



Multidisciplinary Treatment of Prostate Cancer

คณัณพ์ อัครสกุล พ.บ.

มะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยในยุโรปและอเมริกา ในขณะที่เริ่มเป็นมะเร็งที่พบบ่อยขึ้นในประเทศหรือในส่วนอื่นๆ ของโลก การดูแลผู้ป่วยดังกล่าวได้รับอิทธิพลจากลักษณะการดำเนินไปของโรคเป็นกรณีๆ ไป โดยมะเร็งต่อมลูกหมากมีลักษณะพิเศษคือ เป็นโรคที่มีอันตรายถึงแก่ชีวิตในผู้ป่วยบางราย และอาจไม่เป็นอันตรายในผู้ป่วยอีกหลายๆ ราย อุบัติการณ์ทางพยาธิ (histological apparent cancer) สามารถพบได้ในชายอายุ ≥ 75 ปีถึงร้อยละ 42 โดยอัตราเสี่ยงในคนอเมริกาพบได้ร้อยละ 16 แต่อัตราการเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากนี้ พบได้ร้อยละ 3.6 เท่านั้น^[1,2] ดังนั้นการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วย จึงขึ้นอยู่กับการประเมินความเสี่ยงว่าผู้ป่วยรายใดมีความเสี่ยงสูงที่โรคจะกระจายอย่างรวดเร็ว มากกว่าช่วงชีวิตที่เหลืออยู่ ความเป็นไปได้ของความสำเร็จในการรักษา และปัจจัยเสี่ยงหรือภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นเนื่องจากการรักษาแต่ละชนิด

มีการประเมินความเสี่ยงต่างๆ ทางการแพทย์ในปัจจุบัน โดยมีการนำ nomogram หรือ algorithms ใช้ในการประเมินผลการรักษา ซึ่งรวมไปถึง ระยะความรุนแรงของโรค (stage) ความร้ายแรงของมะเร็ง (grade) และค่า PSA (prostate specific antigen) ทั้งนี้ รูปแบบ (model) ของการตัดสินใจจะอาศัยการประเมินผลได้หรือเสีย (gain

or loss) ของคุณภาพชีวิตปรับด้วยช่วงชีวิตเป็นค่าเฉลี่ย^[3]

แนวทางการตัดสินใจจะสะท้อนถึงผลได้ผลเสียซึ่งผู้ป่วยจะเป็นผู้ประเมิน ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยมีความกังวลมากน้อยหรือการยอมรับได้เพียงใดหากเกิดภาวะซ้ำร้าย หรือเกิดภาวะเลือดออกจากลำไส้ใหญ่ (replication prostate) หรือมีชีวิตอยู่ร่วมกับมะเร็งซึ่งไม่ได้รับการรักษาได้หรือไม่ โดยวัตถุประสงค์หลักต่อมาคือ การเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมในเวลาที่ผู้ป่วยยอมรับได้

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากจะแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ การรักษาผู้ป่วยมะเร็งซึ่งยังไม่มีกระจาย (localized prostate cancer) และการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีการกระจายไปยังส่วนอื่น (metastasis prostate cancer) ซึ่งจะได้กล่าวถึงในลำดับต่อไป

A) การจัดแบ่งระยะของมะเร็งต่อมลูกหมากชนิดเฉพาะที่

ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก ขั้นตอนที่สำคัญที่สุดของการรักษาคือ การแจ้งให้ผู้ป่วยทราบว่ามีความรุนแรงอยู่ในระยะเท่าใด เพื่อจะนำไปสู่การเลือกวิธีการรักษา เพื่อจะได้ประเมินผลการรักษา อันจะเป็นประโยชน์ต่อการเปรียบเทียบในอนาคต

ระบบการแบ่งมะเร็งต่อมลูกหมากเป็นระยะต่างๆ มี 2-3 ระบบด้วยกันคือ ระบบของ Jewett Whitmore (A, B, C, D) และ TNM System (ตารางที่ 1)[4,5]

1) ลักษณะของมะเร็งเฉพาะที่ (characterization of the local tumor) คือ ส่วนสำคัญในการประเมินลักษณะของมะเร็งที่ยังไม่มีการกระจายคือ ตำแหน่ง, ขนาด และลักษณะทางพยาธิ (gone, grade) ของมะเร็งที่พบในครั้งแรกซึ่งจะให้ข้อมูลเกี่ยวกับการพยากรณ์โรค และข้อมูลของมะเร็งว่าอยู่ในขั้นใด (staging) ซึ่งเหล่านี้จะเป็นประโยชน์อย่างมากในการวางแผนการรักษาในระยะยาว การตรวจโดยใช้อัลตราซาวด์ (TRUS) และ MRI เป็นการตรวจวินิจฉัยให้ทราบถึงระยะของมะเร็งได้อย่างดีที่สุด[6]

2) การทำนายโรคและระยะของมะเร็ง

2.1 การทำนายระยะของมะเร็ง: ระยะของมะเร็งทางพยาธิ (pathologic stage) จะสามารถบอกได้แน่นอนหลังจากได้เนื้อต่อมลูกหมากทั้งหมดจากการผ่าตัด (radical prostatectomy) ซึ่งจะได้ทั้งถุงน้ำเชื้อ (seminal vesicle) และต่อมน้ำเหลือง ทำให้การประเมินระยะของมะเร็งแน่นอนที่สุด ส่วน nomograms เป็น algorithm ทางคณิตศาสตร์ ได้มาจากรูปแบบทางสถิติ (statistical models) ซึ่งถูกนำมาใช้ประเมินการดำเนินไปของโรค Partin โดยเป็นการพัฒนา algorithm โดยใช้ T stage, Gleason grade จากเนื้อต่อมลูกหมาก และ PSA ก่อนผ่าตัดเพื่อที่จะทำนาย pathologic stage การใช้ staging table เหล่านี้ใช้กันอย่างกว้างขวางในคลินิก[7]

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

2.2 การทำนายการดำเนินไปของโรค: การทำนายระยะของโรคทางพยาธิวิทยาเป็นสิ่งสำคัญมากในกระบวนการ clinical decision making ซึ่งมีส่วนอย่างมากต่อการตัดสินใจทำ intensive therapy อื่นๆ อันได้แก่ high dose rate brachytherapy, external beam radiation therapy หรือการผ่าตัดอื่นๆ เพื่อที่จะเก็บ neurovascular bundle อย่างไรก็ดี การบ่งบอกจะทำได้เพียงระยะของมะเร็งทางพยาธิวิทยา ซึ่งช่วยบอกเพียงการทำนายโรคเท่านั้น ซึ่งผู้ป่วยและแพทย์ไม่ได้สนใจเพียงโอกาสของความสำเร็ แต่ยังสนใจถึงการกระจายแม้เพียงเล็กน้อยของมะเร็ง (microscopic extent) มีการตีพิมพ์ถึงวิธีการทำนายโอกาสความสำเร็จหรือล้มเหลว ในการรักษามะเร็งโดยใช้ nomogram [8-10] Kattan และคณะได้นำวิธีการประเมินถึงความเป็นไปได้ของการเกิดมะเร็งใหม่เกินกว่า 5 ปี (free of recurrence >5 years)[11] มาใช้ โดยในปัจจุบัน มี nomograms สำหรับการทำนายโรคด้วยวิธีการผ่าตัด ฉายแสงและฝังแร่ เพื่อทำนายผลการรักษาภายใน 5 ปีได้อย่างค่อนข้างมีประสิทธิภาพ [12]

3) การพิจารณาการจัดการผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก

3.1 Medical decision - making หรือการเลือกวิธีแนวทางการรักษาให้ขึ้นกับช่วงชีวิตที่เหลืออยู่ของผู้ป่วย (life expectancy: อายุ และโรค) ธรรมชาติของมะเร็ง (stage, grade, PSA, biopsy, ผลลัพท์) ประสิทธิภาพผลข้างเคียงจากการรักษาในมือของแพทย์ผู้ดูแล (physician preference) และการตัดสินใจของผู้ป่วย (patient preference) จุดสำคัญที่สุดที่นำมาใช้ในการพิจารณาการรักษา มีอยู่ 3 ส่วนที่สำคัญ (defining optimal therapy) คือ ลักษณะต่างๆ ของมะเร็ง คุณสมบัตินี้ หรือลักษณะของผู้ป่วย และสภาพแวดล้อม[13]

3.2 Predicting outcomes หรือการทำนายผลการรักษา มีการเปรียบเทียบการรักษาหลายวิธีทั้งการเฝ้าระวัง (watchful waiting) และการผ่าตัด พบว่าการผ่าตัดมีโอกาสที่จะลดการกระจายของโรค และการเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมลูกหมาก[14] อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยบางรายจะได้ประโยชน์อย่างยิ่งจากการรักษาแบบมุ่งผลสำเร็จ (aggressive treatment) ในขณะที่ผู้ป่วยบางรายได้รับอันตรายและทรมานจากการรักษา ซึ่งทั้งหมดจะขึ้นอยู่กับอายุ สุขภาพ และลักษณะของมะเร็ง[15] การใช้ nomograms จะนำองค์ประกอบสำคัญต่างๆ ที่จำเป็นในการทำนายโรคมารวมใช้ด้วยกัน ซึ่ง

สามารถทำนายผลการกลับมาเป็นใหม่ของโรค (biochemical progression) หลังจากผ่าตัด[11] ฉายแสง[10] และการฝังแร่[12] แต่ยังไม่มีย nomograms ใดๆ สามารถทำนายการกระจายของมะเร็งหลังจากรักษาโดยวิธีการอื่นๆ หรือการรักษาโดยวิธีการเฝ้าระวัง (watchful waiting)

3.3 Decision analysis หรือการตัดสินใจที่จะรักษาผู้ป่วย โดยใช้วิธีเฝ้าระวัง จะต้องประเมินความเสี่ยงประโยชน์และความไม่แน่นอนต่างๆ ของวิธีการรักษาควบคู่กันไป การตัดสินใจที่จะรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากจำเป็นต้องเปรียบเทียบความเสี่ยงหลังการผ่าตัดทันที ทั้งอัตราการเสียชีวิต และการเกิดภาวะแทรกซ้อน ปัญหาดังกล่าวมีการนำรูปแบบที่ค่อนข้างจะมีประสิทธิภาพโดยใช้ Markov process[16,17] ซึ่งพิจารณาจากคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่สามารถมีชีวิตอยู่ได้อย่างปกติสุข โดยไม่ได้รับการรักษาใดๆ และผู้ที่ได้รับการรักษาแต่เกิดปัญหาต่างๆ ตามมา

3.4 Risk stratification หรือการปรับแต่งความเสี่ยง การเลือกแนวทางการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากจำเป็นต้องปรับแต่งความเสี่ยงต่างๆ โดยคำนึงถึงโอกาสที่มะเร็งจะเป็นมากขึ้นหรือร้ายแรงขึ้น ความสำเร็จในการรักษาและความเสี่ยงในการเกิดโรคแทรกซ้อน ในขณะที่จำเป็นต้องให้ความสำคัญต่อขนาดของมะเร็ง หรือสภาพของมะเร็งว่าเป็น ชนิด well - to - moderate differentiated type (ความดุตันของมะเร็ง) ซึ่งอาจจะโตช้า มีการดำเนินโรคช้าทั้งยังกระจายและเป็นสาเหตุให้เสียชีวิตช้าด้วย[15] ความสำคัญในการพิจารณานี้จะใช้ระยะ (clinical stage) ระดับ PSA และ Gleason score มาทำการ stratified เป็น risk group ต่างๆ (ตารางที่ 2) การใช้ nomogram มาทำนายโรคจะพบว่าผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่ำ (low risk) มีโอกาสปลอดจากมะเร็ง ร้อยละ >80 intermediate risk ร้อยละ 50-80 high risk ร้อยละ 15-50 และ high risk < ร้อยละ 15

B) แนวทางในการรักษา

กลยุทธ์หลักในการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากควรเป็นแนวทางระยะยาว ที่จะนำไปสู่การปลอดจากโรคมะเร็ง และมีภาวะแทรกซ้อนต่ำ ร่วมกับมีคุณภาพชีวิตที่ดี เมื่อไรก็ตามที่การรักษาโดยวิธีการเฝ้าระวังไม่เหมาะสมกับผู้ป่วย การรักษาอื่น ได้แก่ การผ่าตัด การฉายรังสี และการฝังแร่ ร่วมหรือไม่ร่วมกับการใช้ฮอร์โมนบำบัดต้องถูกนำมาพิจารณาในทันที

ตารางที่ 2 แสดง Risk of Tumor Recurrence for Clinical Localized and Regional Prostate Cancer

Risk Group	T Stage	Gleason	PSA	Biopsy Findings
Low	Ia or Ic 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

การเฝ้าระวัง (active monitoring or watchful waiting)

1. Radical prostatectomy มีการรักษาอยู่ 3 วิธีด้วยกันคือ

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

การผ่าตัด radical prostatectomy CRP ถือว่าเป็นวิธีการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากวิธีแรกที่ปรากฏ โดยมีการเริ่มต้นในยุโรปเมื่อปี ค.ศ. 1866[16] หลังจากนั้นได้ถูกนำมาดัดแปลงวิธีการในปี ค.ศ. 1905 ในอเมริกาโดย young[17] เนื่องจากกายวิภาคของต่อมลูกหมากนั้นเข้าใจได้ยาก ทำให้การผ่าตัดมะเร็งโดยวิธี RP เป็นการผ่าตัดที่ไม่สามารถสัมผัสได้ในทางเทคนิค ซึ่งมีความพยายามหาวิธีการที่ง่ายกว่ามาใช้แต่ไม่สำเร็จ การใช้ฮอร์โมนในมะเร็งต่อมลูกหมากไม่ได้เป็นการรักษาที่ทำมะเร็งหมดไปและมะเร็งทั้งหมดไม่สามารถถูกทำลายได้โดยวิธีการทางรังสีรักษา การใช้ความเร็วหรือพลังงานความร้อน (thermal energy)

Walsh PC ได้ทำการปรับปรุงการผ่าตัด RP เพื่อลดอัตราการเสียเลือด ทำให้สามารถเป็นภาวะกายวิภาคได้ดีขึ้น ส่งผลให้สามารถเก็บเส้นประสาททั้งหลายได้เป็นอย่างดี ทำให้อัตราการแข็งตัวขององคชาติหลังผ่าตัดดีขึ้น เป็นผลให้การผ่าตัด RP ได้ผลการรักษาที่ดีกว่า หลังผ่าตัดผู้ป่วยสามารถควบคุมการกลั้นปัสสาวะได้เป็นอย่างดี ทั้งนี้ มีองคชาติแข็งตัวในจำนวนผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น[18,19] ในช่วงต้นของปี ค.ศ. 1990 การผ่าตัดแบบ laparoscopic approach

ได้เริ่มเข้ามามีบทบาทในการทำ RP และถือเป็นทางเลือกในการรักษาแบบหนึ่งในปัจจุบัน

ประโยชน์ที่เห็นได้ชัดเจนที่สุดของการทำ RP คือ โอกาสในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากให้หาย โดยมีการทำลายเนื้อเยื่อข้างเคียงน้อยที่สุดและได้รับการทำ tumor staging ที่แม่นยำมากที่สุด อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่การรักษาไม่ประสบความสำเร็จ ผู้ป่วยมักจะได้รับการรักษาโดย salvaged radiation therapy

การทำ RP โดยวิธีการเปิดผ่าตัดแบบมาตรฐานมีประโยชน์หลายประการคือ ในการผ่าตัดแบบเปิด แพทย์ทางศัลยกรรมทางเดินปัสสาวะมีความเคยชินกับวิธีการดังกล่าวมานานแล้ว ดังนั้น ทำให้โอกาสเกิดอันตรายต่อลำไส้ได้น้อย การผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองออกสามารถทำได้ง่าย การเก็บเส้นประสาทสำคัญทำได้ง่ายกว่า และโอกาสเกิด positive margin มีน้อยกว่า

การผ่าตัดด้วยกล้อง (Laparoscopic approach) เป็นการผ่าตัดที่ง่ายกว่า ซึ่งในประเทศไทย มีแพทย์ที่สามารถทำได้ค่อนข้างน้อย ประโยชน์ที่ได้รับในทางทฤษฎีคือ เสียเลือดน้อย ภาพที่เห็นขยายใหญ่ทำให้เห็นได้ชัดเจน หลังผ่าตัด มีความเจ็บปวดน้อยกว่า และเวลาพักฟื้นสั้นกว่า อย่างไรก็ตาม ข้อเสียของการผ่าตัดด้วยกล้องมีดังต่อไปนี้ คือ steep learning curve ทำให้เรียนรู้ได้ช้า ภาวะแทรกซ้อนถ้าเกิดขึ้นจะรุนแรง และในระหว่างการเรียนรู้จำเป็นต้องมีผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์สูงอยู่ใกล้ การผ่าตัดมะเร็งต่อมลูกหมากทางกล้องมีอยู่ 2 วิธีคือ ทำการผ่าตัดผ่านช่องท้อง (transperitoneal) และการผ่าตัดนอกช่องท้อง (extraperitoneal) การทำการผ่าตัดผ่านช่องท้องอาจจะทำให้การผ่าตัด

ต่อมน้ำเหลืองง่ายขึ้น แต่สามารถเกิดอันตรายต่อลำไส้ ท่อไต เส้นเลือดได้ง่ายกว่า รวมไปถึงอาจเกิดภาวะลำไส้อุดตันได้ง่าย การผ่าตัดทางกล้องมักจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้มาก homeostasis จะทำได้ยากเพราะว่าการเย็บในร่างกายทำได้ยาก และการใช้ haemostatic clip มีความลำบาก ความร้อนที่เกิดจาก harmonic scalpel หรือเครื่องจี้ไฟฟ้า อาจเกิดการทำลายอย่างกว้างต่อ cavernous nerves [20] แม้ว่าในระหว่างการผ่าตัดจะเสียเลือดน้อยกว่า แต่อาจเกิด postoperative bleeding ได้ง่ายหลังจากลดความดันลมภายในตัวผู้ป่วยลง การเกิดภาวะรอยต่อท่อปัสสาวะตีบเกิดขึ้นได้บ่อยเช่นกัน อย่างไรก็ตาม รายงานการเกิดภาวะซ้ำรั่วและรอยต่อท่อปัสสาวะตีบ ภายในมือของแพทย์ที่ชำนาญสามารถเพียงเดียวให้ผลได้เช่นเดียวกับการผ่าตัดแบบเปิด (RP) ได้ และยังมีรายงานบางฉบับดังกล่าวว่าสามารถเก็บเส้นประสาทที่ควบคุมสมรรถภาพทางเทคนิคได้ดีกว่า

การผ่าตัดโดยวิธีนี้เรียกว่า remotely controlled laparoscopic surgery เรียกว่า robotic prostatectomy ในปัจจุบันได้รับความนิยมอย่างมากเพราะว่าการตลาดที่ดูต้นและการผ่าตัดซึ่งช่วยให้แพทย์ผ่าตัดมีความสะดวกสบายในการฝึกหัด และการเย็บร่างกายผู้ป่วย แต่รายงานการควบคุมมะเร็งและผลการรักษายังต้องได้รับการเทียบเคียงกับการรักษาในอนาคต

ข้อบ่งชี้และการเลือกผู้ป่วยเพื่อทำการผ่าตัด โดยทั่วไปควรจะมีสุขภาพดี ไม่มีโรคแทรกซ้อนใดๆ (co-morbid) ซึ่งอาจเกิดความเสี่ยงในการผ่าตัดได้ ผู้ป่วยควรมีชีวิตยืนยาวได้อย่างน้อย 10 ปี และตัวมะเร็งควรจะสามารถทำลายได้โดยวิธีการผ่าตัด อายุเฉลี่ยสูงสุดไม่เกิน 75 ปี

2. External beam radiotherapy เป็นวิธีการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากซึ่งได้รับการยอมรับสำหรับมะเร็งเฉพาะที่[21] ปัจจัยที่ใช้ในการเลือกวิธีการรักษา ได้แก่ ปัจจัยส่วนของมะเร็ง (tumor factors) ซึ่งรวมถึงระยะของโรค Gleason Score และ PSA ปัจจัยส่วนของผู้ป่วย (patient factors) ได้แก่ อายุ อาการ สมรรถภาพทางเพศ โรคแทรกซ้อน (เช่น โรคระบบลำไส้อักเสบ) ช่วงชีวิตที่คาดว่า จะเป็นโรคของผู้ป่วย และทางเลือกของผู้ป่วย รวมไปถึงปัจจัยภายนอกอื่นๆ (ได้แก่ การรักษาที่ได้รับการจัดเตรียมเทคนิค และคุณภาพการรักษานั้นๆ) การรักษาที่มุ่งให้ผู้ป่วย

หายขาด จะตัดสินใจบนพื้นฐานที่ว่า โอกาสของโรคจะกระจายออกไป และโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีชีวิตอยู่จนโรคกระจายออกไป ไม่มีการศึกษาสุ่มเปรียบเทียบผลการรักษาแบบฉายรังสีและการผ่าตัด การศึกษาเท่าที่มีบอกได้เพียงว่าไม่มีความแตกต่างในการรักษาทั้ง 2 วิธี การศึกษาครั้งใหญ่ที่สุด เป็นการนำข้อมูลจากศูนย์รักษามะเร็ง 6 แห่งในอเมริกา ได้ติดตามผู้ป่วย 6,877 คน เป็นเวลา 10 ปี จาก ปี ค.ศ. 1989-1998 พบว่า PSA Failure ภายใน 5 ปี ในแต่ละกลุ่มเสี่ยงที่เหมือนกัน แทบไม่มีความแตกต่างกัน ระหว่างวิธีการรักษาที่แตกต่างกัน[22] ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่ามีความแตกต่างเล็กน้อยเท่านั้น ในระหว่างการรักษา โดยวิธีการใช้รังสี เทียบกับการผ่าตัดในมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแรก มีการศึกษาในหลายสถาบันร่วมกัน โดยใช้จำนวนผู้ป่วยจำนวน 1,765 คน ในระยะ T1-T2 พบว่า การให้ 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 และมากกว่าหรือเท่ากับ 30 ng/ml สำหรับผู้ป่วย TIC อัตราการควบคุม PSA ได้เป็นร้อยละ 87 และ 47 ตามลำดับที่ PSA น้อยกว่า 20 และมากกว่าหรือเท่ากับ 20 ng/ml[23]

การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสีขึ้นอยู่กับปริมาณรังสี (dose) เทคนิคการฉายแสง ปริมาตรของเนื้อเยื่อปกติ หรือความทนทานต่อรังสีของอวัยวะ ภาวะแทรกซ้อนสามารถแบ่งออกได้เป็น ผลข้างเคียงที่เกิดโดยฉับพลันภายใน 3 เดือน และผลข้างเคียงที่จะเกิดภายหลังฉายรังสี เป็นเวลาหลายเดือนหรือเป็นปี ผลข้างเคียงที่เกิดในช่วงแรก ได้แก่ อาการทางลำไส้ คือ proctitis ภาวะเลือดออก ถ่ายเหลว อาการทางระบบปัสสาวะ ได้แก่ ปัสสาวะบ่อย ปัสสาวะกลางคืน ปัสสาวะแสบขัด หรือปัสสาวะเป็นเลือด การเกิดภาวะแทรกซ้อนชนิดดังกล่าว จะเกิดและหายไปภายใน 2-6 สัปดาห์ หลังเสร็จสิ้นการรักษา สำหรับการฉายรังสีจากภายนอก (external beam radiation therapy : EBRT) ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดทางลำไส้ ในระยะยาวเป็น dose-limiting complication มีอาการดังนี้คือ มีมูกไหล ตลอดเวลา ปวดถ่ายอุจจาระและถ่ายอุจจาระบ่อย ถ่ายอุจจาระเป็นเลือด มีแผลในลำไส้ใหญ่ หรือลำไส้ใหญ่ตีบ ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดกับระบบปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ใน

ระยะยาว ได้แก่ กระเพาะปัสสาวะอักเสบเรื้อรัง ภาวะกลั้นปัสสาวะไม่ได้ มีแผลในกระเพาะปัสสาวะ ปัสสาวะเป็นเลือด ท่อปัสสาวะตีบ หรือองคชาติไม่แข็งตัว การเกิดภาวะองคชาติแข็งตัวไม่ปกติ (erectile dysfunction) หลังการฉายรังสี เกิดได้จากหลายองค์ประกอบด้วยกันคือ อายุ การทำงานก่อนเริ่มการรักษาโรคของเส้นเลือดเล็กๆ ในร่างกาย และประวัติการผ่าตัดในระบบปัสสาวะ มีอุบัติการณ์เกิดอยู่ระหว่างร้อยละ 30-40 การศึกษาในปัจจุบันได้แนะนำว่าการฉายรังสีไปยังบริเวณ penile bulb มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะการแข็งตัวผิดปกติ[24]

กลยุทธ์สำคัญในการควบคุมมะเร็งต่อมลูกหมาก มีอยู่ 2-3 วิธีคือ การเพิ่มปริมาณรังสี (prescribed dose) หรือการให้ neo-adjuvant และ/หรือ adjuvant androgen deprivation มีการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่า อัตราของ local control เหลือเพียงร้อยละ 62-63 เท่านั้น ถ้าปริมาณรังสีที่ใช้ต่ำกว่า 60 Gy และเพิ่มเป็นร้อยละ 74-80 ถ้าใช้ dose ประมาณ 60-70 Gy และร้อยละ 81-88 ถ้า doses มากกว่า 70 Gy แต่การเพิ่ม doses ของรังสีโดยวิธีใช้รังสีจากภายนอก ก็ทำให้ภาวะแทรกซ้อนเพิ่มมากขึ้นด้วย วิธีการฉายรังสีโดยการใช้เทคนิคใหม่ ได้แก่ 3D CRT (3 dimension conformal radiation therapy) และ IMRT ทำให้สามารถเพิ่มปริมาณรังสีสู่เป้าหมายและป้องกันเนื้อเยื่อปกติได้ ในปัจจุบัน มาตรฐานที่ต่ำที่สุดในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากโดยวิธีการฉายรังสีคือ 3D CRT

การใช้เทคนิคของ IMRT สามารถจะให้รังสีในปริมาณมากๆ สำหรับอวัยวะที่มีรูปร่างไม่แน่นอน และหลีกเลี่ยงอวัยวะปกติ จุดประสงค์หลักของ IMRT คือ การให้รังสีมาถึงเป้าหมายให้ได้มากที่สุด ในขณะที่ให้อวัยวะข้างเคียงได้รับรังสีน้อยที่สุด IMRT ใช้วิธีการ planning ใหม่ที่เรียกว่า

inverse treatment planning วิธีการดังกล่าว จะให้ความสำคัญต่อบริเวณที่ซึ่งต้องได้รับปริมาณรังสีน้อยที่สุด และสูงสุดเท่าๆ กัน ตำแหน่งของผู้ป่วย และการที่ผู้ป่วยจะสามารถนอนนิ่งเพียงใด ระหว่างการให้รังสีในแต่ละครั้งของการรักษามีความสำคัญมาก ภาวะที่มีอุจจาระในไส้ตรง หรือภาวะว่างมีผลต่อการยับยั้งเคลื่อนไหวของต่อมลูกหมาก กลยุทธ์ในการป้องกันภาวะดังกล่าวคือ การให้ยาระบายก่อน การฉายรังสี การสวนอุจจาระ หรือการใช้ endoluminal balloon จะช่วยให้อุปณหาดังกล่าวเบาบางลง

3. Brachytherapy (“close” therapy) คือ การวางสารกำเนิดรังสีเข้าไป ภายในหรือเข้าใกล้เนื้อออกหรือมะเร็ง เพื่อวัตถุประสงค์ในการให้การรักษา การค้นพบรังสี X และการที่สามารถทำให้เกิดแร่เรเดียมบริสุทธิ์มาได้สำเร็จ ทำให้เกิดการพัฒนาวิธีการรักษานี้ขึ้นในศตวรรษที่ 20 Pasteau 1913 ได้บรรยายถึงการทำ radium needles ใส่เข้าไปในต่อมลูกหมากโดยผ่านทางท่อปัสสาวะ[25] ต่อมาในปี ค.ศ. 1922 Young และคณะ ได้ทำ radium ใส่เข้าไปในต่อมลูกหมากผ่านทางฝีเข็มเป็นครั้งแรกที่โรงพยาบาล Johns Hopkins[26] ต่อมาในปี ค.ศ. 1959 Flocks แห่งมหาวิทยาลัย Iowa ได้ใช้ทอง Au 198 เป็น permanent brachytherapy ใส่ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก[27]

Whitmore 1972 จาก Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ได้นำเอา iodine 125 มาใช้เป็น brachytherapy[28] โดยใช้วิธีการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองออก ก่อนทำการ implantation ผ่านทาง retropublic approach วิธีการทำที่ดีที่สุดจนเป็น gold standard ในปัจจุบัน คือวิธีการ transrectal ultrasound (TRUS) guided transperineal implantation ได้รายงานในปี ค.ศ. 1983 โดย Holm

ตารางที่ 3 Timeline of prostatic brachy therapy

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

และคณะ[29] วิธีนี้ทำให้สามารถได้ตำแหน่งของเข็มที่ใส่แร่เข้าไปในต่อมลูกหมากได้อย่างแม่นยำกว่าวิธีการ retropubic approach ทำให้ภาวะแทรกซ้อน และต้นทุนการรักษาลดลงอย่างมาก

3.1 Isotopes และชนิดของ Isotopes มีการแบ่งชนิดของสารกัมมันตรังสี ที่ใช้ในการฝังแร่เป็น 2 ชนิดด้วยกัน คือ transient seeds implantation คือแร่ที่มีการปล่อยน้ำในร่างกายของผู้ป่วยเป็นการชั่วคราว มักจะเป็นแร่ที่มีการปลดปล่อยพลังงานมากในช่วงระยะเวลาสั้น ได้แก่ iridium 192 บางครั้งเรียกว่า highdose rate brachytherapy และ permanent seeds implantation หรือวิธีการใส่แร่เข้าไปในร่างกาย และปล่อยให้แร่ชนิดนั้นอยู่อย่างถาวร มักเป็นแร่ที่มีการปลดปล่อยพลังงานน้อยแต่ระยะเวลานาน แร่นี้มีอยู่หลายชนิด บางครั้งเรียกว่า low dose rate brachytherapy ได้แก่ iodine-125 และ palladium-103 เท่าที่มีการนำมาใช้ในโรงพยาบาลราชวิถีคือ Iodine-125 (125I) มีช่วงครึ่งชีวิตประมาณ 60 วัน และปลดปล่อยพลังงาน 27 keV Palladium-103 (103pd) มีการนำมาใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1986 เนื่องจากมีช่วงครึ่งชีวิตสั้นเพียง 17 วัน และปลดปล่อยพลังงานได้ 21 keV โดยตามทฤษฎีแล้ว 103 pd จะมีการลดลงของพลังงานที่ขอบของเนื้อเยื่อปกติดอกข้างต่ำไม่มีรายงานการเปรียบเทียบผลการรักษาของทั้ง 125I และ 103Pd และผลการรักษา การควบคุมค่า PSA ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากแบบ random control[30] ปริมาณรังสีที่ได้ มีการแนะนำจาก American Association of Physicists in Medicine สำหรับ 125I และ 103Pd คือ 145 Gy และ 124 Gy ตามลำดับ[31]

3.2 แนวทางเลือกในการรักษา (treatment option) ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีลักษณะเป็นกลุ่มเสี่ยงต่ำ (low risk or favourable risk) มีข้อพิสูจน์ชัดเจนแล้วว่า permanent

interstitial brachytherapy ให้ผลในการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพดี ผลในการควบคุม 5-10 ปี biochemical control rate ในกลุ่ม low risk ประมาณร้อยละ 65 ถึง 93 โดยใช้ 125I และ 103pd[32] ซึ่ง American Brachytherapy Society แนะนำการใช้ monotherapy ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เท่าที่จำเป็น แร่ที่มีการปลดปล่อยพลังงานมากที่เรียกว่า high dose rate brachytherapy (HDR) โดยการใช้ 192Ir ซึ่งปลดปล่อยรังสีแกมมา 100 keV มีพลังงานในการทะลุทะลวงสูงกว่า 125I และ 103 Pd

Martinez และคณะได้บรรยายถึงเทคนิคการทำโดยการวางเข็มข้างในต่อมลูกหมาก ภายใต้การชี้แนะจาก ultrasound ผ่านทางทวารหนัก (TRUS) และการคำนวณปริมาณรังสีในแต่ละเข็มโดยการใช้ intraoperative dosimetric treatment plan ซึ่งอาศัย online optimization software program[33] 192Ir ถูกส่งผ่านเข้าสู่เข็มต่างๆ โดยอาศัย computer-controlled remote afterloader ตาม prescribed treatment time period (ประมาณ 10-15 นาที) ปริมาณรังสีที่ปลดปล่อยจะขึ้นอยู่กับระยะเวลาเดินทางของ 192 Ir ซึ่งเรียกว่า dwell time หลังจากที่เวลาที่กำหนดหมดลง จะไม่มีสารรังสีเหลืออยู่ในร่างกายผู้ป่วยเลย

โดยสรุป smart seed technique ของ conformal HDR brachytherapy มีข้อดีกว่า LDR เนื่องจากสามารถลดระยะเวลาให้รังสีจากสัปดาห์เป็นนาที ตำแหน่งของแร่ และ dwell times จะมีความแน่นอนแม่นยำกว่า ทำให้การกระจายของรังสีเกิดได้ดีกว่า การเกิด seed migration พบได้น้อยมาก Yoshioka และคณะ ได้รายงานผลของ 3 ปี biochemical free rates สำหรับกลุ่มความเสี่ยงต่ำเป็นร้อยละ 94 และความเสี่ยงสูงเป็นร้อยละ 55[34]

ในกลุ่มผู้ป่วยที่จัดเป็น unfavourable risk หรือ locally advanced prostate cancer วิธีการรักษาทางเลือก ยังคงไม่ชัดเจน 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

อัตราการรักษาชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด (radical prostatectomy) และ low dose EBRT (monotherapy หรือ adjuvant) ต่ำเกินไป[35,36] การฝังแร่จึงได้ถูกนำมาช่วยในการรักษาร่วมกับการฉายรังสี เพื่อมุ่งจะรักษา peri-prostatic tissue แต่ยังไม่มีความชัดเจนถึงประโยชน์ชัดเจนนัก

แนวคิดในการใช้ HDR brachytherapy มาเป็นวิธีการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก มาจากการที่ HRR สามารถนำปริมาณรังสีที่สูงพอเข้าสู่เป้าหมาย โดยการใช้ stepping source (192Ir) ปรับเปลี่ยนความยาวของระยะเวลา แหล่งพลังงานดังกล่าวจะอยู่ในแต่ละ dwell position ทั้งนี้ การทำ HDR ของต่อมลูกหมาก จะต้องใช้อย่างน้อย 2 large radiation fraction ภายในช่วงเวลาสั้นๆ 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) สำหรับมะเร็งในอวัยวะหลายๆ ส่วน การฉายรังสีในปริมาณเท่าๆ กัน จะมีผลทำลายเนื้อเยื่อปกติมากกว่ามะเร็ง วิธีการแก้ไขคือ พยายามทำให้เนื้อเยื่อปกติแยกห่างจากรังสีให้ได้มากที่สุด สำหรับมะเร็งต่อมลูกหมาก มีความเชื่อว่าเป็นมะเร็งที่ sensitive ต่อรังสี โดยเฉพาะหากมีปริมาณมากๆ 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 ของเนื้อเยื่อปกติน้อยกว่ามะเร็ง รังสีที่มีปริมาณมากต่อครั้งหรือ HDR จะมีแนวโน้มทำลายเนื้อเยื่อปกติมากกว่า แต่ผลทางธรรมชาติ มะเร็งต่อมลูกหมากมีอัตราส่วน alpha-beta น้อยกว่าเนื้อเยื่อปกติอย่างมาก ทำให้ HDR มีแนวโน้มจะทำลายเนื้อเยื่อปกติน้อยกว่า ดังนั้น HDR หรือ hypofractionated external beam regimen จึงให้ผลในการควบคุมมะเร็งได้ดีกว่า conventional treatment และมีภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวน้อยกว่า[37]

3.3 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 ในทุกๆ ศูนย์กลางการฉายรังสีจะมี 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 และไม่มีผลจำเป็นต้องเพิ่ม 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

3.4 ข้อบ่งชี้ในการฝังแร่ แบ่งได้เป็น 2 ชนิดคือ

- LDR brachytherapy มีการใช้ LDR ในยุโรปเป็นจำนวนมาก โดยส่วนใหญ่ใช้ในกลุ่ม early low risk patients และมักจะต้องมี PSA น้อยกว่า 10 ng/ml, Gleason Score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6, stage น้อยกว่าหรือเท่ากับ T2 และ IPSS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 ขนาดของต่อมลูกหมากต้องโตกว่า 20 ml แต่เล็กกว่า 50 ml[38]

- HDR brachytherapy มีความพยายามจะวางแนวทางในการใช้เพื่อประโยชน์ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก GEC ASTRO group ได้ตีพิมพ์แนวทางดังนี้ ผู้ป่วยในทุกๆ PSA ซึ่งไม่พบการกระจายของมะเร็งที่ทุกๆ Gleason score และ stage T1b-T3b มี exclusive criteria คือ ปริมาตรต่อมลูกหมากโตกว่า 60 ml, infiltration of the bladder neck มีอาการ obstruction ชัดเจน หรือ public arch มารบกวนการวางเข็ม และผู้ป่วยซึ่งขึ้นขาหยั่งให้วางยาสลบไม่ได้[39]

3.5 Technique การฝังแร่เข้าในร่างกายผู้ป่วย แบ่งได้เป็น 4 ขั้นตอน

- the placement of catheter into the target

- the acquisition of images with the catheters in place
- treatment planning based on these images
- treatment delivery

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

4. การรักษาผู้ป่วยแบบเฝ้าระวัง (conservative management) มีอยู่ 2 วิธีการใหญ่ๆ คือ watchful waiting และ/หรือ active monitoring (active surveillance)

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

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

มีความพยายามที่จะหา model ซึ่งทำนายความรุนแรงของมะเร็ง เพื่อหาวิธีการรักษาที่เหมาะสม Epstein และคณะ (1994, 1998) ได้เสนอ model ของมะเร็งที่ไม่มีนัยสำคัญ (insignificant cancer) (ขนาดของมะเร็งน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.2 ml, Gleason score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 และอยู่เฉพาะในต่อมลูกหมาก) ทั้งนี้ ลักษณะที่พบก่อนผ่าตัดไม่ควรมี Gleason pattern 4 หรือ 5 ชั้นเนื้อนั้นๆ PSA density น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.1 ng/ml และพบผลมะเร็งน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3/6 ของ total score และไม่มี cores ใดๆ มีมะเร็งมากกว่าร้อยละ 50 ของความยาวชิ้นเนื้อ และไม่ควรวายกว่า 3 mm PSA density น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.15 ng/ml

หลังจากคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่กระบวนการ AS แล้ว ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจ PSA ทุก 6 เดือน และ DRE ร่วมกับการทำ biopsy ทุกปี การรักษาแบบเฉพาะเจาะจง จะเริ่มขึ้นเมื่อ Gleason pattern 4-5 ถูกพบ มีมะเร็งพบมากกว่าหรือเท่ากับ 2 biopsy cures และมากกว่าร้อยละ 50 ของ biopsy cures ถูกพบ

แนวคิดของ AS เกิดจากความเชื่อที่ว่า มีการเกิด overdiagnosis ขึ้น เป็นผลมาจากการใช้ PSA มา screen หา มะเร็งต่อมลูกหมาก overdiagnosis หมายถึง การค้นพบมะเร็งในผู้ที่อาจไม่เคยเกิดปัญหาของมะเร็งนั้นๆ เลยตลอดชีวิต Etzioni และคณะ ในปี ค.ศ. 2002 และ Draisma และคณะในปี ค.ศ. 2003 รายงานว่า ร้อยละ 30-50 ของผู้สูงอายุถูกวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก ซึ่งเป็น overdiagnosis แต่อย่างไรก็ดี overdiagnosis ไม่ควรนำมาใช้กับผู้ป่วยที่มีอายุน้อย[40]

การรักษา มะเร็งต่อมลูกหมาก ยังมีการรักษาทางเลือกอื่นๆ ซึ่งยังไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ เนื่องจากการรักษา มะเร็งต่อมลูกหมาก ต้องดูแลทั้งอัตราการรอดชีวิต และ/หรือ คุณภาพชีวิตควบคู่กันไปด้วยต่อเนื่อง

เอกสารอ้างอิง

1. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E, 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, Klotz L, Danjoux C, Morton 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, Behloul H, Jacobson AI, Begin LR, 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, Kennedy B. American Joint Committee on Cancer. Philadelphia: **JB Lippincott** 1992.
6. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. 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, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, 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, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. 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, Wheeler TM, Scardino PT. 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, Beyer DC, Fearn P, Cavanagh W, 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-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, 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, Barry MJ. 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. Uber Prostatavergrößerungen. **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, Eggener SE, Antenor JA, Han M, Catation WJ. Potency, Continence and Complications in 3,477 Consecutive Radical retro pubic prostatectomies. **J Urol** 2004; 172(6, part 1 of 2):2227-31.
20. Ong AM, Su LM, Varkarakis PC, Nerve I, Inagaki T, Link RE, 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, Hanlon A, Miles B, Kernan K, 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, Hanks GE, Zietman AL, Perez CA, 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, Mirzaei M, McCullough DL. 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, Mador D. 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 HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Strøyer I. Transperineal seed implantation in prostate cancer guided by transrectal ultrasonography. **J Urol** 1983; 130:283-6.
30. Cha CM, Potters L, Ashley R, Freeman K, Wang XH, Waldbaum R, et al. Isotope selection for patients undergoing prostate brachytherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1999 Sep 1; 45(2):391-5.
31. Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. 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, Sebastian E, Brabbins D, Gustafson G. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001 Jan 1; 49(1):61-9.
34. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Oh RJ, Yamada Y, Tanaka E, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: a retrospective analysis with special focus on tolerance and chronic toxicity. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2003 May 1; 56(1):213-20.
35. Floratos DL, Sonke GS, Francisca EA, Kiemeny LA, Kortmann BB, Debruyne FM, et al. Long term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage (CT3) prostate cancer. **Urology** 1993; 41:133-20.
36. Hanks GE, Diamond JJ, Krall JM, Martz KL, Kramer S. 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, Brenner DJ. 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, de Reijke T, Lavagnini P, Blank P. 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, Hammer J, Kolknan- Deurloo I-K, de la Rosette J, 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.