

P.S.A. กับมะเร็งต่อมลูกหมาก : สิ่งที่แพทย์เวชปฏิบัติควรรทราบ

อริคม สุภาพผล, พบ.*

บทคัดย่อ

มะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งของผู้ชายที่พบบ่อยที่สุด เติบโตช้า อาการและอาการแสดงระยะแรกมีน้อยไม่ชัดเจน prostate specific antigen (PSA) เป็นเอนไซม์ที่สร้างจากเซลล์บุผิวต่อมลูกหมากโดยเฉพาะ และเป็นสารที่ใช้ระบุเนื้อเยื่อเยื่อมะเร็งได้ดีที่สุด มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เพื่อการวินิจฉัย แบ่งระยะมะเร็ง ติดตามความก้าวหน้าของโรค วัดผลการรักษา การกลับเป็นใหม่ของโรค รวมทั้งเปรียบเทียบผลการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากด้วยวิธีต่างๆ การส่งตรวจก็ทำได้ง่าย สามารถตรวจซ้ำได้เป็นระยะ ๆ และมีประสิทธิภาพ จึงเป็นเครื่องมือที่ดีที่สุดสำหรับแพทย์เวชปฏิบัติ โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับการตรวจคัดลางทางทวารหนักในการวินิจฉัยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแรกๆ แต่ก็ยังมีข้อจำกัดในการใช้บางประการ

Abstract

P.S.A. and prostate cancer : What practising physician should know ?

Athikom Supabphol, M.D.*

Prostate cancer, the most common man's cancer, is a slowly growing deadly cancer with very few signs and symptoms in the early stage. Prostate specific antigen (PSA) is the proteolytic enzyme produced exclusively by human prostatic epithelial cells. PSA is the best and one of the most useful tumor markers currently available in all of oncology for diagnosis, staging, monitoring, providing an objective measure of treatment efficacy, progress and recurrence of the prostate cancer and comparing various treatment modalities. PSA test is easy, repeatable, non-invasive and effective enough to be a valuable tool for practising physician, particularly when used with digital rectal examination (DRE) in detecting early prostate cancer. There are some limitations of its use. (MJS 1997 ; 1 : 29 - 36)

* ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

* Department of Surgery, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

บทนำ

ในราวต้นเดือนมกราคม 2539 โลกได้สูญเสียอดีตผู้นำคนสำคัญและรัฐบุรุษผู้ยิ่งใหญ่ของโลก นายฟรังซัวส์ มิตแตรองต์ อดีตประธานาธิบดีฝรั่งเศสขณะที่มีอายุ 76 ปีด้วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก นอกจากนี้ อยาตุลลาะห์ โคไมนี อดีตผู้นำอิหร่านขณะที่มีอายุ 89 ปี และแฟรงค์ แซ์ปลา ราชาเพลงร็อคชาวอเมริกันขณะที่มีอายุ 52 ปีก็ได้เสียชีวิตไปแล้วด้วยโรคมะเร็งร้ายนี้เช่นกัน ส่วนที่ยังประจวบและป่วยอยู่เช่นกษัตริย์ฮุสเซนแห่งจอร์แดน กษัตริย์นโรดมสีหนุแห่งกัมพูชา นายพลนอร์แมน ชวาร์ชคอฟฟ์ ซิดนีย์ ปอยเตียร์ และนายบ็อบ โดล เป็นต้น ส่วนชาวไทยก็หลีกเลี่ยงมะเร็งร้ายของผู้ชายนี้ไม่พ้นเช่นกัน นายพิศาล มูลศาสตร์สาทร อดีตปลัดกระทรวงมหาดไทยและรัฐมนตรีว่าการกระทรวงแรงงานก็ถึงแก่อสัญกรรมด้วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากเมื่อปลายเดือนมีนาคม พ.ศ. 2539 ที่ผ่านมา

มะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในบรรดามะเร็งที่พบในเพศชายชาวตะวันตก และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งปอด จากข้อมูลทางระบาดวิทยาและพยาธิวิทยาพบว่า ความชุกของโรคในกลุ่มประชากรผู้ชายอายุ 50 ปีราว 6 %¹ ในปี พ.ศ. 2537 สถิติของประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า มีผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากกว่าสองแสนคน ราว 38,000 คน เสียชีวิตจากโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก และยังมีผู้ป่วยอีกหลายพันที่ต้องทนทุกข์ทรมานจากผลข้างเคียงของการรักษาและอาการแทรกซ้อนของโรคนี้² ในประเทศไทยไม่มีสถิติตัวเลขที่แน่ชัดแต่ปัจจุบันประชากรชายผู้สูงอายุมีแนวโน้มของโรคดังกล่าวสูงขึ้นเรื่อยๆ สาเหตุที่แท้จริงของโรคยังไม่เป็นที่ยืนยัน มีปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องหลายประการเช่น อาหารที่มีส่วนประกอบไขมันสูง บุหรี่ มลพิษต่างๆ สารโลหะหนัก สารแคดเมียม เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบในผู้ชายที่มีประวัติมะเร็งต่อมลูกหมากในครอบครัวอีกด้วย เมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งชนิดอื่น ๆ แล้ว มะเร็งต่อมลูกหมากจะเติบโตช้า แต่เป็นที่น่าเสียใจว่ากว่าแพทย์จะวินิจฉัยได้โดยวิธีตรวจคลำทางทวารหนัก (digital rectal examination หรือเรียกย่อๆ ว่า DRE) เซลล์มะเร็งได้กระจายออกนอกต่อมลูกหมากไปแล้ว³

อย่างไรก็ตามในรอบกว่าสิบปีที่ผ่านมา PSA มีบทบาทมากขึ้นในการช่วยวินิจฉัยและติดตามผลการรักษา มะเร็งต่อมลูกหมาก แต่แพทย์เวชปฏิบัติและประชาชนทั่วไปยังให้ความสนใจน้อยมากเกี่ยวกับมะเร็งร้ายของเพศชายชนิดนี้ ทั้งที่สามารถรักษาให้หายขาดได้หากได้รับการตรวจวินิจฉัยแต่เนิ่น ๆ

PSA คืออะไร

PSA ย่อมาจากคำเต็มว่า “prostate specific antigen” เป็นเอนไซม์ที่สร้างเฉพาะที่เซลล์บุผิวต่อมลูกหมากของมนุษย์เท่านั้น จึงมีความเจาะจงเฉพาะอวัยวะ และมีความสามารถชักนำให้สร้างภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) สูงมาก พบในสารหลั่งของต่อมลูกหมากซึ่งความเข้มข้นจะสูงกว่าในกระแสเลือดถึงหมื่นเท่า ปกติจะพบ PSA ปริมาณเล็กน้อยในกระแสเลือด หากเซลล์ชั้น basal layer และ basement membrane ของต่อมลูกหมากถูกทำลายเช่น จากมะเร็งต่อมลูกหมาก รวมทั้งกรณีต่อมลูกหมากโตเกินธรรมดา (benign prostatic hyperplasia หรือเรียกย่อ ๆ ว่า BPH) เป็นต้น PSA ที่ถูกสร้างขึ้นจะทะลักเข้าสู่กระแสเลือด ทำให้ระดับ PSA ในเลือดสูงขึ้น ดังนั้นระดับ PSA ในกระแสเลือดจึงถูกนำมาใช้ประโยชน์ในทางคลินิกเพื่อการวินิจฉัยและตรวจหามะเร็งต่อมลูกหมากระยะแรก ซึ่งนับว่ามีประโยชน์มากโดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับการตรวจ DRE และการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ผ่านทางทวารหนัก (transrectal ultrasonography หรือที่เรียกสั้น ๆ ว่า TRUS)⁴⁻⁵

คุณสมบัติทางชีวเคมี

PSA ถูกค้นพบเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2522 โดย Wang MC และคณะแห่งสถาบันมะเร็ง Roswell Park นิวยอร์ค สหรัฐอเมริกา⁶ PSA เป็นกลัยโคโปรตีนสายเดี่ยว น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 34 kDa ประกอบด้วยแกน polypeptide สายเดี่ยวที่มีกรดอะมิโน 240 ตัว และ 1 side chain ที่เป็น single asparagine-linked carbohydrate มีโครงสร้างคล้ายกับ glandular kallikreins แต่มี enzyme activity คล้ายกับ chymotrypsin เนื่องจาก PSA ถูกสร้างขึ้นเฉพาะที่เซลล์บุผิวต่อมลูกหมากในมนุษย์ ดังนั้น anti-PSA antibodies จึงไม่มี cross reaction กับโปรตีนตัวอื่นในร่างกายหลังจากสังเคราะห์ แล้วจะผ่านไปตามท่อเล็ก ๆ ใน

ต่อมลูกหมาก ไปเก็บไว้ในถุงน้ำกาม (seminal vesicle) จึงช่วยป้องกันมิให้น้ำกาม (seminal fluid) แข็งตัว มีเวลาครึ่งชีวิตประมาณ 2.2-3.2 วัน⁷⁻⁸

หน้าที่หลักของ PSA คือ ละลายน้ำกามที่หลังออกมาซึ่งมีลักษณะเป็นก้อนเหนียว ๆ คล้ายเจลในระยะแรก โดยขบวนการ proteolysis ของโปรตีนหลักที่มีอยู่ใน sperm-entrapping gel คือ seminogelin I และ II รวมทั้ง fibronectin ด้วย ต่อจากนั้นเซลล์สุจิจึงจะเคลื่อนไหวได้อย่างอิสระ เนื่องจาก PSA มีเวลาครึ่งชีวิตนานถึง 2.2-3.2 วัน จึงต้องใช้เวลาอย่างน้อย 2-3 สัปดาห์ที่ระดับ PSA จะลดลงมาสู่ระดับปกติ⁹⁻¹⁰ Glenski และคณะพบว่าไม่มีภาวะ diurnal variation ของระดับ PSA ในกระแสเลือด กล่าวคือระดับ PSA ในกระแสเลือดคงที่ตลอด 24 ชั่วโมง ในทางปฏิบัติจึงสามารถเจาะเลือดตรวจหาค่า PSA ได้ตลอดทั้งวัน นอกจากนี้ PSA ยังมีความคงตัวเป็นเวลานานมาก ถึง 25 ปีเมื่อเก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วยไว้ในสภาพแช่แข็ง⁹⁻¹¹

Stenmann และคณะพบว่า PSA ในกระแสเลือด มี 2 ชนิดคือ ส่วนน้อยเป็นรูปอิสระ (free form) น้ำหนักโมเลกุล 25-40 kDa และส่วนใหญ่ราว 95 % อยู่ในรูปสารเชิงซ้อน (complexed form) ที่มีขนาดน้ำหนักโมเลกุล 100 kDa โดยจับกับ protease inhibitors ต่าง ๆ เช่น α 1-chymotrypsin (ACT) ในรูปของ PSA-ACT และ α 2-macroglobulin (α 2M) เป็นต้น¹²

ในปี พ.ศ. 2534 Stenmann และคณะยังรายงานต่อไปอีกว่า สามารถพบ PSA-ACT complex ซึ่งมีอายุครึ่งชีวิต 2-3 วันได้ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากมากกว่าในผู้ป่วย BPH ในขณะที่พบรูปอิสระมากในผู้ป่วย BPH จึงสามารถใช้สัดส่วนของ PSA ในรูปอิสระ (free PSA) ต่อ PSA รวม (total PSA) ในการแยกโรค BPH จากโรคมะเร็งต่อมลูกหมากได้ กล่าวคืออัตราส่วนของ PSA ในรูปอิสระต่อ PSA รวม มีค่าสูงในผู้ป่วย BPH¹²⁻¹³

ระดับของ PSA ในกระแสเลือด

ปัจจัยที่กำหนดระดับ PSA ในกระแสเลือด

1. ค่าปกติของระดับ PSA ในกระแสเลือดขึ้น

กับวิธีการตรวจวัด วิธี Tandem-R, Pros-check และ Tandem-E จะได้ค่าต่างกันคือ 0.0-4.0, 0.0-2.5 และ 0.0-4.5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ

2. อายุของผู้ป่วยก็เป็นตัวแปรสำคัญอีกประเด็นหนึ่ง¹⁴ ดังแสดงค่า age-specific ranges ไว้ในตาราง 1 นับได้ว่าลักษณะ age-specific มีส่วนช่วยเพิ่ม specificity และ sensitivity ของ PSA

ตาราง 1 แสดงลักษณะ age-specific ของ PSA¹⁴

อายุ (ปี)	PSA นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร
40 - 49	0.0 - 2.5
50 - 59	0.0 - 3.5
60 - 69	0.0 - 4.5
70 - 79	0.0 - 6.5

3. จำนวนเซลล์บุผิวของต่อมลูกหมาก
4. โครงสร้างของต่อมลูกหมาก
5. ระดับฮอร์โมนแอนโดรเจน
6. จำนวนและระดับการ differentiation ของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก
7. ตำแหน่งของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็น intraprostatic หรือ metastatic
8. อัตราการกำจัด tumor marker ออกจากกระแสเลือด

สภาวะต่างๆ ที่ทำให้ระดับ PSA ในกระแสเลือดมีค่าสูงขึ้น

แม้ว่า PSA จะเป็นเอ็นไซม์ที่เฉพาะของต่อมลูกหมาก แต่ก็ไม่เฉพาะเจาะจงสำหรับมะเร็งต่อมลูกหมาก เนื่องจากมีสภาวะบางอย่างที่ทำให้ PSA ในกระแสเลือดมีค่าสูงขึ้น⁹⁻¹⁰ ได้แก่

1. สภาวะที่มีการทำลายถุงเล็ก ๆ (acini) และท่อเล็ก ๆ (ducts) ในต่อมลูกหมากเช่น จากมะเร็งต่อมลูกหมาก
2. สภาวะที่มีการอุดตันของท่อเล็ก ๆ ในต่อมลูกหมากเช่น BPH
3. สภาวะที่มีการทำศัลยกรรมบริเวณต่อมลูกหมากเช่น TURP (ทำให้ PSA มีค่าสูงขึ้น 53 เท่าของปกติ) การใช้เข็มเจาะต่อมลูกหมากเพื่อตรวจหาเซลล์มะเร็ง (ทำให้ PSA สูงเป็น 57 เท่าของปกติ)

การตรวจส่องกล้องผ่านทางท่อปัสสาวะ (ทำให้ PSA สูง 4 เท่าของปกติ) การตรวจ DRE (ทำให้ PSA สูงขึ้น 1.9 เท่า) แต่การตรวจ TRUS ทำให้ PSA สูงขึ้นน้อยมาก

4. สภาวะที่มีการอักเสบของต่อมลูกหมาก (ทำให้ PSA สูงโดยเฉลี่ย 7 เท่าของปกติ) เช่น prostatitis, prostatic infarction รวมทั้งสภาวะ acute bladder retention และการหนวดต่อมลูกหมากอย่างรุนแรง เป็นต้น ดังนั้นเมื่อให้ยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาต่อมลูกหมากอักเสบจนหายดีแล้ว แต่ PSA ไม่ลดลงสู่ระดับปกติก็เป็นข้อบ่งชี้ในการตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) ต่อมลูกหมากไปตรวจหาเซลล์มะเร็ง โดยทั่ว ๆ ไป แนะนำให้รออย่างน้อย 1 เดือนก่อนเพื่อให้ PSA ลดสู่ระดับปกติจึงจะเจาะเลือดซ้ำเพื่อหาค่า PSA⁹

ข้อจำกัดและข้อพึงระวังในการแปลผล

1. การตรวจหามะเร็งต่อมลูกหมากโดยใช้ค่า PSA ที่สูงเกิน 4.0 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม เพียงอย่างเดียวยังมีข้อจำกัด เนื่องจากที่ cut-point 4.0 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม นี้ PSA มีค่า sensitivity 57-79% และ specificity 59-68 %¹⁵

2. ในคนปกติ ค่า PSA จะไม่เกิน 10.0 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ส่วนใหญ่ (ประมาณ 97 %) จะอยู่ในช่วง 0.0-4.0 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ในผู้ป่วย BPH มีเพียง 5 % ที่ค่า PSA สูงเกินกว่า 10.0 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม 75 % อยู่ในช่วง 0.0-4.0 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม อีก 20 % อยู่ในช่วง 4.1-10.0 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ส่วนในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะ organ confined มีราว 20 % ที่ค่า PSA สูงเกิน 10.0 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ค่าในช่วง 4.1-10.0 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม และไม่เกิน cut-point อีกอย่างละ 40 %¹⁶ ดังนั้นการแปลผลค่า PSA ที่วัดได้จึงพึงระวังค่า overlap ระหว่างโรคที่กล่าวด้วย (ตาราง 2)

ตาราง 2 แสดงค่า PSA ในกระแสเลือดของคนปกติเทียบกับผู้ป่วยโรคเกี่ยวกับต่อมลูกหมาก

condition	PSA level (ng/ml)		
	0.0-4.0	4.1-10.0	>10.0
normal	97 %	3 %	
BPH	75 %	20 %	5 %
CA prostate (organ confined)	40 %	40 %	20 %

PSA parameters

1. PSA density (PSAD)

เป็นการหาความหนาแน่นของ PSA ที่วัดได้ต่อหนึ่งหน่วยปริมาตรของต่อมลูกหมาก

$$\text{PSAD} = \frac{\text{serum PSA (ng/ml)}}{\text{prostate volume (ml)}}$$

ใช้ค่า 0.15 เป็นเกณฑ์ หากค่าสูงเกิน 0.15 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ต่อปริมาตรต่อมลูกหมาก 1 มิลลิกรัม ก็มีโอกาสเป็นมะเร็งสูง ค่านี้มีประโยชน์ในการแยกผู้ป่วยด้วยมะเร็งต่อมลูกหมากออกจาก BPH แต่เนื่องจากมีการ overlap ของค่า PSA ทำให้การแปลผลไม่ใคร่ชัดเจนเท่าใดนัก^{13-15, 17-20}

2. PSA velocity

เป็นการหาอัตราการเปลี่ยนแปลงของ PSA ที่สูงขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป เป็นระยะ ๆ ใช้ค่า 0.75 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัมต่อปี ซึ่งมี specificity 90 % เป็นเกณฑ์ ถ้าอัตราการเปลี่ยนแปลงสูงเกิน 0.75 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัมต่อปี โอกาสเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากค่อนข้างสูง ควรรีบตรวจหามะเร็งต่อมลูกหมากอย่างละเอียดด้วยวิธีอื่นต่อไป ตัวอย่างเช่น ชายผู้หนึ่งอายุ 62 ปีมีระดับ PSA 3.2 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ปีก่อนชายผู้นี้มี PSA 2.0 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ดังนั้น PSA velocity ของชายผู้นี้มีค่า 1.2 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัมต่อปี ซึ่งเป็นการเพิ่มที่สูงอย่างมีนัยสำคัญการใช้ค่า PSA velocity ร่วมกับ age-specific reference range ของค่า PSA จะช่วยทำให้ predictive value ของ PSA ดีขึ้น^{11,13,15,18,21}

PSA และ DRE

การตรวจ PSA เพียงอย่างเดียวพบว่า โอกาสที่มะเร็งต่อมลูกหมากจะหลุดรอดการตรวจพบไปราว 1 ใน 4 แต่หากตรวจด้วย DRE เพียงอย่างเดียว โอกาสที่มะเร็งจะหลุดรอดการตรวจไปได้มีมากกว่า 1 ใน 3 ในการ screening ด้วย PSA ร่วมกับการตรวจ DRE พบว่า อัตราการตรวจมะเร็ง (cancer detection rate) เท่ากับ 4.5 % จากการศึกษาในผู้ป่วยชาย 12,000 คนยังพบด้วยว่า หาก PSA สูงเกิน 4

นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และการตรวจ DRE พบสิ่งผิดปกติ โอกาสที่จะพบมะเร็งเท่ากับ 50 % แต่ถ้า PSA สูงเกิน 4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในขณะที่การตรวจ DRE ไม่พบสิ่งผิดปกติ โอกาสที่จะพบมะเร็งลดลงเหลือ 20 % และถ้าการตรวจ DRE พบสิ่งผิดปกติในขณะที่ PSA ต่ำกว่า 4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โอกาสที่จะพบมะเร็งมีเพียง 10 %^{3-5, 15, 22-24}

อายุที่เหมาะสมในการตรวจหาระดับ PSA

สมาคมศัลยแพทย์ระบบทางเดินปัสสาวะ และสมาคมโรคมะเร็งของสหรัฐอเมริกาได้แนะนำให้ผู้ชายที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป เข้ารับการตรวจหามะเร็งต่อมลูกหมากโดยการตรวจ DRE และเจาะเลือดหา PSA อย่างน้อยปีละครั้ง นอกจากสองกรณีต่อไปนี้คือ ในรายที่มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก และในกรณีของชาวอเมริกันที่มีเชื้อสายอัฟริกัน ที่ควรเริ่มตรวจหามะเร็งต่อมลูกหมากเร็วขึ้นตั้งแต่อายุ 40 ปีขึ้นไป (ตาราง 3)¹⁴⁻¹⁵

การประยุกต์ใช้ PSA

1. Tumor volume

ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก ปริมาตรของเนื้อมะเร็งมีความสัมพันธ์ที่สุดกับค่าระดับ PSA ที่สูงขึ้น Stamey และคณะพบว่าเนื้อต่อมลูกหมาก BPH จำนวน 1 กรัม จะทำให้ระดับ PSA สูงขึ้น 0.3 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในภาวะที่เนื้อมะเร็งต่อมลูกหมากจำนวน 1 กรัม ทำให้ระดับ PSA สูงขึ้น 3.0 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ดังนั้น BPH ที่มีปริมาตร 60 มิลลิลิตร จะให้ค่า PSA เท่ากับต่อมลูกหมากที่มีขนาดปกติ (ปริมาตร 30 มิลลิลิตร) แต่มีเนื้อมะเร็งขนาด 3 มิลลิลิตร อยู่ข้างใน^{15, 20, 22, 25}

2. Bone scanning

Oesterling และคณะ²⁶ ได้ศึกษาจากเวชระเบียนประวัติผู้ป่วยจำนวน 2,064 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ PSA สูงไม่เกิน 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร จำนวนเพียง 0.8 % เท่านั้นที่มีมะเร็งต่อม

ตาราง 3 แนวทางการตรวจหามะเร็งต่อมลูกหมาก¹⁴⁻¹⁵

ค่า PSA	DRE	สิ่งที่ควรทำ
PSA ≤ ค่า age-specific reference range	ปกติ	เจาะเลือดหา PSA + ตรวจ DRE ปีละครั้ง
PSA > ค่า age-specific reference range	ปกติ	1. ตรวจต่อมลูกหมากทางทวารด้วยอัลตราซาวด์ (TRUS) 2. ทำ biopsy บริเวณที่เห็นผิดปกติ 3. ทำ sextant biopsy บริเวณอื่นนอกจากข้อ 2 ที่ประกอบด้วยเนื้อเยื่อชั้น transitional zone
PSA มีค่าเท่าใดก็ได้	ผิดปกติ	1. ตรวจ TRUS 2. ทำ biopsy ที่บริเวณที่เห็นผิดปกติ 3. ทำ sextant biopsy บริเวณอื่นนอกจากข้อ 2

* หมายเหตุ ค่า age-specific reference range ของ PSA¹⁴

อายุ 40 - 49 ปี	เท่ากับ 0 - 2.5 ng/ml
อายุ 50 - 59 ปี	เท่ากับ 0 - 3.5 ng/ml
อายุ 60 - 69 ปี	เท่ากับ 0 - 4.5 ng/ml
อายุ 70 - 79 ปี	เท่ากับ 0 - 6.5 ng/ml

ลูกหมากกระจายไปที่กระดูกแล้ว ดังนั้นถ้าระดับ PSA ของผู้ป่วย (ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นครั้งแรก และไม่ได้ รับการรักษามาก่อน) สูงไม่เกิน 10 นาโนกรัมต่อ มิลลิลิตร (โดยวิธี Tandem R หรือ IMX) ก็ไม่มีความ จำเป็นต้องทำ bone scanning นับเป็นการช่วย ประหยัดเงินและเวลาได้อีกมาก²⁷

3. การตรวจ PSA หลังการผ่าตัด radical prostatectomy

จุดประสงค์ของการผ่าตัด radical prostatectomy เพื่อเอาเนื้อของต่อมลูกหมากออกทั้งหมด ทั้งที่เป็นเนื้อปกติ เนื้อมะเร็งต่อมลูกหมาก และเนื้อ ต่อมลูกหมาก BPH ดังนั้นระดับ PSA ในกระแสเลือด หลังผ่าตัดจึงควรลดลงจนถึงระดับที่วัดไม่ได้คือต่ำกว่า 0.2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร²⁸

4. ระดับ PSA หลังการให้รังสีรักษา

PSA เป็น tumor marker ที่สำคัญที่สุด เพียงตัวเดียวที่ใช้ประเมินผู้ป่วยก่อนและหลังการให้ รังสีรักษาเช่น ถ้าผู้ป่วยมี PSA ก่อนให้รังสีต่ำกว่า 4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร การให้รังสีรักษาจะได้ผลดี แต่ถ้าสูงเกิน 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร การให้รังสี รักษาจะไม่ได้ผลดี นอกจากนี้ PSA ยังใช้เป็น parameter ในการติดตามประเมินผลการให้รังสีรักษา มะเร็งต่อมลูกหมากระยะที่ยังไม่กระจายอีกด้วย²⁹

บทวิจารณ์ (Discussion)

ก่อนที่จะมีการค้นพบ PSA โดย Wang และ คณะในปี พ.ศ. 2522 มะเร็งต่อมลูกหมากที่ยังไม่ กระจายส่วนใหญ่ถูกตรวจพบโดยการตรวจ DRE หรือ จากผลการตรวจพบพยาธิของชิ้นเนื้อที่ได้จากการทำ TURP เนื่องจากมะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งที่เติบโตช้า อาการและอาการแสดงในระยะแรกมีน้อยและ ไม่ชัดเจน กว่าที่จะวินิจฉัยได้ด้วยการตรวจ DRE ซึ่ง ต้องอาศัยความชำนาญของแพทย์ผู้ตรวจแล้ว มะเร็ง ต่อมลูกหมากส่วนมากก็ได้กระจายออกนอกแคปซูลที่ ห่อหุ้มต่อมลูกหมากไปแล้ว ทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี ทางเลือกในการรักษาก็มีจำกัดได้เพียงแค่รักษาตาม อาการ และรักษาแบบประคับประคอง เนื่องจากใน ปัจจุบันและในอนาคตอันใกล้ก็ยังไม่มีวิธีรักษาที่หาย

ขาดสำหรับมะเร็งต่อมลูกหมากระยะที่กระจายออก นอกแคปซูลห่อหุ้ม วิธีที่ดีที่สุดที่จะช่วยให้การ พยากรณ์ของโรคนี้นี้ดีขึ้นก็โดยการตรวจหามะเร็งต่อม ลูกหมากระยะแรก ๆ ซึ่งสามารถรักษาให้หายได้ด้วย การผ่าตัดแบบ radical

PSA ได้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในทางคลินิก ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2530 เป็นต้นมา ในการเป็น tumor marker สำหรับติดตามผลการรักษามะเร็งต่อมลูก หมาก และต่อมาใช้ในการตรวจหามะเร็งต่อมลูก หมากระยะแรกๆ หลังจากที่ได้รับการรับรองจาก กองอาหารและยา (FDA) ของสหรัฐอเมริกาเมื่อเดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2529 สำหรับใช้ตรวจหามะเร็ง ต่อมลูกหมากแต่เนิ่น ๆ (early detection)² ปัจจุบัน PSA ได้รับการพิจารณาว่าเป็น biomarker สำหรับ มะเร็งในคนที่ดีที่สุดเท่าที่มีอยู่ ในการติดตามความ ก้าวหน้าของโรค การตอบสนองต่อการรักษา และ ติดตามการกลับเป็นใหม่ของโรค

เนื่องจาก PSA ถูกสร้างโดยเนื้อเยื่อต่อมลูก หมากทั้งที่ปกติ, BPH และเนื้อเยื่อมะเร็งต่อมลูกหมาก แต่ไม่ถูกสร้างโดยเนื้อเยื่อของอวัยวะอื่น ดังนั้น PSA จึงเป็น antigen ที่เฉพาะเจาะจงต่อเซลล์ต่อมลูก หมากเท่านั้น แต่ไม่เฉพาะเจาะจงต่อโรคมะเร็งต่อม ลูกหมาก จึงเป็นข้อจำกัดที่สำคัญของการใช้ PSA ใน การตรวจหามะเร็งต่อมลูกหมาก กล่าวคือราว 40 % ของประชากรที่มีต่อมลูกหมาก BPH จะมี PSA สูง กว่าเกณฑ์ปกติ ซึ่ง 60-80 % ของค่า PSA ที่สูงนี้ จะอยู่ในช่วง 4.0-10.0 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร^{3-4, 21} นอกจากนี้โรค BPH เป็นโรคที่พบได้บ่อยกว่าโรค มะเร็งต่อมลูกหมากมาก แต่ข้อจำกัดนี้สามารถทำให้ ลดน้อยลงได้โดยการตรวจหา PSA เป็นระยะ ๆ (serial PSA) โดยใช้ค่า age-specific reference range ของ PSA เป็นเกณฑ์ ร่วมกับการใช้ค่า parameters ตัวอื่น ๆ เช่น PSA density และ PSA velocity เป็นต้น และ tumor volume จะช่วยให้สามารถแยกโรค BPH ออกจากโรคมะเร็งต่อมลูกหมากได้แม่นยำขึ้น นอกเหนือ ไปจากการตรวจ DRE การตรวจด้วย TRUS และใช้ เข็มตัดชิ้นเนื้อบริเวณที่สงสัยส่งตรวจ ในอนาคตยัง ต้องมีการแสวงหา biomarker ตัวอื่นที่ดีกว่า PSA ที่ เฉพาะเจาะจงสำหรับโรคต่อมลูกหมากทั้งในแง่การ วินิจฉัย การรักษา วัคซีน antibody และ gene therapy โดยสรุป ในปัจจุบัน PSA เป็นเครื่องมือที่ดี

อย่างหนึ่งสำหรับแพทย์เวชปฏิบัติที่ช่วยในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแรก เนื่องจากการส่งตรวจ PSA นั้นทำได้ง่ายเหมือนกับการเจาะเลือดส่งตรวจทางชีวเคมีทั่วไป จึงไม่ invasive ไม่ขึ้นกับแพทย์ผู้ส่งตรวจ สามารถตรวจซ้ำได้เป็นระยะ ๆ และมีประสิทธิภาพพอ โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับการตรวจ DRE ในผู้ชายที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป จะช่วยลดอัตราการตายจากมะเร็งต่อมลูกหมาก ช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษา ลดความทุกข์ทรมานจากโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อผู้ป่วยนั้นเป็นผู้ชายที่แข็งแรงและคาดว่าจะมี life expectancy อีก 10 ปีขึ้นไป^{15, 30} ในขณะที่แนวโน้มของกลุ่มประชากรผู้สูงอายุมีจำนวนมากขึ้นแพทย์เวชปฏิบัติและประชาชนทั่วไปยังตื่นตัวน้อยมากเกี่ยวกับมะเร็งต่อมลูกหมาก ประกอบกับมะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งที่โตช้า อาการและอาการแสดงในระยะแรกมักไม่มี กว่าจะปรากฏอาการออกมาชัดเจน เซลล์มะเร็งก็ได้กระจายไปไกลออกนอกต่อมลูกหมากแล้ว ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาที่หายขาดสำหรับ advanced stage ดังนั้นวิธีที่ดีที่สุดที่จะช่วยให้การพยากรณ์โรคของมะเร็งต่อมลูกหมากดีขึ้นได้ก็ด้วยการเพิ่มการตรวจหามะเร็งต่อมลูกหมากระยะแรก ๆ ในจุดนี้แพทย์เวชปฏิบัติสามารถช่วยได้ไม่มากนัก ซึ่งนับเป็นจุดประสงค์ประการหนึ่งของผู้เขียนทำนองเดียวกับการตรวจหาและรักษามะเร็งปากมดลูก รวมทั้งมะเร็งเต้านมระยะแรก ๆ ในเพศหญิง ขณะเดียวกันคุณผู้หญิงก็มีส่วนช่วยได้มาก เพราะหลังจากเข้าใจและเห็นความสำคัญของการตรวจหาและรักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะแรก ๆ จากแพทย์เวชปฏิบัติแล้ว ก็คงไม่ปล่อยให้คุณผู้ชาย คุณพ่อ คุณลุง ญาติสนิทมิตรสหายเสียชีวิตอย่างช้า ๆ ด้วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากทั้งที่สามารถรักษาให้หายขาดได้หากตรวจพบและรักษาแต่เนิ่น ๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Ohori M, Scardino PT. Early detection of prostate cancer : The nature of cancers detected with current diagnostic tests. *Semin Oncol* 1994; 121: 522-6.
2. Scardino PT. Problem of prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1677-8.
3. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate

-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156-61.

4. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; 143: 1146-54.
5. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993; 270: 948-54.
6. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-63.
7. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909-16.
8. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, et al. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 1988; 139: 766-72.
9. Schellhammer PF, Wright GL Jr. Biomolecular and clinical characteristics of PSA and other candidate prostate tumor markers. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 597-606.
10. Ellis WJ, Brawer MK. Management decisions in patients with an elevated PSA. *American Urological Association Update Series* 1993; 12: 266-71.
11. Carter HB, Pearson JC, Metter EJ et al. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 2215-20.
12. Lilja H. Significance of different molecular forms of serum PSA: The free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to α_1 -antichymotrypsin. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 681-6.
13. Smith JA Jr, Scaletsky R. Future directions in tumor marker technology for prostate cancer. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 771-7.
14. Oesterling JE, Conner WH, Jacobsen SJ, et al. Influence of patient age on the serum PSA concentration: An important clinical observation. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 671-80.
15. Cupp MR, Oesterling JE. Detecting early prostate cancer: 1993. *American Urological Association Update Series* 1993; 12: 258-63.
16. Oesterling JE. Prostate specific antigen: critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 907-23.
17. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, et al. Use of prostate specific antigen density to enhance predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147: 817-21.
18. Crawford ED, DeAntoni EP. PSA as a screening test for prostate cancer. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 637-46.
19. Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al. PSA density (PSAD): Role in patient evaluation and management. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 653-63.
20. Stamey TA, Kabalin JA, Ferrari M. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate I:

- Untreated patient. *J Urol* 1989; 141: 1070-5.
21. Carter HB, Pearson JD. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer: A new concept. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 665-70.
 22. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909-16.
 23. Andriole GL, Catalona WJ. Using PSA to screen for prostate cancer : The Washington university experience. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 647-51.
 24. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283-90.
 25. Ellis WJ, Brawer MK. PSA in benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 621-5.
 26. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, et al. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993; 269: 57-60.
 27. Oesterling JE. Using PSA to eliminate the staging radionuclide bone scan. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 705-11.
 28. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 713-25.
 29. Zagars GK. Serum PSA as a tumor marker for patients undergoing definitive radiation therapy. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 737-47.
 30. Simpson KN, Brown RE. Cost effectiveness of adding prostate specific antigen (PSA) test to digital rectal examination (DRE) for early detection of prostate cancer. *J Urol* 1993; 149 pt 2: 413A.