

โภชนาการบำบัดสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็ง

จตุรงค์ ตันติมงคลสุข*
นรินทร์ วรวิฑูมิ*

Tantimongkolsuk C, Voravud N. Nutritional support for cancer patients. Chula Med J 1999 Jun; 43(6): 409-26

Cachexia and anorexia are common problems in advanced cancer patients. Although the etiology of this syndrome is not entirely clear, recent investigations delineating the role of cytokines in mediating the cachexia of cancer have increased understanding of the causes of malnutrition in patients with advanced malignant disease. Recent developments have increased understanding of the relationship between nutrition and metabolism in cancer patients. Many patients often required chemotherapy or radiotherapy, or both, in combination with surgery, and these treatments further compromise an already fragile nutritional status and further reduce treatment tolerance. Moreover, weight loss is also a predictor of therapeutic response and prognosis in cancer patients. Nutritional support, including enteral or parenteral nutrition as well as pharmacological approaches to cancer cachexia and anorexia, has been attempted to prevent or reverse host tissue wasting, broaden the spectrum of therapeutic options, improve the clinical course, and ultimately prolong patient survival.

Key words : Cancer Cachexia, Anorexia, Nutritional Support.

Reprint Requested: Voravud N, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. March 15, 1999.

Cancer cachexia

หมายถึงกลุ่มอาการที่มีการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมอย่างซับซ้อน อันประกอบด้วยอาการดังต่อไปนี้คือน้ำหนักลดอย่างมาก เบื่ออาหาร และสูญเสียมวลสารของร่างกาย เนื่องจากการเติบโตของมะเร็ง คำว่า cachexia มาจากภาษากรีก 2 คำคือ kakos และ hexis หมายถึงสภาพที่เลว อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบอุบัติการณ์ของ cancer cachexia และไม่ทราบแน่นอนว่าอุบัติการณ์จะเกี่ยวข้องกับระยะเวลาเกิดโรค ความรุนแรงหรือลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งหรือไม่

อุบัติการณ์

การพบผู้ป่วยมะเร็งน้ำหนักลดลงขณะวินิจฉัยแยกต่างกันไปตามชนิดของโรคมะเร็ง พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 30 ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์และเต้านม จนถึงร้อยละ 85 ในโรคมะเร็งกระเพาะอาหารและตับอ่อน⁽¹⁾ ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดที่วินิจฉัยใหม่ อาจพบว่าผู้ป่วยน้ำหนักลดลงถึงร้อยละ 60 ของผู้ป่วยทั้งหมด⁽¹⁾ และพบน้ำหนักลดลงอย่างน้อยร้อยละ 10 ของน้ำหนักตัวก่อนเจ็บป่วยพบได้ถึงร้อยละ 30 ของผู้ป่วย⁽²⁾

เมื่อมีการใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งจากการศึกษาของ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) พบว่าร้อยละ 54 ของผู้ป่วยมะเร็ง 3047 ราย มีน้ำหนักตัวลดลง การศึกษาอื่น ๆ พบว่าผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร หลอดอาหารและลำไส้ใหญ่ มีอุบัติการณ์ของน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ร้อยละ 51⁽³⁾ 60⁽⁴⁾ และ 66⁽⁵⁾ ตามลำดับ และอาจพบภาวะทุโภชนาการก่อนการผ่าตัด

การศึกษาโดย Curtis และคณะพบว่าผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง มีผู้ป่วยร้อยละ 58 ที่มีน้ำหนักตัวลดลง และร้อยละ 55 เบื่ออาหาร⁽⁶⁾ การศึกษาที่ St. Christopher พบว่าผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายถึงร้อยละ 79 มีน้ำหนักตัวลดลงจากการตรวจร่างกายครั้งแรกก่อนรับตัวไว้รักษา Coyle และคณะกลับพบอุบัติการณ์ของการเบื่อเพียงร้อยละ 8 ในผู้ป่วยมะเร็งที่เป็นมาก

90 ราย⁽⁷⁾ ในทำนองเดียวกันผู้ป่วยมะเร็ง 1103 รายที่เข้าโรงพยาบาลด้วยอาการเจ็บพลันมีอุบัติการณ์ของการเบื่ออาหารน้อยกว่ารายงานต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้น⁽⁸⁾

การศึกษาในประเทศอังกฤษ พบว่าผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้าย 2051 คน มีอาการเบื่ออาหารถึงร้อยละ 78 ของผู้ป่วยทั้งหมด หนึ่งในสามของผู้ป่วยมะเร็งที่เสียชีวิตมีอาการเบื่ออาหารนานกว่า 6 เดือน และร้อยละ 43 เบื่ออาหารนาน 1-6 เดือน ก่อนเสียชีวิต เพียงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีความเครียดจากการเบื่ออาหาร ญาติของผู้ป่วยมักจะกังวลใจต่อการที่ผู้ป่วยเบื่ออาหาร น้ำหนักลด ในขณะที่ผู้ป่วยกลับกังวลใจที่เห็นญาติของตนเกิดความไม่สบายใจในอาการที่ผู้ป่วยเป็น⁽⁹⁾

ลักษณะอาการของ Cancer cachexia

1. น้ำหนักลด

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีเนื้อเยื่อตามร่างกายลดลงทำให้น้ำหนักลดตามมา ผู้ป่วยมักมีน้ำหนักลดในช่วงหนึ่งของการดำเนินโรคโดยเฉพาะช่วงแรกหลังการวินิจฉัยและพบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีน้ำหนักลดเมื่อได้รับการรักษาโรคมะเร็งจะมีชีวิตอยู่รอดยืนยาวกว่า (ตารางที่ 1) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเพื่อให้หายขาดนั้นถ้าหลังการผ่าตัดแล้วยังคงมีน้ำหนักลดอยู่ มักสืบเนื่องมาจากการมีการแพร่กระจายโรคหรือก้อนมะเร็งกลับเป็นซ้ำ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักลดลงมากไม่สามารถทนต่อการรักษาได้ดีเท่ากับผู้ป่วยที่ไม่มีน้ำหนักลด

2. สูญเสียความรู้สึกอยากอาหาร

มีผลให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารลดลง เนื่องมาจาก 2 ประการคือ ประการแรกเกิดการเปลี่ยนแปลงในการรับรู้รสชาติและกลิ่นของอาหาร ในบางรายอาจมีความต้องการพลังงานเพิ่มขึ้นด้วยก็ยิ่งทำให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักลดมากยิ่งขึ้น ประการที่สองก้อนมะเร็งอาจลุกลามระบบทางเดินอาหาร ทำให้ผู้ป่วยเกิดความเจ็บปวด อิ่มเร็ว ทางเดินอาหารอุดตัน หรือคลื่นไส้อาเจียน

3. อ่อนเพลีย

เนื่องมาจากการสูญเสียมวลของร่างกายหรือผล

ข้างเคียงจากการรักษา ทำให้กำลังของกล้ามเนื้อและ
ความสามารถในการทำงานของผู้ป่วยลดลง

และการพบสารบางชนิดในกระแสเลือด ซึ่งเป็นสาเหตุ
สำคัญของ cancer cachexia รายละเอียดดังตารางที่ 1

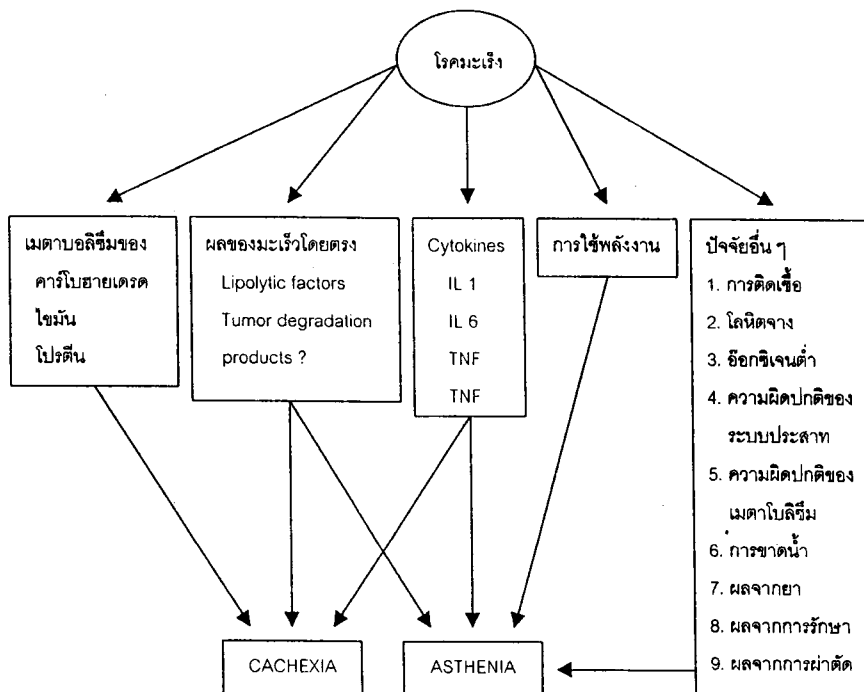
การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของ Cancer cachexia
การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาในผู้ป่วยโรคมะเร็ง
คล้ายกับในภาวะอดอาหารแต่แตกต่างกันที่ความรุนแรง

สาเหตุของ Cancer cachexia เกิดจากหลาย
ปัจจัย แต่สมมุติฐานการเกิดยังไม่ทราบชัดเจน สามารถ
แบ่งสาเหตุออกเป็นหัวข้อได้ดังนี้ (รูปที่ 1)

ตารางที่ 1. อุบัติการณ์ของน้ำหนักลดในผู้ป่วยมะเร็ง และผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามที่รักษาด้วย
ยาเคมีบำบัด

| โรคมะเร็ง | จำนวน ผู้ป่วย | ร้อยละของน้ำหนักลด ภายใน 6 เดือนก่อน | ระยะเวลา รอดชีวิต | ร้อยละของการลดลงของการรอด ชีวิตของผู้ป่วยน้ำหนักลด |
|---|------------------|---|----------------------|---|
| มะเร็งปอดชนิด Non-small-cell lung cancer | 590 | 61 | 20 14 | 30* |
| มะเร็งปอดชนิด Small cell lung cancer | 436 | 57 | 34 27 | 21* |
| มะเร็งลำไส้ใหญ่ | 307 | 54 | 43 21 | 51* |
| มะเร็งเต้านม | 289 | 36 | 70 45 | 36* |
| มะเร็งต่อมลูกหมาก | 78 | 56 | 46 24 | 48* |
| มะเร็งกะเพาะอาหาร | 179 | 83 | 41 27 | 34* |
| มะเร็งตับอ่อน | 111 | 83 | 14 12 | 14 |

หมายเหตุ * P < 0.05



รูปที่ 1. กลไกที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ CACHEXIA และ ASTHENIA ในผู้ป่วยมะเร็ง

1. การเบื่ออาหารจากโรคมะเร็ง

การเบื่ออาหารเนื่องจากมะเร็งมักเกิดในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม แต่อาจเกิดในผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กก็ได้ สมมุติฐานของกลไกการเกิดอาการเบื่ออาหารอาจเป็นจากผลเฉพาะที่จากการกดของก้อนโดยตรง, การเปลี่ยนแปลงของการรับรส หรือการทำงานของ hypothalamus ผิดปกติ

2. การเบื่ออาหารจากการรักษา

ยาเคมีบำบัดหลายชนิดมีผลทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน เยื่อเมือกอักเสบ และระบบทางเดินอาหารทำงานผิดปกติ การฉายแสงก็มีผลข้างเคียงดังกล่าวเหมือนกัน

และอาจเกิดลำไส้ตีบตันได้ การผ่าตัดก็เป็นสาเหตุหนึ่งให้น้ำหนักลดได้จากการเกิดอาการท้องอืดหลังผ่าตัด, ภาวะเมตาบอลิซึมสูง (hypermetabolism) เนื่องจากการติดเชื้อสาเหตุที่สำคัญอีกอันหนึ่งได้แก่ผู้ป่วยที่ต้องงดอาหารหรือจำกัดการรับประทานอาหารเพื่อการวินิจฉัย ผู้ป่วยเหล่านี้มักจะมีปัญหาทุโภชนาการก่อนการรักษาด้วยเคมีบำบัด (ตารางที่ 2)

3. การเบื่ออาหารจากการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมของผู้ป่วย

การเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิซึมที่เปลี่ยนแปลงไปเป็นดังตารางที่ 3

ตารางที่ 2. แสดงความแตกต่างของเมตาบอลิซึมในผู้ป่วยอดอาหารและผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม⁽¹⁰⁾

| | ภาวะอดอาหาร | มะเร็งระยะลุกลาม |
|----------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| อัตราเมตาบอลิซึมพื้นฐาน | ไม่เปลี่ยนแปลงหรือลดลง | ไม่เปลี่ยนแปลงหรือลดลงหรือเพิ่มขึ้น |
| Present of mediators | ไม่เปลี่ยนแปลง | +++ |
| การสร้างยูเรียจากตับ | + | +++ |
| สมดุลงยในไตรเจนเป็นลบ | + | +++ |
| การสร้างกลูโคสใหม่ | + | +++ |
| การสลายโปรตีนจากกล้ามเนื้อ | + | +++ |
| การสร้างโปรตีนของตับ | + | +++ |

ตารางที่ 3. แสดงเมตาบอลิซึมที่ผิดปกติในมนุษย์และสัตว์ที่มีภาวะ cancer cachexia

| สารอาหาร | Clinical parameter | สิ่งตรวจพบ |
|--------------|---------------------------|------------|
| สารน้ำ | ปริมาณน้ำในร่างกายทั้งหมด | เพิ่มขึ้น |
| พลังงาน | สมดุลงยของพลังงาน | ผลลบ |
| | พลังงานสะสม | ลดลง |
| ไขมัน | มวลไขมันของร่างกาย | ลดลง |
| | ระดับไลโปโปรตีนไลเปส | ลดลง |
| | การสลายไขมัน | เพิ่มขึ้น |
| | ระดับไขมันในเลือด | เพิ่มขึ้น |
| คาร์โบไฮเดรต | การสร้างกลูโคสใหม่ | เพิ่มขึ้น |
| | การดื้ออินซูลิน | พบ |
| | การใช้กลูโคสของร่างกาย | เพิ่มขึ้น |

ตารางที่ 3. (ต่อ)

| สารอาหาร | Clinical parameter | สังเกตพบ |
|----------|----------------------------------|-----------|
| โปรตีน | มวลของกล้ามเนื้อ | ลดลง |
| | การสลายโปรตีนจากกล้ามเนื้อ | เพิ่มขึ้น |
| | การปล่อยอะมิโนแอซิดจากกล้ามเนื้อ | เพิ่มขึ้น |
| | การสร้างโปรตีนจากตับ | เพิ่มขึ้น |
| | การขนส่งอะมิโนแอซิดของตับ | เพิ่มขึ้น |
| | สมดุลย์ของไนโตรเจน | ผลลบ |

Knox ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะทุโภชนาการ จำนวน 200 รายโดยใช้เครื่องมือ indirect calorimetry เพื่อวัดการใช้พลังงานในขณะพัก พบว่าปกติจำนวนร้อยละ 41, ลดลงร้อยละ 33 และเพิ่มขึ้นร้อยละ 25 แม้ว่าผู้ป่วยจะไม่มีอัตราเมตาบอลิซึมเพิ่มขึ้นก็สามารถมีน้ำหนักลดและสมดุลย์ของไนโตรเจนเป็นลบได้ทั้ง ๆ ที่ก่อนมะเร็งมีขนาดเล็กและผู้ป่วยสามารถทานอาหารได้ปกติก็ตาม⁽¹³⁾ Fearon ศึกษาถึงการหมุนเวียนของโปรตีน (protein turnover) พบว่าเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 50 ในขณะที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของการใช้พลังงานในขณะพัก⁽¹⁴⁾

เมตาบอลิซึมของกลูโคสมี การเพิ่มการสร้างกลูโคสจากตับและตัวรับเบต้าเซลล์ในตับอ่อนมีความไวต่อกลูโคสลดลงอาจทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะคล้ายกับเบาหวานได้

เมตาบอลิซึมของโปรตีนและกรดอะมิโน ในผู้ป่วยโรคมะเร็งพบว่าการสลายโปรตีนมากกว่าคนปกติ และพบว่าก่อนมะเร็งต้องการกรดอะมิโนในการเจริญเติบโต

เมตาบอลิซึมของไขมัน ผู้ป่วยมะเร็งที่มีน้ำหนักลดมีการสลายไขมัน (lipolysis) มากกว่าปกติ ทำให้มีปริมาณกลีเซอรอล และกรดไขมันหมุนเวียนเพิ่มขึ้น⁽¹²⁾

กลูตามีนกับ Cancer Cachexia

เมตาบอลิซึมของกลูตามีนได้รับความสนใจในการศึกษาอย่างมากเนื่องมาจากเหตุผล 3 ประการ คือ

1. กลูตามีนเป็นแหล่งพลังงานหลักในมะเร็งจำนวนมาก

2. กลูตามีนเป็นกรดอะมิโนที่มีมากในร่างกาย และสลายตัวง่าย

3. การศึกษาในปัจจุบันพบว่ากลูตามีนเป็นกรดอะมิโนจำเป็น (essential amino acid), ก่อนมะเร็งสามารถสกัดกลูตามีนที่ไหลเวียนในกระแสโลหิตมากกว่าอวัยวะอื่นใดในร่างกาย และกลูตามีนมีผลต่ออัตราการเจริญเติบโตของเซลล์การสร้างดีเอ็นเอ การสังเคราะห์โปรตีน และเกี่ยวข้องกับการขนส่ง thymidine หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งว่ากลูตามีนมีบทบาทในการเพิ่มจำนวนของเซลล์

Cytokines: Mediators of Cancer Cachexia

Cytokines เป็นสารที่สร้างจากร่างกายสร้างขึ้นเพื่อตอบสนองต่อมะเร็ง มีผลดังต่อไปนี้

- ลดความอยากอาหาร
- กระตุ้นอัตราเมตาบอลิซึมพื้นฐาน
- กระตุ้นการดูดซึมกลูโคส
- กระตุ้นการเคลื่อนย้ายไขมันและโปรตีนที่สะสมอยู่
- ลดการทำงานของเอ็นไซม์ไลโปโปรตีนไลเปส
- กระตุ้นการปล่อยกรดอะมิโนจากกล้ามเนื้อ
- กระตุ้นการขนส่งกรดอะมิโนในตับ

ตัวอย่างและผลของ cytokines ได้แก่

1. TNF (tumor necrosis factor) ลดการบริโภคอาหาร แต่ผลนี้มีระยะสั้น โดยทั่วไปมีผลอยู่ประมาณ 2 วันและจะกลับเป็นปกติไม่เกินวันที่ 6⁽¹³⁾
2. Interleukin (IL) มีผลลดความอยากอาหารเหมือนกับ TNF แต่มีผลโดยตรงต่อระบบประสาทส่วน

กลาง นอกจากนี้ IL ยังมีผลต่อการคั่งของสารน้ำในร่างกาย ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อหลอดเลือดทำให้มี permeability ของหลอดเลือดฝอยเพิ่มขึ้น

โภชนาการในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

เหตุผล

ภาวะทุโภชนาการ หมายถึงภาวะการขาดสารอาหาร มีผลต่อการเพิ่มอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการตายแต่ถ้าแก้ไขภาวะทุโภชนาการได้ก็สามารถลดอัตราต่าง ๆ เหล่านี้ได้ แม้ว่าจะมีข้อมูลสนับสนุนการแก้ไขภาวะทุโภชนาการในผู้ป่วยโรคมะเร็งเป็นสิ่งจำเป็นแต่ในผู้ป่วยโรคมะเร็งขั้นสุดท้ายก็ยังไม่มีการสนับสนุน จากการสังเกตพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีการสลายมวลสารในร่างกายและต้องได้รับการรักษาด้วยการให้สารอาหาร แม้ว่าจะลดปริมาณการรับประทานอาหารผู้ป่วยเหล่านี้ก็ไม่สามารถจะรักษามวลร่างกายไว้ได้และยังคงมีการดึงกรดอะมิโนจากกล้ามเนื้อและมีการสังเคราะห์กลูโคสจากตับมาใช้ในการเติบโตของก้อนมะเร็ง ดังนั้นเหตุผลในการให้สารอาหารในผู้ป่วยโรคมะเร็งควรคำนึงถึงประโยชน์ของผู้ป่วยมากกว่าที่จะคิดว่ากระตุ้นการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็ง ในทางปฏิบัติทำให้โภชนาการเสริมในผู้ป่วยไม่ควรจะกระทำถ้าก้อนมะเร็งไม่ตอบสนองต่อการรักษา

การตรวจภาวะโภชนาการในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

- ประวัติที่ต้องสอบถามเพิ่มเติมได้แก่ ความอยากอาหาร, ชนิดของอาหารที่ชอบ และน้ำหนักที่ลดลง
- การตรวจร่างกาย พยายามหาอาการแสดงเฉพาะของการขาดสารอาหารและวิตามิน, วัดน้ำหนัก ส่วนสูง และความหนาของชั้นผิวหนัง (skinfold thickness)
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ตรวจหาระดับไนโตรเจน, นับจำนวนลิพิดไฮด์และทดสอบหาความไวต่อแอนติเจนทางผิวหนัง เพื่อตรวจสอบระบบภูมิคุ้มกัน, ระดับอัลบูมินและ

ทรานเฟอร์รินในเลือด, ค่าดัชนีเม็ดเลือดแดง (red blood cell indices), ระดับน้ำตาลในเลือดเพื่อหาภาวะน้ำตาลต่ำอินซูลิน, ระดับ BUN เพื่อดูการทำงานของไต และการตรวจเลือดเพื่อดูการทำงานของตับ

โภชนาการและการเติบโตของมะเร็ง

ความคิดที่ว่า การให้สารอาหารแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็ง จะกระตุ้นให้ก้อนมะเร็งเจริญเติบโตนั้น มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าอาหารที่อุดมด้วยโปรตีนจะกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งเติบโต ในขณะที่ถ้าให้อาหารที่ขาดโปรตีนจะลดการเติบโตของเซลล์มะเร็ง การศึกษาในมนุษย์ทำโดย Baron และคณะในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและคอที่ทุโภชนาการและยังไม่ได้รับการรักษาจำนวน 14 ราย นำมาแบ่งเป็นกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้ TPN เป็นเวลา 3 ถึง 17 วัน แล้ววิเคราะห์หาวัฏจักรเซลล์ของเซลล์ (cell-cycle kinetics) โดยใช้ flow cytometry พบว่ากลุ่มที่ได้ TPN มีเปอร์เซ็นต์ของเซลล์ hyperdiploid cells ในเนื้อเยื่อมะเร็งเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุม จากการศึกษาในสมมุติฐานได้ว่าถ้าผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อเซลล์ที่อยู่ในวัฏจักรของเซลล์ อาจทำลายเซลล์มะเร็งได้ดีกว่า⁽¹⁴⁾

การให้สารอาหารทางลำไส้ (Enteral Nutrition) ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

การให้อาหารทางลำไส้เป็นวิธีที่นิยมใช้ในการให้สารอาหารในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีการทำงานของลำไส้ปกติ การให้อาหารทางลำไส้มีประโยชน์เหนือกว่า TPN ดังนี้

- คงสภาพปริมาณเยื่อลำไส้และการทำงานของเอนไซม์ต่าง ๆ
- สนับสนุนการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในลำไส้
- คงสภาพการทำงานของ gut mucosal barrier
- รักษาสมดุลของ microflora ในลำไส้
- เพิ่มผลการรักษาหลังให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดและการฉายรังสี

การให้สารอาหารทางหลอดเลือด (TPN) ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

ข้อแนะนำทั่วไป

การให้ TPN ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต้องพิจารณาให้ละเอียดถี่ถ้วน ปัจจุบันเป็นที่กระจ่างชัดแล้วว่า TPN ให้ประโยชน์เฉพาะผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการคัดเลือกและผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับประโยชน์เพียงเล็กน้อยจากการให้ TPN นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจเพิ่มผลแทรกซ้อนมากขึ้น อย่างไรก็ตามปัจจัยสำคัญที่ต้องพิจารณาก็คือการตอบสนองต่อการรักษาของก้อนมะเร็ง

ข้อบ่งชี้เฉพาะสำหรับการให้ TPN ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

1. ผู้ป่วยที่มีรูทะลุระหว่างลำไส้และผิวหนัง

(enterocutaneous fistulas)

enterocutaneous fistulas มีโอกาสเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่ของระบบทางเดินอาหาร ถ้าผู้ป่วยได้รับสารอาหารทางลำไส้จะทำให้มีช่องเหลวออกมาจาก fistula มากยิ่งขึ้น TPN มีบทบาทสำคัญในการเพิ่มการปิดเองของ fistula แม้ว่า fistula จะมีสาเหตุมาจากการฉายแสงก็ตามก็สามารถปิดได้เองแต่ในอัตราที่ช้ากว่า นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ต้องผ่าตัดปิด fistula ถ้าได้รับ TPN จะสามารถทนต่อการผ่าตัดได้ดีกว่า

2. ผู้ป่วยที่มีภาวะตับวาย

ผู้ป่วยโรคมะเร็งอาจเกิดภาวะตับวายได้หลังจากการผ่าตัดหรือจากยาเคมีบำบัด เมื่อตับถูกทำลายร่วมกับมีเลือดไหลลัดจากระบบ portal เข้าสู่ระบบ systemic ทำให้ระดับกรดอะมิโนในเลือดเปลี่ยนแปลงโดยมีอัตราส่วนระดับ aromatic chain ต่อ branched chain เพิ่มขึ้นกรดอะมิโนแอโรติก (aromatic amino acid) มีคุณสมบัติเป็น neurotransmitter ปลอมและสามารถผ่าน blood brain barrier ได้ ทำให้เกิดภาวะสมองเสื่อมจากตับ (hepatic encephalopathy) การให้สารละลายที่มี branched chain amino acids อาจช่วยให้ภาวะสมองเสื่อม (encephalopathy) ดีขึ้น

3. ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย

การให้ TPN ที่มีปริมาณกรดอะมิโนจำเป็น อยู่มาก อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน เนื่องจากร่างกายสามารถหมุนเวียนไนโตรเจนกลับคืนไปสร้างเป็นกรดอะมิโนไม่จำเป็นทำให้ระดับ BUN ไม่เพิ่มขึ้นรวดเร็ว แต่ถ้าผู้ป่วยเกิดภาวะเมตาบอลิซึมสูงและกำลังทำการล้างไตอยู่จะไม่ได้รับประโยชน์จากการให้ essential amino acids แนะนำให้สารละลายที่มีสูตรกรดอะมิโนมาตรฐานสมดุลย์ก็พอ

4. ผู้ป่วยที่เกิดลำไส้เล็กอักเสบจากการฉายแสงหรือยาเคมีบำบัด

ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงบริเวณช่องท้องและอุ้งเชิงกรานอาจเกิดภาวะลำไส้และเยื่อเมือกอักเสบที่รุนแรงและเป็นเวลานานจนเกิดภาวะทุโภชนาการ ควรได้รับ TPN จนกว่าลำไส้อักเสบจะดีขึ้นและควรงดการให้ยาเคมีบำบัด จนกว่าภาวะทุโภชนาการจะหายไป

ผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาด้วยรังสีอาจเกิดภาวะทุโภชนาการได้เนื่องจากได้รับสารอาหารไม่เพียงพอหรือไม่สามารถรับประทานอาหารได้ ผลข้างเคียงจากรังสีรักษาได้แก่ เบื่ออาหาร, คลื่นไส้อาเจียน, เยื่อเมือกอักเสบ, กลืนอาหารลำบากหรืออุจจาระร่วงได้ การให้ TPN มีข้อบ่งชี้ในรายที่การทำงานของลำไส้ผิดปกติรุนแรง แต่ถ้าสามารถให้ทาง enteral ได้ควรพิจารณาทางนี้ก่อน

5. การให้ TPN ก่อนและหลังการผ่าตัด

การให้ TPN ก่อนการผ่าตัดซึ่งศึกษาโดย Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group⁽¹⁶⁾ เป็นการศึกษาแบบเปรียบเทียบและไปข้างหน้า ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ต้องรักษาด้วยการผ่าตัดจำนวนมาก กว่า 3,500 ราย มาเลือกสุ่มเพื่อให้ TPN ก่อนการผ่าตัดอย่างน้อย 7 วัน โดยให้พลังงานมากกว่าความต้องการปกติ 1,000 แคลอรี พบว่าไม่มีผลต่ออัตราการอยู่รอดทั้งในระยะสั้นและระยะยาว, การติดเชื้อเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับ TPN แต่การหายของบาดแผลในผู้ป่วยที่มีภาวะทุโภชนาการรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับ TPN จะดีกว่า

กลุ่มที่ไม่ได้ จากการศึกษาแสดงให้เห็นชัดเจนว่าการให้ TPN ก่อนการผ่าตัดมีประโยชน์เฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะทุโภชนาการรุนแรง ข้อห้ามในการให้ TPN ได้แก่ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดฉุกเฉินและผู้ป่วยที่มีภาวะทุโภชนาการไม่รุนแรง

การให้ TPN ก่อนและหลังการผ่าตัด Fan และคณะ⁽¹⁶⁾ พบว่าในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้รับการผ่าตัดตับ (hepatectomy) การให้ TPN มีประโยชน์ในการลดการติดเชื้อหลังผ่าตัดและลดการใช้ยาขับปัสสาวะลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ แต่ Brennan และคณะ⁽¹⁷⁾ พบว่าการให้ TPN หลังการผ่าตัดในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดตับอ่อนมีอัตราการเกิดฝีในช่องท้อง, เยื่อช่องท้องอักเสบและลำไส้อุดตันเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นจึงไม่ควรให้ TPN ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดตับอ่อน แนะนำให้อาหารทาง jejunostomy แทน โดยสรุปข้อบ่งชี้ของการให้ TPN มีดังตารางที่ 4

6. ผู้ป่วยที่มีภาวะ Short bowel syndrome

ผู้ป่วยโรคมะเร็งมีโอกาสที่จะเกิดภาวะ short bowel syndrome เนื่องมาจากการผ่าตัดลำไส้หลายครั้งหรือจากการผ่าตัดลำไส้ขาดเลือด (infarcted bowel) ส่วนใหญ่ผู้ป่วยเหล่านี้มักจะหายขาดจากโรคมะเร็งหรือมี

อัตราการรอดชีวิตยาวนานซึ่งจะต้องได้รับ TPN ที่บ้าน ในระยะยาวผู้ป่วยเหล่านี้จะเกิดปัญหาการติดเชื้อและ bone demineralization การศึกษาโดย Wilmore⁽¹⁸⁾ เมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่าถ้าให้ glutamine และ growth hormone ร่วมกับการให้อาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง และ ไขมันต่ำ ทางการรับประทานสามารถเพิ่มการดูดซึมสารอาหารจากลำไส้, ลดปริมาณอุจจาระ และลดความต้องการ TPN ลงได้ถึงร้อยละ 50

ส่วนประกอบของสูตร TPN

สารละลาย TPN เป็นสารละลาย hyperosmolar และให้พลังงาน 1 กิโลแคลอรีต่อ 1 ซีซี. โดยทั่ว ๆ ไปผู้ป่วยจะได้รับปริมาณ 2- 2.5 ลิตรต่อวัน หรือ 2,000 - 2,500 กิโลแคลอรีต่อวัน (ตารางที่ 5) ต้องให้ผ่านทาง central venous catheter เพื่อป้องกันการเกิดเส้นเลือดดำตีบ (venous sclerosis) ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจหาปริมาณน้ำตาล, เกลือแร่ และการทำงานของตับอย่างสม่ำเสมอระหว่างการให้ TPN และต้องเฝ้าระวังมิให้เกิดภาวะโปตัสเซียมต่ำ หรือ ฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ (ซึ่งภาวะนี้อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้มากกว่าการเกิดโปตัสเซียมต่ำ)

ตารางที่ 4. ข้อบ่งชี้ของการให้ TPN

| รูปแบบการให้ | ข้อบ่งชี้ | ข้อห้าม |
|--------------------------------|--|--|
| ให้ระยะสั้นในรพ. (7-10 วัน) | <ul style="list-style-type: none"> ภาวะทุโภชนาการรุนแรงและโรคมะเร็งตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด | <ul style="list-style-type: none"> ภาวะโภชนาการดีหรือทุโภชนาการเล็กน้อย โรคมะเร็งลุกลามเร็วหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วยระยะสุดท้ายซึ่งไม่มีการรักษาต่อไป |
| ให้ระยะยาวในรพ. หรือที่บ้าน | <ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้อาหารทางลำไส้ได้และโรคมะเร็งตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะทุโภชนาการและกำลังได้รับการรักษาโรคมะเร็ง เพื่อดูการตอบสนองหรือถ้าไม่ได้รับการรักษาผู้ป่วยสามารถมีชีวิตอยู่ได้นานกว่า 6 - 12 เดือน | <ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยระยะสุดท้ายซึ่งไม่มีการรักษาต่อไป มะเร็งลุกลามเร็วและไม่ตอบสนองต่อการรักษา |

ตารางที่ 5. ส่วนประกอบของสารอาหารมาตรฐานที่ให้ทางหลอดเลือดดำ

| | | |
|------------|------------------------------------|-----------------------------|
| ปริมาณ | 10 % AMINO ACID SOLUTION | 500 ml |
| | 50 % DEXTROSE SOLUTION | 500 mL |
| | FAT EMULSION | - |
| | ELECTROLYTES + VITAMINS + MINERALS | 50 mL |
| | TOTAL VOLUME | 1,050 mL |
| ส่วนประกอบ | AMINO ACIDS | 50 Gm |
| | DEXTROSE | 250 Gm |
| | TOTAL N | 50/6.25 = 8 Gm |
| | DEXTROSE (KCAL) | 250 X 3.4 kcal/g = 840 kcal |
| | MOSM/L | 2,000 |

หมายเหตุ Fat emulsion ให้ในรูปของ 10 % ปริมาณ 500 ซีซี โดยให้ 2 - 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และให้แต่ละครั้งนานเกินกว่า 6 - 8 ชั่วโมง เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด hypertriglyceride

ผลแทรกซ้อนจากการให้ TPN

ผลแทรกซ้อนจากการให้ TPN มีรายละเอียดพร้อมทั้งการรักษาดังตารางที่ 6 ความพร้อมของทีมโภชนาการอันได้แก่ แพทย์, พยาบาล, เภสัชกร และนัก

โภชนาการ รวมทั้งความก้าวหน้าของเทคโนโลยีและการเฝ้าระวังติดตามในผู้ป่วยที่ได้รับ TPN สามารถจะลดผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นเหล่านี้ได้

ตารางที่ 6. ผลแทรกซ้อนที่เกิดจากการให้ TPN

| ผลแทรกซ้อน | สาเหตุ | การรักษา |
|--|--|---|
| MECHANICAL | | |
| • PNEUMOTHORAX | เจาะเข้าไปใน visceral pleura | ทำ CXR. ซ้ำและใส่ ICD. เมื่อจำเป็น |
| • SUBCLAVIAN ARTERY INJURY | แทงเข็มเข้าเส้นเลือดแดง Subclavian | CXR., ติดตาม vital signs |
| • AIR EMBOLISM | อุดตันเข้าหลอดเลือดดำหรือหัวใจซีกขวา | ให้ผู้ป่วยนอนตะแคงซ้ายแล้วดูดลม |
| • CATHETER EMBOLIZATION | ปลายสายขาดขณะดึงสายออก | - |
| • VENOUS THROMBOSIS | เกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดจากสาย | ให้ heparin |
| • CATHETER MALPOSITION | ปลายสายเข้าไปในเส้นเลือดดำ -(jugular vein) | ใส่สายใหม่อาศัย fluoroscopy |
| METABOLIC | | |
| • HYPERGLYCEMIA | ให้กลูโคสมากเกินไปหรือรับไม่ได้ | ลดกลูโคสและให้อินซูลิน |
| • HYPOGLYCEMIA | หยุดให้ TPN ทันที | ให้ 50 % กลูโคส, ติดตามระดับน้ำตาลในเลือด |
| • CARBON DIOXIDE RETENTION | ได้พลังงานจากกลูโคสมากเกินไป | ลดกลูโคส, เพิ่มโซเดียม |
| • HYPERGLYCEMIC, HYPEROSMOLAR NONKETOTIC COMA (HHNC) | ภาวะขาดน้ำจากปัสสาวะออกมาก | หยุด TPN, ให้อินซูลิน |

ตารางที่ 6. (ต่อ)

| ผลแทรกซ้อน | สาเหตุ | การรักษา |
|-------------------------------------|--|------------------------------|
| • HYPERCHLOREMIC METABOLIC ACIDOSIS | ให้คลอไรด์มากเกินไป | ให้ Na, K ในรูปเกลือ acetate |
| • AZOTEMIA | ให้กรดอะมิโนมากและให้พลังงานไม่พอ | ลดกรดอะมิโน, เพิ่มกลูโคส |
| • ESSENTIAL FATTY ACID DEFICIENCY | ให้กรดไขมันจำเป็นไม่พอ | เพิ่มไขมัน |
| • HYPERTRIGLYCERIDEMIA | ให้ไขมันเร็วเกินไป | ลดอัตราการให้ไขมัน |
| • HYPOPHOSPHATEMIA | ให้เกลือแร่ไม่เพียงพอ | เพิ่มเกลือแร่ |
| • แคลเซียมต่ำ | ให้เกลือแร่ไม่เพียงพอ | เพิ่มเกลือแร่ |
| • แมกนีเซียมต่ำ | ให้เกลือแร่ไม่เพียงพอ | เพิ่มเกลือแร่ |
| • โปตัสเซียมต่ำ | ให้เกลือแร่ไม่เพียงพอ | เพิ่มเกลือแร่ |
| • เลือดออก | ขาดวิตามินเค | ให้วิตามินเค |
| การติดเชื้อ | | |
| • ติดเชื้อที่ปลายสาย | ติดเชื้อที่ปลายสาย | ถอดสายออก, ให้ยาปฏิชีวนะ |
| • ติดเชื้อที่ผิวหนัง | แบคทีเรียที่ผิวหนังในตำแหน่งที่แทงเข็ม | ถอดสายออก, ทำความสะอาดแผล |

ผลต่อการทำงานของระบบทางเดินอาหารในระหว่างการให้ TPN

ควรระวังความเข้าใจผิดที่ว่าการทำงานของลำไส้ไม่ใช่สิ่งสำคัญในผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤต เนื่องจากเมื่อลำไส้ไม่ได้ถูกใช้งานในระหว่างการอดอาหารหรือการได้รับเฉพาะ TPN อาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงการทำงานอย่างมากมายอันได้แก่ เกิดการเปลี่ยนแปลงของเชื้อแบคทีเรียปกติในลำไส้ (normal flora) ระบบภูมิคุ้มกันของลำไส้เสียไป และการสูญเสีย mucosal barrier ดังนั้นการคงการทำงานของลำไส้ในผู้ป่วยโรคเริมที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ สามารถลดการติดเชื้อแทรกซ้อนและระบบการทำงานของอวัยวะล้มเหลวได้

การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับ TPN พบว่าเมื่อลำไส้ไม่ได้ถูกใช้งานจะเกิด villous atrophy สูญเสีย mucosal barrier, มีการเปลี่ยนแปลงของ microflora และมีการเกิดลวดของเชื้อแบคทีเรียจากลำไส้เข้าสู่ต่อมน้ำเหลือง mesenteric ในสัตว์ทดลองเหล่านี้ถ้าลองให้ยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีร่วมด้วยพบว่าอัตราการตายสูงขึ้น ดังนั้น TPN อาจทำให้ผลแทรกซ้อนจากการติดเชื้อที่มาจากลำไส้เพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับอาหารผ่านทางลำไส้

การเพิ่มประสิทธิภาพในการให้สารอาหาร บทบาทของการเคลื่อนไหวร่างกาย

ผู้ป่วยโรคเริมเริงควรได้รับการแนะนำให้ออกกำลังกาย เคลื่อนไหวร่างกาย เนื่องจากจากการออกกำลังกายทำให้เพิ่มการทำงานของระบบ aerobic กระตุ้นให้กล้ามเนื้อดึงกรดอะมิโนเข้าสู่เซลล์มากขึ้นและลดการสลายโปรตีน (proteolysis) แต่การออกกำลังกายอย่างหนักยังไม่แน่ชัดว่าสามารถเพิ่ม anabolism ได้ในผู้ป่วยโรคเริมเริงที่มีภาวะทุโภชนาการ

การใช้ยาและฮอร์โมน

1. ยา

1.1) Corticosteroids เป็นยาที่ยอมรับและใช้การอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยเริมเริงระยะสุดท้าย ยามีผลเพิ่ม sense of well being และอาจช่วยลดอาการเบื่ออาหาร⁽¹⁹⁻²¹⁾ มีการศึกษาโดยการให้ corticosteroids ชนิดต่าง ๆ กัน โดยให้ขนาดต่ำและแบ่งให้วันละ 3 - 4 ครั้ง เทียบกับยาหลอกพบว่า corticosteroids มีผลเพิ่มการอยากรับประทานอาหารและลดอาการปวดในระยะเวลาสั้น (ประมาณ 4 สัปดาห์) โดยไม่มีผลต่อก่อนเริมเริง, น้ำหนัก

หรือเพิ่มอัตราการรอดชีวิต กลไกการออกฤทธิ์ของยายังไม่ทราบชัดเจนเชื่อว่าเป็นผลเนื่องมาจากการยับยั้งเมตาบอลิซึมของ prostaglandin การใช้ยา corticosteroids ไม่ว่าจะในรูปแบบใดก็ให้ผลในการรักษาใกล้เคียงกันและผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน (ผลข้างเคียงที่พบได้แก่ อ่อนเพลีย, สับสน, กระดูกพรุน และภูมิคุ้มกันลดลง) ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอเกี่ยวกับชนิดของยา, ขนาดยา, วิธีบริหารยา หรือระยะเวลาการให้ยา สรุปดังตารางที่ 7

acetate เทียบกับยาหลอกพบว่ามีผลเพิ่มความอยากอาหาร, เพิ่มน้ำหนักตัว และภาวะโภชนาการดีขึ้น แต่ไม่มีผลกับอัตราการรอดชีวิต การเพิ่มน้ำหนักตัวเนื่องมาจากการเพิ่มการสะสมของไขมันในร่างกายและเพิ่มของสารน้ำนอกเซลล์ กลไกการออกฤทธิ์ของ megestrol acetate ยังไม่ทราบแน่ชัด แม้ว่า megestrol acetate จะเป็นฮอร์โมนสเตียรอยด์ชนิดหนึ่ง แต่ก็ไม่ทราบว่ากลไกจะเป็นแบบสเตียรอยด์หรือไม่ อย่างไรก็ตามก็ไม่พบผลข้างเคียงเช่น

ตารางที่ 7. แสดงรูปแบบ ขนาดยา การบริหารยา และประสิทธิภาพในการรักษาของยา corticosteroids เมื่อเทียบกับยาหลอก⁽²²⁻²⁵⁾

| ชื่อยา | ขนาดและการบริหารยา | ประสิทธิภาพการรักษา |
|---------------------|--|---------------------|
| Prednisolone | 5 มก. รับประทาน วันละ 3 ครั้ง | 38 % |
| Dexamethasone | 0.75 - 1.5 มก. รับประทาน วันละ 4 ครั้ง | 41 % |
| Methyl prednisolone | 16 มก. รับประทาน วันละ 2 ครั้ง | - |

1.2) Progestational drugs จากรายงานการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งชนิดตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมนโดยการใช้ยาอนุพันธ์ของ progesterone พบว่ามีผลเพิ่มน้ำหนักของผู้ป่วยทั้งที่ก่อนมะเร็งตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁶⁻²⁹⁾ ทำให้มีการศึกษาจำนวนมากในการใช้ยา megestrol acetate สำหรับรักษาภาวะ cachexia และภาวะเบื่ออาหารในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม โดยให้ megestrol

การติดเชื้องวยโอกาส, แผลในกระเพาะอาหาร, ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ และอาการขาดฮอร์โมนสเตียรอยด์ ในผู้ป่วยที่ใช้ยา megestrol acetate ผลข้างเคียงของยา megestrol acetate ได้แก่ บวม, เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ, ประจำเดือนมากระปริดกระปรอย และลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือด ตัวอย่างการศึกษาการใช้ megestrol acetate ในผู้ป่วยโรคมะเร็งแสดงในตารางที่ 8⁽³⁰⁻³⁴⁾

ตารางที่ 8. แสดงการศึกษาผลของยา Megestrol acetate ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

| ผู้ศึกษา | จำนวนผู้ป่วย (คน) | | ขนาดยา (มิลลิกรัม/วัน) | ประสิทธิภาพในการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา megestrol acetate |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------------|---|
| | ที่ได้รับยา megestrol | ที่ได้รับยาหลอก | | |
| Bruera et al. ⁽²³⁾ | 40 | 40 | 480 | 90 % |
| Loprinzi et al. ⁽³⁶⁾ | 67 | 66 | 800 | 16 % |
| Schmoll et al. ⁽³⁰⁾ | 15 | 8 | 480 | 40 % |
| | 11 | - | 960 | 54 % |
| Heckmayr and | 33 | - | 160 | 80 % |
| Gatzeneier ⁽³¹⁾ | 33 | - | 480 | - |
| Feliu et al. ⁽³²⁾ | 66 | - | 240 | 32 % |
| Splinter et al. ⁽³³⁾ | 1176 | - | 480 | 32 % |

1.3) Cyproheptadine เป็นยาในกลุ่มแอนตี้ฮิสตามีนที่มีคุณสมบัติ antiserotonergic จากการศึกษาของ Kardinal และคณะ⁽²⁹⁾ ในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามจำนวน 295 ราย โดยให้ยา cyproheptadine 8 มิลลิกรัม วันละสามครั้งเทียบกับยาหลอก พบว่ายา cyproheptadine สามารถกระตุ้นให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารเพิ่มขึ้น แต่ไม่สามารถป้องกันการลดลงของน้ำหนักได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การศึกษาต่อมาในระยะหลังพบว่า cyproheptadine ไม่ได้ช่วยเพิ่มการอยากอาหารอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1.4) Hydrazine sulfate^(35,36) การศึกษาในหนูทดลองพบว่า hydrazine sulfate มีผลยับยั้ง gluconeogenesis ที่ตับและยับยั้งการออกฤทธิ์ของ TNF. การศึกษาในปัจจุบันในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับ hydrazine sulfate 60 – 180 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับยาหลอกพบว่าผลในการรักษาภาวะเบื่ออาหาร, การสูญเสียน้ำหนัก และการตอบสนองต่อการรักษาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^(37,38)

1.5) Cannabinoids เป็นที่ทราบกันดีว่ากัญชามีฤทธิ์ในการกระตุ้นการอยากอาหารและเพิ่มน้ำหนัก สารประกอบที่สำคัญในกัญชาที่มีผลนี้คือ delta-nine-tetrahydrocannabinol (THC)⁽³⁹⁻⁴¹⁾ การศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลามโดยใช้ขนาดยา THC. ตั้งแต่ 2.5 - 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 4 - 6 สัปดาห์ พบว่าสามารถกระตุ้นการอยากอาหารได้เล็กน้อย แต่ผู้ป่วยยังคงมีน้ำหนักลดลงเนื่องจากการศึกษาที่ยังทำในผู้ป่วยจำนวนน้อย ดังนั้นประโยชน์ของ THC. ยังต้องได้รับการศึกษาต่อไป⁽⁴²⁾

1.6) Pentoxifylline เป็นยาที่ใช้ในการรักษา intermittent claudication พบว่าสามารถลดการทำงานของ TNF. ได้ในมนุษย์และหนูทดลอง คาดว่าอาจจะมีบทบาทในการรักษาภาวะ cachexia-anorexia syndrome มีการศึกษาโดยให้ pentoxifylline 400 มิลลิกรัม วันละสามครั้ง พบว่ามีผลลด TNF. และเพิ่ม sense of well being และเพิ่มการอยากอาหาร^(43,44) แต่บางรายงานกลับไม่ได้ผลเช่นนี้ เนื่องจากขนาดผู้ป่วยที่ศึกษาแล้วยังน้อยเกินไป ดังนั้น

การใช้ pentoxifylline ในทางคลินิกจะต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติมก่อน

1.7) Eicosapentaenoic acid (EPA) เป็นกรดไขมันชนิด polyunsaturated ชนิดหนึ่งสามารถยับยั้งสารที่เพิ่มการสลายไขมันในร่างกายที่สร้างมาจากเซลล์มะเร็งและยับยั้งการเกิดภาวะ cachexia ในสัตว์ทดลอง การศึกษาเบื้องต้นพบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการสลายโปรตีนจากเซลล์และยับยั้งการสลายไขมันกล้ามเนื้อในสัตว์ทดลอง⁽⁴⁵⁾ แต่การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต้องได้รับการศึกษาต่อ

1.8) Non steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDS) มีการศึกษาในหนูทดลองพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง prostaglandins กับการเติบโตของเซลล์มะเร็ง จึงมีการศึกษาถึงผลของยา NSAIDS ต่อการเติบโตของเซลล์มะเร็งและภาวะ cachexia ในหนูทดลอง โดยการใช้ยา NSAIDS เช่น indomethacin, Ibuprofen และ aspirin พบว่าสามารถยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งและภาวะ cachexia ได้^(46,47) การศึกษานำร่องในการใช้ megestrol acetate 480 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ ibuprofen 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน ในการรักษาภาวะ cachexia ในผู้ป่วยมะเร็งของระบบทางเดินอาหารจำนวน 15 ราย โดย McMillan และคณะพบว่าสามารถเพิ่มน้ำหนักตัวและลดปริมาณ C- reactive protein ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁴⁸⁾ Eicosanoids อาจเป็นปัจจัยที่สำคัญในการเติบโตของเซลล์มะเร็ง การแพร่กระจายและการเกิดภาวะ cachexia Lundholm K และคณะศึกษาผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายและมีภาวะทุโภชนาร่วมด้วยจำนวน 135 ราย โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มคือกลุ่มที่หนึ่งได้รับยาหลอก กลุ่มที่สองได้รับ predni-solone 10 มิลลิกรัมรับประทานเช้าและเย็น และกลุ่มที่สามได้รับ indomethacin 50 มิลลิกรัมรับประทานเช้าและเย็นจนกระทั่งเสียชีวิต พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ prednisolone และ indomethacin มี Karnofsky index อยู่ในระดับเดิม ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกลดลง ผู้ป่วยที่ได้รับ prednisolone หรือ indomethacin มีชีวิตอยู่ได้ยืนยาวกว่าและใช้ขนาดของยาระงับอาการปวดน้อยกว่า กลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษา

นี่ยืนยันว่าการยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin ด้วย prednisolone และ indomethacin มีประโยชน์ในการรักษา ประคับประคองในผู้ป่วยมะเร็งที่เป็นมากและยังช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น⁽⁴⁹⁾

โดยสรุปยา megestrol acetate เป็นยาที่มีประโยชน์ในการรักษาภาวะ cachexia ในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามหลายชนิด โดยเฉพาะผู้ที่ชีวิตอยู่ได้หลาย ๆ เดือน ขนาดยาควรเริ่มที่ 160 มิลลิกรัมต่อวันและค่อยเพิ่มขนาดยาขึ้นตามการตอบสนองของผู้ป่วย corticosteroids เป็นยาที่นิยมใช้ในผู้ป่วยที่มีชีวิตอยู่ไม่นานเนื่องจากยามีผลเพียงระยะสั้น ข้อดีของยาคือราคาถูกลง โดยทั่วไปมักจะแนะนำให้ใช้ dexamethasone 4 มิลลิกรัมต่อวันแล้วค่อยเพิ่มขนาดยาขึ้น สำหรับยาที่เหลือจากการศึกษายังไม่มีผลชัดเจนในการรักษาเมื่อเทียบกับยาหลอกและราคาแพงมาก

2. ฮอริโมน

2.1) อินซูลิน เป็น anabolic hormone ที่สำคัญในร่างกายมีบทบาทในการดึงกรดอะมิโนแอสิดเข้าสู่เซลล์และสร้างโปรตีน การใช้อินซูลินในการรักษาพบว่าสามารถกระตุ้นการรับประทานเพิ่มขึ้นและสะสมไนโตรเจนในร่างกายโดยไม่พบว่ามีภาวะกระตุ้นการเติบโตของเซลล์มะเร็งเมื่อให้อินซูลินร่วมกับกลูตามีนในสัตว์ทดลองที่มีเนื้องอกที่ได้รับ TPN พบว่าสามารถรักษาน้ำหนักตัวและลดการเติบโตของเนื้องอกได้⁽⁹⁾

2.2) growth hormone (GH) ในคนปกติสามารถเพิ่มน้ำหนักร่างกายได้แต่ผลการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งยังไม่ทราบแน่นอน ในหนูที่มีเนื้องอกแล้วได้รับ GH พบว่าน้ำหนักเพิ่มขึ้นและการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันดีขึ้น⁽⁹⁾ จำเป็นจะต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลต่อการเติบโตของเนื้องอกก่อนที่จะนำมาใช้ทางคลินิก

การให้ glutamine และ arginine

กลูตามีนเป็นกรดอะมิโนชนิดไม่จำเป็น (non-essential amino acid) ไม่พบในอาหารแต่สามารถ

สังเคราะห์ขึ้นในร่างกายโดยอาศัยกรดอะมิโนชนิดอื่นเป็นสารตั้งต้น เนื่องจากกลูตามีนไม่ค่อยคงสภาพและมีอายุสั้นจึงไม่มีการใส่กลูตามีนในสูตรสารอาหาร มีหลายการศึกษาพบว่า การเพิ่มกลูตามีนในสารอาหารอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคมะเร็งได้แก่ การศึกษาที่หนึ่งในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดที่ได้รับการเปลี่ยนไขกระดูกแล้วมีการให้ L- glutamine ปริมาณ 0.57 กรัมต่อน้ำหนักหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์พบว่าสมดุลง่ายในโตรเจนดีขึ้น, อัตราการติดเชื้อลดลง, น้ำคั่งในร่างกายน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับและการอยู่โรงพยาบาลสั้นกว่า การศึกษาที่สองเมื่อไม่นานมานี้พบว่า การให้ TPN ที่มีกลูตามีนอยู่ด้วยสามารถป้องกันการเพิ่มของ permeability ของเยื่อทางเดินอาหารได้ การศึกษาที่สามโดย Van der Hulst และคณะ⁽⁵⁰⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วยหลังได้รับการผ่าตัดแล้วได้รับ TPN 2 ชนิดคือได้ TPN สูตรมาตรฐานกับ TPN ที่มีกลูตามีนอยู่เป็นเวลา 14 วัน แล้วนำผู้ป่วยไปทำการตัดเนื้อเยื่อลำไส้เล็กส่วนต้นตรวจก่อนและหลังได้รับ TPN พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความสูงของ villi และ permeability ของทางเดินอาหารในกลุ่มที่ได้รับ TPN ที่มีกลูตามีนอยู่ ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีการสูญเสียความสูงของ villi และมีการเพิ่มของ permeability ของทางเดินอาหาร

Arginine มีคุณสมบัติเป็น immunomodulator อาจมีประโยชน์เป็นสารอาหารเสริมในผู้ป่วยโรคมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามคงต้องศึกษาถึงบทบาทที่แน่นอนของ glutamine และ arginine ให้ชัดเจนก่อนที่จะนำมาใช้ในผู้ป่วย

เทคนิคในการให้สารอาหาร⁽⁵¹⁾

1. Transnasal (nasogastric and nasoduodenal) feeding catheters

นิยมให้สารอาหารทางลำไส้ผ่านทางสายยางที่สอดผ่านรูจมูกไปยังกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัม การนำสารอาหารผ่านกระเพาะอาหารมีข้อดีคือสามารถกระตุ้นการทำงานของตับอ่อนและการหลั่งน้ำดี, สารหลังจากกระเพาะอาหารช่วยเจือจางสารอาหารให้มีความเข้มข้นลดลงและลดการเกิดอุจจาระร่วง ข้อเสียที่

สำคัญคือถ้ามีการช้อนของอาหารจากกระเพาะอาหารจะทำให้สำลักอาหารลงสู่หลอดลมเกิดปอดอักเสบตามมาได้ มักเกิดขึ้นบ่อยในผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัวหรือเป็นอัมพาต การใส่สายยางลงไปสู่ลำไส้เล็กดูโอดินัมส่วนที่ 4 (nasoduodenal) สามารถลดการช้อนและสำลักอาหารลงสู่หลอดลม

2. Gastrostomy tube feedings

การเจาะกระเพาะอาหารเพื่อให้อาหารทาง gastrostomy ควรพิจารณาทำในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับ enteral feeding เป็นเวลานานหรือผู้ป่วยมะเร็งของศีรษะและคอหรือหลอดอาหารที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ มีวิธีทำได้ 2 วิธีคือ วิธีแรกอาศัยการผ่าตัดเพื่อวางสายจากกระเพาะอาหารผ่านออกมาทางผนังหน้าท้อง วิธีที่สองอาศัยการส่องกล้องจากทางปากไปยังกระเพาะอาหารแล้วส่องไฟเพื่อบอกตำแหน่งของกระเพาะอาหาร จากนั้นสอดสายผ่านผิวหนังบริเวณหน้าท้องเข้าไปยังกระเพาะอาหาร ข้อดีของวิธีนี้คือใช้เพียงยาชาเฉพาะที่ ไม่ต้องอาศัยยาสลบ ข้อห้ามในการทำได้แก่ ไม่สามารถผ่านกล้องลงไปยังกระเพาะอาหารหรือไม่สามารถเห็นกระเพาะอาหาร และกระเพาะอาหารไม่ขยายตัว มีน้ำในช่องท้อง ติดเชื้อในช่องท้องและการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

3. Jejunostomy tube feedings

นิยมทำในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดช่องท้องส่วนบน และต้องได้รับการให้อาหารทางสายยางต่ออีกเป็นเวลานาน โดยใส่สายยางจากลำไส้เล็กส่วนเจจูนัมทะลุออกมาทางผิวหนังบริเวณหน้าท้องภายหลังการผ่าตัดก่อนที่จะเย็บปิดผนังหน้าท้อง การดูแลท่อสายยางควรได้รับการล้างภายในท่อด้วยน้ำเกลือทุก 8 ชั่วโมงเพื่อป้องกันการอุดตัน เมื่อผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องให้อาหารทางสายอีกต่อไปสามารถดึงท่อสายยางออกแล้วหลังจากนั้นบาดแผลจะปิดได้เอง

4. Peripheral intravenous feedings

สารละลายที่ให้ทางเส้นเลือดดำส่วนปลายต้องมีความเข้มข้นใกล้เคียงกับสารละลาย isotonic เพื่อป้องกัน

ไม่ให้เกิดเส้นเลือดแข็งตัว สารละลายเกลือโคส 10 % อาจเพิ่มประสิทธิภาพการใช้กรดอะมิโนแอซิด สารอาหารไขมันสามารถให้พร้อมกับเกลือโคสและกรดอะมิโน เนื่องจากเป็นสารละลาย isotonic และให้พลังงานสูง ข้อเสียเปรียบของการให้สารอาหารทางนี้ก็คือถ้าต้องการให้ได้รับพลังงานเพียงพอผู้ป่วยจะได้รับน้ำเข้าไปด้วยเป็นปริมาณมาก ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคหัวใจหรือโรคไตอาจเกิดปัญหาน้ำเกินในร่างกายได้ ข้อบ่งชี้ในการให้สารอาหารทางวิธีนี้ได้แก่ (1) ในกรณีที่ได้รับสารอาหารจากการให้ทางลำไส้ไม่พอเพียงเนื่องจากการทำงานของลำไส้ผิดปกติ (2) ต้องการพักการทำงานของลำไส้เป็นเวลานานเพื่อการวินิจฉัย (3) ให้สารอาหารก่อนที่จะทำการใส่สายทางเส้นเลือดดำ subclavian เพื่อให้ TPN

5. Central venous total parenteral nutrition

มักนิยมการแทงสายเข้าทางผิวหนังผ่านเส้นเลือดดำ Subclavian หรือ jugular veins ไปยัง เส้นเลือด superior vena cava เพื่อจะลดปัญหาเลือดออกผู้ป่วยที่มีปริมาณเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000 ตัวต่อลบ.มล. ต้องได้รับเกล็ดเลือดก่อนการทำ ผลแทรกซ้อนที่พบในระยะยาวได้แก่การติดเชื้อ (Catheter - related infection) และเส้นเลือดดำอุดตัน (venous thrombosis)

กลุ่มอาการ cachexia อาการเบื่ออาหาร และภาวะทุโภชนาการเป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง ถูกلامจากการศึกษาพบว่าเกี่ยวข้องกับ cytokiens หลายชนิด และเกิดความผิดปกติในขบวนการเมตาโบลิซึมของร่างกายหลายประการ ผลจากการศึกษาโรคมะเร็งไม่ว่าจะเป็นการฉายแสงรังสีรักษา การให้ยาเคมีบำบัด หรือการผ่าตัด ทำให้ภาวะโภชนาการของร่างกายเสียไป และทำให้ผู้ป่วยทนการรักษาได้น้อยลง นอกจากนี้ยังพบว่าการที่ผู้ป่วยมะเร็งมีน้ำหนักตัวลดลงเป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคไม่ดี ดังนั้นโภชนาการบำบัดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งรวมทั้งการใช้ยารักษาภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็ง จึงเป็นส่วนหนึ่งที่สำคัญในการเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาโรคมะเร็งให้ได้ดียิ่งขึ้น

อ้างอิง

1. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass HO Jr. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980 Oct; 69(4): 491-7
2. Staal-van den Brekel AJ, Schols AM, ten velde GP, Buurman WA, Wouters EF. Analysis of the energy balance in lung cancer patients. *Cancer Res* 1994 Dec 15;54(24): 6430-3
3. Thompson BR, Julian TB, Stremple JF. Perioperative total parenteral nutrition in patients with gastrointestinal carcinoma. *J Surg Res* 1981 May; 30(5): 497-500
4. Muller JM, Brenner U, Dienst C, Pichlmaier H. Preoperative parenteral feeding in patients with gastrointestinal cancer. *Lancet* 1982 Jan 9;1(8263): 68-71
5. Holter AR, Fischer JE. The effects of perioperative hyperalimentation on complications in patients with carcinoma and weight loss. *J Surg Res* 1977 Jul; 23(1): 31-4
6. Curits EB, Krech R, Walsh TD. Common Symptoms in patients with advanced cancer. *J Palliatcare* 1991;7(2): 25-9
7. Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, Portenoy RK. Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during the last four weeks. *J Pain Symptom Manage* 1990 Apr; 5(2): 83-93
8. Brescia FJ, Adler D, Gray G, Ryan MA, Cimino J, Mamtani R. Hospitalized advanced cancer patients: a profile. *J Pain Symptom manage* 1990;5(4): 221-7
9. Dunlop R. Clinical Epidemiology of Cancer Cachexia. In: Bruera E, Higginson I, eds. *Cachexia - Anorexia in Cancer Patients*. Oxford: Oxford University Press. 1996:76-82
10. Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, Buzby GP, Miller CL, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg* 1983 Feb; 197(2): 152-62
11. Fearon KCH, Hansell DT, Preston T, Plumb JA, Davies J, Shapino D, Shenkin A. Influence of whole body protein turnover rate on resting energy expenditure on patients with cancer. *Cancer Res* 1988 May 1; 48(9): 2590-5
12. Shaw JHF, Wolfe RR. Glucose and urea kinetics in patients with early and advanced gastrointestinal cancer: the response to glucose infusion, parenteral feeding, and surgical resection. *Surgery* 1986 Feb;101(2):181-91
13. Michie HR, Sherman ML, Spriggs DR, Spriggs DR, Rounds J, Christie M, Wilmore DW. Chronic TNF infusion causes anorexia but not accelerated nitrogen loss. *Ann Surg* 1989 May; 209(1): 19-24
14. Baron PL, Lawrence W, Chan WM, White FK, Banks WL Jr. Effects of parenteral nutrition on cell cycle kinetics of head and neck cancer. *Arch Surg* 1986 Nov; 121(11): 1282-6
15. Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991 Aug 22; 325(8): 525-32
16. Fan ST, Lo CM, Lai ECS, Chu KM, Liu CL, Wong J. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1994 Dec 8; 331(23): 1547-52

17. Brennan MF, Pisters PWT, Posner M, Quesada O, Shike M. A prospective randomized trial of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1994 Oct; 220(4): 436-44
18. Byrne TA, Young LS, Wilmore DW, Ziegler TP. A new treatment for patients with the short bowel syndrome: growth hormone, glutamine, and a modified diet. *Ann Surg* 1995; 222: 243-55
19. Schell HW. Adrenal corticosteroid therapy in far-advanced cancer. *Geriatrics* 1972 Jan; 27(1): 131-41
20. Twycross RG. Continuing in terminal care: an overview in advances in pain research and therapy. In: Bonica J, Ventafridda V, eds. *Proceedings of the International Symposium of Pain of Advanced Cancer, Vol 2*. New York: Raven Press, 1979; 617-34
21. Moertel CG, Schutt AG, Reiteneier RJ, Hahn RG. Corticosteroid therapy of pre-terminal gastrointestinal cancer. *Cancer* 1974 Jun; 33(6): 1607-9
22. Willcox J, Corr J, Shaw J, Richardson M, Calman KC, Drennan M. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *BMJ* 1984 Jan 7; 200(6410): 27
23. Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985 Jul - Aug; 69(7-8); 751-4
24. Hanks GW, Trueman T, Twycross RG. Corticosteroids in terminal cancer—a prospective analysis of current practice. *Postgrad Med J* 1983 Nov; 59(697): 702-6
25. Cavalli F, Goldhirsch A, Young IF. Randomized Trial of low vs. high dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer. In: Pellegrini A, Robustelli G, eds. *Role of medroxyprogesterone in endocrine-related tumors*. New York: Raven Press, 1983; 69-76
26. Tchekmedyian S, Tait N, Moody M, Aisner J. High-dose megestrol acetate: a possible treatment for cachexia. *JAMA* 1987 Mar 6; 257(9): 1195-8
27. Tchekmedyian S, Tait N, Moody M, Greco FA, Aisner J. Appetite stimulation with megestrol acetate in cachectic cancer patients. *Semin Oncol* 1986 Dec; 13(4 Suppl 4); 37-43
28. Cruz JM, Muss HB, Brockschmidt JK, Evans GW. Weight changes in woman with metastatic breast cancer treated with megestrol acetate: a comparison of standard vs a high dose therapy. *Semin Oncol* 1990 Dec; 17(6 Suppl 9): 63-7
29. Kardinal C, Loprinzi CL, Schaid DJ, Hass AC, Dose AM, Athmann LM, Mailliard JA, McCormack CW. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer* 1990 Jun 15; 65(12); 2657-62
30. Schmoll E, Wilke H, Thole R, Preusser P, Wildfang I, Schmoll HJ. Megestrol acetate in cancer cachexia. *Semin Oncol* 1991 Feb; 1(Suppl 2): 32-4
31. Heckmayr M, Gatzemeier U. Treatment of cancer weight loss in patients with advanced lung cancer. *Oncology* 1992; 49 (Suppl 2): 32-4
32. Feliu J, Gonzalez-Baron M, Berrocal A, Artal A,

- Ordonez A, Garrido P, Zamora P, Montero JM. Usefulness for megestrol acetate in cancer cachexia and anorexia. A placebo - controlled study. *AmJ Clin Oncol* 1992 Oct; 15(5): 436-40
33. Splinter TA. Cachexia and cancer: a clinical review. *Ann Oncol* 1992 Aug;3(Suppl 3):25-7
34. Ray BD, Hanson RL, Lardy HA. Inhibition by hydrazine of gluconeogenesis in the rat. *J Biol chem* 1970; 5: 690-6
35. Silverstein R, Bhatia P, Svoboda DJ. Effect of hydrazine sulfate on glucose - regulating enzymes in the normal and cancerous rat. *Immunopharmacology* 1989 Jan - Feb;17(1): 37-43
36. Loprinzi CL, Kuross SA, O'Fallon JR, Gesme DH Jr, Gerstnes JB, Rospond RM, Cobau CD. Randomized placebo-controlled evaluation on hydrazine sulfate in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994 Jun; 12(6): 1121-5
37. Loprinzi CL, Goldberg RM, Su JQ, Mailliard JA, Kuross SA, Maksymiuk AW, Kugler JW. Placebo-controlled trial of hydrazine sulfate in patients with newly diagnosed non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994 Jun;12(6): 1126-9
38. Kosty MP, Fleishman SB, Herndon JE, 2nd, Coughlin K, Komblith AB, Scalzo A. Cisplatin, vinblastine, and hydrazine sulfate in advanced non - small - cell lung cancer: a randomized placebo - controlled, double - blind phase III study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 1994 Jan;12(6):1113-20
39. Foltin RW, Fischman MW, Byrne MF. Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. *Appetite* 1988 Aug;11(1): 1-14
40. Mechoulam R, McCallum NK, Lander V, et al. Aspects of cannabis chemistry and metabolism. In: Braude MC, Szara S, eds. *The pharmacology of marijuana*. New York, Raven Press, 1976: 39-48
41. Wadleigh R, Spaulding M, Lembersky B. Dronabinol enhancement of appetite and cancer patients. *Proc Am Soc Oncol* 1990; 9: 331
42. Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F. A phase II study of delta-nine-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer - associated anorexia. *J Palliat Care* 1994 Spring; 10(1): 14-8
43. Dezube BJ, Fridovich-Keij JL, Bouvard I, Lange RF, Pardee AB. Pentoxifylline and wellbeing in patients with cancer. *Lancet* 1990 Mar 17; 335(8290): 662
44. Dezube BJ, Sherman ML, Fridovich-Keil JL, Allen -Ryan J, Pardez AB. Down-regulation of tumor necrosis factor expression by pentoxifylline in cancer patients: a pilot study. *Cancer Immunol Immunother* 1993;36(1): 57-60
45. Tisdale MJ. Inhibition of lipolysis and muscle protein degradation by EPA in cancer cachexia. *Nutrition* 1996 Jan;12(1 Suppl); S 31-S 33
46. Homem-de-Bittencourt Junior PI, Pontieri V, Curi R, Lopes OU. Effects of aspirin-like drugs on Walker 256 tumor growth and cachexia in rats. *Braz J Med Biol Res* 1989;22(8):1039-42
47. Gelin J, Andersson C, Lundholm K. Effects of indomethacin, cytokines, and cyclosporin A on tumor growth and the subsequent development of cancer cachexia. *Cancer Res* 1991

Feb 1; 51(3): 880-5

48. McMillan DC, O'Gorman P, Fearon KC, McArdle CS. A pilot study of megestrol acetate and ibuprofen in the treatment of cachexia in gastrointestinal cancer patients. *Br J Cancer* 1997; 76(6): 788-90

49. Lundholm K, Gelin J, Hyltander A, Lonroth C, Sandstrom R, Svaninger G, Korner U, Gulich M, Karrefors I. Anti - inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. *Cancer*

Res 1994 Nov 1; 54(21): 5602-6

50. Van der Hulst RRWJ, van Kreel BK, von Meyenfeldt MF, Brummer RJ, Arends JW, Deutz NE, Soeters PB. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993 May 29; 341(8857): 1363-5

51. Souba WW. Nutritional support. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Vol. 2. 5th ed. Philadelphia : Lippincott-Raven publishers, 1997; 2841-856