

Update Management in Clinically Localized Prostatic Cancer

วิเชียร ศิริชนะพล

ศัลยศาสตร์ยูโรวิทยา ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

มะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับสองในเพศชาย โดโนในปีค.ศ. 2012 มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากทั่วโลกประมาณ 1,100,000 ราย และเสียชีวิตด้วยโรคนี้นี้ประมาณ 307,000 ราย¹ โดยอุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมลูกหมากมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นในแต่ละปีเนื่องมาจากการใช้ serum Prostatic-Specific

ประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากจากการตรวจชิ้นเนื้อพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจคัดกรอง PSA แล้วพบว่ามีความผิดปกติและอีกประมาณร้อยละ 20 ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อเนื่องมาจากการตรวจร่างกายผ่านรูทวาร (Digital Rectal Examination; DRE) พบว่ามีความผิดปกติของต่อมลูกหมาก

PSA screening

PSA เป็นอนุพันธ์ของโปรตีนที่สร้างขึ้นมาจากเซลล์เยื่อบุของต่อมลูกหมาก ดังนั้น PSA จึงมีความจำเพาะกับโรคของต่อมลูกหมาก แต่ PSA ไม่ได้มีความจำเพาะกับมะเร็งต่อมลูกหมาก เนื่องจากภาวะอื่นๆ ของต่อมลูกหมากก็สามารถทำให้ค่า PSA สูงขึ้นได้ เช่น ต่อมลูกหมากโต (Benign Prostatic Hyperplasia; BPH) และต่อมลูกหมากอักเสบ (Prostatitis) เป็นต้น ดังนั้นในปัจจุบันนอกจากการตรวจระดับ serum PSA แล้วยังมีวิธีการอื่นๆ เพิ่มเติมเพื่อช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งต่อมลูกหมาก ดังนี้

- PSA Density (PSAD) : เป็นการคำนวณสัดส่วนของระดับ serum PSA กับขนาดของต่อมลูกหมาก (ng/mL/cc) โดยในรายที่ PSAD น้อยกว่า 0.15 ng/mL/cc พบว่าระดับ PSA ที่สูงนั้นมักมีสาเหตุจากต่อมลูกหมากโต

- Fractionated or free PSA (fPSA) : PSA ที่อยู่ในกระแสเลือดจะมี 2 รูปแบบ คือ free PSA และ conjugated PSA การคำนวณสัดส่วนของ free PSA ต่อ total PSA (%fPSA) มีส่วนช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งต่อมลูกหมากในรายที่มีระดับ PSA สูงในช่วง 4-10 ng/mL โดยมีการศึกษาพบว่าสัดส่วนของ %fPSA ที่น้อยกว่าร้อยละ 25 สามารถวินิจฉัยผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากได้ถึงร้อยละ 95 และหลีกเลี่ยง

การตรวจชิ้นเนื้อที่ไม่จำเป็นได้ประมาณร้อยละ 20²

- PSA Velocity (PSAV) : การเพิ่มขึ้นของระดับ PSA ที่มากกว่า 0.75 ng/mL ในช่วงระยะเวลา 1 ปี สามารถช่วยในการตัดสินใจในการทำการตรวจชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากในรายที่มีระดับ PSA มากกว่า 4 ng/mL

- Prostate Cancer Antigen (PCA3) : เป็นการตรวจ Prostate tissue-specific RNA ในปัสสาวะหลังจากการนวดต่อมลูกหมากผ่านรูทวารหนัก เป็นการตรวจที่ช่วยในการตัดสินใจเพื่อทำการตรวจชิ้นเนื้อซ้ำในรายที่เคยทำการตรวจชิ้นเนื้อแล้วไม่พบเซลล์มะเร็ง

Digital rectal examination

การตรวจต่อมลูกหมากผ่านรูทวารหนักเป็นการตรวจร่างกายที่สำคัญในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยการตรวจผ่านรูทวารหนักนั้นจะสามารถตรวจพบมะเร็งที่อยู่บริเวณด้าน posterior และด้าน lateral ของต่อมลูกหมากได้ โดยจะพบต่อมลูกหมากมีลักษณะเป็น hard nodule หรือมี asymmetric area of induration ดังนั้นจะมีผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากประมาณร้อยละ 25-35 ที่ตรวจแล้วไม่พบความผิดปกติเนื่องจากอยู่ในตำแหน่งที่ไม่สามารถคลำได้ หรือเป็นมะเร็งที่เป็นระยะ T1 ซึ่งไม่สามารถคลำได้จากการตรวจร่างกาย

Symptoms

เกือบทั้งหมดของผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่เป็น Early stage จะไม่มีอาการแสดงที่เกิดจากมะเร็ง โดยในรายที่มีอาการของ Lower Urinary Tract Symptom (LUTS) เช่น ปัสสาวะบ่อย ปัสสาวะกลางคืน กลั้นปัสสาวะไม่ได้ มักมีสาเหตุมาจากมีภาวะต่อมลูกหมากโตร่วมด้วย ส่วนในรายที่มีการกระจายของโรคไปที่กระดูกจะมาด้วยอาการปวดกระดูก (bone pain)

Diagnosis

ผู้ชายที่ได้รับการตรวจร่างกายแล้วพบว่ามีความผิดปกติของต่อมลูกหมาก (nodule, induration) หรือตรวจพบว่ามีความผิดปกติของ serum PSA ควรได้รับการตัดชิ้นเนื้อต่อม



ลูกหมากโดยใช้เครื่องอัลตราซาวด์เป็นตัวนำผ่านรูทวารหนัก (Transrectal ultrasound guided prostate biopsy) เพื่อนำไปตรวจทางพยาธิวิทยาต่อไป

Transrectal ultrasound (TRUS)

การตรวจอัลตราซาวด์ผ่านรูทวารหนักมีประโยชน์ในการประเมินต่อมลูกหมากในกรณีที่ตรวจร่างกายพบความผิดปกติ และใช้ช่วยในการตัดชิ้นเนื้อต่อมลูกหมาก โดยส่วนใหญ่ตำแหน่งที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากจะพบลักษณะที่เป็น hypoechoic lesion แต่ก็อาจจะพบลักษณะที่เป็น hyperechoic หรือ isoechoic ได้

Magnetic Resonance Imaging (MRI) targeted prostate biopsy

MRI targeted biopsy เป็นวิธีการตรวจที่เพิ่มความถูกต้องในการวินิจฉัยมะเร็งต่อมลูกหมาก³ โดยในทางปฏิบัติจะใช้วิธีการนี้ในรายที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากด้วยเครื่องอัลตราซาวด์ไม่พบว่าเป็นมะเร็ง แต่ยังมีระดับ PSA ที่สูงขึ้นต่อเนื่อง นอกจากนี้ยังใช้ในผู้ป่วยที่วินิจฉัยแล้วว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากแต่เลือกวิธีการรักษาด้วยการทำ active surveillance

Risk stratification and choice of initial treatment in clinically localized prostate cancer

การประเมิน clinical staging ของผู้ป่วยมะเร็งต่อม

ลูกหมากมีความสำคัญ ซึ่งประกอบไปด้วย การตรวจ DRE เพื่อประเมิน extent of disease ระดับ serum PSA ของผู้ป่วย ก่อนเริ่มทำการรักษา ผล Gleason score ที่ได้จากการตรวจชิ้นเนื้อต่อมลูกหมาก รวมไปถึงปริมาณและจำนวน biopsy cores ที่ตรวจพบว่ามีมะเร็ง ส่วนการตรวจทางรังสีวินิจฉัยด้วยการทำ CT หรือ MRI abdomen และ pelvis มีประโยชน์ในการประเมินว่ามี extraprostatic extension หรือไม่ และช่วยประเมิน regional lymphadenopathy และ distant metastasis โดย staging of prostate cancer ในปัจจุบันใช้ของ American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union Against Cancer (Table 1)

มีการจัดกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก (Risk stratification) (Table 2) โดยยึด guideline ของ American Urological Association (AUA) และ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) เพื่อใช้เป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วยดังต่อไปนี้

Clinically localized, NCCN very low risk

ผู้ป่วยใน very low risk group เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากจากการตรวจชิ้นเนื้อเนื่องจากมีระดับ PSA สูง โดยไม่พบว่ามีความผิดปกติของต่อมลูกหมาก ไม่ว่าจะเป็นการตรวจร่างกายหรือการตรวจทางรังสี (T1c) ร่วมกับมีระดับ PSA < 10 ng/mL ผลการตรวจชิ้นเนื้อเป็น Gleason score ≤ 6 และต้องพบว่ามีจำนวน core biopsy ที่พบเป็นมะเร็งต้องไม่เกิน 3 cores โดยมี

Table 1 Tumor stage definition for prostate cancer

Primary Tumor (Clinical)	
T1a	Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumor identified by needle biopsy (eg, because of elevated PSA)
T2a	Tumor involves one-half of one lobe or less
T2b	Tumor involves more than one-half of one lobe but not both lobes
T2c	Tumor involves both lobes
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall
Primary tumor (pathologic)	
pT2a	Unilateral, one-half of one side or less
pT2b	Unilateral, involving more than one-half of side but not both sides
pT2c	Bilateral disease
pT3a	Extraprostatic extension or microscopic invasion of bladder neck
pT3b	Seminal vesicle invasion
pT4	Invasion of rectum, levator muscles, and/or pelvic wall

Table 2 Risk stratification for prostate cancer

Risk group	Clinical stage	PSA level	Gleason score	others
Very low risk	T1c	<10 ng/mL	≤ 6	Fewer than 3 biopsy cores positive, ≤ 50% cancer in each core, PSAD < 0.15 ng/mL/g
Low risk	T1-T2a	<10 ng/mL	≤ 6	
Intermediate risk	T2b-T2c	10-20 ng/mL	7	
High risk	T3a	>20 ng/mL	8-10	
Very high risk	T3b-T4		8-10	Primary Gleason pattern 5 or >4 cores with Gleason score 8-10

ส่วนที่เป็นมะเร็งต้องน้อยกว่าร้อยละ 50 ในแต่ละ core นอกจากนี้ค่า PSAD ต้องน้อยกว่า 0.15 ng/mL/g แนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในรายที่มี life expectancy < 20 ปี แนะนำให้ใช้การรักษาด้วยวิธี Active surveillance ซึ่งเป็นการตรวจติดตามผู้ป่วยและพบว่าเมื่อมะเร็งมีขนาดโตขึ้นหรือมีการลุกลามมากขึ้น จึงจะให้การรักษาผู้ป่วย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วยหายจากโรค (curative treatment) ซึ่งการรักษาอาจจะเป็นการผ่าตัด Radical prostatectomy หรือรังสีรักษาก็ได้ ส่วนในผู้ป่วยที่มี life expectancy ≥ 20 ปี ให้ใช้ทางเลือกการรักษาเหมือนในกลุ่ม clinically localized, low risk

Clinically localized, NCCN low risk

ผู้ป่วยใน low risk group เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากจากการทำหัตถการต่อมลูกหมาก (T1a, T1b) หรือมีมะเร็งไม่เกินครึ่งหนึ่งของ one lobe ของต่อมลูกหมาก (T2a) ร่วมกับมีระดับ PSA <10 ng/mL และผลชิ้นเนื้อที่มีค่า Gleason score ≤ 6 แนวทางการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีดังต่อไปนี้

- Active surveillance : โดยการตรวจติดตามประกอบไปด้วย การตรวจระดับ PSA ตรวจ DRE และการทำ TRUS biopsy โดยเมื่อผลตรวจชิ้นเนื้อ Gleason score ≥ 7 หรือพบมะเร็งในจำนวน core biopsy ที่มากกว่าเดิม หรือพบปริมาณมะเร็งในชิ้นเนื้อแต่ละชิ้นที่ตรวจมากกว่าเดิมนั้นบ่งบอกว่าโรคมะเร็งมีการลุกลามมากขึ้น

- Radiation therapy : ซึ่งแบ่งออกเป็นการฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiation therapy) หรือการรักษาด้วยการวางสารกำเนิดรังสีเข้าไปภายในหรือเข้าใกล้เนื้อมะเร็ง (Brachytherapy)

- Radical prostatectomy : เป็นการผ่าตัดนำมะเร็งต่อมลูกหมากออกทั้งหมด โดยมีวิธีการผ่าตัดที่นิยมทำในปัจจุบันมีอยู่ 3 เทคนิค คือ 1.Open Radical Prostatectomy

เป็นการผ่าตัดแบบเปิดแผลหน้าท้อง ผู้ป่วยจะมีแผลผ่าตัดตั้งแต่สะดือลงมาถึงหัวหน่าว เป็นเทคนิคแรกๆที่ใช้ในการผ่าตัด 2. Laparoscopic Radical Prostatectomy (LRP) เป็นการผ่าตัดด้วยการส่องกล้องในช่องท้อง ผู้ป่วยจะฟื้นตัวหลังผ่าตัดได้เร็วกว่า เจ็บแผลน้อยกว่า นอกจากนั้น การผ่าตัดด้วยวิธีนี้ทำให้มองเห็นอวัยวะและเนื้อเยื่อต่างๆ ชัดขึ้น ทำให้ศัลยแพทย์สามารถเก็บเส้นประสาทที่ทำให้องคชาติแข็งตัวได้ดีขึ้น ส่วนการกลั่นปัสสาวะได้ผลเช่นเดียวกับการผ่าตัดแบบเปิด จากการศึกษาพบว่าผลการผ่าตัดด้วยวิธีนี้เป็นการผ่าตัดที่ยาก ศัลยแพทย์ต้องใช้ความชำนาญและทำการผ่าตัดอย่างต่อเนื่องจึงจะผ่านระยะการฝึกฝนได้ 3. Robotic Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy (RALRP) เป็นการผ่าตัดแบบใช้แขนกลหุ่นยนต์ช่วยผ่าตัด การผ่าตัดวิธีนี้ใช้หลักการเกี่ยวกับการผ่าตัดแบบส่องกล้อง โดยหลักการทำงานของแขนหุ่นยนต์นี้จะทำงานตามการบังคับของศัลยแพทย์ ไม่ใช่หุ่นยนต์เป็นผู้ผ่าตัด ซึ่งจะทำให้การผ่าตัดมีความแม่นยำและมีความละเอียดมากขึ้น

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบ Randomized clinical trials เพื่อเปรียบเทียบการรักษาทั้ง 3 วิธีข้างต้นในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก การเลือกการรักษาด้วยวิธีการใดขึ้นอยู่กับทำให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยถึงข้อดีข้อเสียของ วิธีการดังกล่าว และให้ผู้ป่วยเลือกตัดสินใจด้วยตัวเอง (Table 3)

Clinically localized, NCCN intermediate risk

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยที่มีมะเร็งมากกว่าครึ่งหนึ่งของ one lobe ของต่อมลูกหมาก (T2b, T2c) แต่ยังไม่ได้มีการลุกลามออกนอกต่อมลูกหมาก หรือมีระดับ PSA 10-20 ng/mL หรือผลชิ้นเนื้อที่มีค่า Gleason score เท่ากับ 7 การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถทำได้ทั้งการรักษาด้วยการผ่าตัดตามท่อน้ำปัสสาวะหรือการรักษาด้วยการฉายแสง โดยในรายที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดแล้วพบว่ามีลักษณะชิ้นเนื้อที่เป็น adverse pathologic feature กล่าวคือมี positive

Table3 Advantage and disadvantage of the main treatment option for early prostate cancer

	Active surveillance	External Beam Radiation	Brachytherapy	Radical prostatectomy
Advantage	Reduces overtreatment	Effective long term cancer control with high dose treatment	Cancer control rates appear equal to surgery and EBRT for organ confined tumor	Effective long term cancer control
	Avoids or postpones treatment associated complication	Very low risk of urinary incontinence	Quicker than EBRT	Predictions of prognosis can be more precise based on pathologic features in specimen
	Has no effect on work or social activities	Available for cure of patient over a wide range of ages and in those with significant comorbidity	Available for cure of patients over a wide range of ages and in those with some comorbidity	Pelvic lymph node dissection is possible through the same incision
Disadvantage	Tumor may progress beyond the possibility for cure	Significant risk of impotence	Significant risk of impotence	Significant risk of impotence
	Later treatment may result in more side effect	Late rectal symptoms more common than with Brachytherapy or radical prostatectomy	Up to half have some temporary bladder or bowel symptoms	Risk of operative morbidity
	Living with untreated cancer may cause anxiety	Up to half have some temporary bladder or bowel symptoms		Low risk of long term incontinence

margin มี seminal vesicle invasion มี extraprostatic extension หรือพบว่าระดับ PSA ที่ยังสูงหลังการผ่าตัด อาจต้องได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงเพิ่มเติม (adjuvant radiation) ส่วนในรายที่รักษาด้วยการฉายแสงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจต้องได้รับการรักษาด้วย Androgen Deprivation Therapy (ADT) ร่วมกับการฉายแสงเป็นระยะเวลา 4-6 เดือน ส่วนการรักษาด้วยการทำ Active surveillance ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้

Clinically localized, NCCN high risk

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยที่มีมะเร็งต่อมลูกหมากมีการลุกลามออกนอก prostatic capsule (extracapsular extension; T3a) หรือมีระดับ PSA > 20 ng/mL หรือมีผลชิ้นเนื้อที่ Gleason score 8-10 ทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้สามารถทำได้ทั้งการรักษาด้วยการฉายแสงหรือการผ่าตัด โดยในกรณีที่เลือกการฉายแสงนั้นต้องมีการรักษาด้วย ADT อีก 2-3 ปี ส่วนในรายที่เลือกการรักษา

ด้วยการผ่าตัด ควรเป็นผู้ป่วยที่ตรวจร่างกายหรือตรวจทางรังสีแล้วไม่พบต่อมลูกหมากที่มีลักษณะติดกับอวัยวะข้างเคียง (fixation to adjacent organ) นอกจากนั้นเมื่อผลชิ้นเนื้อจากการผ่าตัดพบว่ามี adverse feature ตามที่กล่าวไว้ข้างต้น ควรได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงเพิ่มเติมเช่นเดียวกัน

Clinically localized, NCCN very high risk

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยที่มีมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีการลุกลามไปยัง seminal vesicle (T3b) หรือเป็นมะเร็งที่มีการลุกลามอวัยวะข้างเคียง (T4) เช่น rectum bladder หรือ pelvic wall หรือมีผลชิ้นเนื้อที่มี Gleason score 8-10 โดย primary Gleason pattern เท่ากับ 5 และมีจำนวน core biopsy ที่มีมะเร็งมากกว่า 4 cores แนวทางการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้คือการรักษาด้วยการฉายแสงและให้ ADT อีก 2-3 ปี หรือในบางรายพิจารณาให้การรักษาด้วย ADT เป็นการรักษาหลักเหมือนในรายที่มีมะเร็งต่อมลูกหมากมีการแพร่กระจาย



References

1. Humphrey PA. Cancers of the male reproductive organs. In: World Cancer Report, Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014.
2. Partin AW, Brawer MK, Subong EN, Kelley CA, Cox JL, Bruzek DJ, et al. Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 1998;1:197-203.
3. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. Eur Urol 2013; 63: 125.
4. Guillonnet B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique. J Urol 2000 ; 163:1643-9.

