

รายงานผู้ป่วย

การตอบสนองของยาอะพาลูทาไมด์ ในการลดขนาดของก้อนมะเร็งต่อมลูกหมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการเหนี่ยวนำให้เป็นหมันในระยะไม่แพร่กระจายของผู้ป่วยที่มีอาการเฉพาะที่มากที่สุดที่ไม่สามารถให้การรักษารักษาเฉพาะที่รายแรกของประเทศไทย

ภาสกร วันชัยจิระบุญ, พ.บ. ว.อายุรศาสตร์ ว.อายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จันทบุรี

Received: April 22, 2021 Revised: May 13, 2021 Accepted: July 2, 2021

บทคัดย่อ

มะเร็งต่อมลูกหมากระยะที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการเหนี่ยวนำให้เป็นหมันระยะไม่แพร่กระจาย อาจจะทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการเนื่องจากก้อนลุกลามไปที่อวัยวะข้างเคียงได้ เช่น อาการปวด อาการปัสสาวะเป็นเลือด การรักษาด้วยยาอะพาลูทาไมด์เป็นการรักษามาตรฐานเพราะมีข้อมูลว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตเพิ่มระยะปลอดการกระจายของโรค แต่ยังไม่มีการรายงานถึงประสิทธิภาพของยาในการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 ในการทำให้ก้อนมะเร็งยุบมากน้อยเพียงใด ทำให้การตัดสินใจนำมาใช้เพื่อลดอาการเฉพาะที่เนื่องจากลุกลามของโรค มีข้อมูลที่ไม่เพียงพอ

รายงานนี้เป็นรายงานผู้ป่วยชายอายุ 82 ปี ที่มีมะเร็งต่อมลูกหมากระยะที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการเหนี่ยวนำให้เป็นหมันระยะไม่แพร่กระจาย และมีอาการเนื่องจากก้อนมะเร็งได้ลุกลามไปอวัยวะข้าง

เคียง คือ อาการปวด อาการปัสสาวะเป็นเลือด และไม่สามารถเดินได้เนื่องจากก้อนลุกลามไปที่กล้ามเนื้อในอุ้งเชิงกราน หลังจากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาได้เพราะว่ากังวลเรื่องผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยรังสีรักษา จึงได้รับการรักษาด้วยยาอะพาลูทาไมด์ หลังได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 4 เดือน พบว่าก้อนมะเร็งยุบลงถึงร้อยละ 42 ทำให้ผู้ป่วยหายจากอาการดังกล่าว ซึ่งถือว่าเป็นการรายงานประสิทธิภาพของยาอะพาลูทาไมด์ในการลดขนาดของก้อนมะเร็งต่อมลูกหมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการเหนี่ยวนำให้เป็นหมันในระยะไม่แพร่กระจายเป็นครั้งแรก และลดอาการจากการลุกลามไปอวัยวะข้างเคียงได้

คำสำคัญ: การทำหมัน, มะเร็งต่อมลูกหมาก, ระยะที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการเหนี่ยวนำให้เป็นหมัน, ยาอะพาลูทาไมด์

CASE REPORT

Symptomatic Response of Apalutamide in Local Treatment Ineligible Non – Metastatic Castration – Resistant Prostate Carcinoma Patients: Thailand's First Report**Passakorn Wanchaijiraboon, M.D. Dip, Thai Board of Internal Medicine****Dip. Thai Board of Medical Oncology**

Department of Medicine, Prapokklao Hospital, Chanthaburi, Thailand

ABSTRACT

Non - metastatic castration - resistant prostate cancer (nmCRPC) may cause local symptoms due to the invasion of the surrounding organs, e.g., pain and hematuria. Apalutamide is one of the current standard treatments owing to the data confirming the increased survival rate and metastatic free survival (MFS). However, no overall response rate of this drug has been reported in Phase 3 clinical trials. Therefore, there were no sufficient data for the clinical justification of this drug on the reduction of the symptoms related to the local invasion of the tumor.

This case report is a study of an 82 - year - old Thai male with nmCRPC presenting the symptoms

of pain, hematuria, and difficulty walking because of the invasion of the bladder and pelvic floor muscles. Radiotherapy could not be applied due to concerns regarding its side effects. The patient was afterward treated with apalutamide. After four months, the tumor was reduced by 42% resulting in the disappearance of the local symptoms. This was the first case report regarding the efficacy of apalutamide in the reduction of the size of nmCRPC in patients with local symptoms.

KEYWORDS: castration, prostatic neoplasms, castration - resistant, apalutamide

บทนำ

มะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer) เป็นมะเร็งที่พบบ่อยในเพศชายในการเจริญเติบโต โดยการรักษาในช่วงที่มีการลุกลามเฉพาะที่หรือที่ต่อมน้ำเหลือง (locally advanced) สามารถรักษาให้หายได้ด้วยการผ่าตัดและอาจจะต้องมีการให้การรักษารังสีรักษา แต่ในกลุ่มที่มีการลุกลามไประบบต่างๆ โดยตำแหน่งที่มะเร็งต่อมลูกหมากแพร่กระจายมากที่สุด คือ กระดูก ดังนั้นการรักษาด้วยการเหนี่ยวนำให้เป็นหมัน (castration) ด้วยการตัดอัณฑะ (bilateral orchidectomy) หรือ การฉีดยากกลุ่ม Gonadotropin - releasing hormone (GnRH) analogue สามารถทำให้ควบคุมโรคได้ แต่เมื่อต่อมาผู้ป่วยที่มีการลุกลามของโรค โดยสามารถตรวจพบได้จากระดับ PSA ที่เพิ่มมากขึ้น ร่วมกับ พบการลุกลามเฉพาะที่หรือมีการแพร่กระจายไปยังที่ต่างๆ ของร่างกาย เช่น ตับ ปอด ท้อง ที่ตรวจพบว่า ระดับเทสโทสเตอโรนในร่างกายอยู่ในระดับต่ำแบบเดียวกับการถูกตัดอัณฑะไปแล้ว (castrate testosterone level ต่ำกว่า 50 ng/mL)¹ เราจะเรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการเหนี่ยวนำให้เป็นหมัน (castration resistance prostate cancer, CRPC) โดยสามารถแบ่งออกได้เป็น แบบแพร่กระจาย (metastatic CRPC, mCRPC) หรือ แบบไม่แพร่กระจาย (non - metastatic CRPC, nmCRPC) สำหรับ nmCRPC มีนิยาม² ว่า 1. มีโรคกลับมาตรงตำแหน่งที่เคยผ่าตัดต่อมลูกหมาก หรือยังมีโรคที่หลงเหลืออยู่หลังจากการรักษาด้วยรังสีรักษา หรือ 2. ไม่พบก้อนมะเร็งต่อมลูกหมากที่ตำแหน่งเดิม ไม่พบต่อมน้ำเหลืองโตจากเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์หรือตรวจด้วยเอ็มอาร์ไอหรือไม่พบการลุกลามไปกระดูกและอวัยวะอื่นๆ ของมะเร็งต่อมลูกหมาก แต่ในงานวิจัยทั่วไปของ nmCRPC มักยึดตามคำนิยามตามแบบที่ 2 และการทำการศึกษานี้ในผู้ป่วย nmCRPC ที่ไม่มีโรคกลับมาตรงตำแหน่งที่เคยผ่าตัดต่อมลูกหมาก หรือยังมีโรคที่หลงเหลืออยู่หลังจากการรักษาด้วยรังสีรักษา

ทั้งนี้การรักษาผู้ป่วย nmCRPC ในอดีตจะเป็นการรักษาด้วยการให้รังสีรักษา แต่ในปัจจุบันมียามุ่งเป้าไปขัดขวางการทำงานของ Androgen receptor (androgen receptor blockage) ได้อย่างมีประสิทธิภาพ คือ

Apalutamide (อะพาลูทาไมด์) โดยในงานวิจัยพบว่า การให้ยา Apalutamide ได้ประโยชน์ในแง่ ระยะเวลาเฉลี่ยการมีชีวิตอยู่โดยที่โรคไม่กระจาย (metastatic free survival, MFS) การรอดชีวิต (overall survival) และการตอบสนองของค่า PSA (PSA response) แต่ไม่พบว่ามีอาการข้างเคียงถึงประสิทธิภาพของยาว่าสามารถทำให้อ่อนมะเร็งต่อมลูกหมากยุบได้มากเท่าใด ทำให้ไม่มีข้อมูลเมื่อต้องตัดสินใจให้การรักษาผู้ป่วยที่มีอาการเนื่องจากก้อนมะเร็งต่อมลูกหมากลุกลามอวัยวะข้างเคียง เช่น ปวด กระเพาะปัสสาวะมีภาวะเลือดออก ดังนั้นรายงานเคสผู้ป่วยรายนี้ คือผู้ป่วยที่ได้รับยา Apalutamide รายแรกของประเทศไทย รวมทั้งเป็นผู้ป่วยที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภพยา Apalutamide ที่ทำให้อ่อนยุบได้อย่างมากซึ่งถือว่าการรายงานประสิทธิภพของยาอะพาลูทาไมด์ ในการลดขนาดของก้อนมะเร็งครั้งแรก หลังจากการตีพิมพ์ของการวิจัยระยะที่ 3

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 82 ปี ปฏิเสธโรคประจำตัวมาโรงพยาบาลด้วยอาการปัสสาวะลำบากมากขึ้นประมาณ 1 ปี ก่อนมาโรงพยาบาล ไม่มีอาการปัสสาวะเป็นเลือด จากการตรวจร่างกายทางทวารหนักพบว่ามี Enlarged prostate gland size 45 gm จะได้รับระดับ PSA (prostatic specific antigen) 15.15 ng/mL และได้รับการตรวจเพื่อวินิจฉัยด้วย TRUS - Bx (transrectal ultrasound with biopsy prostate) ได้ผลชิ้นเนื้อของทั้งต่อมลูกหมากทั้ง 2 ข้าง เป็น Adenocarcinoma, Gleason score 4 + 5 = 9, 70% of the tissue จากผลเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ปอดและช่องท้อง รวมทั้งผล Bone scan ไม่พบว่ามีอาการกระจายของมะเร็งต่อมลูกหมากไปที่ตำแหน่งอื่นๆ ซึ่งศัลยแพทย์ทางเดินปัสสาวะได้แนะนำให้ผู้ป่วยผ่าตัดต่อมลูกหมากออกทั้งหมด (radical prostatectomy) หรือรักษาด้วยรังสีรักษา ร่วมกับการบำบัดด้วยการกีดกันฮอร์โมนแอนโดรเจน (radiotherapy with androgen deprivation treatment) ซึ่งผู้ป่วยปฏิเสธทั้ง 2 วิธีดังกล่าว ดังนั้นผู้ป่วยจึงได้รับการรักษาด้วย Transurethral resection of prostate gland (TURP) ร่วมกับ ตัดอัณฑะทั้ง 2 ข้างออก (bilateral orchidectomy) โดยผลทางพยาธิวิทยาจากการทำ TURP พบว่าเป็น Adenocarcinoma, Gleason score 4 + 4 = 8 (grade

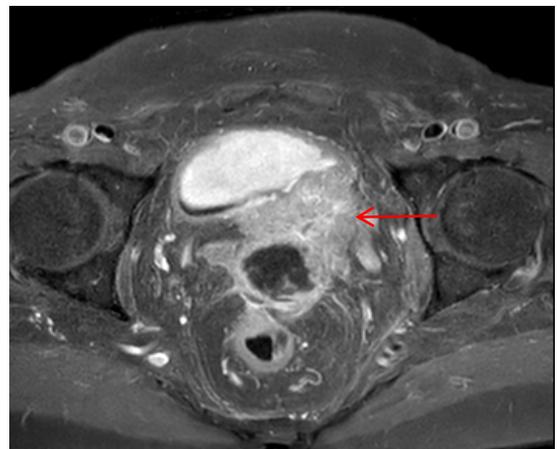
group 4), Malignancy present 80% of the specimens เนื่องจากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น มะเร็งต่อมลูกหมากที่มีความเสี่ยงสูงว่าจะเป็นกลับมาซ้ำ จึงได้รับคำแนะนำให้ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงหลังจกผ่าตัด TURP แล้ว แต่ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาด้วยการฉายรังสี ผู้ป่วยจึงได้รับการรักษาต่อดวยยา Flutamide 600 mg ต่อวัน โดยหลังจากผ่าตัดผู้ป่วยมีค่า PSA 0.058 ng/mL

หลังจากผู้ป่วยทาน Flutamide 600 mg ต่อวัน เป็นเวลา 9 เดือน ค่า PSA เพิ่มขึ้นจาก 0.058 ng/mL เป็น 2.95 ng/mL ร่วมกับผู้ป่วยเริ่มมีอาการปวดบริเวณอุ้งเชิงกรานและลุกเดินได้ลำบาก โดยคำนวณ ค่าการเพิ่มขึ้น 2 เท่าของระดับ PSA (PSA doubling time, PSADT) ได้ 1.4 เดือน (คำนวณจาก 0.058 เป็น 2.95 ng/mL ใน 240 วัน) ผู้ป่วยจึงได้ถูกส่งไปทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอกและช่องท้อง ได้ผลดังนี้ 5.9 x 5.0 x 5.0 cm Prostate tumor with invasion to both seminal vesicles, Both vas deferens, Prostatic urethra, Inferior wall of urinary bladder, Left levator ani muscle และ Left levator ani muscle และไม่พบการแพร่กระจายไปที่ปอด ตับ และต่อมน้ำเหลือง

ผล Bone scan ไม่พบว่า มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่กระดูก ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น มะเร็งต่อมลูกหมากระยะไม่แพร่กระจายที่ไม่ตอบสนองต่อการยับยั้งฮอร์โมนเพศชาย (non - metastatic castration resisted prostate carcinoma) โดยผู้ป่วยมีอาการเฉพาะที่ค่อนข้างมาก คือ อาการปวด ร่วมกับอาการที่ก้าวขาออกเดินได้ลำบาก จึงได้ปรึกษากับทางศัลยแพทย์ระบบทางเดินปัสสาวะพบว่า ไม่สามารถผ่าตัดได้ ดังนั้นแพทย์รังสีรักษาให้การรักษาดวยรังสีรักษา ซึ่งหลังจากให้การรักษาเพียง 1 ครั้งด้วยปริมาณรังสี 2.4 Gy ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกจากกระเพาะปัสสาวะ ทางรังสีรักษาจึงได้หยุดการรักษาด้วยการฉายรังสี เพราะผู้ป่วยปฏิเสธการฉายรังสีรักษา จึงได้พิจารณาการรักษาผู้ป่วยด้วยยา Apalutamide ขนาด 240 มก/วัน หลังจากให้ยาไป 4 เดือนพบว่า ค่า PSA จาก 5.45 mg/mL ลดลงเหลือ 1.53 mg/mL อาการปวดบริเวณอุ้งเชิงกรานและลุกเดินได้ลำบากหายไป ผู้ป่วยสามารถลุกเดินได้ จึงได้ทำ MRI prostate เพื่อประเมินการตอบสนอง พบว่า ก้อนมะเร็งต่อมลูกหมากลดลง จาก 5.0 x 5.0 x 5.9 cm เป็น 3 x 2.6 x 3.4 cm ลดลงร้อยละ 42 (รูปที่ 2) ทั้งนี้ผู้ป่วยไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา Apalutamide เช่น อาการอ่อนเพลีย หรือ ผื่น เป็นต้น



A



B

รูปที่ 1 รูปการตรวจทางรังสีวิทยาบริเวณต่อมลูกหมาก

- รูปเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องบริเวณต่อมลูกหมากแสดง 5.0 x 3.3 cm Prostate tumor with invasion to both seminal vesicles, Both vas deferens, Prostatic urethra, Inferior wall of urinary bladder, Left levator ani muscle และ Left levator ani muscle
- รูปการตรวจทางแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) แสดง ก้อนมะเร็งต่อมลูกหมากที่ลดลง จาก 5.0 x 3.3 cm เป็น 4.4 x 2.9 cm ลดลงร้อยละ 12 หลังจากทานยา Apalutamide

อภิปรายผล

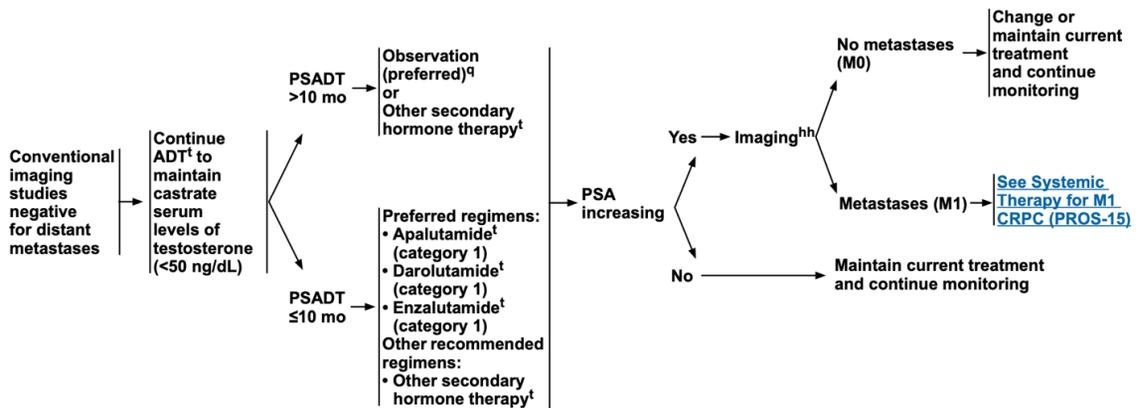
จากข้อมูลหนังสือ Cancer in Thailand ปี 2013 - 2015, มะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งอันดับที่ 4 ของเพศชายทั้งหมด คิดเป็น 7.5 ต่อประชากร 100,000 คน และมีอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น³ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย ตั้งแต่ระยะแรก อาจมีชีวิตรอดได้เป็นระยะเวลายาวนาน ก่อนจะปรากฏโรคในระยะแพร่กระจาย แนวทางการรักษาแบ่งได้ตาม ระยะของโรคและความเสี่ยงจากการประเมินการจำแนก ผลการตรวจชิ้นเนื้อด้วย Gleason score ระดับ PSA ตำแหน่งของการลุกลามของโรค และอายุที่ผู้ป่วยคาดว่าจะมีชีวิตต่อไปเทียบจากประชากรในวัยเดียวกัน เป็นต้น

มะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งที่ฟิงฮอร์โมนเพศชายในการเจริญเติบโต ดังนั้นการรักษาหลักอย่างหนึ่งคือ การที่เหนี่ยวนำให้เป็นหมัน (castration) ซึ่งอาจเกิดได้จากการผ่าตัดเอาอัณฑะออกทั้ง 2 ข้าง หรือการใช้ยาฉีดในกลุ่ม Gonadotropin releasing hormone

(GnRH) analogue ซึ่งอาจจะทำให้คุมโรคได้ในระยะเวลาหนึ่ง เมื่อระยะเวลาผ่านไป จะเกิดการติดต่อการรักษาหรือมีภาวะที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการเหนี่ยวนำให้เป็นหมัน หรือ CRPC ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็น Non - metastatic CRPC (nmCRPC) และ Metastatic CRPC (mCRPC)

สำหรับการรักษาผู้ป่วย nmCRPC ในปัจจุบันมีทางเลือกการรักษา ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากของเครือข่ายมะเร็งครบวงจรรวมอเมริกา NCCN V2 20214 (รูปที่ 2) ขึ้นกับว่าผู้ป่วยมีค่าการเพิ่มขึ้น 2 เท่า ของระดับ PSA (PSA doubling time, PSADT) น้อยหรือว่ามากกว่า 10 เดือน ถ้าเกิดว่า มีน้อยกว่า 10 เดือน จะมีการแนะนำให้ใช้ยาที่ชื่อว่า อะพาลูทาไมด์ (apalutamide) ดารูทาไมด์ (darutamide) และ เอนซาลูทาไมด์ (enzalutamide) หรือว่ายาต้านฮอร์โมนชนิดอื่น ๆ

SYSTEMIC THERAPY FOR M0 CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (CRPC)**



รูปที่ 2 แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก Non - metastatic CRPC จาก NCCN V2 2021⁴

ทั้งนี้ยา Apalutamide ซึ่งถือว่าเป็นยา ที่ออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของตัวรับฮอร์โมนเพศชาย (androgen receptor antagonists) สำหรับประสิทธิภาพของยา Apalutamide ได้มีการทำวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 แบบ สุ่ม Double - blinded ที่ชื่อว่า สะปาตัน (SPARTAN)⁵ โดยเทียบประสิทธิภาพของยา Apalutamide 240 mg วันละ 1 ครั้งร่วมกับการรักษาด้วยการเหนี่ยวนำระดับฮอร์โมนเพศชาย เทียบกับการรักษาด้วยการเหนี่ยวนำระดับฮอร์โมนเพศชาย (antiandrogen treatment, ADT)

โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวน 1,207 คน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมีระยะเวลาเฉลี่ยการมีชีวิตอยู่ โดยที่โรคไม่กระจาย (metastatic free survival, MFS) จากการได้รับยา Apalutamide และ ADT 40.5 เดือน เทียบกับ การรักษาด้วย ADT อย่างเดียว 16.2 เดือน (HR 0.28, p < 0.0001) ทำให้แสดงให้เห็นว่าการให้ยา Apalutamide ลดความเสี่ยงในการแพร่กระจายหรือเสียชีวิตจากมะเร็งได้ถึงร้อยละ 72 โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ในงานวิจัยระยะที่ 3 ดังกล่าวมีเกณฑ์การคัดออกของผู้ป่วย

ที่นำเข้าศึกษา (exclusion criteria)⁷ คือ ผู้ป่วยที่มีอาการเฉพาะที่มากจากก้อนมะเร็งและต้องการการรักษาด้วยวิธีต่างๆ เช่น การผ่าตัด การฉายรังสีรักษา จึงทำให้ไม่มีข้อมูลที่กล่าวถึงประสิทธิภาพการลดขนาดของก้อนมะเร็งต่อมลูกหมากตามการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วยมะเร็งตาม Revised criteria in solid tumor (RECIST) version 1.1⁶ ทำให้ผู้รักษาไม่มีข้อมูลที่สนับสนุนการรักษาผู้ป่วยรายนี้ด้วยยา Apalutamide

สรุป

ดังนั้นการตัดสินใจการรักษาในผู้ป่วยรายนี้ มีข้อมูลที่จำกัดในการรักษาเพราะว่าไม่สามารถผ่าตัดหรือให้การรักษาด้วยรังสีรักษาได้ รวมทั้งการศึกษาในระยะที่ 3 ของยา Apalutamide ไม่มีข้อมูลที่จำเป็นสำหรับผู้ป่วยรายนี้ ผู้รักษาได้ค้นคว้าข้อมูลต่างๆ ไม่พบการรายงานถึงประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา Apalutamide ด้วยการตอบสนองของก้อนมะเร็ง ตั้งแต่ยาได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย ดังนั้นการตัดสินใจรักษาด้วยยา Apalutamide ในผู้ป่วยรายนี้แล้วปรากฏว่าก้อนมะเร็งมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีสามารถลดอาการของผู้ป่วยได้ ถึงแม้ว่าจะได้รับการฉายรังสีรักษา 1 ครั้ง แต่จากปริมาณรังสีที่ได้รับมีขนาดต่ำมากจึงไม่น่ามีผลต่อการยุบของก้อนมะเร็ง ดังนั้นเพื่อเป็นการเผยแพร่ประสิทธิภาพของยา Apalutamide การลดขนาดในผู้ป่วย nmCRPC ที่ไม่สามารถรักษาด้วยการรักษาเฉพาะที่ทั้งการผ่าตัดและรังสีรักษาจึงน่าจะเกิดประโยชน์กับผู้ป่วยรายอื่นๆ ได้ ต่อไป โดยผู้ป่วยรายนี้ถือว่าเป็นผู้ป่วยรายที่ 5 ของโลก และเป็นคนไข้คนแรกของประเทศไทยที่มีการรายงานประสิทธิภาพในการลดขนาดของก้อนมะเร็งต่อมลูกหมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการเหนี่ยวนำให้เป็นหมันในระยะไม่แพร่กระจายของผู้ป่วยที่มีอาการเฉพาะที่มาก

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

เอกสารอ้างอิง

1. 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;1;26: 1148-59.
2. Mateo J, Fizazi K, Gillissen S, Heidenreich A, Perez-Lopez R, Oyen WJG, et al. Managing nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2019; 75:285-93.
3. Imsamran W. Cancer in Thailand Vol.IX, 2013-2015. Bangkok : Cancer Registry Unit, National Cancer Institute; 2015
4. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, et al. NCCN guidelines insights: prostate cancer, version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19:134-43.
5. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(15):1408-18.
6. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228-47.
7. ClinicalTrials.gov Identifier. A study of apalutamide (ARN-509) in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (SPARTAN) [Internet]. 2013 [cited 2021 Apr 30]. Available form: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946204>
8. Rathkopf DE, Morris MJ, Fox JJ, Danila DC, Slovin SF, Hager JH, et al. Phase I study of ARN-509, a novel antiandrogen, in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3525-30.