



ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
Center for Continuing Pharmaceutical Education

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส 1015-1-000-005-08-2561

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ 6 สิงหาคม 2561

วันที่หมดอายุ 5 สิงหาคม 2562

เรื่อง

ยากลุ่ม androgen receptor antagonists สำหรับการรักษาผู้ป่วย prostate cancer

ผู้เขียน

เภสัชกร อาจารย์ ธราธิร์ ศรีจันทร์

Mr. Shi Shaohua

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (CPE)

ชื่อเรื่อง ยากลุ่ม androgen receptor antagonists สำหรับการรักษาผู้ป่วย prostate cancer

ชื่อผู้แต่ง เกสัชกร อาจารย์ ธาราธิร์ ศรีจันทร์ และ Mr. Shi Shaohua

วัตถุประสงค์

หลังจากการอ่านบทความนี้เสร็จสิ้น ผู้อ่านจะ

1. เข้าใจปัจจัยเสี่ยง การกำเนิดของโรค การวินิจฉัย และการรักษาผู้ป่วยโรค prostate cancer เบื้องต้น
2. เข้าใจเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาในกลุ่ม androgen receptor antagonists
3. ได้ข้อมูลทางด้านประสิทธิภาพในการรักษา และอาการข้างเคียงของยาในกลุ่ม androgen receptor antagonists

บทคัดย่อ

Prostate cancer หรือมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นมะเร็งที่สามารถรักษาให้หายได้ด้วยการผ่าตัดและอาจใช้ร่วมกับการฉายรังสีถ้าความรุนแรงของโรคง่ายอยู่ในขั้นที่ 1 หรือ 2 แต่ถ้าโรคมีความรุนแรงถึงขั้นแพร่กระจาย การรักษาจะเป็นแบบประคับประคองด้วยยาเคมีบำบัดซึ่งมีอยู่ 4 กลุ่ม ได้แก่ gonadotropin-releasing hormone agonists, androgen receptor antagonists, taxanes และ androgen synthesis inhibitors เพื่อให้ผู้ป่วยมีชีวิตรยาวนานขึ้นและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ซึ่งในบทความนี้จะมุ่งเน้นการทบทวน ยากลุ่ม androgen receptor antagonists เนื่องจากเป็นกลุ่มยาที่ใช้บ่อย และมียาใหม่ใน generation ที่ 2 ที่ได้รับการอนุมัติให้นำมาใช้รักษาโรคได้ และพบว่ายาดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการยืดอายุผู้ป่วยได้นานขึ้น ยาในกลุ่มนี้จึงเป็นที่น่าสนใจ และข้อมูลในบทความนี้น่าจะมีประโยชน์สำหรับเภสัชกรและผู้ที่มีความเกี่ยวข้องกับโรคนี้

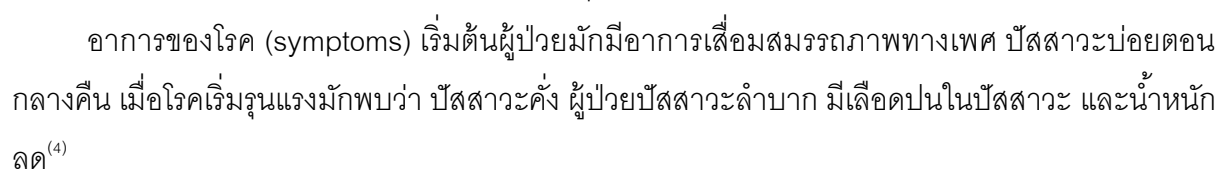
คำสำคัญ

Castration-resistant prostate cancer, flutamide, bicalutamide, enzalutamide

บทนำเกี่ยวกับโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

โรคมะเร็งต่อมลูกหมากเป็น androgen-dependent malignant disease และเป็นมะเร็งชนิดหนึ่งที่พบมากที่สุดในผู้ป่วยมะเร็งเพศชาย ปัจจัยที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคประกอบด้วย อายุ พันธุกรรม (โดยเฉพาะ African American race) และประวัติคนในครอบครัวที่เคยเป็นโรคนี้อีก และปัจจัยที่มีความเสี่ยงในระดับต่ำประกอบด้วย โรคอ้วน โรคเบาหวาน และการสูบบุหรี่⁽¹⁾

การก่อกำเนิดของโรคในผู้ป่วยแต่ละรายอาจแตกต่างกัน ซึ่งเกิดได้จากทั้งความผิดปกติของ multiple genes และการกระตุ้นจากสิ่งแวดล้อม การเจริญเติบโตและการกำเริบของเซลล์ prostate cancer ขึ้นอยู่กับ androgen receptor signaling ซึ่งการกระตุ้น signaling pathway นี้เริ่มต้นจาก hypothalamus หลั่ง gonadotropin-releasing hormone (GnRH) มากระตุ้น pituitary gland ให้หลั่ง luteinizing hormone (LH) ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้น testicular Leydig cells ใน testes ให้ผลิตและปลดปล่อย testosterone ซึ่ง testosterone จะถูก 5 α -reductase ที่อยู่ภายใน androgen-responsive cells เปลี่ยนให้เป็น dihydrotestosterone (DHT) ต่อจากนั้น DHT จะไปจับและกระตุ้น androgen receptors ให้เคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียสของ prostate cell หลังจากนั้น androgen receptors จะไปจับกับ androgen-responsive element แล้วกระตุ้นให้เกิด gene expression และถ้าการกระตุ้นตรงนี้มากเกินไปก็จะทำให้ cancer cell growth และรุกรานการทำงานของอวัยวะดังกล่าว ดังแสดงในรูปที่ 1



การรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก มีทั้งวิธีการผ่าตัด การฉายรังสี และการใช้ยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระยะของโรคที่ผู้ป่วยเป็น ผู้ป่วยใน stage I และ II มีเป้าหมายคือการรักษาโรคให้หาย แต่ผู้ป่วยใน stage III และ IV มีเป้าหมายคือเพื่อชะลอความรุนแรงของโรคและรักษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

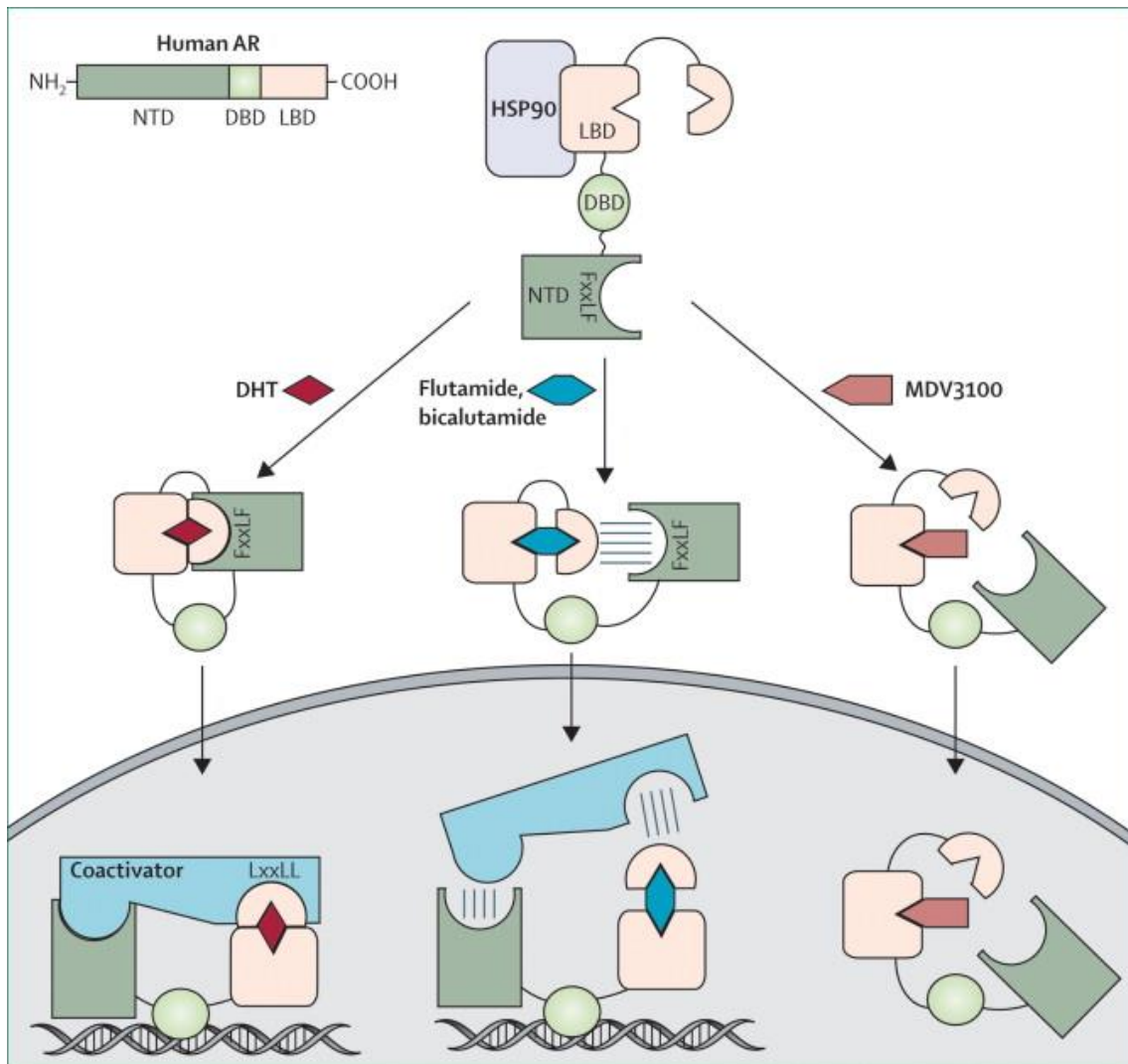
ยาเคมีบำบัดสำหรับการรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมากในปัจจุบันมี 3 กลุ่มหลัก ซึ่งการใช้ยาโดยส่วนใหญ่เริ่มต้นด้วย gonadotropin-releasing hormone agonists และเมื่อเซลล์มะเร็งเกิดการดื้อยาแพทย์จะเพิ่มยากกลุ่ม androgen receptor antagonists หรือ taxanes เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น และนอกจากนี้ยังมียากกลุ่ม androgen synthesis inhibitors ซึ่งเป็นยากกลุ่มใหม่สุดที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคนี้ แต่บทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะยาในกลุ่ม androgen receptor antagonists ซึ่งเป็นยาที่นำมาใช้รักษามะเร็งชนิดนี้ในระยะแพร่กระจายและดื้อต่อการรักษาด้วยยาเดี่ยว⁽²⁾

ยากกลุ่ม androgen receptor antagonists

ในปัจจุบัน ยาในกลุ่มนี้มี 2 generations โดยทั้ง 2 รุ่นมีความแตกต่างกันในเรื่องของการออกฤทธิ์ ยาในรุ่นที่ 1 ประกอบด้วย flutamide (ยาตัวแรกในรุ่นนี้และได้รับอนุมัติในปี 1989), bicalutamide, nilutamide และ glutamide ส่วนยาในรุ่นที่ 2 ได้แก่ enzalutamide (ยาตัวแรกในรุ่นนี้และได้รับอนุมัติในปี 2012) และ apalutamide

เภสัชพลศาสตร์

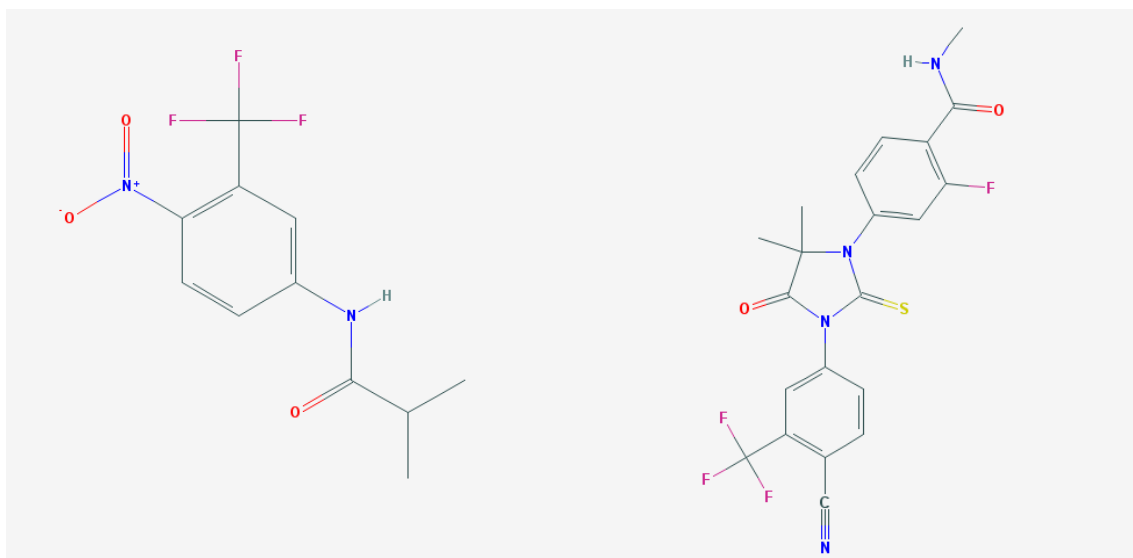
ยาในกลุ่ม androgen receptor antagonists ออกฤทธิ์ด้วยการจับกับ androgen receptor ซึ่งเป็น intracellular receptor โดยแข่งขันกับ dihydrotestosterone ผลของยาคือยับยั้งไม่ให้ androgen receptor จับกับ co-activator เมื่ออยู่ใน nucleus ดังแสดงในรูปที่ 2 ยาจึงมีฤทธิ์ยับยั้งการแสดงออกของ genes ที่ปกติถูกกระตุ้นด้วย receptor ดังกล่าว ดังนั้นยาจึงมีฤทธิ์ลดการเจริญเติบโตของเซลล์และการมีชีวิตรอดของเซลล์ นอกจากนี้ยาในรุ่นที่ 2 (enzalutamide) ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการจับกันระหว่าง androgen receptor และ DNA responsive element อีกด้วย



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ dihydrotestosterone, first generation antiandrogen antagonists และ second generation antiandrogen antagonists โดย AR=androgen receptor, DHT = dihydrotestosterone และ MDV3100 = enzalutamide⁽²⁾

เภสัชจลนศาสตร์

ยาในกลุ่ม androgen receptor antagonists ที่ใช้ในการรักษาโรคในปัจจุบันอยู่ในรูปแบบยารับประทาน โดย flutamide และ bicalutamide อยู่ในรูปยาเม็ด ส่วน enzalutamide อยู่ในรูปแคปซูล ซึ่งในบทความนี้จะกล่าวถึงเพียงแค่ว่าพารามิเตอร์ทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา 3 ชนิดนี้ และยาทั้ง 3 ชนิดเป็น non-steroidal anti-androgen และตัวอย่างโครงสร้างทางเคมีของยาแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ flutamide (ซ้าย) และ enzalutamide (ขวา)⁽⁵⁾

ยา flutamide เมื่อให้ทางการรับประทานขนาด 250 mg มีค่า t_{max} ประมาณ 2 ชั่วโมง มีค่า C_{max} เท่ากับ 0.02 $\mu\text{g/mL}$ โดยค่า C_{max} จะแปรผันตรงกับขนาดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ ยาเกิด presystemic metabolism สูงด้วยเอนไซม์ภายในตับ แล้วได้ 2-hydroxyflutamide ซึ่งเป็น active metabolite และ 3-trifluoromethyl-4-nitroaniline โดย 2-hydroxyflutamide active metabolite จะมีค่า C_{max} เท่ากับ 2.4 $\mu\text{g/mL}$ เมื่อให้ flutamide ขนาด 250mg และมีค่าเฉลี่ยของ area under the plasma concentration time curve (AUC) เท่ากับ 11.4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$ และมีค่าครึ่งชีวิตอยู่ระหว่าง 4.3-21.9 ชั่วโมง ยา flutamide ถูกกำจัดด้วยกระบวนการ hydroxylation และตามด้วย glucuronidation⁽⁶⁾ ขนาดที่แนะนำสำหรับ flutamide คือ 250 mg จำนวน 3 ครั้งต่อวัน และจะให้ความเข้มข้นของ 2-hydroxyflutamide active metabolite ที่คงที่ในกระแสเลือดภายใน 2-4 วัน⁽⁷⁾

ยา Bicalutamide ได้รับการอนุมัติโดย US FDA ในปี 2008 ยาถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหารและอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึม เมื่อให้ยาดังวิธีการรับประทาน ความเข้มข้นของยาสูงสุดในกระแสเลือดจะเกิดขึ้น ณ เวลาประมาณ 48 ชั่วโมง⁽⁸⁾ และความเข้มข้นของยาจะมีค่า steady state ใน 1 เดือนเมื่อให้ยารวันละครั้ง ยา bicalutamide ถูกเมตาบอลิซึมด้วยกระบวนการ oxidation และตามด้วย glucuronidation หลังจากนั้นยาถูกขับออกจากร่างกายทั้งทางปัสสาวะและอุจจาระ อย่างไรก็ตามการกระจายของยาชนิดนี้ในร่างกายมนุษย์ยังไม่ได้มีการศึกษาอย่างชัดเจน แต่รายงานจาก preclinical trial พบว่าความเข้มข้นของยาใน prostate, seminal vesicles, pituitary glands, และใน central nervous system มีระดับต่ำกว่าในเลือดมาก⁽⁹⁾

ยา enzalutamide เมื่อให้แบบรับประทานขนาด 150 -360 mg ยาถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว และมีค่า t_{max} ประมาณ 1 ชั่วโมง ค่า C_{max} ของยาจะเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ให้ ถ้าให้ที่ขนาด 150 mg ยาจะมีค่า C_{max} ประมาณ 3.4 $\mu\text{g/mL}$ และเมื่อให้ยารวันละครั้งความเข้มข้นของยาจะมีค่า steady state ในวันที่ 28 โดยที่

อาหารไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อค่า area under the plasma concentration–time curve แต่อาหารมีผลทำให้ค่า C_{max} ต่ำลงและค่า t_{max} นานขึ้นเล็กน้อย ยาถูกดูดซึมได้อย่างน้อย 84% ของปริมาณที่ได้รับ และสามารถรับประทานได้ทั้งตอนท้องว่างหรือพร้อมกับอาหาร ยากระจายได้ดีใน extravascular compartment โดยมีปริมาณมากกว่า 30 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาส่วนที่อยู่ใน plasma⁽¹⁰⁾ เมื่อเกิดกระบวนการเมตาบอลิซึม ยา enzalutamide ถูกเปลี่ยนเป็น *N*-desmethyl enzalutamide ซึ่งเป็น active form และ carboxylic acid derivative ซึ่งไม่มีความสามารถในการออกฤทธิ์ ยาถูกกำจัดด้วยการเมตาบอลิซึมโดยตับเป็นทางหลัก แล้วถูกขับออกทางไต ยามีค่า elimination half-life ประมาณ 5.8 วัน ดังนั้นความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดระหว่างวันจึงมีค่าค่อนข้างคงที่⁽¹¹⁾

การศึกษาทางคลินิก

ยาในกลุ่ม androgen receptor antagonists ส่วนใหญ่ถูกใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม gonadotropin-releasing hormone agonists เพื่อให้ยามีฤทธิ์ทำให้เกิด complete androgen blockade เพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตของ prostate cancer โดยบทความนี้จะกล่าวถึงประสิทธิภาพของยา 3 ชนิด ดังนี้

Flutamide

จากการศึกษาของ David E. Crawford และคณะ โดยใช้ flutamide ร่วมกับยา leuprolide (gonadotropin-releasing hormone agonists หรือบางครั้งเรียก luteinizing hormone-releasing hormone) เปรียบเทียบกับการใช้ placebo ร่วมกับยา leuprolide ในผู้ป่วย metastatic prostate cancer จำนวน 603 คน ผลพบว่า progression-free survival ในกลุ่มที่ได้รับ leuprolide (1.0 mg/day ทางารฉีดเข้าใต้ผิวหนัง) และ flutamide (ขนาด 250 mg รับประทานจำนวน 3 ครั้งต่อวัน) และในกลุ่มที่ได้รับ leuprolide และ placebo เท่ากับ 16.9 และ 13.9 เดือนตามลำดับ และมีค่า median length of survival เท่ากับ 35.0 และ 27.9 เดือนตามลำดับเดียวกัน อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยโรคที่รุนแรงที่ได้รับ leuprolide และ flutamide มีค่า median length of survival เพียงแค่ 26.4 เดือน และงานวิจัยนี้ยังรายงานด้วยว่า อาการท้องเสียเป็นอาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด และนอกจากนี้ อาการข้างเคียงอื่นๆ ที่พบได้บ่อย ได้แก่ การคลื่นไส้ อาเจียน peripheral edema, gynecomastia และ hot flashes⁽¹²⁾

Flutamide มีข้อบ่งใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม gonadotropin-releasing hormone agonists สำหรับการรักษาผู้ป่วยในระยะ locally confined และ metastatic prostate cancer⁽¹³⁾ ขนาดที่แนะนำเท่ากับ 250 mg จำนวน 3 ครั้งต่อวัน และจากรายงานวิจัยชิ้นหนึ่งพบว่า มีเพียง 20% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดนี้ที่ยังมีกิจกรรมทางเพศนานถึง 7 ปี⁽¹⁴⁾

Bicalutamide

ยาชนิดนี้เป็นยาลำดับที่ 2 ในยารุ่นที่ 1 ที่ได้รับการอนุมัติโดย US FDA และผลการวิจัยของ Paul Schellhammer และคณะ ซึ่งได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพทางด้านการรักษาและความปลอดภัยของ

ยา bicalutamide (ขนาด 50 mg วันละครั้ง) กับ flutamide (ขนาด 250 mg จำนวน 3 ครั้งต่อวัน) โดยใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม luteinizing hormone-releasing hormone analogue (leuprolide acetate ขนาด 7.5 mg ทุก 28 วัน) หรือ aromatase inhibitors (goserelin acetate ขนาด 3.6 mg ทุก 28 วัน) ในผู้ป่วย untreated metastatic prostate cancer ผลพบว่า time to treatment failure ในกลุ่มที่ได้รับ bicalutamide ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ flutamide ซึ่งมีค่าเท่ากับ 42% และ 53% ตามลำดับ แต่การศึกษาทางด้านคุณภาพชีวิต และ subjective response (ตัวอย่างเช่น ระดับความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นในกระดูก และการใช้ยาบรรเทาอาการปวด) ให้ผลเหมือนกันทั้ง 2 กลุ่ม นอกจากนี้งานวิจัยยังพบว่า hazard ratio สำหรับ time to time to treatment failure ในกลุ่มที่ได้รับ goserelin acetate ร่วมกับ antiandrogen เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ leuprolide ร่วมกับ antiandrogen มีค่าเท่ากับ 1.045 อย่างไรก็ตาม hazard ratio สำหรับ time to death ในกลุ่มที่ได้รับ bicalutamide ร่วมกับ leuprolide เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ flutamide ร่วมกับ leuprolide เท่ากับ 0.97 ซึ่งอาจไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอาการท้องเสียพบในกลุ่มที่ได้รับ flutamide ร่วมกับ leuprolide จำนวน 24% ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ bicalutamide ร่วมกับ leuprolide ซึ่งพบจำนวน 10% นอกจากนี้ อาการข้างเคียงอื่นๆ ที่พบทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ การทำงานของตับผิดปกติ และอาการคลื่นไส้อาเจียน⁽¹⁵⁾ ซึ่งแสดงให้เห็นได้ว่า bicalutamide มีข้อดีคือมีประสิทธิภาพในด้านการรักษาเทียบเท่ากับ flutamide แต่ผู้ป่วยสามารถทนต่ออาการข้างเคียงของยา bicalutamide ได้ดีกว่า

ยา bicalutamide มีข้อบ่งใช้ทั้งแบบ complete androgen blockade โดยขนาดที่แนะนำคือ 50 mg/day และการใช้แบบ monotherapy แต่การใช้แบบหลังไม่ค่อยได้รับการยอมรับในวงกว้าง เนื่องจากยา bicalutamide ให้ survival rate ของผู้ป่วยสั้นกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี castration ถึงแม้จะสั้นกว่าเพียงเล็กน้อย โดยขนาดที่แนะนำคือ 150 mg/day⁽¹⁶⁾

Enzalutamide

สำหรับการศึกษาการใช้ enzalutamide ใน clinical trial phase I และ II โดยทดลองใช้ยาตั้งแต่ขนาด 30 ถึง 600 mg/day ในผู้ป่วย metastatic castration-resistant prostate cancer ในประเทศสหรัฐอเมริกา ผลพบว่ายา มีฤทธิ์ antitumor ในทุกขนาด ยาลดระดับ serum prostate-specific antigen โดยมีความสัมพันธ์โดยตรงกับขนาดของยาตั้งแต่ 30 ถึง 150 mg/day และมีผลทำให้เกิด soft tissue regression และไม่พบการกำเริบของโรคในกระดูก ขนาดของยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้เท่ากับ 240 mg/day โดยอาการข้างเคียงที่พบบ่อยคืออาการเหนื่อยล้า (fatigue) ซึ่งมักจะเกิดขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 ซึ่งเป็นเวลาที่ความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดถึงจุดคงที่ และอาการนี้จะลดลงหลังจากหยุดยา 2-4 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย 1 รายเกิดความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าในสมอง (seizure) หลังจากได้รับยาขนาด 360 mg/day⁽¹⁷⁾

สำหรับการศึกษาการใช้ enzalutamide ใน clinical trial phase III โดยทดลองในผู้ป่วย castration-resistant prostate cancer โดยใช้ยาขนาด 160 mg/day และเปรียบเทียบกับ placebo พบว่า

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enzalutamide มีค่า median overall survival เท่ากับ 18.4 เดือน ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่า median overall survival เท่ากับ 13.6 เดือน และในรายละเอียดเพิ่มเติมพบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า prostate-specific antigen ลดลง 50% ในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide มีจำนวน 54% ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo ซึ่งพบเพียง 2% เท่านั้น นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยา enzalutamide ยังมี quality of life response rate ที่สูงกว่ากลุ่มได้รับยาหลอก (48% ต่อ 18%) ส่วนผลด้านอาการไม่พึงประสงค์พบว่ายา enzalutamide ก่อให้เกิดอาการเหนื่อยล้า ท้องเสีย hot flashes และยังพบ seizure แต่พบน้อย (0.6%)⁽¹⁸⁾

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยทั้งในระยะ non-metastatic และ metastatic castration-resistant prostate cancer ระหว่างยา enzalutamide ขนาด 160 mg/day และ bicalutamide ขนาด 50 mg/day โดยผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มยังคงได้รับ androgen deprivation therapy และผลพบว่า progression-free survival (PFS) ในกลุ่มที่ได้รับ enzalutamide และกลุ่มที่ได้รับ bicalutamide มีค่าเท่ากับ 19.4 และ 5.7 เดือนตามลำดับ และพบว่ายา enzalutamide ให้ผลการตอบสนองในด้าน prostate-specific antigen และ radiographic PFS ดีกว่ายา bicalutamide ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจาย⁽¹⁹⁾ จากงานวิจัยนี้ จึงพอจะชี้ให้เห็นได้ว่า enzalutamide มีผลในการชะลอการกำเริบของโรคได้อย่างมีนัยสำคัญทั้งในกลุ่ม non-metastatic และ metastatic castration-resistant prostate cancer และน่าจะมีประสิทธิภาพสูงกว่า bicalutamide

ยา enzalutamide มีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วย metastatic castration-resistant prostate cancer ที่ใช้ยา docetaxel ในการรักษาแล้วแต่ไม่ได้ผล⁽²⁰⁾ แต่ยามีประสิทธิภาพจำกัดในการรักษาผู้ป่วยที่ใช้ docetaxel ร่วมกับ abiraterone (androgen synthesis inhibitors) แล้วไม่ได้ผล ทั้งนี้ น่าจะเนื่องมาจากการเกิด cross-resistance ของเซลล์มะเร็ง⁽²¹⁾

สรุป

ปัจจุบันยังไม่มียาที่สามารถรักษาผู้ป่วย prostate cancer ในระยะแพร่กระจายให้หายขาดจากโรคได้ ยาที่ใช้ในการรักษาเริ่มต้นคือ leuprolide หลังจากโรคดำเนินมาถึงขั้น castration-resistant prostate cancer ควรมีการเพิ่มยา docetaxel หรือยาในกลุ่ม androgen receptor antagonists ซึ่งยาที่นิยมใช้ได้แก่ bicalutamide และ enzalutamide เพื่อยืดอายุของผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ทั้ง first และ second generation androgen receptor antagonists อาจเหนี่ยวนำให้ผู้ป่วยเกิด seizure เนื่องจากฤทธิ์ยับยั้ง GABA_A receptors ในสมอง และอาการข้างเคียงที่พบบ่อยคืออาการท้องเสีย⁽²²⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Perez-Cornago A, Key TJ, Allen NE, et al. Prospective investigation of risk factors for prostate cancer in the UK Biobank cohort study. *BJC*. 2017;117:1562–71.
2. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. *Lancet Oncol*. 2009;10:981–91.
3. Spencer J, Chng W, Hudson E, et al. Prostate specific antigen level and Gleason Score in predicting the stage of newly diagnosed prostate cancer. *Br J Radiol*. 1998;851:1130-5.
4. Hamilton W, Sharp DJ, Peters TJ, et al. Clinical features of prostate cancer before diagnosis: a population-based, case-control study. *British Journal of General Practice*. 2006;56:756–62.
5. NIH. Open chemistry database Maryland U.S. National library of medicine; [cited 2018 May 01]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
6. Katchen B, Buxbaum S. Disposition of a new, nonsteroid, antiandrogen, alpha,alpha,alpha-trifluoro-2-methyl-4'-nitro-m-propionotoluidide (Flutamide), in men following a single oral 200 mg dose. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;41:373-9.
7. Schulz M, Schmoldt A, Donn F, et al. The pharmacokinetics of flutamide and its major metabolites after a single oral dose and during chronic treatment. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;6:633-6.
8. Denis L, Mahler C. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of bicalutamide: defining an active dosing regimen. *Urology* 1996;47:S26-S8.
9. Furr B, Tucker H. The preclinical development of bicalutamide: pharmacodynamics and mechanism of action. *Urology*. 1996;47:13-25.
10. Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res*. 1993;7:1093-5.
11. Gibbons JA, Ouatas T, Krauwinkel W, et al. Clinical pharmacokinetic studies of enzalutamide. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54:1043–55.
12. Crawford DE, Blumenstein BA, Goodman PJ, et al. Leuprolide with and without flutamide in advanced prostate cancer. *Cancer*. 1990;66:1039-44.
13. Helsen C, Broeck TVd, Voet A, et al. Androgen receptor antagonists for prostate cancer therapy. *Endocrine-Related Cancer*. 2014;21:T105–T18.

14. Schroder F, Whelan P, Reijke Td, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *European Urology*. 2004;45:457–64.
15. Schellhammer P, Patterson LA, Sharifi R, et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate cancer. *Urology*. 1995;45:745-52.
16. Tyrrell C, Kaisary A, Iversen P, et al. A randomized comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *European Urology*. 1998;33:447–56.
17. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *Lancet*. 2010;375:1437–46.
18. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187-97.
19. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:2098-106.
20. Ning Y, Pierce W, Maher V, et al. Enzalutamide for treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have previously received docetaxel: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. *Clin Cancer Res*. 2013;19:6067-73.
21. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *European Journal of Cancer*. 2013;50:78–84.
22. Foster W, Car B, Shi H, et al. Drug safety is a barrier to the discovery and development of new androgen receptor antagonists. *Prostate*. 2011;71:480–8.