขอเน้นเฉพาะมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer ที่พบได้บ่อยกว่า) ได้ถูกนำมาศึกษาดังรายละเอียดตามตารางที่1

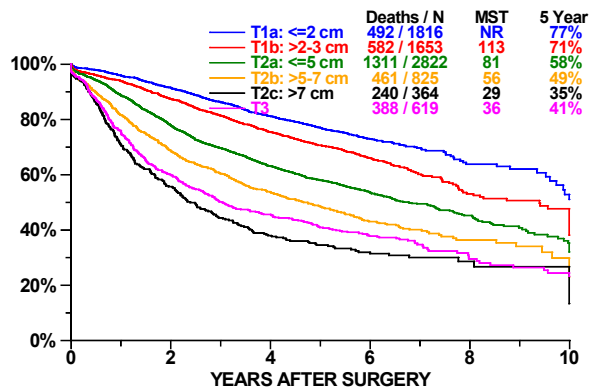
จากการติดตามผู้ป่วยดังกล่าวข้างต้นพบว่า ขนาดของก้อนมะเร็งปอดวิธีการแบ่งแบบเดิมที่ใช้แค่ขนาดน้อยกว่า 3 เซนติเมตรหรือมากกว่า 3 เซนติเมตรนั้นไม่เพียงพอ ขนาดของก้อนที่โตขึ้นมีผลต่อการพยากรณ์โรคทำให้โอกาสรอดชีวิตลดลง ดังกราฟที่1

ส่วนการแบ่งกลุ่มของต่อมน้ำเหลืองไม่พบการเปลี่ยนแปลงในการพยากรณ์โรคที่แตกต่างไปจากการแบ่งแบบเดิม ดังกราฟที่2

ตารางที่1 รายละเอียดการคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อมาศึกษาการแบ่งระยะของมะเร็งปอด⁽²⁾

Total cases submitted (ราย)	100,869
• Excluded from analyses	19,854
• Outside of 1,990-2,000 time frame	5,443
• Incomplete survival data	1,505
• Unknown histology	2,468
• Incomplete stage information	7,720
• Recurrent cases and other exclusions	1,603
• Carcinoids, sarcomas and other histologies	1,115
Included in analyses	81,015
• Small Cell Lung Cancer (and mixed SCLC/ NSCLC)	13,290
• Non-Small Cell Lung Cancer	67,725

* รองศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น 40002

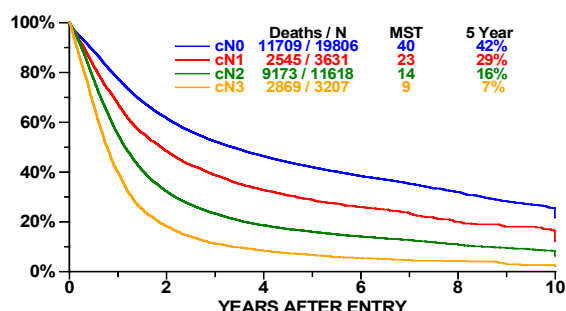


กราฟที่ 1 แสดงขนาดต่าง ๆ กันของก้อนมะเร็งกับอัตราการรอดชีวิต⁽³⁾

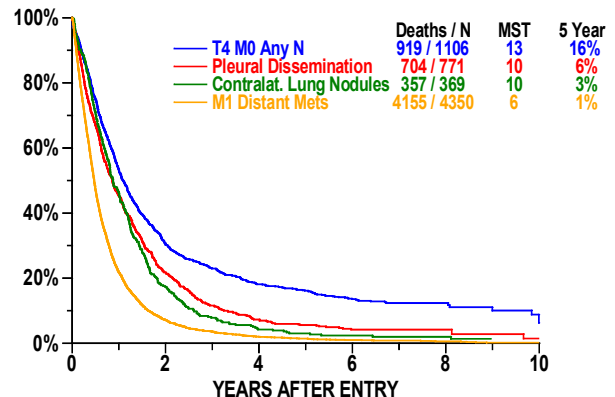
นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีก้อน 2 ก้อนในปอดข้างเดียวกัน (nodule in another ipsilateral lobe) ซึ่งการแบ่งระยะแบบเดิมจะจัดเป็น M1 ในการศึกษานี้พบมีการพยากรณ์โรคที่เทียบเท่า T4 และกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีก้อน 2 ก้อนใน lobe เดียวกัน (nodule in the same lobe of primary tumors) มีการพยากรณ์โรคที่เทียบเท่า T3 ดังกราฟที่ 3

ส่วนของ metastasis พบมีการเปลี่ยนแปลงของการรอดชีวิตที่แตกต่างไปจากเดิม โดยในกรณีที่มีการกระจายของโรคไปที่เยื่อหุ้มปอด (pleura) หรือไปยังปอดด้านตรงข้าม (contralateral nodules) อัตราการรอดชีวิตแตกต่างจากกรณี distant metastasis ดังกราฟที่ 4 จึงมีการแยกเป็น M1a กับ M1b

หลังจากทราบที่มาของเหตุผลในการแบ่งระยะใหม่ผู้เขียนขอสรุปให้เข้าใจง่าย ๆ ดังนี้



กราฟที่ 2 ตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองกับอัตราการรอดชีวิต⁽⁴⁾



กราฟที่ 3 แสดง pathological tumor (pT) แบบต่าง ๆ กับอัตราการรอดชีวิต⁽³⁾

1. ขนาดก้อนมะเร็ง (Tumor)

a. แบ่งเป็นขนาดย่อยมากขึ้น ≤ 2 , $>2-3$, ≤ 5 , $5-7$ และ >7 เซนติเมตร

b. T1a ≤ 2 เซนติเมตร

c. T1b > 2 แต่ ≤ 3 เซนติเมตร

d. T2a > 3 แต่ ≤ 5 เซนติเมตร

e. T2b > 5 แต่ ≤ 7 เซนติเมตร

f. T3 > 7 เซนติเมตร (จากเดิม T2 เป็น T3)

จำง่าย ๆ — 2 — 3 — 5 — 7 — เรียงลำดับ T: 1a, 1b, 2a, 2b และ 3 ตามเส้นประ

g. ก้อน 2 ก้อนใน lobe เดียวกัน (nodule in the same lobe of primary tumors) ลดจาก T4 เป็น T3

h. ก้อน 2 ก้อนในปอดข้างเดียวกัน (nodule in another ipsilateral lobe) ลดจาก M1 เป็น T4

2. ต่อมน้ำเหลือง (node) คงเดิม

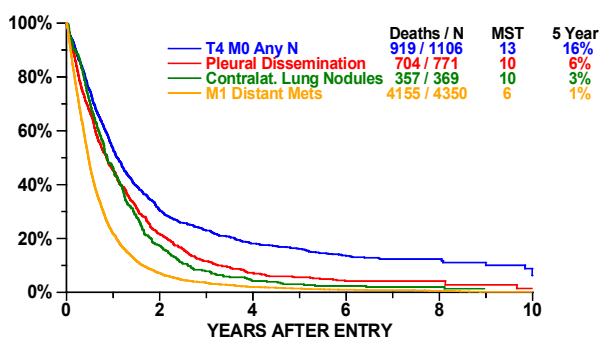
3. การกระจาย metastasis มีการแยกเป็น M1a, M1b

a. ก้อน 2 ก้อนในปอดคนละข้าง contralateral lung จาก M1 เป็น M1a

b. Tumor ที่มี pleural nodules, malignant pleural effusion หรือ pericardial เป็น M1a

c. Distant metastasis เป็น M1b

เมื่อจัดรวมเป็นระบบได้มีการปรับการแบ่งใหม่ที่ต่างจากเดิมเช่น



กราฟที่ 4 แสดงอัตราการรอดชีวิตของ T4, Pleural, Contralateral nodules และ M1 distant metastasis⁽⁵⁾

T2a No Mo เพิ่มจาก 1b เป็น 2a

T2a N1 Mo ลดจาก 2b เป็น 2a

T4 No-1 Mo ลดจาก 3b เป็น 3a

อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย (5-years survival)
ในระบบการแบ่งระยะใหม่เป็นดังนี้

การเปลี่ยนการแบ่งระยะข้างต้นย่อมส่งผลถึงการวางแผนการรักษาอย่างแน่นอน เช่น

- กรณีที่ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะ 1b ที่มีก้อนใหญ่
มากกว่า 5 เซนติเมตรที่ไม่มีการกระจายมายังต่อมน้ำ
เหลือง N0 จากการแบ่งระยะแบบเดิม (1b) ได้เปลี่ยนมา
เป็นระยะ 2a หรือ 2b (กรณีก้อนโตมากกว่า 7 เซนติเมตร)
หลังจากการผ่าตัดจะต้องได้รับ adjuvant chemotherapy
หรือไม่คำตอบคือจากข้อมูลการศึกษาเดิมที่มีบอกการ
ให้ adjuvant chemotherapy จะมีประโยชน์สำหรับ

มะเร็งปอดระยะที่ 2 แต่ระยะ 1b ผลยังไม่ชัดเจน^(7,8) ซึ่ง
ในการศึกษานี้การแบ่งระยะว่าเป็นระยะที่ 2 นั้นเป็นการ
แบ่งตามแบบเดิมที่เป็น N1 ไม่ใช่ N0 ดังนั้นการอ้างอิง
การรักษาใหม่สำหรับผู้ป่วยรายนี้จึงต้องการการศึกษา
วิจัยก่อนว่า adjuvant chemotherapy จะได้ประโยชน์จริง
หรือไม่

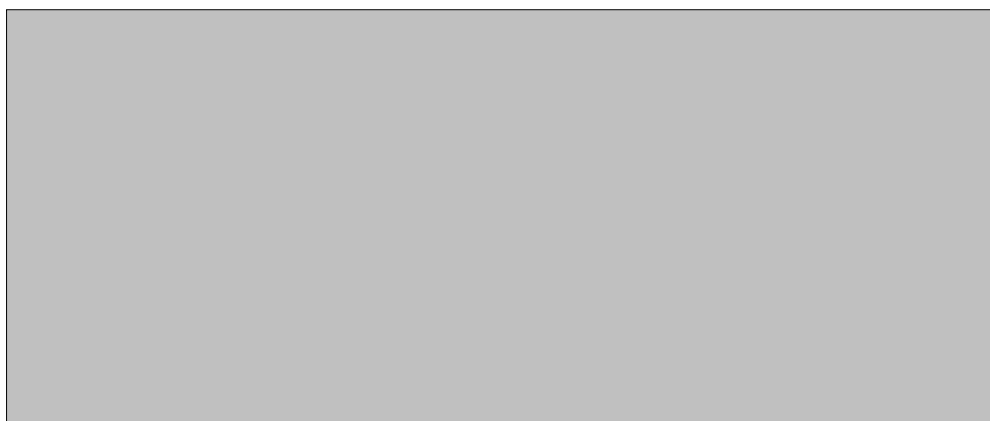
- กรณีที่การแบ่งระยะแบบใหม่มีการ down-
staging จากระยะที่ 4 หรือ 3b มาเป็น 3b หรือ 3a การ
ตัดสินใจในการรักษาต้องเปลี่ยนแนวคิดของผู้รักษามาก
พอสมควร ซึ่งแน่นอนทีเดียวว่าต้องการผลของการ
ศึกษาวิจัยเพื่อตอบคำถามนี้

ในส่วนของ small cell lung cancer ก็เช่นเดียวกัน
พบว่าการแบ่งระยะตามแนวทางเดิมที่แยกแค่ limited
และ extensive stages ไม่มีความละเอียดมากพอ จาก
ข้อมูลของ IASLC พบว่าการแบ่งระยะในระบบ TNM
น่าจะเข้ามาแทนที่การแบ่งระยะแบบเดิม⁽⁹⁾

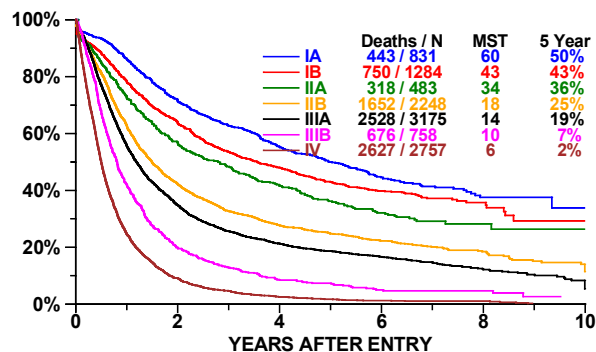
2. พลิกโฉมหน้าการรักษามะเร็งปอดระยะ ลุกลามเข้าสู่ยุคการรักษาแบบจำเพาะเจาะจง Personalized therapy

ความก้าวหน้าของงานวิจัยในระดับโมเลกุลของ
เซลล์มะเร็งปอดมีผลต่อการเลือกวิธีการรักษาหรือไม่ข้อมูล
ดังนี้

2.1 การใช้ยากกลุ่ม Targeted therapy ในผู้ป่วยที่มี
ลักษณะจำเพาะ



ตารางที่ 2 การแบ่งระยะมะเร็งปอดระบบ TNM 7th edition⁽⁶⁾

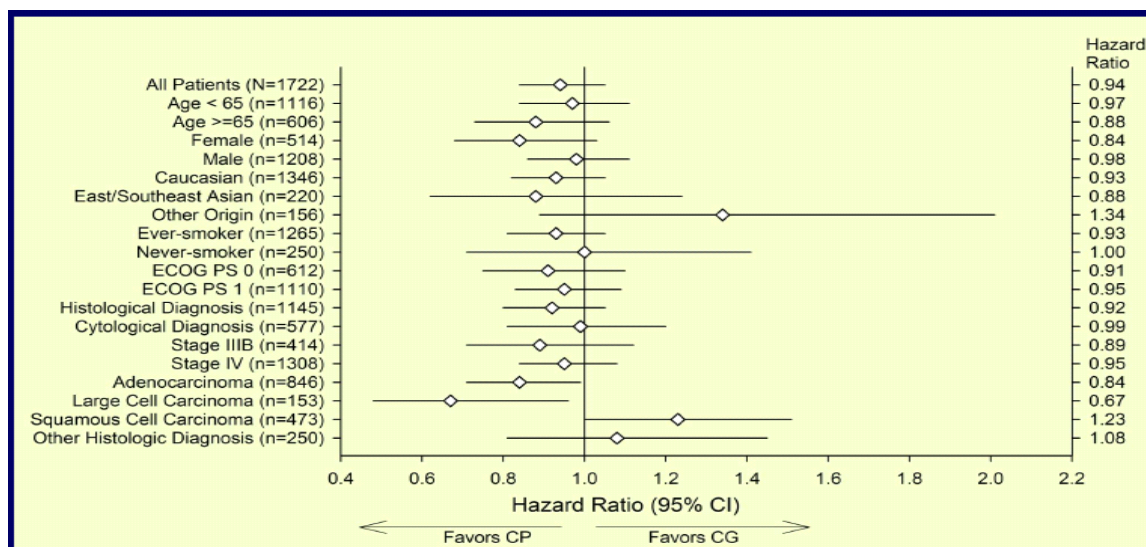


กราฟที่ 5 แสดงการรอดชีวิตของมะเร็งปอดระยะต่าง ๆ ตาม clinical TNM (cTNM 7th Edition)⁽⁶⁾

เป็นที่ทราบกันดีว่าการรักษามะเร็งปอดระยะลุกลาม 3b (malignant pleural effusion) และระยะที่ 4 ที่มีสถานะสุขภาพดี (performance status 0-2) คือการใช้ยาเคมีบำบัดที่มี platinum เป็นส่วนประกอบหลัก⁽¹⁰⁾ โดยการออกฤทธิ์ของยาเคมีบำบัดมีผลกระทบต่อเซลล์ปกติของร่างกายมากพอสมควร ในปัจจุบันมีการค้นพบยาที่มีฤทธิ์ต่อต้านเซลล์มะเร็งได้อย่างจำเพาะเจาะจง (targeted therapy) โดยยาจะออกฤทธิ์ที่ epidermal growth factor receptors (EGFR; จัดอยู่ใน Human Epidermal growth factor receptor [HER family]) ซึ่งพบบนผิวของเซลล์ของมะเร็งปอดชนิด non-small cell

lung cancer (NSCLC) การกระตุ้นที่ receptors ดังกล่าวส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาของ intracellular tyrosine kinase ภายในเซลล์มะเร็งทำให้มีการออกแบ่งตัวเพิ่มจำนวนสร้างหลอดเลือดและไม่มีตาย ดังนั้นการหยุดยั้งกระบวนการดังกล่าวย่อมส่งผลให้เซลล์มะเร็งหยุดการเติบโตและลุกลาม⁽¹¹⁾ ยาดังกล่าวอยู่ในรูปยาเม็ดมีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งโดยมีผลต่อเซลล์อื่น ๆ ของร่างกายไม่มากและเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับการรักษาในผู้ป่วยระยะลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (2nd/3rd lines treatment)^(12, 13) จึงได้มีคำถามต่อว่ายาในกลุ่มนี้จะสามารถนำมาใช้เป็นยาขนานแรก (1st line) ได้หรือไม่⁽¹⁴⁾ ในปีนี้ได้รับการศึกษาพบยาโดยใช้ gefitinib เทียบกับยาเคมี carboplatin/paclitaxel โดยผลการศึกษพบว่าสามารถเพิ่มระยะปลอดโรค (progression free survival) โดยที่การรอดชีวิต (overall survival) ไม่ได้แตกต่างจากยาเคมีบำบัด⁽¹⁵⁾ โดยผลจะดีมากในกลุ่มผู้ป่วยที่มี mutation ของ EGFR ในตำแหน่ง exon 19 deletion

ดังนั้นการประยุกต์ใช้ทางคลินิกคือ หากทราบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดมี mutation ของ EGFR ตำแหน่ง exon 19 deletion สามารถคาดคะเนถึงผลการรักษาที่ดีได้โดยอย่างไรก็ตามในปัจจุบันการตรวจ mutation ดังกล่าว



กราฟที่ 6 Hazard Ratio ถึงโอกาสของการตอบสนองของผู้ป่วยกับยาเคมี Cisplatin/Pemetrexed (CP) กับ Cisplatin/Gemcitabine (CG)⁽¹⁶⁾

ทำกันเฉพาะในงานวิจัยแต่คาดว่าในปีหน้าเทคโนโลยีนี้คงน่าจะได้มีการพัฒนามากขึ้นในเมืองไทย

2.2 ยาเคมีบำบัดมีฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งแต่ละชนิดไม่เหมือนกันทีเดียว

จากผลการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ยาเคมีบำบัดใน 1st lines พบว่าสูตรยาเคมีที่มี platinum เป็นส่วนประกอบผลการรักษาไม่มีความแตกต่างกันที่ชัดเจนนัก โดย 1-year survival อยู่ที่ 37-39%⁽¹⁰⁾ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาโดย Scagliotti และคณะพบว่าหากผู้ป่วยมะเร็งปอดมีลักษณะเซลล์แบบ non-squamous เช่น adenocarcinoma หรือ large cell carcinoma น่าจะตอบสนองต่อ Pemetrexate/Cisplatin ดี ถ้าหากเป็นชนิด squamous น่าจะตอบสนองต่อ Gemcitabine/Cisplatin ดี⁽¹⁶⁾ ดังแสดงในกราฟที่ 6

ดังนั้นหากจะเลือกเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอดก็สามารถทำได้อย่างจำเพาะเจาะจงตามลักษณะของเซลล์มากขึ้น

3. การให้ยาเคมีบำบัดแนวใหม่ในการรักษามะเร็งปอดแบบ maintenance therapy

แนวปฏิบัติของการใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดในชุดแรก (1st line treatment) แล้ว หากผลการรักษาพบว่ารอยโรคลดลงคงที่หรือไม่มีการขยายเพิ่มผู้ป่วยจะได้รับการรักษาแบบประคับประคองโดยไม่จำเป็นต้องได้รับเคมีบำบัด เมื่อติดตามผู้ป่วยต่อมามีการเพิ่มหรือขยายขึ้นของมะเร็งปอดจึงจะพิจารณาให้เคมีบำบัด^(17,18) อย่างไรก็ตามมีคนตั้งคำถามว่าถ้าเราเริ่มให้เคมีบำบัดเร็วขึ้นเลยก่อนที่จะตรวจพบว่ามีมะเร็งปอดมีการลุกลามเพิ่มจะได้ผลดีกว่าหรือไม่ซึ่งก็เป็นที่มาของแนวทางการรักษาแบบ maintenance therapy ที่มีข้อมูลการศึกษาที่สรุปได้ดังนี้

3.1 ให้ pemetrexate ตามหลังจากการได้รับเคมีบำบัดแก่ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์แบบ squamous⁽¹⁹⁾

3.2 ให้ erlotinib ตามหลังจากการได้รับเคมีบำบัด

แก่ผู้ป่วยมะเร็งปอดโดยไม่ได้จำกัดชนิดของเซลล์⁽²⁰⁾

โดยสองการศึกษาดังกล่าวข้างต้นพบว่าสามารถลดโอกาสกำเริบ (progression free survival) และเพิ่มโอกาสรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) ผู้ป่วยกลุ่มที่น่าจะได้ประโยชน์ควรจะเป็นผู้ที่มีอาการแสดงของโรคมะเร็งอยู่ตลอด แต่แนวทางดังกล่าวคงไม่ได้จำเป็นสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอดทุกราย เพราะต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาและค่ารักษาที่มากขึ้นด้วย นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายหลังจากได้รับยาเคมี 1st line แล้วอาจไม่มีอาการและพอใจอยู่กับการที่ไม่ต้องมาโรงพยาบาลบ่อยๆ ก็เป็นไปได้

สรุป

ในปี พ.ศ. 2553 เราจะได้เห็นแนวโน้มการรักษา มะเร็งปอดที่จำเพาะเจาะจง มีการเลือกวิธีการรักษาที่สอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงระดับสีกลงไปในเซลล์ และต้องทำความเข้าใจเกี่ยวกับการแบ่งระยะของมะเร็งปอดที่ได้มีการปรับปรุงใหม่รวมทั้งติดตามผลการรักษาจากงานวิจัยที่อ้างอิงถึงการแบ่งระยะผู้ป่วยมะเร็งปอดแบบใหม่อีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
2. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer International staging project on lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 281-6.
3. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Travis WD, Tsuboi M, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 593-602.
4. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC lung cancer project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthco-

- ming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 603-12.
5. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF Jr, et al. The IASLC lung cancer project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 686-93.
 6. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC lung cancer project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-14.
 7. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer: CALGB 9633 with the cancer and leukemia group B, Radiation therapy oncology group, and the north central cancer treatment group study groups. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5014-7.
 8. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephen RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by LACE collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3352-9.
 9. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals Regarding the Clinical Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming (Seventh) Edition of the Tumor, Node, Metastasis Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067-77.
 10. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-53.
 11. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353: 133-44.
 12. Kim ES, Hirsch V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809-18.
 13. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
 14. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Janne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harbouring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2442-9.
 15. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New Engl J Med* 2009; 361:1018-20.
 16. Scagliotti GV, Parik P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-51.
 17. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino P, Cormier Y, Ganz PA, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993; 342: 19-21.
 18. Anonymous. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using update data on individual patients from 52 randomized trials. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
 19. Ciuleanu TE, Brodowicz T, Belani CP. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: A phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 8011. [Abstract]
 20. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L. A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following non-progression with 1st-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC: SATURN study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009. [Abstract]