



ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะที่ไม่ตอบสนองต่อการยับยั้งฮอร์โมนเพศชายที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรโดซิแทกเซลและเพรดนิโซโลน

ชาญยุทธ บัณฑิตวัฒนาวงศ์ พบ^{1*}

กรกช พรชัยชนะกิจ พบ²

¹ นายแพทย์ชำนาญการ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

² แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, Email: chanyootmd@gmail.com

Vajira Med J. 2017; 61(2): 97-105

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2017.10>

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : มะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการยับยั้งฮอร์โมนมีปริมาณมากขึ้น ยาเคมีบำบัดสูตรโดซิแทกเซลและเพรดนิโซโลนเป็นการรักษาหลักในกลุ่มนี้ ในประเทศไทยเริ่มใช้สูตรการรักษานี้ได้ทุกสิทธิตั้งแต่ปี 2554 แต่ยังไม่มียารายงานประโยชน์ของการรักษาในแง่ของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมเมื่อเทียบกับผลการรักษาดั้งเดิมในต่างประเทศ

วิธีดำเนินการวิจัย : การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาย้อนหลัง ในชายไทยที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากที่เข้ารับการรักษาในหน่วยเมดิคอล อองโคโลยี คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2553 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม 2558 ทั้งหมด โดยเลือกกลุ่มไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการยับยั้งฮอร์โมน ทั้งหมด เก็บข้อมูลพื้นฐาน การรักษาที่ได้รับ ระยะปลอดโรค และ เวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยหลังได้รับการรักษา เพื่อดูค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมเป็นเป้าหมายหลัก

ผลการวิจัย: มีผู้ป่วยทั้งหมด 41 รายในระยะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการยับยั้งฮอร์โมน ในจำนวนนี้ 37 รายได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรโดซิแทกเซลและเพรดนิโซโลน ค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมอยู่ที่ 15 เดือน (IQR 2.78) และร้อยละอัตราการตอบสนองเมื่อประเมินจากค่าพีเอสเอ เท่ากับ 67.7 เวลาการรอดชีวิตโดยรวมสั้นกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา แต่ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีความเสี่ยงที่สูงกว่า จาก อายุ ค่าพีเอสเอ และคะแนนเกล็ดเลือดขาว

สรุป: ผู้ป่วยชายไทยที่ป่วยเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากระยะที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการยับยั้งฮอร์โมนเพศชายมักมีความเสี่ยงที่สูงเช่นอายุและค่าพีเอสเอที่สูงมาก หากคัดเลือกผู้ป่วยอย่างเหมาะสม และได้รับส่งตัวมารับการรักษาเร็ว และสามารถทนการรักษาด้วยเคมีบำบัดได้ อาจจะสามารถยืดระยะเวลาการรอดชีวิตได้



Overall Survival of Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Docetaxel-Prednisolone

Charnyoot Bunditwatanawong MD.*

Korrakot Pornchaichanakit MD**

¹ Oncology Division, Department of Internal Medicine. Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University. Bangkok, Thailand

² Resident. Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Vajira hospital, Navamindradhiraj University. Bangkok, Thailand

* Corresponding author e-mail address: chanyootmd@gmail.com

Vajira Med J. 2017; 61(2): 97-105

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2017.10>

Abstract

Background: Prostate cancer is prevalent in aging males. If the patient can live longer enough, every patient will suffer from castration resistant prostate cancer (CRPC). The CRPC is the state of disseminated disease which progresses even though the patient has undergone castration. Docetaxel/prednisolone regimen has been established the standard of care for such patients, and can be reimbursed in Thailand since 2011. It is not known whether the policy that provided such an expensive treatment benefited to Thai CRPC patients. We performed the retrospective cohort study of Thai CRPC patients who had attended in Vajira Hospital between January 1, 2011 to December 31, 2015. The primary endpoint was overall survival (OS) among patients who had been treated with docetaxel/prednisolone.

Methods: Data from the medical records of CRPC patients treated with docetaxel/prednisolone regimen were analysed with respect to clinical, prostate-specific antigen (PSA) response and overall survival. The data were compared to the results of the TAX 327 study.

Results: There were 41 CRPC patients in our cohort. Thirty-seven of them were treated with docetaxel/prednisolone regimen. At the diagnosis of CRPC, the median age of the patients was 74 (IQR 13) and PSA was 127 (IQR 695). The median Gleason score was 8 (IQR 1.54). In case of the patients with PS 0 and 1 and without underlying comorbidities, this regimen was well tolerated. The most common cause of discontinuation was progression of disease. The overall survival was 15 months (IQR 2.78). PSA response rate (according to PCWG) was 67.7%. The median OS of our cohort was less compared to the TAX 327 study; however, our patients was older, had higher PSA and Gleason score.

Conclusion: In well-selected CRPC patients, docetaxel/prednisolone regimen is well tolerated and leads to prolonging of survival not much different from the original study. We advocate that such regimen should be beneficial to Thai CRPC patients as well.

Keywords: Prostate cancer, castration-resistant prostate cancer, docetaxel/prednisolone regimen.

บทนำ

มะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสองในผู้ป่วยชายทั่วโลก จากข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก ปี พ.ศ. 2555 พบผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 1,100,000 ราย และเสียชีวิต 307,000 ราย¹ ส่วนประเทศไทยพบผู้ป่วยรายใหม่ 2,134 รายต่อปี พบมากเป็นอันดับที่ 5 และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต 683 รายต่อปีเป็นอันดับที่ 10² อุบัติการณ์ของมะเร็งชนิดนี้มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาได้มากขึ้น และชายไทยมีอายุที่ยืนขึ้น ความเสี่ยงของมะเร็งต่อมลูกหมากสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น เชื้อชาติ ปัจจัยทางพันธุกรรม เช่น การผ่าเหล่าที่ปรากฏบนยีน BRCA1, BRCA2 และ single nucleotide polymorphism บนโครโมโซมตำแหน่ง 8q24 , 17q³⁻⁸ เนื่องจากมะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งที่มีการดำเนินโรคได้หลากหลาย ผู้ป่วยบางรายการดำเนินโรคช้า ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ระยะเริ่มแรกอาจมีชีวิตรอดได้เป็นระยะเวลายาวนาน ก่อนจะปรากฏโรคในระยะแพร่กระจาย และแม้จะปรากฏว่าโรคอยู่ในระยะแพร่กระจายแล้ว ผู้ป่วยบางส่วนก็อาจมีชีวิตรอดได้หลายปีก่อนเสียชีวิต แนวทางการรักษานั้นแบ่งได้ตามระยะของโรคและความเสี่ยงจากการประเมินการจำแนกผลการตรวจชิ้นเนื้อด้วย Gleason score, ระดับพีเอสเอ (PSA – prostate specific antigen), ตำแหน่งการลุกลามของโรค อายุที่ผู้ป่วยคาดว่าจะมีชีวิตรอดต่อไปเทียบจากประชากรในวัยเดียวกัน เป็นต้น

มะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งที่พึ่งฮอร์โมนเพศชายในการเจริญ ในช่วงแรกผู้ป่วยที่อยู่ในระยะลุกลามเฉพาะที่หรือที่ต่อมน้ำเหลือง (locally advanced) การผ่าตัดหรือการฉายแสงถือเป็นแนวทางการรักษาหลัก กลุ่มที่มีการลุกลามไปตามระบบซึ่งโดยมากมักไปที่กระดูกมักตอบสนองต่อการรักษาด้วยการเหนี่ยวนำให้เป็นหมัน (castration) ด้วยการตัดอัณฑะ (bilateral orchidectomy) หรือการฉีดยาในกลุ่ม gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogue ในช่วงเวลาหนึ่ง แต่ต่อมาผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเริ่มมีการลุกลามของโรคดังปรากฏจากระดับ PSA เพิ่มขึ้น และ/หรือ พบการลุกลามเฉพาะที่ หรือมีการแพร่กระจายไปที่บริเวณต่าง ๆ ของร่างกายเช่น กระดูก ต่อมน้ำเหลือง

ตับ ปอด แม้ตรวจพบว่าระดับเทสโทสเตอโรนในร่างกายอยู่ในระดับต่ำเสมือนถูกตัดอัณฑะไปแล้ว (castration level, ต่ำกว่า 20 ng/ml) ผู้ป่วยกลุ่มนี้เรียกว่าระยะที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการเหนี่ยวนำให้เป็นหมัน (castration-resistant prostate cancer, CRPC) แพทย์ไทยมักให้การรักษาด้วยยาในกลุ่ม anti-androgen เช่น flutamide หรือ bicalutamide เป็นลำดับถัดมา ซึ่งเป็นยาที่ราคาไม่แพง มีประสิทธิภาพในการควบคุมโรคได้ระยะหนึ่ง จากนั้นผู้ป่วยทุกรายที่ยังรอดชีวิตจะเริ่มต้องได้รับการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวมา แนวทางการรักษามาตรฐานของผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ การใช้เคมีบำบัดที่ชื่อว่า docetaxel ร่วมกับยา prednisolone ซึ่งเป็นแนวทางการรักษาแรกที่ได้รับการพิสูจน์ว่าเพิ่มระยะเวลารอดชีวิต จากข้อมูลงานวิจัย TAX- 327 เมื่อเทียบกับการรักษาตามยาสูตรเดิมคือ mitoxantrone และ prednisolone ที่ไม่มีหลักฐานว่าช่วยยืดระยะเวลารอดชีวิต มีมาตรฐานระยะเวลารอดชีวิต (overall survival) อยู่ประมาณ 18.9 เดือน¹⁰ และสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาอื่น ๆ¹¹⁻¹² แม้ปัจจุบันมีการรักษาด้วยยายับยั้งการสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศชายอย่าง abiraterone^{13, 14} และยาต้านการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเพศชายที่ตำแหน่งตัวรับ และทำลายตัวรับฮอร์โมนเพศชายในคราวเดียวกันอย่าง enzalutamide^{15,16} ที่พิสูจน์ว่าเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทั้งในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่เคยและไม่เคยได้ยาเคมีบำบัดสูตร docetaxel/prednisolone มาก่อน แต่ยาตัวใหม่ทั้งสองตัวดังกล่าวนี้ยังมีราคายังแพงมาก เคมีบำบัดสูตร docetaxel/prednisolone จึงยังเป็นการรักษาที่แพร่หลายที่สุดในประเทศไทย สำหรับผู้ป่วยที่พบว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการยับยั้งฮอร์โมนเพศชายแล้ว และเป็นสูตรยาที่อนุมัติให้ใช้ได้ตามข้อบ่งชี้ในทุกสิทธิ์การรักษาตั้งแต่ปี พ.ศ.2554

การศึกษานี้จึงมุ่งเน้นที่จะประเมินระยะเวลาก่อนการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก ระยะที่ไม่ตอบสนองต่อการเหนี่ยวนำให้เป็นหมัน หรือ CRPC ที่ได้รับเคมีบำบัดสูตร docetaxel/prednisolone ว่าใกล้เคียงกับผลการรักษาตามการศึกษา TAX 327 หรือไม่

วิธีดำเนินงานวิจัย

ผู้วิจัยสืบค้นประวัติการวินิจฉัยและการรักษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น มะเร็งต่อมลูกหมากระยะที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการยับยั้งฮอร์โมนเพศชายหรือภายหลังการตัดอวัยวะแล้วทุกรายที่ได้รับการส่งปรึกษาไปที่หน่วยเมดิคัลคองโคโลยี ตั้งแต่ 1 ม.ค.2553 ถึง 31 ธ.ค.2558 เกณฑ์การวินิจฉัยคือ ผู้ป่วยต้องตรวจพบการเพิ่มขึ้นของค่า PSA อย่างน้อยสองเท่า อย่างน้อยสองครั้งติดต่อกัน ภายในเวลาที่ตรวจห่างกัน 2-4 สัปดาห์ และ/หรือ มีอาการ อาการแสดงทางคลินิกที่พบการลุกลามหรือแพร่กระจาย (clinical progression) ในขณะรับยา GnRH analogue หรือ ผู้ป่วยเคยรับการผ่าตัดอวัยวะแล้วเนื่องจากแนวทางการรักษาในประเทศไทย บังคับให้ผู้ป่วยเหล่านี้ทุกรายต้องเคยรับยา anti-androgen (flutamide หรือ bicalutamide) มาก่อน และแนะนำให้มี anti-androgen withdrawal ประมาณหนึ่งถึงสองเดือนก่อนพิจารณาเริ่มเคมีบำบัด ผู้ป่วยทุกรายที่คัดเลือกเข้าในการศึกษานี้จึงต้องผ่านการรักษาดังกล่าวนี้มาอย่างครบถ้วนก่อนเริ่มการรักษาด้วยเคมีบำบัด แพทย์จะตรวจเลือด complete blood count, ตรวจเคมีของเลือดเพื่อประเมินหน้าที่ของไตและตับ ระดับ PSA การตรวจสแกนกระดูกด้วยวิธี Tc-99m methylene diphosphonate bone scintigraphy ทุกฝ่ายเพื่อประเมินการแพร่กระจาย การตรวจกระดูกด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) จะส่งตรวจเมื่อมีข้อบ่งชี้เพื่อพิจารณาผ่าตัด หรือผลตรวจด้วยวิธี bone scintigraphy มีข้อสงสัย การส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อตรวจหาการกระจายที่อวัยวะภายในไม่ได้พิจารณาส่งตรวจในผู้ป่วยทุกราย แพทย์จะส่งตรวจเมื่อมีอาการแสดงทางคลินิกที่สงสัยเท่านั้น แพทย์จะพิจารณาให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดเฉพาะในผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบถ้วนตามเกณฑ์นิยามผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะที่ไม่ตอบสนองต่อการเหนี่ยวนำให้เป็นหมัน (castration-resistant prostate cancer, CRPC) ดังกล่าวข้างต้น ที่มีสภาพร่างกายโดยรวมตามเกณฑ์การประเมินของ ECOG (ECOG Performance Status) ในระดับ 0-1 ที่มีหน้าที่ตับปกติ (total bilirubin ต่ำกว่า 2mg/dL) เท่านั้น ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายโดยรวม ในระดับ 2 (ECOG PS 2) หรือมีหน้าที่ไตบกพร่องอย่างมาก (ระยะ 3-4) แพทย์จะพิจารณาการให้เคมีบำบัดเป็นกรณี ๆ ไป ระดับยา

เริ่มต้นคือ docetaxel 75 mg/m² หยดเข้าเส้นในเวลาหนึ่งชั่วโมง ทุกวันที่หนึ่งของรอบยา ร่วมกับ dexamethasone ก่อนและหลังรับเคมีบำบัด และ prednisolone 10 มก.ต่อวัน แบ่งรับประทานเช้าและเย็นทุกวัน เคมีบำบัดจะให้ซ้ำทุกสามสัปดาห์ ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายโดยรวมในระดับ 2 (ECOG PS 2) แพทย์จะพิจารณาขนาดยา docetaxel เริ่มต้นที่ 60 mg/m² หรือแบ่งให้ด้วยขนาด 30-35 mg/m² ต่อสัปดาห์ สามสัปดาห์เว้นหนึ่งสัปดาห์ ตามแต่พิจารณาของแพทย์ ผู้ป่วยที่มีการกระจายไปที่ กระดูก แพทย์จะพิจารณาให้ยา bisphosphonate ในวันเดียวกับที่รับเคมีบำบัดร่วมกับให้แคลเซียมและวิตามินดีเสริม ผู้ป่วยที่มีการตอบสนอง (clinical response) ไม่ว่าจะประเมินจากระดับ PSA ที่ลดลงหรืออาการทางคลินิกที่ดีขึ้นและตรวจไม่พบการลุกลามแพร่กระจายเพิ่มเติม (progression of disease) แพทย์จะพิจารณาให้เคมีบำบัดติดต่อกันไม่เกินสิบรอบ ทั้งนี้เป็นไปตามข้อกำหนดของแนวทางการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากของประเทศไทย

ข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา แพทย์จะสืบค้นจากเวชระเบียน ข้อมูลดังกล่าวได้แก่ อายุเมื่อแรก วินิจฉัย ผลตรวจทางพยาธิวิทยา Gleason score อายุเมื่อเกิดภาวะ CRPC และผลการประเมิน สภาพร่างกายโดยรวมตามเกณฑ์ของ ECOG (ECOG PS) ชนิดของยา anti-androgen ที่เคยรับ ผลรายงานการตรวจด้วยรังสีวินิจฉัยก่อนเริ่มการรักษาด้วยเคมีบำบัด ระดับ PSA เมื่อเกิดภาวะ CRPC บันทึกค่าระดับ PSA ตั้งแต่ก่อนเริ่มรักษาด้วยเคมีบำบัด และทุกรอบก่อนรับเคมีบำบัด ในรอบถัด ๆ ไป อัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดพิจารณาจาก อัตราการลดลงของค่า PSA ตั้งแต่ร้อยละ 50 ขึ้นไป (50% PSA response) ตามข้อกำหนดของ Prostate Cancer Working Group version 2¹⁷ จำนวนรอบของการรักษาด้วยเคมีบำบัด การรักษาภายหลังจบเคมีบำบัดและมีการก้าวหน้าของการลุกลาม (post-progression treatment after docetaxel) ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival, OS) นับแต่วันที่รับเคมีบำบัด docetaxel จนกระทั่งเสียชีวิต วันที่เสียชีวิตถูกสืบค้นจากทะเบียนราษฎร์ มัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม (median overall survival) จะถูกนำไปเปรียบเทียบกับข้อมูลของ TAX 327

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติแบบพรรณนา รายงานเป็นค่ามัธยฐานและ interquartile range (IQR) ตัวแปรที่เป็นระยะเวลาจนถึงผลลัพธ์สุดท้าย (time-to-event endpoints) ถูกประเมินด้วย วิธีของ Kaplan-Meier และประมาณมัธยฐานระยะเวลารอดชีวิตด้วยวิธี log-rank test

ผลการศึกษา

ระหว่าง 1 ม.ค. 2553 ถึง 31 ธ.ค. 2558 มีผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการยับยั้งฮอร์โมนเพศชาย (castration-resistant prostate cancer, CRPC) ทั้งหมด 41 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่แสดงอาการในระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายก่อนการวินิจฉัยว่าเป็น CRPC พบว่าค่ามัธยฐานของ Gleason score อยู่ที่ 8 (IQR 1.54) ค่ามัธยฐานของ PSA เมื่อพบว่าเป็น CRPC แล้ว อยู่ที่ 127 ng/ml (IQR 695) มัธยฐานของอายุผู้ป่วยเมื่อรับการวินิจฉัยว่าเป็น CRPC อยู่ที่ 74 (IQR 13) (ตารางที่ 1) ผู้ป่วยทุกรายมีการกระจายไปที่กระดูก การกระจายไปที่อวัยวะอื่น ๆ ไม่มีผลรายงานในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจกแนวทางการรักษาของไทยไม่ได้ส่งตรวจ CT scan เพื่อตรวจหาการแพร่กระจายที่อวัยวะภายในในผู้ป่วยทุกราย จะถือปฏิบัติในรายที่สงสัย ผู้ป่วย 37 รายจาก 41 ราย ได้รับการรักษาด้วย docetaxel ร่วมกับ prednisolone อย่างน้อยหนึ่งครั้ง ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดมีสภาพร่างกายโดยรวมตามเกณฑ์ของ ECOG อยู่ที่ 0-2 ผู้ป่วยอีกสองราย ได้รับการรักษาเพียงประคับประคองตามอาการ อีกหนึ่งรายหลังจากหยุดยา anti-androgen พบว่ายังตอบสนองได้ดี และ

อีกหนึ่งรายได้รับเพียงยา ketoconazole ผู้ป่วยที่ได้รับยา docetaxel ร่วมกับ prednisolone ไปแล้วเกินกว่าสี่รอบ (เกินกว่าสามเดือน) มีทั้งสิ้น 31 รายจากทั้งหมด 37 ราย คิดเป็น 83.8% ข้อมูลการรักษาภายหลังการได้รับเคมีบำบัดสูตรเพรดนิโซโลนแสดงไว้ดังตารางที่ 2 เมื่อประเมินอัตราการตอบสนองของ PSA ตามข้อกำหนดของ PSWG ทั้ง 31 ราย แบ่งเป็น ผลการตอบสนองบางส่วน 21 ราย (ร้อยละ 67.7) ส่วนอีก 7 ราย (ร้อยละ 22.6) ตอบสนองคงที่ และอีก 3 ราย (ร้อยละ 9.7) การดำเนินโรคลุกลาม ผู้ป่วย 6 รายที่ไม่สามารถรับยาต่อเนื่องได้เกินกว่าสี่รอบ เนื่องจากใน 5 รายทนยาไม่ได้แม้ในระยะเริ่มต้น ขนาดยาที่ 60 mg/m² หรือให้เป็น 30-35 mg/m² ทุกสัปดาห์แล้ว ก็ยังมีปัญหาเม็ดเลือดขาวต่ำและ/หรือร่วมกับมีการติดเชื้อรุนแรง อีกรายไม่สามารถให้เคมีบำบัดต่อได้ เนื่องจากทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงจนเกิดภาวะวิกฤต มัธยฐานของจำนวนรอบของการรักษาด้วยยา docetaxel คือ 6 รอบ (95%CI : 6-6) มัธยฐานของระยะเวลารอดชีวิต โดยรวมคือ 15 เดือน (IQR 2.78) (รูปที่ 1) เมื่อติดตามผู้ป่วยถึง 31 ธ.ค. 58 พบว่าผู้ป่วย 14 รายจากทั้งหมด 37 ราย ยังมีชีวิต ภายหลังจากผู้ป่วยหยุดการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรโดซีแทกเซล/เพรดนิโซโลน พบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งสามารถกลับมารับเคมีสูตรนี้ได้อีกและพบการตอบสนอง มีผู้ป่วยเพียงรายเดียวที่ได้รับยามาตรฐานอย่าง abiraterone นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์ตัวแปรอิสระที่ใช้ในการทำนายระยะเวลารอดชีวิตแล้วพบว่า การตอบสนองตามเกณฑ์ของ PCWG เป็นตัวแปรอิสระเพียงตัวเดียว ในขณะที่ยังมีอายุที่มากกว่า 70 ปีและระดับ PSA ที่สูงกว่า 120 ng/ml ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 1:

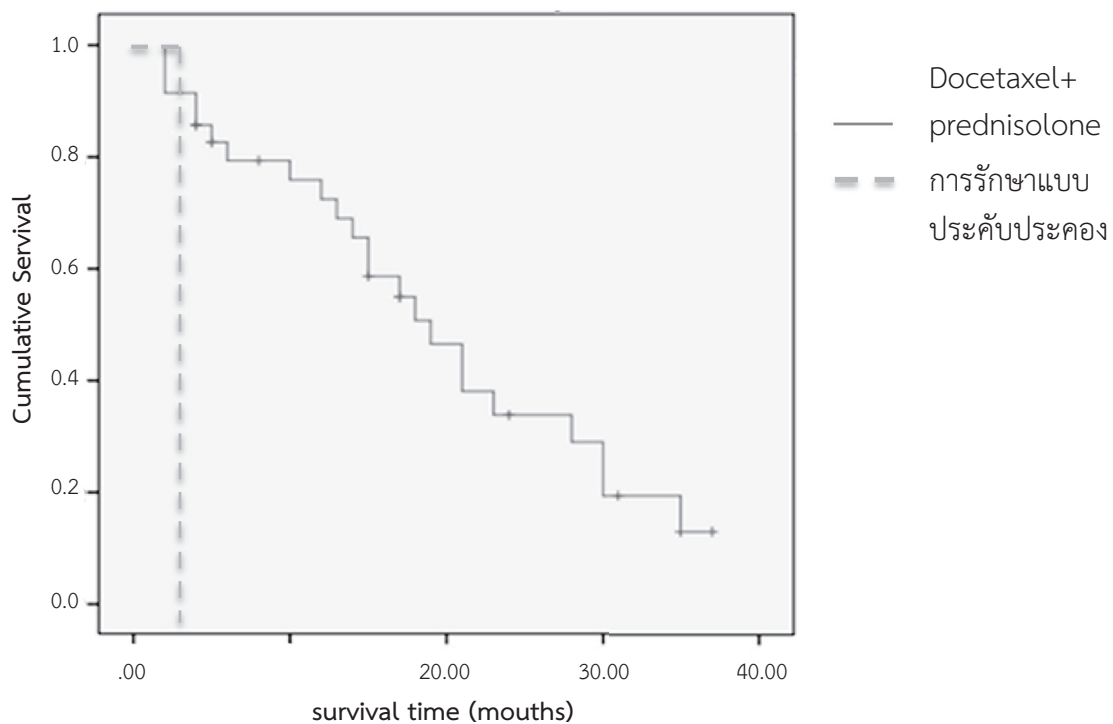
แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการศึกษา

	ค่าเฉลี่ย	มัธยฐาน	IQR	ต่ำสุด - สูงสุด
อายุ (ปี)	71.56	74	13	48-88
PSA (ng/ml)	394.58	127.400	695	0.74-5400
Gleason score	7.9	8	1.54	5-9
ระยะเวลารอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด (docetaxel/prednisolone)	15.04	15.00	2.78	
ระยะเวลารอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาประคับประคอง	3.00	3.00	NA	

ตารางที่ 2:

ข้อมูลการรักษาภายหลังการได้รับเคมีบำบัดสูตรเพรดนิโซโลน

การรักษา	ความถี่	ร้อยละ
ข้อมูลสูญหาย	2	6.06
Abiraterone	4	12.12
Palliative	9	27.27
Docetaxel rechallenge	7	21.21
Ketoconazole	3	9.09
Mitoxantrone	7	21.21
Cyclophosphamide	1	3.03



รูปที่ 1: ภาพแสดงระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วย วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan Meier

วิจารณ์

ผู้ป่วย CRPC ที่ได้รับการรักษาในการศึกษานี้ มีมัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมอยู่ที่ 15 เดือน ซึ่งต่ำกว่าจากผลการศึกษา TAX 327¹⁰ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ docetaxel ทุกสามสัปดาห์ ร่วมกับ prednisolone มีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยอยู่ที่ 18.9 เดือน อย่างไรก็ตามพบว่าลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย CRPC ที่รักษาที่วชิรพยาบาลมีความแตกต่างจากที่รายงานใน TAX 327 ดังนี้ 1) ผู้ป่วย CRPC ที่รักษาที่วชิรพยาบาลมีอายุที่มากกว่า โดยมีมัธยฐานอยู่ที่ 74 ปี เทียบกับ 68 ปี 2) Gleason score ค่อนข้างสูงกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีรายงานผลการตรวจมีค่าเกินกว่า 8 ในขณะที่ตามรายงานของ TAX 327 พบว่า 42% ของผู้ป่วยมีค่าต่ำกว่าหรือเท่ากับ 7 และ 3) มัธยฐานค่า PSA เมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CRPC สูงมากกว่า โดยค่ามัธยฐานของ serum PSA ของผู้ป่วยที่วชิรพยาบาลสูงถึง 127 ng/ml ในขณะที่ของการศึกษา TAX 327 อยู่ที่ 114 ng/ml อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่รักษาในวชิรพยาบาลเมื่อติดตามจนถึงเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลการศึกษา ผู้ป่วย 14 ราย ยังมีชีวิตอยู่ หากติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไปอาจพบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตที่นานใกล้เคียงกันได้ ข้อมูลรายงานย้อนหลังผลการรักษาในผู้ป่วย CRPC ที่ไม่ได้อยู่ในโครงการวิจัยในมนุษย์ระยะที่สามคือของ Schallier และคณะ¹⁸ ให้ข้อมูลผลการรักษาผู้ป่วยในเวชปฏิบัติจริงว่ามีมัธยฐานการรอดชีวิตสูงถึง 18.7 เดือนใกล้เคียงกับของ TAX 327 มาก จำนวนผู้ป่วย 41 รายใกล้เคียงกับการศึกษานี้ ลักษณะพื้นฐานใกล้เคียงกันทั้งค่า Gleason score เมื่อแรกวินิจฉัย และค่า PSA ก่อนรับการรักษาด้วยเคมีบำบัด แต่ผู้ป่วยในรายงานของ Schaller และคณะมีอายุมากกว่า และอัตราการตอบสนองจากการประเมินค่า PSA สูงถึงร้อยละ 73 และผู้ป่วยร้อยละ 24 มีค่า PSA ลดลงมาสู่ระดับปกติ ข้อมูลรายงานย้อนหลังผลการรักษาในผู้ป่วย CRPC ในผู้ป่วยเอเชีย ตามรายงานของ Cho IC และคณะ¹⁹ ซึ่งศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในเกาหลีพบว่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมคือ 16 เดือน ซึ่งใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วยในการศึกษานี้ แม้อัตราการตอบสนองเมื่อประเมินจากค่า PSA ตามเกณฑ์ของ PCWG ประมาณร้อยละ 48.9 ซึ่งน้อยกว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้

อย่างไรก็ตามกลุ่มผู้ป่วยในการศึกษาของเกาหลีมีความเสี่ยงที่น้อยกว่าคืออายุเฉลี่ยน้อยกว่า คือประมาณ 66 ปี

จากการทบทวนวรรณกรรมยังไม่มีข้อมูลยืนยันผลลัพธ์ของการรักษา CRPC ด้วยสูตรยา docetaxel และ prednisolone ว่ามีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยเอเชียกับผู้ป่วยผิวขาว แม้จะมีรายงานถึงความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกันระหว่างคนผิวดำที่มีมีการดำเนินโรคที่เร็วและรุนแรงกว่าคนผิวขาว แต่น่าจะอธิบายได้จากการเข้าถึงการรักษาที่เหมาะสมช้ากว่าในกลุ่มชาวผิวดำ¹⁹ การรักษาภายหลังการได้รับเคมีบำบัดชนิด docetaxel ก็อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตยืนยาวแตกต่างกันได้ ผู้ป่วยในสิทธิโครงการประกันสุขภาพถ้วนหน้าและประกันสังคมส่วนใหญ่ยังเข้าไม่ถึงยารุ่นใหม่ที่มีรายงานประสิทธิภาพในการยืดระยะเวลา การรอดชีวิตภายหลังการไม่ตอบสนองต่อสูตรยา docetaxel/prednisolone ที่มีผลการวิจัยว่ามีประสิทธิภาพในการยืดระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วย CRPC ภายหลัง docetaxel เช่น cabazitaxel, abiraterone และ enzalutamide เนื่องจากมีราคาแพง แต่กระนั้นก็ตามนโยบายที่อนุญาตให้ใช้ยาสูตรนี้ในผู้ป่วย CRPC และเบิกจ่ายเรียกคืนค่ารักษาได้ถือว่ามีประโยชน์มากในการเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็ง CRPC ซึ่งแต่เดิม ไม่มียาใด ๆ ที่มีผลการศึกษายืนยันประสิทธิภาพให้เลือกใช้มากนัก มีข้อสังเกตว่า docetaxel อาจไม่ใช่ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย CRPC ทุกราย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่สูงอายุมาก ๆ และมีโรคทางกายอื่น ๆ ร่วม (comorbidity) ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจเหมาะสมกับยารับประทานอย่าง enzalutamide ที่มีประสิทธิภาพดีและอาการข้างเคียงน้อย นอกจากนี้ข้อกำหนดจากแนวทางการรักษาที่แนะนำให้ผ่านการรักษาด้วย anti-androgen ก่อน และแนะนำให้ทดลอง anti-androgen withdrawal ก่อนสักหนึ่งถึงสองเดือน อาจทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาที่มีประสิทธิภาพล่าช้า แต่กระนั้นก็ตามโดยความเห็นของผู้วิจัยยังสนับสนุนแนวทางการรักษาเช่นนี้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคยาวนานและอาการไม่รุนแรง ปัญหาการรักษาผู้ป่วย CRPC ในเวชปฏิบัติจริงที่ทำให้ผลลัพธ์ไม่เป็นดังคาด อาจเป็นเพราะการติดตามและส่งต่อมาถึงผู้เชี่ยวชาญล่าช้า จนทำให้สภาพร่างกายของผู้ป่วยบกพร่องไปมากหรือผู้ป่วยมีอาการแทรกซ้อน

จากโรคในระยะแพร่กระจาย จนไม่เหมาะสมกับ การรักษาจำเพาะใด ๆ ได้อีก การวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาปัจจัยอิสระที่ส่งผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตผู้ป่วย พบว่าการตอบสนองตามเกณฑ์ของ PCWG เมื่อประเมินจากการตรวจค่า PSA เป็นปัจจัยเดียวที่ใช้ทำนาย จึงชี้บ่งว่าไม่แนะนำให้เคมีบำบัดรักษาต่อ เมื่อไม่พบการตอบสนองหลังจากรับเคมีบำบัดไปแล้วเกินสี่รอบ แม้การศึกษานี้ไม่ได้มีกำลังในการพิสูจน์สมมติฐานนี้ แต่ก็เป็นข้อเสนอที่ควรพิจารณาเพื่อแนะนำให้แพทย์ผู้รักษาพิจารณาให้อิงต่อแนวทางการรักษาอย่างเคร่งครัดเพื่อไม่ให้ผู้ป่วยรับการรักษาที่สูญเปล่า

การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือเป็นการศึกษาย้อนหลัง ข้อมูลรายละเอียดบางส่วนอาจสูญหายทำให้ วิเคราะห์ข้อมูลบางส่วนได้ไม่สมบูรณ์ ระเบียบแนวทางการวินิจฉัยที่มักส่งตรวจเพียง bone scintigraphy อาจทำให้ขาดข้อมูลการกระจายไปสู่อวัยวะภายในอื่น ๆ

สรุป

การให้การรักษาผู้ป่วย CRPC ในเวชปฏิบัติจริงให้ผลการรักษาที่ใกล้เคียงแม้ไม่เท่ากับข้อมูลการรักษาในต่างประเทศ ความตระหนักในการดูแลและส่งต่อผู้ป่วยมาถึงผู้เชี่ยวชาญอย่างทันท่วงที อาจช่วยให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาที่เหมาะสมอย่างทันท่วงทีและอาจส่งผลให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้นในอนาคตที่ยาใหม่ราคาถูกลง ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้มากขึ้น และอาจทำให้ผู้ป่วย CRPC มีชีวิตที่ยืนยาวขึ้นได้

หนังสืออ้างอิง

1. Humphrey PA. Cancers of the male reproductive organs. In: Stewart BW, Wild CP, Editors, World Cancer Report. Lyon: World Health Organization; 2014.
2. สำนักพัฒนาวิชาการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก. กรุงเทพฯ: กรุงเทพฯเวชสาร. 2549.
3. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. Cancer Control. 2006;13(3):158.
4. Cross CK, Shultz D, Malkowicz SB, Huang WC, Whittington R, Tomaszewski JE, et al. Impact of race on prostate-specific antigen outcome after radical prostatectomy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. J Clin Oncol. 2002;20(12):2863-8.
5. Krupski TL, Kwan L, Afifi AA, Litwin MS. Geographic and socioeconomic variation in the treatment of prostate cancer. J Clin Oncol. 2005;23(31):7881-8.
6. Gudmundsson J, Sulem P, Manolescu A, Amundadottir LT, Gudbjartsson D, Helgason A, et al. Genome-wide association study identifies a second prostate cancer susceptibility variant at 8q24. Nat Genet. 2007;39(5):631-7.
7. Yeager M, Orr N, Hayes RB, Jacobs KB, Kraft P, Wacholder S, et al. Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24. Nat Genet. 2007;39(5):645-9.
8. Zheng SL, Sun J, Wiklund F, Smith S, Stattin P, Li G, et al. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. N Engl J Med. 2008;358(9):910-9.
9. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen R, Frame JN, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2014;32(30):3436-48.
10. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351(15):1502-12.
11. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(2):117-24.

12. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. National Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer, version 1,2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Jan;14(1):19-30.
13. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate Cancer. *N Engl Med*. 2011; 364(21):1995-2005.
14. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, Souza P et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013; 368:138-48.
15. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl Med*. 2012;367(13): 1187-97.
16. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014; 371:424-33.
17. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(7):1148-59.
18. Schallier D, Decoster L, Braeckman J, Fontaine C, Degreve J. Docetaxel in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): an observational study in a single institution. *Anticancer Res*. 2012;32(2):633-41
19. Peters N, Armstrong K. Racial differences in prostate cancer treatment outcomes: a systemic review. *Cancer Nurs*. 2005;28(2):108-18.
20. Cho IC, Joung JY, Seo HK, Chung J, Park WS, Lee KH. Treatment outcome of docetaxel plus prednisolone for metastatic castration-resistant prostate cancer in Korea. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(2):251-7.

