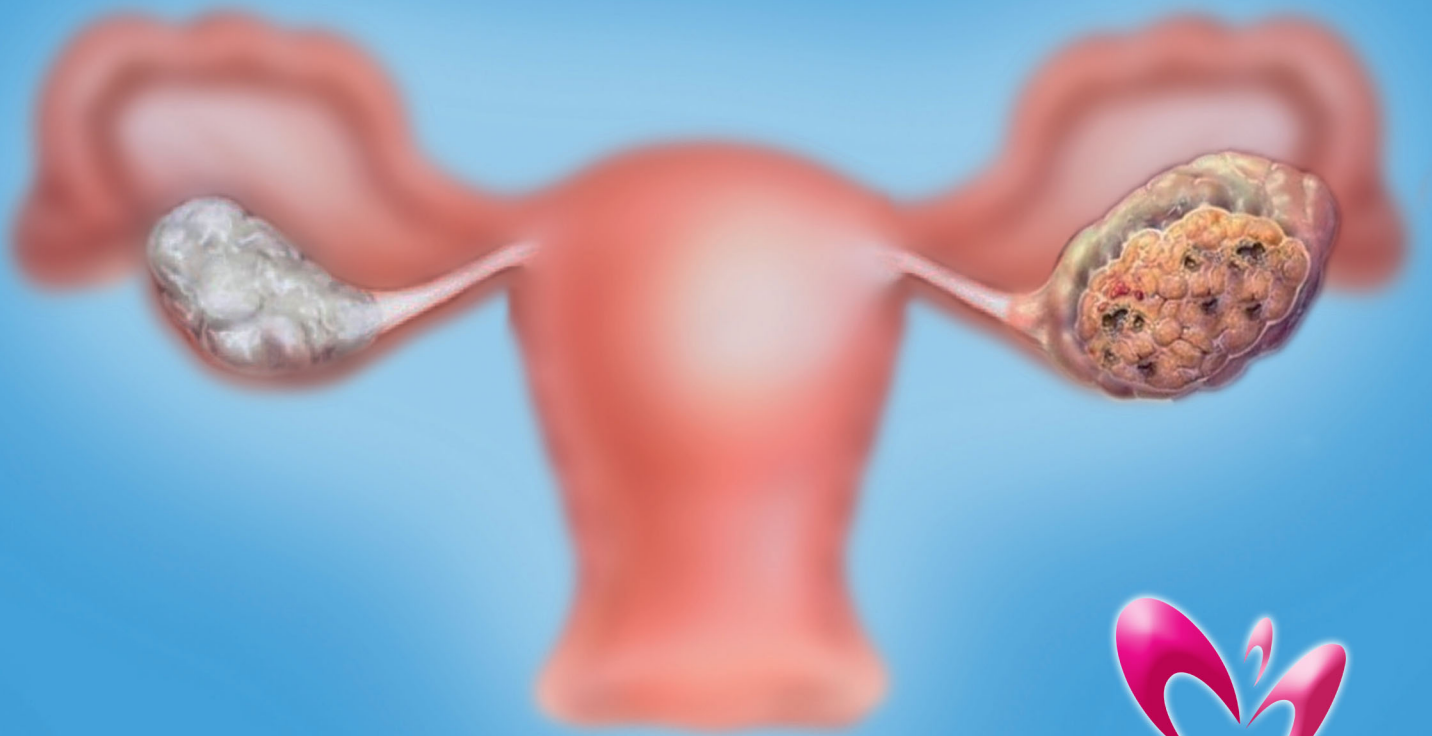




กรมการแพทย์  
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ



# แนวทางการตรวจวินิจฉัย และรักษาโรค มะเร็งรังไข่



NCI  
Thailand

*Vision with Action*

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ISBN 978-974-422-824-6

# แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งรังไข่

## บรรณาธิการ

- พิสิทธิ์ เจริญปัญญาวิทย์
- ปิยวัฒน์ เลาวหุตานนท์
- ปฐมพร ศิริประภาศิริ
- อาคม ชัยวีระวัฒน์
- วีรฤติ อิมลัธาราญ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ  
กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

# แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งรังไข่

## บรรณาธิการ

พิสมัย เจริญปัญญาวิชัย

ปิยวัฒน์ เถาวหุตานนท์

ปฐมพร ศิริประภาศิริ

อาคม ชัยวีระวัฒน์

วีรวุฒิ อิ่มสำราญ

## พิมพ์ครั้งที่ 1

จำนวนพิมพ์ 1,200 เล่ม

จำนวนหน้า 85 หน้า

สถานที่ติดต่อ กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ : 0 2202 6800 ต่อ 2237

โทรสาร : 0 2644 9097

## สงวนลิขสิทธิ์

ISBN 978-974-422-824-6

## พิมพ์ที่

บริษัท โฆสิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถนนจรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700

โทร. 0 2424 8715 โทรสาร. 0 2879 7082

# คำนำ

การจัดทำแนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งรังไข่ มีจุดมุ่งหมายที่จะให้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจวินิจฉัย และการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ในประเทศไทย โดยได้รับความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญและผู้ทรงคุณวุฒิทางด้านโรคมะเร็งรังไข่จากหลายสาขาวิชาชีพ ดังเช่น ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย สมาคมมะเร็งรังไข่ไทย สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย และมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย โดยได้มีการประชุมเพื่อรวบรวมข้อมูลหลักฐานและให้คำแนะนำ หลังจากรวบรวมข้อมูลทั้งหมดแล้วได้จัดทำร่างและส่งให้คณะผู้ทบทวน (Peer review) วิพากษ์ ก่อนนำมาแก้ไขและจัดพิมพ์

ซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าการดูแลผู้ป่วยเป็นงานศิลปะอย่างหนึ่ง การดูแลผู้ป่วยในแต่ละรายจะมีความแตกต่างกันเนื่องจากสภาพของผู้ป่วย และปัจจัยอื่น ๆ รวมทั้งองค์ความรู้และเทคโนโลยีทางการแพทย์มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา การใช้แนวทางฯ ฉบับนี้ไม่สามารถนำไปใช้อ้างอิงกับการรักษาผู้ป่วยทุกรายโดยรวมได้ โดยให้แต่ละสถานพยาบาลพิจารณานำแนวทางฯฉบับนี้ไปปรับใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยตามความเหมาะสมกับขีดความสามารถของสถานพยาบาลนั้น ๆ ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จึงไม่อาจใช้เป็นเอกสารอ้างอิงใด ๆ ในทางกฎหมายได้

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือแนวทางฯ ฉบับนี้ และคณะทำงานยินดีรับคำแนะนำต่าง ๆ ที่จะช่วยให้แนวทางนี้ได้รับการพัฒนาและปรับปรุงแก้ไข อันจะเป็นประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ในประเทศไทยต่อไป

คณะทำงาน

พฤศจิกายน 2559

Clinical practice guideline เป็นเพียงแนวทางในการให้การดูแลรักษาผู้ป่วย มิจำเป็นต้องดำเนินการรักษาผู้ป่วยทุกรายตามแนวทางนี้ แต่ต้องอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ที่ต้องดูแลผู้ป่วยภายใต้ความสามารถและข้อจำกัดตามภาวะวิสัยและเหตุการณ์ที่มีอยู่อย่างเหมาะสม

# สารบัญ

	หน้า
◆ แนวทางการตรวจสืบค้นและวินิจฉัยมะเร็งรังไข่	
• Adnexal mass ที่มีลักษณะบ่งบอกว่าน่าจะเป็นมะเร็งรังไข่	6
• Definition และคำศัพท์ทางการแพทย์ในมะเร็งรังไข่	10
• FIGO Staging 2013	11
• Performance status	12
• ข้อมูลที่ควรมีในการส่งต่อผู้ป่วยมะเร็งรังไข่	13
◆ แนวทางการรักษาและการตรวจติดตามมะเร็งรังไข่	
• มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออบุผิว	18
– การรักษาประมุขภูมิผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออบุผิว	24
– การให้ยาเคมีบำบัดนำก่อนการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออบุผิว	32
– การตรวจติดตามผู้ป่วยหลังการรักษามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออบุผิว	39
– การรักษาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออบุผิว	41
• มะเร็งรังไข่ชนิด Germ cell tumors	46
• มะเร็งรังไข่ชนิด Sex cord–stromal tumors	54
• มะเร็งรังไข่ชนิด Low malignant potential tumor (LMP)	59
◆ แนวทางการรักษามะเร็งรังไข่ด้วยรังสีรักษา	65
◆ แนวทางปฏิบัติทางพยาธิวิทยา มะเร็งรังไข่	67
◆ รายนามคณะผู้จัดทำ	84

## การตรวจสืบค้นและวินิจฉัยมะเร็งรังไข่

## การตรวจสืบค้นและวินิจฉัยมะเร็งรังไข่

### Adnexal mass ที่มีลักษณะบ่งบอกว่าจะเป็นมะเร็งรังไข่

#### 1. ข้อมูลต่าง ๆ ทางคลินิก (1)

- 1.1 อายุ และ menopausal status แนวโน้มที่ก้อนที่ปีกมดลูกจะเป็นมะเร็งรังไข่เพิ่มขึ้นตามอายุของผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเนื่ององรังไข่ที่พบในวัยหมดระดู พบว่าเป็นมะเร็งรังไข่สูงขึ้น
- 1.2 อาการหรือความผิดปกติบางอย่างอาจช่วยในการแยกว่าก้อนนั้นน่าจะเป็นเนื้องอกธรรมดาหรือเป็นมะเร็ง เช่น อาการท้องอืด กินอาหารได้ลดลงเนื่องจากแน่นท้อง ปวดในอุ้งเชิงกราน หรือปัสสาวะ/อุจจาระผิดปกติ เป็นต้น นอกจากนี้ ระยะเวลาของการเกิดอาการตลอดจนความถี่ของอาการดังกล่าวก็มีความสำคัญในการบ่งบอกว่าก้อนนั้น ๆ มีแนวโน้มจะเป็นมะเร็งหรือไม่
- 1.3 การตรวจร่างกายและการตรวจภายในผู้ป่วยที่มีก้อนที่ปีกมดลูกอย่างละเอียดสามารถบอกแนวโน้มที่ก้อนนั้น ๆ จะเป็นมะเร็งรังไข่ได้ในผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง เช่น ตรวจพบก้อนที่ปีกมดลูกทั้ง 2 ข้าง ก้อนติดแน่น หรือตรวจพบน้ำในช่องท้องร่วมด้วย เป็นต้น

#### 2. คลื่นเสียงความถี่สูงแบบดั้งเดิมหรือแบบ color doppler (conventional gray-scale or color doppler ultrasonography) (2)

การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงแบบดั้งเดิมจะใช้ลักษณะที่ตรวจพบ (morphological pattern) เป็นเกณฑ์ในการตัดสินแยกถุงน้ำหรือก้อนเนื้องอกธรรมดากับมะเร็งรังไข่ เช่น ถ้าตรวจพบ unilocular cyst, thin wall, regular outline or capsule, no papillary projection ให้นึกถึงถุงน้ำหรือก้อนเนื้องอกธรรมดา ในขณะที่ถ้าตรวจพบ multiloculated cyst, irregular septa, papillary projection, irregular outline or capsule หรือตรวจพบ ascites ร่วมด้วยให้นึกถึงมะเร็งรังไข่ ปัญหาที่พบเกี่ยวกับการใช้คลื่นเสียงความถี่สูงคือเกณฑ์ต่างๆ บางครั้งไม่แม่นยำพอ ในการแยก benign กับ malignant สำหรับการใชคลื่นเสียงความถี่สูงแบบ color doppler ในการจำแนกก้อนที่ปีกมดลูกว่าเป็นมะเร็งหรือไม่นั้น อาศัยการตรวจการไหลเวียนของเลือดภายในก้อนนั้น ๆ โดยมีหลักการว่าในก้อนมะเร็งจะมีหลอดเลือดฝอยเล็กๆ เกิดขึ้นใหม่จำนวนมากมายแตกสาขาแยกออกมาจากหลอดเลือดฝอยปกติ ขบวนการดังกล่าวเป็นการสร้างหลอดเลือดใหม่ (neovascularization) หลอดเลือดที่เกิดขึ้นใหม่ดังกล่าวจะมีลักษณะแตกต่างจากหลอดเลือดฝอยปกติ ทำให้หลอดเลือดที่ตรวจพบในก้อนมะเร็งมีลักษณะคดเคี้ยวไปมาและไม่มีชั้นกล้ามเนื้อ ผลก็คือ vascular tone และความต้านทาน (impedance) ของหลอดเลือดดังกล่าวมีค่าน้อยกว่าหลอดเลือดปกติทั่วไปในก้อนเนื้องอกธรรมดา ร่วมกับมี

การไหลเวียนของเลือดปริมาณมากอย่างรวดเร็วในก้อนมะเร็งซึ่งลักษณะต่างๆ ดังกล่าวนี้อาจสามารถตรวจได้โดยคลื่นเสียงความถี่สูงแบบ color doppler อย่างไรก็ตาม ปัญหาที่พบจากการตรวจด้วยวิธีนี้ คือ ไม่สามารถบอกได้ชัดเจนในบางกรณี นอกจากนี้ เครื่องมือยังมีราคาแพงและต้องการผู้มีประสบการณ์ในการตรวจและแปลผล ทำให้ไม่เป็นที่แพร่หลายในการตรวจทางนี้ไว้

### 3. Tumor markers (1,3)

3.1 CA 125 ในซีรัม เป็น high molecular weight glycoprotein ที่ตรวจพบโดยใช้ OC-125 monoclonal antibody พบว่า กว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้ม (common epithelial ovarian cancer) ระยะลุกลามจะมีระดับ CA 125 ในซีรัมสูงกว่าปกติ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ระยะที่ 1 เพียงร้อยละ 50 เท่านั้นที่มีระดับ CA 125 ในซีรัมสูงกว่าปกติ ในระยะ 4-5 ปี ที่ผ่านมา ได้มีความพยายามที่จะคิดค้น tumor markers ใหม่ ๆ ที่มีความแม่นยำมากกว่าระดับ CA 125 ในซีรัมเพื่อมาใช้ในการทำนายก้อนที่ปีกมดลูกก่อนการผ่าตัด

3.2 Human epididymis protein 4 หรือ HE4 เป็น low molecular weight protein ในตระกูล protease inhibitors ปัจจุบันยังไม่ทราบหน้าที่ที่ชัดเจนของโปรตีนดังกล่าว แต่พบว่า HE4 ถูกผลิตและตรวจพบเป็นส่วนใหญ่ที่เยื่อหุ้มของอวัยวะสืบพันธุ์สตรีและเยื่อหุ้มของระบบทางเดินหายใจ นอกจากนี้ ยังพบว่ามีการทำงานเพิ่มขึ้นของยีนที่ควบคุมการสร้าง HE4 ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่และมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ในขณะที่ Moore และคณะ ได้ทำการศึกษา biomarkers 9 ชนิดเพื่อทำนายมะเร็งรังไข่ในสตรีที่ตรวจพบว่ามีก้อนที่ปีกมดลูกหรือในอุ้งเชิงกราน พบว่า ระดับ HE4 ในซีรัมมีความไวสูงที่สุดในการทำนายมะเร็งรังไข่เมื่อเทียบกับ biomarkers อื่น ๆ โดยพบว่าที่ความจำเพาะร้อยละ 95 ระดับ HE4 ในซีรัมมีความไวในการทำนายร้อยละ 73 ขณะที่ระดับ CA 125 มีความไวเพียงร้อยละ 43 และเมื่อใช้ระดับ CA 125 ร่วมกับ HE4 ความไวในการทำนายเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 76 นอกจากนี้ ยังพบว่าระดับ HE4 ยังมีความไวสูงที่สุดในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งรังไข่ระยะที่ 1

### 4. ดัชนีการทำนายก้อนที่ปีกมดลูก (2)

มีความพยายามที่จะเพิ่มความแม่นยำในการทำนายมะเร็งรังไข่ในสตรีที่ตรวจพบก้อนที่ปีกมดลูกหรือในอุ้งเชิงกรานโดยการนำเอาข้อมูลทางคลินิก ผลเลือด และผลการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทั้งแบบดั้งเดิมหรือแบบ color doppler มาคำนวณร่วมกัน ในปัจจุบันมีหลายดัชนีที่ใช้ทำนายมะเร็งรังไข่ในสตรีที่ตรวจพบก้อนที่ปีกมดลูกหรือในอุ้งเชิงกราน แต่ที่นิยมคือ เช่น risk of malignancy index (RMI), risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA)

4.1 Risk of malignancy index (RMI) เป็นดัชนีการทำนายมะเร็งรังไข่ที่ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย โดยนำเอาข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย เช่น menopausal status, ระดับ CA 125 ในซีรัม และผลการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงแบบดั้งเดิมมาคำนวณร่วมกัน ปัญหาของวิธีนี้ คือ มีความผันแปรในการให้คะแนนผลการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงระหว่างผู้ตรวจและระหว่างสถาบัน (inter-observer variation) รายละเอียดของ RMI มีดังนี้

Risk of Malignancy Index (RMI)

ประกอบด้วย Ultrasound score; U, menopausal status; M , level of CA 125; C

Ultrasound score

ลักษณะ	Score
Multilocular cystic lesion	1
Solid area	1
Bilateral lesions	1
Free peritoneal fluid	1
Suspicious of intra-abdominal metastasis	1

M = menopausal status: Premenopause = 1 Postmenopause = 3

Serum CA 125 = ค่าที่ตรวจพบ

คำนวณจาก  $U \times M \times C = RMI$

ถ้า RMI เกิน 200 มีโอกาสเป็นมะเร็งสูง

4.2 Risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) เป็นการนำข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ menopausal status, ระดับ CA 125 และ HE4 ในซีรัมมาคำนวณดัชนีการทำนายมะเร็งรังไข่ และแบ่งสตรีที่ตรวจพบว่ามีก้อนที่ปีกมดลูกหรือในอุ้งเชิงกรานออกเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำและกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นมะเร็งรังไข่ จากการศึกษาของ Moore และคณะ (5) พบว่า ROMA มีความแม่นยำในการทำนายมะเร็งรังไข่และเนื้องอกรังไข่ก้ำกึ่ง (borderline ovarian tumor) ดีกว่า RMI โดยมีความไวร้อยละ 89 ในกลุ่มสตรีที่ทำการศึกษาทั้งหมด ในขณะที่ RMI มีความไวเพียงร้อยละ 81 ความไวของ ROMA เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 92 เมื่อใช้ทำนายมะเร็งรังไข่ในสตรีวัยหมดระดู และลดลงเหลือร้อยละ 76 เมื่อใช้ทำนายในสตรีวัยก่อนหมดระดู และเมื่อวิเคราะห์โดยตัดสตรีกลุ่มที่มีเนื้องอกรังไข่ก้ำกึ่งออกไปเหลือแต่ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งรังไข่ พบว่า ROMA มีความไวในการทำนายสูงถึงร้อยละ 94 ในขณะที่ RMI มีความไวเพียงร้อยละ

85 ดังนั้น เมื่อใช้ ROMA เป็นเครื่องมือในการทำนายมะเร็งรังไข่ในสตรีที่ตรวจพบว่ามีก้อนที่ปีกมดลูกหรือในอุ้งเชิงกรานเพื่อการส่งต่อไปยังสถานพยาบาลที่เหมาะสม ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่และเนื้องอกรังไข่ก้ำกึ่ง และร้อยละ 95 ของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ จะได้รับการส่งตัวไปรักษาต่อยังสถานพยาบาลที่มีศักยภาพความพร้อมในการรักษาโรคมะเร็งรังไข่ ในขณะที่ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งรังไข่ก็จะได้รับการดูแลรักษาอย่างเหมาะสมในสถานพยาบาลที่มีสูติ-นรีแพทย์ทั่วไป

#### เอกสารอ้างอิง

1. Fleming G, Seidman J, Lengyel E. Epithelial ovarian cancer. In: Barakat RR, Berchuck A, Markman M, Randall, ed. Principles and practice of gynecologic oncology. 6<sup>th</sup> eds. Philadelphia:Wolters Kluwer 2013:757-847.
2. Fischerova D, Burgetova A. Imaging techniques for the evaluation of ovarian cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014;28:697-720.
3. Macedo AC, da Rosa MI, Lumertz S, Medeiros LR. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2014;24:1222-31.
4. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:922-9.
5. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol 2009;112:40-6.

## Definition และคำศัพท์ทางการแพทย์ในมะเร็งรังไข่

ชนิด	คำจำกัดความ
Paracentesis	การระบายน้ำในช่องท้องในผู้ป่วยที่สงสัยมีก้อนมะเร็ง เพื่อให้ได้เซลล์มะเร็ง ก่อนเริ่มการให้ยาเคมีบำบัด หรือ ระบายน้ำในท้องออกมาเพื่อบรรเทาอาการ
Biopsy	การตัดชิ้นเนื้อบริเวณที่สงสัยมีการลุกลามของเซลล์มะเร็งในช่องท้อง หรือ บริเวณปีกมดลูก เพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาหาชนิดของเซลล์มะเร็งก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัด
Primary cytoreductive surgery/ primary debulking surgery	การผ่าตัดช่องท้องเพื่อกำหนดระยะโรคของมะเร็งรังไข่ให้ถูกต้อง และพยายามเอาก้อนมะเร็งออกให้มากที่สุด เป็นครั้งแรก ก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัด
Complete surgical staging/ comprehensive surgical staging	การผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะโรคของมะเร็งให้ถูกต้อง ประกอบด้วยการเก็บน้ำในช่องท้อง (ถ้ามี) ไปตรวจหาเซลล์มะเร็ง หรือ นำน้ำเกลือเข้าไปล้างในช่องท้อง แล้วดูดส่งตรวจหาเซลล์มะเร็ง (peritoneal washing) จากนั้นตัดมดลูกและปีกมดลูกทั้ง 2 ข้าง ตัดโอเมนตัมบริเวณต่ำกว่า transverse colon และต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน และ บริเวณ para-aortic nodes รวมทั้งการสุ่มตัดเยื่อช่องท้อง (peritoneal biopsy)
Conservative complete surgery	การผ่าตัดที่ทำเหมือน complete surgical staging แต่ไม่ตัดมดลูก และปีกมดลูกข้างที่ดูปกติ
Interval cytoreduction/ interval debulking surgery	การผ่าตัด cytoreductive surgery ที่ทำหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดไปก่อน (neoadjuvant chemotherapy ประมาณ 3-4 ครั้ง)
Secondary cytoreductive surgery	การผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกในผู้ป่วยมะเร็งที่มีการกลับเป็นซ้ำหลังจากเคยได้รับการผ่าตัด primary cytoreductive surgery มาก่อน
Palliative surgery	การผ่าตัดเพื่อบรรเทาอาการ เช่น การผ่าตัด ทำ colostomy ในรายที่มีลำไส้อุดตัน
Optimal surgery	การผ่าตัดที่เหลือก้อนมะเร็งที่มีขนาดน้อยกว่า 1 ซม.
Sub-optimal surgery	การผ่าตัดที่เหลือก้อนมะเร็งที่มีขนาดมากกว่า 1 ซม.

ดัดแปลงจาก: Fleming G, Seidman J, Lengyel E. Epithelial ovarian cancer. In: Barakat RR, Berchuck A, Markman M, Randall, ed. Principles and practice of gynecologic oncology. 6<sup>th</sup> eds. Philadelphia: Wolters Kluwer 2013:778.

## FIGO Staging 2013

stage	
I	
IA	มะเร็งอยู่ที่รังไข่เพียงข้างเดียว โดยที่ไม่กระจายมาที่ผิว ไม่แตก ไม่มีเซลล์มะเร็งในน้ำในท้อง
IB	มะเร็งอยู่ที่รังไข่ทั้ง 2 ข้าง โดยที่ไม่กระจายมาที่ผิว ไม่แตก ไม่มีเซลล์มะเร็งในน้ำในท้อง
IC	
IC1	ก้อนรังไข่ที่มีมะเร็งแตกขณะผ่าตัด
IC2	ก้อนรังไข่ที่มีมะเร็งแตกก่อนผ่าตัดหรือมีการลุกลามมาที่ผิว
IC3	พบเซลล์มะเร็งในน้ำในช่องท้อง
II	
IIA	เซลล์มะเร็งกระจายไปยังมดลูก หรือ ท่อนำไข่ หรือ รังไข่อีกข้าง
IIB	เซลล์มะเร็งกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆในอุ้งเชิงกราน
III	
IIIA1	เซลล์มะเร็งกระจายไปยัง pelvic nodes และ / หรือ para-aortic nodes
IIIA1 (i)	ต่อมน้ำเหลืองที่มีเซลล์มะเร็งมีขนาดไม่เกิน หรือ เท่ากับ 1 ซม.
IIIA1 (ii)	ต่อมน้ำเหลืองที่มีเซลล์มะเร็งมีขนาดเกิน 1 ซม.
IIIA2	เซลล์มะเร็งกระจายไปนอกอุ้งเชิงกรานเข้าไปในท้อง และ/หรือ เยื่อช่องท้อง โดยที่ไม่เห็นด้วยตาเปล่า (microscopic metastasis)
IIIB	เซลล์มะเร็งกระจายไปนอกอุ้งเชิงกรานเข้าไปในท้อง และ/หรือ เยื่อช่องท้อง โดยมีขนาดไม่เกิน หรือ เท่ากับ 2 ซม.
IIIC	เซลล์มะเร็งกระจายไปนอกอุ้งเชิงกรานเข้าไปในท้อง และ/หรือ เยื่อช่องท้อง โดยมีขนาดเกิน 2 ซม.
IVA	มีเซลล์มะเร็งในน้ำเยื่อหุ้มปอด
IVB	มีเซลล์มะเร็งกระจายไปในเนื้อของอวัยวะอื่นๆ ในท้อง เช่น ในเนื้อตับ (liver parenchyma) หรือ กระจายไปยังอวัยวะ และต่อมน้ำเหลืองบริเวณนอกช่องท้อง

ดัดแปลงจาก: Prat J. Ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer staging: Rationale and explanation of new FIGO staging 2013. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2015; S1521-6934.

### Performance status

การประเมินสภาพร่างกายที่เป็นที่นิยมและใช้ง่ายคือ ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status

Grade	
0	ทำงานได้ตามปกติ (fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction)
1	ทำได้แต่งานเบาๆ ที่ไม่ใช่แรงมาก (Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work)
2	ไปไหนมาไหนได้ แต่ทำงานไม่ได้เลย (Ambulatory and capable of all self care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours)
3	โดยมากต้องมีคนคอยช่วยเหลือ ส่วนใหญ่เกินกว่าร้อยละ 50 ของเวลาที่ตื่น จะนั่ง หรือนอนเฉยๆ (Capable of only limited self care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours )
4	ช่วยเหลือตัวเองไม่ได้เลย ต้องนอนหรือนั่งทั้งวัน (Completely disabled. Cannot carry on any self care. Totally confined to bed or chair)
5	เสียชีวิต (dead)

ดัดแปลงจาก: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649-55.

## ข้อมูลที่ควรมีในการส่งต่อผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ในกรณีที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัด

1. ประวัติโดยย่อ อาการนำ
2. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่เป็นทางการ (official report)
3. ผลการตรวจ ultrasound / CT / MRI รวมทั้งแผ่น film หรือแผ่น CD, DVD
4. ผลการตรวจทางเซลล์วิทยา (cytology)

## ในกรณีที่ผ่าตัดมาแล้ว

### 1. ข้อมูลทั่วไป

- 1.1 ประวัติโดยย่อ อาการนำ และการสืบค้นที่ทำไปแล้ว
- 1.2 วันที่ทำการผ่าตัด
- 1.3 ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น (ถ้ามี) ทั้งในขณะผ่าตัดและหลังผ่าตัด
- 1.4 โรคประจำตัวผู้ป่วย และ ประวัติการรักษา (ถ้ามี)

### 2. ข้อมูลจากการผ่าตัด

- 2.1 ลักษณะ ปริมาณ สี ของ ascites การส่ง peritoneal washing และผล cytology
- 2.2 การสำรวจสภาพอวัยวะต่างๆ ในช่องท้อง
- 2.3 ลักษณะของรังไข่ (ถ้ามีรูปถ่ายให้ส่งมาด้วย) โดยควรให้ข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะของรังไข่ ทั้ง 2 ข้าง ได้แก่
  - 2.3.1 ขนาด
  - 2.3.2 Consistency เป็น solid, cystic หรือปนกัน
  - 2.3.3 การมีพังพืดในบริเวณต่างๆ
  - 2.3.4 ลักษณะของ papillary projection
  - 2.3.5 การแตกของก้อน แตกเองหรือถูกทำให้แตกในขณะผ่าตัด (spontaneous rupture or accidental rupture)
- 2.4 ลักษณะ ตำแหน่ง และขนาดของต่อมน้ำเหลือง (retroperitoneal lymph node) จากการคลำ
- 2.5 ปริมาณ ขนาด ลักษณะและตำแหน่งของ residual tumor
- 2.6 การผ่าตัดที่ได้ทำไป กรณีที่ผ่าตัดเข้าไปแล้วพบว่า ก้อนติดแน่นมาก ตำแหน่งที่ได้ตัดชิ้นเนื้อและส่งตรวจทางพยาธิวิทยา
- 2.7 ปริมาณเลือดที่เสียไป (estimated blood loss)
- 2.8 เวลาที่ใช้ในการผ่าตัด

### 3. ข้อมูลการรักษาเดิม

ถ้ามีการให้ยาเคมีบำบัดมาแล้ว ควรแจ้งสูตรและขนาดยาเคมีบำบัดที่ให้ รวมถึงจำนวนครั้ง การให้ยาเคมีบำบัดครั้งสุดท้ายและระยะห่างของการให้ยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ควรระบุ side effect และมีการตอบสนองต่อการได้รับยาเคมีบำบัด ผลการ investigation ก่อนให้ยาโดยเฉพาะ bone marrow function, renal function, hepatic function และการตรวจ tumor marker ทั้งนี้เพื่อจะได้เป็นข้อมูลที่มีประโยชน์กับผู้ป่วย และสามารถดูแลต่อเนื่องได้อย่างมีประสิทธิภาพ

### 4. ข้อมูลทางพยาธิวิทยา

ให้ถ่ายสำเนาเอกสารใบรายงานผลทางพยาธิวิทยาพร้อมกับสไลด์ชิ้นเนื้อ (ถ้าเป็นไปได้)

## ตัวอย่างแบบฟอร์มในการบันทึกการผ่าตัดมะเร็งรังไข่

## Operative finding of ovarian cancer

Name.....age.....yrs. HN.....

Surgeon.....Assistant.....

Date of operation.....

Pre-operative diagnosis.....

Post-operative diagnosis.....

Operation.....

## Findings

1. Ascites  no  yes amount.....ml  
 character  straw color  bloody  mucinous  pus

## 2. Ovary

size Left.....cm

Right.....cm

character  normal  abnormal normal  abnormal

consistency (Left ovary)

(Right ovary)

cystic ( ) single ( ) multiloculated  
 conten ( ) serous ( ) mucinous

cystic ( ) single ( ) multiloculated  
 content ( ) serous ( ) mucinous

 solid solid mixed solid-cystic mixed solid-cystic

Capsule (Left ovary)

(Right ovary)

 previous ruptured previous ruptured accidental ruptured accidental ruptured unruptured unruptured

Papillary projection (Left ovary)

(Right ovary)

 no  external  internal no  external  internal

Adhesion

Growth of the surface of the tumor

 yes  no yes  no



# การรักษาและการตรวจติดตาม มะเร็งรังไข่

## การรักษามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว

## Primary treatment of epithelial ovarian cancer (EOC)

### แผนภูมิที่ 1

#### Apparently early-stage (stage 1 and 2) epithelial ovarian cancer

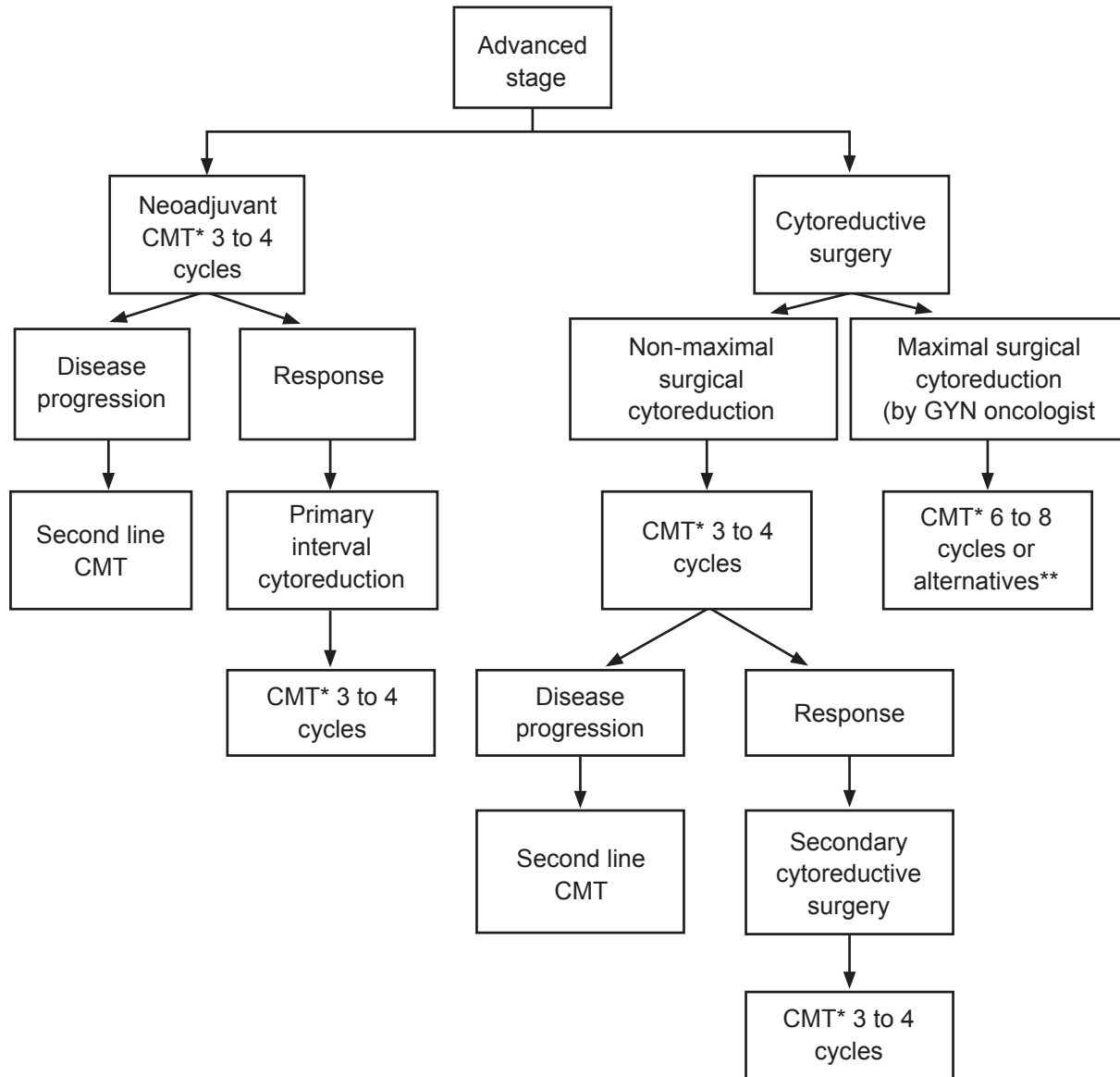


#### Comprehensive surgical staging or complete surgical staging

- Vertical abdominal incision
- Ascites or Peritoneal washings for cytology
- Intact tumor removal
- Complete abdominal exploration
- Removal of the remaining ovary, uterus, fallopian tubes\*
- Infracolic omentectomy
- Para-aortic and pelvic lymph node sampling
- Random biopsies of pelvic and abdominal peritoneum

\* May be preserved in selected patients who wish to preserve fertility (stage IA with adequate surgical staging and grade 1 or 2 tumor, young woman of low parity, otherwise normal pelvis and close follow-up)

## แผนภูมิที่ 2 Advanced-stage (stage 3 and 4) epithelial ovarian cancer

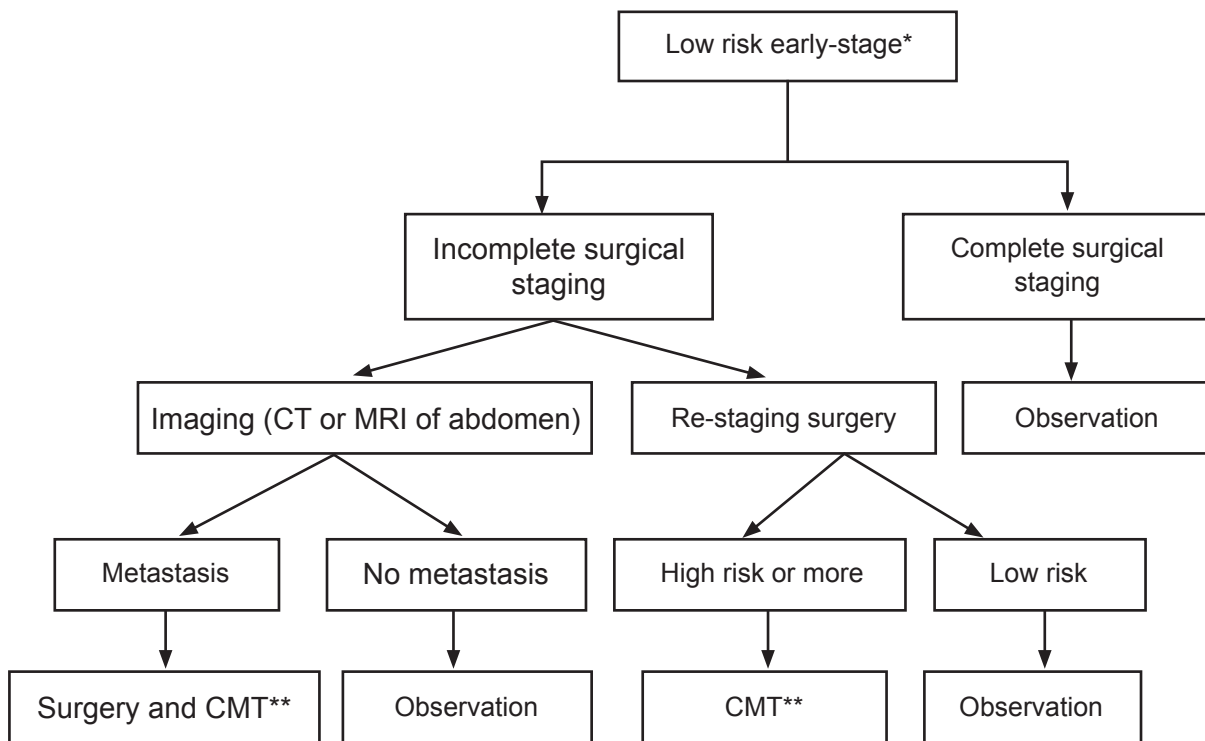


\* Carboplatin/paclitaxel

\*\* Alternatives

1. Carboplatin/docetaxel or Carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin
2. Carboplatin/weekly paclitaxel (dose-dense regimen)
3. Intraperitoneal chemotherapy (only stage III with optimal surgery)
4. Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab

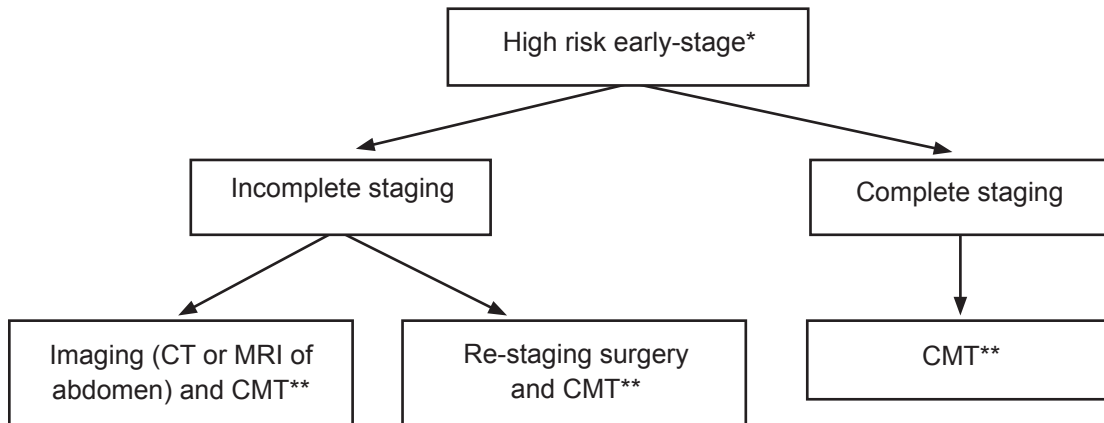
### แผนภูมิที่ 3 Low risk early-stage epithelial ovarian cancer



\* stage IA, IB and G1, G2

\*\*non-paclitaxel platinum regimen (recommend single-agent carboplatin due to low toxicity) for 6 cycles or carboplatin/paclitaxel for 3 cycles for high risk early-stage and carboplatin/paclitaxel for 6-8 cycles for advanced-stage disease

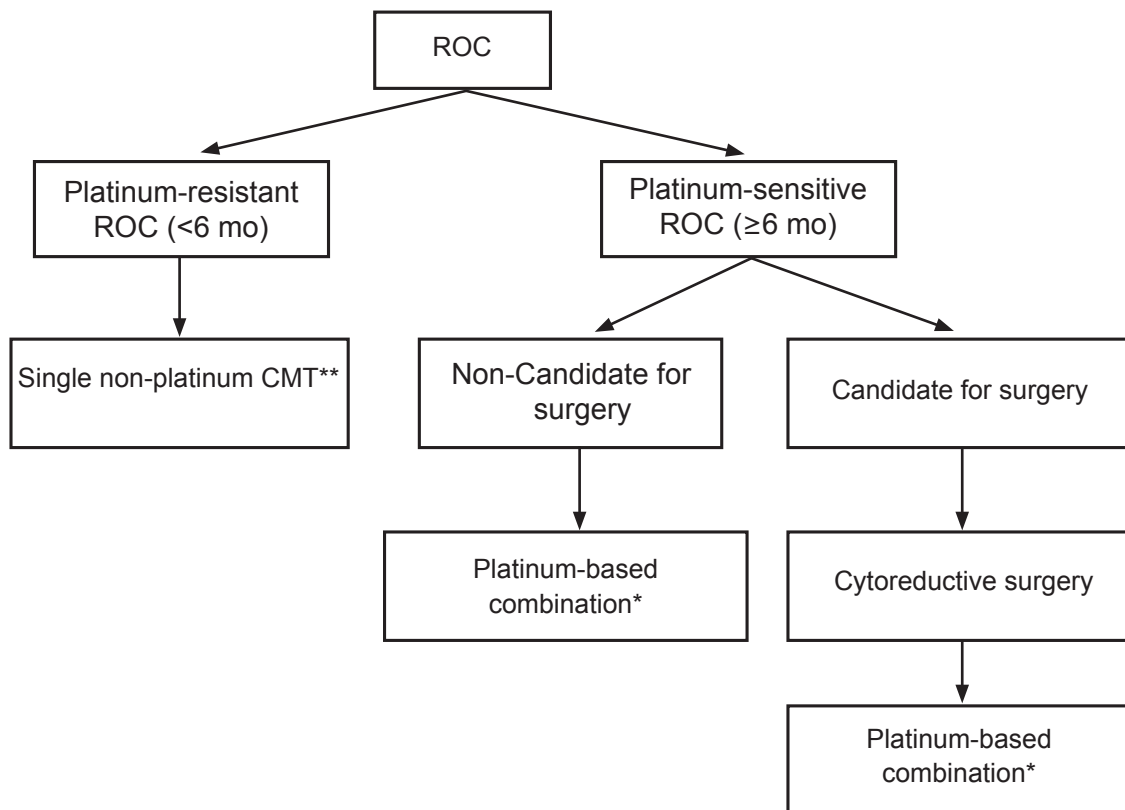
แผนภูมิที่ 4  
High risk early-stage epithelial ovarian cancer



\* stage IC, II (any grade) and G3, clear cell (any stage)

\*\*non-paclitaxel platinum regimen (recommend single-agent carboplatin due to low toxicity) for 6 cycles or carboplatin/paclitaxel for 3 cycles for high risk early-stage and carboplatin/paclitaxel for 6-8 cycles for advanced-stage disease

แผนภูมิที่ 5  
Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer (ROC)



\* Platinum-based combination

1. Carboplatin/paclitaxel
2. Carboplatin/gemcitabine
3. Carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin

\*\* Single non-platinum CMT

1. PLD
2. Topotecan
3. Gemcitabine
4. Weekly paclitaxel

## การรักษาปฐมภูมิผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้ม

### Primary Treatment of epithelial ovarian cancer (EOC)

การรักษาปฐมภูมิด้วยการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มระยะเริ่มแรก (primary surgery for early-stage EOC)

ในการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้ม มีข้อควรพิจารณาดังนี้

1. ในกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งรังไข่ ท่อนำไข่หรือเยื่อช่องท้องควรผ่าตัดเปิดแผลแบบแนวตั้ง (midline incision or vertical abdominal incision)
2. ควรทำการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อแบบด่วน (frozen section) ในห้องผ่าตัดเพื่อยืนยันและเป็นแนวทางในการผ่าตัด ในกรณีที่ดูด้วยตาเปล่าแล้วไม่มั่นใจว่าเป็นมะเร็งหรือไม่
3. แพทย์ผู้ผ่าตัดควรบันทึกรอยโรคเริ่มต้นและรอยโรคที่เหลืออยู่หลังผ่าตัดโดยละเอียด
4. ถ้าเป็นไปได้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งนรีเวชควรเป็นผู้ทำการผ่าตัด
5. การผ่าตัดผ่านกล้องอาจมีบทบาทในผู้ป่วยบางราย

แนวปฏิบัติในขณะที่ทำการผ่าตัด ควรแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ดังต่อไปนี้.

1. ผู้ป่วยที่คิดว่าโรคน่าจะเป็นระยะเริ่มแรก (apparently early-stage) ควรได้รับการผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะโรคที่เรียกว่า comprehensive surgical staging หรือ complete surgical staging ซึ่งประกอบด้วย (แผนภูมิที่ 1)
  - เก็บน้ำในช่องท้องหรือล้างน้ำในช่องท้องส่งตรวจทางเซลล์วิทยา
  - ตรวจหารอยโรคที่เยื่อช่องท้องและตัดออก หากไม่มีจุดที่สงสัยให้สุ่มตัดชิ้นเนื้อเยื่อช่องท้องในอุ้งเชิงกราน บริเวณด้านข้างลำไส้ใหญ่ (paracolic gutter) และได้กระบังลม (การขูดผิวเยื่อได้กระบังลมเพื่อตรวจทางเซลล์วิทยาก่อนโลมให้ทำได้)
  - ตัดมดลูกและรังไข่ทั้งสองข้างโดยพยายามไม่ให้ก้อนแตก (ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยและ/หรือยังต้องการมีบุตร บางกรณีสามารถเก็บมดลูกและปีกมดลูกข้างที่ปกติได้)
  - ตัดโอเมนตัม (omentectomy)
  - สุ่มเจาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ common iliac, external iliac, hypogastric และ obturator lymph node (เหนือ obturator nerve)
  - สุ่มเจาะต่อมน้ำเหลือง para-aortic lymph node อย่างน้อยถึงระดับ inferior mesenteric vessels
2. ผู้ป่วยที่โรคอยู่ในระยะลุกลาม ควรได้รับการผ่าตัดปฐมภูมิเพื่อลดก้อนมะเร็ง (primary debulking surgery) โดยมุ่งหวังเอาก้อนเนื้อออกทั้งหมดหรือเหลือเพียงก้อนเนื้อที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง น้อยกว่า 1 ซม. (optimal surgery) (แผนภูมิที่ 2)

- ในกรณีที่ได้รับการผ่าตัดเอาก้อนเนื้อออกอย่างเต็มที่โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งนรีเวช ผู้ป่วยควรได้รับยาเคมีบำบัดมาตรฐานต่อ 6-8 รอบ
- ในกรณีที่ได้รับการผ่าตัดเอาก้อนเนื้อออกโดยแพทย์อื่น ๆ ที่นอกเหนือจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งนรีเวช และยังคงเหลือก้อนเนื้อที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 1 ซม. (sub-optimal surgery) ผู้ป่วยควรได้รับยาเคมีบำบัดมาตรฐาน 3-4 รอบ และถ้ามีการตอบสนองของโรค ผู้ป่วยควรได้รับการผ่าตัดซ้ำครั้งที่สองเพื่อลดก้อนมะเร็งหรือที่เรียกว่า secondary cytoreductive surgery และให้ยาเคมีบำบัดมาตรฐานต่ออีก 3-4 รอบ มีรายงานการศึกษาของการรักษาในลักษณะดังกล่าวต่ออัตราการรอดชีวิตพบว่า ไม่สอดคล้องไปในทางเดียวกัน (1-4) แต่จากรายงานในลักษณะ systematic review และ meta-analysis พบว่าการผ่าตัดซ้ำครั้งที่สองเพื่อลดก้อนมะเร็ง มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปฐมภูมิโดยแพทย์ทั่วไปที่ไม่ชำนาญ หรือไม่ได้อยู่ในโรงพยาบาลที่มีความพร้อมต่อการผ่าตัดใหญ่ (5) แต่ในกรณีที่โรคมีการลุกลามหลังให้ยาเคมีบำบัดมาตรฐาน 3-4 รอบหลังการผ่าตัดครั้งแรก ให้รักษาผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัด second line (non-platinum)

#### การรักษาปฐมภูมิด้วยยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Primary adjuvant chemotherapy for EOC)

แนวปฏิบัติในการรักษาปฐมภูมิด้วยยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว ภายหลังการผ่าตัด ควรแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ดังต่อไปนี้

1. ระยะเริ่มแรก (early-stage) ประกอบด้วยผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะ 1 และ 2
  2. ระยะลุกลาม (advanced-stage) ประกอบด้วยผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะ 3 และ 4
- สิ่งที่ควรปฏิบัติก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวภายหลังการผ่าตัดกำหนดระยะของโรคมี่ดังนี้

1. ให้ข้อมูลเกี่ยวกับโรค ระยะของโรค แนวทางและรายละเอียดของการรักษา การพยากรณ์โรค ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการให้ยาเคมีบำบัด
2. ประเมินโดยการตรวจร่างกาย ผลทางห้องปฏิบัติการทั้งการทำงานของไต ตับ การทำงานของไขกระดูกก่อนรับยาเคมีบำบัด และ performance status

### การรักษาปฐมภูมิด้วยยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มโพรงเยาะเริ่มแรก (primary adjuvant chemotherapy for early-stage EOC)

ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มโพรงเยาะที่มีการกระจายของโรคอยู่เฉพาะในอุ้งเชิงกราน (true pelvis) จัดเป็นมะเร็งรังไข่ระยะเริ่มแรก ในการดูแลรักษาผู้ป่วยเพื่อพิจารณาการให้ยาเคมีบำบัดควรแบ่งผู้ป่วยระยะเริ่มแรก ดังนี้

1. กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ (low risk group) ประกอบด้วย ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มโพรงเยาะ 1A, 1B และ grade 1, 2 ถ้าผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดกำหนดระยะของโรคโดยสมบูรณ์ (comprehensive surgical staging หรือ complete surgical staging) สามารถเฝ้าติดตามสังเกตอาการภายหลังการผ่าตัดโดยไม่ต้องให้ยาเคมีบำบัด เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการพยากรณ์โรคที่ดีมากโดยมีอัตราการอยู่รอด (survival rate) มากกว่าร้อยละ 90 (6-8) (แผนภูมิที่ 3)

2. กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high risk group) ประกอบด้วย ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มโพรงเยาะ 1C (โดยไม่คำนึงถึง grade) หรือ grade 3 (โดยไม่คำนึงถึงระยะโรค) หรือ clear cell หรือ ระยะที่ 2 ควรได้รับยาเคมีบำบัด เนื่องจากกลุ่มนี้มีโอกาสที่โรคจะกลับเป็นซ้ำสูง และมีพยากรณ์โรคไม่ดีถ้าได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ในกรณีที่ให้ยาเคมีบำบัด non-paclitaxel platinum regimen ควรให้ 6 รอบ แต่ถ้าให้ยาเคมีบำบัด carboplatin/paclitaxel และผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดกำหนดระยะของโรคโดยสมบูรณ์สามารถให้ยาเคมีบำบัดเพียง 3 รอบ (แผนภูมิที่ 4)

ในรายงาน meta-analysis ของสองการศึกษาใหญ่ๆ แบบ randomized trial เพื่อประเมินผลของการให้ยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มโพรงเยาะเริ่มแรกในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ การศึกษาที่ชื่อว่า International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial (ICON1) และ Adjuvant Chemotherapy Trial in Ovarian Neoplasia (ACTION) พบว่า การให้ยาเคมีบำบัดที่เป็น non-paclitaxel platinum regimen ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี (5-year disease free survival) เท่ากับร้อยละ 76 เทียบกับร้อยละ 65 ในผู้ป่วยที่เฝ้าติดตามสังเกตอาการภายหลังการผ่าตัดโดยไม่ต้องให้ยาเคมีบำบัด และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year overall survival) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเท่ากับร้อยละ 82 เทียบกับผู้ป่วยที่เฝ้าติดตามสังเกตอาการซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 74 ความแตกต่างของอัตราการปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ดังกล่าวข้างต้นมีนัยสำคัญทางสถิติ (9)

ในการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มโพรงเยาะเริ่มแรกในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงภายหลังการผ่าตัดกำหนดระยะของโรคโดยสมบูรณ์ที่ชื่อว่า Gynecologic Oncology Group 157 (GOG157) เป็นการศึกษาประเมินผลของการให้ยาเคมีบำบัด carboplatin/paclitaxel 3 รอบเทียบกับ 6 รอบพบว่า อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคไม่แตกต่างกัน แต่พบผลข้างเคียงจากการรักษาสูงกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด 6 รอบ (10) อย่างไรก็ตาม จากการทำ subgroup analysis ในการศึกษาพบว่า อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคของผู้ป่วยที่มีผลพยาธิวิทยาเป็น serous carcinoma จะต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อได้รับยาเคมีบำบัด 6 รอบ (11)

### การรักษาปฐมภูมิด้วยยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อพิวระยะลุกลาม (primary adjuvant chemotherapy for advanced-stage EOC) (แผนภูมิที่ 2)

แนวทางการให้ยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อพิวระยะลุกลามมีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก ทั้งนี้เป็นผลมาจากรายงานของสองการศึกษาใหญ่ๆ แบบ randomized trial ที่มีชื่อว่า GOG111 (12) และ OV10 (13) โดยพบว่า การให้ยาเคมีบำบัด cisplatin/paclitaxel สามารถเพิ่มระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรค (progression-free survival) และระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการให้ cisplatin/cyclophosphamide ส่งผลให้ยาเคมีบำบัด cisplatin/paclitaxel เป็นยามาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อพิวภายหลังการผ่าตัด อย่างไรก็ตามการให้ยาเคมีบำบัด cisplatin/paclitaxel มีความยุ่งยากในการบริหารยาเนื่องจากต้องให้สารน้ำเป็นจำนวนมากและเป็นระยะเวลานาน จึงมีความพยายามที่จะนำยา carboplatin มาใช้แทนยา cisplatin จากการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อพิวภายหลังการผ่าตัดระหว่างยาเคมีบำบัด cisplatin/paclitaxel กับ carboplatin/paclitaxel พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยา carboplatin/paclitaxel มีผลข้างเคียงของการรักษาน้อยกว่า (14,15) นอกจากนี้การบริหารยาก็มีความสะดวกมากกว่า ดังนั้น ยา carboplatin/paclitaxel จึงถูกใช้เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อพิวภายหลังการผ่าตัดเรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 ได้มีความพยายามที่จะเพิ่มประสิทธิภาพทางคลินิกของยา carboplatin/paclitaxel ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อพิวภายหลังการผ่าตัดดังการศึกษาต่อไปนี้

การใช้ยาเคมีบำบัดแทนที่ paclitaxel เช่น docetaxel(16) หรือ pegylated liposomal doxorubicin (17) เป็นต้น พบว่าประสิทธิภาพทางคลินิกไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีผลข้างเคียงที่แตกต่างกัน

1. การเพิ่มยาเคมีบำบัดตัวที่สามเข้าไปในสูตรยา carboplatin/paclitaxel เช่น gemcitabine, pegylated liposomal doxorubicin และ topotecan พบว่าประสิทธิภาพทางคลินิกของยาเคมีบำบัดสามตัวไม่ได้ดีกว่าการใช้ยา carboplatin/paclitaxel แต่มีผลข้างเคียงของการให้ยาเคมีบำบัดสามตัวมากกว่า (18)
2. การให้ยาแบบ dose-dense therapy เพื่อเพิ่มปริมาณของยาเคมีบำบัดที่ให้แก่แต่ละรอบ โดยแบ่งให้ยา paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> ในวันที่ 1, 8, และ 15 เทียบกับสูตรมาตรฐานที่ให้ยา paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> วันที่ 1 ทุก 3 สัปดาห์ พบว่าประสิทธิภาพทางคลินิกของการให้ยาในลักษณะนี้ดีกว่าการให้ยาแบบมาตรฐานทุก 3 สัปดาห์ทั้งในแง่ระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรค และระยะเวลาการรอดชีวิต แต่ผลข้างเคียงของการให้ยาริธีนี้ก็มากกว่าการให้ยาแบบมาตรฐานเช่นกัน โดยเฉพาะการกดการทำงานของไขกระดูก (19)

3. การเปลี่ยนวิธีการให้ยาเคมีบำบัดจากการให้ทางหลอดเลือดมาเป็นการให้ทางช่องท้องโดยตรง (intraperitoneal chemotherapy) ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มกระเพาะที่ 3 และได้รับการผ่าตัดเอาก้อนเนื้อออกจนหมดหรือเกือบหมด (เหลือก้อนเนื้อขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 1 ซม.) พบว่าประสิทธิภาพทางคลินิกของการให้ยาในลักษณะนี้ดีกว่าการให้ยาแบบมาตรฐานทางหลอดเลือดทั้งในแง่ระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคและระยะเวลาการรอดชีวิต อย่างไรก็ตาม มีความยุ่งยากในการบริหารยาเคมีบำบัดทางช่องท้องโดยตรงและภาวะแทรกซ้อนของการให้ยาในลักษณะดังกล่าวมีมากกว่าการให้ยาแบบมาตรฐานจึงเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งหยุดรับการรักษา (20)
4. การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ targeted agent ซึ่งจากรายงานของสองการศึกษาใหญ่ๆ แบบ randomized trial (21,22) พบว่าการเพิ่ม targeted agent (bevacizumab) เข้าไปในสูตรยามาตรฐาน carboplatin/paclitaxel โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดและให้ต่อเนื่องหลังครบ 6 รอบของยาเคมีบำบัดจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพทางคลินิกในแง่ระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคนานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพทางคลินิกในแง่ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มกระเพาะที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นโรคซ้ำสูง (มะเร็งรังไข่ระยะที่ 3 และ 4 ที่ได้รับการผ่าตัดเอาก้อนเนื้อออกไม่หมดหรือเหลือก้อนเนื้อขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 1 ซม.)

ในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่เหมาะสม เช่น อายุมากกว่า 80 ปีหรือมีโรคทางอายุรกรรมที่รุนแรง มีก้อนมะเร็งที่มีขนาดใหญ่มากกว่า 2 ซม. และที่รอบ superior mesenteric artery หรือด้านหลังต่อ porta hepatis ก้อนมะเร็งแพร่กระจายในตับหลายตำแหน่ง (multiple intrahepatic metastases) ก้อนมะเร็งแพร่กระจายไปนอกช่องท้อง (extra-abdominal metastases) และอยู่ในตำแหน่งที่คิดว่าผ่าตัดออกไม่ได้ เช่น ต่อมน้ำเหลืองที่ขาหนีบหรือเหนือไหปลาร้าหรือก้อนมะเร็งแพร่กระจายไปตามผนังลำไส้ คาดว่าจำเป็นต้องผ่าตัดลำไส้มากกว่า 1.5 เมตรหรือหลายส่วนของลำไส้ การให้ยาเคมีบำบัดนำก่อนการผ่าตัดจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มกระเพาะลุกลาม อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยควรจะต้องได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นจากการประเมินต่างๆ แล้วว่าก้อนเนื้อนั้นน่าจะเป็นมะเร็งรังไข่ (23,24)

ในการพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดนำก่อนการผ่าตัดเรียกว่า “Neoadjuvant chemotherapy” แล้วจึงพิจารณาผ่าตัดหลังจากก้อนมะเร็งยุบลงไปบ้างแล้ว เรียกว่า Interval cytoreduction หรือ Interval debulking surgery ได้มีการศึกษาแบบ randomized trial พบว่า อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดนำก่อนแล้วจึงทำการผ่าตัดไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปฐมภูมิแล้วได้รับยาเคมีบำบัด (hazard ratio = 0.98; 95% confidence interval, 0.82-1.18) แต่กลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดนำก่อนแล้วจึงทำการผ่าตัดมีอัตราการผ่าตัดสำเร็จเอาก้อนมะเร็งออกได้หมดสูงกว่า (ร้อยละ 52 เทียบกับร้อยละ 20 โดยมี relative risk

= 2.56; 95% confidence interval, 2.00-3.28) และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดนำก่อนแล้วจึงทำการผ่าตัดมีภาวะแทรกซ้อน อาทิเช่น การเสียเลือดระดับรุนแรง การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดดำ และการติดเชื้อต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดปฐมภูมิแล้วได้รับยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตาม อัตราการให้เลือด ระยะเวลากการผ่าตัดและคุณภาพชีวิตไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (23) อีกหนึ่งการศึกษาในลักษณะเดียวกัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดล่วงหน้าก่อนแล้วจึงทำการผ่าตัดสามารถเอาชนะน้ำเหลืองหลังเยื่อช่องท้องได้มากกว่า อัตราการเสียเลือดหรือการได้รับเลือดตลอดจนความจำเป็นในการตัดต่อถ้าไส้ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดปฐมภูมิแล้วจึงได้รับยาเคมีบำบัด (24)

ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษานำก่อนผ่าตัดเป็นยากกลุ่มเดียวกับที่ใช้ในการรักษาหลังการผ่าตัดปฐมภูมิ ได้แก่ carboplatin/paclitaxel โดยให้เป็นจำนวน 3 รอบก่อนการผ่าตัด

ทั้งนี้ ไม่ควรพิจารณาผ่าตัดในรายที่โรคลุกลาม (progressive disease) ซึ่งควรจะได้รับยาเคมีบำบัดขนานอื่นแทน ปัจจัยที่อาจช่วยทำนายผลสำเร็จของการผ่าตัดคือ ระดับ serum CA 125  $\leq$  100 U/mL พบว่าการผ่าตัดจะประสบผลสำเร็จถึงร้อยละ 80 ในผู้ป่วยที่มีระดับ serum CA 125 ต่ำเทียบกับร้อยละ 63 ในผู้ป่วยที่มีระดับ serum CA 125 สูง (25) และการที่พบโรคคงอยู่หรือลุกลามจาก imaging study การลดลงของระดับ serum CA 125 น้อยกว่าร้อยละ 50 การพบก้อนมะเร็งที่ผิวกระเพาะปัสสาวะหรือผิวหนังจากการส่องกล้อง (laparoscope) เป็นการทำนายว่าการผ่าตัดมักจะไม่ประสบผลสำเร็จ (26)

## เอกสารอ้างอิง

1. Redman CW, Warwick J, Luesley DM, Varma R, Lawton FG, Blackledge GR. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101 (2):142-6.
2. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobienska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med* 1995; 332(10):629-34.
3. Van der Burg ME, Coens C, van Lent M, Kobienska A, Colombo N, Favalli G, et al. The survival benefit of interval debulking surgery (IDS) in advanced ovarian cancer is maintained during ten years; the EORTC GCG 55865 study: 00099. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:79.
4. Rose PF, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351:2489-97.
5. Tangjitgamol S, Hanprasertpong J, Cubelli M, Zamagni C. Neoadjuvant chemotherapy and cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer. *World J Obstet Gynecol* 2013;2(4):153-66.
6. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322(15): 1021-7.
7. Vergote I, Vergote-De Vos LN, Abeler VM, Aas M, Lindegaard MW, Kjørstad KE, et al. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole-abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer* 1992;69(3):741-9.
8. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, Torri V, Marsoni S, Bonazzi C, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995;6(9):887-93.
9. Trimpos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2):105-12.
10. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102(3):432-9.
11. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):301-6.
12. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334(1):1-6.
13. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):699-708.
14. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3194-200.

15. Du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(17):1320-9.
16. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(22):1682-91.
17. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(27):3628-35.
18. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1419-25.
19. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9698):1331-8.
20. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD005340.
21. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473-83.
22. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-96.
23. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(10):943-53.
24. Onda T, Yoshikawa H, Shibata T, Nakamura K, Satoh T, Saito T, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602. *J Clin Oncol* 2014;5s (suppl;abstr 5508) ;32.
25. Rodriguez N, Rauh-Hain JA, Shoni M, Berkowitz RS, Muto MG, Feltmate C, et al. Changes in serum CA-125 can predict optimal cytoreduction to no gross residual disease in patients with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):362-6.
26. Bland AE, Everett EN, Pastore LM, Andersen WA, Taylor PT Jr. Predictors of suboptimal surgical cytoreduction in women with advanced epithelial ovarian cancer treated with initial chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(4):629-36.

## การให้ยาเคมีบำบัดนำก่อนการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery for epithelial ovarian cancer)

การรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยมะเร็งรังไข่มักเริ่มต้นด้วยการผ่าตัดปฐมภูมิเพื่อลดก้อนมะเร็ง (primary debulking surgery) โดยมุ่งหวังเอาก้อนเนื้อมะเร็งออกทั้งหมดหรือเหลือเพียงก้อนเนื้อที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 1 ซม. (optimal surgery) (1) ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวส่วนใหญ่จะมาพบแพทย์เมื่อโรคอยู่ในระยะลุกลาม บางครั้งโอกาสที่จะประสบความสำเร็จในการทำผ่าตัดเอาก้อนเนื้อมะเร็งออกได้หมดหรือเกือบทั้งหมดเป็นไปได้ยากโดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่เนื้อมะเร็งได้ลุกลามไปยังอวัยวะใกล้เคียงมากแล้ว นอกจากนี้ ผู้ป่วยบางรายยังมีสุขภาพร่างกายที่ไม่เหมาะจะรับการผ่าตัดใหญ่ (aggressive surgery) หรือคาดว่าอาจจะเกิดภาวะแทรกซ้อนสูงที่รุนแรงหลังการผ่าตัด ดังนั้น การให้ยาเคมีบำบัดนำก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะลุกลาม อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยควรจะต้องได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นจากการประเมินต่างๆ แล้วว่าก้อนเนื้อนั้นน่าจะเป็นมะเร็งรังไข่ (2,3)

### ลักษณะที่บ่งชี้ว่ารอยโรคน่าจะเป็นมะเร็งรังไข่ คือ

1. ไม่มีอาการและอาการแสดงที่บ่งชี้ถึงมะเร็งของทางเดินอาหาร หรือมะเร็งเต้านม หากมีข้อสงสัยให้ตรวจเพิ่มเติมด้วย การตรวจทางรังสีของกระเพาะอาหาร การส่องกล้องตรวจทางเดินอาหาร การตรวจสวนทวารด้วยแบเรียม (barium enema) การถ่ายภาพรังสีเต้านม (mammography) ตามข้อบ่งชี้
2. computed tomography (CT scan) หรือ magnetic resonance imaging (MRI) ของช่องท้องไม่ได้มีลักษณะว่ามะเร็งนั้นมีต้นกำเนิดมาจากทางเดินอาหาร หรืออวัยวะอื่นๆ ในช่องท้อง
3. มีผลตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยา (histopathology) จากรอยโรคที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อตรวจ (biopsy)
4. ในกรณีที่ไม่มีผลทางพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็นมะเร็งรังไข่ อนุโลมให้ใช้ผลตรวจทางเซลล์วิทยา ซึ่งตรวจพบเซลล์มะเร็งจากการเจาะดูด ในกรณีที่
  - a. มีก้อนเนื้อของรังไข่ในอุ้งเชิงกราน
  - b. พบ omental cake หรือ มะเร็งแพร่กระจายขนาดใหญ่กว่า 2 ซม. ในช่องท้องส่วนบน และ/หรือมีมะเร็งแพร่กระจายในต่อมน้ำเหลืองช่องท้อง (regional lymph node metastasis)
  - c. ตรวจ serum CA125 > 200  $\mu$ /ml และ CEA < 20 ng/ml หรือพบว่าสัดส่วนของ serum CA 125 ต่อ CEA > 25 (ถ้าสัดส่วนของ serum CA 125 ต่อ CEA < 25 ผลการตรวจทางรังสีของกระเพาะอาหาร การส่องกล้องตรวจทางเดินอาหาร การตรวจสวนทวารด้วยแบเรียม และการถ่ายภาพรังสีเต้านมจะต้องไม่พบความผิดปกติ)

ในการพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดนำไปก่อนการผ่าตัดที่เรียกว่า “neoadjuvant chemotherapy” แล้วจึงพิจารณาผ่าตัดหลังจากก้อนมะเร็งยุบลงไปบ้างแล้ว เรียกว่า interval cytoreduction หรือ interval debulking surgery ได้มีการศึกษาแบบ randomized trial พบว่า อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดล่วงหน้าไปก่อนแล้วจึงทำการผ่าตัดหลักไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปฐมภูมิแล้วจึงได้รับยาเคมีบำบัด แต่กลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดล่วงหน้าไปก่อนแล้วจึงทำการผ่าตัดมีอัตราการผ่าตัดสำเร็จเอาก้อนมะเร็งออกได้หมดสูงกว่า (ร้อยละ 52 เทียบกับร้อยละ 20) และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดล่วงหน้าไปก่อนแล้วจึงทำการผ่าตัดมีภาวะแทรกซ้อน เช่น การเสียเลือดระดับรุนแรง การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดดำ และการติดเชื้อต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดปฐมภูมิแล้วจึงได้รับยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตาม อัตราการให้เลือด ระยะเวลาการผ่าตัด และคุณภาพชีวิตไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2) อีกหนึ่งการศึกษาในลักษณะเดียวกันพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดล่วงหน้าไปก่อนแล้วจึงทำการผ่าตัดสามารถเกาะต่อมน้ำเหลืองหลังเยื่อช่องท้องได้มากกว่า อัตราการเสียเลือดหรือการได้รับเลือด ตลอดจนความจำเป็นในการตัดต่อลำไส้ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดปฐมภูมิแล้วจึงได้รับยาเคมีบำบัด (3)

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดปฐมภูมิเพื่อลดขนาดก้อนมะเร็งไปแล้วแต่ยังคงเหลือก้อนมะเร็งที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 1 ซม. (sub-optimal surgery) เมื่อให้ยาเคมีบำบัดไปบ้างแล้ว อาจพิจารณาทำการผ่าตัดซ้ำครั้งที่สองเพื่อลดก้อนมะเร็ง มีรายงานการศึกษาของการรักษาในลักษณะดังกล่าว ต่ออัตราการรอดชีวิต พบว่าไม่สอดคล้องไปในทางเดียวกัน (4-7) แต่จากรายงานในลักษณะ systematic review และ meta-analysis พบว่าการผ่าตัดซ้ำครั้งที่สองเพื่อลดก้อนมะเร็งมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปฐมภูมิโดยแพทย์ทั่วไปที่ไม่ชำนาญหรือไม่ได้อยู่ในโรงพยาบาลที่มีความพร้อมต่อการผ่าตัดใหญ่ (8)

### หลักเกณฑ์ในการเลือกผู้ป่วย

มีข้อมูลทางคลินิกหลายประการที่แพทย์สามารถนำมาใช้ในการทำนายผลสำเร็จของการผ่าตัดดังนี้

1. การตรวจร่างกายโดยละเอียดซึ่งรวมถึงการตรวจภายในและการตรวจทางทวารหนักเพื่อหาขอบเขตการแพร่กระจายของโรคในเบื้องต้นสามารถช่วยประเมินได้ว่ามีรอยโรคลุกลามไปในช่องท้องด้านบนเหนืออุ้งเชิงกราน หรือกระจายไปอวัยวะต่างๆ นอกช่องท้องมากน้อยเพียงใด ทำให้แพทย์สามารถประเมินโอกาสสำเร็จในการผ่าตัดได้

2. การตรวจภาพทางรังสี (CT scan หรือ MRI ของช่องท้อง) มีรายงานว่า การใช้ conventional CT scan อาจจะไม่สามารถวินิจฉัยรอยโรคโดยเฉพาะอย่างยิ่งก้อนมะเร็งที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 1 เซนติเมตรหรือรอยโรคที่เป็นแผ่นหนาที่อยู่ในช่องท้องได้ ในปัจจุบันการใช้ spiral CT scan มีความไวที่จะสามารถตรวจพบตรวจหาการกระจายไปในเยื่อช่องท้อง ตามพังผืดของลำไส้ หรือกระบังลมหรือที่ผิวกระบังลมได้สูงถึงร้อยละ 85-93 (9,10) ลักษณะต่างๆ ที่ตรวจพบจากการตรวจด้วย CT scan ที่สัมพันธ์กับโอกาสสำเร็จในการผ่าตัด มีดังต่อไปนี้ (11-15)

- a. ก้อนมะเร็งกระจายทั่วช่องท้อง (carcinomatosis peritonei) และผนังของเยื่อบุช่องท้อง เป็นแผ่นหนาจากการที่มีมะเร็งกระจายอยู่
- b. มีน้ำในช่องท้อง
- c. ก้อนมะเร็งกระจายอยู่ในช่องท้องส่วนบนโดยเฉพาะอย่างยิ่งเหนือกระบังลม ที่ตับ และบริเวณ porta hepatic
- d. ต่อม้ำเหลืองที่ระดับสูงกว่าเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงไต โทจากการแพร่กระจายของมะเร็ง
- e. ก้อนมะเร็งอยู่ที่พังผืดระหว่างลำไส้

ในปัจจุบัน แม้จะมีการนำ MRI, PET scan หรือ PET/ CT scan มาใช้ตรวจผู้ป่วยมะเร็งรังไข่มากขึ้น พบว่า MRI สามารถใช้ในการประเมินรอยโรคมะเร็งรังไข่และทำนายผลสำเร็จการผ่าตัดได้ใกล้เคียงกับ CT scan (16) และข้อดีของ PET/ CT scan ที่เหนือกว่าการตรวจทางรังสีอื่น ๆ คือสามารถตรวจพบรอยโรคที่แพร่กระจายไปนอกช่องท้องได้ด้วย (17)

3. การตรวจเลือดหาระดับ tumor markers ได้แก่ ระดับ serum CA 125 พบว่า ค่าที่สูงมักจะมีความสัมพันธ์กับระยะของโรคและจำนวนหรือปริมาณของก้อนมะเร็งในช่องท้อง และระดับ serum CA 125 ก่อนผ่าตัดมีความสัมพันธ์กับผลสำเร็จของการผ่าตัดมะเร็งรังไข่ในระยะลุกลามด้วย โดยค่าความเสี่ยงของการผ่าตัดไม่สำเร็จสูงขึ้นประมาณเกือบ 4 เท่าถ้าระดับ serum CA 125 > 500  $\mu\text{ml}$  (18) อย่างไรก็ตาม ค่าความไวและความจำเพาะที่นำมาใช้ในการทำนายผลการผ่าตัดนั้นมีความแตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 40 ถึง ร้อยละ 90 ในขณะที่ค่าการทำนายผลบวกนั้นอยู่ในช่วงประมาณร้อยละ 55-86 (ค่าเฉลี่ยประมาณร้อยละ 73) หรืออีกนัยหนึ่งมีผลลบลงหรือทำนายผิดว่าน่าจะทำการผ่าตัดออกได้หมดหรือเกือบทั้งหมดแต่ทำไม่ได้ ส่งผลให้ผู้ป่วยอาจจะได้รับการผ่าตัดโดยไม่จำเป็นถึงร้อยละ 27 (8) นอกจากนี้ ยังไม่มีค่าจุดตัด (cut-off level) ของ serum CA 125 ที่สรุปได้ว่าเหมาะสมที่สุดในการทำนายผลสำเร็จของการผ่าตัด ดังนั้นแพทย์ควรจะคำนึงถึงข้อจำกัดของการใช้ serum CA 125 ในการพิจารณาเลือกการรักษาเบื้องต้นว่าผู้ป่วยควรจะได้รับ การผ่าตัดเลยหรือควรได้รับยาเคมีเบื้องต้นมาก่อน ค่าของ serum CA 125 ที่สูงนั้นจะช่วยเตือนให้แพทย์ผู้ผ่าตัดเฝ้าระวังว่าการทำผ่าตัดนั้นอาจจะต้องใช้ความพยายามมาก หรือน่าจะต้องใช้วิธีการผ่าตัดใหญ่เพื่อที่จะเอาก้อนเนื้อมะเร็งออกทั้งหมด หรือเหลือเพียงเนื้อมะเร็งที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 1 ซม. ข้อควรระวังนี้ทำให้แพทย์วางแผนการผ่าตัดผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่มีทีมแพทย์เหมาะสม ได้แก่ แพทย์ผู้ทำการผ่าตัดและวิสัญญีแพทย์ที่มีประสบการณ์และความชำนาญในดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดอย่างยาก ความพร้อมของเครื่องมือที่ใช้ในการผ่าตัด ตลอดจน วิชาการเลือด

4. การตรวจเลือดหา serum inflammatory markers การเกิดมะเร็งนั้นมักจะมี ความสัมพันธ์กับปฏิกิริยาการอักเสบของร่างกาย (19-20) มีรายงานพบว่าค่าทางห้องปฏิบัติการบางชนิดในเลือดผู้ป่วยเป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีของมะเร็งรังไข่ แม้จะยังไม่มีความสอดคล้องไปในทางเดียวกันของค่าทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวต่ออัตราการรอดชีวิตจากรายงานที่ผ่านมา (21-26) แต่ส่วนใหญ่พบว่าค่าทางห้องปฏิบัติการ

เหล่านี้มีความสัมพันธ์โดยตรงกับมะเร็งรังไข่ในระยะลุกลาม และมีผลการผ่าตัดที่ไม่ดี และสามารถทำนายโอกาสที่จะผ่าตัดได้ไม่สำเร็จ สิ่งตรวจพบเหล่านี้ ได้แก่

- a. จำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น  $\geq 400,000$  /ml (21,22)
- b. อัตราส่วนของ neutrophils ต่อ lymphocytes หรือ neutrophils to lymphocytes ratio (NLR) ที่สูงมากกว่า 2.6 (23,24) หรือ 4 (26)
- c. อัตราส่วนของ platelets ต่อ lymphocytes หรือ platelets to lymphocytes ratio (PLR) ที่สูงมากกว่า 200 (25) หรือ 300 (26)

5. การใช้การผ่าตัดผ่านกล้อง (laparoscopic surgery) ช่วยในการประเมินผลสำเร็จของการผ่าตัด การเห็นขอบเขตของรอยโรคโดยตรงมีข้อดี ทำให้สามารถประเมินจากสภาพที่แท้จริง มีการศึกษาที่นำการผ่าตัดผ่านกล้องมาประเมินโอกาสสำเร็จก่อนที่จะตัดสินใจผ่าตัดใหญ่ โดย ร้อยละ 60-96 ของผู้ป่วยที่ประเมินแล้วว่าน่าจะสามารถผ่าตัดได้ สามารถประสบผลสำเร็จจริงจากการผ่าตัดใหญ่ (27-30)

กล่าวโดยสรุปคือ ยังไม่มีวิธีการใดที่สามารถทำนายผลสำเร็จของการผ่าตัดได้อย่างสมบูรณ์ ทั้งนี้เนื่องจากความสำเร็จของการผ่าตัดขึ้นกับปัจจัยอื่นๆ อีกหลายอย่าง เช่น ความชำนาญหรือความทุ่มเทของแพทย์ผู้ผ่าตัด สภาพผู้ป่วย เป็นต้น มะเร็งรังไข่แพทย์ควรเป็นผู้ตัดสินใจว่าผู้ป่วยรายใดควรได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดปฐมภูมิหรือควรได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดนำก่อนแล้วจึงผ่าตัด หลักเกณฑ์ที่สถาบันใหญ่ๆ ในต่างประเทศใช้ในการเลือกผู้ป่วยเพื่อให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดนำก่อนมีดังนี้ (31)

1. ผู้ป่วยที่สภาพร่างกายไม่เหมาะสม เช่น อายุมากกว่า 80 ปี มีโรคทางอายุรกรรมที่รุนแรง
2. ก้อนมะเร็งที่มีขนาดใหญ่มากกว่า 2 ซม. และที่รอบ superior mesenteric artery หรือด้านหลังต่อ porta hepatis
3. ก้อนมะเร็งแพร่กระจายในตับหลายตำแหน่ง (multiple intrahepatic metastases)
4. ก้อนมะเร็งแพร่กระจายไปนอกช่องท้อง (extra-abdominal metastases) ยกเว้นที่ตำแหน่งที่ประเมินว่าผ่าตัดออกได้ เช่น ต่อม้ำเหลืองที่ขาหนีบหรือเหนือไหปลาร้า
5. ก้อนมะเร็งแพร่กระจายไปตามผนังลำไส้ คาดว่า จะต้องตัดมากกว่า 1.5 เมตรหรือหลายส่วนของลำไส้
6. คาดว่าจะใช้เวลาผ่าตัดมากกว่า 4 ชั่วโมง

ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาก่อนผ่าตัดเป็นยากลุ่มเดียวกับที่ใช้ในการรักษาหลังการผ่าตัดปฐมภูมิ ได้แก่ carboplatin/paclitaxel โดยให้เป็นจำนวน 3 รอบก่อนการผ่าตัด เนื่องจากมีข้อมูลจากการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่า การผ่าตัดหลังให้ยาเคมีบำบัด 3 รอบมีข้อดีกว่าการผ่าตัดหลังจากให้ยาเคมีบำบัด 6 รอบ คือ

1. มีพังผืดน้อยกว่า (32)
2. โอกาสที่จะเกิดกลุ่มเซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อยา (chemoresistant clones) น้อยกว่า

3. การผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งที่พบขณะที่ทำการผ่าตัดซ้ำหลังให้ยาครบ 6 ครั้งไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้กับผู้ป่วย (33)

มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดจำนวน 3-4 รอบแล้วทำการผ่าตัดกับจำนวน 6 รอบ พบว่า ในกลุ่มที่ผ่าตัดเร็วมีอัตราการตอบสนองโดยสมบูรณ์ (complete response) น้อยกว่ากลุ่มที่ทำผ่าตัดหลังให้ยาเคมีบำบัดจำนวน 6 รอบ (ร้อยละ 36-45 เทียบกับร้อยละ 58-61) (34,35) แต่ไม่มีความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (34) และอีกรายงานที่เปรียบเทียบในลักษณะคล้ายคลึงกัน พบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการตอบสนองหรือผลสำเร็จของการผ่าตัดระหว่างกลุ่มที่ให้ยา 2 หรือ 3 ครั้ง (36) จากข้อมูลทั้งหมดที่กล่าวมาจึงแนะนำให้ยาเคมีบำบัดจำนวน 3 รอบแล้วจึงผ่าตัด

หลักเกณฑ์ในการพิจารณาทำผ่าตัด interval cytoreduction หรือ interval debulking surgery หลังจากให้ยาเคมีบำบัดนำไปแล้วมีดังนี้

1. ก้อนมะเร็งมีการตอบสนองโดยสมบูรณ์ (complete response) หรือยุบลงบ้าง (partial response)

2. โรคมะเร็งอยู่โดยไม่เห็นการตอบสนองชัดเจน (stable disease)

ทั้งนี้ ไม่ควรพิจารณาผ่าตัดในรายที่โรคลุกลาม (progressive disease) ซึ่งควรจะได้รับยาเคมีบำบัดขนานอื่นแทน ปัจจัยที่อาจช่วยทำนายผลสำเร็จของการผ่าตัดคือ ระดับ serum CA 125  $\leq$  100  $\mu$ /mL (ผลสำเร็จของการผ่าตัดพบสูงร้อยละ 80 ในผู้ป่วยที่มีระดับ serum CA 125 ต่ำเทียบกับร้อยละ 63 ในผู้ป่วยที่มีระดับ serum CA125 สูง (37) และการที่พบโรคมะเร็งอยู่ หรือลุกลามจาก imaging study ระดับ serum CA 125 ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 การพบก้อนมะเร็งที่ผิวกระเพาะปัสสาวะหรือผิวหนังจากการส่องกล้องเป็นการทำนายว่าการผ่าตัดมักไม่ประสบความสำเร็จ (38) ดังที่กล่าวไว้แล้วก่อนหน้านี้

#### เอกสารอ้างอิง

1. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011;CD007565.pub2.
2. Vergote I TC, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. N Engl J Med 2010;363:943-53.
3. Onda T, Yoshikawa H, Shibata T, Nakamura K, Satoh T, Saito T, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in phase III randomized trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. J Clin Oncol 2014;5S (suppl;abstr5508):32.
4. Redman CW, Warwick J, Luesley DM, Varma R, Lawton FG, Blackledge GR. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol. 1994;101(2):142-6.
5. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobienska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 1995;332(10):629-34.

6. Van der Burg ME, Coens C, van Lent M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The survival benefit of interval debulking surgery (IDS) in advanced ovarian cancer is maintained during ten years; the EORTC GCG 55865 study. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 (suppl2):79.
7. Rose PG NS, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, Moore DH, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351:2489-97.
8. Tangjitgamol S Hanprasertpong J, Cubelli M, Zamagni C. Neoadjuvant chemotherapy and cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer. *World J Obstet Gynecol* 2013;10(2) : 153-66.
9. Pannu HK, Bristow RE, Montz FJ, Fishman EK. Multidetector CT of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Radiographics* 2003;23:687-701.
10. Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothuri B, Venkatraman E, Chi D, et al. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology* 2002;223:495-9.
11. Dowdy SC, Mullany SA, Brandt KR, Huppert BJ, Cliby WA. The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 2004; 101(2): 346-52.
12. Salani R, Axtell A, Gerardi M, Holschneider C, Bristow RE. Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108(2): 271-5.
13. Meyer JI, Kennedy AW, Friedman R, Ayoub A, Zepp RC. Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165(4):875-8.
14. Byrom J, Widjaja E, Redman CW, Jones PW, Tebby S. Can pre-operative computed tomography predict resectability of ovarian carcinoma at primary laparotomy? *BJOG* 2002; 109(4):369-75.
15. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, Fishman EK, O'Neill MJ, Trimble EL, et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer* 2000; 89(7):1532-40.
16. Qayyum A, Coakley FV, Westphalen AC, Hricak H, Okuno WT, Powell B. Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96(2):301-6.
17. Risum S, Høgdall C, Loft A, Berthelsen AK, Høgdall E, Nedergaard L, et al. Prediction of suboptimal primary cytoreduction in primary ovarian cancer with combined positron emission tomography/computed tomography--a prospective study. *Gynecol Oncol* 2008; 108(2):265-70.
18. Kang S, Kim TJ, Nam BH, Seo SS, Kim BG, Bae DS, et al. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol* 2010; 101(1):13-7.
19. Jackson JR, Seed MP, Kircher CH, Willoughby DA, Winkler JD. The codependence of angiogenesis and chronic inflammation. *FASEB J* 1997; 11(6):457-65.
20. Redmond HP. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90(7) : 215-9.
21. Li AJ, Madden AC, Cass I, Leuchter RS, Lagasse LD, Karlan BY. The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 92(1):211-4.
22. Soonthornthum T, Suraseraneewong V, Kengsakol K, Wijaitum K, Kasemsan P, Prommatt S. Thrombocytosis in advanced epithelial ovarian cancer. *J Med Assoc Thai* 2007; 90(8):1495-500.
23. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58(1):15-23.
24. Thavaramara T, Phaloprakarn C, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S. Role of neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic indicator for epithelial ovarian cancer. *J Med Assoc Thai* 2011; 94(7):871-7.

25. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara S. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2012; 23:1-9.
26. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2011; 13(7):499-503.
27. Angioli R, Palaia I, Zullo MA, Muzii L, Mancini N, Calcagno M, et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100(3):455-61.
28. Deffieux X, Castaigne D, Pomel C. Role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction in advanced stages of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 Suppl 1:35-40.
29. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(6):642.e1-6.
30. Brun JL, Rouzier R, Uzan S, Daraï E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol Oncol* 2008; 110(3):354-9.
31. Vergote I, van Gorp T, Amant F, Leunen K, Neven P, Berteloot P. Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 Suppl 1:11-9.
32. Inciura A, Simavicius A, Juozaityte E, Kurtinaitis J, Nadisauskiene R, Svedas E, et al. Comparison of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in the management of advanced ovarian cancer: a retrospective study of 574 patients. *BMC Cancer* 2006; 8:6:153.
33. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47 Suppl 3:S88-92.
34. Ansquer Y, Leblanc E, Clough K, Morice P, Dauplat J, Mathevet P, et al. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma: a French multicenter study. *Cancer* 2001; 91(12):2329-34.
35. Stoeckle E, Boubli B, Floquet A, Brouste V, Sire M, Croce S, et al. Optimal timing of interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: yet to be defined?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159(2):407-12.
36. Pölcher M, Mahner S, Ortmann O, Hilfrich J, Diedrich K, Breitbach GP, et al. Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and docetaxel in advanced ovarian cancer--a prospective multicenter phase II trial (PRIMOVAR). *Oncol Rep* 2009; 22(3):605-13.
37. Rodriguez N, Rauh-Hain JA, Shoni M, Berkowitz RS, Muto MG, Feltmate C, et al. Changes in serum CA-125 can predict optimal cytoreduction to no gross residual disease in patients with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2012; 125(2):362-6.
38. Bland AE, Everett EN, Pastore LM, Andersen WA, Taylor PT. Predictors of suboptimal surgical cytoreduction in women with advanced epithelial ovarian cancer treated with initial chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(4):629-36.

## การตรวจติดตามผู้ป่วยหลังการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออบุผิว

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อตรวจหาและพิจารณาให้การดูแลรักษาหากมีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง
2. เพื่อให้การดูแลผู้ป่วยหลังการรักษารวมทั้งผลข้างเคียงหรือภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรักษา
3. เพื่อให้ความรู้ คำแนะนำ\* และกำลังใจแก่ผู้ป่วยและญาติ

### ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับการตรวจติดตามผู้ป่วยหลังการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่

ยังไม่มีมาตรฐานที่ชัดเจนในการตรวจติดตามผู้ป่วยหลังการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ทั้งในแง่ของความถี่ในการตรวจติดตามและวิธีการที่ใช้ เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานที่แสดงว่าวิธีการใดก่อให้เกิดประโยชน์ต่อการอยู่รอดของผู้ป่วย

### ความถี่ในการตรวจติดตาม

เนื่องจากการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งรังไข่ส่วนใหญ่เกิดขึ้นภายใน 2 ปีแรกหลังจากสิ้นสุดการรักษา จึงแนะนำการตรวจติดตามผู้ป่วยดังนี้

- ทุก 2-4 เดือนในปีที่ 1 และ 2
- ทุก 3-6 เดือนในปีที่ 3-5
- ทุก 1 ปีหลังจากปีที่ 5
- ยังไม่มีการระบุที่ชัดเจนว่าจะหยุดตรวจติดตามเมื่อใด

### วิธีการตรวจติดตาม

การตรวจติดตามเพื่อตรวจหาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งรังไข่ประกอบด้วย

1. การซักประวัติเกี่ยวกับอาการทั่วไปและอาการแสดงของการกลับเป็นซ้ำ เช่น เช่น ท้องอืด ปวด แน่นท้อง ท้องโต คลำได้ก้อน ต่อม้ำเหลืองโต เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ขาบวม เป็นต้น
2. การตรวจร่างกายทั่วไป การคลำต่อม้ำเหลืองบริเวณแอ่งเหนือกระดูกไหปลาร้าและบริเวณขาหนีบ การตรวจหน้าท้อง ตรวจหาภาวะท้องมาน (ascites) และการตรวจภายในและการตรวจทางทวารหนักอย่างละเอียด
3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่
  - ตรวจ CA 125 หรือ สารต่อมะเร็งตัวอื่นทุกครั้ง ถ้าค่าผิดปกติตั้งแต่เริ่มการรักษา
  - เจาะ CBC และ chemistry profile เช่น BUN creatinine liver function test เมื่อมีข้อบ่งชี้หรือสงสัยกลับเป็นซ้ำ

\* เช่นการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม (genetic counseling) แก่ผู้ป่วยและญาติ หากตรวจพบว่าผู้ป่วยและ/หรือญาติมีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่

- การถ่ายภาพรังสีทรวงอก ตรวจเมื่อมีข้อบ่งชี้หรือสงสัยกลับเป็นซ้ำ
- การตรวจอื่นๆ เช่น CT SCAN หรือ MRI ช่องอก ช่องท้องหรืออุ้งเชิงกราน หรือ PET scan พิจารณาตามข้อบ่งชี้ หรือ สงสัยมะเร็งกลับเป็นซ้ำ

tumor marker เช่น CA 125 มีหลักฐานในการใช้ในการตรวจติดตามมากที่สุดในกรณีที่เป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มและมียาค่าผิดปกติตั้งแต่เริ่มการรักษา โดยมีระยะเวลาตั้งแต่ตรวจพบว่าผิดปกติจนกระทั่งมีอาการหรืออาการแสดงของโรคเฉลี่ย (mean lead time) ประมาณ 3 เดือน อย่างไรก็ตามมีหลักฐานที่ระบุว่าทำให้การรักษาตั้งแต่ CA 125 ผิดปกติเปรียบเทียบกับการรักษาเมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการหรืออาการแสดงแล้ว พบว่าไม่มีประโยชน์ต่อการอยู่รอดของผู้ป่วยแต่อย่างใด

4. พิจารณาประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรม (genetic risk evaluation: breast/ovarian/colorectal) ถ้าไม่เคยทำมาก่อน อย่างไรก็ตามจะต้องพิจารณาให้คำปรึกษาก่อนและหลังการตรวจด้วย (pre-test and post-test counseling)

## การรักษาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว

### Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer or ROC

ในการรักษาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว สามารถแบ่งการรักษาออกเป็นการรักษาด้วยการผ่าตัด และการให้ยาเคมีบำบัด (แผนภูมิที่ 5)

#### การรักษาด้วยการผ่าตัด

ถึงแม้ว่าผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะลุกลามส่วนใหญ่จะมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการผ่าตัดและยาเคมีบำบัดในเบื้องต้น แต่ร้อยละ 75-90 ของผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำของโรครายใน 2 ปี ในอดีตที่ผ่านมา ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะได้รับ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด แต่ปัจจุบัน การรักษาด้วยการผ่าตัดได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระยะปลอดโรค (disease free interval หรือ DFI) นานกว่า 12 เดือนขึ้นไป โรคที่กลับเป็นซ้ำเป็นเฉพาะที่ไม่มีน้ำในช่องท้อง และมีสภาพร่างกายแข็งแรง [performance status 0-2] (1-5) จากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการผ่าตัดที่สามารถเอาก้อนมะเร็งออกได้หมดจนไม่เหลือให้เห็นด้วยตาเปล่าจะมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1,2,6) นอกจากนี้ การผ่าตัดยังสามารถใช้เพื่อช่วยบรรเทาอาการในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด อาทิเช่น การระบายน้ำในช่องท้อง (paracentesis) หรือช่องปอด (thoracocentesis/pleurodesis) การผ่าตัดเพื่อแก้ไขปัญหาการอุดตันของท่อไตหรือการอุดตันของลำไส้ เป็นต้น

#### การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวที่กลับเป็นซ้ำมีหลายปัจจัยที่ช่วยทำนายการตอบสนองต่อการรักษา เช่น จำนวนและขนาดของก้อนเนื้อ ผลพยาธิวิทยาจากการผ่าตัดครั้งแรก จำนวนยาเคมีบำบัดที่ได้รับมาก่อนหน้านี้ สภาพร่างกายของผู้ป่วย และน้ำในช่องท้อง เป็นต้น แต่ปัจจัยที่มีความสำคัญต่อการตอบสนองต่อการรักษามากที่สุด คือการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดชุดแรกและระยะเวลาหลังจากสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (treatment-free interval) เนื่องจากยาเคมีบำบัด platinum-based เป็นมาตรฐานของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะเวลาหลังจากสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด platinum-based เรียกว่า platinum-free interval ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการตอบสนองโดยสมบูรณ์ (complete response) ต่อยาเคมีบำบัดชุดแรกและมีโรคกลับเป็นซ้ำเกิน 6 เดือนหลังจากสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่าเป็น platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer ซึ่งจะพบการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 30 และการตอบสนองอาจสูงถึงร้อยละ 60 หากผู้ป่วยมีระยะเวลาหลังจากสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดนาน 12 เดือนขึ้นไป สำหรับผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวที่มีการตอบสนองโดยสมบูรณ์ (complete response) หรือมีการตอบสนองบางส่วน (partial response) ต่อยาเคมีบำบัดชุดแรกและมีโรคกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า 6

เดือนหลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่โรคคงที่ (stable) หรือโรคลุกลามมากขึ้นขณะรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (progression) จัดผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็น platinum-resistant recurrent epithelial ovarian cancer ซึ่งจะมีการตอบสนองที่ไม่ดีต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด platinum-based ดังนั้นจึงควรพิจารณาเปลี่ยนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มอื่น ๆ หรือบริหารยาเคมีบำบัดในรูปแบบอื่น ๆ (7)

1. การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer

การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชนิดรวมที่เป็น platinum-based chemotherapy จากการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วย platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดรวม platinum-based chemotherapy มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (response rate) และระยะปลอดการลุกลามของโรค (progression free survival หรือ PFS) สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด platinum chemotherapy เพียงชนิดเดียว ยาที่แนะนำให้ใช้ได้แก่ carboplatin/paclitaxel (8), carboplatin/gemcitabine (9-10) และ carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin (11) และไม่พบความแตกต่างของคุณภาพชีวิตระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้งสองแบบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (8)

2. การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย platinum-resistant recurrent epithelial ovarian cancer

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการตอบสนองที่ไม่ดีต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด platinum-based ดังนั้น ยาเคมีบำบัด non-platinum-based จึงถูกพิจารณาเป็นทางเลือกหลักของการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ ยาเคมีบำบัดที่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ pegylated liposomal doxorubicin, gemcitabine, weekly paclitaxel พบว่ามีการตอบสนองประมาณร้อยละ 16 ถึง 29 และไม่มี ความแตกต่างของประสิทธิภาพของการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (12-17) ยกเว้นการศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่าง pegylated liposomal doxorubicin และ topotecan ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ pegylated liposomal doxorubicin มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (15) ยาเคมีบำบัดในกลุ่มอื่น ๆ ที่พบว่ามี การตอบสนองต่อการรักษาได้แก่ docetaxel (18), vinorelbine (19,20), oral etoposide (21), nab-paclitaxel (22), Altretamine (23), pemetrexed (24) และ ifosfamide (25) เป็นต้น การเลือกชนิดยาเคมีบำบัดจึงควรพิจารณาตามความเหมาะสมจากประสิทธิภาพของการรักษา ผลข้างเคียงของยา ความสะดวกในการบริหารยาตลอดจนราคาโดยให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการตัดสินใจ

3. การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ targeted agent (bevacizumab)

Bevacizumab เป็นยากกลุ่ม targeted agent ที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาอย่างกว้างขวางในมะเร็งหลายชนิดรวมทั้งมะเร็งรังไข่ โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (anti-angiogenesis) จากรายงานของสองการศึกษาใหญ่ ๆ แบบ randomized trial ในผู้ป่วย platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วย bevacizumab มาก่อนมีชื่อว่า OCEANS study โดยให้ bevacizumab ร่วมกับ carboplatin/gemcitabine เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเฉพาะยาเคมี

บำบัดอย่างเดียว พบว่ากลุ่มที่ได้รับ bevacizumab ร่วมกับเคมีบำบัดมีระยะปลอดการลุกลามของโรคสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับเฉพาะยาเคมีบำบัดอย่างเดียว (PFS 12.4 เดือนเทียบกับ 8.4 เดือน,  $P < .0001$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้งสองกลุ่ม (35.5 เดือนเทียบกับ 29.9 เดือน,  $P = 0.094$ ) (26) สำหรับการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย platinum-resistant recurrent epithelial ovarian cancer หรือที่เรียก AURELIA trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่ม pegylated liposomal doxorubicin, topotecan หรือ weekly paclitaxel เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะยาเคมีบำบัดอย่างเดียว พบว่ากลุ่มที่ได้รับ bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดโดยเฉพาะกลุ่ม weekly paclitaxel มีอัตราการตอบสนอง (RR) และระยะปลอดการลุกลามของโรคดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ bevacizumab อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 0.48; 95% CI, 0.38–0.61;  $P < .001$ ) (27) ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดอาจเลือกให้การรักษาด้วยยาฮอร์โมน เช่น tamoxifen, anastrozole, megestrol acetate, letrozole หรือ leuprolide acetate เป็นต้น (28-34) หรือให้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการ

#### เอกสารอ้างอิง

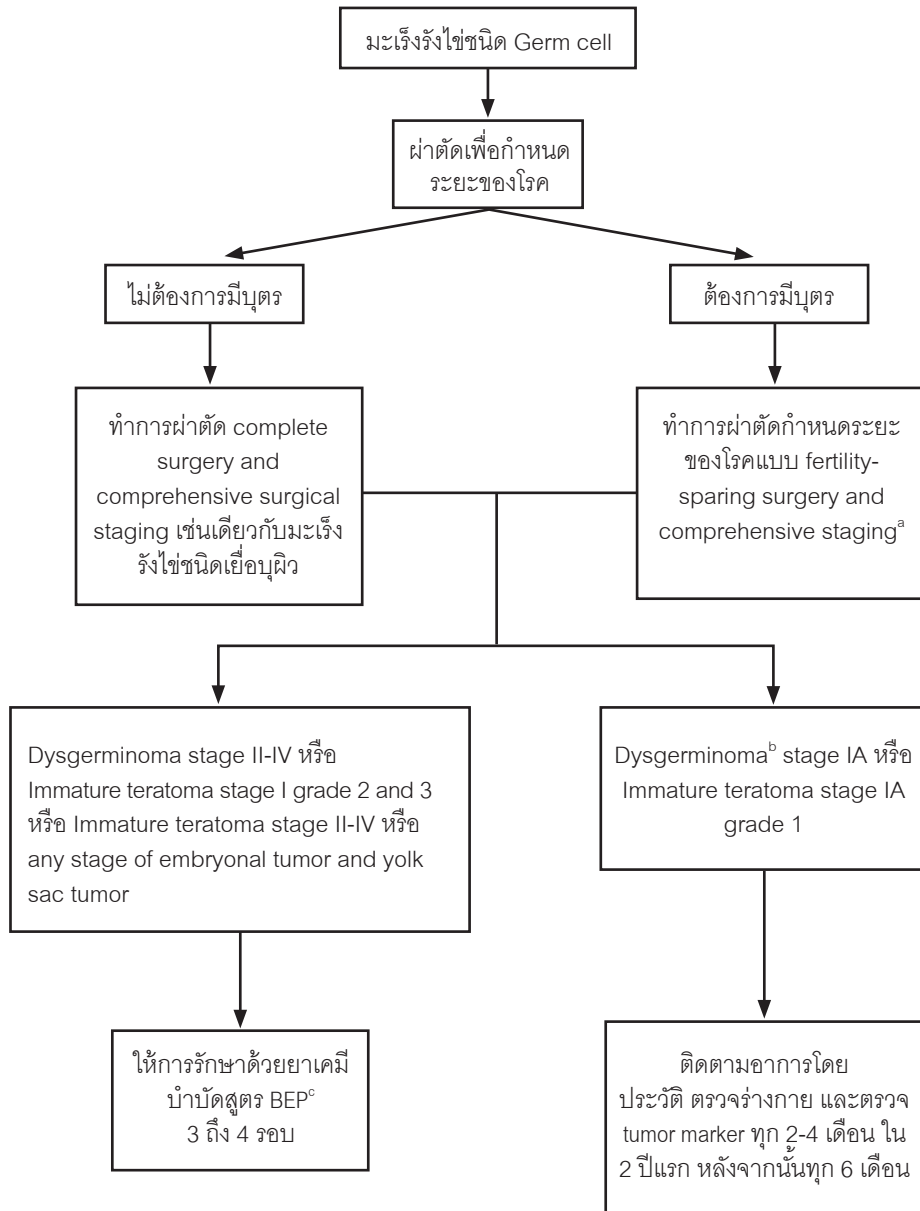
1. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol oncol* 2009;112(1):265-74.
2. Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, Bryant A, Elattar A, Chattopadhyay S, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013; (2):CD008765.
3. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005;92(6):1026-32.
4. Chi DS, McCaughey K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106(9):1933-9.
5. Schorge JO, Garrett LA, Goodman A. Cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: quo vadis? *Oncology* 2011;25(10):928-34.
6. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13(12):1702-10.
7. Herzog TJ. The current treatment of recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol reports* 2006 ;8(6):448-54.
8. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361(9375):2099-106.
9. Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 Suppl1:18-22.
10. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4699-707.

11. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3323-9.
12. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(6):890-6.
13. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2811-8.
14. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3312-22.
15. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncology* 2004;95(1):1-8.
16. Ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson I, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2183-93.
17. Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, Waggoner S. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 101(3) :436-40.
18. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, Hoffman J, Warshal D, DeGeest K, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88(2):130-5.
19. Rothenberg ML, Liu PY, Wilczynski S, Nahhas WA, Winakur GL, Jiang CS, et al. Phase II trial of vinorelbine for relapsed ovarian cancer: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;95(3):506-12.
20. Bajetta E, Di Leo A, Biganzoli L, Mariani L, Cappuzzo F, Di Bartolomeo M, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with pretreated advanced ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1996;14(9): 2546-51.
21. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16(2): 405-10.
22. Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, Encarnacion C, Hancock K, Messing MJ, et al. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1426-31.
23. Alberts DS, Jiang C, Liu PY, Wilczynski S, Markman M, Rothenberg ML. Long-term follow-up of a phase II trial of oral altretamine for consolidation of clinical complete remission in women with stage III epithelial ovarian cancer in the Southwest Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(2):224-8.
24. Miller DS, Blessing JA, Krasner CN, Mannel RS, Hanjani P, Pearl ML, et al. Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: a study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27(16):2686-91.
25. Markman M, Hakes T, Reichman B, Lewis JL Jr., Rubin S, Jones W, et al. Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1992;10(2):243-8.

26. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2039-45.
27. Eric Pujade-Lauraine FH, Béatrice Weber, Alexander Reuss, Andres Poveda, Gunnar Kristensen, Roberto Sorio, Ignace Vergote, Petronella Witteveen, Aristotelis Bamias, Deolinda Pereira, Pauline Wimberger, Ana Oaknin, Mansoor Raza Mirza, Philippe Follana<sup>15</sup>, David Bollag<sup>16</sup>, Isabelle Ray-Coquard<sup>17</sup>, on behalf of the ENGOT-GCIG investigators. Weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin or topotecan ± bevacizumab in platinum resistant recurrent ovarian cancer: analysis by chemotherapy cohort in the GCIG AURELIA randomized phase III trial. Presented at the European Society for Medical Oncology 2012 Annual Congress; September 28-October 2, 2012: Vienna, Austria. Abstract LBA26.
28. Del Carmen MG, Fuller AF, Matulonis U, Horick NK, Goodman A, Duska LR, et al. Phase II trial of anastrozole in women with asymptomatic mullerian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91(3):596-602.
29. Markman M, Iseminger KA, Hatch KD, Creasman WT, Barnes W, Dubeshter B. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Ancillary Report. *Gynecol Oncol* 1996;62(1):4-6.
30. Papadimitriou CA, Markaki S, Siapkarakas J, Vlachos G, Efstathiou E, Grimani I, et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study. *Oncology* 2004;66(2):112-7.
31. Paskeviciute L, Roed H, Engelholm S. No rules without exception: long-term complete remission observed in a study using a LH-RH agonist in platinum-refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;86(3):297-301.
32. Ramirez PT, Schmeler KM, Milam MR, Slomovitz BM, Smith JA, Kavanagh JJ, et al. Efficacy of letrozole in the treatment of recurrent platinum- and taxane-resistant high-grade cancer of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 2008;110(1):56-9.
33. Rao GG, Miller DS. Hormonal therapy in epithelial ovarian cancer. *Exp Rev Anticancer therapy* 2006;6(1):43-7.
34. Wilailak S, Linasmita V, Srisupundit S. Phase II study of high-dose megestrol acetate in platinum-refractory epithelial ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 2001;12(9):719-24.

# การรักษามะเร็งรังไข่ชนิด Germ cell tumors

### แผนภูมิที่ 1 การรักษาปฐมภูมิผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด germ cell

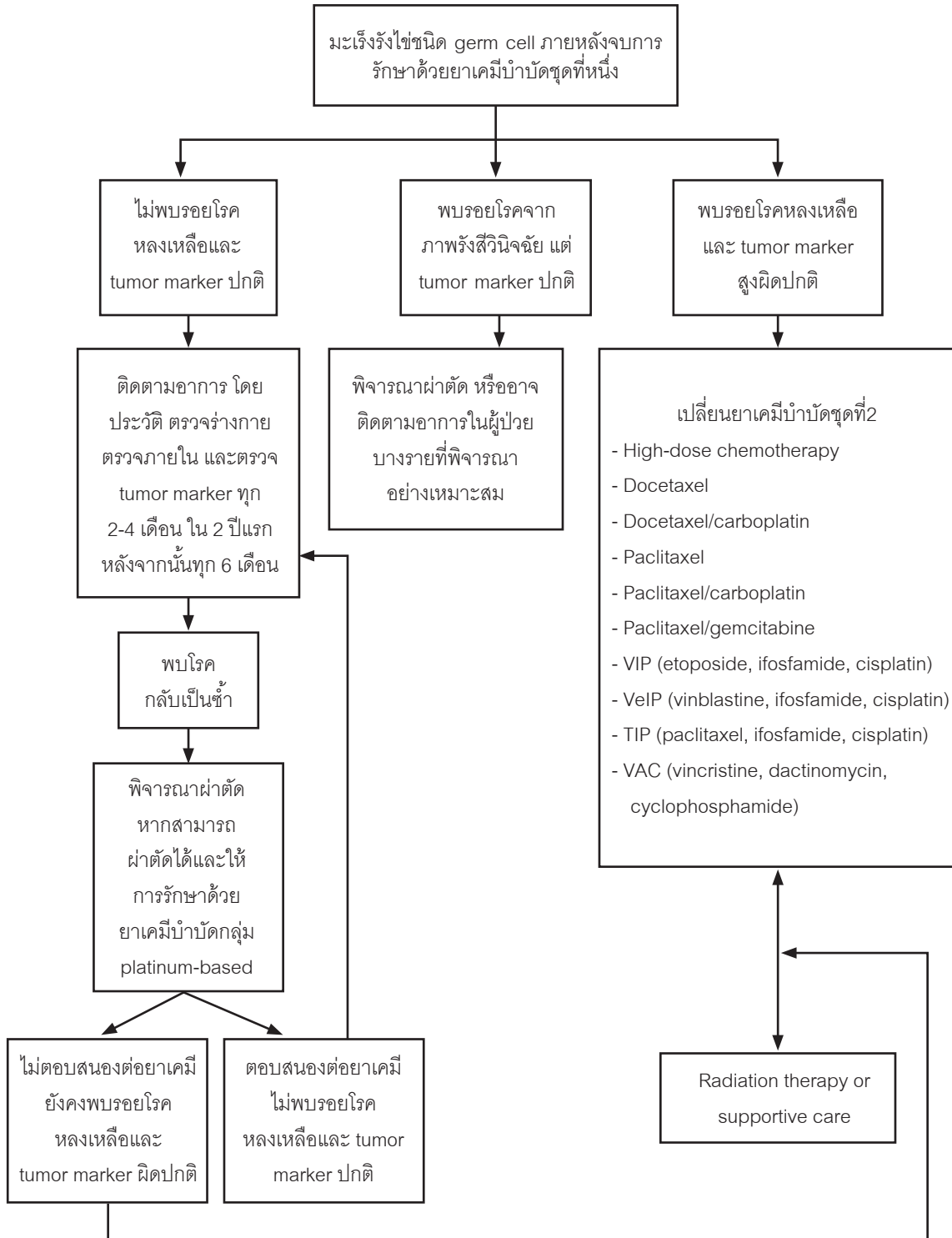


<sup>a</sup> การผ่าตัดแบบ fertility-sparing surgery and comprehensive staging ประกอบด้วย peritoneal washing, unilateral salpingo-oophorectomy, infracolic omentectomy and para-aortic and pelvic lymphadenectomy (or sampling)

<sup>b</sup> สำหรับ dysgerminoma ระยะ IB หรือ IC อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด

<sup>c</sup> BEP ประกอบด้วย bleomycin, etoposide, cisplatin

## แผนภูมิที่ 2 การติดตามและการรักษามะเร็งรังไข่ชนิด germ cell หลังการรักษาแบบปฐมภูมิ



## การรักษามะเร็งรังไข่ชนิด germ cell

เนื้องอกรังไข่ชนิด germ cell tumors ประกอบด้วยเนื้องอกชนิดธรรมดาและชนิดที่เป็นมะเร็ง เป็นเนื้องอกที่เจริญมาจากเซลล์ตัวอ่อน (embryo) ซึ่งพัฒนาเป็นส่วนของตัวอ่อนและส่วนที่เจริญมาจาก เซลล์นอกตัวอ่อน (extraembryo) จะพัฒนาเป็นส่วนของรก (placenta) และถุงไข่แดง (yolk sac) เนื้องอกรังไข่ชนิด germ cell ส่วนใหญ่เป็นเนื้องอกชนิดธรรมดา ส่วนน้อยที่เป็นมะเร็งพบประมาณร้อยละ 2-3 ของมะเร็งรังไข่ทั้งหมด มักพบในคนอายุน้อย โดยค่ากลางของอายุอยู่ในช่วง 16 ถึง 20 ปี (1) และคลำพบก้อนบริเวณท้องน้อยเป็นอาการแสดงที่พบบ่อย การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง computed tomography/magnetic resonance imaging และ chest imaging ถูกนำมาใช้ในการตรวจวินิจฉัย เพื่อหาสาเหตุ

ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 35 ปี ที่ตรวจพบก้อนเนื้องอกหรือถุงน้ำรังไข่บริเวณอุ้งเชิงกราน ควรตรวจเลือดหา tumor maker เช่น serum human chorionic gonadotropin ( $\beta$  hCG),  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) และ lactate dehydrogenase (LDH) ร่วมด้วย (2,3) และควรส่งตรวจ karyotype ในผู้ป่วยวัยก่อนมีประจำเดือน (pre-menarche aged group) เนื่องจากพบว่าร้อยละ 5-10 สัมพันธ์กับโรค gonadoblastoma ที่อาจเกิดจากภาวะ gonadal dysgenesis (4, 5)

มะเร็งรังไข่ชนิด germ cell มักตรวจพบได้ในระยะต้นและมีรอยโรคจำกัดอยู่เฉพาะบริเวณรังไข่เพียงด้านเดียว หากได้รับการผ่าตัดและได้รับยาเคมีบำบัดที่เหมาะสม จะมีโอกาสหายจากโรคได้สูงขึ้น ผู้ป่วยที่ต้องการมีบุตรควรทำการตรวจ frozen section ในระหว่างการผ่าตัด หากผลการตรวจยืนยัน การวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งรังไข่ชนิด germ cell ก็สามารถทำการผ่าตัดด้วยวิธี fertility-sparing surgery ซึ่งพบว่าประสิทธิภาพของการรักษาใกล้เคียงกับการผ่าตัดแบบ completion surgery and comprehensive surgical staging (6) อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงถึงร้อยละ 85 (7-10) ทั้งนี้การรักษาและการพยากรณ์โรค ยังขึ้นกับชนิดและ grade ของเซลล์

## การรักษามะเร็งรังไข่ชนิด germ cell

แนวทางการผ่าตัด ประกอบด้วยการทำ

1. Total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy สำหรับการผ่าตัดแบบ complete surgery เพื่อหาระยะที่สมบูรณ์ของมะเร็งหรือ unilateral salpingo-oophorectomy with preservation of the contralateral ovary and the uterus สำหรับการผ่าตัดแบบ fertility-sparing surgery ในกรณีที่ผู้ป่วยยังต้องการมีบุตร (11)
2. Infracolic omentectomy
3. Biopsy of the diaphragmatic peritoneal, paracolic gutters, pelvic peritoneal and suspicious lesion
4. Peritoneal cytologic washing
5. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy เฉพาะกรณี que พบ enlarged node (12)

การรักษาหลังการผ่าตัด comprehensive surgical staging with or without fertility sparing surgery

1. Dysgerminoma

- a. ระยะที่ IA ไม่ต้องมีการรักษาเพิ่มเติม ให้ติดตามการรักษา (13) สำหรับระยะ IB และ IC พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามเริ่มมีรายงานว่า dysgerminoma ทุกระยะ อาจไม่ต้องได้รับยาเคมีบำบัด
- b. ระยะที่ II - IV dysgerminoma ควรได้รับยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ใช้ได้แก่ ยาสูตร BEP  
bleomycin 15 mg/m<sup>2</sup>/day วันที่ 1 ถึง 3  
etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/day วันที่ 1 ถึง 3  
cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>/day วันที่ 1 ถึง 5 ทุก 3 สัปดาห์ ประมาณ 3 ถึง 4 ครั้ง (14-16)  
(อย่างไรก็ตามปริมาณของยาเคมีบำบัดและจำนวนวันที่ให้ยาเคมีบำบัดอาจเปลี่ยนแปลงได้ในแต่ละสถาบัน) โดยผู้ป่วยควรได้รับการตรวจประเมิน pulmonary function test ก่อนเริ่มการรักษาด้วย bleomycin หรืออาจพิจารณาให้การรักษาด้วย carboplatin 400 mg/m<sup>2</sup>/วัน วันที่ 1 ร่วมกับ etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/วัน วันที่ 1 ถึง 3 ทุก 4 สัปดาห์ ประมาณ 3 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่ต้องการหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนของการให้ยากลับ BEP (17)

2. Non dysgerminoma

- a. ระยะที่ IA grade 1 immature teratoma ไม่ต้องมีการรักษาเพิ่มเติม ให้ติดตามการรักษา (13, 18, 19)
- b. ระยะที่ I, grade 2 to 3 หรือ stage II - IV immature teratoma และทุกระยะของ embryonal tumor และ yolk sac tumor ควรได้รับ adjuvant treatment ด้วยยาเคมีบำบัดชนิด BEP (15, 16, 20-22) เช่นเดียวกับการรักษาในกลุ่ม dysgerminoma

การตรวจภายหลังการรักษา

ภายหลังจบการรักษาด้วยการผ่าตัดและ/หรือยาเคมีบำบัดแบบปฐมภูมิ

1. หากตรวจไม่พบรอยโรคและค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ ให้ทำการตรวจติดตามดังนี้
  - a. ซักประวัติ ตรวจร่างกาย และ tumor marker ทุก 2 ถึง 4 เดือนในสองปีแรก หลังจากนั้นทุก 6 เดือน
  - b. กรณีสงสัยโรคกลับเป็นซ้ำ (recurrent disease) พิจารณาส่งตรวจภาพถ่ายรังสีเพื่อประเมินหารอยโรคซึ่งนิยมใช้ computed tomography ของช่องท้องและตรวจชิ้นเนื้อเพื่อยืนยัน

- c. ติดตามเรื่องภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นตามหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เช่น secondary malignancy จากการใช้ยากดภูมิ etoposide (23, 24) หรือภาวะกดการทำงานของรังไข่ เป็นเหตุให้ผู้ป่วยไม่สามารถตั้งครรภ์และเข้าสู่ภาวะวัยทองเร็ว (25, 26) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ สามารถให้การรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทนได้ (hormonal replacement therapy) ได้

2. พบรอยโรคหลงเหลือจากภาพถ่ายทางรังสีแต่ tumor marker อยู่ในเกณฑ์ปกติ

อาจติดตามการรักษาหรือพิจารณาทำการผ่าตัด โดยเฉพาะกลุ่ม immature teratoma เนื่องจากหลายการศึกษาพบว่าภายหลังการให้ยาเคมีบำบัดอาจทำให้พบลักษณะก้อนเนื้องอก growing teratoma syndrome (27-30) ได้ ซึ่งผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับยาเคมีบำบัดชุดที่ 2 (second line chemotherapy) ให้ทำการติดตามการรักษาต่อไป แต่หากผลชิ้นเนื้อแสดงการหลงเหลืออยู่ของมะเร็งให้พิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชุดที่ 2 เช่นเดียวกับการรักษาเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำ

3. พบรอยโรคหลงเหลือจากภาพถ่ายทางรังสีและ tumor marker สูงกว่าปกติ

พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดชุดที่สอง (second line chemotherapy)

**การรักษาเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำ**

1. หากรอยโรคอยู่เฉพาะที่ ไม่กระจายตัว อาจพิจารณาทำการผ่าตัด (หากสามารถผ่าตัดได้)

2. หากโรคกระจายหลายตำแหน่ง หรือผู้ป่วยร่างกายไม่พร้อมผ่าตัด หากผู้ป่วยไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อนพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดสูตร BEP แต่ถ้าผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดมาแล้วอาจพิจารณาการให้ยาเคมีบำบัดชุดที่ 2 ดังนี้

- a. High-dose chemotherapy (31)
- b. TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) (32)
- c. VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin) (33)
- d. VeIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin) (34)
- e. VAC (vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide) (35)
- f. Docetaxel
- g. Docetaxel/carboplatin
- h. Paclitaxel
- i. Paclitaxel/carboplatin
- j. Paclitaxel/gemcitabine (36)

ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลายชุดและคิดว่าไม่มีโอกาสหายจากโรค การเลือกยาเคมีบำบัดชุดถัดไปไม่แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชนิดรวม (combination chemotherapy) หรืออาจพิจารณาให้การรักษาด้วยรังสี (radiation therapy) โดยเฉพาะในรายที่เป็น dysgerminoma หรือรักษาตามอาการ (supportive care) (37)

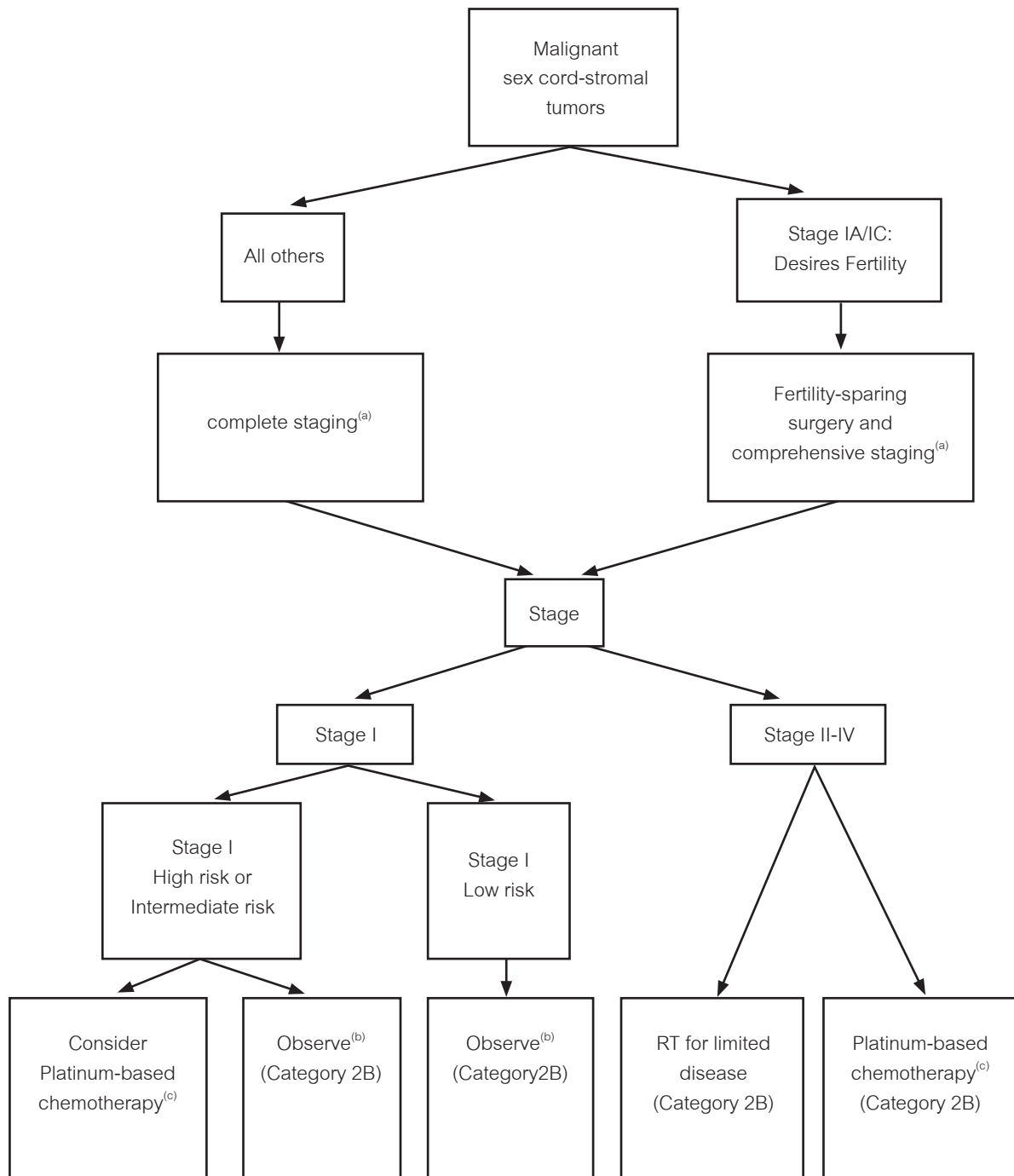
## เอกสารอ้างอิง

1. Gershenson DM, Del Junco G, Copeland LJ, Rutledge FN. Mixed germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol.* 1984; 64(2):200-6.
2. Gregory JJ, Jr., Finlay JL. Alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin: their clinical significance as tumour markers. *Drugs.* 1999;57(4):463-7.
3. Kawai M, Furuhashi Y, Kano T, Misawa T, Nakashima N, Hattori S, et al. Alpha-fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1990; 39(2):160-6.
4. Zhu J, Liu X, Jin H, Lu X. Swyer syndrome, 46,XY gonadal dysgenesis, a sex reversal disorder with dysgerminoma: a case report and literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011;38(4):414-8.
5. Jonson AL, Geller MA, Dickson EL. Gonadal dysgenesis and gynecologic cancer. *Obstet Gynecol.* 2010; 116 Suppl 2:550-2.
6. Chan JK, Tewari KS, Waller S, Cheung MK, Shin JY, Osann K, et al. The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors. *J Surg Oncol* 2008;98(2):111-6.
7. Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, Cormio G, Scollo P, Tateo S, et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(8):1414-21.
8. Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, Pasinetti B, Bianchi U. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25(3):315-20.
9. Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer.* 2000;15;89(2):391-8.
10. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2004;39(3):424-9.
11. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;10;25(20) :2938-43.
12. Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, Kumar S, Ali-Fehmi R, Semaan A, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer* 2011;9;105(4):493-7.
13. Patterson DM, Murugaesu N, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJ. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(1):43-50.
14. Williams SD, Blessing JA, Hatch KD, Homesley HD. Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1991;9(11):1950-5.
15. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, Kavanagh JJ, Stringer CA, Edwards CL, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol.* 1990;8(4):715-20.
16. Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12(4):701-6.
17. Williams SD, Kauderer J, Burnett AF, Lentz SS, Aghajanian C, Armstrong DK. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2004;95(3):496-9.
18. Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, Sigismondi C, Ferrandina G, Scibilia G, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol* 2010;119(1):48-52.
19. Cushing B, Giller R, Ablin A, Cohen L, Cullen J, Hawkins E, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(2):353-8.
20. Satoh T, Aoki Y, Kasamatsu T, Ochiai K, Takano M, Watanabe Y, et al. Administration of standard-dose BEP regimen (bleomycin+etoposide+cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumour. *Eur J Cancer* 2015; 51 (3): 340-51.

21. De La Motte Rouge T, Pautier P, Duvillard P, Rey A, Morice P, Haie-Meder C, et al. Survival and reproductive function of 52 women treated with surgery and bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP) chemotherapy for ovarian yolk sac tumor. *Ann Oncol* 2008;19(8):1435-41.
22. Kang H, Kim TJ, Kim WY, Choi CH, Lee JW, Kim BG, et al. Outcome and reproductive function after cumulative high-dose combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for patients with ovarian endodermal sinus tumor. *Gynecol Oncol* 2008;111(1):106-10.
23. Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, Philip P, Larsen SO, Rorth M. Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. *Lancet* 1991;10;338(8763):359-63.
24. Nichols CR, Breedon ES, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH. Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor protocols. *J Natl Cancer Inst* 1993;6;85(1):36-40.
25. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada. *Am J Epidemiol* 1999 1;150(3):245-54.
26. El-Shalakany AH, Ali MS, Abdelmaksoud AA, Abd El-Ghany S, Hasan EA. Ovarian function in female survivors of childhood malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 2013 ;30(4):328-35.
27. Shibata K, Kajiyama H, Kikkawa F. Growing teratoma syndrome of the ovary showing three patterns of metastasis: a case report. *Case Rep Oncol* 2013;6(3):544-9.
28. Matsushita H, Arai K, Fukase M, Takayanagi T, Ikarashi H. Growing teratoma syndrome of the ovary after fertility-sparing surgery and successful pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69(4):221-3.
29. Amsalem H, Nadjari M, Prus D, Hiller N, Benshushan A. Growing teratoma syndrome vs chemotherapeutic retroconversion: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004 Jan;92(1):357-60.
30. Djordjevic B, Euscher ED, Malpica A. Growing teratoma syndrome of the ovary: review of literature and first report of a carcinoid tumor arising in a growing teratoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2007;31(12):1913-8.
31. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007; 26;357(4):340-8.
32. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;20;23(27):6549-55.
33. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, Nichols CR, David Crawford E, Vogelzang N, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer*. 2003;15;97(8):1869-75.
34. Loehrer PJ, Sr., Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol*. 1998;16(7):2500-4.
35. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, Shingleton H, Creasman WT, Blessing JA. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer*. 1985;15;56(2):243-8.
36. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, Loehrer PJ, Sr., Kuzel T, Vaughn D, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;1;20(7):1859-63.
37. Nichols CR, Roth BJ, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH. Salvage chemotherapy for recurrent germ cell cancer. *Semin Oncol* 1994;21(5 Suppl 12):102-8.

## การรักษามะเร็งรังไข่ชนิด Sex Cord–Stromal Tumors

แผนภูมิการรักษามะเร็งรังไข่ชนิด Sex Cord-Stroma



- (a) Lymphadenectomy may be omitted in surgical staging
- (b) Inhibin levels can be followed if initially elevated for granulosa cell tumors (Category 2B)
- (c) Malignant germ cell regimens or paclitaxel/carboplatin regimen are preferred

## การรักษาเนื้องอกรังไข่ชนิด Sex cord–stroma (Ovarian sex cord–stromal tumors)

เนื้องอกรังไข่ชนิด sex cord-stromal tumors พบได้ประมาณร้อยละ 5-8 ของมะเร็งรังไข่ทั้งหมดประกอบไปด้วยกลุ่มของเนื้องอกที่พัฒนาและเจริญมาจาก sex cord และ ovarian stroma (mesenchyme) ของ embryonic gonad ซึ่งเป็นเนื้องอกที่มีองค์ประกอบของเซลล์เพศหญิง (ได้แก่ granulosa และ theca cells) และเซลล์เพศชาย (ได้แก่ sertoli และ leydig cells) ส่วนใหญ่มีความเป็นมะเร็งต่ำ (low-grade malignancy) มักเป็นที่รังไข่ข้างเดียวและพบในระยะเริ่มต้น บางชนิดสามารถสร้างฮอร์โมนเพศได้หลายชนิด เช่น estrogen หรือ androgen ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ เช่น เลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก หรือมีอาการของลักษณะเพศชาย (virilization) ถ้าเกิดในเด็กอาจทำให้เกิดภาวะเป็นสาวก่อนวัย (precocious puberty) ได้ (1,2)

เนื้องอกรังไข่ชนิด sex cord-stromal tumors มีส่วนน้อยที่เป็นมะเร็ง (malignancy) ชนิดที่พบบ่อยได้แก่ granulosa cell tumor และ sertoli-leydig cell tumor (2) เนื้องอกกลุ่มนี้มีการพยากรณ์โรคที่ดี อัตราการรอดชีวิตของทุกระยะอยู่ที่ประมาณร้อยละ 75 ถึง 90 (3) โดยมักตรวจพบได้ตั้งแต่ระยะต้น (early stage) (4) ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตคือ ระยะที่ I หรือ II อายุน้อยกว่า 50 ปี ขนาดของก้อนมะเร็งรังไข่เล็กกว่า 10 ซม. และไม่หลงเหลือรอยโรคหลังการผ่าตัด (5, 6)

เนื้องอกรังไข่ชนิด sex cord-stromal tumors ที่เป็นมะเร็งจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดกำหนดระยะโรค (comprehensive staging) เพื่อบอกการดำเนินต่อไปของโรคและเลือกวิธีการรักษาภายหลังการผ่าตัดที่เหมาะสมโดยการผ่าตัดเพื่อประเมินระยะของโรค ทำเช่นเดียวกับมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว แต่การเอะต่อมน้ำเหลืองอาจไม่มีความจำเป็น (omitted lymphadenectomy) เนื่องจากมะเร็งรังไข่ชนิดนี้พบการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองน้อยมาก (7)

การผ่าตัดรักษาให้พิจารณาที่ความต้องการมีบุตรของผู้ป่วยร่วมด้วยหากผู้ป่วยอยู่ในระยะแรกและยังต้องการมีบุตรสามารถผ่าตัดแบบ fertility sparing surgery ได้โดยพิจารณาทำ endometrial sampling ในกรณีเป็น granulosa cell tumor ประเมินว่าผู้ป่วยมีมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกร่วมด้วยหรือไม่

### แนวทางการรักษาหลังการผ่าตัด

จัดแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มใหญ่ได้แก่ ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่ I และผู้ป่วยที่อยู่ระยะที่ II-IV

กลุ่มที่ 1 : ผู้ป่วยระยะที่ I

(1) ผู้ป่วยระยะที่ I ที่มีความเสี่ยงต่ำ

- a. Granulosa cell tumor ระยะที่ IA ไม่ต้องมีการรักษาเพิ่มเติม ให้ติดตามการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ fertility-sparing surgery ควรได้รับการติดตามด้วยการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) (8) (Category 2B)

- b. Sertoli-Leydig cell tumor ระยะที่ I ชนิด well-differentiated or intermediate-differentiated tumor ไม่ต้องให้การรักษาเพิ่มเติม ให้ติดตามการรักษา
- (2) ผู้ป่วยระยะที่ I ที่มีความเสี่ยงสูง หรือความเสี่ยงปานกลาง
- a. Granulosa cell tumor ระยะที่ IC หรืออยู่ในระยะที่ I แต่มีความเสี่ยงสูง เช่น ก้อนขนาดใหญ่เกิน 10 ซม. หรือชนิด poorly differentiated tumor (8) (Category 2B) อาจพิจารณาให้ติดตามการรักษา (category 2B) หรือรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำด้วยยาในกลุ่ม platinum-based chemotherapy เช่น BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) เช่นเดียวกับมะเร็งรังไข่ชนิด germ cell หรือ paclitaxel/carboplatin เช่นเดียวกับมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (9) (Category 2B)
- b. Sertoli-Leydig cell tumor ระยะที่ I ชนิด poorly-differentiated tumor ควรให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิด platinum-based chemotherapy เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (Category 2B)

#### กลุ่มที่ 2 : ผู้ป่วยระยะที่ II-IV

ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มนี้ทุก cell type ควรให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิด platinum-based chemotherapy (10, 11) (Category 2B) ส่วนการให้รังสีรักษา (radiation therapy) เป็นทางเลือกในกรณีที่ผู้ป่วยมีรอยโรคที่อยู่ในอุ้งเชิงกรานอย่างเดียว (12)

#### การตรวจติดตามภายหลังการรักษา

อาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และ tumor markers เช่น inhibin (สำหรับผู้ป่วย granulosa cell tumor) หลังการผ่าตัดรักษาอาจพิจารณาให้ hormonal therapy ตามข้อบ่งชี้

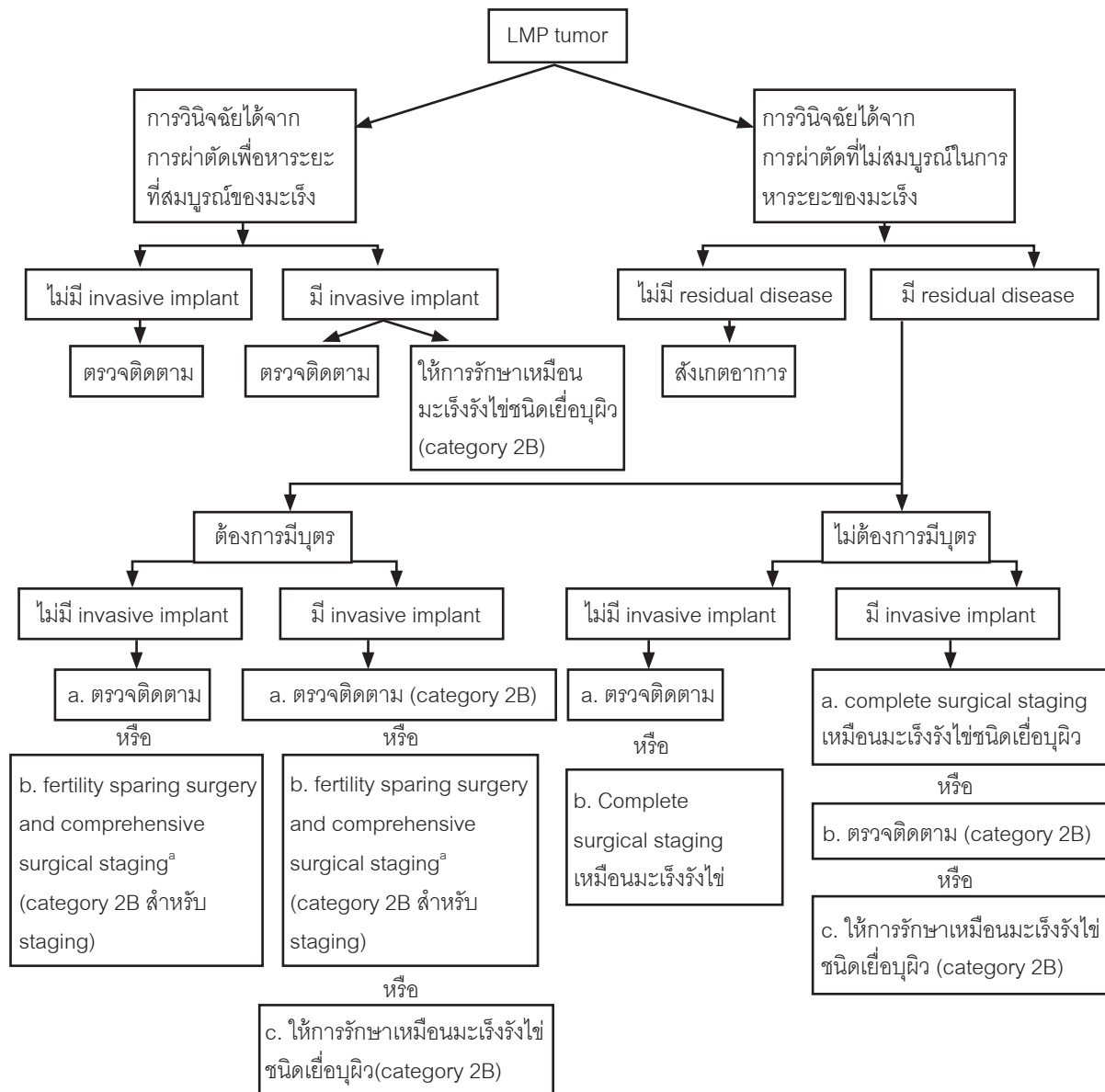
กรณีสงสัยโรคกลับเป็นซ้ำ (recurrent disease) พิจารณาส่งตรวจภาพทางการแพทย์ของช่องท้อง (CT scan หรือ MRI) เพื่อประเมินหารอยโรค และตรวจชิ้นเนื้อเพื่อยืนยัน (12)

## เอกสารอ้างอิง

1. Berek JS, Friedlander ML, Hacker NF. Germ cell & other nonepithelial ovarian malignancies. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Berek and Hacker's gynecologic oncology, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2014:546-51.
2. Gershenson DM, Dowdy SC, Young RH. Ovarian sex cord-stromal tumors. In: Barakat R, Berchuck A, Markman M, editors. Principles and practice of gynecologic oncology, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2014:866-82.
3. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25(20):2944-51.
4. Lee IH, Choi CH, Hong DG, Song JY, Kim YJ, Kim KT, et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *J Gynecol Oncol* 2011;22(3):188-95.
5. Chan JK, Zhang M, Kaleb V, Loizzi V, Benjamin J, Vasilev S, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary—a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2005;96(1):204-9.
6. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary—an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007;104(2):396-400.
7. Brown J, Sood AK, Deavers MT, Milojevic L, Gershenson DM. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: Can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009;113(1):86-90.
8. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1180-9.
9. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, Pathmanathan R, Selle B, Sternschulte W, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2003;21(12):2357-63.
10. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;72(2):131-7.
11. Pautier P, Gutierrez-Bonnaire M, Rey A, Sillet-Bach I, Chevreau C, Kerbrat P, et al. Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(3):446-52.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2015. Malignant sex cord-stromal tumors. [ cited 2015 August 1]. Available at <http://nccn.org>.

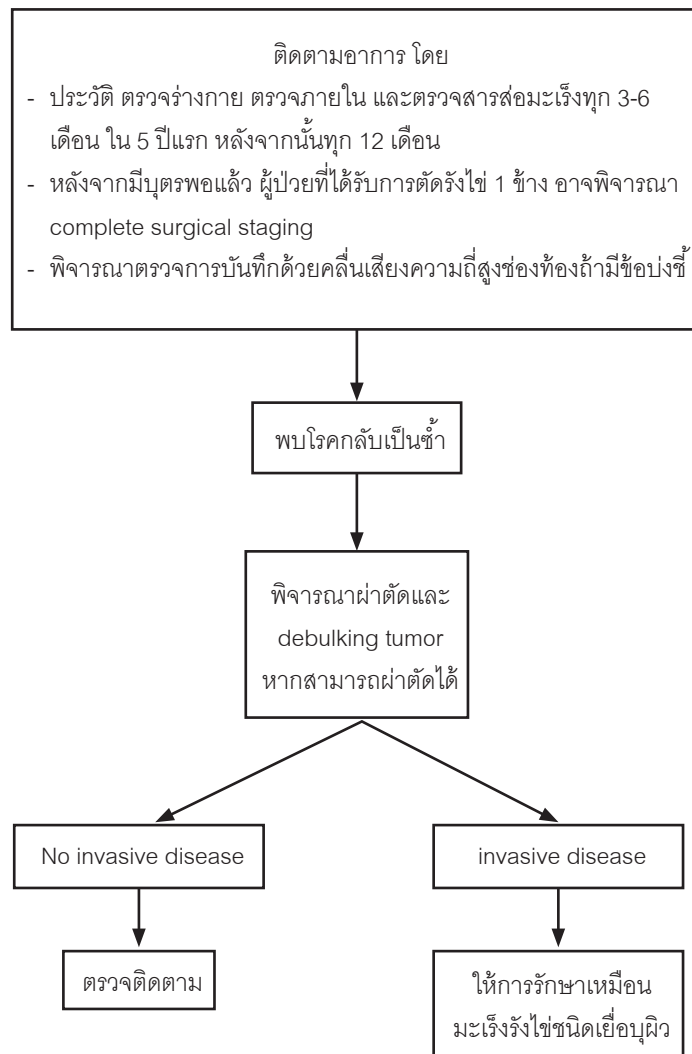
**การรักษามะเร็งรังไข่ชนิด  
Low malignant potential (LMP)**

## แผนภูมิที่ 1 การรักษา มะเร็งรังไข่ชนิด Low malignant potential (LMP)



<sup>a</sup> การผ่าตัดแบบ fertility-sparing surgery and comprehensive staging ประกอบด้วย peritoneal washing, unilateral salpingo-oophorectomy and multiple peritoneal biopsy ± pelvic and para-aortic lymphadenectomy ± omentectomy (การผ่าตัด pelvic and para-aortic lymphadenectomy และ omentectomy อาจทำให้การกำหนดระยะของโรคแม่นยำขึ้น แต่ไม่มีข้อมูลที่สนับสนุนว่าทำให้ผู้ป่วยมีการอยู่รอดเพิ่มขึ้น)

## แผนภูมิที่ 2 การตรวจติดตามมะเร็งรังไข่ชนิด Low malignant potential tumor



## การรักษา มะเร็งรังไข่ชนิด low malignant potential (LMP)

มะเร็งรังไข่ชนิด low malignant potential (LMP) ส่วนใหญ่มักจะมีพยาธิวิทยาเป็นชนิด serous (1) ลักษณะทางพยาธิวิทยาเหมือนชนิดมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว แต่ลักษณะการลุกลามไปอวัยวะข้างเคียงพบได้น้อยกว่า และพยากรณ์ของโรคดีกว่า มักจะพบในสตรีอายุน้อยและเป็นระยะที่หนึ่ง (2,3) อัตรารอดชีวิต 5 ปีของโรคกลุ่มนี้เกินกว่าร้อยละ 80 (4) ดังนั้นการรักษามักจะเน้นไปทางการผ่าตัดกำหนดระยะโรคแบบอนุรักษ์ความสามารถในการมีบุตร (fertility sparing surgery and comprehensive surgical staging) (5, 6)

ส่วนใหญ่ของสตรีที่เป็นโรคกลุ่มนี้มักจะเป็นระยะที่หนึ่ง แต่ในกรณีที่มีการแพร่กระจายไปที่ช่องท้อง พยากรณ์ของโรคจะด้อยกว่า และการใช้ยาเคมีบำบัดในกรณีที่มีการแพร่กระจายในช่องท้อง จะเหมือนกับการใช้ยาเคมีบำบัดในกลุ่มมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (5-7) แต่ประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดในกรณีที่มีการแพร่กระจายไปที่เยื่อบุผิวช่องท้อง ยังต้องการการศึกษาต่อไป (1,8) ในกรณีที่ไม่มีการแพร่กระจายในช่องท้อง แนะนำให้ใช้การผ่าตัดติดตามโรค (9) (Category 2B)

### การศึกษา

การรักษาโรคมะเร็งรังไข่ชนิด LMP จะขึ้นอยู่กับพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ การแพร่กระจายของโรค อายุของผู้ป่วย ระยะของโรคขณะผ่าตัดและความต้องการมีบุตรในอนาคต ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะได้รับ การวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็นก้อนในช่องท้องที่ไม่ทราบชนิด การประเมินก่อนการผ่าตัดโดยเฉพาะสตรีที่อายุน้อยและต้องการคงความสามารถในการมีบุตรไว้ ควรได้รับการประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

ผู้ป่วยที่ยังต้องการมีบุตรในอนาคต การรักษาสามารถทำผ่าตัดเฉพาะที่อวัยวะและรังไข่ข้างที่เป็นเนื้องอก (unilateral salpingo-oophorectomy: USO) ในขณะที่ทำผ่าตัดโดยเก็บมดลูก รังไข่และท่อนำไข่ ด้านตรงข้ามที่ปกติไว้ (10-12)

ผู้ป่วยที่มีบุตรเพียงพอแล้วหรือไม่ต้องการมีบุตรต่อไป และได้รับการผ่าตัดและยืนยันว่าเป็นมะเร็งรังไข่ชนิด LMP สามารถตรวจติดตามหรือทำผ่าตัด complete surgical staging เหมือนมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวก็สามารถทำได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลที่มีอยู่แสดงว่าการตัดต่อมน้ำเหลือง (lymphadenectomy) และการตัดโอเมนตัม (omentectomy) อาจทำให้การกำหนดระยะของโรคเพิ่มขึ้นได้แต่ไม่ได้เพิ่มอัตราการอยู่รอด (13, 14)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งรังไข่ชนิด LMP มักได้รับการผ่าตัดที่ไม่สมบูรณ์และการกำหนดระยะของโรคไม่สมบูรณ์จากการผ่าตัดครั้งแรก การดูแลของผู้ป่วยกลุ่มนี้ขึ้นกับการแพร่กระจายที่เยื่อบุผิวช่องท้อง (invasive implant) และความต้องการมีบุตร (ดูแผนภูมิการรักษา มะเร็งรังไข่ชนิด low malignant potential ผู้ป่วยที่ยังต้องการมีบุตรในอนาคต ควรได้รับการผ่าตัดกำหนดระยะโรคแบบอนุรักษ์ (fertility-sparing surgery and comprehensive surgical staging) (Category 2B)

### การติดตามภายหลังการรักษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดระยะโรคสมบูรณ์แล้ว การรักษาต่อไปขึ้นกับการพบการแพร่กระจายไปที่เยื่อบุช่องท้องหรือไม่ (invasive implant)

ในกรณีที่พบการกระจายไปที่เยื่อบุช่องท้อง การรักษาอาจใช้การเฝ้าติดตามหรือพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดเหมือนกันมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Category 2B) (ดูในหัวข้อการรักษาปฐมภูมิด้วยยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว) (8)

ในกรณีที่ไม่มีพบการกระจายไปที่เยื่อบุช่องท้อง การรักษาแนะนำใช้การเฝ้าติดตาม (Category 2B) (ดูแผนภูมิการใช้ตรวจติดตามในมะเร็งรังไข่ชนิด low malignant potential) (5,15)

ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกำหนดระยะโรคแบบอนุรักษ์ ภายหลังการผ่าตัดควรได้รับการตรวจติดตามด้วยเครื่องคลื่นเสียงความถี่สูง และในบางกรณีอาจพิจารณา ผ่าตัดมดลูกและรังไข่ที่เหลือภายหลังที่ผู้ป่วยมีบุตรเพียงพอแล้ว (Category 2B) (1)

### การกลับเป็นซ้ำ

ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งรังไข่ชนิด LMP ถ้าสามารถทำได้สมควรพิจารณารักษาด้วยการผ่าตัดเพื่อเอาพยาธิสภาพที่คงเหลือออกให้หมด (debulking tumor)

ในกรณีที่ตรวจพบรอยโรคบริเวณเยื่อบุช่องท้อง (invasive implant) อาจพิจารณารักษาเช่นเดียวกับมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (category 2B) (ดูในหัวข้อการรักษาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว)

ในกรณีที่ตรวจไม่พบรอยโรคบริเวณเยื่อบุช่องท้อง (invasive implant) ให้ตรวจติดตามและไม่พบว่าการใช้ยาเคมีบำบัดจะมีประโยชน์ในกรณีนี้ (1,8)

## เอกสารอ้างอิง

1. Fischerova D, Zikan M, Dunder P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist* 2012; 17(12): 1515-33.
2. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(9): 1111-28.
3. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007; 25(20): 2928-37.
4. Barakat RR, Benjamin I, Lewis JL Jr, Saigo PE, Curtin JP, Hoskins WJ. Platinum-based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian carcinoma of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1995; 59(3): 390-3.
5. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992; 47(2): 150-8.
6. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, Omura GA, Yordan E, Given FT, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13(11): 2752-6.
7. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer* 1990; 65(3): 578-85.
8. Shih KK, Zhou QC, Aghajanian C, Huh J, Soslow RA, Morgan JC, et al. Patterns of recurrence and role of adjuvant chemotherapy in stage II-IV serous ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2010; 119(2): 270-3.
9. Sutton GP, Bundy BN, Omura GA, Yordan EL, Beecham JB, Bonfiglio T. Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1991; 41(3): 230-3.
10. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, Reed N, Schneider A, Kesic V, Colombo N, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(5):951-63.
11. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002; 87(1):1-7.
12. Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(20): 2873-83.
13. Wingo SN, Knowles LM, Carrick KS, Miller DS, Schorge JO. Retrospective cohort study of surgical staging for ovarian low malignant potential tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(5): e20-2.
14. Winter WE 3rd, Kucera PR, Rodgers W, McBroom JW, Olsen C, Maxwell GL. Surgical staging in patients with ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002; 100(4): 671-6.
15. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996; 78(2): 278-86.

## แนวทางการรักษามะเร็งรังไข่ด้วยรังสีรักษา

รังสีรักษาเคยใช้รักษามะเร็งรังไข่โดยการฉายรังสีแบบ whole abdominal radiotherapy แต่ปัจจุบันมีการใช้น้อยมาก เนื่องจากมาตรฐานการรักษามะเร็งรังไข่ในปัจจุบันคือการผ่าตัดและยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามรังสีรักษายังคงมีบทบาทในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่บางกลุ่ม ดังต่อไปนี้

1. มะเร็งรังไข่ระยะเริ่มต้น ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัด หรือรับยาเคมีบำบัดได้
2. มะเร็งรังไข่ระยะแพร่กระจาย
3. มะเร็งรังไข่ที่กลับมาเป็นซ้ำ

การรักษามะเร็งในปัจจุบันนอกจากเน้นเรื่องประสิทธิภาพในการรักษาแล้ว ยังคำนึงถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นสำคัญ โดยเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยอยู่ในระยะแพร่กระจายหรือกลับมาเป็นซ้ำ ซึ่งไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ การรักษาจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อบรรเทาอาการ โดยการให้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่เป็นทางเลือกที่สามารถช่วยบรรเทาอาการของโรคได้อย่างปลอดภัย โดยการฉายรังสีเฉพาะที่ (local irradiation) ดังการศึกษาต่อไปนี้ (1-4)

Corn และคณะ ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่มีการกลับมาเป็นซ้ำหรือมีการแพร่กระจาย จำนวน 33 คน ได้รับรังสี median dose 35 Gy โดยผู้ป่วยทุกคนได้รับการฉายรังสีจนครบ ไม่มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดการรักษา เนื่องจากมีผลข้างเคียง พบว่ามีผู้ป่วยที่มี complete symptomatic response ร้อยละ 51 และ overall response ร้อยละ 79 โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ good performance status จะมีผลการรักษาที่ดี

Tinger และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ได้รับการฉายรังสีเพื่อบรรเทาอาการจำนวน 80 คน พบว่ามี complete symptomatic response ร้อยละ 28 และ overall response ร้อยละ 73 โดยพบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเทียบเท่ากับการได้รับ second- or third-line chemotherapy ส่วนผลข้างเคียงจากการรักษาที่มากกว่าหรือเท่ากับ grade 3 พบได้ประมาณร้อยละ 5

Smith และคณะ พบว่ารังสีรักษามีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคมะเร็งรังไข่ในสตรีระยะแพร่กระจาย และกลับมาเป็นซ้ำ เนื่องจากสามารถบรรเทาอาการจากโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพและด้วยเทคโนโลยีในปัจจุบัน ทำให้กำหนดขอบเขตการฉายรังสีได้ถูกต้องมากยิ่งขึ้น ส่งผลให้ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากการรักษาลดลง โดยปริมาณรังสีที่นิยมใช้คือ 30 Gy ใน 10 fractions

Yan และคณะ ศึกษาผู้ป่วย 51 รายที่เป็นมะเร็งรังไข่ในระยะแพร่กระจายหรือกลับมาเป็นซ้ำ พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกทางช่องคลอดตอบสนองต่อการรักษา ร้อยละ 92 ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการปวดตอบสนองต่อการฉายรังสี ร้อยละ 76 และไม่พบผลข้างเคียงจากการรักษาตั้งแต่ grade 3 ขึ้นไป

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด ต้องการบรรเทาอาการจากโรคในระยะแพร่กระจายหรือกลับมาเป็นซ้ำ การฉายรังสีมีบทบาทสำคัญที่จะช่วยบรรเทาอาการผู้ป่วยได้อย่างปลอดภัย

#### เอกสารอ้างอิง

1. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, Hunter WM, Ladazack J, Ozols RF. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994;74(11):2979-83.
2. Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, et al., Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma 2001; 51(5):1256-63.
3. Smith SC, Koh WJ. Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(2):265-78.
4. Yan J, Milosevic M, Fyles A, Manchul L, Kelly V, Levin W. A hypofractionated radiotherapy regimen (0-7-21) for advanced gynaecological cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23(7):476-81.

## แนวทางการปฏิบัติทางพยาธิวิทยาของมะเร็งรังไข่ PRACTICE GUIDELINES FOR OVARIAN PATHOLOGY

DISEASE: Normal / Tumor

OPERATION: ovarian cystectomy / salpingo-oophorectomy / TAH with BSO

GENERAL CONSIDERATION:

### 1. สิ่งส่งตรวจ

#### 1.1 การส่งตรวจชิ้นเนื้อ ส่งตรวจได้ 2 วิธี

1.1.1 ส่งตรวจในสภาพที่แช่ใน 10% buffered formalin ชิ้นเนื้อจำเป็นต้องได้รับการตัดหรือเปิดอย่างเหมาะสมเพื่อให้ formalin สามารถแทรกเข้าตริงสภาพอย่างทั่วถึง และนำลงแช่ใน formalin ทันที

1.1.2 ส่งตรวจในสภาพสด ควรส่งชิ้นเนื้อไปถึงห้องปฏิบัติการทางพยาธิวิทยาทันทีหลังจากชิ้นเนื้อถูกผ่าตัดออกจากตัวผู้ป่วย หากยังไม่สามารถจัดส่งชิ้นเนื้อทันที ควรเก็บรักษาชิ้นเนื้อในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เพื่อชะลอการเน่าตาย (autolysis) ของชิ้นเนื้อ แต่ไม่ควรเก็บชิ้นเนื้อในตู้เย็นเกินกว่า 16 ชั่วโมง

หมายเหตุ ในกรณีที่ชิ้นเนื้อหลายตำแหน่ง หรือมีการตัดแยก (เช่น separate adnexa) ต้องแยกภาชนะบรรจุและติดฉลากระบุตำแหน่งกำกับด้วย

1.2 การส่ง peritoneal washing ควรมีปริมาณไม่น้อยกว่า 50 มิลลิลิตร และนำส่งห้องปฏิบัติการทันทีเพื่อการเตรียมสไลด์ทางเซลล์วิทยา ในกรณีที่ไม่สามารถนำส่งได้ทันที สามารถเก็บรักษาในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เช่นเดียวกับการเก็บชิ้นเนื้อ

### 2. การตัดเปิดชิ้นเนื้อ (ผู้ตัดเปิดชิ้นเนื้ออาจเป็นแพทย์ผู้ผ่าตัดหรือพยาธิแพทย์)

2.1 ชิ้นเนื้อขนาดเล็ก หรือ รังไข่ขนาดปกติ หรือ ถุงน้ำที่มีผนังบางที่ไม่สงสัยเป็นเนื้องอกกลุ่มมะเร็ง อาจไม่จำเป็นต้องตัดเปิดชิ้นเนื้อก่อนการแช่ใน formalin

2.2 ชิ้นเนื้อที่สงสัยเป็นเนื้องอกกลุ่มมะเร็ง หรือ เนื้องอกขนาดใหญ่ ควรตัดเปิดเพื่อการตรวจวินิจฉัยเบื้องต้นในระหว่างการผ่าตัด และเพื่อให้มีน้ำยา formalin สามารถแทรกเข้าตริงสภาพได้ทั่วถึง ให้ตัดผ่าครึ่งตามแนวที่กว้างที่สุดเพียงครั้งเดียวโดยไม่ให้ชิ้นเนื้อขาดจากกัน กรณีที่ก้อนมีขนาดใหญ่มาก อาจตัดอีกหนึ่งครึ่งในแนวขนานกับการตัดครั้งแรก และหลีกเลี่ยงการตัดผ่านกลางรอยโรคใด ๆ ที่ผิวนอก (เช่น rupture site, tumor seeding, implant) เนื่องจากรอยตัดอาจรบกวนการตรวจทางพยาธิวิทยา

3. ข้อมูลที่จำเป็นต้องใช้ประกอบการตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ได้แก่
  - 3.1 ข้อมูลสำคัญทางคลินิกของผู้ป่วยโดยเฉพาะ อายุ ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต ประวัติการเป็นเนื้องอกของอวัยวะใดๆ ก่อนการผ่าตัดครั้งปัจจุบัน และผล tumor marker (เช่น CA125, HE4, AFP, HCG เป็นต้น)
  - 3.2 อวัยวะที่ส่งตรวจทั้งหมด
  - 3.3 สิ่งตรวจพบในช่องท้องระหว่างการผ่าตัด ลักษณะและตำแหน่งของรอยโรค โดยเฉพาะข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะของฟิวเนอกของรังไข่ (เช่น rupture site, tumor seeding, implant)
  - 3.4 ลักษณะหน้าตัดและ cystic content (ถ้ามี)

### SPECIMEN HANDLING / GROSS EXAMINATION / SECTION FOR HISTOLOGY:

1. ข้อมูลจากการตรวจชิ้นเนื้อด้วยตาเปล่าที่เป็นประโยชน์ต่อการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ได้แก่

- 1.1 การตรวจยืนยันว่าสิ่งส่งตรวจประกอบด้วยอวัยวะตามที่แพทย์ผู้ผ่าตัดระบุอย่างครบถ้วนหรือไม่ และตรวจให้ทราบว่าตำแหน่งที่แท้จริงของรอยโรคเป็นรังไข่ หรือ เป็นส่วนใดของปีกมดลูก หากรอยโรคอยู่ที่รังไข่ รอยโรคนั้นเกิดขึ้นที่ส่วนใดของรังไข่ (cortex หรือ medulla หรือ hilus) หรือ ไม่สามารถระบุได้เนื่องจากเนื้องอกแทนที่เนื้อรังไข่ปกติไปทั้งหมดหรือเกือบทั้งหมด
- 1.2 ขนาดของรังไข่ หรือ เนื้องอก (ความกว้าง ความยาว และ ความหนา) อย่างน้อยจะต้องบันทึกขนาดของด้านที่กว้างที่สุดของรังไข่หรือเนื้องอก เพื่อประกอบการเลือกจำนวนตัวอย่างชิ้นเนื้อ (section) สำหรับตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์
- 1.3 ลักษณะของฟิวเนอกของรังไข่หรือเนื้องอก เช่น ฟิวเรียบ มีรอยแตกทะเลหรือฉีกขาด มีพังผืดยึดติด (adhesion) มีการเจริญหรือ การลุกลามของเนื้องอก เป็นต้น การตรวจชิ้นเนื้อในสภาพสดอาจจะพบรายละเอียดที่ชัดเจนกว่าชิ้นเนื้อที่ดองแล้ว ควรบันทึกความผิดปกติที่ตรวจพบ ควรตรวจอย่างนุ่มนวล หลีกเลี่ยงการฉีกฟิวเพื่อลดการทำลายเยื่อบุฟิวรังไข่ด้านนอก ป้ายหมึก (ink) บน outer surface โดยเฉพาะบริเวณที่ไม่เรียบ (irregular)
- 1.4 ลักษณะหน้าตัดของเนื้องอกที่ตรวจพบด้วยตาเปล่าของเนื้องอกรังไข่ที่สำคัญ ได้แก่
  - 1.4.1 Cyst
    - จำนวนช่อง ได้แก่ unilocular / paucilocular/ multilocular/ spongy appearance เนื้องอกที่มีหลายช่องควรเปิดตรวจดูทุกช่องเพื่อให้มั่นใจว่ามี solid tissue หรือไม่

- inner surface ของช่อง มีลักษณะเรียบ/ ขรุขระ / papillary structure / mural nodule
- ความหนาของผนังช่อง
- ลักษณะของ content เช่น เป็น clear/ jelly-like / gelatinous content / sebaceous material/ เลือดเก่า เป็นต้น

1.4.2 Papillary structure เช่น coarse edematous / gelatinous papillae / fine papillae เป็นต้น

1.4.3 Solid tissue ควรบันทึกลักษณะของ solid tissue เช่น สีและลักษณะหน้าตัดของเนื้อ (homogeneous/ variegated) ในแต่ละบริเวณ ความแข็งหรือนิ่มเมื่อคลำ (consistency) เป็นต้น

1.4.4 Necrosis และ hemorrhage

1.5 ความผิดปกติที่อวัยวะอื่นของระบบสืบพันธุ์สตรี และเนื้อเยื่อในช่องท้องที่ผ่าตัดออกมาพร้อมกัน ควรตรวจและบันทึกลักษณะ serosa อย่างละเอียด โดยเฉพาะ nodule หรือ adhesion ซึ่งอาจเป็นเนื้องอกที่กระจายอยู่นอกรังไข่ หรือ non-neoplastic peritoneal lesions

1.6 ความผิดปกติของชิ้นเนื้อจากระบบอวัยวะอื่น ที่อาจผ่าตัดออกมาพร้อมกัน เช่น เนื้องอกลำไส้ที่มี growth pattern ของเนื้องอกเข้าได้กับ primary tumor หรือ metastasis เป็นต้น

## 2. การเลือกตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อของรังไข่

การเลือกตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อ (tissue sampling) ที่เป็นตัวแทนของรอยโรคเพื่อการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ จำเป็นต้องมีพื้นฐานมาจากการตรวจชิ้นเนื้อด้วยตาเปล่าที่ละเอียดถี่ถ้วน ความผิดพลาดในการเลือกตัดชิ้นเนื้อมีส่วนทำให้การวินิจฉัยไม่ถูกต้อง เนื่องจากสิ่งที่ตรวจพบจากกล้องจุลทรรศน์ไม่ได้เป็นตัวแทนที่แท้จริงของ รอยโรค การตัดชิ้นเนื้อควรเลือกบริเวณที่มีความแตกต่างกัน หรือ ไม่ติดต่อกัน

### 2.1 การตัดชิ้นเนื้อจากรังไข่ที่ไม่มีเนื้องอก และมีขนาดไม่โตมาก

ควรตัดรังไข่ให้ได้ section ที่ผ่านส่วน cortex, medulla และ hilum อาจตัดแบ่งครึ่งตามแนวยาว หรือ ตัดตามแนวขวาง (sagittal) เป็น serial section ที่ขนานกัน หากไม่พบความผิดปกติ เลือกตัด section ที่ผ่านกึ่งกลางของรังไข่อย่างน้อย 1 ชิ้น

### 2.2 การตัดชิ้นเนื้อจากรอยโรค benign

ควรตัดชิ้นเนื้อส่ง process อย่างน้อย 4 ชิ้น โดยอาจใส่รวมในตลับเดียวได้ รอยโรคที่มีลักษณะที่ตรวจพบด้วยตาเปล่าเป็นหลายรูปแบบหรือหลายองค์ประกอบควรพิจารณาตัดชิ้นเนื้อเพิ่มขึ้นเพื่อให้ได้ตัวอย่างที่เป็นตัวแทนของรอยโรคอย่างครบถ้วน

### 2.3 การตัดชิ้นเนื้อจาก malignant tumor และ borderline epithelial tumor (low malignant potential, LMP)

พยาธิแพทย์ควรใช้วิจารณญาณในการเลือกจำนวนตัวอย่างชิ้นเนื้อ เนื่องจากจำนวนชิ้นเนื้อที่น้อยที่สุดที่พอจะใช้เป็นตัวแทนของเนื้องอกรังไข่ในการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ อาจแตกต่างกันในแต่ละราย ขึ้นอยู่กับชนิดหรือกลุ่มของเนื้องอก รวมถึงความยากง่ายในการวินิจฉัย และ ลักษณะองค์ประกอบที่ตรวจพบด้วยตาเปล่าของก้อนเนื้องอกนั้น เหมือนกันทั้งหมดหรือแตกต่างกัน เนื้องอกที่มี hemorrhagic infarction อย่างมาก เนื่องจาก torsion อาจแทบจะไม่เหลือส่วนที่ยังคงสภาพดี จึงควรตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อให้เพียงพอ

#### ตำแหน่งของการตัดชิ้นเนื้อ

1. ผิวนอกของเนื้องอก ตัดชิ้นเนื้อบริเวณ rupture/ serosal growth/ adhesion หากตรวจไม่พบความผิดปกติ ตัดชิ้นเนื้อบริเวณผิวนอกของรังไข่ที่อยู่ใกล้เนื้องอกมากที่สุด ควรทาสีที่ผิวนอกตรงบริเวณที่เป็น rupture/ serosal growth/ adhesion
2. Hilar tissue
3. องค์ประกอบต่างๆ ของเนื้องอกตามที่ตรวจพบด้วยตาเปล่า
4. ควรเลือกตัดชิ้นเนื้อในส่วนที่มีลักษณะคล้ายเนื้องอก benign และส่วนของรังไข่ปกติที่เหลืออยู่ด้วย ชิ้นเนื้อเหล่านี้อาจให้ข้อมูลเกี่ยวกับรอยโรคที่เป็นปัจจัยเสี่ยงหรือรอยโรคต้นกำเนิดของมะเร็ง

#### จำนวนตัวอย่างชิ้นเนื้อที่ตัด

จำนวนตัวอย่างชิ้นเนื้อที่ถือว่าเพียงพอตามมาตรฐานเชิงวิชาการสากล คือ อย่างน้อย 1 ชิ้น ต่อทุก 1 ซม.ของขนาดเนื้องอก

อย่างไรก็ตาม เนื้องอกชนิดที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้เป็นกรณีที่พยาธิแพทย์ควรให้ความสำคัญต่อการตรวจชิ้นเนื้อด้วยตาเปล่าและการเลือกตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อเป็นพิเศษ ทั้งนี้ควรมีจำนวนตัวอย่างชิ้นเนื้อเพียงพอ เนื่องจากเนื้องอกมักจะมีระดับของ proliferation และความร้ายแรง ในแต่ละบริเวณแตกต่างกัน หรือ มีองค์ประกอบหลายชนิดที่มีพยากรณ์โรคแตกต่างกัน ความถูกต้องของการวินิจฉัยจึงขึ้นอยู่กับคุณภาพและจำนวนของตัวอย่างชิ้นเนื้อ

#### เนื้องอกเหล่านี้ ได้แก่

1. เนื้องอกกลุ่ม borderline epithelial tumor (low malignant potential, LMP) โดยเฉพาะเนื้องอกชนิด mucinous ซึ่งมักจะคาดเดาระดับความรุนแรงของเนื้องอกได้ยากในการตรวจด้วยตาเปล่า
2. เนื้องอกกลุ่ม teratoma ที่มีองค์ประกอบเด่นเป็น solid tissue ที่ไม่ใช่ fatty tissue
3. Malignant germ cell tumor

### 3. การตัดชิ้นเนื้อจากอวัยวะอื่นที่ได้รับพร้อมกับรังไข่

เลือกตัดชิ้นเนื้อตามวิธีการที่เป็นมาตรฐานของแต่ละอวัยวะ โดยอาจมีส่วนเพิ่มเติม ดังนี้

#### 3.1 Fallopian tube

ขั้นตอนการตรวจ fallopian tube

1. วัดขนาดของ fallopian tube (ความยาวและขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง) มี fimbriated end ติดมาด้วยหรือไม่ และ check patency ด้วย probe
2. บรรยายลักษณะผิวด้านนอก (outer surface) เช่น สี ความเรียบ adhesion หรือ cyst
3. ตัด tube ตามแนวขวาง (cross-section) คู่งที่อยู่ที่ภายใน
4. ใส่ชิ้นเนื้อ 3 section ใน 1 cassette ส่วนที่เป็น fimbriated end, mid-portion และ cornual portion ถ้ามีพยาธิสภาพอื่นควรใส่เนื้อเพิ่มใน cassette ถัดๆ ไป

ในกรณีที่เป็น borderline/malignant epithelial tumor ของ endometrium/ ovary/ peritoneum หรือเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อมะเร็งดังกล่าว ควรปฏิบัติตามแนวทางของ SEE FIM (Section and Extensively Examine the FIMbriated end of the fallopian tube) protocol มีแนวทางปฏิบัติดังนี้

- ตัด fimbriated end ที่ระยะ 1-2 เซนติเมตร และตัดตามยาวความหนา 2-3 มิลลิเมตร
- ตัด tube ที่เหลือตามแนวขวาง (cross-section) ใส่ลง cassette ทั้งหมด

#### 3.2 Uterus

หากตรวจพบเนื้องอกหรือมะเร็ง ต้องตัดชิ้นเนื้อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วน โดยเฉพาะการกระจายของมะเร็งและความลึกของ myometrial invasion เพื่อประกอบการวินิจฉัยความสัมพันธ์ระหว่าง endometrial กับ ovarian carcinoma

#### 3.3 Omentum และ peritoneum

เลือกตัดชิ้นเนื้อจากเนื้องอกที่ตรวจพบด้วยตาเปล่าอย่างน้อย 1 ชิ้น หากไม่เห็นรอยโรคที่ชัดเจน ควรสุ่มตัดชิ้นเนื้ออย่างน้อย 5 ตำแหน่ง เนื่องจากรอยโรคอาจมีขนาดเล็กและตรวจพบจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์เท่านั้น

##### 3.2.1 เนื้องอกกลุ่ม borderline epithelial tumor (low malignant potential, LMP)

ต้องประเมิน invasive หรือ non-invasive implant ของ peritoneum และ omentum อย่างละเอียด เนื่องจากรอยโรคในแต่ละบริเวณอาจมีความรุนแรงแตกต่างกัน การประเมินต้องตัดชิ้นเนื้อให้มี normal tissue ต่อเนื่องกับ implant

##### 3.3.2 Immature teratoma เพื่อแยก mature และ immature implant

#### 3.4 Lymph node

ตรวจและตัดชิ้นเนื้อของทุก lymph node ระบุจำนวนและขนาด lymph node

#### 4. การให้คำปรึกษาในระหว่างการผ่าตัด (intraoperative consultation)

การตรวจชิ้นเนื้อและให้การวินิจฉัยเบื้องต้นของเนื้องอกรังไข่ในระหว่างการผ่าตัด อาจช่วยให้แพทย์ทางนรีเวชตัดสินใจเลือกวิธีการผ่าตัดที่เหมาะสมต่อผู้ป่วย การตรวจที่สำคัญประกอบด้วย

- 4.1 การตรวจชิ้นเนื้อด้วยตาเปล่าอย่างละเอียดมีความสำคัญในการตรวจวินิจฉัย พยาธิแพทย์อาจให้การวินิจฉัยเบื้องต้นจากการตรวจด้วยตาเปล่าเพียงอย่างเดียว หรือ ทำการตรวจในข้อต่อไปเพิ่มเติม
- 4.2 การตรวจ frozen section มีส่วนช่วยวินิจฉัยแยกเนื้องอกกลุ่ม benign ออกจาก malignant หรือ borderline epithelial tumor (low malignant potential, LMP) วินิจฉัยชนิด/กลุ่มของเนื้องอกที่มีลักษณะเด่นชัด วินิจฉัยแยก metastatic tumor บางชนิด และใช้เพื่อการย้อมพิเศษบางชนิด
- 4.3 การตรวจด้วยวิธีทางเซลล์วิทยา (cytologic preparation) วิธีตรวจที่นิยม ได้แก่ scrape/imprint/ touch preparation

หมายเหตุ ในการใช้ frozen section เพื่อช่วยวินิจฉัยเนื้องอก borderline epithelial tumor (low malignant potential, LMP) พยาธิแพทย์และแพทย์ผู้ผ่าตัดควรตระหนักถึงข้อจำกัดของการตรวจ ถึงแม้ความแม่นยำของการวินิจฉัยด้วย frozen section ของเนื้องอกที่เป็นมะเร็งอย่างชัดเจน หรือ invasive carcinoma จะสูงมากกว่าร้อยละ 90 แต่ความแม่นยำของการวินิจฉัยด้วย frozen section จะลดต่ำลงมากในเนื้องอกกลุ่ม borderline epithelial tumor (low malignant potential, LMP)

#### 5. การตรวจพิเศษทางพยาธิวิทยาเกี่ยวกับเนื้องอกรังไข่

การตรวจพิเศษทางพยาธิวิทยาเป็นการตรวจที่มีค่าใช้จ่ายสูงกว่าการตรวจสไลด์ H&E อาจมีส่วนช่วยวินิจฉัยในบางกรณี ดังนั้นก่อนที่จะมีการตรวจพิเศษ พยาธิแพทย์ควรตรวจชิ้นเนื้อด้วยตาเปล่าอย่างละเอียดถี่ถ้วน และมีการเลือกตัดตัวอย่างชิ้นเนื้ออย่างเพียงพอแล้ว ในกรณีการวินิจฉัยแยกระหว่าง primary และ metastatic tumor ข้อมูลทางคลินิกและ operative findings จะช่วยการวินิจฉัยมากกว่าการตรวจพิเศษทางพยาธิวิทยา การตรวจพิเศษ เช่น

- 5.1 Histochemistry
- 5.2 Immunohistochemistry
- 5.3. Special studies เช่น DNA analysis และ genetic studies เป็นต้น

## REPORTING SYSTEM

1. Histologic type: (Appendix A)
2. Histologic grade: (Appendix B)
3. Tumor size
4. Extent of invasion including status of outer surface (surface involvement / rupture / fragmented)
5. Implants (สำหรับ serous และ seromucinous borderline tumor)
  - 5.1 Noninvasive (epithelial/ desmoplastic) implants
  - 5.2 Invasive implants
6. Size of peritoneal metastases (maximal size of metastatic focus)
7. Regional lymph nodes (ต้องระบุจำนวน node ทั้งหมด จำนวน node ที่มี metastatic tumor และ maximal size of metastatic focus)
8. Omentum
9. Other information (optional):
  - Lymph-vascular invasion
  - Treatment effect
  - Cytologic diagnosis (ascites / peritoneal washing / peritoneal smear)
  - Other associated abnormal findings and relation to ovarian tumor
  - Other prognostic factors depending on the histologic subtype
  - Special investigation
  - Comparison of the diagnoses between intraoperative consultation and final diagnosis including comments in case of discrepancy
  - Comment on the relation between previous and current diagnoses

### หมายเหตุ

ก่อนการรายงานผลทาง cytology ของ peritoneal washing ในรายที่ตรวจพบเซลล์ซึ่งสงสัยหรือจะวินิจฉัยเป็น neoplastic cells พยาธิแพทย์และนรีแพทย์ควรเปรียบเทียบผลการตรวจทาง cytology กับ histopathology เสมอ เพื่อลด over diagnosis และ treatment โดยมีข้อควรพิจารณาดังนี้

1. เซลล์จาก benign หรือ non-neoplastic condition เช่น reactive mesothelial hyperplasia จากภาวะต่างๆ เช่น endosalpingiosis/ endometriosis สามารถแสดงลักษณะต่างจาก normal mesothelial cells และได้รับการวินิจฉัยเป็น neoplastic cells

2. การตรวจทาง cytology ไม่สามารถวินิจฉัยแยกระหว่าง serous borderline tumor และ low-grade serous adenocarcinoma ดังนั้นการรายงานผลการวินิจฉัย จึงควรเป็น descriptive diagnosis เช่น positive for serous neoplastic cells (consistent with borderline tumor) เป็นต้น
3. ในกรณี borderline tumor ที่พบ neoplastic cells และรายงานผลทาง cytology เป็น positive for malignancy/adenocarcinoma พยาธิแพทย์และนรีแพทย์ต้องมีการทบทวนผลการวินิจฉัยร่วมกัน
4. การรายงานผลทาง cytology เป็น suspicious for malignancy ไม่ได้มีความหมายเทียบเท่า positive for malignancy

## เอกสารอ้างอิง

1. Scully RE, Henson DE, Nielsen ML, Ruby SG. Practice protocol for the examination of specimens removed from patients with ovarian tumors: a basis for checklists. Cancer Committee, College of American Pathologists. *Gynecol Oncol*. 1996; 63(2):276-89.
2. Russell P, Farnsworth A. Examination of the ovarian specimen. In: Russell P, Farnsworth A, editors. *Surgical pathology of the ovaries*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1997: 25-38.
3. Baker P, Oliva E. A practical approach to intraoperative consultation in gynecological pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27(3): 353-65.
4. Ratnavelu ND, Brown AP, Mallett S, Scholten RJ, Patel A, Founta C, et al. Intraoperative frozen section analysis for the diagnosis of early stage ovarian cancer in suspicious pelvic masses. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1;3: CD010360.
5. Tempfer CB, Polterauer S, Bentz EK, Reinthaller A, Hefler LA. Accuracy of intraoperative frozen section analysis in borderline tumors of the ovary: a retrospective analysis of 96 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2007;107(2):248-52.
6. Pongsuvareeyakul T, Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, Suprasert P, Siriaunkgul S. Accuracy of frozen-section diagnosis of ovarian mucinous tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(3):400-6.
7. Philips J. Intraoperative cytological diagnosis. In: Russell P, Farnsworth A, editors. *Surgical pathology of the ovaries*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1997: 643-56.
8. Khunamornpong S, Siriaunkgul S. Scrape cytology of the ovaries: Potential role in intraoperative consultation of ovarian lesions. *Diagn Cytopathol* 2003 ; 28: 28(5):250-7.
9. Stewart CJ, Brennan BA, Koay E, Naran A, Ruba S. Value of cytology in the intraoperative assessment of ovarian tumors: a review of 402 cases and comparison with frozen section diagnosis. *Cancer Cytopathol*. 2010; 25;118(3): 127-36.
10. Ziselman EM, Harkavy SE, Hogan M, West W, Atkinson B, et al. Peritoneal washing cytology: uses and diagnostic criteria in gynecologic neoplasms. *Acta Cytol*. 1984; 28(2):105-10.
11. Ravinsky E. Cytology of peritoneal washings in gynecologic patients: diagnostic criteria and pitfalls. *Acta Cytol* 1986; 30(1):8-16.
12. Rodriguez EF, Monaco SE, Khalbuss W, Austin RM, Pantanowitz L. Abdominopelvic washings: A comprehensive review. *Cytojournal* 2013; 24;10:7.
13. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon; IARC: 2014.
14. Kaspar HG, Crum CP. The utility of immunohistochemistry in the differential diagnosis of gynecologic disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(1):39-54.

## Appendix A: WHO Classification 2014

Tumors of the ovary

## - Epithelial tumors

- Serous tumors
  - Benign
  - Borderline
    - Serous borderline tumor / Atypical proliferative serous tumor
    - Serous borderline tumor — micropapillary variant / Non-invasive low-grade serous carcinoma
  - Malignant
    - Low-grade serous carcinoma
    - High- grade serous carcinoma
- Mucinous tumors
  - Benign
  - Borderline
    - Mucinous borderline tumor / Atypical proliferative mucinous tumor
  - Malignant
    - Mucinous carcinoma
- Endometrioid tumors
  - Benign
  - Borderline
    - Endometrioid borderline tumor / Atypical proliferative endometrioid tumor
  - Malignant
    - Endometrioid carcinoma
- Clear cell tumors
  - Benign
  - Borderline
    - Clear cell borderline tumor / Atypical proliferative clear cell tumor
  - Malignant
    - Clear cell carcinoma

- Brenner tumors
  - Benign
  - Borderline
    - Borderline Brenner tumor / Atypical proliferative Brenner tumor
  - Malignant
    - Malignant Brenner tumor
- Seromucinous tumors
  - Benign
  - Borderline
    - Seromucinous borderline tumor / Atypical proliferative seromucinous tumor
  - Malignant
    - Seromucinous carcinoma
- Undifferentiated carcinoma
- Mesenchymal tumors
  - Low-grade endometrioid stromal sarcoma
  - High- grade endometrioid stromal sarcoma
- Mixed epithelial and mesenchymal tumors
  - Adenosarcoma
  - Carcinosarcoma
- Sex cord-stromal tumors
  - Pure stromal tumors
    - Fibroma
    - Cellular fibroma
    - Thecoma
    - Luteinized thecoma associated with sclerosing peritonitis
    - Fibrosarcoma
    - Sclerosing stromal tumor
    - Signet-ring stromal tumor
    - Microcystic stromal tumor
    - Leydig cell tumor

- Steroid cell tumor
- Steroid cell tumor, malignant
- Pure sex cord tumors
  - Adult granulosa cell tumor
  - Juvenile granulosa cell tumor
  - Sertoli cell tumor
  - Sex cord tumor with annular tubules
- Mixed sex cord-stromal tumors
  - Sertoli-Leydig cell tumors
    - Well differentiated
    - Moderately differentiated
      - with heterologous elements
    - Poorly differentiated
      - with heterologous elements
    - Retiform
      - with heterologous elements
  - Sex cord-stromal tumors, NOS
- Germ cell tumors
  - Dysgerminoma
  - Yolk sac tumor
  - Embryonal carcinoma
  - Non-gestational choriocarcinoma
  - Mature teratoma
  - Immature teratoma
  - Mixed germ cell tumor
- Monodermal teratoma and somatic-type tumors arising from a dermoid cyst
  - Struma ovarii, benign
  - Struma ovarii, malignant
  - Carcinoid
    - Strumal carcinoid
    - Mucinous carcinoid
  - Neuroectodermal-type tumors

- Sebaceous tumors
  - Sebaceous adenoma
  - Sebaceous carcinoma
- Other rare monodermal teratomas
- Carcinomas
  - Squamous cell carcinoma
  - Others
- Germ cell — sex cord-stromal tumors
  - Gonadoblastoma, including gonadoblastoma with malignant germ cell tumor
  - Mixed germ cell-sex cord — stromal tumor, unclassified
- Miscellaneous tumors
  - Tumor of rete ovarii
    - Adenoma of rete ovarii
    - Adenocarcinoma of rete ovarii
  - Wolffian tumor
  - Small cell carcinoma, hypercalcemic type
  - Small cell carcinoma, pulmonary type
  - Wilms tumor
  - Paraganglioma
  - Solid pseudopapillary neoplasm
- Mesothelial tumors
  - Adenomatoid tumor
  - Mesothelioma
- Soft tissue tumors
  - Myxoma
  - Others
- Tumor-like lesions
- Lymphoid and myeloid tumors
  - Lymphomas
  - Plasmacytoma
  - Myeloid neoplasms
- Secondary tumors

### Tumors of the peritoneum

- Mesothelial tumors
  - Adenomatoid tumor
  - Well differentiated papillary mesothelioma
  - Malignant mesothelioma
- Epithelial tumors of Mullerian type
  - Serous borderline tumor / Atypical proliferative serous tumor
  - Low-grade serous carcinoma
  - High-grade serous carcinoma
  - Others
- Smooth muscle tumors
  - Leiomyomatosis peritonealis disseminata
- Tumor of uncertain origin
  - Desmoplastic small round cell tumor
- Miscellaneous primary tumors
  - Solitary fibrous tumor
  - Solitary fibrous tumor, malignant
  - Pelvic fibromatosis
  - Inflammatory myofibroblastic tumor
  - Calcifying fibrous tumor
  - Extra-gastrointestinal stromal tumor
  - Endometrioid stromal tumors
    - Low-grade endometrioid stromal sarcoma
    - High- grade endometrioid stromal sarcoma
- Tumor-like lesions
- Secondary tumors
  - Metastatic carcinoma
  - Low-grade mucinous neoplasm associated with pseudomyxoma peritonei
  - Metastatic sarcoma
  - Gliomatosis

### Tumors of the fallopian tube

- Epithelial tumors and cysts
  - Hydatid cyst
  - Benign epithelial tumors
  - Epithelial precursor lesion
    - Serous tubal intraepithelial carcinoma
  - Epithelial borderline tumor
    - Serous borderline tumor / Atypical proliferative serous tumor
  - Malignant epithelial tumors
    - Low-grade serous carcinoma
    - High-grade serous carcinoma
    - Endometrioid carcinoma
    - Undifferentiated carcinoma
  - Others
    - Mucinous carcinoma
    - Transitional cell carcinoma
    - Clear cell carcinoma
- Tumor-like lesions
- Mixed epithelial and mesenchymal tumors
  - Adenosarcoma
  - Carcinosarcoma
- Mesenchymal tumors
  - Leiomyoma
  - Leiomyosarcoma
  - Others
- Mesothelial tumors
  - Adenomatoid tumor
- Germ cell tumors
  - Teratoma
    - Mature
    - Immature

- Lymphoid and myeloid tumors

- Lymphomas
- Myeloid neoplasms

**Appendix B: Histologic grade**

- Serous carcinoma ใช้ two-tier system ที่แบ่งเป็น low grade และ high grade
- Endometrioid adenocarcinoma ใช้ตามหลักการใน endometrial carcinoma
- Mucinous adenocarcinoma ใช้ตามหลักการใน endocervical mucinous adenocarcinoma
- Clear cell carcinoma ถือเป็น high-grade ทุกราย
- Immature teratoma ควร grade ตามปริมาณรวม (Aggregate) ของ embryonal component (ซึ่งมักเป็น immature neuroepithelium) ในแต่ละ slide

Grade	Immature neuroepithelial tissue
I	<1 low power field in any slide
II	1-3 low power fields in any slide
III	>3 low power fields in any slide

รายนามคณะผู้จัดทำ

## รายนามคณะผู้จัดทำ หนังสือ แนวทางการตรวจวินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งรังไข่

1. คณะทำงาน
2. คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer Reviewer)
3. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านนรีเวชวิทยา (Gynecology)
4. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา (Radiotherapy)
5. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด (Chemotherapy)
6. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา (Pathology)

### คณะทำงาน

1. นายแพทย์วีรวุฒิ อิ่มสำราญ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ประธาน
2. นายแพทย์อาคม ชัยวิระวัฒน์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
3. ดร.ศุภีพร แสงกระจ่าง	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
4. ประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์	ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
5. ประธานราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์	ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
6. นายกสมาคมมะเร็งนรีเวชไทย	สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย	คณะทำงาน
7. นายกมะเร็งวิทยาสมาคม	มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
8. นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา	สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
9. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	คณะทำงาน
10. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
11. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	คณะทำงาน
12. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	คณะทำงาน
13. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	คณะทำงาน
14. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	โรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	คณะทำงาน
15. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณ ธัญบุรี	โรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณ ธัญบุรี	คณะทำงาน
16. นายแพทย์ศุภชัย เรืองแก้วมณี	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
17. นายแพทย์ศุภกร พิทักษ์การกุล	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน

18. นางสาวพรนภา จันทรวีระกุล	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
19. นางสาวอาภรณ์ สิงห์สุธรรม	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
20. นายแพทย์ปิยวัฒน์ เถาวหุตานนท์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและเลขานุการ ด้านวิชาการ
21. นายแพทย์วิษณุ ปานจันทร์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและเลขานุการ ด้านบริหารโครงการ
22. นางสุพัตรา รักเอียด	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและผู้ช่วย เลขานุการด้านบริหาร โครงการ
23. นายเฉลิมพล แก้วน้อย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ฝ่ายโสตทัศนศึกษา
24. นายพรศักดิ์ เรืองจันทร์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ฝ่ายโสตทัศนศึกษา

### คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer Reviewer)

1. แพทย์หญิงพิสมัย เจริญปัญญาวิชัย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
2. รองศาสตราจารย์นายแพทย์พีรพงศ์ อินทสร	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ชลเกียรติ ขอบประเสริฐ	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4. พันเอกนายแพทย์กษานต์ สีตลารมณ	วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
5. แพทย์หญิงชีพสุมน สุทธิพิณฑะวงศ์	ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย
6. รองศาสตราจารย์นายแพทย์สุรพันธุ์ คุณอมรพงศ์	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

### คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านนรีเวชวิทยา (Gynecology)

1. นายแพทย์วิสิทธิ์ สุภัครพงษ์กุล	โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์
2. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสฤพรพรรณ วิลัยลักษณ์	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล เบญจาทิบาล	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
4. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย เต็มรุ่งเรืองเลิศ	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
5. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงประภาพร สู่ประเสริฐ	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
6. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์อภิชัย วสุรัตน์	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
7. รองศาสตราจารย์นาวาอากาศโทนายแพทย์คมสันต์ สุวรรณฤกษ์	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัย ธรรมศาสตร์

- |   |   |
|---|---|
| 8. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์รักษาย บุษงาชาติ | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัย<br>สงขลานครินทร์ |
| 9. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุพิเชฐ ท้ายแป   | โรงพยาบาลราชวิถี                          |

### คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา (Radiotherapy)

- |                               |                                    |
|-------------------------------|------------------------------------|
| 1. นายแพทย์เพชร อติสนันท์     | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 2. นายแพทย์ภูมิพิศ ภัทรนุภาพร | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี     |
| 3. แพทย์หญิงสมวิไล มยุระสาคร  | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  |

### คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด (Chemotherapy)

- |                          |                  |
|--------------------------|------------------|
| 1. นายแพทย์เจษฎา มณีชาจร | โรงพยาบาลราชวิถี |
|--------------------------|------------------|

### คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา (Pathology)

- |   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| 1. แพทย์หญิงกอบกุล ตั้งสินมั่นคง                | ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย  |
| 2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเตือนใจ ช่วงสุนิช     | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล          |
| 3. นายแพทย์ทรงคุณ วิญญูวรรณ                     | สถาบันพยาธิวิทยา                    |
| 4. แพทย์หญิงพัชร์ ตันทีไพโรจน์                  | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  |
| 5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงพิไลวรรณ กลีบแก้ว | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น     |
| 6. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุมาลี ศิริอังกุล     | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่   |
| 7. รองศาสตราจารย์นายแพทย์มานะ ทวีวิศิษฐ์        | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  |
| 8. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงศิริวรรณ ตั้งจิตกมล   | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยนวมินทราชิน |
| 9. พันโทแพทย์หญิงสิวินีย์ เจริญธรรมรักษา        | วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า     |
| 10. แพทย์หญิงสมฤทัย ช่วงโชติ                    | สถาบันพยาธิวิทยา                    |
| 11. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุรางค์ ตริรัตน์ชาติ | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  |
| 12. นายแพทย์อนันต์ กรลักษ์ณ์                    | สถาบันมะเร็งแห่งชาติ                |
| 13. แพทย์หญิงมาลี วรรณิสสร                      | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล          |