

การใช้อาหารทางการแพทย์ชนิดเสริมภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด



เรียบเรียงโดย

ศ.พญ.อ๋อใจ ชิตาพานารักษ์

โรงพยาบาลทหารอากาศเชียงใหม่

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่



ปัจจุบันการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดถือเป็นมาตรฐานการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิดด้วยกัน จุดมุ่งหมายของการรวมสองวิธีการรักษาเข้าด้วยกันเพื่อเพิ่มผลการทำลายเซลล์มะเร็งให้มากขึ้น แต่ในขณะเดียวกันก็ก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ของทั้งสองวิธีร่วมกัน บางครั้งอาจนำไปสู่การต้องหยุดพักการรักษาชั่วคราวทำให้ระยะเวลาของการฉายรังสียาวนานขึ้น หรือต้องลดปริมาณยาเคมีบำบัดซึ่งทั้งหมดนี้จะส่งผลไปสู่ผลการรักษาที่แย่ลง มีการศึกษาหลายชิ้นงานเกี่ยวกับการให้อาหารทางการแพทย์ชนิดเสริมภูมิคุ้มกันก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ และมะเร็งระบบทางเดินอาหารชนิดต่าง ๆ เช่น กระเพาะอาหาร ลำไส้ใหญ่ และตับอ่อน เป็นต้น พบว่าทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยดีขึ้นและลดอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงหลังการผ่าตัด⁽¹⁻³⁾ ในบทความนี้จะสรุปเกี่ยวกับข้อสงสัยและคำถามที่พบได้บ่อยของอาหารทางการแพทย์ชนิดเสริมภูมิคุ้มกันนี้ รวมถึงนำเสนอผลงานวิจัยที่ได้ร่วมกันทำแบบพหุสถาบัน

• อาหารทางการแพทย์ชนิดเสริมภูมิคุ้มกันประกอบด้วยอะไรบ้าง

ในปัจจุบันมีอาหารทางการแพทย์หลากหลายชนิด โดยชนิดที่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้จะมีส่วนประกอบที่เพิ่มขึ้นมาจากอาหารทางการแพทย์ทั่วไป ได้แก่ อาร์จินีน (arginine), กลูตามีน (glutamine), นิวคลีโอไทด์ (nucleotides) และน้ำมันปลา (fish oil)

• แต่ละส่วนประกอบนั้นทำหน้าที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้อย่างไร

อาร์จินีน (arginine) จะช่วยกระตุ้นให้มีการปล่อยฮอร์โมนที่มีฤทธิ์เสริมสร้างเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกาย (anabolic hormone) และยังช่วยให้มีการแบ่งตัวที่เพิ่มขึ้นของ T-cell⁽⁹⁻¹⁰⁾

กลูตามีน (glutamine) เป็นหนึ่งในกรดอะมิโนที่จำเป็นในร่างกายและมีหน้าที่ในการสร้างสมดุลไนโตรเจน เมื่อร่างกายอยู่ในสภาวะเครียดที่รุนแรง เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุรุนแรง ผู้ป่วยที่มีแผลไฟไหม้รุนแรง ผู้ป่วยมะเร็ง ในสภาวะเหล่านี้จะทำให้กลูตามีนในเซลล์ลดลงอย่างมาก ทำให้ร่างกายมีกลไกตอบสนองโดยการปลดปล่อยจากกล้ามเนื้อออกมา กลูตามีนเป็นแหล่งอาหารและพลังงานหลักของกระบวนการสำคัญต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่ว่าจะเป็นกระบวนการ

ผลิต cytokines กระบวนการ lymphocyte proliferation หรือการทำลายแบคทีเรียของนิวโทรฟิล (neutrophil)⁽⁹⁻¹²⁾

นิวคลีโอไทด์ (nucleotides) มีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตและการหมุนเวียนผลัดเปลี่ยนในวงจรชีวิตของเซลล์ต่าง ๆ โดยเฉพาะเซลล์ที่มีวงรอบของวงจรชีวิตที่เร็วและสั้น เช่น เซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันและเซลล์ของเยื่อในในระบบทางเดินอาหาร⁽¹³⁾

น้ำมันปลา (fish oil) มีการศึกษามากมายเกี่ยวกับผลของ polyunsaturated fatty acids (PUFAs) ที่มีต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยที่ชนิด omega-3 PUFAs α -linolenic acid (ALA) ซึ่งจะพบในถั่วเมล็ดแห้งต่าง ๆ รวมถึงธัญพืชบางชนิด ส่วนชนิด eicosapentaenoic acid (EPA) และ docosahexaenoic acid (DHA) นั้นจะพบในน้ำมันปลา สำหรับ omega-3 derived metabolites จะมีความสำคัญอย่างมากต่อการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เมตาบอไลต์เหล่านี้ ได้แก่ prostaglandins, leukotrienes, thromboxanes เป็นต้น นอกจากนี้ omega-3 fatty acid จะกระตุ้นให้มีการควบคุมสารพันธุกรรมของ macrophage และยิ่งช่วยควบคุมการผลิตและหลั่ง cytokines ใน macrophage อีกด้วย มีรายงานถึงผลของกรดไขมันชนิดนี้ต่อหน้าที่การทำงานของ neutrophil, T-cell, B-cell และเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันตัวอื่น ๆ เช่น natural-killer cell, mast cell และ eosinophil เป็นต้น omega-3 fatty acid จึงเป็นกรดไขมันที่จำเป็นต่อร่างกาย แต่เป็นที่น่าเสียดายที่ร่างกายไม่สามารถสร้างเองได้

ต่อจากนี้จะกล่าวถึงโดยสังเขปเกี่ยวกับงานวิจัยของอาหารทางการแพทย์ชนิดเสริมภูมิคุ้มกันซึ่งประกอบด้วย อาร์จินีน (arginine), กลูตามีน (glutamine) และน้ำมันปลา (fish oil) ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าโดยพหุสถาบันและได้รับการตีพิมพ์ในวารสาร **Current Problems in Cancer** ฉบับปี 2020 เล่มที่ 44 หน้า 1-9⁽⁴⁾ ทำการศึกษาที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ร่วมกับคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และโรงพยาบาลทหารอากาศเชียงใหม่ในเดือนธันวาคม ค.ศ. 2013 จนถึงเดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2015 โดยมีเกณฑ์การคัดเข้าดังนี้ เป็นมะเร็งบริเวณศีรษะและคอ หรือมะเร็งหลอดอาหาร หรือมะเร็งปากมดลูกที่ไม่ใช่ระยะลุกลาม อายุเกิน 18 ปี และมีการรักษาที่หวังหายขาดด้วยการให้การฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด

ร่วมกับต้องมีสภาพร่างกายที่แข็งแรง สำหรับเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติของโรคเบาหวาน โรคไตและโรคตับ ผลการศึกษาในผู้ป่วย 88 ราย พบว่ามีมะเร็งศีรษะและคอ 40 ราย มะเร็งหลอดอาหาร 28 ราย และมะเร็งปากมดลูก 20 ราย ผู้ป่วยจะถูกสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

- กลุ่ม A จะได้รับประทานอาหารปกติ ร่วมกับการให้คำแนะนำทางโภชนาการ
- กลุ่ม B จะได้รับประทานอาหารปกติ ร่วมกับการให้คำแนะนำทางโภชนาการ และได้รับอาหารทางการแพทย์ชนิดเสริม ภูมิคุ้มกันด้วยสูตรที่มีอาร์จินีน กลูตามีน และน้ำมันปลา (ไขมัน 28.5 g/L, โปรตีน 61.5 g/L)

ในผู้ป่วยกลุ่ม B นี้จะได้รับอาหารทางการแพทย์ชนิดเสริม ภูมิคุ้มกันปริมาณ 2 แก้วต่อวัน โดย 1 แก้วมีขนาดปริมาตร 250 มิลลิลิตร คิดเป็น 250 kcal โดยที่จะรับประทาน 1 แก้วก่อนและหลังการฉายรังสี โดยมีพยาบาลวิจัยทำการชงให้และบันทึกปริมาตรที่ดื่ม สำหรับในวันเสาร์หรือวันอาทิตย์หรือวันหยุดนักขัตฤกษ์ที่ไม่มีการฉายรังสี ผู้ป่วยจะได้รับของอาหารนำไปผสมดื่มที่บ้านเอง และต้องนำของเปล่ากลับมาคืนในวันถัดไป **รูปที่ 1** แสดงแผนภาพของผู้ป่วยในการศึกษานี้

ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ จะได้รับการฉายรังสี 60-69.96 Gy ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดสูตร cisplatin 40 mg/m² ต่อสัปดาห์ ตลอดการฉายรังสี หรือสูตร carboplatin AUC 2 ต่อสัปดาห์ หากมีภาวะไตทำงานไม่ดี หรือมีค่า Cr clearance ต่ำกว่า 50 ml/min

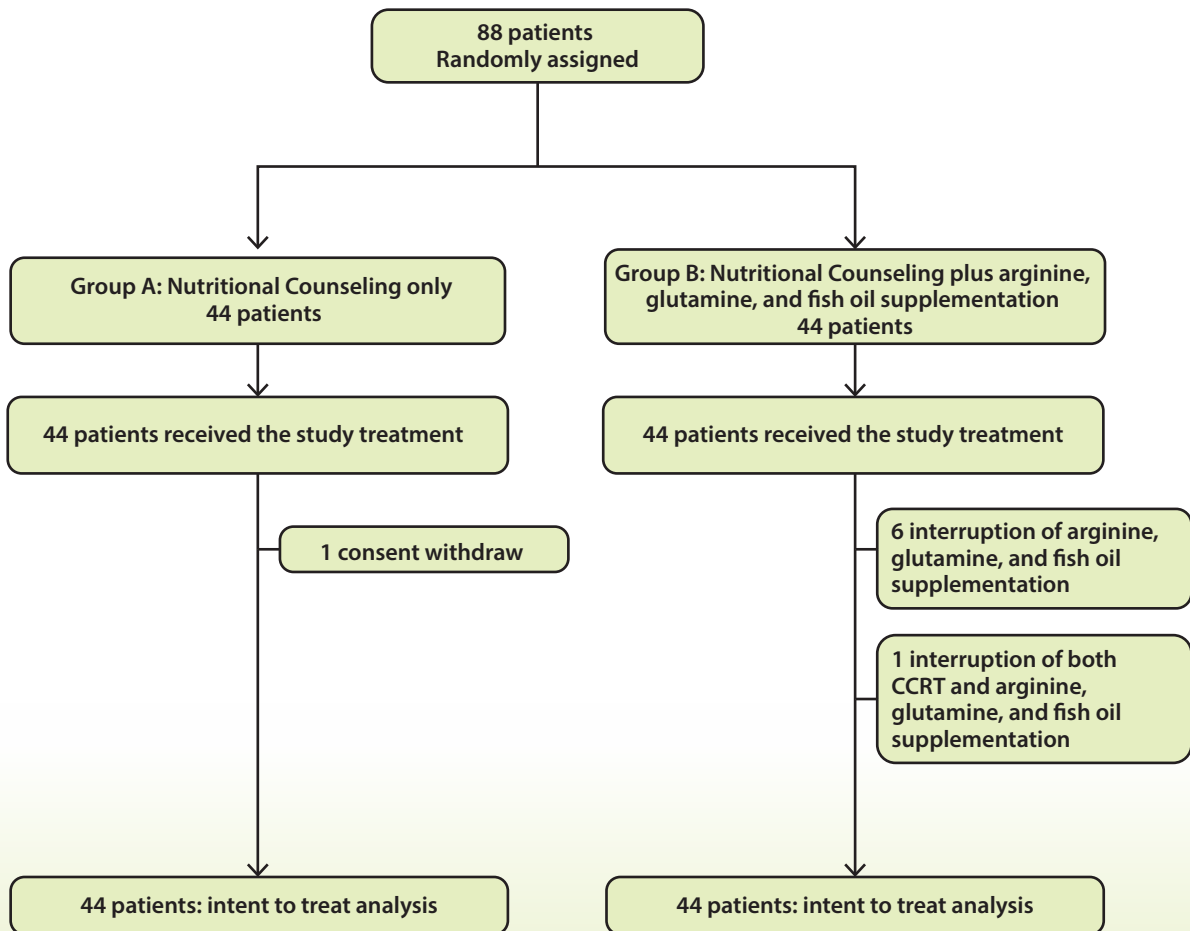
ผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร จะได้รับการฉายรังสี 50.4 Gy ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร cisplatin 80 mg/m² ในวันแรกร่วมกับ 5-Fu 1,000 mg/m² ต่อวันเป็นเวลา 4 วัน โดยให้ในสัปดาห์แรกและสัปดาห์สุดท้ายของการฉายรังสี

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก จะได้รับการฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกราน 56 Gy ร่วมกับการใส่แร่เข้าไปในโพรงมดลูก 7 Gy เป็นจำนวน 4 ครั้ง ร่วมกับการให้ยาสูตร cisplatin 40 mg/m² ต่อสัปดาห์ หรือสูตร carboplatin AUC 2 หากไตมีค่า Cr clearance ต่ำกว่า 50 ml/min

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารทุกรายจะได้รับรังสีสายสวนให้อาหารทางกระเพาะ (percutaneous endoscopic gastrostomy; PEG) และจะได้รับอาหารทางการแพทย์สูตรครบถ้วนจำนวน 5 ครั้งต่อวัน เป็นมาตรฐาน (คิดเป็นพลังงาน 2,000 kcal ต่อวัน และโปรตีน 75 กรัม) การศึกษานี้ทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม A และ B โดยมีจุดประสงค์ของการศึกษาคือ ประเมินผลข้างเคียงระยะสั้นและอัตราการได้รับการรักษาครบของการให้รังสีและยาเคมีบำบัด รวมถึงอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี

ผลการศึกษา

จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม A มีผลข้างเคียงในระบบเลือดในระดับรุนแรง (เกรด 3-4) สูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม B อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.03) (**ตารางที่ 1**) โดยพบทั้งในผู้ป่วย



รูปที่ 1 แสดงแผนภาพของผู้ป่วยในการศึกษานี้

ตารางที่ 1 Acute toxicities of chemoradiotherapy and compliance of treatment

| Acute toxicities | Group A (n = 44) | Group B (n = 44) | p value* |
|---|-------------------|-------------------|-------------------------|
| Hematologic toxicities grade 3-4 | 10 (23%) | 2 (5%) | 0.03[†] |
| Head and neck cancer | 5 | 0 | |
| Esophageal cancer | 5 | 2 | |
| Cervical cancer | 0 | 0 | |
| Non-hematologic toxicities grade 3-4 | 5 (11%) | 1 (2%) | 0.20 |
| Head and neck cancer | 5 | 1 | |
| Esophageal cancer | 0 | 0 | |
| Cervical cancer | 0 | 0 | |
| Overall treatment time (d) | | | |
| Median (Interquartile range) | 40 (34-53) | 40 (35-49) | 0.80[‡] |
| Head and neck cancer | 55 (47-63) | 51 (46-56) | |
| Esophageal cancer | 37 (35-38) | 40 (36-40) | |
| Cervical cancer | 33 (33-34) | 34 (31-34) | |
| Completion rate of CCRT | 33 (75%) | 40 (91%) | 0.09 |
| Head and neck cancer | 12 (60%) | 17 (85%) | |
| Esophageal cancer | 11 (79%) | 13 (93%) | |
| Cervical cancer | 10 (100%) | 10 (100%) | |
| Number of hospital admitted patients | 6 (14%) | 5 (11%) | 0.50 |
| Head and neck cancer | 4 | 3 | |
| Esophageal cancer | 2 | 2 | |
| Cervical cancer | 0 | 0 | |

* Fisher's exact test.

† Significant at $p < 0.05$.

‡ Wilcoxon rank-sum test.

ตารางที่ 2 แสดง Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for factors associated with hematologic toxicities of chemoradiotherapy (N = 88)

| Covariates | n/N | Univariable model | | Multivariable model | |
|-----------------------|-------|-------------------|------|---------------------|-------------------|
| | | OR (95% CI) | p* | OR (95% CI) | p* |
| Study group | | | | | |
| Group A | 10/44 | 6.18 (1.27-30.11) | 0.02 | 6.08 (1.21-30.59) | 0.03 [†] |
| Group B | 2/44 | 1 | | 1 | |
| Sex | | | | | |
| Male | 5/49 | 1 | 0.30 | | |
| Female | 7/39 | 1.93 (0.56-6.62) | | | |
| Age (y) | | | | | |
| < 60 | 6/61 | 1 | 0.13 | 1 | 0.47 |
| ≥ 60 | 6/27 | 2.62 (0.76-9.03) | | 1.66 (0.43-6.47) | |
| Type of cancer | | | | | |
| Head and neck cancer | 4/40 | 1 | 0.37 | 1 | 0.49 |
| Esophageal cancer | 6/28 | 2.45 (0.62-9.68) | | 2.24 (0.50-10.13) | |
| Cervical cancer | 2/20 | 1.00 (0.17-5.98) | | 0.94 (0.15-6.00) | |

Note: Univariable model shows associated significant at $p < 0.30$ or clinically relevant variables, n = number of patients with hematologic toxicities of CCRT, N = number of patients in group.

* Wald's test for logistic regression model.

† Multivariate model adjusts for association significant at $p < 0.05$.

มะเร็งศีรษะและคอ และมะเร็งหลอดอาหาร สำหรับผลข้างเคียงต่อระบบอื่น ๆ ผู้ป่วยกลุ่ม A ก็พบได้สูงกว่ากลุ่ม B เช่นกัน (11% เทียบกับ 2%) แต่ไม่พบว่ามีความสำคัญทางสถิติแต่อย่างใด

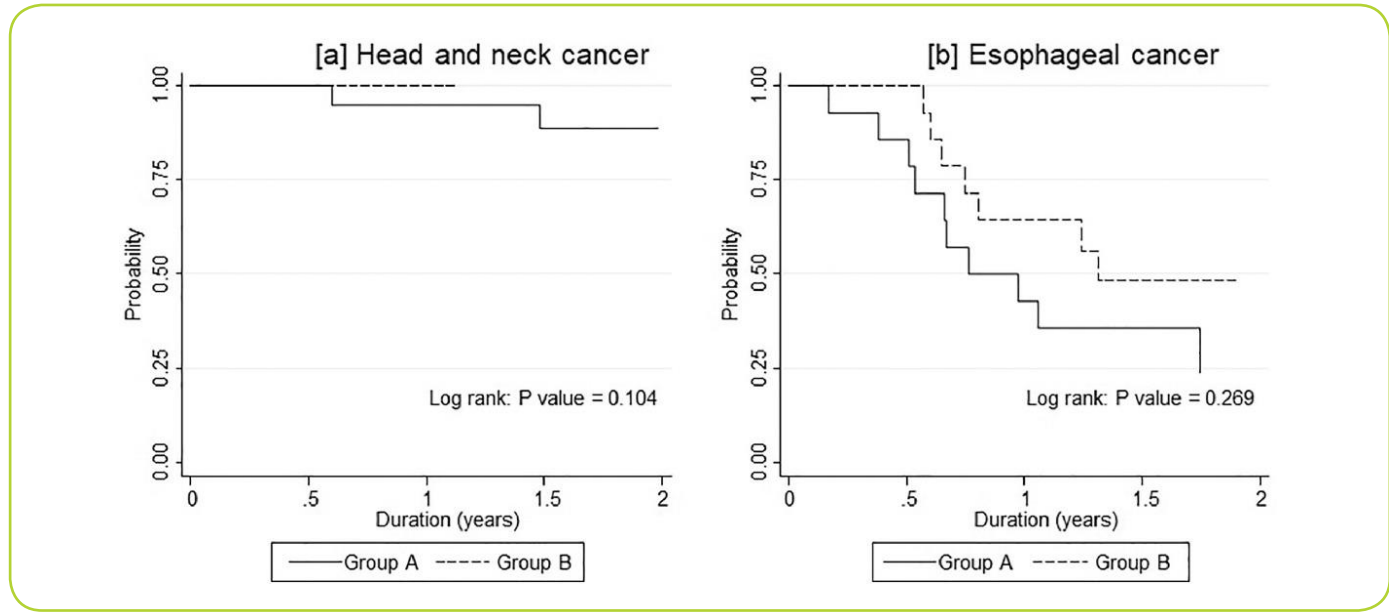
ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอพบการอักเสบของเยื่อช่องปากเกรด 3 พบในกลุ่ม A 4 ราย และกลุ่ม B 1 ราย ส่วนการอักเสบของผิวหนังจากการฉายรังสีเกรด 3 พบในกลุ่ม A 1 ราย แต่ไม่พบในกลุ่ม B เลย สำหรับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกไม่พบว่ามีอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียงขั้นรุนแรงแต่อย่างใดทั้งในกลุ่ม A และกลุ่ม B เมื่อพิจารณาถึงอัตราการรักษาครบตามแผนการรักษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม A รักษาครบตามแผน 75% ซึ่งต่ำกว่า 91% ในกลุ่ม B แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ

เมื่อทำการวิเคราะห์หลายตัวแปรพบว่าไม่มีเพียงตัวเดียวคือผู้ป่วยกลุ่ม A ที่ไม่ได้รับการเสริมอาหารทางการแพทย์ชนิดเสริม

ภูมิคุ้มกันเท่านั้นที่มีความสัมพันธ์กับผลข้างเคียงต่อระบบเลือดดังแสดงในตารางที่ 2 โดยในการศึกษานี้ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี ระหว่างผู้ป่วยกลุ่ม A และ B เมื่อแยกไปตามแต่ละชนิดของมะเร็ง (รูปที่ 2)

สรุป

สรุปจากผลการศึกษานี้เราพบว่าการให้อาหารทางการแพทย์ชนิดเสริมภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด ถึงแม้ว่าจะไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตก็ตามแต่สามารถทำให้มีอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตลดลงอย่างชัดเจน ทำให้ผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ และมะเร็งหลอดอาหาร



รูปที่ 2a และ 2b แสดง Kaplan-Meier Survival Curve ของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ (2a) และมะเร็งหลอดอาหาร (2b)

เอกสารอ้างอิง

1. J.M. Daly, J. Reynolds, A. Thom, et al. Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann Surg.* 1988;208:512-23.
2. D.A. de Luis, R. Aller, O. Izaola, L. Cuellar, M.C. Terroba. Postsurgery enteral nutrition in head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:1126-9. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601458>
3. D.A. de Luis, M. Arranz, R. Aller, O. Izaola, L. Cuellar, M.C. Terroba. Immunoenhanced enteral nutrition, effect on inflammatory markers in head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:145-7. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602034>
4. D.A. de Luis, O. Izaola, L. Cuellar, M.C. Terroba, R. Aller. Randomized clinical trial with an enteral arginine-enhanced formula in early postsurgical head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:1505-8. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601999>
5. D.A. de Luis, O. Izaola, L. Cuellar, M.C. Terroba, T. Martin, R. Aller. Clinical and biochemical outcomes after a randomized trial with a high dose of enteral arginine formula in postsurgical head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:200-4. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602515>
6. V. Di Carlo, L. Gianotti, G. Balzano, A. Zerbi, M. Braga. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. *Dig Surg.* 1999;16:320-6.
7. L. Gianotti, M. Braga, C. Fortis, et al. A prospective, randomized clinical trial on perioperative feeding with an arginine-, omega-3 fatty acid-, and RNA-enriched enteral diet: effect on host response and nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999;23:314-20. <https://doi.org/10.1177/0148607199023006314>
8. G.H. Wu, Y.W. Zhang, Z.H. Wu. Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2001;7:357-62.
9. J.V. Reynolds, J.M. Daly, S. Zhang, et al. Immunomodulatory mechanisms of arginine. *Surgery.* 1988;104:142-51.
10. D.W. Wilmore, R.J. Smith, S.T. O'Dwyer, D.O. Jacobs, T.R. Ziegler, X.D. Wang. The gut: a central organ after surgical stress. *Surgery.* 1988;104:917-23.
11. W.W. Souba. Glutamine: a key substrate for the splanchnic bed. *Annu Rev Nutr.* 1991;11:285-308. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.11.070191.001441>
12. H.G. Windmueller, A.E. Spaeth. Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *J Biol Chem.* 1974;249:5070-9.
13. J. Maldonado, J. Navarro, E. Narbona, A. Gil. The influence of dietary nucleotides on humoral and cell immunity in the neonate and lactating infant. *Early Hum Dev.* 2001;65(Suppl):S69-S74.
14. Chitapanarux I, Traisathit P, Chitapanarux T, et al. Arginine, glutamine, and fish oil supplementation in cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy: A randomized control study. *Curr Probl Cancer.* 2020;44(1):100482. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2019.05.005.