

## รายงานวิจัย

## Research Articles

การกลับเป็นซ้ำโดยการตรวจทางชีวเคมีในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก  
กลุ่มความเสี่ยงสูงที่เคยได้รับการรักษาตามแนวทางมาตรฐานการรักษาของประเทศไทย  
Detection of Recurrent Cancer by Biochemical Testing in High Risk Prostate Cancer  
Patients Treated with Thailand Standard Protocol

พรเทพ รัชฎาภรณ์กุล\* ธนสิทธิ์ ประกอบผล\* ภัทรธิดา อ่อง\* ศักดิ์ชัย ไชยมหาพฤกษ์<sup>†</sup>  
Phornthep Ruchdaphornkul\* Thanasit Prakobpon\* Patara Rod-ong\* Sakchai Chaiyamahapurk<sup>†</sup>

\*ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร 65000

<sup>†</sup>ภาควิชาเวชศาสตร์ชุมชน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร 65000

\*Department of Surgery, Faculty of Medicine, Naresuan University 65000

<sup>†</sup>Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Naresuan University 65000

Corresponding author e-mail address: phornthepr@nu.ac.th

Received: January 3, 2023

Revised: March 13, 2023

Accepted: April 3, 2023

### Abstract

Intensity Modulated Radiation (IMRT) is a common treatment for highrisk prostate cancer patients who did not eligible for surgery. The objective was to evaluate biochemical recurrence (BCR) and related factors in highrisk prostate cancer patients who received completed IMRT and androgen-deprivation therapy (ADT) for two years by Thailand standard protocol. A retrospective cohort study, in which data collection and analysis of medical records were collected in high risk prostate cancer patients receiving IMRT and ADT at Naresuan University Hospital from January 1, 2013 to December 30, 2021. Six patients out of total 77 patients (7.8%) were reported BCR. BCR-free survival at 24, 36, 48 and 60 months after completed IMRT was 97.2%, 94.1% 81.3% and 61.0% respectively. On log rank test, for subgroup which the pre-radiation PSA level  $\geq 20$  ng/mL ( $p = 0.038$ ), PSA density  $\geq 0.5$  ng/mL/mL and pathologic Gleason score  $\geq 8$  were statistically significant factors causing BCR. In this study, the significant factors associated with BCR are pre-radiation PSA  $> 20$  ng/mL, pre-radiation PSA density  $> 0.5$  ng/mL/mL and GS  $\geq 8$ . Thus, multimodality of treatments should be encouraged with multidisciplinary team.

**Keywords:** high risk prostate cancer patient, recurrence, biochemical test, radiation therapy, androgen deprivation therapy

*Buddhachinaraj Med J* 2023;40(1):55-65.

## บทคัดย่อ

ในประเทศไทยการรักษาผู้ป่วยโรคต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงสูงโดยการฉายรังสีร่วมกับการให้ยากลุ่ม GnRH agonist ด้านการสร้างฮอร์โมนเพศชาย 2 ปีเป็นทางเลือกมาตรฐานนอกเหนือจากการผ่าตัด การศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนแล้วเก็บข้อมูลใหม่ไปข้างหน้าครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยจากการตรวจทางชีวเคมีและปัจจัยที่ส่งผลให้กลับเป็นซ้ำหลังได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีและยับยั้งฮอร์โมนแอนโดรเจนครบ 2 ปีในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครสวรรค์ โดยศึกษาข้อมูลหลังแบบ cohort เก็บข้อมูลและวิเคราะห์ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 จำนวน 77 คน ตรวจพบการกลับเป็นซ้ำ 6 คน (ร้อยละ 7.8) มีอัตราการรอดชีพที่ 24 เดือนร้อยละ 97.2 และอัตราการรอดจากการกลับเป็นซ้ำที่ 36, 48, 60 เดือนเท่ากับ ร้อยละ 94.1, 81.3, 61 ตามลำดับ ปัจจัยที่ส่งผลให้กลับเป็นซ้ำ ได้แก่ ค่า PSA ก่อนฉายรังสี  $\geq 20$  นก./มล. ( $p = 0.038$ ) ความเข้มข้น PSA  $> 0.5$  นก./มล./มล. ( $p = 0.025$ ) และ Gleason score  $\geq 8$  ( $p = 0.004$ ) สรุปได้ว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงสูงที่ได้รับการฉายรังสีและยายับยั้งฮอร์โมนแอนโดรเจนครบ 2 ปีพบการกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 7.8 และปัจจัยที่ส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ Gleason score  $\geq 8$ , PSA ก่อนฉายรังสี  $\geq 20$  นก./มล. และความเข้มข้น PSA  $> 0.5$  นก./มล./มล. ดังนั้นควรสนับสนุนการรักษาหลายรูปแบบร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพ

**คำสำคัญ :** มะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงสูง, การกลับเป็นซ้ำ, การตรวจทางชีวเคมี, การฉายรังสี, การยับยั้งฮอร์โมนแอนโดรเจน

พุทธชินราชเวชสาร 2566;40(1):55-65.

## บทนำ

โรคมะเร็งเป็นปัญหาสำคัญของโลก จากสถิติของประเทศสหรัฐอเมริกาพบมะเร็งต่อมลูกหมากเป็นอันดับหนึ่งของโรคมะเร็งในเพศชายทั้งหมด<sup>1</sup> ในประเทศไทยที่กำลังจะเป็นสังคมผู้สูงอายุ ซึ่งอายุที่มากเป็นปัจจัยสำคัญของโรคมะเร็งต่อมลูกหมากเช่นกัน ส่งผลให้ในปัจจุบันมีสถิติผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากในประเทศไทยมากขึ้น จากข้อมูลของ International Agency for Research on Cancer, Cancer in Thailand ปี ค.ศ. 2020 พบมะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งอันดับที่ 4 ของมะเร็งเพศชายทั้งหมด (ร้อยละ 9.2 ของมะเร็งในเพศชายทั้งหมด) และพบอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นกว่าเมื่อปีค.ศ. 2010 โดยพบอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นต่อประชากร 100,000 คน ซึ่งอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น<sup>2</sup>

ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk prostate cancer patients) ได้แก่ ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากที่อยู่ในระยะตั้งแต่ T2c (tumor involves both lobes) หรือ T3 (tumor extends

through the prostate capsule) หรือค่า PSA มากกว่า 20 นก./มล.หรือค่า Gleason score 8-10 ตาม D'Amico risk classification<sup>3</sup> ซึ่งได้ใช้กันอย่างแพร่หลายในการวางแผนการรักษาและได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามีความสัมพันธ์ต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังการรักษา<sup>4</sup> การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงสูงนั้น NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>)<sup>5</sup> แนะนำให้รักษาร่วมกันแบบ combination therapy เช่น การผ่าตัด การฉายรังสี (intensity modulated radiation therapy: IMRT) การฝังแร่ (brachytherapy) ร่วมกับการให้ยาต้านการสร้างฮอร์โมนเพศชาย (androgen deprivation therapy: ADT) โดยการฉายรังสี (radiation therapy) ร่วมกับการให้ ADT เป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ต้องการผ่าตัดเนื่องจากกังวลเรื่องผลข้างเคียงด้านสมรรถภาพทางเพศและการกลั่นปัสสาวะหรือมีระยะของโรคเกินกว่าจะผ่าตัด radical prostatectomy สำเร็จตามประสบการณ์ของศัลยแพทย์ ซึ่งมีผลการศึกษา

พบว่าทำให้ ADT ก่อน ระหว่าง และ/หรือหลังการฉายรังสีเป็นเวลาอย่างน้อย 2-3 ปีช่วยเพิ่มอัตราการรอดการกลับเป็นซ้ำของค่า PSA (biochemical recurrence free survival: BRFS) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>๖</sup> แนวทางมาตรฐานการรักษาในประเทศไทยโดยสมาคมศัลยแพทย์ระบบทางเดินปัสสาวะและระบบเบิกจ่ายค่ายาที่มีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งและโลหิตวิทยาสามารถให้ผู้ป่วยเบิกจ่ายตรงค่ารักษากรณีผู้ป่วยเลือกการฉายรังสีร่วมกับการฉีดยากลุ่ม gonadotropin-releasing hormone agonist ได้เป็นเวลาสองปีเริ่มใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2016<sup>7</sup>

การพิจารณาการกลับเป็นซ้ำของโรคตาม Phoenix definition ระบุว่าภาวะล้มเหลวของการรักษาภายหลังการฉายรังสีร่วมกับการให้ ADT คือ ผู้ป่วยตรวจพบค่า PSA เพิ่มขึ้นมากกว่า 2.0 นก./มล. จากระดับต่ำสุด (nadir PSA) ถือเป็นการกลับเป็นซ้ำโดยการตรวจทางชีวเคมี (biochemical recurrence: BCR)<sup>๘</sup> ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินอัตราการกลับเป็นซ้ำและปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้กลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงสูงที่ได้รับการรักษาตามแนวทางมาตรฐานการรักษาของประเทศไทย เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการจัดทำแนวทางรักษาที่ลดปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดซ้ำของโรค เพื่อประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยต่อไป ทั้งนี้

**PSA density** หมายถึง ค่าความหนาแน่นของ PSA ต่อปริมาตรของต่อมลูกหมาก คำนวณจากค่า serum PSA และ prostate volume มีหน่วยเป็น นก./มล./มล. (ค่าปกติไม่เกิน 0.2 นก./มล./มล.)<sup>๙</sup>

**การแบ่งผู้ป่วยโรคมะเร็งเรื้อรังต่อมลูกหมากตาม D'Amico risk classification<sup>๓</sup> ได้แก่**

ผู้ป่วยโรคมะเร็งเรื้อรังต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงต่ำ (low risk patients) ผู้ป่วยโรคมะเร็งเรื้อรังต่อมลูกหมากที่อยู่ในระยะต่ำกว่าหรือเท่ากับ T2a (tumor involves one half of one lobe or less) หรือค่า PSA  $\leq 10$  นก./มล. โดยมีผลรวมของค่า Gleason  $\leq 6$ <sup>๓</sup>

ผู้ป่วยโรคมะเร็งเรื้อรังต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง (intermediate-risk patients) ได้แก่ ผู้ป่วยโรคมะเร็งเรื้อรังต่อมลูกหมากที่อยู่ในระยะ T2b (tumor

involves more than half of one lobe, but not both lobes) หรือค่า PSA 10-20 นก./มล. โดยมีผลรวมของค่า Gleason เท่ากับ 7<sup>๓</sup>

ผู้ป่วยโรคมะเร็งเรื้อรังต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk prostate cancer patients) ได้แก่

ผู้ป่วยโรคมะเร็งเรื้อรังต่อมลูกหมากที่อยู่ในระยะตั้งแต่ T2c (tumor involves both lobes) หรือ T3 (tumor extends through the prostate capsule) หรือค่า PSA มากกว่าหรือเท่ากับ 20 นก./มล. หรือค่า Gleason score 8-10<sup>๓</sup>

**Gleason score** เป็นการอ่านผลทางพยาธิวิทยาโดยใช้กำลังขยายปานกลางเพื่อตรวจดูลักษณะการเรียงตัวของเนื้อเยื่อ แบ่งเป็น 5 pattern ตามความรุนแรงของโรค การรายงานผลจะรายงาน pattern ที่พบมากที่สุดเรียกว่า dominant pattern หรือ primary pattern ส่วน pattern ที่พบรองลงมาเรียกว่า secondary pattern เช่น Gleason score 7 (4 + 3) หมายถึงพบ dominant pattern เป็น pattern 4 รองลงมาคือ pattern 3 และมีผลรวม Gleason sum เป็น 7<sup>10</sup>

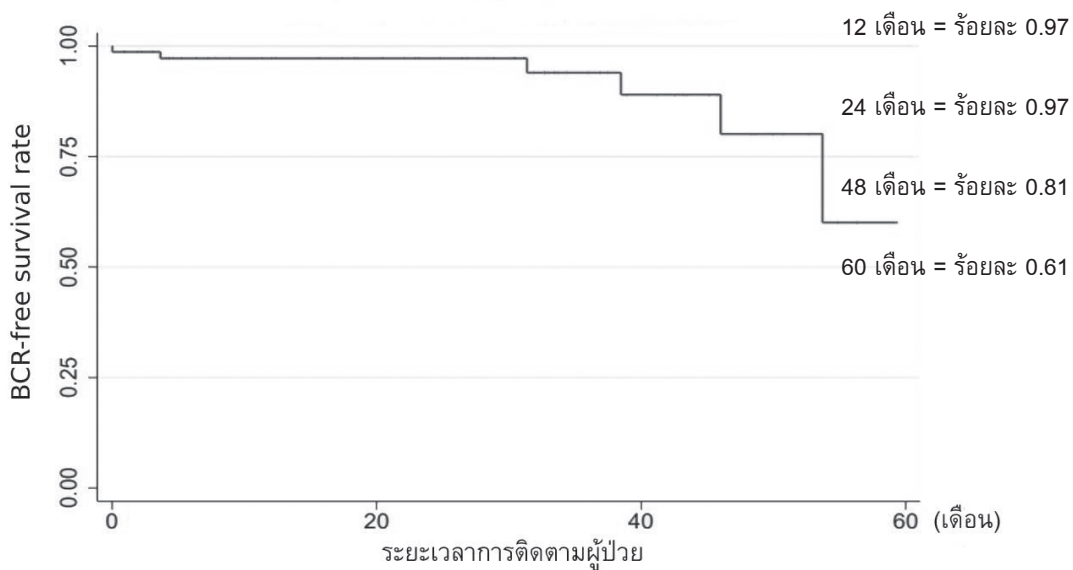
## วัสดุและวิธีการ

การวิจัยแบบ retrospective cohort study (ศึกษาข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากเวชระเบียนแล้วเก็บข้อมูลใหม่ไปข้างหน้า) ครั้งนี้ศึกษาในผู้ป่วยชายไทยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งเรื้อรังต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงสูงที่เคยได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการฉีดยากลุ่ม gonadotropin-releasing hormone agonist เป็นเวลา 2 ปี (ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 30 ธันวาคม พ.ศ. 2564) ที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร โดยผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงสูงที่ศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะตั้งแต่ T2c or T3 ขึ้นไป, ค่า PSA มากกว่า 20 นก./มล., Gleason score มากกว่าหรือเท่ากับ 8 ผู้ป่วยทุกคนได้รับการตรวจทางทวารหนัก, ตรวจ CT scan หรือ MRI prostate และตรวจ bone scan ก่อนพิจารณาการรักษาด้วยการฉายรังสี ไม่รวมผู้ป่วยที่ตรวจพบการกระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองหรือกระดูก ผู้ที่ข้อมูลสำคัญขาดหายไปจนไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ในการวิจัยได้ ผู้ที่มีโรคประจำตัวที่อันตรายถึงชีวิต เช่น ภาวะเบาหวาน

ชนิดที่ 2 ที่ควบคุมไม่ดี ความดันโลหิตสูงที่ควบคุมได้ไม่ดี มะเร็งชนิดอื่นและผู้ป่วยทุพพลภาพทางร่างกายที่ไม่เหมาะสมในการร่วมงานวิจัย เช่น ผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้าย ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยผู้ป่วยจะได้รับการฉายรังสีแบบ IMRT ปริมาณรังสี 74-78 Gy ร่วมกับการฉีดยา GnRH agonist (Leuproride® 22.5 มก. ใต้ผิวหนังทุก 3 เดือน) ที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร หลังการฉายรังสีผู้ป่วยจะได้รับการติดตามค่า PSA ทุก 3-6 เดือน หลังจากตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วนของข้อมูล ระบุรหัส บันทึกกล้องคอมพิวเตอร์ วิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป นำเสนอข้อมูลเป็นค่าความถี่และค่าร้อยละ วิเคราะห์อัตราการกลับเป็นซ้ำด้วย Kaplan-Meiersurvival analysis และ Log rank test เปรียบเทียบระหว่างปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคจากการตรวจทางชีวเคมีด้วยการทดสอบ Chi-square กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 ทั้งนี้การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ตามเอกสารเลขที่ IRB No.P3-0193/2564 ลงวันที่ 8 ธันวาคม พ.ศ. 2564

## ผลการศึกษา

การศึกษานี้ได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงสูงที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการให้ ADT เป็นเวลา 2 ปีทั้งสิ้น 77 คน ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยตั้งแต่ 6 เดือนถึง 60 เดือน ค่าเฉลี่ยของการติดตาม 2.7 ปี นับจากการฉายรังสีครบ พบว่าผู้ป่วยมี BCR-free survival rate ที่ 12 เดือนเท่ากับร้อยละ 0.97 และที่ 24 เดือนเท่ากับร้อยละ 0.97 และที่ 48 และ 60 เดือนเท่ากับร้อยละ 0.81 และร้อยละ 0.61 ตามลำดับ ดังรูปที่ 1 ผู้ป่วยกลุ่มที่พบและไม่พบการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไปมีจำนวน 5 คน (ร้อยละ 83.3) และจำนวน 66 คน (ร้อยละ 93) ตามลำดับ ( $p = 0.852$ ) มีอาการแสดงของระบบสืบสวนล่าง (เช่น ปัสสาวะออกช้า ปัสสาวะไม่พุ่ง ปัสสาวะกลางคืน ปัสสาวะบ่อย กลั้นปัสสาวะไม่ได้) จำนวน 5 คน (ร้อยละ 83.3) และไม่มีอาการระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง 45 คน (ร้อยละ 63.4) ตามลำดับ ( $p = 0.253$ ) พยาธิสภาพตามระบบ Gleason score เท่ากับ 8 ขึ้นไปพบจำนวน 5 คน (ร้อยละ 83.3) และ 21 คน (ร้อยละ 29.6) ตามลำดับ ( $p = 0.004$ ) ดูรายละเอียดในตารางที่ 1



รูปที่ 1 BCR-free survival rate ของผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษานี้ (n = 77)

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงสูงระหว่างกลุ่มที่ผลการตรวจทางชีวเคมีพบและไม่พบการกลับเป็นซ้ำ (n = 77)

| ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิก       | จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)       |                                 | p-value <sup>a</sup> |
|-----------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|
|                                         | พบการกลับเป็นซ้ำ<br>(n = 6) | ไม่พบการกลับเป็นซ้ำ<br>(n = 71) |                      |
| อายุ (ปี)                               |                             |                                 | 0.852                |
| < 60                                    | 1 (16.7)                    | 5 (7.0)                         |                      |
| ≥ 60                                    | 5 (83.3)                    | 66 (93.0)                       |                      |
| ดัชนีมวลกาย (กก./ตร.ม.)                 |                             |                                 | 0.804                |
| < 25                                    | 4 (66.7)                    | 49 (69.0)                       |                      |
| ≥ 25                                    | 2 (33.3)                    | 22 (31.0)                       |                      |
| ประวัติโรคมะเร็งในครอบครัว              |                             |                                 | 0.867                |
| มี                                      | 0                           | 1 (1.4)                         |                      |
| ไม่มี                                   | 6 (100.0)                   | 70 (98.6)                       |                      |
| อาการแสดง                               |                             |                                 | 0.253                |
| มีอาการระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง       | 5 (83.3)                    | 45 (63.4)                       |                      |
| ไม่มีอาการระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง    | 1 (16.7)                    | 26 (36.6)                       |                      |
| ค่า PSA ก่อนได้รับการฉายรังสี (นก./มล.) |                             |                                 | 0.038                |
| ≤ 20                                    | 0                           | 35 (49.3)                       |                      |
| > 20                                    | 6 (100.0)                   | 36 (50.7)                       |                      |
| ปริมาตรต่อมลูกหมาก (มิลลิลิตร)          |                             |                                 | 0.696                |
| < 40                                    | 4 (66.7)                    | 25 (35.2)                       |                      |
| ≥ 40                                    | 2 (33.3)                    | 46 (64.8)                       |                      |
| ความเข้มข้นของค่า PSA (นก./มล./มล.)     |                             |                                 | 0.023                |
| < 0.5                                   | 0                           | 39 (54.9)                       |                      |
| ≥ 0.5                                   | 6 (100.0)                   | 32 (45.1)                       |                      |
| ระยะเวลาที่ค่า PSA สูงสุดต่ำสุด (เดือน) |                             |                                 | 0.094                |
| < 6                                     | 3 (50.0)                    | 22 (31.0)                       |                      |
| ≥ 6                                     | 3 (50.0)                    | 49 (69.0)                       |                      |
| พยาธิสภาพของมะเร็งที่ระยะ T stage       |                             |                                 | 0.151                |
| T2b                                     | 0                           | 13 (18.3)                       |                      |
| T2c                                     | 3 (50.0)                    | 28 (39.4)                       |                      |
| T3                                      | 3 (50.0)                    | 20 (28.2)                       |                      |
| T4                                      | 0                           | 10 (14.1)                       |                      |
| พยาธิสภาพของมะเร็งโดย Gleason score     |                             |                                 | 0.004                |
| 7 (4 + 3)                               | 1 (16.7)                    | 50 (70.4)                       |                      |
| ≥ 8                                     | 5 (83.3)                    | 21 (29.6)                       |                      |

<sup>a</sup>Chi-square test

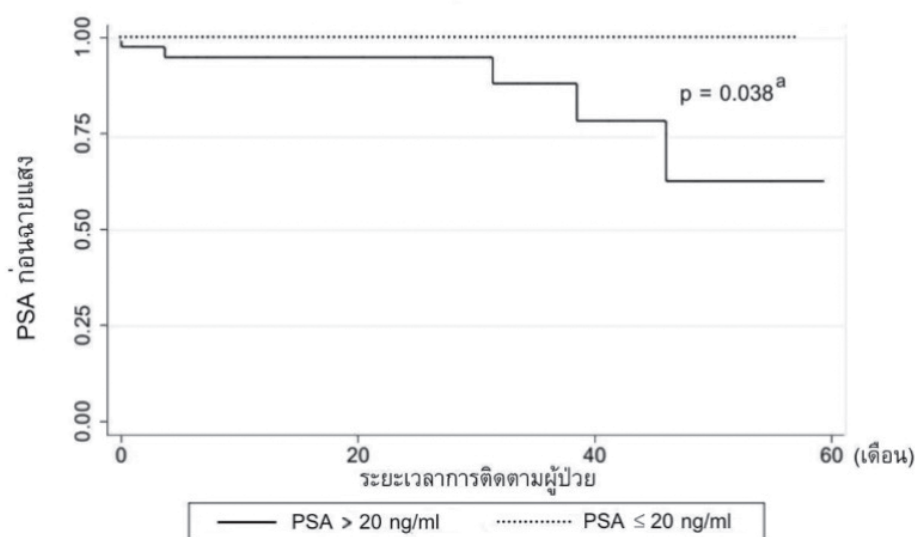
T2b: involves less than half of one lobe; but not both lobes; T2c: tumor involves both lobes;

T3: tumor extends through the prostate capsule; T4: Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall<sup>5</sup>

อนึ่ง พบผู้ป่วย 23 คนมีอาการข้างเคียงจากการฉายรังสี ได้แก่ ปัสสาวะบ่อยและแสบ 14 คน ปัสสาวะบ่อย 5 คน ปัสสาวะมีเลือดปน 4 คน

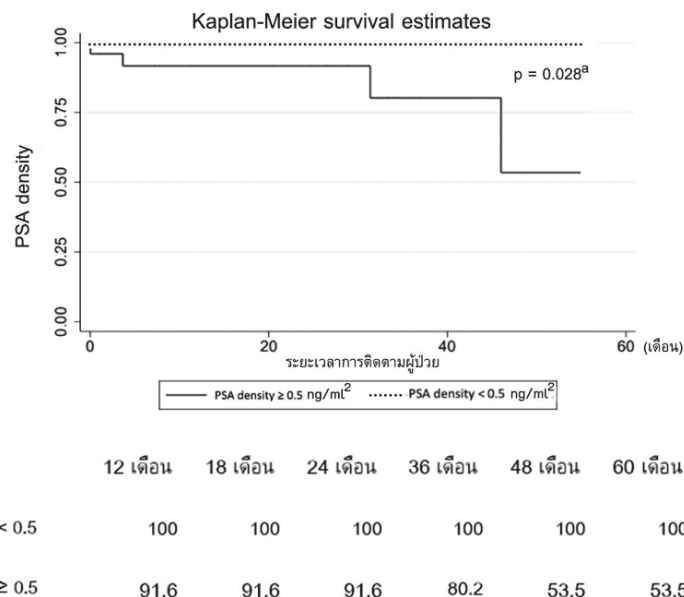
กลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า PSA ก่อนได้รับการฉายรังสี น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 นก./มล. มีจำนวน 31 คน มีค่า BCR-free survival rate ที่ 12, 18, 24, 36, 48, 60 เดือน เท่ากับร้อยละ 100 ทั้งหมด ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า PSA ก่อนได้รับการฉายรังสีมากกว่า 20 นก./มล. ซึ่งมีจำนวน 40 คน มีค่า BCR-free survival rate ที่ 12, 18, 24 เดือน เท่ากับร้อยละ 91.6; ค่า BCR-free survival rate ที่ 36, 48, 60 เดือน เท่ากับร้อยละ 88, ร้อยละ 62.6

และร้อยละ 62.6 ตามลำดับ ( $p = 0.038$ ) ดังแสดงในรูปที่ 2 กลุ่มผู้ป่วยที่ค่าความเข้มข้นของ PSA (PSA density) น้อยกว่า 0.5 นก./มล./มล. มีจำนวน 30 คน มีค่า BCR-free survival rate ที่ 12, 18, 24, 36, 48, 60 เดือน เท่ากับร้อยละ 100 ทั้งหมด ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าความเข้มข้น PSA density มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 นก./มล./มล. มีจำนวน 25 คน มีค่า BCR-free survival rate 12, 18, 24 เดือน เท่ากับร้อยละ 91.6; ค่า BCR-free survival rate ที่ 36, 48, 60 เดือน เท่ากับร้อยละ 80.2, ร้อยละ 53.5, และร้อยละ 53.5 ตามลำดับ ( $p = 0.023$ ) ดังแสดงในรูปที่ 3



|          | 12 เดือน | 18 เดือน | 24 เดือน | 36 เดือน | 48 เดือน | 60 เดือน |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| PSA ≤ 20 | 100      | 100      | 100      | 100      | 100      | 100      |
| PSA > 20 | 91.6     | 91.6     | 91.6     | 91.6     | 91.6     | 91.6     |

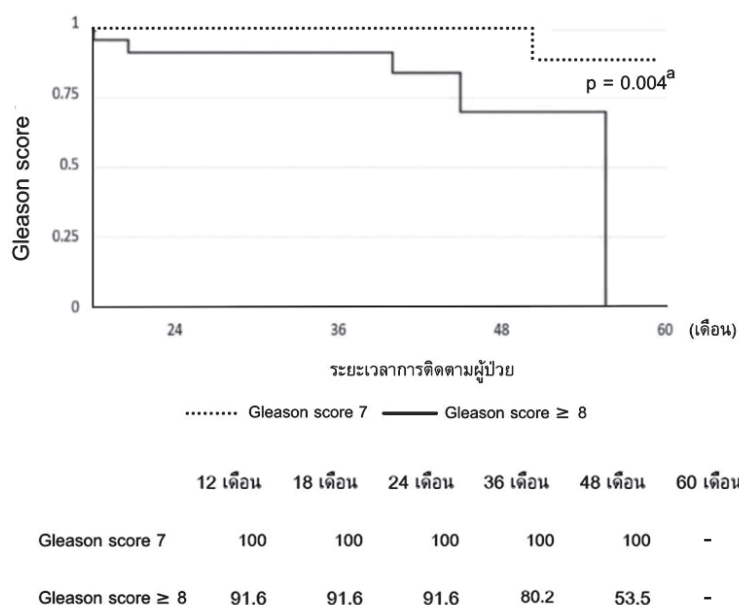
รูปที่ 2 Kaplan-Meier curve และ <sup>a</sup>Log rank test เปรียบเทียบผู้ป่วย 2 กลุ่มแบ่งตาม PSA ก่อนฉายแสง (BCR-free survival rate)



รูปที่ 3 Kaplan-Meier curve และ <sup>a</sup>Log rank test เปรียบเทียบผู้ป่วย 2 กลุ่มแบ่งตาม PSA density (BCR-free survival rate)

กลุ่มผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของมะเร็งตาม Gleason score (Pathologic Gleason score) เท่ากับ 7 (4+3) มีจำนวน 49 คนและพยาธิสภาพของมะเร็งตาม Gleason score มากกว่าหรือเท่ากับ 8 มีจำนวน 26 คน โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มี Pathological Gleason score 7 มีค่า BCR-free survival rate ที่ 12, 18, 24 เดือนเท่ากับร้อยละ 100 และค่า BCR-free survival rate ที่ 36, 48, 60 เดือนเท่ากับร้อยละ 100, ร้อยละ 88.9, ร้อยละ 88.9

ตามลำดับ ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มี Pathological Gleason score มากกว่าหรือเท่ากับ 8 มีค่า BCR-free survival rate ที่ 12, 18, 24 เดือนเท่ากับร้อยละ 91.8 และค่า BCR-free survival rate ที่ 36, 48 เดือนเท่ากับร้อยละ 84.1, ร้อยละ 70.1 ตามลำดับ (p = 0.004) แต่ไม่สามารถติดตามข้อมูลของผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ระยะเวลา 60 เดือนได้ ดังแสดงในรูปที่ 4 ส่วนผู้ป่วยที่พบการกลับเป็นซ้ำจากการตรวจทางชีวเคมี 6 คนได้แสดงรายละเอียดในตารางที่ 2



รูปที่ 4 Kaplan-Meier curve และ <sup>a</sup>Log rank test เปรียบเทียบผู้ป่วย 2 กลุ่มแบ่งตาม Gleason score (BCR-free survival rate)

ตารางที่ 2 ข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงที่พบการกลับเป็นซ้ำจากการตรวจทางชีวเคมี (n = 6)

| Patient characteristics                                           | BMI<br>(kg/sq.m.) | Pre-radiation symptoms                  | Pre-<br>radiation<br>PSA<br>(ng/mL) | Prostate<br>volume<br>(cc) | PSA<br>density<br>(ng/mL/mL) | T<br>Staging | Gleason<br>Score | Time to<br>PSA nadir<br>(months) | Time to<br>BCR<br>(months) |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|------------------------------|--------------|------------------|----------------------------------|----------------------------|
| <b>Patient 1:</b> A Thai 68 years old, U/D:<br>CHB, CKD, HTN, BPH | 23.05             | No symptom                              | 24.3                                | 9.7                        | 2.51                         | T2c          | 8 (3 + 5)        | 2                                | 53                         |
| <b>Patient 2:</b> A Thai 69 years old, U/D:<br>HTN, DLP           | 31.25             | Oliguria, pelvic pain                   | 58.75                               | 85.05                      | 0.69                         | T2c          | 7 (3 + 4)        | 13                               | 45                         |
| <b>Patient 3:</b> A Thai 72 years old, U/D:<br>HTN, DLP           | 21.48             | Urine straining                         | 24.53                               | 34.3                       | 0.72                         | T4           | 8 (5 + 3)        | 1                                | 4                          |
| <b>Patient 4:</b> A Thai 55 years old, U/D:<br>T2DM, HTN, BPH     | 22.53             | Urinary retention                       | 248.9                               | 23.4                       | 10.64                        | T3b          | 9 (5 + 4)        | 20                               | 38                         |
| <b>Patient 5:</b> A Thai 67 years old, U/D:<br>BPH                | 28.4              | Hematuria, straining, Urinary retention | 60                                  | 69                         | 0.87                         | T3b          | 8 (5 + 3)        | 17                               | 30                         |
| <b>Patient 6:</b> A Thai 82 years old, U/D:<br>BPH                | 21.22             | Gross hematuria                         | 144                                 | 25                         | 5.76                         | T3b          | 8 (4 + 4)        | 1                                | 3                          |

PSA: prostate-specific antigen, BPH: benign prostatic hyperplasia, CHB: chronic hepatitis B infection, U/D: underlying disease

CKD: chronic kidney disease, DLP: dyslipidemia, HTN: hypertension, Nadir: lowest PSA, BCR: biochemical recurrence

T2c: tumor involves both lobes; T3b: tumor invades seminal vesicle(s);

T4: tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall<sup>5</sup>  
Gleason score 8 (3 + 5) หมายถึง gleason sum = 8, dominant pattern ที่พบมากที่สุดคือ pattern 3 และ pattern ที่พบรองลงมาคือ pattern 5<sup>10</sup>

## วิจารณ์

การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงสูงตาม NCCN Guidelines สามารถเลือกได้ทั้งการผ่าตัด radical prostatectomy หรือการฉายรังสีร่วมกับการให้ ADT โดยจากการศึกษาในอดีตให้ผลการรักษาใกล้เคียงกัน ในการศึกษาไม่ได้แบ่งผู้ป่วยเป็น high หรือ very high risk เนื่องจากแนวทางการรักษาผู้ป่วยตามมาตรฐานของไทยไม่แตกต่างกัน รวมทั้งจากผลการศึกษาของ Akram และคณะ<sup>11</sup> พบว่าการแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มย่อย high-risk และ very high-risk prostate cancer ตาม criteria ของ NCCN Guidelines ไม่ได้มีผลต่อผลการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการให้ ADT โดยการรักษาทั้ง 3 วิธี คือ การผ่าตัด radical prostatectomy ร่วมกับการฉายรังสี และการให้ ADT หลังผ่าตัดอาจเป็นทางเลือกที่ดีในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงสูงดังผลการศึกษาของ Gunnarsson และคณะ<sup>12</sup> ที่พบว่าการรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมากแบบ triple therapy ให้ผลลัพธ์ดีกว่าการฉายรังสีหรือการผ่าตัดอย่างใดอย่างหนึ่งร่วมกับการให้ ADT โดยมี Hazard ratio = 2.01 (95% CI 1.17-3.43, p = 0.011) และพบว่ากลุ่ม high Gleason score (GS) เกี่ยวข้องกับการตายในระยะแรกของโรค (early death) ในขณะที่ meta-analysis ของ Wang และคณะ<sup>13</sup> สรุปว่าการผ่าตัด radical prostatectomy ช่วยยืดการรอดชีวิตจากมะเร็งและการรอดชีวิตโดยรวม (cancer specific survival และ overall survival) มากกว่าการฉายรังสี แต่อาจพบปัญหาการกลั่นปัสสาวะและปัญหาสมรรถภาพทางเพศ ส่วนการฉายรังสีร่วมกับการให้ ADT ช่วยยืดเวลาในการลุกลามของโรค (disease progression) และอาจมีอัตราการรอดชีวิตจากมะเร็งดีกว่าการผ่าตัด radical prostatectomy หากรักษาด้วยการผ่าตัดร่วมกับการรักษาด้วยรังสีจากภายนอก (external beam radiotherapy) แต่ควรให้คำแนะนำเรื่องผลข้างเคียงต่อลำไส้

Leal-García และคณะ<sup>14</sup> ได้ศึกษาปัจจัยเรื่องความอ้วนและภาวะน้ำหนักเกินต่อการกลับเป็นซ้ำโดยการตรวจทางชีวเคมีหลังการผ่าตัด radical prostatectomy ได้ผลเช่นเดียวกับผลการศึกษาที่ไม่พบความเกี่ยวข้อง

กับการกลับเป็นซ้ำโดยการตรวจทางชีวเคมีในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงสูงที่รักษาด้วย IMRT และการให้ ADT อย่างไรก็ตามผลการศึกษาเหล่านี้คล้ายกับผลการศึกษาของ Hua Xu และคณะ<sup>15</sup> ที่พบว่ากลุ่มที่มีค่า PSA ก่อนฉายรังสีมากกว่า 20 นก./มล. มีอัตราการกลับเป็นซ้ำโดยการตรวจทางชีวเคมีมากกว่ากลุ่มที่มีค่า PSA ก่อนฉายรังสีน้อยกว่า 20 นก./มล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความเกี่ยวข้องของพยาธิสภาพของมะเร็งระยะ T stage กับการกลับเป็นซ้ำโดยการตรวจทางชีวเคมี น่าจะเนื่องจากความแตกต่างของการเลือกผู้ป่วยที่เข้ารับการฉายรังสีและเทคนิคที่ใช้ประเมินระยะของโรคซึ่งอาจมีผลต่อการตัดสินใจเลือกการรักษา จากผลการศึกษาพบว่ามีกลุ่มที่มีค่า Gleason score มากกว่าหรือเท่ากับ 8 มีอัตราการรอดชีพต่ำกว่ากลุ่มที่มีค่า Gleason score 7 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตามรูปที่ 4 และเป็นที่สังเกตว่าผู้ป่วยที่พบการกลับเป็นซ้ำโดยการตรวจทางชีวเคมีมักมีความผิดปกติของทั้ง PSA มากกว่า 20 นก./มล. และ Gleason score มากกว่าหรือเท่ากับ 8 ดังนั้นสิ่งที่ต้องระวังในการติดตามค่า PSA หลังการฉายรังสีคือค่า PSA ที่สูงขึ้นจากการฉายรังสี (PSA bounce) แต่ไม่ได้เกิดจากโรคมะเร็งลุกลามมากขึ้น ซึ่งมีรบกวนการติดตามค่าเลือดในระยะสั้น จากผลการศึกษาของ Rosser และคณะ<sup>16</sup> พบว่า PSA bounce มักเกิดหลังจากฉายรังสีในช่วงไม่เกิน 9 เดือนก่อนกลับสู่ระดับเดิมก่อนฉายรังสี และพบประมาณร้อยละ 12 ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวพบ biochemical recurrent free survival หลังการฉายรังสีที่ 1 และ 5 ปีร้อยละ 100 และร้อยละ 82.1 ตามลำดับ ข้อมูลที่น่าเสนอนี้สรุปได้ว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่มความเสี่ยงสูงที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการยับยั้งฮอร์โมนแอนโดรเจนตามแนวทางมาตรฐานการรักษาของประเทศไทยได้ผลใกล้เคียงกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ โดยปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากในกลุ่มความเสี่ยงสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ Gleason score, ค่า PSA ก่อนได้รับการฉายรังสี และค่าความหนาแน่นของ PSA ก่อนฉายรังสี

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผศ. ดร. นพ.ศักดิ์ชัย ไชยมหาพฤกษ์, นพ.ภัทร รอดอ่อง อาจารย์แพทย์คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร, นิสิตแพทย์ณภัทร ศีตีสาร, นิสิตแพทย์ปริยากร สังวาลย์เงิน, นิสิตแพทย์จุฬามณี วงศ์ชัย, นิสิตแพทย์นริศกานต์ นิธิกาญจนธาร, นิสิตแพทย์ภัทรพล ชูติพงษ์วิเวท, นิสิตแพทย์กัมพล ปุรณเมธีวิวัฒน์ ภาควิชาเวชศาสตร์ชุมชนและภาควิชา ศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยนเรศวร สำหรับความช่วยเหลือ ความร่วมมือ และการอำนวยความสะดวกให้การทํางานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

## เอกสารอ้างอิง

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73(1):17-48.
2. International Agency for Research on Cancer (WHO). Thailand cancer fact sheets 2020 [Internet]. 2021 March [cited 2023 March 2]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/764-thailand-fact-sheets.pdf>
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-74.
4. Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the D'amico risk classification of prostate cancer. *Urology* 2007;70(5):931-5.
5. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer (Version1.2022) [Internet]. 2021 April [cited 2021 April 11]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)

6. Kupelian PA, Buchsbaum JC, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Factors affecting recurrence rates after prostatectomy or radiotherapy in localized prostate carcinoma patients with biopsy Gleason score 8 or above. *Cancer* 2002;95(11):2302-7.
7. Manorom D, Pripatnanont C, Siraprasiri P, editors. Guideline for screening diagnosis and management of prostate cancer. Bangkok, Thailand: Kosit Press Company Limited; 2017.
8. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965-74.
9. Nordström T, Akre O, Aly M, Grönberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21(1):57-63.
10. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):244-52.
11. Saad A, Goldstein J, Lawrence YR, Spieler B, Leibowitz-Amit R, Berger R, et al. Classifying high-risk versus very high-risk prostate cancer: is it relevant to outcomes

- of conformal radiotherapy and androgen deprivation? *Radiat Oncol* 2017;12(1):5.
12. Gunnarsson O, Schelin S, Brudin L, Carlsson S, Damber J-E. Triple treatment of high-risk prostate cancer. A matched cohort study with up to 19 years follow-up comparing survival outcomes after triple treatment and treatment with hormones and radiotherapy. *Scand J Urol* 2019;53(2-3): 102-8.
  13. Wang Z, Ni Y, Chen J, Sun G, Zhang X, Zhao J, et al. The efficacy and safety of radical prostatectomy and radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2020;18(1):42.
  14. Leal-García M, Canto P, Cárdenas-Cárdenas E, Feria-Bernal G, García-García E, Méndez JP. Overweight and obesity in men with prostate cancer do not constitute risk factors for biochemical recurrence. *Aging Male* 2020;23(5):1283-8.
  15. Xu H, Zhu Y, Dai B, Ye DW. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk classification in predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy: a retrospective cohort study in Chinese prostate cancer patients. *Asian J Androl* 2018;20(6):551-4.
  16. Rosser CJ, Kuban DA, Levy LB, Chichakli R, Pollack A, Lee AK, et al. Prostate specific antigen bounce phenomenon after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2002;168 (5):2001-5.