

## ภาวะเบื่ออาหารและน้ำหนักลดในผู้ป่วยมะเร็ง

โสภณ เรืองดิษฐ์  
ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์

Cancer anorexia-cachexia syndrome

Ruengdit S, Sunpaweravong P.

Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

Songkla Med J 2009;27(6):503-508

### Abstract:

*Nutrition status is an important factor in treatment result in patients who are suffering from cancer. Nowadays we understand that cancer anorexia-cachexia syndrome is not only from poor appetite or inappropriate nutrition intake but also from chemical substances produced from a tumor or a physical reaction or inflammatory response which alters normal body metabolism. Such reactions are referred to as paraneoplastic syndrome, and there have been recent advances in their treatment, based on the patho-*

physiology of the disease. A number of clinical trials aiming to improve this condition resulted in improvements in the outcomes of cancer treatments and focused on both medications and dietary modifications

**Key words:** anorexia, cachexia, cancer

### บทคัดย่อ:

ภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยโรคมะเร็งนั้นมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อผลการรักษาผู้ป่วย ปัจจุบันมีข้อมูลพบว่าสาเหตุของภาวะทุพโภชนาการไม่ได้เกิดจากการที่ผู้ป่วยมีอาการเบื่ออาหาร และรับประทานอาหารได้น้อยลงกว่าปกติเท่านั้น แต่พบว่าร่างกายมีการสร้างสารเคมีต่างๆ ออกมา เป็นเหตุให้กระบวนการทางเมตาบอลิซึมของร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงไป เรียกว่าการนี้ว่าพาราเนอโพลัสติกซินโดรม (paraneoplastic syndrome) ดังนั้น การรักษาภาวะนี้ในปัจจุบันจึงมีการให้ยาตามพยาธิสรีรวิทยา การรักษาด้วยยาและเพิ่มปริมาณสารอาหารและแคลอรีช่วยให้ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งดีขึ้น

**คำสำคัญ:** เบื่ออาหาร, น้ำหนักลด, มะเร็ง

### บทนำ

ภาวะอดอยาก (starvation) คือ ภาวะที่ร่างกายขาดพลังงานเพียงพอเพียงอย่างเดียว ซึ่งร่างกายสามารถปรับภาวะเมตาบอลิซึมของร่างกาย โดยเปลี่ยนมาใช้พลังงานจากไขมันแทน เพื่อป้องกันการสลายโปรตีน และสามารถเปลี่ยนกลับมาเป็นปกติได้หลังจากผู้ป่วยได้รับอาหารที่เพียงพอในภายหลัง

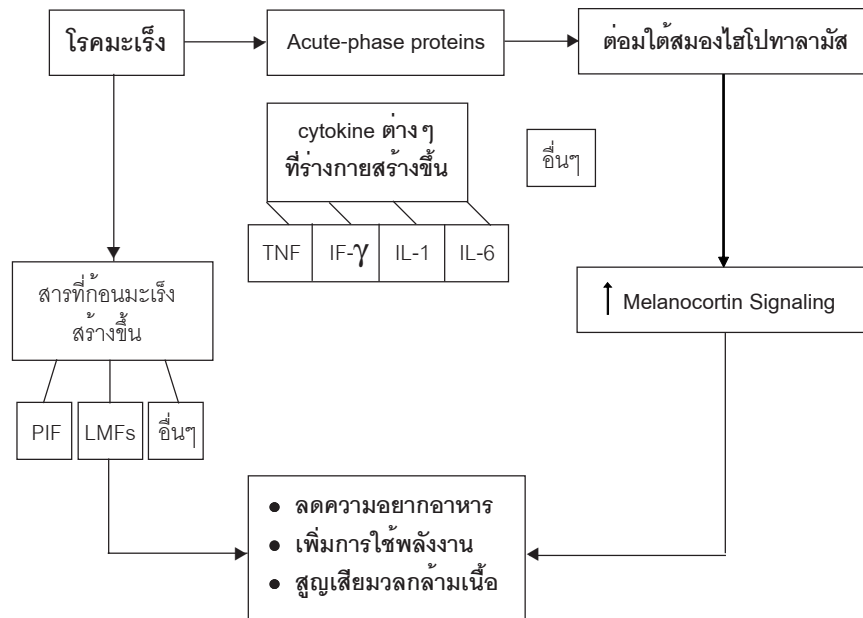
ภาวะน้ำหนักลดจากโรคมะเร็ง (cancer cachexia) เป็นภาวะที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบเรื้อรัง หรือในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็ง ซึ่งมีการกระตุ้นให้เกิดการหลั่งสารเคมีต่างๆ ในร่างกายออกมาเพื่อเป็นการตอบสนองในระยะเฉียบพลัน (acute-phase response) และมีกระบวนการต่างๆ ที่เกิดจากสารเหล่านี้ตามมาภายหลัง (รูปที่ 1)<sup>1-2</sup> ซึ่งไม่สามารถแก้ไขได้โดยการให้สารอาหารที่เพียงพอเพียงอย่างเดียว

คำว่า cachexia มาจากคำในภาษากรีกสองคำ คือ คำว่า kakos ซึ่งหมายถึง สิ่งที่ไม่ดี และคำว่า hexus หมายถึง สภาวะที่เป็นอยู่<sup>3</sup> ในปัจจุบันนี้ยังไม่มีคำจำกัด

ความ และการวินิจฉัยของ cancer cachexia ที่ชัดเจน แต่โดยทั่วไปแล้วมักหมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมะเร็งมีน้ำหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ 5 ของน้ำหนักก่อนป่วยเป็นมะเร็ง นอกจากนี้ยังมีการนำคำอื่นมาช่วยในการวินิจฉัยภาวะน้ำหนักลดในผู้ป่วยมะเร็ง<sup>4</sup> (ตารางที่ 1)

### Cachexia

คือ ภาวะที่ร่างกายมีการสูญเสียทั้งกล้ามเนื้อลายและเซลล์ไขมันอย่างรวดเร็วซึ่งเกิดจากการตอบสนองต่อภาวะการอักเสบ (inflammatory process) ที่เกิดขึ้นในร่างกายซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ผู้ป่วยโรคเรื้อรัง โรคเอดส์ หัวใจล้มเหลวเรื้อรัง โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เป็นต้น<sup>3</sup> ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาพบแพทย์ด้วยอาการน้ำหนักตัวลดลงอย่างต่อเนื่อง เบื่ออาหาร (anorexia) ภาวะผิดปกติของเมตาบอลิซึมของร่างกาย ภาวะอ่อนแรง และภาวะผอมแห้ง (asthenia)



รูปที่ 1 ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะน้ำหนักลดในผู้ป่วยมะเร็ง<sup>1-2</sup>

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะน้ำหนักลด<sup>4</sup>

เกณฑ์	ค่าที่ใช้ประเมิน
น้ำหนักตัวลด	มากกว่าร้อยละ 5
ดัชนีมวลกาย	น้อยกว่า 20 ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 65 ปี น้อยกว่า 22 ในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี
ระดับโปรตีนอัลบูมิน	น้อยกว่า 35 กรัมต่อลิตร
สัดส่วนกล้ามเนื้อที่ปราศจากไขมัน	น้อยกว่าร้อยละ 10
ระดับ cytokine สูงขึ้นมาก เช่น ระดับ C-reactive protein สูงขึ้น	

มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะน้ำหนักตัวลดลงร่วมด้วยทำให้การรักษาได้ผลน้อยลง การรักษาโดยยาเคมีบำบัดของ Eastern Cooperative Oncology Group ในผู้ป่วยมะเร็ง 3,047 ราย มีอุบัติการณ์ของภาวะ

น้ำหนักตัวลดลง 31-87 พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักตัวลดลงก่อนเริ่มการรักษามีอัตราการรอดชีพเฉลี่ยน้อยกว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่มีภาวะดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>5</sup>

พยาธิกำเนิด

ในอดีตเชื่อว่าภาวะน้ำหนักลดในผู้ป่วยโรคมะเร็งเกิดจากการที่ผู้ป่วยรับประทานอาหารไม่ได้จากการเบื่ออาหารและจากฮอร์โมนที่ผิดปกติในการรับประทานอาหาร ทำให้ได้อาหารไม่เพียงพอตามที่ร่างกายต้องการ สุดท้ายผู้ป่วยจึงมีร่างกายที่ผอมลงแต่ในปัจจุบันมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่สามารถรับประทานอาหารได้ตามปกติ แต่ยังมีน้ำหนักตัวที่ลดลงอย่างต่อเนื่องและผอมลงได้ เนื่องจากร่างกายมีการหลั่ง cytokine เพิ่มมากขึ้นเพื่อตอบสนองต่อภาวะการอักเสบของร่างกาย รวมทั้งสารเคมีที่ตัวเองสร้างขึ้นเอง

ทำให้เกิดการสลายโปรตีน และไขมันมากขึ้น<sup>6-7</sup> ตารางที่ 2 เปรียบเทียบลักษณะของภาวะน้ำหนักลดจากโรคมะเร็ง และจากความอดอยาก<sup>8</sup>

**ตารางที่ 2 เปรียบเทียบลักษณะของภาวะน้ำหนักลดจากโรคมะเร็งและความอดอยาก<sup>8</sup>**

ปัจจัยต่างๆ	ภาวะน้ำหนักลด	
	ความอดอยาก	โรคมะเร็ง
พลังงานที่ได้รับ	ลดลง	ลดลงหรือคงที่*
การใช้พลังงาน (ขณะพัก)	ลดลง	เพิ่มขึ้น
ไขมันในร่างกาย	ลดลง	ลดลง
กล้ามเนื้อละลาย	คงที่	ลดลง
ตับ	ลดลง**	เพิ่มขึ้น***

\*มีรายงานว่าในผู้ป่วยมะเร็ง และในสัตว์ทดลองมีการรับประทานอาหารปกติ แต่เชื่อว่ายังไม่เพียงพอเนื่องจากน้ำหนักตัวลดลง

\*\* ตับฝ่อ

\*\*\* ตับโตขึ้นและมีการเผาผลาญพลังงานมากขึ้น

**ปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดภาวะน้ำหนักลดในผู้ป่วยโรคมะเร็ง<sup>1,3</sup> ได้แก่**

1. ปัจจัยจากตัวผู้ป่วยเอง ได้แก่ การหลังสารที่ร่างกายของผู้ป่วยสร้างขึ้น เช่น Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) interleukin-1 และ interleukin-6 interferon gamma, IF- $\gamma$  leukemic inhibitory factor เป็นต้น ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในร่างกาย (รูปที่ 1)

ในคนปกตินั้นการสูญเสียพลังงานขณะพัก (resting energy expenditure) หรืออัตราการเผาผลาญพลังงานพื้นฐานที่ร่างกายต้องใช้ (basal metabolic rate, BMR) อยู่ที่ประมาณร้อยละ 70 และพลังงานที่ใช้ในการทำกิจกรรมต่างๆ ประมาณร้อยละ 25 พลังงานที่ใช้ในการย่อยอาหารประมาณร้อยละ 5 แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักลดจากโรคมะเร็งพบว่า BMR เพิ่มขึ้นมากกว่าคนปกติ โดยผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะน้ำหนักลดจะมีการเผาผลาญ

คาร์โบไฮเดรตเพิ่มขึ้น โดยผู้ป่วยจะมีอัตราการหมุนเวียนของกลูโคส (glucose turn over rate) เพิ่มมากขึ้น แต่มีการนำน้ำตาลไปใช้ได้ลดลง เชื่อว่าเกิดจากการที่ร่างกายมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน ซึ่งภาวะดังกล่าวทำให้ร่างกายรับรู้ว่ายังขาดน้ำตาลที่จะนำไปใช้ให้เกิดพลังงานอยู่ จึงมีการปรับตัวให้มีการสลายน้ำตาล (gluconeogenesis) มากขึ้นจากเดิม

ผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะน้ำหนักลดลงจะมีการเผาผลาญไขมันเพิ่มขึ้นโดยมีการสลายไขมันมากขึ้นและลดการสร้างไขมันใหม่ สุดท้ายทำให้เกิดการสลายเนื้อเยื่อไขมันจำนวนมาก และยังมีส่วน lipoprotein lipase ลดลง ซึ่งเอนไซม์นี้มีหน้าที่ในการนำไขมันชนิด triglyceride ไปใช้ในเซลล์ต่างๆ ทำให้ไม่สามารถที่จะนำไขมันที่ย่อยสลายมาไปใช้ได้ ร่างกายจึงเพิ่มการสลายไขมันมากยิ่งขึ้น

ผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะน้ำหนักลดลงจะมีการเผาผลาญโปรตีน (protein metabolism) ผิดปกติ โดยจะมีอัตราการสร้างโปรตีน (protein synthesis) ของกล้ามเนื้อลดลง และเพิ่มการสลายโปรตีน (protein degradation) มากขึ้น ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งเนื่องจากร่างกายจำเป็นต้องใช้โปรตีนส่วนหนึ่งไปในการเจริญเติบโตของก้อนเนื้องอก และพบว่ามีสารที่เรียกว่า proteolysis-inducing factor (PIF) เพิ่มมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามระดับโปรตีนหมุนเวียนในร่างกายจะมากขึ้นแม้ว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลง เนื่องจากตับจะเพิ่มการสร้างโปรตีนกลุ่มที่มีการตอบสนอง หรือเปลี่ยนแปลงระดับเมื่อร่างกายอยู่ในสภาวะที่เครียด (acute-phase protein response เช่น C-reactive protein, serum amyloid A protein, beta macroglobulin) มากขึ้น

**2. ปัจจัยจากก้อนมะเร็งหรือเนื้องอก**

ได้แก่ เนื้องอกหลังสารเคมีที่มีผลโดยตรงต่อเมตาบอลิซึมของร่างกาย เช่น Lipid mobilizing factor (LMF), proteolysis-inducing factor (PIF) (รูปที่ 1) หรือการมีก้อนไปอุดตันทางเดินอาหารทำให้การรับประทานและการย่อยอาหารผิดปกติไป เป็นต้น

### 3. ปัจจัยจากการรักษา

การรักษาโรคมะเร็งเองก็เป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะน้ำหนักลดในผู้ป่วยมะเร็งได้ ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดทำให้มีการอักเสบของเยื่อผนังทางเดินอาหาร มีอาการคลื่นไส้ รับประทานอาหารไม่ได้ หรือมีการรับรู้อาหารเปลี่ยนแปลงไปทำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้น้อย การฉายแสงทำให้เกิดอาการถ่ายเหลว หรือลำไส้อักเสบตามมา ในบางรายมีการฉายแสงบริเวณต่อมน้ำลาย ทำให้ต่อมน้ำลายแห้ง มีปัญหาในการรับประทานอาหาร การผ่าตัดบางอย่าง เช่น การผ่าตัดกระเพาะอาหาร ซึ่งทำให้ระบบย่อยอาหารเปลี่ยนแปลงไป เป็นต้น

### การรักษาภาวะน้ำหนักลดในผู้ป่วยมะเร็ง

ปัจจุบันการดูแลรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ แบ่งเป็น 3 วิธี ได้แก่

1. การรักษาต้นเหตุ ได้แก่ การรักษาโรคมะเร็งให้หายขาด และการรักษาภาวะแทรกซ้อนจากเนื้องอกนั้นๆ เช่น การผ่าตัด หรือแก้อาการต่างๆ ที่มีผลต่อการดูดซึมทางเดินอาหารจากก่อนเนื้องอก เป็นต้น

2. การให้อาหารที่เหมาะสม ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลใดสนับสนุนว่าการให้อาหารที่มีพลังงานมากขึ้นจะสามารถรักษาภาวะนี้ได้ เพราะว่าสาเหตุในการเกิดไม่ได้มาจากการขาดพลังงานเพียงอย่างเดียวดังได้กล่าวแล้วข้างต้น ดังนั้นผู้ป่วยมะเร็งควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการดูแลเรื่องโภชนาการควบคู่ไปกับการรักษาด้วยวิธีต่างๆ<sup>9</sup>

3. การรักษาโดยใช้ยา ยาที่มีข้อมูลสนับสนุนว่ามีประโยชน์ในการรักษาภาวะน้ำหนักลดในผู้ป่วยมะเร็งที่สำคัญสองชนิด คือ คอร์ติโคสเตียรอยด์ และโปรเจสโตโรน

#### คอร์ติโคสเตียรอยด์

มีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้สเตียรอยด์ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะน้ำหนักลดมานาน โดย

สเตียรอยด์ออกฤทธิ์ที่ hypothalamus และก้านสมอง กระตุ้นความอยากอาหารและยับยั้งการสร้าง cytokine ของก้อนมะเร็งพบว่าสามารถกระตุ้นการอยากอาหารได้ โดยให้ prednisolone (15 มิลลิกรัมต่อวัน) หรือ methyl prednisolone (125 มิลลิกรัมต่อวัน ทางหลอดเลือดดำ) หรือ dexamethasone (3-6 มิลลิกรัมวันละครั้ง) แต่พบว่าการมักดีขึ้นในช่วงแรกของการรักษาเท่านั้น<sup>10-12</sup>

#### โปรเจสโตโรน<sup>13-15</sup>

ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับสเตียรอยด์ มีข้อมูลว่าสามารถเพิ่มน้ำหนักตัวรวมได้อย่างมีนัยสำคัญ ขนาดที่ใช้คือ Megestrol acetate ตั้งแต่ 160-1,600 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งผลการรักษาขึ้นกับขนาดของยา โดยขนาดยาเริ่มต้นคือ 160 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>14</sup> การตอบสนองต่อการรักษามักใช้เวลาประมาณหนึ่งสัปดาห์ ยาในกลุ่มนี้มีอาการข้างเคียงที่ต้องพึงระวังคือการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด เลือดออกทางช่องคลอด บวม นอกจากนี้จาก Cochrane review<sup>15</sup> ในปี พ.ศ. 2551 พบว่า Megestrol acetate เพิ่มการหิวอาหาร และเพิ่มน้ำหนักตัว เหนือกว่ายาหลอกแต่อัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน

มีการนำยาบางชนิดมาลองใช้ แต่ยังไม่มีความสนับสนุนที่ชัดเจนทางคลินิกว่าได้ผลดี เช่น metoclopramide, cyproheptadine และ hydrazine sulphate มีการศึกษาการใช้ melatonin ซึ่งเป็นสารที่สร้างจากต่อม pineal สามารถลดระดับของ TNF- $\alpha$  ได้ การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อนเนื้อ (solid tumor) 100 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ melatonin ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน มีน้ำหนักตัวลดลงน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก<sup>16</sup>

### สรุป

ภาวะน้ำหนักลดในผู้ป่วยมะเร็งยังคงเป็นปัญหาสำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งทุกชนิด และควรได้รับการดูแลไปพร้อมๆ กับการรักษาที่จำเพาะของโรคมะเร็งแต่ละชนิดเสมอ เพื่อให้ได้ผลการ

รักษาที่ดีที่สุด และการรักษาในปัจจุบันนอกเหนือจากการรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้ไม่ว่าการผ่าตัดแก้ไข การใส่สายให้อาหาร การให้สารอาหาร และพลังงานที่เพียงพอแล้ว การรักษาด้วยยาต่างๆ ก็มีบทบาทมากขึ้น แม้ว่าในปัจจุบันข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ใช้ในทางคลินิกยังมีไม่มากนัก แต่ก็ยังมีการศึกษาอย่างต่อเนื่องซึ่งต้องติดตามกันต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. Bossola M, Pacelli F, Tortorelli A, et al. Cancer Cachexia. *Nutr Ther Metabol* 2006;24:64-74.
2. DeBoer MD, Marks DL. Therapy insight: use of melanocortin antagonists in the treatment of cachexia in chronic disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:459-66.
3. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000; 133:622-34.
4. Morley JE, Thomas DR, Wilson MMG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83:735-43.
5. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69:491-7.
6. Bruera E, Sweeney C. Cachexia and asthenia in cancer patients. *Lancet Oncol* 2000;1:138-47.
7. Tisdale MJ. Pathogenesis of cancer cachexia. *J Support Oncol* 2003;1:159-68.
8. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002;52:72-91.
9. Byers T, Nestle M, McTiernan A, et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and

physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2002;52:92-119.

10. Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985;69:751-4.
11. Popiela T, Lucchi R, Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. The Methylprednisolone Female Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1823-9.
12. Willox JC, Corr J, Shaw J, et al. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *Br Med J* 1984;288:27.
13. Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid DJ, et al. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1127-32.
14. Loprinzi CL, Michalak JC, Schaid DJ, et al. Phase III evaluation of four doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. *J Clin Oncol* 1993; 11:762-7.
15. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Chichester: John Wiley & Sons 2008;4.
16. Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, et al. Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? *Eur J Cancer* 1996;32A:1340-3.