

15

Smarter approach to lung nodule: Guideline simplification

uwpa สล่ายวัฒนกุล

การตรวจพบก้อนเดี่ยวในปอด (solitary pulmonary nodule, SPN) เป็นปัญหาที่พบบ่อยในทางคลินิก เนื่องจากในปัจจุบันผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการตรวจด้วยวิธีเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องทรวงอก (chest CT scan) มากขึ้นร่วมกับการตรวจคัดกรองมะเร็งปอดมากขึ้น ส่งผลให้มีการตรวจพบ SPN มากขึ้นไปตามกัน ความยากในการประเมินผู้ป่วยกลุ่มที่มีปัญหา SPN มีหลากหลายประเด็น เช่น การประเมินลักษณะของ SPN ว่ามีความน่าจะเป็นที่จะเป็นมะเร็งหรือไม่ การประเมินความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็งจากปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ การตัดสินใจตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา การส่งตรวจเพิ่มเติมทางรังสีวิทยา ความถี่ในการตรวจติดตามการตรวจทางรังสีวิทยา เป็นต้น

การตรวจพบ SPN ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งที่เร็วขึ้นและได้รับการรักษาตั้งแต่ในระยะเริ่มต้น ซึ่งสามารถลดอัตราการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งได้ นอกจากนี้ การศึกษาการคัดกรองมะเร็งปอดด้วยการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องทรวงอกด้วยขนาดรังสีที่ต่ำ (National Lung Screening Trial, NLST) ยังพบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งปอดได้⁽¹⁾ อย่างไรก็ตาม การตรวจพบ SPN ในผู้ป่วยบางรายอาจไม่ได้มีสาเหตุมาจากมะเร็งส่งผลให้ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งได้รับการตรวจวินิจฉัยที่ไม่จำเป็น และอาจเกิดผลเสียหรือภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการต่าง ๆ เพื่อตรวจค้นหาสาเหตุของ SPN ได้เช่นกัน ในการสืบค้นสาเหตุของ SPN จึงมีองค์กรหรือสมาคมหลายแห่งได้ออกแนวทางเวชปฏิบัติหรือคำแนะนำในการดูแลผู้ป่วยที่ตรวจพบ SPN ต่าง ๆ มากมาย ซึ่งแต่ละคำแนะนำมีรายละเอียดแตกต่างกันออกไป โดยแนวทางเวชปฏิบัติหรือคำแนะนำที่มีอยู่ในปัจจุบัน ได้แก่

- American of Chest Physician (ACCP) guideline 2013
- Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) guideline 2014
- British Thoracic Society (BTS) guideline 2015
- American of Chest Physician (ACCP) guideline สำหรับผู้ป่วยเอเชีย 2016

- International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) recommendation 2017
- Fleischner Society Guidelines 2017
- Lung-rad guideline 2019
- CHEST expert panel report COVID-19 2020
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline 2021

จากการที่มีแนวทางที่หลากหลายส่งผลให้มีคำแนะนำที่แตกต่างกันออกไป ส่งผลให้แพทย์ในเวชปฏิบัติเกิดความสับสนในการตรวจติดตามผู้ป่วยที่ตรวจพบ SPN อย่างไรก็ตาม อายุรแพทย์จึงควรทำความเข้าใจในจุดประสงค์หรือเหตุผลของคำแนะนำในส่วนต่าง ๆ ซึ่งมักจะใช้หลักเกณฑ์หรือหลักฐานเชิงประจักษ์ที่คล้ายคลึงกัน ซึ่งอาจจะทำให้มีความมั่นใจในการดูแลผู้ป่วยในทางคลินิกที่ตรวจพบ SPN มากยิ่งขึ้น ในบทความนี้ ผู้ประพันธ์จะกล่าวถึงรายละเอียดของแนวทางหรือคำแนะนำทางเวชปฏิบัติของ BTS, ACCP และ Fleischner society ซึ่งเป็นคำแนะนำที่ถูกนำมาใช้และอ้างอิงกันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน

1. คำจำกัดความ

Pulmonary nodule หมายถึง จุดหรือก้อนที่ตรวจพบที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 เซนติเมตร หากขนาดของก้อนหรือความผิดปกติที่มีลักษณะคล้ายก้อนมีขนาดเกิน 3 เซนติเมตรขึ้นไป เรียกว่า mass⁽²⁾ ซึ่ง pulmonary mass มักจะมีโอกาสสูงที่จะเป็นมะเร็งและมีความจำเป็นต้องใช้ความเร่งด่วนในการตรวจวินิจฉัย ซึ่งแตกต่างจากการสืบค้นหรือตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยที่ตรวจพบ pulmonary nodule ที่ใช้หลักเกณฑ์และความเร่งด่วนที่แตกต่างกันออกไป ซึ่งในบทความนี้ จะกล่าวถึงเฉพาะการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มาด้วย pulmonary nodule เท่านั้น

Pulmonary nodule ที่ตรวจพบจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องทรวงอกยังแบ่งออกเป็น 5 ชนิด ได้แก่⁽²⁾

- Centrilobular nodule หมายถึง nodule ลักษณะขอบเขตที่ไม่ชัด (ill-defined) พบในตำแหน่งที่อยู่ไม่ไกลจาก pleural surfaces, fissures หรือ interlobular septa ซึ่งอาจจะมีลักษณะ attenuation ได้ทั้ง soft-tissue หรือ ground glass
- Micronodule หมายถึง nodule ที่มีขนาดน้อยกว่า 3 มิลลิเมตร
- Solid nodule หมายถึง nodule ที่มีลักษณะ attenuation เป็น homogeneous soft tissue
- Ground glass nodule หมายถึง nodule ที่มี attenuation ที่เพิ่มขึ้นโดยที่ยังเห็นลักษณะของหลอดลมและเส้นเลือดในปอดที่อยู่ ณ ตำแหน่งนั้นได้
- Part-solid nodule หรือ semisolid nodule หมายถึง nodule ที่ประกอบไปด้วยส่วนของ ground glass และ solid soft-tissue attenuation

ทั้งนี้ nodule ที่พบในผู้ป่วยในบทนี้จะหมายถึง solid nodule, ground glass nodule และ part-solid nodule ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากมะเร็งหรือไม่ก็ได้ ส่วนการสืบค้นสาเหตุของ centrilobular nodule หรือ micronodule ซึ่งมีสาเหตุที่แตกต่างกันออกไปจะไม่ได้กล่าวถึงในบทนี้

Multiple pulmonary nodule หมายถึงการตรวจพบ pulmonary nodule หลายตำแหน่ง ซึ่งการตรวจติดตาม nodule อาจอิงตาม nodule ที่มีลักษณะที่น่าสงสัยมะเร็งมากที่สุด หรือ nodule ที่มีขนาดใหญ่ที่สุด อย่างไรก็ตามการติดตามผู้ป่วยโดยยึดตามขนาดของ nodule ที่ใหญ่ที่สุดตำแหน่งเดียวอาจต้องระมัดระวังเนื่องจากมีการศึกษา PANCAN ที่พบว่าในผู้ป่วยที่ตรวจพบ multiple pulmonary nodule มีประมาณร้อยละ 20 ที่พบว่า nodule ที่เป็นมะเร็งไม่ได้เป็น nodule ที่มีขนาดใหญ่ที่สุด⁽³⁾

Solitary pulmonary nodule (SPN) หรือ “coin lesion” หมายถึง การตรวจพบ pulmonary nodule เพียง 1 ตำแหน่ง โดยที่เนื้อปอดโดยรอบปกติและไม่พบความผิดปกติบริเวณอื่น ๆ⁽⁴⁾ ซึ่งอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งจะอยู่ที่ประมาณร้อยละ 10-70^(5, 6) ซึ่งทำให้มีความจำเป็นที่จะต้องสืบค้นและมองหาความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็งจากทั้งลักษณะทางรังสีวิทยาในรูปแบบต่าง ๆ และปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยเองเพื่อมาวางแผนการดูแลติดตามผู้ป่วยต่อไป

การตรวจพบ pulmonary nodule อาจมีสาเหตุจากได้ทั้งมะเร็ง และสาเหตุที่ไม่ได้เป็นจากมะเร็ง ดังสรุปไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. สาเหตุของ pulmonary nodule จำแนกออกเป็นสาเหตุจากมะเร็ง (malignant etiology) และสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง (benign etiology)

Malignant etiology	Benign etiology
Bronchogenic lung cancer ■ Adenocarcinoma ■ Squamous cell carcinoma ■ Large cell carcinoma ■ Small cell carcinoma Metastatic lesions ■ Breast ■ Head and neck ■ Melanoma ■ Colorectal ■ Kidney ■ Sarcoma ■ Others Pulmonary carcinoidLymphomaOthers ■ Plasmacytoma ■ Schwannoma	Infection ■ Mycobacterium: Tuberculous, Nontuberculous ■ Fungi: Aspergillus, Pneumocystis jirovecii, Histoplasmosis, Coccidioidomycosis, Cryptococcosis, Blastomycosis ■ Bacteria: Lung abscess, <i>Nocardia spp.</i> ■ Parasite: Echinococcus, Ascariasis Benign neoplasm ■ Hamartoma ■ Chondroma ■ Lipoma ■ Respiratory papillomatosis ■ Pulmonary benign metastasizing leiomyoma ■ Neurofibroma ■ Fibroma

Malignant etiology	Benign etiology
	■ Hemangioma ■ Amyloidoma ■ Pulmonary sclerosing hemangioma (Pneumocytoma) - Immune-mediated diseases ■ Rheumatoid arthritis ■ Granulomatosis with polyangiitis ■ Sarcoidosis ■ Lymphoid granulomatosis - Congenital abnormalities ■ Bronchogenic cyst ■ Arteriovenous malformation ■ Pulmonary sequestration ■ Pulmonary venous varix - Miscellaneous ■ Rounded atelectasis ■ Intrapulmonary nodes ■ Pseudotumor (loculated pleural effusion) ■ Muroid impaction

2. การประเมินความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็งด้วยแบบจำลอง (predictive model)

ในการติดตามผู้ป่วยที่ตรวจพบ SPN สิ่งที่อยู่แพทย์ควรประเมินก่อนการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม ได้แก่ การสืบค้นหาภาพรังสีวิทยาเก่าเพื่อมาเปรียบเทียบและตัดสินใจว่าจะทำการประเมินและตรวจวินิจฉัยต่อไปหรือไม่ ลำดับต่อมา ได้แก่ การประเมินความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็งของผู้ป่วยซึ่งเป็นสิ่งที่จะช่วยในการตัดสินใจว่าจะติดตามผู้ป่วยต่อหรือไม่ ติดตามด้วยความถี่ต่างกันเท่าไร ติดตามไปเป็นระยะเวลานานเท่าไร เป็นต้น โดยการประเมินแบ่งออกเป็น ปัจจัยเสี่ยงจากลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย และ ปัจจัยเสี่ยงจากลักษณะของ SPN ที่ได้จากการตรวจ chest CT scan

ในปัจจุบัน คำแนะนำจากหลายสำนักได้แนะนำการใช้แบบจำลองในการทำนายความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็ง (predictive model) โดยใช้ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยร่วมกับลักษณะ chest CT scan มาประกอบกัน ซึ่งส่วนใหญ่จะแบ่งกลุ่มความเสี่ยงโดยสังเขปออกเป็น ความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็งน้อย (น้อยกว่าร้อยละ 5), ความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็งปานกลาง (ร้อยละ 5 ถึงร้อยละ 65) และ ความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็งสูง (มากกว่าร้อยละ 65) อย่างไรก็ตาม ในบางคำแนะนำหรือแนวทางเวชปฏิบัติอาจแบ่งกลุ่มความเสี่ยงที่ต่างกันออกไป ขึ้นอยู่กับวิธีการประเมินความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็ง ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

สิ่งที่ต้องคำนึงในการเลือกใช้แบบจำลองที่มีอยู่ในปัจจุบัน คือ แบบจำลองที่คิดค้นขึ้นมาได้จากข้อมูลจากการศึกษาติดตามผู้ป่วยที่มีปัญหา SPN ที่มีลักษณะของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาที่แตกต่างกันไปตามการศึกษาของแบบจำลองต่าง ๆ เช่น ความชุกของการเป็นมะเร็ง, เพศ, การเก็บข้อมูลของลักษณะภาพทางรังสีวิทยา, ขนาดของ SPN ที่นำมาประเมิน เป็นต้น ดังนั้น แบบจำลองแต่ละแบบจึงมีข้อจำกัดที่แตกต่างกันออกไปในการทำนายความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็ง การเลือกใช้แบบจำลองในการทำนายความน่าจะเป็นมะเร็งของผู้ป่วยกลุ่มนี้ในบริบทของกลุ่มประชากรที่มีความแตกต่างจากในการศึกษา predictive model อาจต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง โดยในบทความนี้ ผู้ประพันธ์จะกล่าวถึงตัวอย่างแบบจำลองทำนายความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็งของผู้ป่วยที่ตรวจพบ SPN ที่เป็นการศึกษาขนาดใหญ่และได้รับการตรวจสอบความถูกต้องในการใช้ประเมิน และมีการกล่าวถึงในคำแนะนำหรือแนวทางเวชปฏิบัติ ดังนี้

■ Brock model เป็นแบบจำลองที่คำนวณความน่าจะเป็นมะเร็งปอดโดยใช้ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ อายุ, เพศหญิง, ประวัติมะเร็งปอดในครอบครัว และข้อมูลทางรังสีวิทยา ได้แก่ emphysema, ขนาด nodule, ตำแหน่งของ nodule ที่ upper lobe, ชนิด (solid, part-solid, non-solid or ground glass opacity) และลักษณะ spiculation ของ nodule ซึ่งได้จากการศึกษาวิเคราะห์กลุ่มผู้ป่วย Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer Study (PanCan) และ British Columbia Cancer Agency (BCCA)⁽³⁾ อย่างไรก็ตาม model นี้ใช้สำหรับการทำนายความเสี่ยงได้ดีในกลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงสูง (กลุ่มที่ยังคงสูบบุหรี่หรือเคยสูบบุหรี่) เนื่องจากการสร้างแบบจำลองมาจากการศึกษากลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งสูงที่เข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปอด อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มทั่วไปที่อาจไม่ได้เข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปอดและกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำอาจจะใช้ Brock model ประเมินได้เช่นเดียวกัน⁽⁷⁾ แต่อาจต้องใช้อย่างระมัดระวังเนื่องจากแบบจำลอง Brock model ไม่ได้ถูกออกแบบมาให้ใช้กับกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว

■ Veterans Administration Cooperative study จากฐานข้อมูลการศึกษาของ Department of Veterans Affairs (VA) Cooperative Study ที่ใช้ภาพรังสีวิทยาคอมพิวเตอร์ทรวงอก และ Positron Emission Tomography (PET) ในการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยที่ได้มาด้วย SPN ที่มีขนาด 7-30 มิลลิเมตร^(8,9) ได้สร้างแบบจำลองในการทำนายความน่าจะเป็นที่จะเป็นมะเร็ง โดยใช้ข้อมูลประวัติการสูบบุหรี่ อายุ ขนาดของ nodule และ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยหยุดสูบบุหรี่⁽¹⁰⁾ ซึ่งข้อจำกัดของแบบจำลองนี้ ได้แก่ แบบจำลองอาจใช้ไม่ได้ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำหรือกลุ่มที่ไม่เคยสูบบุหรี่ และ nodule ที่มีขนาดน้อยกว่า 7 มิลลิเมตรลงไป

■ Mayo clinic model เป็นแบบจำลองที่ใช้ ขนาดของ nodule, อายุ, ประวัติการเป็นมะเร็งที่เกิน 5 ปีขึ้นไป, nodule ที่มีลักษณะ spiculation และ nodule ที่พบในปอดกลีบบน (upper lobe) มาใช้ในการทำนายความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็ง⁽¹¹⁾ ข้อจำกัดของแบบจำลองนี้ เช่น อาจใช้ไม่ได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอด หรือ ผู้ป่วยที่มีประวัติการเป็นมะเร็งภายใน 5 ปี

■ Herder model เป็นแบบจำลองที่ใช้การคำนวณจากแบบจำลอง Mayo clinic model⁽¹¹⁾ ร่วมกับการใช้ลักษณะของการทางรังสีวิทยาจาก PET scan โดยแบ่งเป็นความเข้มของการจับ 18-FDG จากภาพ PET scan เป็น 4 ระดับ (0 = absent, 1 = faint, 2 = moderate, 3 = intense) ซึ่งพบว่าอาจจะสามารถทำนายความน่าจะเป็นได้แม่นยำกว่า Mayo clinic model⁽⁸⁾

นอกจากแบบจำลองที่ใช้ข้อมูลทางคลินิก และข้อมูลทางรังสีวิทยา ดังที่กล่าวไป ในปัจจุบันมีการศึกษาหา biomarker ที่ตรวจพบในผู้ป่วยมะเร็งปอดมากขึ้น เช่น carcinoembryonic antigen, retinol binding protein, alpha1-antitrypsin, and squamous cell carcinoma antigen⁽¹²⁾ การศึกษาในปัจจุบันจึงมีความพยายามที่จะผลิตแบบจำลองโดยใช้ค่า biomarker ร่วมกับขนาดของ nodule ในการทำนายความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็งของผู้ป่วยที่ตรวจพบ SPN⁽¹³⁾ อย่างไรก็ตาม การนำมาใช้ในทางคลินิก อาจต้องรอการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลองต่อไป

3. การประเมินความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็งด้วยตนเอง (clinical judgement)

การใช้แบบจำลองต่าง ๆ อาจจะมีข้อจำกัดในการใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้น อายุรแพทย์ส่วนหนึ่งจึงใช้การประเมินความน่าจะเป็นมะเร็งของผู้ป่วยด้วยตนเอง ดังนั้น อายุรแพทย์จึงจำเป็นต้องมีความรู้เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปอดเพื่อใช้ในการประเมินผู้ป่วย โดยแบ่งออกเป็นปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก และปัจจัยเสี่ยงจากลักษณะของ nodule ที่ได้จากภาพ chest CT scan ดังนี้

3.1 การประเมินปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก

■ **บุหรี** เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดของมะเร็งปอด โดยผู้ป่วยที่สูบบุหรีมีโอกาสเกิดมะเร็งปอดคิดเป็น 10-30 เท่าเทียบกับคนที่ไม่สูบบุหรี และความเสี่ยงสะสมของผู้ป่วยที่สูบบุหรีตลอดช่วงอายุขัยอยู่ที่ร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เคยสูบบุหรีเลยซึ่งความเสี่ยงสะสมอยู่ที่ประมาณร้อยละ 0.5-0.9^(14, 15) นอกจากนั้นจำนวนบุหรีที่สูบบุหรีต่อวัน ระยะเวลาของการสูบบุหรี และ อายุที่เริ่มต้นสูบบุหรี ล้วนมีผลต่อการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งปอดทั้งสิ้น^(16, 17) ในผู้ป่วยที่หยุดบุหรีพบว่าความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปอดลดลงตามไปด้วย แต่อย่างไรก็ตาม พบว่าความเสี่ยงของผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังคงมากกว่ากลุ่มที่ไม่เคยสูบบุหรี

การได้รับควันบุหรีมือสอง (second-hand smoker) แม้ว่าจะได้รับปริมาณของสารก่อมะเร็งที่น้อยกว่าการสูบบุหรีเอง แต่จากการศึกษายืนยันว่าบุหรีมือสองสามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปอดได้เช่นกัน⁽¹⁸⁻²²⁾ นอกจากนั้นการสูบบุหรีหรือไปป์แล้วแต่เพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งทั้งสิ้น⁽²³⁾ ส่วนข้อมูลของบุหรีไฟฟ้ากับการเกิดมะเร็งปอด อาจจำเป็นต้องรอข้อมูลต่อผลกระทบทางสุขภาพในระยะยาวต่อไป

■ **อายุที่เพิ่มขึ้น** โดยส่วนใหญ่มักจะหมายถึงผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 35 ปีขึ้นไป จากหลากหลายการศึกษาของแบบจำลองในการทำนายความน่าจะเป็นในการเกิดมะเร็งปอดในผู้ป่วยที่ตรวจพบ SPN พบว่าอายุเป็นหนึ่งในปัจจัยที่ทำนายการเกิดมะเร็งปอดได้^(10, 11, 24, 25) ซึ่งพบว่าความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นประมาณ 1.4-2.2 เท่าในทุกสิบปีที่อายุเพิ่มมากขึ้น^(10, 11)

■ **การสัมผัสสารต่าง ๆ จากการทำงาน** โดยสารที่มีความเสี่ยงที่ก่อให้เกิดมะเร็งปอด ได้แก่ asbestos, radon, silica, beryllium, chromium, arsenic, nickel, cadmium, soot

■ **ประวัติการเป็นมะเร็งปอด หรือมะเร็งนอกปอดในอดีต** จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยมะเร็งปอดระยะเริ่มต้นในอดีตและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดสำเร็จ เพิ่มความเสี่ยงในการตรวจพบ second primary lung cancer ตามมาภายหลัง ประมาณร้อยละ 3-6 ต่อปี ในช่วง 2-5 ปีหลังวินิจฉัย primary lung cancer⁽²⁶⁾ นอกจากนี้ มะเร็งที่บริเวณศีรษะและลำคอ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

มะเร็งตับอ่อน ยังเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปอดด้วยเช่นกัน⁽²⁷⁻³¹⁾ รวมทั้งประวัติการเป็นมะเร็งปอดในครอบครัวที่เป็นญาติสายตรงยังเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปอดด้วย⁽³²⁾

■ **โรคปอดเรื้อรัง** เช่น โรคถุงลมโป่งพอง (Chronic obstructive pulmonary disease)^(33, 34) หรือโรคปอดเป็นพังผืด (idiopathic pulmonary fibrosis)^(35, 36) มีการศึกษาว่าสามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปอดเช่นเดียวกัน

3.2 การประเมินปัจจัยเสี่ยงจากลักษณะทางรังสีวิทยา

การตรวจเอกซเรย์ปอด (chest x-ray)

ในทางเวชปฏิบัติ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตรวจพบ nodule ได้จากการตรวจ chest x-ray หรือการตรวจคัดกรองมะเร็งปอดด้วยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องทรวงอกด้วยปริมาณรังสีต่ำ (low dose CT scan of chest) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ตรวจพบ nodule จากการตรวจ chest x-ray มักไม่เพียงพอในการวินิจฉัยจึงควรทำ chest CT scan ในทุกรายเพื่อบอกลักษณะของ nodule ยกเว้นในบางกรณี ดังต่อไปนี้

- มีผลเปรียบเทียบภาพ chest x-ray ในอดีตที่ค่อนข้างคงที่มาเป็นระยะเวลานานเป็นหลักสืบโดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของลักษณะที่พบ
- การพบจุดที่พบสงสัยจาก nipple shadow ทั้งนี้ การตรวจ chest x-ray โดยใช้ nipple marker จะช่วยลดการตรวจที่ไม่จำเป็นต่อไปได้

การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องทรวงอก (chest CT scan)

จากที่กล่าวไปข้างต้น ผู้ป่วยที่ตรวจพบ SPN ควรได้รับการประเมินด้วยการทำ chest CT scan เสมอเพื่อบอกลักษณะ nodule เนื่องจากการตรวจ chest x-ray ไม่มีความไวเพียงพอในการประเมินลักษณะ nodule โดยลักษณะที่เสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งและควรมองหาจากภาพ chest CT scan มีดังนี้

■ **ขนาดของ nodule** เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สัมพันธ์กับ nodule ที่เป็นมะเร็ง (malignant nodule) ซึ่งจากที่กล่าวมา แบบจำลองที่ใช้ทำนายความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็งมักจะมีขนาดของ nodule อยู่ในสมการในการคำนวณทั้งหมด โดยขนาดที่ใหญ่มากขึ้น มีโอกาสเสี่ยงที่จะเป็น malignant nodule มากขึ้นไปตามกัน โดยจากคำแนะนำต่าง ๆ หาก nodule ที่มีขนาดน้อยกว่า 5-6 มิลลิเมตร ถือว่ามีความเสี่ยงต่ำที่จะเป็นมะเร็ง ซึ่งจะกล่าวต่อไปในส่วนการติดตามผู้ป่วย และผลจากการศึกษา NELSON พบว่าในผู้ป่วยที่มีขนาด nodule ที่น้อยกว่า 5 มิลลิเมตร มีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งที่ไม่ต่างจากคนทั่วไป⁽³⁷⁾

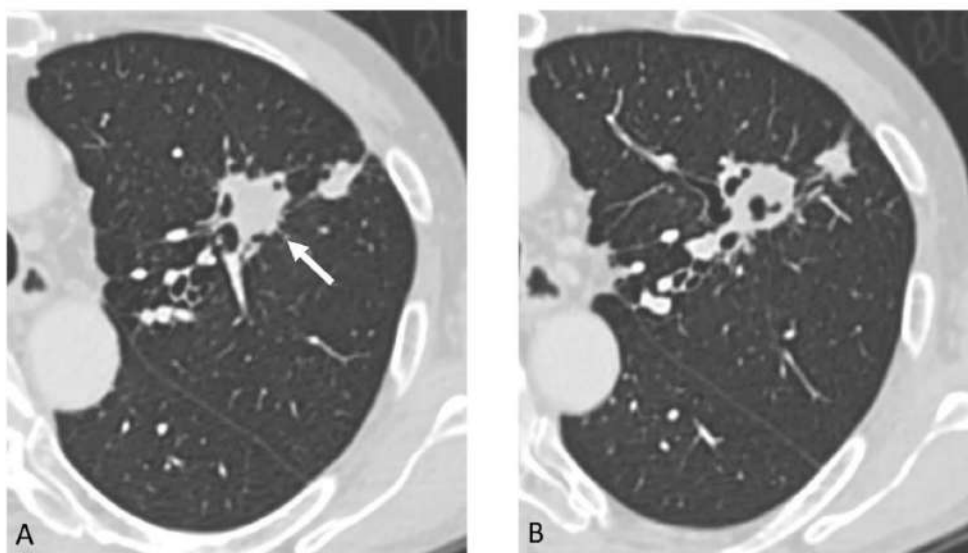
■ **ลักษณะ attenuation** ทำให้สามารถแบ่ง nodule ที่ตรวจพบเป็น solid หรือ subsolid nodule (pure ground glass or part-solid nodule) ทั้งนี้ความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งขึ้นกับขนาดและลักษณะของ nodule ที่ตรวจพบ โดยมีผลต่อการเลือกแนวทางการติดตามผู้ป่วยต่อไป ในรายละเอียดความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งของ nodule ในแต่ละชนิดและขนาดต่าง ๆ จะกล่าวถึงในส่วนของการดูแลติดตามผู้ป่วยซึ่งจะกล่าวต่อไปในหัวข้อการดูแลผู้ป่วยที่ตรวจพบ SPN

■ **ลักษณะของ nodule**

spiculation (spiculated margin) จากการศึกษาคัดกรองผู้ป่วยมะเร็งปอด พบว่าลักษณะ spiculation หรือ corona radiata sign (รูปที่ 2 และ รูปที่ 3) เป็นลักษณะที่สำคัญที่เพิ่มความเสี่ยง

ในการเป็นมะเร็งมากที่สุด^(3, 5, 38, 39) ซึ่งลักษณะดังกล่าว เกิดจากการที่ nodule มีการขยายขนาดไปตาม pulmonary interstitium และหากภายใน nodule มีอัตราการโตที่แตกต่างกัน อาจเห็นลักษณะของ lobulation ได้ ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งแต่น้อยกว่าการพบลักษณะ spiculated margin

หากเป็น benign nodule ส่วนใหญ่ก็จะมีขอบเขตเรียบและชัด (well-defined and smooth border) ทั้งนี้ spiculation อาจพบได้ใน benign nodule เช่นเดียวกัน ดังตัวอย่างกรณีศึกษาผู้ป่วยในรูปที่ 1 ดังนั้น จึงควรใช้ลักษณะทางรังสีวิทยาอื่น ๆ มาประกอบกันในการประเมิน nodule ว่ามีความเสี่ยงในการเป็น malignant nodule หรือ benign nodule มากกว่ากัน

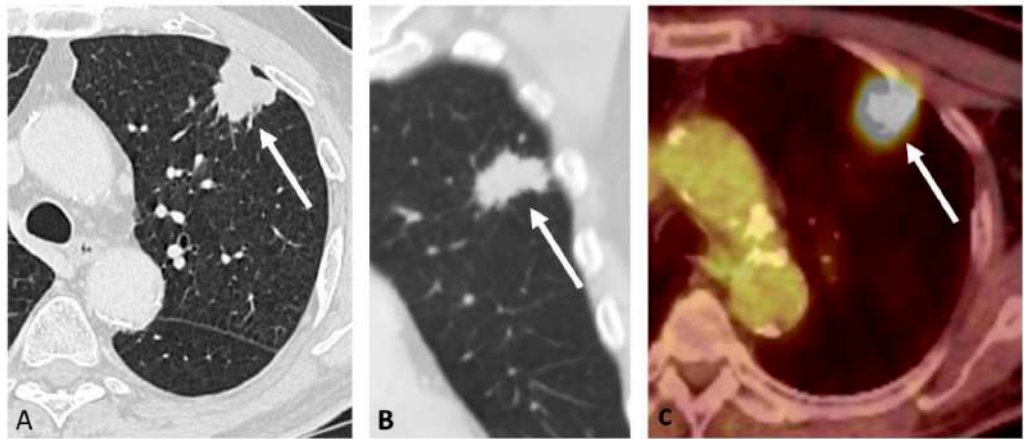


รูปที่ 1. แสดงลักษณะ cavitary nodule with spiculation ของผู้ป่วยชายอายุ 80 ปี และได้เข้ารับการผ่าตัด left upper lobe lobectomy ผลการตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาจากการผ่าตัดเป็น tuberculoma

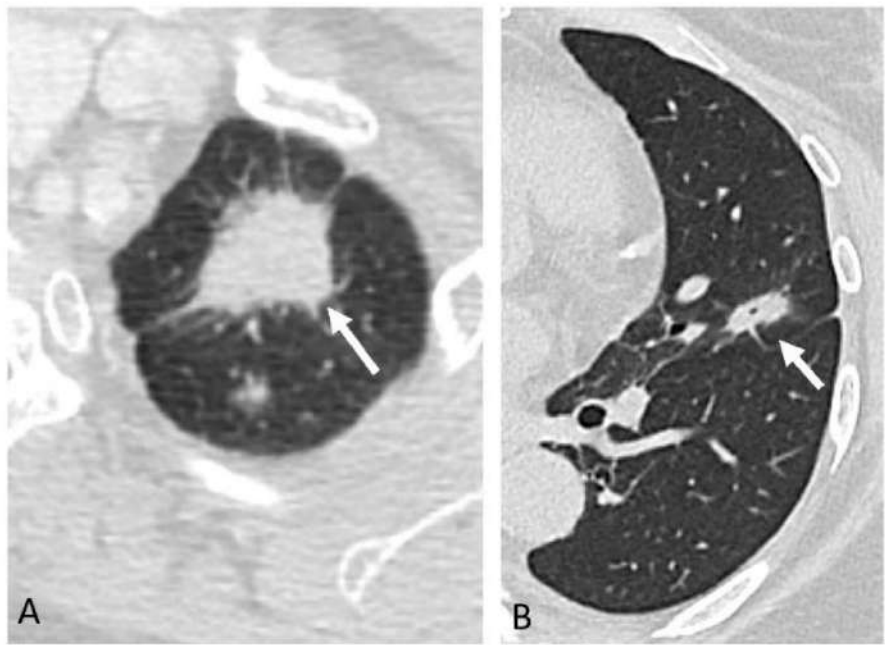
Perifissural nodule (juxtapleural nodule) ได้แก่ nodule ที่มีลักษณะ triangular หรือ lentiform ที่มีขอบเขตเรียบ อยู่บริเวณติดกับ pleural surface ซึ่งเป็นลักษณะของ intrapulmonary lymph node ในการคัดกรองผู้ป่วยมะเร็งด้วยการทำ chest CT scan พบ perifissural nodule ประมาณร้อยละ 20 ซึ่งทั้งหมดเป็น benign nodule ทั้งสิ้น^(3,40) ดังนั้น คำแนะนำส่วนใหญ่จึงแนะนำให้ไม่มีความจำเป็นต้องติดตามหรือสืบทันสาเหตุต่อ

อย่างไรก็ตาม Fleischner Society Guidelines 2017 ได้กล่าวถึงลักษณะของ perifissural nodule ที่อาจมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งได้ ได้แก่ มีลักษณะกลม (round morphology) ขอบเขตก้นไม่เรียบ (irregular contour) หรือ fissure มีลักษณะที่ผิดปกติ เช่น มีการดึงรั้ง (retracted) ขอบเขตของ nodule ครอบคลุม fissure (transgression) ซึ่งเป็นลักษณะที่ไม่ควรพบใน perifissural nodule ทั่วไป จึงควรติดตาม chest CT scan เพื่อดูความเปลี่ยนแปลงของ nodule เหล่านี้อีกประมาณ 6-12 เดือน⁽⁴¹⁾

การดึงรั้งชั้นเยื่อหุ้มปอด (pleural indentation) หรือ pleural retraction อาจเป็นลักษณะที่อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งได้^(42, 43) ซึ่งเกิดจากการมี fibrotic bands ที่เกิดจากการที่รอยโรคลามไปถึงส่วนของ subpleural area ทำให้เกิดการดึงรั้งได้ ทั้งนี้ การเกิด pleural indentation อาจพบได้ใน benign nodule เช่นเดียวกัน

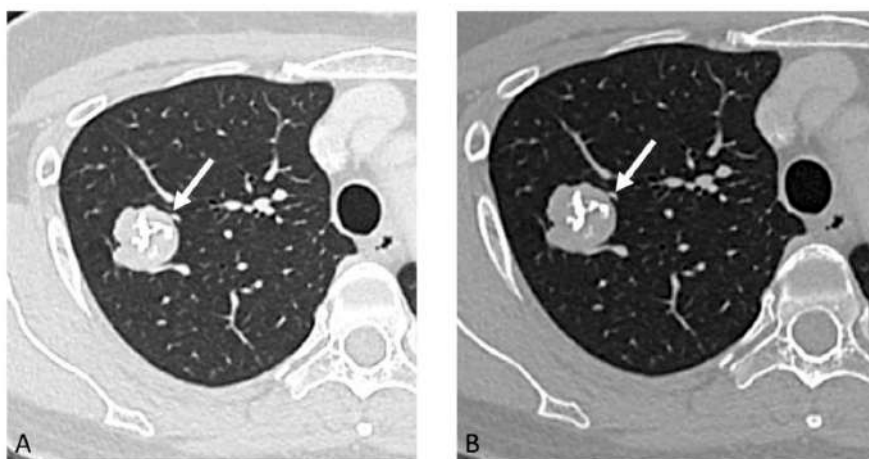


รูปที่ 2. แสดงลักษณะของ spiculated nodule ใน axial view (A) และ coronal view (B) และผลการตรวจ PET พบว่ามีการจับ 18F-FDG ที่บริเวณ spiculated nodule (C)

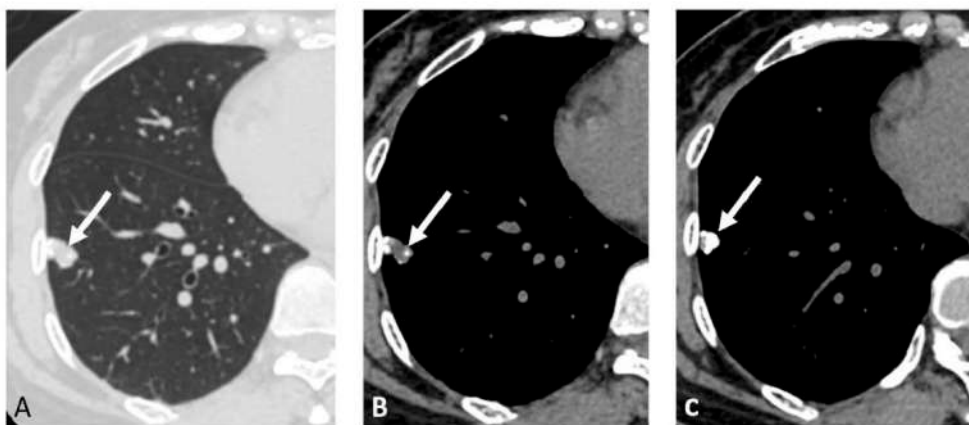


รูปที่ 3. แสดงลักษณะ spiculated nodule with pleural indentation ที่บริเวณปอดกลีบบนด้านซ้าย (A) และ ปอดกลีบกลางด้านซ้าย (B)

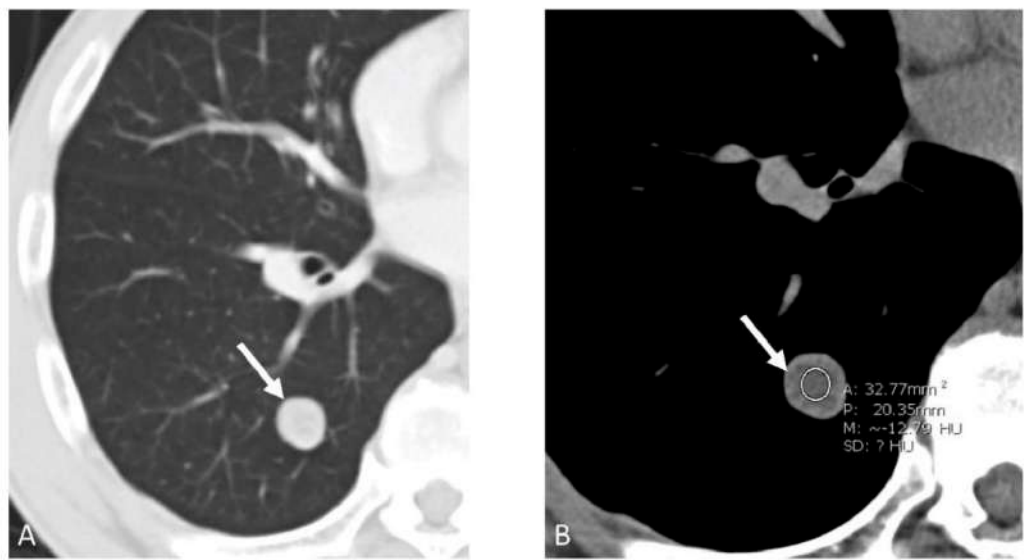
ลักษณะหินปูนที่พบในก้อน (calcification) ที่มีลักษณะ diffuse, central, lamellated, popcorn เป็นลักษณะที่พบได้ใน benign nodule ซึ่งหากพบลักษณะดังกล่าว ไม่มีความจำเป็นต้องติดตามหรือสืบค้นหาสาเหตุของ nodule นั้น ๆ อีก โดย nodule ที่เกิดจากการติดเชื้อในอวัยวะในกลุ่ม granulomatous infection เช่น tuberculosis, histoplasmosis, cryptococcosis มักจะมี calcification ที่เป็นลักษณะ diffuse, central หรือ lamellated ส่วนการพบ popcorn calcification (รูปที่ 4 และ รูปที่ 5) พบได้ใน chondroid calcification ของ hamartoma และอาจพบมีส่วนประกอบของ fat ใน nodule (วัดค่า attenuation ได้ประมาณ -40 ถึง -120 Hounsfield units) (รูปที่ 6 และรูปที่ 7) ส่วน calcification ลักษณะอื่น ๆ ได้แก่ punctuate calcification, eccentric calcification และ amorphous calcification ไม่ได้เป็นลักษณะที่เฉพาะเจาะจงกับ malignant nodule แต่อาจจะพบได้ใน malignant nodule เช่นเดียวกัน



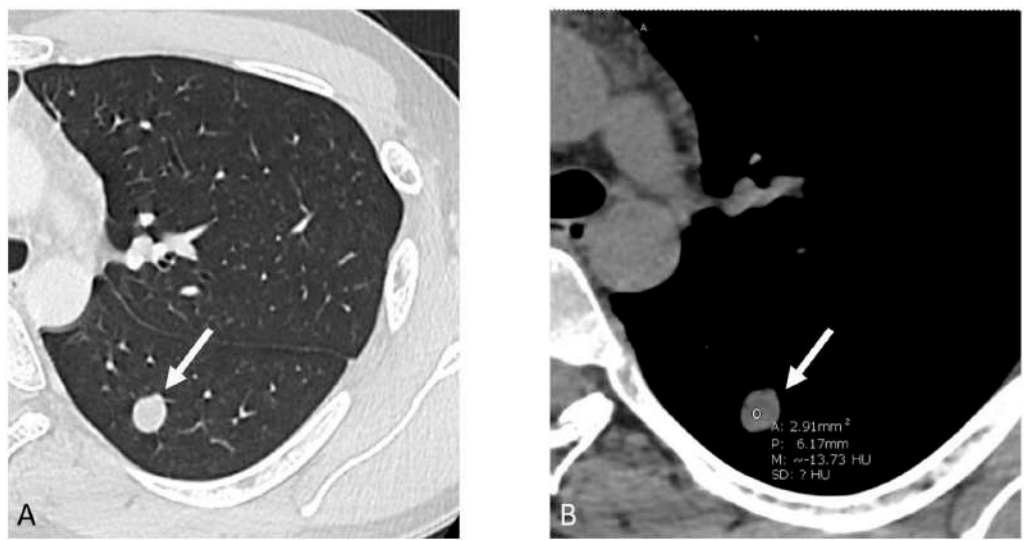
รูปที่ 4. แสดงลักษณะของ nodule ที่มี popcorn-like calcification ใน axial view, lung window (A) และ axial view, non-contrast study, mediastinal window (B)



รูปที่ 5. แสดงลักษณะของ nodule ที่มี popcorn-like calcification ใน axial view (A), lung window และ axial view, non-contrast study, mediastinal window (B และ C)



รูปที่ 6. แสดง nodule ที่บริเวณปอดกลีบล่างด้านขวา (A) และค่า Hounsfield units ของ nodule สงสัยว่าอาจจะมีส่วนประกอบของ fat ใน nodule (B)



รูปที่ 7. แสดง nodule ที่บริเวณปอดกลีบล่างด้านซ้าย (A) และค่า Hounsfield units ของ nodule สงสัยว่าอาจจะมีส่วนประกอบของ fat ใน nodule (B)

Enhancement การวัด enhancement คือ การวัดเปรียบเทียบ attenuation ก่อนและหลังฉีดสารทึบแสง ซึ่งหากได้ค่าที่มากขึ้นเกิน 20 Hounsfield units อาจต้องสงสัย malignant nodule ทั้งนี้ การวัด enhancement ในปัจจุบันมีที่ใช้้น้อยลง และในคำแนะนำของ Fleischner Society Guidelines ก็ไม่ได้พูดถึงการวัด enhancement ว่าเป็นลักษณะที่นำมาพิจารณาความเสี่ยงในการเป็น malignant nodule

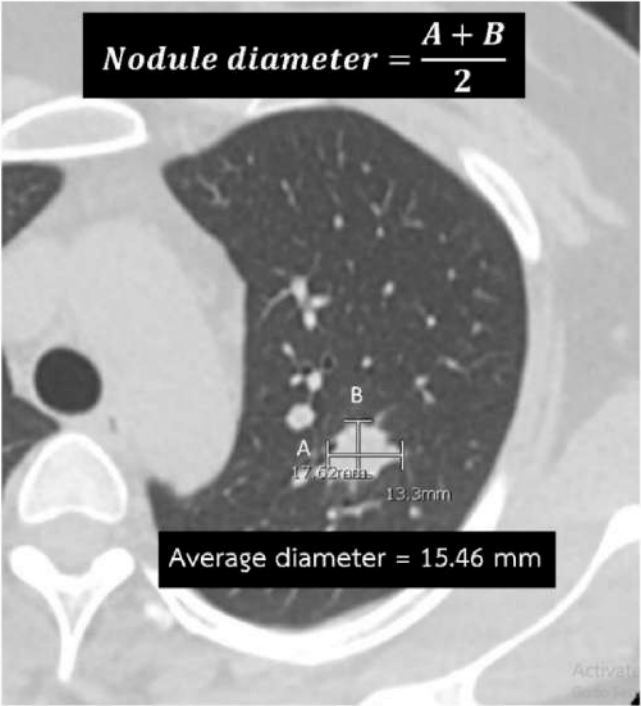
■ อัตราการโตของ nodule

การวัดขนาดมีสิ่งที่ควรคำนึง ได้แก่ การวัดจาก chest x-ray อาจไม่มีความไวเพียงพอ และการวัดจากภาพ chest CT scan ที่มีความหนาของ slice ที่ไม่เท่ากันอาจทำให้แปลผลผิดพลาดได้ ทั้งนี้ การวัดขนาดของ nodule ใช้ค่าเฉลี่ยของ long axes และ short axes (รูปที่ 8) จากหลายการศึกษาพบว่าการเพิ่มขึ้นของขนาดของ nodule เป็นปัจจัยสำคัญที่บ่งชี้ว่า SPN มีแนวโน้มจะเป็นมะเร็ง โดยสำหรับ solid nodule ใช้การโตขึ้นของ nodule ที่เกิน 2 มิลลิเมตร^(44, 45) ส่วนการวัดขนาด subsolid nodule ให้พิจารณาที่การเพิ่มขึ้นของ attenuation หรือ การเพิ่มขนาดของ solid nodule ที่มีอยู่เดิม (part-solid nodule) หรือการเห็น solid nodule เพิ่มเติมจาก ground glass nodule เดิมที่ไม่เคยมี อย่างไรก็ตาม solid nodule ที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของขนาด nodule อย่างน้อย 2 ปี ที่ติดตามด้วย chest CT scan ตามคำแนะนำของ ACCP guideline 2013 มีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งต่ำ และไม่จำเป็นต้องทำการตรวจเพิ่มเติมอีก⁽⁴⁶⁾ ส่วนการติดตาม subsolid nodule จะกล่าวต่อไปในภายหลัง

การติดตามการเปลี่ยนแปลงของขนาดของ solid nodule ด้วย chest CT scan เป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการผ่าตัดสูง หรือ ความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็งต่ำทั้งจากประวัติทางคลินิกหรือลักษณะทางรังสีวิทยา มีจุดประสงค์เพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงขนาดของ nodule โดยปกติการวัดการเปลี่ยนแปลงจะใช้การเพิ่มขึ้นของปริมาตรของ nodule เป็นสองเท่า ใช้เรียกแทนว่า volume doubling time (VDT) ซึ่งต้องคิดจากการคำนวณปริมาตรของวัตถุทรงกลม (ปริมาตรวัตถุทรงกลม = $\frac{4\pi r^3}{3}$) ประมาณเท่ากับการเพิ่มขึ้นของขนาด nodule ประมาณร้อยละ 26 ดังนั้น จึงแนะนำให้ติดตามการเปลี่ยนแปลงด้วย chest CT scan เนื่องจากการวัดขนาดของ nodule ด้วย plain radiograph อาจมีความไม่แม่นยำในการติดตามการเปลี่ยนแปลง

Pulmonary nodule ที่เป็นมะเร็งมักจะมี volume double time (VDT) อยู่ที่ 20-400 วัน⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾ หาก nodule ที่มี VDT ที่น้อยกว่า 20 วัน อาจต้องระวังสาเหตุจากการติดเชื้อ ส่วนกรณีพบ nodule ที่มี VDT นานกว่า 400 วัน อาจต้องระวังมะเร็งชนิดที่มีการแบ่งตัวช้า เช่น preinvasive or low grade adenocarcinoma (adenocarcinoma in situ [AIS] and minimally-invasive adenocarcinoma [MIA]) และ typical carcinoid^(51, 52) อย่างไรก็ตาม การใช้ VDT ในช่วงดังได้กล่าวอาจใช้ได้สำหรับ solid nodule ส่วน subsolid nodule พบได้ใน early adenocarcinoma หรือ low-grade adenocarcinoma ซึ่งอาจมี VDT ที่นานกว่าปกติได้ ซึ่ง subsolid nodule ที่เป็นมะเร็งอาจมี VDT อยู่ที่ 400-800 วัน และบางการศึกษาอาจยาวนานได้ถึง 1,500 วัน⁽⁵³⁻⁵⁵⁾ ดังนั้นในคำแนะนำของการติดตาม subsolid nodule จึงมีการติดตามที่ยาวนานถึง 5 ปี เพื่อบอกการเปลี่ยนแปลงของขนาด จากเหตุผลดังที่ได้กล่าวไป⁽⁴¹⁾

อย่างไรก็ตาม การติดตาม nodule ด้วย VDT อาจทำได้ยากในทางเวชปฏิบัติ เนื่องจากการวัดและการคำนวณที่ยาก ดังนั้นอาจใช้เพียงการติดตามขนาดของ nodule มาร่วมตัดสินใจในการสืบค้นสาเหตุต่อ แต่สิ่งที่อายุรแพทย์จำเป็นต้องทราบ ได้แก่ การติดตาม subsolid nodule จะมีการติดตามการเปลี่ยนแปลงขนาดที่ยาวนานกว่า solid nodule ดังที่ได้กล่าวไป



รูปที่ 8. แสดงวิธีการวัดขนาด pulmonary nodule โดยใช้ค่าเฉลี่ยของการวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2 แกน แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย

Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT)

PET คือ การตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์โดยวัดการกระจายของสารโพสตรอน ซึ่งปล่อยจากสารเภสัชรังสีที่ให้เข้าไป เพื่อดูการเผาผลาญระดับเซลล์ในร่างกาย โดยสารที่นิยมใช้ ได้แก่ 18F-FDG (2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose) ในเซลล์มะเร็งสารนี้จะถูกลำเลียงเข้าไปในเซลล์มากขึ้น ซึ่งการตรวจ PET/CT คือการตรวจ PET ร่วมไปกับการทำ CT scan ในคราวเดียวกัน โดยการทำ PET จะพบการเพิ่มขึ้นของค่าปริมาณการจับของ 18F-FDG ใน malignant nodule (maximum standard uptake value [SUV] มากกว่า 2.0) ซึ่งใช้แยกกับ benign nodule นอกจากนั้นยังใช้ประโยชน์ในการระบุตำแหน่งในการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจได้ด้วย อย่างไรก็ตาม คำแนะนำ BTS แนะนำให้แปลผลอาจเปรียบเทียบปริมาณการจับของ 18F-FDG เปรียบเทียบกับ mediastinal blood pool ดังนี้⁽⁴⁵⁾

- Absent: การจับของ 18F-FDG แยกไม่ได้ชัดเจนกับเนื้อเยื่อปอด
- Faint การจับของ 18F-FDG น้อยกว่าหรือเท่ากับ mediastinal blood pool
- Moderate การจับของ 18F-FDG มากกว่า mediastinal blood pool
- Intense การจับของ 18F-FDG มากกว่า mediastinal blood pool มาก

อย่างไรก็ตาม การใช้ PET scan ก็จะมีข้อจำกัด ได้แก่ ผลบวกลงในกลุ่มโรคติดเชื้อหรือมีการอักเสบ เช่น tuberculosis, sarcoidosis และผลลบลง (false negative) ในผู้ป่วยที่มี solid nodule น้อยกว่า

10 มิลลิเมตร ผู้ป่วยที่มีมะเร็งหรือเนื้องอกที่มีการเจริญเติบโตของก้อนซ้ำ เช่น bronchoalveolar carcinoma, carcinoid tumor หรือ ผู้ป่วยมีน้ำตาลในเลือดสูง⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ ข้อมูลจาก meta-analysis ของการใช้ PET scan ในผู้ป่วยที่มี solid nodule ขนาดเล็กกว่า 10 มิลลิเมตร ยังมีอย่างจำกัด⁽⁵⁹⁾ ดังนั้น คำแนะนำ BTS จึงให้แปลผลด้วยความระมัดระวังหากใช้ใน solid nodule ที่มีขนาดเล็กกว่า 10 มิลลิเมตร อย่างไรก็ตาม บางการศึกษาพบว่าหากใช้ค่า SUV ที่ลดลงที่ 1.5 อาจช่วยเพิ่มความไวในการวินิจฉัย solid nodule ที่มีขนาดน้อยกว่า 10 มิลลิเมตร⁽⁶⁰⁾

4. คำแนะนำในการประเมินผู้ป่วยที่ตรวจพบ SPN

การประเมินผู้ป่วยที่ตรวจพบ SPN ควรใช้การประเมินด้วยสหสาขาวิชาชีพ ได้แก่ รังสีแพทย์ อายุรแพทย์โรคปอด ศัลยแพทย์ทรวงอก เพื่อประเมินความเสี่ยงและตัดสินใจในการสับคั่นหรือการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีต่าง ๆ ตามความถนัดของแต่ละสาขาเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดและมีความเสี่ยงหรือภาวะแทรกซ้อนจากการตรวจวินิจฉัยต่ำที่สุด โดยขึ้นกับการประเมินปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกและการประเมินปัจจัยเสี่ยงจากลักษณะทางรังสีวิทยาตามที่ได้กล่าวไปข้างต้น อย่างไรก็ตาม ในคำแนะนำจากสมาคมต่าง ๆ มีการแนะนำให้ใช้ predictive model แบบต่าง ๆ หรือ การประเมินความเสี่ยงโดยใช้องค์ความรู้เรื่องปัจจัยเสี่ยงดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น และสรุปเป็นระดับความน่าจะเป็นในการมะเร็งโดยแพทย์ผู้ดูแลเอง (clinical judgement) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. แสดงรายละเอียดคำแนะนำของ ACCP, BTS และ Fleischner society guideline ในการประเมินความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็ง ปัจจัยที่นำมาใช้ในการประเมิน และการจำแนกระดับความน่าจะเป็นของการเป็นมะเร็งเมื่อตรวจพบ SPN

Recommendation	Year	Assessment criteria	Clinical risk factors	Probability of malignancy
ACCP	2013	- Clinical judgement and/or - Predictive model	- Old age, heavy smoking, prior cancer - Nodule: larger size, irregular/spiculated margins, and/or upper-lobe location	Low (<5%) Intermediate (5%-65%) High (>65%)
BTS	2015	- Brock model - Herder model	- Nodule: size, upper-lobe location, attenuation, spiculated margin, multiplicity - Sex, age, family history of lung cancer - Emphysema - PET scan	Low risk (<10%) Intermediate (10-70%) High (>70%)

Fleischner Society Guidelines	2017	Clinical judgement	- size, morphology - Location, multiplicity, growth rate of nodule - emphysema and fibrosis, - age, sex, race, family history of lung cancer - Tobacco and other inhaled carcinogens	Low (<5%) Intermediate (5%-65%) High (>65%)
-------------------------------	------	--	--	---

5. การดูแลผู้ป่วยที่ตรวจพบ SPN

ในทางเวชปฏิบัติ การดูแลผู้ป่วยที่ตรวจพบ SPN โดยยึดแนวทางเวชปฏิบัติหรือคำแนะนำของสมาคมต่าง ๆ อาจมีความจำเป็นต้องปรับเปลี่ยนตามผู้ป่วยแต่ละราย การสืบค้นด้วยการตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาในบางรายอาจทำให้สามารถวินิจฉัยมะเร็งในระยะแรกได้จริง แต่อาจทำให้ผู้ป่วยที่มี benign nodule ส่วนหนึ่งได้รับการสืบค้นที่โดยไม่ได้ประโยชน์ ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีต่าง ๆ ตามมาและการได้รับรังสีโดยไม่จำเป็น แต่ในบางรายหากใช้การประเมินด้วย clinical judgement โดยแพทย์ผู้ดูแลไม่มีประสบการณ์เพียงพอในการประเมินผู้ป่วย อาจประเมินความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็งได้ต่ำกว่าความเป็นจริง ทำให้ผู้ป่วยบางรายสูญเสียโอกาสที่จะได้รับการตรวจพบมะเร็งตั้งแต่ในระยะต้นซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตที่ยาวนานกว่า

ในการตรวจวินิจฉัยและติดตามผู้ป่วย SPN มีทางเลือกขึ้นอยู่กับ การประเมินปัจจัยเสี่ยง ลักษณะและขนาดของ nodule และการตัดสินใจของผู้ป่วย ซึ่งอาจมีทางเลือกต่าง ๆ ดังนี้

- ไม่มีความจำเป็นต้องติดตามต่อ
- ตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงของ nodule ด้วย chest CT scan เป็นระยะ (ควรใช้เป็น thin section คือความหนาของ slice น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5-2 มิลลิเมตร)
- ตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยาด้วย PET scan
- การตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาด้วยการตัดชิ้นเนื้อแบบไม่ผ่าตัด (non-surgical biopsy)
- การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาร่วมกับการรักษาด้วยการผ่าตัด (surgical management)
- การรักษาด้วยการจี้หรือทำลาย nodule ในผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมกับการผ่าตัด

การดูแลรักษาผู้ป่วยแต่ละรายจึงควรมีการแจ้งถึง ทางเลือกระหว่างการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมหรือการตรวจติดตามทางรังสีวิทยา ข้อดีและข้อเสียของการตรวจวินิจฉัยในแต่ละวิธี และตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้ดูแลและผู้ป่วยโดยตั้งอยู่บนพื้นฐานของความต้องการของผู้ป่วยเป็นสำคัญ ซึ่งขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น โรคประจำตัว ความพร้อมของสภาพร่างกายในการตรวจวินิจฉัย การยอมรับความเสี่ยงจากภาวะแทรกซ้อนของการทำหัตถการหรือการผ่าตัด ความวิตกกังวลของผู้ป่วย ความคาดหวังของผู้ป่วย ดังนั้น แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยที่ตรวจพบ SPN ควรทราบแนวทางเวชปฏิบัติทั่วไปและสามารถปรับเปลี่ยนได้ตามสถานการณ์และบริบท

ของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งผู้ประพันธ์ได้สรุปแนวทางเวชปฏิบัติที่นิยมใช้กันในปัจจุบัน ได้แก่ ACCP guideline, BTS guideline และ Fleischner society guideline อิงตามลักษณะ attenuation ของ nodule และขนาดของ nodule ไว้ดังที่จะได้กล่าวต่อไป อนึ่ง การวัดขนาดของ nodule จะกล่าวเฉพาะการวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง (diameter) เท่านั้น เนื่องจากในประเทศไทยยังมีข้อจำกัดในการวัดด้วย volumetric analysis

5.1 Solid nodule

ขนาดเล็ก (ขนาดเล็กกว่า 4-5 มิลลิเมตร)

การตรวจพบ solid nodule ที่มีขนาดเล็ก โดยนิยามขนาดของ nodule ในแต่ละคำแนะนำจะแตกต่างกันเล็กน้อย โดยคำแนะนำของ ACCP และ BTS ใช้ขนาดเล็กกว่า 4-5 มิลลิเมตร ส่วน Fleischner society ใช้ขนาดเล็กกว่า 6 มิลลิเมตร (หมายถึง nodule ที่เล็กกว่า 5 มิลลิเมตรลงไป)⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ โดยส่วนใหญ่ไม่ได้แนะนำให้ติดตาม nodule เหล่านี้ เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งน้อยกว่าร้อยละ 1 แม้เป็นตรวจพบในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงก็ตาม ซึ่งไม่ต่างจากความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มี nodule อย่างไรก็ตาม อาจพิจารณาติดตาม chest CT scan ที่ 1 ปี ในกรณีที่มิลักษณะของ nodule ที่สงสัย malignant nodule และ/หรือ ตำแหน่ง nodule อยู่ใกล้ปอดกลีบบน ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเป็นร้อยละ 1-5^(3, 37, 61) ยกเว้นในบางกรณีที่การตรวจพบ nodule ครั้งแรกจากภาพ chest CT scan ที่มีความหนาของ slice มากกว่า 1.5 มิลลิเมตร ซึ่งอาจไม่เหมาะในการประเมินขนาดของ nodule อาจติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้เร็วกว่าปกติได้

ขนาดปานกลาง (ขนาดประมาณ 5-8 มิลลิเมตร)

ผู้ป่วยที่มี nodule ขนาดปานกลาง มีความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มี nodule ซึ่งจากข้อมูลของการศึกษา NELSON พบว่าความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งของ nodule ที่มีขนาด 5-8 มิลลิเมตร อยู่ที่ร้อยละ 1⁽³⁷⁾ เนื่องจากความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งที่ไม่ได้สูงมาก ร่วมกับ ความยากในการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาด้วยวิธีการต่าง ๆ ดังนั้น คำแนะนำส่วนใหญ่จึงแนะนำให้ติดตามด้วย chest CT scan ซึ่งความถี่ในการติดตามที่แตกต่างกันไปตามคำแนะนำของแต่ละสมาคม โดยขึ้นกับขนาดของ nodule และอาจใช้การประเมินความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งของผู้ป่วยมาร่วมประเมินตามคำแนะนำของ Fleischner society และ ACCP ส่วนคำแนะนำ BTS ไม่ได้ใช้การประเมินความเสี่ยงจาก Brock model เนื่องจากมีข้อมูลพบว่า predictive model อาจใช้ทำนายความเสี่ยงได้ไม่ดีใน nodule ที่มีขนาดเล็ก โดยส่วนใหญ่การติดตาม chest CT scan จะอยู่ที่ 1-2 ปี ซึ่งแตกต่างกันไป ดังนี้ (รายละเอียดของแต่ละคำแนะนำได้สรุปไว้ดังตารางที่ 3)

คำแนะนำของ ACCP 2013 แนะนำให้แบ่งผู้ป่วยตามความเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง ดังนี้

- กลุ่มผู้ป่วยที่มี nodule ขนาด >4 ถึง 6 มิลลิเมตร และมีความเสี่ยงต่ำให้ติดตาม chest CT scan ที่เพียงครั้งเดียวที่ 1 ปี แต่หากมีความเสี่ยงในทางคลินิกสูงให้ติดตามอีกครั้งที่ 18-24 เดือน
- กลุ่มผู้ป่วยที่มี nodule ขนาด >6 ถึง ≤ 8 มิลลิเมตร และมีความเสี่ยงต่ำให้ติดตาม chest CT scan 2 ครั้ง ที่ 6-12 เดือน และ 18-24 เดือน แต่หากมีความเสี่ยงสูงให้ติดตาม chest CT scan 3 ครั้ง ที่ 3-6 เดือน, 9-12 เดือน และ 24 เดือน

คำแนะนำของ BTS 2015 แนะนำให้พิจารณาความถี่ในการติดตาม chest CT scan ตามขนาดของ nodule และวิธีการวัดขนาดของ nodule โดยนิยามของการเปลี่ยนแปลง volume ของ nodule ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของ volumetric analysis ที่มากกว่าร้อยละ 25 เทียบกับ chest CT scan ตั้งต้น

- ผู้ป่วยที่มี nodule ขนาด 5-6 มิลลิเมตร หากติดตามที่ 1 ปีแล้วไม่มีการเปลี่ยนแปลง volume ของ nodule โดยวัดด้วยวิธี volumetric analysis สามารถหยุดการติดตามได้ หากใช้การติดตามด้วยขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางของ nodule ให้ติดตามอีกครั้งที่ 2 ปี
- ผู้ป่วยที่มี nodule มีขนาด 6-8 มิลลิเมตร ให้ติดตาม chest CT scan ที่ 3 เดือน หลังจากนั้นติดตามที่ 12 เดือน หากไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ volume ชัดเจน สามารถหยุดการติดตามได้ แต่หากมีการเปลี่ยนแปลง volume ของ nodule ให้พิจารณาติดตามต่อ หรือ ตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาเพิ่มเติม หากใช้การติดตามด้วยขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ nodule ให้ติดตามจนครบ 2 ปี

คำแนะนำของ Fleischner society 2017 กลุ่มผู้ป่วยที่มี nodule ขนาด 6-8 มิลลิเมตร แนะนำให้ติดตาม chest CT scan ที่ 1 ปี ยกเว้นในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ลักษณะของ nodule มีความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็ง หรือ มีแนวโน้มที่จะมีการเปลี่ยนแปลงขนาดของ nodule อาจติดตาม chest CT scan อีกครั้งที่ 18-24 เดือน

ขนาดใหญ่ (ขนาดประมาณ 8 มิลลิเมตรขึ้นไป)

กลุ่มผู้ป่วยที่มี nodule ขนาดใหญ่ในทุกคำแนะนำให้ประเมินปัจจัยเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง และ/หรือ การตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติม เช่น PET scanning with 18F-FDG เพื่อนำมาประกอบในการตัดสินใจต่อไปว่าจะทำการติดตามผู้ป่วยด้วย chest CT scan หรือทำการตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา อย่างไรก็ตาม ยังมี ความแตกต่างในแนวทางปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยที่มี nodule ขนาดใหญ่พอสมควรเนื่องจากการใช้การประเมิน ความเสี่ยงที่แตกต่างกัน ทั้งนี้ การตัดสินใจที่จะติดตามด้วย chest CT scan หรือ การตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาต้องอยู่บนการตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์เจ้าของและผู้ป่วย และต้องแจ้งถึงข้อดีข้อเสียของวิธีต่าง ๆ อย่างครบถ้วน

คำแนะนำ ACCP 2013 แนะนำให้ใช้การประเมินปัจจัยเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งอาจใช้ clinical judgement หรือ predictive model และแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มเสี่ยงต่ำจนถึงปานกลาง และกลุ่มผู้ป่วยเสี่ยงสูง และพิจารณาการส่งตรวจ PET scan ต่อ โดยจากการศึกษาพบว่า PET scan อาจมี ประโยชน์ในการใช้ประเมินเมื่อผู้ป่วยมีประเมินว่ามีความน่าจะเป็นมะเร็งต่ำ ร่วมกับลักษณะทางรังสีวิทยาที่มี ลักษณะ indeterminate nodule (ไม่มีลักษณะ benign nodule หรือ malignant nodule ชัดเจน)⁽⁶²⁾ ส่วน ผู้ป่วยที่ความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็งสูง แม้ว่าทำ PET scan แล้วไม่พบการเพิ่มขึ้นของค่าปริมาณการจับ ของ 18F-FDG ก็ยังสามารถเป็น malignant nodule ได้

- กลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ (<ร้อยละ 5) ให้ติดตามขนาดของ nodule ว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงด้วย chest CT scan จนครบ 2 ปี (ที่ 3-6 เดือน, 9-12 เดือน และ 18-24 เดือน)
- กลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงปานกลาง (ร้อยละ 5-65) ให้พิจารณาส่งตรวจ PET scan หากมีการเพิ่มขึ้น

ของค่าปริมาณการจับของ 18F-FDG ให้พิจารณาส่งตรวจทางพยาธิวิทยาต่อไป แต่หากไม่พบการเพิ่มขึ้นของปริมาณการจับของ 18F-FDG ให้ติดตามขนาดของ nodule ว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงด้วย chest CT scan ต่อเนื่องจนครบ 2 ปี (ที่ 3-6 เดือน, 9-12 เดือน และ 18-24 เดือน)

- กลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงสูง (>ร้อยละ 65) ไม่แนะนำให้ส่งตรวจ PET scan เพื่อดูลักษณะของ nodule แต่ให้พิจารณาการส่งตรวจด้วยวิธีตัดชิ้นเนื้อหรือผ่าตัดเพื่อวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาเพิ่มเติม ทั้งนี้ การตรวจ PET scan อาจทำเพิ่มเติมเพื่อจุดประสงค์การตรวจการกระจายของมะเร็งไปยังตำแหน่งอื่น ๆ

คำแนะนำ BTS 2015 แนะนำให้ใช้ Brock model (full, with spiculation) ในการประเมินความเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง

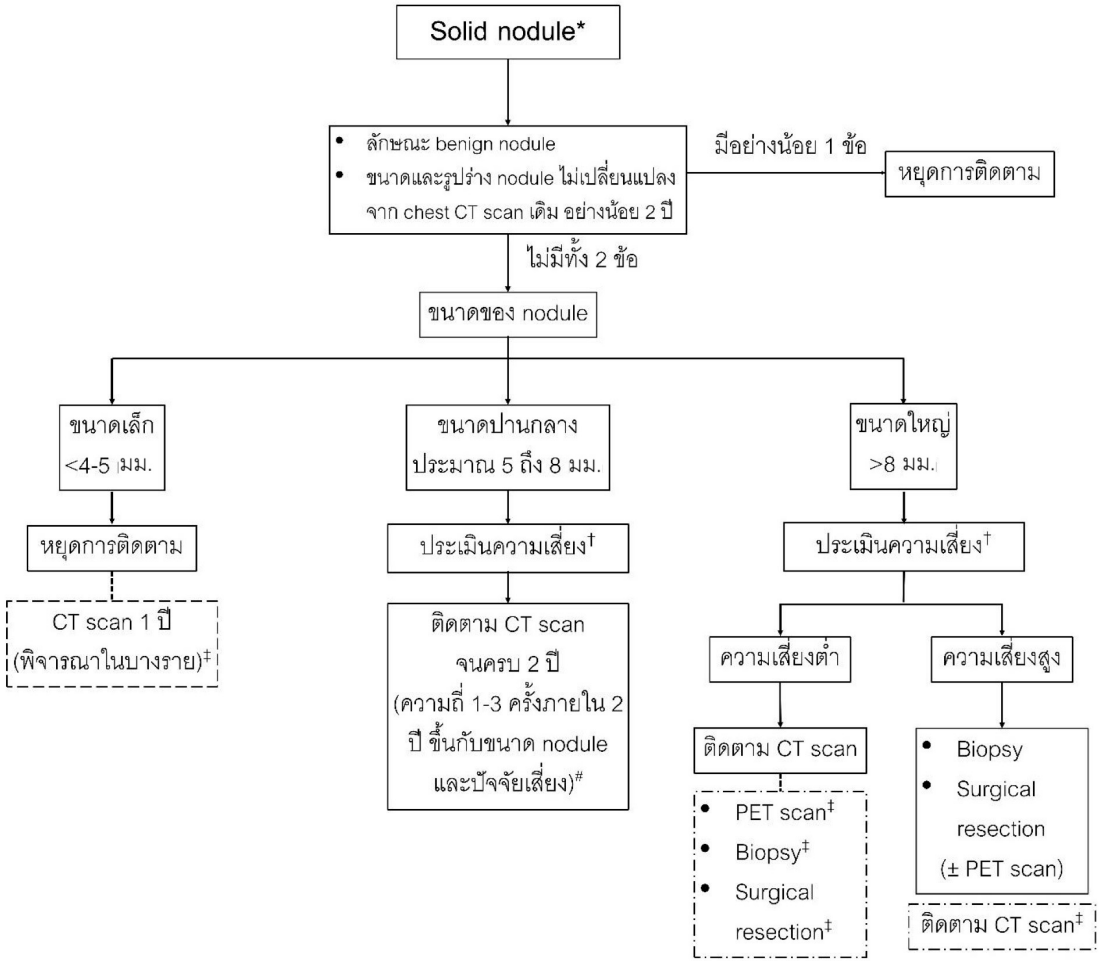
- กลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ (ความเสี่ยงจากการประเมิน Brock model <ร้อยละ 10) ให้ติดตาม chest CT scan เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ตรวจพบ nodule ขนาด 6-8 มิลลิเมตรที่กล่าวไปข้างต้น
- กลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงสูง (ความเสี่ยงจากการประเมิน Brock model <ร้อยละ 10) แนะนำให้ตรวจ PET scan เพิ่มเติม และใช้ Herder model ซึ่งเป็นการประเมินความเสี่ยงจาก predictive model โดยใช้ model ของ Swensen et al. ร่วมกับผลการตรวจ PET scan^(8, 11) หากประเมินแล้วมีความเสี่ยงต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 10) ให้ติดตามด้วย chest CT scan เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ตรวจพบ nodule ขนาด 6-8 มิลลิเมตร แต่หากประเมินได้ความเสี่ยงปานกลางถึงสูง (มากกว่าร้อยละ 10) ให้พิจารณาตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาต่อไป หรือ ตรวจติดตามด้วย chest CT scan หากผู้ป่วยต้องการ

คำแนะนำ Fleischner society 2017 แนะนำให้ทำการติดตาม chest CT scan ที่ 3 เดือน และ/หรือ การตรวจวินิจฉัยด้วย PET scan เพิ่มเติม และ/หรือ การตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ซึ่งการตัดสินใจขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ขนาดและลักษณะของ nodule โรคประจำตัว และความต้องการของผู้ป่วย

ทั้งนี้ การใช้ PET scan ในประเทศไทย อาจจำเป็นต้องระมัดระวังในการแปลผล เนื่องจากอาจมีผลบวกลวงจากการติดเชื้อได้ และหากใช้การตรวจวินิจฉัยต่อตามคำแนะนำ อาจทำให้ผู้ป่วยได้รับการตรวจโดยไม่จำเป็น นอกจากนี้การประเมินปัจจัยเสี่ยงในการเป็นมะเร็งต้องระมัดระวังเนื่องจากเป็นบริบทของการศึกษาที่ศึกษาในกลุ่มประชากรที่ไม่ใช่แถบประเทศเอเชียซึ่งมีอัตราการเกิดการติดเชื้อวัณโรคที่ต่ำกว่า ดังนั้น ผู้ประพันธ์จึงแนะนำให้ใช้ clinical judgement ในบริบทของประเทศไทย และการส่งตรวจ PET scan ให้คำนึงถึงผลบวกลวงหรือผลลบลวงดังที่ได้กล่าวไป อย่างไรก็ตาม การส่ง PET scan ในบางกรณี อาจใช้เพื่อการตรวจหาระยะของโรคในกรณีที่ nodule ที่ตรวจพบมีความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็งสูง ก่อนการเข้ารับการผ่าตัดเพื่อวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

จากที่กล่าวไปข้างต้น มีความแตกต่างในแนวทางปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยที่มี nodule ขนาดใหญ่ดังที่ได้กล่าวไปพอสมควรเนื่องมาจากการใช้การประเมินความเสี่ยงที่แตกต่างกัน และบางคำแนะนำอาจมีข้อจำกัดในการใช้ในประเทศไทย เช่น การประเมินด้วย predictive model เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ผู้ประพันธ์ได้สรุปแนวทางอาจใช้ในการติดตามผู้ป่วยที่ตรวจพบ solid nodule โดยอ้างอิงจากองค์ความรู้ที่มีในปัจจุบันและ

ปรับเปลี่ยนให้เหมาะกับบริบทของประเทศไทยไว้ดังแสดงในรูปที่ 9 แต่การตัดสินใจที่ควรขึ้นกับการตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์เจ้าของและผู้ป่วย รวมทั้งต้องแจ้งถึงข้อดีข้อเสียของวิธีต่าง ๆ ให้ผู้ป่วยรับทราบอย่างครบถ้วน



รูปที่ 9. แสดงแผนภูมิการตรวจติดตามผู้ป่วยที่ตรวจพบ solid nodule

หมายเหตุ

* ควรเป็นการประเมินโดยใช้ chest CT scan ที่มีความหนาของ slice น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5-2 มิลลิเมตร

หากมีการเปลี่ยนของขนาดหรือรูปร่างที่สงสัยมะเร็ง ให้พิจารณาตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม ได้แก่ การตรวจ PET scan (เฉพาะ nodule ที่เกิน 8 มิลลิเมตรขึ้นไป), biopsy หรือ surgical resection

† ประเมินความเสี่ยงด้วย clinical judgement

‡ พิจารณาเป็นทางเลือกในผู้ป่วยบางราย โดยการเลือกแนวทางการติดตามขึ้นกับการประเมินความเสี่ยงด้วย clinical judgement และการตัดสินใจร่วมกับผู้ป่วย ขึ้นกับทรัพยากรที่มีในโรงพยาบาล (อาจพิจารณาการตัดสินใจร่วมกันระหว่างสหสาขาวิชาชีพ)

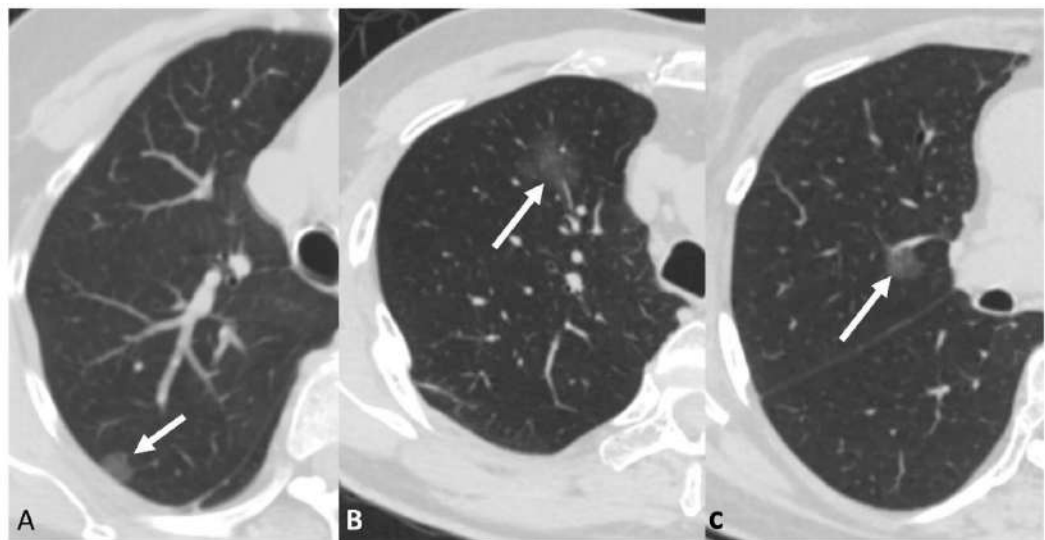
5.2 Subsolid nodule

การดูแลผู้ป่วยที่ตรวจพบ subsolid nodule มีความแตกต่างจากผู้ป่วยที่ตรวจพบ solid nodule เนื่องจาก subsolid nodule โดยเฉพาะ part-solid nodule เป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงการเป็นมะเร็ง และ มะเร็งที่มีลักษณะ subsolid nodule มักเป็นมะเร็งที่มีการแบ่งตัวของเซลล์ช้า ในการติดตามการเปลี่ยนแปลงของ nodule จึงต้องติดตามด้วยระยะเวลาที่นานกว่า solid nodule ซึ่งส่วนใหญ่แนะนำให้ติดตามด้วย chest CT scan จนถึง 5 ปี นอกจากนี้ การพยากรณ์โรคของกลุ่มผู้ป่วย subsolid nodule ยังดีกว่า solid nodule ซึ่งจากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่วินิจฉัยมะเร็งจากการตรวจพบ subsolid nodule มีอัตราการรอดชีวิตที่สูง (อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี อยู่ที่ประมาณร้อยละ 95-100)⁽⁴⁵⁾

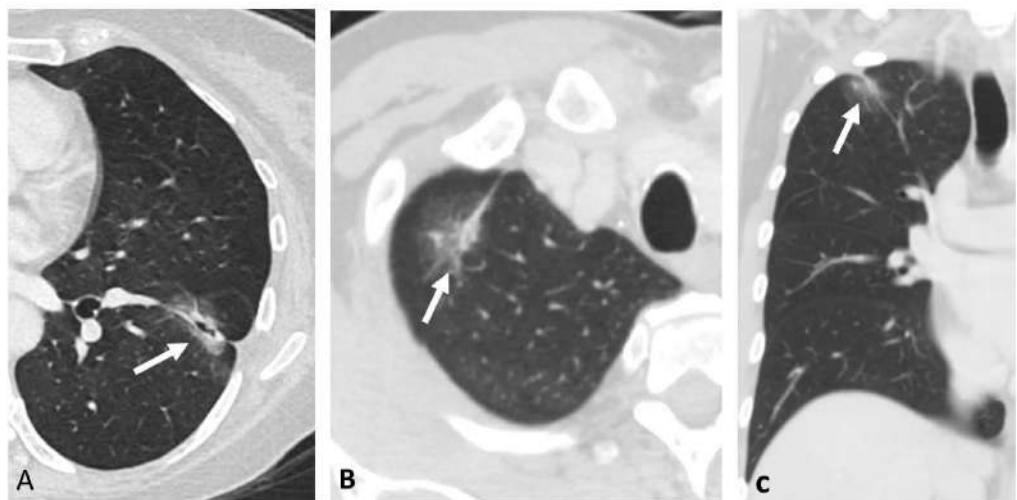
ความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งของการตรวจพบ subsolid nodule ในครั้งแรก พบว่าลักษณะที่เพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง ได้แก่ อายุมาก, มีประวัติโรคมะเร็งปอด, ขนาดของ nodule และ ลักษณะ part-solid nodule ส่วนลักษณะที่อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง ได้แก่ ขนาดของ solid component ใน part-solid nodule, pleural indentation, bubble-like appearance และเมื่อมีการติดตาม subsolid nodule ด้วย chest CT scan สิ่งที่ต้องติดตาม ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของขนาด ground glass nodule ตั้งแต่ 2 มิลลิเมตรขึ้นไป, การตรวจพบ solid component เพิ่มขึ้นจาก ground glass nodule เดิม, การขยายขนาดของ solid component ตั้งแต่ 2 มิลลิเมตรขึ้นไป ซึ่งลักษณะต่าง ๆ เหล่านี้บ่งชี้ถึงความเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง^(45, 63-66)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา พบว่าผลพยาธิวิทยาที่ตรวจพบจาก ground glass nodule ได้แก่ Minimally invasive adenocarcinoma (MIA), Atypical adenomatous hyperplasia (AAH), Adenocarcinoma in situ (AIS) และผลพยาธิวิทยาที่พบในกลุ่ม part-solid nodule ส่วนใหญ่เป็น invasive adenocarcinoma^(64, 67)

การติดตามผู้ป่วยที่ตรวจพบ subsolid nodule อายุรแพทย์ควรสามารถบอกลักษณะ nodule ที่ตรวจพบจากภาพ chest CT scan ได้เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งที่แตกต่างกันในแต่ละชนิด โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ตรวจพบ ground glass nodule (รูปที่ 10) และ part-solid nodule (รูปที่ 11) โดยมีลักษณะที่ต้องพิจารณาและความถี่ในการติดตามในแต่ละกลุ่ม ดังนี้



รูปที่ 10. แสดงลักษณะ ground glass nodule ที่ตำแหน่งปอดกลีบต่าง ๆ



รูปที่ 11. แสดงลักษณะ part-solid nodule ที่ตำแหน่งปอดกลีบต่าง ๆ

Pure ground glass nodule หรือ part-solid nodule ขนาดเล็กกว่า 5-6 มิลลิเมตร

กรณีที่ตรวจพบ pure ground glass nodule หรือ part-solid nodule ที่มีขนาดเล็กกว่า 5-6 มิลลิเมตร คำแนะนำ BTS, ACCP และ Fleischner Society แนะนำให้ไม่ต้องตรวจติดตามเนื่องจากมีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งที่ต่ำ แต่ในกรณีที่มีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งหรือมีลักษณะที่อาจจะเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง อาจพิจารณาติดตามด้วย chest CT scan และปรึกษารังสีแพทย์ร่วมประเมินลักษณะของ nodule เนื่องจากพบว่าข้อมูลจากประชากรชาวเอเชียที่ตรวจพบ solid pure ground glass nodule ที่มีขนาดเล็กกว่าเท่ากับ 5 มิลลิเมตรลงไป เมื่อติดตามไปมีขนาดที่ใหญ่ขึ้นประมาณร้อยละ 10 และพบอัตราการเกิดมะเร็งชนิด invasive adenocarcinoma ประมาณร้อยละ 1 ซึ่งติดตามนานประมาณ 2 ถึง 8 ปี⁽⁶⁸⁾

Pure ground glass ขนาดใหญ่กว่า 5-6 มิลลิเมตรขึ้นไป

Pure ground glass nodule ที่มีขนาดใหญ่กว่า 5-6 มิลลิเมตรขึ้นไป มีความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งมากขึ้น ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คำแนะนำ BTS, ACCP และ Fleischner society แนะนำให้ติดตามด้วย chest CT scan ทุกราย แต่เนื่องจากการตรวจพบ subsolid nodule อาจมีสาเหตุอื่น ๆ เช่น การอักเสบ, การติดเชื้อ เป็นต้น ในความเห็นของผู้ประพันธ์ให้พิจารณาตรวจติดตาม chest CT scan ที่ 3-6 เดือน ในแต่ละคำแนะนำ มีความหลากหลายในระยะเวลาของการตรวจติดตามตั้งแต่ 3-12 เดือน) หลังจากตรวจพบครั้งแรก หากยังพบ ground glass nodule ค่อยพิจารณาติดตาม chest CT scan ตามคำแนะนำต่อไป ดังนี้

คำแนะนำ ACCP 2013 แนะนำให้ติดตามด้วย chest CT scan ปีละ 1 ครั้งจนครบ 3 ปี หากมีลักษณะดังต่อไปนี้ ได้แก่ ขนาดที่เพิ่มมากขึ้น, ตรวจพบ solid component เพิ่มเติม หรือ หากตรวจพบ ground glass nodule ในครั้งแรกที่มีขนาดใหญ่กว่า 1 เซนติเมตร (ที่ยังพบอยู่แม้ติดตาม chest CT scan ที่ 3 เดือน) ให้พิจารณาตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาด้วยการตัดชิ้นเนื้อหรือการผ่าตัด⁽⁴⁶⁾

คำแนะนำ BTS 2015 แนะนำให้ติดตามการคงอยู่ของ nodule ที่ 3 เดือน หลังจากนั้นจึงประเมินด้วย Brock model ร่วมกับการใช้ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ เช่น size of solid component, ลักษณะ nodule ที่เป็น bubble-like appearance, pleural indentation ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการเป็นมะเร็ง

- กลุ่มความเสี่ยงต่ำ (ประเมินด้วย Brock model ความเสี่ยงน้อยกว่าร้อยละ 10 หรือไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น) ให้พิจารณาติดตามด้วย chest CT scan ที่ 1 ปี, 2 ปี และ 4 ปี
- กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (ประเมินด้วย Brock model ความเสี่ยงมากกว่าร้อยละ 10 หรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่น) ให้พิจารณาตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม ได้แก่ การตัดชิ้นเนื้อหรือผ่าตัดเพื่อวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา หรืออาจติดตามด้วย chest CT scan

ระหว่างการติดตามด้วย chest CT scan หากมีขนาดของ ground glass nodule ที่ใหญ่ขึ้นเกิน 2 มิลลิเมตรให้พิจารณาตรวจชิ้นเนื้อหรือการผ่าตัดเพื่อวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา หรือ ตรวจติดตามต่อด้วย chest CT scan ทั้งนี้การตัดสินใจขึ้นกับ อายุ, โรคประจำตัวร่วม, ความเสี่ยงในการทำหัตถการหรือการผ่าตัด กรณีถ้าติดตาม pure ground glass nodule แล้วพบ solid component เพิ่มเติม ให้พิจารณาการตรวจชิ้นเนื้อหรือการผ่าตัดเพื่อวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งสูง

คำแนะนำ Fleischner society 2017 แนะนำให้ติดตามด้วย chest CT scan ที่ 6-12 เดือน (อาจเร็วกว่า 6 เดือน หรือ นานกว่า 12 เดือนขึ้นกับความต้องการของผู้ป่วย) และติดตามต่อทุก 2 ปีจนครบ 5 ปี⁽⁶¹⁾

Part-solid nodule ที่มีขนาดใหญ่กว่า 5-6 มิลลิเมตร

จากที่ได้กล่าวไปข้างต้นว่า part-solid nodule เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเป็นมะเร็ง ดังนั้นในคำแนะนำจึงมีการติดตามที่มีความถี่มากกว่า ground glass nodule และมีแนวโน้มที่จะทำการตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาหรือการผ่าตัดที่เร็วขึ้น รวมทั้งการใช้ PET scan ที่เข้ามามีบทบาทในการร่วมประเมินมากขึ้นในกลุ่มที่มี solid component ที่เกิน 8 มิลลิเมตรขึ้นไป ดังนี้

คำแนะนำ ACCP 2013 หากตรวจพบ Part-solid nodule ที่ขนาดเล็กกว่า 8 มิลลิเมตรลงไปให้พิจารณาติดตามด้วย chest CT scan ที่ 3 เดือน, 12 เดือน, 24 เดือน และติดตามทุกปีจนครบ 5 ปี ส่วน

part-solid nodule ที่มีขนาดใหญ่กว่า 8 มิลลิเมตร ให้พิจารณาติดตามที่ 3 เดือน หากยังพบ part-solid nodule ให้พิจารณาการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม ได้แก่ PET scan, การตรวจชิ้นเนื้อหรือผ่าตัดเพื่อวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา แต่หากตรวจพบ part-solid nodule ที่มีขนาดเกิน 1.5 เซนติเมตร แนะนำให้รีบตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมในทันที⁽⁴⁶⁾

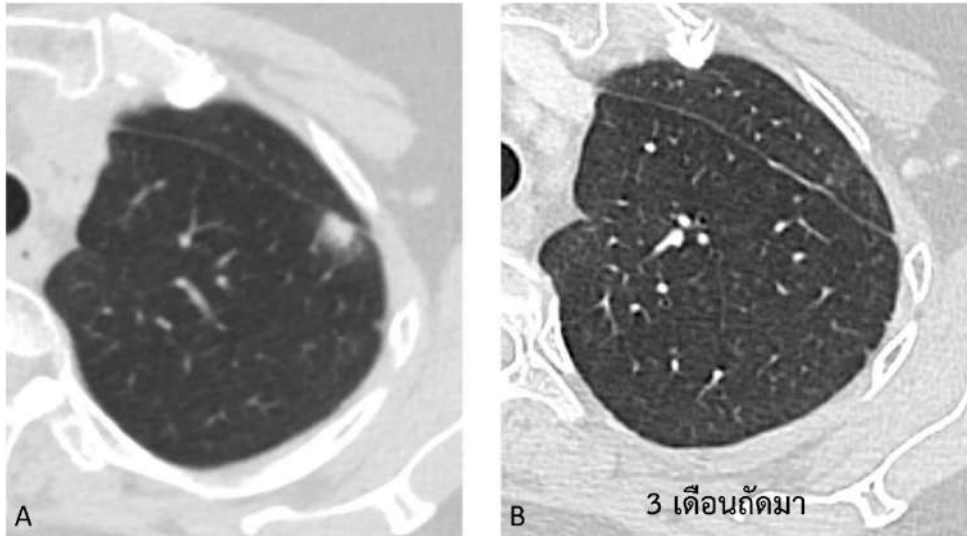
คำแนะนำ BTS 2015 ใช้แนวทางเดียวกันกับ pure ground glass nodule แต่หากมีขนาด solid component ที่ใหญ่มากขึ้นให้พิจารณาตรวจชิ้นเนื้อหรือการผ่าตัดเพื่อวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

คำแนะนำ Fleischner society 2017 ให้พิจารณาที่ solid component เป็นหลัก หากตรวจพบ solid component ที่ขนาดเล็กกว่า 6 มิลลิเมตร ให้พิจารณาติดตามที่ 3-6 เดือน และติดตามด้วย chest CT scan ทุกปี จนครบ 5 ปี ส่วนกรณีตรวจพบ solid component ที่มีขนาดใหญ่กว่า 6 มิลลิเมตร ให้พิจารณาติดตามที่ 3-6 เดือน หากยังพบ part-solid nodule เท่าเดิม ให้พิจารณาตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม ได้แก่ การตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา การตรวจ PET scan (ในกลุ่มที่มี solid component เกิน 8 มิลลิเมตร) หรือการผ่าตัด เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นมะเร็ง⁽⁶¹⁾

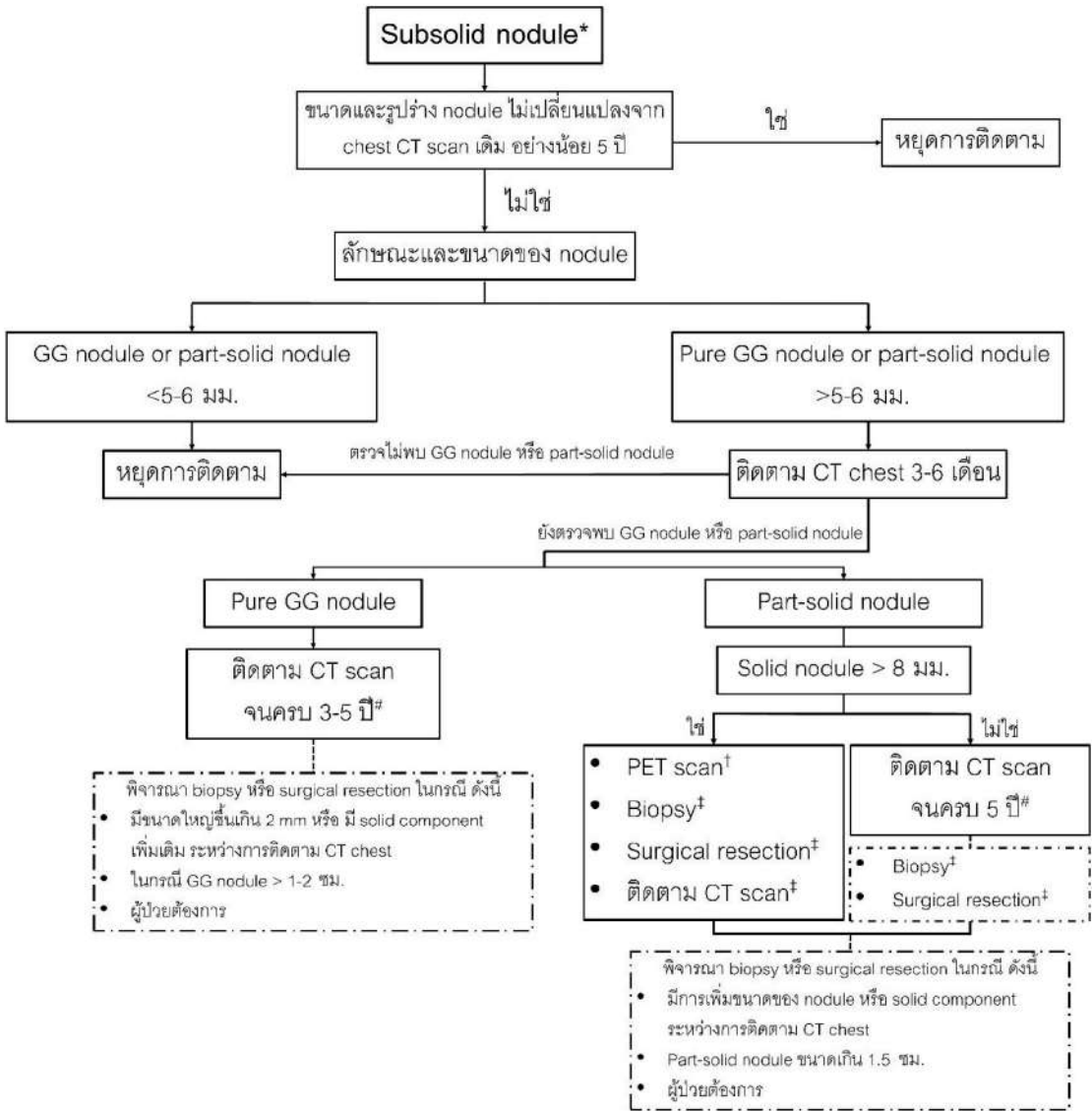
ข้อควรพิจารณาเพิ่มเติม

- ในกรณีที่ตัดสินใจส่งตรวจทางวินิจัยทางพยาธิวิทยาโดยการตัดชิ้นเนื้อด้วยวิธีการใดก็ตามในกลุ่มที่ตรวจพบ subsolid nodule หากผลการตรวจทางพยาธิวิทยาไม่พบมะเร็ง อาจจำเป็นต้องตรวจยืนยันด้วยวิธีอื่น ๆ หรือ ติดตามผู้ป่วยต่อไป เนื่องจากข้อจำกัดในการตรวจด้วยวิธีต่าง ๆ มีความแม่นยำในการตัดชิ้นเนื้อแตกต่างกันไป
- การพิจารณาตรวจติดตามผู้ป่วยที่ตรวจพบ ground glass nodule อาจต้องพิจารณาปัจจัยของผู้ป่วยด้านอื่น ๆ ด้วย เช่น โรคประจำตัวร่วม, อายุผู้ป่วย, ภาวะเจ็บป่วยอื่น ๆ เนื่องจาก ground glass nodule มีการเจริญเติบโตที่ช้า หากโอกาสที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิตจากภาวะอื่น ๆ มีมากกว่าการเสียชีวิตจากการเป็นมะเร็ง อาจพิจารณาไม่ตรวจติดตามต่อหรือการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม ทั้งนี้ ต้องมีการแนะนำให้ทราบถึงความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งและการดำเนินโรคและตัดสินใจร่วมกันระหว่างผู้ป่วยและแพทย์ผู้รักษาเป็นสำคัญ

อย่างไรก็ตาม ผู้ประพันธ์ได้สรุปแนวทางอาจใช้ในการติดตามผู้ป่วยที่ตรวจพบ subsolid nodule โดยอ้างอิงจากองค์ความรู้ที่มีในปัจจุบันและปรับเปลี่ยนให้เหมาะกับบริบทของประเทศไทยไว้ดังแสดงในรูปที่ 13 แต่การตัดสินใจที่ควรขึ้นกับการตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์เจ้าของและผู้ป่วย รวมทั้งต้องแจ้งถึงข้อดีข้อเสียของวิธีต่าง ๆ ให้ผู้ป่วยรับทราบอย่างครบถ้วน



รูปที่ 12. แสดงลักษณะ part-solid nodule และหลังจากติดตาม chest CT scan ที่ 3 เดือนถัดมา part-solid nodule ที่ตำแหน่งเดิมหายไป บ่งชี้ว่า nodule ที่ตรวจพบเป็น benign nodule ซึ่งอาจจะเกิดจากการอักเสบหรือการติดเชื้อ และไม่มีความจำเป็นต้องติดตาม chest CT scan



รูปที่ 13. แสดงแผนภูมิการตรวจติดตามผู้ป่วยที่ตรวจพบ subsolid nodule

หมายเหตุ

* ควรเป็นการประเมินโดยใช้ chest CT scan ที่มีความหนาของ slice น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5-2 มิลลิเมตร

ความถี่ในการติดตาม: ติดตามทุก 3-6 เดือน (กลุ่มความเสี่ยงสูง) หรือ 6-12 เดือน (กลุ่มความเสี่ยงต่ำ) ในช่วง 2 ปีแรก และติดตามทุก 1 ปี จนครบ 5 ปี หากคงที่ให้หยุดการติดตามได้

† ระยะเวลาการแปลผล PET scan ที่อาจมีผลบวกหรือผลลบจากสาเหตุอื่น ๆ

‡ การเลือกแนวทางการติดตามขึ้นกับการประเมินความเสี่ยงด้วย clinical judgement และการตัดสินใจร่วมกับผู้ป่วย โดยขึ้นกับทรัพยากรที่มีในโรงพยาบาล (อาจพิจารณาการตัดสินใจร่วมกันระหว่างสหสาขาวิชาชีพ)

6. การดูแลติดตามผู้ป่วยในช่วงการระบาดของโควิด 19

เนื่องจากมีการระบาดของโควิด 19 ทั่วโลก ในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา ส่งผลให้การดูแลรักษาผู้ป่วยในกรณีที่ไม่มีความเร่งด่วนในการตรวจวินิจฉัยหรือการทำการหัตถการจำเป็นต้องเลื่อนการตรวจวินิจฉัยหรือรักษาออกไป ทั้งนี้ CHEST expert panel ได้มีการออกแนวทางการดูแลติดตามผู้ป่วยที่ตรวจพบ pulmonary nodule โดยการใช้ความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญจากสาขาวิชาชีพต่าง ๆ⁽⁶⁹⁾ ซึ่งมีข้อสรุป ดังนี้

6.1 ผู้ป่วยที่มีการนัดตรวจติดตามด้วย chest CT scan อยู่เดิม ให้พิจารณาเลื่อนการตรวจติดตาม chest CT scan ออกไปจากคำแนะนำเดิมประมาณ 3-6 เดือน ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งต่ำ หรือ มีการดำเนินโรคที่ช้า ได้แก่ nodule ดังต่อไปนี้

- i. Solid nodule ที่มีขนาดเล็กกว่า 8 มิลลิเมตร
- ii. Ground glass nodule
- iii. Part-solid nodule ที่มีขนาด solid component 6-8 มิลลิเมตร
- iv. Solid nodule ที่มีขนาดใหญ่เกิน 8 มิลลิเมตรขึ้นไปและมีความเสี่ยงต่ำมาก (<ร้อยละ 10) จากการประเมินความเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง

6.2 ผู้ป่วยที่ตรวจพบ solid nodule ที่มีขนาดใหญ่เกิน 8 มิลลิเมตรขึ้นไปและความเสี่ยงต่ำ (ร้อยละ 10-25) จากการประเมินความเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง จากคำแนะนำเดิมที่แนะนำให้ทำการตรวจเพิ่มเติมด้วย PET scan และ/หรือ การตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ให้พิจารณาเป็นการตรวจประเมินด้วย chest CT scan อีก 3-6 เดือนทดแทน

6.3 ผู้ป่วยที่ตรวจพบ solid nodule ที่มีขนาดใหญ่เกิน 8 มิลลิเมตรขึ้นไปและความเสี่ยงปานกลาง (ร้อยละ 25-65) จากการประเมินความเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง แนะนำให้ทำการตรวจเพิ่มเติมด้วย PET scan และ/หรือ การตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาตามคำแนะนำเดิม

6.4 ผู้ป่วยที่ตรวจพบ solid nodule ที่มีขนาดใหญ่เกิน 8 มิลลิเมตรขึ้นไปและความเสี่ยงสูง (ร้อยละ 65-85) จากการประเมินความเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง จากคำแนะนำเดิมที่แนะนำให้ทำการผ่าตัดเพื่อวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา และอาจตรวจ PET scan ก่อนผ่าตัดเพื่อบอกระยะการกระจายของโรค ให้พิจารณาการตัดชิ้นเนื้อเพื่อวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา หรือ การตรวจ PET scan ทดแทนเพื่อพิจารณาการรักษาในขั้นต่อไป

6.5 ผู้ป่วยที่ตรวจพบ solid nodule ที่มีขนาดใหญ่เกิน 8 มิลลิเมตรขึ้นไปและความเสี่ยงสูงมาก (>ร้อยละ 85) จากการประเมินความเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง แนะนำให้ทำการผ่าตัดเพื่อวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา หรือ การรักษาด้วย stereotactic radiotherapy อย่างไรก็ตาม อาจพิจารณาเลื่อนการผ่าตัดหรือการทำการหัตถการออกไปได้ หากมีหลักฐานการติดตามด้วย chest CT scan อยู่เดิมที่แสดงถึงลักษณะการดำเนินของโรคที่ช้า

6.6 ผู้ป่วยที่ตรวจพบ part-solid nodule ที่มี solid component ขนาดใหญ่เกิน 8 มิลลิเมตรขึ้นไป ให้พิจารณาการตรวจติดตาม chest CT scan อีก 3-6 เดือน จากคำแนะนำเดิมที่อาจพิจารณาการตรวจ chest CT scan ซ้ำที่ 3 เดือน หรือ การตรวจเพิ่มเติมด้วย PET scan หรือ การตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

ทั้งนี้คำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญ ให้พิจารณาปรับเปลี่ยนตามบริบทของสถานการณ์การระบาดของโควิด 19 ในแต่ละประเทศ ความพร้อมของระบบสาธารณสุข ภาวะโรคประจำตัวของผู้ป่วย และการตัดสินใจร่วมกับผู้ป่วยเป็นสำคัญ

ตารางที่ 3. แสดงรายละเอียดคำแนะนำของ ACCP, BTS และ Fleischner society guideline ในการดูแลผู้ป่วยที่ตรวจพบ solid nodule จำแนกตามขนาดของ nodule

คำแนะนำ/แนวทาง	Solid nodule		
	ขนาดเล็ก	ขนาดปานกลาง	ขนาดใหญ่
ACCP	≤ 4 มิลลิเมตร - ไม่จำเป็นต้องติดตาม - ติดตามที่ 1 ปี ในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง	5-6 มิลลิเมตร - ไม่มีปัจจัยเสี่ยงให้ติดตาม chest CT scan ที่ ✓ 1 ปี - มีปัจจัยเสี่ยงให้ติดตาม chest CT scan ที่ ✓ 6-12 เดือน ✓ 18-24 เดือน 7-8 มิลลิเมตร - ไม่มีปัจจัยเสี่ยงให้ติดตาม chest CT scan ที่ ✓ 12 เดือน ✓ 18-24 เดือน - มีปัจจัยเสี่ยงให้ติดตาม chest CT scan ที่ ✓ 3-6 เดือน ✓ 9-12 เดือน ✓ 24 เดือน	> 8 มิลลิเมตร - ติดตามด้วย chest CT scan, surgical resection, biopsy ขึ้นกับการประเมินความเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง (แนะนำให้ทำ PET scan เพื่อตัดสินใจเลือกแนวทางการติดตามหรือรักษาในกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลาง) - กรณีมีความเสี่ยงในการผ่าตัดสูงอาจเลือก non-surgical biopsy หรือ ติดตามด้วย chest CT scan หรืออาจพิจารณา SBRT, RFA เป็นทางเลือกนอกจากการทำ surgical resection - การติดตาม chest CT scan ให้ติดตามที่ ✓ 3-6 เดือน ✓ 9-12 เดือน ✓ 18-24 เดือน

คำแนะนำ/แนวทาง	Solid nodule		
	ขนาดเล็ก	ขนาดปานกลาง	ขนาดใหญ่
BTS	< 5 มิลลิเมตร ไม่จำเป็นต้องติดตาม	5-6 มิลลิเมตร - ติดตาม chest CT scan ที่ ✓ 1 ปี ✓ 2 ปี 6-8 มิลลิเมตร - ติดตาม chest CT scan ที่ ✓ 3 เดือน ✓ 1 ปี ✓ 2 ปี	> 8 มิลลิเมตร - ติดตามด้วย chest CT scan, surgical resection, biopsy ขึ้นกับการประเมินความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งโดย Brock model และ Herder model - พิจารณาติดตาม chest CT scan ในผู้ป่วยที่ประเมินความเสี่ยงได้ต่ำ - พิจารณา surgical resection หรือ non-surgical biopsy หรือ ติดตาม chest CT scan ในผู้ป่วยที่ประเมินความเสี่ยงได้ปานกลางถึงสูง - การติดตาม chest CT scan ที่ ✓ 3 เดือน ✓ 1 ปี ✓ 2 ปี
Fleischner Society	< 6 มิลลิเมตร ไม่จำเป็นต้องติดตาม (พิจารณาติดตาม chest CT scan ที่ 1 ปี กรณีที่สงสัย malignant nodule และ/หรือ ตำแหน่งอยู่ที่ปอดกลีบบน)	6-8 มิลลิเมตร - ติดตาม chest CT scan ที่ ✓ 6-12 เดือน ✓ 18-24 เดือน (ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง)	> 8 มิลลิเมตร ติดตามด้วย chest CT scan ที่ 3 เดือน, surgical resection, biopsy ขึ้นกับการประเมินความเสี่ยง

ตารางที่ 4. แสดงรายละเอียดคำแนะนำของ ACCP, BTS และ Fleischner society guideline ในการดูแลผู้ป่วยที่ตรวจพบ subsolid nodule จำแนกตามลักษณะ attenuation และขนาดของ nodule

คำแนะนำ/ แนวทาง	Subsolid nodule	
	ขนาดเล็ก	ขนาดปานกลาง-ใหญ่
ACCP	Subsolid nodule ขนาด ≤ 5 มิลลิเมตร ไม่จำเป็นต้องติดตาม	Pure ground glass nodule > 5 มิลลิเมตร - ติดตาม chest CT scan ทุกปีจนครบอย่างน้อย 3 ปี - พิจารณา non-surgical biopsy หรือ resection ใน ขนาดมากกว่า 10 มิลลิเมตร Part-solid nodule ≤ 8 มิลลิเมตร - ติดตาม chest CT scan ที่ ✓ 3 เดือน ✓ 12 เดือน ✓ 24 เดือน ✓ ทุก 1 ปี จนครบ 5 ปี Part-solid nodule > 8 มิลลิเมตร - พิจารณา PET/CT scan, nonsurgical biopsy หรือ surgical resection หากยังตรวจพบ part-solid nodule หลังติดตาม chest CT scan ที่ 3 เดือน
BTS	Subsolid nodule ขนาด < 5 มิลลิเมตร ไม่จำเป็นต้องติดตาม	Subsolid nodule ขนาด > 5 มิลลิเมตร - ติดตามด้วย chest CT scan, surgical resection, biopsy ขึ้นกับการประเมินความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งโดย Brock model และ Herder model - พิจารณาติดตาม chest CT scan ในผู้ป่วยที่ประเมินความเสี่ยงได้ต่ำ - พิจารณา surgical resection หรือ non-surgical biopsy หรือ ติดตาม chest CT scan ในผู้ป่วยที่ประเมินความเสี่ยงได้ปานกลางถึงสูง - ติดตาม chest CT scan ที่ ✓ 1 ปี ✓ 2 ปี ✓ 4 ปี
Fleischner Society	Subsolid nodule ขนาด < 6 มิลลิเมตร - ไม่จำเป็นต้องติดตาม - พิจารณาติดตามในกรณีที่สูงสงสัย malignant nodule	Pure ground glass nodule ขนาด > 6-8 มิลลิเมตร - ติดตาม chest CT scan ที่ ✓ 6-12 เดือน (เพื่อยืนยันว่ายังพบ nodule) ✓ ทุก 2 ปีจนครบ 5 ปี Part-solid nodule ขนาด > 6-8 มิลลิเมตร - ติดตาม chest CT scan ที่ ✓ 3-6 เดือน (เพื่อยืนยันว่ายังพบ nodule) ✓ ทุก 1 ปีจนครบ 5 ปี

7. unสรุป

การตรวจพบ pulmonary nodule เป็นปัญหาที่พบในทางคลินิกบ่อยขึ้น จากการเข้าถึงการทำ chest CT scan ที่มากขึ้น รวมทั้งแนวทางการคัดกรองมะเร็งปอดที่แนะนำการตรวจคัดกรองมะเร็งปอดในกลุ่มเสี่ยงมากขึ้น ดังนั้น อายุรแพทย์จึงควรมีความรู้พื้นฐานในการแยกชนิดของ nodule ที่ตรวจพบ ปัจจัยเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง ลักษณะที่บ่งชี้ว่าเป็น benign nodule หรือ malignant nodule และทราบการดูแลติดตามแบ่งตามลักษณะ nodule โดยสังเขป

จากที่กล่าวไปข้างต้น ในปัจจุบันมีความหลากหลายของคำแนะนำแตกต่างกันไปตามหลักฐานเชิงประจักษ์ ทั้งในแง่ของการประเมินความน่าจะเป็นในการเป็นมะเร็ง ความถี่ของการตรวจติดตาม หรือ แนวทางการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม นอกจากนี้ ยังมีข้อจำกัดในการใช้ในบริบทของประเทศไทย เช่น วิธีการวัดขนาดของ nodule ที่แตกต่างกัน การวัดขนาดการเพิ่มขนาดของ nodule ด้วยวิธี VDT ซึ่งไม่มีการใช้ในประเทศไทย การใช้ predictive model ที่สร้างจากฐานประชากรที่ไม่ใช่ประชากรชาวเอเชีย อนึ่ง การดูแลติดตามผู้ป่วย แนะนำให้ใช้คำแนะนำหรือแนวทางเพียงเพื่อมาประกอบการตัดสินใจ สิ่งที่สำคัญที่สุด ได้แก่ การสื่อสารให้เข้าใจถึงประโยชน์และภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม และ ความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งของ nodule ที่ผู้ป่วยตรวจพบหากเลือกการติดตามด้วย chest CT scan และควรเป็นการตัดสินใจร่วมกันระหว่างผู้ป่วยและแพทย์ผู้ดูแลหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับข้อมูลอย่างครบถ้วนสมบูรณ์

เอกสารอ้างอิง

1. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
2. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722.
3. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med*. 2013;369(10):910-919.
4. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2535-2542.
5. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, Fishman EK, Braverman RM, Zerhouni EA. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology*. 1986;160(2):307-312.
6. Khouri NF, Meziane MA, Zerhouni EA, Fishman EK, Siegelman SS. The solitary pulmonary nodule. Assessment, diagnosis, and management. *Chest*. 1987;91(1):128-133.
7. Chung K, Mets OM, Gerke PK, et al. Brock malignancy risk calculator for pulmonary nodules: validation outside a lung cancer screening population. *Thorax*. 2018;73(9):857-863.
8. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 2005;128(4):2490-2496.
9. Kymes SM, Lee K, Fletcher JW, Group SS. Assessing diagnostic accuracy and the clinical value of positron emission tomography imaging in patients with solitary pulmonary nodules (SNAP). *Clin Trials*. 2006;3(1):31-42.
10. Gould MK, Ananth L, Barnett PG, Veterans Affairs SCSG. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest*. 2007;131(2):383-388.

11. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med.* 1997;157(8):849-855.
12. Patz EF, Jr., Campa MJ, Gottlin EB, Kusmartseva I, Guan XR, Herndon JE, 2nd. Panel of serum biomarkers for the diagnosis of lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(35):5578-5583.
13. Patz EF, Jr., Campa MJ, Gottlin EB, et al. Biomarkers to help guide management of patients with pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(4):461-465.
14. Samet JM. Health benefits of smoking cessation. *Clin Chest Med.* 1991;12(4):669-679.
15. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, Pathak DR. Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(5):1110-1113.
16. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health.* 1987;77(4):425-431.
17. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ.* 2004;328(7431):72.
18. In: Office on Smoking and Health (US). *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General: Centers for Disease Control and Prevention (US);. Atlanta (GA)2006.*
19. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282(6259):183-185.
20. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, MacMahon B. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer.* 1981;27(1):1-4.
21. Kim CH, Lee YC, Hung RJ, et al. Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: a pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Int J Cancer.* 2014;135(8):1918-1930.
22. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol.* 2007;36(5):1048-1059.
23. Boffetta P, Pershagen G, Jockel KH, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(8):697-701.
24. Li Y, Chen KZ, Wang J. Development and validation of a clinical prediction model to estimate the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules in Chinese people. *Clin Lung Cancer.* 2011;12(5):313-319.
25. Meiners S, Eickelberg O, Konigshoff M. Hallmarks of the ageing lung. *Eur Respir J.* 2015;45(3):807-827.
26. Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco J, Rusch V, Bach PB. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(1):75-81; discussion 81-72.
27. Milano MT, Peterson CR, 3rd, Zhang H, Singh DP, Chen Y. Second primary lung cancer after head and neck squamous cell cancer: population-based study of risk factors. *Head Neck.* 2012;34(12):1782-1788.
28. Kwon WA, Joung JY, Lim J, et al. Risk of second primary Cancer among bladder Cancer patients: a population-based cohort study in Korea. *BMC Cancer.* 2018;18(1):617.
29. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2005;6(10):773-779.
30. Walsh GL. Pancreatic cancer patients and thoracic surgeons: Could/should their clinic templates ever overlap? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(1):83-84.
31. Pirani M, Marcheselli R, Marcheselli L, Bari A, Federico M, Sacchi S. Risk for second malignancies in non-Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1845-1858.

32. Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M, et al. Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. *Chest*. 2006;130(4):968-975.
33. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009;34(2):380-386.
34. Henschke CI, Yip R, Boffetta P, et al. CT screening for lung cancer: Importance of emphysema for never smokers and smokers. *Lung Cancer*. 2015;88(1):42-47.
35. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J*. 2015;46(4):1113-1130.
36. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a clinical and pathogenesis update. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(6):626-633.
37. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1332-1341.
38. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. *Radiology*. 1986;160(2):319-327.
39. Zwirerich CV, Vedal S, Miller RR, Muller NL. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 1991;179(2):469-476.
40. de Hoop B, van Ginneken B, Gietema H, Prokop M. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology*. 2012;265(2):611-616.
41. Bueno J, Landeras L, Chung JH. Updated Fleischner Society Guidelines for Managing Incidental Pulmonary Nodules: Common Questions and Challenging Scenarios. *Radiographics*. 2018;38(5):1337-1350.
42. Harders SW, Madsen HH, Rasmussen TR, Hager H, Rasmussen F. High resolution spiral CT for determining the malignant potential of solitary pulmonary nodules: refining and testing the test. *Acta Radiol*. 2011;52(4):401-409.
43. Seemann MD, Staebler A, Beinert T, et al. Usefulness of morphological characteristics for the differentiation of benign from malignant solitary pulmonary lesions using HRCT. *Eur Radiol*. 1999;9(3):409-417.
44. Bankier AA, MacMahon H, Goo JM, Rubin GD, Schaefer-Prokop CM, Naidich DP. Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2017;285(2):584-600.
45. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015;70 Suppl 2:ii1-ii54.
46. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e93S-e120S.
47. Weiss W. Tumor doubling time and survival of men with bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1974;65(1):3-8.
48. Nathan MH, Collins VP, Adams RA. Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate. *Radiology*. 1962;79:221-232.
49. Veronesi G, Maisonneuve P, Bellomi M, et al. Estimating overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;157(11):776-784.
50. Yankelevitz DF, Kostis WJ, Henschke CI, et al. Overdiagnosis in chest radiographic screening for lung carcinoma: frequency. *Cancer*. 2003;97(5):1271-1275.
51. Song YS, Park CM, Park SJ, Lee SM, Jeon YK, Goo JM. Volume and mass doubling times of persistent pulmonary subsolid nodules detected in patients without known malignancy. *Radiology*. 2014;273(1):276-284.

52. Thalanayar PM, Altintas N, Weissfeld JL, Fuhrman CR, Wilson DO. Indolent, Potentially Inconsequential Lung Cancers in the Pittsburgh Lung Screening Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(8):1193-1196.
53. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(3):763-768.
54. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol*. 2000;73(876):1252-1259.
55. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, et al. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology*. 2007;242(2):555-562.
56. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF, Jr., Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170(5):1369-1373.
57. Alavi A, Gupta N, Alberini JL, et al. Positron emission tomography imaging in nonmalignant thoracic disorders. *Semin Nucl Med*. 2002;32(4):293-321.
58. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer*. 2004;45(1):19-27.
59. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*. 2001;285(7):914-924.
60. Veronesi G, Bellomi M, Veronesi U, et al. Role of positron emission tomography scanning in the management of lung nodules detected at baseline computed tomography screening. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(3):959-965; discussion 965-956.
61. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284(1):228-243.
62. Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, et al. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. *Ann Intern Med*. 2003;138(9):724-735.
63. Hiramatsu M, Inagaki T, Inagaki T, et al. Pulmonary ground-glass opacity (GGO) lesions-large size and a history of lung cancer are risk factors for growth. *J Thorac Oncol*. 2008;3(11):1245-1250.
64. Matsuguma H, Mori K, Nakahara R, et al. Characteristics of subsolid pulmonary nodules showing growth during follow-up with CT scanning. *Chest*. 2013;143(2):436-443.
65. Takahashi S, Tanaka N, Okimoto T, et al. Long term follow-up for small pure ground-glass nodules: implications of determining an optimum follow-up period and high-resolution CT findings to predict the growth of nodules. *Jpn J Radiol*. 2012;30(3):206-217.
66. Kobayashi Y, Sakao Y, Deshpande GA, et al. The association between baseline clinical-radiological characteristics and growth of pulmonary nodules with ground-glass opacity. *Lung Cancer*. 2014;83(1):61-66.
67. Ichinose J, Kohno T, Fujimori S, Harano T, Suzuki S, Fujii T. Invasiveness and malignant potential of pulmonary lesions presenting as pure ground-glass opacities. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;20(5):347-352.
68. Kakinuma R, Muramatsu Y, Kusumoto M, et al. Solitary Pure Ground-Glass Nodules 5 mm or Smaller: Frequency of Growth. *Radiology*. 2015;276(3):873-882.
69. Mazzone PJ, Gould MK, Arenberg DA, et al. Management of Lung Nodules and Lung Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic: CHEST Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158(1):406-415.