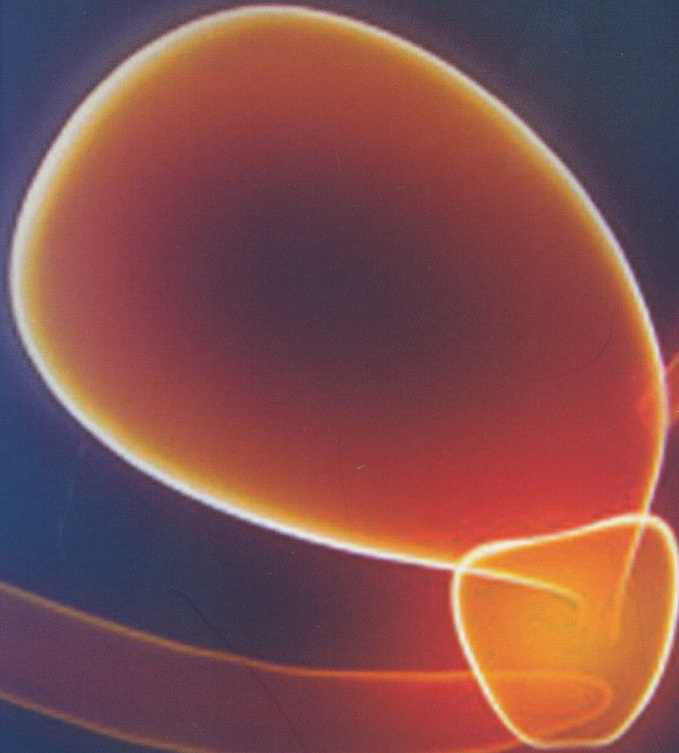




กรมการแพทย์
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ



แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก



สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ISBN 978-974-422-848-2

แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

บรรณาธิการ

- ดนัย มโนรมณ์
- ชูศักดิ์ ปริพัฒนานนท์
- ปฐมพร ศิริประภาศิริ
- อาคม ชัยวีระวัฒน์
- วีรวุฒิ อิมล่ำราญ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

บรรณาธิการ

คณัฎ มโนรมณ์
ชูศักดิ์ ปรพัฒนานนท์
ปฐมพร ศิริประภาศิริ
อาคม ชัยวีระวัฒน์
วีรวุฒิ อิ่มสำราญ

พิมพ์ครั้งที่ 1

จำนวนพิมพ์ 1,200 เล่ม

จำนวนหน้า 66 หน้า

สถานที่ติดต่อ

กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ : 0 2202 6800 ต่อ 2237

โทรสาร : 0 2644 9097

สงวนลิขสิทธิ์

ISBN 978-974-422-848-2

พิมพ์ที่

บริษัท โฆสิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถนนจรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700

โทร. 0 2424 8715 โทรสาร. 0 2879 7082

คำนิยาม

การจัดทำแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก มีจุดมุ่งหมายที่จะให้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในประเทศไทย การจัดทำแนวทางให้ทันสมัยตามการเปลี่ยนแปลงขององค์ความรู้เทคโนโลยีทางการแพทย์และบริบทของประเทศไทย โดยได้รับความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญและผู้ทรงคุณวุฒิทางด้านโรคมะเร็งต่อมลูกหมากหลายสาขาวิชาชีพ ได้แก่ สมาคมศัลยแพทย์ระบบปัสสาวะแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย และสมาคมเซลล์วิทยาแห่งประเทศไทย ซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าการดูแลผู้ป่วยเป็นงานศิลปะอย่างหนึ่ง การใช้แนวทางฉบับนี้ใช้สำหรับสถานพยาบาลที่มีบุคลากรและทรัพยากรมีขีดความสามารถครบถ้วนและไม่สามารถนำไปใช้อ้างอิงกับการรักษาผู้ป่วยทุกรายโดยรวมได้ โดยให้แต่ละสถานพยาบาลพิจารณานำแนวทางฉบับนี้ไปใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยตามความเหมาะสมกับขีดความสามารถของสถานพยาบาลนั้น ๆ ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัตินี้จึงไม่อาจใช้เป็นเอกสารอ้างอิงใด ๆ ในทางกฎหมายได้

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือแนวทางฉบับนี้ และคณะทำงานยินดีรับคำวิจารณ์ต่าง ๆ ที่จะช่วยให้หนังสือได้รับการพัฒนาและปรับปรุงแก้ไข อันจะเป็นประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัย และรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในประเทศไทยต่อไป



(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ชูศักดิ์ ปรพัฒนานนท์)

คำนิยาม

มะเร็งต่อมลูกหมากเป็นโรคมะเร็งที่มีประเด็นตั้งแต่ความจำเป็นในการคัดกรอง แนวทางการคัดกรอง จนถึงแนวทางการรักษา ซึ่งโรคนี้เป็นโรคของทางเลือก ทุกระยะของโรคมะเร็งมีแนวทางการรักษามากกว่าหนึ่ง การจัดทำแนวทางสำหรับการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมากในประเทศไทยจึงเป็นสิ่งจำเป็น

ทางสถาบันมะเร็งได้เป็นเจ้าภาพในการรวบรวมแพทย์สหสาขาและตัวแทนโรงพยาบาลทั้งโรงเรียนแพทย์และโรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุขมาร่วมกันจัดทำแนวทางสำหรับการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นโอกาสให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญในสหสาขาได้มาร่วมกันแลกเปลี่ยนความรู้และข้อจำกัดในประเทศไทย และวางแนวทางร่วมกันในการตรวจหา จนถึงการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่เหมาะสมกับผู้ป่วยในประเทศไทย จนเกิดเป็นแนวทางสำหรับการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมากฉบับนี้ขึ้น

ขอขอบคุณทุกสถาบันมะเร็งที่ช่วยสนับสนุนในการจัดทำหนังสือแนวทางฯ ฉบับนี้ และหวังว่าแนวทางฯ ฉบับนี้ จะได้รับการเผยแพร่และเป็นประโยชน์กับแพทย์และผู้เกี่ยวข้องที่ร่วมกันในการตรวจและดูแลผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในประเทศไทยไม่มากก็น้อย

นส. ทศพร งาม

นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

คำนิยาม

การจัดทำแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมากเกิดจากความร่วมมือของสมาคมวิชาชีพที่มีส่วนสำคัญในการดูแลโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก ได้แก่ ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย และสมาคมเซลล์วิทยาแห่งประเทศไทย ร่วมกันจัดทำเนื้อหาส่วนใหญ่อิงตามหลักฐานเชิงประจักษ์ของงานวิจัยจากต่างประเทศ ประยุกต์และปรับบางส่วนให้สอดคล้องกับบริบทของประเทศไทย โดยคำนึงถึงความเหมาะสมของทรัพยากรและบุคลากรทางการแพทย์ ผ่านการกลั่นกรองโดยผู้เชี่ยวชาญสาขาวิชาชีพดังกล่าวข้างต้น จนได้ข้อสรุปเป็นแนวทางฉบับนี้ และเป็นแนวทางที่สามารถนำไปใช้ในเวชปฏิบัติในวงกว้างได้ อย่างไรก็ตาม เนื้อหาของแนวทางฉบับนี้ ย่อมไม่ครอบคลุมทุกบริบทของโรคมะเร็งต่อมลูกหมากจำเป็นที่แพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยนำไปปรับใช้ให้เหมาะสมต่อผู้ป่วยแต่ละรายต่อไป

ท้ายนี้ ต้องขอแสดงความชื่นชมต่อผู้แทนของราชวิทยาลัยและสมาคมวิชาชีพต่างๆ ที่ยอมเสียสละเวลาเข้าร่วมประชุม และผลักดันจนเป็นผลสำเร็จ และแสดงให้เห็นถึงความร่วมมือในรูปแบบสหสาขาวิชาชีพ อันจะเป็นตัวอย่างที่ดีต่อแพทย์รุ่นน้องในการปฏิบัติงานเพื่อต่อสู้กับโรคมะเร็งต่อมลูกหมากต่อไป



(รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์)

นายกมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย

คำนิยาม

ตามที่คณะผู้จัดทำแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมากฉบับนี้ให้มีจุดมุ่งหมายเพื่อให้เป็นแนวทางในการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาที่เหมาะสมทางเวชปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยมะเร็งทางการแพทย์ และบริบทของประเทศไทย โดยได้รับความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญและผู้ทรงคุณวุฒิทางด้านโรคมะเร็งต่อมลูกหมากหลายสาขาวิชาซึ่งพิจาการจากราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย และสมาคมเซลล์วิทยาแห่งประเทศไทยแล้วนั้น ดิฉันในฐานะประธานราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทยต้องขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำแนวทางที่มีคุณค่าและประโยชน์นี้เป็นอย่างยิ่ง โดยแต่ละสถานพยาบาลสามารถพิจารณานำแนวทางฯ ฉบับนี้ไปประยุกต์ปรับใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยตามความเหมาะสมกับขีดความสามารถของสถานพยาบาลนั้นๆ แต่อย่างไรก็ตาม แนวทางเวชปฏิบัตินี้ไม่อาจใช้เป็นเอกสารอ้างอิงใดๆ ในทางกฎหมายได้

ดิฉันขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมากฉบับนี้ อีกครั้งหนึ่งในความเสียสละและความตั้งใจ หวังว่าหนังสือแนวทางฉบับนี้จะ เป็นประโยชน์กับการนำไปประยุกต์ใช้ของสถานพยาบาลในแต่ละแห่งของประเทศไทยต่อไป

(รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงอัญชิตี ชูโรจน์)
ประธานราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย

คำนำ

การจัดทำแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก มีจุดมุ่งหมายที่จะให้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในประเทศไทย การจัดทำแนวทางฯ ให้ทันสมัยตามการเปลี่ยนแปลงขององค์ความรู้เทคโนโลยีทางการแพทย์ และบริบทของประเทศไทย โดยได้รับความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญและผู้ทรงคุณวุฒิทางด้านโรคมะเร็งต่อมลูกหมากหลายสาขาวิชาชีพ ได้แก่ ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย และสมาคมเซลล์วิทยาแห่งประเทศไทย ซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าการดูแลผู้ป่วยเป็นงานศิลปะอย่างหนึ่ง การใช้แนวทางฯฉบับนี้ใช้สำหรับสถานพยาบาลที่มีบุคลากรและทรัพยากรมีขีดความสามารถครบถ้วน และไม่สามารถนำไปใช้อ้างอิงกับการรักษาผู้ป่วยทุกรายโดยรวมได้ โดยให้แต่ละสถานพยาบาลพิจารณานำแนวทางฯฉบับนี้ไปปรับใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยตามความเหมาะสมกับขีดความสามารถของสถานพยาบาลนั้นๆ ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัตินี้จึงไม่อาจใช้เป็นเอกสารอ้างอิงใดๆ ในทางกฎหมายได้

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือแนวทางฯ ฉบับนี้ และคณะทำงานยินดีรับคำวิจารณ์ต่างๆ ที่จะช่วยให้หนังสือได้รับการพัฒนาและปรับปรุงแก้ไข อันจะเป็นประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในประเทศไทยต่อไป

บรรณาธิการ

คณัย มโนรมณ์
ชูศักดิ์ ปรีพัฒนานนท์
ปฐมพร ศิริประภาศิริ
อาคม ชัยวีระวัฒนะ
วีรุฒิ อิมสำราญ

ตุลาคม 2560

Clinical practice guideline เป็นเพียงแนวทางในการให้การดูแลรักษาผู้ป่วย มิจำเป็นต้องดำเนินการรักษาผู้ป่วยทุกรายตามแนวทางนี้ แต่ต้องอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ที่ต้องดูแลผู้ป่วยภายใต้ความสามารถและข้อจำกัดตามภาวะวิสัยและเหตุการณ์ที่มีอยู่อย่างเหมาะสม

สารบัญ

	หน้า
Flow Chart แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก	11
หมวดที่ 1 โรคมะเร็งระบบทางเดินปัสสาวะ และการป้องกัน	16
หมวดที่ 2 โรคมะเร็งการคัดกรอง การวินิจฉัย มะเร็งต่อมลูกหมาก	18
2.1 การแบ่งระยะของโรค (Clinical Staging of Prostate Cancer)	18
2.2 แนวทางสำหรับการตรวจคัดกรองและการวินิจฉัยระยะแรก (early detection)	19
2.3 การตัดสินใจเพื่อต่อมลูกหมากเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา	19
2.4 การส่งตรวจและการรายงานผลทางพยาธิวิทยา	20
2.5 ข้อบ่งชี้ในการตัดสินใจเข้ารับการรักษาหลังจากการตรวจครั้งแรกไม่พบมะเร็ง	21
2.6 Clinical staging	21
2.7 ผู้ป่วยซึ่งได้รับการวินิจฉัยมะเร็งต่อมลูกหมากหลังการทำ TUR-P (transurethral resection of prostate)	21
หมวดที่ 3 การรักษามะเร็งต่อมลูกหมากเฉพาะที่ (localized prostate cancer)	22
3.1 การแบ่งกลุ่มผู้ป่วย เพื่อประกอบการพิจารณาการให้การรักษาในมะเร็งเฉพาะที่ (Localized disease)	22
3.2 การรักษาแบบเฝ้าระวังเชิงรุก (active surveillance) และการรักษาแบบสังเกตอาการ (watchful waiting) มีความแตกต่างกัน ตาราง 1 การเฝ้าระวังเชิงรุก (active surveillance) และการสังเกตอาการ (watchful waiting)	22
3.3 การรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมลูกหมาก (radical prostatectomy, RP)	23
3.4 ผู้ป่วย locally advanced disease ที่ไม่เหมาะสมกับการรักษาเฉพาะที่	25
3.5 การรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก ด้วยรังสีรักษา	25
3.6 การรักษามะเร็งต่อมลูกหมากเฉพาะที่ด้วยทางเลือกอื่น ๆ เช่น HIFU, cryotherapy	30

สารบัญ

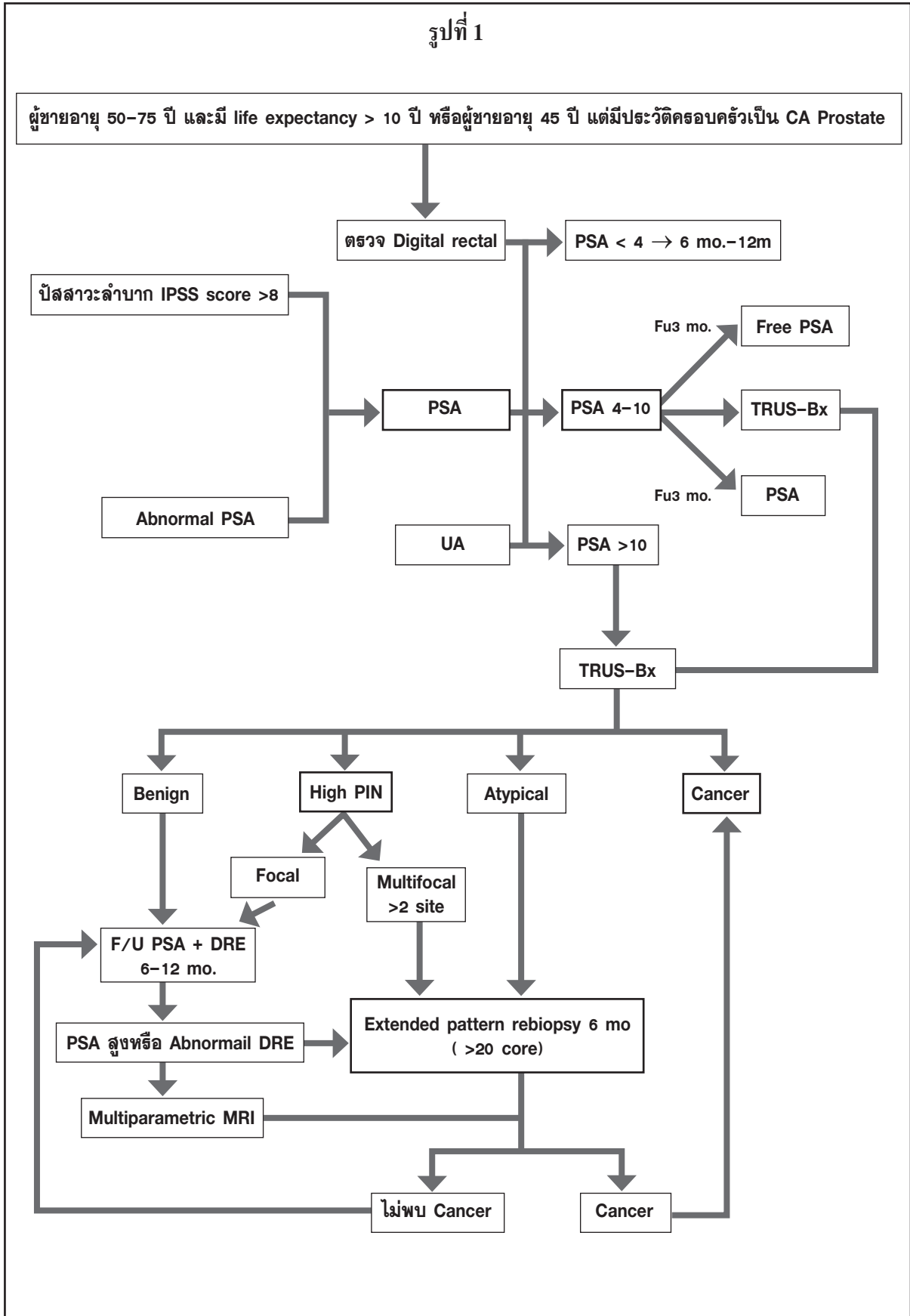
	หน้า
หมวดที่ 4 การรักษามะเร็งระยะลุกลาม (metastatic disease)	31
4.1 การรักษาตามเกณฑ์มาตรฐานคือ การรักษาด้วย androgen deprivation therapy, ADT	31
4.2 ผลข้างเคียงของการรักษาด้วย ADT	32
4.3 ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะลุกลามที่มีความเสี่ยงต่อกระดูกหัก	33
4.4 การติดตามผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วย ADT	33
4.5 การรักษาด้วย ADT ร่วมกับ systemic chemotherapy ในการรักษามะเร็งระยะลุกลามที่ยังตอบสนองกับการรักษา Castration (Docetaxel in castration sensitive prostate cancer)	33
หมวดที่ 5 การรักษามะเร็งระยะ castrated resistant prostate cancer	35
5.1 การรักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายแบบ CRPC (Castration Resistant Prostate Cancer)	35
5.2 ยาใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากชนิด CRPC เป็นขนานที่สอง	37
5.3 การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีการกระจายไปยังกระดูก	39
5.4 ผลข้างเคียงของยา	42
ภาคผนวก	45
เอกสารอ้างอิง	57
รายนามคณะผู้จัดทำ	65

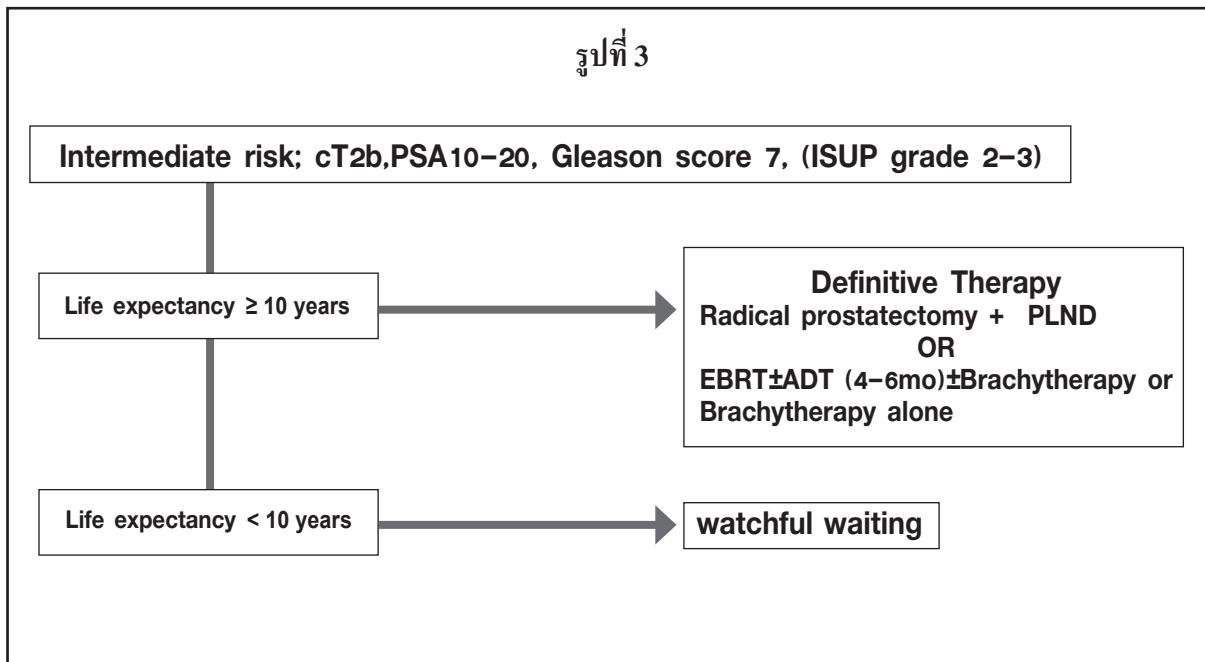
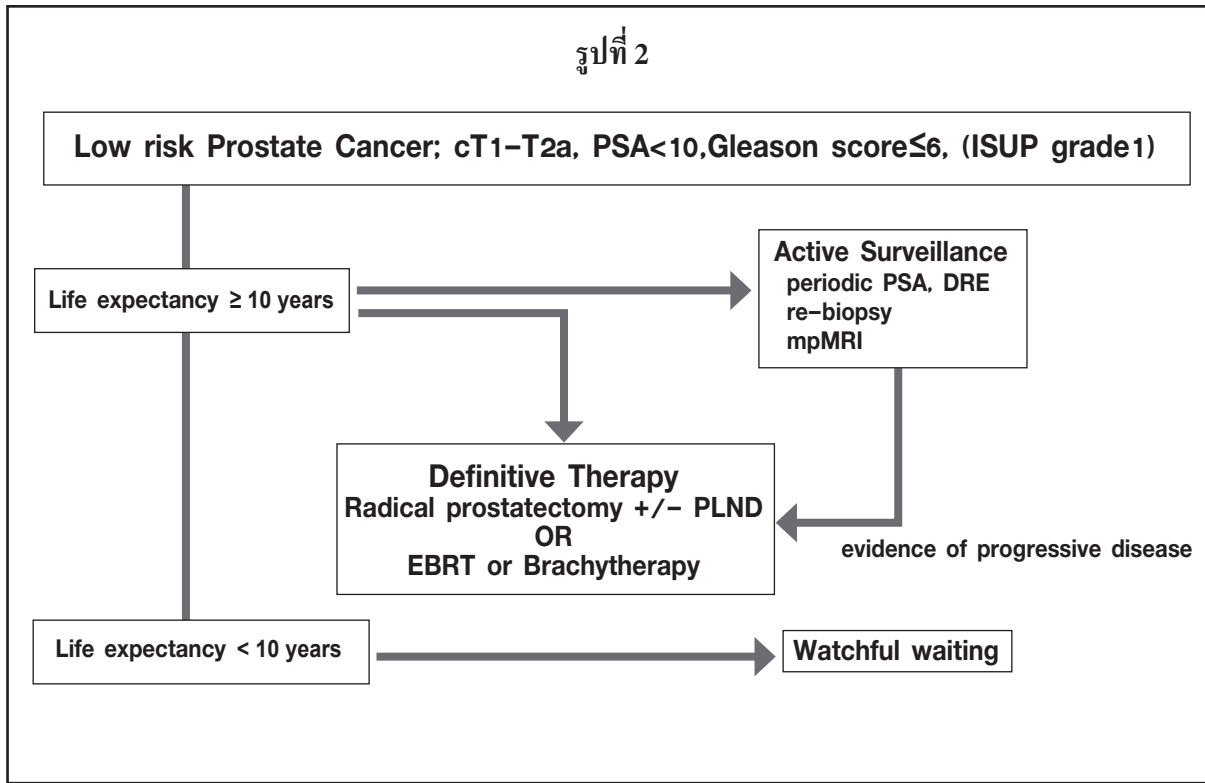


Flow Chart

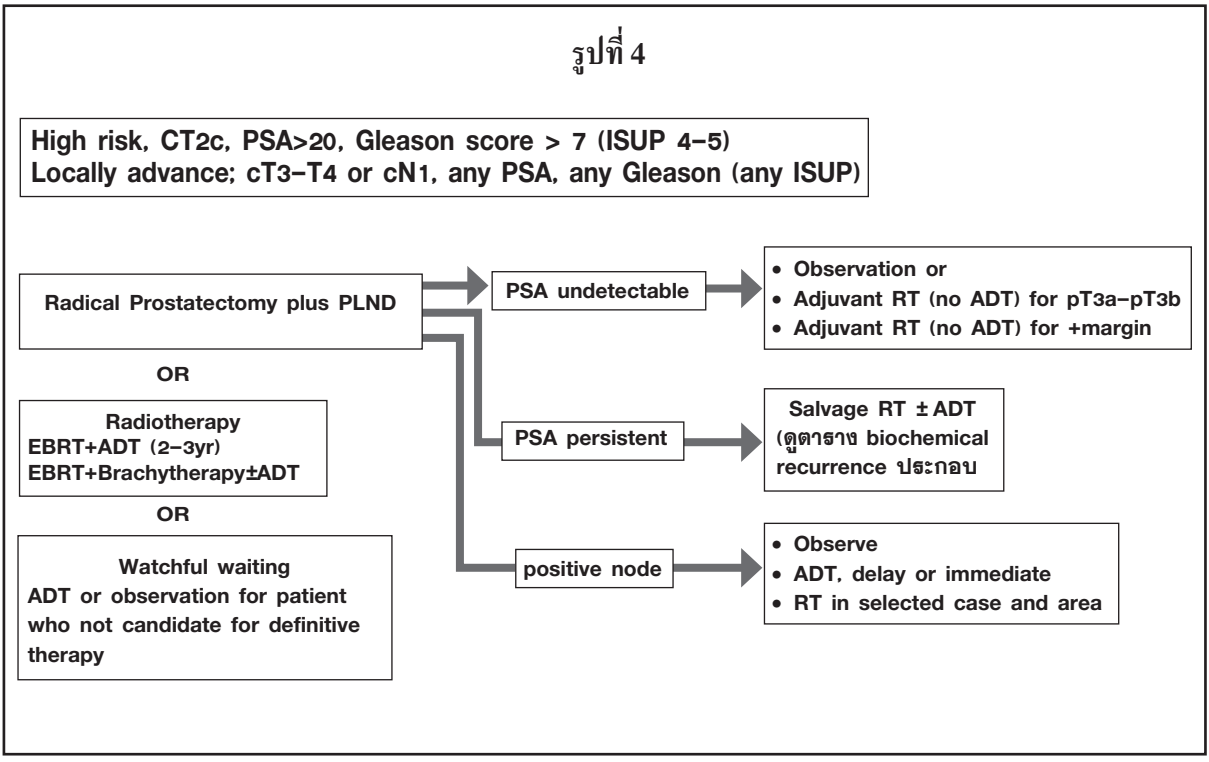
แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษา
โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

รูปที่ 1

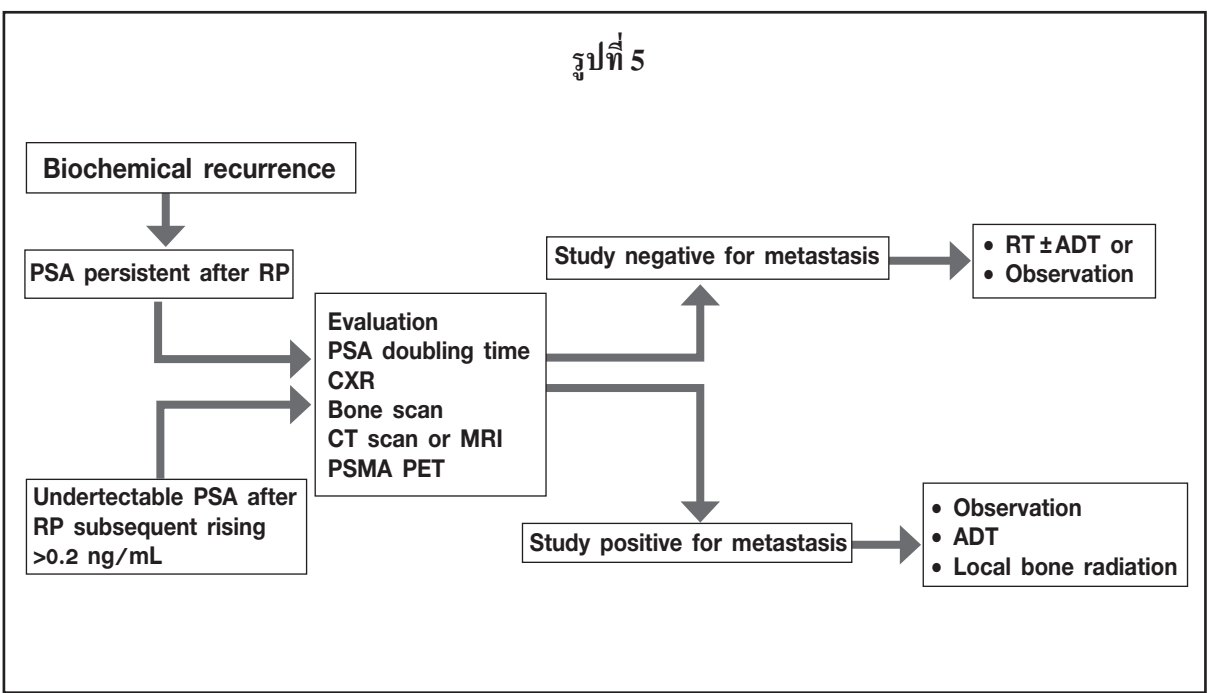


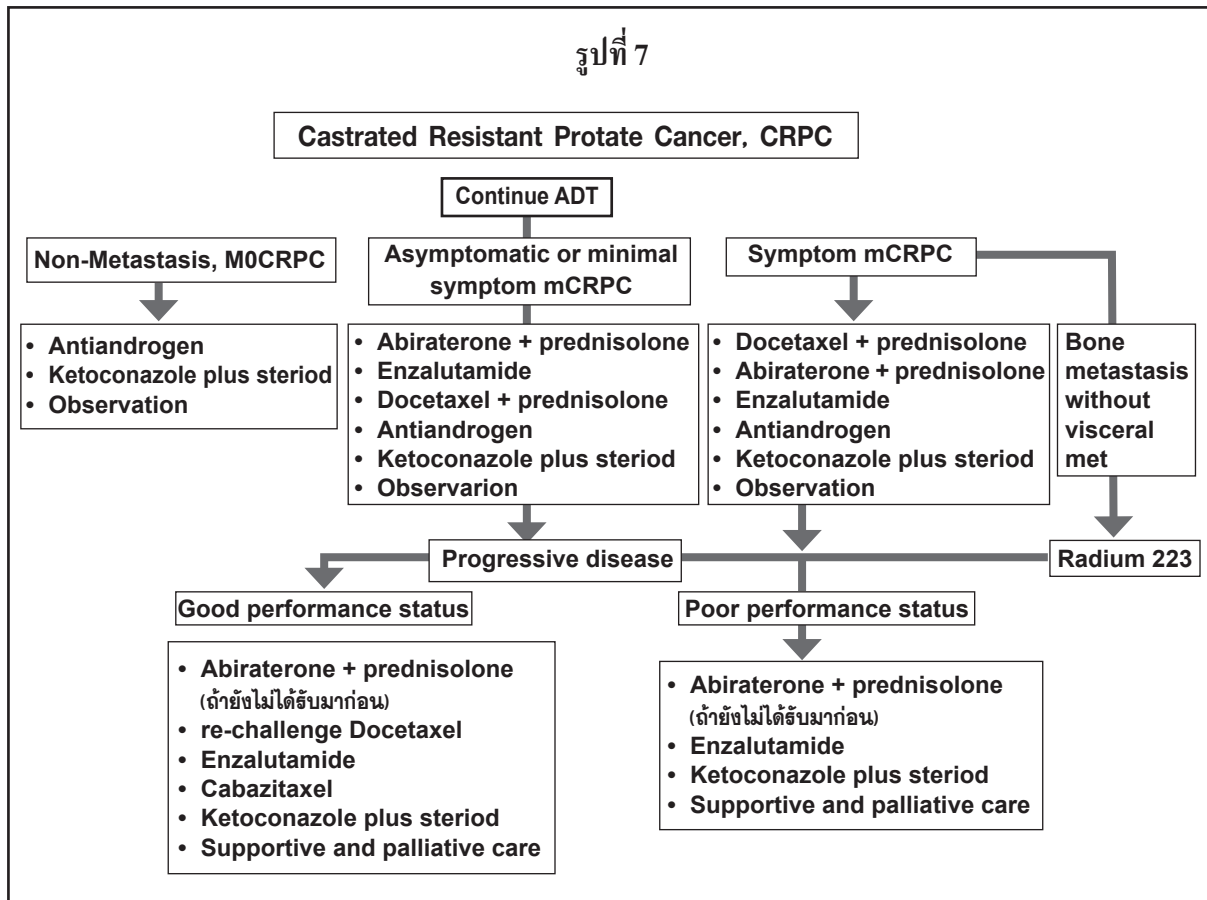
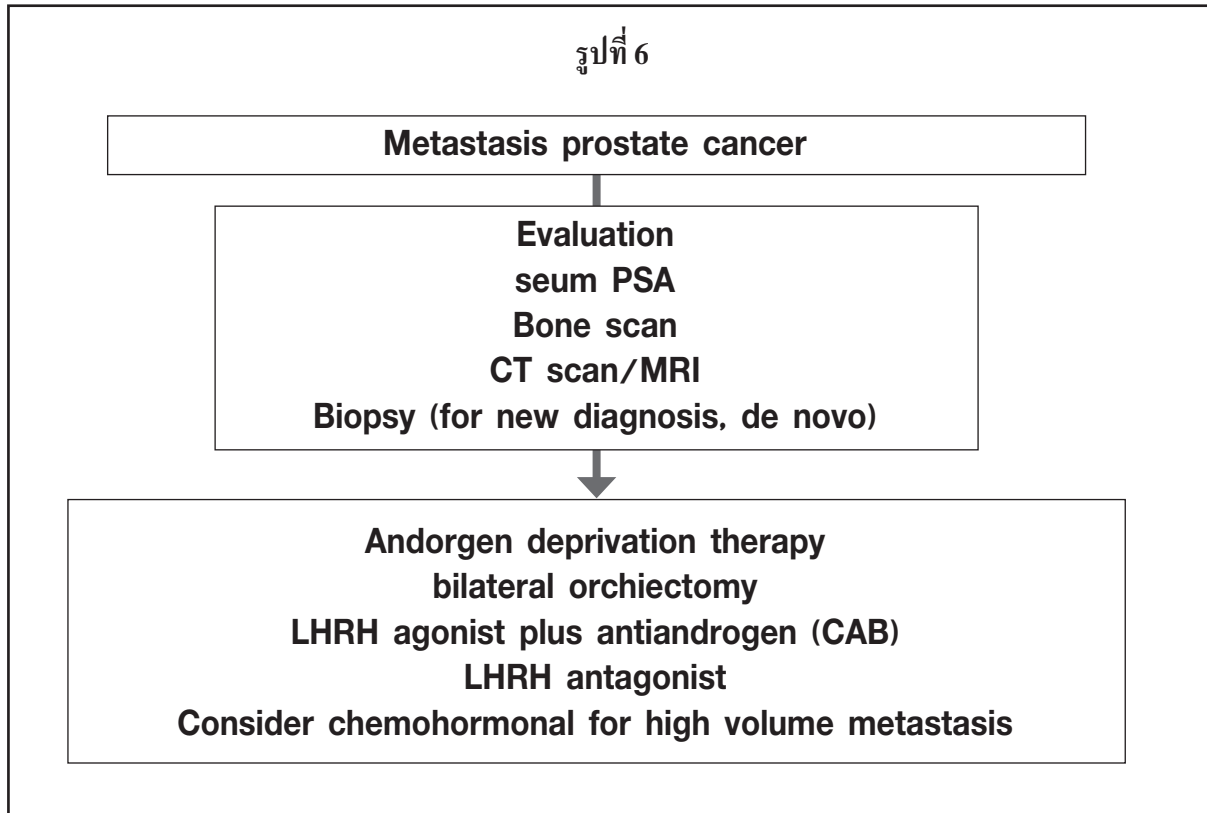


รูปที่ 4



รูปที่ 5





หมวดที่ 1 ระบาดวิทยา และการป้องกัน

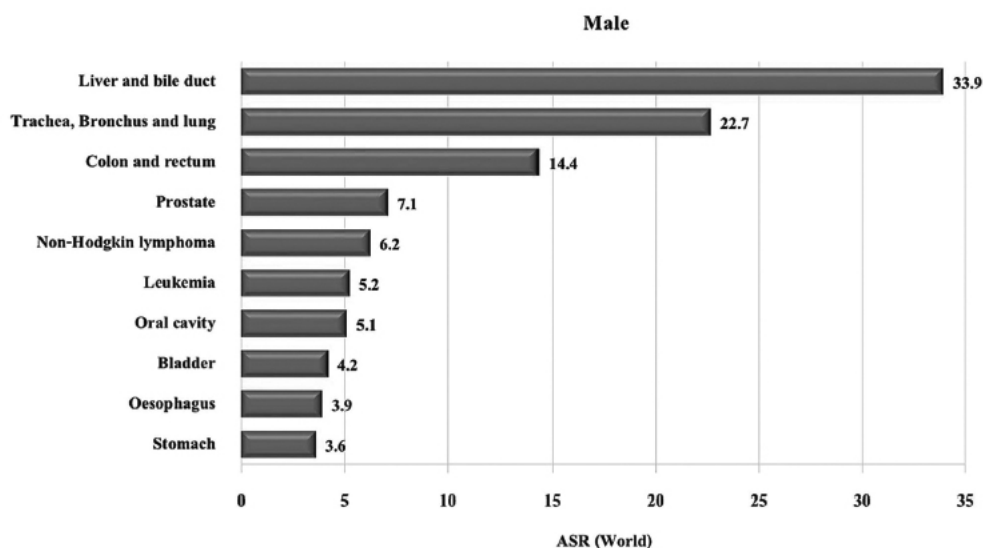
ข้อสรุปสำหรับอุบัติการณ์และแนวทางสำหรับระบาดวิทยาและสาเหตุ

1.1 อันเนื่องด้วยโรคมะเร็งนับวันจะเป็นปัญหาสำคัญของโลก จากการที่มีแนวโน้มที่มากขึ้นจากสาเหตุหลายประการ ได้แก่ ประชากรมีอายุเฉลี่ยสูงขึ้น การเพิ่มของประชากรมากขึ้น และที่สำคัญคือการเปลี่ยนแปลงวิถีชีวิตของคนเอเชีย ด้านการบริโภคอาหารที่เหมือนประเทศตะวันตก จากสถิติมะเร็งต่อมลูกหมากของประเทศอเมริกาเป็นอันดับหนึ่งของมะเร็งทั้งหมดมาหลายปี และในประเทศไทยเองกำลังจะก้าวขึ้นไปเป็นสังคมผู้สูงอายุ ซึ่งอายุนับเป็นปัจจัยสำคัญของโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

การรักษาเมเร็งนั้น เป้าหมายที่สำคัญคือการรักษาให้หายขาดโดยมีผลกระทบต่อผู้ป่วยจากการรักษาให้น้อยที่สุด จึงต้องควรมีความรู้การรักษาและเทคนิคการผ่าตัดใหม่ๆ ในการรักษาคนไข้ที่เหมาะสมและเป็นมาตรฐานที่มากที่สุด

จากข้อมูลหนังสือ Cancer in Thailand ปี 2010-2012, มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นมะเร็งอันดับที่ 4 ของมะเร็งเพศชายทั้งหมด คิดเป็น 7.1 ต่อประชากร 100,000 คนของมะเร็งเพศชายทั้งหมดและมีอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น⁽¹⁾

Leading cancer in Thailand (mean annual ASR 2010-2012)



*ASR(age-standardized incident rate)

รูปที่ 1 *Leading Cancer in Thailand* (อ้างอิงจาก *Cancer in Thailand vol.8 ; 2010-2012*)⁽¹⁾

1.2 ปัจจัยทางพันธุกรรมสัมพันธ์กับความเสี่ยงของมะเร็งต่อมลูกหมากแต่ยังคงต้องการการศึกษาเพื่อนำมาปรับใช้ทางคลินิกสำหรับการตรวจคัดกรองสำหรับผู้มีความเสี่ยงทางพันธุกรรมต่อมะเร็งต่อมลูกหมาก

1.3 ปัจจัยภายนอกหรือสิ่งแวดล้อมอาจมีผลกระทบต่อความเสี่ยงที่จะมีความก้าวหน้าของโรค

1.4 ยากลุ่ม 5-alpha reductase inhibitor, Selenium หรือวิตามิน E ไม่ได้รับการรับรองสำหรับการป้องกันมะเร็งต่อมลูกหมาก

1.5 การใช้ testosterone เสริมสำหรับผู้ป่วยซึ่งพร้อมฮอร์โมนเพศชายไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งต่อมลูกหมาก

คำแนะนำ

ไม่มีคำแนะนำที่เฉพาะเจาะจงสำหรับการป้องกันโดยเฉพาะหรืออาหารที่ช่วยลดความเสี่ยงต่อมะเร็งต่อมลูกหมาก⁽²⁾

Levels of Evidence for Therapeutic Studies*

Level	Type of evidence
1A	Systematic review (with homogeneity) of RCTs
1B	Individual RCT (with narrow confidence intervals)
1C	All or none study
2A	Systematic review (with homogeneity) of cohort studies
2B	Individual Cohort study (including low quality RCT, e.g. <80% follow-up)
2C	“Outcomes” research; Ecological studies
3A	Systematic review (with homogeneity) of case-control studies
3B	Individual Case-control study
4	Case series (and poor quality cohort and case-control study)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal or based on physiology bench research or “first principles”

*From the Centre for Evidence-Based Medicine, <http://www.cebm.net>.

รูปที่ 2 Levels of Evidence for Therapeutic Studies

หมวดที่ 2 การคัดกรอง การวินิจฉัย มะเร็งต่อมลูกหมาก

2.1 การแบ่งระยะของโรค (Clinical Staging of Prostate Cancer)⁽³⁾

T - Primary tumor
TX Primary tumor cannot be assessed
T0 No evidence of primary tumor
T1 Clinically in apparent tumor not palpable or visible by imaging
T1a Tumor incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b Tumor incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c Tumor identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen (PSA) level)
T2 Tumor confined within the prostate
T2a Tumor involves one half of one lobe or less
T2b Tumor involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c Tumor involves both lobes
T3 Tumor extends through the prostatic capsule ¹
T3a Extracapsular extension (unilateral or bilateral) including microscopic bladder neck involvement
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
N - Regional lymph nodes²
NX Regional lymph nodes cannot be assessed
N0 No regional lymph node metastasis
N1 Regional lymph node metastasis
M - Distant metastasis
MX Distant metastasis cannot be assessed
M0 No distant metastasis
M1 Distant metastasis
M1a Non-regional lymph node(s) M1b Bone(s) M1c another site(s)

หมายเหตุ

1. Invasion into the prostate apex or into (but not beyond) the prostate capsule is not classified as T3 but T2.
2. Regional nodes คือ common iliac, hypogastric, paraaortic, presacral, or perirectal lymph nodes

2.2 แนวทางสำหรับการตรวจคัดกรองและการวินิจฉัยระยะแรก (early detection)⁽⁴⁾

คำแนะนำ
ก่อนตรวจ PSA แนะนำให้แพทย์ ให้คำแนะนำในเรื่องประโยชน์ และปัจจัยเสี่ยง ให้กับผู้ป่วยแต่ละคน
ให้ข้อเสนอแนะกับผู้ป่วยตามกลุ่มความเสี่ยงสำหรับการวินิจฉัยระยะแรกในผู้ป่วยซึ่งมีสุขภาพแข็งแรงและคาดการณ์ว่าจะมีอายุต่อไปอีกอย่างน้อย 10 ปี
การตรวจคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมาก ประกอบด้วย การตรวจ serum PSA และการตรวจทางทวารหนัก (digital rectal examination) เสมอ
ให้ข้อเสนอแนะสำหรับการตรวจ PSA ครั้งแรกในผู้ป่วยซึ่งมีความเสี่ยงต่อมะเร็งต่อมลูกหมากเพิ่มขึ้น ได้แก่ <ul style="list-style-type: none"> • เพศชายอายุมากกว่า 50 ปี • เพศชายอายุมากกว่า 45 ปี และมีประวัติมะเร็งต่อมลูกหมากในครอบครัว
ควรหยุดการติดตามการคัดกรอง เมื่อ อายุผู้ป่วย (life expectancy) เหลืออยู่น้อยกว่า 10 ปี

2.3 การตัดชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

2.3.1 ผู้ป่วยที่มีค่า PSA มากกว่า 4 ng/mL หรือการตรวจทางทวารหนักผิดปกติ ควรได้รับคำแนะนำให้ตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจ

2.3.2 ผู้ป่วยที่มีค่า PSA มากกว่า 4 ng/mL และผลตรวจทางทวารหนักพบว่าต่อมลูกหมากปกติ ก่อนแนะนำผู้ป่วยให้ทำการตัดชิ้นเนื้อ แนะนำให้แพทย์พิจารณาตรวจ PSA ซ้ำอีกครั้ง ในอีก 4-6 สัปดาห์โดยงด prostate manipulation (เช่น ตรวจทางทวารหนัก การส่องกล้องท่อปัสสาวะ) และตรวจปัสสาวะไม่พบการอักเสบของระบบทางเดินปัสสาวะ รวมทั้งต้องแนะนำผู้ป่วยให้ละเว้นจากการหลั่งน้ำกาม 24 ชั่วโมงด้วย

2.3.3 ในกรณีที่ค่า PSA น้อยกว่า 4 ng/mL ก็มีโอกาสดูพบมะเร็งต่อมลูกหมากได้ ถึงแม้ว่าโอกาสจะน้อยก็ตาม แนะนำให้แพทย์พิจารณาตัดชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากขึ้นอยู่กับวิจารณญาณของแพทย์

2.3.4 ผู้ป่วยต้องได้รับคำแนะนำในเรื่องผลดีของการตรวจความเสี่ยงของการเป็นมะเร็ง และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นหลังการตัดชิ้นเนื้อทางทวารหนัก ได้แก่ ปัสสาวะปนเลือด, เลือดออกทวารหนัก, ต่อมลูกหมากอักเสบ ไข้สูงกว่า 38.5 องศาเซลเซียส, ปัสสาวะไม่ออก และการติดเชื้อในกระแสเลือดอย่างรุนแรงและบางรายอาจก่อให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้

2.3.5 การส่งตรวจ pre-biopsy mpMRI ในปัจจุบันยังไม่เป็นการตรวจมาตรฐานโดยทั่วไป แต่อาจพิจารณาทำในบางรายขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์^(5,6) (ข้อบ่งชี้การตรวจ MRI อยู่ในหน้าที่ 27)

2.3.6 เครื่องมือตรวจมาตรฐานคือ Ultrasound-guided biopsy มี probe 3 ชนิด คือ Trans-rectal Trans-perineal และ Trans-vaginal ซึ่งได้ผลไม่แตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับความชำนาญของแพทย์ แนะนำให้แพทย์ ใช้น้ำชาเฉพาะที่ หรือการดมยาสลบก็ได้

2.3.7 ผู้ป่วยทุกคนควรได้รับยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อ (prophylaxis antibiotic)

2.3.8 การตัดชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากแบบมาตรฐาน แนะนำให้แพทย์ตัดชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากอย่างน้อย 10 ถึง 12 ชิ้นบริเวณ peripheral zone (standard core biopsy) และมากหรือน้อยขึ้นกว่านี้ขึ้นอยู่กับลักษณะทางคลินิกและดุลยพินิจของแพทย์

2.4 การส่งตรวจและการรายงานผลทางพยาธิวิทยา

2.4.1. การส่งชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา⁽⁷⁾

การเตรียมส่งตรวจชิ้นเนื้อ แพทย์ผู้ส่งตรวจควรเขียนใบส่งตรวจที่มีข้อมูลครบถ้วน เพื่อให้พยาธิแพทย์มีข้อมูลเพียงพอในการประกอบการวินิจฉัย เช่น ข้อมูลผู้ป่วย (patient identification) ชื่อ-นามสกุล อายุ เพศ เลขที่โรงพยาบาล (HN) ข้อมูลทางคลินิก (clinical information) โดยสังเขป ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การวินิจฉัยทางคลินิก ชนิด/ตำแหน่ง จำนวน/น้ำหนักของชิ้นเนื้อ และชื่อหัตถการที่ทำ เป็นต้น

ชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ควรได้รับการแช่น้ำยาเพื่อรักษาสภาพชิ้นเนื้อ (fixation) โดยการแช่ใน 10% Neutral buffered formalin โดยเร็วที่สุดเมื่อนำออกจากร่างกายผู้ป่วย นำชิ้นเนื้อใส่ในภาชนะที่ระบุข้อมูลผู้ป่วย (patient identification) ชนิด/ตำแหน่งของชิ้นเนื้อ และจำนวนชิ้นเนื้อ หรือน้ำหนักของชิ้นเนื้อ บรรจุน้ำยา 10% Neutral buffered formalin โดยปริมาณน้ำยาที่ใส่ควรมากกว่าปริมาตรชิ้นเนื้อประมาณ 10 เท่า หรือ ให้ระดับน้ำยาท่วมมิดชิ้นเนื้อในกรณีที่ชิ้นเนื้อ มีขนาดใหญ่ ปิดฝาปิดสนิท⁽⁸⁾

กรณีที่ส่งชิ้นเนื้อชนิด radical prostatectomy ศัลยแพทย์ไม่ควรผ่าชิ้นเนื้อดูก่อน เพราะอาจทำให้การประเมิน surgical margin status ไม่ตรงกับความเป็นจริง

2.4.2. การรายงานผลการตรวจชิ้นเนื้อ⁽⁹⁾

พยาธิแพทย์จะรายงานผลการตรวจชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากที่ได้จากการเจาะตรวจ (TRUS Biopsy) หรือการตัดชิ้นเนื้อจากการส่องกล้อง (TURP; prostatic chips) ใน 4 ลักษณะ

2.4.2.1 Benign prostatic tissue: ตรวจไม่พบมะเร็งในชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจ

2.4.2.2 High-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): ตรวจพบความผิดปกติของเซลล์ที่อยู่ ภายใน acini แต่รูปร่างของ acini ดังกล่าวยังไม่ใช้ลักษณะของมะเร็ง

2.4.2.3 Suspicious for malignancy เช่น “Atypical acinar proliferation” หรือ “Atypical glands” : ตรวจพบความผิดปกติของ acini ที่มีลักษณะคล้ายมะเร็ง แต่ยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยมะเร็งได้^(10,11) (ดูภาคผนวกส่วนพยาธิวิทยา หัวข้อ Reporting, core biopsy specimen)

2.4.2.4 Adenocarcinoma, Gleason score : ตรวจพบมะเร็ง ให้มีการรายงานผล margins ในการตรวจ radical prostatectomy specimen

- Positive margin: ตรวจพบเซลล์มะเร็งติดขอบชิ้นเนื้อ
- Negative margin: ตรวจไม่พบเซลล์มะเร็งติดขอบชิ้นเนื้อ โดยอาจพบว่าเซลล์มะเร็งห่างออกจากขอบชิ้นเนื้อในระยะเท่าใดก็ได้⁽⁷⁾

2.5 ข้อบ่งชี้ในการตัดชิ้นเนื้อซ้ำหลังจากการตัดครั้งแรกไม่พบมะเร็ง

2.5.1 ค่า PSA สูงขึ้นหรือเท่าเดิม (rising and/or persistently elevated PSA)

2.5.2 Extensive (multiple biopsy sites มากกว่าสามชิ้น) high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN), ASAP

2.5.3 ก่อนตัดชิ้นเนื้อซ้ำ แพทย์อาจพิจารณาส่งตรวจ mpMRI Prostate เพื่อดูตำแหน่งจำเพาะที่สงสัยจากการอ่านผลของ MRI และควรตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจในตำแหน่งที่สงสัยดังกล่าว แต่ mpMRI ก็ไม่อาจบ่งบอกรอยโรคได้ทั้งหมด (ข้อบ่งชี้การตรวจ MRI อยู่ในหน้าที่ 27)

2.5.4 Biomarkers ตัวอื่นนอกเหนือจาก PSA เช่น PCa3, pHi, 4Kscores เป็นต้น ยังไม่มีข้อสรุปข้อเพื่อใช้ในการตรวจผู้ป่วย ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์

2.5.5 ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีซึ่งสามารถตัดชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากและวินิจฉัยมะเร็งต่อมลูกหมากได้อย่างแม่นยำ 100%

2.6 Clinical staging

เพื่อเป็นการประเมินขอบเขตของโรคก่อนให้การรักษา เครื่องมือที่ใช้ เช่น การตรวจ DRE, serum PSA, bone scan, plain film, CT scan หรือ MRI ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์

2.7 ผู้ป่วยซึ่งได้รับการวินิจฉัยมะเร็งต่อมลูกหมากหลังการทำ TUR-P (transurethral resection of prostate)

เมื่อได้ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาว่าเป็นมะเร็งแล้ว แนะนำให้ผู้ป่วย เข้ารับการประเมินระยะของโรค (clinical staging) เหมือนผู้ป่วยอื่นๆ เช่น การตรวจ PSA, bone scan, plain film, CT scan หรือ MRI เมื่อได้ clinical staging แล้ว การตัดสินใจการรักษาเพิ่มเติม ให้เป็นไปตามมาตรฐานของการรักษามะเร็งเฉพาะที่

หมวดที่ 3 การรักษามะเร็งต่อมลูกหมากเฉพาะที่ (localized prostate cancer)^(4,12)

3.1 การแบ่งกลุ่มผู้ป่วย เพื่อประกอบการพิจารณาการให้การรักษาในมะเร็งเฉพาะที่
(Localized disease)

ดังนี้

3.1.1 Low risk ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็งต่ำ (ดังรูป2)

PSA < 10 ng/mL และ GS 6 (ISUP* grade 1) และ cT1-2a

3.1.2 Intermediate risk ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง (ดังรูป3)

PSA 10-20 ng/mL หรือ GS 7 (ISUP grade 2/3) หรือ cT2b

3.1.3 High risk ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการลุกลามของมะเร็ง (ดังรูป4)

PSA > 20 ng/mL หรือ GS > 7 (ISUP grade 4/5) หรือ cT2c

3.1.4 Locally advanced ผู้ป่วยที่มีการลุกลามเฉพาะที่ของมะเร็ง (ดังรูป5)

any PSA, any GS cT3-4 หรือ cN1, any ISUP grade

*International Society of Urological Pathology

3.2 ในการติดตามรักษาผู้ป่วยกลุ่ม low risk มี 2 ลักษณะ ได้แก่ การรักษาแบบเฝ้าระวังเชิงรุก
(active surveillance) และการรักษาแบบสังเกตอาการ (watchful waiting) มีความแตกต่างกัน ดังตารางที่ 1

ตาราง 1 การเฝ้าระวังเชิงรุก (active surveillance) และการสังเกตอาการ (watchful waiting)

	การเฝ้าระวังเชิงรุก	การสังเกตอาการ
เป้าหมายการรักษา	หายขาด	ประคับประคอง
การติดตามการรักษา	ตามตารางนัดซึ่งกำหนดไว้ล่วงหน้า	ตามอาการของผู้ป่วย
การประเมิน/การตรวจเพิ่มเติม	-DRE, PSA -Re-biopsy -mpMRI (ทางเลือก)	ไม่มีการกำหนดล่วงหน้า
อายุซึ่งคาดว่าจะเหลืออยู่ของผู้ป่วย	มากกว่า 10 ปี	น้อยกว่า 10 ปี
จุดมุ่งหมาย	ลดหรือชะลอ ผลกระทบซึ่งเกิดจากการรักษาแบบ definitive ให้น้อยลง	ลดผลกระทบซึ่งเกิดจากการรักษาให้น้อยลง

3.2.1 แพทย์อาจเสนอการรักษาแบบ active surveillance สำหรับผู้ป่วย Gleason 6, < 2 - 3 positive cores with < 50% cancer ในทุก positive core, a clinical T1c or T2a, a PSA < 10 ng/mL และ PSA density < 0.15 ng/mL/cc.

ในปัจจุบัน program active surveillance มีความหลากหลายขึ้นอยู่กับแต่ละสถาบัน รายละเอียดการติดตามผู้ป่วยยังไม่ข้อสรุปชัดเจน โดยทั่วไปการติดตามการรักษาควรประกอบด้วย การตรวจทางทวารหนักด้วยนิ้ว ระดับ PSA และการตัดชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากซ้ำ ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับโอกาสที่จะต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม (definitive treatment) ในอนาคต

แพทย์ควรแนะนำให้ผู้ป่วยเปลี่ยนการรักษาจาก active surveillance ไปเป็น definitive treatment (radical prostatectomy or radiation therapy) เมื่อพบว่าผลการตัดชิ้นเนื้อใหม่ Gleason score สูงขึ้น (โดยเฉพาะ Gleason pattern 4 หรือ 5) จำนวน positive cores เพิ่มขึ้น รวมทั้ง ความยาว core involvement), หรือ T-stage progression

ตามข้อมูลปัจจุบัน mpMRI ยังไม่สามารถทดแทนการทำ re-biopsy ได้

3.2.2 แพทย์อาจเสนอ การรักษาแบบ watchful waiting กับผู้ป่วยสูงอายุ มีโรคประจำตัวร้ายแรงหลายโรค และแพทย์ประเมินว่า ไม่สามารถรับการผ่าตัดใหญ่ หรือรังสีรักษา ได้

ในผู้ป่วยระยะยะลุกลามซึ่งไม่มีการแพร่กระจาย (M0) ซึ่งไม่ปรารถนาหรือไม่สามารถได้รับการรักษาเฉพาะที่ PSA doubling time น้อยกว่า 12 เดือน และระดับ PSA มากกว่า 50 ng/mL อาจเสนอการรักษาด้วยการใช้การตัดฮอร์โมนเพศชาย (androgen deprivation therapy) กับผู้ป่วยแม้ไม่มีอาการ

เมื่อโรคเข้าสู่ระยะลุกลามหรือกระจายไปกระดูก แพทย์ควรใช้การรักษาแบบ androgen deprivation therapy เพื่อลดอาการข้างเคียง

3.3 การรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมลูกหมาก (radical prostatectomy, RP)

เป็นการผ่าตัดเพื่อเอา ต่อมลูกหมากและ seminal vesicle ทั้งสองข้างออก รวมทั้งเนื้อเยื่อที่อยู่รอบๆ และต่อมน้ำเหลืองในบริเวณอุ้งเชิงกรานทั้งสองข้าง (bilateral pelvic lymph node dissection) เป้าประสงค์ที่สำคัญที่สุด คือการทำให้ผู้ป่วยหายจากโรคมะเร็ง โดยพยายามธำรงการกลั้นปัสสาวะ และสมรรถภาพทางเพศให้กับผู้ป่วยให้มากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานี้ ควรมีอายุซึ่งคาดว่าจะเหลืออยู่ (life expectancy) มากกว่า 10 ปี ผู้ป่วยที่อายุมาก มีแนวโน้มของการเกิดปัญหาการกลั้นปัสสาวะ (incontinence) สูงกว่าผู้ป่วยอายุน้อย

เทคนิคการผ่าตัดมี 3 แบบ คือ Open Radical Prostatectomy, Laparoscopic RP และ Robot-assisted RP ซึ่งไม่มีผลแตกต่างกันทั้งการหายของมะเร็ง positive margin, incontinence และ erectile dysfunction แพทย์ควรเสนอการผ่าตัดตามความชำนาญและเหมาะสมให้กับผู้ป่วย

3.3.1 RP ในผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ

แพทย์ควรเสนอการรักษาด้วยการผ่าตัด ในผู้ป่วยที่คาดว่าจะมี clinical progression ซึ่งอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยในแง่การอยู่รอด (survival benefit) เนื่องจากอุบัติการณ์แพร่กระจายไปยัง

ต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำมีน้อย ดังนั้นการผ่าตัด pelvic lymph node dissection ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์

3.3.2 RP ในผู้ป่วยความเสี่ยงปานกลาง

แพทย์ควรแนะนำผ่าตัด และควรทำ pelvic lymph node dissection ด้วย ยกเว้นกรณีผู้ป่วยไม่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัด

3.3.3 RP ในผู้ป่วยความเสี่ยงสูง และ locally advanced cancer

การเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาดังกล่าวขึ้นอยู่กับความชำนาญของแพทย์โดยทั่วไป ถ้าข้อมูลจากการตรวจร่างกาย และการตรวจทางรังสี พบว่ามะเร็งไม่ยึดติดกับ pelvic wall, ไม่ลุกลามเข้า urethral sphincter การรักษาด้วยการผ่าตัด RP ยังสามารถทำได้ น่าจะมีประโยชน์สำหรับผู้ป่วย และควรทำ pelvic lymph node dissection ทุกกราย

แพทย์ที่มีความชำนาญ ควรเสนอการผ่าตัด RP ในผู้ป่วยความเสี่ยงสูง และ locally advanced cancer และควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยว่า หลังการผ่าตัดอาจมีการรักษาเพิ่มเติม เช่น รังสีรักษา และ androgen deprivation therapy

ในกรณีผู้ป่วยได้รับการรักษาดังกล่าวสามารถลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนของมะเร็งต่อมลูกหมาก เช่น ปัสสาวะไม่ออก ปัสสาวะเป็นเลือด การติดเชื้อ และการผ่าตัดยังสามารถบอกระยะที่แน่นอนของโรค (staging)

3.3.4 การรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด (adjuvant treatment)

- observation
- Adjuvant ADT ผู้ป่วยที่พบว่ามีกระจายของมะเร็งจากการผ่าตัดและต่อมน้ำเหลือง (pN+) ควรได้รับการรักษาดังกล่าวด้วย androgen deprivation therapy
- Adjuvant radiotherapy การใช้รังสีรักษาหลังผ่าตัด ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีผลตรวจทางพยาธิเป็น T3a-T3b, positive margin ช่วยทำให้เพิ่ม biochemical progression-free survival แต่ไม่ช่วยเพิ่ม cancer-specific survival แพทย์ควรให้คำปรึกษาอย่างละเอียดกับผู้ป่วย ก่อนที่จะส่งไปรับการรักษาด้วยรังสีหลังผ่าตัด

3.3.5 การกลับมาเพิ่มค่าของ PSA (biochemical recurrence)

หมายถึงผู้ป่วยที่ค่า PSA ลงไปถึงศูนย์หลังผ่าตัด (nadir PSA) และมีการเพิ่มค่ามากกว่า 0.2 ng/mL ในระหว่างการติดตามการรักษา แพทย์ควรให้การตรวจรายละเอียดด้วย การทำ bone scan และ CT scan หรือ MRI ในกรณีที่ไม่มีพบรอยโรคที่อวัยวะอื่น แสดงว่ายังเป็น localized disease แพทย์ควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับการรักษาด้วยการใช้รังสีรักษา (salvage radiotherapy) ร่วมกับหรือไม่ร่วมกับการรักษาด้วย ADT ในกรณีที่แพทย์มีเป้าหมายสำหรับ salvage lymphadenectomy อาจพิจารณาตรวจเพิ่มเติมด้วย PET-CT เช่น C-11, PSMA เป็นต้น

3.4 ผู้ป่วย locally advanced disease ที่ไม่เหมาะสมกับการรักษาเฉพาะที่ เช่น การผ่าตัดรักษาหรือการรักษาด้วยรังสี แพทย์อาจพิจารณาเลือกการรักษาด้วย ADT หรือพิจารณาการรักษาแบบสังเกตอาการ (watchful waiting)

3.5 การรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก ด้วยรังสีรักษา

3.5.1 บทบาทของรังสีรักษาในมะเร็งต่อมลูกหมาก มีดังนี้^(1,3,4)

1. Definitive radiation: external beam radiation หรือ brachytherapy ในกรณีที่ยังมีต่อมลูกหมาก
2. Adjuvant radiation: เมื่อมีความเสี่ยงในการเกิด local recurrence หลังผ่าตัด radical prostatectomy
3. Salvage radiation: เมื่อมี local recurrence หรือ detectable PSA (>0.2 ng/ml) หลังผ่าตัด radical prostatectomy
4. Palliative radiation เพื่อบรรเทาอาการเฉพาะที่ใน advanced/metastatic disease

3.5.1.1 Definitive radiation:

โดยพิจารณาการรักษาตามกลุ่มความเสี่ยงได้แก่

- กลุ่ม Low risk ที่มี Life expectancy ≥ 10 ปี สามารถรักษาด้วยการฉายแสง (external beam radiation หรือการใส่แร่ (brachytherapy)) โดยไม่ต้องให้ยาต้านฮอร์โมน (ADT)
- กลุ่ม Intermediate risk ที่มี Life expectancy ≥ 10 ปี สามารถรักษาด้วยการฉายแสง external beam radiation \pm การให้ยาต้านฮอร์โมน 6 เดือน (short-term ADT) \pm brachytherapy หรือ brachytherapy อย่างเดียว
- กลุ่ม High risk สามารถรักษาด้วยการฉายแสง external beam radiation ร่วมกับให้ยาต้านฮอร์โมน 2 ปี (long-term ADT) \pm brachytherapy
- กลุ่มที่มีมะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลือง (any T, N1, M0) สามารถรักษาด้วยการฉายแสง external beam radiation ร่วมกับให้ยาต้านฮอร์โมน 2 ปี (long-term ADT) หรือใช้ ADT alone ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถฉายแสงได้

3.5.1.2 Adjuvant radiation

พิจารณาฉายแสงหลังผ่าตัดโดยที่ไม่รอให้มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง (adjuvant external beam radiation) ในกรณีที่มีความเสี่ยงในการเกิด local recurrence ได้แก่มี positive margin, extracapsular invasion, seminal vesicle invasion (pT3a & b) โดยให้รังสีอย่างเดียว อาจไม่ต้องให้ ADT ส่วนกรณีที่มี pelvic lymph node metastasis พิจารณาฉายแสงหลังผ่าตัดร่วมกับให้ ADT⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾

3.5.1.3 Salvage radiation

พิจารณาฉายแสง external beam radiation ± ให้ยาต้านฮอร์โมน เมื่อมี local recurrence หลังการผ่าตัดโดยที่ยังไม่มี distant metastasis โดยอาจจะมีแค่ biochemical failure หรือ มี gross tumor ร่วมด้วย โดย definition ของ biochemical failure after radical prostatectomy จาก AUA/ASTRO guideline 2013⁽⁵⁶⁾ และ EUA-ESTRO-SIOG guideline 2017 คือ two consecutive rising PSA value that is >0.2 ng/ml⁽⁵⁷⁾

3.5.1.4 Palliative radiation:

ใน advanced/metastatic disease เมื่อมีอาการเฉพาะที่ต่างๆ เช่น pain, bleeding, obstruction สำหรับ wide-spread bone metastasis ที่มีอาการปวดสามารถพิจารณาใช้ radiopharmaceutical therapy ได้แก่ Strontium-89, Samarium-153, Radium-223

3.5.2 หลักการรักษาด้วยรังสีรักษา (Principles of Radiation Therapy)

3.5.2.1 การรักษาหลักด้วยการฉายรังสีรักษาภายนอก (Primary External Beam Radiation Therapy)^(3,4)

เทคนิคการฉายรังสีจากภายนอกในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากนั้น ควรฉายรังสีด้วยเทคนิคขั้นสูงอย่างน้อยใช้การฉายรังสีแบบสามมิติให้ได้ปริมาณรังสีโดยรวมอย่างน้อย 72 Gy หรือ การฉายรังสีปรับความเข้มข้นสูงโดยที่ปริมาณรังสีโดยรวมอยู่ที่ 75.6-79.2 Gy สำหรับ conventional fractions (1.8-2 Gy/F) ไปที่ต่อมลูกหมาก (อาจจะรวมหรือไม่รวม seminal vesicle ก็ได้) ในกรณีของกลุ่ม Low-risk แต่ในกลุ่ม Intermediate หรือ High risk อาจให้ปริมาณรังสีโดยรวมได้ถึง 81.0 Gy เพื่อเพิ่มโอกาสการควบคุม PSA ให้ได้สูงขึ้น^(1,58-64)

นอกจากนั้นยังสามารถใช้ปริมาณรังสีแบบ moderate hypofractionations (2.4-4 Gy/F) เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาได้ เพราะจากการศึกษาแบบสุ่มแล้วพบว่า ผลการรักษาและผลข้างเคียงใกล้เคียงกันกับแบบ conventional fractions⁽⁶⁴⁻⁶⁹⁾ แต่สำหรับเทคนิคแบบ extreme hypofractionations (> 6.5 Gy/F) ทั้งการฉายด้วยรังสีปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy; IMRT) หรือฉายแบบรังสีศัลยกรรมบริเวณลำตัว (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) นั้น เป็นเทคนิคการรักษาแบบใหม่ ที่การศึกษายังคงเป็นจากสถาบันเดียว แต่ผลการศึกษาก็พบว่า ผลการรักษาและผลข้างเคียง ใกล้เคียงกันกับแบบ conventional fractions⁽⁷⁰⁻⁷⁷⁾

ดังนั้นจึงสามารถเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาด้วยการฉายรังสีของ มะเร็งต่อมลูกหมากได้ แต่ต้องมีความเชี่ยวชาญทั้งทางเทคนิค, ฟิสิกส์, และทางคลินิกเป็นอย่างดี การฉายรังสีให้แม่นยำนั้นควรมีการเช็คตำแหน่งของต่อมลูกหมากในแต่ละวันโดยใช้เทคนิค Image-guided radiotherapy (IGRT) ได้แก่ CT, ultrasound, implanted fiducials, electromagnetic targeting/tracking, หรือ endorectal balloon ร่วมด้วยเพื่อเพิ่มอัตราการควบคุมโรคและลดผลข้างเคียงจากการรักษา

ผู้ป่วย Low risk ไม่ต้องฉายรังสีครอบคลุมต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน และไม่ต้องให้ ADT ผู้ป่วย Intermediate risk ควรพิจารณาฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน และพิจารณาให้ ADT เป็นเวลา 6 เดือน ผู้ป่วย high risk และ very high risk ควรจะได้รับ neoadjuvant/concomitant/adjuvant ADT เป็นเวลา 2 ปี ถ้าไม่มีโรคที่เป็นข้อห้ามของการให้ยาและอาจพิจารณาฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน⁽⁷⁸⁻⁹¹⁾

3.5.2.2 การรักษาหลักด้วยการใส่แร่ (Primary Brachytherapy)

การใส่แร่แบบการรักษาเดียว (monotherapy) เป็นข้อบ่งชี้การรักษาในกลุ่ม low risk และอาจจะบางรายในกลุ่ม intermediate risk ที่มีปริมาตรไม่มาก สำหรับในกลุ่ม Intermediate risk พิจารณาการใส่แร่ร่วมกับการฉายรังสีภายนอก (40-50 Gy) อาจจะพิจารณาให้ร่วมกับ ADT เป็นเวลา 6 เดือน แต่สำหรับผู้ป่วยในกลุ่ม high risk พิจารณาการใส่แร่ร่วมกับการฉายรังสีภายนอก (40-50 Gy) อาจจะพิจารณาให้ร่วมกับ neoadjuvant/concomitant/adjuvant ADT เป็นเวลา 2 ปี⁽⁹²⁾

ผู้ป่วยที่มีขนาดต่อมลูกหมากขนาดใหญ่หรือเล็กมาก, มีอาการปัสสาวะลำบาก (high IPSS), หรือเคยทำ Transurethral resection of prostate (TURP) เป็นกลุ่มที่ค่อนข้างยากในการใส่แร่ เพราะอาจจะเพิ่มผลข้างเคียงจากการใส่แร่ได้ การให้ Neoadjuvant ADT อาจจะมีผลให้ขนาดของต่อมลูกหมากลดลงจนอยู่ในปริมาตรที่ยอมรับให้ทำการใส่แร่ได้ แต่ต้องระมัดระวังเพราะอาจจะเพิ่มผลข้างเคียงจากการให้ฮอร์โมนได้ ในบางรายปริมาตรของต่อมลูกหมากก็อาจจะไม่ลดลงหลังจากการได้รับยาฮอร์โมนแล้วก็ตาม

ดังนั้นการให้ยานั้นควรมีการพิจารณาทั้งข้อดีและข้อเสีย ต้องมีการทำ post-implant dosimetry เพื่อแสดงถึงคุณภาพของการใส่แร่ในแบบ low dose-rate ปริมาณรังสีที่แนะนำสำหรับการรักษาด้วยการใส่แร่แบบเดี่ยว (monotherapy) คือ 145 Gy สำหรับ Iodine-125, 125 Gy สำหรับ Palladium-103 และหากเป็นการให้การใส่แร่แบบเสริมหลังการฉายรังสีภายนอก 40-50 Gy ควรให้ 110 Gy สำหรับ Iodine-125, 90-100 Gy สำหรับ Palladium-103⁽⁹³⁾

สำหรับการรักษาโดยใช้ High dose rate brachytherapy มีการใช้แบบอย่างเดี่ยวหรือแบบเสริมร่วมกับการฉายรังสีภายนอก โดยที่หากเป็นการรักษาเสริมนั้น ปริมาณรังสีที่แนะนำ ได้แก่ 13-15 Gy สำหรับ 1 ครั้ง, 8-11.5 Gy ต่อครั้ง สำหรับ 2 ครั้ง, 5.5-6.5 Gy ต่อครั้ง สำหรับ 3 ครั้ง, หรือ 4-6 Gy ต่อครั้ง สำหรับ 4 ครั้ง สำหรับหากเป็นการรักษาอย่างเดี่ยว ปริมาณรังสีที่แนะนำ ได้แก่ 9.5 Gy สำหรับ 4 ครั้ง, 10.5 Gy ต่อครั้ง สำหรับ 3 ครั้ง, 13.5 Gy ต่อครั้ง สำหรับ 2 ครั้ง, หรือ 19 Gy ต่อครั้ง สำหรับ 1 ครั้ง⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁾

การรักษาด้วย Permanent LDR หรือ Temporary HDR brachytherapy สามารถใช้รักษาในกลุ่มที่โรคกลับเป็นซ้ำหลังจากการฉายรังสีภายนอกหรือการใส่แรมาก่อน (Salvage Therapy) โดยปริมาณรังสีที่แนะนำได้แก่ 100-110 Gy สำหรับ LDR, หรือ 9-12 Gy ต่อครั้ง สำหรับ 2 ครั้ง ใน HDR ปริมาณรังสีนั้นขึ้นอยู่กับปริมาณรังสีครั้งแรกที่ผู้ป่วยได้รับ⁽⁹⁶⁻⁹⁷⁾

3.5.2.3 การรักษาด้วยการฉายรังสีหลังการผ่าตัด (Post-Prostatectomy

Radiation Therapy)

การพิจารณาสำหรับการให้การรักษาหลังการผ่าตัดให้ใช้จากปัจจัยอันได้แก่ nomograms, อายุ, โรคประจำตัวร่วม, อาการ และผลทางพยาธิวิทยา, ระดับ PSA, และ PSA doubling time (PSADT) โดยพิจารณาตามแนวทางการรักษาของ American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) AUA ซึ่งข้อบ่งชี้ที่มีข้อมูลสนับสนุนในการให้ทั้ง Adjuvant หรือ Salvage Radiation คือกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงตามผลพยาธิวิทยาหรือการที่ยังมีระดับ PSA ที่ตรวจได้โดยที่ไม่มีการตรวจพบเจอโรคในตำแหน่งอื่น ๆ

ข้อบ่งชี้สำหรับการให้รักษาแบบ Adjuvant Radiotherapy ได้แก่ pT3, positive margin, หรือ seminal vesicle involvement ซึ่งผู้ป่วยที่มี positive margin เป็นข้อบ่งชี้ที่จะได้ประโยชน์มากที่สุดในการฉายรังสีหลังการผ่าตัด โดยการให้ควรพิจารณาให้ภายในหนึ่งปีหลังการผ่าตัดและผลข้างเคียงจากการผ่าตัดโดยเฉพาะเรื่องของการกลั้นปัสสาวะดีขึ้น⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾

ข้อบ่งชี้ของ Salvage Radiotherapy รวมถึงผู้ป่วยหลังผ่าตัดที่ undetectable PSA แล้วต่อมาตรวจพบระดับ PSA ที่เพิ่มขึ้น >0.2 ng/ml สองครั้งติดต่อกัน การรักษาจะมีประสิทธิภาพมากโดยเฉพาะในกลุ่มที่มีระดับ PSA ก่อนการรักษาต่ำ (ไม่เกิน 0.5 ng/ml) และ PSA doubling time (PSADT) นาน⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾

ปริมาณรังสีที่แนะนำสำหรับ adjuvant/salvage radiotherapy หลังการผ่าตัดคือ 64-72 Gy standard fractionation แต่หากมีผลตรวจชิ้นเนื้อยืนยันว่าโรคเป็นซ้ำใหม่ควรพิจารณาให้ปริมาณรังสีมากกว่าปริมาณดังกล่าวข้างต้น

ควรพิจารณาให้ ADT ร่วมกับการฉายรังสี Salvage Radiotherapy ตามการศึกษา RTOG 9601 ในผู้ป่วยที่มีค่า PSA คงค้างหลังการผ่าตัดหรือระดับ PSA สูงเกินกว่า 1.0 ng/mL จะเริ่มการรักษาโดยให้ ADT (bicalutamide 150 mg วันละครั้ง) เป็นเวลา 2 ปี และส่วนการศึกษา GETUG-16 เป็นการให้ LHRH agonist 6 เดือนร่วมกับ Salvage Radiotherapy ตำแหน่งการฉายรังสีนั้นคือบริเวณ Prostate bed โดยที่การฉายรังสีในบริเวณต่อมน้ำเหลืองในเชิงกรานจะพิจารณาในบางรายเท่านั้น⁽⁹⁸⁻⁹⁹⁾

3.5.2.4 Radiopharmaceutical Therapy

Radium-223 เป็น alpha-emitting radiopharmaceutical มีการศึกษาแสดงว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย Castration-resistant metastatic prostate cancer ที่มีอาการปวดจากการกระจายมาที่กระดูก (painful bone metastasis) โดยไม่มีมะเร็งกระจายไปยังอวัยวะอื่นที่ไม่สามารถให้ docetaxel ได้ โดยที่ Radium-223 ไม่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังอวัยวะอื่น หรือมีต่อมน้ำเหลืองโตกว่า 3-4 เซนติเมตร นอกจากนั้น Radium-223 ยังต่างจาก betaemitting radiopharmaceutical ตัวอื่นเช่น samarium 153, strontium 89 ที่สารสองตัวนี้ไม่สามารถเพิ่มอัตราการ

รอดชีวิตได้ คุณสมบัติของ Radium-223 คือการทำลาย double-strand DNA ที่มีรหัสมีก่อนข้างสั้น มีผลให้ผลข้างเคียงของ Grade 3-4 hematologic toxicity ต่ำ (Neutropenia – 2%, Thrombocytopenia – 3%, Anemia – 6%)

Radium-223 ให้ทางเส้นเลือดดำเดือนละครั้งเป็นเวลา 6 เดือน โดยก่อนให้ยาครั้งแรก ผู้ป่วยควรมี absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/L$, Platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$, และระดับ haemoglobin $\geq 10 \text{ g/dL}$ ส่วนในการให้ยาในครั้งต่อไป ผู้ป่วยควรมี absolute neutrophil count $\geq 1 \times 10^9/L$, Platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ โดยอาจพิจารณาหยุดยาได้หากมีการเลื่อนการให้ยาไปแล้ว 6-8 สัปดาห์แต่ระดับเลือดยังไม่สามารถเข้าสู่ระดับที่ยอมรับได้ ไม่นิยมใช้ร่วมกับการให้เคมีบำบัดเพราะอาจมี myelosuppression มากได้

ผลข้างเคียงที่ไม่ใช่ทางเลือด (Non-hematologic side effects) ส่วนใหญ่เป็นระดับน้อย เช่น คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเสีย เพราะ Radium-223 นั้นมีการกำจัดออกทางอุจจาระ การให้ Radium-223 ร่วมกับ denosumab หรือ zoledronic acid ไม่มีผลต่อการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾

3.5.2.5 การฉายรังสีแบบประคับประคอง (Palliative Radiotherapy)

ควรพิจารณาใช้การฉายรังสี 8 Gy ในหนึ่งครั้งแทนการฉายรังสี 30 Gy ใน 10 ครั้ง สำหรับกลุ่มไม่ใช่การกระจายไปที่กระดูก แต่หากผู้ป่วยมีการกระจายไปที่กระดูกเป็นจำนวนมากแล้วพิจารณาให้ strontium 89 หรือ samarium 153 ร่วม หรือไม่ร่วมกับการฉายรังสีภายนอกก็ได้⁽¹⁰³⁻¹⁰⁶⁾

3.5.3 การตรวจติดตามและการกลับเป็นซ้ำหลังการรักษาด้วยรังสี

การตรวจติดตามหลังการรักษาด้วยรังสี ควรเจาะ PSA ทุก 6-12 เดือน เป็นเวลา 5 ปี หลังจากนั้นปีละ 1 ครั้ง เกณฑ์ของ Biochemical failure หลังการรักษาด้วยรังสีอย่างเดียวหรือร่วมกับยาต้านฮอร์โมน (ADT) นั้นอิงตามเกณฑ์ของ RTOG-ASTRO (Radiation Therapy Oncology Group – American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) Phoenix Consensus ปี 2006 คือค่า PSA เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ng/mL จากค่า PSA ที่ต่ำที่สุดหลังการรักษา (nadir PSA)⁽¹⁰⁷⁾

ถ้าพบว่าผู้ป่วยมี Biochemical failure หรือพบความผิดปกติจากการตรวจทางทวารหนัก (DRE) หรือมีค่า PSA ที่เพิ่มขึ้นชัดเจนหลังการรักษาด้วยรังสี ควรประเมินเบื้องต้นว่าผู้ป่วยนั้นมีความเหมาะสมที่จะรักษาต่อด้วยการรักษาเฉพาะที่หรือไม่ เช่น มีสุขภาพแข็งแรง อายุน้อย มี Life expectancy ≥ 10 ปี และมีค่า PSA $< 10 \text{ ng/mL}$ จากนั้นควรตรวจเพิ่มเติมเพื่อประเมินการกลับเป็นซ้ำของโรคดังนี้ chest X-ray, bone scan, prostate MRI และอาจพิจารณาตรวจ abdominal/pelvic CT/MRI, C-11 Choline PET/CT, TRUS biopsy

ถ้ารอยโรคยังคงอยู่เฉพาะที่ต่อมลูกหมาก ไม่มีการกระจายไปยังอวัยวะอื่น อาจพิจารณาให้การรักษาเฉพาะที่ เช่น การผ่าตัด, ผังแร่ (Brachytherapy), Cryosurgery, High-intensity

focused ultrasound (HIFU) หรือจะตรวจติดตาม (Observation) ก็ได้ หากโรคมีการแพร่กระจายแล้ว
พิจารณาการรักษาโดยการให้ยา (Systemic treatment) ต่อไป

3.6 การรักษา มะเร็งต่อมลูกหมากเฉพาะที่ด้วยทางเลือกอื่น ๆ เช่น HIFU, cryotherapy
ในปัจจุบันยังไม่ใช่ทางเลือกมาตรฐานสำหรับรักษามะเร็งเฉพาะที่

หมวดที่ 4 การรักษา มะเร็งระยะลุกลาม (metastatic disease)

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจร่างกายพื้นฐาน ร่วมกับการตรวจทางทวารหนัก นอกจากการตรวจค่า PSA แล้ว แนะนำให้แพทย์ส่งตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ซึ่งอาจได้จากการทำ Trans-rectal ultrasound biopsy หรือ ชิ้นเนื้อที่ได้จาก TURP ควรตรวจ bone scan, plain film และ/หรือ CT scan/MRI เพิ่มเติมเพื่อยืนยันการกระจายของมะเร็งไปที่กระดูก หรืออวัยวะช่องท้องอื่น (visceral metastasis)

4.1 การรักษาตามเกณฑ์มาตรฐานคือ การรักษาด้วย androgen deprivation therapy, ADT⁽¹²⁾

หมายถึงการใช้ยา (medical castration) หรือการผ่าตัด (surgical castration) เพื่อลดหรือห้ามการสร้างฮอร์โมนเพศชาย

มีรายละเอียดควรพิจารณา ดังนี้

4.1.1 LHRH agonist or antagonist (medical castration) และ bilateral orchiectomy (surgical castration)

มีประสิทธิผลไม่แตกต่างกัน มีข้อดีและข้อเสียดังนี้

	Surgical castration	Medical castration
การลดลงของ Testosterone	ระดับฮอร์โมนเพศชายลดต่ำลงอย่างรวดเร็วภายใน 24 ชั่วโมง สามารถลดระดับ testosterone ต่ำกว่า 50 ng/dL ตลอดชีวิต	ถ้าระดับของ PSA หลังการฉีดไม่ลดลง จำเป็นต้องเจาะเลือดเพื่อประเมินระดับ testosterone ว่าอยู่ใน castrate level หรือไม่
Intermittent therapy	ไม่สามารถทำได้	ถ้าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาได้ อาจพิจารณาหยุดยาเป็นช่วงๆ ได้ (intermittent ADT) เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนอันเกิดเนื่องจากขาดฮอร์โมน
ความจำเป็นสำหรับการรักษาต่อเนื่อง	ผ่าตัดเพียงครั้งเดียว	จำเป็นต้องกลับมาฉีดยาซ้ำทุก 1 ถึง 6 เดือน
ผลแทรกซ้อนจากการผ่าตัด	อาจมีผลแทรกซ้อนจากการผ่าตัด มีผลกระทบต่อร่างกายและจิตใจ หลังการผ่าตัด	ไม่มีการผ่าตัด
ค่าใช้จ่าย	ค่ารักษาต่ำ	ค่ารักษาสูง โดยเฉพาะยา กลุ่ม LHRH antagonist

4.1.2 การใช้ androgen blockade, CAB (medical or surgical castration combined ร่วมกับยา antiandrogen) มีประโยชน์เพิ่มเพียงเล็กน้อย เมื่อเทียบกับ castration อย่างเดียว

4.1.3 ผู้ป่วยที่ใช้ยา LHRH agonist ในครั้งแรก ควรได้รับยา antiandrogen (flutamide 250 mg TID, bicalutamide 50 mg. OD) ในระยะ 2-4 สัปดาห์แรก เพื่อป้องกันปัญหา flare-up phenomenon ที่อาจเกิดกับผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่กระดูกหลายตำแหน่ง แต่ไม่จำเป็นต้องใช้ antiandrogen ในกรณีที่แพทย์เลือกใช้ ยา LHRH antagonist

4.1.4 ไม่มีหลักฐานสนับสนุนการใช้ยา finasteride หรือ dutasteride ร่วมกับ ADT เพื่อเป็น combined androgen blockade

4.1.5 ไม่แนะนำให้ใช้ยา กลุ่ม non-steroidal antiandrogen (flutamide, bicalutamide) เป็น monotherapy เพื่อทดแทนการให้ ADT

4.1.6 ไม่แนะนำให้ใช้ยา steroidal antiandrogen (Cyproterone acetate, CPA) เป็นการรักษาแบบ monotherapy ADT เนื่องจากมีหลักฐานเชิงประจักษ์พบว่าผู้ป่วยมี overall survival แย่กว่า LHRH analogue ผลข้างเคียงสำคัญของยากลุ่มนี้ คือ พิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด และพิษต่อตับ

4.1.7 ระดับที่เรียกว่า castrated level of testosterone คือ ต่ำกว่า 50 ng/dL (1.7 nmol/L) ผู้ป่วยทุกคนควรมีระดับของ castrated testosterone ใน 1 สัปดาห์ หลัง surgical orchiectomy หรือ 2-4 สัปดาห์หลัง medical castration ควรตรวจระดับฮอร์โมน testosterone หลังเริ่มการรักษา และตรวจเป็นครั้งคราวในระหว่างการรักษา แต่ควรให้ความสำคัญเมื่อผู้ป่วยมีค่า PSA สูงขึ้น หรือ PSA failure หรือเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ระยะของ castrated resistant prostate cancer, CRPC

4.2 ผลข้างเคียงของการรักษาด้วย ADT

ก่อนเริ่มการรักษา แพทย์ควรอธิบายให้ผู้ป่วยและญาติรับทราบถึงผลข้างเคียงของการรักษาด้วย ADT ซึ่งได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ (hot flushes) ความรู้สึกทางเพศลดลง (loss libido) ความผิดปกติในการแข็งตัวของอวัยวะเพศ (erectile dysfunction) การหดเล็กขององคชาติ การลดลงของมวลกล้ามเนื้อ truncal obesity อ่อนเพลีย ซึมเศร้า ผอมร่วง มวลกระดูกลดลง (osteoporosis) insulin resistant อาจเพิ่มอุบัติการณ์ของโรคเบาหวาน และโรคหัวใจและหลอดเลือด อาการเหล่านี้มีต้นเหตุจากการลดลงของฮอร์โมนเพศชาย และผลข้างเคียงเหล่านี้มีแนวโน้มพบสูงขึ้นหลังการรักษาในระยะยาว

เพื่อป้องกันหรือลดผลข้างเคียงเหล่านี้ แพทย์อาจเสนอการรักษาให้ผู้ป่วย ดังนี้

Delay ADT ใช้ในผู้ป่วยที่เป็น metastasis prostate cancer ที่ไม่มีอาการใดๆ ไม่มีความเสี่ยงในเรื่อง pathologic fracture แพทย์ต้องให้ข้อมูลผู้ป่วยโดยละเอียด และมีการติดตามอย่างใกล้ชิด เมื่อมีหลักฐานของ clinical progression ต้องเริ่มการรักษาทันที

Intermittent ADT อาจเสนอให้ผู้ป่วยที่มีค่า PSA ลดลงหลังการรักษาด้วย ADT ต่ำกว่า 4 ng/mL ในระยะเวลา 7 เดือน (ไม่ควรนานกว่า 9 เดือน เนื่องจากการผลิตฮอร์โมน testosterone จะไม่ฟื้น) หยุดการรักษาชั่วคราว แพทย์ต้องติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เมื่อค่า PSA สูงใหม่จนเกิน 10 ng/mL หรือ ร่วมกับการมี clinical progression ต้องเริ่มการรักษาด้วย ADT ใหม่อีกครั้ง (ค่า PSA เริ่มต้นที่จะตัดสินใจรักษาอีกครั้งอาจต่ำกว่านี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์)

4.3 ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะลุกลามที่มีความเสี่ยงต่อกระดูกหัก

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก ที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยมาก่อน อาจมาโรงพยาบาลด้วยปัญหาการกระจายของมะเร็งไปที่กระดูกสันหลัง กระดูก long bone กระดูกเชิงกราน อาจได้รับการดูแลเบื้องต้นจากศัลยแพทย์กระดูกและข้อ ถ้ามีรอยโรคหลาย ๆ ตำแหน่ง มีความเสี่ยงสูงในการเกิด skeletal related event (SRE) ซึ่งรวมถึง pathologic fracture นำไปสู่ภาวะพิการอย่างถาวร ถ้ารอยโรคที่กระดูกเกิดจากมะเร็งต่อมลูกหมากลุกลาม ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย ADT อย่างเร่งด่วน

ในรายที่ยังไม่ได้ผลชิ้นเนื้อของต่อมลูกหมากว่าเป็นมะเร็ง แพทย์ควรให้การประเมินเบื้องต้นทันทีเพื่อหาหลักฐานแวดล้อม ของการเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก ได้แก่ ค่า PSA ที่มากกว่า 100 ng/mL ตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนัก พบต่อมลูกหมากแข็งทั่วไป (stony hard) ภาพรังสีกระดูกเป็น osteoblastic bone lesion หรือผลการตรวจพยาธิวิทยาของกระดูกหรืออวัยวะอื่นบ่งว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก

การใช้ LHRH antagonist เป็นทางเลือกที่ได้ผลดี เนื่องจากยังไม่ทราบผลพยาธิวิทยาต่อมลูกหมากและในบางกรณีผู้ป่วยยังไม่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัด ในกรณีที่ไม่มียา LHRH antagonist ยากลุ่ม LHRH analogue plus antiandrogen ก็สามารถนำมาใช้ได้

Surgical orchiectomy ได้ผลในการลดระดับ testosterone ได้เร็วที่สุด ควรพิจารณาทำเมื่อได้ผลพยาธิวิทยาต่อมลูกหมากแล้ว

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ medical castration ได้ก็อาจพิจารณาทำ surgical castration ได้เช่นกัน

เมื่อผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้นแล้ว แพทย์ควรเสนอให้ตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา และเสนอทางเลือกในการรักษาด้วย ADT ระยะยาว ตามที่เห็นสมควรต่อไป

4.4 การติดตามผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วย ADT

แพทย์ควรติดตามการรักษาผู้ป่วยด้วยการตรวจ physical examination, PSA, BUN, Cr, LFT, Hb, FBS ทุก 3-6 เดือน เมื่อผลการตรวจพบว่าค่า PSA เพิ่มมากขึ้นกว่าเดิมหรือมี clinical progression ควรพิจารณาทำ bone scan, chest x-ray, CT scan ตามความเหมาะสม

4.5 การรักษาด้วย ADT ร่วมกับ systemic chemotherapy ในการรักษามะเร็งระยะลุกลามที่ยังตอบสนองกับการรักษา Castration (Docetaxel in castration sensitive prostate cancer)

จากการศึกษาระดับ meta-analysis พบว่า การให้ ADT ร่วมกับ Docetaxel ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ castration sensitive prostate cancer สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่เป็น metastatic disease เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย ADT เพียงอย่างเดียว^(13,14) โดยการเพิ่มขึ้นของอัตราการรอดชีวิตนี้จะเพิ่มอย่างชัดเจน ในกรณีที่เป็น extensive หรือ high volume metastasis (กระจายไปที่อวัยวะภายในที่สำคัญ เช่น ตับ ปอด และ/หรือ กระจายไปที่กระดูกตั้งแต่ 4 ตำแหน่งขึ้นไป โดยมีอย่างน้อยหนึ่งตำแหน่งที่กระจายไปเกินกว่ากระดูกเชิงกรานและกระดูกสันหลัง) ดังนั้น ในปัจจุบันจึงแนะนำให้พิจารณาการใช้ ADT ร่วมกับ Docetaxel ในผู้ป่วยที่แข็งแรง (ECOG performance 0-1) และอยู่ในภาวะ high volume metastasi เท่านั้นโดยขนาดที่แนะนำ คือ Docetaxel 60-75 mg/m² (โดยไม่ต้องใช้ร่วมกับ prednisolone) การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากชนิด CRPC ด้วยยาขนาดที่หนึ่ง⁽¹³⁾

ชนิดของคำแนะนำ

- มะเร็งชนิด high volume metastasis (ชนิดของคำแนะนำ 1)
- มะเร็งที่ไม่เข้ากับชนิด high volume metastasis (ชนิดของคำแนะนำ 2B)
(node metastasis, only biological failure, low volume metastasis)

หมวดที่ 5 การรักษามะเร็งระยะ castrated resistant prostate cancer

5.1 การรักษามะเร็งต่อมลูกหมากแบบ CRPC (Castration Resistant Prostate Cancer)

5.1.1 ผู้ป่วยที่จะได้รับการวินิจฉัย CRPC ต้องมีรายละเอียดดังนี้

- มีค่า serum testosterone อยู่ในระดับ castrated คือน้อยกว่า 50 ng/dL หรือ 1.7 nmol/L ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่ง
- มีการเพิ่มค่าของ PSA ตรวจติดต่อกัน 3 ครั้งติดต่อกัน ห่างกันอย่างน้อยหนึ่งสัปดาห์มีค่า PSA สูงกว่าค่า nadir ครั้งละร้อยละ 50 และค่า PSA สูงที่สุดมากกว่า 2 ng/mL หรือ
- พบมี radiological progression มี new bone lesion เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ตำแหน่ง หรือมีการแพร่กระจายไปยัง visceral organs

5.1.2 Non-metastatic CRPC (M0)

- แนะนำการเฝ้าระวังโรคในผู้ป่วยที่มี PSA doubling time นานกว่า 10 เดือน เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการดำเนินโรคช้า⁽¹⁵⁾ การรักษาด้วยฮอร์โมนเพิ่มเติม (Secondary hormone therapy) ควรพิจารณาในผู้ป่วยที่มี PSA doubling time สั้นกว่า 10 เดือน เนื่องจากเชื่อว่า androgen receptor ยังเป็นกลไกหลักของการเติบโตของมะเร็งอยู่ ผู้ป่วยที่ได้ combined androgen blockage ควรเลิกการรักษา anti-androgen เพื่อลดการตอบสนองของโรคหลังการถอนยา anti-androgen^(16,17)
- การรักษาด้วยฮอร์โมนเพิ่มเติม เช่น การให้ยาด้านตัวรับฮอร์โมนเพศชาย (Anti-androgen) ในผู้ป่วยที่ตัดอวัยวะแล้ว หรือได้รับยาฉีดเพื่อลดฮอร์โมนเพศชาย (medical castration), การถอนยา anti-androgen ในผู้ป่วยที่ได้รับ combined androgen blockage, Ketoconazole (adrenal enzyme inhibitor) ร่วมกับ hydrocortisone, สเตอโรยด์ หรือ ฮอร์โมนเอสโตรเจน⁽¹⁸⁻²⁰⁾ อย่างไรก็ตาม การรักษาข้างต้นไม่มีข้อมูลว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้

5.1.3 Metastatic CRPC (M1)

ผู้ป่วยจะต้องได้รับการตรวจระดับฮอร์โมน Testosterone ว่าอยู่ในระดับน้อยกว่า <50 ng/dl หรือ <1.7nmol/L และการรักษาแบบประคับประคองร่วมกับการรักษาที่จะกล่าวต่อไป⁽²¹⁾

5.1.3.1 มะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายแบบไม่มีการกระจายไปอวัยวะภายใน (Non-visceral disease)

- Docetaxel, Enzalutamide และ Abiraterone ร่วมกับ Prednisolone เป็นยาขนานที่หนึ่งที่ได้รับการแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย mCRPC

- Enzalutamide และ Abiraterone ร่วมกับ Prednisolone เป็นยาขนานที่หนึ่งที่ได้รับการแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย mCPRC ที่ไม่เคยได้รับ docetaxel และไม่มีอาการ
- Abiraterone ควรทานในขณะท้องว่างและใช้ร่วมกับ prednisolone 5 mg วันละสองครั้งเพื่อลดอัตราการเกิด apparent mineralocorticoid excess (AME) ซึ่งประกอบด้วย
 1. ความดันโลหิตสูง, ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำและอาการบวม น้ำที่แขนขา การติดตาม
 2. ความดันโลหิตสูงและเกลือแร่ในเลือดควรทำให้ผู้ป่วยที่ได้ abiraterone⁽²²⁾
- Enzalutamide สามารถให้ได้พร้อมอาหารและไม่จำเป็นต้องใช้ prednisolone ร่วมด้วย⁽²³⁾
- Docetaxel ร่วมกับ Prednisolone เป็นการรักษาหลักของผู้ป่วยที่มีอาการโดยปรกติมักจะไม่ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแต่ควรพิจารณาในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคที่รวดเร็วหรือมีการกระจายไปยังอวัยวะภายในแม้ว่าจะไม่มีอาการ⁽²⁴⁾
- Radium-223 เป็นยาที่แนะนำในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปที่กระดูก โดยมีอาการปวด กระดูกที่ไม่มีโรคกระจายไปที่อวัยวะภายใน หรือมีข้อห้าม หรือทนต่อการรักษาด้วย docetaxel ไม่ได้⁽²⁵⁾
- การรักษาอื่นที่อาจพิจารณา เช่น anti-androgen, Ketoconazole ร่วมกับ hydrocortisone, Prednisolone หรือ ฮอร์โมนเอสโตรเจน ไม่ควรให้หลังการให้ abiraterone เนื่องจากยาทั้งสองตัวยับยั้งเอนไซม์ CYP17A1⁽²²⁾

ชนิดของคำแนะนำ

Docetaxel	(ชนิดของคำแนะนำ 1)
Enzalutamide	(ชนิดของคำแนะนำ 1)
Abiraterone + prednisolone	(ชนิดของคำแนะนำ 1)
Ra-223	(ชนิดของคำแนะนำ 2B)

5.1.3.2 มะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายแบบมีการกระจายไปอวัยวะภายใน (Visceral disease)

- Docetaxel ร่วมกับ Prednisolone เป็นการรักษาหลักของผู้ป่วยที่มีอาการและมีการกระจายไปอวัยวะภายใน
- Enzalutamide เป็นยาที่สามารถพิจารณาใช้ได้
- Abiraterone ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการในผู้ป่วยกลุ่มนี้แต่อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ปฏิเสธ docetaxel

- ไม่แนะนำการใช้ Radium-223 เนื่องจากเป็นยาที่ไม่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่มีโรคกระจายไปที่อวัยวะภายในหรือต่อมน้ำเหลืองที่ใหญ่กว่า 3 ซม.⁽²⁶⁾
- Mitoxantrone อาจจะช่วยลดอาการในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทน docetaxel ได้^(24,25,27)

ชนิดของคำแนะนำ

Docetaxel	(ชนิดของคำแนะนำ 1)
Enzalutamide	(ชนิดของคำแนะนำ 2A)
Abiraterone + prednisolone	(ชนิดของคำแนะนำ 2B)
Mitoxantrone	(ชนิดของคำแนะนำ 2B)

5.1.4 มะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายชนิดเซลล์เล็ก (Small cell carcinoma of prostate)

มะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายชนิดเซลล์เล็กควรนึกถึงในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงได้แก่ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากชนิด Gleason 9 หรือ 10 มะเร็งชนิดนี้จะมีค่า PSA ต่ำเมื่อเทียบกับปริมาณโรคที่มาก⁽²⁸⁾ การส่งชิ้นเนื้อตรวจเพิ่มเติมในตำแหน่งโรคกระจายควรทำเพื่อยืนยันการวินิจฉัย small cell carcinoma ในผู้ป่วยที่นึกถึง⁽²⁹⁾

โรคมะเร็งต่อมลูกหมากชนิดเซลล์เล็กควรรักษาด้วยเคมีบำบัด เช่น cisplatin/etoposide, carboplatin/etoposide, docetaxel/carboplatin^(30,31) เนื่องจากมะเร็งชนิดนี้มีลักษณะทางคลินิกเหมือนมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก

ชนิดของคำแนะนำ Cisplatin/etoposide (ชนิดของคำแนะนำ 2A)

5.2 ยาใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากชนิด CRPC เป็นขนานที่สอง

5.2.1 หากผู้ป่วยเคยได้รับยา Enzalutamide or Abiraterone มาก่อน

- ยาขนานที่สองที่เหมาะสมมากที่สุดคือยาเคมีบำบัด Docetaxel 60-75 mg/m² with prednisolone q 3 weeks ในผู้ป่วยที่ร่างกายแข็งแรงเพียงพอ⁽³²⁾
- สารไอโซโทป Radium 223 เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยมีการกระจายของโรคมะเร็งต่อมลูกหมากไปที่กระดูกเป็นหลักร่วมกับมีอาการปวดกระดูก โดยไม่มีรอยโรคกระจายไปที่อวัยวะภายใน และผู้ป่วยไม่สามารถรับยาเคมีบำบัด Docetaxel ได้⁽²⁶⁾
- ไม่แนะนำการเปลี่ยนชนิดของยาต้านฮอร์โมนเพศชายกลุ่มใหม่ (Enzalutamide, Abiraterone with prednisolone) จากชนิดหนึ่งไปเป็นอีกชนิดนั้น เนื่องจากในขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาวิจัยแบบสุ่มที่จะช่วยสนับสนุน

ชนิดของคำแนะนำ

Docetaxel (ชนิดของคำแนะนำ 2A)

5.2.2 หากผู้ป่วยเคยได้รับยา Docetaxel มาก่อน

- ในขณะนี้ยังไม่มีคำแนะนำที่แน่ชัดว่าหากผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากระยะกระจายชนิด CRPC ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัด Docetaxel เป็นยาขนานแรกมาก่อนและมีการกำเริบของโรคมะเร็ง ยาขนานที่สองนั้นควรจะเป็นยาชนิดไหน โดยที่ยาที่สามารถเลือกใช้ได้ ได้แก่

1 ยาต้านฮอร์โมนเพศชายกลุ่มใหม่ Enzalutamide⁽²³⁾ หรือ Abiraterone with prednisolone 10 mg/day⁽²²⁾

2 ยาเคมีบำบัด Cabazitaxel 20-25 mg/m² IV q 3 week (แนะนำขนาน 20 mg/m²)⁽³³⁾

3 สารไอโซโทป Radium 223 เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยมีการกระจายของโรคมะเร็งต่อมลูกหมากไปที่กระดูกเพียงหลักโดยไม่มีรอยโรคที่อวัยวะภายใน⁽²⁶⁾

4 ยาเคมีบำบัด Mitoxantrone การรักษามารถลดอาการของผู้ป่วยได้^(27, 32)

5 การใช้ยาเคมีบำบัด Docetaxel (Docetaxel re-challenge) อีกครั้ง หากหยุดยาเป็นระยะเวลาเกินกว่า 6 เดือน⁽³⁴⁾

6 ยาต้านฮอร์โมนเพศชายกลุ่มเก่าก็อาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาหากไม่เคยได้รับยามาก่อน

- จากการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สามพบว่ายาต้านฮอร์โมนเพศชายกลุ่มใหม่ Enzalutamide หรือ Abiraterone สามารถยืดระยะเวลาการรอดชีวิตโดยเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก ระยะกระจายชนิด CRPC ที่ดื้อต่อยาเคมีบำบัด Docetaxel เป็นระยะเวลาสามเดือนเมื่อเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ^(22,23) สำหรับยาเคมีบำบัด Cabazitaxel ขนาด 25 mg/m² ก็ได้มีการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยลักษณะเดียวกัน และพบว่าสามารถเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตโดยเฉลี่ยสามเดือนเปรียบเทียบกับยาเคมีบำบัด Mitoxantrone อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติเช่นกัน⁽³³⁾ ในขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกใด ๆ อย่างแน่ชัดที่จะเป็นปัจจัยในการพิจารณาว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากระยะกระจายชนิด CRPC ที่ดื้อต่อยาเคมีบำบัด Docetaxel ควรจะได้รับยาต้านฮอร์โมนเพศชายกลุ่มใหม่ Enzalutamide และ Abiraterone หรือยาเคมีบำบัด Cabazitaxel ดังนั้นการเลือกบริหารยาอาจจะขึ้นกับสภาพร่างกายความแข็งแรงผู้ป่วยอาการจากโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก การที่มีหรือไม่มีอาการกระจายไปยังอวัยวะภายใน ผลการตอบสนองและผลข้างเคียงจากการรักษาในอดีต แนวโน้มผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นในยาขนานที่สอง รวมถึงความต้องการของผู้ป่วย

- ยาต้านฮอร์โมนเพศชายกลุ่มใหม่ Abiraterone 1000 mg ต่อวันควรใช้คู่กับยา prednisolone 10 mg ต่อวันเพื่อลดผลข้างเคียงของยาในแง่ hyper-corticosteroid จากที่ยา Abiraterone มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP17A1 ในการศึกษาเปรียบเทียบยา Abiraterone กับยาหลอกในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากระยะกระจายชนิด CRPC ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัด Docetaxel นั้นไม่ได้รวมกลุ่มผู้ป่วยที่มีการ

กระจายตัวไปยังอวัยวะภายในเข้าไว้ด้วย⁽¹⁴⁾ ซึ่งแตกต่างจากยา Enzalutamide 40 mg ต่อวันที่ไม่มีความจำเป็น ต้องใช้คู่กับยา prednisolone และในการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกนั้นได้รวมกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกระจายไป ยังอวัยวะภายในเข้าไว้ด้วย⁽²³⁾

5.3 การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีการกระจายไปยังกระดูก

5.3.1 การดูแลรักษาและป้องกันการเกิด SRE (skeleton relate event) ของผู้ป่วย โรคมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีการกระจายไปยังกระดูก

- Bisphosphonate เป็นยาที่มีโครงสร้างคล้ายกับ endogenous pyrophosphate ซึ่งเมื่อจับกับ mineralized bone matrix แล้วจะไปยับยั้งการทำงานของเซลล์ osteoclast ในการสลายกระดูก ยาในกลุ่มนี้ ตัวที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก คือ Zoledronate โดยมีข้อบ่งใช้ในกรณีที่ เป็นโรคมะเร็งต่อมลูกหมากระยะลุกลามที่ต่อเนื่องการรักษาแบบยับยั้งการสร้างฮอร์โมนแอนโดรเจนจากอวัยวะ (Metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) A เท่านั้น ตามการศึกษาของ Fred Saad และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีการกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial) จากผู้ป่วย 643 คน พบว่า ยา Zoledronate ช่วยลดอัตราการเกิด Skeletal Related Events (SREs) ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก ที่อยู่ในภาวะ mCRPC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (ลดอัตราการเกิด SREs จากร้อยละ 44.2 เป็นร้อยละ 33.2, P =.021)⁽³⁵⁾

- ส่วนการใช้ยา Zoledronate ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในข้อบ่งชี้อื่น ๆ อาทิ การใช้เพื่อป้องกันการแพร่กระจายไปที่กระดูกในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากระยะต้น หรือ ใช้เพื่อป้องกัน SREs ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากระยะลุกลามที่ยังตอบสนองต่อการรักษาแบบยับยั้งการสร้างฮอร์โมนแอนโดรเจนจากอวัยวะ (Castration sensitive prostate cancer, CSPC) นั้น ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้ เนื่องจากไม่สามารถลดอัตราการเกิด SREs หรือลดอัตราการเสียชีวิตได้^(36,37)

- ขนาดและวิธีใช้ 4 มิลลิกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ โดยปัจจุบันแนะนำให้ฉีด ทุก 12 สัปดาห์ (ตามการศึกษาแบบสุ่มและมีการกลุ่มควบคุม พบว่า มีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะ SREs ได้เทียบเท่ากับการฉีดทุก 4 สัปดาห์) และแนะนำให้ใช้ไม่เกิน 2 ปี เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลของประโยชน์ หลังการใช้ยาเกิน 2 ปี⁽³⁸⁾

- ส่วนยาในกลุ่ม bisphosphonate ตัวอื่นๆ อาทิ pamidronate นั้น จากการศึกษา แบบสุ่มและมีการกลุ่มควบคุม 2 การศึกษา พบว่าไม่สามารถลดอัตราการเกิด SREs ได้เมื่อเทียบกับยาหลอก⁽³⁹⁾

- พิจารณาใช้ยา Denosumab 120 mg ทุก 4 สัปดาห์เพื่อเป็นการลดการเกิด skeletal related events (SREs) แต่เป็นการรักษาที่มีราคาแพงกว่า zoledronic acid^(35,40)

- แนะนำให้รักษาสุขภาพช่องปากและหลีกเลี่ยงการทำหัตถการทางทันตกรรมแบบ invasive ในผู้ป่วยที่ได้รับยา zoledronic acid และ denosumab เพื่อลดอัตราเสี่ยงที่จะเกิดการเนื้อกระดูก

ขากรรไกรตาย (osteonecrosis of jaw)⁽⁴¹⁾ ถ้าผู้ป่วยที่เคยทำหัตถการทางทันตกรรมแบบ invasive แนะนำให้ปรึกษาทันตแพทย์ให้แน่ใจว่าการรักษาได้จบลงแล้วและแผลหายดีแล้ว การให้แคลเซียมและวิตามินดีเสริมจะช่วยลดอัตราการเกิดภาวะแคลเซียมต่ำจากการให้ยาได้

- ต้องติดตาม creatinine clearance ทุกครั้งก่อนการให้ zoledronic acid การลดขนาดของ zoledronic acid ควรทำในผู้ป่วยที่มีไตบกพร่อง และห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance <30 mL/min⁽⁴²⁾ Denosumab อาจจะได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง แต่ความเสี่ยงของภาวะแคลเซียมต่ำหรือฟอสฟอรัสสูงจะมากขึ้น ซึ่งยังไม่มีการยืนยันข้อมูลความปลอดภัยของ denosumab ในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance <30 mL/min หรือผู้ป่วยที่ล้างไต มีการศึกษาในผู้ป่วย 55 รายที่มี creatinine clearance <30 mL/min หรือกำลังล้างไต ขนาดของ denosumab ที่แนะนำคือ 60 mg ทุก 4 สัปดาห์⁽⁴³⁾

- การตรวจแคลเซียมในเลือดต้องทำก่อนและแก้ไขให้อยู่ในภาวะปกติก่อนการให้ zoledronic acid และ denosumab

หมายเหตุ SRE (Skeleton-related events): ภาวะแทรกซ้อนจากการกระจายของมะเร็งมาที่กระดูก

ได้แก่

- Pathological fracture: ภาวะกระดูกหักเนื่องจากการกระจายของโรคมะเร็ง
- Spinal cord compression: ภาวะไขสันหลังถูกกดทับ
- Radiotherapy or surgery to bone: การได้รับการฉายรังสีหรือผ่าตัดบริเวณกระดูก โดยส่วนใหญ่มักทำในกรณีที่มีอาการปวด หรือ มีความเสี่ยงต่อภาวะกระดูกหักจากการกระจายของมะเร็งมาที่กระดูก

5.3.2 ยาใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีการกระจายไปยังกระดูก นอกเหนือจาก bone modifying agent

- Radium-223 พิจารณาได้รับการแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดกระดูกและไม่มีโรคกระดูกไปอวัยวะภายใน แต่เป็นการรักษาที่มีราคาแพง และการรักษาด้วย Radium 223 ควรตรวจ CBC ตามคำแนะนำของ FDA ก่อนเริ่มการรักษาด้วย Radium-223 ครั้งแรกและครั้งต่อ ๆ ไป⁽²⁵⁾ ไม่แนะนำการให้ Radium-223 ร่วมกับการให้เคมีบำบัดเนื่องจากอาจจะกดไขกระดูกมากเกินไป การรักษาด้วย Radium-223 สามารถให้ร่วมกับ zoledronic acid หรือ denosumab ได้⁽²⁵⁾

- การใช้สารรังสีชนิดอื่นเพื่อลดอาการปวด เช่น 89-Strontium หรือ 153-Samarium สามารถให้ได้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดและไม่สามารถฉายรังสีระงับอาการปวดเฉพาะจุดได้⁽⁴⁴⁾ การใช้การรักษาดังกล่าวอาจจะกดไขกระดูกและอาจไม่สามารถให้ร่วมกับการรักษาด้วยเคมีบำบัดได้

ชนิดของคำแนะนำ

Local Radiotherapy	(ชนิดของคำแนะนำ 1)
Zoledronic acid	(ชนิดของคำแนะนำ 1)
Denosumab	(ชนิดของคำแนะนำ 2A)
Radium- 223	(ชนิดของคำแนะนำ 2A)
89 Sr หรือ 153Sm	(ชนิดของคำแนะนำ 2B)

ขนาดยา

1. Docetaxel
 - In Hormone sensitive disease : Dose 60-75 mg/m² q 3 week 6cycles + Prednisolone 10 mg/day
 - In CRPC : Dose 60-75mg/m² + Prednisolone 10 mg/day q 3week 6-10 cycles
2. Abiraterone
 - In CRPC : Dose (250/tab) 4 tab/day + Prednisolone 10 mg/day
3. Enzalutamide
 - Dose (40mg/capsule) 160 mg/day
4. Cabazitaxel
 - Dose 20-25 mg/m² + Prednisolone 10 mg/day q 3 week 10 cycles
5. Mitoxantrone
 - Dose 12 mg q 3 week
6. Zoledronic acid
 - Prevent SRE Dose 4 mg IV q 3 months

- ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากระยะกระจายชนิด CRPC ที่เคยตอบสนองกับยาเคมีบำบัด Docetaxel ในสูตรยาขนานแรกมาก่อน และหยุดยาจากสาเหตุอื่นๆ นอกเหนือจากกำเริบของโรคมะเร็งต่อมลูกหมากเป็นเวลานานกว่าหกเดือน อาจจะสามารถให้ยาเคมีบำบัด Docetaxel อีกครั้งหนึ่งได้ สำหรับยาเคมีบำบัด Mitoxantrone แม้ว่าจากข้อมูลการศึกษาพบว่าไม่เพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิต แต่ยาเคมีบำบัด Mitoxantrone สามารถช่วยบรรเทาอาการจากโรคมะเร็งต่อมลูกหมากได้^(27,32)

- สำหรับผู้ป่วยที่ร่างกายไม่แข็งแรงเพียงพอที่จะรับยาเคมีบำบัดและไม่สามารถเข้าถึงยาด้านฮอร์โมนเพศชายกลุ่มใหม่ การเลือกใช้ยาด้านฮอร์โมนเพศชายกลุ่มเก่า เช่น ketoconazole หรือการใช้ prednisolone/dexamethasone ขนาดต่ำอาจจะช่วยบรรเทาอาการจากโรคมะเร็งได้เช่นกัน โดยไม่เพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตจากโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก⁽¹⁹⁾

ชนิดของคำแนะนำ

Cabazitaxel	(ชนิดของคำแนะนำ 1)
Enzalutamide	(ชนิดของคำแนะนำ 1)
Abiraterone + prednisolone	(ชนิดของคำแนะนำ 1)
Re-Challenge Docetaxel	(ชนิดของคำแนะนำ 2B)

5.4 ผลข้างเคียงของยา

- สำหรับผลข้างเคียงของยา Abiraterone ที่พบบ่อยและสำคัญได้แก่ อาการอ่อนเพลียร้อยละ 39 ความดันโลหิตสูงร้อยละ 22 โดยที่เป็นระดับรุนแรงที่ร้อยละ 4 ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำร้อยละ 17 บวมปลายมือปลายเท้าที่ร้อยละ 28 และหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrium fibrillation ที่ร้อยละ 4⁽²²⁾ ดังนั้นหากเลือกใช้ยาต้านฮอโมนเพศชายกลุ่มใหม่ Abiraterone แพทย์ผู้รักษาควรเฝ้าระวังในการติดตามการทำงานของหัวใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางหลอดเลือดและหัวใจอยู่เดิม เฝ้าระวังภาวะโลหิตสูง และตรวจค่าโพแทสเซียมและฟอสเฟตในเลือดอย่างสม่ำเสมอ

- สำหรับผลข้างเคียงของยา Enzalutamide ที่พบบ่อยและสำคัญได้แก่ อาการอ่อนเพลียร้อยละ 34 ปวดศีรษะร้อยละ 12 และชักเกร็งร้อยละ 0.6 สำหรับผลข้างเคียงด้านความผิดปกติทางหลอดเลือดและหัวใจของยา Enzalutamide นั้นไม่แตกต่างจากยาหลอก⁽²³⁾ ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงยาต้านฮอโมนเพศชายกลุ่มใหม่ Enzalutamide ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติชักเกร็งมาก่อน หรือมีการกระจายของโรคไปสมองที่ยังควบคุมไม่ได้

- สำหรับผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด Cabazitaxel ขนาด 25 mg/m² ทุกสามสัปดาห์นั้น มีรายงานว่าพบภาวะเม็ดเลือดขาว (neutrophil) ต่ำกว่า 1000 /mm³ ได้สูงถึงร้อยละ 83 และมีภาวะติดเชื้อในขณะที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำได้ร้อยละ 8

ดังนั้นอาจจะพิจารณาให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว G-CSF เพื่อป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง นอกจากนี้ยาเคมีบำบัด Cabazitaxel ยังมีผลข้างเคียงท้องเสียระดับรุนแรงได้ร้อยละ 6⁽³³⁾ ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยาเคมีบำบัด Cabazitaxel ขนาด 25 mg/m² กับขนาด 20 mg/m² ทุกสามสัปดาห์พบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ แต่การลดลงของค่า PSA และการลดขนาดรอยโรคมะเร็งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด Cabazitaxel ขนาด 25 mg/m² ดีกว่าขนาด 20 mg/m² อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ยาเคมีบำบัด Cabazitaxel ขนาด 20 mg/m² พบว่ามีผลข้างเคียงทั้งในแง่ระดับเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรงและภาวะติดเชื้อในขณะที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำน้อยกว่าขนาด 25 mg/m² โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ภาวะเม็ดเลือดขาว (neutrophil) ต่ำกว่า 500 /mm³ ลดลงจากร้อยละ 49 เป็นร้อยละ 21⁽³³⁾ ดังนั้นทั้งยาเคมีบำบัด Cabazitaxel ขนาด 25 mg/m² และขนาด 20 mg/m² ทุกสามสัปดาห์สามารถใช้ได้ขึ้นอยู่กับความแข็งแรงของผู้ป่วย และความเสี่ยงต่อการที่จะเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงยาเคมีบำบัด Cabazitaxel ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

- และในกลุ่มผู้ป่วยมีการกระจายของโรคมะเร็งต่อมลูกหมากไปที่กระดูกเพียงหลักโดยไม่มีรอยโรคที่อวัยวะภายใน โดยเฉพาะถ้ามีอาการจากรอยโรคที่กระดูก การเลือกใช้สารไอโซโทป Radium 223 จะสามารถช่วยบรรเทาอาการ และเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตมะเร็งต่อมลูกหมากได้ยาวนานกว่ายาหลอกเป็นระยะเวลาสามเดือนอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ สำหรับผลข้างเคียงของ Radium 223 ที่พบได้บ่อยคือภาวะเม็ดเลือดแดงต่ำร้อยละ 31 โดยที่อยู่ในระดับรุนแรงอยู่ที่ร้อยละ 13 เกร็ดเลือดต่ำร้อยละ 13 อยู่ในระดับรุนแรงที่ร้อยละ 6 และเม็ดเลือดขาวต่ำที่ร้อยละ 5⁽²⁶⁾



ภาคผนวก

แนวทางวินิจฉัยมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า พ.ศ. 2560

การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของต่อมลูกหมาก (Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the prostate, mpMRI Prostate)

1. ข้อพิจารณาการส่งตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของต่อมลูกหมาก ในกรณีต่าง ๆ

1.1. การส่งตรวจ pre-biopsy mpMRI สำหรับวางแผนประกอบการตัดสินใจตัดชิ้นเนื้อต่อมลูกหมาก ในตำแหน่งจำเพาะ ในปัจจุบันยังไม่เป็นการตรวจมาตรฐานโดยทั่วไปแต่อาจพิจารณาทำในบางราย ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์

1.2. ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ต้องการตัดชิ้นเนื้อซ้ำหลังจากการตัดครั้งแรกไม่พบมะเร็ง ก่อนตัดชิ้นเนื้อซ้ำ แพทย์อาจพิจารณาส่งตรวจ mpMRI Prostate เพื่อดูตำแหน่งจำเพาะที่สงสัยจากรายงานผลตรวจของ MRI และควรตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจในตำแหน่งที่สงสัยดังกล่าว แต่ mpMRI ก็ไม่อาจแสดงรอยโรคได้ทั้งหมด (Level of evidence 1a, เกรด A)

1.3. เพื่อเป็นการประเมินขอบเขตของโรคก่อนให้การรักษา (clinical staging) การตรวจ mpMRI Prostate เป็นหนึ่งวิธีการตรวจในหลายวิธี ที่จะช่วยประเมินขอบเขตของโรค ทั้งนี้อาจพิจารณาทำในบางรายขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ ตามสถานะของผู้ป่วย โดยการตรวจ mpMRI Prostate จะช่วยประเมินระยะของโรคได้เฉพาะในส่วนต่อมลูกหมาก เนื้อเยื่อรอบต่อมลูกหมาก ต่อม้าน้ำเหลืองและอวัยวะในอุ้งเชิงกราน รวมถึงส่วนกระดูกเชิงกรานเท่านั้น การประเมินการลุกลามของมะเร็งในส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย อาจจำเป็นต้องทำการตรวจชนิดอื่น ๆ เพิ่มเติม เช่น plain film, CT scan, bone scan เป็นต้น

1.4. การตรวจ mpMRI เป็นทางเลือกหนึ่ง เพื่อการเฝ้าระวังเชิงรุก (active surveillance) ทั้งนี้อาจพิจารณาทำในบางรายขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ ตามสถานะของผู้ป่วย ตามข้อมูลปัจจุบัน mpMRI ยังไม่สามารถทดแทนการทำ re-biopsy

1.5. เพื่อเป็นการตรวจหารอยโรคการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมลูกหมาก (radical prostatectomy) แล้วตรวจพบการกลับมาเพิ่มค่าของ PSA (biochemical recurrence)

2. ข้อแนะนำเกี่ยวกับเทคนิคการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า

2.1. การตรวจ mpMRI ประกอบไปด้วยเทคนิคดังต่อไปนี้

2.1.1 T2-weighted image (T2WI) ร่วมกับ Diffusion-weighted image (DWI) และ apparent diffusion coefficient (ADC) ที่ high b value ≥ 800 sec/mm² และ T1-weighted image (T1WI)

2.1.2 T1WI post intravenous gadolinium injection (Dynamic contrast enhancement, DCE)

2.2. การสร้างภาพในแต่ละเทคนิคดังกล่าวข้างต้น ควรเป็นเทคนิคการสร้างภาพชนิดความละเอียดสูง (high resolution) และครอบคลุมส่วนของต่อมลูกหมากและอวัยวะในอุ้งเชิงกราน (small field of view)

2.3. ในแนว z-axis (craniocaudal coverage) ควรต้องมีภาพการตรวจที่ครอบคลุมช่องท้องส่วนล่างเพื่อใช้ประเมินต่อมน้ำเหลืองถึงตำแหน่ง abdominal aortic bifurcation

2.4. การตรวจ mpMRI อาจจะใช้ endorectal coil ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ โดยรังสีแพทย์จะพิจารณาจากคุณภาพของสัญญาณภาพที่ทำได้จากเครื่อง MRI ในแต่ละเครื่องและความจำเป็นของการตรวจในแต่ละเทคนิค

2.5. การตรวจ mpMRI Prostate ภายหลังจากการตัดชิ้นเนื้อสามารถทำได้ ทั้งนี้รอยโรคที่เป็นผลจากการตัดชิ้นเนื้ออาจจะรบกวนการแปลผลภาพได้บ้าง โดยเฉพาะเกี่ยวกับการประเมินการลุกลามออกนอกแคปซูล การเว้นระยะการตรวจ mpMRI หลังได้รับการตัดชิ้นเนื้อ ประมาณ 4 ถึง 6 สัปดาห์ จะช่วยลดผลกระทบดังกล่าว

3. หลักการแปลผลภาพการตรวจ mpMRI Prostate ด้วย Prostate Imaging and Reporting Archiving Data System (PI-RADS)

3.1. คณะทำงานจาก American College of Radiology (ACR) และ European Society of Urogenital Radiology (ESUR) และ AdMeTech Foundation ได้ร่วมกันสร้างแนวทางการตรวจและการแปลผล mpMRI โดยในปี ค.ศ. 2012 ได้ปรับปรุง PI-RADS เป็นเวอร์ชัน 2 โดยประเมินผลการตรวจเป็น 5-point scale ซึ่งจะบอกถึงความน่าจะเป็นว่าผลการตรวจ mpMRI นั้นๆ จะสัมพันธ์กับ clinically significant prostate cancer มากน้อยเพียงใด โดยการประเมินนี้พิจารณาจากข้อมูล mpMRI เท่านั้น ไม่รวมข้อมูลในส่วนอื่น เช่น ระดับค่าซีรัม PSA หรือ clinical cancer risk categories ขณะเดียวกันผลการประเมินนี้ไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำไปใช้สำหรับเลือกวิธีการรักษาโดยตรง การเลือกวิธีการรักษาขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการรักษา

3.2 PI-RADS เวอร์ชัน 2 จำแนกผลการประเมินออกเป็น 5 ระดับ ดังนี้

- 1 : Very low (clinically significant cancer is highly unlikely to be present)
- 2 : Low (clinically significant cancer is unlikely to be present)
- 3 : Intermediate (the presence of clinically cancer is equivocal)
- 4 : High (clinically significant cancer is likely to be present)
- 5 : Very high (clinically significant cancer is highly likely to be present)

3.3. การประเมิน PI-RADS จะให้นำหนักการประเมินจากภาพ T2WI และ DWI เป็นหลัก ส่วนภาพ DCE จะเป็นตัวเสริมดังนี้

3.3.1. ในกรณีตรวจพบสิ่งผิดปกติอยู่ในต่อมลูกหมากส่วน peripheral zone (PZ) การประเมินหลักจะใช้ภาพจากเทคนิค DWI สำหรับลักษณะที่ตรวจพบจากเทคนิค DCE จะนำมาแปลผลเฉพาะในกรณีที่สิ่งตรวจพบนั้นอยู่ในต่อมลูกหมากส่วน PZ และจัดเข้ากลุ่ม PI-RADS 3 จากการตรวจเทคนิค DWI (ตารางที่ 1, 3 และ 4)

3.3.2. ในกรณีตรวจพบสิ่งผิดปกติอยู่ในต่อมลูกหมากส่วน transition zone (TZ) การประเมินหลักจะใช้ภาพจากเทคนิค T2WI โดยถ้าลักษณะที่ตรวจพบจากเทคนิค T2W จะนำมาแปลผลเฉพาะในกรณีที่สิ่งตรวจพบนั้นอยู่ในต่อมลูกหมากส่วน PZ และจัดเข้ากลุ่ม PI-RADS 3 จากการตรวจเทคนิค DWI (ตารางที่ 2 และ 5)

ตารางที่ 1 Peripheral zone (PZ) observation

DWI	T2W	DCE	PI-RADS
1	Any	Any	1
2	Any	Any	2
3	Any	-	3
		+	4
4	Any	Any	4
5	Any	Any	5

“Any” หมายถึง 1-5

ตารางที่ 2 Transition zone (TZ) observation

T2W	DWI	DCE	PI-RADS
1	Any	Any	1
2	Any	Any	2
3	≤ 4	Any	3
	5	Any	4
4	Any	Any	4
5	Any	Any	5

“Any” หมายถึง 1-5

ตารางที่ 3 การประเมิน PI-RADS จากภาพการตรวจเทคนิค DWI

Score	Peripheral zone (PZ) or Transition zone (TZ)
1	No abnormality i.e., normal on ADC and high b-value DWI
2	Indistinct hypointense on ADC
3	Focal mildly/moderately hypointense on ADC and isointense/mildly hyperintense on high b-value DWI
4	Focal markedly hypointense on ADC and markedly hyperintense on high b-value DWI; < 1.5 cm in greatest dimension
5	Same as 4, but \geq 1.5 cm in greatest dimension or definite extraprostatic extension/ invasive behavior

ตารางที่ 4 การประเมิน PI-RADS จากภาพการตรวจเทคนิค T2W ใน peripheral zone (PZ)

Score	Peripheral zone (PZ)
1	Uniform hyperintense signal intensity normal
2	Linear or wedge-shape hypointensity or diffuse mild hypointensity, usually indistinct margin
3	Heterogeneous signal intensity or non-circumscribed, rounded, moderate hypointensity
4	Circumscribed, homogeneous moderate hypointense focus/ mass confined to prostate and < 1.5 cm in greatest dimension
5	Same as 4, but \geq 1.5 cm in greatest dimension or definite extraprostatic extension/ invasive behavior

ตารางที่ 5 การประเมิน PI-RADS จากภาพการตรวจเทคนิค T2W ใน transition zone (TZ)

Score	Transition zone (TZ)
1	Homogeneous intermediate signal intensity (normal)
2	Circumscribed hypointense or heterogeneous encapsulated nodules (BPH)
3	Heterogeneous signal intensity with obscured margins Includes others that do not qualify as 2, 4, or 5
4	Lenticular or non-circumscribed, homogeneous, moderately hypointense, and < 1.5 cm in greatest dimension
5	Same as 4, but \geq 1.5 cm in greatest dimension or definite extraprostatic extension/ invasive behavior

ภาคผนวก

การส่งตรวจและการรายงานผลทางพยาธิวิทยา

SPECIMEN GROSSING

- Core biopsy specimen⁽⁴⁵⁾:

- บันทึกจำนวนชิ้น และความยาวแต่ละ core
- การ submit tissue จำนวนไม่ควรเกิน 2-3 cores ต่อ 1 cassette และควร embed ชิ้นเนื้อแต่ละ core ให้ไม่ทับซ้อนกัน
- กรณีที่ tissue แตกเป็นชิ้นเล็กๆ จนไม่สามารถระบุจำนวน core ที่แน่ชัดควร submit ส่วนที่เป็น fragmented core(s) ดังกล่าวลง cassette แยกออกจาก core อื่นๆ ที่ intact

- TURP specimeⁿ⁽⁴⁵⁾:

หลักการพิจารณาปริมาณ tissue ในการsubmit เพื่อตรวจวินิจฉัยทางกล้องจุลทรรศน์เป็นดังนี้:

- 1) น้ำหนัก < 12 กรัม submit tissue ทั้งหมด
- 2) น้ำหนัก > 12 กรัม submit 12 กรัมแรกทั้งหมด (ใช้พื้นที่ประมาณ 6-8 cassettes) ส่วนที่เกินจากนี้ควร submit 1 cassette ต่อทุก 5 กรัม

- Radical prostatectomy specimen:

ดู⁽⁴⁶⁾.

REPORTING

- Core biopsy specimen:

ในการตรวจเบื้องต้นด้วยกล้องจุลทรรศน์ควรเริ่มที่กำลังขยาย objective lens 4x หรือ 10x เพื่อให้สามารถมองเห็น architecture ที่ผิดปกติรอยโรคขนาดเล็กได้โดยไม่ต้องใช้เวลามากเกินไป อาจใช้ 40x เพื่อดูรายละเอียดของเซลล์ และใช้ objective lens 10x ในการตัดสิน Gleason pattern

- กรณีไม่พบมะเร็ง (Negative ใช้คำวินิจฉัยว่า Benign prostate tissue หรือ benign prostatic tissue)
- กรณีพบ High-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) โดยที่ไม่พบมะเร็งรายงาน HGPIN พร้อมกับระบุจำนวน core ที่พบ HGPIN สำหรับ core ที่สามารถระบุได้ด้วยความมั่นใจ ทั้งนี้ การให้คำวินิจฉัยควรสื่อให้ชัดเจนว่าเป็น Benign prostate tissue ที่พบ pathological finding เพิ่มเติมเป็น HGPIN

ตัวอย่างการให้คำวินิจฉัยกรณีพบ HGPIN โดยที่ไม่พบมะเร็ง

- กรณีที่พบ HGPIN ในชิ้นเนื้อไม่เกิน 1 core

Benign prostate tissue with focal HGPIN (หรือ isolated HGPIN)

- กรณีที่พบ HGPIN ในชิ้นเนื้อมากกว่า 1 core

Benign prostate tissue; presence of HGPIN in (ระบุจำนวน) cores

(หมายเหตุ การระบุจำนวน core ที่มี HGPIN มีประโยชน์ในการช่วยประเมินความเสี่ยงของการพบมะเร็งใน การตรวจ repeat biopsy ครั้งต่อไป)

- กรณีพบมะเร็ง (Positive) สิ่งที่ต้องรายงานในใบรายงานผลการตรวจทางพยาธิวิทยา^(45,47) ได้แก่

- Histologic type ตาม WHO Classification กรณีที่เป็น acinar/usual type สามารถใช้คำวินิจฉัย “Adenocarcinoma” โดยไม่ต้องระบุเพิ่มเติมได้
- Gleason score และ Grade Group (ในบางแหล่งอ้างอิงใช้คำว่า ISUP grade) การรายงาน Gleason score และ Grade Group สามารถทำได้ 2 แบบ คือ 1) รายงานแยกแต่ละภาชนะของสิ่งส่งตรวจ (per container) และ 2) รายงานรวมทั้งเคส (per case)

หมายเหตุ:

- 1) ไม่แนะนำการวินิจฉัย Gleason score <6 และ Gleason pattern 2 ใน biopsy specimen
- 2) ปัจจุบันยกเลิกการวินิจฉัย Gleason pattern 1
 - จำนวน core ที่พบมะเร็ง (number of positive cores) และจำนวน core ทั้งหมด (number of total cores)
 - Perineural invasion — present หรือ absent
 - กรณีที่พบ lymphovascular invasion อย่างชัดเจน อาจรายงานเพิ่มเติมว่าพบ lymphovascular invasion
 - กรณีที่พบเซลล์มะเร็งแทรกอยู่ใน fat tissue อย่างชัดเจน ควรรายงานเพิ่มเติมว่าพบ extraprostatic extension
 - กรณีที่พบเซลล์มะเร็งแทรกใน muscular wall ของ seminal vesicle สามารถให้รายงานเพิ่มเติมว่า “Presence of seminal vesicle invasion”

(ข้อควรระวัง: ต้องพยายามแยกให้ได้ชัดเจนว่า muscular wall ที่เห็นเป็น seminal vesicle ไม่ใช่ส่วนของ ejaculatory duct เนื่องจากโครงสร้างทั้งสองนี้มีความคล้ายคลึงกันมาก ทั้งนี้เพื่อป้องกันการให้ staging เกินความเป็นจริง)

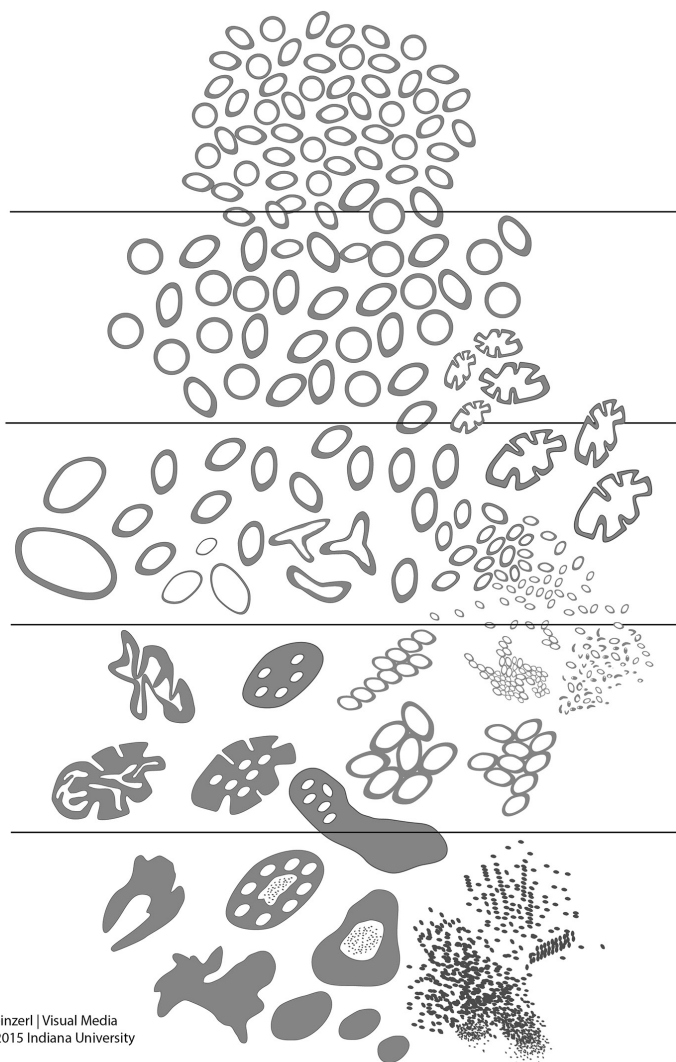
หมายเหตุ1. วิธีการประเมิน Gleason score และ Grade Group ใน core biopsy specimen⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

- Gleason score = primary Gleason pattern (คือ Gleason pattern ที่พบปริมาณมากที่สุด) + secondary Gleason pattern [คือ Gleason pattern ที่แย่ที่สุด (highest pattern)]
 - ในกรณีที่ secondary Gleason pattern เป็น pattern ที่ดีกว่า (lower pattern) เมื่อเทียบกับ primary Gleason pattern แต่ secondary Gleason pattern นั้นมีปริมาณน้อยมาก (minor component, <5% ของปริมาณมะเร็งทั้งหมด) จะไม่นำมะเร็งในส่วนดังกล่าวมารวมอยู่ใน Gleason score เสมือนว่ามะเร็งในรายนั้นมี Gleason pattern เพียงชนิดเดียว
 - ในทางกลับกัน หาก secondary Gleason pattern เป็น pattern ที่แย่กว่า (higher pattern) เมื่อเทียบกับ primary Gleason pattern จะต้องนำมะเร็งในส่วนดังกล่าวมารวมอยู่ใน Gleason score เสมอ ถึงแม้ว่า secondary Gleason pattern นั้นมีปริมาณน้อยมาก (minor component, <5% ของปริมาณมะเร็งทั้งหมด) ก็ตาม
- เมื่อได้ค่า Gleason score แล้วจึงนำมาคิด Grade Group ดังนี้
 - Grade Group 1: Gleason score 3+3 = 6
 - Grade Group 2: Gleason score 3+4 = 7
 - Grade Group 3: Gleason score 4+3 = 7
 - Grade Group 4: Gleason score 4+4 = 8
 - Gleason score 3+5 = 8
 - Gleason score 5+3 = 8
 - Grade Group 5: Gleason score 4+5 = 9
 - Gleason score 5+4 = 9
 - Gleason score 5+5 = 10

ตัวอย่างการประเมิน Gleason score และ Grade Group

- พบ Gleason pattern (GP) 3 เพียง pattern เดียว Gleason score 3+3=6 (Grade Group 1)
 - พบ GP3 และ GP4 โดยมีสัดส่วน GP3 70%, GP4 30% Gleason score 3+4=7 (Grade Group 2)
 - พบ GP3 และ GP4 โดยมีสัดส่วน GP3 30%, GP4 70% Gleason score 4+3=7 (Grade Group 3)
 - พบ GP4 และ GP5 โดยมีสัดส่วน GP4 70%, GP5 30% Gleason score 4+5=9 (Grade Group 5)
 - พบ GP3, 4 และ 5 โดยมีสัดส่วน GP3 70%, GP4 20%, และ GP5 10% Gleason score 3+5=8 (Grade Group 4)
 - พบ GP3, 4, และ 5 โดยมีสัดส่วน GP3 20%, GP4 70%, และ GP5 10% Gleason score 4+5=9 (Grade Group 5)
 - พบ GP3 และ GP4 โดยมีสัดส่วน GP3 3%, GP4 97% Gleason score 4+4=8 (Grade Group 4)
 - พบ GP3 และ GP4 โดยมีสัดส่วน GP3 97%, GP4 3% Gleason score 3+4=7 (Grade Group 2)
- [เนื่องจาก GP ที่เป็น minor component <5% ไม่ใช่ lower pattern จึงต้องรวมใน Gleason score เสมอ]

2. และ GP5 10% กรณีที่พบมะเร็งที่มี Gleason score 6 ไม่เกิน 2-3 cores ควรรายงาน % ของมะเร็งที่พบในแต่ละ core (percentage of tumor involvement per core length) ว่า <50% หรือ >50% เพิ่มเติมในใบรายงานผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเนื่องจากรายที่พบมะเร็งที่มี Gleason score 6 ไม่เกิน 2-3 cores และในทุกๆ core ที่พบมะเร็งมีปริมาณมะเร็ง < 50% จัดเป็น candidate สำหรับการรักษาแบบ active surveillance
3. แผนภูมิแสดง Gleason pattern แบบต่างๆ (WHO,2016/ ISUP, 2014)



(ที่มา: Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; and the 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 SurgPathol. 2016; 40: 244-252.)

- กรณี 1) พบ gland ผิดปกติคล้าย Gleason pattern 3 แต่มีปริมาณน้อยมาก ไม่เพียงพอต่อการประเมิน architectural atypia ที่จะสนับสนุนการวินิจฉัยมะเร็ง หรือ 2) เนื้อเยื่อมี artifact รบกวนมากจนไม่สามารถแปลผลได้ หรือ 3) ไม่สามารถศึกษาเพิ่มเติมด้วย immunohistochemistry ได้ ให้วินิจฉัยโดยใช้คำวินิจฉัยว่า “Atypical acinar proliferation” หรือ “Atypical glands” หาก gland ผิดปกติที่พบดังกล่าวมีลักษณะน่าสงสัยมากกว่าเป็นมะเร็ง อาจใช้คำวินิจฉัยว่า “Atypical acinar proliferation, suspicious for but not diagnostic of malignancy” หรือ “Atypical glands, suspicious for but not diagnostic of malignancy” หรือ “Atypical glands, suspicious for malignancy”

Transurethral resection (TURP) specimen⁽⁴⁵⁾

การรายงานผลมะเร็งใช้หลักการเดียวกันกับใน core biopsy specimen ทั้งนี้ การรายงานปริมาณของมะเร็งสามารถทำได้ 2 รูปแบบ คือ

- สัดส่วนของมะเร็งคิดเป็น % เทียบกับ representative tissue ที่ submit ตาม protocol ที่กล่าวมาข้างต้น (Proportion of tissue involved by adenocarcinoma in percentage)
- จำนวน chip ที่มีมะเร็งต่อจำนวน representative chips ทั้งหมดที่ submit ตาม protocol ที่กล่าวมาข้างต้น (Positive chips per total chips)

Radical prostatectomy specimen^(45,48)

- สิ่งที่ต้องรายงานในใบรายงานผลการตรวจทางพยาธิวิทยา ได้แก่
 - Histologic type ตาม WHO Classification กรณีที่เป็น acinar/usual type สามารถใช้คำวินิจฉัย “Adenocarcinoma” โดยไม่ต้องระบุเพิ่มเติมได้
 - Gleason score และ Grade group (ในบางแหล่งอ้างอิงใช้คำว่า ISUP grade)
 - การประเมิน Gleason score ใน radical prostatectomy specimen ทำได้ดังนี้
 - Gleason score = primary GP (คือ GP ที่พบปริมาณมากที่สุด) + secondary GP (คือ GP ที่พบปริมาณรองลงมาจาก primary pattern)
 - ในกรณีที่พบ GP ตั้งแต่ 2 แบบขึ้นไปในสิ่งส่งตรวจเดียวกัน โดยที่ highest GP มีปริมาณน้อยมาก (minor component) คิดเป็นสัดส่วนน้อยกว่า 5% ของปริมาณมะเร็งทั้งหมด ควรรายงาน highest GP ดังกล่าวเป็น “minor (tertiary) high-grade pattern” หรือ “minor high-grade pattern” เพิ่มเติมโดยไม่เปลี่ยนแปลง Gleason score เช่น Gleason score 4+3=7 (Grade Group 3) with minor (tertiary) high-grade pattern
- o หมายเหตุ: อาจใช้การวินิจฉัยเป็น “tertiary-grade pattern” ซึ่งเป็นคำเรียกก่อนปี ค.ศ. 2016 ได้เช่นกัน

- กรณีที่พบมะเร็งมากกว่า 1 ก้อนที่แยกจากกันชัดเจน และมี Gleason score ต่างกัน ควรรายงาน Gleason score แยกแต่ละก้อน เนื่องจากการพยากรณ์โรคโดยรวมขึ้นกับก้อนมะเร็งที่มี Gleason score สูงที่สุด ทั้งนี้ สามารถเลือกรายงาน Gleason score เฉพาะก้อนที่มี score สูงที่สุดเพียง score เดียวได้ ส่วน Gleason score ของก้อนอื่นที่ต่ำกว่าอาจรายงานเพิ่มเติมด้วยหรือไม่ก็ได้
4. Tumor quantitation การประเมินปริมาณมะเร็งสามารถทำได้ 3 แบบโดยเลือกอย่างใดอย่างหนึ่ง ดังต่อไปนี้
- ประเมิน % ของมะเร็งจากขนาดพื้นที่ผิวของมะเร็งเทียบกับ tissue ทั้งหมดที่เห็นใน H&E sections หรือ
 - วัดขนาดขนาดมะเร็งก้อนที่ใหญ่ที่สุด (dominant tumor) อย่างน้อย 2 มิติ แต่ในกรณีที่ dominant tumor ไม่ใช่ก้อนที่มี Gleason score สูงที่สุด จำเป็นต้องวัดขนาดทั้ง dominant tumor และ non-dominant tumor ที่มี Gleason score สูงที่สุด เนื่องจากก้อนมะเร็งที่มี Gleason score สูงที่สุดเป็นตัวกำหนดพยากรณ์โรค หรือ
 - บอกรายงาน block ที่มีมะเร็งและจำนวน block ของเนื้อ prostate ทั้งหมด
5. Tumor extension ตาม parameter ต่อไปนี้
- a. Extraprostatic extension (EPE) — present หรือ absent
 - b. Bladder neck invasion — present หรือ absent
 - c. Seminal vesicle — present หรือ absent
6. Margin status — positive for tumor หรือ negative for tumor
- กรณี positive margin ควรระบุตำแหน่งที่ positive ด้วย (มีประโยชน์ในทางรังสีรักษา)
 - กรณี negative margin ไม่จำเป็นต้องวัดระยะห่างระหว่างขอบมะเร็ง และ inked margin

ภาคผนวก

ขนาดยา

1. Docetaxel
 - In Hormone sensitive disease : Dose 60-75 mg/m² q 3 week 6cycles
 - In CRPC : Dose 60-75mg/m² + Prednisolone 10 mg/day q 3week 6-10 cycles
2. Abiraterone
 - In CRPC : Dose (250/tab) 4 tab/day + Prednisolone 10 mg/day
3. Enzalutamide
 - Dose (40mg/capsule) 160 mg/day
4. Cabazitaxel
 - Dose 20-25 mg/m² + Prednisolone 10 mg/day q 3 week 10 cycles
5. Mitoxantrone
 - 12 mg q 3 week
6. Zoledronic acid
 - Osteoporosis Dose 5 mg IV q 6 months
 - Prevent SRE Dose 4 mg IV q 3 months

เอกสารอ้างอิง

เอกสารอ้างอิง

1. Cancer in Thailand 2010-2012 p.10
2. Centre for Evidence-Based Medicine. 2017.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer Version 2.2017 2017 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx].
4. European Association of Urology Guidelines on Prostate cancer. 2016
5. American College of Radiology. Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.0. 2017 [Available from: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PIRADS/>]
6. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Prostate Cancer — Pretreatment Detection Surveillance, and Staging. 2016.
7. College of American Pathologists (CAP) cancer protocol 2. . 2017.
8. เอกสารประกอบการสอนแพทย์ประจำบ้านเรื่อง Introduction to Genitourinary Pathology: Practical Approach to Prostate Pathology ประจำปีการศึกษา 2560 จัดทำโดย อ.พญ. คณพร ปราชญ์นิวัฒน์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล. 2017.
9. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol.* 2011;24(1):6-15.
10. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.
11. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(4):e1-e7.
12. American Urological Association guideline on Castrated Resistant Prostate Cancer, April 2015. 2015.
13. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttigliero C, Fiori C, Porpiglia F, et al. Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;69(4):563-73.
14. Ramos-Esquivel A, Fernandez C, Zeledon Z. Androgen-deprivation therapy plus chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Urol Oncol.* 2016;34(8):335 e9- e19.
15. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2918-25.
16. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, Eisenberger MA, Parab M, Fontana JA, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer.* 2008;112(11):2393-400.
17. Dupont A, Gomez JL, Cusan L, Koutsilieris M, Labrie F. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J Urol.* 1993;150(3):908-13.
18. Oh WK, Kantoff PW, Weinberg V, Jones G, Rini BI, Derynck MK, et al. Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPES, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3705-12.

19. Virgo KS, Rumble RB, Singer EA. Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Summary. *J Oncol Pract.* 2017;13(7):459-61.
20. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1025-33.
21. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630-42.
22. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005.
23. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-97.
24. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-12.
25. Saad F, Carles J, Gillissen S, Heidenreich A, Heinrich D, Gratt J, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1306-16.
26. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
27. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2506-13.
28. Brennan SM, Gregory DL, Stillie A, Herschtal A, Mac Manus M, Ball DL. Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer? *Cancer.* 2010;116(4):888-95.
29. Yao JL, Madeb R, Bourne P, Lei J, Yang X, Tickoo S, et al. Small cell carcinoma of the prostate: an immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(6):705-12.
30. Sella A, Konichezky M, Flex D, Sulkes A, Baniel J. Low PSA metastatic androgen-independent prostate cancer. *Eur Urol.* 2000;38(3):250-4.
31. Spiess PE, Pettaway CA, Vakar-Lopez F, Kassouf W, Wang X, Busby JE, et al. Treatment outcomes of small cell carcinoma of the prostate: a single-center study. *Cancer.* 2007;110(8):1729-37.
32. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.* 1996;14(6):1756-64.
33. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-54.
34. Oudard S, Kramer G, Caffo O, Creppy L, Lorient Y, Hansen S, et al. Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2015;115(5):744-52.
35. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(19):1458-68.

36. Wirth M, Tammela T, Cicalese V, Gomez Veiga F, Delaere K, Miller K, et al. Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS). *Eur Urol.* 2015;67(3):482-91.
37. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol.* 2014;32(11):1143-50.
38. Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(1):48-58.
39. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(23):4277-84.
40. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377(9768):813-22.
41. Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. *Br J Cancer.* 2008;98(11):1736-40.
42. Lee RJ, Saylor PJ, Smith MR. Treatment and prevention of bone complications from prostate cancer. *Bone.* 2011;48(1):88-95.
43. Brown-Glaberman U, Stopeck AT. Role of denosumab in the management of skeletal complications in patients with bone metastases from solid tumors. *Biologics.* 2012;6:89-99.
44. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med.* 2004;45(8):1358-65.
45. Srigley JR, Zhou M, Amin MB, et al. CAP Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Prostate Gland. 2017.
46. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol.* 2011;24(1):6-15.
47. เอกสารประกอบการสอนแพทย์ประจำบ้านเรื่อง Introduction to Genitourinary Pathology: Practical Approach to Prostate Pathology ประจำปีการศึกษา 2560 จัดทำโดยอ.พญ. คณาพรราชญ์นิวัฒน์ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล.
48. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, IARC press, 2016.
49. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(4):e1-e7.
50. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. 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.
51. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol.* 2009 Mar;181(3):956-62.

52. Bolla M., van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911)., *Lancet* 2012 Dec 8;380(9858):2018-27.
53. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Thamm R, Hinke A, Stöckle M, et al. Prostate-Specific Antigen Persistence After Radical Prostatectomy as a Predictive Factor of Clinical Relapse-Free Survival and Overall Survival: 10-Year Data of the ARO 96-02 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Feb 1;91(2):288-94.
54. Shaikh MP, Alite F, Wu MJ, Solanki AA, Harkenrider MM, et al. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See Strategy for Pathologic T3 or Margin-Positive Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Am J Clin Oncol.* 2017 Feb 20
55. Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, Mayhew LA, Winquist E, Lukka H, et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2008 Jul;88(1):1-9
56. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol.* 2013 Aug;190(2):441-9.
57. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):630-642.
58. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-1996.
59. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-1105.
60. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233-1239.
61. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:67-74.
62. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014.
63. Denham JW, Steigler A, Joseph D, et al. Radiation dose escalation or longer androgen suppression for locally advanced prostate cancer? Data from the TROG 03.04 RADAR trial. *Radiother Oncol* 2015;115:301-307.
64. Kalbasi A, Li J, Berman A, et al. Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. *JAMA Oncol* 2015;1:897-906.
65. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3860-3868.
66. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1172-1178.
67. Incrocci L, Wortel RC, Alemanyhu WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1061-1069.
68. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1047-1060.

69. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2325- 2332.
70. Dasu A. Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? *Clin Oncol* 2007;19:289- 301.
71. Buyyounouski MK, Price RA, Jr., Harris EE, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low- to intermediate-risk prostate cancer: report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1297-1304.
72. Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. *Radiat Oncol* 2011;6:3.
73. Kang JK, Cho CK, Choi CW, et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer. *Tumori* 2011;97:43-48.
74. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, et al. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67: 1099-1105.
75. Chen LN, Suy S, Uhm S, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiat Oncol* 2013;8:58.
76. Katz AJ, Santoro M, Diblasio F, Ashley R. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol* 2013;8:118.
77. King CR, Freeman D, Kaplan I, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi- institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol* 2013;109:217-221.
78. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289-295.
79. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011.
80. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short- term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-118.
81. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;376:417-428.
82. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26:585-591.
83. Bolla M, Maingon P, Carrie C, et al. Short androgen suppression and radiation dose escalation for intermediate- and high-risk localized prostate cancer: results of EORTC trial 22991. *J Clin Oncol* 2016;34:1748-1756.
84. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol* 2015;33:332-339.
85. Rosenthal SA, Bae K, Pienta KJ, et al. Phase III multi-institutional trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel, estramustine, and oral etoposide combined with long-term androgen suppression therapy and radiotherapy versus long-term androgen suppression plus radiotherapy alone for high-risk prostate cancer: preliminary toxicity analysis of RTOG 99-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:672-678.
86. Rosenthal SA, Hunt D, Sartor AO, et al. A phase 3 trial of 2 years of androgen suppression and radiation therapy with or without adjuvant chemotherapy for high-risk prostate cancer: final results of Radiation Therapy Oncology Group phase 3 randomized trial NRG Oncology RTOG 9902. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:294-302.

87. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:821-827.
88. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497-2504.
89. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2516-2527.
90. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:320-327.
91. Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27:2137-2143.
92. Spratt DE, Soni PD, McLaughlin PW, et al. American Brachytherapy Society Task Group Report: Combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2017;16:1-12.
93. Nag S, Bice W, DeWyngaert K, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:221-230.
94. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012.
95. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert FA, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostatecancer: an update. *Radiother Oncol*. 2013 Jun;107(3):325-32.
96. Aaronson DS, Yamasaki I, Gottschalk A, et al. Salvage permanent perineal radioactive-seed implantation for treating recurrence of localized prostate adenocarcinoma after external beam radiotherapy. *BJU Int* 2009;104:600-604.
97. Yamada Y, Kollmeier MA, Pei X, et al. A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2014;13:111-116.
98. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Feb 2;376(5):417-428.
99. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):747-756.
100. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213- 223.
101. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1397- 1406.
102. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15:738-746.
103. Konski A, James J, Hartsell W, et al. Economic analysis of radiation therapy oncology group 97-14: multiple versus single fraction radiation treatment of patients with bone metastases. *Am J Clin Oncol* 2009;32:423-428.

104. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:798-804.
105. Chow E, van der Linden YM, Roos D, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:164-171.
106. Janjan N, Lutz ST, Bedwinek JM, et al. Therapeutic guidelines for the treatment of bone metastasis: a report from the American College of Radiology Appropriateness Criteria Expert Panel on Radiation Oncology. *J Palliat Med* 2009;12:417-426.
107. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, 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 Jul 15;65(4):965-74.

รายนามคณะผู้จัดทำ

หนังสือ แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

1. คณะทำงาน
2. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านศัลยกรรมระบบทางเดินปัสสาวะ
3. คณะผู้ทรงคุณวุฒิราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย
4. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีวินิจฉัย
5. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา
6. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด

คณะทำงาน

นายแพทย์วีรุจ ภูมิ อิมสำราญ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
นายแพทย์อาคม ชัยวีระวัฒน์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
ประธานราชวิทยาลัยศัลยแพทย์	ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย
ประธานราชวิทยาลัยรังสีแพทย์	ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย
ประธานราชวิทยาลัยอายุรแพทย์	ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
ประธานราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์	ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย
นายกมะเร็งวิทยาสมาคม	มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย
นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา	สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
นายกสมาคมศัลยแพทย์ระบบปัสสาวะ	สมาคมศัลยแพทย์ระบบปัสสาวะแห่งประเทศไทย
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	โรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิราลงกรณ ธัญบุรี	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิราลงกรณ ธัญบุรี
นายแพทย์ดนัย มโนรมณ์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
นายแพทย์ศุภวัฒน์ ศิริคุปต์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

แพทย์หญิงปฐมพร ศิริประภาศิริ

นางสาวพรนภา จันทรวีระกุล

นางสาวอากร สิ่งสุธรรม

นายเฉลิมพล แก้วน้อย

นางสาวสุภาวดี ลาน้อย

นางสาวกาญจนา ทองคำ

นายภาคภูมิ เนินหนู

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer Reviewer)

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิสูตร คงเจริญสมบัติ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์อภิรักษ์ สันติงามกุล

รองศาสตราจารย์นายแพทย์เอกสิทธิ์ ธราวิจิตรกุล

แพทย์หญิงศิรินทิพย์ ทรงวุฒิชัย

รองศาสตราจารย์นายแพทย์สำเริง รัตนระพี

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุพินดา คุณมี

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงธิดิยา สิริสิงหเดชเทวพร

แพทย์หญิงเกวลี ศศิวิมลพันธุ์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์กานต์ แดงเที่ยง

คณะแพทย์ศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ภาควิชาพยาธิวิทยา

คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยศิริราชพยาบาล

ภาควิชาพยาธิวิทยา

คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

คณะแพทย์ศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านคัดลอกกรมระบบทางเดินปัสสาวะ

นายแพทย์ชูศักดิ์ ปรพัฒนานนท์

นายแพทย์วรพจน์ ชุณหคาลัย

นายแพทย์สุนัย ลีวันแสงทอง

นายแพทย์จักรพันธ์ ปรีดานนท์

นายแพทย์ศุภณ ศรีพลากิจ

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

โรงพยาบาลราชวิถี

โรงพยาบาลศิริราช

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

นายแพทย์ณัฐพงศ์ วงศ์วัฒนาเสถียร	โรงพยาบาลราชวิถี
นายแพทย์กิตติณัฐ กิจวิทย์	โรงพยาบาลรามธิบดี
นายแพทย์จุรินทร์ โอภาณูรักษ์	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
นายแพทย์วัฒน์ชัย อึ้งเจริญวัฒนา	โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์
นายแพทย์วีโรจน์ รักษากุล	โรงพยาบาลวชิรพยาบาล
แพทย์หญิงภัทรานุช นพกุลสถิตย์	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ
นายแพทย์อิสเรศ สายสร	โรงพยาบาลสมิติเวช
นายแพทย์วีรวัฒน์ เวียงสกุณา	โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี
แพทย์หญิงวาสนา คำผิวมา	โรงพยาบาลพุทธชินราช
นายแพทย์สาธิต ศิริบุญฤทธิ์	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
นายแพทย์วิสูตร คงเจริญสมบัติ	โรงพยาบาลรามธิบดี

คณะผู้ทรงคุณวุฒิราชวิทยาลัยพยาธิแห่งประเทศไทย

แพทย์หญิงคณาพร ปราชญ์นิวัฒน์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
นายแพทย์ศักดิ์การ สังฆมานนท์	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชิน วรวิษวงษ์	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีวินิจฉัย

รองศาสตราจารย์นายแพทย์สิทธิ พงษ์กิจการุณ	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรพิมพ์ ก่อแพร่พงศ์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนันทกานต์ อภิวิโรตมภ์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงชมพร สีตะธนี	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์พิทยา ดำนกุลชัย	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
แพทย์หญิงดร.ณปภัช อมรวิเศษฐ์	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์
รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิเชียร ศรีมนุนิรินทร์นิต
นายแพทย์พิชัย จันทรศรีวงศ์
นายแพทย์ปองวุฒิ ด้านชัยจิตร
แพทย์หญิงปิยวรรณ เทียนชัยอนันต์
แพทย์หญิงณัญญา ภู่วรรณ

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
โรงพยาบาลราชวิถี
คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย