

4-1-2000

## Treatment of prostate cancer

S. Sitawarin

N. Voravud

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

---

### Recommended Citation

Sitawarin, S. and Voravud, N. (2000) "Treatment of prostate cancer," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 44: Iss. 4, Article 6.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol44/iss4/6>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

## การรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

สุรชัย สีตวาริน\*  
นรินทร์ วรวิทย์\*

Sitawarin S, Voravud N. Treatment of prostate cancer. Chula Med J 2000 Apr; 44(4): 283 - 305

*The natural history of prostate cancer varies among different patients. Some progress and become more malignant over time but others remain indolent and asymptomatic. It is difficult to predict the natural history of this disease because there are no accurate prognostic factors. Surgery or radiation can cure this disease only in the organ-confined stage and can cause complications that significantly effect the patients' quality of life. In contrast to other malignancies, the treatment of prostatic carcinoma is far more greatly influenced by the properties of the host and tumor, even in relatively advanced state disease. The treatment can be divided into those patients in whom a long survival can be anticipated and local therapy is a treatment option versus those patients who have advanced stage disease where metastatic or systemic treatment is the initial therapy as indicated. Using treatment guidelines by The American Urological Association For Prostate Cancer, the treatments in the organ-confined disease stage are watchful waiting, radiation or radical prostatectomy. Hormonal therapy is the standard treatment for locally advanced or metastatic disease. However, in cases of hormonal refractory disease, there are no effective treatments currently available. Many methods of treatment of this type of disease are under active investigation, such as immunotherapy, angiogenesis inhibition, differentiation agents and growth factor inhibitors. It is hopeful that effective treatment and accurate markers predicting outcome may be derived from the studies in the near future.*

**Key words:** Prostate cancer, Treatment.

Reprint request : Voravud N, Department of Medicine, Faculty of Medicine,  
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. August 5, 1999.

สิ่งสำคัญที่ควรรู้เกี่ยวกับธรรมชาติของการดำเนินโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก คือ โรคมะเร็งต่อมลูกหมากมีการดำเนินโรคที่แตกต่างกันไปผู้ป่วยแต่ละคน มีได้ตั้งแต่แบบที่ไม่มีอาการเลยตลอดอายุขัยของผู้ป่วยจนกระทั่งเป็นแบบที่มีการลุกลามและแพร่กระจายของโรคอย่างรวดเร็วจนทำให้เสียชีวิตได้ การรักษามีผลแทรกซ้อนที่มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมาก ได้แก่ ภาวะเสื่อมสมรรถภาพทางเพศและควบคุมการขับถ่ายปัสสาวะไม่ได้ นอกจากนี้ระยะที่โรคยังจำกัดอยู่ภายในต่อมลูกหมากเป็นระยะเดียวที่มีโอกาสหายขาดจากการรักษาได้เท่านั้น ด้วยเหตุนี้ทำให้ผู้ป่วยบางรายได้รับการรักษาโดยไม่มีอาการจำเป็น และต้องทนทุกข์ทรมานกับผลแทรกซ้อนจากการรักษา แต่ในผู้ป่วยบางรายถ้าไม่ได้รับการรักษาอาจเสียชีวิตด้วยสาเหตุจากโรคนี้ได้ ในปัจจุบันนี้ยังไม่มีปัจจัยพยากรณ์โรคที่ช่วยบ่งชี้ว่าผู้ป่วยคนใดจะมีการดำเนินโรคอย่างไร

ในทางปฏิบัติถ้าผู้ป่วยอยู่ในระยะโรค T1,T2a, T2b N0 วิธีการรักษาคือการผ่าตัด radical prostatectomy, การฉายแสงรังสี หรือการเฝ้าติดตามผู้ป่วยรายที่เหมาะสมสำหรับวิธีการรักษาแบบการเฝ้าติดตามคือผู้ที่คาดว่าจะมีอายุขัยสั้นอันเนื่องมาจากโรคอื่น ๆ ที่เป็นร่วมอยู่ หรือผู้ที่มีอายุมาก มีร่องรอยโรคขนาดเล็ก มีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เป็น well differentiation และเกรดต่ำ สมาคมทางเดินปัสสาวะอเมริกาได้มีการประชุมเพื่อตกลงหาแนวทางการกำหนดวิธีการรักษาได้พบว่าไม่มีหลักฐานใด ๆ ที่จะชี้เฉพาะลงไปว่าการรักษาวิธีใดดีที่สุด<sup>(1)</sup> จากการรวบรวมรายงานจำนวน 12,501 รายงาน พบว่าไม่มีการศึกษาใดที่ออกแบบการศึกษาได้ดี ปราศจากอคติ และเป็นการศึกษาแบบ randomization เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย นิยามต่าง ๆ รวมทั้งการวัดผลการศึกษามีความหลากหลายแตกต่างกันไปตามแต่ละการศึกษาจนนำมาเปรียบเทียบกันไม่ได้ โดยสรุปให้เลือกวิธีการรักษาตามความต้องการของผู้ป่วย โดยชั่งน้ำหนักระหว่างประโยชน์ที่จะได้รับ

จากการรักษาและผลแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นจากการรักษาด้วย<sup>(1)</sup> ส่วนในรายที่เป็นระยะที่มีการลุกลามออกนอกต่อมลูกหมาก (T3,T4) วิธีการรักษาคือการฉายรังสีหรือการฉายรังสีร่วมกับการทำให้ฮอร์โมน androgen หดไป ซึ่งมีการศึกษาพบว่าผลการรักษาด้วยวิธีหลังดีกว่าวิธีแรก รายละเอียดการรักษาต่าง ๆ มีดังต่อไปนี้

### การรักษาเฉพาะที่

มีวิธีการรักษาได้หลายวิธี คือ

1. การผ่าตัดต่อมลูกหมาก (radical prostatectomy)
2. การฉายรังสี
3. cryosurgical ablation
4. deferred therapy
5. transurethral resection

### การผ่าตัด

การทำ radical prostatectomy คือ การตัดต่อมลูกหมาก ปาก (cuff) ของกระเพาะปัสสาวะและ seminal vesicles วิธีการผ่าตัด ทำได้สองวิธี คือ radical retropubic prostatectomy (RRP) และ retropubic perineal prostatectomy (RPP)

#### 1. ผลแทรกซ้อนจากการผ่าตัด

จากการผ่าตัดด้วยวิธี RRP อัตราตายเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ร้อยละ 1.5 ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 79 ปีจนถึงร้อยละ 5 ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี<sup>(2)</sup> การศึกษาขนาดใหญ่ที่ Mayo Clinic พบว่า มีการผ่าตัดถูกกล้าใส่ใหญ่ตรงร้อยละ 0.6 ต้องทำ colostomy ร้อยละ 0.06 กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดร้อยละ 0.4 หลอดเลือดดำที่ขาดตันร้อยละ 1.1<sup>(3)</sup> ส่วนที่เกิดจากการผ่าตัด RPP พบว่ามีการเสียเลือดต้องให้เลือด และอยู่โรงพยาบาลน้อยกว่า แต่มีโอกาสเกิดภัยอันตรายต่อระบบประสาททำให้มีการหย่อนสมรรถภาพทางเพศได้มากกว่าทั้งสองวิธี มีผลแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ

#### 1.1 การกลั้นปัสสาวะ รายงานจากโรงพยาบาล

Johns Hopkins พบว่าร้อยละ 92 สามารถกลั้นปัสสาวะได้ ร้อยละ 6 เกิด stress continence ระดับเล็กน้อย คือใช้ผ้ากันเปื้อน (Pad) น้อยกว่า 1 ผืนต่อวัน ร้อยละ 2 ที่ต้องใช้ผ้ากันเปื้อนมากกว่า 1 ผืนต่อวัน และร้อยละ 0.3 ที่เป็นมากจนต้องใช้ artificial urinary sphincter<sup>(4)</sup> อัตราการเกิดผลแทรกซ้อนเหล่านี้ อาจแตกต่างกันไปได้ตามแต่ละสถาบันที่ทำ

1.2 ภาวะการหย่อนสมรรถภาพทางเพศ อัตราการเกิดแตกต่างกันไปตามแต่ละสถาบัน รายงานจากโรงพยาบาล Johns Hopkins ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย

จำนวน 600 ราย มีภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ ร้อยละ 32<sup>(5)</sup> การเกิดภาวะนี้สัมพันธ์กับอายุ ระยะของโรค และเทคนิคการผ่าตัด และมีรายงานการเกิดภาวะนี้ได้เท่ากับที่เกิดภายหลังการฉายรังสี<sup>(6)</sup>

## 2. ผลการรักษา

รายงานจากโรงพยาบาล Johns Hopkins มีดังนี้คือ(ตารางที่ 1)<sup>(7)</sup>

ผลการรักษาโรคในระยะ T2 จากการสุ่มรวบรวมการศึกษาต่าง ๆ โดยสมาคมระบบทางเดินปัสสาวะของอเมริกา ดูในตารางที่ 2<sup>(1)</sup>

ตารางที่ 1. แสดงผลการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดต่อมลูกหมาก

ระยะของโรค	อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากค่า PSA ที่สูงขึ้นที่	
	5 ปี (ร้อยละ)	10 ปี (ร้อยละ)
pT2	97	85
ลุกลามถึงแคปซูลบางจุด	90	82
ลุกลามถึงแคปซูลชัดเจนและมีพยาธิสภาพ high grade	68	42
ลุกลามถึงต่อมน้ำเหลือง	15	0

ตารางที่ 2. แสดงผลการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากในระยะ T2

	Survival Rate (%)			
	Radical Prostatectomy	External-beam Radiation Therapy	Brachytherapy	Surveillance
<b>Overall</b>				
5 y	68 - 95	51 - 93	57 - 93	67 - 92
10 y	44 - 88	41 - 70	- -	34 - 70
15 y	22 - 75	31 - 33	- -	- -
<b>Progression - free</b>				
5 y	81 - 92	32 - 93	38 - 90	68
10 y	82	40 - 64	50 - 90	53
15 y	70	31 - 33	-	-
<b>Disease - specific</b>				
5 y	90 - 97	63 - 96	92 - 100	83 - 99
10 y	88 - 93	66 - 86	-	84 - 85
15 y	-	-	-	-

จากตาราง เห็นได้ว่าการผ่าตัดเป็นวิธีที่สามารถควบคุมโรคได้ดีเป็นระยะเวลาอันยาวนาน เมื่อทำการเปรียบเทียบกับกลุ่มที่เฝ้าระวังต้องใช้เวลาอันยาวนานกว่า 10 ปีกว่าที่จะเห็นประโยชน์จากการผ่าตัดได้ชัดเจน เพราะฉะนั้นจึงควรเลือกวิธีการผ่าตัดในรายที่คาดหวังว่าจะมีชีวิตยืนยาว

### 3. ปัจจัยในการพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำของโรค

3.1 ขอบเขตของโรค เช่น ถ้าโรคลุกลามไปถึง seminal vesicles หรือต่อมน้ำเหลืองขั้วเชิงกราน pelvic lymph nodes) ถือว่ามีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี<sup>(8)</sup>

3.2 tumor grade เป็นปัจจัยในการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเฉพาะในรายที่โรคลุกลามออกนอกแคปซูล<sup>(8)</sup>

#### 3.3 ระดับ PSA ก่อนการผ่าตัด<sup>(8)</sup>

ได้มีการศึกษาโดยใช้ปัจจัยทั้งสามดังกล่าวข้างต้นในการพยากรณ์การกลับสูงขึ้นซ้ำของค่า PSA เช่น ถ้ากลุ่มที่มีค่า PSA ต่ำกว่า 10 ng/ml ตรวจพบเซลล์มะเร็งจากชิ้นเนื้อที่ตัดออกมาน้อยกว่า 4 ชิ้น และ Gleason score น้อยกว่า 7 จะปราศจากการกลับสูงขึ้นซ้ำของค่า PSA ณ ปีที่สองหลังการรักษาร้อยละ 86 และจะลดลงเหลือร้อยละ 64 ถ้าเป็นกลุ่มที่มีค่า PSA อยู่ระหว่าง 10 ถึง 20 ng/ml Gleason score 7 และพบเซลล์มะเร็งจากชิ้นเนื้อที่ตัดออกมา 3-4 ชิ้น<sup>(9)</sup>

3.4 DNA ploidy ในทุกระยะของโรค ถ้าเป็น aneuploid จะมีระยะเวลาที่โรคเริ่มลุกลามเร็วกว่าถ้าเป็น diploid<sup>(10)</sup>

### รังสีรักษา

จากประสบการณ์ที่มีการใช้รังสีรักษามานานสามทศวรรษได้แสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพในการควบคุมโรคเทียบเท่ากับการผ่าตัด<sup>(17, 21)</sup> แต่ในบางรายที่มีการใช้เกณฑ์ตัดสินว่าสามารถควบคุมโรคได้หรือไม่โดยการตัดชิ้นเนื้อตรวจหลังรักษา พบว่าอัตราการควบคุมโรคได้จะลดลงจากเดิม

#### 1. External beam radiation

##### 1.1 พื้นที่เป้าหมายในการฉายแสง

ครอบคลุมต่อมลูกหมาก รวมทั้งเนื้อเยื่อบริเวณโดยรอบต่อมลูกหมาก และให้เพิ่มเติมจากขอบที่กำหนดไว้โดยรอบอีก 0.5-1 เซนติเมตร เพื่อชดเชยความคลาดเคลื่อนจากการกำหนดพื้นที่เป้าหมายหรือจากการเคลื่อนไหวของอวัยวะ แต่ที่เป็นปัญหา คือ ถ้าเป็น T2 หรือน้อยกว่าโดยที่ไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองนั้นจำเป็นต้องได้รับการฉายแสงคลุมต่อมน้ำเหลืองด้วยหรือไม่ การศึกษาดังนี้คือ

- McGowan<sup>(11)</sup> รายงานในระยะ B2 และ C ได้รับการฉายรังสีครอบคลุมทั้งขั้วเชิงกรานมีอัตราการรอดชีวิตและอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ดีกว่าการฉายรังสีเฉพาะที่ต่อมลูกหมากเท่านั้น

- Ploysongsang<sup>(12)</sup> รายงานการฉายครอบคลุมทั้งขั้วเชิงกรานให้ผลอัตราอยู่รอดที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 92 และ 72 ในผู้ป่วยระยะ B และ C ตามลำดับ เปรียบเทียบกับการฉายแสงเฉพาะที่ต่อมลูกหมากให้ผลอัตราอยู่รอดที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 70 และ 40 ตามลำดับ

- Zagar<sup>(13)</sup>, Rosen<sup>(14)</sup> และอื่น ๆ รายงานว่าการฉายรังสีครอบคลุมทั้งขั้วเชิงกรานไม่มีประโยชน์

- RTOG study 77-06<sup>(15)</sup> ศึกษาในผู้ป่วย 449 คนที่เป็นโรคระยะ T1b ถึง T2N0M0 โดยใช้วิธีการบอก N stage ด้วยการทำ lymphangiogram และหรือ laparotomy จากการติดตามนานเป็นเวลาเฉลี่ย 12 ปี พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการควบคุมโรคหรืออัตราการอยู่รอดด้วยการฉายแสงบริเวณขั้วเชิงกรานหรือไม่ก็ตาม

#### 1.2 การวางแผนการรักษา

การฉายแสงบริเวณต่อมลูกหมาก ให้ฉายแสงครั้งละ 1.8 - 2 Gy 5 ครั้งต่อสัปดาห์ รวมทั้งหมด 6570 Gy ซึ่งใช้เวลา 7-8 สัปดาห์ สำหรับการบริเวณต่อมน้ำเหลืองในขั้วเชิงกราน ให้ฉายแสงปริมาณรวม 45 - 50 Gy

#### 1.3 ผลแทรกซ้อน

- จากรายงานของการศึกษา RTOG พบผลแทรกซ้อน ดังนี้ กระเพาะปัสสาวะอักเสบเล็กน้อยถึงปานกลางแบบเรื้อรัง ร้อยละ 12.5 ท้องเสีย ร้อยละ 9.7 ลำไส้

ตรงอีกเสบ ร้อยละ 7.8 เลือดออกจากลำไส้ตรง ร้อยละ 44 ท่อปัสสาวะตีบหรือมีการหดตัวบริเวณคอคอของของกระเพาะปัสสาวะ ร้อยละ 3 และปัสสาวะเป็นเลือด ร้อยละ 3 ส่วนทางด้านสมรรถภาพทางเพศยังคงสภาพปกติ ร้อยละ 73 และร้อยละ 82 ณ เวลา 12 เดือน และ 15 เดือนหลังเสร็จสิ้นการฉายแสงตามลำดับ แต่เมื่อเวลาผ่านไป 5 ปี จะลดลงเหลือ ร้อยละ 30 - 60<sup>(16)</sup> มีอยู่รายงานหนึ่งที่ศึกษาถึงสมรรถภาพทางเพศ พบว่าอัตราการเกิดผลแทรกซ้อนนี้หลังการรักษาด้วยการฉายแสงไม่แตกต่างไปจากหลังการผ่าตัดเมื่อติดตามผู้ป่วยไปนาน 2 ปี

- ส่วนผลแทรกซ้อนที่รุนแรง (grade 3,4) พบน้อยมาก ส่วนใหญ่เกิดขึ้นภายใน 3-4 ปีหลังรักษา เช่น อากาศท้องเสียหรือถ่ายอุจจาระเป็นเลือดอย่างถาวร ร้อยละ 0.4 - 3 และท่อปัสสาวะตีบ ร้อยละ 0.8 - 1.6

#### 1.4 ผลการรักษา

ผลการรักษาระยะยาวในผู้ป่วยระยะ T1 และ T2 เหมือนกับที่รักษาด้วยการผ่าตัด ถึงแม้ว่าจะมีข้อแตกต่างของผู้ป่วยที่ถูกเลือกและขาดการประเมินต่อมน้ำเหลืองด้วยการตัดมาตรวจทางพยาธิวิทยาก็ตาม<sup>(1,17,21)</sup> จากรายงานของ RTOG 77-06 ที่ศึกษาในผู้ป่วยระยะ T1b N0 และ T2N0 ติดตามนาน 10 ปี มีอัตราการเสียชีวิตจากโรคนี้อย่างน้อยร้อยละ 14 ปราศจากโรคกลับซ้ำเฉพาะที่ร้อยละ 87 ปราศจากโรคกลับซ้ำของแบบแพร่กระจายร้อยละ 79 และปราศจากโรคกลับซ้ำทุกแบบร้อยละ 67<sup>(17,18)</sup> แต่ว่ามีรายงานว่าผลการรักษาที่เทียบเท่ากับการผ่าตัดนี้เพียงแค่ว่าในระยะ 10 ปี แต่หลังจากนี้อัตราการอยู่รอดจะลดลงมากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสี ผลการรักษาดูจากตารางที่ 3

ตารางที่ 3. ผลการรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะโรค T1 - T3

Author	Stage	Patients	Survival Rate (%)			Local Relapse-Free Survival Rate (%)		
			5 y	10 y	15 y	5 y	10 y	15 y
Bagshaw <sup>(19)</sup>	T1	335	85	65	40	90	85	90
	T2	242	83	55	35	80	70	65
	T3	409	68	38	20	76	63	40
Hanks <sup>(18)</sup>	T1	60	84	54	51	96	96	83
	T2	312	74	43	22	83	71	65
	T3	216	56	32	23	70	65	60
Zagars <sup>(20)</sup>	T1	32	76	68	-	100	100	-
	T2	82	93	70	-	97	88	-
	T3	551	72	47	27	88	81	75
Perez <sup>(21)</sup>	T1	48	85	70	-	90	80	-
	T2	252	82	65	-	85	76	-
	T3	412	65	42	-	72	60	-

### 1.5 ปัจจัยในการพยากรณ์โรค

หลังจากเสร็จสิ้นการฉายรังสีค่า PSA จะลดลง แต่ว่าอาจจะสามารถตรวจพบได้โดยที่ปราศจากการกลับซ้ำของโรคได้นานถึง 17 ปี<sup>(22)</sup> ตามปกติของค่า PSA ของผู้ที่ได้รับการฉายรังสีเท่ากับหรือน้อยกว่า 1 ng/ml<sup>(23)</sup> ถ้าค่า PSA ลดลงไม่ถึงระดับดังกล่าวนี้ภายหลังการรักษา 2 ปีหรือกลับสูงขึ้นอาจเป็นตัวบ่งชี้ว่ามีการกลับซ้ำของโรค PSA ที่สูงผิดปกตินี้อาจนำมาก่อนการการตรวจพบได้ถึง 2 ปี และบางรายงานบอกว่าการกลับเป็นซ้ำของค่า PSA นี้ส่วนใหญ่เป็นการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่<sup>(20)</sup> ในขณะที่มีบางรายงานกลับบอกว่าส่วนใหญ่เป็นการกลับเป็นซ้ำของโรคแบบแพร่กระจายไปไกล<sup>(24)</sup>

### 2. การฉายแสงแบบ interstitial therapy

เทคนิคที่ใช้คือ retropubic implantation โดยใช้สาร <sup>125</sup>I ซึ่งเป็นเทคนิคหลักที่ใช้เมื่อก่อน ผลการรักษาระยะยาวในการควบคุมโรคเฉพาะที่ล้มเหลวมากกว่า external beam radiation ในปัจจุบันนี้ได้มีการพัฒนาเทคนิคดีขึ้นคือ percutaneous transperineal implantation ซึ่งมีการใช้คอมพิวเตอร์หรือ transrectal ultrasound ช่วยได้มีการรายงานผลในระยะเบื้องต้นว่า ร้อยละ 97 ของผู้ป่วยทั้งหมด 138 รายที่เป็นระยะ T1c - T2b และมี Gleason score เท่ากับหรือน้อยกว่า 6 มีค่า PSA ค่อยๆ ลดลงจนน้อยกว่า 1 ng/ml ในช่วง 4 ปีหลังการรักษาและร้อยละ 93 ปราศจากการกลับซ้ำของค่า PSA เมื่อติดตามนาน 5 ปี<sup>(25)</sup> ต่อมา Wallner และคณะได้รายงานผลเหมือนกัน<sup>(26)</sup> และ รายงานผลแทรกซ้อนจากการรักษาครั้งนี้ คือ ปัญหาที่กระเพาะปัสสาวะ คือ ร้อยละ 46 ต้องอาศัยยาช่วยบรรเทาอาการ ร้อยละ 14 มีอาการระดับ 3 - 4 อย่างถาวรนานถึง 2 ปีหลังการรักษา มีอยู่ 5 รายเป็นผลที่ล้ำไ้ใหญ่ตรง แต่ในด้านดีคือ ร้อยละ 86 ยังมีสมรรถภาพทางเพศปกติคืออยู่จากการติดตามนาน 3 ปีซึ่งดีกว่าวิธีรักษาแบบอื่น ๆ<sup>(26)</sup>

### 3. Three Dimension Conformal Radiation Therapy (3D-CRT)

เนื่องจากปัญหาของการติดต่อการรักษาด้วยการ

ฉายแสงอาจเกิดจากบางตำแหน่งอาจไม่ได้รับแสงรังสีพอเพียง หรือบางเซลล์ติดต่อการฉายแสงในขนาดปกติ อาจต้องใช้ปริมาณรังสีที่มากกว่าปกติในการทำลายดังกล่าว จึงเป็นที่มาของการใช้การฉายแสงแบบ 3D-CRT ขณะนี้มีการศึกษาถึงผลและความเป็นไปได้ในการเพิ่มปริมาณรังสีให้สูงขึ้นโดยการฉายแสงแบบ 3D-CRT ดังนี้

- ศูนย์มะเร็ง MSKCC<sup>(27)</sup> ศึกษาผลการฉายแสงในผู้ที่มีค่า PSA น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ng/ml โดยให้ฉายแสงปริมาณ 7020 cGy พบว่าร้อยละ 95 มีค่า PSA หลังการรักษาน้อยกว่า 1 ng/ml แต่ถ้าลดปริมาณรังสีลงเหลือ 6480 - 6660 cGy ผลการรักษาดังกล่าวลดลงเหลือ ร้อยละ 73 ในการศึกษาพบว่า ร้อยละของผู้ป่วยที่รอดชีวิตโดยปราศจากการกลับซ้ำของค่า PSA ที่ 3 ปีในแต่ละระยะของโรคดีนี้คือ T1c = 92 , T2a = 80 , T2b = 77, T2c = 67 และ T3 = 41 และยังพบว่า ค่า PSA ที่มากกว่า 20 ng/ml ระยะโรค T3 ขึ้นไป และ Gleason score มากกว่า 7 ขึ้นไป เป็นปัจจัยการพยากรณ์ผลการรักษาที่ไม่ดี
- มหาวิทยาลัย Michigan<sup>(28)</sup> พบว่าการตอบสนองต่อการฉายรังสีไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดของแสงรังสีที่ใช้

- ศูนย์มะเร็ง Fox Chase รายงานว่า การใช้ปริมาณแสงรังสีที่มากกว่า 7100 cGy ได้ผลดีกว่าการใช้ปริมาณแสงรังสีที่น้อยกว่า 7100 cGy อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### ส่วนผลแทรกซ้อนจากการรักษา มีดังนี้

- ศูนย์มะเร็ง MSKCC รายงานผลแทรกซ้อนจากการฉายรังสีขนาด 64.8 - 81 Gy คือ เกิดพิษต่อระบบทางเดินอาหารระดับ 2 ร้อยละ 15 ระบบทางเดินปัสสาวะระดับ 2 ร้อยละ 37 มีเพียง 1 รายที่เป็นระดับ 3 ผลแทรกซ้อนระยะยาวที่ 3 ปีมีดังนี้ ผลข้างเคียงระดับ 2 ของระบบทางเดินอาหารร้อยละ 3.5 (ปริมาณรังสี 64.8 - 70.2 (Gy) ร้อยละ 10 (ปริมาณรังสี 75.6 - 81 Gy) และระบบทางเดินอาหาร ร้อยละ 4 (ปริมาณแสง 64.8 - 70.2 Gy) ร้อยละ 12 (ปริมาณแสง 75.6 - 81 Gy) มีเพียงร้อยละ

### 7 ที่เป็นระดับ 3

- ศูนย์มะเร็ง Fox Chase เปรียบเทียบผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารและทางเดินปัสสาวะ โดยพบร้อยละ 34 หลังการรักษาแบบ 3D-CRT และร้อยละ 53 หลังการฉายแสงแบบ external beam

จากข้อมูลนี้ บ่งบอกว่าเป็นไปได้ที่วิธีการรักษาด้วย 3D-CRT สามารถเพิ่มปริมาณรังสีได้โดยปลอดภัยและเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาด้วย Cryosurgical Ablation (CSAP)

ใช้หลักการที่ว่า การทำให้ภายในเซลล์เย็นจนแข็งจะทำลายเซลล์ได้ วิธีนี้ได้เริ่มทำตั้งแต่ปี ค.ศ. 1960 แต่ไม่ประสบความสำเร็จ เพราะเทคนิคยังไม่ดี จนมาถึงในปัจจุบันนี้ได้มีเทคโนโลยีที่ตีมาช่วยทำให้มีการกลับมาทำการรักษาใหม่

ผลการรักษา มีดังนี้ คือ ผู้ป่วยที่เป็นระยะ T1 และ T2 หลังจากได้รับการทำ CSAP 3 เดือนและ 12 เดือนแล้วทำการตัดชิ้นเนื้อตรวจพบเซลล์มะเร็งร้อยละ 9 และ 33 ตามลำดับจากรายงานของศูนย์การแพทย์ Allegheny<sup>(30)</sup> และร้อยละ 22.6 และ 21.4 ตามลำดับจากรายงานของศูนย์มะเร็งต่อมลูกหมาก Crittenton<sup>(31)</sup> ในทำนองเดียวกันในผู้ป่วยระยะ T3 ตรวจพบเซลล์มะเร็งร้อยละ 22.6 และ 21.4 จาการรายงานของศูนย์การแพทย์ Allegheny และร้อยละ 17 จาการรายงานของศูนย์มะเร็งต่อมลูกหมาก Crittenton

ผลแทรกซ้อนปัสสาวะตกค้าง (urinary retention) ร้อยละ 29 ที่ต้องแก้ไขโดยการทำ TUR และร้อยละ 27 ที่ต้องใช้ผ้ากันเปื้อนนานมากกว่า 3 เดือน ปวดที่ฝีเย็บ (perineal pain) ร้อยละ 11 ท่อปัสสาวะตีบ (urethral stricture) ร้อยละ 3 และมีก้อนเลือดที่อัณฑะ (scrotal hematoma) ร้อยละ 5 ส่วนภาวะหย่อนสมรรถนะทางเพศมีได้ตั้งแต่ร้อยละ 40 -70<sup>(32)</sup>

โดยสรุป ผลการศึกษายังอยู่ในขั้นไม่สมบูรณ์ แต่เท่าที่มีข้อมูลในปัจจุบันประสิทธิภาพด้อยกว่าการผ่าตัด

### Deferred Therapy

เป็นการรักษาด้วยการเฝ้าระวังติดตามโรค โดยไม่ได้ให้การรักษาใด ๆ รอจนกระทั่งผู้ป่วยมีอาการหรือโรคลุกลามมีการแพร่กระจายมากขึ้น ความคิดในการใช้วิธีนี้มาจากการพบว่า ผู้ป่วยที่สูงอายุและมีลักษณะพยาธิสภาพเป็น well differentiation จะเสียชีวิตด้วยสาเหตุจากโรคอื่น ๆ มากกว่าโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก<sup>(33)</sup> การรักษาเพื่อหวังผลเพิ่มระยะเวลาที่มีชีวิตรอดจะคุ้มกับผลแทรกซ้อนจากการรักษาหรือไม่นั้นแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล และการศึกษาที่พบว่าคุณภาพชีวิตที่ปรับตามช่วงระยะเวลาที่มีชีวิตรอดไม่แตกต่างกันไปในกลุ่มที่ได้รับการรักษาหรือไม่ก็ตาม<sup>(34)</sup> ตัวอย่างการศึกษาที่ใช้การเฝ้าระวังติดตามมีดังต่อไปนี้ คือ

1. Johansson และคณะ<sup>(35)</sup> รายงานผู้ป่วย 223 รายที่เป็นชนิด well differentiation และระยะโรคยังอยู่ในต่อมลูกหมาก มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีและ 10 ปีเท่ากับ ร้อยละ 67 และ 41 ตามลำดับ และอัตราการรอดชีวิตโดยคิดเฉพาะที่เสียชีวิตจากโรคมะเร็งที่ 5 ปีและ 10 ปีเท่ากับร้อยละ 94 และ 87 ตามลำดับ

2. Whitmore และคณะ<sup>(36)</sup> รายงานผู้ป่วย 75 ราย ที่มีระยะโรค B1-B3 จากการติดตามนาน 124,120 และ 96 เดือน พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคเท่ากับร้อยละ 26, 0 และ 0 ตามลำดับ

3. Madsen และคณะ<sup>(37)</sup> รายงานผู้ป่วย 70 รายที่เป็นระยะ A และ B มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5, 10 และ 15 ปีเท่ากับ ร้อยละ 85, 59 และ 39 ตามลำดับ

4. Albertsen และคณะ<sup>(38)</sup> รายงานอัตราการรอดชีวิตที่ 10 และ 15 ปีในผู้ป่วยที่มี Gleason score 8-10 เท่ากับร้อยละ 54 และ 49 ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่มี Gleason score 5-7 เท่ากับร้อยละ 76 และ 72 ตามลำดับ และในผู้ป่วยที่มี Gleason score 2-4 เท่ากับร้อยละ 91 โดยกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษามีระยะเวลาที่มีชีวิตรอดสั้นกว่าโดยเฉลี่ย 5 ปีเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนบำบัด



5. Adolffson และคณะ<sup>(39)</sup> ได้ทำการทบทวนการศึกษาต่าง ๆ พบว่า อัตรารอดชีวิตที่ 10 ปีในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเท่ากับร้อยละ 63 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยการเฝ้าระวังร้อยละ 84 และในกลุ่มที่ได้รับการฉายแสงร้อยละ 74

6. Aus และคณะ<sup>(40)</sup> ได้ติดตามนานมากกว่า 10 ปี พบว่าร้อยละ 63 ของผู้ป่วยตายด้วยโรคมะเร็ง

โดยสรุป ในปัจจุบันนี้ยังไม่มีความชัดเจนว่าผู้ใดจะมีโรคที่มีความรุนแรงและกระจายได้เร็ว จึงทำให้มีความยากลำบากในการตัดสินใจว่าจะให้การรักษาเลยหรือรอไปก่อนดี เพราะฉะนั้น การเฝ้าติดตามควรเลือกในรายที่มีอายุน้อยแต่คาดว่าจะมีชีวิตอยู่รอดน้อยกว่า 10 ปีด้วยสาเหตุจากโรคอื่น ๆ และผู้สูงอายุที่มีลักษณะทางพยาธิสภาพที่มีการพยากรณ์โรคที่ดี

#### การฉายแสงรังสีหลังผ่าตัด

มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงผลดีของการฉายแสงรังสีหลังผ่าตัด คือ การศึกษาของ Anscher และคณะ<sup>(41)</sup> ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคระยะ T3 และ T4 จำนวน 159 รายที่ได้รับการฉายแสงรังสีหลังการผ่าตัดเปรียบเทียบกับผู้ป่วยระยะเดียวกันจำนวน 113 รายที่ไม่ได้รับการฉายแสงรังสีหลังผ่าตัด พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ 10 และ 15 ปีในกลุ่มที่ได้รับการฉายแสงรังสีเท่ากับ ร้อยละ 92 และ 82 ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายแสงรังสี เท่ากับร้อยละ 60 และ 53 ตามลำดับ แต่ว่าอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน

ส่วนในกรณีถ้าผู้ป่วยมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (พบเซลล์มะเร็งที่ขอบของชิ้นเนื้อที่ตัด มีการลุกลามเข้าเส้นเลือด หรือมีการลุกลามไปถึงแคปซูล) หลังทำการผ่าตัดควรให้การฉายรังสีหรือไม่ ในทางปฏิบัติทั่วไปจะไม่ให้การรักษาเพิ่มเติมใด ๆ ถ้าตรวจไม่พบ PSA หลังผ่าตัด แต่ถ้าตรวจพบ PSA จะทำการฉายแสงรังสีหลังการผ่าตัด ในขณะนี้ได้มีการศึกษาแบบ randomization ถึงประเด็นปัญหาดังกล่าวว่าจะต้องให้การรักษาเพิ่ม

เติมหรือไม่แต่ยังไม่เสร็จสิ้นการศึกษา คงต้องรอผลการศึกษานี้ไปก่อนเพื่อตอบคำถามนี้ นอกจากนี้ยังมีปัญหาต่อมาอีกคือ ถ้าจะให้การรักษาเพิ่มเติมจะให้การรักษาทันทีหลังผ่าตัดหรือรอรอบจนให้มีโรคกลับเป็นซ้ำก่อน ข้อมูลนี้จากการศึกษาต่าง ๆ ยังขัดแย้งกันอยู่ สิ่งที่ต้องคำนึงถึงอย่างหนึ่ง คือ การฉายแสงรังสีหลังการผ่าตัดที่อาจมีผลต่อการควบคุมการถ่ายปัสสาวะมากขึ้น เนื่องจากระบบขับถ่ายปัสสาวะกำลังอยู่ช่วงพักฟื้นหลังการผ่าตัดอยู่กลับถูกทำให้เกิดภัยอันตรายโดยแสงรังสีอีก นอกจากนี้การที่มีค่า PSA ที่สูงหลังการผ่าตัดอาจหมายถึงว่ายังมีโรคหลงเหลืออยู่บริเวณเดิมหรือมีโรคแพร่กระจายไปที่ไกลๆ แล้วก็ได้ ถ้าเกิดเป็นแบบโรคหลงเหลืออยู่บริเวณเดิมในการศึกษาหนึ่ง ย่อมได้ผลดีจากการให้การฉายแสงรังสี แต่ถ้าเป็นแบบโรคแพร่กระจายไปไกลก็จะให้ผลตรงกันข้าม มีการศึกษาหนึ่งพบว่าถ้า ค่า PSA ที่สูงภายใน 1 ปีหลังการผ่าตัดมักเป็นแบบที่โรคแพร่กระจาย แต่ถ้าค่า PSA ที่สูงขึ้นหลังการผ่าตัดเกิน 1 ปีมีโอกาสที่เป็นโรคแบบแพร่กระจายหรือแบบเฉพาะที่พอ ๆ กัน ทำให้แพทย์บางท่านจะทำการตัดชิ้นเนื้อบริเวณรอยตัดต่อของท่อปัสสาวะเพื่อบอกว่า ค่า PSA ที่สูงขึ้นนี้เป็นโรคเฉพาะที่เดิมหรือไม่ก่อนการตัดสินใจให้การฉายแสงรังสี

#### Transurethral Resection (TURP)

ใช้ในกรณีที่โรคมีการลุกลามเฉพาะที่มากและมีการอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ แต่มีปัญหาในการรักษาแบบนี้ที่ยังขัดแย้งกันอยู่ คือ มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการทำ TURP ทำให้โรคมีการแพร่กระจายเพิ่มขึ้น<sup>(42)</sup> แต่ก็มีการศึกษาที่ไม่พบว่าการทำ TURP ทำให้โรคมีการแพร่กระจายเพิ่มมากขึ้น<sup>(43)</sup>

#### ระยะที่โรคมีการลุกลามมากและแพร่กระจาย

ฮอว์โมนบำบัด ถือว่าเป็นวิธีรักษาหลักของโรคที่เป็นระยะที่มีการลุกลามและแพร่กระจายเป็นระยะเวลานานมากกว่าห้าทศวรรษ แต่ยังมีปัญหาที่

ถกเถียงกันอยู่ คือ เมื่อไหร่เป็นเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มให้ฮอร์โมนบำบัด ควรใช้ยาตัวเดียวหรือมากกว่า และยาตัวใดเป็นยาตัวเลือกอันดับสอง เป็นต้น การศึกษาแบบ randomization ขนาดใหญ่พบว่าชนิดต่าง ๆ ของฮอร์โมนบำบัดให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน เพียงแต่ในแง่ผลแทรกซ้อนที่แตกต่างกัน ระยะเวลาที่ตอบสนองต่อการรักษาโดยเฉลี่ยนาน 12-18 เดือน และมีอยู่ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบร่องรอยโรคทั้งในระดับคลินิกและระดับชีวเคมีตลอดการติดตามนาน 5 ปี กระจุกเป็นตำแหน่งที่ดื้อต่อการรักษาเมื่อเทียบกับตำแหน่งอื่นการเลือกชนิดของฮอร์โมนบำบัดมักขึ้นกับความต้องการของผู้ป่วยและผลข้างเคียงมากกว่า โดยทั่วไปผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ เช่น หย่อนสมรรถนะทางเพศ ผิวนาง นมโต อ่อนเพลีย ร้อนวูบวาบและบุคลิกภาพเปลี่ยนแปลงการตัดสินใจถึงว่าเป็นวิธีรักษาที่เป็นมาตรฐาน สามารถบรรเทาอาการปวดได้ภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังการรักษา และช่วยขจัดปัญหาที่ผู้ป่วยที่อาจไม่มารับการรักษาติดต่อกันอย่างสม่ำเสมอ แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเลือกการใช้ยามากกว่าถึงแม้ว่าจะมีราคาที่สูงก็ตาม

### ปัจจัยในการพยากรณ์โรค

มีอยู่การศึกษาหนึ่งที่ทำการศึกษาแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้คือ กลุ่มที่โรคเป็นไม่มากเป็นกลุ่มที่มี performance status ดี มีการแพร่กระจายของโรคเฉพาะกระดูกส่วนที่แนวกลาง (axial skeletal) กลุ่มที่โรคเป็นมากเป็นกลุ่มที่มี performance status ไม่ดี มีการแพร่กระจายของโรคนอกเหนือไปจากกลุ่มที่โรคเป็นไม่มากพบว่าระยะเวลาเฉลี่ยจากเริ่มต้นจนถึงเริ่มมีการลุกลามตั้งแต่น้อยกว่า 1 ปีในกลุ่มที่โรคเป็นมากจนถึง 4 ปีในกลุ่มที่โรคเป็นไม่มาก<sup>(44)</sup> สำหรับค่า PSA พบว่าไม่สัมพันธ์กับลักษณะการดำเนินโรค แต่ทว่าค่า PSA ที่แปรเปลี่ยนไปตามเวลากลับเป็นปัจจัยในการพยากรณ์โรคที่สำคัญมากโดยพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนบำบัดแล้วค่า PSA ไม่สามารถ

กลับสู่ภาวะปกติได้ภายในระยะเวลา 6 เดือนหลังเริ่มรักษามีพยากรณ์โรคไม่ดี<sup>(45)</sup> นอกจากนี้ยังมีปัจจัยในการพยากรณ์โรคอื่น ๆ อีกเช่น น้ำหนักลด อากาศปวดระดับ alkaline phosphatase ที่สูง และจำนวนตำแหน่งที่ผิดปกติจากการทำ bone scan เป็นต้น ถ้าพบว่าผู้ป่วยจัดอยู่ในกลุ่มที่การพยากรณ์โรคดี ควรให้การรักษาด้วยวิธีฮอร์โมนบำบัดโดยเลือกชนิดที่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด ส่วนถ้าอยู่ในกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีควรเปลี่ยนการรักษาโดยมุ่งไปที่การทำลายเซลล์มะเร็งที่ไม่พึ่งพาฮอร์โมน androgen โดยตรง ซึ่งเซลล์ลักษณะแบบนี้ทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตได้

### ฮอร์โมนบำบัด

#### 1. Estrogen

ฮอร์โมน estrogen ยับยั้งการหลั่งฮอร์โมน LHRH จาก hypothalamus โดยปกติ LHRH กระตุ้นให้ต่อมใต้สมองทำการหลั่งฮอร์โมน FSH และ LH ฮอร์โมน LH ออกฤทธิ์ที่ Leydig cell และฮอร์โมน FSH ออกฤทธิ์ที่ Sertoli cell ที่อยู่ในอัณฑะซึ่งทำหน้าที่ในการสร้างสเปิร์มและฮอร์โมน androgen diethylstilbestrol (DES) เป็นยาที่เคยถูกใช้อย่างกว้างขวางใน ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อวันสามารถทำให้เกิด castration ได้ภายใน 1-2 สัปดาห์ ในปัจจุบันนี้ได้เลิกใช้ยาตัวนี้ไปแล้วเนื่องจากเกิดผลแทรกซ้อนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะในผู้สูงอายุที่มีภาวะผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือดอยู่ก่อนแล้ว แม้ว่าการลดขนาดยาเหลือ 1 มิลลิกรัมต่อวันยังพบผลแทรกซ้อนดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญและยังลดระดับ testosterone ได้ไม่เท่ากับที่ใช้ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อวัน ผลแทรกซ้อนอื่นที่พบได้ เช่น ภาวะนมโตสามารถป้องกันได้ด้วยการฉายรังสีที่เต้านมถ้าไม่คำนึงถึงค่าใช้จ่ายที่อาจเกิดขึ้นในการในการรักษาผลแทรกซ้อนจากการใช้ยาแล้ว ยากลุ่มนี้ถือว่าเป็นยาที่ถูกที่สุด

เพื่อที่ลดผลแทรกซ้อนดังกล่าวข้างต้นยา estrogen ที่ได้มีการพัฒนาขึ้นมา คือยา DES-diphosphate ยาที่ถูกเปลี่ยนเป็นรูปอิสระหรือ unconjugate ที่ต่อม

ลูกหมาก

โดยเอ็นไซม์ phosphatase ที่มีปริมาณสูงมากในต่อมลูกหมาก ยานี้ ได้รับเลือกเป็นยาหลักมาตรฐานในบางประเทศในยุโรป แต่กลับมีการศึกษาพบว่าในการใช้ยาตัวนี้มีระดับ estrogen ในต่อมลูกหมากเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย<sup>(46)</sup> ยาตัวต่อมาคือ estramustine (emcyt) เป็นยาที่ประกอบด้วยยา estrogen ร่วมกับ nitrogen mustard โดยมีหลักการว่า ส่วนที่เป็น estrogen จะจับกับ estrogen receptors ที่เซลล์มะเร็งแล้วทำให้ยา nitrogen mustard ออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็ง<sup>(44)</sup> ผลการใช้ยาตัวนี้ทางคลินิก พบว่ามีผลแทรกซ้อนเหมือนกับการใช้ยา estrogen และไม่พบผลของ alkylation จากยา nitrogen mustard เพราะว่า carbamate bond ที่เชื่อมระหว่าง nitrogen mustard และ estrogen สลาย ออกได้ยาก

## 2. Progestational Agents

ยาในกลุ่มนี้เช่น medroxyprogesterone acetate(provera) megestrol acetate(megace) และ cyproterone acetate(CPA, androcur®) ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการหลั่งฮอร์โมน LH จากต่อมใต้สมอง และยับยั้ง dihydrotestosterone จับกับ androgen receptor ในเซลล์ มีการศึกษาแบบ randomization พบว่าผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา medroxyprogesterone acetate น้อยกว่ายา CPA หรือ DES<sup>(48)</sup>

## 3. Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues

ในการใช้ยาในกลุ่มนี้ ตอนแรกจะมีระดับของฮอร์โมน FSH และ LH เพิ่มขึ้น แล้วหลังจากนั้น receptor ในต่อมใต้สมองจะลดลง เป็นผลทำให้เกิด castration การเพิ่มขึ้นของฮอร์โมน FSH และ LH ในช่วงแรกนี้เรียกว่า flare phenomenon เพราะฉะนั้นต้องระวังในรายที่มีภาวะการอุดตันทางเดินปัสสาวะ ไช้สันหลังถูกกดทับ หรือมีอาการปวดจากมะเร็งลุกลามไปที่กระดูก การแก้ไขภาวะนี้ทำได้โดยการให้ยา flutamide หรือ bicalutamide ร่วมด้วย ยาในกลุ่มนี้ที่ได้รับอนุมัติให้

ใช้ในอเมริกามีอยู่ 2 ชนิด คือ leuprolide acetate ที่มีรูปแบบการบริหารยาแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุกวันและทุกเดือน และแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกสามเดือน และยา goserelin acetate ที่มีรูปแบบการบริหารยาแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกเดือนและทุกสามเดือน ส่วนเหตุผลที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้มาจากการศึกษาแบบ randomization ที่พบว่ายานี้มีประสิทธิภาพในการทำให้เกิด castration เทียบเท่ากับการตัดลูกอัณฑะ โดยไม่ทำให้เกิดผลแทรกซ้อน<sup>(49)</sup> และมีประสิทธิภาพในการรักษาเทียบเท่ายา DES ในขนาด 3 มิลลิกรัมต่อวัน

## 4. Adrenal Enzyme Synthesis Inhibitors

ยาในกลุ่มนี้มักถูกใช้เป็นยาตัวเลือกอันดับสองหรือภายหลังจากที่ประสบความล้มเหลวจาก androgen deprivation ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอ็นไซม์ที่สร้าง androgen จากต่อมหมวกไต ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้คือ ketoconazole และ aminoglutethamide ยา ketoconazole ต้องใช้ในขนาด 1200 มิลลิกรัมต่อวันจึงจะทำให้เกิด castration ใน 24 ชั่วโมง<sup>(50)</sup> แต่ผลการเกิด castration อยู่ได้ไม่นานหลังจากหยุดยาและมีผลข้างเคียงต่อดับเมื่อใช้เป็นระยะเวลานาน ส่วนยา aminoglutethamide ทำให้เกิดผลแทรกซ้อน คือ อ่อนเพลีย ผื่น hypothyroidism และต้องให้ยา hydrocortisone ร่วมด้วย<sup>(51)</sup> จึงทำให้ไม่นิยมใช้ยาสองตัวนี้

## 5. Antiandrogens

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์แย่งฮอร์โมน androgen ในการจับกับ androgen receptor แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่ม steroid เช่น cyproterone acetate megestrol acetate และ medroxyprogesterone acetate อีกกลุ่มหนึ่งคือกลุ่มที่ไม่ใช่ steroid เช่น flutamide nilutamide และ bicalutamide ในกลุ่ม steroid มีฤทธิ์แบบ progestation และ glucocorticoid นอกเหนือจากฤทธิ์ต้าน androgen ทำให้มีการลดลงของระดับฮอร์โมน testosterone และ DHT ส่วนกลุ่มไม่ใช่ steroid กลับ ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับฮอร์โมน testosterone และ DHT ในอเมริกา ยา flutamide ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในการป้องกันภาวะ

flare phenomenon จากการให้ยา GnRH analogue และยา bicalutamide ได้รับการอนุมัติให้ใช้ เพราะว่าการศึกษาพบว่ายาตัวนี้มีฤทธิ์ต้านมะเร็งเทียบเท่า flutamide แต่ว่ามีผลข้างเคียงจากการให้ยาน้อยกว่า<sup>(52)</sup> ยา flutamide มีค่าครึ่งชีวิตสั้น ทำให้ต้องให้ยาวันละ 3 ครั้ง แต่ยา bicalutamide มีค่าครึ่งชีวิตยาว ให้ยาเพียงวันละครั้ง ผลแทรกซ้อนจากการใช้ยานี้คือ นมโต อ่อนเพลีย ระดับ serum transaminase สูงขึ้น ท้องเสียจนอาจเป็นสาเหตุของการหยุดยาและยังพบว่ามีตาบอดกลางคืน (night blindness) และปอดอักเสบ (interstitial pneumonitis) จากการให้ยา nilutamide (anadron) แต่ข้อดีในการใช้ยาในกลุ่มนี้คือ สามารถคงสมรรถภาพทางเพศไว้ได้ แต่ในแง่ประสิทธิภาพในการรักษา พบว่าการให้ยา flutamide ให้ผลอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่าการใช้ยา DES<sup>(53)</sup> ส่วนยา bicalutamide ขนาด 50 มิลลิกรัมให้ผลเกิด castration ได้น้อยกว่าการตัดอวัยวะ<sup>(54)</sup> ต่อมาการศึกษาพบว่า ถ้าเพิ่มขนาดยา bicalutamide จาก 50 มิลลิกรัมต่อวันเป็น 150 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถเพิ่มประมาณผู้ป่วยที่มีระดับ PSA กลับมาเป็นปกติได้ในสามเดือนจากร้อยละ 73 เป็นร้อยละ 97<sup>(55)</sup> ด้วยเหตุนี้ทำให้มีการศึกษาแบบ randomization ต่อมาโดยการให้ยา bicalutamide ในขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับการตัดอวัยวะ ในแง่ของอัตราการรอดชีวิต พบว่าถ้าผู้ป่วยที่โรคแพร่กระจายไปไกล การตัดอวัยวะได้ผลดีกว่าในแง่อัตราการรอดชีวิต แต่ถ้าในผู้ป่วยที่มีระดับ PSA ที่สูงโดยที่ตรวจไม่พบรอยโรค วิธีรักษาทั้งสองแบบได้ผลเท่าเทียมกัน<sup>(56,57)</sup>

#### 6. Combined Androgen Blockade(CAB) or Maximum Androgen Blockade(MAB)

เป็นการรักษาที่ใช้วิธียับยั้งการสร้าง androgen ทั้งจากอวัยวะ และต่อมหมวกไต มีอยู่หลายวิธี แต่ที่นิยมมากที่สุดคือ การให้ยา GnRH analogue หรือการตัดอวัยวะร่วมกับการให้ยา antiandrogen มีการศึกษาแบบ phase III จำนวนมากที่สนับสนุนการรักษา

แบบ MABว่าได้ผลดีกว่าการตัดอวัยวะหรือให้ยาฮอร์โมนชนิดเดียว แต่มีการศึกษาบางรายงาน analysis ให้ผลตรงข้ามกัน ตัวอย่างของการศึกษาที่สำคัญมีดังนี้

ก. การศึกษาที่หนึ่ง EORTC Trial 30853<sup>(58)</sup>

ทำการศึกษาผลการรักษาจากการให้ยา goserelin ร่วมกับ flutamide เปรียบเทียบกับการตัดอวัยวะจากการเฝ้าติดตามนาน 20 เดือน พบว่า ระยะเวลาที่โรคเริ่มลุกลาม 71 สัปดาห์และ 41 สัปดาห์ (p=0.002) ระยะเวลาที่มีชีวิตนาน 34.4 เดือนและ 27 เดือน (p=0.2) ระยะเวลาที่มีชีวิตโดยตายจากโรคมะเร็งนาน 43.9 เดือนและ 28.8 เดือน (p=0.001) ในกลุ่มที่ได้รับยาและในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดตามลำดับ

ข. การศึกษาที่สอง Janknegt และคณะ

ทำการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 433 ราย โดยเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างวิธีการตัดอวัยวะกับการตัดอวัยวะร่วมกับการให้ยา nilutamide พบว่าในกลุ่มหลังมีระยะเวลาที่โรคเริ่มลุกลามและระยะเวลาอยู่รอดนานกว่ากลุ่มแรกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ค. การศึกษาที่สาม NCI Intergroup Study 1<sup>(44)</sup>

ศึกษาในผู้ป่วยระยะ D2 จำนวน 603 คน ในกลุ่มที่ได้รับยา leuprolide ร่วมกับยา flutamide มีระยะเวลาที่โรคเริ่มลุกลามช้ากว่า 2 เดือน และระยะเวลาเฉลี่ยในการมีชีวิตนานกว่า 7 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา leuprolide เพียงขนานเดียว เป็นการศึกษาที่มีอิทธิพลต่อแพทย์ในการเลือกวิธีการรักษาอย่างมาก แต่มีผู้วิจารณ์ว่าการศึกษานี้ยังมีข้อบกพร่องคือ ในกลุ่มที่ได้รับยา leuprolide ขนานเดียวอาจได้ผลการรักษาที่ดีน้อยกว่าจากการที่มี flare phenomenon

ง. การศึกษาที่สี่ NCI intergroup study 0105<sup>(59)</sup>

เป็นการศึกษาที่อาศัยข้อมูลจากการศึกษาที่สามในการคำนวณขนาดตัวอย่าง โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมดประมาณ 1300 คน เปรียบเทียบผลการรักษาด้วยการตัดอวัยวะอย่างเดียวกับการรักษาด้วยการตัดอวัยวะร่วมกับการให้ยา flutamide พบว่าผล

การรักษาด้วยสองวิธีนี้มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

มีการศึกษาแบบ metaanalysis ถึงสองรายงาน<sup>(60,61)</sup> รายงานแรกสรุปว่าไม่ได้ประโยชน์เพิ่มเติมจากการใช้วิธีการรักษาแบบ MAB แต่รายงานที่สองต่อมากลับได้ผลตรงกันข้าม ซึ่งมีข้อสังเกตที่ว่าการศึกษาที่สองนี้รวบรวมจากการศึกษาที่ใช้ยา antiandrogen เฉพาะที่เป็น non-steroidal antiandrogen

นอกจากนี้ยังมีปัญหาในการรักษาอีก คือ เมื่อไหร่จะเริ่มให้ฮอร์โมนบำบัด ต้องรอให้มีอาการก่อนหรือไม่ มีการศึกษาที่ Mayo Clinic พบว่าการตัดอวัยวะพร้อมไปกับการผ่าตัดต่อมลูกหมากและต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ใกล้เคียง มีระยะเวลาที่โรคเริ่มมีการลุกลามช้ากว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการตัดอวัยวะ<sup>(62)</sup> แต่อย่างไรก็ตามคงต้องรอผลการศึกษาการให้ฮอร์โมนบำบัดของประเทศอังกฤษที่ทำการเปรียบเทียบการรักษาแบบให้การรักษาทันทีกับแบบให้การรักษามือมีอาการ โดยมีจำนวนตัวอย่างการศึกษาถึง 1000 ราย

ในแง่การเลือกใช้ antiandrogen ร่วมกับยา กลุ่ม GnRH analogue มีการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างยา goserelin/leuprolide ร่วมกับ flutamide 250 มิลลิกรัมสามครั้งต่อวัน และยา goserelin/leuprolide ร่วมกับยา bicalutamide 50 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกและเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน

เมื่อทำการวิเคราะห์ พบว่าการรักษาแบบฮอร์โมนบำบัดได้ผลดีเฉพาะในรายที่มีการพยากรณ์โรคที่ดี โดยจะมีค่า PSA กลับลงมาจนปกติ แต่ในกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดีกลับได้ผลตรงกันข้ามซึ่งเซลล์มะเร็งในกลุ่มนี้เป็นแบบไม่พึ่งฮอร์โมน androgen ปัญหาในการรักษากลุ่มหลังนี้ คือเมื่อไหร่จะเริ่มการรักษาแบบวิธีการรักษาที่มุ่งเน้นที่เซลล์ไม่พึ่งฮอร์โมน androgen เป็นหลัก คือเริ่มรักษาตั้งแต่แรกๆที่คิดว่าเป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดีหรือรอให้ประสบความสำเร็จล้มเหลวจากการใช้ยาฮอร์โมนบำบัดก่อน และยังคงขาด

ยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษากลุ่มนี้ มีการศึกษาที่สำคัญแต่ยังไม่เสร็จคือ การศึกษาของ EORTC GU-Group ทำการเปรียบเทียบการรักษาด้วยการตัดอวัยวะกับการตัดอวัยวะร่วมกับการให้ยา mitomycin-C และการศึกษา phase III ที่สถาบัน MSKCC ในการใช้ยา estramustine และ vinblastin ร่วมกับฮอร์โมนบำบัด

### 1. Neoadjuvant Androgen Deprivation

เนื่องจากว่าในระยะโรค T3 และ T4 การรักษาด้วยการผ่าตัดหรือการฉายแสงมักไม่ประสบผลดี มีโรคกลับเป็นซ้ำบ่อย จึงทำให้มีความคิดที่ให้ฮอร์โมนบำบัดก่อนการรักษาดังกล่าวเพื่อเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ ลดการกลับเป็นซ้ำ และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต โดยมีการศึกษาแบบ randomization พบว่าการให้ฮอร์โมนบำบัดก่อนการผ่าตัดต่อมลูกหมากสามารถเพิ่มสัดส่วนของการตัดรอยโรคออกได้หมดโดยไม่พบเซลล์มะเร็งที่ขอบของชิ้นเนื้อที่ตัดออกมาจากร้อยละ 22 เป็นร้อยละ 47<sup>(63)</sup> แต่ได้ผลเฉพาะในระยะโรค T2b ส่วนในแง่การลดการกลับเป็นโรคซ้ำหรือเพิ่มอัตราการรอดชีวิตยังไม่ชัดเจน ส่วนการศึกษาการให้ฮอร์โมนบำบัดในรายที่ได้รับการฉายรังสีที่สำคัญคือ การศึกษาของ RTOG86-10<sup>(64)</sup> เป็นการศึกษาแบบ randomization ในผู้ป่วยระยะ T2 T3 และ T4 จำนวน 471 คน โดยให้ยา leuprolide และ flutamide นาน 2 เดือนก่อนและระหว่างการฉายรังสีเทียบกับการฉายรังสีอย่างเดียว หลังจากติดตามนาน 5 ปี พบว่า อัตราผู้ป่วยที่มีโรคลุกลามที่ต่อมลูกหมากเท่ากับร้อยละ 46 และร้อยละ 71 (p<.001) อัตรารอดชีวิตโดยปราศจากโรคนี้อีกเท่ากับร้อยละ 36 และร้อยละ 15 (p<.001) ในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีร่วมกับฮอร์โมนบำบัดและกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีอย่างเดียวตามลำดับ

### 2. Intermittent Therapy

เนื่องจากในรายที่ไม่มีอาการแต่ต้องทนกับผลข้างเคียงจากการให้ยาฮอร์โมนบำบัดตลอด จึงทำให้มีความคิดที่จะให้ยาเป็นระยะ โดยมีพื้นฐานจากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ว่า เซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากที่

ยังเหลือรอดชีวิตจากการรักษาด้วยการทำให้ขาดฮอร์โมน androgen ถ้าหยุดให้การรักษา เซลล์เหล่านี้จะเจริญเติบโตขึ้นใหม่และยังตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมนบำบัด ในทางคลินิก หลังจากที่ได้ผลตอบสนองต่อการรักษาสูงสุดด้วยฮอร์โมนบำบัดแล้วให้ยาต่ออีก 2-3 เดือนแล้วหยุดยา รอให้อาการจากผลข้างเคียงจากการให้ยาหมดไป ระดับ testosterone สูงขึ้นและค่า PSA สูงขึ้นค่อยเริ่มให้ยารอบใหม่ทำ แบบนี้เป็นรอบ ๆ ไปเรื่อย<sup>(65)</sup> ส่วนผลของการรักษาด้วยวิธีนี้ดีหรือไม่คงต้องรอการศึกษาแบบ randomization ของกลุ่ม SWOG ก่อน

### โรคเป็นซ้ำ

ในผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทำนายแบบของโรคที่กลับเป็นซ้ำได้โดยอาศัยขอบเขตการลุกลามของโรคเมื่อเริ่มรักษาด้วยฮอร์โมนบำบัด ยกตัวอย่างเช่นผู้ป่วยที่เริ่มรักษาด้วยค่า PSA ที่สูงอย่างเดียว เมื่อโรคขณะเป็นกลับซ้ำมักจะเริ่มด้วยมีค่า PSA ที่สูงเสมอ ส่วนผู้ที่เริ่มรักษาด้วยค่า PSA ที่สูงและมีการลุกลามของโรคไปที่กระดูก เมื่อโรคขณะเป็นกลับซ้ำมักจะมีค่า PSA ที่สูงขึ้นนำมาก่อนที่จะพบความผิดปกติจากการทำ bone scan เป็นเวลา 6 เดือน และนำมาก่อนการเกิดอาการเป็นเวลานาน 10 เดือน

ในการพิจารณาการรักษาโรคกลับซ้ำ ต้องรู้ถึงลักษณะของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากที่จำแนกตามการพึ่งพาฮอร์โมน ดังนี้คือ

ก. แบบที่หนึ่ง hormone - sensitive and androgen-dependent เซลล์กลุ่มนี้ต้องอาศัยฮอร์โมน androgen ในการเจริญเติบโต และเมื่อขาดฮอร์โมน androgen เซลล์จะเข้าสู่โปรแกรมการตายของเซลล์

ข. แบบที่สอง hormone - sensitive and androgen-independent เซลล์กลุ่มนี้สามารถเจริญเติบโตได้แม้อยู่ในภาวะ castration แต่จะเข้าสู่โปรแกรมการตายของเซลล์เมื่อให้ฮอร์โมนอื่น ๆ เช่น estrogen progestation glucocorticoid ยาด้านเอ็นไซม์ที่ต่อม

หมวกไต และการหยุดยาฮอร์โมน

ค. แบบที่สาม hormone-insensitive and androgen-independent กลุ่มนี้ไม่ตอบสนองต่อฮอร์โมนบำบัดเลย อาจเรียกกลุ่มนี้ว่าเป็นกลุ่มดื้อฮอร์โมน (hormone refractory)

หลักการรักษาโรคกลับซ้ำ ในทางคลินิก ให้ทำการตรวจระดับ testosterone ในเลือดก่อนเพื่อดูว่าอยู่ในภาวะ castration หรือไม่ ถ้าอยู่ในภาวะ castration และเคยได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนบำบัดมาก่อน ให้ลองรักษาด้วยการหยุดยาฮอร์โมนดูก่อน ถ้าไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการหยุดยาฮอร์โมน ให้ลองให้ยาฮอร์โมนตัวอื่นจนกระทั่งโรคมีการลุกลามใหม่ แต่ถ้าโรคมีการลุกลามอีกให้ใช้วิธีการรักษาอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมนบำบัด กลไกที่โรคดีขึ้นเมื่อหยุดยาฮอร์โมนนั้นยังไม่ทราบ การตอบสนองที่ดีขึ้นจะมีได้ตั้งแต่ ค่า PSA ลดลง อาการปวดลดลงและก้อนมะเร็งมีขนาดลดลง การตอบสนองอาจเกิดขึ้นได้รวดเร็วหลังหยุดยาได้ ยกเว้นแต่หลังหยุดยา bicalutamide เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตของยาตัวนี้ยาว

### การรักษากลุ่มที่ดื้อต่อยาฮอร์โมนบำบัด

#### 1. ยาเคมีบำบัด

เนื่องจากกลุ่มนี้มักได้ยาฮอร์โมนบำบัดมาก่อนและดื้อต่อยาฮอร์โมนบำบัด จึงมีคำถามว่าในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ไม่ได้รับการตัดอั้นทะยังจำเป็นต้องให้ฮอร์โมนบำบัดเพื่อทำให้ผู้ป่วยดำรงสภาพ castration หรือไม่ได้มีการศึกษาในกลุ่มที่ดื้อต่อยาฮอร์โมนบำบัดพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับฮอร์โมนบำบัดเพื่อทำให้เกิดภาวะ castration มีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดอย่างเดียว<sup>(66)</sup> ในการแปรผลการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดในแต่ละการศึกษาต้องทำอย่างรอบคอบ เนื่องจากมีความแตกต่างกันอย่างหลากหลายในคำนิยามของการตอบสนองต่อการรักษา ผลของยา corticosteroid ที่ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด และรวมทั้งผลจากการหยุดยาด้าน androgen ยาเคมีบำบัดที่ใช้

รักษากลุ่มที่ติดต่อยาสอร์โมนบำบัดมีดังนี้ คือ

- estramustine เป็นยาที่ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในการใช้ยานี้รักษาผู้ป่วยที่ติดต่อยาสอร์โมนบำบัด ขนาดที่ใช้คือ 14 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน สามารถทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 21 มีระดับของค่า PSA ลดลงเกินครึ่ง<sup>(67)</sup>

- vinblastine หรือ vinorebine ร่วมกับ estramustine ที่ศูนย์มะเร็ง MSKCC ได้ทำการศึกษโดยใช้ vinblastine พบว่า มีการตอบสนอง คือ มีค่า PSA ลดลงเกินครึ่งถึงร้อยละ 54 และมีรอยโรคลดลงในรายที่สามารถวัดขนาดรอยโรคได้ 2 ใน 5 ราย<sup>(68)</sup> ที่ศูนย์มะเร็ง MD.Anderson ศึกษา vinorebine ผลมีการลดลงของค่า PSA เกินครึ่ง 11 ใน 22 คน และรอยโรคมีขนาดลดลงในรายที่สามารถวัดขนาดรอยโรคได้ 3 ใน 7 ราย<sup>(69)</sup>

- etoposide หรือ paclitaxel ร่วมกับ estramustine พบว่าเมื่อใช้เป็นยาตัวเดียวได้ผลตอบสนองเพียงเล็กน้อย แต่เมื่อให้ร่วมกับ estramustine จะมีฤทธิ์เสริมกัน ในขณะที่การศึกษาใน phase II เสร็จสิ้นแล้ว กำลังรอการรายงานผลอยู่

- cyclophosphamide มีการศึกษาพบว่า เมื่อให้ยานี้ในขนาดที่สูงร่วมกับ GM-CSF และหรือร่วมกับ doxorubicin หรือให้เป็นแบบรับประทานติดต่อกันระยะยาว สามารถทำให้มีค่า PSA ลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(70,71)</sup>

- ketoconazole ร่วมกับ doxorubicin ที่ศูนย์มะเร็ง MD Anderson ได้ใช้ยา ketoconazole เป็นตัวแก้ไขภาวะดื้อยาหลายชนิด(multidrug resistance) โดยให้ร่วมกับยา doxorubicin ที่บริหารยาแบบหยดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 24 ชั่วโมงในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวหนึ่งตารางเมตรต่อสัปดาห์พบว่าสามารถลดระดับ PSA ได้ร้อยละ 55 รอยโรคมีขนาดลดลงในรายที่วัดรอยโรคได้ 7 ใน 12 ราย<sup>(72)</sup> ขณะนี้สูตรยานี้กำลังได้รับการทดลองใน phase III อยู่

## 2. ยายับยั้ง growth factor

suramin เป็นสารประกอบ polyanion สามารถยับยั้ง growth factor จับกับ receptor บนเซลล์มะเร็งได้ และยังมีผลต่อการสร้างสารสเต็มเซลล์ที่ต่อมหมวกไต ทำให้มีการศึกษาเพื่อดูประสิทธิภาพของยานี้มากมาย โดยมักจะให้ยานี้ร่วมกับ hydrocortisone เนื่องจากมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่ายา hydrocortisone ให้ผลตอบสนองต่อการรักษา จึงทำให้ขณะนี้กำลังมีการศึกษาแบบ phase u III เพื่อศึกษาผลการใช้ยาระหว่างยา suramin ร่วมกับ hydrocortisone เปรียบเทียบกับยา hydrocortisone อย่างเดียว ส่วนปัญหาของการใช้ยา คือ พิษของยาที่สำคัญ เช่น polyradiculopathy, myelopathy, coagulopathy และ vortex keratopathy

## การรักษาแบบบรรเทาอาการ

### 1. การบรรเทาอาการปวดจากโรคลุกลามไปที่กระดูก

การรักษาเพื่อบรรเทาอาการปวดจากโรคลุกลามไปที่กระดูกมีอยู่หลายวิธี คือ

1.1 ฉายรังสีแบบ external beam ใช้ในกรณีที่เป็นเฉพาะที่แห่งเดียว

#### 1.2 bone seeking radioisotopes

strontium-89 เป็นยาที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ได้ในปี ค.ศ.1994 ยาตัวนี้เป็น calcium analogue ชอบที่จับกับเซลล์มะเร็ง สามารถบรรเทาอาการปวดได้ร้อยละ 75 โดยการใช้ในขนาด 1.11 - 1.48 mBq/kg<sup>(73)</sup> เริ่มเห็นผลหลังให้ยาภายใน 1 - 2 สัปดาห์ และอยู่ได้นานหลายเดือน แต่อาจเกิดภาวะ flare phenomenon ได้ ร้อยละ 15 ยาตัวนี้ทำให้เกิดเลือดต่ำได้ร้อยละ 28 ของผู้ที่ได้รับยาและกลับเป็นปกติได้ สามารถให้ยาตัวนี้ซ้ำได้อีก มีการศึกษาแบบ randomization พบว่ายานี้ดีกว่ายาหลอก<sup>(74)</sup> ถึงแม้ว่ายานี้สามารถบรรเทาอาการปวดได้ดี แต่ว่าค่า PSA ไม่ได้ลดตามอาการปวดที่ลดไปด้วย มีการศึกษาการใช้ยาตัวนี้เปรียบเทียบกับ การฉายแสงรังสี พบว่าสามารถบรรเทาอาการปวดได้ไม่แตกต่างกันทั้งสองวิธี แต่ว่าในแง่การเกิดอาการปวด

ใหม่หรือว่าจำเป็นที่จะต้องได้รับการรักษาใหม่อีกในกลุ่มที่ได้รับยา strontium-89 มีโอกาสเกิดได้น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(75)</sup> ต่อมามีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการให้ยา strontium-89 ร่วมกับการฉายแสงรังสีดีกว่าการฉายแสงรังสีอย่างเดียวในแง่ของการเกิดอาการปวดใหม่ น้อยกว่าและมีการลดลงของระดับ PSA มากกว่า แต่ในแง่ความสามารถในการบรรเทาอาการปวดและอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน<sup>(76)</sup>

radioactive diphosphonate เช่น [Tin] hydroxyethylidene diphosphonate (186-Re HEDP) หรือ rhenium-186<sup>(77)</sup> และ samarium-153 phosphonate acid [1,2-ethlanediyl bis (nitrilobis [methylene])] tetrakis-monohydrate หรือ Sm-153EDTMP<sup>(78)</sup> สารเหล่านี้สามารถบรรเทาอาการปวดได้ร้อยละ 87 และลดระดับ PSA ได้ร้อยละ 35 ของผู้ป่วย ขณะนี้กำลังศึกษาในชั้น phase III อยู่

## 2. การรักษาที่มุ่งหวังบรรเทาอาการโดยการให้ยาเคมีบำบัด

มีการศึกษาแบบ randomization โดยใช้ mitoxantrone ร่วมกับ prednisolone เปรียบเทียบกับ prednisolone ตัวเดียว พบว่าการให้ยา mitoxantrone ร่วมกับ prednisolone สามารถบรรเทาอาการจากโรคได้ร้อยละ 29 และได้นานโดยเฉลี่ย 43 สัปดาห์ ในขณะที่การให้ยา prednisolone ตัวเดียวสามารถบรรเทาอาการจากโรคได้ร้อยละ 12 และได้นานโดยเฉลี่ย 18 สัปดาห์<sup>(79)</sup> มีอีกการศึกษาโดย CALGB ที่เป็น randomization ใช้ยาแบบเดียวกับการศึกษาแรก แต่ดูผลการรักษาที่อัตราการรอดชีวิต พบว่าไม่แตกต่างกัน<sup>(80)</sup>

## วิธีการรักษาในขนาด

### 1. อิมมูโนบำบัด

ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากที่ได้รับการรักษาแล้วตรวจพบค่า PSA ที่สูงอย่างเดียวโดยที่ตรวจไม่พบร่องรอยโรค ค่า PSA ที่สูงนี้อาจเป็นตัวบ่งบอกว่ามีเซลล์มะเร็งอยู่ในขนาดเล็กน้อยที่ไม่สามารถตรวจ

พบได้ในระดับคลินิก ถ้าสามารถกำจัดเซลล์มะเร็งที่หลงเหลืออยู่เล็กน้อยได้อาจช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ จึงเป็นที่มาของการใช้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในการทำลายเซลล์ดังกล่าว ซึ่งเรียกว่า การใช้ภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังการรักษาครั้งแรก ได้มีการศึกษาหลายแห่งทำการใช้ retrovirus เป็นตัวพาหีนของ cytokine ต่างๆ เข้าไปในเซลล์มะเร็ง เช่น interleukin 2, 4, 6, 7, interferone- $\gamma$ , tumor necrotic factor- $\alpha$ , และ GM-CSF ในการศึกษาในระดับสัตว์ทดลองพบว่ามีผลต่อการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต<sup>(81)</sup> ขณะนี้ได้มีการศึกษาในชั้นคลินิกแล้ว นอกจากนี้ได้มีการใช้สารที่จับคู่กับ monoclonal antibody ต่อ PSA ในการรักษา คือ <sup>90</sup>yttrium และในการตรวจหาร่องรอยโรค คือ <sup>111</sup>Indium<sup>(82)</sup>

### 2. การยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่

สารที่ใช้ในการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ที่อยู่ในขั้นทดลองคือ interferone, pentosan polysulfate และ TNP-470

### 3. การทำให้เกิด differentiation

สารที่สามารถกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งเกิดการ differentiation จนกลายเป็นเซลล์ปกติสามารถชลอหรือยับยั้งการลุกลามของโรคมะเร็งได้ เป็นผลทำให้ผู้ป่วยปราศจากอาการถึงแม้ว่าจะมีก้อนมะเร็งอยู่ก็ตามมีการศึกษาสารดังกล่าวจำนวนมาก ดังนี้คือ

3.1 retinoids<sup>(82)</sup> ได้ผลเพียงแค่การศึกษาในระดับหลอดทดลอง แต่ในระดับคลินิคนั้นไม่ได้ผล

3.2 liarazole<sup>(83)</sup> เป็นสาร benzimidazole ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ retinoic acid hydroxylase ซึ่งเป็นเอนไซม์ในขบวนการ catabolism ของ retinoic acid ในการศึกษาชั้น phase I พบว่าสารนี้สามารถลดระดับ PSA ได้ร้อยละ 7 ของผู้ป่วยด้วยขนาด 75 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และร้อยละ 22 ของผู้ป่วยด้วยขนาด 150-300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

3.3 วิตามินดี<sup>(84)</sup>

3.4 phenylacetate<sup>(85)</sup> สามารถเปลี่ยนเซลล์



มะเร็งเป็นเซลล์ปกติได้ในเซลล์เพาะเลี้ยง

#### 4. Antibody ต่อ receptor ของสารกระตุ้นการเจริญเติบโต

การเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากอาศัย growth factor และ receptor ของ growth factor เช่น TGF $\alpha$  และ HER2/neu โดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่พึ่งพาฮอร์โมน androgen ได้มีการทดลองใช้ monoclonal antibody ต่อ receptor ของ EGF พบว่า สามารถลดขนาดของมะเร็งต่อมลูกหมากในหนูได้ โดยขณะนี้ได้มีการทดลองในชั้น phase I และ II โดยให้ร่วมกับยา doxorubicin

#### 5. ยายับยั้งการแพร่กระจายของโรค

ตัวอย่างที่ได้รับการศึกษา เช่น

5.1 marimastat เป็นตัวยับยั้งเอ็นไซม์ metalloproteinase<sup>(86)</sup>

5.2 estramustine เป็นตัวยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์<sup>(87)</sup>

5.3 bone-seeking-radioisotope<sup>(78)</sup> เช่น <sup>89</sup>Sr หรือ cold diphosphonates

#### อ้างอิง

1. The American Urological Association Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel. Report on the management of clinically localized prostate cancer. Baltimore: American Urological Association, 1995.
2. Lu-Yao GL, McLerran D, Wasson J, Wennberg JEI. An assessment of radical prostatectomy: time trends, geographic variation, and outcomes. The Prostate Patient Outcomes Research Team. JAMA 1993 May 26; 269(20): 2633-6
3. Zincke H, Bergstralh EJ, Blute ML, Myers RP, Barrett DM, Lieber MM, Martin SK, Oesterlirg JE. Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution. J Clin Oncol 1994 Nov;12(11): 2254-63
4. Walsh PC. Radical prostatectomy: a procedure in evolution. Semin Oncol 1994 Oct;21(5): 662-71
5. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. J Urol 1991 May; 145(5): 998-1002
6. Talcott JA, Rieker P, Propert KJ. Long-term complications of treatment for early prostate cancer: 2-year followup in a prospective multi-institutional outcomes study. (Abstract) Proc Am Soc Clin Oncol 1996; 15: 252
7. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy: The Johns Hopkins experience after 10 years. Urol Clin North Am 1993 Nov; 20(4): 713-25
8. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, Goto Y, Scardino PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 1995 Nov; 154(5): 1818-24
9. Huland H, Hammerer P, Henke RP, Huland E. Preoperative prediction of tumor heterogeneity and recurrence after radical prostatectomy for localized prostatic carcinoma with digital rectal, examination prostate specific antigen and the results of 6 systematic biopsies. J Urol 1996 Apr;

- 155(4): 1344 - 7
10. McIntire TL, Murphy WM, Coon JS, Chandler RW, Schwartz D, Conways S, Weinstein RS. The prognostic value of DNA ploidy combined with histologic substaging for incidental carcinoma of the prostate gland. *Am J Clin Pathol* 1988 Mar;89(3): 370 - 3
11. McGowan DG. The value of extended field radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981 Oct; 7(10): 1333 - 9
12. Ploysongsang SS, Aron BS, Shehata WM. Radiation therapy in prostate cancer: whole pelvis with prostate boost or small field to prostate? *Urology* 1992 Jul;40(1): 18 - 26
13. Zagars GK, von Eschenbach AC, Johnson DE, Oswald MJ. Stage C adenocarcinoma of the prostate: An analysis of 551 patients treated with external beam radiation. *Cancer* 1987 Oct 1; 60(7):1489 - 99
14. Rosen E, Cassady JR, Connolly J, Chaffey JT. Radiotherapy for prostate carcinoma: the JCRT experience (1968-1978). II. Factors related to tumor control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985 Apr; 11(4): 723 - 30
15. Asbell SO, Caplan RJ, Perez CA, Martz KL, Shin KH, Sause WT, Doggett RL, Pilepich MV. Impact of surgical staging on evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG # 77-06. A phase III study for T1b-T2NOMO (A2) and T2 NOMO (B) prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Mar 1;
- 40(4): 769 - 82
16. Shipley WU, Zietman AL, Hanks GE, Coen JJ, Caplan RJ, Won M, Zagars GK, Asbell SO. Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patient with stages T1 and T2 tumor. *J Urol* 1994 Nov ; 152(5Pt2) : 1799 - 805
17. Hanks GE, Asbell S, Krall JM, Perez CA, Doggetts, Rubin P, Sause W, Pilepich MV. Outcome for lymph node dissection negative T1-b, T2(A-2B) prostate cancer treated with external beam radiation therapy in RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 Sep; 21(4) : 1099 - 103
18. Hanks GE, Hanlon A, Schultheiss T, Corn B, Shipliy WU, Lee WR. Early prostate cancer: the national results of radiation treatment from the Patterns of Care and Radiation Therapy Oncology Group studies with prospects for improvement with conformal radiation and adjuvant androgen deprivation. *J Urol* 1994 Nov;152(5Pt2):1775 - 80
19. Bagshaw MA, Kaplan ID, Cox RC. Prostate cancer. Radiation therapy for localized disease. *Cancer* 1993; 71 Feb; 71(3 Suppl): 939 - 52
20. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prostate cancer and radiation therapy: the message conveyed by serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Aug 30; 33(1): 23 - 35.
21. Perez CA, Hanks GE, Leibel SA, Zietman AL, Fuks z, Lee WR. Localized carcinoma of

- the prostate (stage T1B, T2, and T3). Review of management with external beam radiation therapy. *Cancer* 1993 Dec 1; 72(11): 3156 - 73
22. Zelefsky MJ, Leibel SA, Wallner KE, Whitmore WF Jr, Fuks z. Significance of normal serum prostate-specific antigen in the follow-up period after definitive radiation therapy for prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1995 Feb; 13(2): 459 - 63
  23. Willett CG, Zietman AL, Shipley WU, Coen JJ. The effect of pelvic radiation therapy on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol* 1994 Jun; 151(6): 1579 - 81
  24. Zietman AL, Shipley WU, Willett CG. Residual disease after radical surgery or radiation therapy for prostate cancer. Clinical significance and therapeutic implications. *Cancer* 1993 Feb 1; 71(3Suppl): 959 - 63
  25. Wallner K, Roy J, Harrison L. Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 May 15; 32(2): 465 - 71
  26. Wallner K, Roy J, Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1-T2 prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1996 Feb; 14(2): 449 - 53
  27. Zelefsky MJ, Leibel SA, Kutcher GJ. The feasibility of dose escalation with three-dimensional conformal radiotherapy in patients with prostatic carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1995; 1: 142
  28. Sandler HM, McLaughlin PW, Kish KE. Results of 3D conformal radiotherapy of 707 patients with localized prostate cancer. (Abstract) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 141
  29. Hanks GE, Hanlon WR, Kaplan E. Conformal technique dose escalation in prostate cancer: improved cancer control with higher doses in patients with pretreatment PSA > 10 ng/ml. (Abstract) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 141
  30. Cohen JK, Miller RJ, Onik GM. Cryosurgical ablation of the prostate in patients with clinical Stage A, B, and C adenocarcinoma of the prostate; outcomes of PSA and biopsy at 3, 12 and 24 months. *J Urol* 1994; 151: 375
  31. Bahn DK, Lee F, Solomon MH, Gontina H, Klionsky DL, Lee FT Jr. Prostate cancer: US-guided percutaneous cryoablation. Work in progress *Radiology* 1995 Feb; 194(2): 551 - 6
  32. Zippe CD. Cryosurgical ablation for prostate cancer: a current review. *Semin Urol* 1995 May; 13(2): 148 - 56
  33. Winfield H. Laparoscopy in urology. *Urol Times* 1993; 21: 6
  34. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, Barry MJ, Wennberg JE. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. Prostate Patient Outcomes Research Team. *JAMA* 1993 May 26; 269(20): 2650-8
  35. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Berystrom R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with

- early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992 Apr-22-29; 267(16): 2191 - 6
36. Whitmore WF Jr, Warner JA, Thompson IM Jr. Expectant management of localized prostatic cancer. *Cancer* 1991 Feb 15; 67 (4): 1091 - 6
37. Madsen PO, Graversen PH, Gasser TC, Corle DK. Treatment of localized prostatic cancer. Radical prostatectomy versus placebo: a 15-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 110 Suppl: 95-100
38. Albertson PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* 1995 Aug 23-30; 274(8): 626 - 31
39. Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF Jr. Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer* 1993 Jul 15; 72(2): 310 - 22
40. Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995 Aug; 154(2 Pt 1): 460 - 5
41. Anscher MS, Robertson CN, Prosnitz R. Adjuvant radiotherapy for pathologic stage T3/4 adenocarcinoma of the prostate: ten-year update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Aug 30; 33(1): 37 - 43
42. Hanks GE, Leibel S, Kramer S. The dissemination of cancer by transurethral resection of locally advanced prostate cancer. *J Urol* 1983 Feb; 129(2): 309 - 11
43. Meacham RB, Scardino PT, Hoffman GS, Easley JD, Wilbanks JH, Carlton CE Jr. The risk of distant metastases after transurethral resection of the prostate versus needle biopsy in patients with localized prostate cancer. *J Urol* 1989 Aug; 142(2 Pt 1): 320 - 5
44. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spalding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989 Aug 17; 321(7): 419-24
45. Eisenberger MA, Crawford ED, Wolf M, Blumenstein B, McLeod DG, Benson R, Dorr FA, Benson M, Spaulding JT. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer: important implications for future trials. results of a cooperative intergroup Study (INT 0036). The National Cancer Institute Inter group study: 0036. *Semin Oncol* 1994 Oct; 21(5): 613 - 9
46. Ferro MA, Gillatt D, Symes MO, Smith PJ. High-dose intravenous estrogen therapy in advanced prostatic carcinoma: use of prostate-specific antigen to monitor response. *Urology* 1989 Sep; 34(3): 134 - 8
47. Sheridan VR, Tew KD. Mechanism based chemotherapy for prostate cancer. In: Isaacs JT, ed. *Prostate Cancer*. Cold Spring Harbor Press, 1991.
48. de Voogt HJ, Smith PH, Pavone - Macaluso M, de Pauw M, Suci S. Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer:

- results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. *J Urol* 1986 Feb;135(2): 303 - 7
49. Soloway MS, Chodak G, Vogelzang NJ, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA Jr, Scott M, Kennealey G, Gau TC. Zoladex versus orchiectomy in treatment of advanced prostate cancer: a randomized trial. Zolodex Prostate study Group. *Urology* 1991 Jan;37(1): 46 - 51
50. McConnell JD. Physiologic basis of endocrine therapy for prostatic cancer. *Urol Clin North Am* 1991 Feb; 18(1): 1 - 13
51. Havlin KA, Trump DL. Aminoglutethimide: theoretical considerations and clinical results in advanced prostate cancer. *Cancer Treat Res* 1988; 39: 83 - 96.
52. Schellhammer P, Sharifi R, Block N, Soloway M, Venner P, Patterson AL, Sarosdy M, Vogelzang N, Jones J. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate cancer Casodex Combination Study Group. *Urology* 1995 May; 45(5); 745 - 52
53. Chang A, Yeap B, Blum R. A double blind randomized study of primary treatment for stage D2 prostate cancer: diethylstilbestrol (DES) versus flutamide (F). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 202
54. Sharifi R. Casodex versus castration in treatment of stage D2 prostate cancer: prostate specific antigen (PSA) as a measure of outcome. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 241
55. Kaisary AV. Current clinical studies with a new nonsteroidal antiandrogen, Casodex. *Prostate-Supplement* 1994;5 Suppl:27 - 33
56. Chodak G, Sharifi R, Kasimis B, Block NL, Macramalla E, Kennealey GT. Single-agent therapy with bicalutamide: a comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *Urology* 1995 Dec; 46(6): 849 - 55
57. Blackledge GR. High - dose bicalutamide monotherapy for the treatment of prostate cancer. *Urology* 1996 Jan;47(17 Suppl): 44 - 53
58. Denis LJ, Carneiro de Moura JL, Bono A, Sylvester R, Whelam P, Newling D, Depauw M. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853) EORTC GU Group and EORTC Data Center. *Urology* 1993 Aug; 42(2): 119 - 30
59. Anonymous. Comparison of bilateral orchiectomy with or without flutamide for the treatment of patients with stage D2 adenocarcinoma of the prostate: results of NCI intergroup study 0105. *J Urol* 1997; 157 (Supp 14): 336
60. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomized trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995 Jul 29; 346 (8970): 265 - 9
61. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Maylon

- EM, Whiting GW, Ernstoff MS, Ross vvSD. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a metaanalysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* 1997 Jan; 49(1): 71 - 7
62. Myers RP, Larson - Keller JJ, Bergstralh EJ, Zincke H, Oesterling JE, Lieber MM. Hormonal treatment at time of radical retropubic prostatectomy for stage D1 prostate cancer: results of long-term followup. *J Urol* 1992 Mar; 147(3 Pt2): 910 - 5
63. Labrie F, Dupont A, Cusan L, Gomez J, Diamond P, Koutsilieris M, Suburu R, Fradet Y, Lemay M, Tetu B. Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and lupon: the first controlled and randomized trial. *Clin Invest Med* 1993 Dec; 16(6):499-509
64. Pilepich MV, Krall JM, al-Sarral M, John MJ, Doggett RL, Sause WT, Lawton R, Fradet Y, Lemay M, Tetu B. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995 Apr; 45 (4): 616 - 23
65. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors: apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer* 1993 May; 71(9): 2782 - 90
66. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, Harvey H, Simmonds M, White-Hershey D, Gardon R. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988 Sep; 6(9):1456 - 66
67. Yagoda A, Smith JA Jr, Soloway MS, Tomera K, Seidomon EJ, Oisson C, et al. Phase II study of estramustine phosphate in advanced hormone refractory prostatic cancer with increasing prostate specific antigen levels. (Abstract) *J Urol* 1991; 145:384A
68. Dexeus FH, Logothetis CJ, Samuels ML, Hossan E, von Eschenbach AC. Continuous infusion of vinblastine for advanced hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Cancer Treat Rep* 1985 Jul-Aug; 69(7): 885 - 6
69. Fields S, Burris H, Wilding G. Evaluating the role of navelbine in hormone refractory prostate cancer: a clinical benefit model. (Abstract) *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 727
70. Small EJ, Srinivas S, Egan B, McMillan A, Rearden TP. Doxorubicin and dose escalated cyclophosphamide with granulocyte colony-stimulating factor GM-CSF for the treatment of hormone-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996 May; 14(5): 1617 - 25
71. Raghavan D, Cox K, Pearson BS, Coorey GJ, Roders J, Watt WH, Coates AS, Grygiel JJ, McNeil E. Oral cyclophosphamide for

- the management of hormone-refractory prostate cancer. *Br J Urol* 1993;72:625-8
72. Sella A, Kilbourn R, Amato R, Bui C, Zukowski AA, Ellerhorst J, Logothetis CJ. Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994 Apr; 12(4): 683 - 8
73. Scher HI, Chung LWK. Bone metastases: improving the therapeutic index. *Semin Oncol* 1994 Oct; 21(5): 630 - 56
74. Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, Bayly RJ, Keeling DH, Macleod PM, Porter AT, Zivanovic MA. A prospective, randomized double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium - 89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer* 1991; 27(8): 954 - 8
75. Bolger JJ, Dearnaley DP, Kirk D, Lewington VJ, Mason MD, Quilty PM, Reed NS, Russell JM, Yardley J. Strontium - 89 (Metastron) versus external beam radiotherapy in patients with painful bone metastases secondary to prostatic cancer: preliminary report of a multicenter trial. *Semin Oncol* 1993 Jun;20(3 Suppl 2):32-3
76. Porter AT, McEwan AJB, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, Sathyanarayana JR, Yakenichuk VN. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Apr 2; 25(5): 805 - 13
77. Curley T, Scher H, Thaler H, et al. Phase II trial of 186 - rhenium hydroxyethylidene diphosphonate [186Re-HEDP] as treatment of painful bone metastases from prostatic cancer (PC). (Abstract) *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 214
78. Claringbold PG, Turner JH. A phase II study of the treatment of painful multifocal skeletal metastases with single and repeated dose samarium-153-ethylenediaminetetramethylene phosphonate (Sm-153-EDTMP). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10:108
79. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM. 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 Jun;14(6): 1756 - 64
80. Kantoff PW, Conaway M, Winer E, et al. Hydrocortisone (HC) with or without mitoxantrone (M) in patients (pts) with hormone refractory prostate cancer (HRPC): preliminary results from a prospective randomized Cancer and Leukemia Group B Study (9182) comparing chemotherapy to best supportive care. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;14:1748
81. Sanda MG, Ayyagari SR, Jaffee EM, Epstein JI, Clift SL, Cohen LK, Dranoff G, Pardoll DM, Mulligan RC. Demonstration of a rational strategy for human prostate cancer

- gene therapy. *J Urol* 1994 Mar; 151(3): 622 - 8
82. Fine R, Roberson L, Chang G, et al. Fenretinide and gamma interferon display synergistic cytotoxicity against hormone insensitive prostate cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1994;35:1644
83. Smith J, Andriole G, Ahmann F, et al. Effects of liarozole (LIA) on PSA levels in patients with relapsed stage D prostate cancer. (Abstract) *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 150
84. Skowronski RJ, Peehl DM, Feldman D. Vitamin D and prostate cancer: 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and actions in prostate cancer cell lines. *Endocrinology* 1993 May; 132(5): 1952 - 60
85. Samid D, Shack S, Myers CE, Ram Z, Hudgins WR, Liu L, Walbridge S, Oldfield EH. Selective growth arrest and phenotypic reversion of prostate cancer cells in vitro by nontoxic pharmacological concentrations of phenylacetate. *J Clin Invest* 1993 May; 91(5): 2288 - 95
86. Boasberg P, Harbaugh B, Roth B, et al. Marimastat, a novel matrix metalloproteinase inhibitor in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 258
87. Pienta KJ, Coffey DS. Cekk motility as a chemotherapeutic target. In: Isaacs JT, eds. *Prostate Cancer*. Cold spring: Harbor Press, 1991. 255