



การรักษาโรคมะเร็งที่พบบ่อยในผู้ป่วยสูงอายุ Treatments of Common Cancers in Elderly Patients

ฐปนา ตระกูลศิริศักดิ์* ธีรยุทธ นัมคณิสสรณ์*
Thapana Trakoolsirisak* Teerayuth Namkanisorn*

*โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

*Phrapokklao Hospital, Chanthaburi Province

Corresponding author e-mail address: meen_meen_15@hotmail.com

Received: August 6, 2020

Revised: December 18, 2020

Accepted: December 21, 2020

Abstract

Cancer is the disease characterized by uncontrolled growth of abnormal cells in the body. Cancer cells can spread to surrounding tissues and adjacent organs. It is the second leading cause of death globally, accounting for an estimated 9.6 million deaths in 2018. Since cancer is more common in elderly patients, who are different from the younger patients in the sense of side effects caused by cancer treatment, the selection of treatment in this age group is significant. The treatment of cancer in elderly patients should require screening tools and comprehensive geriatric assessment. According to Prapokklao Hospital-based Cancer Registry from 2015-2019, the top three cancers in men aged 60 and older were lung cancer, liver cancer and colorectal cancer, respectively. For women, the top three cancers were breast cancer, colorectal cancer and lung cancer, respectively. In this article, we reviewed samples of screening tools and treatments of common cancers in the elderly patients consisted of lung cancer, colorectal cancer, breast cancer and liver cancer.

Keywords: cancer in elderly patients, cancer treatment, cancer screening tools in elderly patients

Buddhachinaraj Med J 2020;37(3):356-67.

บทคัดย่อ

โรคมะเร็งเกิดจากความผิดปกติของเซลล์ในอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายซึ่งเจริญเติบโตเป็นก้อนเนื้อที่สามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะข้างเคียงได้ เป็นสาเหตุการตายอันดับสองรองจากโรคหัวใจ โรคมะเร็งได้คร่าชีวิตคนทั่วโลกไปกว่า 9.6 ล้านคนในปี พ.ศ. 2561 พบมากในกลุ่มผู้สูงอายุ ดังนั้นการรักษามะเร็งในผู้สูงอายุจึงเป็นสิ่งที่สำคัญซึ่งแตกต่างจากกลุ่มอายุน้อยโดยเฉพาะผลข้างเคียงของการรักษา จึงควรใช้เครื่องมือคัดกรองในผู้สูงอายุและประเมินภาวะสุขภาพของผู้สูงอายุอย่างครอบคลุม จากรายงานทะเบียนโรคมะเร็งโรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรีระหว่าง พ.ศ. 2558 ถึง พ.ศ. 2562 พบว่ามะเร็ง 3 อันดับแรกในผู้สูงอายุ (อายุมากกว่า 60 ปี) เพศชาย ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งตับ และมะเร็งลำไส้ใหญ่ตามลำดับ ส่วนในผู้สูงอายุเพศหญิง ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งปอดตามลำดับ บทความนี้ได้นำเสนอตัวอย่างเครื่องมือคัดกรองในผู้สูงอายุรวมถึงการรักษามะเร็งที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งเต้านม และมะเร็งตับ

คำสำคัญ: มะเร็งในผู้สูงอายุ, การรักษามะเร็ง, เครื่องมือคัดกรองมะเร็งในผู้สูงอายุ

พุทธชินราชเวชสาร 2563;37(3):356-67.

บทนำ

โรคมะเร็งเกิดจากความผิดปกติของเซลล์ในอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายซึ่งเจริญเติบโตเป็นก้อนเนื้อที่สามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะข้างเคียงได้ เป็นโรคที่สร้างความทุกข์ทรมานทั้งทางกายและจิตใจให้แก่ผู้ป่วยและญาติ โรคมะเร็งได้คร่าชีวิตคนทั่วโลกไปกว่า 9.6 ล้านคนในปี พ.ศ. 2561¹ เป็นสาเหตุการตายอันดับสองรองจากโรคหัวใจ สามารถพบได้ทุกเพศทุกวัย ตั้งแต่เด็กแรกเกิดไปจนถึงวัยผู้สูงอายุ โดยพบว่าอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน สาเหตุเกิดจากอายุที่เพิ่มขึ้นทำให้กระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อในร่างกายลดลงและอายุที่เพิ่มขึ้นย่อมได้รับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้นเช่นกัน สำหรับประเทศไทยกำลังเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ ดังจะเห็นได้จากรายงานประชากรปี พ.ศ. 2561 ประเทศไทยมีประชากร 66 ล้านคนเป็นผู้สูงอายุ 12 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 18 ของประชากรทั้งหมด² และคาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2564 อาจสูงถึงร้อยละ 20³ ดังนั้นในอนาคตประเทศไทยจะมีผู้ป่วยมะเร็งในกลุ่มสูงอายุมากขึ้นอย่างแน่นอน

การรักษามะเร็งในผู้สูงอายุแตกต่างจากบุคคลทั่วไป การรักษาตามมาตรฐานที่มีงานวิจัยรับรองบางครั้งอาจไม่เหมาะสมสำหรับผู้สูงอายุทุกคนเนื่องจาก

งานวิจัยในผู้สูงอายุมีค่อนข้างน้อย ผู้สูงอายุมักมีข้อจำกัดของสภาพร่างกายไม่ดี มีโรคร่วมมาก ทำให้ไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของการรักษาได้ โดยเฉพาะการให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ทำให้มีข้อจำกัดและมีความซับซ้อนในการเลือกวิธีรักษามากกว่าผู้ป่วยมะเร็งทั่วไป เนื่องจากผู้สูงอายุมีข้อจำกัดทางร่างกายจิตใจ ตลอดจนการสื่อสารเมื่อมีผลข้างเคียงของการรักษา ดังนั้นจึงควรใช้เครื่องมือคัดกรองในผู้สูงอายุโรคมะเร็งและประเมินภาวะสุขภาพของผู้สูงอายุอย่างครอบคลุม บทความนี้ได้นำเสนอตัวอย่างเครื่องมือคัดกรองในผู้สูงอายุ 2 เครื่องมือ คือ G8 และ VES-13

จากรายงานทะเบียนโรคมะเร็งโรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี 5 ปีย้อนหลังระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 พบว่ามะเร็ง 3 อันดับแรกในผู้สูงอายุ (อายุมากกว่า 60 ปี) เพศชาย ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งตับ และมะเร็งลำไส้ใหญ่ตามลำดับ ส่วนในผู้สูงอายุเพศหญิง ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งปอดตามลำดับ⁴ บทความนี้จึงได้นำเสนอการรักษามะเร็งที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งเต้านม และมะเร็งตับ

เครื่องมือคัดกรองในผู้สูงอายุโรคมะเร็งและการประเมินภาวะสุขภาพของผู้สูงอายุอย่างครอบคลุม (Screening Tools in Geriatric Oncology and Comprehensive Geriatric Assessment)

SIOG (International Society of Geriatric Oncology) แนะนำให้ใช้เครื่องมือคัดกรองในผู้สูงอายุทุกรายที่เป็นมะเร็ง หากผิดปกติจึงประเมินภาวะ

สุขภาพของผู้สูงอายุอย่างครอบคลุม (comprehensive geriatric assessment)

ตัวอย่างเครื่องมือคัดกรองในผู้สูงอายุโรคมะเร็ง ได้แก่ เครื่องมือ G8 และเครื่องมือ VES-13 ดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

ตารางที่ 1 G8 ดัดแปลงจาก G8 Questionnaire⁵

เกณฑ์ในการประเมิน	คำตอบ (คะแนน)
1 ในช่วง 3 เดือนกินอาหารได้น้อยจากการเบื่ออาหาร มีปัญหาเกี่ยวกับระบบย่อยอาหาร, การเคี้ยวหรือการกลืนลำบากหรือไม่	กินอาหารน้อยลงอย่างมาก (0) กินอาหารน้อยลงปานกลาง (1) กินอาหารได้เท่าเดิม (2)
2 น้ำหนักลดลงในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา	น้ำหนักลดลงมากกว่า 3 กิโลกรัม (0) ไม่ทราบหรือน้ำหนักลดลงหรือไม่ (1) น้ำหนักลดลงในช่วง 1-3 กิโลกรัม (2) ไม่มีปัญหาน้ำหนักลด (3)
3 การเคลื่อนไหว	นอนติดเตียงหรือติดเก้าอี้ (0) ลุกจากเตียงหรือเก้าอี้เองได้ แต่ไม่สามารถออกไปข้างนอกเองได้ (1) สามารถออกไปข้างนอกบ้านเองได้ (2)
4 ประเมินสภาพทางจิตประสาท	สมองเสื่อมหรือซึมเศร้ารุนแรง (0) สมองเสื่อมหรือซึมเศร้าเล็กน้อย (1) ไม่มีปัญหาทางจิตประสาท (2)
5 ค่าดัชนีมวลกาย (BMI) กิโลกรัม/ตารางเมตร	ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 19 (0) ดัชนีมวลกายตั้งแต่ 19 ถึงน้อยกว่า 21 (1) ดัชนีมวลกายตั้งแต่ 21 ถึงน้อยกว่า 23 (2) ดัชนีมวลกายตั้งแต่ 23 เป็นต้นไป (3)
6 จำนวนยารักษาโรคที่ใช้มากกว่า 3 ชนิดต่อวันหรือไม่	ใช่ (0) ไม่ใช่ (1)
7 เมื่อเปรียบเทียบกับคนที่อายุเท่ากัน ผู้ป่วยมีสภาวะสุขภาพอย่างไร	แย่กว่า (0) ไม่ทราบ (0.5) เท่ากัน (1) ดีกว่า (2)
8 อายุ (ปี)	มากกว่า 85 ปี (0) อายุ 80-85 ปี (1) น้อยกว่า 80 ปี (2)
คะแนนรวม	0-17 คะแนน

G8 มีเกณฑ์การประเมิน 8 ข้อ คะแนนรวม 17 คะแนน โดยผลการคัดกรองที่ผิดปกติ คือ ≤ 14 คะแนน

BMI: body mass index (ดัชนีมวลกาย) = น้ำหนัก (กิโลกรัม)/ส่วนสูง (เมตร) ยกกำลังสอง

ตารางที่ 2 VES-13 ดัดแปลงจาก VES-13 RAND HEALTH CARE⁶

เกณฑ์ในการประเมิน		คำตอบ (คะแนน)				
1	อายุ	อายุ 75-84 ปี (1 คะแนน) อายุตั้งแต่ 85 ปีขึ้นไป (3 คะแนน)				
2	เมื่อเปรียบเทียบกับคนที่อายุเท่ากัน คุณมีสภาวะสุขภาพอย่างไร	แย่* (Poor)	เท่ากัน* (Fair)	ดี (Good)	ดีมาก (Very good)	ยอดเยี่ยม (Excellent)
		*ตอบแย่ (Poor) หรือเท่ากัน (Fair) ได้ 1 คะแนน				
3	ความลำบากในการทำกิจกรรมดังต่อไปนี้	ไม่ลำบาก	ลำบากเล็กน้อย	ลำบากบ้าง	ค่อนข้างลำบาก	ไม่สามารถทำได้
	- ก้ม หมอบ นั่งคุกเข่า				+	+
	- ยกของหนัก 10 ปอนด์ (4.5 กิโลกรัม)				+	+
	- ยกแขนเหนือระดับหัวไหล่				+	+
	- เขียน ใช้มือจับหรือกำลังของเล็ก ๆ				+	+
	- เดิน 0.25 ไมล์ (ประมาณ 400 เมตร)				+	+
	- ทำงานบ้านหนัก ๆ เช่น ทำความสะอาด พื้นหรือหน้าต่าง				+	+
		+ ตอบค่อนข้างลำบาก หรือไม่สามารถทำได้ แต่ละข้อได้ข้อละ 1 คะแนน (คะแนนรวมไม่เกิน 2)				
4	จากสุขภาพและสภาพร่างกายของคุณมีความลำบากในการทำกิจกรรม					
- ซื้อของใช้ส่วนตัว เช่น ผลิตภัณฑ์ ในห้องน้ำ ยารักษาโรค	ลำบากต้องมีคนช่วยเหลือหรือไม่		ต้องมีคนช่วยเหลือ# ไม่ต้องมีคนช่วยเหลือ			
	ไม่ลำบาก					
	ไม่ได้ทำ เพราะปัญหาสุขภาพหรือไม่		ใช่# ไม่ใช่			
- การจัดการเรื่องเงิน เช่น การเก็บใบเสร็จ การใช้จ่าย	ลำบากต้องมีคนช่วยเหลือหรือไม่		ต้องมีคนช่วยเหลือ# ไม่ต้องมีคนช่วยเหลือ			
	ไม่ลำบาก					
	ไม่ได้ทำ เพราะปัญหาสุขภาพหรือไม่		ใช่# ไม่ใช่			
- เดินไปมาระหว่างห้อง (สามารถใช้ไม้เท้า หรืออุปกรณ์ช่วยเดินได้)	ลำบาก ต้องมีคนช่วยเหลือหรือไม่		ต้องมีคนช่วยเหลือ# ไม่ต้องมีคนช่วยเหลือ			
	ไม่ลำบาก					
	ไม่ได้ทำ เพราะปัญหาสุขภาพหรือไม่		ใช่# ไม่ใช่			

ตารางที่ 2 VES-13 ดัดแปลงจาก VES-13 RAND HEALTH CARE⁶ (ต่อ)

เกณฑ์ในการประเมิน	คำตอบ (คะแนน)	
- ทำงานบ้านเล็กๆ น้อย ๆ เช่น ล้างจาน ทำความสะอาดหลอดไฟ	ลำบาก ต้องมีคนช่วยเหลือหรือไม่	ต้องมีคนช่วยเหลือ# ไม่ต้องมีคนช่วยเหลือ
	ไม่ลำบาก	
	ไม่ได้ทำ เพราะปัญหาสุขภาพหรือไม่	ใช่# ไม่ใช่
- อาบน้ำ	ลำบาก ต้องมีคนช่วยเหลือหรือไม่	ต้องมีคนช่วยเหลือ# ไม่ต้องมีคนช่วยเหลือ
	ไม่ลำบาก	
	ไม่ได้ทำ เพราะปัญหาสุขภาพหรือไม่	ใช่# ไม่ใช่
	#หากตอบเพียงข้อใดข้อหนึ่งได้ 4 คะแนน	
คะแนนรวม	10 คะแนน	

VES-13 เป็นแบบประเมินตนเองสำหรับผู้ป่วยดังตารางซึ่งคะแนนรวม 10 คะแนน โดยผลการคัดกรองที่ผิดปกติคือ ≥ 3 คะแนน

เครื่องมือคัดกรองทั้ง G8 และ VES-13 ใช้คัดกรองผู้สูงอายุที่เป็นมะเร็งเพื่อประเมินความพร้อมก่อนการรักษาและผลข้างเคียงของการรักษา เป็นแบบประเมินอย่างง่ายใช้เวลาทำประมาณ 5 นาที ข้อแตกต่างคือเครื่องมือ G8 มี sensitivity สูง แต่ specificity ต่ำ ในขณะที่เครื่องมือ VES-13 มี sensitivity ต่ำ แต่ specificity สูง ข้อจำกัดคือเครื่องมือ G8 ในหัวข้อการประเมินสภาพทางจิตประสาทนั้นยากในการตีความหมาย ส่วนเครื่องมือ VES-13 ซึ่งเป็นแบบประเมินตนเองนั้นมีข้อจำกัดคือผู้ป่วยอาจประเมินตนเองได้ดีกว่าหรือแย่กว่าความเป็นจริง การเลือกใช้เครื่องมือคัดกรองในผู้สูงอายุขึ้นกับบริบทของแต่ละโรงพยาบาล ความรู้ความสามารถของบุคลากรที่ใช้เครื่องมือ หากผลคัดกรองผิดปกติจึงประเมินภาวะสุขภาพของผู้สูงอายุอย่างครอบคลุมทั้งสภาพร่างกาย ภาวะจิตสังคม อารมณ์ ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน โรคร่วม ภาวะทางโภชนาการ คุณภาพชีวิต รวมถึงจำนวนยาที่ผู้ป่วยใช้ เป็นต้น โดยการประเมินแต่ละด้านนั้นมีเครื่องมือเฉพาะ ซึ่งไม่ได้นำเสนอในที่นี้

การรักษามะเร็งปอดในผู้ป่วยสูงอายุ (Treatment of Lung Cancer in Elderly Patients)

การรักษามะเร็งปอดในผู้ป่วยสูงอายุไม่แตกต่างจากกลุ่มคนที่อายุน้อย ประโยชน์ที่ได้ไม่ต่างกัน แต่มักมีผลข้างเคียงมากกว่า

การรักษามาตรฐานของมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์เล็ก (non-small cell lung cancer: NSCLC) ระยะที่ 1 และ 2 คือการผ่าตัด ตามด้วยการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) โดยเลือกให้ในรายที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำ เช่น เนื้องอกชนิดแบ่งตัวระดับสูง (poorly differentiated tumors), ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่กว่า 4 เซนติเมตร หรือไม่ทราบวามะเร็งเข้าต่อมน้ำเหลืองหรือไม่ (unknown LN status)⁷ พบว่าการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้สูงอายุที่แข็งแรง มีโรคประจำตัวน้อยสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year survival) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากร้อยละ 48 เป็นร้อยละ 68⁸ ส่วนผู้สูงอายุที่ไม่สามารถผ่าตัดได้อาจพิจารณาใช้รังสีร่วมพิภักบริเวณลำตัว (stereotactic body radiation therapy:

SBRT) แทน ซึ่งแม้ได้ผลไม่ดีเท่าการผ่าตัด แต่ก็สามารถเพิ่มค่ามัธยฐานการรอดชีวิต (median overall survival) จาก 7 เดือนเป็น 13 เดือนเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่รักษาตามอาการ⁹

การรักษาในมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์เล็กระยะที่ 3 มี 3 วิธี ได้แก่ 1) การให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) เพื่อให้เนื้องอกมีขนาดเล็กลงจนสามารถผ่าตัดได้ 2) การฉายแสงร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (preoperative concurrent chemoradiotherapy) ตามด้วยการผ่าตัด และ 3) การผ่าตัดแล้วรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัด สำหรับในผู้ป่วยอายุที่ไม่เหมาะกับการผ่าตัดหรือไม่สามารถผ่าตัดได้สามารถฉายแสงร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดตามด้วยการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ได้แก่ ยา durvalumab เป็นเวลา 1 ปี ซึ่งพบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี (2-year survival) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากร้อยละ 55 เป็นร้อยละ 66¹⁰ แต่ต้องระวังผลข้างเคียงของการรักษาด้วยการฉายแสงร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดที่พบได้มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ เช่น เม็ดเลือดขาวต่ำลงมากในระดับ 3 และระดับ 4 ซึ่งอาจเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากภาวะติดเชื้อได้ พบอัตราการนอนโรงพยาบาลมากกว่า และอาจต้องหยุดการรักษาเนื่องจากทนต่อผลข้างเคียงไม่ได้¹¹ ดังนั้นต้องประเมินผู้ป่วยสูงอายุกลุ่มที่มีโรคร่วมมาก และสุขภาพไม่ดีอย่างรอบคอบก่อนตัดสินใจเลือกวิธีการรักษา¹²⁻¹³

มะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์เล็กระยะแพร่กระจาย (ระยะที่ 4) พิจารณาตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน ได้แก่ EGFR, ALK, ROS1 และ BRAF เพื่อรักษาด้วยยามุ่งเป้า (targeted therapy) และตรวจ PD-L1 เพื่อเลือกการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดต่อไป⁷ การรักษาวิธีอื่น ๆ เช่น ยาเคมีบำบัด ซึ่งอาจเป็นยาเดี่ยวหรือยาสองตัวรวมกัน โดยตัวอย่างการศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุพบว่า ยา vinorelbine ชนิดเดี่ยวสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 21 สัปดาห์เป็น 27 สัปดาห์เมื่อเปรียบเทียบกับรักษาตามอาการ โดยผลข้างเคียงพบไม่มาก⁸ ส่วนยาเคมีบำบัดสองชนิดมีหลายสูตร เช่น

ยา cisplatin ร่วมกับยา paclitaxel, ยา cisplatin ร่วมกับยา gemcitabine, ยา cisplatin ร่วมกับยา docetaxel และ ยา carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel พบว่าแต่ละสูตรมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน โดยมีค่ามัธยฐานการรอดชีวิตประมาณ 7-8 เดือน¹⁴ ดังนั้นการเลือกใช้ยาสูตรไหนขึ้นกับสภาพร่างกายของผู้ป่วย โดยพิจารณาตามผลข้างเคียงของยา เช่น ผู้ป่วยที่มีปัญหาภาวะไตทำงานลดลงต้องเลี่ยงการใช้ยา cisplatin ที่จะมีผลต่อไต โดยการใช้ยา carboplatin แทน รวมทั้งปรับขนาดยาตาม glomerular filtration rate (GFR) และค่าพื้นที่ใต้กราฟของขนาดยาเทียบกับระยะเวลา (area under the concentration time curve: AUC) นอกจากนี้จากการศึกษาการเพิ่มยา bevacizumab ร่วมกับยา carboplatin และยา paclitaxel เปรียบเทียบกับยา carboplatin และยา paclitaxel ในกลุ่มที่ไม่ใช่มะเร็งปอดชนิด squamous cell โดยไม่ใช้ยา bevacizumab พบว่าสามารถเพิ่มค่ามัธยฐานการรอดชีวิตจากประมาณ 10 เดือนเป็น 12 เดือนได้¹⁵ แต่อย่างไรก็ดีมีบางการศึกษาในผู้ป่วยอายุที่อายุมากกว่า 70 ปีพบว่าไม่ต่างกัน แต่มีผลข้างเคียงจากการรักษามากกว่าในกลุ่มที่เพิ่มยา bevacizumab¹⁶

การรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยสูงอายุ (Treatment of Colorectal Cancer in Elderly Patients)

การรักษาหลักของมะเร็งลำไส้ใหญ่มี 3 วิธี คือ 1) การผ่าตัดแล้วพิจารณาการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดตามข้อบ่งชี้ 2) กรณีก้อนใหญ่ (T4b) พิจารณาให้เคมีบำบัดก่อนผ่าตัด ดูการตอบสนองแล้วจึงพิจารณาผ่าตัด และ 3) กรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้อันเนื่องจากตัวก้อน (locally unresectable colorectal cancer) หรือสภาพร่างกายไม่แข็งแรง พิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแล้วจึงพิจารณาเรื่องการผ่าตัดซ้ำ¹⁷

การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัดตัดเนื้องอกออกได้หมด

มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 พิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่มเสี่ยงสูง คือ T4, T3 ร่วมกับมีลักษณะเสี่ยงสูง เช่น การลุกลามเข้าหลอดเลือด (vascular invasion) เนื้องอกชนิดแบ่งตัวระดับสูง

(poorly differentiated tumor) ลำไส้อุดตัน (bowel obstruction) หรือลำไส้ทะลุเฉพาะที่ (localized perforation)¹⁷

มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 พิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดทุกราย โดยสูตรมาตรฐาน คือ การให้ยา fluoropyrimidine ร่วมกับยา oxaliplatin ได้แก่ ยาสูตร FOLFOX (ยา fluorouracil หรือ 5-FU ร่วมกับยา leucovorin และยา oxaliplatin) หรือยาสูตร CAPEOX (ยา capecitabine ร่วมกับยา oxaliplatin) ตัวอย่างการศึกษาในกลุ่มผู้สูงอายุมากกว่า 70 ปี โดยการให้ยา 5-FU ร่วมกับยา oxaliplatin เปรียบเทียบกับการให้ยา 5-FU เพียงตัวเดียวพบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวมไม่ต่างกัน¹⁸⁻¹⁹ ผลข้างเคียงที่สำคัญของยา oxaliplatin คือ เส้นประสาทรับรู้ความรู้สึกเสื่อม (sensory neuropathy) อาจต้องระวังในผู้สูงอายุเบาหวานที่มีอาการเส้นประสาทเสื่อมจากโรคเบาหวาน (diabetic neuropathy) อยู่เดิม หรือมีประวัติล้มบ่อย ๆ²⁰

การให้ยาเคมีบำบัด

กรณีผู้ป่วยที่มีสุขภาพแข็งแรงดีให้การรักษาด้วยยาสูตร FOLFOX หรือยาสูตร CAPEOX หรือกรณีที่ผู้ป่วยไม่แข็งแรงใช้ยาเคมีบำบัดสูตร 5-FU/leucovorin หรือยาเคมีบำบัดแบบกิน คือ ยา capecitabine และปัจจุบันรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับยามุ่งเป้าที่ออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือดเลี้ยงมะเร็ง (antiangiogenesis) ได้แก่ ยา bevacizumab หรือยามุ่งเป้าต่อเซลล์มะเร็ง ได้แก่ ยากลุ่ม monoclonal antibody ซึ่งออกฤทธิ์โดยขัดขวางการจับของ ligand กับตัวรับ growth factor receptor (anti-EGFR) เช่น ยา cetuximab, ยา panitumumab และยาที่ออกฤทธิ์หลายกลไก (multi-kinase inhibitor) ได้แก่ ยา regorafenib

ในผู้สูงอายุที่อายุมากกว่า 70 ปีที่มีสุขภาพแข็งแรงการใช้ยาเดี่ยว 5-FU/leucovorin ได้ประโยชน์เท่ากับในกลุ่มที่อายุน้อยกว่า และแนะนำให้บริหารยา 5-FU ทางหลอดเลือดอย่างช้า ๆ (IV infusion) เนื่องจากได้ประโยชน์มากกว่าและผลข้างเคียงเรื่องท้องเสีย การกดไขกระดูกน้อยกว่าการให้ทางหลอดเลือดดำโดยตรงที่เดียว (IV bolus)²¹

ยา capecitabine เป็นยากินที่สามารถใช้รักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายได้ ผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ ถ่ายเหลว ผื่นหนังบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้าลอก การศึกษาในผู้สูงอายุที่อายุมากกว่า 70 ปีพบว่า ยา capecitabine มีประโยชน์เทียบเท่ากับยา 5-FU ร่วมกับยา leucovorin คือมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมประมาณ 11 เดือนใกล้เคียงกัน²²

นอกจากนี้ผลการศึกษาการเพิ่มยา bevacizumab ในยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน เช่น ยาสูตร FOLFOX ยาสูตร IFL ยา Capecitabine และยาสูตร FOLFIRI พบว่าสามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตโดยโรคสงบ คือระยะเวลาปลอดโรค (progression free survival: PFS) และการรอดชีวิตโดยรวมได้โดยที่ผลข้างเคียงไม่ต่างกัน²³⁻²⁴ อีกทั้งผลการศึกษาในผู้สูงอายุมากกว่า 70 ปีก็พบว่าได้ประโยชน์เช่นเดียวกันและผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน ยกเว้นพบความดันโลหิตสูงมากขึ้น²⁵

การรักษามะเร็งเต้านมในผู้ป่วยสูงอายุ (Treatment of Breast Cancer in Elderly Patients)

มะเร็งเต้านมระยะแรก (Early Stage Breast Cancer)

การรักษามะเร็งเต้านมประกอบด้วย การผ่าตัด ยาเคมีบำบัด ยาต้านฮอร์โมน (endocrine treatment) การฉายแสงรังสีรักษา (radiotherapy) และยามุ่งเป้าต่อ HER2 (anti-HER2: anti human epidermal growth factor receptor 2) ซึ่งมะเร็งเต้านมแบ่งตามลักษณะทางชีวภาพ (biological features) ได้ 3 กลุ่ม

1. Luminal Type คือ กลุ่มที่ hormone receptor เป็นผลบวกรักษาด้วยยาด้านฮอร์โมน
2. HER2 Disease คือ กลุ่มที่ HER-2 เป็นผลบวกรักษาด้วยยา Anti-HER2 ร่วมกับยาเคมีบำบัด
3. Triple Negative คือ กลุ่มที่ hormone receptor และ HER2 เป็นผลลบทั้งหมดรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะยากลุ่ม doxorubicin

การรักษาด้วยยาด้านฮอร์โมน

การศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา tamoxifen กับยา aromatase inhibitor (AI) พบว่ายา aromatase inhibitor

สามารถลดความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำได้มากกว่าโดยยา aromatase inhibitor ควรใช้หลังจากหมดประจำเดือนไปแล้วเพราะยา aromatase inhibitor ไม่สามารถยับยั้งการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนจากรังไข่ได้ แต่ยา aromatase inhibitor มีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ กระดูกพรุน (osteoporosis) ดังนั้นต้องระวังในผู้สูงอายุที่เป็นโรคข้อเพราะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงของการล้มและกระดูกหักได้²⁶

ยาเคมีบำบัด

การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด เช่น ยาสูตร AC (ยา doxorubicin ร่วมกับยา cyclophosphamide) ตามด้วยยา paclitaxel, ยาสูตร TC (ยา docetaxel ร่วมกับยา cyclophosphamide) ประโยชน์ของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้สูงอายุเปรียบเทียบกับกลุ่มที่อายุน้อยกว่าพบว่าไม่ต่างกัน แต่ต้องพิจารณาเรื่องผลข้างเคียงมากขึ้นกรณีที่ใช้ยา doxorubicin ในผู้สูงอายุกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อหัวใจ (cardiotoxicity) เช่น เดิมมีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ กลุ่มผู้ป่วยที่รักษาควบคู่กับการฉายแสงกลุ่มที่รักษาด้วยยา trastuzumab (anti-HER2) ซึ่งเป็นยาที่ผลข้างเคียงต่อหัวใจ หรือกลุ่มที่มีโรคประจำตัวมาก เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง โรคอ้วน ผู้ป่วยกลุ่มนี้ก่อนรักษาควรตรวจอัลตราซาวด์หัวใจ (echocardiogram) เพื่อประเมินการทำงานของหัวใจ (left ventricular ejection fraction: LVEF) และติดตามระหว่างการรักษาด้วย ส่วนผู้สูงอายุที่มีความเสี่ยงสูงมากอาจพิจารณาใช้สูตรยาอื่น เช่น สูตรยา TC แทน²⁷⁻²⁸

ยา Anti-HER2

การศึกษาพบว่าการรักษาเสริมด้วยยากกลุ่ม trastuzumab ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีผล HER2-positive เป็นระยะเวลา 1 ปีสามารถเพิ่มการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคในระยะยาวได้ (disease-free survival) การใช้ยา trastuzumab ในผู้สูงอายุพบว่าประสิทธิภาพไม่ต่างจากคนอายุน้อย แต่มีผลข้างเคียงต่อหัวใจที่เพิ่มขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น²⁹

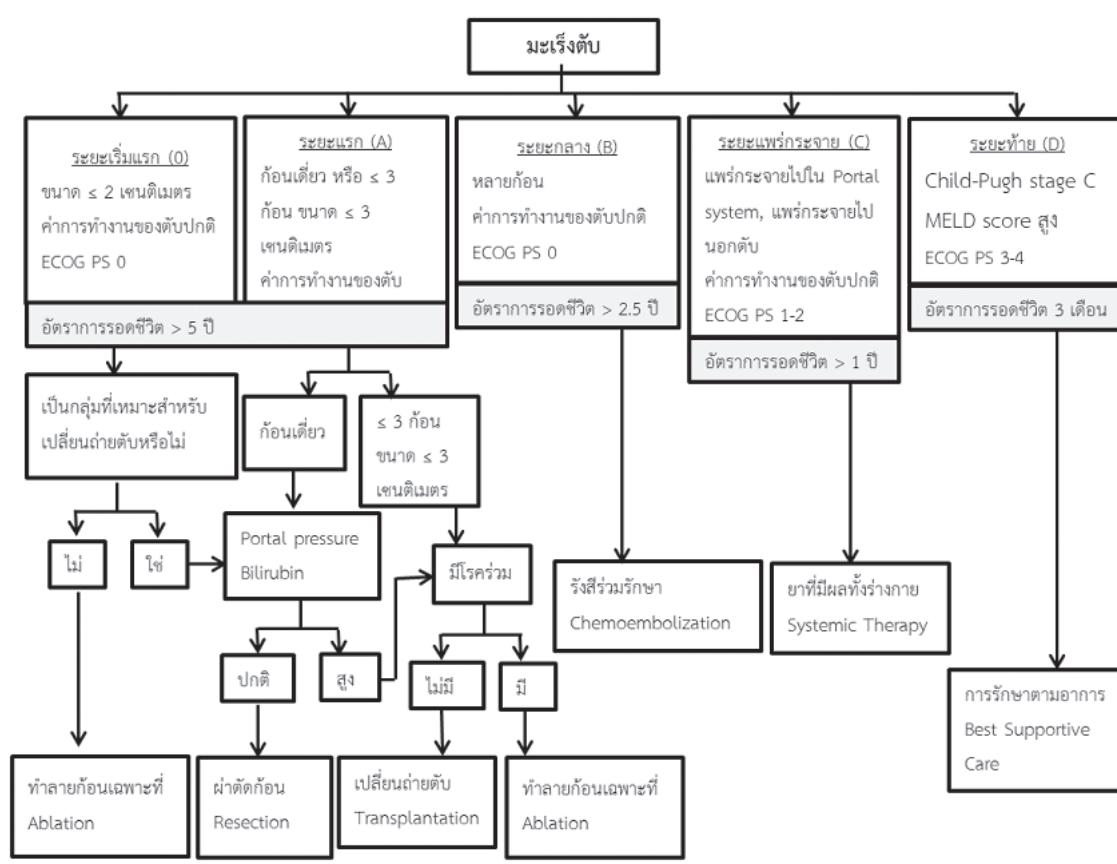
มะเร็งเต้านมระยะกระจาย (Treatment of Metastatic Breast Cancer)

ในกลุ่ม hormone receptor เป็นบวกร่วมกับ HER2 เป็นผลลบให้รักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน AI ร่วมกับยา cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor พบว่าสามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตโดยโรคสงบได้ทั้งในกลุ่มอายุน้อยและกลุ่มผู้สูงอายุ³⁰

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมีข้อบ่งชี้ในกลุ่ม hormone receptor เป็นลบ หรือกลุ่ม hormone receptor เป็นบวกที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน หรือใช้ยาเคมีบำบัดรักษาในภาวะที่เร่งด่วน (life threatening) โดยสามารถเลือกใช้ยาเคมีบำบัดสูตรร่วมในกรณีที่แพร่กระจายไปยังอวัยวะภายใน เช่น กระดูกไปอย่างมาก (extensive liver metastasis) หรืออาจพิจารณาเลือกใช้ยาเคมีบำบัดเดี่ยวได้เช่นกัน เพราะแม้ว่าการให้ยาเคมีบำบัดสูตรร่วมจะช่วยเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตโดยโรคสงบ แต่อาจมีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น ดังนั้นในผู้สูงอายุส่วนใหญ่จึงมักใช้เป็นยาเคมีบำบัดเดี่ยวมากกว่า เช่น ยากลุ่ม anthracyclines, ยากลุ่ม taxanes, ยา capecitabine, ยา gemcitabine และยา vinorelbine³¹

การรักษามะเร็งตับในผู้ป่วยสูงอายุ [Treatment of Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Elderly Patients]

การรักษามะเร็งตับปัจจุบันนิยมแบ่งการรักษาตาม Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging ตามรูปที่ 1



รูปที่ 1 การแบ่งระยะของมะเร็งตับและแนวทางการรักษา

ดัดแปลงจาก Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging and Treatment Strategy 2018³²**ECOG PS:** Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status**MELD score:** Model for End-stage Liver Disease score

มะเร็งตับระยะแรก (early stage HCC) คือ ระยะ (0) และ (A) การรักษาประกอบด้วย 1) การหากลุ่มที่เหมาะสมสำหรับเปลี่ยนถ่ายตับ (liver transplant) 2) การทำลายก้อนเฉพาะที่ (ablation) เช่น ทำลายก้อนมะเร็งด้วยคลื่นความถี่ไมโครเวฟ (microwave ablation) 3) การผ่าตัดก้อนเฉพาะที่ (resection) การรักษาหลักในผู้สูงอายุ คือ การทำลายก้อนและการผ่าตัดก้อนเฉพาะที่ โดยประโยชน์ที่ได้ไม่ต่างจากกลุ่มอายุน้อย ซึ่งการผ่าตัดก็ควรเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการผ่าตัดด้วยความระมัดระวัง โดยประเมินภาวะสุขภาพของผู้สูงอายุอย่างครอบคลุมทุกมิติเพื่อช่วยลดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด³³

มะเร็งตับระยะกลาง (intermediate HCC) คือ ระยะ (B) การรักษาด้วยรังสีร่วมรักษา transarterial chemoembolization (TACE) การศึกษาในผู้สูงอายุพบว่า TACE ได้ประโยชน์และปลอดภัยไม่ต่างจากกลุ่มอายุน้อย³³

มะเร็งตับระยะแพร่กระจาย (advanced HCC) คือ ระยะ (C) การรักษาประกอบด้วย 1) ยามุ่งเป้า เช่น ยา sorafenib, ยา lenvatinib และ atezolizumab ร่วมกับยา bevacizumab 2) ยาเคมีบำบัด เช่น สูตรยาที่มียา doxorubicin เป็นองค์ประกอบ, ยาสูตร FOLFOX, ยาสูตร GEMOX ซึ่งมียา gemcitabine ร่วมกับยา oxaliplatin ยา capecitabine และ ยา 5-FU/Leucovorin

การศึกษายามุงเป้าในผู้สูงอายุโดยเฉพาะยังไม่มีข้อมูล โดยเฉพาะกลุ่มอายุมากกว่า 75 ปี³³ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในมะเร็งตับมักตอบสนองไม่ค่อยดี โดยส่วนใหญ่เลือกการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในกรณีที่ ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามุงเป้าแล้ว³⁴

มะเร็งตับระยะสุดท้าย (terminal HCC) คือ ระยะ (D) รักษาตามอาการ โดยมีอัตราการรอดชีวิตประมาณ 3 เดือน

สรุป

หลักการรักษามะเร็งในผู้ป่วยสูงอายุควรประเมินผู้ป่วยสูงอายุก่อนการรักษาโดยสหสาขาวิชาชีพ ร่วมกับผู้ป่วยและญาติเพื่อเลือกวิธีการรักษาร่วมกัน โดยมีเป้าหมายคือควบคุมอาการของโรคได้โดยมีผลข้างเคียงน้อยที่สุดและคงไว้ซึ่งคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุเป็นสำคัญ การใช้เครื่องมือตรวจคัดกรองก่อนรักษามะเร็งในผู้ป่วยสูงอายุควรประเมินด้วยแบบทดสอบที่สามารถประยุกต์ใช้กับคนไทยและไม่เสียเวลาในการประเมินมากเกินไป มะเร็งที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ และมะเร็งตับ การพิจารณาการรักษาในกลุ่มผู้สูงอายุมีความจำเพาะเจาะจง ได้ประโยชน์ในการรักษาบางกลุ่ม แต่ผู้สูงอายุที่มีร่างกายแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัวก็อาจพิจารณาการรักษาเหมือนกับกลุ่มที่มีอายุน้อยได้

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Cancer [Internet]. 2018 [cited 2020 July 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Foundation of Thai Gerontology Research and Development Institute. Situation of the Thai elderly 2018. Bangkok, Thailand: Amarin Printing and Publishing; 2018.
3. Ministry of Public Health, National Cancer Institute. National Cancer Institute Strategic Plan 2019-2022 [Internet]. 2018 [cited 31 July 2020]. Available from: http://www.nci.go.th/th/Today/download/แผนยุทธศาสตร์สถาบันมะเร็งแห่งชาติ%20พ.ศ.%202560-2564_27919.pdf
4. Phrapokklao Cancer Center of Excellence. Cancer Registration at Phrapokklao Hospital. Chanthaburi, Thailand: Phrapokklao Hospital; 2020.
5. The International Society of Geriatric Oncology. G8 questionnaire [Internet]. 2010 [cited 2020 July 23]. Available from: http://www.siog.org/files/public/g8_english_0.pdf
6. Rand Health Care. Survey (VES-13) [Internet]. 2020 [cited 2020 July 31]. Available from: <https://www.rand.org/health-care/projects/acove/survey.html>
7. NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer [Internet]. 2020 [cited 2020 July 23]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
8. Vora N, Reckamp KL. Non-small cell lung cancer in the elderly: defining treatment options. Semin Oncol 2008;35(6):590-6.
9. Wisnivesky JP, Halm E, Bonomi M, Powell C, Bagiella E. Effectiveness of radiation therapy for elderly patients with unresected stage I and II non-small cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2010;181(3):264-9.
10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 2018;379(24):2342-50.
11. Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A, Richards D, Agarwala A, Neubauer M, et al. Updated survival and outcomes for older adults

- with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and US Oncology. *Ann Oncol* 2012; 23(7):1730-8.
12. Lee JH, Wu HG, Kim HJ, Kim DW, Lee SH, Kim TM, et al. Influence of comorbidities on the efficacy of radiotherapy with or without chemotherapy in elderly stage III non-small cell lung cancer patients. *Cancer Res Treat* 2012;44(4):242-50.
 13. Sinha S, Alexader M, Gajra A. Lung Cancer. In: Korc-Grodzicki B, Tew WP, editors. *Handbook of geriatric oncology: practical guide to caring for the older cancer patient*. New York City, New York State, USA: Demos Medical; 2017. p.161-70.
 14. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-8.
 15. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355(24):2542-50.
 16. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol* 2008;26(1):60-5.
 17. NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer [Internet]. 2020 [cited 2020 July 23]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
 18. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2600-6.
 19. Papamichael D, Audisio RA, Glimelius B, de Gramont A, Glynne-Jones R, Haller D, et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann Oncol* 2015; 26(3):463-76.
 20. Shahrokni A. Colorectal cancer. In: Korc-Grodzicki B, Tew WP, editors. *Handbook of geriatric oncology: practical guide to caring for the older cancer patient*. New York City, New York State, USA: Demos Medical; 2017. p.153-9.
 21. Idrees M, Tejani M. Current treatment strategies for elderly patients with metastatic colon cancer. *Cureus* [Internet]. 2019 [cited 2020 July 31];11(5):e4713. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6650188/>
 22. Kim JH. Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly. *World J Gastroenterol* 2015;21(17):5158-66.
 23. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.

24. Zhang G, Zhou X, Lin C. Efficacy of chemotherapy plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis and up-date. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(1):1434-45.
25. Koch C, Schwing AM, Herrmann E, Borner M, Diaz-Rubio E, Dotan E, et al. Bevacizumab-based first-line chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: an individual patient data based meta-analysis. *Oncotarget* 2017;9(12): 10272-83.
26. Lee SY, Seo JH. Current strategies of endocrine therapy in elderly patients with breast cancer. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018 [cited 2020 July 23];doi: 10.1155/2018/6074808. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/6074808/>
27. Fujii T, Le Du F, Xiao L, Kogawa T, Barcenas CH, Alvarez RH, et al. Effectiveness of an adjuvant chemotherapy regimen for early-stage breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1311-8.
28. Upshaw JN. Cardio-oncology: protecting the heart from curative breast cancer treatment. *Gland Surg* 2018;7(4):350-65.
29. Dall P, Lenzen G, Göhler T, Lerchenmüller C, Feisel-Schwickardi G, Koch T, et al. Trastuzumab in the treatment of elderly patients with early breast cancer: results from an observational study in Germany. *J Geriatr Oncol* 2015;6(6):462-9.
30. Spring LM, Wander SA, Zangardi M, Bardia A. CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: current controversies and future directions. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2019 [cited 2020 July 23];21(3):25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6573012/>
31. Liedtke C, Kolberg HC. Systemic therapy of advanced/metastatic breast cancer-current evidence and future concepts. *Breast Care (Basel)* 2016;11(4):275-81.
32. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391(10127): 1301-14.
33. Cho E, Cho HA, Jun CH, Kim HJ, Cho SB, Choi SK. A review of hepatocellular carcinoma in elderly patients focused on management and outcomes. *In Vivo* 2019; 33(5):1411-20.
34. Kim DW, Talati C, Kim R. Hepatocellular carcinoma (HCC): beyond sorafenib-chemotherapy. *J Gastrointest Oncol* 2017;8(2): 256-65.

