

การศึกษาผลของยามี่เจสตรอล อะซีเตทในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะผ่ายผอม

นาย วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาอายุรศาสตร์

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา ๒๕๓๙

ISBN 974-636-700-5

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EVALUATION DOSE-RESPONSE CHARACTERISTICS OF MEGESTROL
ACETATE IN THAI PATIENTS WITH CANCER ANOREXIA-CACHEXIA

Mr. Virote Sriuranpong

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science

Department of Medicine

Graduate School

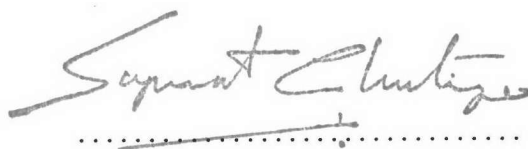
Chulalongkorn University

Academic Year 1996

ISBN 974-636-700-5

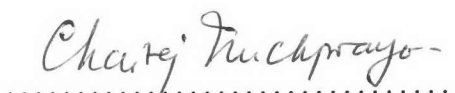
Thesis Title EVALUATION DOSE-RESPONSE CHARACTERISTICS OF
 MEGESTROL ACETATE IN THAI PATIENTS WITH CANCER
 ANOREXIA-CACHEXIA.
by Mister Virote Sriuranpong
Department Medicine
Thesis Advisor Associate Professor Narin Voravud, M.D.
Co-thesis Advisor Professor Chitr Sitthi-amorn, M.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University on Partial Fulfillment
of the Requirements for the Master's Degree



.....
(Professor Supawat Chutivivongse) Dean of Graduate School

Thesis Committee



.....
(Professor Chaivej Nuchprayoon) Chairman



.....
(Associate Professor Narin Voravud) Thesis Advisor



.....
(Professor Chitr Sitthi-amorn) Co-thesis Advisor



.....
(Professor Kammant Phanthumchinda) Member

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์ : การศึกษาผลของยามี่เจสตรอล อะซีเตทในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะผ่ายผอม (EVALUATION DOSE-RESPONSE CHARACTERISTICS OF MEGESTROL ACETATE IN THAI PATIENTS WITH CANCER ANOREXIA-CACHEXIA) อ.ที่ปรึกษา : รศ.นพ.นรินทร์ วรวิทย์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศ. นพ. จิตร สิทธิอมร, 44 หน้า. ISBN 974-636-700-5

ผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลามจำนวนมาก จะประสบกับภาวะน้ำหนักตัวลดลงเป็นผลเกี่ยวเนื่องจากโรคมะเร็ง เรียกว่าภาวะผ่ายผอมจากโรคมะเร็ง การรักษาผู้ป่วยในระยะนี้โดยทั่วไปจะไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ แนวทางการรักษาจึงมุ่งเน้นไปยังวิธีการรักษาแบบประคับประคอง ยามี่เจสตรอล อะซีเตทซึ่งเป็นอนุพันธ์โปรเจสโตรเจนชนิดหนึ่ง ถูกพบว่ามีฤทธิ์กระตุ้นภาวะเจริญอาหาร และสามารถเพิ่มน้ำหนักตัวผู้ป่วยที่มีภาวะผ่ายผอมได้ ขนาดที่ใช้จากการศึกษาในอดีตมักใช้มากกว่า ๑๖๐ มก. ต่อวัน กลไกในการออกฤทธิ์ยังไม่ทราบชัดเจน

การศึกษานี้ได้ศึกษาผลของมีเจสตรอล อะซีเตท ๒ ขนาด ขนาดมาตรฐาน ๑๖๐ มก. ต่อวัน และขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน ๔๐ มก. ต่อวัน มีผู้ป่วยเข้าทำการศึกษาทั้งหมด ๒๔ ราย แบ่งเป็นชาย ๑๔ คน และหญิง ๑๐ คน ประกอบด้วยผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด ๑๗ ราย มะเร็งตับ ๕ ราย และมะเร็งชนิดอื่น ๆ อีก ๔ ราย ผู้ป่วยทุกรายมีน้ำหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ ๕ ก่อนเริ่มทำการศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมดจะถูกแบ่งอย่างสุ่มเพื่อทำการศึกษายาทั้ง ๒ ขนาดข้างต้น และได้รับการติดตามผลการรักษาที่ ๔ สัปดาห์หลังการรักษา ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่มมีค่าเฉลี่ยของร้อยละน้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลงลดลง โดยลดลงในกลุ่ม ๔๐ มก. 2.48 ± 4.4 และกลุ่ม ๑๖๐ มก. ลดลง 1.48 ± 5.1 อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยในกลุ่ม ๔๐ มก. มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นคิดเป็นร้อยละ ๒๑.๔ ค่าเส้นรอบวงที่กึ่งกลางแขนและความหนาของผิวหนังที่บริเวณกล้ามเนื้อ triceps มีค่าลดลงในกลุ่ม ๑๖๐ มก. กลุ่ม ๔๐ มก. มีค่าความหนาของผิวหนังบริเวณกล้ามเนื้อ triceps เพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่มีค่าเส้นรอบวงกึ่งกลางแขนลดลง ผลการประเมินคุณภาพชีวิตและภาวะเจริญอาหารโดยใช้แบบสอบถามและประเมินสภาวะทางร่างกายโดยแพทย์พบว่า ทั้ง ๒ กลุ่ม มีค่าเฉลี่ยของคะแนนเปลี่ยนแปลงดีขึ้น โดยมีค่าเฉลี่ยดีขึ้นมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด ๑๖๐ มก. ต่อวัน ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีร่วมด้วย จะพบน้ำหนักตัวลดลงคิดเป็นร้อยละ ๔๖.๒ ของจำนวนผู้ป่วย เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาร่วม คิดเป็นร้อยละ ๑๓.๓ ของจำนวนผู้ป่วย

การศึกษานี้พบว่ายามี่เจสตรอล อะซีเตทในขนาดมาตรฐานสามารถเพิ่มน้ำหนักตัวผู้ป่วยที่มีภาวะผ่ายผอมจากโรคมะเร็งได้มีประสิทธิภาพมากกว่าขนาดต่ำกว่า รวมทั้งสามารถกระตุ้นภาวะเจริญอาหารและเพิ่มคะแนนจากแบบสอบถามประเมินคุณภาพชีวิตได้ดีกว่า ผลข้างเคียงจากการใช้ยาทั้ง ๒ ขนาดพบน้อยมาก ยามี่เจสตรอล อะซีเตทในขนาด ๑๖๐ มก. ต่อวันเป็นขนาดที่เหมาะสมกว่าขนาดที่ต่ำกว่าในการเริ่มต้นบำบัดภาวะผ่ายผอมจากโรคมะเร็ง

ภาควิชาอายุรศาสตร์.....
สาขาวิชาอายุรศาสตร์/โรคมะเร็ง.....
ปีการศึกษา ๒๕๖๕

ลายมือชื่อนิติ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
Dr. Jitthi - amn

C745798 : MAJOR MEDICAL (Oncology)

KEY WORD: ANOREXIA / APPETITE / CACHEXIA / MEGESTROL / NEOPLASMS

VIROTE SRIURANPONG : EVALUATION DOES-RESPONSE CHARACTERISTICS OF MEGESTROL ACETATE IN THAIS PATIENTS WITH CANCER ANOREXIA-CACHEXIA. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. NARIN VORAVUD, M.D. THESIS CO-ADVISOR : PROF. CHITR SITTHI-AMORN, M.D. 44 pp. ISBN 974-636-700-5

Substantial number of cancer patients suffer from progressive weight loss, namely cancer anorexia-cachexia syndrome. Many palliative measures were used to alleviate this condition with some success. Megestrol acetate is a progestrogen which found to have effects on appetite and body weight. Previous studies used conventional to high dose of megestrol acetate, 160 milligram per day or over, and found megestrol could be effectively used to palliate cancer anorexia-cachexia. The precise mechanisms of action have not yet been elucidated. Nor was the appropriate starting dose encountered.

This trial studied the effect of low dose, 40 milligrams per day, megestrol comparing to conventional dose. Twenty-eight patients were enrolled and completed the study. Eighteen males and 10 females were included. There were 17 lung cancers, 5 liver cancers, and 6 other cancer. Concurrent treatments with chemotherapy or radiotherapy were allowed. All patients had severe weight loss more than 10% of premorbid body weight. Patients were randomly allocated into two groups. At least 4 weeks duration of follow up was required. At the end of the study both 2 groups had lost body weight with mean of percent of body weight changes to be -2.48 ± 4.8 in low dose arm and -1.98 ± 5.1 in conventional dose arm. However 21.4 % of patients in low dose arm had actual gain of body weight. Anthropometric measurements found decreased mid-arm circumference and triceps skinfold in conventional dose arm. The low dose arm had only decreased mid-arm circumference but not triceps skinfold. Appetite stimulating effect of megestrol was confirmed by quality of life questionnaire score. Overall quality of life assessment was slightly better in the conventional dose group than those of the low dose group. Patients in both arms had a better performance status at the end of study with more improvement in the 160 mg/d megestrol. There were more patients with weight loss when comparing concurrent treatment factors. Percent of patients with weight loss in concurrent treatment group was 46.2 % whereas 13.3 % in no concurrent treatment group.

There was trends of favorable responses in term of weight gain, appetite enhancement, quality of life, and performance status in the conventional dose arm. Although these did not reach statistical significance. Side effects were negligible. Conventional dose of megestrol acetate, 160 mg/d, should be more suitable starting dose than the lower dose.

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์

สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์ / โรคมะเร็ง

ปีการศึกษา.....๒๕๓๘

ลายมือชื่อนิติ.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

Acknowledgment

This thesis would not be accomplished without many great supports from Associate Professor Narin Voravud, the thesis advisor and Professor Chitr Sitthi-amorn, the co-advisor. The author would like to thanks all personnel in the Medical Oncology Unit, Chulalongkorn Hospital for assistance, the Bristol Myers Squibb Company, Thailand who provided some of used drugs in this study.

Last, the author would like to express gratitude to his parents for physical and emotional supports till his success.

Table of Contents

Abstract (Thai)v
Abstract (English)vi
Acknowledgmentvii
Contentsviii
List of Tables and Figurex
List of Abbreviationsxi
Chapter	
1	Background and Literature Review1
	1.1 Introduction1
	1.2 Metabolic Changes in Cancer Cachexia2
	1.3 Mediators in Cancer Cachexia3
	1.4 Clinical Features3
	1.5 Management of Cancer Cachexia4
	1.6 Megestrol Acetate6
2	Rationale and Objectives9
	2.1 Research Question10
	2.2 Objectives10
	2.3 Hypothesis10
	2.4 Clinical Implication of the Study10
3	Research Methodology12
	3.1 Research Design12
	3.2 Research Methodology12
	3.3 Sample Size Justification12
	3.4 Patient Eligibility13
	3.5 Experimental Maneuver14
	3.6 Data Collection14

3.7	Data Analysis	15
3.8	Ethical Considerations	16
3.9	Limitations of the Study	16
4	Results	17
4.1	Patient Characteristics	17
4.2	Body Weight and Body Mass Index	19
4.3	Anthropometric Measurements	21
4.4	Quality of Life and Appetite Assessment	22
4.5	Performance Status Evaluation	24
4.6	Toxicities	24
4.7	Survival Analysis	25
5	Discussion and Summary	26
5.1	Discussion	26
5.2	Conclusion and Future Research	29
	Reference	30
	Appendix	
	Appendix I Performance Status	36
	Appendix II Anthropometric Measurements	37
	Appendix III Quality of Life and Appetite Questionnaire	39
	Appendix IV Patient Consent Form	43
	Appendix V Case Record Form	44
	Author Bibliography	49

List of Tables and Figure

Table 1 Patients Characteristics at Baseline in the Two Treatment Groups.....	18
Table 2 Body Weight and Body Mass Index Change	19
Table 3 Effect of concurrent Treatment on Body Weight and Body Mass Index	20
Table 4 Anthropometric Measurement Data Between Both Groups	21
Table 5 Quality of Life and Appetite Between Both Groups	22
Table 6 Effect of Concurrent Treatment on Quality of Life and Appetite Assessment	23
Table 7 Performance Status Evaluation	24
Figure 1 Survival Curve Analysis	25

List of Abbreviations

MA	megestrol acetate
BMI	body mass index
MAC	mid-arm circumference
TSF	triceps skinfold
MAMC	mid-arm muscle circumference
MAMA	mid-arm muscle area
MAFA	mid-arm fat area
mg	milligram
kg	kilogram
d	day
BMR	basal metabolic rate
QOL	quality of life