

# 「化療漾」於改善化療癌症病人疲倦之實證討論

國泰綜合醫院藥劑科 江韻如 藥師

## 一、前言

癌因性疲憊(Cancer-related fatigue, CRF)是病人長時間持續感到精疲力竭的主觀狀態。根據衛生福利部統計，癌症病人中，約有15~90%出現癌因性疲憊，超過三分之一以上的病人會持續此症狀達數年之久。由於癌因性疲憊無法藉由睡眠而恢復，即使在化學治療結束後，仍會持續存在。除了體力上的疲倦感，亦會影響到病人的生理、心理及認知功能，造成病人的生活品質降低。世界衛生組織(WHO)於1998年已將「癌因性疲憊症(CRF)」列在國際疾病與相關健康問題之分類第十版中(ICD-10)，亦即CRF已被WHO定義為值得重視的症候群。

對於癌因性疲憊之改善，臨床上先針對可能導致癌因性疲憊的因子進行處理，例如：貧血、肝腎功能異常、厭食、睡眠品質不良、疼痛控制不佳等。將上述可能之致病原因予以處理後，若症狀仍持續存在，則可以選擇下列方法，包括非藥物及藥物治療<sup>3</sup>：

### 1. 非藥物治療：

- 1) 中度有氧運動，例如：快走、游泳、騎腳踏車等，每星期150分鐘。(建議等級1A)
- 2) 身心抒壓，例如：瑜珈。(建議等級2A)
- 3) 認知行為治療(Cognitive behavioral therapy)，教導病人如何能以較省力的方法，來處理生活中的大小事。(建議等級2A)

### 2. 藥物治療：

- 1) 精神刺激劑(Psychostimulants)：  
Methylphenidate，每次5mg，一天二次。
- 2) 糖皮質類固醇(Glucocorticoids)：  
Dexamethasone，每次4mg，一天二次。  
建議使用於癌症晚期病人<sup>3,4</sup>。(建議等級

### 2B)

「化療漾」內服液(Chemo young<sup>®</sup>)為一種經多種乳酸菌及酵母菌發酵而成的有機大豆濃縮液，衛福部核准適應症為：改善化學藥物治療之癌症病患的疲倦及食慾不振。仿單建議用法為：每日8mL，分成2次，每次以100mL溫開水稀釋後，空腹服用。其不良反應主要與腸胃道方面相關，例如：暫時性輕微腹瀉或便秘<sup>1</sup>。

「化療漾」主要作用機轉尚不明確。目前推測可能與改善病人免疫能力相關。根據文獻，發酵大豆萃取物能影響肝臟細胞抗氧化酵素激酶的活性(包括：superoxide dismutase (SOD)、glutathione peroxidase (GPx)等)，可做為一種抗氧化劑及自由基接收者<sup>2</sup>。為了解「化療漾」用於改善癌症病人化療後疲倦及食慾不振的有效性，本篇學習以實證藥學手法來回顧文獻。

## 二、實證討論與學習

### 1. 臨床情境：

55歲王小姐，去年被診斷出罹患大腸直腸癌第三期，手術後即開始接受化學治療至今。最近這幾個月來，王小姐覺得胃口越來越差，一整天都沒什麼精神，也無法專注工作，只好暫時請假在家休養。前幾天偶然翻到姪女的藥師周刊，一篇中天生技的廣告，內容提到新推出的中藥製品「化療漾內服液」可以有效改善癌症病人化學治療後的疲倦及食慾不振。王小姐到附近的社區藥局詢問

後發現一罐「化療漾」的價格並不便宜，所以打電話來詢問「化療漾」是不是真的那麼有效呢？有需要買來吃嗎？

## 2. 以實證藥學手法回答問題

### 步驟一、形成可回答的問題(Ask)

**P** : 55 y/o female colon cancer stage III post  
OP with chemotherapy Cancer related  
fatigue/appetite loss

**I** : Chemo Young + chemotherapy

**C** : Chemotherapy alone

**O** : Improvement of (fatigue and appetite loss)

**Type of question** : Therapy

### 步驟二、尋找最佳證據文獻(Acquire)

利用資料庫 PubMed、CoChrane 和國家圖書館期刊文獻資訊網，搜尋適當文獻。搜尋過程使用布林邏輯 AND、OR，將 P (cancer fatigue OR cancer related fatigue OR cancer associated fatigue) 及 I (soybean OR soy extract OR soybean\* OR soy\*) 的關鍵字先交集再連集，搜尋 PubMed；以 (cancer related fatigue) AND (soy bean) 搜尋 CoChrane；另以「癌因性疲憊」搜尋國家圖書館期刊文獻資訊網。文章類型設限為 randomized controlled trial、systematic review。最後找到 19 篇文章，排除主題不符 7 篇；族群不符 3 篇；介入不符 8 篇，選出 1 篇與 PICO 最符合的文獻進行評讀。

### 步驟三、嚴格評讀文獻(Appraisal)

選用文獻為 2014 年的交叉隨機臨床試驗，比較有無服用發酵大豆萃取物 (MicSoy-20, MS-20) 的化療病人，接受化學療程前後的生活品質<sup>5</sup>。結果評估方面，使用歐洲癌症研究及治療學會之癌症生活品質核心問卷 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30, EORTC

/QLQ-C30, 如表一)，和視覺類比量表 (Visual analogue scale, VAS) 此兩種工具評估。其中 EORTC /QLQ-C30 是以 30 題問題來評估病人的各項功能 (包括身體、角色、認知、情緒及社交功能)、症狀 (疲倦、疼痛、噁心嘔吐)、以及整體健康和生活品質；而 VAS 是以 0 - 10 cm 來評估病人便秘、疲倦、食慾不佳的程度<sup>5,6</sup>。

評讀文獻時，使用 Critical Appraisal Skills Programme (CASP)- Randomised Controlled Trials Checklist 表單，共有 11 個問題，依序評讀效度 (Validity)、重要性 (Importance) 及實用性 (Practice)。效度方面，有 4 項可能影響文獻之效度：(1) 收納病人治療前後流失率較高 (lost follow up rate 為 22%)。(2) 無法達成盲性試驗。(3) 隨機分派後，治療組和對照組在性別分布有顯著差異。(4) 治療組和對照組因癌別的不同，除了發酵大豆萃取物之服用與否，其餘治療方法不盡相同。

在重要性方面，文獻的結果顯示，在 EORTC/QLQ-C30 問卷中，有服用發酵大豆萃取物的組別於介入前後，身體和社交功能有顯著提升 (P=0.023)；而 VAS 評分，在疲倦及食慾不振部分也有顯著改善 (P<0.001) (表二)<sup>5</sup>。作者認為癌症病人在化學治療前後併服發酵大豆萃取物，可以有效改善病人的生活品質。

實用性方面，有 2 項考量：(1) 儘管分析結果顯示治療組病人在疲倦及食慾不振的改善情形顯著較佳，但 EORTC /QLQ-C30 僅有數分稍微提高、VAS 僅有數毫米的差距，對臨床上的意義可能不大。(2) 文獻結果分析是使用 per-protocol analysis，因此可能會高估發酵大豆萃取物的療效。

而考量主要傷害方面，文獻中以腸胃道不良反應發生率為評估指標，結果顯示治療

組和對照組的不良反應發生率沒有統計學上差異(表三)<sup>5</sup>。此外，考量經濟層面，含此成份的「化療漾」健保未給付，為自費藥品，根據仿單建議之標準用法，估計病人每日需花費 391 元。因此，無法明確權衡出服用發酵大豆萃取物之利弊。

#### 步驟四、將文獻結果應用於臨床問題(Apply)

根據文獻結果，雖顯示癌症病人在化學治療前後，併服發酵大豆萃取物，在身體和社交功能、疲倦及食慾不振部分有顯著改善；但文獻主要使用主觀的問卷及評分表來評估結果，而且實驗方法無法做到雙盲，可能造成結果偏差。因此，對於含發酵大豆萃取物成份的「化療漾」是否真能改善癌症病人化療後疲倦及食慾不振的情形，進而改善病人的生活品質，其有效性仍待商榷。另一方面，使用「化療漾」所需費用稍高，經濟因素也是另一考量。

### 三、 結語

長時間接受化學治療的病人，得到有效的治療固然重要，但擁有足夠的體力與心力撐過每一個療程也是不可或缺的。目前對於癌因性疲憊除可採用非藥物治療外，藥物治療的選擇非常有限。「化療漾」雖經衛福部核准可用於改善化療之癌症病人的疲倦及食慾不振，但其有效性仍需更進一步的確認。如果使用一般的治療方法無效、經濟狀況也許可時，「化療漾」或許可提供癌因性疲憊的病人另一種選擇。

### 四、 參考文獻

1. 廠商資料：化療漾<sup>®</sup>內服液，有機大豆發酵液。中天生技，桃園，台灣，2014。
2. Hu CC, Hsiao CH, Huang SY, et al. Antioxidant activity of fermented soybean extract. *J Agric Food Chem* 2004; 52(18): 5735–5739.
3. Carmen P Escalante. Cancer-related fatigue: treatment. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/search/> (cited: 04/14/2016).
4. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(25): 3076-3082.
5. Chi KH, Chiou TJ, Li CP, et al. MS-20, a chemotherapeutic adjuvant, reduces chemo-associated fatigue and appetite loss in cancer patients. *Nutr Cancer* 2014; 66(7): 1211-1219.
6. EORTC QLQ-C30. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life. Available from URL: <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>.

表一、歐洲癌症研究及治療學會之癌症生活品質核心問卷 (EORTC/QLQ-C30)<sup>6</sup>

Question	Score
1. Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	1-4
2. Do you have any trouble taking a long walk?	1-4
3. Do you have any trouble taking a short walk outside of the house?	1-4
4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?	1-4
5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	1-4
6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	1-4
7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	1-4
8. Were you short of breath?	1-4
9. Have you had pain?	1-4
10. Did you need to rest?	1-4
11. Have you had trouble sleeping?	1-4
12. Have you felt weak?	1-4
13. Have you lacked appetite?	1-4
14. Have you felt nauseated?	1-4
15. Have you vomited?	1-4
16. Have you been constipated?	1-4
17. Have you had diarrhea?	1-4
18. Were you tired?	1-4
19. Did pain interfere with your daily activities?	1-4
20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	1-4
21. Did you feel tense?	1-4
22. Did you worry?	1-4
23. Did you feel irritable?	1-4
24. Did you feel depressed?	1-4
25. Have you had difficulty remembering things?	1-4
26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your family life?	1-4
27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your social activities?	1-4
28. Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?	1-4
29. How would you rate your overall health during the past week?	1-7
30. How would you rate your overall quality of life during the past week?	1-7

表二、生活品質改善分析結果

Analysis of mean change in quality of life as measured by EORTC/QLQ-C30 and VAS from baseline to the end of treatment in the exploratory population ( $N = 111$ )

Mean change from baseline	MS-20 + CT	CT only	Least square mean difference (95% CI)*	P value
<b>QLQ-C30</b>				
Global health status	-0.38 ± 17.55	0.30 ± 18.95	-0.96 (-5.36, 3.44)	0.665
Physical functioning	-1.75 ± 17.10	-6.76 ± 17.42 <sup>#</sup>	4.45 (0.62, 8.27)	0.023 <sup>†</sup>
Role functioning	-3.55 ± 31.90	-8.88 ± 25.93 <sup>#</sup>	5.72 (-0.77, 12.21)	0.084
Emotional functioning	-0.59 ± 14.12	0.68 ± 13.07	-1.24 (-3.95, 1.48)	0.369
Cognitive functioning	-0.92 ± 16.01	-4.70 ± 18.63 <sup>#</sup>	2.65 (-1.13, 6.43)	0.167
Social functioning	1.38 ± 16.06	-3.48 ± 19.95	3.99 (0.57, 7.41)	0.023 <sup>†</sup>
Fatigue	3.87 ± 20.97	5.96 ± 20.29 <sup>#</sup>	-2.09 (-6.28, 2.09)	0.323
Nausea and vomiting	5.81 ± 18.89 <sup>#</sup>	2.58 ± 18.23	2.03 (-1.93, 5.99)	0.312
Pain	-2.45 ± 22.89	-1.82 ± 18.39	-1.58 (-5.59, 2.42)	0.435
Dyspnea	2.14 ± 21.41	5.15 ± 23.54 <sup>#</sup>	-2.46 (-7.21, 2.28)	0.305
Insomnia	-2.75 ± 24.06	2.12 ± 23.15	-2.44 (-7.12, 2.24)	0.303
Appetite loss	2.14 ± 27.69	2.73 ± 25.99	-1.30 (-6.58, 3.99)	0.627
Constipation	-0.00 ± 24.43	0.61 ± 20.68	-0.71 (-5.39, 3.97)	0.763
Diarrhea	-0.61 ± 21.27	0.30 ± 19.42	-0.79 (-4.75, 3.17)	0.694
Financial difficulties	0.61 ± 18.13	1.22 ± 19.73	-0.32 (-4.22, 3.57)	0.870
<b>VAS</b>				
Fatigue	-0.22 ± 2.17	0.77 ± 2.18 <sup>#</sup>	-0.86 (-1.28, -0.44)	<0.001 <sup>†</sup>
Appetite loss	-0.30 ± 1.97	0.63 ± 2.14 <sup>#</sup>	-0.72 (-1.12, -0.32)	<0.001 <sup>†</sup>
Constipation	-0.06 ± 1.99	-0.11 ± 1.66	0.04 (-0.30, 0.38)	0.812

EORTC/QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; VAS = visual analogue scale; CT = chemotherapy.

<sup>†</sup>Indicates a significant difference between treatments with  $P < 0.05$ .

<sup>#</sup>Within treatment comparison by paired  $t$ -test with  $P < 0.05$ .

\*<sup>1</sup> Adjusted by baseline value between treatments.

表三、不良反應分析結果

Summary of adverse events (incidence rate > 5%)

Adverse events	All randomized ( $n = 143$ )	MS-20 + CT ( $n = 127$ )	CT only ( $n = 127$ )	P value
Experienced any adverse event	98 (68.5%)	62 (48.8)	70 (55.1%)	0.315
Febrile neutropenia	20 (14.0%)	9 (7.1%)	15 (11.8%)	0.198
Insomnia	19 (13.3%)	9 (7.1%)	10 (7.9%)	0.811
Constipation	16 (11.2%)	9 (7.1%)	8 (6.3%)	0.802
Cough	14 (9.8%)	7 (5.5%)	8 (6.3%)	0.790
Dizziness	11 (7.7%)	5 (3.9%)	7 (5.5%)	0.554
Upper abdominal pain	11 (7.7%)	7 (5.5%)	4 (3.1%)	0.355
Vomiting	10 (7.0%)	7 (5.5%)	3 (2.4%)	0.197
Urinary tract infection	10 (7.0%)	2 (1.6%)	8 (6.3%)	0.053
Abdominal distension	9 (6.3%)	4 (3.1%)	5 (3.9%)	0.734
Headache	8 (5.6%)	4 (3.1%)	5 (3.9%)	0.734
Dyspnea	8 (5.6%)	4 (3.1%)	4 (3.1%)	1.000

CT = chemotherapy.