



ภาวะกระดูกพรุนในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก

Osteoporosis in prostate cancer patients

ชูศักดิ์ ปริพัฒนานนท์, พ.บ.*

บทนำ

อุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมลูกหมากในประเทศไทยพบสูงขึ้นทุกปี จากสถิติของสถาบันมะเร็ง พบมะเร็งต่อมลูกหมากบ่อยเป็นอันดับห้าของมะเร็งผู้ป่วยชาย โดยมีความชุก 4.8 ต่อประชากรหนึ่งแสนคน[1] ร้อยละ 26 ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากมีอายุระหว่าง 60-70 ปี และร้อยละ 63 มีอายุมากกว่า 70 ปี[2] ในปัจจุบันแม้แพทย์สามารถให้การวินิจฉัยโรคในระยะเริ่มต้น (early detection) ได้มากขึ้น แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มาพบแพทย์ครั้งแรก ยังคงเป็น advanced stage และมีการกระจายของมะเร็งไปยังกระดูกแล้ว ดังนั้นการรักษาที่เหมาะสมในภาวะที่ระยะของโรคลุกลาม ประกอบกับผู้ป่วยสูงอายุ ทำให้แพทย์นิยมเลือกการรักษาผู้ป่วยด้วย hormonal treatment ซึ่งถือว่าเป็นรูปแบบการรักษาที่ไม่รุนแรงและได้ผล การ remission ของมะเร็งรวดเร็ว ภาวะ hypogonadism ที่เกิดขึ้นหลังการรักษาดังกล่าวถือเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่นำไปสู่การเกิดภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ซึ่งมีผลทำให้กระดูกหักได้ง่ายขึ้น

ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับภาวะกระดูกพรุนในผู้ชาย

ภาวะกระดูกพรุน หมายถึง การลดลงของมวลกระดูก (bone mineral density: BMD) มากเกินเกณฑ์มาตรฐาน ซึ่งเปรียบเทียบตาม เพศ อายุ และเชื้อชาติ เนื่องจากมีการ

สูญเสียของกระดูกส่วน trabecular และ cortical ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก โดยเฉพาะที่กระดูกสันหลัง (vertebral body) กระดูกขาส่วนต้น (proximal femur) และกระดูกแขนส่วนปลาย (distal radius)

กระดูกในภาวะปกติทั้งในเพศหญิงและชายมีความหนาแน่นมากที่สุด (peak bone mass density) ในช่วงอายุประมาณ 20 ปี[3] โดยมีปัจจัยเกี่ยวข้องคือ พันธุกรรม ภาวะโภชนาการ ภาวะฮอร์โมนของร่างกาย และสิ่งแวดล้อม โดยพบว่าผู้ที่มีภาวะทุโภชนาการตั้งแต่เด็ก มักมีกระดูกไม่แข็งแรง เมื่อเปรียบเทียบกับกระดูกระหว่างชายและหญิง พบว่า กระดูกในเพศชายมีความยาวและมีขนาดใหญ่กว่าเพศหญิง จึงมีมวลรวมของกระดูกมากกว่า อย่างไรก็ตามส่วนประกอบภายในของกระดูกไม่แตกต่างกัน ดังนั้น เมื่อคำนวณอัตราส่วนของปริมาตรกระดูกทั้งตัวแล้ว ความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD) ของชายและหญิงจะมีค่าใกล้เคียงกัน

ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุนในผู้ชาย

ปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุนในผู้ชายได้แก่

1. อายุ มวลกระดูกมีปริมาณสูงสุดในช่วงอายุ 20-40 ปี หลังจากนั้น มวลกระดูกจะเริ่มลดลงร้อยละ 0.4-1.3 ต่อปี[4] จนถึงอายุ 80 ปี ซึ่งเป็นช่วงอายุที่มวลกระดูกอาจจะลดลงถึงร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับคนหนุ่ม โดยจำนวน Leydig cell

Keyword: osteoporosis, prostate cancer

* ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ที่ลดลงเมื่ออายุมากขึ้น มีความสัมพันธ์กับระดับการลดลงของฮอร์โมน testosterone ซึ่งถือเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะ age-related osteoporosis

2. เชื้อชาติ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างเชื้อชาติ พบว่าชนชาติผิวดำ (Nigro) มีค่า BMD มากที่สุด คนเอเชียมีค่า BMD น้อยกว่าคนคอเคเซียน อย่างไรก็ตามเมื่อคำนวณกับขนาดของร่างกายแล้ว ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[4]

3. การสูบบุหรี่ และเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ แม้จะไม่ทราบกลไกแน่ชัด แต่ข้อมูลส่วนใหญ่ถือว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่ง[4] โดยการสูญเสียมวลกระดูกในคนสูบบุหรี่ขึ้นกับระยะเวลาและปริมาณการสูบต่อวัน ทั้งนี้อาจเป็นผลจากการรับประทานอาหารได้น้อยลง น้ำหนักตัวลด มีการดูดซึมแคลเซียมน้อยลง สาร estradiol ลดลง หรืออาจเกิดจากสารพิษจากบุหรี่โดยตรง ส่วนผลของแอลกอฮอล์ เชื่อว่าแอลกอฮอล์ในปริมาณน้อย จะมีผลในการป้องกันการสูญเสียมวลกระดูก แต่ในปริมาณที่สูงจะทำลายการทำงานของ osteoblast นอกจากนี้ผู้นิยมดื่มสุราจนอยู่ในภาวะติดสุรามักจะมีร่างกายไม่แข็งแรง เนื่องจากขาดการออกกำลังกายซึ่งส่งผลถึงความแข็งแรงของกระดูกโดยตรง

4. แคลเซียม เป็นแร่ธาตุที่จำเป็นต่อการพัฒนาของกระดูก โดยเฉพาะในวัยหนุ่ม การขาดแคลเซียมจากอาหารทำให้การสูญเสียมวลกระดูกในผู้สูงอายุเกิดเร็วขึ้น สถาบัน National Institute of Health ของประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำว่า ผู้ชายที่อายุมากกว่า 63 ปี ควรได้รับแคลเซียมปริมาณ 1,200-1,500 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อป้องกันการเกิดภาวะกระดูกพรุน[5] การได้รับแคลเซียม อาจได้จากอาหารหรือยา เช่น calcium carbonate, calcium citrate, calcium phosphate

5. การออกกำลังกาย มีความสำคัญมากในช่วงวัยหนุ่ม เนื่องจากทำให้กระดูกมีมวลสูง จึงทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุนน้อยลงเมื่อเข้าสู่วัยชรา การศึกษาในผู้ชายอายุมากกว่า 60 ปี จำนวน 820 คน พบว่า การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ช่วยป้องกันการเกิดกระดูกหักที่ร่วมกับภาวะกระดูกพรุนได้ดีที่สุด[6] อย่างไรก็ตาม ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการออกกำลังกายชนิดใดเหมาะสมที่สุดในการเสริมกระดูก การศึกษาส่วนใหญ่แนะนำให้ออกกำลังกายโดยเน้นส่วนร่างกายที่รับน้ำหนัก (weight bearing) ซึ่งมีผลทางอ้อมคือเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและการทรงตัว

ผู้ชายจะสูญเสียมวลกระดูกอย่างช้าๆ ร้อยละ 7 ถึง 12 ต่อสิบปี โดยเริ่มตั้งแต่อายุ 30 ปี[7] ในทางคลินิก ภาวะกระดูกพรุนไม่มีอาการเฉพาะ แต่การนำที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์มักจะเป็นผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ได้แก่ กระดูกหักในตำแหน่งต่างๆ ซึ่งถือว่าเป็นระยะของกระดูกพรุนที่ก่อปัญหาแล้ว และมักจะส่งผลต่อความพิการและคุณภาพชีวิตอย่างรุนแรง แพทย์จึงควรมีความรู้ในแง่ของปัจจัยเสี่ยง เพื่อให้การดูแลและรักษาในระยะก่อนเกิดอาการ ถึงแม้ภาวะกระดูกพรุนในผู้ชายส่วนใหญ่เป็นผลโดยตรงจากการสู่วัยและพันธุกรรม อย่างไรก็ตามผู้ป่วยร้อยละ 30-60 มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ร่วมด้วยดังตารางที่ 1[8]

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงของภาวะกระดูกพรุนในผู้ชาย

High-risk cause

- History of nontraumatic fracture (hip, vertebrae, or wrist)
- Osteopenia seen on plain radiograph
- Glucocorticoid use of 5 mg or more per day for longer than six months
- Hypogonadism (glucocorticoid-induced or following orchiectomy)
- Hyperparathyroidism

Medium-risk cause

- Anticonvulsant drug use (phenytoin or phenobarbital)
- Excess alcohol consumption
- Tobacco use
- Rheumatoid or other inflammatory arthritis
- Multiple myeloma or lymphoma
- Hypothyroidism or hyperthyroidism
- Conditions associated with increased risk of falling (nursing home residence, prior fall, gait disorder, dementia, or hemiparesis)
- Family history of osteoporosis

การตรวจคัดกรองผู้ชายที่อาจจะมีภาวะกระดูกพรุน

ปัจจุบันยังไม่มีข้อตกลงอย่างเป็นทางการ (consensus guideline) ในการตรวจคัดกรองผู้ป่วยกระดูกพรุน อย่างไรก็ตามผู้ชายที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยง และมีหลักฐานของการเกิดปัญหาของกระดูกชนิดต่างๆ เช่น กระดูกหักที่ไม่ได้ร่วมกับอุบัติเหตุ (nontraumatic fracture) การยุบของกระดูก

สันหลังโดยไม่มีอาการ หรือความสูงลดลงมากกว่า 1.5 นิ้ว โดยไม่มีสาเหตุแน่ชัด เป็นต้น ควรได้รับการตรวจเบื้องต้น เพื่อดูข้อมูลของกระดูก แพทย์บางท่านแนะนำให้ตรวจมวลกระดูกในผู้สูงอายุมากกว่า 70 ปีทุกราย เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักมากที่สุด[9]

การตรวจเพื่อวัดค่ามวลกระดูกที่ยอมรับในปัจจุบัน คือ Dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) ซึ่งเป็นการตรวจที่สะดวก รวดเร็ว และไม่เจ็บปวด โดยตำแหน่งที่ตรวจได้แก่ กระดูกสันหลังและสะโพก (hip) ผลการตรวจมีค่าเป็น

ตารางที่ 2 ข้อดีและข้อด้อยของการตรวจมวลกระดูกด้วยวิธีการต่างๆ

Type of device	Radiation exposure	Cost	Use in monitoring therapy
DEXA	Low	Moderate	Accepted
Quantitative US of heel	None	Low	Not accepted
Quantitative CT	High	High	Not accepted

DEXA = dual-energy x-ray absorptiometry; US = ultrasonography; CT = computed tomography.

ตารางที่ 3 ชนิดภาวะกระดูกพรุนตามการแบ่งกลุ่มของ WHO¹⁰

Classification	Bone mineral density
Normal	≥ -1.0 SD
Osteopenia	- 1.0 SD to - 2.5 SD
Osteoporosis	≤ -2.5 SD
Severe osteoporosis	≤ -2.5 SD with fragility fracture

Standard deviation (SD) are derived from the mean peak value in young adults

ตารางที่ 4 ค่าในเลือดพื้นฐานที่ควรตรวจในผู้ป่วยกระดูกพรุน

Initial screening	Additional tests
Complete blood cell count	Serum protein electrophoresis to screen for multiple myeloma
Calcium	24-hour urine collection to rule out hypocalciuria or hypercalciuria
Phosphorus	Estradiol level
Alkaline phosphatase	Parathyroid hormone to screen for hyperparathyroidism
Kidney and liver function tests	
Vitamin D (25-hydroxyvitamin D)	
Thyroid-stimulating hormone level	
Total testosterone	

กรัมต่อตารางเซนติเมตร นอกจากนี้ อาจตรวจด้วยคลื่นความถี่สูงบริเวณสันเท้า หรือ quantitative computed tomography ซึ่งจะมีข้อดีและข้อด้อยที่แตกต่างกันดังตารางที่ 2[8]

แพทย์ส่วนใหญ่คุ้นเคยกับภาวะกระดูกพรุนในเพศหญิง เนื่องจากพบได้บ่อย และมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการหมดประจำเดือน ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่ได้รับการรักษาด้วย androgen deprivation therapy ด้วยวิธีการต่างๆ ก็อาจถือได้ว่าอยู่ในสถานการณ์เดียวกับผู้หญิงสูงอายุที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือน นอกจากนั้น ผลกระทบจากการลดลงของฮอร์โมน testosterone ในผู้ชายสูงอายุ (aging male) ส่งผลถึงการลดลงของมวลกระดูกด้วย อย่างไรก็ตามองค์การอนามัยโลก (WHO) ยังไม่ได้กำหนดค่าปกติของมวลกระดูกในเพศชายอย่างเป็นทางการ ดังนั้นในปัจจุบันเอกสารทางการแพทย์ส่วนใหญ่ ยังใช้ค่าอ้างอิงในเพศหญิงดังตารางที่ 3

นอกจากการตรวจทางรังสีแล้ว ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยกระดูกพรุน ควรได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียดและตรวจค่าพื้นฐานในเลือด เพื่อสืบหาปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่กล่าวถึงก่อนหน้านี้ ตามตารางที่ 4[8]

ผลของฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen) ต่อกระดูก

แอนโดรเจนเป็นฮอร์โมนควบคุม (modulators) ที่มีความสำคัญในการเจริญเติบโตของกระดูกในเพศชาย ทำหน้าที่ในกระบวนการ metabolism ของกระดูกเช่นเดียวกับฮอร์โมนเอสโตรเจนในเพศหญิง[11] การลดลงหรือการขาดฮอร์โมนเพศชายเป็นเวลานาน (long-standing testosterone deficiency) เป็นปัจจัยเสี่ยงของภาวะกระดูกพรุนในผู้ชายที่พบบ่อยที่สุด โดยพบสูงถึงร้อยละ 30[7] แอนโดรเจนมีผลโดยตรงในการส่งเสริมการแบ่งตัวของ osteoblast ผ่าน

การกระตุ้นที่ androgen receptors ในกระดูก หรือเพิ่มการสร้าง transforming growth factor- β และ insulin-like growth factor-1 นอกจากนี้ testosterone ในร่างกายจะถูกเปลี่ยนสภาพ (metabolized) ไปเป็น potent estrogen estradiol โดยเอนไซม์ aromatase ที่มีอยู่ในกระดูก ทำหน้าที่ลดการ resorption ของกระดูก ซึ่งช่วยป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกในภาวะปกติ ผู้ชายที่ขาด aromatase enzyme ไม่ว่าจะด้วยสาเหตุใดก็ตาม จะทำให้กระดูกเจริญเติบโตช้าเมื่อเทียบกับอายุ (delayed bone age) epiphyseal plate ปิดช้า ร่างกายสูงใหญ่และมีการตายและสร้างใหม่ของกระดูกเร็วเกินไป (increased bone turnover)[12] ซึ่งปรากฏการณ์นี้สอดคล้องกับผลการผ่าตัดสังเกตการณ์ทางคลินิกและการทดลองในสัตว์โดยการปิดกั้นการทำงานของเอนไซม์ aromatase[11] กล่าวโดยรวม แอนโดรเจนมีผลโดยตรงและโดยอ้อมทั้งในการสร้างและดำรงความแข็งแรงของ bone matrix ภาวะ hypogonadism มีผลต่อกระดูกมากกว่าส่วนอื่นๆ ของร่างกาย

ผลของ androgen deprivation therapy (ADT)

เนื่องจาก testosterone ถือเป็น growth factor ของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก แพทย์จึงใช้หลักการลดระดับฮอร์โมนในการรักษาโรคนี้ตลอด 50 ปีที่ผ่านมา การรักษาโดย androgen deprivation therapy (ADT) ที่นิยมใช้ ได้แก่ การให้รับประทานยา estrogen การผ่าตัด bilateral orchiectomy, การให้ยากลุ่ม antiandrogen และ gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist โดยใช้อย่างใดอย่างหนึ่ง หรือร่วมกัน ในปัจจุบัน ความนิยมใช้ยา estrogen ลดน้อยลง เนื่องจากพบผลข้างเคียงสูง เช่น thromboembolic phenomenon และผลต่อหัวใจ อย่างไรก็ตาม estrogen เป็นยาต้นแบบในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่ได้ผลดีมาโดยตลอด ยารุ่นใหม่ยังคงอาศัยกลไกการออกฤทธิ์ คล้ายกัน กล่าวคือ ลดการหลั่งสาร LHRH ทำให้มีฮอร์โมน LH ไปกระตุ้น Leydig cell ให้สร้าง testosterone น้อยลง ยาในกลุ่ม antiandrogen (flutamide, bicalutamide) จะปิดกั้น androgen receptor ในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก และรบกวนการสร้างฮอร์โมนนี้ที่ต่อมหมวกไต ยากลุ่ม GnRH จะปิดกั้นที่ระดับ hypothalamus โดยยาเกือบทุกตัวทำให้ระดับของ testosterone ลดลงจนอาจทำให้เกิดภาวะ hypogonadism[13]

ในประเทศไทย การรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะลุกลาม นิยมทำผ่าตัด bilateral orchiectomy ซึ่งเป็นการผ่าตัดที่ไม่ยุ่งยาก ค่าใช้จ่ายน้อย ผลข้างเคียงน้อยและลดระดับของฮอร์โมน testosterone ได้เร็วที่สุด โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จะยอมรับผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น เช่น การลดลงของความต้องการทางเพศ (libido) แต่วิธีการนี้ไม่นิยมในประเทศตะวันตก เนื่องจากผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่าเมื่อได้รับการวินิจฉัยโรค ดังนั้นจึงต้องรักษาระดับความต้องการทางเพศไว้เพื่อคุณภาพชีวิตที่ดี การใช้ยาจึงได้รับความนิยมมากกว่าข้อเสียของการใช้ยา คือ ยามีราคาแพง และต้องใช้ต่อเนื่องตลอดไป

ระดับของ testosterone ใน castrate level คือ น้อยกว่า 50 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร (ng/dL) หรือ 0.17 นาโนโมลต่อเดซิลิตร (nmol/dL) การรักษา ADT แต่ละชนิดให้ผลของระดับ testosterone แตกต่างกัน ดังตารางที่ 5[13]

ตารางที่ 5 ระดับของฮอร์โมน testosterone จากการรักษา ADT วิธีการต่างๆ

ชนิดการรักษา ADT	total testosterone (ng/dL)
Control	560-640
Bilateral Orchiectomy	10-20
DES 0.2 mg/day	570
DES 1 mg/day	24-80
Estrogen patch	< 86
LHRH agonists	10
Antiandrogen monotherapy	720
Ketoconazole 400 mg TID	< 50

Androgen deprivation therapy (ADT) and osteoporosis

รายงานการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ hypogonadism และกระดูกพรุนมานานับสิบปีแล้ว[14] แต่การศึกษานี้ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากยังมีน้อย รายงานที่เกี่ยวข้องกับภาวะกระดูกหักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจแยกได้ยากจากภาวะการกระจายของมะเร็งไปที่กระดูก (bone metastasis) ซึ่งก่อให้เกิดการอ่อนแอของกระดูกได้เช่นเดียวกัน ตารางที่ 6 แสดงถึงการลดลงของ BMD ซึ่งมีผลตามระยะเวลาหลังเริ่มการรักษาด้วย ADT โดยเมื่อติดตามนานขึ้นอุบัติการณ์ของกระดูกพรุนจะสูงขึ้น

ตารางที่ 6 การศึกษาแบบ prospective ของค่า BMD ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย ADT ชนิดต่างๆ

ผู้ศึกษา	stage	จำนวนผู้ป่วย	การรักษา (ADT)	การเปลี่ยนแปลงของ BMD
Diamond[15]	M1	12	Goserelin and flutamide	-6.6% at 6 months
Eriksson[16]	M0	27	Orchiectomy (n=11) Estrogen (n=16)	-10% at 12 months -1% at 12 months
Maillefert[17]	M0	12	Triptorelin	-7.1 % at 18 months
Daniell[18]	M0	26	Orchiectomy or GnRH agonist	-7.6 % at 24 months

Daniell[19] เป็นผู้รายงานความสัมพันธ์นี้เป็นคนแรก โดยทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 235 รายที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก ซึ่งมีระยะของโรคมะเร็งมากกว่าระยะ A และได้รับการรักษาด้วยการทำ bilateral orchiectomy พบว่าอุบัติการณ์รวมในระยะเวลา 7 ปีของการเกิดกระดูกหักในส่วนใดส่วนหนึ่ง ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย ADT คิดเป็นร้อยละ 28 และร้อยละ 1 ตามลำดับ และพบว่าในระยะเวลาติดตาม 9 ปี ร้อยละ 48 ของผู้ป่วยที่รักษาด้วย bilateral orchiectomy มีกระดูกหักที่มีสาเหตุจากกระดูกพรุน อย่างน้อย 1 แห่ง เมื่อเปรียบเทียบค่ามวลกระดูกในผู้ป่วยกับคนปกติ (control) พบว่ามีค่าลดลงร้อยละ 17 ในระยะเวลา 64 เดือน สรุปว่าภาวะกระดูกพรุนอาจพบได้ในผู้ชายสูงอายุ การรักษาด้วย ADT อาจช่วยเร่งให้ผู้ชายสูงอายุมีภาวะนี้เร็วขึ้น ในกรณีที่ไม่มีข้อห้ามใดๆ แพทย์ผู้รักษาควรตรวจค่ามวลกระดูกตั้งแต่เริ่มการรักษา ADT เพื่อป้องกันความพิการที่อาจเกิดกับผู้ป่วยในอนาคต

Townsend[20] ได้รายงานในลักษณะเดียวกัน โดยศึกษาย้อนหลังผู้ป่วย 224 รายที่รักษาด้วย GnRH agonist พบว่ามีอุบัติการณ์ของกระดูกหักจากกระดูกพรุน ที่ไม่เกี่ยวข้องกับอุบัติเหตุ และการกระจายของมะเร็ง ร้อยละ 9 หลังเริ่มการรักษาด้วยยา 1 ปี ผู้รายงานได้สรุป อัตราการสูญเสียมวลกระดูกหลังการรักษาด้วย ADT ประมาณร้อยละ 5-10 ต่อปี ในปีแรก และเพิ่มขึ้นในปีถัดไป Maillefert[17] ติดตามผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะ C จำนวน 12 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา synthetic GnRH agonist พบว่า ค่ามวลกระดูกของกระดูกสันหลังและ femoral neck เริ่มลดลงในเดือนที่ 6 (ร้อยละ -3 และ -2.7 ตามลำดับ) เมื่อถึงเดือนที่ 18 ค่ามวลกระดูกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ -7.1) นอกจากนี้ยังพบมีการเพิ่มขึ้นของค่า phosphorus ในกระแสเลือด ซึ่งแสดงถึงการ resorption ของกระดูกตลอด

ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย Modi[21] รายงานผู้ป่วย 26 รายที่ได้รับการรักษาด้วย ADT ที่แตกต่างกัน ทั้งการใช้ยา GnRH agonist, orchiectomy, antiandrogen และ combined androgen blockade โดยวัดมวลกระดูกหลังการรักษา 1 ปี พบว่าร้อยละ 38 มีกระดูกพรุน และร้อยละ 46 มีภาวะกระดูกบาง (osteopenia) ถึงแม้รายงานฉบับนี้ อาจเลือกผู้ป่วยเข้ามาศึกษาไม่ได้นัก แต่ทำให้เห็นภาพของความสัมพันธ์ของภาวะกระดูกพรุนและการรักษา ADT ได้

ในปัจจุบัน ยังไม่มีข้อสรุปว่าการรักษาด้วย ADT วิธีใดทำให้มวลกระดูกลดลงมากที่สุดอย่างไรก็ตามมีความเชื่อว่าการทำ bilateral orchiectomy น่าจะส่งผลเสียต่อกระดูกมากที่สุด[14] แต่รายงานในระยะต่อมา พบว่าการผ่าตัด (surgical castration) ทำให้มวลกระดูกลดลงเร็วในปีแรกเท่านั้น แต่ในปีต่อไป อัตราการสูญเสียมวลกระดูกจะไม่แตกต่างกับการใช้ยา (medical castration)[14]

การรักษา ADT ที่ไม่ส่งผลต่อภาวะกระดูกพรุน

1. Estrogen ดังได้กล่าวก่อนหน้านี้ ถึงบทบาทของฮอร์โมนนี้กับการพัฒนาการของกระดูก โดยฮอร์โมนนี้อาจรักษาหรือเพิ่มระดับมวลกระดูก ทำให้การ turnover ของเซลล์กระดูกเกิดช้าลง Eriksson[16] รายงานการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วย orchiectomy และผู้ป่วยที่รักษา ADT ด้วย estrogen พบว่าผู้ป่วยกลุ่มแรกมีการสูญเสียมวลกระดูกร้อยละ 10 ในปีแรก ขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มหลังสูญเสียเพียงร้อยละ 1 เท่านั้น แต่รายงานนี้ไม่ได้กล่าวถึงผลข้างเคียงและผลระยะยาวของการรักษาด้วย estrogen อย่างไรก็ตาม ความรู้นี้ได้นำไปสู่การค้นคว้าวิจัย estrogen รูปแบบอื่น เพื่อลดผลข้างเคียง เช่น การใช้ PC-SPES ซึ่งเป็น putative estrogenic herbal compound ซึ่งอาจนำมาใช้รักษาในผู้ป่วยโรคนี้ในอนาคต

2. การใช้ยา bicalutamide monotherapy เป็นยาในกลุ่ม nonsteroidal antiandrogen ทำหน้าที่ในการจับ

กับ cytosol androgen receptors ที่เซลล์เป้าหมาย[10] รายงานของ Verhelst[22] ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized control trial (RCT) เปรียบเทียบประสิทธิภาพ ADT ของยา โดยแยกศึกษาผลของฮอร์โมนเฉพาะผู้ป่วย 23 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา bicalutamide monotherapy มีระดับของ luteinizing hormone เพิ่มขึ้นร้อยละ 102 มีระดับ total testosterone เพิ่มขึ้นร้อยละ 66 ค่า free testosterone เพิ่มขึ้นร้อยละ 57 และ estradiol ร้อยละ 66 ในระยะเวลาการรักษา 24 สัปดาห์ โดยมีผลลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนรักษา ในขณะเดียวกันพบว่าผู้ป่วย ADT ที่ใช้ GnRH ทำให้ระดับของ estradiol ลดลงถึงร้อยละ 77 อย่างไรก็ตาม ผลของการศึกษานี้อาจยังไม่สามารถสรุปได้ว่ายานี้ทำให้มวลกระดูกเพิ่มขึ้น แต่การที่ยาไม่ลดระดับของ testosterone (ตารางที่ 5) และเพิ่มระดับของ estrogen อาจส่งผลที่สำคัญในการรักษาความหนาแน่นของมวลกระดูกได้

3. Intermittent androgen blockade (intermittent ADT) เป็นอีกแนวทางในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วย total หรือ continuous androgen blockade พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม intermittent ADT มีคุณภาพชีวิตดีกว่า เนื่องจากไม่ต้องกินยาหรือฉีดยาทุกวัน นอกจากนี้ยังอาจช่วยทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุนช้าลง[23] อย่างไรก็ตามเมื่อศึกษารายละเอียดของผู้ป่วย จะพบว่าไม่มีความแตกต่างของการสูญเสียมวลกระดูก แต่การใช้ intermittent ADT เกิดปัญหาเกี่ยวกับกระดูกพรุนในระยะเวลาานกว่า[23] Higano[24] รายงานการรักษาโดยใช้ combined ADT เป็นระยะเวลา 9 เดือน และหยุดชั่วคราว รอจนค่า PSA เพิ่มขึ้นถึงระดับที่กำหนด และเริ่มการรักษาใหม่อีก 9 เดือน สลับไปเรื่อยๆ พบว่าผลของมวลกระดูกที่กระดูกสันหลังและสะโพกในผู้ป่วย 36 ราย ในระยะก่อนหยุดยาช่วงแรก ลดลงร้อยละ 4.7 และ 2.7 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามมวลกระดูกในระยะหยุดยาจะคงตัว แต่ไม่เพิ่มขึ้น ดังนั้นการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากด้วยวิธีการนี้อาจช่วงยืดเวลาของการสูญเสียมวลกระดูกได้

การป้องกันและการรักษาผู้ป่วยกระดูกพรุนจาก ADT

แม้จะยังไม่มีข้อมูลแน่ชัดในการป้องกันและรักษากระดูกพรุนที่เกิดร่วมกับการรักษา ADT การรักษาเฉพาะ

ต่อมลูกหมากโดยวิธีนี้ยังมีความจำเป็น และให้ผลการรักษาที่ดีในระดับหนึ่ง ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาคควมีความรู้และเข้าใจในการดูแลผู้ป่วย โดยมีหลักการดังนี้

1. การเปลี่ยนพฤติกรรมในชีวิตประจำวัน (life style change) เป็นข้อปฏิบัติพื้นฐานสำหรับผู้สูงอายุทุกคน ไม่เฉพาะสำหรับผู้ป่วยที่รักษาด้วย ADT ได้แก่ การหยุดสูบบุหรี่ การลดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การออกกำลังกายกลางแจ้งแดดที่มีอัลตราไวโอเลตอย่างสม่ำเสมอเพื่อช่วยในการสร้างสารวิตามินดี รับประทานอาหารเนื้อสัตว์น้อยลง และเพิ่มอาหารผักและผลไม้เพื่อรับสาร estrogen จากพืช โดยเฉพาะพืชตระกูลถั่ว รับประทานปลา ซึ่งเป็นแหล่งสำคัญของวิตามินดีมากขึ้น นอกจากนี้ควรดูแลสุขภาพแวดล้อม เช่น ห้องน้ำและพื้นในบ้านไม่ให้ลื่น เพื่อป้องกันการหกล้ม กระดูกหัก การให้คำแนะนำเหล่านี้จะช่วยให้ผู้ป่วยปรับตัว รับกับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นได้ดีขึ้น

2. แคลเซียม ควรได้รับแคลเซียมจากอาหารประจำวัน 1,200-1,500 มิลลิกรัมต่อวัน ในบางกรณีต้องได้รับวิตามิน ดี 400 IU ต่อวันด้วย[10] มีผู้รายงานว่ ปริมาณแคลเซียมที่สูงกว่า 2,000 มก.ต่อวันอาจทำให้อุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมลูกหมากเพิ่มขึ้น[25] เนื่องจากร่างกายเปลี่ยน 25-hydroxy-vitamin D ไปเป็น 1,25 dihydroxyvitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) ซึ่งเป็น active form ได้น้อยลง ซึ่งจากการศึกษาพบว่า 1,25 dihydroxyvitamin D เป็นสารในร่างกยที่ช่วยป้องกัน การเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากและมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่สำคัญ โดยยับยั้งกระบวนการ cellular proliferation และส่งเสริมการ differentiation ของเซลล์ต่อมลูกหมาก[26] อย่างไรก็ตาม ระดับแคลเซียมจากอาหาร 1,200-1,500 มก.ต่อวันไม่มีผลต่อการลุกลามของมะเร็งต่อมลูกหมากที่ผู้ป่วยเป็นอยู่แล้ว[10]

3. Estrogen and SERMs เป็นที่ยอมรับว่า การรักษา ADT ด้วยฮอร์โมน estrogen ไม่ทำให้ BMD ของผู้ป่วยลดลง ข้อมูลนี้นำไปสู่การวิจัยเพื่อนำยานี้มาใช้มากขึ้น Taxel[27] ได้รายงานการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่รับ ADT จำนวน 12 ราย โดยวิธีการ randomized ระหว่างการให้ยา estradiol 1 mg/day กับ placebo เป็นเวลา 9 เดือน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มแรกมีระดับของตัวบ่งชี้ (marker) ของ osteoclast activity ลดลงร้อยละ 28 ถึง 33 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo ขณะนี้ ยาตัวใหม่ในกลุ่ม selective estrogen receptor modulator (SERM) ได้รับการ approved

ในการป้องกันและรักษากระดูกพรุนในผู้หญิงหลังหมดประจำเดือน แต่อยู่ระหว่างการศึกษานำมาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก

4. ยา bisphosphonates เป็นยากลุ่ม pyrophosphate analogues มีฤทธิ์ช่วยลด bone resorption โดยยับยั้งการทำงานและการแบ่งตัวของ osteoclast ยาตัวใหม่ในกลุ่มนี้คือ Zoledronic acid เป็น potent form ของ bisphosphonate ใช้ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ได้รับการ approved ให้ใช้ในผู้ป่วยที่มี hypercalcemia จากการกระจายของมะเร็งชนิดต่างๆ ไปกระดูก เช่น มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านม และ multiple myeloma การศึกษาการใช้ยาในผู้หญิงหลังหมดประจำเดือน พบว่าช่วยเพิ่ม BMD ของกระดูก femoral และสะโพก ได้ร้อยละ 5.1 และ 3.5 ตามลำดับ[28] Smith[29] รายงานการศึกษาแบบ RCT โดยใช้ยานี้ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะ M0 และได้รับการรักษาด้วย ADT โดยมีผู้ป่วย 106 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยรับยา Zoledronic acid ขนาด 4 mg ทุก 3 เดือน และกลุ่มไม่ได้รับยา (placebo group) ติดตามในระยะเวลา 1 ปี พบว่า ค่า BMD บริเวณ lumbar spine ในกลุ่มรับยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 5.6 และ ลดลงร้อยละ 2.2 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

นอกจากนี้ Saad[30] ยังได้รายงานการใช้ยานี้ในผู้ป่วย refractory prostate carcinoma เพื่อป้องกันการเกิด skeleton related event (SRE) ซึ่งหมายถึง pathologic fracture หรือ spinal cord compression โดยติดตามการรักษาเป็นเวลา 2 ปี พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา Zoledronic acid มีอุบัติการณ์ของ SRE น้อยกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทางคลินิก ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากหลายรายที่พบว่า มีทั้งภาวะกระดูกพรุน และ bone metastasis ซึ่งทำให้เกิดปัจจัยเสี่ยงของ SRE เพิ่มขึ้นเท่าตัว การใช้ยากลุ่มนี้อาจมีประโยชน์ในการป้องกันการหักของกระดูก

ในขณะเดียวกัน อาจเพิ่มหรือรักษามวลกระดูกไม่ให้ลดลงเร็วเกินไปอีกด้วย

สรุป

ศัลยแพทย์ยูโรในปัจจุบันมีความจำเป็นต้องรู้เกี่ยวกับภาวะกระดูกพรุนเนื่องจากโรคมะเร็งต่อมลูกหมากที่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม มีพยากรณ์โรคที่ดีพอสมควร ความรู้เรื่องนี้ ถือเป็นส่วนหนึ่งของการดูแลแบบองค์รวม (holistic) เพื่อรักษาระดับคุณภาพชีวิตที่ดีให้กับผู้ป่วย รวมทั้งอาจสามารถป้องกันหรือยืดเวลาของการเกิด bone pain และความพิการทางกระดูก ซึ่งถือเป็นความทุกข์ทรมานอย่างใหญ่หลวง ถึงแม้ยาในกลุ่ม bisphosphonates ซึ่งมีรายงานถึงผลดีในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ ยังมีราคาสูง ถ้าแพทย์มีความรู้และเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ จะสามารถลดเวลาการรักษาที่ไม่จำเป็นในโรงพยาบาล ส่งผลให้ประหยัดค่าใช้จ่ายทั้งในส่วนโรงพยาบาล และของญาติได้

แนวทางการวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง

1. ฐานข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในประเทศไทย รวมทั้งการรักษาด้วย ADT วิธีต่างๆ
2. ฐานข้อมูลค่ามวลกระดูกพื้นฐานของผู้สูงอายุที่ไม่ได้เป็นโรคมะเร็ง
3. อุบัติการณ์การเกิดกระดูกพรุนในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่รักษาด้วย ADT และปัญหา SRE ที่เกี่ยวข้อง
4. การศึกษาแบบ cross sectional เพื่อเปรียบเทียบมวลกระดูกในผู้ป่วยที่รักษาด้วย ADT กับผู้ป่วย age-matched ที่ไม่ได้เป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก
5. การศึกษาแบบ prospective เพื่อหาค่ามวลกระดูกในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากก่อนการรักษาด้วย ADT และติดตามในระยะเวลา 1-2 ปี

References

1. Vootiprux V. Penis and prostate. In: Sriplung H, Sontipong S, Wiangnon S, Vootiprux V, et al. eds. Cancer in Thailand Vol. 3 1995-1997: **Bangkok Medical Publisher** 2003; 53-8.
2. Sriplung H. Annual incidence per 100,000 in male by age group (years) In: Sriplung H, Sontipong S, Wiangnon S, Vootiprux V, et al. eds. Cancer in Thailand Vol. 3 1995-1997: **Bangkok Medical Publisher** 2003; 158-9.
3. Gilsanz V. Accumulation of bone mass during childhood and adolescence. In :Orwell ES, ed. Osteoporosis in men. **San Diego, Calif. Academic**, 1999: 65-85.
4. Conde FA, Aronson WJ. Risk factors for male osteoporosis. *Urologic Oncology: Seminars and original investigation*. 2003; 21: 380-3.
5. National Institute of Health. Consensus Statement Number 4. Bethesda, MD: **National Institute of Health**, 1994.
6. Orwell ES. Osteoporosis in men. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1998; 27: 349-65.
7. Jackson JA , Kleerekoper M. Osteoporosis in men : diagnosis, pathophysiology and prevention. **Medicine** 1990; 69: 137-41.
8. Campion JM , Maricic MJ. Osteoporosis in men . **American Family Physician**. 2003; 67: 1521-6.
9. Amin S, Felson DT. Osteoporosis in men. **Rheum Dis Clin North Am** 2001; 27: 19-47.
10. Smith MR. Osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. **Urology (supplement 3A)** 2002; 60: 79-85.
11. Chang SS. Exploring the effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy on bone health: implications in the management of prostate cancer. **Urology (supplement 6A)** 2003; 62: 29-35.
12. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogen. **J Clin Endocrinol Metab** 1995; 80: 3689-98.
13. Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: Is there a best castration ? **Urology** 2003; 62: 207-13.
14. Ross RW, Small EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. **J.Urol** 2002 ; 167: 1952-6.
15. Diamond T, Campbell J, Bryant C, et al. The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. **Cancer** 1998; 83:1561-6.
16. Eriksson S, Eriksson A, Stege R, et al. Bone mineral Density in patients with prostatic cancer treated with orchidectomy and with estrogens. **Calcif Tissue Int** 1995; 57: 97-9.
17. Maillefert JF, Sibilia J, Michel F. et al. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. **J Urol** 1999; 161: 1219-22.
18. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. **J Urol** 2000; 163: 181-6.
19. Daniell HW. Osteoporosis after orchietomy for prostate cancer. **J Urol** 1997; 157: 439-44.
20. Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, et al. Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostatic carcinoma. **Cancer** 1997; 79: 545-50.
21. Modi S, Wood L, Siminoski, et al. A comparison of the prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in men with prostate cancer on various androgen deprivation therapies: preliminary report. **Proc Am Soc Clin Oncol**, suppl 2001; 167b.
22. Verhelst J, Denis L, Van Vliet P, et al. Endocrine profiles during administration of the new non-steroidal antiandrogen Casodex in prostate cancer. **Clin Endocrinol** 1994; 41: 525-30.
23. Kiratli BJ, Srinivas S, Perkash I, Terris MK. Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. **Urology** 2001; 57(1): 127-32.
24. Higano C, Stephens C, Nelson P, et al. Prospective serial measurements of bone mineral density in prostate cancer patients without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. **Proc Am Soc Clin Oncol**, suppl 1999; 18: 314a abstract.

25. Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, et al. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. **Cancer Res** 1998; 9: 567-82.
26. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Gann PH, et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the physician health study. **Am J Clin Nutr** 2001; 74: 549-54.
27. Taxel P, Fall PM, Albertsen PC, et al. The effect of micronized oestradiol on bone turnover and calciotropic hormones in older men receiving hormonal suppression therapy for prostate cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87: 4907-13.
28. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, et al. Intravenous Zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. **N Engl J Med** 2002; 346: 653-5.
29. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, et al. Randomized controlled trial of Zoledronic acid to prevent bone loss on men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. **J Urol** 2003; 169: 2008-12.
30. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. **J Natl Cancer Inst**. 2002; 94: 1458-68.