Thai JPEN

Better Nutrition for Better Life

บทความทบทวนวิชาการ/ Review article

Received: 21 June 2019
Revised: 28 September 2019
Accepted: 30 September 2019

ผลของเคมีบำบัดต่อโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็ง

ชิดชนก รุ่งเรือง[1], ทิพวรรณ ศิริเทียรทอง[2]

[1]ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
[2]ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Effects of Chemotherapy on Nutrition in Cancer Patients

Chidchanok Rungruang[1], Tippawan Siritientong[2]

[1]Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University
[2]Department of Food and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Thai JPEN 2019;2:57-66.

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยมะเร็งมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะทุพโภชนาการเนื่องจากผลของมะเร็งเองหรือผลไม่พึงประสงค์ของการรักษาโรคมะเร็ง โดยเฉพาะการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดซึ่งออกฤทธิ์ทั่วร่างกายเพื่อฆ่าเซลล์มะเร็งแต่กระทบกับเซลล์ปกติของร่างกายที่มีการเจริญเติบโตเร็ว เช่น เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหาร หรือกระตุ้นให้เกิดอาการข้างเคียงที่ส่งผลให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้น้อยลงหรือร่างกายสูญเสียสารอาหารมากขึ้น เช่น เปลี่ยนแปลงการรับกลิ่นรส มีแผลในปาก เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เป็นต้น หากอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นต่อเนื่องเป็นเวลานาน ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะผอมหนังหุ้มกระดูกที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต แพทย์อาจพิจารณาเลื่อนหรือหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด กรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง จึงทำให้รักษามะเร็งได้ไม่เต็มที่และมีอัตราการรอดชีวิตลดลง การให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเฉพาะรายเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับและอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นก่อนได้รับการรักษาจึงเป็นสิ่งสำคัญ เพื่อเฝ้าระวังปัญหาที่อาจเกิดขึ้นและสามารถจัดการแก้ไขปัญหาทางโภชนาการได้ทันท่วงที

Abstract

Cancer patients have high risks of malnutrition due to the cancer itself or the adverse effects of cancer treatment. Chemotherapy, particularly, has systemic effects on the body to kill cancer cells, but also affects the mucosal cells of the gastrointestinal tract, which are normal cells of the body that grow fast. It also aggravates poor diet intake or nutrient loss by causing taste/smell alteration, mucositis, nausea, vomiting, diarrhea, etc. Prolonged adverse symptoms leave the patients

Corresponding author:
Chidchanok Rungruang
Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University
E-mail: chidchanok.rr@gmail.com

at risk of cancer cachexia that badly affects the quality of life. Physicians may consider postponing or stopping chemotherapy if patients have severe adverse symptoms resulting in cancer treatment failure and reduced survival rate. Appropriate nutritional advice to specific patients about their chemotherapy regimens and the possible consequences are mandatory to monitor potential problems and provide nutritional management immediately.

คำสำคัญ: เคมีบำบัด, อาการไม่พึงประสงค์, โภชนาการ, ผู้ป่วยมะเร็ง

Keywords: chemotherapy, adverse effect, nutrition, cancer patient

บทนำ

การรักษามะเร็งมีหลายวิธี ได้แก่ การผ่าตัด การฉายรังสีและการรักษาด้วยยา เช่น ยาเคมีบำบัด ยาพุ่งเป้า (targeted therapy) ยาต้านฮอร์โมนหรือการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) เป็นต้น ซึ่งผู้ป่วยอาจได้รับการรักษาเพียงวิธีการใดวิธีการหนึ่งหรือหลายวิธีร่วมกัน การให้เคมีบำบัดมีจุดประสงค์ต่างๆ เช่น เป็นการรักษาเสริมก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant) เพื่อลดขนาดของก้อนมะเร็ง ทำให้สามารถผ่าตัดก้อนมะเร็งได้ เป็นการทดสอบการตอบสนองต่อการรักษา หรือเป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (adjuvant) เพื่อกำจัดการลุกลามของมะเร็งที่มีขนาดเล็กมากจนไม่สามารถมองเห็นได้ (micrometastasis) และหวังเพิ่มระยะเวลาที่โรคสงบ (disease free survival) และอัตราการรอดชีวิต (overall survival) ของผู้ป่วยมะเร็ง[1] อย่างไรก็ตาม จากผลของเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งทั่วร่างกาย ทำให้เคมีบำบัดขัดขวางการแบ่งตัวของเซลล์ที่เจริญเติบโตเร็วด้วย ได้แก่ เซลล์ผิวหนัง เซลล์รากผม เซลล์เม็ดเลือดและเกล็ดเลือด รวมไปถึงเซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารที่อาจเสี่ยงต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหาร และอาจเกิดการย่อยและดูดซึมสารอาหารผิดปกติ นอกจากนี้อาการไม่พึงประสงค์อาจเกิดขึ้นทันทีหลังจากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด ได้แก่ อาการคลื่นไส้อาเจียน หรือบางอาการอาจต้องใช้ระยะเวลา เช่น ความอยากอาหารที่ลดลงทำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้น้อย ท้ายที่สุดแล้วหากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาและดูแลทางด้านโภชนาการก็อาจทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะทุพโภชนาการได้[2] บทความนี้มีจุดประสงค์เพื่อทบทวนองค์ความรู้เกี่ยวกับการดูแลด้านโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด ซึ่งควรคำนึงถึงโภชนาการของผู้ป่วยตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและตลอดระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัด เพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ไม่ให้เกิดขึ้นเลยหรือเกิดขึ้นน้อยที่สุด หรือหากเกิดขึ้นแล้วก็สามารถจัดการกับอาการดังกล่าวได้อย่างทันท่วงที

อุบัติการณ์ของภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็ง

ความชุกของภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งพบประมาณร้อยละ 20-70 ซึ่งเป็นตัวเลขที่ค่อนข้างสูงและแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาทั่วโลก ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เช่น อายุของผู้ป่วย ชนิดของมะเร็งและระยะของมะเร็ง การมีโรคร่วมอื่นนอกเหนือจากมะเร็ง เป็นต้น[2-4] มีรายงานการประเมินภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการตรวจรักษาครั้งแรก พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 51 เกิดภาวะทุพโภชนาการ ผู้ป่วยร้อยละ 64 มีน้ำหนักลด 1-10 กิโลกรัมในระยะเวลา 6 เดือนก่อนเข้ารับการรักษา[3] โดยผู้ป่วยที่มีตำแหน่งของมะเร็งในระบบทางเดินอาหาร เช่น ช่องปากและลำคอ หลอดอาหารและกระเพาะอาหาร ลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มีอุบัติการณ์ของภาวะทุพโภชนาการหรือเสี่ยงต่อทุพโภชนาการมากกว่าตำแหน่งอื่น ๆ[3-4] สาเหตุมาจากโรคมะเร็งเองที่มีผลเฉพาะที่ในการขัดขวางการรับประทาน การย่อยและดูดซึมสารอาหาร หรือมีผลทั่วร่างกายในการเปลี่ยนแปลงกระบวนการทางเมแทบอลิกผ่านสารก่อการอักเสบ สารสื่อประสาท ไซโตไคน์ (cytokine) และฮอร์โมนในการเพิ่มการเผา

ผลาญพลังงานและสลายกล้ามเนื้อ[2,5] ทำให้ผู้ป่วยสูญเสียมวลกล้ามเนื้อและมีน้ำหนักลดลงเรื่อย ๆ ดังนั้นเมื่อบุคลากรทางการแพทย์ได้มีโอกาสดูแลผู้ป่วยมะเร็งควรคำนึงเสมอว่าผู้ป่วยควรได้รับการคัดกรอง ประเมิน วางแผนและติดตามด้านโภชนาการไปพร้อม ๆ กับรักษาโรคมะเร็งเสมอ[6]

การดูแลด้านโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็ง

ภาพรวมของแนวทางการดูแลด้านโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งแสดงดังตารางที่ 1[7,8] ก่อนเริ่มต้นการรักษามะเร็งด้วยวิธีใดก็ตาม ควรคัดกรองและประเมินภาวะโภชนาการผู้ป่วยมะเร็งทุกราย จุดมุ่งหมายคือเพื่อให้เกิดความตระหนักรู้อย่างทันท่วงที สามารถใช้เป็นแนวทางในการให้คำปรึกษาและวางแผนการรักษาให้แก่ผู้ป่วย รวมถึงควรได้รับการประเมินซ้ำอย่างสม่ำเสมอตามความเหมาะสมกับสภาวะของผู้ป่วยในขณะนั้น ๆ และบริบทของสถานพยาบาลแต่ละแห่ง การคัดกรองภาวะโภชนาการจะดำเนินการในลักษณะเดียวกับการดูแลผู้ป่วยโรคเรื้อรัง โดยจะเป็นคำถามสั้น ๆ ที่พิจารณาได้อย่างรวดเร็ว ประกอบด้วยค่าดัชนีมวลกายของผู้ป่วย การมีน้ำหนักตัวลดลงโดยไม่ได้ตั้งใจในช่วง 3-6 เดือนก่อนเข้ารับการรักษา การได้รับอาหารน้อยกว่าที่เคยได้ต่อเนื่องอย่างน้อย 7 วันขึ้นไป และการมีภาวะโรควิกฤตหรือกึ่งวิกฤติร่วมด้วย[9] ถ้าผู้ป่วยมีลักษณะดังกล่าวตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป ให้ประเมิน

ตารางที่ 1 การให้โภชนบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง[7,8]

หัวข้อ	รายละเอียด
การคัดกรองและประเมินภาวะโภชนาการ	● ควรประเมินการรับประทานอาหาร การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง และประเมินต่อเนื่องเป็นระยะขึ้นกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วย ● ผู้ป่วยที่คัดกรองว่าภาวะโภชนาการผิดปกติ - ประเมินเชิง objective และระบุปริมาณของอาหารที่รับประทาน (แบบประเมินที่ใช้ ได้แก่ SGA, PG-SGA, MNA, NAF, NT เป็นต้น) - ประเมินอาการข้างเคียงที่ส่งผลต่อภาวะโภชนาการ (ปากแห้ง รับรสเปลี่ยน คลื่นไส้อาเจียน ฟันผุ เยื่อบุช่องปากอักเสบ ติดเชื้อในช่องปาก ท้องผูก ท้องเสีย การดูดซึมอาหารผิดปกติ อาการข้างเคียงของยา อาการปวด และสภาพจิตใจ เป็นต้น) - วิเคราะห์มวลกล้ามเนื้อ (DXA scan, CT scan, BIA) - ประเมินสมรรถภาพทางร่างกาย (ECOG, Karnofsky performance, การทดสอบการเดินหรือการทำงานของกล้ามเนื้อ) - ประเมินสภาวะการอักเสบที่เกิดขึ้น (CRP, albumin, modified Glasgow Prognostic Score)
พลังงาน	25-30 กิโลแคลอรี/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน ตามสภาวะโรคของผู้ป่วย
โปรตีน	1-2 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน หมายเหตุ: ผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ควรให้โปรตีนไม่เกิน 1.0 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน และในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังควรให้โปรตีนไม่เกิน 1.2 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน
วิตามินและแร่ธาตุ	ให้เท่ากับข้อกำหนดสารอาหารที่ควรได้รับประจำวันตามอายุของผู้ป่วย ยกเว้นมีอาการแสดงของภาวะขาดสารอาหาร จึงจะเสริมสารดังกล่าวในขนาดรักษา

SGA; Subjective Global Assessment, PG-SGA; Patient-Generated Subjective Global Assessment, MNA; Mini Nutritional Assessment, NAF; Nutrition Alert Form, NT; Nutrition Triage, DXA; Dual Energy X-ray Absorptiometry, CT; Computerized Tomography, BIA; Bioelectrical Impedance Analysis, ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group, CRP; C-Reactive Protein

ภาวะโภชนาการต่อ หรือปรึกษานักกำหนดอาหารหรือทีมโภชนบำบัด เครื่องมือสำหรับการประเมินภาวะโภชนาการมีหลากหลาย เช่น Subjective Global Assessment (SGA), Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), Mini Nutritional Assessment (MNA), Nutrition Alert Form (NAF) หรือ Nutrition Triage (NT) สำหรับผู้ป่วยชาวไทย[10] เป็นต้น ทั้งนี้ยังไม่มีแบบประเมินภาวะโภชนาการใดที่ดีที่สุดหรือเฉพาะเจาะจงสำหรับผู้ป่วยมะเร็ง ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์อาจเลือกแบบประเมินภาวะโภชนาการใดก็ได้ตามความถนัดหรือความสามารถของสถานพยาบาลนั้น ๆ จะทำได้ ผู้ป่วยมะเร็งควรได้รับการประเมินสมรรถภาพทางร่างกาย (physical performance) ร่วมด้วยโดยใช้ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale หรือ Karnofsky Performance Scale เพื่อบอกถึงความสามารถของร่างกายในการใช้ชีวิตประจำวัน[7,8] ซึ่งสามารถทำได้ไม่ยาก ส่วนการประเมินอื่น ๆ เช่น การประเมินสภาวะการอักเสบที่เกิดขึ้นจากระดับ C-Reactive Protein (CRP) ในเลือด การวิเคราะห์ปริมาณมวลกล้ามเนื้อหรือความแข็งแรงของกล้ามเนื้อด้วยเครื่องมือต่าง ๆ อาจมีข้อจำกัดในบางสถานพยาบาล เนื่องจากต้องการเครื่องมือเฉพาะ มีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง หรือใช้เวลานานกว่าการประเมินด้วยแบบประเมินภาวะโภชนาการที่กล่าวข้างต้น บางวิธีต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วย ดังนั้นอาจพิจารณาตามความเหมาะสมหรืออาจใช้เฉพาะในงานวิจัยเท่านั้น

โดยทั่วไปแล้ว ผู้ป่วยมะเร็งมีความต้องการพลังงานเหมือนผู้ใหญ่ปกติ โดยประเมินความต้องการพลังงานจากกิจกรรมที่ทำในแต่ละวัน หรือ 25-30 กิโลแคลอรี/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน สำหรับปริมาณโปรตีนที่ผู้ป่วยควรได้รับเท่ากับ 1.2-2.0 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำกิจกรรมในชีวิตประจำวันได้ตามปกติและมีภาวะอักเสบของร่างกาย สำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ควรให้โปรตีนไม่เกิน 1.0 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน และในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังควรให้โปรตีนไม่เกิน 1.2 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน[7] การให้พลังงานและโปรตีนอย่างเพียงพอสัมพันธ์กับการสร้างมวลกล้ามเนื้อ การคงสภาพให้ร่างกายมีการซ่อมแซมและส่งเสริมการทำงานได้อย่างปกติ การป้องกันหรือลดความเสี่ยงการเกิดภาวะทุพโภชนาการทำให้ผู้ป่วยทนต่อการรักษาได้ดีขึ้น และตอบสนอง ต่อการรักษาได้โดยเกิดอาการแทรกซ้อนน้อยที่สุด

อาการไม่พึงประสงค์ด้านโภชนาการจากเคมีบำบัด

ภาวะโภชนาการของผู้ป่วยได้รับผลมาจากตัวโรคมะเร็งเอง รวมไปถึงปัจจัยที่เกิดจากการรักษา เช่น การฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอทำให้เกิดภาวะปากแห้ง คอแห้งและเยื่อบุในช่องปากอักเสบ การฉายรังสีบริเวณลำไส้ใหญ่และทวารหนักทำให้ท้องเสีย อาการปวดจากการผ่าตัดทำให้อ่อนเพลีย เป็นต้น นอกจากนี้ การรักษามะเร็งด้วยเคมีบำบัดก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่หลากหลาย ความรุนแรงของอาการขึ้นกับชนิดและขนาดเคมีบำบัดที่ได้รับ ระยะเวลาและความถี่ของการได้รับเคมีบำบัด อาการไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลกระทบต่อภาวะโภชนาการของผู้ป่วยมะเร็ง เช่น ทำให้ผู้ป่วยมีความอยากอาหารลดลง เยื่อบุทางเดินอาหารอักเสบ ปากแห้ง คอแห้ง มีปัญหาสุขภาพเหงือกและฟัน การรับรสชาติเปลี่ยนแปลง คลื่นไส้และ/หรืออาเจียน ท้องผูกหรือท้องเสีย เป็นต้น[11-12] (ตารางที่ 2)

ภาวะเยื่อบุทางเดินอาหารอักเสบ

ภาวะเยื่อบุทางเดินอาหารอักเสบ คือ การเกิดอักเสบและ/หรือการมีแผลในช่องปาก หลอดอาหาร หรือทางเดินอาหารส่วนต่าง ๆ ทำให้ความอยากอาหารลดลง ผู้ป่วยรู้สึกเจ็บปวดจากแผลในช่องปาก ไม่สามารถรับประทานอาหารได้ตามความต้องการของร่างกาย ผู้ป่วยบางรายที่มีอาการรุนแรงอาจไม่สามารถดื่มของเหลวได้เลย บางรายมีปัญหาสุขภาพช่องปากและฟันหรือมีอาการท้องเสียร่วมด้วย ผู้ป่วยอาจมีน้ำหนักลด โปรตีนและพลังงานไม่เพียงพอทำให้แผลหายช้าและอาจมีผลทำให้ต้องหยุดหรือเลื่อนการรักษามะเร็งออกไป

กลไกการเกิดภาวะเยื่อบุทางเดินอาหารอักเสบจากยาเคมีบำบัด มาจากการที่ยาออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งและ

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์และแนวทางการป้องกันหรือรักษาอาการดังกล่าวในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 11, 13-14)

อาการไม่พึงประสงค์	ตัวอย่างเคมีบำบัดที่เป็นสาเหตุ	ผลทางโภชนาการ	แนวทางป้องกันหรือรักษา
ภาวะเยื่อบุทางเดินอาหารอักเสบ (mucositis, glossitis, stomatitis)	cyclophosphamide doxorubicin capecitabine 5-FU methotrexate docetaxel paclitaxel cisplatin carboplatin oxaliplatin irinotecan	- ได้รับพลังงานและสารอาหารลดลง - มีอาการเจ็บปวดบริเวณที่เกิดแผล ทำให้ปฏิเสธการรับประทานอาหาร - เกิดภาวะขาดน้ำและแร่ธาตุ	- รักษาสุขอนามัยในช่องปาก - อาจอมน้ำแข็งก่อนการรับประทานอาหารเพื่อลดการอักเสบในช่องปาก (กรณีที่ไม่มี oxaliplatin ในสูตรการรักษา) - รับประทานอาหารอ่อนเหลวในช่วงที่มีอาการ อาหารไม่ร้อนจัด ไม่รสจัดจนเกินไป - หลีกเลี่ยงอาหารแห้ง แข็ง ทอดกรอบ มัน หรือรสจัดซึ่งจะระคายเคืองเยื่อบุทางเดินอาหารมากขึ้น
คลื่นไส้ อาเจียน	เคมีบำบัดส่วนใหญ่ โดยเฉพาะเช่น doxorubicin-cyclophosphamide (AC regimen) cisplatin carboplatin ขนาดสูง ifosfamide ขนาดสูง เป็นต้น	- ได้รับพลังงานและสารอาหารลดลง - เกิดภาวะขาดน้ำและแร่ธาตุ	- พิจารณายาต้านอาเจียนสำหรับป้องกันและรักษาที่เหมาะสมกับสูตรยาเคมีบำบัด - จิบน้ำหรือน้ำขิงก่อนอาหาร - หลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารมันจัด หวานจัด และอาหารที่มีเครื่องเทศฉุนจัด - เลือกรับประทานอาหารอ่อนนุ่มย่อยง่าย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในวันที่รับการรักษา
เบื่ออาหาร	เคมีบำบัดส่วนใหญ่	- ลดความอยากอาหาร - ได้รับพลังงานและสารอาหารลดลง	- ปรับบรรยากาศในการรับประทานอาหาร ให้เวลาในการรับประทาน ไม่เร่งรีบ ไม่บังคับ - พกอาหารว่างไว้ใกล้มือ เช่น นมหรือน้ำผลไม้กล่อง ขนมปังกรอบ เป็นต้น พร้อมรับประทานได้เลยเมื่อรู้สึกหิว - เคลื่อนไหวร่างกายให้มากขึ้นเท่าที่จะทำได้ เพื่อกระตุ้นความอยากอาหาร
การรับกลิ่นรสเปลี่ยนแปลง	carboplatin cisplatin oxaliplatin cyclophosphamide doxorubicin 5-FU Methotrexate	- อาจรับกลิ่นรสของอาหารได้ลดลงหรือไม่ได้กลิ่นรสเลย - อาจรับรสขมได้ไวขึ้น รับรสหวานได้ลดลง - อาจรู้สึกว่าอาหารมีรสชาติคล้ายเหล็ก (metallic taste)	- รักษาสุขอนามัยในช่องปาก - เปลี่ยนประเภทหรือหลีกเลี่ยงอาหารที่เป็นสาเหตุของอาการ - เลี่ยงภาชนะใส่อาหารที่เป็นโลหะเพื่อหลีกเลี่ยง metallic taste
ท้องเสีย	5-FU capecitabine irinotecan hydroxyurea methotrexate	- อ่อนเพลีย - เกิดภาวะขาดน้ำและแร่ธาตุ	- ดื่มน้ำหรือน้ำเกลือแร่ชดเชย - หลีกเลี่ยงอาหารที่กระตุ้นการขับถ่ายหรือเพิ่มก๊าซในทางเดินอาหาร - เลือกรับประทานอาหารอ่อนนุ่มย่อยง่าย ไม่ปรุงแต่งรสจัด

5-FU; 5-fluorouracil

เซลล์ที่มีการเจริญเติบโตเร็ว ซึ่งรวมถึงเซลล์ในเยื่อบุทางเดินอาหาร เคมีบำบัดทำให้เกิดการตายของเซลล์ตามกลไกต่าง ๆ ของยาแต่ละชนิด และทำให้เกิดการสร้าง Reactive Oxygen Species (ROS) ซึ่งเป็นตัวกลางสำคัญในการกระตุ้นการหลั่งไซโตไคน์ที่ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบ (inflammatory cytokines) เนื้อเยื่อทางเดินอาหารถูกทำลายและเกิดเป็นแผลตามลำดับ[15-16] ยาเคมีบำบัดที่มีรายงานการทำให้เกิดภาวะเยื่อบุทางเดินอาหารอักเสบ[14] ได้แก่ cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, ifosfamide, methotrexate, docetaxel, paclitaxel, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, irinotecan, 5-fluorouracil (5-FU) และ vinorelbine

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเยื่อบุช่องปากอักเสบจากเคมีบำบัด คือ ขนาดยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษา ความถี่ในการให้ยาเคมีบำบัด การรักษาร่วม เช่น การฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ (concurrent chemoradiation therapy) อายุของผู้ป่วยและผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการก่อนได้รับการรักษามะเร็ง[14,16]

ผู้ป่วยควรได้รับคำปรึกษาในการดูแลตัวเองเพื่อป้องกันหรือลดความรุนแรงของเยื่อบุช่องปากหรือทางเดินอาหารอักเสบ เช่น หลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารหรือเครื่องดื่มร้อน อาหารที่มีลักษณะแข็งหรือกรอบ อาหารรสชาติเผ็ด ผลไม้ประเภทส้มและมะเขือเทศ ผู้ป่วยควรหมั่นทำความสะอาดและดูแลสุขภาพในช่องปากและฟัน ใช้แปรงสีฟันขนนุ่มพิเศษในการแปรงฟันเพื่อลดการเกิดเลือดออกตามไรฟัน หลีกเลี่ยงการใช้น้ำยากลั้วปากที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอลล์ เลิกสูบบุหรี่และเลิกดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอลล์ สามารถแนะนำให้ผู้ป่วยอมน้ำแข็ง (ice zip หรือ oral cryotherapy) 30 นาทีในผู้ป่วยที่ได้รับ doxorubicin หรือ bolus 5-fluorouracil แต่สูตรการรักษานั้นต้องไม่มี oxaliplatin เนื่องจากความเย็นจะทำให้เกิด acute neurotoxicity จาก oxaliplatin ได้ การให้ยาแก้ปวดเพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวดจากแผลในช่องปาก การใช้ recombinant human Keratinocyte Growth Factor-1 (KGF-1) เป็นต้น[14,17]

อาการคลื่นไส้อาเจียน

คลื่นไส้และ/หรืออาเจียนเป็นอาการที่เกิดขึ้นได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยพบอาการคลื่นไส้มากกว่าการอาเจียน ความรุนแรงแตกต่างกันตามสูตรการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ ขนาดยาเคมีบำบัดที่ใช้ ความถี่ในการบริหารยาและการรักษาร่วม[18] อาการคลื่นไส้อาเจียนส่งผลกระทบโภชนาการของผู้ป่วยได้ตั้งแต่ระดับเล็กน้อยจนถึงรุนแรง ช่วงต้นจะทำให้ผู้ป่วยรู้สึกเบื่ออาหาร ปฏิเสธการรับประทานอาหารหรือแม้ผู้ป่วยมีความอยากอาหารแต่ไม่สามารถรับประทานได้ ถ้าผู้ป่วยเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนทุกครั้งเมื่อได้รับยาเคมีบำบัดต่อเนื่องเป็นเวลานาน ผู้ป่วยจะได้รับอาหารและน้ำไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกายและอาจส่งผลกระทบต่อภาวะโภชนาการของผู้ป่วยได้ ทำให้เกิดภาวะขาดน้ำ (dehydration) เกลือแร่ในร่างกายไม่สมดุล (electrolyte imbalance) มีผลต่อการทำงานตามปกติของร่างกาย (performance status) และจิตใจ (mental status) จนท้ายที่สุดผู้ป่วยอาจต้องเลื่อนหรือหยุดการรักษา

กลไกการเกิดคลื่นไส้อาเจียนจากเคมีบำบัด เป็นผลมาจากเคมีบำบัดกระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาทมาจับกับตัวรับ (receptor) ที่ตำแหน่ง chemoreceptor trigger zone ในทางเดินอาหารและศูนย์การอาเจียน (vomiting center) ในสมองส่วน medulla ซึ่งเป็นสัญญาณประสาทที่ทำให้เกิดการคลื่นไส้อาเจียน ตัวรับสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ serotonin, dopamine, acetylcholine, corticosteroid, histamine, cannabinoid, opioid และ neurokinin-1[19]

จาก National Comprehensive Cancer Network (NCCN) แบ่งยาเคมีบำบัดตามความสามารถในการทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนออกเป็น 4 กลุ่ม ดังนี้[19]

กลุ่มที่ 1 high emetic risk (ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน) เช่น doxorubicin-cyclophosphamide (AC regimen), cisplatin, carboplatin ขนาดสูง (area under the curve; AUC ≥ 4), ifosfamide ขนาดสูง (≥ 2 g/m^2) เป็นต้น

กลุ่มที่ 2 moderate emetic risk (มากกว่า

ร้อยละ 30-90 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน) เช่น oxaliplatin, irinotecan, daunorubicin เป็นต้น

กลุ่มที่ 3 low emetic risk (ร้อยละ 10-30 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน) เช่น docetaxel, paclitaxel, 5-FU, doxorubicin (liposomal) เป็นต้น

กลุ่มที่ 4 minimal emetic risk (น้อยกว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน เช่น asparaginase, bleomycin, vinblastine, vincristine เป็นต้น

อาการคลื่นไส้อาเจียนสามารถแบ่งออกได้เป็น 5 ประเภท ตามระยะเวลาและสาเหตุในการเกิด ได้แก่

1) Acute-onset emesis ผู้ป่วยจะเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนภายใน 24 ชั่วโมง หลังได้รับเคมีบำบัด ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดคลื่นไส้อาเจียนแบบ acute ได้แก่ อายุน้อยกว่า 50 ปี เพศหญิง มีประวัติดื่มแอลกอฮอลล์น้อย มีประวัติเมารถ หรือมีประวัติคลื่นไส้อาเจียนขณะตั้งครรภ์ (morning sickness)

2) Delayed-onset emesis อาการคลื่นไส้อาเจียนเกิดหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดไปแล้วนานกว่า 24 ชั่วโมง อาจทำให้เกิดคลื่นไส้อาเจียนได้ยาวนานถึง 7 วัน ยกตัวอย่างยาที่ทำให้เกิด delayed-onset เช่น cisplatin, carboplatin, cyclophosphamide และ doxorubicin เป็นต้น

3) Anticipatory emesis เป็นอาการคลื่นไส้อาเจียนก่อนได้รับเคมีบำบัดเพราะผู้ป่วยเคยมีประสบการณ์ได้รับเคมีบำบัดแล้วเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนมาก่อน

4) Breakthrough emesis คืออาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดขึ้นแม้ผู้ป่วยจะได้รับยาป้องการเกิดคลื่นไส้อาเจียนแล้ว

5) Refractory emesis คืออาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดขึ้น เนื่องจากยาป้องการเกิดคลื่นไส้อาเจียนไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุกรายควรได้รับการประเมินความรุนแรงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน ประเภทของอาการคลื่นไส้อาเจียน เนื่องจากความรุนแรงและประเภทของอาการคลื่นไส้อาเจียนมีการรักษาที่แตกต่างกันเล็กน้อย ผู้ป่วยควรได้รับยาป้องกันการเกิดคลื่นไส้อาเจียนก่อนได้รับยาเคมีบำบัดและได้รับยารักษาตามลักษณะของอาการคลื่นไส้อาเจียนที่สามารถเกิดได้อย่างเหมาะสม เช่น ผู้ป่วยควรได้รับยาป้องกันการเกิดคลื่นไส้อาเจียนก่อนได้รับยาเคมีบำบัดและได้รับยารักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนที่อาจเกิดขึ้นในภายหลัง ซึ่งยาต้านอาเจียนควรเลือกให้เหมาะสมตามแนวทางการรักษาและตามความจำเป็นของผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการรับประทานยาต้านอาเจียน เป็นต้น นอกจากแนวทางในการดูแลด้านอาหารและโภชนาการแล้ว (ตารางที่ 2) แพทย์จะพิจารณายาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนซึ่งมีหลายชนิดตามกลไกการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน ได้แก่ serotonin (5-HT3) antagonists, neurokinin-1 receptor antagonists, corticosteroids, antihistamines, benzodiazepines และ olanzapine เป็นต้น ดังนั้นควรมีการตรวจสอบขนาดยา วิธีการรับประทานยา จำนวนยาเหมาะสมกับระยะเวลาการเกิดคลื่นไส้อาเจียน อันตรกิริยาระหว่างยาและอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้จากยาป้องกันคลื่นไส้อาเจียน ผู้ป่วยได้รับคำแนะนำในการใช้ยาและสามารถป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้อย่างมีประสิทธิภาพ

การรับกลิ่นรสเปลี่ยนแปลง

ปัญหาการเปลี่ยนแปลงการรับรสและการรับกลิ่นเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้ร้อยละ 46-84 ในผู้ป่วยที่รับยาเคมีบำบัด[20] การเปลี่ยนแปลงการรับกลิ่นรสของผู้ป่วยสามารถแสดงออกได้ 3 ลักษณะ ได้แก่ การรับรสและกลิ่นได้น้อยลง (มี threshold การรับรสและกลิ่นที่สูงขึ้น) การสูญเสียการรับรสและกลิ่น หรือการรู้สึกว่ารับรสแย่และกลิ่นเหม็นทั้งที่เป็นอาหารหรือสภาวะแวดล้อมเดียวกับก่อนการรักษา[21] ผู้ป่วยบางรายอาจรู้สึกถึงรสชาติคล้ายเหล็ก (metallic taste) หรือคล้ายสารเคมี (chemical taste) ขณะได้รับยาเคมีบำบัด[21,22] กลไกมาจากการที่ยาเคมีบำบัดบางชนิดถูกขับออกทางน้ำลายและสัมผัส

กับต่อมรับรสในช่องปาก หรือมีการขับออกทางเมือกในโพรงจมูกและสัมผัสกับตัวรับกลิ่น เคมีบำบัดมีผลทำลายเซลล์รับรสและกลิ่นโดยตรง เนื่องจากเซลล์เหล่านี้มีระยะเวลาการแบ่งเซลล์สั้น จึงได้รับผลกระทบจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ยาเคมีบำบัดสามารถเปลี่ยนโครงสร้างพื้นผิวของตัวรับกลิ่นรสหรือรบกวนกระบวนการส่งสัญญาณทางระบบประสาทเกี่ยวกับการรับกลิ่นรส นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดอาจมีอาการปากแห้ง คอแห้ง ไม่มีน้ำลาย จึงทำให้ผู้ป่วยรับรสแย่ลง ทั้งนี้มีรายงานการวิจัยพบว่าอาการรับรสและกลิ่นที่ผิดปกติอาจคงอยู่ประมาณ 3 เดือนหลังจบการรักษา และผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถฟื้นฟูกลับมารับรสและกลิ่นได้ใกล้เคียงกับก่อนการได้รับยาเคมีบำบัด[23,24]

ยาเคมีบำบัดที่มีรายงานว่าเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเกิดการเปลี่ยนแปลงการรับกลิ่นรส ได้แก่ cisplatin, carboplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, 5-FU, dacarbazine, vincristine, และ methotrexate[11,24,25] การดูแลผู้ป่วยควรพิจารณาสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับมากกว่าการพิจารณายาเคมีบำบัดแยกแต่ละชนิด ควรแนะนำการรักษาสุขอนามัยในช่องปาก เช่น กลั้วคอด้วยน้ำเกลือหรือแปรงฟันด้วยแปรงสีฟันขนนุ่มพิเศษหลังรับประทานอาหารทุกครั้ง แนะนำตัวอย่างอาหารที่ผู้ป่วยสามารถปรับได้ เช่น เปลี่ยนประเภทเนื้อสัตว์โดยใช้ปลา เนื้อไก่ ไข่ขาว นม เต้าหู้ ถั่วชนิดต่าง ๆ แทนเนื้อหมูหรือเนื้อวัว และเลี่ยงภาชนะใส่อาหารที่เป็นโลหะเพื่อหลีกเลี่ยง metallic taste ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้มีแผลในปากรุนแรง สามารถเติมน้ำมะนาวในอาหารหรือรับประทานผลไม้ที่มีรสหวานอมเปรี้ยว เช่น ส้ม สับปะรด 1-2 คำ ก่อนอาหารเพื่อช่วยกลบกลิ่นรสได้[13]

อาการท้องเสีย

อาการท้องเสียจากการได้รับยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่เป็นอาการไม่รุนแรง[26] แต่เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเกิดภาวะขาดน้ำ สูญเสียเกลือแร่และส่งผลต่อโภชนาการในผู้ป่วยที่ท้องเสียอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากอาการท้องเสียทำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้ลดลง ลดความสามารถในการดูดซึมสารอาหารและเพิ่มการสลายพลังงานที่สะสมไว้ของร่างกาย

ยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดอาการท้องเสีย ได้แก่ 5-FU, irinotecan และยาเคมีบำบัดอื่น ๆ

5-FU ทำให้เกิดการท้องเสียลักษณะเป็นน้ำหรือมีเลือดปน ยาทำให้เกิดการอักเสบและเป็นแผลบริเวณเยื่อบุทางเดินอาหาร แบคทีเรียที่เป็นเชื้อประจำถิ่นในทางเดินอาหารอาจสามารถผ่านเข้าสู่กระแสเลือดได้ เพิ่มความเสี่ยงภาวะติดเชื้อ (sepsis) และเสี่ยงมากขึ้นเมื่อผู้ป่วยอยู่ในช่วง nadir phase เพราะเป็นช่วงที่เม็ดเลือดขาวในร่างกายลดลงจำนวนต่ำที่สุดซึ่งเป็นอันตรายต่อชีวิต ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดท้องเสียจาก 5-FU คือ การบริหารยา 5-FU แบบ intravenous (IV) bolus เมื่อเปรียบเทียบกับการบริหารยาแบบ IV continuous รวมถึงขนาดยาที่ใช้ในการรักษาและลักษณะของโรคมะเร็ง[27] ผู้ป่วยที่ได้รับ 5-FU แล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างรุนแรง เช่น มีภาวะเยื่อบุทางเดินอาหารอักเสบรุนแรง ท้องเสียรุนแรงร่วมกับระดับเม็ดเลือดทุกชนิดต่ำลง (pancytopenia) อาจต้องนึกถึงภาวะพร่องเอนไซม์ Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการเปลี่ยนยา 5-FU ให้อยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์

Irinotecan สามารถทำให้เกิดอาการท้องเสีย 2 ประเภท[28] ได้แก่ acute-onset diarrhea และ delayed-onset diarrhea กลไกการเกิด acute-onset diarrhea ของ irinotecan สัมพันธ์กับการยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase ซึ่งนอกจากทำให้ท้องเสียแล้ว ยังทำให้เกิดอาการร้อนวูบวาบ (flushing) ปวดมวนท้อง (abdominal cramping) เหงื่อแตกร่วมด้วย อาการดังกล่าวสามารถบรรเทาได้ด้วยการให้ atropine หรืออาจให้ atropine เป็นยาป้องกันในผู้ป่วยที่เคยเกิดอาการดังกล่าวมาแล้ว กลไกการเกิด delayed-onset diarrhea มาจากการที่ irinotecan เข้าสู่ร่างกายแล้วถูกเปลี่ยนแปลงเป็นสารออกฤทธิ์ (active metabolite) คือ SN-38 ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดอาการท้องเสีย ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดท้องเสียจาก irinotecan คือ การมี polymorphism ของ Uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UGT) เนื่องจากเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลง SN-38 ให้อยู่ในรูปที่สามารถขับออกจากร่างกายได้[29]

ยาเคมีบำบัดตัวอื่นที่มีรายงานการเกิดท้องเสีย เช่น ยาในกลุ่ม taxanes, anthracyclines และ platinum เป็นต้น[26] การรักษาอาการท้องเสียจากยาเคมีบำบัดเบื้องต้นทำในลักษณะเดียวกับการรักษาอาการท้องเสียทั่วไป คือ การให้สารน้ำและเกลือแร่ทดแทน อาจพิจารณาให้ loperamide, octreotide และ/หรือ antibiotics ในผู้ป่วยบางรายเท่านั้น สำหรับคำแนะนำด้านอาหารและโภชนาการในระหว่างที่มีอาการท้องเสีย ได้แก่ หลีกเลี่ยงอาหารที่กระตุ้นการขับถ่ายหรือเพิ่มก๊าซในทางเดินอาหาร เช่น นม ถั่ว ผักดิบ ธัญพืช กระเทียม หัวหอมใหญ่ เป็นต้น รวมถึงเลือกรับประทานอาหารอ่อนนุ่มย่อยง่าย ไม่ปรุงแต่งรสจัด และดื่มน้ำสะอาดอย่างเพียงพอ

สรุป

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการได้รับเคมีบำบัดเป็นเพียงสาเหตุหนึ่งที่ส่งผลกระทบต่อภาวะโภชนาการ ของผู้ป่วยมะเร็งอาจทำให้ผู้ป่วยรับกลิ่นรสเปลี่ยนแปลงไป มีแผลในปาก เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เป็นต้น ทำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้น้อยลงหรือสูญเสียสารอาหารออกจากร่างกายมากขึ้น เสี่ยงต่อการเกิดทุพโภชนาการและทำให้ทนต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดไม่ได้ ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินและดูแลทางโภชนาการตลอดช่วงเวลาของการรักษาด้วยเคมีบำบัด ซึ่งการดูแลผู้ป่วยควรพิจารณาสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับมากกว่าการพิจารณายาเคมีบำบัดแยกแต่ละชนิด การให้คำแนะนำด้านอาหารและโภชนาการควรเจาะจงแก่ผู้ป่วยเฉพาะราย โดยพิจารณาชีวิตความเป็นอยู่และความชอบของผู้ป่วยร่วมด้วย เพื่อให้เกิดความร่วมมือจากผู้ป่วยมากที่สุดและส่งผลให้เกิดความความสำเร็จในการรักษาด้วยเคมีบำบัด

เอกสารอ้างอิง

1. Perry MC, Doll DC, Freter CE, Hejleh TA, Ailor SK, Anderson CM, et al. Perry's The Chemotherapy Source Book. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2012:38-46.
2. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clin Nutr. 2017;36:1187-96.
3. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. Oncotarget. 2017; 8(45):79884-96.
4. จินนี่ เตโชนิมิต, ณัฏฐดา อารีเปี่ยม, ทิพวรรณ ศิริเทียรทอง, บุษบา ตระการสง่า. ภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม และลำไส้ใหญ่และไส้ตรงก่อนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด. วารสารโรคมะเร็ง 2561;38(1):1-10.
5. Caro MMM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. Clin Nutr. 2007;26:289-301.
6. Muscaritoli M, Molfino A, Gioia G, Laviano A, Rossi Fanelli F. The "parallel pathway": a novel nutritional and metabolic approach to cancer patients. Intern Emerg Med. 2011;6(2):105-12.
7. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017;36:11-48.
8. de Las Peñas R, Majem M, Perez-Altozano J, Virizuela JA, Cancer E, Diz P, et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). Clin Transl Oncol. 2019;21(1): 87-93.
9. แบบคัดกรองภาวะโภชนาการ สมาคมผู้ให้อาหารทางหลอดเลือดดำและทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย (SPENT Nutrition Screening Tool) [เข้าถึงเมื่อ 2562 กันยายน 25]; [1 หน้า]. เข้าถึงได้จาก: http://www.spent.or.th/uploads/event/แบบคัดกรองภาวะโภชนาการ%20new.pdf
10. Komindr S, Tangsermwong T, Janepanish P. Simplified malnutrition tool for Thai patients. Asia Pac J Clin Nutr. 2013;22:516-21.
11. Caillet P, Liuu E, Raynaud Simon A, Bonnefoy M, Guerin O, Berrut G, et al. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review. Clin Nutr. 2017; 36(6):1473-82.
12. Custódio ID, Marinho EC, Gontijo CA, Pereira TS, Paiva CE, Maia YC. Impact of chemotherapy on diet and nutritional status of women with breast cancer: A prospective study. PLoS One. 2016;16:11-6.

13. Grant BL, Hamilton KK. Medical nutrition therapy for cancer prevention, treatment, and recovery. In: Mahan LK, Escott-stump S, Raymond JL, editors. Krause's Food and the Nutrition Care Process. 13th ed. PA: Elsevier Saunders; 2012:832-56.
14. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrsted J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(suppl 5):139-51.
15. Sultani M, Stringer AM, Bowen JM, Gibson RJ. Anti-inflammatory cytokines: important immunoregulatory factors contributing to chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis. Chemother Res Pract. 2012;2012:490804.
16. Kwon Y. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. Onco Targets Ther. 2016; 9:2007-16.
17. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer 2014;120:1453-61.
18. Warr DG, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy. Support Care Cancer. 2011;19:807-13
19. Ettinger DS, Berger MJ, Aston J, Barbour S, Bergsbaken J, Brandit D, et al. NCCN Guideline: Antiemesis version 1.2019 [cited 2019 Jun 1]. Available from: URL: https://www.nccn.org/
20. Gamper E-M, Zabernigg A, Wintner LM, Giesinger JM, Oberguggenberger A, Kemmler G, et al. Coming to your senses: Detecting taste and smell alterations in chemotherapy patients. A systematic review. J Pain Symptom Manag. 2012;44(6):880-95.
21. Hong JH, Omur-Ozbek P, Stanek BT, Dietrich AM, Duncan SE, Lee YW, et al. Taste and odor abnormalities in cancer patients. J Support Oncol. 2009;7:58-65.
22. Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. Oral Oncol. 2010; 46:77-81.
23. Steinbach S, Hummel T, Böhner C, Berktold S, Hundt W, Kriner M, et al. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast Cancer or gynecologic malignancies. J Clin Oncol. 2009;27(11):1899-905.
24. Steinbach S, Hundt W, Schmalfeldt B, Böhner C, Berktold S, Wolf P, et al. Effect of platinum-containing chemotherapy on olfactory, gustatory, and hearing function in ovarian cancer patients. Arch Gynecol Obstet. 2012;286(2):473-80.
25. Rehwaldt M, Wickham R, Purl S, Tariman J, Blendowski C, Shott S et al. Self-care strategies to cope with taste changes after chemotherapy. Oncol Nurs Forum. 2009; 36:E47-56.
26. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, Rosengarten O, Pernot S, Trippa F, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018;4:126-42.
27. Meta-Analysis Group In Cancer, Lóvy E, Piedbois P, Buyse M, Pignon JP, Rougier P, et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. J Clin Oncol. 1998;16:3537-41.
28. Yumuk PF, Aydin SZ, Dane F, Gumus M, Ekenel M, Aliustaoglu M, et al. The absence of early diarrhea with atropine premedication during irinotecan therapy in metastatic colorectal patients. Int J Colorectal Dis. 2004;19:609-10.
29. Stein A. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. Ther Adv Med Oncol. 2010;2:51-63.