

บทความปริทัศน์

Multidisciplinary treatment of prostate cancer

दनัยพันธ์ อัครสกุล

งานศัลยกรรมระบบทางเดินปัสสาวะ โรงพยาบาลราชวิถี

มะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยในยุโรปและอเมริกา และพบบ่อยขึ้นในประเทศหรือในส่วนอื่น ๆ ของโลก การดูแลผู้ป่วยขึ้นกับลักษณะการดำเนินโรคในแต่ละระยะ มะเร็งต่อมลูกหมากมีลักษณะพิเศษ คือ ในระยะโรคที่เหมือนกัน อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตในผู้ป่วยบางราย ในขณะที่ไม่เป็นอันตรายในผู้ป่วยบางราย อุบัติการณ์ทางพยาธิ (histological apparent cancer) พบได้ในชายอายุมากกว่า 75 ปีถึงร้อยละ 42 แม้ว่าจะอันตรายในคนอเมริกา พบได้ร้อยละ 16 แต่อัตราการเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก พบได้ร้อยละ 3.6 เท่านั้น^{1,2} ดังนั้น การรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย แพทย์ต้องประเมินความเสี่ยงว่าผู้ป่วยรายใดมีความเสี่ยงสูงที่โรคจะกระจายอย่างรวดเร็ว ความเป็นไปได้ของความสำเร็จในการรักษา และปัจจัยเสี่ยง หรือภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษาแต่ละชนิด

การประเมินความเสี่ยงต่าง ๆ ทางทางแพทย์ในปัจจุบัน มีการนำ normogram หรือ algorithms มาใช้ในการประเมินผลการรักษา รวมไปถึง ระยะความรุนแรงของโรค (stage) ความร้ายแรงของมะเร็ง (grade) และค่า PSA (prostate specific antigen) ทั้งนี้ รูปแบบ (model) ของการตัดสินใจอาศัยการประเมินผลได้หรือเสีย (gain or loss) ของคุณภาพชีวิตด้วยช่วงชีวิตเป็นค่าเฉลี่ย³

แนวทางการตัดสินใจจะสะท้อนถึงผลได้ผลเสียซึ่งผู้ป่วยจะเป็นผู้ประเมิน เช่น ระดับความกังวลของผู้ป่วย หรือ ระดับการยอมรับในกรณีเกิดภาวะซ้ำ หรือ

เกิดภาวะเลือดออกจากลำไส้ใหญ่ (replication prostate) หรือ การยอมรับที่จะมีชีวิตอยู่ร่วมกับมะเร็งซึ่งไม่ได้รับการรักษา ข้อมูลดังกล่าว จะส่งผลต่อการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมในเวลาที่ย่อยยอมรับได้

สำหรับแพทย์ผู้ให้การรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก มีขั้นตอนที่สำคัญที่สุด คือ การแจ้งให้ผู้ป่วยทราบว่า โรคมีความรุนแรงอยู่ในระยะใด เพื่อนำไปสู่การเลือกวิธีการรักษา และประเมินผลการรักษา ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการเปรียบเทียบในอนาคต

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากจำแนกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ การรักษาผู้ป่วยมะเร็งซึ่งยังไม่มีมีการกระจาย (localized prostate cancer) และการรักษาผู้ป่วยซึ่งมีการกระจายไปยังส่วนอื่น (metastasis prostate cancer) ซึ่งจะได้กล่าวถึงในลำดับต่อไป

• การจำแนกระยะของมะเร็งต่อมลูกหมากชนิดเฉพาะที่

การจำแนกมะเร็งต่อมลูกหมากเป็นระยะต่าง ๆ มี 2 ระบบ ได้แก่ ระบบของ Jewett Whitmore (A, B, C) และ TNM System (ตารางที่ 1)^{4,5}

ลักษณะของมะเร็งเฉพาะที่ (characterization of the local tumor)

ลักษณะของมะเร็งเฉพาะที่ ได้แก่ ตำแหน่ง ขนาด และลักษณะทางพยาธิวิทยา (grade) ของมะเร็งที่พบในครั้งแรก เป็นข้อมูลสำคัญในการพยากรณ์โรค และใช้ระบุ

ความรุนแรงของมะเร็งว่าอยู่ในขั้นใด (staging) ซึ่งเป็นประโยชน์ในการวางแผนการรักษาต่อไป การตรวจทางทวารหนักโดยใช้อัลตราซาวนด์ (TRUS) และ MRI เป็นการตรวจวินิจฉัยเพื่อให้ทราบถึงระยะของมะเร็งได้ดีที่สุดในปัจจุบัน⁶

การทำนายโรคและระยะของมะเร็ง

การทำนายระยะของมะเร็ง: ระยะของมะเร็งทางพยาธิวิทยา (pathologic stage) สามารถระบุได้แน่นอนหลังจากได้เนื้อต่อมลูกหมากทั้งหมดจากการผ่าตัด (radical prostatectomy) ซึ่งจะได้ทั้ง ถุงน้ำเชื้อ (seminal vesicle) และต่อมน้ำเหลือง ทำให้การประเมินระยะของมะเร็งมีความแน่นอนที่สุด ส่วน nomograms เป็น algorithm

ทางคณิตศาสตร์ ได้มาจากรูปแบบทางสถิติ (statistical models) ซึ่งถูกนำมาใช้ประเมินการดำเนินไปของโรค โดยใช้ T stage, Gleason grade จากเนื้อต่อมลูกหมาก และ PSA ก่อนผ่าตัดเพื่อที่จะทำนาย pathologic stage การใช้ staging table เหล่านี้ ใช้กันอย่างกว้างขวางในทางคลินิก⁷

การทำนายการดำเนินไปของโรค: การทำนายระยะของโรคทางพยาธิวิทยาเป็นสิ่งสำคัญมาก ในกระบวนการวางแผนการรักษา ได้แก่ high dose rate brachytherapy, external beam radiation therapy หรือการผ่าตัดอื่น ๆ เพื่อที่จะเก็บ neurovascular bundle อย่างไรก็ดี ผู้ป่วยและแพทย์ไม่ได้สนใจเพียงโอกาสของความสำเร็จ แต่ยังสนใจถึงการกระจายแม้เพียงเล็กน้อยของ

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบ ASCC/UICC 1992 TNM STAGING SYSTEM AND WHITMORE-JEWETT STAGING SYSTEM

TNM 1992	TNM 2002	Whitmore-Jewett	Definitions
T1	T1	A	Clinically inapparent tumor not palpable, nor visible by imaging Tumor an incidental histologic finding
T1a	T1a	A1	< 5 % of tissue resected < 3 chips Tumor an incidental histologic finding
T1b	T1b	A2	>5 % of tissue resected >3 chips
T1c	T1c		Tumor identified by needle biopsy (e.g., for elevated serum PSA)
T2	T2	B	Tumor confined within the prostate
T2a	T2a	B1N B1	Tumor involves half of a lobe or less Palpable nodule < 2 cm and confined to one lobe Palpable nodule < 2 cm and confined to one lobe
T2b	T2b	B2	Tumor involves more than half of a lobe but not both lobes
T2c	T2c	B3	Tumor involves both lobes
T3	T3	C	Tumor extends through and beyond the prostate capsule
T3a	T3a		Unilateral extracapsular extension
T3b	T3a		Bilateral extracapsular extension
T3c	T3b	C1 C 2	Tumor invades seminal vesicle(s) < 6 cm tumor beyond prostatic capsule > 6 cm tumor beyond prostatic capsule
T4	T4		Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles
T4a			Tumor invades bladder neck and/or external sphincter and/or rectum
T4b			Tumor invades levator muscles and/or is fixed to pelvic wall

From Ohori M, Wheeler TM, Scardino PT. The new American Joint Committee on Cancer and International Union against Cancer TNM classification of prostate cancer: Clinicopathologic correlations. Cancer 1994;74:104-114. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. American Joint Committee on Cancer. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002

มะเร็ง (microscopic extent) มีรายงานวิธีการทำนายโอกาสความสำเร็จหรือล้มเหลว ในการรักษามะเร็งโดยใช้ nomogram⁸⁻¹⁰ โดย Kattan และคณะได้นำวิธีการประเมินถึงความเป็นไปได้ของการเกิดมะเร็งใหม่เกินกว่า 5 ปี (free of recurrence > 5 years)¹¹ มาใช้ ในปัจจุบันมี nomograms สำหรับการทำนายโรคด้วยวิธีการผ่าตัด ฉายแสงและฝังแร่ เพื่อทำนายผลการรักษาภายใน 5 ปีได้อย่างมีประสิทธิภาพ¹²

การพิจารณาการจัดการผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก

Medical decision - making หรือการเลือกแนวทางการรักษา ให้เหมาะสมกับช่วงชีวิตที่เหลืออยู่ของผู้ป่วย (life expectancy: อายุ และโรค) ธรรมชาติของมะเร็ง (stage, grade, PSA, biopsy) ประสิทธิภาพ ผลข้างเคียงจากการรักษา (physician preference) และการตัดสินใจของผู้ป่วย (patient preference) ประเด็นสำคัญที่ต้องพิจารณา ประกอบด้วย 3 ส่วน (defining optimal therapy) คือ ลักษณะต่าง ๆ ของมะเร็ง คุณสมบัติ หรือลักษณะของผู้ป่วย และสภาพแวดล้อม¹³

Predicting outcomes หรือการทำนายผลการรักษา มีการเปรียบเทียบการรักษาหลายวิธีทั้งการเฝ้าระวัง (watchful waiting) และการผ่าตัด พบว่า การผ่าตัดมีโอกาสดลดการกระจายของโรค และการเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมลูกหมาก¹⁴ อย่างไรก็ดี ผู้ป่วยบางรายจะได้ประโยชน์อย่างยิ่ง จากการรักษาแบบมุ่งผลสำเร็จ (aggressive treatment) ในขณะที่ผู้ป่วยบางรายได้รับอันตรายและทนทุกข์จากการรักษา ซึ่งทั้งหมดจะขึ้นอยู่กับอายุ สุขภาพ และลักษณะของมะเร็ง¹⁵ การใช้ nomograms จะนำองค์ประกอบสำคัญต่าง ๆ ที่จำเป็นในการทำนายโรค มาใช้ด้วยกัน ซึ่งสามารถทำนายผลการกลับมาเป็นใหม่ของโรค (biochemical progression) หลังจากผ่าตัด¹¹ ฉายแสง¹⁰ และการฝังแร่¹² แต่ยังไม่มีย nomograms ใด ๆ สามารถทำนายการกระจายของมะเร็งหลังจากรักษาโดยวิธีการอื่น ๆ หรือการรักษาโดยวิธีการเฝ้าระวัง (watchful waiting)

Decision analysis หรือการตัดสินใจที่จะรักษาผู้ป่วย โดยใช้วิธีเฝ้าระวัง จะต้องประเมินความเสี่ยง

ประโยชน์และความไม่แน่นอนต่าง ๆ ของวิธีการรักษาควบคู่กันไป การตัดสินใจที่จะรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากจำเป็นต้องเปรียบเทียบความเสี่ยงหลังการผ่าตัดทันที ทั้งอัตราการเสียชีวิต และการเกิดภาวะแทรกซ้อน ปัญหาดังกล่าว มีการนำรูปแบบที่ค่อนข้างจะมีประสิทธิภาพโดยใช้ Markov process^{16,17} ซึ่งพิจารณาจากคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ที่สามารถมีชีวิตอยู่ได้อย่างปกติสุข โดยไม่ได้รับการรักษาใด ๆ และผู้ที่ได้รับการรักษาแต่เกิดปัญหาต่าง ๆ ตามมา

Risk stratification หรือการปรับแต่งความเสี่ยง การเลือกแนวทางการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากจำเป็นต้องปรับแต่งความเสี่ยงต่าง ๆ โดยคำนึงถึงโอกาสที่มะเร็งจะเป็นมากขึ้นหรือร้ายแรงขึ้น ความสำเร็จในการรักษาและความเสี่ยงในการเกิดโรคแทรกซ้อน โดยต้องให้ความสำคัญต่อขนาดของมะเร็ง หรือ สภาพของมะเร็งว่าเป็นชนิด well - to - moderate differentiated type (ความรุนแรงของมะเร็ง) ซึ่งอาจจะโตช้า มีการดำเนินโรคช้าทั้งยังกระจายและเป็นสาเหตุให้เสียชีวิตช้าด้วย¹⁵ ความสำคัญในการพิจารณานี้ จะใช้ระยะ (clinical stage) ระดับ PSA และ Gleason score มาทำการ stratified เป็น risk group ต่าง ๆ (ตารางที่ 2) การใช้ nomogram มาทำนายโรค จะพบว่าผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่ำ (low risk) มีโอกาสปลอดจากมะเร็งมากกว่า ร้อยละ 80 intermediate risk มีโอกาสปลอดจากมะเร็ง ร้อยละ 50-80 high risk มีโอกาสปลอดจากมะเร็ง ร้อยละ 15-50 และ high risk มีโอกาสปลอดจากมะเร็ง น้อยกว่า ร้อยละ 15

แนวทางในการรักษา

กลยุทธ์หลักในการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากควรเป็นแนวทางระยะยาว ที่จะนำไปสู่การปลอดจากโรคมะเร็ง และมีภาวะแทรกซ้อนต่ำ ร่วมกับมีคุณภาพชีวิตที่ดี เมื่อไรก็ตามที่การรักษาโดยวิธีการเฝ้าระวังไม่เหมาะสมกับผู้ป่วย การรักษาอื่น ได้แก่ การผ่าตัด การฉายรังสี และการฝังแร่ ร่วมหรือไม่ร่วมกับการใช้ฮอร์โมนบำบัดต้องถูกนำมาพิจารณาในทันที

การเฝ้าระวัง (active monitoring or watchful waiting)

ตารางที่ 2 แสดง Risk of tumor recurrence for clinically localized and regional prostate cancer

Risk Group	T Stage	Gleason	PSA	Biopsy Findings
Low	1a or 1c and -	2-5 and -	<10 and -	Unilateral <50 %
Intermediate	As above or 1b, 2a	As above or 6, 3+4 = 7	As above <10	Bilateral, <50%
High	As above or 2b, 3a, 3 b	As above or ≥ 4+3	As above or ≥10	As above or >50 %, perineural, ductal
Very High	As above or 4	As above or ≥8	As above or > 20	As above or lymphovascular, neuroendocrine

Radical prostatectomy มีเทคนิคการผ่าตัด 3 วิธี คือ

- Open radical retropubic prostatectomy ซึ่งถือว่าเป็น gold standard ในการรักษา
- Laparoscopic radical prostatectomy
- Robotic-assisted radical prostatectomy

Open radical retropubic prostatectomy

การผ่าตัด radical prostatectomy ถือว่าเป็นวิธีการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากวิธีแรกที่ปรากฏ โดยมีการเริ่มต้นในยุโรปเมื่อปี ค.ศ. 1866¹⁶ หลังจากนั้นได้ถูกนำมาดัดแปลงวิธีการในปี ค.ศ. 1905 ในอเมริกาโดย young¹⁷ เนื่องจากกายวิภาคของต่อมลูกหมากนั้นเข้าใจได้ยาก การผ่าตัดมะเร็งจึงยังเป็นการผ่าตัดที่ไม่สามารถลืมได้ในทางเทคนิค แม้จะมีความพยายามหาวิธีการที่ง่ายกว่ามาใช้แต่ไม่สำเร็จ การใช้ฮอร์โมนในมะเร็งต่อมลูกหมากไม่ได้เป็นการรักษาที่ทำให้มะเร็งหมดไป และมะเร็งทั้งหมดไม่สามารถถูกทำลายได้โดยวิธีการทางรังสีรักษา การใช้ความเร็วหรือพลังงานความร้อน (thermal energy)

Walsh PC ได้ทำการปรับปรุงการผ่าตัด radical prostatectomy เพื่อลดอัตราการเสียเลือด ทำให้สามารถเห็นภาวะกายวิภาคได้ดีขึ้น ส่งผลให้สามารถเก็บเส้นประสาททั้งหลายได้เป็นอย่างดี ทำให้อัตราการแข็งตัวขององคชาตหลังผ่าตัดดีขึ้น เป็นผลให้การผ่าตัด radical prostatectomy ได้ผลการรักษาที่ดี หลังผ่าตัด ผู้ป่วยสามารถควบคุมการกลั้นปัสสาวะได้เป็นอย่างดี ทั้งนี้มีจำนวนผู้ป่วยที่ยังคงมีองคชาตแข็งตัวหลังผ่าตัดเพิ่มมากขึ้น^{18,19} ในช่วงต้นของปี ค.ศ. 1990 การผ่าตัดแบบ laparoscopic approach ได้เริ่มเข้ามามีบทบาท และถือเป็นทางเลือกในการรักษาแบบหนึ่งในปัจจุบัน

ประโยชน์ที่เห็นได้ชัดเจนที่สุดของการทำ radical prostatectomy คือ มีโอกาสในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากให้หาย โดยมีการทำลายเนื้อเยื่อข้างเคียงน้อยที่สุด และได้รับการทำ tumor staging ที่แม่นยำมากที่สุด อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่การรักษาไม่ประสบความสำเร็จ ผู้ป่วยมักจะได้รับการรักษาโดย salvaged radiation therapy

การทำ radical prostatectomy โดยวิธีการเปิดผ่าตัดแบบมาตรฐาน มีประโยชน์หลายประการคือ ศัลยแพทย์ระบบปัสสาวะมีความเคยชินกับวิธีการดังกล่าวมานานแล้ว ดังนั้น จึงมีโอกาสเกิดอันตรายต่อลำไส้ได้น้อย การผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองออกสามารถทำได้ง่าย การเก็บเส้นประสาทสำคัญทำได้ง่าย และโอกาสเกิด positive margin มีน้อย

Laparoscopic radical prostatectomy

การผ่าตัดด้วยกล้อง (laparoscopic approach) เป็นการผ่าตัดที่ยากกว่า ซึ่งในประเทศไทยมีแพทย์ที่สามารถทำได้ค่อนข้างน้อย ประโยชน์ที่ได้รับในทางทฤษฎีคือ เสียเลือดน้อย ภาพที่เห็นขยายใหญ่ทำให้เห็นได้ชัดเจน หลังผ่าตัดมีความเจ็บปวดน้อยกว่า และเวลาพักฟื้นสั้นกว่า อย่างไรก็ตาม ข้อเสียของการผ่าตัดด้วยกล้องมีดังต่อไปนี้ คือ steep learning curve ทำให้เรียนรู้ได้ช้า ภาวะแทรกซ้อนถ้าเกิดขึ้นจะรุนแรงและในระหว่างการเรียนรู้จำเป็นต้องมีผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์สูงอยู่ใกล้ การผ่าตัดมะเร็งต่อมลูกหมากทางกล้องมีอยู่ 2 วิธี คือ ทำการผ่าตัดผ่านช่องท้อง (transperitoneal) และการผ่าตัดนอกช่องท้อง (extraperitoneal) การทำการผ่าตัดผ่านช่องท้องอาจจะทำให้การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองง่ายขึ้น แต่สามารถเกิดอันตรายต่อลำไส้ ท่อไต

เส้นเลือดได้ง่ายกว่า รวมไปถึงอาจเกิดภาวะล้าเลือดตันได้ง่าย การผ่าตัดทางกล้องมักจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้มาก homeostasis จะทำได้ยาก และ การใช้ haemostatic clip มีความลำบาก ความร้อนที่เกิดจาก harmonic scalpel หรือเครื่องจี้ไฟฟ้า อาจเกิดการทำลายอย่างกว้างต่อ cavernous nerves²⁰ แม้ว่าการผ่าตัดจะเสียเลือดน้อยกว่า แต่อาจเกิด postoperative bleeding ได้ง่าย หลังจากลดความดันลมนายในผู้ป่วยลง การเกิดภาวะรอยต่อท่อปัสสาวะติบเกิดขึ้นได้บ่อยเช่นกัน อย่างไรก็ตาม รายงานการเกิดภาวะซ้ำแล้วและรอยต่อท่อปัสสาวะติบ ภายในมือของแพทย์ที่ชำนาญการให้ผลดี เช่นเดียวกับการผ่าตัดแบบเปิด และยังมีรายงานบางฉบับ กล่าวว่าสามารถเก็บเส้นประสาทที่ควบคุมสมรรถภาพทางเพศได้ดีกว่า

Robotic-assisted radical prostatectomy

การผ่าตัดโดยวิธีนี้เรียกว่า remotely controlled laparoscopic surgery หรือเรียกว่า robotic prostatectomy ในปัจจุบันได้รับความนิยมอย่างมาก เป็นผลจากการต่อสู้ทางการตลาดที่ดุเดือดและการผ่าตัดซึ่งช่วยให้แพทย์ผ่าตัดมีความสะดวกสบายในการฝึกหัด และการเย็บร่างกายผู้ป่วย แต่รายงานการควบคุมมะเร็งและผลการรักษายังต้องได้รับการเทียบเคียงกับการรักษาต่อไป

ข้อบ่งชี้และการเลือกผู้ป่วยเพื่อทำการผ่าตัด โดยทั่วไปควรจะมีสุขภาพดี ไม่มีโรคแทรกซ้อนใด ๆ (co-morbid) ซึ่งอาจเกิดความเสี่ยงในการผ่าตัด ผู้ป่วยควรมีชีวิตยืนยาวได้น้อยกว่า 10 ปี และตัวมะเร็งควรจะไม่สามารถทำลายได้โดยวิธีการผ่าตัด อายุเฉลี่ยสูงสุดไม่เกิน 75 ปี

External beam radiotherapy

เป็นวิธีการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากซึ่งได้รับการยอมรับสำหรับมะเร็งเฉพาะที่²¹ ปัจจัยที่ใช้ในการเลือกวิธีการรักษา ได้แก่ ปัจจัยส่วนของมะเร็ง (tumor factors) ซึ่งรวมถึงระยะของโรค Gleason Score และ PSA ปัจจัยของผู้ป่วย (patient factors) ได้แก่ อายุ อาการ สมรรถภาพทางเพศ โรคแทรกซ้อน เช่น โรคระบบลำไส้เล็กส่วนช่วงชีวิตที่คาดว่าจะมีโรคของผู้ป่วย และทางเลือกของผู้ป่วย รวมไปถึงปัจจัยภายนอกอื่น ๆ ได้แก่ การรักษาที่ได้รับการจัดเตรียมเทคนิค และคุณภาพการรักษานั้น ๆ

การรักษาที่มุ่งให้ผู้ป่วยหายขาด จะตัดสินใจบนพื้นฐานที่ว่า โอกาสของโรคจะกระจายออกไป และโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีชีวิตอยู่จนโรคกระจายออกไป ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาสุ่มเปรียบเทียบผลการรักษาแบบฉายรังสีและการผ่าตัด การศึกษาเท่าที่มีบอกได้เพียงว่า ไม่มีความแตกต่างในการรักษาทั้ง 2 วิธี การศึกษาใหญ่ที่สุด เป็นการนำข้อมูลจากศูนย์รักษามะเร็ง 6 แห่งในสหรัฐอเมริกา ได้ติดตามผู้ป่วย 6,877 คน เป็นเวลา 10 ปี จากปี ค.ศ. 1989-1998 พบว่า PSA failure ภายใน 5 ปี ในแต่ละกลุ่มเสี่ยงที่เหมือนกัน แทบไม่มีความแตกต่างกัน ระหว่างวิธีการรักษาที่แตกต่างกัน²² ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่า มีความแตกต่างเล็กน้อยเท่านั้น ในระหว่างการรักษา โดยวิธีการใช้รังสี เทียบกับการผ่าตัดในมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแรก มีการศึกษาในหลายสถาบันร่วมกัน โดยใช้จำนวนผู้ป่วยจำนวน 1,765 คน ในระยะ T1-T2 พบว่าการให้ median dose ของรังสี 69.4 Gy ระหว่างปี ค.ศ. 1988-1995 การควบคุม PSA ไว้ได้หายภายใน 5 ปี คิดเป็นร้อยละ 81 ร้อยละ 68 ร้อยละ 51 และร้อยละ 31 ในผู้ป่วยที่มี PSA น้อยกว่า 10 น้อยกว่า 10-20 น้อยกว่า 20-30 และ มากกว่าหรือเท่ากับ 30 ng/ml สำหรับผู้ป่วย TIC อัตราการควบคุม PSA ได้เป็นร้อยละ 87 และ 47 ตามลำดับที่ PSA น้อยกว่า 20 และมากกว่าหรือเท่ากับ 20 Ng/ml²³

การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสีขึ้นอยู่กับปริมาณรังสี (dose) เทคนิคการฉายแสง ปริมาตรของเนื้อเยื่อปกติ หรือความทนทานต่อรังสีของอวัยวะ ภาวะแทรกซ้อนสามารถแบ่งออกได้เป็น ผลข้างเคียงที่เกิดโดยฉับพลันภายใน 3 เดือน และผลข้างเคียงที่จะเกิดภายหลังฉายรังสี เป็นเวลาหลายเดือนหรือเป็นปี ผลข้างเคียงที่เกิดในช่วงแรก ได้แก่ อาการทางลำไส้ คือ proctitis ภาวะเลือดออก ถ่ายเหลว อาการทางระบบปัสสาวะ ได้แก่ ปัสสาวะบ่อย ปัสสาวะกลางคืน ปัสสาวะแสบขัด หรือปัสสาวะเป็นเลือด การเกิดภาวะแทรกซ้อนชนิดดังกล่าวจะเกิดและหายไปภายใน 2-6 สัปดาห์ หลังเสร็จสิ้นการรักษา สำหรับการให้รังสีจากภายนอก (external beam radiation therapy: EBRT) ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดทางลำไส้ ในระยะยาว เป็น dose-limiting complication มีอาการดังนี้ คือ มีมูกไหลตลอดเวลา ปวดถ่ายอุจจาระและถ่ายอุจจาระบ่อย ถ่าย

อุจจาระเป็นเลือด มีแผลในลำไส้ใหญ่ หรือลำไส้ใหญ่ตีบ ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดกับระบบปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ในระยะยาว ได้แก่ กระเพาะปัสสาวะอักเสบเรื้อรัง ภาวะกลั้นปัสสาวะไม่ได้ มีแผลในกระเพาะปัสสาวะ ปัสสาวะเป็นเลือด ท่อปัสสาวะตีบ หรือองคชาตไม่แข็งตัว การเกิดภาวะองคชาตแข็งตัวไม่ปกติ (erectile dysfunction) หลังการฉายรังสี เกิดได้จากหลายองค์ประกอบด้วยกัน คือ อายุ การทำงานก่อนเริ่มการรักษาโรคของเส้นเลือดเล็ก ๆ ในร่างกาย และประวัติการผ่าตัดในระบบปัสสาวะ มีอุบัติการณ์เกิดอยู่ระหว่างร้อยละ 30-40 การศึกษาในปัจจุบันได้แนะนำว่า การฉายรังสีไปยังบริเวณ penile bulb มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแข็งตัวผิดปกติ²⁴

กลยุทธ์สำคัญในการควบคุมมะเร็งต่อมลูกหมากประกอบด้วย การเพิ่มปริมาณรังสี (prescribed dose) หรือการให้ neo-adjuvant และ/หรือ adjuvant androgen deprivation มีการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่า อัตราของ local control ลดลง เหลือเพียงร้อยละ 62-63 เท่านั้น ในกรณีปริมาณรังสีที่ใช้ต่ำกว่า 60 Gy แต่เพิ่มเป็นร้อยละ 74-80 เมื่อใช้ dose ประมาณ 60-70 Gy และร้อยละ 81-88 ถ้า doses มากกว่า 70 Gy อย่างไรก็ตามการเพิ่ม doses ของรังสีโดยวิธีใช้รังสีจากภายนอกทำให้ภาวะแทรกซ้อนเพิ่มมากขึ้นด้วย วิธีการฉายรังสีโดยใช้เทคนิคใหม่ ได้แก่ 3D CRT (3 dimension conformal radiation therapy) และ IMRT ทำให้สามารถเพิ่มปริมาณรังสีสู่เป้าหมายและป้องกันเนื้อเยื่อปกติได้ ในปัจจุบัน มาตรฐานที่ดีที่สุดในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากโดยวิธีการฉายรังสีคือ 3D CRT

การใช้เทคนิคของ IMRT สามารถจะให้รังสีในปริมาณมาก สำหรับอวัยวะที่มีรูปร่างไม่แน่นอน และหลีกเลี่ยงอวัยวะปกติ จุดประสงค์หลักของ IMRT คือ การให้รังสีมาถึงเป้าหมายให้ได้มากที่สุด ในขณะที่ให้อวัยวะข้างเคียงได้รับรังสีน้อยที่สุด IMRT ใช้วิธีการ planning ใหม่ที่เรียกว่า inverse treatment planning วิธีการดังกล่าว จะให้ความสำคัญต่อบริเวณที่ต้องได้รับปริมาณรังสีน้อยที่สุด และสูงสุดเท่า ๆ กัน ตำแหน่งของผู้ป่วยและการที่ผู้ป่วยจะสามารถนอนนิ่งเพียงใด ระหว่างการให้รังสีในแต่ละครั้งของการรักษา มีความสำคัญมาก ภาวะที่มีอุจจาระในไส้ตรงหรือภาวะว่าง มีผลต่อการขยับ

เคลื่อนไหวของต่อมลูกหมาก กลยุทธ์ในการป้องกันภาวะดังกล่าว คือการให้ยาระบายก่อนการฉายรังสี การสวนอุจจาระ หรือการใช้ endoluminal balloon จะช่วยให้ปัญหาดังกล่าวเบาบางลง

Brachytherapy ("close" therapy)

คือ การวางสารกัมมันตรังสีเข้าไป ภายในหรือเข้าใกล้เนื้อเยื่อหรือมะเร็ง เพื่อวัตถุประสงค์ในการให้การรักษา การค้นพบรังสี X และการที่สามารถทำให้เกิดแร่เรเดียมบริสุทธิ์มาได้สำเร็จ ทำให้เกิดการพัฒนาวិธีการรักษา ชนิดนี้ขึ้นในศตวรรษที่ 20 ในปี ค.ศ. 1913 Pasteau ได้บรรยายถึงการทำ radium needles ใส่เข้าไปในต่อมลูกหมากโดยผ่านทางท่อปัสสาวะ²⁵ ต่อมาในปี ค.ศ. 1922 Young และคณะ ได้ทำ radium ใส่เข้าไปในต่อมลูกหมากผ่านทางฝีเข็มเป็นครั้งแรก ที่โรงพยาบาล Johns Hopkins²⁶ ต่อมาในปี ค.ศ. 1959 Flocks แห่งมหาวิทยาลัย Iowa ได้ใช้ทอง Au 198 เป็น permanent brachytherapy ใส่ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก²⁷

ในปี ค.ศ. 1972 Whitmore จาก Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ได้นำเอา iodine 125 มาใช้เป็น brachytherapy²⁸ โดยใช้วิธีการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองออกก่อนทำการ implantation ผ่านทาง retropubic approach วิธีการที่ดีที่สุดจนเป็น gold standard ในปัจจุบัน คือวิธีการ transrectal ultrasound (TRUS) guided transperineal implantation ซึ่งรายงานในปี ค.ศ. 1983 โดย Holm และคณะ²⁹ วิธีนี้ทำให้สามารถได้ตำแหน่งของเข็มที่ใส่แร่เข้าไปในต่อมลูกหมากได้อย่างแม่นยำกว่าวิธีการ retropubic approach ทำให้ภาวะแทรกซ้อน และต้นทุนการรักษาลดลงอย่างมาก

Isotopes และชนิดของ isotopes มีการแบ่งตามชนิดของสารกัมมันตรังสีที่ใช้ในการฝังแร่เป็น 2 ชนิด คือ transient seeds implantation คือแร่ที่มีการปล่อยน้ำในร่างกายนของผู้ป่วยเป็นการชั่วคราว มักจะเป็นแร่ที่มีการปลดปล่อยพลังงานมากในช่วงระยะเวลาสั้น ได้แก่ iridium 192 บางครั้งเรียกว่า high dose rate brachytherapy และ permanent seeds implantation หรือวิธีการใส่แร่เข้าในร่างกายน และปล่อยให้แร่ชนิดนั้นอยู่อย่างถาวร มักเป็นแร่ที่มีการปลดปล่อยพลังงานน้อยแต่ระยะเวลานาน

แร่ที่มีอยู่หลายชนิด บางครั้งเรียกว่า low dose rate brachytherapy ได้แก่ iodine-125 และ palladium-103 เท่าที่มีการนำมาใช้ในโรงพยาบาลราชวิถีคือ iodine-125 (125I) มีช่วงครึ่งชีวิตประมาณ 60 วัน และปลดปล่อยพลังงาน 27 keV และ Palladium-103 (103Pd) มีการนำมาใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1986 เนื่องจากมีช่วงครึ่งชีวิตสั้นเพียง 17 วัน และปลดปล่อยพลังงานได้ 21 keV โดยตามทฤษฎีแล้ว 103 Pd จะมีการลดลงของพลังงานที่ขอบของเนื้องอก ในที่นี้คือ ต่อมลูกหมากเร็วมาก ทำให้การทำลายเนื้อเยื่อปกติค่อนข้างต่ำ ไม่มีรายงานการเปรียบเทียบผลการรักษาของทั้ง 125I และ 103Pd และผลการรักษา การควบคุมค่า PSA ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากแบบ random control³⁰ ปริมาณรังสีที่ได้ มีการแนะนำจาก American Association of Physicists in Medicine สำหรับ 125I และ 103Pd คือ 145 Gy และ 124 Gy ตามลำดับ³¹

แนวทางเลือกในการรักษา (treatment option) ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีลักษณะเป็นกลุ่มเสี่ยงต่ำ (low risk or favourable risk) มีข้อพิสูจน์ชัดเจนแล้วว่า permanent interstitial brachytherapy ให้ผลในการรักษาที่ดี ผลในการควบคุม 5-10 ปี biochemical control rate ในกลุ่ม low risk ประมาณร้อยละ 65 ถึง 93 โดยใช้ 125I และ 103Pd³² ซึ่ง American Brachytherapy Society แนะนำการใช้ monotherapy ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เท่านั้น แร่

ที่มีการปลดปล่อยพลังงานมากที่เรียกว่า high dose rate brachytherapy (HDR) โดยการใช้ 192Ir ซึ่งปลดปล่อย รังสีแกมมา 100 keV มีพลังงานในการทะลุทะลวงสูงกว่า 125I และ 103Pd

Martinez และคณะได้บรรยายถึงเทคนิคการทำโดยการวางเข็มข้างในต่อมลูกหมาก ภายใต้การชี้แนะจาก ultrasound ผ่านทางทวารหนัก (TRUS) และการคำนวณปริมาณรังสีในแต่ละเข็มโดยการใช้ intraoperative dosimetric treatment plan ซึ่งอาศัย online optimization software program³³ 192Ir ถูกส่งผ่านเข้าสู่เข็ม โดยอาศัย computer-controlled remote afterloader ตาม prescribed treatment time period (ประมาณ 10-15 นาที) ปริมาณรังสีที่ปลดปล่อยจะขึ้นอยู่กับระยะเวลาเดินทางของ 192 Ir ซึ่งเรียกว่า dwell time หลังจากเวลาที่กำหนดหมดลง จะไม่มีสารรังสีเหลืออยู่ในร่างกายผู้ป่วยเลย

โดยสรุป smart seed technique ของ conformal HDR brachytherapy มีข้อดีกว่า LDR เนื่องจากสามารถลดระยะเวลาให้รังสีจากสัปดาห์เป็นนาที ตำแหน่งของแร่ และ dwell times จะมีความแน่นอนแม่นยำกว่า ทำให้การกระจายของรังสีเกิดได้ดีกว่า การเกิด seed migration พบได้น้อยมาก Yoshioka และคณะได้รายงานผลของ 3 ปี biochemical free rates สำหรับกลุ่มความเสี่ยงต่ำเป็นร้อยละ 94 และความเสี่ยงสูงเป็นร้อยละ 55³⁴

ตารางที่ 3 แสดง timeline of prostatic brachytherapy

Early 1900s	Radium needles, transperineal approach
1950s	Permanent gold - 198 seeds
1960-1980s	Permanent iodine - 125 seeds, retroperbic approach (free hand)
1980s	Transrectal ultrasound and template guided approach
1986	Introduction of PSA
Early 1990s	High dose rate iridium - 192 brachytherapy
1996	ASTRO criteria

ในกลุ่มผู้ป่วยที่จัดเป็น unfavourable risk หรือ locally advanced prostate cancer วิธีการรักษาทางเลือกยังคงไม่ชัดเจน ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 กลยุทธ์ในการรักษาผู้ป่วย unfavourable risk หรือ locally advanced diseased

-
- Brachytherapy with supplemental EBRT
 - Dose escalating 3-D conformal radiotherapy
 - Conformal HDR brachytherapy boost plus EBRT
 - Neoadjuvant hormonal therapy plus EBRT
 - Neoadjuvant and adjuvant hormonal therapy plus conformal HDR brachytherapy
-

อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด (radical prostatectomy) และ low dose EBRT (monotherapy หรือ adjuvant) ต่ำเกินไป^{35,36} การฝังแร่จึงได้ถูกนำมาช่วยในการรักษาร่วมกับการฉายรังสีเพื่อมุ่งจะรักษา periprostatic tissue แต่ยังไม่มียังข้อมูลไปถึงประโยชน์ชัดเจนนัก

แนวคิดในการใช้ HDR brachytherapy เพื่อรักษา มะเร็งต่อมลูกหมาก เกิดจากการที่ HRR สามารถนำ ปริมาณรังสีที่สูงพอเข้าสู่เป้าหมาย โดยการใช้ stepping source (192Ir) ปรับเปลี่ยนความยาวของระยะเวลา แหล่งพลังงานดังกล่าวจะอยู่ในแต่ละ dwell position ทั้งนี้ การทำ HDR ของต่อมลูกหมาก จะต้องใช้อย่างน้อย 2 large radiation fraction ภายในช่วงเวลาสั้น ๆ ความแตกต่างของวิธีดังกล่าว จาก permanent seed เป็นทั้ง radiobiological และ dosimetrical effect

HDR dose rate จะสามารถปล่อยพลังงานสูงกว่า permanent seed ถึง 1,000 เท่า และสามารถคาดเดาได้ว่าจะมีการทำลายเนื้อเยื่อที่ sensitive ต่อ large radiation function size เช่น late responding normal tissue สำหรับมะเร็งในอวัยวะหลายส่วน การฉายรังสีในปริมาณ เท่ากัน จะมีผลทำลายเนื้อเยื่อปกติมากกว่ามะเร็ง วิธีการแก้ไข คือ พยายามทำให้เนื้อเยื่อปกติแยกห่างจากรังสีให้ได้มากที่สุด สำหรับมะเร็งต่อมลูกหมาก มีความเชื่อว่าเป็น

มะเร็งที่ sensitive ต่อรังสี โดยเฉพาะหากมีปริมาณมาก ในแต่ละครั้ง (large dose per fraction) ซึ่งสามารถแสดงผลเป็นอัตราส่วน low alpha-beta (เนื้อเยื่อที่มี low alpha-beta ratio จะถูกทำลายโดย large fraction มากกว่า higher alpha-beta fraction) ถ้าอัตราส่วน alpha-beta ของเนื้อเยื่อปกติต่ำกว่ามะเร็ง รังสีที่มีปริมาณมากต่อครั้งหรือ HDR จะมีแนวโน้มทำลายเนื้อเยื่อปกติมากกว่า แต่ผลทางธรรมชาติ มะเร็งต่อมลูกหมากมีอัตราส่วน alpha-beta น้อยกว่าเนื้อเยื่อปกติมาก ทำให้ HDR มีแนวโน้มจะทำลายเนื้อเยื่อปกติต่ำกว่า ดังนั้น HDR หรือ hypofractionated external beam regimen จึงให้ผลในการควบคุมมะเร็งได้ดีกว่า conventional treatment และมีภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวน้อยกว่า³⁷

ประโยชน์ของ HDR brachytherapy มีข้อได้เปรียบของ HDR เหนือกว่า LDR ใน 3 ข้อใหญ่คือ

- practical advantage
- physical advantage
- biological advantage

Practical advantage คือ ไม่มีสารกัมมันตรังสีเหลืออยู่ หรือให้สัมผัสถูก ไม่มีความเสี่ยงของการที่แร่จะหลุดหายไป เนื่องจากเป็น temporary procedure ในทุกศูนย์กลางการฉายรังสีจะมี 192Ir afterloading อยู่แล้ว

Physical advantage คือความสามารถที่จะวาง afterloading catheter ไม่เพียงแต่เข้าไปใน prostate capsule เท่านั้น แต่ยังสามารถเข้าไปยัง extraprostatic tissue, bladder base และ seminal vesicle ด้วย กระบวนการดังกล่าวทำให้สามารถวางแผนให้รังสีเข้าสู่ clinical target volume (CTV) ได้ง่าย กระบวนการนี้ยังสามารถป้องกันการเคลื่อนตัวของต่อมลูกหมากได้ดีกว่า IMRT และไม่มีความจำเป็นต้องเพิ่ม margin expanding ให้ CTV

Biological advantage คือความสามารถในการให้ intermittent high dose per fraction radiotherapy ได้ ความสามารถในการให้ high dose per fraction ได้ ทำให้ HDR มีประสิทธิภาพเหนือกว่า external beam radiotherapy หรือ LDR

ข้อบ่งชี้ในการฝังแร่ ประกอบด้วย

- LDR brachytherapy มีการใช้ LDR ในยุโรปเป็นจำนวนมาก โดยส่วนใหญ่ใช้ในในกลุ่ม early low risk patients และมักจะต้องมี PSA น้อยกว่า 10 ng/ml, Gleason Score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6, stage น้อยกว่าหรือเท่ากับ T2 โดย IPSS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 และขนาดของต่อมลูกหมากต้องโตกว่า 20 ml แต่เล็กกว่า 50 ml³⁸

- HDR brachytherapy มีความพยายามจะวางแนวทางในการใช้ เพื่อประโยชน์ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก GEC ASTRO group ได้ตีพิมพ์แนวทาง ดังนี้ ผู้ป่วยที่มีค่า PSA สูง แต่ไม่พบการกระจายของมะเร็งไม่ว่าจะเป็น Gleason score ใด และ stage T1b-T3b

การเลือกวิธีนี้มี exclusive criteria คือ ปริมาตรต่อมลูกหมากโตกว่า 60 ml, infiltration of the bladder neck มีอาการ obstruction ชัดเจน หรือ public arch มารบกวนการวางเข็ม และผู้ป่วยซึ่งขึ้นขาหยั่งให้วางยาสลบไม่ได้³⁹

เทคนิคการฝังแร่เข้าในร่างกายผู้ป่วย แบ่งได้เป็น 4 ขั้นตอน

- placement of catheter into the target
- acquisition of images with the catheters in place
- treatment planning based on these images
- treatment delivery

การฝังแร่มีข้อบ่งชี้ชัดเจนทั้งชนิด LDR และ HDR แต่ดูเหมือน HDR จะมีข้อได้เปรียบและเป็นวิธีการหนึ่งของการทำ conformal dose escalation ซึ่งมีประโยชน์มากในการให้ปริมาณรังสีที่สูง และให้ผลข้างเคียงต่อเนื้อเยื่อปกติน้อย ข้อเสียเปรียบคือเป็น invasive procedure อย่างไรก็ตาม การทำ HDR ยังเป็นเพียงวิธีการในช่วงเริ่มต้นเท่านั้น

การรักษาผู้ป่วยแบบเฝ้าระวัง (conservative management) ประกอบด้วย 2 วิธีการ คือ watchful waiting และ/หรือ active monitoring (active surveillance)

watchful waiting (WW) เป็นวิธีการเฝ้าดูแลผู้ป่วยที่ยังไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจง จนกระทั่งมะเร็งมีการกระจาย จึงให้การรักษาแบบประคับประคองต่อไป (palliative treatment) โดยทั่วไป การรักษาในระยะหลัง (deferred treatment) จะใช้ในการรักษาผู้ป่วยซึ่งอาจมีชีวิตยืนยาวน้อยกว่า 10 ปี และมี Gleason Score 2-5 เนื่องจากมีความเชื่อว่า ผู้ป่วยจะเสียชีวิตไปก่อนที่มะเร็งจะพัฒนาต่อไป

active monitoring or active surveillance (AS) เป็นการให้การรักษาที่ช้ากว่าปกติ โดยจะรอจนกระทั่งมะเร็งพัฒนาต่อไป (delayed primary treatment) ซึ่งมักจะไม่ได้นำมาใช้ในผู้ป่วยที่มีช่วงชีวิตยืนยาว (long life expectancy) อย่างไรก็ตาม AS ได้ถูกนำมาใช้มากขึ้นในปัจจุบัน ในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยลง แต่มี low-volume, low or intermediate grade tumor เพื่อเป็นการหลีกเลี่ยงหรือยืดระยะเวลาที่จะเริ่มให้การรักษาแบบเฉพาะเจาะจง

มีความพยายามที่จะหา model ซึ่งทำนายความรุนแรงของมะเร็ง เพื่อหาวิธีการรักษาที่เหมาะสม Epstein และคณะ (1994, 1998) ได้เสนอ model ของมะเร็งที่ไม่มีนัยสำคัญ (insignificant cancer) คือ มะเร็งที่มีขนาดของน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.2 ml, Gleason score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 และอยู่เฉพาะในต่อมลูกหมาก ทั้งนี้ ลักษณะที่พบก่อนผ่าตัด ไม่ควรมี Gleason pattern 4 หรือ 5 ขึ้นเนื้อ PSA density น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.1 Ng/ml และพบผลมะเร็งน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3/6 ของ total score และไม่มี cores ใด มีมะเร็งมากกว่าร้อยละ 50 ของความยาวชิ้นเนื้อ และไม่ควรรยาวกว่า 3 mm, PSA density น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.15 Ng/ml

หลังจากคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่กระบวนการ AS แล้ว ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจ PSA ทุก 6 เดือน และ DRE ร่วมกับการทำ biopsy ทุกปี การรักษาแบบเฉพาะเจาะจงเริ่มขึ้นเมื่อพบว่ามี Gleason pattern 4-5 มีมะเร็งมากกว่าหรือเท่ากับ 2 biopsy cores และมากกว่าร้อยละ 50 ของ biopsy cores

แนวคิดของ AS เกิดจากความเชื่อที่ว่า มีการเกิด overdiagnosis ขึ้น เป็นผลมาจากการใช้ PSA มา screen หามะเร็งต่อมลูกหมาก overdiagnosis หมายถึง การค้นพบมะเร็งในผู้ที่อาจไม่เคยเกิดปัญหาของมะเร็งนั้น



เลยตลอดชีวิต ในปี ค.ศ. 2002 Etzioni และคณะ และ ในปี ค.ศ. 2003 Draisma และคณะ รายงานว่า ร้อยละ 30-50 ของผู้สูงอายุถูกวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็น overdiagnosis อย่างไรก็ตาม overdiagnosis ไม่ควรนำมาใช้กับผู้ป่วยที่มีอายุน้อย⁴⁰

การรักษา มะเร็งต่อมลูกหมาก ยังมีการรักษาทางเลือกอื่น ซึ่งยังไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ เนื่องจากการรักษา มะเร็งต่อมลูกหมาก ต้องดูแลทั้งอัตราการรอดชีวิต และ/หรือ คุณภาพชีวิตควบคู่กันไปอย่างต่อเนื่อง

เอกสารอ้างอิง

1. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. J Urol 2002;167(4): 1664-9.
2. Do V, Choo R, De Boer G, et al. The role of serial free/total prostate-specific antigen ratios in a watchful observation protocol for men with localized prostate cancer. BJU Int 2002;89(7):703-9.
3. Stephenson AJ, Aprikian AG, Souhami L, et al. Utility of PSA doubling time in follow-up of untreated patients with localized prostate cancer. Urology 2002;59(5):652-6.
4. Ohori M, Wheeler TM, Scardino PT. The New American Joint Committee on Cancer and International Union Against Cancer TNM classification of prostate cancer. Clinicopathologic correlations. Cancer 1994; 74(1): 104-14.
5. Beahrs O, Henson D, Hutter R, et al. American Joint Committee on Cancer: Manual for staging of cancer, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992.
6. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. J Urol 2002;167 (2 Pt 1):528-34.
7. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. Jama 1997;277(18):1445-51.
8. Duchesne GM, Bloomfield D, Wall P. Identification of intermediate-risk prostate cancer patients treated with radiotherapy suitable for neoadjuvant hormone studies. Radiother Oncol 1996;38(1): 7-12.
9. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. Cancer 1997;79(7):1370-80.
10. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. J Clin Oncol 2000;18(19):3352-59.
11. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90(10):766-71.
12. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. Urology 2001;58(3):393-99.
13. Kattan MW, Cowen ME, Miles BJ. A decision analysis for treatment of clinically localized

- prostate cancer. *J Gen Intern Med* 1997; 12(5):299-305.
14. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347(11): 781-9.
 15. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):975-80.
 16. Kuchler H. *Über Prostatavergro Berungen*. Deuttsuk Klin;1866:458.
 17. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. *Johns Hopkins Hop. Bull*, 1905. *J Urol* 2002;16: 315-21.
 18. Walsh PC. Patient-reported continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *J Urol* 2000;164(1):242.
 19. Kundu SD, Roehl KA, Eggner SE, et al. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 2004;172(6, part 1 of 2): 2227-31.
 20. Ong AM, Su LM, Varkarakis PC, et al. Nerve sparing radical prostatectomy: effects of hemostatic energy sources on the recovery of cavernous nerve function in a canine model. *J Urol* 2004;172(4 part 1):1318-22.
 21. Parker CC, Dearnaley DP. Radical radiotherapy for prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(3):161-9.
 22. Vicini FA, Martinez A, Hanks G, et al. An interinstitutional and interspecialty comparison of treatment outcome data for patients with prostate carcinoma based on predefined prognostic categories and minimum follow-up. *Cancer* 2002;95(10):2126-35.
 23. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999;281(17):598-604.
 24. Kiteley RA, Lee WR, deGuzman AF, et al. Radiation dose to the neurovascular bundles or penile bulb does not predict erectile dysfunction after prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2002;1(2):90-4.
 25. Pasteau D. The radium treatment of cancer of the prostate. *Arch Roentgenol Ray* 1913; 28:396.
 26. Young H. Technique of radium treatment of cancer of the prostate and seminal vesicles. *Surg Gynecol Obstet* 1922;34:93-8.
 27. Flocks R, Kerx H, Elkins H, et al. The treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radioactive gold: A follow up report. *J Urol* 1959;71:628-33.
 28. Whitmore W, Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation of iodine - 125 in the treatment of prostates cancer. *J Urol* 1972;108:918-20.
 29. Holm H, Jaal N, Pederson J, et al. Transperineal seed implantation in prostate cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983; 130:283-6.
 30. Cha C, Potters L, Ashley R, et al. Isotope selection for patients undergoing prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:391-5.
 31. Nath R, Anderson LL, Luxton G, et al. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM radiation therapy committee task group No



- 43 Med Phys 1995;22:209-34.
32. Stone NN, Stock RG, Permanent seed implantation for localized adenocarcinoma of the prostate. Curr Uro Rep 2002; 3: 201-6.
33. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, et al. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage of prostate cancer: a feasibility report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:61-9.
34. Yoshioka Y, Takayuki N, Yoshida K, et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: a retrospective analysis with special focus intolerance and chronic toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:213-20.
35. Morgan WR, Bergstralh EJ, Zincke H. Long term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage (CT3) prostate cancer. Urology 1993;41:133-20.
36. Hanhs GE, Diamond JJ, Krall JM, et al. A ten-years follow up of 682 patients treated for prostate cancer with radiation therapy in the United States. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987;13:499-505.
37. Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, et al. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:1093-104.
38. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantaion for localized prostate cancer. Radiother Oncol 2000;57:315-21.
39. Kovacs G, Potter R, Loch T, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendation on temporaty brachytherapy using stepping sources for localized prostate cancer Radiother Oncol 2005;74:137-48.
40. Catalona WJ, Han M, Definitive therapy for localized prostate cancer - an overview. In: Wein AJ (eds) Campbell's urology, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders 2007: P2933-4.