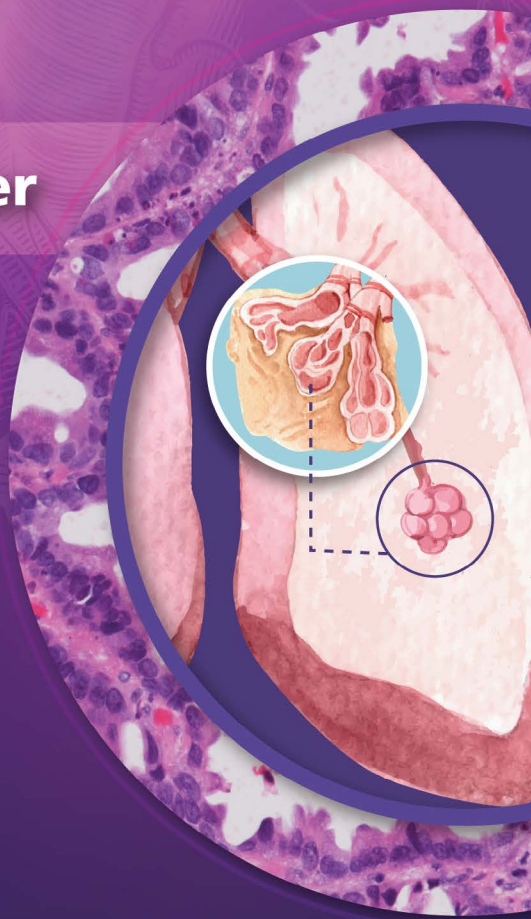
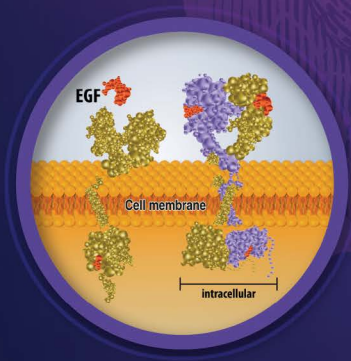




มะเร็งปอด ชนิดยีนกลายพันธุ์ *EGFR*

EGFR - Mutant Lung Cancer



ธัญนันท์ ใบสมุทร (เรื่องเวทย์วัฒนา)
บรรณาธิการ



มะเร็งปอดชนิดเยื่อกลายพันธุ์ *EGFR* *EGFR*-Mutant Lung Cancer

ธัญนันท์ ใบสมุทร (เรืองเวชย์วัฒนา)
บรรณาธิการ

มะเร็งปอดชนิดยีนกลายพันธุ์ *EGFR* (*EGFR*-Mutant Lung Cancer)

บรรณาธิการ	ธัญนันท์ ใบสมุทร (เรื่องเวทย์วัฒนา)
ISBN (e-book)	978-616-443-698-5
พิมพ์ครั้งที่ 1	มีนาคม 2565 ฉบับ e-book
ราคา	600 บาท
สงวนลิขสิทธิ์	โครงการตำรา รามาธิบดี คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
สงวนลิขสิทธิ์	ตามพระราชบัญญัติการพิมพ์ ห้ามมิให้ทำซ้ำหรือลอกเลียนแบบโดยไม่ได้รับอนุญาต

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

มะเร็งปอดชนิดยีนกลายพันธุ์ *EGFR* = *EGFR*-Mutant Lung Cancer.-- กรุงเทพฯ :
โครงการตำรา รามาธิบดี คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล, 2565.
347 หน้า.

1. ปอด -- มะเร็ง. 2. ปอด -- มะเร็ง -- การวินิจฉัย. 3. ปอด -- มะเร็ง -- การรักษา.

I. ธัญนันท์ ใบสมุทร (เรื่องเวทย์วัฒนา). II. ชื่อเรื่อง

616.99424

ISBN 978-616-443-698-5

จัดพิมพ์และเผยแพร่โดย	โครงการตำรา รามาธิบดี คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล 270 ถนนพระรามที่ 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 0-2201-2258, 0-2201-1542 Website : www.rama.mahidol.ac.th/academic/textbook/ Facebook : โครงการตำรา รามาธิบดี
ออกแบบปก	เพ็ญจมาภรณ์ สุขสนิท
ออกแบบปกและรูปเล่ม	พัชรศักดิ์ คณิวิชารณ์ โทร. 081-485-5977 วรรณวิลาส บุญรัตน์ โทร. 098-575-8144
พิมพ์ที่	บริษัท ไอดี ออล ดิจิตอลพริ้นท์ จำกัด โทรศัพท์ 0-2899-5429-35

คำนิยม

ผมมีความรู้สึกยินดีอย่างยิ่งที่ได้รับเชิญจาก รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงธัญนันท์ ไบสมุท (เรืองเวทย์วัฒนา) ให้มาเขียนคำนิยมของหนังสือเล่มนี้ ผมได้รู้จักอาจารย์ธัญนันท์ตั้งแต่สมัยเป็นแพทย์ประจำบ้านที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี อาจารย์มีความสนใจที่จะศึกษาต่อทางด้านโรคมะเร็งตั้งแต่นั้น และได้เข้ามาศึกษาต่อที่หน่วยมะเร็งวิทยา พ.ศ. 2550 อาจารย์ธัญนันท์ได้แสดงถึงความสามารถ ทั้งในเชิงคลินิกและทางวิชาการอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ มีความอยากเรียนรู้สิ่งใหม่ ๆ และแสวงหาโอกาสทางการศึกษาอย่างต่อเนื่อง อาจารย์ธัญนันท์ได้ไป elective กับ Professor Robert Coleman ที่ The University of Sheffield ประเทศอังกฤษเป็นเวลา 1 เดือน แสดงถึงความกระตือรือร้นที่จะเรียนรู้สิ่งต่าง ๆ อย่างแท้จริง ความสามารถด้านต่าง ๆ ของอาจารย์ธัญนันท์ และความเป็นผู้ที่มีมนุษยสัมพันธ์ที่ดีมาก มีน้ำใจกับเพื่อนร่วมงาน รักในการสอน และมีความเอื้อเฟื้อเผื่อแผ่กับทุกคน ทำให้อาจารย์ธัญนันท์เป็นที่รักของอาจารย์ ผู้ร่วมงาน



เจ้าหน้าที่และรุ่นพี่รุ่นน้องทุกคน เห็นได้อย่างชัดเจนจากการที่อาจารย์ธัญนันท์ได้รับคัดเลือกเป็นนักศึกษาแพทย์ดีเด่นของรามาธิบดี รุ่นที่ 31 และได้รับการโหวตจากเพื่อนร่วมงานและอาจารย์ให้เป็นแพทย์ประจำบ้านดีเด่น 3 ปีติดกัน เมื่ออาจารย์ยังเป็นแพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี คุณสมบัติที่เพียบพร้อมในทุกด้านนำไปสู่การรับอาจารย์ธัญนันท์ เข้ามาเป็นอาจารย์ในสาขาวิชาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี นับเป็นอาจารย์คนที่ 6 ของสาขาวิชาในขณะนั้นก่อนที่จะเกษียณอายุราชการ

หลังจากเข้ามาเป็นอาจารย์ระยะหนึ่ง อาจารย์ธัญนันท์ก็ได้ไปศึกษาต่อที่ Mayo Clinic Cancer Center เมือง Rochester รัฐ Minnesota และได้ศึกษาเชิงลึกทางด้าน thoracic malignancy และด้าน Biomedical Science จากนั้นยังได้ไปศึกษาต่อที่ Roswell Park Cancer Institute รัฐ New York เกี่ยวกับ Cancer Drug Development ทุกแห่งที่อาจารย์ธัญนันท์ไป ก็ได้มีการติดต่อและสัมพันธ์ภาพอันดีกับอาจารย์โรงเรียนแพทย์นั้น ๆ จนได้มีโอกาสทำให้เพื่อน ๆ หลาย ๆ คน ไปศึกษาต่อต่างประเทศอีกด้วย เป็นประโยชน์กับประเทศไทยอย่างมาก รวมถึงการประชุมวิชาการร่วมกันระหว่างโรงพยาบาลรามาธิบดีและ Mayo Clinic Cancer Center ที่จัดต่อเนื่องทุก 2 ปี มาโดยตลอดตั้งแต่อาจารย์ธัญนันท์ไปศึกษาต่อที่ Mayo Clinic ซึ่งถือว่าเป็นสร้างสัมพันธ์ภาพที่ดีมากกับ Mayo Clinic รวมถึง faculties ทุกท่านด้วยเช่นกัน

คำนิยม

เมื่ออาจารย์ธัญนันท์กลับมาเป็นอาจารย์ที่หน่วย ก็ได้นำสิ่งใหม่ ๆ เข้ามาที่โรงพยาบาลรามาริบัติ การศึกษาเชิงลึกทาง thoracic malignancy นำมาสู่การรวมกลุ่มอาจารย์แพทย์ Ramathibodi Lung Cancer (RLC) ซึ่งทำให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็งปอดเป็นระบบและเป็นทีมสหสาขาที่มีศักยภาพอย่างมาก นำไปสู่ผลการรักษาที่ดีขึ้น ในปี พ.ศ. 2563 อาจารย์ธัญนันท์ได้รับรางวัลอายุรแพทย์รุ่นใหม่โดดเด่น แห่งประเทศไทย จากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย นับว่าเป็นแพทย์เฉพาะทางด้านมะเร็ง คนแรกที่ได้รับรางวัลอันทรงเกียรตินี้ สำหรับการทำงานระหว่างประเทศนั้น อาจารย์ธัญนันท์ก็ได้ แสดงถึงความสามารถที่เป็นเลิศ มีผลงานตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์มากมายหลากหลายวารสาร มากกว่า 40 ผลงาน ได้รับรางวัลจากต่างประเทศหลายรางวัล และอาจารย์ยังเป็น editorial board member และ committee ของ Journal of Thoracic Oncology และเป็น committee ขององค์กร มะเร็งระดับนานาชาติ ได้แก่ European Society for Medical Oncology (ESMO), International Association for the study of Lung Cancer (IASLC) และ Asian Thoracic Oncology Research Group (ATORG) อีกด้วย กระทั่งล่าสุดอาจารย์ธัญนันท์ได้รับการยกย่องจากมหาวิทยาลัยมหิดลว่ามีผลงาน ทางการวิจัยที่ตีพิมพ์ในช่วง ปี พ.ศ. 2561–2564 เป็นอันดับที่ 1 ในมหาวิทยาลัยมหิดล ที่ได้รับการ citation จากทั่วโลก อาจารย์ธัญนันท์เป็นผู้ที่มีความสามารถในทุกด้าน และได้สร้างชื่อเสียง และประโยชน์อย่างมากให้กับสถาบัน องค์กร และประเทศไทยให้เป็นที่ยู้งามในระดับนานาชาติ

ดังนั้นเมื่ออาจารย์ธัญนันท์มุ่งมั่นในการทำหนังสือ “มะเร็งปอดชนิดยีนกลายพันธุ์ EGFR” ซึ่งเป็นหนังสือภาษาไทยเล่มแรกที่เขียนถึงมะเร็งปอดชนิดนี้ที่พบมากในคนไทยอย่างละเอียด อาจารย์ธัญนันท์และคณะผู้นิพนธ์ ได้เขียนหนังสือเล่มนี้ด้วยความตั้งใจ ด้วยประสบการณ์ทั้งหมดที่ สะสมมา จึงเป็นหนังสือที่มีประโยชน์อย่างแท้จริง อาจารย์ได้กล่าวถึงทุกแง่มุมของโรคมะเร็งปอดชนิดนี้ ตั้งแต่อดีต ปัจจุบันและอนาคต ตั้งแต่เริ่มค้นพบยีนกลายพันธุ์ชนิดนี้ การพัฒนาการรักษา การตรวจวินิจฉัย การวิจัยต่าง ๆ อย่างครบวงจรและสมบูรณ์แบบ เหมาะแก่การให้นักศึกษาแพทย์ แพทย์ประจำบ้าน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด แพทย์สาขามะเร็งวิทยา และแพทย์ทุกสาขาที่เกี่ยวข้อง รวมถึงนักวิทยาศาสตร์ ได้ศึกษาความรู้เพิ่มเติมจากหนังสือเล่มนี้ นับได้ว่า “มะเร็งปอดชนิดยีนกลายพันธุ์ EGFR” เป็นหนังสือ ที่มีประโยชน์อย่างมากต่อวงการแพทย์ไทย

ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์วรชัย รัตนธรร
ผู้ก่อตั้งและอดีตหัวหน้าสาขาวิชาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

คำนิยม



ในปัจจุบันมีความก้าวหน้าในการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ตัวไม่เล็ก (non-small cell lung cancer) เป็นอย่างมาก โดยมีทั้งการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ยามุ่งเป้าและภูมิคุ้มกันบำบัด การรักษาด้วยยามุ่งเป้ามีข้อดีกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ทั้งในแง่ของการตอบสนอง ระยะเวลาการควบคุมโรค ตลอดจนการรอดชีวิต และผลข้างเคียงที่น้อยกว่า อย่างไรก็ตาม การใช้ยามุ่งเป้าจำเป็นต้องมีการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน โดยยีนที่พบเป็นชนิดแรกและพบบ่อยที่สุดในการรักษามะเร็งปอด non-small cell lung cancer ชนิด adenocarcinoma ระยะแพร่กระจาย ก็คือ *EGFR* mutation

หนังสือเรื่อง “**มะเร็งปอดชนิดยีนกลายพันธุ์ *EGFR* (*EGFR*-Mutant Lung Cancer)**” ซึ่งนิพนธ์โดยรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงธัญนันท์ ใบสมุทร (เรืองเวทย์วัฒนา) และคณะผู้นิพนธ์ โดยมีรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงธัญนันท์ ใบสมุทร (เรืองเวทย์วัฒนา) เป็นบรรณาธิการ ได้บรรยายโดยละเอียดถึงอุบัติการณ์ ความเป็นมาของยีนกลายพันธุ์ *EGFR* ตลอดจนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มียีนกลายพันธุ์นี้ โดยแบ่งออกเป็น 4 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่ 1 บทนำ ส่วนที่ 2 การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มียีนกลายพันธุ์ *EGFR* ส่วนที่ 3 กลไกการดื้อยาและการรักษายีนดื้อยา และส่วนที่ 4 การรักษาเสริมและการบรรเทาอาการสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอด โดยในแต่ละส่วนยังแบ่งออกเป็นบทต่าง ๆ ทั้งหมด 18 บท เพื่อให้ทราบรายละเอียดในแต่ละส่วน หนังสือเล่มนี้นิพนธ์โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุศาสตร์มะเร็งวิทยาที่มีประสบการณ์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอด และทำการวิจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็งปอด นับเป็นหนังสือภาษาไทยเล่มแรกที่ลงรายละเอียดเกี่ยวกับการรักษามะเร็งปอดชนิดยีนกลายพันธุ์ *EGFR* ที่อ่านเข้าใจง่าย และให้ความรู้เกี่ยวกับการรักษามะเร็งปอดชนิดยีนกลายพันธุ์ *EGFR* จึงเป็นหนังสือที่เหมาะสมสำหรับแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ที่สนใจเกี่ยวกับการรักษามะเร็งปอดเป็นอย่างยิ่ง

ขอแสดงความชื่นชมกับรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงธัญนันท์ ใบสมุทร (เรืองเวทย์วัฒนา) และคณะผู้นิพนธ์ ที่ได้แสดงความอุตสาหะในการนิพนธ์หนังสือเล่มนี้ขึ้นมา เพื่อให้ผู้ที่สนใจเข้าใจอย่างลึกซึ้งเกี่ยวกับความเป็นมาของยีนกลายพันธุ์ *EGFR* ตลอดจนการรักษาตั้งแต่อดีต ปัจจุบันและอนาคต นับเป็นหนังสือด้านการแพทย์ที่ดีมากเล่มหนึ่ง

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วิเชียร ศรีมนินทรนิมิต
อดีตหัวหน้าสาขาวิชาอายุศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
อดีตนายกมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย

คำนิยม



I have known Dr. Thanyanan Baisamut (Reungwetwatana) for over ten years now. I first met her in 2011 when she was pursuing a Master's Degree in Biomedical Science at Mayo Clinic in Rochester, Minnesota. After completion of her master's degree, she joined me at Roswell Park Cancer Institute, where she trained for one year in drug development. She became very knowledgeable in all phases of oncology drug development, regulatory science as well as all aspects of lung cancer therapy and research.

Since returning to Thailand and Ramathibodi Hospital, she has played a pioneering role in research and treatment of lung cancer in Thailand. She is easily the leading key thought leader in lung cancer in Thailand. She established the first multidisciplinary lung cancer team at Ramathibodi Hospital and demonstrated an improvement in the time to treatment as well as improved clinical outcomes for these patients. The success of this pioneering work has led to the adoption of the Ramathibodi model in a number of hospitals in Thailand. Her contributions in Thailand were recognized by her receipt of the "Outstanding Young Physician Award" in 2020 from the Royal College of Physicians of Thailand.

Dr. Baisamut has been a recognized leader in a number of global phase III trials in lung cancer and has been a lead accruer in some of these studies. She has quickly become a recognized expert in lung cancer in South East Asia and internationally. A testament to her prominence in South East Asia is the fact that she is on the steering committee of the Asian Thoracic Oncology Research Group. She has also played a key role in a number of international organizations. She has been a member of the International Association for the Study of Lung Cancer's (IASLC) Communications Committee since 2015. She has been on the program committee for the World Conference on Lung Cancer in 2017, 2019 and 2021. She was on the regional organizing committee for the 2020 meeting in Singapore. She is a member of the Developmental Therapeutics Committee of the European Society of Medical Oncology.

She is deeply committed to educating the future generation of oncologists in Thailand and has organized a number of national and international meetings in Thailand. In 2019, she helped organize a workshop on Methods in Clinical Research for young oncologists, in conjunction with the Thai Society of Clinical Oncology annual meeting. With her deep commitment to research, education and treatment of lung cancer patients, it comes as no surprise that Associate Professor Baisamut has edited this outstanding book on Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*) mutant non-small cell lung cancer (NSCLC).

คำนิยม

Similar to other East Asian countries, the tumors of a large proportion of lung cancer patients in Thailand harbor activating *EGFR* mutations. Pioneering work by Dr. Baisamut provided arguably the first set of data about the frequency of *EGFR* mutations in Thai patients. In work she presented in 2018, she found the frequency of *EGFR* mutations to be 50% in over a thousand cases seen in Ramathibodi Hospital.

With her ground-breaking research in *EGFR* mutant lung cancer in Thailand, Dr. Baisamut is uniquely qualified to put together this book on *EGFR* mutant NSCLC. This book deals with the epidemiology of lung cancer in Thailand, the origin and importance of the *EGFR* gene in lung cancer, as well as molecular testing in lung cancer in the first, introductory part. The second section of the book focusses on treatment with the EGFR tyrosine kinase inhibitors, with a discussion on treatment in the advanced and adjuvant settings, combination therapies and management of side effects. The remainder of the book deals with acquired resistance mechanisms and approaches to overcome them, with the last two chapters dealing with management of oligometastatic disease as well as palliative care and symptom control. Overall, there are eighteen chapters with thirteen (70% of them) written by Dr. Baisamut. This is unusual for an edited book as Dr. Baisamut clearly is the major author.

Overall, this is a very welcome book which will be undoubtedly used as a core curriculum resource for medical oncology fellows and residents. In addition, this book will be an excellent source reference for other clinicians and health care workers involved in the care of lung cancer patients.

It is a distinct honor and privilege to be able to write this introductory overview for my colleague, Associate Professor Thanyanan Baisamut (Reungwetwattana). She is to be congratulated for producing this phenomenal piece of work.

Professor Alex A. Adjei, MD; PhD; FACP

**Professor of Oncology and Pharmacology, Departments of Oncology and Molecular
Pharmacology and Experimental Therapeutics, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.**

The Editor-in-Chief of the Journal of Thoracic Oncology and JTO Clinical and Research Report

คำนิยม

At a hot summer day in 2013, an unexpected email arrived from Mayo Clinic. Alex Adjei is an old friend. We actually were in University of Alberta over 3 decades ago, when he was a PhD student and I was completing my residency. We never crossed path in Canada and only got to become good friends as lung cancer researchers at later days. Alex told me in his short email that a bright student of his planned to return to Thailand and wanted my support. Without hesitancy I replied positively.

Nana (Dr. Thanyanan Reungwetwattana) is how I call her (given that I can never pronounce the name properly). She is a sweet

young lady who looks like a fresh college graduate. Probably related to her heritage, she is very polite and humble. She always speaks softly but yet she is extremely knowledgeable in oncology. Knowing her for a short time I immediately know that she is a future leader in lung cancer research.

Nana has not disappointed Alex and I. She has achieved more than many other young researchers in Asia. She has engaged in multiple important clinical trials and become leader in a number of them. Her leadership in the famous international FLAURA study has gained her a first authorship in Journal of Clinical Oncology. This is quite an achievement for a young investigator from Asia considering there are many top international researchers contributing to this study. She is also active in international organization including IASLC and ATORG. Within less than a decade she has become an iconic representation of lung cancer research in Thailand.

She is a dynamic clinician, and in the same time, she promotes multidisciplinary treatment for lung cancer patients. She has established the award winning Ramathibodi Lung Cancer Consortium, which has significantly improved the quality of cancer care in her hospital. This also serves as an excellent training ground for young doctors. Her efforts are appreciated both locally and internationally.

I am most delighted to learn that Nana will put her knowledge together into a book in Thai. The topic on *EGFR* mutation is important to Thailand and surround countries as close to 30 to 40% of non-smokers in this area with adenocarcinoma may harbour this mutation. This book will provide the most up-to-date information for both students and practicing doctors. I am most proud of her achievement and certainly she will continue to be a bright star in treatment of lung cancer in Thailand.



Professor Tony S.K. Mok

**Professor and Chairman of Department of Clinical Oncology, the Chinese University of Hong Kong,
Past President and Past Treasurer of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)**

คำนำ

ในปัจจุบันโรคมะเร็งปอดเป็นโรคที่เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขระดับโลก เนื่องจากเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตสูงทั่วโลก เมื่อเทียบกับโรคมะเร็งชนิดอื่น ๆ ในช่วงเวลากว่า 20 ปีที่ผ่านมา วิวัฒนาการในการรักษาโรคมะเร็งปอดถูกพัฒนาและก้าวหน้าไปอย่างรวดเร็ว ทั้งในเรื่องของการวินิจฉัยและการรักษา ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัด หรือการรักษาโดยยาชนิดต่าง ๆ รวมทั้งการรักษาด้วยรังสีรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งวิวัฒนาการทางอนุชีววิทยา (molecular biology) ได้เข้ามาบทบาทอย่างมากในการรักษาโรคมะเร็งปอดในปัจจุบัน ทำให้การรักษาโรคมะเร็งปอดในปัจจุบันก้าวเข้าสู่ยุคของ personalized medicine หรือ precision medicine อย่างแท้จริง

จุดเปลี่ยนของการรักษาโรคมะเร็งปอดนั้นเริ่มต้นเมื่อ Dr. Stanley Cohen ได้ค้นพบ epidermal growth factor protein (EGF โปรตีน) ในปี พ.ศ. 2505 หลังจากนั้นมีการค้นพบตัวรับ epidermal growth factor receptor (EGFR) และมีการพัฒนายามุ่งเป้าหรือ epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKIs) ตามมา จนกระทั่งเริ่มมีการวิจัยทางคลินิกในช่วงประมาณปี พ.ศ. 2543 ซึ่งนับว่ายา EGFR TKIs เป็นยาต้านเฉพาะจุด หรือเรียกได้ว่าเป็นยามุ่งเป้าชนิดแรกในการรักษาโรคมะเร็งปอด ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็งปอดชนิดที่มียีนกลายพันธุ์ *EGFR* อย่างมาก การพัฒนายา EGFR TKIs นั้น นับว่าเป็นต้นแบบของการพัฒนายามุ่งเป้าชนิดต่าง ๆ อีกมากมายหลายชนิด ทั้งในโรคมะเร็งปอดและโรคมะเร็งชนิดอื่น นับว่าโรคมะเร็งปอดชนิดยีนกลายพันธุ์ *EGFR* และยา EGFR TKIs เป็นจุดเปลี่ยนแปลงที่สำคัญอย่างมากในการรักษาของวงการมะเร็งทั่วโลก

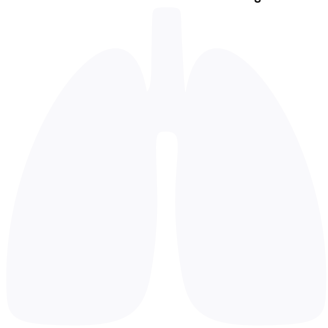
โรคมะเร็งปอดที่มียีนกลายพันธุ์ *EGFR* พบได้มากในผู้ป่วยชาวเอเชีย ข้อมูลของประเทศไทยมีอุบัติการณ์พบได้สูงถึงร้อยละ 55-70 ในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายชนิด adenocarcinoma เส้นทางการพัฒนายา EGFR TKIs และการวิจัยต่าง ๆ ในการค้นพบตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (predictive biomarker) ที่สำคัญคือ การกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* สำหรับการใช้ยาชนิดนี้ รวมถึงการพัฒนาการวิจัยและการรักษาโรคมะเร็งปอดที่มียีนกลายพันธุ์ *EGFR* มีความสำคัญและน่าสนใจสำหรับการศึกษา เพื่อที่จะนำไปต่อยอดการวิจัย การค้นคว้าการรักษาใหม่สำหรับโรคมะเร็งและโรคมะเร็งปอดต่อไปในอนาคต

หนังสือเรื่อง “มะเร็งปอดชนิดยีนกลายพันธุ์ *EGFR* (EGFR-Mutant Lung Cancer)” เล่มนี้จัดทำขึ้นสำหรับนักศึกษาแพทย์ แพทย์ประจำบ้าน แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขามะเร็งวิทยา อายุรแพทย์ อายุรแพทย์โรคมะเร็ง อายุรแพทย์โรคปอด ศัลยแพทย์โรคทรวงอก แพทย์รังสีรักษา แพทย์สาขาอื่น ๆ และบุคลากรทางการแพทย์ทุกแขนง ที่เกี่ยวข้องกับการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอด ได้ศึกษาและเข้าใจถึงองค์ความรู้ทางอนุชีววิทยาของโรคมะเร็งปอดชนิดยีนกลายพันธุ์ *EGFR* กลไกการออกฤทธิ์ของยามุ่งเป้า การพัฒนายามุ่งเป้า EGFR TKIs การวิจัยค้นคว้าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ และประวัติศาสตร์ความเป็นไปในการพัฒนาองค์ความรู้ การวิจัยและการรักษาที่มีประสิทธิภาพในทุกแง่มุมจากอดีตถึงปัจจุบัน และอนาคตของโรคมะเร็งปอดชนิดยีนกลายพันธุ์ *EGFR* ข้าพเจ้าและคณะผู้พิมพ์หวังเป็นอย่างยิ่งว่า

คำนำ

หนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์อย่างมากในเวชปฏิบัติ และการต่อยอดการวิจัยต่าง ๆ ต่อไปในอนาคต หากมีข้อผิดพลาดประการใด ข้าพเจ้าและคณะผู้นิพนธ์ขออภัยเป็นอย่างสูงมา ณ ที่นี้

หากความดีของหนังสือเล่มนี้ก่อให้เกิดประโยชน์แก่ทั้งผู้อ่านและผู้ป่วย ข้าพเจ้าขออุทิศผลดังกล่าวแด่ครูบาอาจารย์ที่ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ให้แก่ศิษย์ ตั้งแต่อดีตจวบจนปัจจุบัน รวมทั้งขออุทิศผลดังกล่าวแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่เปรียบเสมือนเป็นครูที่สำคัญสำหรับแพทย์ทุกคน และสุดท้ายนี้ข้าพเจ้าขออุทิศผลดังกล่าวให้แก่มารดาของข้าพเจ้า ผู้ซึ่งเป็นแรงบันดาลใจทั้งหมดให้ข้าพเจ้าได้จัดทำหนังสือที่มีประโยชน์แก่แพทย์และผู้ป่วยเล่มนี้ขึ้น



ธัญนันท์ ใบสมุทร (เรื่องเวทย์วัฒนา)

บรรณาธิการ

กิตติกรรมประกาศ

หนังสือเล่มนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลือและการสนับสนุนอย่างดียิ่งจากคณะผู้พิมพ์ บุคลากร และหน่วยงานหลายฝ่าย ข้าพเจ้าขอแสดงความขอบคุณจากใจ ดังต่อไปนี้ เริ่มจากคณะผู้พิมพ์ ได้แก่ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์เอกภพ ศิริชัยนันท์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงธิดา เดชเทวพร นายแพทย์ธัช อธิวิธัส นายแพทย์พิชัย จันทรศรีวงศ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงพิมพ์ฉิม อินเจริญ และดร.นฤมล ตราชู ที่ได้กรุณาสละเวลาอันมีค่าของหนังสือเล่มนี้ ทำให้หนังสือเล่มนี้ครบสมบูรณ์ในทุกแง่มุมของมะเร็งปอดชนิดยีนกลายพันธุ์ *EGFR* อีกทั้งขอกราบขอบพระคุณศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์วรชัย รัตนธรรธร รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วิเชียร ศรีมนินทรนิมิต Professor Alex A. Adjei และ Professor Tony S.K. Mok ที่ได้เขียนคำนิยมให้ข้าพเจ้าและหนังสือเล่มนี้ อาจารย์ทั้ง 4 ท่านเป็นอาจารย์อาวุโสที่ข้าพเจ้าเคารพเป็นอย่างสูง และเป็นแบบอย่างที่ดีในการเป็นแพทย์มะเร็ง และนักวิจัยที่ทุ่มเทให้กับวงการมะเร็งไทยและมะเร็งโลกอย่างแท้จริง

ข้าพเจ้าขอกราบขอบพระคุณครูบาอาจารย์ทุกท่านในชีวิตของข้าพเจ้าที่ประสิทธิ์ประสาทความรู้ทุกอย่าง รวมทั้งจริยธรรมต่าง ๆ ให้ข้าพเจ้ามาโดยตลอด และขอกราบขอบพระคุณศาสตราจารย์ นายแพทย์ปิยะมิตร ศรีธรา คณบดีคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ศาสตราจารย์ นายแพทย์วินัย วนานุกุล หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ ที่ให้การสนับสนุนในการจัดทำหนังสือเล่มนี้มาโดยตลอด และขอกราบขอบพระคุณคณะผู้ทรงคุณวุฒิที่ทบทวน แก้ไข และให้คำแนะนำเนื้อหาในหนังสือเล่มนี้ รวมถึงเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่สาขาวิชาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา และเจ้าหน้าที่โครงการตำรารามาธิบดี ที่ช่วยทำให้หนังสือเล่มนี้เสร็จสมบูรณ์แบบ

ข้าพเจ้าขอกราบพระคุณครอบครัวอันเป็นที่รักยิ่งของข้าพเจ้าที่ให้กำลังใจ สนับสนุนส่งเสริมข้าพเจ้ามาโดยตลอดตั้งแต่เยาว์วัย ทั้งคุณพ่อ คุณแม่ คุณป้า สามี พี่สาวทั้ง 2 ท่าน พี่ชาย และขอขอบคุณหลาน ๆ ทุกคนสำหรับกำลังใจที่สำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ข้าพเจ้าขอกราบขอบพระคุณคุณแม่ผู้เป็นที่รักยิ่งสำหรับแรงบันดาลใจทั้งหมดที่ทำให้ข้าพเจ้าได้เข้ามาเป็นแพทย์เฉพาะทางมะเร็งวิทยา ได้มาศึกษาทางด้านมะเร็งปอดอย่างถ่องแท้ และยังเป็นแรงบันดาลใจอย่างมากให้ข้าพเจ้ามีพันธสัญญานี้ เพื่อเป็นประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ และผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด และที่ขาดไม่ได้คือ ขอกราบขอบพระคุณสามีผู้เป็นที่รักของข้าพเจ้า (ดร.ศิธรเชษฐ ใบบสมุท) ที่คอยดูแลเอาใจใส่ให้กำลังใจและสนับสนุนทุกอย่าง ทำทุกอย่างแทนข้าพเจ้า เพื่อให้ข้าพเจ้าได้มีเวลาอันมีค่าของหนังสือเล่มนี้ได้อย่างเต็มที่ที่สุด เพื่อที่หนังสือเล่มนี้จะประโยชน์ต่อวงการแพทย์อย่างแท้จริง

สุดท้ายนี้ข้าพเจ้าขอกราบขอบพระคุณโครงการตำรารามาธิบดี คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ที่สนับสนุนส่งเสริมให้มีการผลิตหนังสือทางการแพทย์ที่มีคุณภาพ เพื่อประโยชน์แก่วงการแพทย์และการศึกษาแพทยศาสตร์เป็นอย่างดี และขอกราบขอบพระคุณโรงพยาบาลรามาธิบดีบ้านหลังใหญ่ที่อบอุ่นแห่งนี้ ที่ให้โอกาสทุกอย่างแก่ข้าพเจ้าในการสร้างประโยชน์ให้แก่ส่วนรวม ผู้ป่วยและวงการแพทย์

ธัญนันท์ ใบบสมุท (เรื่องแพทย์วัฒนา)
บรรณาธิการ

รายนามผู้นิพนธ์



ธัญนันท์ ใบสมุทร (เรืองเวทย์วัฒนา)

- แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2)
- วุฒิบัตรเพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์
- วุฒิบัตรเพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา
- Master Degree of Biomedical Science, Mayo Graduate School, USA
- Clinical Research Fellow, Thoracic Oncology, Mayo Clinic, USA
- Certificate in Advanced Medical Oncology (Cancer Drug Development), Roswell Park Cancer Institute, USA
- อายุรแพทย์รุ่นใหม่โดดเด่น ประจำปี พ.ศ. 2563 ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
- รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล



อัช อจิวิทวัส

- แพทยศาสตรบัณฑิต Diplomate, American Board of Internal Medicine Diplomate, American Board of Medical Oncology Certificate in blood and marrow transplantation, University of Texas MD Anderson, USA
- อนุมัติบัตรเพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์
- อนุมัติบัตรเพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา
- อาจารย์ สาขาวิชาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

รายนามผู้นิพนธ์



จิตติยา เดชเทวพร

- แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1)
- Diplomate, American Board of Internal Medicine
- Diplomate, American Board of Medical Oncology
- อนุมัติบัตรเพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์
- อนุมัติบัตรเพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา
- ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
- หัวหน้าสาขาวิชาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล



นฤมล ตราชู

- วิทยาศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2)
- วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาชีวเคมี
- ปรัชญาดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชาเวชศาสตร์ระดับโมเลกุล
- นักวิจัย สำนักงานวิจัย วิชาการและนวัตกรรม คณะแพทยศาสตร์-โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล



พิชัย จันทรศรีวงศ์

- แพทยศาสตรบัณฑิต
- อนุมัติบัตรเพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์
- อนุมัติบัตรเพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา
- Master Degree of Palliative care, Flinders University, Australia
- อาจารย์ สาขาวิชาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

รายนามผู้นิพนธ์



พิมพณ อินเจริญ

- แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2)
- วุฒิปัตร์เพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาวิชาพยาธิวิทยากายวิภาค
- Visiting Fellowship of Thoracic Pathology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA
- ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาพยาธิวิทยากายวิภาค ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล



เอกภพ สิริชัยนันท์

- แพทยศาสตรบัณฑิต
- วุฒิปัตร์เพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์
- อนุมัติบัตรเพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา
- Research Fellow, Hematology and Oncology, University of Michigan
- รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
- หัวหน้าศูนย์ความเป็นเลิศด้านโรคมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์-โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

สารบัญ

คำนิยม	I
คำนำ	VII
กิตติกรรมประกาศ.....	IX
รายนามผู้พิมพ์.....	X
สารบัญ	XIII
สารบัญตาราง	XVI
สารบัญภาพ	XVIII

ส่วนที่ 1 ต้นกำเนิดของยีน *EGFR*

The Origin of *EGFR*

บทที่ 1	สถานการณ์โรคมะเร็งปอดและการรักษาปัจจุบันในประเทศไทย.....	3
	Current Lung Cancer Situation and Treatment in Thailand	
	ธัญนันท์ ไบสมุทร	
บทที่ 2	พยาธิกำเนิดของยีนเฉพาะที่ทำให้เกิดมะเร็งปอดและหลักการรักษาแบบมุ่งเป้า.....	33
	Pathogenesis of Oncogenic Driven-Mutation and Concept of	
	Targeted Therapy in Lung Cancer	
	เอกภพ สิริชัยนันท์ และธัญนันท์ ไบสมุทร	
บทที่ 3	ต้นกำเนิดและพยาธิกำเนิดของยีน <i>EGFR</i> ในโรคมะเร็งปอด.....	47
	The Origin and the Pathogenesis of <i>EGFR</i> Gene in Lung Cancer	
	ธัญนันท์ ไบสมุทร	
บทที่ 4	การตรวจยีนกลายพันธุ์ชนิดต่าง ๆ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด.....	61
	Molecular Testing in Non-Small Cell Carcinoma	
	พิมพ์ฉิน อินเจริญ	

ส่วนที่ 2 การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มียีนกลายพันธุ์ *EGFR*

Treatment of *EGFR*-Mutant Lung Cancer

บทที่ 5	ความแตกต่างของยาด้าน <i>EGFR</i> ชนิดต่าง ๆ.....	79
	The Difference of <i>EGFR</i> Inhibitors	
	ธัญนันท์ ไบสมุทร	

สารบัญ

บทที่ 6	การรักษามะเร็งปอดระยะแพร่กระจายด้วยยาด้าน EGFR ในยุคเริ่มต้น 105 The Beginning of Treatment in Advanced <i>EGFR</i> -Positive Lung Cancer ธัญนันท์ ไบสมุทร
บทที่ 7	การรักษามะเร็งปอดระยะแพร่กระจายด้วยยาด้าน EGFR ในยุคปัจจุบัน..... 127 The Present of <i>EGFR</i> -Mutant Lung Cancer Treatment ธัญนันท์ ไบสมุทร
บทที่ 8	การรักษามะเร็งปอดระยะแพร่กระจายชนิดที่มียีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i> แบบผสมผสาน 149 Novel Combination Treatment for Advanced <i>EGFR</i> -Positive Lung Cancer ธัญนันท์ ไบสมุทร
บทที่ 9	การรักษาเสริมในโรคมะเร็งปอดระยะต้นชนิดที่มียีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i> 171 Adjuvant Treatment in Early-Stage <i>EGFR</i> -Positive Lung Cancer ธัญนันท์ ไบสมุทร
บทที่ 10	การรักษาผลข้างเคียงที่เกิดจากยาด้าน EGFR..... 183 The Management of Adverse Side Effects from <i>EGFR</i> Inhibitors จิตติยา เดชเทพพร

ส่วนที่ 3 กลไกการดื้อยาด้าน EGFR และการรักษายุคใหม่ *EGFR* Acquired Resistance Mechanism and Novel Treatment

บทที่ 11	การตรวจยีนดื้อยาด้าน EGFR ชนิดต่าง ๆ ในเลือด 207 <i>EGFR</i> Resistance Genes Testing by Liquid Biopsy นฤมล ตราชู
บทที่ 12	กลไกการดื้อยาด้าน EGFR รุ่นที่ 1 และรุ่นที่ 2 และการรักษาด้วยยา <i>T790M</i> 221 Acquired Resistance Mechanism after Failure of First or Second Generation <i>EGFR</i> Inhibitors and Treatment of <i>T790M</i> Resistance Gene ธัญนันท์ ไบสมุทร
บทที่ 13	กลไกการดื้อยาด้าน EGFR รุ่นที่ 3..... 235 Acquired Resistance Mechanism after Failure of Third Generation <i>EGFR</i> Inhibitors ธัญนันท์ ไบสมุทร

สารบัญ

บทที่ 14	การรักษายุคใหม่หลังจากผ่านการรักษาด้วยยาด้าน EGFR รุ่นที่ 3.....	249
	Novel Treatment after Failure of Third Generation EGFR Inhibitors	
	ธัญนันท์ ไบสมุทร	
บทที่ 15	การรักษาด้วยยาผสมผสานสำหรับผู้ป่วยที่ดื้อยาด้าน EGFR.....	261
	Combination Approach for Post EGFR Inhibitors Treatment	
	ธัช อธิวิทวัส	
บทที่ 16	ยามุ่งเป้ายุคใหม่สำหรับการรักษาโรคมะเร็งปอด.....	273
	Novel Targeted Drugs for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	
	ธัญนันท์ ไบสมุทร	
บทที่ 17	สถานการณ์การใช้ยาด้าน EGFR ในประเทศไทย.....	287
	Current Situation of EGFR Inhibitors Treatment in Thailand	
	ธัญนันท์ ไบสมุทร	

ส่วนที่ 4 การรักษาประคับประคองและการบรรเทาอาการสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอด Palliative Treatment for Lung Cancer Patients

บทที่ 18	การบรรเทาอาการและการรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด.....	301
	Symptom Control and Palliative Treatment in Lung Cancer	
	พิชัย จันทร์ศรัวิงศ์	
ดัชนี		317
Index		320

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1.1	สรุปความแตกต่างระหว่าง 3 สิทธีระบบประกันสุขภาพหลัก ข้อมูลปี พ.ศ. 2563.....	5
ตารางที่ 1.2	รายละเอียดการจำแนกระยะโรคมะเร็งปอดตาม the 8 th edition TNM staging.....	14
ตารางที่ 1.3	ระยะโรคมะเร็งปอดตาม the 8 th edition TNM staging.....	15
ตารางที่ 1.4	ตารางแสดงการวินิจฉัยและการรักษาโรคมะเร็งปอดด้วยวิธีต่าง ๆ และการเบิกจ่ายค่ารักษา.....	27
	ตามระบบประกันสุขภาพหลักของคนไทย	
ตารางที่ 2.1	แสดงอุบัติการณ์ oncogenic driven-mutations ชนิดต่าง ๆ ในโรคมะเร็งปอดและลักษณะทางคลินิก..	41
ตารางที่ 3.1	แสดงการตอบสนองของการรักษาของผู้ป่วยที่มีและไม่มียีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i>	56
	และผู้ป่วยที่ไม่ทราบว่ามียีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i> หรือไม่ ข้อมูลจากงานวิจัยทางคลินิก IPASS	
ตารางที่ 4.1	ยีนที่เกิดการกลายพันธุ์จากการเปลี่ยนแปลงลำดับนิวคลีโอไทด์ในดีเอ็นเอในผู้ป่วยมะเร็งปอด.....	63
ตารางที่ 4.2	เทคนิคที่ใช้ตรวจยีนที่เกิดการกลายพันธุ์จากการเปลี่ยนแปลงลำดับนิวคลีโอไทด์ในดีเอ็นเอ	66
ตารางที่ 4.3	ยีนที่เกิดการกลายพันธุ์ที่เกิดจากการสลับที่ของยีน	67
ตารางที่ 4.4	เทคนิคที่ใช้ตรวจยีนที่เกิดการกลายพันธุ์ชนิดสลับที่ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma	70
ตารางที่ 5.1	แสดงประสิทธิภาพของยาด้าน EGFR ชนิดต่าง ๆ ในหลอดทดลองต่อยีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i>	86
	และ ตัวรับ ErbB ชนิดต่าง ๆ โดยแสดงเป็น IC ₅₀ (nM)	
ตารางที่ 5.2	แสดงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้าน EGFR ชนิดต่าง ๆ	88
ตารางที่ 5.3	แสดงเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของยาด้าน EGFR.....	89
ตารางที่ 5.4	แสดงยาที่มีปฏิกิริยาต่อกันกับยาด้าน EGFR	90
ตารางที่ 5.5	แสดงประสิทธิภาพในการรักษา uncommon <i>EGFR</i> mutations ด้วยยาด้าน EGFR ชนิดต่าง ๆ.....	95
ตารางที่ 5.6	แสดงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และประสิทธิภาพในการผ่านเข้าระบบประสาทของยา osimertinib	98
ตารางที่ 6.1	แสดงข้อดีข้อเสียของการรักษาโดยยาด้าน EGFR แบบ monoclonal antibody	108
	หรือ EGFR tyrosine kinase inhibitors	
ตารางที่ 6.2	แสดงผลการศึกษาโดยสรุปของการวิจัยทางคลินิก IDEAL1	109
ตารางที่ 6.3	แสดงประสิทธิภาพของยาด้าน EGFR ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มระยะที่ 3	111
ตารางที่ 6.4	แสดงปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาด้าน EGFR.....	113
	จากการศึกษาวิจัยทางคลินิก ISEL และ BR21	
ตารางที่ 6.5	ความชุกของยีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i> จำแนกตามปัจจัยทางคลินิกระหว่างชาวเอเชียตะวันออกและชนชาติอื่น.....	118
ตารางที่ 6.6	การศึกษา retrospective และ prospective studies แสดงการตอบสนองต่อการรักษา.....	119
	ด้วยยาด้าน EGFR ในผู้ป่วยที่มียีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i>	
ตารางที่ 6.7	แสดงอุบัติการณ์การเกิดยีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i> ในประเทศต่าง ๆ	121
ตารางที่ 7.1	แสดงการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 แบบสุ่มเปรียบเทียบยาด้าน EGFR และยาเคมีบำบัด.....	130
ตารางที่ 7.2	แสดงการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ 2/3 แบบสุ่มเปรียบเทียบยาด้าน EGFR แต่ละชนิด	131
ตารางที่ 7.3	ความแตกต่างของการตอบสนองต่อการรักษาสำหรับยีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i> ที่พบบ่อยและ	136
	ตอบสนองต่อยาด้าน EGFR (<i>EGFR</i> common sensitizing mutations)	
ตารางที่ 7.4	แสดงค่า IC ₅₀ ของยาด้าน EGFR แต่ละชนิดต่อยีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i> ชนิดต่าง ๆ.....	140
ตารางที่ 7.5	ยาด้านเฉพาะจุดสำหรับ <i>EGFR</i> exon 20 insertion	142
ตารางที่ 8.1	การศึกษาวิจัยทางคลินิกของการให้ concomitant EGFR TKIs และ	152
	ยาเคมีบำบัดในการรักษาลำดับแรกในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจ <i>EGFR</i> (unselected patients)	

สารบัญตาราง

ตารางที่ 8.2	การศึกษาที่แสดงประสิทธิภาพการรักษาลำดับแรกแบบ concomitant combination approach 154 ในผู้ป่วยที่มียีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i>	154
ตารางที่ 8.3	แสดงการศึกษาวิจัยทางคลินิกของการใช้ยาต้าน <i>EGFR</i> ร่วมกับยาต้านการสร้างเส้นเลือด 161 ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ <i>EGFR</i> เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ	161
ตารางที่ 8.4	สรุปข้อดีข้อเสียของการเริ่มรักษาด้วยยาชนิดต่าง ๆ 164	164
ตารางที่ 9.1	แสดงประสิทธิภาพในการให้ adjuvant chemotherapy จากการศึกษาวิจัยทางคลินิก 173	173
ตารางที่ 9.2	แสดงการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 แบบสุ่มทั้งยุคก่อนและหลังจากมียีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i> 177 เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ	177
ตารางที่ 10.1	Binding affinity ของ <i>EGFR</i> tyrosine kinase inhibitors 185	185
ตารางที่ 10.2	อุบัติการณ์ของอาการข้างเคียงทางผิวหนังจากยาต้าน <i>EGFR</i> 188	188
ตารางที่ 10.3	การศึกษาวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมศึกษาการให้ prophylactic antibiotic 189 ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับยาต้าน <i>EGFR</i>	189
ตารางที่ 10.4	ระดับความรุนแรงของ papulopustular exanthema 190	190
ตารางที่ 10.5	การรักษาภาวะ papulopustular exanthema/acneiform rash 191	191
ตารางที่ 10.6	ระดับความรุนแรงของภาวะท้องเสีย 194	194
ตารางที่ 10.7	อุบัติการณ์ของภาวะท้องเสียจากยาต้าน <i>EGFR</i> 195	195
ตารางที่ 10.8	ระดับความรุนแรงของค่าการทำงานของตับผิดปกติ 198	198
ตารางที่ 11.1	เปรียบเทียบเทคนิคที่ใช้ในการตรวจ cell-free DNA ใน liquid biopsy 211	211
ตารางที่ 11.2	แสดงยีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i> ที่สามารถตรวจได้โดยวิธี real-time polymerase chain reaction 214	214
ตารางที่ 12.1	แสดง IC_{50} ของยาต้าน <i>EGFR</i> แต่ละชนิดใน cell line ที่มียีนกลายพันธุ์ชนิดต่าง ๆ 228	228
ตารางที่ 16.1	การศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 ของยาต้าน ALK 277	277
ตารางที่ 17.1	แสดงตัวชี้วัดผลสำเร็จหลัก ผลดำเนินโครงการ เปรียบเทียบระหว่าง 295 ก่อนและหลังมีการจัดตั้ง Ramathibodi Lung Cancer Consortium	295
ตารางที่ 17.2	แสดงระยะเวลาการคอยในการเข้าถึงการตรวจวินิจฉัยและการรักษา เปรียบเทียบระหว่าง 295 ก่อนและหลังมีการจัดตั้ง Ramathibodi Lung Cancer Consortium	295
ตารางที่ 17.3	แสดงอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี และระยะเวลาการรอดชีวิต (OS) ของผู้ป่วยมะเร็งปอด 296 เปรียบเทียบกับก่อนและหลังมีการจัดตั้ง Ramathibodi Lung Cancer Consortium	296

สารบัญภาพ

ภาพที่ 1.1	ข้อมูลทางระบาดวิทยา 1.1 ก) สถิติผู้ป่วยมะเร็งร้ายใหม่ทั่วโลก 1.1 ข) สถิติการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั่วโลก.....	7
ภาพที่ 1.2	แสดงความชุกของโรคมะเร็งปอดทั่วโลกในช่วงปี พ.ศ. 2559-2563.....	8
ภาพที่ 1.3	แสดงอัตราการเสียชีวิตโรคมะเร็งปอดทั่วโลก ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก พ.ศ. 2563.....	8
ภาพที่ 1.4	อุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตของโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ 10 อันดับแรกในประเทศไทย.....	9
ภาพที่ 1.5	อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ 10 อันดับแรกในประเทศไทยจำแนกตามเพศ.....	9
ภาพที่ 1.6	ภาพทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก ย้อม Hematoxylin and Eosin.....	10
ภาพที่ 1.7	ภาพทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ย้อม H & E stain.....	11
ภาพที่ 1.8	อัตราการสูบบุหรี่ในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2534-2560.....	12
ภาพที่ 1.9	ภาพของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงก้อนมะเร็งปอดในปอดด้านซ้ายของผู้ป่วย.....	17
ภาพที่ 1.10	ภาพแสดงการตรวจด้วย PET scan แสดงก้อนมะเร็งปอดที่ซั้วปอดซ้าย และต่อมน้ำเหลืองที่มีเซลล์มะเร็งปอดที่ใต้ไหปลาร้าด้านซ้าย.....	18
ภาพที่ 1.11	ภาพแสดงการตรวจสแกนกระดูกแสดงการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งในกระดูก บริเวณกระดูกสันหลัง เเชิงกรานและซี่โครง.....	18
ภาพที่ 1.12	แสดงจำนวนและการกระจายตัวของแพทย์รังสีรักษาทั่วประเทศไทย ข้อมูลปี พ.ศ. 2564 จากสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย.....	23
ภาพที่ 1.13	ภาพเอกซเรย์ปอดแสดงการตอบสนองของก้อนมะเร็งปอดที่ปอดกลีบบนด้านขวาต่อยาเคมีบำบัด หลังการได้รับยาเคมีบำบัด 3 รอบ.....	25
ภาพที่ 1.14	ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงถึงการตอบสนองของก้อนมะเร็งปอดที่ปอดกลีบบนขวา ต่อยาภูมิคุ้มกันบำบัดหลังได้รับยา 2 เดือน.....	26
ภาพที่ 1.15	ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงถึงการตอบสนองของก้อนมะเร็งปอดเล็ก ๆ ทั้งสองข้าง และน้ำในเยื่อหุ้มปอดที่ลดลงหลังได้รับยาด้าน EGFR 2 เดือน.....	26
ภาพที่ 1.16	ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงการตอบสนองของก้อนมะเร็งปอดที่ซั้วปอดด้านขวา ต่อยาด้าน ALK หลังการได้รับยาด้าน ALK 5 สัปดาห์.....	27
ภาพที่ 1.17	แสดงจำนวนและการกระจายตัวของอายุรแพทย์เฉพาะทางสาขามะเร็งวิทยาทั่วประเทศไทย ข้อมูลปี พ.ศ. 2564 จากมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย.....	29
ภาพที่ 2.1	คุณสมบัติเฉพาะตัวของเซลล์มะเร็ง (acquired capability of cancer cells) ในอดีต.....	34
ภาพที่ 2.2	คุณสมบัติเฉพาะตัวของเซลล์มะเร็ง (acquired capability of cancer cells) ในปัจจุบัน.....	35
ภาพที่ 2.3	แสดง signal transduction ของยีนกลายพันธุ์ชนิดต่าง ๆ.....	37
ภาพที่ 2.4	กลไกการออกฤทธิ์ของยาพุ่งเป้าระดับโมเลกุล (molecular-targeted therapy) ชนิดต่างๆ.....	38
ภาพที่ 2.5	แสดง oncogenic driven-mutations ชนิดต่าง ๆ ในมะเร็งปอดและยาพุ่งเป้า ที่ได้รับการอนุมัติและยังไม่ได้การอนุมัติจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา.....	43
ภาพที่ 3.1	กราฟแสดงอุบัติการณ์การเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอด ในประเทศสหรัฐอเมริกา ช่วงปี พ.ศ. 2544-2559.....	49
ภาพที่ 3.2	กราฟแสดงอุบัติการณ์อัตราการรอดชีวิตจากโรคมะเร็งปอด ในประเทศสหรัฐอเมริกา ช่วงปี พ.ศ. 2544-2559.....	49
ภาพที่ 3.3	แสดง cell signaling pathway ในโรคมะเร็งปอด.....	51
ภาพที่ 3.4	ภาพแสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา Anti-EGFR (mAbs) (3.4 ก) และยา EGFR TKIs (3.4 ข).....	53
ภาพที่ 3.5	ภาพแสดงส่วนประกอบของตัวรับ (EGFR).....	55
ภาพที่ 3.6	แสดงค่าความเข้มข้นของยาด้าน EGFR ที่สามารถยับยั้งปฏิกิริยาไปครึ่งหนึ่งของยา EGFR TKIs ทั้ง 3 รุ่น.....	57

สารบัญภาพ

ภาพที่ 4.1	แสดงผลการตรวจยีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i> ด้วยเทคนิค real-time polymerase chain reaction.....	64
	พบลักษณะกราฟแสดงปริมาณดีเอ็นเอของยีนที่เพิ่มขึ้นเป็นกราฟรูปตัวเอส	
ภาพที่ 4.2	แสดงลักษณะมะเร็งปอดชนิดที่พบการกลายพันธุ์ชนิดสลับที่ของยีน <i>ALK</i>	68
	ด้วยเทคนิค fluorescence in situ hybridization (FISH) เซลล์ที่เกิดการกลายพันธุ์ จะเห็นสารเรืองแสงจุดสีแดงและจุดสีเขียวแยกออกจากกัน (ลูกศรสีขาว) เมื่อเปรียบเทียบกับ เซลล์ปกติที่สารเรืองแสงอยู่ติดกัน (ลูกศรเหลือง) (1000x)	
ภาพที่ 4.3	แสดงลักษณะมะเร็งปอดชนิดที่พบการกลายพันธุ์ชนิดสลับที่ของยีน <i>ROS-1</i> ด้วยเทคนิค.....	68
	fluorescence in situ hybridization (FISH) เซลล์ที่เกิดการกลายพันธุ์จะเห็นสารเรืองแสง จุดสีแดงและจุดสีเขียวแยกออกจากกัน (ลูกศรสีขาว) (1000x)	
ภาพที่ 4.4	ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาแสดงลักษณะมะเร็งปอดชนิดที่ให้ผลบวก.....	69
	ในการตรวจ immunohistochemistry staining ต่อโปรตีน <i>ALK</i> (clone D5F3) (200x)	
ภาพที่ 4.5	ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาแสดงลักษณะมะเร็งปอดชนิดที่ให้ผลบวก.....	70
	ในการตรวจ immunohistochemistry staining ต่อโปรตีน <i>ROS-1</i> (clone D4D6) (100x)	
ภาพที่ 4.6	แสดงลักษณะมะเร็งปอด ที่ให้ผลบวกชนิด high/strong <i>PD-L1</i> expression.....	72
	ต่อการตรวจ immunohistochemistry staining ต่อโปรตีน <i>PD-L1</i> (clone 22C3) (400x)	
ภาพที่ 4.7	แสดงแนวทางการตรวจยีนกลายพันธุ์ชนิดต่าง ๆ ในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย.....	74
	ชนิดเซลล์ไม่เล็กในประเทศไทย	
ภาพที่ 5.1	แสดง epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway.....	81
ภาพที่ 5.2	แสดงการกลายพันธุ์ <i>EGFR</i> ที่ exon 18-21.....	82
ภาพที่ 5.3	โครงสร้างทางเคมีของยาด้าน EGFR แต่ละชนิด	82
ภาพที่ 5.4	ภาพแสดง reversible block ของยาด้าน EGFR รุ่นที่ 1 (5.4 ก) ภาพแสดงการเกิด covalent bond.....	84
	ของยาด้าน EGFR รุ่นที่ 2 (5.4 ข)	
ภาพที่ 5.5	แสดงคุณสมบัติ PAN-HER blocker ของยาด้าน EGFR รุ่นที่ 2 และรุ่นที่ 3	84
ภาพที่ 5.6	การจับกับตัวรับ EGFR ชนิดต่างๆ ของยา osimertinib.....	85
ภาพที่ 5.7	แสดงชนิดของยีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i>	92
ภาพที่ 5.8	ค่า IC ₅₀ ของยาด้าน EGFR ทั้ง 3 รุ่น ต่อยีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i> ชนิดต่าง ๆ.....	93
ภาพที่ 5.9	แสดงภาพถ่ายทางรังสีวิทยาผู้ป่วยที่มียีนกลายพันธุ์ <i>G719X</i> ก่อนและหลังได้รับ afatinib.....	94
ภาพที่ 6.1	แสดงอุบัติการณ์ของยีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i> ของโรคมะเร็งปอดในชาวเอเชียจากการศึกษา PIONEER	121
ภาพที่ 7.1	ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยปลอดจากการลุกลามของโรค (PFS) ของยาด้าน EGFR แต่ละชนิด	134
	จากการศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 3	
ภาพที่ 7.2	ปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงในการเลือกใช้ยาด้าน EGFR.....	135
ภาพที่ 7.3	ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยปลอดจากการลุกลามของโรค (PFS) ของยา EGFR TKIs แต่ละชนิด.....	137
	แบ่งตามชนิดยีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i>	
ภาพที่ 7.4	แสดง active และ inactive conformation ของ EGFR tyrosine kinase domain	139
ภาพที่ 7.5	แสดงการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของบริเวณ EGFR tyrosine kinase domain เมื่อมี exon 20 insertion.....	141
ภาพที่ 7.6	แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาด้าน <i>EGFR</i> exon 20 insertion	144
ภาพที่ 8.1	หน้าที่ของ vascular endothelial growth factor (VEGF).....	158

สารบัญภาพ

ภาพที่ 8.2	แสดงกลไกการเกิด synergistic effects ของการให้ยาต้าน EGFR ร่วมกับยาต้านการสร้างเส้นเลือด.....	159
ภาพที่ 8.3	ประสิทธิภาพของการให้ยาแบบ combination approach ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกต่าง ๆ.....	162
ภาพที่ 8.4	การตอบสนองของการรักษาด้วยยาต้าน EGFR ต่อผู้ป่วยที่มี <i>Del19</i> และ <i>L858R</i> ในการศึกษาวิจัยต่าง ๆ.....	162
ภาพที่ 8.5	แสดง sequential approach ในการรักษาผู้ป่วยที่มียีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i>	163
ภาพที่ 9.1	อัตราการกลับมาเป็นซ้ำของโรคมะเร็งปอดที่ 5 ปี แบ่งตามระยะโรค.....	173
ภาพที่ 10.1	ลำดับการเกิดผลข้างเคียงทางผิวหนังของยาต้าน EGFR ตามระยะเวลาที่ได้รับยา.....	186
ภาพที่ 10.2	ลักษณะของผื่น papulopustular eruption จากยาต้าน EGFR มีการกระจายตัวเด่นที่หน้าผาก จมูก แก้ม และบริเวณหน้าอก.....	187
ภาพที่ 10.3	แสดงผู้ป่วยที่มีภาวะเล็บอักเสบจากยาต้าน EGFR.....	192
ภาพที่ 10.4	แสดงภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องปอดที่มีภาวะปอดอักเสบจากการใช้ยาต้าน EGFR..... โดยพบเป็น interstitial infiltration และมี patchy ground-glass infiltrates with septal thickening	199
ภาพที่ 11.1	ชนิดของ liquid biopsy และการใช้ประโยชน์ทางคลินิก.....	210
ภาพที่ 11.2	เทคนิคและขั้นตอนในการตรวจ cell-free DNA.....	212
ภาพที่ 11.3	ขั้นตอนทั้งหมดของการตรวจสอบยีนดื้อยา โดยใช้เทคนิค real-time polymerase chain reaction.....	214
ภาพที่ 11.4	ขั้นตอนทั้งหมดของการตรวจสอบยีนดื้อยา โดยใช้เทคนิค droplet digital PCR.....	215
ภาพที่ 11.5	แสดงการตรวจยีนดื้อยา <i>T790M</i> ด้วยวิธี droplet digital PCR.....	215
ภาพที่ 11.6	ภาพโดยรวมของการใช้ประโยชน์การตรวจ liquid biopsy ในการตรวจยีนดื้อยา.....	216
ภาพที่ 12.1	แสดง activity range ของยาต้าน EGFR แต่ละชนิดต่อยีน <i>EGFR</i> แบบต่าง ๆ.....	222
ภาพที่ 12.2	แสดงความเป็น intratumoral heterogeneity ของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด.....	223
ภาพที่ 12.3	แสดงกลไกการดื้อยาด้าน EGFR.....	224
ภาพที่ 12.4	แสดงกลไกการดื้อยาด้าน EGFR รุ่นที่ 1 และรุ่นที่ 2.....	225
ภาพที่ 12.5	แสดงการเกิด <i>T790M</i> ที่ ATP-binding pocket ของตัวรับ EGFR 12.5 n) แสดงยาต้าน EGFR..... จับกับ ATP-binding pocket 12.5 ข) แสดงตำแหน่งที่ขนาดใหญ่ขึ้นของ methionine side chain ที่ ATP-binding pocket ของตัวรับ EGFR	226
ภาพที่ 12.6	แสดงชนิดของการกำเริบของโรคมะเร็งปอดเมื่อมีการดื้อยาเกิดขึ้น.....	227
ภาพที่ 12.7	ภาพถ่ายทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงการตอบสนองของการรักษา <i>T790M</i> ด้วยยา afatinib.....	228
ภาพที่ 12.8	ยาต้าน EGFR รุ่นที่ 3 ชนิดใหม่แบ่งตามปีของการเริ่มวิจัยทางคลินิกระยะที่ 1.....	231
ภาพที่ 12.9	แสดงขั้นตอนการรักษาผู้ป่วยที่มียีนกลายพันธุ์ <i>EGFR</i>	232
ภาพที่ 13.1	แสดงกลไกการดื้อยาหลังจากได้รับยาต้าน EGFR รุ่นที่ 3.....	237
ภาพที่ 13.2	แสดงกลไกการดื้อยาหลังจากได้ยา osimertinib 13.2 ก) หลังจากได้ยา osimertinib..... เป็นการรักษาลำดับที่ 2 13.2 ข) หลังจากได้ยา osimertinib เป็นการรักษาลำดับแรก	237
ภาพที่ 13.3	แสดงการเปลี่ยนแปลงยีนกลายพันธุ์แบบต่าง ๆ เมื่อเกิดการดื้อยาขึ้นหลังจากได้ยาด้าน EGFR.....	238
ภาพที่ 13.4	แสดงการเกิดยีนดื้อยา <i>C797S</i> ร่วมกับ <i>T790M</i> แบบ cis และ trans.....	240
ภาพที่ 13.5	แสดงยีน <i>EGFR</i> ดื้อยาที่เกิดขึ้นได้หลังการรักษาโดยยาต้าน EGFR รุ่นที่ 3.....	241
ภาพที่ 13.6	แสดง <i>MET</i> alterations.....	242
ภาพที่ 14.1	การรักษาหลังจากการดื้อยาด้าน EGFR รุ่นที่ 3 ตามกลไกการดื้อยาที่เกิดขึ้น.....	251

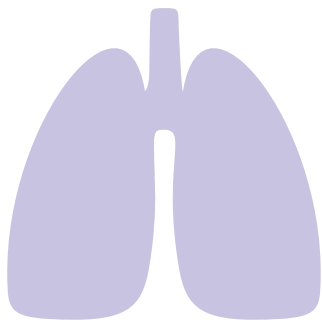
สารบัญภาพ

ภาพที่ 14.2	แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา amivantamab	253
ภาพที่ 15.1	แสดงกลไกการดื้อยาผ่านยีนกลายพันธุ์ชนิดต่าง ๆ เมื่อใช้ยา osimertinib เป็นลำดับแรกในการรักษา	262
ภาพที่ 15.2	แสดงกลไกการดื้อยาผ่านยีนกลายพันธุ์ชนิดต่าง ๆ เมื่อใช้ยา osimertinib เป็นการรักษาลำดับที่ 2	263
	ในการรักษาผู้ป่วยที่มียีนดื้อยา T790M	
ภาพที่ 15.3	แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาภูมิคุ้มกันบำบัด	266
ภาพที่ 15.4	แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านการสร้างเส้นเลือดต่อภูมิคุ้มกันต้านทานในร่างกาย	269
ภาพที่ 15.5	ภาพถ่ายทางรังสีวิทยาแสดงการตอบสนองของยาผสมผสานระหว่างยาเคมีบำบัด ยาภูมิคุ้มกันบำบัด	270
	และยาต้านการสร้างเส้นเลือด ในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายที่มียีนกลายพันธุ์ EGFR และ	
	ดื้อต่อยาต้าน EGFR ทุกชนิด	
ภาพที่ 16.1	แสดงการอนุมัติยามุ่งเป้าชนิดต่าง ๆ โดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา	274
ภาพที่ 16.2	แสดงอุบัติการณ์ของ oncogenic driven-mutations ชนิดต่าง ๆ	275
	(วงกลมนอก : ชาวเอเชีย และวงกลมใน : ชาวตะวันตก)	
ภาพที่ 16.3	แสดงยีนดื้อยาที่เกิดตามหลังการใช้ยา ALK inhibitors รุ่นที่ 2	278
ภาพที่ 16.4	แสดงกลไกการเกิด MET exon 14 alterations	281
ภาพที่ 16.5	แสดงการออกแบบการวิจัยใหม่สำหรับยามุ่งเป้า	283
ภาพที่ 17.1	แสดงจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดรายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยที่โรงพยาบาลรามธิบดี	290
ภาพที่ 17.2	แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มียีนกลายพันธุ์ EGFR ระยะแพร่กระจายจำแนกตามสิทธิ์การรักษา	291
ภาพที่ 17.3	แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา EGFR และไม่ได้รับยา	291
ภาพที่ 17.4	กระบวนการทำงานเมื่อมีผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรคมะเร็งปอด หลังจาก	293
	มีการจัดตั้ง Ramathibodi Lung Cancer Consortium	
ภาพที่ 17.5	แสดงระยะเวลาในการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ 3-4 ในโรงพยาบาลรามธิบดี	296
	เทียบระหว่างก่อนและหลังมีการจัดตั้ง Ramathibodi Lung Cancer Consortium (RLC)	
ภาพที่ 17.6	แสดงวิวัฒนาการของการรักษาโรคมะเร็งปอดด้วยยาชนิดต่าง ๆ	297

ส่วนที่ 1

ต้นกำเนิดของยีน *EGFR*

The Origin of *EGFR*





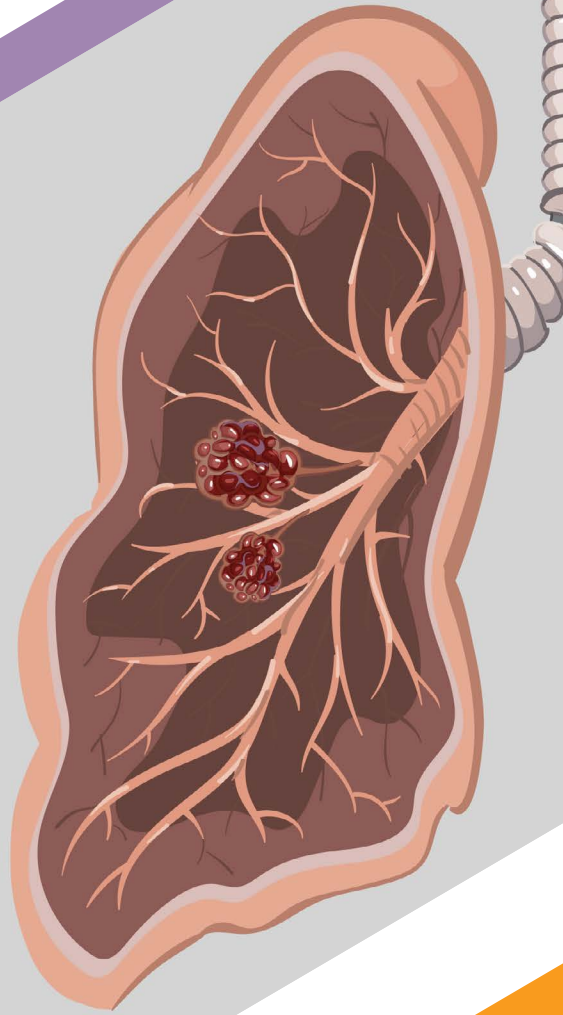
บทที่ 1

สถานการณ์โรคมะเร็งปอดและ การรักษาปัจจุบันในประเทศไทย

Current Lung Cancer Situation
and Treatment in Thailand

ธัญนันท์ ใบสมุทร

- บทนำ
- ข้อมูลประชากรไทยและระบบประกันสุขภาพ
- สถิติโรคมะเร็งปอด
- ชนิดของโรคมะเร็งปอด
สาเหตุปัจจัยเสี่ยง อาการแสดงของโรค
และการตรวจคัดกรอง
- การตรวจวินิจฉัย และประเมินระยะของโรคมะเร็งปอด
- การรักษาโรคมะเร็งปอด
- บทสรุป



บทนำ

โรคมะเร็งปอดเป็นโรคที่เป็นสาเหตุหลักลำดับที่ 1 ของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั่วโลก จึงถือเป็นโรคที่สำคัญทางสาธารณสุขที่จะต้องหาแนวทางในการป้องกันและรักษาเพื่อให้อัตราการเสียชีวิตลดลง สาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งปอดเกิดจากหลายปัจจัย เช่น การสูบบุหรี่ จากสภาวะแวดล้อมมลพิษบางอย่าง จากยีนกลายพันธุ์ชนิดต่าง ๆ ในร่างกายหรือเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกันได้ สิ่งที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด คือ ระยะโรคที่เป็น การเข้าถึงการรักษา ความเข้าใจในโรคมะเร็งปอดทั้งของผู้รักษาและของผู้ป่วยรวมถึงญาติและครอบครัวของผู้ป่วย เนื่องจากทุกคนมีบทบาทและมีความสำคัญในการรักษา บทความบทนี้จะกล่าวถึงสถานการณ์ของโรคมะเร็งปอดและการรักษาปัจจุบันในประเทศไทย เพื่อให้ผู้อ่านได้เข้าใจในโรคมะเร็งปอดในประเทศไทยในแง่มุมต่าง ๆ มากขึ้น

ข้อมูลประชากรประเทศไทยและระบบประกันสุขภาพ

ประเทศไทยมีพื้นที่ทั้งหมด 513,000 ตารางกิโลเมตร มีจำนวนประชากรในประเทศ 67.7 ล้านคน รวมทั้งผู้มีสัญชาติไทยและยังไม่ได้สัญชาติไทย (ข้อมูลปี พ.ศ. 2563) โดยมีประชากรร้อยละ 46.5 ในกลุ่มอายุ 25-54 ปี ร้อยละ 16.2 ในกลุ่มอายุ 0-14 ปี ร้อยละ 12.8 ในกลุ่มอายุ 15-24 ปี ร้อยละ 12.6 ในกลุ่มอายุ 55-64 ปี และร้อยละ 11.9 ในกลุ่มอายุ 65 ปีขึ้นไป อัตราการเกิดโดยประมาณการ 10.7 ต่อประชากร 1,000 คน และอัตราการเสียชีวิตโดยประมาณการ 8.3 ต่อประชากร 1,000 คน อายุโดยเฉลี่ยของเพศหญิง 78.9 ปี และเพศชาย 72.4 ปี¹ ธนาคารโลกได้จัดให้ประเทศไทยอยู่ในกลุ่ม upper middle-income² คือ รายได้ระดับกลางในปี พ.ศ. 2554 โดยประชากรไทยมีค่าเฉลี่ยรายได้ต่อครอบครัวต่อเดือนประมาณ 26,000 บาท ในปี พ.ศ. 2562³

สำหรับระบบหลักประกันสุขภาพของประชาชนไทยนั้นประกอบด้วย 3 ระบบหลัก ได้แก่ ระบบข้าราชการ ระบบประกันสังคม และระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ซึ่งระบบดังกล่าวมีการบริหารจัดการโดยหน่วยงานซึ่งมีนโยบายและระบบการจ่ายค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุขที่แตกต่างกัน ดังต่อไปนี้ (ตารางที่ 1.1)^{1, 3-6}

- ระบบสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ สำหรับกลุ่มข้าราชการ เจ้าหน้าที่ พนักงาน และลูกจ้างประจำภาครัฐ ซึ่งรวมไปถึงพนักงานในหน่วยงานต่าง ๆ ของรัฐ เช่น พนักงานรัฐวิสาหกิจ เจ้าหน้าที่องค์การของรัฐ ข้าราชการส่วนท้องถิ่น และบุคคลในครอบครัว ซึ่งได้รับการคุ้มครองโดยระบบสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการหรือสวัสดิการของหน่วยงานนั้น ๆ โดยใช้การจ่ายเงินตามรายการบริการเป็นหลัก ไม่สามารถควบคุมค่าใช้จ่ายสูงสุดได้หรือเป็นงบประมาณแบบปลายเปิด

- ระบบประกันสังคม สำหรับกลุ่มลูกจ้างเอกชน ซึ่งได้รับการคุ้มครองภายใต้พระราชบัญญัติประกันสังคม โดยใช้วิธีเหมาจ่ายรายหัว สามารถควบคุมค่าใช้จ่ายสูงสุดได้หรือเป็นงบประมาณแบบปลายปิด

- ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำหรับกลุ่มประชาชนที่อยู่ในภาคการจ้างงานแบบไม่เป็นทางการ เช่น เกษตรกร ผู้ใช้แรงงาน รับจ้าง ค้าขายส่วนตัว เป็นต้น ประชากรกลุ่มนี้ได้รับการคุ้มครองโดยระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติหรือสิทธิบัตรทอง โดยใช้วิธีเหมาจ่ายรายหัว สามารถควบคุมค่าใช้จ่ายสูงสุดได้ หรือเป็นงบประมาณแบบปลายปิด

ตารางที่ 1.1 สรุปความแตกต่างระหว่าง 3 สิทธิระบบประกันสุขภาพหลัก ข้อมูลปี พ.ศ. 2563

	ระบบสวัสดิการรักษ พยาบาลข้าราชการ	ระบบประกันสังคม	ระบบหลักประกันสุขภาพ แห่งชาติ
หน่วยงาน รับผิดชอบ	กรมบัญชีกลาง กระทรวงการคลัง	สำนักงานประกันสังคม กระทรวงแรงงาน	สำนักงานหลักประกัน สุขภาพแห่งชาติ (สปสช.)
จำนวนผู้มีสิทธิ	4.8 ล้านคน (ร้อยละ 7.1)	14.6 ล้านคน (ร้อยละ 21.6)	48.3 ล้านคน (ร้อยละ 71.3)
แหล่งเงิน	งบประมาณรัฐ (ภาษีทั่วไป และแหล่ง ทุนอื่น)	สมทบจากรัฐ นายจ้าง และ ลูกจ้างฝ่ายละเท่ากัน ร้อยละ 5 ของเงินเดือน โดยมีเพดาน เงินเดือนสูงสุดที่ใช้คำนวณที่ 15,000 บาท รวมกับเงินสบ ทบจากรัฐร้อยละ 2.5	งบประมาณรัฐ (ภาษีทั่วไป และแหล่งทุน อื่น)
รูปแบบการคลัง	การเบิกจ่ายคืน	สัญญาทางปกครอง	การขึ้นทะเบียนหน่วยบริการ และสัญญาทางปกครอง
งบประมาณ	74,922 ล้านบาท (~15,249 บาท/คน)	อัตราเหมาจ่ายรายหัวเท่ากับ 1,500 บาท และมีรายจ่าย รวม 83,438 ล้านบาท	อัตราเหมาจ่ายรายหัว เท่ากับ 3,600 บาท (วงเงิน 190,366 ล้านบาท)
สิทธิประโยชน์	บริการผู้ป่วยนอก/ใน ทันตกรรม ค่ายา เวชภัณฑ์ ค่าอาหารและ ห้องพิเศษ ค่าคลอดบุตร	ทั้งบริการผู้ป่วยนอก/ใน ทันตกรรม ค่ายาเวชภัณฑ์ ค่าอาหารและห้องสามัญ ชุดเขยกรณีต่าง ๆ	บริการผู้ป่วยนอก/ใน ทันตกรรม ค่ายาเวชภัณฑ์ ค่าอาหารและห้องสามัญ ค่าคลอดบุตร
เงื่อนไขการใช้ บริการ	สถานพยาบาลรัฐแห่ง ใดก็ได้ตามอิสระ ใช้ รพ.เอกชนภายใต้เงื่อนไข ที่กำหนด	เฉพาะโรงพยาบาลรัฐหรือ เอกชนคู่สัญญาที่ขึ้นทะเบียน ด้วยและสถานพยาบาลใน เครือข่าย	เฉพาะโรงพยาบาลรัฐหรือ เอกชนคู่สัญญาที่ขึ้นทะเบียน ด้วยและสถานพยาบาลใน เครือข่าย

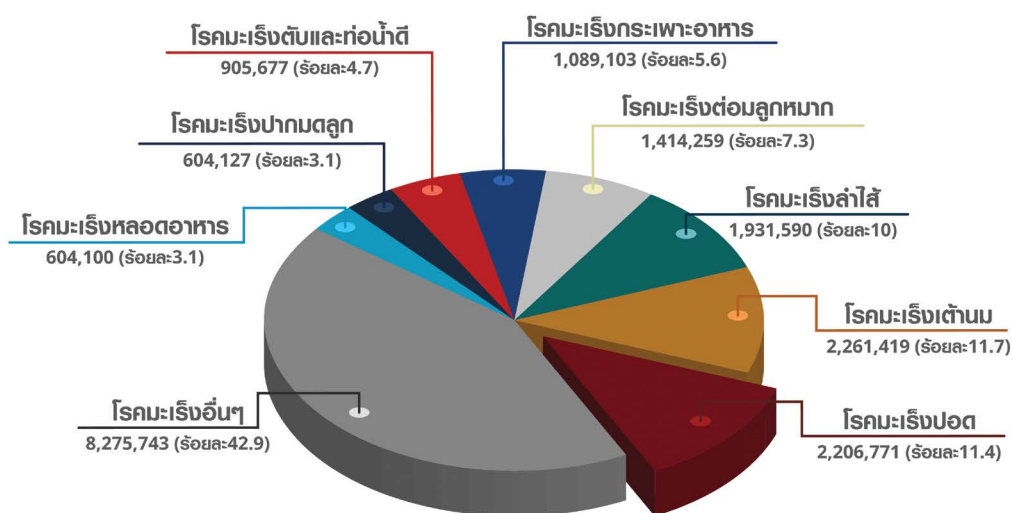
เรียบเรียงโดย ธัญนันท์ ไบสมุท

ระบบหลักประกันสุขภาพในประเทศไทยประกอบด้วยสิทธิประกันสุขภาพที่มีความหลากหลายในแต่ละสิทธิยังมีเงื่อนไขและสิทธิประโยชน์ที่แตกต่างกัน โดยหากจำแนกโดยละเอียดแล้วมีมากกว่า 50 ประเภท โดยปกติแล้วบุคคลจะใช้สิทธิได้เพียง 1 สิทธิในการรักษาพยาบาลแต่ละครั้งตามที่ลงทะเบียนไว้กับสถานพยาบาล (สามารถตรวจสอบได้จากสถานพยาบาลที่เข้ารับการรักษาหรือจากเว็บไซต์ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติโดยใช้เลขบัตรประชาชน 13 หลัก) หากแต่นอกจากสิทธิดังกล่าวแล้วยังมีระบบประกันเสริมหรือเฉพาะกรณี เช่น ระบบประกันสุขภาพเอกชน ประกันภัยตาม พ.ร.บ.คุ้มครองผู้ประสบภัยจากรถ พ.ศ. 2535 กองทุนทดแทนแรงงานกรณีเจ็บป่วยจากการทำงาน เป็นต้น

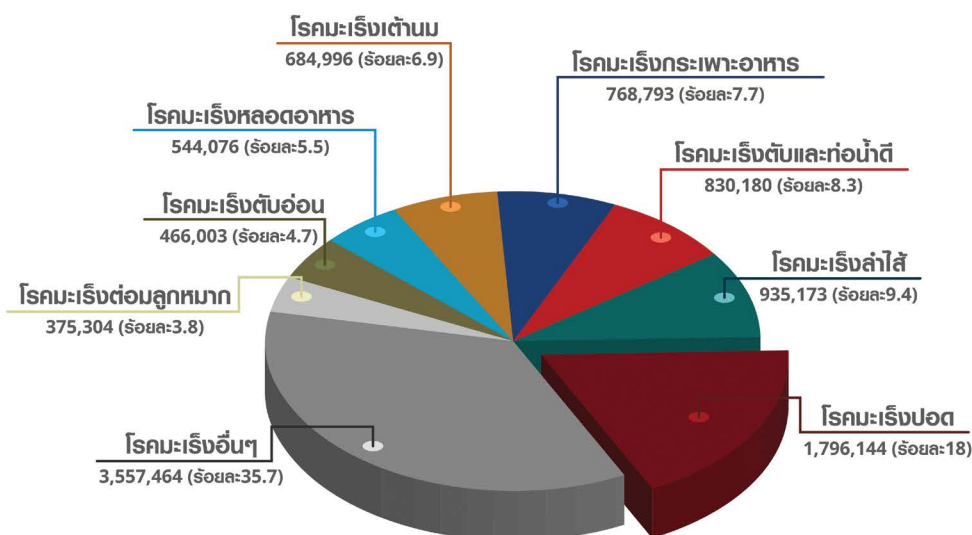
โรคมะเร็งเป็นโรคที่มีความซับซ้อน ต้องการการดูแลจากแพทย์หลายแขนงตั้งแต่การวินิจฉัยโรคจนถึงการรักษาโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคมะเร็งปอดเป็นโรคที่สามารถรักษาให้หายได้ หากตรวจพบตั้งแต่ในระยะต้น ส่วนในผู้ป่วยที่เป็นระยะแพร่กระจาย ปัจจุบันมีวิธีการรักษาที่ก้าวหน้าอย่างมาก สามารถช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีได้ และระบบประกันสุขภาพทุกประเภทสามารถอำนวยความสะดวกและช่วยเหลือผู้ป่วยได้ตามสิทธิการรักษาอย่างเหมาะสมดังจะกล่าวถึงต่อไปในบทนี้

สถิติโรคมะเร็งปอดทั่วโลก และของประเทศไทย

โรคมะเร็งปอดเป็นโรคที่พบได้มากทั้งในระดับประเทศและระดับโลก ข้อมูลสถิติโรคมะเร็งจากองค์การอนามัยโลกปี พ.ศ. 2563 พบว่าโรคมะเร็งปอดพบมากเป็นอันดับที่ 2 (ร้อยละ 11.4) ของผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั้งหมด แต่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเป็นอันดับแรกของโลก (ร้อยละ 18) (ภาพที่ 1.1)⁷ และทวีปที่พบผู้ป่วยมะเร็งปอดมากและมีอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดสูง คือ ทวีปอเมริกาเหนือ ทวีปยุโรป ทวีปออสเตรเลีย ทวีปเอเชีย และทวีปอเมริกาใต้ (ภาพที่ 1.2 และภาพที่ 1.3)⁷ สำหรับในประเทศไทยนั้น โรคมะเร็งปอดเป็นโรคที่พบได้มากเป็นอันดับที่ 2 โดยมีผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยในปี พ.ศ. 2563 สูงถึงร้อยละ 12.4 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งรายใหม่ทั้งหมด รองลงมาจากมะเร็งตับและท่อน้ำดีเพียงเล็กน้อย (ร้อยละ 14.4) หากแยกตามเพศ พบว่ามะเร็งปอดพบมากเป็นอันดับที่ 2 ในเพศชาย รองจากโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี ส่วนในเพศหญิงพบมะเร็งปอดเป็นอันดับที่ 5 รองจากมะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก มะเร็งลำไส้ และมะเร็งตับและท่อน้ำดี รวมทั้งโรคมะเร็งปอดยังเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับที่ 2 รองลงมาจากโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี เช่นกัน (ภาพที่ 1.4 และภาพที่ 1.5)⁸ จึงจัดเป็นโรคที่เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญที่จะต้องมีการบริหารจัดการ ดูแลรักษาและปรับปรุงพัฒนาเรื่องการป้องกันโรค การดูแลรักษาให้ดีขึ้น เพื่อเพิ่มโอกาสการรอดชีวิตของผู้ป่วยและช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี



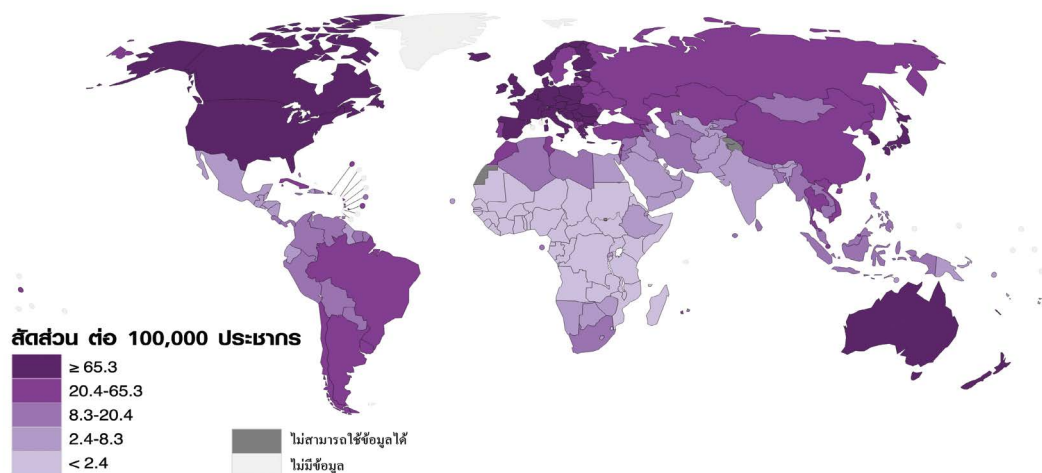
1.1 ก รวม: 19,292,789 ราย



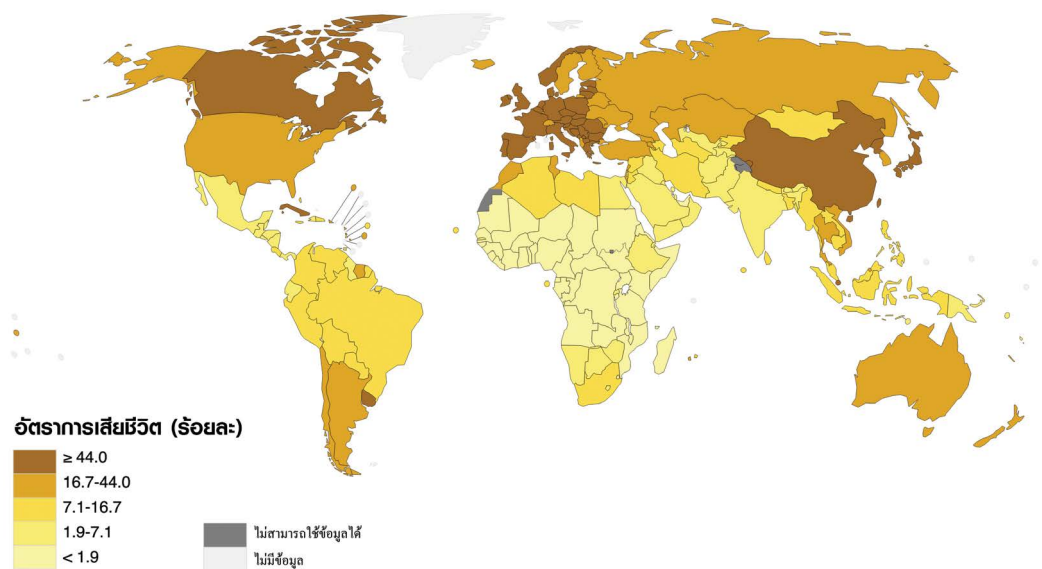
1.1 ข รวม: 9,958,133 ราย

ภาพที่ 1.1 ข้อมูลทางระบาดวิทยา 1.1 ก) สถิติผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั่วโลก 1.1 ข) สถิติการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั่วโลก

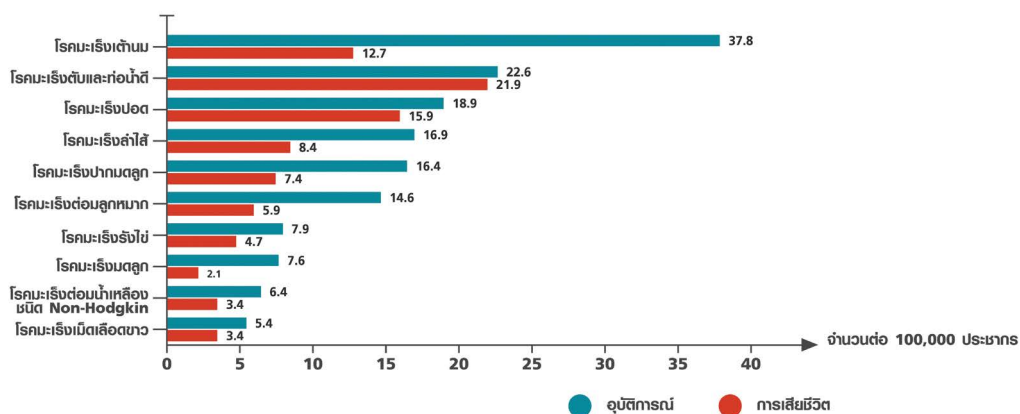
วาดภาพโดย ธัญรัตน์ ไบสมุท



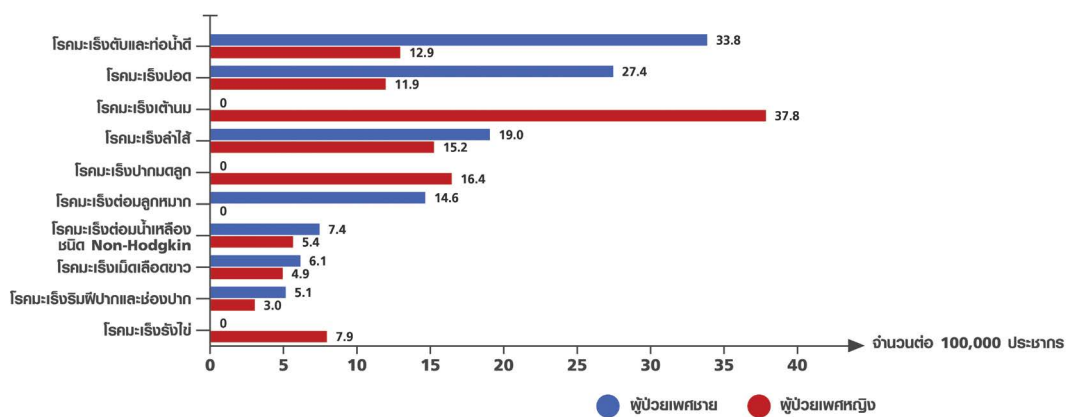
ภาพที่ 1.2 แสดงความชุกของโรคมะเร็งปอดทั่วโลกในช่วงปี พ.ศ. 2559-2563
วาดภาพโดย ญันน์ท ไบสมุท



ภาพที่ 1.3 แสดงอัตราการเสียชีวิตโรคมะเร็งปอดทั่วโลก ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก พ.ศ. 2563
วาดภาพโดย ญันน์ท ไบสมุท



ภาพที่ 1.4 อุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตของโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ 10 อันดับแรกในประเทศไทย
วาดภาพโดย ธีรรัตน์ ไบสมุท



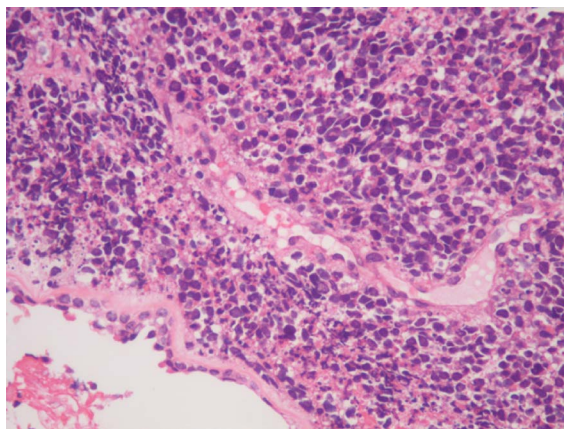
ภาพที่ 1.5 อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ 10 อันดับแรกในประเทศไทยจำแนกตามเพศ
วาดภาพโดย ธีรรัตน์ ไบสมุท

ชนิดของโรคมะเร็งปอด

โรคมะเร็งปอดจำแนกเป็นกลุ่มใหญ่ได้ 2 ชนิด ได้แก่

- มะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (Small cell lung cancer; SCLC)

พบได้ประมาณร้อยละ 10-15 (ภาพที่ 1.6) ส่วนใหญ่เกิดจากการสูบบุหรี่มาเป็นระยะเวลานาน การดำเนินโรคค่อนข้างเร็วและรุนแรง มีการแพร่กระจายได้มาก แต่เป็นโรคที่ตอบสนองดีมากต่อยาเคมีบำบัด และการฉายรังสี ซึ่งเป็นการรักษาหลักของโรคนี้ ในปัจจุบันยาภูมิคุ้มกันต้านทานบำบัดมีบทบาทในการรักษามะเร็งชนิดนี้ด้วยเช่นกัน โรคนี้มีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำหรืออัตราการกำเริบของโรคสูง ถึงแม้จะตอบสนองดีต่อการรักษาก็ตาม

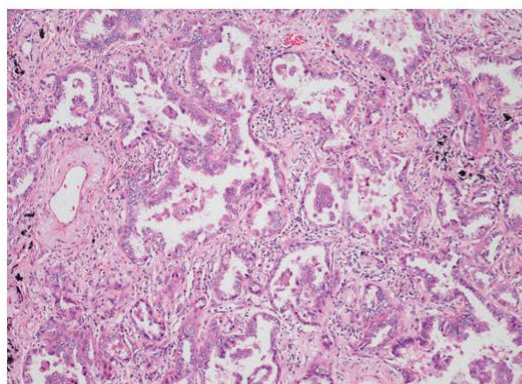


ภาพที่ 1.6 ภาพทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก ย้อม Hematoxylin and Eosin ถ่ายภาพโดย พิมพ์ฉวี อินเจริญ

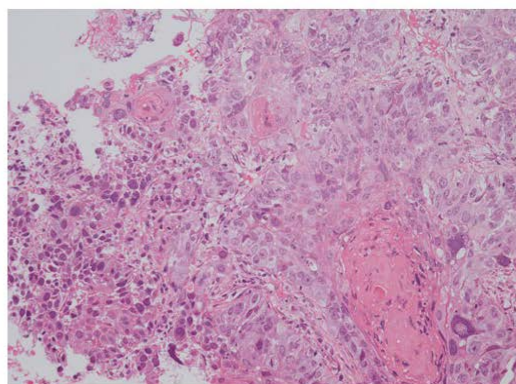
- มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (Non-small cell lung cancer; NSCLC)

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดประมาณร้อยละ 85-90 จะเป็นชนิดเซลล์ไม่เล็ก (ภาพที่ 1.7) ซึ่งโรคมะเร็งกลุ่มนี้ยังแบ่งเป็นอีกหลายชนิด ได้แก่ adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, large cell carcinoma, large cell neuroendocrine carcinoma และชนิดอื่น ๆ มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กนี้ ส่วนใหญ่จะเป็นเซลล์ชนิด adenocarcinoma มักจะพบในคนที่ไม่สูบบุหรี่ ปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์และแพทย์เฉพาะทางด้านมะเร็งวิทยาค้นพบมีการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นในเซลล์ร่างกาย (somatic mutation) ของยีนบนเซลล์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์หรือการถ่ายทอดจากมารดาสู่บุตร ซึ่งเป็นหนึ่งในกลไกการเกิดมะเร็งชนิดนี้ร่วมด้วย ปัจจุบันมียาหลายชนิดที่เรียกว่า ยามุ่งเป้า (targeted therapy) หรือยาต้านเฉพาะจุด สำหรับรักษาโรคมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ที่มียีนกลายพันธุ์เหล่านี้ พบว่ามีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาดีมาก นอกจากนี้ในมะเร็งชนิด adenocarcinoma ยังมีการรักษาอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ยาเคมีบำบัด ยาภูมิคุ้มกันบำบัด เป็นต้น ส่วนโรคมะเร็งปอดชนิด squamous cell carcinoma มักเกิดในคนที่สูบบุหรี่ ปัจจุบันมีทั้งยาเคมีบำบัดและ

ยากระตุ้นภูมิคุ้มกันที่นำมาใช้ในการรักษาได้ แต่พยากรณ์โรค squamous cell carcinoma ก็จะต้องกว่าชนิด adenocarcinoma และยังไม่มียาต้านเฉพาะจุดสำหรับยีนกลายพันธุ์เฉพาะใน squamous cell carcinoma



Adenocarcinoma



Squamous cell carcinoma

ภาพที่ 1.7 ภาพทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ย้อม H & E stain
ถ่ายภาพโดย พิมพ์ณ อินเจริญ

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในเรื้อรังบุหรี

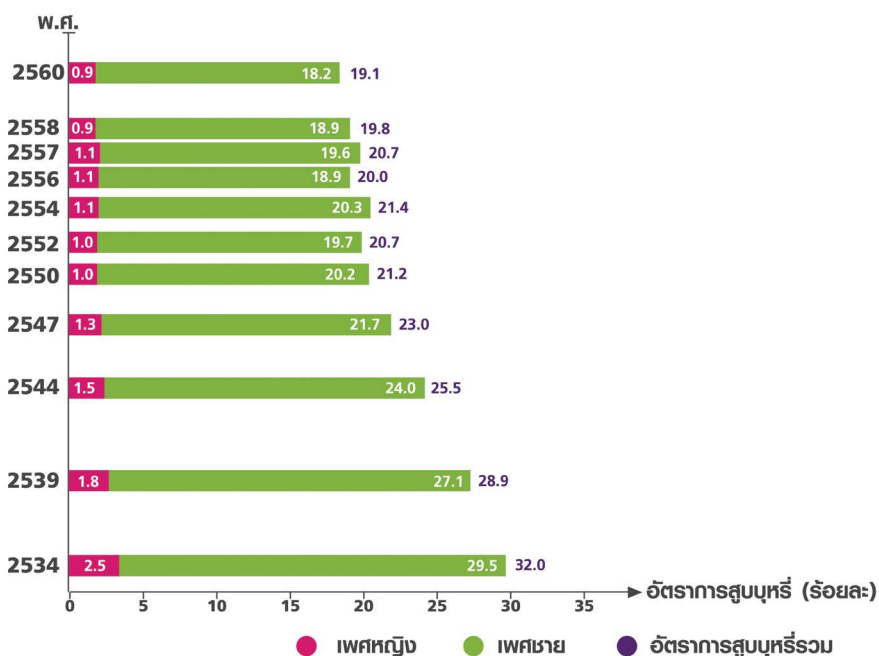
หนึ่งในสาเหตุหลักของการเกิดโรคมะเร็งปอด คือ การสูบบุหรี่ เนื่องจากสารในบุหรี่จะเข้าไปทำลายปอด นอกจากนี้ยังมีสาเหตุอื่นร่วมด้วย ได้แก่ สิ่งแวดล้อม ควัน มลพิษ รวมถึงการกลายพันธุ์ของยีนในร่างกาย ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในครอบครัวดังที่กล่าวข้างต้น ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดส่วนใหญ่มักจะมีสาเหตุในการเกิดมะเร็งจากหลายสาเหตุร่วมกันได้

การรณรงค์ไม่สูบบุหรี่ถือเป็นเรื่องที่สำคัญในการป้องกันและลดอัตราการเกิดโรคมะเร็งปอดโดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งปอดชนิด small cell carcinoma และ squamous cell carcinoma ในปี พ.ศ. 2523 องค์การอนามัยโลกประกาศเป็นปีแห่งการไม่สูบบุหรี่ และนำมาสู่ความตื่นตัวเกี่ยวกับอันตรายจากการสูบบุหรี่ต่อสุขภาพกันอย่างกว้างขวาง ซึ่งในขณะนั้นศาสตราจารย์ นายแพทย์ประเวศ วะสี รองประธานมูลนิธิหมอชาวบ้าน ได้มีโอกาสไปร่วมประชุมกับองค์การอนามัยโลก และมีความตระหนักถึงพิษภัยของบุหรี่ต่อสุขภาพว่าบุหรีเป็นสาเหตุแห่งการเจ็บป่วย และเสียชีวิตมากยิ่งขึ้นเรื่อย ๆ เนื่องจากการเกิดโรครจากบุหรีบางโรคใช้ระยะเวลาในการก่อเกิดโรคนานถึง 20-30 ปี ที่จะทำให้เกิดอาการผิดปกติ จึงทำให้เรื่องนี้ถูกละเลยมาโดยตลอดกระทั่งในปี พ.ศ. 2528 ศาสตราจารย์ นายแพทย์ประเวศ จึงปรึกษากับกลุ่มคนทำงานในองค์กรพัฒนาเอกชนด้านสาธารณสุขว่า อยากให้ช่วยกันรณรงค์ให้คนไทยลดการสูบบุหรี และสร้างค่านิยมที่ไม่สูบบุหรีแก่คนรุ่นใหม่ จึงมีการยกวางแผน จัดทำโครงการกิจกรรม และจัดตั้งคณะกรรมการขึ้นมา โดยเชิญ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ประเวศ เป็นประธาน ศาสตราจารย์ นายแพทย์อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ อดีตอธิการบดีมหาวิทยาลัยมหิดล เป็นรองประธาน และยังมีแพทย์รุ่นใหม่ที่ต้องการเห็นการเคลื่อนไหวเชิงรุกในการรณรงค์ปัญหาบุหรีอีก 2 ท่าน

คือ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ประกิต วาทีสาธกกิจ อายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคปอด และผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ไพฑูรย์ สุริยวงษ์ไพศาล ร่วมเป็นกรรมการ จึงเกิดเป็น “โครงการรณรงค์เพื่อการไม่สูบบุหรี่”⁹

ในปี พ.ศ. 2532 ประเทศสหรัฐอเมริกาเป็นคำขาดให้รัฐบาลไทยยินยอมให้บุหรี่จากต่างประเทศเข้ามาวางขายในเมืองไทยได้อย่างถูกกฎหมาย เหตุการณ์ในครั้งนี้นำไปสู่จุดหักเหสำคัญของโครงการรณรงค์เพื่อการไม่สูบบุหรี่ เพราะกลายเป็น “ปัญหาที่นำไปสู่โอกาส” ทำให้เกิดการรวมตัวระหว่างฝ่ายต่าง ๆ ที่ห่วงใยต่อสถานการณ์ที่จะเกิดขึ้น ทั้งจากองค์กรในและนอกประเทศ โดยมีโครงการรณรงค์เพื่อการไม่สูบบุหรี่ ซึ่งในขณะนั้นมี ศาสตราจารย์ นายแพทย์ประกิต วาทีสาธกกิจ เลขาธิการฯ ร่วมเป็นหนึ่งในแกนหลัก จนกระทั่งในปี พ.ศ. 2535 ประเทศไทย จึงได้มี “พ.ร.บ.ควบคุมผลิตภัณฑ์ยาสูบ” และ “พ.ร.บ.คุ้มครองสุขภาพของผู้ไม่สูบบุหรี่” ในช่วงรัฐบาลของ ฯพณฯ อานันท์ ปันยารชุน นายกรัฐมนตรี และในวันที่ 11 เดือนกันยายน พ.ศ. 2539 “โครงการรณรงค์เพื่อการไม่สูบบุหรี่” ได้เติบโตสู่ “มูลนิธิรณรงค์เพื่อการไม่สูบบุหรี่”⁹ ปัจจุบันประเทศไทยใช้พระราชบัญญัติควบคุมผลิตภัณฑ์ยาสูบปี พ.ศ. 2560¹⁰ และเมื่อเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2565 จากการรณรงค์เรื่องการไม่สูบบุหรี่อย่างต่อเนื่องและมีผลงานเชิงประจักษ์เป็นที่ยอมรับทั้งในระดับประเทศและนานาชาติประเทศ ทำให้ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ประกิต วาทีสาธกกิจ ที่ปัจจุบันดำรงตำแหน่งประธานมูลนิธิรณรงค์เพื่อการไม่สูบบุหรี่ ได้รับรางวัล Dr. Lee Jong-Wook Memorial for Public Health จากองค์การอนามัยโลก

จากการรณรงค์ไม่สูบบุหรี่มาอย่างต่อเนื่องทำให้อัตราการสูบบุหรี่ในประเทศไทยลดลงเรื่อยมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2534 จากอัตราการสูบบุหรี่ร้อยละ 32 จากประชากรทั้งประเทศ ลดลงเหลืออัตราการสูบบุหรี่ร้อยละ 19.1 ในปี พ.ศ. 2560 ซึ่งนับเป็นจำนวนประชากรที่สูบบุหรี่ 10.7 ล้านคน เป็นเพศชายร้อยละ 18.2 และเป็นเพศหญิงร้อยละ 0.9¹¹ ดังแสดงในภาพที่ 1.8¹¹



ภาพที่ 1.8 อัตราการสูบบุหรี่ในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2534-2560
วาดภาพโดย อธิวัฒน์ ไบสมุท

อาการและการแสดงของโรคมะเร็งปอด

อาการของโรคมะเร็งปอดแสดงออกได้หลากหลาย เนื่องจากโรคมะเร็งปอดเป็นโรคที่กระจายไปสู่อวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายได้ (systemic disease) อาการของโรคจึงขึ้นอยู่กับการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังตำแหน่งใด ตัวอย่างเช่น กรณีเป็นก้อนมะเร็งที่ปอด เนื่องจากปอดในร่างกายมีขนาดใหญ่มาก ถ้าก้อนมะเร็งอยู่บริเวณขอบของปอดไม่ได้ไปกดเบียดหลอดลม ผู้ป่วยอาจจะไม่ปรากฏอาการเลย แต่ถ้าก้อนมะเร็งอยู่ใกล้กับหลอดลม บางครั้งจะมีอาการเหนื่อย ไอ หรือถ้าอยู่ใกล้เส้นเลือดและหลอดลม จะมีอาการไอเป็นเลือดได้ แต่ถ้าพบมีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังสมอง อาจจะทำให้มีอาการแสดงทางระบบประสาท ขึ้นอยู่กับการที่ก้อนมะเร็งไปกดที่บริเวณใดในสมอง เช่น อาจมีอาการแขนขาข้างใดข้างหนึ่งอ่อนแรง หรือถ้าเซลล์มะเร็งแพร่กระจายไปยังกระดูก อาจมีอาการปวดกระดูกบริเวณนั้น อาการปวดอาจจะปวดมากตอนกลางคืนจนต้องตื่นนอน เป็นต้น นอกจากนั้นยังสามารถพบก้อนได้ตามกล้ามเนื้อตำแหน่งต่าง ๆ ในร่างกาย ในอวัยวะภายใน เช่น ในตับหากก้อนโตมากก็สามารถคลำก้อนได้ที่ท้องด้านขวาบนหรือมีอาการเพื่อย ตาเหลือง ตัวเหลืองร่วมด้วยได้ หรือหากมีก้อนที่ต่อมหมวกไตอาจทำให้มีอาการผิดปกติของฮอร์โมนบางอย่าง และทำให้ภาวะสมดุลของเกลือแร่ในร่างกายผิดปกติได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยยังอาจมีอาการอื่นร่วมด้วย เช่น อาการเบื่ออาหาร น้ำหนักลดมากผิดปกติ ทั้งที่ไม่ได้จำกัดอาหาร รู้สึกอ่อนเพลีย เป็นต้น โดยทั่วไปหากผู้ป่วยมีโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายนั้น อวัยวะที่เซลล์มะเร็งปอดมักจะมีการแพร่กระจายไปได้สูง คือ ปอดทั้งสองข้าง ตับ กระดูก ต่อมหมวกไต และสมอง

ระยะของโรคมะเร็งปอด

ปัจจุบันมีการแบ่งระยะของโรคตามขนาดของก้อนมะเร็ง (T stage) การกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองในช่องอก (N stage) และการแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ (M stage) หรือที่เรียกว่า TNM staging ซึ่งได้มีการปรับปรุงมาถึงปัจจุบันทั้งหมด 8 ครั้ง (TNM staging 8th edition) จัดทำโดย the International Association for the study of Lung Cancer (IASLC) และ the American Joint Committee on Cancer (AJCC) ซึ่งทำให้สามารถที่จะแยกการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยตามระยะโรคต่าง ๆ ได้ชัดเจนยิ่งขึ้น โดยทั่วไปสามารถจำแนกระยะโรคเป็น 4 ระยะ ได้แก่ (ตารางที่ 1.2 และตารางที่ 1.3)¹²

- ระยะที่ 1 พบเซลล์มะเร็งเฉพาะที่ปอดกลีบเดียว ข้างเดียว
- ระยะที่ 2 เซลล์มะเร็งมีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่ซั้วปอดข้างเดียวกัน หรือก้อนมีขนาดใหญ่มากกว่า 4 เซนติเมตร (ซม.) ถึงแม้จะยังไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่ซั้วปอด
- ระยะที่ 3 เซลล์มะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในช่องอก (mediastinum) หากเป็นข้างเดียวกันกับก้อนมะเร็งในปอดจะเป็นระยะ 3A แต่หากต่อมน้ำเหลืองมีการลุกลามไปช่องอกอีกข้างหนึ่งหรือ

คลำต่อมน้ำเหลืองใต้บริเวณไหปลาร้าจะเป็นระยะ 3B หรือ 3C ขึ้นกับขนาดและตำแหน่งของก้อนมะเร็งในปอด หรือหากยังไม่มีมีการลุกลามเป็นยังต่อมน้ำเหลืองในช่องอกหรือไหปลาร้าแต่ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่มากกว่า 7 ซม. หรือก้อนมีการลุกลามไปยัง ช่องอก กะบังลม หัวใจ หลอดอาหาร กระดูกสันหลัง เส้นเลือดใหญ่ในช่องอก หรือมีก้อนอื่นอยู่ที่กลีบปอดกลีบอื่นแต่เป็นปอดข้างเดียวกันกับก้อนใหญ่ จัดเป็นระยะ 3A

- ระยะที่ 4 เซลล์มะเร็งมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น โดยไปตามกระแสเลือดและท่อน้ำเหลือง โดยหากมีการแพร่กระจายไปยังปอดอีกข้างหนึ่งหรือมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจหรือมีการกระจายออกนอกปอดเพียงหนึ่งจุด จะเป็นระยะ 4A หากมีการแพร่กระจายไปหลายอวัยวะหรืออวัยวะเดียวแต่มีหลายจุด จะเป็นระยะ 4B โดยทั่วไปประมาณร้อยละ 60-70 ของผู้ป่วยไทย จะมาพบแพทย์ด้วยโรคมะเร็งระยะ 3-4 และส่วนใหญ่เป็นระยะที่ 4

ตารางที่ 1.2 รายละเอียดการจำแนกระยะโรคมะเร็งปอดตาม the 8th edition TNM staging

TNM	รายละเอียดในแต่ละระยะ
Tx	พบเซลล์มะเร็งในเสมหะ หรือน้ำล้างหลอดลมจากการส่องกล้อง แต่ไม่พบก้อนจากภาพเอกซเรย์หรือการส่องกล้อง
T0	ไม่พบก้อนมะเร็ง
Tis	Carcinoma in situ
T1	≤ 3 ซม. ก้อนไม่ได้เบียดหลอดลมใหญ่
T1a (mi)	Minimally invasive carcinoma
T1a	≤ 1 ซม.
T1b	> 1 to ≤ 2 ซม.
T1c	> 2 to ≤ 3 ซม.
T2	> 3 to ≤ 5 ซม. หรือ ก้อนเบียดหลอดลมใหญ่แต่ไม่โดน carina หรือ เซลล์มะเร็งแพร่ไปเยื่อหุ้มปอดชั้นใน (visceral pleura) หรือ มีปอดแฟบ (atelectasis) เกิดขึ้น
T2a	> 3 to ≤ 4 ซม.
T2b	> 4 to ≤ 5 ซม.
T3	> 5 to ≤ 7 ซม. หรือ ก้อนเบียดผนังช่องอก เยื่อหุ้มหัวใจ phrenic nerve หรือ มีก้อนเพิ่มเติมที่ปอดกลีบเดียวกันกับก้อนมะเร็งหลัก
T4	> 7 ซม. หรือ ก้อนมีการลุกลามไปยังช่องอก กะบังลม หัวใจ หลอดอาหาร กระดูกสันหลัง หลอดเลือดใหญ่ในช่องอก หรือมีก้อนอื่นอยู่ที่กลีบปอดกลีบอื่นแต่เป็นปอดข้างเดียวกันกับก้อนใหญ่
N1	ต่อมน้ำเหลือง อยู่ที่ซีกปอดหรือที่ข้างหลอดลม หรือในปอดข้างเดียวกับก้อนมะเร็งหลัก
N2	ต่อมน้ำเหลืองในช่องอก (mediastinum/subcarinal) ข้างเดียวกับก้อนมะเร็งหลัก
N3	ต่อมน้ำเหลืองในช่องอก แต่อยู่คนละข้างกับก้อนมะเร็งหลัก หรือต่อมน้ำเหลืองที่ไหปลาร้าข้างใดก็ได้
M1a	ก้อนกระจายไปที่ปอดอีกข้างหนึ่ง หรือมีเซลล์มะเร็งในน้ำเยื่อหุ้มปอด หรือน้ำเยื่อหุ้มหัวใจ
M1b	ก้อนกระจายไปที่อวัยวะนอกปอด เพียงหนึ่งก้อน หนึ่งอวัยวะเท่านั้น
M1c	ก้อนกระจายไปที่อวัยวะต่าง ๆ มากกว่าหนึ่งอวัยวะ หรือกระจายไปหลายก้อนในหนึ่งอวัยวะ

เรียบเรียงโดย ธัญนันท์ ใบสมุทร

ตารางที่ 1.3 ระยะโรคมะเร็งปอดตาม the 8th edition TNM staging

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

เรียบเรียงโดย ธัญนันท์ ไบสมุท

การตรวจคัดกรองโรคมะเร็งปอด

การตรวจคัดกรองโรคต่าง ๆ ทางทางแพทย์จะทำต่อเมื่อโรคนั้นเป็นปัญหาสำคัญ คือ มีอุบัติการณ์สูง และมีอัตราการตายสูง ซึ่งหากตรวจพบเร็วจะช่วยลดอัตราการตายได้ และวิธีการตรวจคัดกรองจะต้องมีทั้งความแม่นยำ (specificity) และความไว (sensitivity) ที่เหมาะสมในการตรวจวินิจฉัยโรค การตรวจพบมะเร็งปอดตั้งแต่เริ่มแรก ช่วยให้รักษาได้รวดเร็ว และช่วยลดอัตราการตายลงได้ มีงานวิจัยจำนวนมากเกี่ยวกับการตรวจคัดกรอง (screening) โรคมะเร็งปอด ปัจจุบันพบว่า การตรวจวินิจฉัยโรคด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerized tomography scan หรือ CT scan) โดยเทคนิค low dose CT หรือการใช้สารทึบรังสีที่ลดลง เป็นการคัดกรองที่ช่วยลดอัตราการตายจากโรคมะเร็งปอดโดยรวมได้ในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่เป็นปริมาณมากเท่านั้น (heavy smoker) ขณะที่ประชากรทั่วไปในกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงสูง ไม่ว่าจะตรวจด้วยการเอกซเรย์ปอดสองมิติ การตรวจเสมหะ หรือการทำ CT scan ธรรมดาอาจจะไม่ช่วยลดอัตราการตายโดยรวมของโรคมะเร็งปอดในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานทางการแพทย์เพียงพอที่จะแนะนำให้ตรวจคัดกรองโรคมะเร็งปอดด้วยการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ เอกซเรย์ปอดหรือตรวจเสมหะหาเซลล์มะเร็งปอดในประชากรปกติทั่วไป แต่อย่างไรก็ตามมีหลักฐานงานวิจัยจาก The National Lung Screening Trial (NLST) ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยมีผู้เข้าร่วมการวิจัยที่เป็นผู้ที่เคยสูบบุหรี่มาก่อนหรือยังสูบบุหรี่อยู่ปริมาณอย่างน้อย 30 pack-years อายุ 55-74 ปี จำนวน 53,454 คน และต้องไม่มีอาการและไม่มีประวัติเป็นโรคมะเร็งปอด โดยการวิจัยนี้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างประชากร 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับการคัดกรองด้วยการทำเอกซเรย์ปอดปีละครั้ง 3 ครั้ง หรือได้รับการคัดกรองด้วยการทำ low-dose CT หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่มีการฉีดสารทึบรังสีในขนาดที่ต่ำ จากการศึกษา