

แนวคิดปัจจุบันเกี่ยวกับทุโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็ง

อนัน ศรีพนัสกุล

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Current Concepts in Cancer Cachexia

Anan Sripanuskul

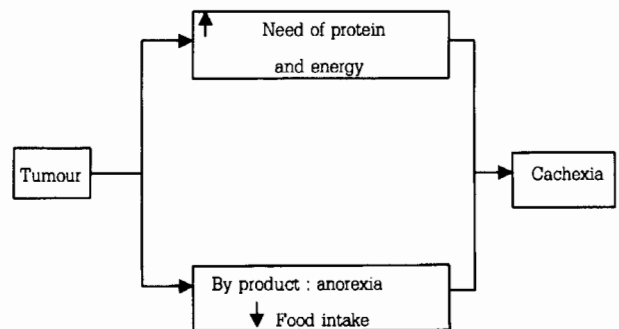
Department of Surgery, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

บทนำ

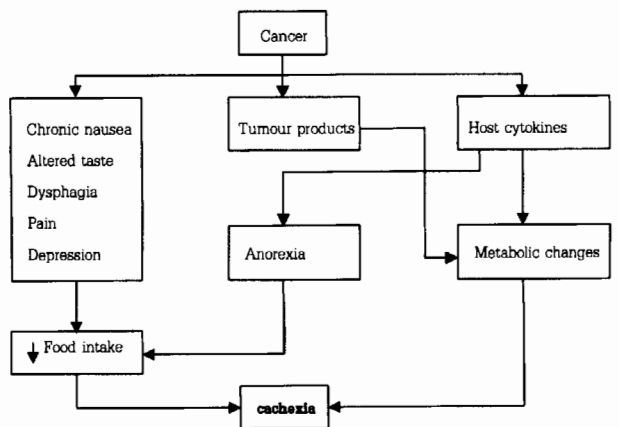
ภาวะทุโภชนาการ เป็นปัญหาสำคัญและพบได้บ่อยมากในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีทุโภชนาการบ้างแล้วก่อนการวินิจฉัย และเกือบทั้งหมดจะมีทุโภชนาการชัดเจนขณะเสียชีวิต cancer cachexia เป็นกลุ่มอาการสุขภาพทรุดโทรมที่เกิดจากสาเหตุภายนอกก้อนมะเร็ง (paraneoplastic syndrome) ประกอบด้วยอาการซูบผอม น้ำหนักลด เบื่ออาหาร กล้ามเนื้อลีบเล็ก และความผิดปกติของเมตาบอลิซึม สาเหตุหลักของความผิดปกติเกิดจากการเสียสมดุลของการใช้อาหารและพลังงานของร่างกาย

เดิมเชื่อว่าภาวะทุโภชนาการในผู้ป่วยโรคมะเร็งเกิดจากความต้องการอาหารและพลังงานของเนื้อมะเร็งเพิ่มมากเกินไป ประกอบกับการรับประทานอาหารน้อยลงเนื่องจากเบื่ออาหาร เป็นสาเหตุสำคัญของทุโภชนาการ (รูปที่ 1) ปัจจุบันความเชื่อดังกล่าวหมดไป เนื่องจากพบว่าความรุนแรงของทุโภชนาการไม่เป็นสัดส่วนกับการได้รับอาหารลดลง และการได้รับอาหารเพิ่มมากขึ้นไม่สามารถทำให้ภาวะทุโภชนาการดีขึ้นได้ แสดงว่าการเบื่ออาหารและรับประทานอาหารน้อยลงไม่ใช่สาเหตุเพียงอย่างเดียว แม้จะยังไม่ทราบสาเหตุและกลไกการเกิด cancer cachexia อย่างแน่ชัด แต่ปัจจุบันเชื่อว่าเกิดจากปัจจัยหลายอย่าง ในระยะ 10-15 ปี มานี้มีการศึกษาจากทั้งในสัตว์ทดลองและผู้ป่วยพบว่าสาเหตุที่สำคัญในการเกิด cancer cachexia เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของร่างกายทางระบบภูมิคุ้มกันต่อมะเร็ง ทำให้เกิด proinflammatory cytokines ขึ้น เช่น tumor-necrotic factor (TNF), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) และ interferon gamma เป็นต้น cytokines เหล่านี้ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิซึมและการเบื่ออาหาร (metabolic changes and anorexia) นอกจากนี้ยังพบว่ามะเร็งอาจสร้างและหลั่งสารที่มีผลโดยตรงต่อเมตาบอลิซึมของร่างกาย (catabolic factors)

เช่น lipid mobilizing factors และ protein mobilizing factors มีผลให้เกิดกลุ่มอาการ cancer cachexia ดังรูป (รูปที่ 2)⁽¹⁾



รูปที่ 1. แผนภูมิแสดงความคิดเดิมเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของทุโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็ง(cancer cachexia)⁽¹⁾



รูปที่ 2. แผนภูมิแสดงความคิดใหม่เกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดทุโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็ง(cancer cachexia)⁽¹⁾

กลไกการเกิด cancer cachexia

1. The role of cytokines แม้ว่าจะให้อาหารอย่างเพียงพอแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็ง แต่มักจะไม่สามารถทำให้สุขภาพดีขึ้นดังเดิมได้⁽²⁾ ความบกพร่องในการใช้อาหารของร่างกายเกิดจากความผิดปกติของเมตาบอลิซึมในร่างกายผู้ป่วยมะเร็ง ถ้าสามารถทราบถึงกลไกที่ทำให้เกิดความผิดปกตินี้ จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง

จากการศึกษาเมื่อ 10 กว่าปีมานี้ พบว่า ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมในผู้ป่วยโรคมะเร็งเกิดขึ้นจากการกระตุ้นระบบ immune ของร่างกาย⁽²⁾ โดยมะเร็งทำให้มีการสร้างและ

หลั่งสาร cytokines หลายชนิด เช่น tumor necrotic factor (TNF : cachectin), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) และ interferon-gamma (IFN γ) และ differentiation factor (D-factor) สารเหล่านี้หลังจาก cells ของระบบ immune ออกฤทธิ์ที่ cells หลายแห่ง เช่น bone marrow, myocytes, hepatocytes, adipocytes, endothelial cells และ neurons ทำให้เกิดการตอบสนองทางชีวเคมีอย่างซับซ้อนเป็นทอดๆ อันนำไปสู่ภาวะ cancer cachexia ในที่สุด cytokines แต่ละชนิด อาจมีผลต่อเมตาบอลิซึมคล้ายกันและเกี่ยวเนื่องซึ่งกันและกัน บางครั้งก็เสริมฤทธิ์กันด้วย⁽³⁾ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. Cytokine-mediated effects on Protein, CHO and Lipid metabolism

Metabolism			
Cytokine	Protein	CHO	Lipid
TNF	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Muscle proteolysis ↑ Protein oxidation ↑ Hepatic protein synthesis 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Glycogenolysis ↓ Glycogen synthesis ↑ Gluconeogenesis ↑ Glucose clearance ↑ Lactate production 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Lipogenesis
IL-1	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Hepatic protein synthesis 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Gluconeogenesis ↑ Glucose clearance 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Lipolysis ↓ LPL* synthesis ↑ FA** synthesis
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Hepatic protein synthesis 		<ul style="list-style-type: none"> ↑ Lipolysis ↑ FA** synthesis
IFN γ	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Hepatic protein synthesis 		<ul style="list-style-type: none"> ↓ Lipogenesis ↑ Lipolysis ↓ LPL* activity

* LPL = Lipoprotein lipase

** FA = Fatty acids

1.1 Tumor Necrotic Factor (TNF) TNF หลั่งจาก monocytes/macrophages ที่ได้รับการกระตุ้น การหลั่งและการออกฤทธิ์มีส่วนร่วมสัมพันธ์กับ cytokines ตัวอื่น โดยเฉพาะ IL-1 และ IL-6 ในสัตว์ทดลอง TNF ทำให้เกิด catabolic reaction และทำให้เกิด anorexia⁽⁴⁾ TNF ลดการสร้างสะสมไขมัน (lipogenesis) และยังกระตุ้น hormone sensitive enzyme lipase TNF เพิ่ม glycogenolysis และ lactate production ในกล้ามเนื้อ metabolic effects ของ TNF ขึ้นอยู่กับบริเวณที่สร้างและหลั่ง TNF พบว่าที่สมอง TNF จะทำให้เกิด anorexia ขณะที่อาการ cachexia เกิดจากการสร้างและหลั่ง TNF นอกสมอง การทดลองในหนูพบว่า การให้ TNF ทางเส้นเลือด

ดำทำให้เกิดกลุ่มอาการ cancer cachexia ซึ่งผลที่เกิดขึ้นเป็นแบบ TNF-specific เนื่องจากถ้าให้ anticachectin antibodies เข้าไป จะลดอาการ cachexia ได้ ในมนุษย์ ถ้าให้ TNF จะทำให้เกิด severe anorexia, food aversion และน้ำหนักลด ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมจะรุนแรงถ้า TNF มีปริมาณต่ำและออกมาอย่างต่อเนื่อง⁽⁴⁾ เหมือนที่เกิดขึ้นในร่างกายของผู้ป่วยที่มีการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็งขึ้นเรื่อยๆ⁽⁴⁾

1.2 Interleukin-1 (IL-1) บทบาทของ IL-1 ในแง่ของพยาธิวิทยาที่นำไปสู่ cancer cachexia ยังไม่ค่อยเด่นชัด ในสัตว์ทดลอง IL-1 ทำให้เกิด anorexia และลด food intake ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ body composition ซึ่งเข้าได้

กับภาวะ cancer cachexia⁽⁵⁾ โดยเฉพาะ IL-1 กระตุ้นการสร้าง hepatic protein synthesis, acute phase protein responses และการหลั่ง ACTH และยับยั้งการสร้าง lipoprotein lipase) ในสัตว์ทดลองที่ทำให้เกิดมะเร็งเมื่อรักษาด้วย anti IL-1 receptor monoclonal antibody หรือ IL-1 receptor antagonist สามารถลดการเจริญของเนื้องอก, ลด anorexia และสงวนไขมันที่สะสมได้ อย่างไรก็ตาม ยังมีรายงานการศึกษาในผู้ป่วยเกี่ยวกับการตรวจพบ IL-1 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหรือในสัตว์ทดลอง ทั้งนี้อาจเป็นเพราะการออกฤทธิ์ของ IL-1 (เหมือนของ TNF) เป็นแบบ autocrine หรือ paracrine ไม่ใช่ hormone ทำให้ตรวจไม่พบในกระแสเลือด

1.3 Interleukin-6 (IL-6) ในสัตว์ทดลองพบว่าการตอบสนองของ host tissue ที่เกิดขึ้นจาก IL-1 และ TNF สามารถทำให้เกิดขึ้นได้เหมือนกันโดย IL-6 บทบาทของ IL-6 คือกระตุ้นให้มีการสร้าง acute phase protein synthesis IL-6 แตกต่างจาก IL-1 และ TNF คือสามารถตรวจพบใน plasma ของสัตว์ทดลองที่เป็นมะเร็ง และปริมาณยังขึ้นอยู่กับขนาดของมะเร็งด้วย ปริมาณการสร้างของ IL-6 ขึ้นอยู่กับปริมาณของ IL-1 ในสมอง IL-1 ทำให้เกิดการสร้าง IL-6 ซึ่งออกฤทธิ์ที่ hypothalamus ทำให้เกิดอาการ anorexia และ inflammatory cells ที่ถูกกระตุ้นอยู่รอบๆ เนื้องอกอาจสร้าง IL-1 เฉพาะที่ แล้วกระตุ้น tumor cell ให้หลั่ง IL-6⁽⁶⁾ ผลการตอบสนองต่อการสร้าง IL-6 สามารถทำให้หมดไปโดย specific monoclonal antibody⁽⁶⁾ ดังนั้น IL-6 production จึงสามารถอธิบายปรากฏการณ์ของ anorexia, tissue wasting และการเปลี่ยนแปลงของ acute phase protein ที่เกิดขึ้นระหว่างการเจริญเติบโตของมะเร็ง

1.4 Interferon-Gamma (IFN γ) จากการทดลองในสัตว์ สนับสนุนว่า IFN γ มีบทบาททำให้เกิด cancer cachexia โดยการเสริมฤทธิ์ให้กับ TNF IFN γ ลดการสร้างไขมันและยับยั้งหน้าที่ของ lipoprotein lipase ลด food intake และ body mass อันนำไปสู่ภาวะ cachexia⁽⁷⁾ ผลที่เกิดขึ้นเป็นจาก IFN γ เป็นแบบเจาะจงเพราะสามารถทำให้หมดไปโดย IFN γ antibodies ไม่ใช่ anti-TNF antibody⁽⁷⁾

1.5 Differentiation factor (D-factor) D-factor หรือ leukemia-inhibitory factor (LIF) โครงสร้างต่างจาก cytokines ตัวอื่น คือเป็น glycoprotein ในสัตว์ทดลอง D-factor ทำให้เกิดกลุ่มอาการ ประกอบด้วย anorexia, ความผิดปกติของ calcium metabolism และ severe weight loss พร้อมๆ กับการลดลงของ adipose tissue เชื่อว่ากลไกที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการนี้เกิดจากการยับยั้ง lipoprotein lipase และเสริมฤทธิ์กันกับ TNF และ IL-1

2. Catabolic factors in cancer cachexia นอกจาก cytokines แล้ว ยังมีการค้นพบสารที่ผลิตจากตัวเนื้องอกเอง (tumor produced catabolic factors) ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ skeletal muscle และ adipose tissue สารเหล่านี้พบได้ในกระแสเลือด การทำงานเป็นแบบ hormone มีผลทำให้น้ำหนักลดโดยไม่เกิดอาการเบื่ออาหาร (anorexia) เหมือนพวก cytokines

2.1 Lipid mobilizing factors (LMF) LMF เป็นสารที่สร้างและหลั่งจากเนื้องอก ส่วนใหญ่จะทนต่อความร้อนและ proteolytic enzymes และมีประจุลบ ซึ่งแตกต่างจาก lipolytic polypeptide hormones ซึ่งมีประจุบวก ตัวอย่างของ LMF ได้แก่ toxohormone-L⁽⁸⁾ ซึ่งแยกได้จาก ascites fluid ของผู้ป่วยมะเร็งตับ (hepatoma) หรือเนื้องอกที่เป็น sarcoma 180 toxohormone-L⁽⁸⁾ กระตุ้นการสลายไขมันจากเนื้อเยื่อไขมัน สาร LMF อีกชนิดหนึ่งแยกได้จาก culture media ของ human A375 melanoma cell line⁽⁹⁾ สาร LMF นี้ กระตุ้นขบวนการ lipolysis ในสัตว์ทดลองโดยเฉพาะการกระตุ้นผ่าน triglyceride lipase น้ำหนักที่ลดลงของสัตว์ทดลอง 85% เป็นการลดลงของ fat pads และยังมี LMF อีกชนิดหนึ่งซึ่งแยกได้จากเนื้องอกที่ทำให้เกิด murine carcinoma (MAC16)⁽¹⁰⁾ สารชนิดนี้ทำให้น้ำหนักลดโดยไม่ลด food intake ลง จากการศึกษานี้ in vitro studies พบว่า eicosapentaenoic acid (EPA) สามารถยับยั้ง tumor LMF ได้ จากการทดลองในหนูที่เป็น MAC16 carcinoma พบว่า EPA สามารถป้องกันน้ำหนักลดได้ทั้งหมด และจากการศึกษาในผู้ป่วย unresectable pancreatic cancer ผู้ป่วยที่ได้รับ EPA สามารถชดเชยหรือลดอัตราน้ำหนักลดลงได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ EPA และน้ำหนักจะเริ่มเพิ่มขึ้นหลัง 3 เดือน ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับ EPA มีน้ำหนักลดลงเรื่อยๆ⁽¹¹⁾

2.2 Protein Mobilizing Factors (PMF) จากหลายรายงานพบว่า serum ของเนื้องอกที่เป็น MAC16 adenocarcinoma ทำให้เกิดการสลายโปรตีนของจากกล้ามเนื้อ เมื่อเร็ว ๆ นี้มีคนที่สามารถแยกสาร PMF ออกจาก cachexia-inducing MAC 16 colon adenocarcinoma เรียกว่า proteoglycan of Mr.24 KDa⁽¹²⁾ เมื่อให้สารนี้เข้าไปในหนูปกติสามารถทำให้เกิด cachexia น้ำหนักที่ลดลงส่วนใหญ่เกิดจากการสลายของ protein ในกล้ามเนื้อ และถ้ารักษาด้วย monoclonal antibody ต่อ the 24 KDa proteoglycan จะลดผลดังกล่าวได้ the 24 KDa proteoglycan ยังพบในบัสสาวะของผู้ป่วยมะเร็งที่มีน้ำหนักลดลงมากกว่า 1.5 กิโลกรัมต่อเดือน แต่สารนี้ไม่พบในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักลดน้อยกว่า 1.3 กิโลกรัมต่อเดือน และตรวจไม่พบในบัสสาวะของคนปกติ หรือผู้ป่วยที่มีน้ำหนักลดจาก

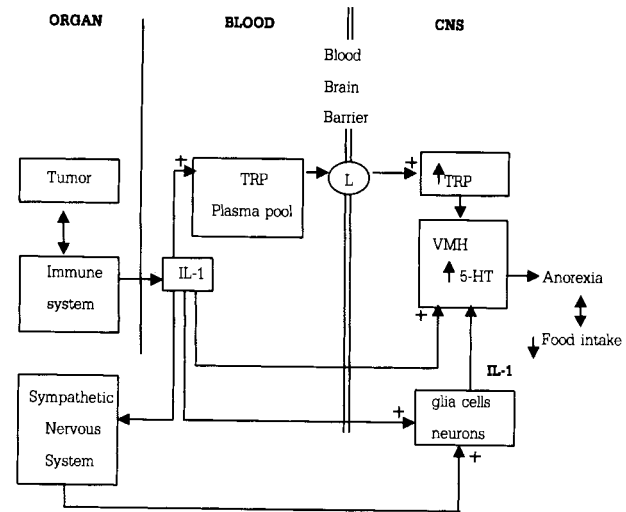
สาเหตุอื่นๆ เช่น burn, injury, surgery หรือ sepsis ดังนั้น PMF นั้นจึงน่าจะมีความสัมพันธ์โดยเฉพาเจาะจงต่อการเกิด cancer cachexia ในผู้ป่วยมะเร็ง

3. Cancer anorexia คือความรู้สึกไม่ยอมรับประทานอาหาร หรืออาการเบื่ออาหาร ทำให้ร่างกายรับสารอาหารน้อยลง เกิดภาวะทุโภชนาการขึ้น anorexia พบในผู้ป่วยมะเร็งถึง 50% ของผู้ป่วยทั้งหมดขณะได้รับการวินิจฉัย⁽¹³⁾ และเป็นสาเหตุสำคัญอื่นหนึ่งของภาวะทุโภชนาการจากมะเร็ง สาเหตุที่พบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับภาวะ anorexia ในผู้ป่วยมะเร็ง ได้แก่ ความผิดปกติของการรับรส delay gastric emptying, learned food aversion, decreased muscular strength ความเจ็บปวด ความวิตกกังวลและซึมเศร้าจากความเจ็บป่วย อย่างไรก็ตามสาเหตุและกลไกของ cancer anorexia ยังไม่ทราบแน่ชัดทั้งหมดแต่เชื่อว่าเกิดจากปัจจัยหลายอย่าง

ปัจจุบันพบว่าพยาธิกำเนิดของ cancer anorexia เกิดจากปัจจัยที่เกิดขึ้นภายในและภายนอกสมอง (central and peripheral factors) แต่ส่วนสำคัญเกิดจากบทบาทที่เกิดขึ้นกับ central serotonergic system ในสมอง ในภาวะปกติ serotonin ในสมองจะออกฤทธิ์ที่ hypothalamus ทำให้ทั้งสัตว์และมนุษย์เกิดความรู้สึกอิ่ม จากการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและผู้ป่วยพบว่าการหลั่งของสาร serotonin ที่สมองบางบริเวณโดยเฉพาะที่ ventromedial nucleus ของ hypothalamus (VMH) จะทำให้เกิดอาการเบื่ออาหาร (anorexia) สาเหตุที่ทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงดังกล่าวในสมองของผู้ป่วยมะเร็งมีหลักฐานว่าเกิดจาก cytokines โดยเฉพาะ IL-1 นอกจากนี้ยังพบปัจจัยอื่นอีกหลายชนิดที่มีส่วนเกี่ยวข้องและทำให้เกิด anorexia เช่น TNF, IL-2, IL-6, neuropeptide Y, cholecystikinin และ nitric oxide ข้อมูลจากการทดลองพบว่าสารเหล่านี้ ออกฤทธิ์ที่ระดับต่างๆ ของ serotonergic mechanism และสารเหล่านี้ยังมีอิทธิพลซึ่งกันและกันด้วย

จากประสบการณ์และรายงานการศึกษาจากแหล่งต่างๆ Laviano และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้เสนอสมมติฐานเกี่ยวกับกลไกการเกิด cancer anorexia ไว้ดังนี้ (รูปที่ 3) ขณะมะเร็งเจริญเติบโตจะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สร้างและหลั่งสารประเภท cytokines หลายชนิด เช่น IL-1 IL-1 ที่เกิดภายนอกในระบบประสาทส่วนกลาง จะออกฤทธิ์ที่ tryptophan plasma pool (TRP) และทำให้ TRP ผ่าน blood brain barrier (BBB) เข้าไปในสมองได้โดยง่าย สมองโดยเฉพาะส่วน VMH จะสร้างสาร serotonin จาก TRP มากขึ้น นอกจากนี้ IL-1 ยังสามารถผ่าน BBB และออกฤทธิ์ที่ VMH โดยตรงและกระตุ้น neuronal activity และทำให้เพิ่มการหลั่งสาร serotonin ขึ้นอีกเป็นผลทำให้เกิด anorexia หรือพูดได้อีกอย่างว่า centrally

activity IL-1 จะกระตุ้นและเพิ่มการหลั่ง serotonin จาก VMH ขณะที่ peripherally activity IL-1 กระตุ้นให้มี TRP มากขึ้น และผ่าน BBB เข้าในสมองและเป็นวัตถุดิบสำหรับสร้างและหลั่งสาร serotonin



รูปที่ 3. แผนภูมิแสดงการเกิดอาการเบื่ออาหาร (anorexia) จากมะเร็ง ซึ่งมีสาเหตุจากผลของ cytokine (IL-1) ทั้งทาง peripheral และ central ต่อระบบ serotonergic ในสมอง⁽¹⁴⁾ IL-1 = interleukin -1, TRP = Tryptophan, 5-HT = Serotonin

Cancer and Host Metabolism⁽¹⁵⁾

- **Energy Expenditure** ภาวะ hypermetabolism มักเกิดขึ้นเสมอในผู้ป่วยที่อยู่ใน catabolic state แต่ในผู้ป่วยทุโภชนาการจากมะเร็งไม่ได้เกิดขึ้นทุกคน พบเพียง 25% เท่านั้น อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมะเร็งมักมีอัตราเพิ่มขึ้นของ whole body protein turnover มากกว่า 50% แม้ว่าจะมี resting energy expenditure เท่ากับคนที่ไม่เป็นมะเร็ง นั่นแสดงว่าผู้ป่วยมะเร็งไม่สามารถปรับตัวในภาวะขาดอาหารได้เหมือนในคนปกติ เพราะมีความบกพร่องของ fat metabolism และ muscle proteolysis ยังมีอยู่ตลอดเวลา หรือพูดได้อีกอย่างว่า เมตาบอลิซึมของร่างกายถูกเปลี่ยนแปลงไปมากจากผลที่มีเนื่องออกอยู่ในร่างกาย (ตารางที่ 2)

- **Protein metabolism** ในผู้ป่วยมะเร็งจะมีอัตรา total protein turnover สูงขึ้น เป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของทั้ง protein synthesis และ degradation ผู้ป่วยทุโภชนาการจากมะเร็งจะมี total muscle mass ลดลง โดยเฉพาะ white หรือ phasic muscle จะลดลงเร็วกว่า red หรือ tonic muscle ภาวะ hypoalbuminemia พบได้บ่อยและไม่สามารถกลับคืนดีได้

โดยการให้ total parenteral nutrition การสูญเสียโปรตีนเป็นสาเหตุใหญ่ของการตายจากภาวะ cachexia การสูญเสียโปรตีนไปจากกล้ามเนื้อเกิดจาก catabolism ที่เพิ่มขึ้น หรือการสร้างน้อยลง หรือทั้งสองอย่าง ขณะเดียวกันการสร้าง structural protein ของตับจะคงเดิม แต่จะมีการสร้าง secretory protein เพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะ acute phase protein (APP) มีผลทำให้ total protein turnover สูง

- **Carbohydrate metabolism** ความผิดปกติหลักของเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตในผู้ป่วยมะเร็ง ที่สำคัญคือ การเพิ่มของ glucose turnover และความบกพร่องของการนำเอา glucose ไปใช้ มีการใช้ amino acid และ lactate เพื่อผลิตเป็น glucose เพิ่มขึ้นตลอดเวลา (gluconeogenesis) แต่ยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด สาเหตุส่วนหนึ่งเกิดจากการใช้ glucose ของเนื้องอกเพิ่มขึ้นโดยวิธี glycolysis ซึ่งจะได้ผลผลิตเป็น lactate และ lactate จะถูกนำไปเปลี่ยนเป็น glucose ใหม่ที่ตับ (Cori cycle) ขบวนการนี้ต้องใช้พลังงานทำให้ร่างกายสูญเสียพลังงานมากขึ้นเนื่องจากการสลาย glucose เป็น lactate จะได้พลังงานเพียง 2 ATP แต่การเปลี่ยน lactate กลับไปเป็น glucose ใหม่ต้องใช้พลังงานถึง 6 ATP จึงเรียกขบวนการนี้ว่าเป็น futile metabolic cycle นอกจากนี้ glucose ยังถูกสร้างจาก amino acid และ glycerol ในภาวะอดอาหาร (starvation) gluconeogenesis จะเกิดในช่วงแรกเท่านั้นเนื่องจากร่างกายมีการปรับตัว แต่ในผู้ป่วยมะเร็งขบวนการนี้จะดำเนินไปตลอดเวลา ทำให้เกิดการสูญเสียโปรตีนไปเรื่อยๆ พบว่าการสร้าง glucose เพิ่มขึ้น 40% ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีน้ำหนักลดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 60% ของผู้ป่วยมะเร็งมี glucose intolerance เนื่องจากการตอบสนองของเนื้อเยื่อต่อ insulin ลดลง (insulin resistance) อย่างไรก็ตามการใช้ glucose ของเนื้องอกกลับเพิ่มสูงขึ้นเนื่องจาก glucose เป็นแหล่งพลังงานที่ดีของเนื้องอก

- **Lipid metabolism** การลดลงของไขมันที่สะสมในร่างกายเป็นลักษณะเฉพาะอันหนึ่งของ cancer cachexia และอาจเกิดขึ้นตั้งแต่แรกก่อนอาการมะเร็งจะปรากฏ ผู้ป่วยมะเร็งที่มีน้ำหนักลดจะมี glycerol และ FFA turnover มากกว่าคนปกติ มีการสลายไขมันจาก adipose tissue เพิ่มขึ้น (lipolysis) ซึ่งเชื่อว่าเกิดจาก lipid mobilizing factors ที่สร้างจาก cell มะเร็ง การสร้างและสะสมไขมันลดลงเนื่องจาก lipoprotein lipase activity ลดลง เป็นผลทำให้ไขมันที่สะสมในร่างกายลดลงไป การให้ glucose ทางเส้นเลือดดำ ไม่สามารถลดการสลายไขมันจาก adipose tissue ได้ พบว่าอัตราของ fat oxidation ในผู้ป่วยมะเร็งสูงกว่าปกติ แต่บางรายงานพบความบกพร่องของ fat oxidation เมื่อให้ triglycerides ทางเส้นเลือดดำ ความผิดปกติทั้งหมดนี้ส่งผลให้ระดับ

FFA ในเลือดสูงขึ้น (hyperlipidemia) และไขมันสะสมของร่างกายลดลง การเกิด hyperlipidemia จะมีผลเสียต่อร่างกายโดยการกดภูมิคุ้มกันและอาจมีผลต่อ survival ของผู้ป่วยได้

ตารางที่ 2. Metabolic abnormalities associated with advanced cancer

Protein metabolism	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Muscle protein catabolism ↑ Whole body protein turnover ↑ Hepatic protein synthesis ↓ Muscle protein synthesis
Carbohydrate metabolism	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Gluconeogenesis from A.A and Lactate ↑ Glucose disappearance and recycling Insulin resistance ↑ Cori cycle activity
Lipid metabolism	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Lipolysis ↑ Glycerol turnover ↓ Lipogenesis ↓ Lipoprotein lipase activity FFA hyperlipidemia

Prevalence of malnutrition in cancer patients

อุบัติการณ์ของทุโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็ง พบว่าประมาณ 50% ของผู้ป่วยมะเร็งมีน้ำหนักตัวลดลงก่อนการวินิจฉัยโรค⁽¹⁶⁾ อุบัติการณ์และความรุนแรงของทุโภชนาการขึ้นกับชนิดและระยะของโรคมะเร็ง อวัยวะที่เกิดมะเร็ง ชนิดของการรักษา และการตอบสนองของผู้ป่วย จากการศึกษาของ Dewys W.D. และคณะ⁽¹⁶⁾ พบว่าอุบัติการณ์และความรุนแรงของทุโภชนาการต่ำสุด (31-40%) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม, เม็ดเลือด และ sarcoma พบปานกลาง (54-64%) ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่, ต่อมลูกหมากและปอด และพบสูงสุด (>80%) ในผู้ป่วยมะเร็งของระบบทางเดินอาหาร (กระเพาะและตับอ่อน) โดย 25% ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีน้ำหนักลดมากกว่า 10%

Significance of malnutrition in cancer patients

ความสำคัญของทุโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะทุโภชนาการร่วมด้วยขณะได้รับการวินิจฉัยและรักษา จะมีผลสุดท้ายที่เร็วกว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่มีภาวะทุโภชนาการร่วมด้วย⁽¹⁷⁾ จากบางรายงานพบว่าน้ำหนักตัวลดลงเพียง 6% มีความสัมพันธ์กับ survival ที่สั้นลงในมะเร็งหลายชนิด

ภาวะโภชนาการมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาของมะเร็งหลายชนิด หลายรายงานพบว่าผู้ป่วยหรือสัตว์ทดลองที่เป็นมะเร็งร่วมกับมีทุโภชนาการ จะตอบสนองต่อการรักษาได้น้อยกว่า⁽⁶⁾ และภาวะโภชนาการยังมีผลต่อการตอบสนองของร่างกายหลังการรักษาโดยการผ่าตัด พบว่า survival ของสัตว์ทดลองที่เป็นมะเร็งจะสั้นลงหลังผ่าตัดเอามะเร็งออก ถ้ามีภาวะทุโภชนาการร่วมด้วย⁽¹⁸⁾ ภาวะโภชนาการที่เลวลงเรื่อยๆ เป็นสาเหตุการตายถึง 2 ใน 3 ของผู้ป่วยมะเร็ง⁽¹⁹⁾ ภาวะทุโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการผ่าตัดจะมีอัตราเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนมากขึ้นทั้ง morbidity และ mortality จากการติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ⁽²⁰⁾ เมื่อเร็วๆ นี้มีหลายรายงานยืนยันว่า ภาวะทุโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งมีส่วนเกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคและคุณภาพชีวิตที่เลว

Therapeutic approach

ความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับสาเหตุและกลไกของการเกิด cancer cachexia มีประโยชน์อย่างยิ่งต่อการดูแลรักษา

ผู้ป่วยโรคมะเร็ง เพราะสามารถแก้ไขสาเหตุของความผิดปกติได้ตรงจุด ปัจจุบันจึงมีการศึกษา ค้นคว้า และทดลอง เพื่อหาสาเหตุและกลไกของ cancer cachexia กันอย่างกว้างขวาง ผลการศึกษาอยู่ในระดับน่าพอใจและในอนาคตอันใกล้ น่าจะประสบผลสำเร็จมากยิ่งขึ้น ปัจจุบันมีการค้นพบและทดลองใช้ตัวยาหรือสารอาหารหลายชนิด เพื่อแก้ไขภาวะ cachexia ตามพยาธิกำเนิด สรุปได้ดังตารางที่ 3⁽¹⁵⁾

อย่างไรก็ตาม แม้ว่าการสนับสนุนโภชนาการ (enteral และ parenteral nutrition) ในผู้ป่วยที่ทุโภชนาการจากมะเร็ง จะไม่สามารถทำให้สุขภาพดีขึ้นดังเดิมได้เพราะสาเหตุของ cancer cachexia ไม่ได้เกิดขึ้นจากการได้รับอาหารน้อยลงเพียงอย่างเดียว แต่การให้การสนับสนุนโภชนาการยังมีประโยชน์และจำเป็นอยู่ เพราะอย่างน้อยก็สามารถฟื้นฟูหรือลดความรุนแรงของทุโภชนาการลงได้ ในอนาคตคงต้องหาวิธีการใหม่ๆ เช่น การเปลี่ยนแปลงสูตรอาหารให้เหมาะสมยิ่งขึ้น เพื่อให้การสนับสนุนโภชนาการมีประสิทธิภาพสูงสุดต่อผู้ป่วยและไม่ให้มีผลหรือมีน้อยมากต่อการเจริญเติบโตของมะเร็ง

ตารางที่ 3. Anti-cachetic therapeutic agents classified according to their site of action in the pathogenic pathway of cancer cachexia⁽¹⁵⁾

1. Agents inhibiting cytokine production	- Corticosteroids - Cannabinoids - Pentoxifylline - n-3 fatty acids
2. Agents inhibiting cytokine	- Specific anti-cytokine monoclonal antibodies - Specific cytokine-receptor antagonists
3. Agents counteracting cytokine induced metabolic abnormalities	- Anabolic steroids - Growth hormone - Cyproheptadine - Hydrazine sulfate - Insulin - like growth factor 1 - Megestrol acetate - Branched-chain amino acid - Glutamine - Arginine - Nucleotides
4. Standard nutritional support	- Enteral nutrition - Parenteral nutrition

เอกสารอ้างอิง

1. Watanabe S, Bruera E. Anorexia and cachexia, asthenia and lethargy, In : Cherny N, Foley K, editors. Hematology/oncology clinics of North America : pain and palliative care. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996; 189-206.
2. Moldawer LL, Rogy MA, Lowry SF. The role of cytokines in cancer cachexia. JPEN 1992; 16 (supply. 6): 43S
3. Yang Z-J, Koseki M, Meguid MM, Gleason JR, Debonis D. Synergistic effect of rhTNF-alpha and rIL-1alpha in inducing anorexia in rats. Am J Physiol 1994; 267:R1056.
4. Sherry B, Cerami B. Cachectin/tumor necrosis factor exerts endocrine, paracrine, and autocrine control of inflammatory responses. J Cell Biol 1988; 7:1269.
5. Moldawer LL, Gelin J, Schersten T, Lundholm KG. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor during inflammation. Am J Physiol 1987;259:R922.
6. Strassmann G, Fong M, Kenney JS, Jacob CO. Evidence for the involvement of interleukin-6 in experimental cancer cachexia. J Clin Invest 1992;148:1681.
7. Langstein HN, Doherty GM, Fraker DL, Buress CM, Norton JA. The roles of interferon-gamma and tumor necrosis factor in an experimental rat model of cancer cachexia. Cancer Res 1991; 51:2302.
8. Masuno H, Yoshimura H, Ogawa N et al. Isolation of a lipolytic factor (toxohormone-L) from ascites fluid of patient with hepatoma and its effect on feeding behavior. Eur J Cancer Clin Oncol. 1984;20:1177.
9. Taylor DD, Gercel-Taylor C, Jenis LG, et al. Identification of a human tumor-derived lipolysis promoting factor. Cancer Res 1992;82:829.
10. Beck SA, Mulligan HD, Tisdale MJ. Lipolytic factors associated with murine and human cancer cachexia. J Natl Cancer Inst 1990;82:1922.
11. Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, et al. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. Nutrition 1996;12 (suppl):S27.
12. Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, et al. Characterization of a cancer cachectic factor. Nature 1996;379:739.
13. Grosvenor M, Bulcavage L, Chlebowski RT. Symptoms potentially influencing weight loss in a cancer population. Cancer 1989;63:330.
14. Laviano A, et al. Cracking the riddle of cancer anorexia. Nutrition , 1996;12:706.
15. Laviano A, et al. Nutritional issues in cancer management. Nutrition 1996;12:358.
16. DeWys WD, Begg D, Lavin PT. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Am J Med ; 1980; 69:491.
17. Norton JA, Peacock JL, Morrison SD. Cancer cachexia. Crit Rev Oncol Hematol 1987;7:289.
18. Hickman DM, et al. Serum albumin and body weight as predictors of postoperative course in colorectal cancer. JPEN 1980; 4:314.
19. Lawson DH, et al. Metabolic approaches to cancer cachexia. Ann Rev Nutr 1982; 2:277.
20. Dowd PS, Heatley RV. The influence of undernutrition on immunity. Clin Sci 1984; 66:241.

