ประสิทธิผลและความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากในกลุ่มประชากรทั่วไป

คัคนางค์ โตสงวน*
ยศ ตีระวัฒนานนท์*

บทคัดย่อ มะเร็งต่อมลูกหมากพบบ่อยในชายสูงอายุแถบประเทศตะวันตก การตรวจคัดกรองมี 2 วิธีหลัก คือ การตรวจทางทวารหนัก และการตรวจเลือดหาสารชี้บ่งมะเร็งต่อมลูกหมาก PSA ปัจจุบันยังมีข้อถกเถียงเรื่องประโยชน์ โทษ และความคุ้มค่าของการคัดกรอง งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาหลักฐานด้านประโยชน์ของการคัดกรองโดยวิธีทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานในกลุ่มประชากรทั่วไป จากฐานข้อมูล Medline และ Cochrane library การศึกษาประสิทธิผลมีทั้งหมด 5 การศึกษา กลุ่มตัวอย่างมีทั้งหมด 321,644 ราย การคัดกรองและไม่คัดกรองไม่แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมลูกหมากทุกกลุ่มอายุหรือรายอายุ (ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.99 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.83 - 1.17) และไม่แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการลดอัตราการเสียชีวิตจากการตายทุกสาเหตุ (ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.98 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.97 - 1.00) การศึกษาต้นทุนอรรถประโยชน์ของการคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากไม่พบความคุ้มค่า

คำสำคัญ: *มะเร็งต่อมลูกหมาก, คัดกรอง, ทบทวนวรรณกรรม, วิเคราะห์เชิงอนุมาน*

Abstract **Effectiveness and cost-effectiveness of the population-based prostate cancer screening**

Tosanguan K*, Teerawattananon Y*

**Health Intervention and Technology Assessment Program*

Prostate cancer is a common malignancy in elderly men in western countries. It is the leading cause of mortality and morbidity worldwide. Two main tools for screening, digital rectal examination (DRA) and prostate-specific antigen (PSA), are still controversial with regards to effectiveness and cost-effectiveness. The study aimed to examine whether screening for prostate cancer reduces prostate cancer specific mortality and all-cause mortality and whether population-based screening for prostate cancer is cost-effective. Literature search of randomized controlled trials (RCTs) and economic evaluation articles was conducted through Medline and Cochrane library to assess the effectiveness and cost-effectiveness of the prostate cancer screening. Five RCT with a total of 321,644 participants were included in this review. The meta-analysis showed no statistically significant differences in prostate cancer-specific mortality and all-causes mortality between screening and no-screening groups. Relative risks for mortality from prostate cancer and all cause mortality were 0.99 (95%CI; 0.83-1.17) and 0.98 (95%CI; 0.97-1.00) respectively. Nor was screening found to be cost-effective.

Key words: *prostate cancer screening, mass screening, systematic review, meta-analysis*

**โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข จังหวัดนนทบุรี*

ภูมิหลังและเหตุผล

มะเร็งต่อมลูกหมากมีอุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตปรับมาตรฐานตามช่วงอายุเท่ากับ 27.9 และ 7.4 ตามลำดับ ซึ่งมากเป็นอันดับ 2 และอันดับ 6 ของมะเร็งในเพศชายทั่วโลก อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์มีความแตกต่างกันมากกว่า 25 เท่า ในแต่ละพื้นที่ โดยพบอุบัติการณ์ในประเทศพัฒนาแล้วมากกว่าประเทศกำลังพัฒนา และพบมากสุดในทวีปออสเตรเลียและโอเชียเนีย รองลงมา คือ ยุโรป และอเมริกาเหนือ[1] ประเทศไทยพบอุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตปรับมาตรฐานตามช่วงอายุเท่ากับ 6.5 และ 2.0 ของมะเร็งในเพศชาย[1] ปัจจัยเสี่ยงสำคัญ คือ 1) อายุ เมื่ออายุมากขึ้นโอกาสเกิดโรคเพิ่มขึ้น 2 ใน 3 ของผู้ป่วย โดยพบในชายอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป 2) เชื้อชาติ คนผิวดำพบมะเร็งต่อมลูกหมากมากกว่าเชื้อชาติอื่น รองลงมาได้แก่ คนผิวขาว ฮีสแปนิค คนเอเชีย 3) ประวัติครอบครัว คนมีญาติสายตรง (พ่อ พี่ชาย น้องชาย) เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากมีโอกาสเกิดโรคมากกว่าคนทั่วไป 2.6 เท่า และเพิ่มเป็น 5.1 เท่าหากญาติสายตรงเป็นมากกว่า 2 คน และหากญาติสายรอง (ปู่ ตา อา ลุง ลูกพี่ลูกน้อง) เป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก โอกาสเกิดโรคเท่ากับ 1.7 เท่าของคนทั่วไป[2] นอกจากนี้ ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากยังมีความสัมพันธ์กับกลายพันธุ์ของยีน BRCA 1/BRCA 2 โดยเฉพาะการกลายพันธุ์ของยีน BRCA 2 ซึ่งเพิ่มโอกาสในการเป็นมะเร็ง 5-7 เท่า[3] การกลายพันธุ์ของยีน BRCA 1 ยังไม่ชัดเจน แต่พบว่าอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากในชายที่อายุน้อยกว่า 65 ปี ทั้งนี้ การกลายพันธุ์ของยีนทั้งสองยังสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านมอีกด้วย ฉะนั้น หากสมาชิกในครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม โอกาสเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากจะเพิ่มขึ้น[4]

จากปัญหาดังกล่าว จึงมีแนวคิดที่จะคัดกรองโรคเพื่อลดการเสียชีวิต วิธีคัดกรองประกอบด้วย 2 วิธีหลัก คือ การตรวจทางทวารหนัก (digital rectal examination; DRE) และการตรวจหาสารบ่งชี้มะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate-specific antigen; PSA) DRE ถือเป็นวิธีดั้งเดิม ราคาถูก เนื่องจากทำได้ง่าย แต่ต้องอาศัยความชำนาญของแพทย์ในการสอดนิ้วมือสอดเข้าทางทวารหนักเพื่อคลำต่อมลูกหมาก ค่าความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) และค่าพยากรณ์บวก (predictive value positive) เท่ากับร้อยละ 53.2, 83.6 และ 17.8 ตามลำดับ[5] การหาสาร PSA ได้รับความสนใจตั้งแต่ปี 2522 เนื่องจากใช้ในการติดตามผลหลังการผ่าตัดต่อมลูกหมาก และเริ่มใช้คัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากตั้งแต่ปี 2533[6] โดยหากกำหนด cut-off ที่ 4 ng/ml จะมีค่าความไว ความจำเพาะ และค่าพยากรณ์บวกเท่ากับร้อยละ 72.1, 93.2 และ 25.1[7] อย่างไรก็ตาม ค่า PSA บ่งชี้ว่าต่อมลูกหมากมีความผิดปกติ แต่ไม่ชี้ชัดว่าเป็นมะเร็ง เนื่องจากการเพิ่มของระดับ PSA อาจเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น ต่อมลูกหมากโต (benign prostatic hyperplasia; BPH) ต่อมลูกหมากอักเสบ (prostatitis) การหลั่งน้ำอสุจิภายใน 48 ชั่วโมง เป็นต้น หากผู้ป่วยมีค่า PSA หรือตรวจพบ DRE ผิดปกติ แพทย์จะตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัยด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy) บางโรงพยาบาลใช้การอัลตราซาวนด์ผ่านทางทวารหนัก (transrectal ultrasonography; TRUS) เป็นตัวนำในการตัดชิ้นเนื้อ transrectal Ultrasond Biopsy (TRUS-biopsy) เพื่อให้การวินิจฉัยแม่นยำยิ่งขึ้น[6,8,9]

ประโยชน์ของการคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากในประชากรชายทั่วไปยังเป็นประเด็นถกเถียงอย่างกว้างขวางในการลดอัตราการเสียชีวิต[10,11] เนื่องจากการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial; RCT) ซึ่งเป็นการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดของทั้งฝั่งยุโรป (The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer; ERSPC) และอเมริกา (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian; PLCO) ให้ผลขัดแย้ง[12,13] จึงมีการทบทวนวรรณกรรมและการอภิเคราะห์เชิงอภิมานเพื่อตอบคำถามในเรื่องนี้ ผลการศึกษาก่อนหน้าแสดงให้เห็นว่าการคัดกรองลดอัตราการเสียชีวิตอย่างไม่มีนัยสำคัญ[14-17] ผลการศึกษา ERSPC และ PLCO ได้ถูกรายงานและตีพิมพ์ล่าสุดในปี 2012 งานวิจัยชิ้นนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อปรับปรุง

ข้อมูลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิมานในการลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมลูกหมากและการเสียชีวิตจากสาเหตุทั้งหมดให้ทันสมัยยิ่งขึ้น รวมทั้งทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเรื่องต้นทุนและความคุ้มค่าของการคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมาก

ระเบียบวิธีการศึกษา

การศึกษาแบ่งเป็นการศึกษาประสิทธิผลและการศึกษาความคุ้มค่าของการคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากในประชากรทั่วไป

1. การศึกษาประสิทธิผล

คำสำคัญในการสืบค้น

ผู้วิจัยสืบค้นฐานข้อมูล Cochrane Central Register of Controlled Trials ของ Cochrane Library และฐานข้อมูล Medline ซึ่งตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ จนถึงวันที่ 13 มิถุนายน 2556 คำสำคัญในการสืบค้น คือ “prostatic neoplasms” (all fields) OR “prostate cancers” (all fields) OR “prostatic neoplasms” (Mesh terms) AND “mass screening” (Mesh terms) OR “mass screening” (all fields) OR “early detection of cancer” (Mesh terms) OR “early detection of cancer” (all fields) OR “prostate cancer screening” (all fields) โดยจำกัดบทความเฉพาะการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) และรวมงานวิจัยจากการทบทวนวรรณกรรมในการศึกษาก่อนหน้าด้วย[14-18]

วิธีคัดเลือกและเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัย

ผู้วิจัยคัดเลือกงานวิจัยเพียงผู้เดียว โดยพิจารณาจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ จากนั้นสืบค้นงานวิจัยฉบับเต็ม งานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษถูกคัดเลือกตามเกณฑ์ ดังนี้ 1) ต้องเป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรชายทั่วไป 2) ต้องเป็นการศึกษาที่วัดประสิทธิผลของการตรวจคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากด้านอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมลูกหมากหรือจากทุกสาเหตุ 3) ต้องเป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของการไม่คัดกรองกับการคัดกรอง ไม่ว่าด้วยวิธีใด

การประเมินงานวิจัย

ผู้วิจัยประเมินคุณภาพของงานวิจัยเพียงคนเดียวโดยใช้เกณฑ์จาก Cochrane Collaboration 6 ข้อ[19] ดังนี้ การวิจัยใช้กระบวนการสุ่ม (random sequence generation) การวิจัยปกปิดลำดับของ randomization (allocation concealment) การวิจัยปกปิดกลุ่มตัวอย่างและผู้ประเมิน (blinding) การรายงานอัตรา loss-follow up (incomplete outcome data) การเลือกผลลัพธ์ที่จะรายงาน (selective outcome reporting) และอคติอื่นๆ (other bias) ที่ไม่ได้กล่าวถึงในหัวข้อข้างต้น

การวัดผลของงานวิจัย

ผู้วิจัยวัดผลเพียงคนเดียว โดยพิจารณาผลลัพธ์หลักของการศึกษา (primary outcome) ได้แก่ การเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมลูกหมาก การเสียชีวิตจากสาเหตุทั้งหมด (all-cause mortality) ผลลัพธ์รอง (secondary outcome) ได้แก่ อุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมลูกหมากโดยแบ่งตามระยะของโรค

การวิเคราะห์ทางสถิติ

เมื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและคัดเลือกการศึกษาแล้ว ผู้วิจัยจะวิเคราะห์เชิงอภิมานเพื่อสังเคราะห์ประสิทธิผล ได้แก่ การลดอัตราการเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer-specific mortality) และอัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุทั้งหมด (overall mortality) โดยพิจารณาจากการคำนวณผลโดยรวม (pooled estimate) ของค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ด้วยโปรแกรม Revman 5.2 และตรวจสอบความแตกต่างของผลที่ได้จากแต่ละงานวิจัย (heterogeneity) ดังแสดงในรูป I^2 หากงานวิจัยมีความแตกต่าง ค่าจะมากกว่าร้อยละ 25 การสังเคราะห์ข้อมูลจะใช้ตัวแปรอิทธิพลสุ่ม (random effect model) หากงานวิจัยไม่มีความแตกต่าง การสังเคราะห์ข้อมูลจะใช้ตัวแปรอิทธิพลกำหนด (fixed effect model)

2. การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

ผู้วิจัยสืบค้นฐานข้อมูล Health Technology Assessment Database (HTA) และ NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) จาก Cochrane Library และ Medline ซึ่งตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ จนถึงวันที่ 13 มิถุนายน 2556 ใช้คำสืบค้นแบบเดียวกันในการหาประสิทธิผล แต่เพิ่มคำสืบค้น คือ "economic evaluation" OR "cost-effectiveness" OR "Costs and Cost Analysis" OR "Costs and Cost Analysis" (Mesh terms) OR "Costs and Cost Analysis" (Mesh terms) OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost-Benefit Analysis" (Mesh terms) OR "Economics" OR "Economics" (Mesh terms) OR "decision-analytic model" และรวมงานวิจัยจากการสืบค้น Google Scholar ด้วย

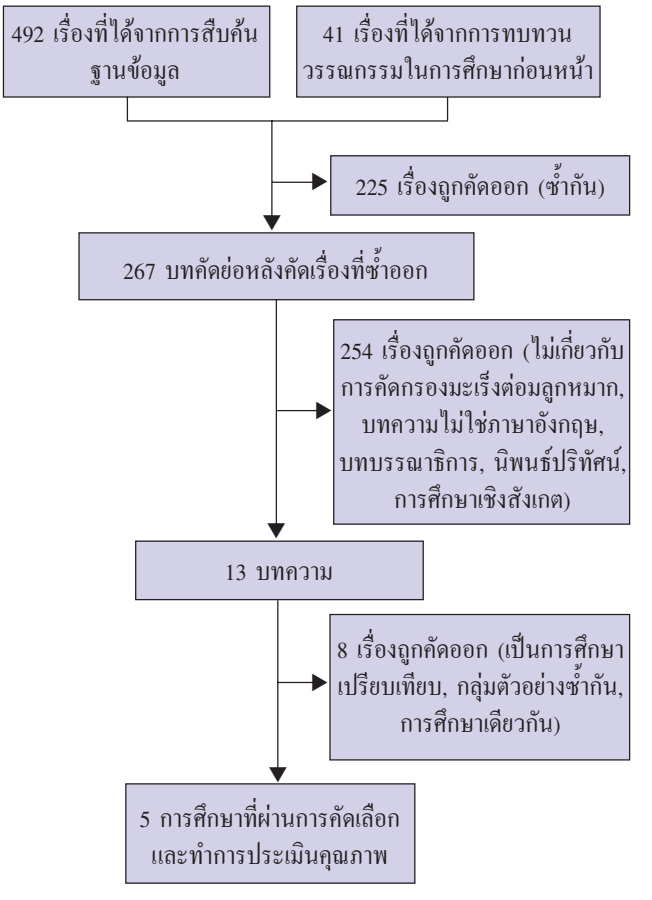
วิธีคัดเลือกและเกณฑ์ในการคัดเลือกงานวิจัย

ผู้วิจัยคัดเลือกงานวิจัยเพียงคนเดียวโดยพิจารณาจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ จากนั้นสืบค้นงานวิจัยฉบับเต็ม เกณฑ์คัดเข้า คือ 1) ต้องเป็นการศึกษาวิจัยที่ประเมินความคุ้มค่าของการคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมาก 2) ต้องเป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของการไม่คัดกรองกับการคัดกรองด้วยวิธีต่างๆ เกณฑ์คัดออก คือ ผลลัพธ์ไม่อยู่ในรูปของปีสุขภาวะ (Quality-Adjusted Life Year; QALY) หรือปีสุขภาวะของภาระโรค (Disability-Adjusted Life Year; DALY)

ผลการศึกษา

1. ประสิทธิผล

การสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Medline และ Cochrane Library พบวรรณกรรม 237 เรื่อง และ 255 เรื่อง ตามลำดับ การสืบค้นวรรณกรรมด้วยมือพบวรรณกรรม 41 เรื่อง รวมทั้งสิ้น 533 เรื่อง เมื่อคัดการศึกษาที่ซ้ำออก 225 เรื่อง เหลือ 267 เรื่อง จากนั้นจึงพิจารณาบทคัดย่อและคัดเลือกตามเกณฑ์คัดออก 254 เรื่อง เหลือ 13 เรื่อง และพิจารณาบทความตามเกณฑ์คัดออก 8 เรื่อง จึงเหลือการศึกษาทั้งหมด 5 เรื่อง สำหรับประเมินคุณภาพ ขั้นตอนดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 **การทบทวนวรรณกรรมด้านประสิทธิผลของการคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากในประชากรทั่วไป**

รายละเอียดของงานวิจัยมีดังนี้

- การศึกษา Norrkoping[20,21] ที่ประเทศสวีเดนในชายอายุ 50-69 ปี แบ่งเป็นกลุ่มคัดกรอง 1,494 ราย กับกลุ่มไม่คัดกรอง 7,532 ราย คัดกรองทุก 3 ปี เริ่มคัดกรองปี พ.ศ. 2530 ใช้เพียงวิธี DRE จากนั้นในปี พ.ศ. 2536 คัดกรองด้วยวิธี DRE และ PSA และทำ biopsy กรณี DRE ผิดปกติ หรือ PSA >4.0 ng/ml ความร่วมมือในการคัดกรองเท่ากับร้อยละ 78 ติดตามผล 20 ปี

- การศึกษา Quebec[22] ที่ประเทศแคนาดาในชายอายุ 45-80 ปี แบ่งกลุ่มคัดกรอง 31,133 ราย กับ กลุ่มไม่คัด

กรอง 15,353 ราย คัดกรองทุก 1 ปี ใช้วิธี DRE และ PSA และทำ TRUS-biopsy กรณี PSA > 3.0 ng/ml หรือ DRE ผิดปกติ ความร่วมมือในการคัดกรองเท่ากับร้อยละ 23.6 ติดตามผล 11 ปี

- Stockholm (2552) ที่ประเทศสวีเดนในชายอายุ 55-70 ปี แบ่งกลุ่มคัดกรอง 2,400 ราย กับ กลุ่มไม่คัดกรอง 24,202 ราย คัดกรองเพียงครั้งเดียว ใช้วิธี DRE PSA และ TRUS และทำ biopsy กรณี 1) PSA>7 ng/ml และเมื่อทำ TRUS ซ้ำแล้วผิดปกติ หรือ 2) PSA > 10 ng/ml หรือ 3) DRE ผิดปกติ หรือ 4) TRUS ผิดปกติ ความร่วมมือในการคัดกรองเท่ากับร้อยละ 74 ติดตามผล 12.9 ปี

- การศึกษา PLCO ที่ประเทศสหรัฐอเมริกาในชายอายุ 55-74 ปี แบ่งกลุ่มคัดกรอง 38,340 ราย กับ กลุ่มไม่คัดกรอง 38,345 ราย คัดกรองทุก 1 ปี ใช้วิธี DRE และ PSA และทำ biopsy กรณี PSA>4 ng/ml หรือ DRE ผิดปกติ ความร่วมมือในการคัดกรองเท่ากับร้อยละ 85 ติดตามผล 13 ปี

- การศึกษา ERSPC[23] ในทวีปยุโรป 8 ประเทศ ได้แก่ เนเธอร์แลนด์ เบลเยียม สวีเดน ฟินแลนด์ อิตาลี สเปน สวิตเซอร์แลนด์ และฝรั่งเศส ในชายอายุ 55-69 ปี แบ่งกลุ่มคัดกรอง 72,891 ราย กับ กลุ่มไม่คัดกรอง 89,352 ราย คัดกรองทุก 4 ปี ใช้วิธี PSA แต่บางแห่งใช้วิธี DRE และทำ biopsy กรณี PSA > 3 ng/ml หรือ DRE ผิดปกติ ความร่วมมือในการคัดกรองเท่ากับร้อยละ 82.2 ติดตามผล 11 ปี

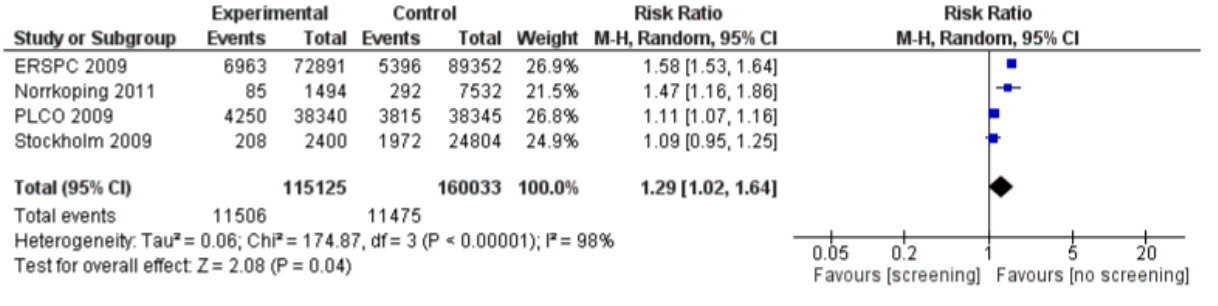
การศึกษาทั้ง 5 ผ่านการประเมินโดยใช้เกณฑ์ของ Cochrane Collaboration[19] การศึกษาที่ผ่านการประเมินและมีอคติต่ำ (low risk of bias) ได้แก่ ERSPC และ PLCO การศึกษา ERSPC ยังไม่ชัดเจนในเรื่องการปกปิดลำดับของการสุ่มของแต่ละประเทศ การศึกษา PLCO ไม่ได้ระบุจำนวนผู้ถอนตัวจากการศึกษา การศึกษาที่ผ่านการประเมินและมีอคติสูง (high risk of bias) ได้แก่ Norrkoping Quebec และ Stockholm ยังขาดความชัดเจนเรื่องวิธีการสุ่ม การปกปิดลำดับของการสุ่ม และการเลือกรายงานผลลัพธ์

ประสิทธิผลของการคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมาก

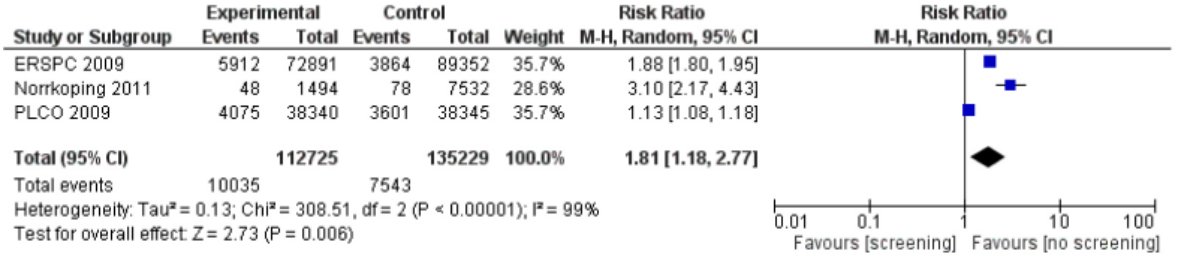
- **การวินิจฉัยเป็นมะเร็งต่อมลูกมาก**

เมื่อพิจารณาอุบัติการณ์ ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากมี 11,506 รายใน 115,125 รายของกลุ่มคัดกรอง (ร้อยละ 10) และ 11,475 รายใน 160,033 รายของกลุ่มไม่คัดกรอง (ร้อยละ 7) เมื่อวิเคราะห์ค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ กลุ่มคัดกรองเพิ่มอุบัติการณ์เป็น 1.29 เท่าของกลุ่มไม่คัดกรองอย่างมีนัยสำคัญ (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 1.02 - 1.64) (รูปที่ 2)

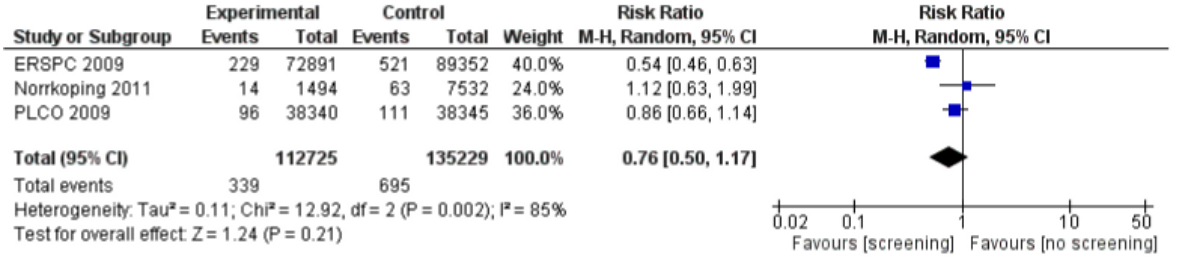
สำหรับระยะมะเร็งต่อมลูกหมาก ผู้ป่วยระยะมะเร็งเฉพาะที่ (localized cancer) มี 10,035 รายใน 112,725 รายของกลุ่มคัดกรอง (ร้อยละ 9) และ 7,543 รายใน 135,229 รายของกลุ่มไม่คัดกรอง (ร้อยละ 6) ผู้ป่วยมะเร็งระยะกระจายมี 339 รายใน 112,725 รายของกลุ่มคัดกรอง (ร้อยละ 0.3) และ 695 รายใน 135,229 รายของกลุ่มไม่คัดกรอง (ร้อยละ 0.5) เมื่อวิเคราะห์ค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ การคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากเพิ่มการพบมะเร็งระยะเฉพาะที่เป็น 1.81 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 1.18 - 2.77) ของการไม่คัด



รูปที่ 2 อุบัติการณ์มะเร็งต่อมลูกหมาก



รูปที่ 3 อุบัติการณ์มะเร็งเฉพาะที่



รูปที่ 4 อุบัติการณ์มะเร็งระยะกระจาย

กรอง แต่ไม่ลดการพบมะเร็งระยะกระจายแล้วอย่างมีนัยสำคัญ (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.50 - 1.17) (รูปที่ 3 และ 4)

- **การเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมลูกหมาก**

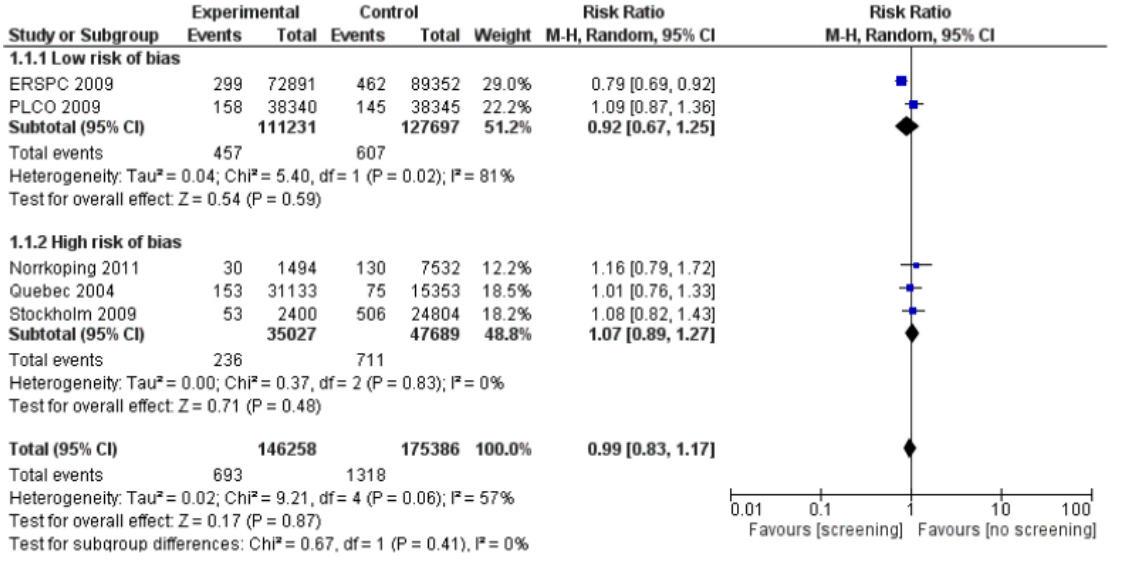
ผู้เสียชีวิตจากมะเร็งต่อมลูกหมากมี 693 รายใน 146,258 รายของกลุ่มคัดกรอง (ร้อยละ 0.5) และ 1,318 ราย 175,386 รายของกลุ่มไม่คัดกรอง (ร้อยละ 0.8) การวิเคราะห์รวมทั้ง 5 การศึกษาพบว่าการคัดกรองช่วยลดอัตราการเสียชีวิต แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับเท่ากับ 0.99 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.83 - 1.17) ERSPC เป็นการศึกษาเดียวที่พบว่าการคัดกรองช่วยลดอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.79 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.69 - 0.92) หากวิเคราะห์ตามอคติดังรูปที่ 5 การศึกษาที่มีอคติต่ำมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.92 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.67 - 1.25 การศึกษาที่มีอคติสูงมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 1.08 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.89 - 1.27 และหากวิเคราะห์ตามกลุ่มอายุที่เริ่มคัดกรองดังรูปที่ 6 การศึกษาที่เริ่มคัดกรองตั้งแต่อายุ 45 ปี มีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 1.01 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.76 - 1.33 การศึกษาที่เริ่มคัดกรองตั้งแต่อายุ 50 ปี มีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 1.16 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.79 - 1.72 การศึกษาที่เริ่มคัดกรองตั้งแต่อายุ 55 ปี มีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.96 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.76 - 1.21 (รูปที่ 5 และ 6)

- **การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ**

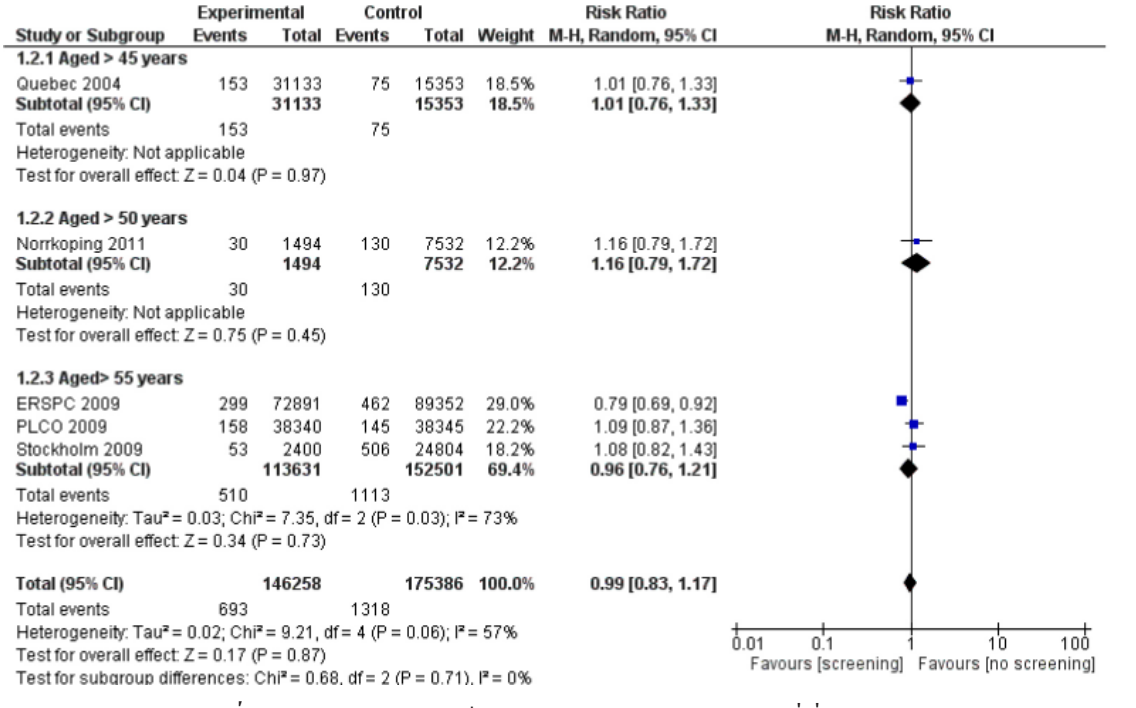
ผู้เสียชีวิตจากทุกสาเหตุเท่ากับ 20,633 รายใน 113,631 รายของกลุ่มคัดกรอง (ร้อยละ 18) และผู้เสียชีวิตจากทุกสาเหตุเท่ากับ 33,060 รายใน 152,501 รายของกลุ่มไม่คัดกรอง (ร้อยละ 22) การคัดกรองช่วยลดอัตราการเสียชีวิตทุกสาเหตุ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.98 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.97 - 1.00) ทุกการศึกษาลดอัตราการตาย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 7)

2. ผลการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

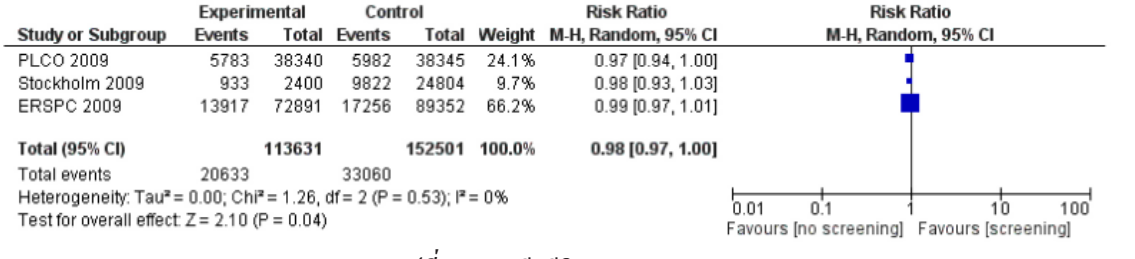
การสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Medline และ Cochrane Library พบการศึกษา 351 เรื่อง



รูปที่ 5 การเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมลูกหมาก แบ่งตามอคติ



รูปที่ 6 การเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมลูกหมาก แบ่งตามกลุ่มอายุที่เริ่มคัดกรอง

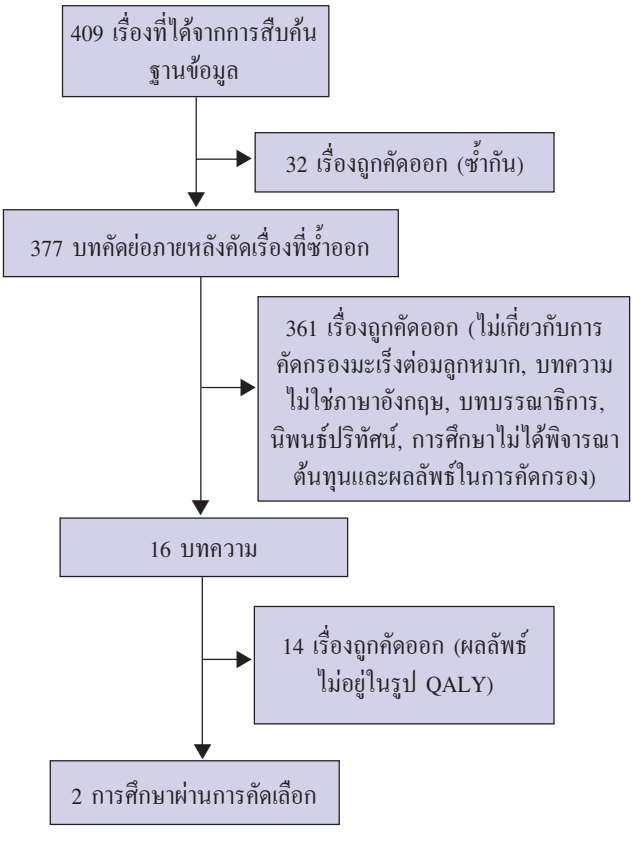


รูปที่ 7 การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

และ Cochrane Library 56 เรื่อง การสืบค้นวรรณกรรมจาก search engine พบการศึกษา 2 เรื่อง รวมทั้งสิ้น 409 เรื่อง เมื่อคัดการศึกษาที่ซ้ำออก 32 เรื่อง จึงเหลือ 377 เรื่อง จากนั้นพิจารณาตามเกณฑ์คัดเข้า 361 เรื่อง เหลือ 16 เรื่อง และพิจารณาตามเกณฑ์คัดออก 14 เรื่อง เหลือ 2 เรื่อง เพราะผลลัพธ์ของต้นทุนไม่ได้อยู่ในรูปของ QALY (รูปที่ 8)

รายละเอียดของงานวิจัยมีดังนี้

- การศึกษาของ Krahn และคณะ 2537[24] ที่ประเทศแคนาดา ศึกษาต้นทุนและประสิทธิผลของการไม่คัดกรองเปรียบเทียบกับการคัดกรองในชายอายุ 50, 60 และ 70 ปี เพียงครั้งเดียวในชีวิต ใช้วิธี 1) DRE เพียงอย่างเดียว 2) PSA เพียงอย่างเดียว 3) PSA และ DRE 4) ทุกวิธี (PSA+ DRE+TRUS) วิเคราะห์ด้วย Markov model โดยใช้มุมมองของผู้จ่ายเงิน (third-party payer) และกำหนดอัตราลดที่ 5% พบว่าหากคัดกรองที่อายุ 50 ปี อัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio; ICER) ของการคัดกรองด้วยวิธี DRE, PSA, PSA+ DRE, PSA+DRE+TRUS เท่ากับ -1,437,837, -2,075,863 , -2,002,688 และ -3,527,945 บาท/ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น ตามลำดับ (รูปที่ 9) อัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีค่าติดลบ (dominated) เช่นเดียวกันเมื่อพิจารณาที่อายุ 60 ปี และ 70 ปี

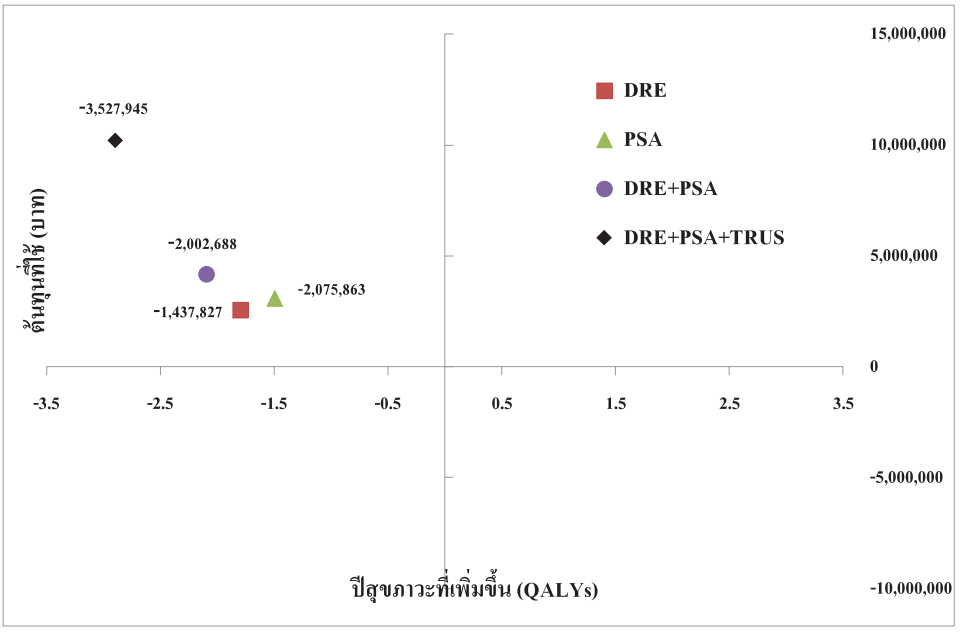


รูปที่ 8 การทบทวนวรรณกรรมด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากในประชากรทั่วไป

- การศึกษาของ Martin AJ และคณะ 2556[25] พบว่าที่ประเทศออสเตรเลีย ศึกษาต้นทุนและประสิทธิผลของการไม่คัดกรอง เปรียบเทียบกับการมีนโยบายการคัดกรอง ใช้วิธี PSA ทุก 4 ปี ในชายอายุ 50 ปี วิเคราะห์ด้วย Markov model กรอบระยะเวลาการวิจัย 10 ปี โดยใช้มุมมองของผู้จ่ายเงิน และกำหนดอัตราลดที่ 5 % วิเคราะห์ 3 กลุ่มย่อยตามความเสี่ยง ได้แก่ กลุ่มที่มีความเสี่ยงปกติ (average risk) ในที่นี้หมายถึงประชากรทั่วไปอายุ 50 ปีที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high risk) ในที่นี้หมายถึงโอกาสเป็นมะเร็งมากกว่าคนปกติ 2 เท่า กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมาก (very-high risk) ในที่นี้หมายถึงโอกาสเป็นมะเร็งมากกว่าคนปกติ 5 เท่า พบว่ากลุ่มที่มีความเสี่ยงปกติ กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง และกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมาก มีอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 9,393,239 , 3,564,137 และ 984,076 บาท/ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น ตามลำดับ (รูปที่ 10) กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงเป็นกลุ่มเดียวที่การคัดกรองอาจคุ้มค่า หากเทียบกับเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 1,609,440 บาท/ปีสุขภาวะ หรือ 50,000 ดอลล่าร์ออสเตรเลียต่อปีสุขภาวะ อย่างไรก็ดี ประเทศออสเตรเลียไม่ได้กำหนดเกณฑ์ความคุ้มค่า (threshold) ที่แน่นอน แต่พบว่าผู้ตัดสินใจเชิงนโยบายใช้เกณฑ์นี้ในการพิจารณา[26]

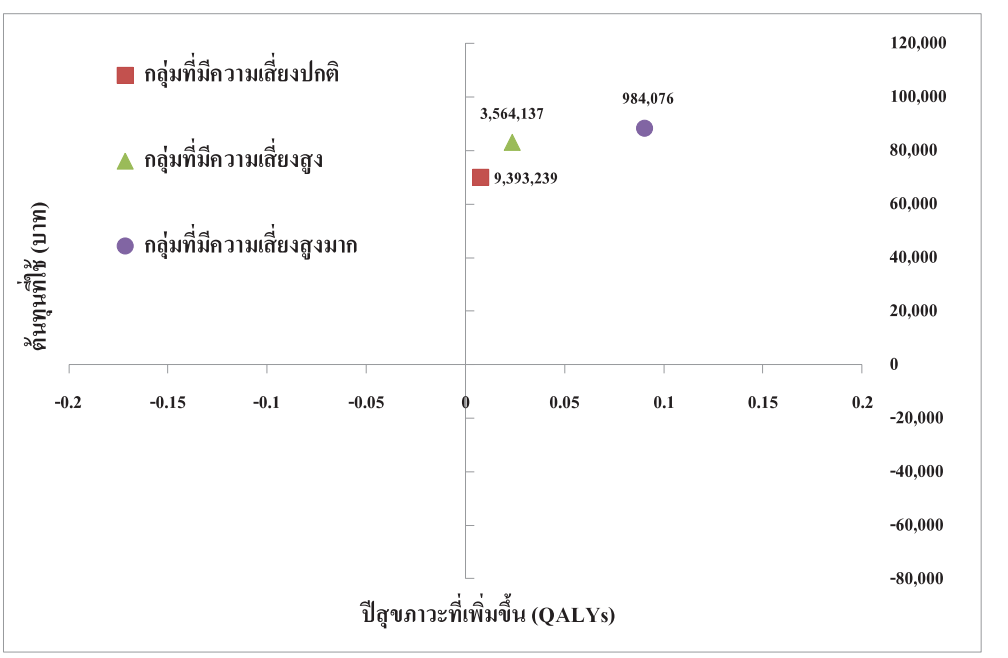
วิจารณ์และข้อเสนอแนะ

การคัดกรองช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมลูกหมากและจากทุกสาเหตุ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการวิเคราะห์เชิงอภิมานของการศึกษาอื่นในต่าง



ข้อมูลต้นทุนและประสิทธิผลไม่ได้ปรับอัตราลด เนื่องจากข้อจำกัดของข้อมูล แต่ปรับหน่วยเงินจากดอลลาร์สหรัฐฯ เป็นเงินบาท และปรับดัชนีราคาผู้บริโภคให้อยู่ในปี 2556

รูปที่ 9 อัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการไม่คัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมาก เปรียบเทียบกับการคัดกรองด้วยแต่ละวิธี



ปรับหน่วยเงินจากดอลลาร์ออสเตรเลียเป็นเงินบาท และปรับดัชนีราคาผู้บริโภคให้อยู่ในปี 2556

รูปที่ 10 อัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการไม่คัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมาก เปรียบเทียบกับการคัดกรองด้วยวิธี PSA ในแต่ละกลุ่มความเสี่ยง

ประเทศ[14-18] ยกเว้นการศึกษา ERSPC ซึ่งพบว่าการคัดกรองช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมลูกหมากถึงร้อยละ 21 ในกลุ่มประชากร 55-69 ปี โดยแม้ประชากรในการศึกษา ERSPC ให้ความร่วมมือในการคัดกรองและการทำ biopsy ในเกณฑ์ดี (มากกว่าร้อยละ 80) แต่ประชากรที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากในกลุ่มคัดกรองจะได้รับการรักษาในสถานพยาบาลที่เป็นสถาบันทางวิชาการมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการคัดกรอง[27] นอกจากนี้แม้ว่าผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งระยะเฉพาะที่ควรรับการรักษาด้วยวิธีผ่าตัดต่อมลูกหมาก เนื่องจากวิธีนี้ลดการเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมลูกหมากได้มากกว่า แต่กลุ่มประชากรที่อยู่ในกลุ่มไม่คัดกรองกลับมีแนวโน้มได้รับการรักษาด้วยวิธีรังสีรักษา หรือการเฝ้าระวัง หรือการให้ฮอร์โมนมากกว่ากลุ่มคัดกรอง[28] ปัจจัยข้างต้นล้วนส่งผลต่อประสิทธิผลในการคัดกรองทั้งสิ้น

การคัดกรองช่วยเพิ่มการวินิจฉัยการเป็นมะเร็งระยะเฉพาะที่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ข้อค้นพบนี้บ่งชี้ว่าการคัดกรองอาจทำให้เกิดการวินิจฉัยเกินจำเป็น โดยการศึกษา ERSPC พบมากถึงร้อยละ 50[29] และส่งผลให้มีการรักษามากเกินจำเป็นด้วย ผลกระทบที่ตามมาคือผู้ป่วยได้รับอันตรายจากการคัดกรอง การวินิจฉัย และการรักษามากขึ้น เพราะขั้นตอนเหล่านี้ส่งผลกระทบต่อร่างกายโดยตรง เช่น อาการปวด เลือดไหล มีรอยช้ำ ติดเชื้อ กลั้นปัสสาวะหรืออุจจาระไม่ได้ หย่อนสมรรถภาพทางเพศ บางรายพบภาวะแทรกซ้อนรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต[30-33]

ในการทบทวนวรรณกรรมเรื่องความคุ้มค่าของการคัดกรองนั้น ผู้วิจัยค้นพบการศึกษาต้นทุนประสิทธิผลที่นำเสนอผลลัพธ์ในรูปของต้นทุนต่อปีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น การศึกษาต้นทุนต่อการป้องกันการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก และการศึกษาต้นทุนต่อการป้องกันการเสียชีวิต แต่เลือกเฉพาะการศึกษาที่เสนอผลลัพธ์ในรูปของปีชีวิตที่ยืนยาว เนื่องจากผู้กำหนดนโยบายของประเทศไทยใช้เกณฑ์ 120,000 บาท/QALY ในการตัดสินใจเลือกยาหรือมาตรการทางสุขภาพเข้าสู่สิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า[34,35] ซึ่งพบเพียง 2 การศึกษา ระยะเวลาห่างกันประมาณ 20 ปี แต่ผลไม่แตกต่างกัน นั่นคือ การคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากในประชากรทั่วไปไม่มีความคุ้มค่า การศึกษาแรกของ Krahn และคณะพบว่าการคัดกรองไม่ว่าด้วยวิธีใดกลับทำให้ปีสุขภาวะลดลงหากเทียบกับการไม่คัดกรอง การศึกษาของ Martin AJ และคณะพบว่าการคัดกรองด้วย PSA หากเทียบกับการไม่คัดกรองทำให้ปีสุขภาวะเพิ่มขึ้นไม่มาก (กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากให้ปีสุขภาวะมากที่สุดเท่ากับ 0.09 ปี รองลงมาคือกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง และกลุ่มที่มีความเสี่ยงปกติ เท่ากับ 0.02 และ 0.007 ปี) กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากเป็นกลุ่มเดียวที่มีความคุ้มค่าในเชิงนโยบายหากพิจารณาจากเกณฑ์ 50,000 ดอลล่าร์ออสเตรเลียต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น

ข้อดีของการศึกษานี้คือข้อมูลมีความทันสมัยค่อนข้างมาก เนื่องจากตอบข้อสงสัยในประเด็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก ได้แก่ ประวัติครอบครัว การกลายพันธุ์ของยีน BRCA1/2 และความแตกต่างทางพันธุกรรม ซึ่งบ่งชี้ว่าแม้การมีสมาชิกในครอบครัวเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากจะเพิ่มความเสี่ยงกว่าคนปกติประมาณ 2-5 เท่า แต่การคัดกรองยังไม่มีความคุ้มค่า นอกจากนี้ การคัดหาผู้มีความเสี่ยงจากยีนหรือพันธุกรรมจำเป็นต้องใช้เทคโนโลยีทางการแพทย์ขั้นสูงที่ยังไม่แพร่หลายและต้นทุนสูง และแม้ในต่างประเทศซึ่งมีความชุกของมะเร็งต่อมลูกหมากสูง แต่ความชุกของกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากยังมีค่อนข้างน้อย ต้นทุนในดำเนินการจึงอาจไม่คุ้มค่า

จุดเด่นของการศึกษานี้ คือ ผู้วิจัยเพิ่มการศึกษาที่ตีพิมพ์ใหม่ล่าสุดในปี 2555 ของ RCT ที่ใหญ่ที่สุดในโลก ทั้งฝั่งอเมริกา (PLCO) และฝั่งยุโรป (ERSPC) การศึกษานี้จึงเสนอหลักฐานเชิงประจักษ์ล่าสุด แต่ผลการศึกษาอาจเปลี่ยนแปลงในอนาคต เนื่องจากการศึกษา PLCO และ ERSPC ยังไม่สิ้นสุด โดยเฉพาะข้อมูลจาก French ERSPC ที่มีจำนวนประชากรถึง 80,000 ราย แต่ยังไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ด้วยเหตุผลที่ว่าฝรั่งเศสเพิ่งเข้าร่วมวิจัยและติดตามผลการวิจัยทางคลินิกได้เพียง 4.6 ปีเท่านั้น

การทบทวนวรรณกรรมด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการคัดกรองถือเป็นการศึกษาแรกของโลก การ

คึกษาก่อนหน้าเป็นการทบทวนเฉพาะต้นทุนของการคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากของในและนอกประเทศอเมริกา ซึ่งพบว่าต้นทุนของการคัดกรองด้วยวิธี PSA และ DRE เท่ากับ 37.23 และ 31.77 ดอลล่าร์สหรัฐตามลำดับ ต้นทุนในประเทศอื่นเท่ากับ 30.92 และ 33.54 ดอลล่าร์สหรัฐตามลำดับ[36]

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

แนวทางการคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากยังแตกต่างกันในแต่ละประเทศ หรือแม้แต่ในประเทศเดียวกัน เช่นในประเทศสหรัฐอเมริกา American Urological Association (AUA) และ American Cancer Society (ACS) แนะนำให้ตรวจคัดกรองมะเร็งทุกปีในชายที่อายุมากกว่า 50 ปี และมีอายุคาดเฉลี่ย (life expectancy) มากกว่า 10 ปีขึ้นไป[37-39] ขณะที่ U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF) ไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองในประชากรทั่วไป เนื่องจากผลการคึกษาในปัจจุบันยังไม่พบว่าการคัดกรองช่วยลดอัตราการเสียชีวิต อีกทั้งยังพบโทษมากกว่าประโยชน์ สอดคล้องกับข้อเสนอแนะของ U.K. National Health Services, European Association Urology และ Cancer Council Australia[18,40-43] สำหรับประเทศไทย ยังไม่พบข้อแนะนำที่ชัดเจน เพียงแต่พบการกล่าวถึงในแนวทางการวินิจฉัยและการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ว่าจำนวนผู้ป่วยในประเทศไทยยังไม่มากพอสำหรับการคัดกรองในประชากรทั่วไป จึงยังไม่พบประสิทธิผลและความคุ้มค่าของการคัดกรอง และแม้ในต่างประเทศที่มีอุบัติการณ์สูง ส่วนใหญ่ยังไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองในประชากรทั่วไป เนื่องจากพบผลเสียมากกว่าผลดี อีกทั้งยังไม่พบความคุ้มค่าเชิงนโยบายในการคัดกรองในประชากรทั่วไป ฉะนั้น แนวทางของประเทศไทยในขณะนี้คือไม่ควรคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากในประชากรทั่วไป หากผู้ป่วยต้องการตรวจ แพทย์ควรให้ข้อมูลทั้งข้อดีและข้อเสียของการคัดกรองเพื่อประกอบการตัดสินใจ

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยจากโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP) ซึ่งเป็นองค์กรที่ได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ภายใต้ทุนเมธีวิจัยอาวุโส เพื่อพัฒนาศักยภาพการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (RTA55800 ขอขอบคุณผู้เกี่ยวข้องทุกท่านที่ร่วมให้ความคิดเห็นและข้อเสนอแนะอันเป็นประโยชน์ ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: A Cancer. Journal for Clinicians 2011;61:69-90.
2. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer 2003;97:1894-903.
3. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. J Natl Cancer Inst 1999 Aug 4;91(15):1310-6.
4. Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002;94:1358-65.
5. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. J Am Board Fam Pract 2003;16:95-101.
6. Pienta KJ. Critical appraisal of prostate-specific antigen in prostate cancer screening: 20 years later. Urology.2009;73(5 Suppl):S11-20.
7. Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D. Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. Health Technol Assess 1997;1(2):i,1-96.
8. สำนักพัฒนาวิชาการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร; 2549.
9. วชิร คชการ. มะเร็งต่อมลูกหมาก. Available from: http://www.vichaiyut.co.th/jul/31_02-2548/31_02-2548_P77-88.pdf.
10. Stark JR, Mucci L, Rothman KJ, Adami HO. Screening for prostate cancer remains controversial. BMJ. 2009;339:b3601.
11. Clements A, Watson E, Rai T, Bukach C, Shine B, Austoker J. The PSA testing dilemma: GPs' reports of consultations with

asymptomatic men: a qualitative study. BMC Fam Pract 2007;8:35.

12. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009;360:1320-8.
13. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009;360:1310-9.
14. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD004720.
15. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. BJU Int 2011;107(6):882-91.
16. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2010;341:c4543.
17. Lumen N, Fonteyne V, De Meerleert G, Ost P, Villeirs G, Mottrie A, et al. Population screening for prostate cancer: an overview of available studies and meta-analysis. Int J Urol 2012;19:100-8.
18. Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011;155:762-71.
19. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928.
20. Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. Eur Urol. 2004;46(6):717-23; discussion 24.
21. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Lofman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. BMJ 2011;342:d1539.
22. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate 2004;59:311-8.
23. Bul M, van den Bergh RC, Zhu X, Rannikko A, Vasarainen H, Bangma CH, et al. Outcomes of initially expectantly managed patients with low or intermediate risk screen-detected localized prostate cancer. BJU Int 2012;110:1672-7.
24. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, Trachtenberg J, Pauker SG, Detsky AS. Screening for prostate cancer. A decision analytic view. JAMA 1994;272:773-80.
25. Martin AJ, Lord SJ, Verry HE, Stockler MR, Emery JD. Risk assessment to guide prostate cancer screening decisions: a cost-effectiveness analysis. Med J Aust 2013;198:546-50.
26. Lopert R. Pharmacoeconomics & drug subsidy in Australia. 2006; Available from: http://www.innovation.org/documents/file/cost-effectiveness_analysis_conference_presentations/lopert.pdf.
27. Wolters T, Roobol MJ, Steyerberg EW, van den Bergh RC, Bangma CH, Hugosson J, et al. The effect of study arm on prostate cancer treatment in the large screening trial ERSPC. Int J Cancer 2010;126:2387-93.
28. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2011;364:1708-17.
29. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:868-78.
30. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;137:917-29.
31. Bangma CH, Roemeling S, Schroder FH. Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer. World J Urol 2007;25(1):3-9.
32. Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2008;149:192-9.
33. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2008;149:185-91.
34. Mohara A, Youngkong S, Pérez Velasco R, Werayingyong P, Pachanee K, Prakongsai P, et al. Using health technology assessment for informing coverage decisions in Thailand. Journal of Comparative Effectiveness Research 2012;1:137-46.
35. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ. คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติบัญชี จ(2). นนทบุรี: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2553.
36. Ekwueme DU, Stroud LA, Chen Y. Cost analysis of screening for, diagnosing, and staging prostate cancer based on a systematic review of published studies. Prev Chronic Dis 2007;4:A100.
37. Carroll P, Albertsen PC, Greene K, et al. American Urological Association prostate-specific antigen best practice statement: 2009 update. 2009; Available from: http://www.auanet.org/content/clinical-practice-guidelines/clinical-guidelines/main-reports/psa09.pdf.
38. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:70-98.

39. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncolog. Prostate Cancer. 2013.
40. UK National Screening Committee. Screening for Prostate Cancer: Review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC). 2010.
41. Gomella LG, Liu XS, Trabulsi EJ, Kelly WK, Myers R, Showalter T, et al. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. Can J Urol 2011;18:5875-83.
42. Hoffman RM. Screening for Prostate Cancer. N Engl J Med 2011;365:2013-9.
43. Cancer Council Australia. Position Statement: Prostate cancer screening: joint key messages 2010.