



แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งรังไข่



สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ISBN (E-BOOK) 978-616-8322-96-3

แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งรังไข่

บรรณาธิการ

- พีรพงศ์ อินทศร
- ศุภกร พิทักษ์การกุล
- วราภรณ์ โกละกะ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งรังไข่

บรรณาธิการ

พีรพงศ์ อินทศร

ศุภกร พิทักษ์การกุล

วรางคณา โกละกะ

พิมพ์ครั้งที่

1

จำนวนหน้า

217 หน้า

จัดทำโดย

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

สถานที่ติดต่อ

กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

268/1 ถนนพระรามที่ 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี

กรุงเทพมหานคร 10400

โทรศัพท์ : 0 2202 6800 ต่อ 2236,2238

สงวนลิขสิทธิ์

ISBN (e-book) 978-616-8322-96-3



ผลงานนี้ใช้สัญญาอนุญาตของครีเอทีฟคอมมอนส์แบบ แสดงที่มา-ไม่ใช้เพื่อการค้า-อนุญาตแบบเดียวกัน 4.0

คำนำ

มะเร็งรังไข่เป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสามรองจากมะเร็งปอดและมะเร็งมดลูก ปัจจุบันความรู้และความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ ทำให้เกิดนวัตกรรมการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะความรู้เรื่องโรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับพันธุศาสตร์ และการรักษาด้วยยามุ่งเป้า

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จัดทำขึ้นเพื่อใช้เป็นข้อพิจารณาสำหรับแพทย์ทั่วไปสูติ-นรีแพทย์มะเร็งนรีแพทย์ และผู้เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ในการตรวจวินิจฉัย การรักษาที่เหมาะสม ตลอดจนดูแลผู้ป่วยในระยะสุดท้ายสำหรับผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ในบริบทของประเทศไทย โดยได้รับความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญและผู้ทรงคุณวุฒิทางด้านโรคมะเร็งรังไข่จากหลายสาขาวิชาชีพ ดังเช่น ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย สมาคมบริบาลผู้ป่วยระยะท้ายแห่งประเทศไทย และราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย

การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้อาศัยหลักฐานทางการแพทย์ที่เชื่อถือได้ในปัจจุบัน การดูแลผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ในการปฏิบัติงานจริงอาจมีการปรับเปลี่ยนตามบริบท ทรัพยากรข้อจำกัดของสถานพยาบาลที่ให้บริการ สภาพแวดล้อมทั้งความต้องการของผู้ป่วยและผู้ที่เกี่ยวข้อง แนวทางการปฏิบัตินี้มีได้มีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการดำเนินการทางกฎหมาย หรือบังคับให้แพทย์ปฏิบัติหรือยกเลิกการปฏิบัติวิธีการดูแลผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ทั้งนี้ สามารถปฏิบัติแตกต่างไปจากข้อแนะนำนี้ได้ขึ้นอยู่กับกรณีหรือสถานการณ์ที่แตกต่างออกไป คำศัพท์ทางการแพทย์ในแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้อาจมีการทับศัพท์ภาษาอังกฤษที่ใช้บ่อย เพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจได้ง่ายขึ้น

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้และคณะทำงานยินดีรับคำแนะนำต่าง ๆ ที่จะช่วยให้แนวทางนี้ได้รับการพัฒนาและปรับปรุงแก้ไข อันจะเป็นประโยชน์แก่ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ในประเทศไทยต่อไป

คุณภาพหลักฐานทางวิชาการ

Category 1 มีหลักฐานทางการแพทย์ที่สนับสนุนในระดับที่สูง และคณะกรรมการมีความเห็นเหมือนกันอย่างเป็นเอกฉันท์ว่าวิธีการรักษานั้นมีความเหมาะสม

Category 2A มีหลักฐานทางการแพทย์ที่สนับสนุนในระดับที่ต่ำกว่า และคณะกรรมการ มีความเห็นเหมือนกันอย่างเป็นเอกฉันท์ว่าวิธีการรักษานั้นมีความเหมาะสม

Category 2B มีหลักฐานทางการแพทย์ที่สนับสนุนในระดับที่ต่ำกว่า และคณะกรรมการ มีความเห็นอย่างเป็นเอกฉันท์ว่าวิธีการรักษานั้นมีความเหมาะสม

Category 3 มีหลักฐานทางการแพทย์ในระดับต่าง ๆ และส่วนใหญ่ของคณะกรรมการ มีความเห็นว่าแนวทางการปฏิบัติไม่เหมาะสม

*คำแนะนำทั้งหมดในแนวทางนี้จัดอยู่ใน category 2A ยกเว้นมีการบันทึกว่าอยู่ใน category อื่น

สารบัญ

มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว	หน้า
ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Risk factors for epithelial ovarian cancer)	2
การประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรมสำหรับมะเร็งรังไข่ (Genetic risk evaluation for ovarian cancer)	4
การผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงของมะเร็ง (Risk reducing surgery)	11
การตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ (Ovarian cancer screening)	14
มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Epithelial ovarian cancer)	15
การรักษาด้วยการผ่าตัดปฐมภูมิ (Primary surgery)	17
การรักษาแบบ Fertility sparing	22
การดูแลรักษาในกรณีที่ได้รับการผ่าตัดมาแล้วแบบไม่สมบูรณ์	24
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (Neoadjuvant chemotherapy)	25
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัด (Adjuvant treatment)	32
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมแบบ Maintenance	40
การตรวจติดตามผู้ป่วยหลังการรักษา (Monitoring and surveillance)	49
การรักษาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวในกลุ่ม Platinum sensitive	52
การรักษาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวในกลุ่ม Platinum-Resistant/Refractory	56
มะเร็งรังไข่ชนิด Germ cell	60
ธรรมชาติของโรค	61
การรักษามะเร็งรังไข่ชนิด Germ cell	62
การรักษาการกลับเป็นซ้ำ	65
มะเร็งรังไข่ชนิด Sex cord-stromal	68
ธรรมชาติของโรค	69
การรักษามะเร็งรังไข่ชนิด Sex cord-stromal	69
การรักษาการกลับเป็นซ้ำ	70
เนื้องอกรังไข่ชนิด Borderline ovarian tumor	73
ธรรมชาติของโรค	74
การรักษาเนื้องอกรังไข่ชนิด Borderline ovarian tumor	74
การรักษาการกลับเป็นซ้ำ	77

เบ็ดเตล็ด	81
การรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะสุดท้าย	82
การรักษาด้วยวิธี Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)	96
การตรวจด้วยวิธี Histopathology/immunohistochemistry/molecular study	99
การรักษาเฉพาะบุคคลในมะเร็งรังไข่ (Personalized treatment in epithelial ovarian cancer)	107
ภาคผนวก	144
ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด	145
ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากเคมีบำบัด (Chemotherapy-induced neutropenia)	146
อาการคลื่นไส้อาเจียน (Nausea and vomiting)	155
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Drug reactions)	162
ผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดแต่ละชนิดที่พบบ่อย	167
พยาธิวิทยาของมะเร็งรังไข่	170
พยาธิวิทยาและพันธุศาสตร์ของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Epithelial ovarian cancer pathology and genetics)	171
พยาธิวิทยาของมะเร็งรังไข่ชนิด germ cell tumors	184
พยาธิวิทยาของมะเร็งรังไข่ชนิด Sex cord-stromal tumors	192
พยาธิวิทยาของเนื้องอกรังไข่ชนิด Borderline ovarian tumors	204
รายนามคำสั่งคณะกรรมการ	211



มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว

Epithelial Ovarian Cancer



ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Risk factors for epithelial ovarian cancer)

1. ปัจจัยเสี่ยงด้านการเจริญพันธุ์ (Reproductive risk factor)

สตรีที่มีรอบตกไข่มาก ได้แก่ ประวัติการมีประจำเดือนเร็วกว่าอายุ 12 ปี และหมดประจำเดือนช้ากว่าอายุ 52 ปี ภาวะไม่มีบุตร โดยทุก ๆ 1 ปีที่มีรอบตกไข่สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวเพิ่มขึ้นร้อยละ 7⁽¹⁾ ในขณะที่การตั้งครรภ์อย่างน้อยหนึ่งครั้ง การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด และ/หรือการเลี้ยงบุตรด้วยนมมารดาลดความเสี่ยงในการเกิดโรคได้ร้อยละ 30-60⁽²⁻⁵⁾

2. พันธุกรรม

สตรีที่มีประวัติครอบครัวญาติสายตรงลำดับที่ 1 เป็นมะเร็งรังไข่หนึ่งคนพบมีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวประมาณร้อยละ 5 ในขณะที่สตรีที่มีประวัติครอบครัวญาติสายตรงลำดับที่ 2 เป็นมะเร็งรังไข่หนึ่งคนพบมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวประมาณร้อยละ 3.5⁽⁶⁾ อย่างไรก็ตามสตรีที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มอาการมะเร็งทางพันธุกรรม ได้แก่ hereditary breast and ovarian cancer syndrome และ hereditary nonpolyposis colorectal cancer พบว่ามีความเสี่ยงสูงกว่าสตรีที่มีประวัติครอบครัวเพียงอย่างเดียวเป็นอย่างมาก โดยพบค่าความเสี่ยงตลอดชีวิตเป็นร้อยละ 13-58 และ 3-14 ตามลำดับ โดยมากมักพบในสตรีที่อายุน้อย⁽⁷⁻⁹⁾

3. โรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่

เพิ่มความเสี่ยงมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวบางชนิด ได้แก่ clear cell carcinoma และ endometrioid adenocarcinoma⁽¹⁰⁾



เอกสารอ้างอิง

1. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Br J Cancer*. 2011;105:1436-42.
2. Li DP, Du C, Zhang ZM, Li GX, Yu AF, Wang X, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4829-37.
3. Huang Z, Gao Y, Wen W, Li H, Zheng W, Shu XO, et al. Contraceptive methods and ovarian cancer risk among Chinese women: a report from the Shanghai women's health study. *Int J Cancer* 2015;137:607-14.
4. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:580 e581-580 e589.
5. Sung HK, Ma SH, Choi JY, Hwang Y, Ahn C, Kim BG, et al. The effect of breastfeeding duration and parity on the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Public Health*. 2016;49:349-66.
6. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy?. *Obstet Gynecol*. 1992;80(4):700-7.
7. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan B, Rosen B, Huzarski T, Moller P, et al. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol* 2018;150:85-91.
8. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, Gutin A, Allen B, Hartman AR, et al. Breast and ovarian cancer penetrance estimates derived from germline multiple-gene sequencing results in women. *JCO Precision Oncology* 2017;1:1-12.
9. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317:2402-16.
10. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012;13:385-94.



การประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรมสำหรับมะเร็งรังไข่ (Genetic Risk Evaluation for Ovarian Cancer)

• ข้อบ่งชี้สำหรับการประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรม⁽¹⁾

ผู้ป่วยหรือสมาชิกในครอบครัวควรได้รับการประเมินความเสี่ยง (หรือส่งปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งพันธุกรรม) เมื่อมีลักษณะเข้าได้กับข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้

1. ผู้ป่วยเป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้ม
2. ผู้ป่วยที่ตรวจพบ pathogenic หรือ likely pathogenic variants ของยีนก่อมะเร็งพันธุกรรมจากการตรวจชิ้นเนื้อมะเร็ง รวมถึงการตรวจ homologous recombination deficiency (HRD)
3. ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวพบ pathogenic หรือ likely pathogenic variants ของยีนก่อมะเร็งพันธุกรรม
4. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุน้อยกว่า 50 ปี หรือเป็นมะเร็งเต้านมชนิด triple negative หรือเป็นมะเร็งเต้านมทั้งสองข้าง
5. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีญาติเป็นมะเร็งเต้านมตั้งแต่ 2 คนขึ้นไป
6. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีญาติใกล้ชิด [หมายถึงญาติลำดับชั้นที่ 1 ถึง 3 (first degree to third degree relatives)] มีประวัติอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ มะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 50 ปี, มะเร็งเต้านมในผู้ชาย, มะเร็งรังไข่, มะเร็งตับอ่อน, มะเร็งต่อมลูกหมากที่มี Gleason score ตั้งแต่ 7 ขึ้นไป หรือเป็นระยะแพร่กระจาย
7. สมาชิกครอบครัวที่มีประวัติครอบครัวที่เป็นมะเร็งตับอ่อน หรือมะเร็งต่อมลูกหมากชนิดแพร่กระจายหรือเข้าได้กับข้อใดข้อหนึ่งข้างต้น

• แนวทางการประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรม^(2,3)

อาจปฏิบัติโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางพันธุศาสตร์, แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคมะเร็ง, แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งนรีเวชหรือศัลยแพทย์โรคมะเร็ง, พยาบาลดูแลผู้ป่วยมะเร็ง หรือบุคลากรทางการแพทย์ซึ่งมีความเชี่ยวชาญและประสบการณ์ด้านมะเร็งพันธุกรรม หรือด้านการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์

1. ประเมินความรู้ความเข้าใจพื้นฐานของผู้ป่วย และ/หรือสมาชิกในครอบครัวเกี่ยวกับโรค, ปัจจัยทางพันธุกรรมของมะเร็ง, จุดประสงค์ของการประเมินความเสี่ยงรวมถึงประโยชน์ ความเสี่ยง และข้อจำกัดของการตรวจทางพันธุกรรม
2. ชักประวัติเพื่อให้ได้รายละเอียดดังนี้ ประวัติครอบครัว เพื่อวาดแผนภูมิครอบครัวหรือพงศาวลี (pedigree), รายละเอียดความเจ็บป่วยของสมาชิกในครอบครัว รวมถึงอายุเมื่อวินิจฉัย, ประวัติการตรวจรักษาที่ได้รับ รวมถึงผลการตรวจดังกล่าว



3. ตรวจร่างกายมุ่งเน้นเฉพาะจุด ได้แก่ การตรวจเต้านม, การคลำไทรอยด์ การวัดขนาดศีรษะ, การตรวจผิวหนังและเยื่อช่องปาก
4. ให้คำปรึกษาแนะนำก่อนการส่งตรวจทางพันธุกรรม (pre-test genetic counseling) ซึ่งประกอบด้วยความรู้พื้นฐานและความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งพันธุกรรม และวางแผนเตรียมผู้ป่วยในการดูแลรักษาขั้นต่อไปเมื่อทราบผลการตรวจ โดยเฉพาะในกรณีที่ตรวจพบ pathogenic/likely pathogenic variants หรือ variants of undetermined significance (VUS)
5. เลือกการตรวจทางพันธุกรรมที่เหมาะสม⁽⁴⁾ มีข้อพิจารณา ดังนี้
 - 5.1 การตรวจทางพันธุกรรมครั้งแรก ควรเลือกตรวจผู้ป่วยหรือสมาชิกครอบครัวเพียงรายเดียวก่อน โดยเลือกตรวจผู้ที่มีโอกาสตรวจพบ pathogenic/likely pathogenic variants สูงที่สุด เช่น ผู้ป่วยมะเร็ง หรือสมาชิกครอบครัวซึ่งมีประวัติเป็นมะเร็ง กรณีที่ครอบครัวมีผู้เป็นมะเร็งมากกว่า 1 ราย ควรเลือกตรวจผู้ที่เป็นมะเร็งอายุน้อยที่สุด, ผู้ที่เป็นมะเร็งมากกว่า 1 อวัยวะหรือเป็นทั้งสองข้าง, ผู้ที่มีบิดาหรือมารดาเป็นมะเร็งร่วมด้วยก่อน ถ้าไม่สามารถตรวจสมาชิกครอบครัวที่มีประวัติเป็นมะเร็งได้ควรเลือกตรวจ first degree relatives ของผู้ที่มีประวัติเป็นมะเร็ง
 - 5.2 เลือกส่งตรวจทางพันธุกรรมกับห้องปฏิบัติการที่เชื่อถือได้หรือได้รับการรับรองมาตรฐาน⁽⁵⁾
 - 5.3 ไม่ควรส่งตรวจสมาชิกครอบครัวที่ไม่เป็นโรคและอายุน้อยกว่า 18 ปี⁽⁶⁾
 - 5.4 ผู้ที่มีประวัติได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกมาก่อนควรหลีกเลี่ยงการตรวจทางพันธุกรรมจากเลือดและการตรวจจากเซลล์เยื่อบุกระพุ้งแก้ม (buccal cells) เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจากเซลล์ผู้บริจาคไขกระดูก แนะนำให้ตรวจจากเซลล์ fibroblast เพาะเลี้ยงที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อผิวหนัง
 - 5.5 ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวหรือมีลักษณะทางคลินิกที่อาจเข้าได้กับภาวะมะเร็งพันธุกรรม แต่การตรวจทางพันธุกรรมไม่พบความผิดปกติ หรือพบ VUS ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางพันธุศาสตร์เพื่อร่วมประเมิน
 - 5.6 ผู้ป่วยหรือสมาชิกในครอบครัวซึ่งวางแผนการมีบุตรจำเป็นต้องได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับทางเลือกเพื่อเลี่ยงการมีบุตรเป็นโรค เช่น การตรวจวินิจฉัยตัวอ่อนก่อนตั้งครรภ์หรือก่อนคลอด (preimplantation or prenatal diagnosis)
6. แปลผลการตรวจทางพันธุกรรม โดยคำนึงถึงประวัติและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยและสมาชิกครอบครัว
7. ให้คำปรึกษาแนะนำหลังทราบผลการตรวจ (post-test genetic counseling) ซึ่งประกอบด้วย การแจ้งผลตรวจ, ความสำคัญและผลกระทบต่อแผนการรักษา, ป้องกันและติดตามผล, การตรวจคัดกรองหรือตรวจทางพันธุกรรมเพิ่มเติมสำหรับสมาชิกในครอบครัวรวมถึงการแนะนำแหล่งข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับโรคที่เหมาะสม



- การเลือกชนิดสิ่งส่งตรวจสำหรับการตรวจทางพันธุกรรม

การตรวจทางพันธุกรรมสำหรับมะเร็งรังไข่มีจุดประสงค์ 2 ประการ ได้แก่

1. การตรวจเพื่อค้นหาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่หรือสมาชิกในครอบครัวที่เป็นโรคมะเร็งพันธุกรรม (hereditary cancer syndrome) ตามแนวทางการประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรมซึ่งผู้ป่วยมะเร็งพันธุกรรมจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ และ/หรืออวัยวะอื่นรวมถึงความเสี่ยงในการถ่ายทอดโรคในครอบครัว นอกจากนี้ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1/2* อาจได้ประโยชน์จากยากลุ่ม PARP inhibitor⁽⁷⁾ การตรวจนี้ควรทำจากเลือดหรือเซลล์เยื่อบุกระพุ้งแก้ม (germline mutation testing) ยกเว้นในผู้ที่มีประวัติได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือมีเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำมากควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางพันธุศาสตร์
2. การตรวจเพื่อค้นหาการกลายพันธุ์ของยีนก่อมะเร็งหรือภาวะ HRD ซึ่งอาจเป็นข้อบ่งชี้ของการเลือกใช้ยาต้านมะเร็ง (somatic mutation testing) เช่น PARP inhibitor การตรวจนี้มักทำจากชิ้นเนื้อมะเร็งโดยตรงในผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1/2* หรือยีนอื่นที่สัมพันธ์กับโรคมะเร็งพันธุกรรมจากชิ้นเนื้อมะเร็งควรได้รับการตรวจหามะเร็งพันธุกรรมจากเลือดซ้ำตามข้อ 1 เสมอ

- ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1/2*⁽⁸⁾ (เมื่อมีข้อใดข้อหนึ่งดังนี้)

1. ผู้ป่วยหรือสมาชิกในครอบครัวซึ่งมีประวัติสมาชิกครอบครัวตรวจพบ pathogenic/likely pathogenic variants ของยีน *BRCA1/2*
2. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว
3. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยอย่างใดอย่างหนึ่งดังนี้ มะเร็งเต้านมเพศชาย, มะเร็งเต้านมทั้งสองข้าง, มะเร็งตับอ่อน, มะเร็งต่อมลูกหมากชนิดแพร่กระจาย หรือมี Gleason score มากกว่า 7
4. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมและมีลักษณะทางคลินิกอย่างใดอย่างหนึ่ง ดังนี้
 - a. อายุเมื่อแรกวินิจฉัยไม่เกิน 50 ปี
 - b. เป็นมะเร็งเต้านมชนิด triple negative
 - c. มีญาติใกล้ชิดอย่างน้อย 1 คนเป็นมะเร็งรังไข่, มะเร็งตับอ่อน, มะเร็งเต้านมเพศชาย, มะเร็งเต้านมอายุไม่เกิน 50 ปี หรือมะเร็งต่อมลูกหมากที่ Gleason score มากกว่า 7 หรือเป็นระยะแพร่กระจาย⁽⁹⁾
5. ผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1/2* จากชิ้นเนื้อมะเร็ง และไม่เคยตรวจหามะเร็งพันธุกรรมมาก่อน

- ข้อพิจารณาการตรวจด้วย multi-gene panel test⁽¹⁰⁾

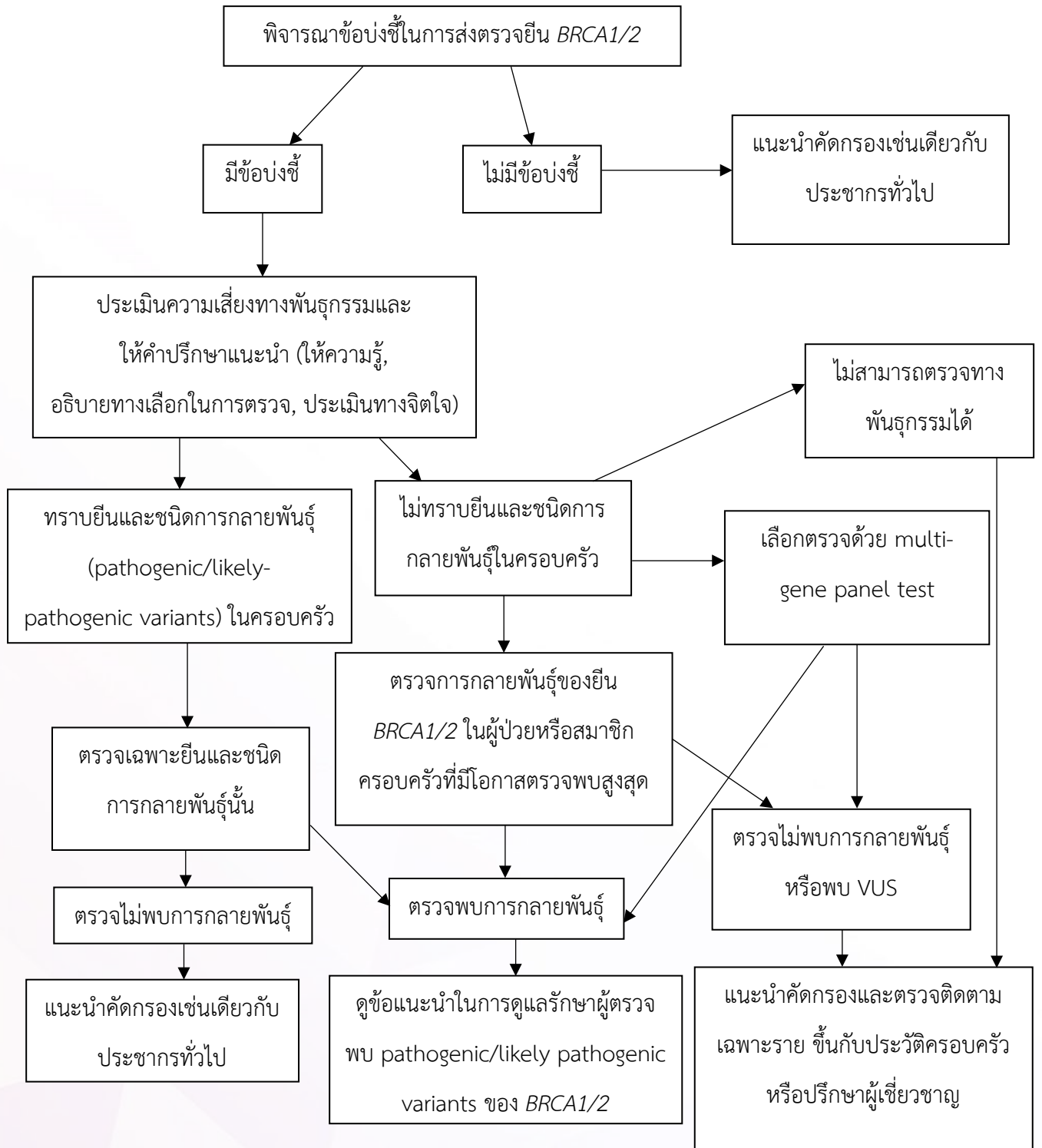
1. ความก้าวหน้าในเทคโนโลยีพันธุศาสตร์ทำให้การตรวจทางพันธุกรรมด้วย next generation sequencing แพร่หลายมากขึ้นสามารถตรวจหายีนก่อโรคได้พร้อมกันหลายยีนมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกไม่ชัดเจนว่าเข้าได้กับกลุ่มโรคมะเร็งพันธุกรรมใด หรือเป็นมะเร็งที่พบยีนก่อโรคมมากกว่า 1 ยีน



2. ผู้ป่วยหรือครอบครัวที่มีลักษณะทางคลินิกชัดเจนว่าเข้าได้กับโรคใดโรคหนึ่ง ควรเลือกตรวจหา ยีนก่อโรคนั้นก่อนเลือกตรวจด้วย multi-gene panel test
3. Multi-gene panel test อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยหรือครอบครัวที่สงสัยว่าเป็นโรคมะเร็งพันธุกรรม แต่การตรวจยีนก่อโรคนั้นไม่พบการกลายพันธุ์
4. Multi-gene panel test ของแต่ละห้องปฏิบัติการอาจมีชนิดและจำนวนยีนต่างกัน ควรตรวจสอบยีนที่ต้องการตรวจก่อนเสมอ ชุดตรวจ multi-gene panel สำหรับมะเร็งรังไข่ควรประกอบด้วยยีนดังนี้: *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PALB2*, *ATM*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D* และ Mismatch Repair Genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*)
5. ยีนหลายยีนใน multi-gene panel test เป็นยีนก่อมะเร็งที่มีอัตราการเกิดมะเร็งไม่สูงมาก (moderate life-time risk) การเกิดมะเร็งจึงอาจมีปัจจัยแวดล้อมอื่นร่วมด้วย จึงยังไม่มีข้อแนะนำในการปฏิบัติเพื่อป้องกัน หรือลดความเสี่ยงที่ชัดเจนในกรณีที่ตรวจพบ pathogenic/likely pathogenic variants
6. อัตราการตรวจพบ VUS จาก multi-gene panel test สูงกว่าการตรวจยีนก่อโรคนั้นเดี่ยวเสมอ



แผนภูมิที่ 1. แนวทางปฏิบัติการส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1/2





ข้อแนะนำในการดูแลรักษาผู้ตรวจพบ pathogenic/likely pathogenic variants ของ *BRCA1/2*⁽¹¹⁾

ผู้หญิง

1. สังเกตความผิดปกติของเต้านมด้วยตนเอง (breast awareness) ตั้งแต่อายุ 18 ปี แนะนำให้ตรวจช่วงหลังมีประจำเดือน 1 สัปดาห์ของทุกเดือน
2. ตรวจเต้านมโดยแพทย์อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง ตั้งแต่อายุ 25 ปี
3. ตรวจคัดกรองเต้านม
 - a. ตั้งแต่อายุ 25-29 ปี (เฉพาะรายที่มีประวัติมะเร็งเต้านมในครอบครัวก่อนอายุ 30 ปี) ตรวจ mammography (อาจร่วมกับ tomosynthesis) หรือ breast MRI (ถ้ามี) ทุก 1 ปี
 - b. อายุ 30-75 ปี ตรวจ mammography (อาจร่วมกับ tomosynthesis) และ breast MRI (ถ้ามี) ทุก 1 ปี
 - c. อายุมากกว่า 75 ปี การคัดกรองขึ้นกับความเหมาะสม
4. ให้ข้อมูลเกี่ยวกับ risk reducing mastectomy ซึ่งเป็นทางเลือกของการลดความเสี่ยง (ควรแนะนำถึงความเสี่ยง, โอกาสในการลดความเสี่ยง, และทางเลือกในการผ่าตัดร่วมด้วย)
5. แนะนำเกี่ยวกับประโยชน์ของ risk reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) เมื่ออายุ 35-40 ปี หรือขึ้นกับแผนการมีบุตร (ควรแนะนำถึงความเสี่ยง, โอกาสในการลดความเสี่ยง, ทางเลือกในการผ่าตัด, ปัญหาการขาดฮอร์โมนเพศร่วมด้วย) (ดูเพิ่มเติมในหัวข้อ การผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงของมะเร็ง)
6. ให้คำแนะนำเกี่ยวกับประเด็นด้านจิตใจและคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการผ่าตัด
7. ผู้ที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัดหรือเลือกไม่ผ่าตัด RRSO อาจพิจารณาตรวจ transvaginal ultrasonography (TVS) ร่วมกับตรวจสารบ่งชี้มะเร็ง CA-125 ปีละ 1 ครั้งตั้งแต่อายุ 30-35 ปี
8. ให้คำแนะนำกับสมาชิกครอบครัวในการตรวจทางพันธุกรรม

ผู้ชาย

1. สังเกตความผิดปกติของเต้านมด้วยตนเอง ตั้งแต่อายุ 35 ปี
2. ตรวจเต้านมโดยแพทย์อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง ตั้งแต่อายุ 35 ปี
3. ตรวจคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากตั้งแต่อายุ 45 ปี
4. ให้คำแนะนำกับสมาชิกครอบครัวในการตรวจทางพันธุกรรม



เอกสารอ้างอิง

1. Daly MB, Pal T, Maxwell KN, Churpek J, Kohlmann W, AlHilli Z, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(10):1000-10.
2. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL. Society of gynecologic oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2015;136(1):3-7.
3. Berliner JL, Fay AM, Cummings SA, Burnett B, Tillmanns T. NSGC practice guideline: risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. *J Genet Couns.* 2013;22(2):155-63.
4. Weitzel JN, Blazer KR, MacDonald DJ, Culver JO, Offit K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: state of the art and future directions in the era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(5):327-59.
5. Tandy-Connor S, Guiltinan J, Krempely K, LaDuca H, Reineke P, Gutierrez S, et al. False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. *genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* 2018.
6. Committee on bioethics cog, and american college of medical genetics and genomics, social, ethical, legal issues committee. ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics.* 2013;131(3):620-2.
7. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J.* 2018;379(26):2495-505.
8. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, Domchek SM, Ford JM, Hampel HL, et al. American society of clinical oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3660-7.
9. Holter S, Borgida A, Dodd A, Grant R, Semotiuk K, Hedley D, et al. Germline BRCA mutations in a large clinic-based cohort of patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3124-9.
10. Kurian AW, Ward KC, Hamilton AS, Deapen DM, Abrahamse P, Bondarenko I, et al. Uptake, results, and outcomes of germline multiple-gene sequencing after diagnosis of breast cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):1066-72.
11. Lowry KP, Lee JM, Kong CY, McMahon PM, Gilmore ME, Cott Chubiz JE, et al. Annual screening strategies in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: a comparative effectiveness analysis. *Cancer.* 2012;118(8):2021-30.



การผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงของมะเร็ง (Risk Reducing Surgery)

จากการติดตามสตรี 5,783 รายที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1/2* พบมะเร็งรังไข่ในสตรีที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ร้อยละ 4.2 และ 0.6 ตามลำดับ ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* พบมีมะเร็งของรังไข่ที่อ่อน่าไขหรือเยื่อบุช่องท้องขณะผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงของมะเร็งร้อยละ 1.5 ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 40 ปี และร้อยละ 3.8 ในกลุ่มอายุ 40-49 ปี และพบบ่อยที่สุดในช่วงอายุ 50-59 ปี ส่วนในกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA2* พบบ่อยที่สุดในช่วงอายุ 60-69 ปี⁽¹⁾ จากการศึกษาของ Gynecologic Oncology Group ในผู้ที่ได้รับการผ่าตัดดังกล่าว 966 ราย พบมะเร็งหรือ intraepithelial neoplasm ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของ *BRCA1* และ *BRCA2* ร้อยละ 4.6 และ 3.5 ตามลำดับ⁽²⁾

ในสตรีที่ตรวจพบยีน *BRCA* pathogenic/likely pathogenic variant-positive สมควรได้รับคำแนะนำให้ทำการผ่าตัดปีกมดลูกและรังไข่ทั้ง 2 ข้าง เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งรังไข่ (Risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO) จากการศึกษาแบบ meta-analysis⁽³⁾ และ multicenter observation study⁽⁴⁾ พบว่าความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งรังไข่หรืออ่อน่าไขลดลงร้อยละ 80 ภายหลังการทำ RRSO

นอกจากนี้ RRSO ยังอาจช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมได้ถึงร้อยละ 50⁽³⁾ อันอาจเนื่องมาจากการลดระดับของฮอร์โมนภายหลังการตัดรังไข่ อย่างไรก็ตามการศึกษาแบบ prospective กลับได้ผลแตกต่างกันไป

ก่อนผ่าตัดผู้ป่วยสมควรได้รับการให้คำปรึกษาแนะนำถึงความต้องการมีบุตร ความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งรังไข่ ระดับของการป้องกันมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ ความเสี่ยงจากการขาดฮอร์โมนก่อนวัยอันควร เช่น ภาวะกระดูกพรุน โรคหัวใจและหลอดเลือด การเปลี่ยนแปลงระดับสติปัญญา อาการร้อนวูบวาบ ปัญหาทางเพศ การจัดการอาการวัยทอง ผลกระทบต่อจิตใจ สังคม และคุณภาพชีวิต

แนะนำให้ทำผ่าตัดภายหลังมีบุตรเพียงพอแล้ว ในกลุ่มที่พบยีน *BRCA1* pathogenic/likely pathogenic variant สมควรทำผ่าตัดเมื่ออายุ 35-40 ปี ในกลุ่มที่พบยีน *BRCA2* pathogenic/likely pathogenic variant จะพบเกิดมะเร็งรังไข่ได้ช้ากว่า *BRCA1* โดยเฉลี่ย 8-10 ปี จึงสมควรทำผ่าตัดเมื่ออายุ 40-45 ปี⁽¹⁾ ยกเว้นในกลุ่มที่มีญาติได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งตั้งแต่อายุน้อยกว่านั้นสมควรผ่าตัดผ่านกล้องหากสามารถทำได้

ขั้นตอนการทำผ่าตัด⁽⁵⁾ เริ่มจากสำรวจช่องท้อง ผิวลำไส้ omentum ไล่ตั้ง มดลูก รังไข่และอ่อน่าไข หากพบบริเวณที่ผิดปกติให้ตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจ ล้างน้ำในช่องท้องด้วยสารละลาย normal saline 50 มิลลิลิตร ส่งตรวจตัดรังไข่และอ่อน่าไขทั้ง 2 ข้าง โดยตัดตั้งแต่ infundibulopelvic ligament ขึ้นไป 2 เซนติเมตร ตัดรังไข่และอ่อน่าไขออกจนถึง cornu รวมถึง peritoneum รอบ ๆ รังไข่และอ่อน่าไข โดยระมัดระวังให้มีการกระทบกระเทือนต่อชิ้นเนื้อให้น้อยที่สุดเพื่อป้องกันการกระจายของเซลล์ หากผ่าตัดผ่านกล้องควรนำออกโดยใช้ Endo bag



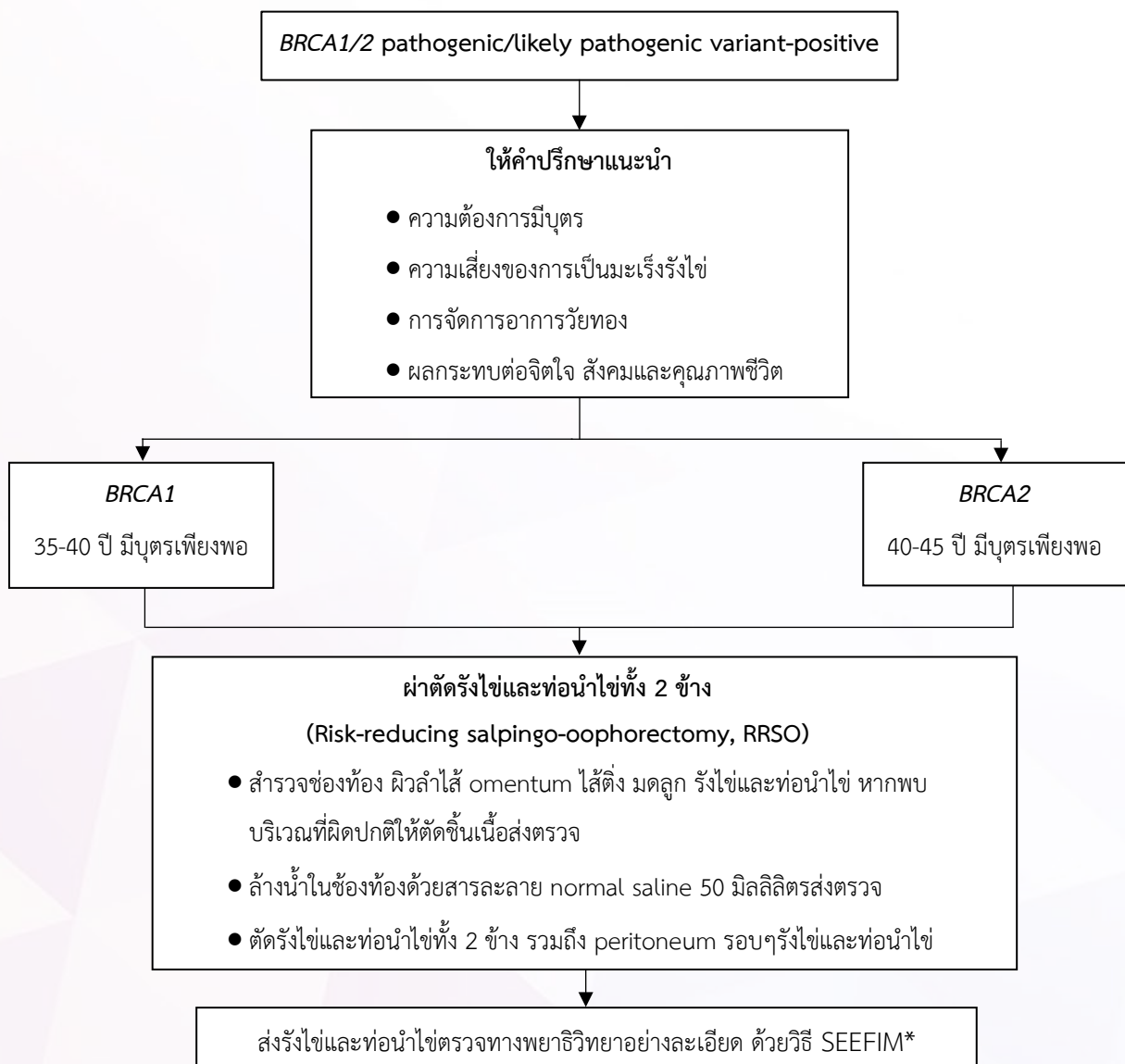
ส่งรังไข่และท่อนำไข่ตรวจทางพยาธิวิทยาอย่างละเอียด แนะนำให้ตรวจด้วยวิธี SEEFIM หากพบมะเร็งหรือ serous tubal intraepithelial carcinoma ให้ทำการรักษาตามมาตรฐานต่อไป

หลังผ่าตัดผู้ป่วยยังมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเยื่อบุช่องท้องอีกร้อยละ 1-4.3^(3,6) และมีรายงานจากการศึกษาแบบ multicenter prospective cohort พบความเสี่ยงในการพบมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกชนิด serous เพิ่มขึ้นในสตรีที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* ที่ได้ทำผ่าตัด RRSO โดยมีได้ตัดมดลูก⁽⁷⁾

ยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized control study ถึงผลการให้ฮอร์โมนทดแทนภายหลังการผ่าตัดต่อความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม

การผ่าตัดท่อนำไข่ทั้ง 2 ข้างเพียงอย่างเดียว หรือการผ่าตัดมดลูกร่วมด้วยอาจพิจารณาตามความเหมาะสมหากมีข้อบ่งชี้อื่นร่วมด้วย ปัจจุบันยังไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่าสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งรังไข่ได้จริง เนื่องจากยังเหลือรังไข่อยู่ อย่างไรก็ตามการผ่าตัดท่อนำไข่ช่วยลดการเกิดมะเร็งรังไข่ได้ร้อยละ 80 และลดอัตราการตายจากมะเร็งรังไข่ได้ร้อยละ 15 ในประเทศสหรัฐอเมริกา⁽⁸⁾ หากต้องการตัดท่อนำไข่เพียงอย่างเดียวให้ผ่าตัดคล้ายกับที่กล่าวข้างต้นโดยตัดให้หมดตั้งแต่ fimbria จนถึงจุดที่เชื่อมกับตัวมดลูก

แผนภูมิที่ 1. การผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงของมะเร็ง (Risk Reducing Surgery)



* ดูเพิ่มเติมในหัวข้อ พยาธิวิทยาของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุ

**เอกสารอ้างอิง**

1. Finch APM, Lubinski J, Moler P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;32:1547-53.
2. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, Ioffe OB, Ronnett BM, Van Le L, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo- oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG- 0199. *J Clin Oncol* 2014;32:3275-83.
3. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo- oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:80-7.
4. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008;26:1331-7.
5. Powell CB, Chen LM, McLennan J, Crawford B, Zaloudek C, Rabban JT, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical- pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:846-51.
6. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk- reducing salpingo- oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609-15.
7. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo- oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations. *JAMA Oncol* 2016;2:1434-40.
8. Khan RM, Gordhandas S, Godwin K, Stone RL, Worley MJ, Lu KH, et al. Salpingectomy for the primary prevention of ovarian cancer: A systematic review. *JAMA Surg* 2023;158:1204-1211.



การตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ (Ovarian cancer screening)

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการตรวจคัดกรองที่เหมาะสมและเป็นที่ยอมรับไม่ว่าจะเป็นการตรวจภายใน การตรวจสารบ่งชี้มะเร็ง (tumor marker) ด้วย CA-125 และการตรวจด้วย pelvic ultrasonography⁽¹⁻³⁾ ดังนั้นจึงไม่มีคำแนะนำให้ตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ในประชากรสตรีทั่วไป

การตรวจคัดกรองอาจมีประโยชน์ในสตรีที่มีความเสี่ยงสูง เช่น สตรีกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA*, มีประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออุโพธิ์ หรือมะเร็งเต้านม ในแง่ของการตรวจพบมะเร็งในระยะต้นได้มากกว่ากลุ่มประชากรปกติ อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษาใดที่ยืนยันว่า การตรวจระดับสารบ่งชี้มะเร็ง CA-125 และ pelvic ultrasonography จะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและเพิ่มการรอดชีวิตในสตรีที่มีความเสี่ยงสูงได้⁽⁴⁻⁶⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for ovarian cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2018;319:595-606.
2. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, Black A, Buys SS, Partridge E, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 years follow-up. *Gynecol Oncol* 2016;143:270-75.
3. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;5:387:945-56.
4. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, Mai PL, Brown P, Piedmonte M, et al. Early detection of ovarian cancer using the risk of ovarian cancer algorithm with frequent ca125 testing in women at increased familial risk - combined results from two screening trials. *Clin Cancer Res*. 2017;15;23:3628-37.
5. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, Manchanda R, Burnell M, Badman P, et al. Evidence of stage shift in women diagnosed with ovarian cancer during phase ii of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study. *J Clin Oncol*. 2017;1;35:1411-20.
6. Lai T, Kessel B, Ahn HJ, Terada KY. Ovarian cancer screening in menopausal females with a family history of breast or ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e41



มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Epithelial ovarian cancer)

อาการแสดงและลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวส่วนใหญ่มีอาการแสดงที่ไม่ชัดเจนและไม่จำเพาะเจาะจง อาการที่อาจสัมพันธ์ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ได้แก่ ปวดท้องหรือปวดท้องน้อย ท้องโตขึ้น แน่นท้อง อืดท้อง รับประทานอาหารได้น้อย รู้สึกอิ่มเร็วกว่าปกติ หรืออาการทางระบบทางเดินปัสสาวะ เช่น ปัสสาวะบ่อย กลั้นปัสสาวะไม่ได้ โดยอาการเหล่านี้จะสงสัยมากขึ้นเมื่อเป็นมานานน้อยกว่า 1 ปี และเป็นเวลานานกว่า 12 วันต่อเดือน⁽¹⁾

อาการแสดงและลักษณะทางคลินิกที่ตรวจพบได้ โดยที่อาจจะมีหรือไม่มีอาการแสดงดังกล่าวข้างต้น ได้แก่ คลำได้ก้อนในช่องท้องหรืออุ้งเชิงกรานจากการตรวจทางหน้าท้องหรือการตรวจภายในหรือตรวจพบน้ำในช่องท้อง (ascites) หรือตรวจพบท้องโตกว่าปกติ (abdominal distention) เป็นต้น

การซักประวัติ

1. อาการแสดง เช่น คลำได้ก้อน แน่นท้อง ท้องโต ปวดท้องหรือปวดท้องน้อย เบื่ออาหาร รับประทานอาหารได้น้อย อิ่มเร็ว อาการจากการกดเบียด (pressure symptoms) เช่น ปัสสาวะบ่อย
2. ประวัติทางสูติกรรม ได้แก่ ประวัติการตั้งครรภ์/การแท้งบุตร ประวัติการใช้ยาคุมกำเนิด/ยาฮอร์โมน
3. ประวัติครอบครัว ประเมินความเสี่ยงด้านพันธุกรรมของโรคมะเร็งเพื่อประเมินและวางแผนส่งตรวจยีน *BRCA* mutations, Homologous recombination deficiency (HRD) สำหรับการพิจารณาการรักษาด้วยยาในกลุ่ม PARP inhibitor (PARPi)
4. การซักประวัติเพื่อประเมินความเสี่ยงการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เช่น ประวัติลิ่มเลือดอุดตันหรือโรคเลือดในครอบครัว

การตรวจวินิจฉัยและการสืบค้น^(2,3)

1. การตรวจร่างกาย (physical examination) โดยเฉพาะการตรวจหน้าท้อง (abdominal examination) การตรวจภายใน (pelvic examination) และการตรวจทางทวารหนัก (rectal examination)
2. การส่งตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) และ/หรือการตรวจด้วย Computed tomography (CT) และ/หรือการตรวจด้วย Magnetic resonance imaging (MRI) ส่วนช่องท้องหรืออุ้งเชิงกรานตามข้อบ่งชี้ (หากพิจารณาทำ CT ควรทำร่วมกับ oral/IV contrast ยกเว้นมีข้อห้ามในการใช้ร่วมกับ rectal contrast)
3. การตรวจเอกซเรย์ทรวงอก (CXR) หรือการส่งตรวจด้วย CT ทรวงอก (Chest CT) (พิจารณาทำ chest CT ในกรณีที่สงสัยรอยโรคระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย)
4. การตรวจเลือด ได้แก่ complete blood count (CBC), blood chemistry profile (liver function test; LFT, renal function test)
5. การส่งตรวจสารบ่งชี้มะเร็ง (tumor marker) เช่น CA-125, CA19-9, HE4 หรือตัวอื่น ๆ ตามข้อบ่งชี้



6. ตรวจประเมินสภาวะผู้ป่วย (performance status) และภาวะโภชนาการ (nutritional status)
7. การตรวจประเมินระบบทางเดินอาหาร ตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก
8. การประเมินส่งปรึกษาทางด้านสาขาวิชาเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ (Reproductive Endocrinology and Infertility, REI) ตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก
9. พิจารณาประเมินเพื่อดูแลและวางแผนการรักษา โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งนรีเวช

เอกสารอ้างอิง

1. Berek JS, Friedlander ML, Hacker NF. Epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Berek and Hacker's gynecologic oncology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021. p. 960-1089.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer (version 1.2024). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Accessed April 10, 2024.
3. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, Landolfo C, du Bois A, Chiva L, et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE consensus statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. Int J Gynecol Cancer. 2021 Jul;31(7):961-82.



การรักษาด้วยการผ่าตัดปฐมภูมิ (Primary surgery)

การผ่าตัดมีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ โดยมีเป้าหมายเพื่อการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา การลดขนาดและปริมาณรอยโรค (cytoreduction) บรรเทาอาการ และการกำหนดระยะของโรค ปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการพยากรณ์โรคและอัตราการรอดชีวิต คือ FIGO stage และปริมาณของรอยโรคที่เหลือหลังการผ่าตัด ดังนั้นการผ่าตัดที่เหมาะสม (Optimal surgery) โดยเฉพาะในมะเร็งรังไข่ระยะต้น ประกอบด้วย การสำรวจดูรอยโรคและการแพร่กระจาย การคลำ การตัดชิ้นเนื้อเยื่อช่องท้อง และการทำผ่าตัดแบบ comprehensive surgical staging ในระยะต้น ทำการผ่าตัด cytoreductive surgery (CRS) ในระยะลุกลาม หรือทำการผ่าตัด interval debulking surgery (IDS) ตามหลังการได้ neoadjuvant chemotherapy (NACT)⁽¹⁾ โดยการตรวจ frozen section ในระหว่างผ่าตัดอาจจะมีประโยชน์ในการตัดสินใจผ่าตัดบางราย

วิธีการผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะของโรคมะเร็งรังไข่ระยะต้นสามารถทำได้ทั้งการผ่าตัดเปิดหน้าท้องและการผ่าตัดผ่านกล้องขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น โรคประจำตัว จำนวนครั้งของการผ่าตัดทางหน้าท้องมาก่อน และทักษะการผ่าตัดผ่านกล้องของแพทย์ ในผู้ป่วยส่วนใหญ่แนะนำการผ่าตัดเปิดหน้าท้องด้วย vertical midline abdominal incision ส่วนการผ่าตัดผ่านกล้อง อาจพิจารณาในผู้ป่วยบางรายและบางสถานการณ์เท่านั้น เช่น early-stage disease หรือ IDS ตามหลัง NACT ในรายที่ประเมินว่าจะผ่าตัดได้ optimal surgery ที่สำคัญแพทย์ผู้ผ่าตัดควรมีประสบการณ์และความชำนาญในการผ่าตัดผ่านกล้อง ข้อพิจารณาของการผ่าตัดผ่านกล้อง คือ ไม่สามารถเห็นรอยโรคที่ได้กระบังลม ไม่สามารถคลำรอยโรค ระยะเวลาในการผ่าตัดนานกว่า และมีโอกาสเกิดการแพร่กระจายมาที่แผลผ่าตัดได้ประมาณร้อยละ 1.18⁽²⁾

การบันทึกรายงานการผ่าตัด แพทย์ผู้ผ่าตัดควรบันทึกรอยโรคในรายงานการผ่าตัดโดยละเอียดดังต่อไปนี้

1. ขอบเขตการกระจายของรอยโรคในอุ้งเชิงกรานและในช่องท้องตั้งต้นก่อนการผ่าตัด
2. ความสมบูรณ์ของการผ่าตัดว่าสามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้หมดหรือไม่ (complete or incomplete resection)
3. หากผ่าตัดได้ไม่หมดให้บันทึกตำแหน่ง จำนวน ปริมาณและขนาดรอยโรคที่เหลือ (residual disease) หลังผ่าตัดมีข้อมูลที่สนับสนุนว่าผู้ป่วยมะเร็งรังไข่จะมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าถ้าได้รับการผ่าตัดโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งรังไข่เวช ดังนั้นถ้าสงสัยว่าผู้ป่วยจะเป็นมะเร็งรังไข่ตั้งแต่ก่อนผ่าตัด การผ่าตัดนั้นสมควรกระทำโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งรังไข่เวช⁽³⁾

หลักการสำคัญในการผ่าตัด กรณีที่วินิจฉัยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อไขว้ครั้งแรก แบ่งเป็น 2 กรณี

1. มะเร็งจำกัดอยู่ที่รังไข่หรืออุ้งเชิงกราน เป้าหมายการผ่าตัด คือ การพยายามผ่าตัดรอยโรคออกทั้งหมดหรือผ่าตัดออกให้ได้มากที่สุดและประเมินรอยโรคที่มีการแพร่กระจายไปที่ช่องท้องส่วนบน และอวัยวะหลังเยื่อช่องท้องที่มองไม่เห็นด้วยตาเปล่า



2. มะเร็งลุกลามในอุ้งเชิงกรานและช่องท้องส่วนบน เป้าหมายการผ่าตัด คือ การพยายามผ่าตัดรอยโรคที่มองเห็นด้วยตาเปล่าออกให้หมดหรือให้ได้มากที่สุด โดยพยายามให้เหลือน้อยกว่า 1 เซนติเมตร ต่อจุดเพื่อให้ได้อัตรการรอดชีวิตที่สูงกว่า⁽⁴⁾

การผ่าตัดที่ควรพิจารณาทำในกรณีที่วินิจฉัยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มครั้งแรก โดยที่มะเร็งจำกัดอยู่ที่รังไข่หรืออุ้งเชิงกราน (apparent stage IA–IIA)

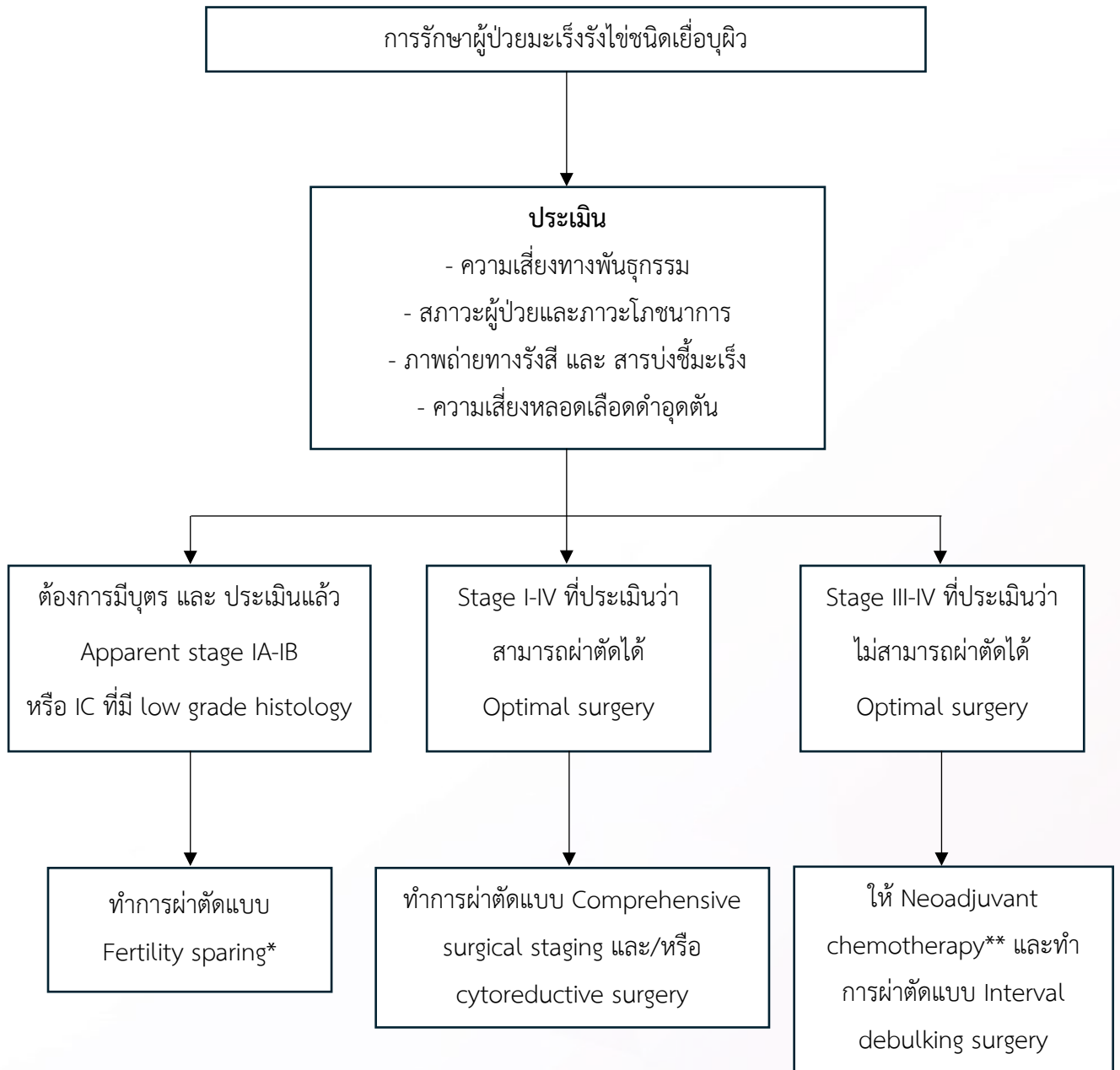
1. เก็บน้ำในช่องท้อง หรือล้างน้ำในช่องท้องส่งตรวจ cytology
2. ตรวจหารอยโรคที่เยื่อช่องท้องและตัดออก โดยเฉพาะตำแหน่งที่มีพังผืดและสงสัยการแพร่กระจาย หากไม่มีจุดที่สงสัยให้สุ่มตัดชิ้นเนื้อเยื่อช่องท้องในอุ้งเชิงกราน paracolic gutter และใต้กระบังลม (การขูดใต้กระบังลมเพื่อส่งตรวจ cytology ก็สามารทำได้)
3. ตัดมดลูกและรังไข่สองข้าง โดยพยายามไม่ให้ก้อนมะเร็งของรังไข่แตก
4. การตัดรังไข่ข้างเดียวอาจทำได้ในผู้ป่วยที่ยังต้องการมีบุตร ถ้าพิจารณาแล้วว่าสามารถทำได้อย่างปลอดภัย (early stage, borderline) (ดูเพิ่มเติมในหัวข้อการรักษาแบบ fertility sparing)
5. ทำ infracolic omentectomy
6. ตัดต่อมน้ำเหลือง para-aortic ทั้งสองข้างให้ถึงระดับ renal vein หรืออย่างน้อยถึงระดับ inferior mesenteric vessels
7. ตัดต่อมน้ำเหลือง common iliac, external iliac, hypogastric และ obturator อย่างน้อยที่อยู่เหนือ obturator nerve⁽⁵⁾
8. การผ่าตัด appendectomy แนะนำให้ทำในกรณีสงสัยหรือมีผลยืนยันว่าเป็นมะเร็งรังไข่ชนิด mucinous และมีลักษณะไส้ติ่งผิดปกติ กรณีที่ลักษณะไส้ติ่งปกติ ไม่มีข้อมูลชัดเจน แนะนำให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป

การผ่าตัดที่ควรพิจารณาทำในกรณีที่วินิจฉัยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มครั้งแรก โดยที่มะเร็งลุกลามอุ้งเชิงกรานและช่องท้องส่วนบน (stage \geq IIB)

1. เก็บน้ำในช่องท้อง หรือล้างน้ำในช่องท้องส่งตรวจทาง cytology
2. ตัด omentum ที่มีรอยโรคออกให้หมด
3. ตัดต่อมน้ำเหลืองที่โตหรือสงสัยออกให้หมด โดยไม่จำเป็นต้องตัดต่อมน้ำเหลืองที่ไม่โต⁽⁶⁾
4. การผ่าตัดที่อาจควรพิจารณาเพื่อตัดเอามะเร็งออกให้หมดเพื่อให้ได้ optimal surgery เช่น ตัดลำไส้ไส้ติ่ง กระบังลมหรือเยื่อช่องท้อง ม้าม กระเพาะปัสสาวะบางส่วน ตับบางส่วน เป็นต้น
5. ผู้ป่วยบางรายที่มีมะเร็งหลงเหลือเพียงเล็กน้อยหลังผ่าตัดอาจพิจารณาให้เคมีบำบัดในช่องท้อง (ดูเพิ่มเติมในหัวข้อ HIPEC)



แผนภูมิที่ 1. แผนภูมิ primary surgery ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อぶผิว



* ดูเพิ่มเติมในหัวข้อ Fertility sparing

** ดูเพิ่มเติมในหัวข้อ Neoadjuvant chemotherapy



FIGO staging

การกำหนดระยะของโรคมะเร็งรังไข่ในปัจจุบันอ้างอิงตาม FIGO staging system ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2014 ตามตารางที่ 1.

ตารางที่ 1. FIGO Staging for carcinoma of the ovary ,2014

Stage	Description
I	Tumor confined to the ovary.
IA	Tumor limited to one ovary (capsule intact); no tumor on surface of the ovary; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings.
IB	Tumor limited to both ovaries (capsules intact); no tumor on surface of the ovary; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings.
IC	Tumor limited to one or both ovaries, with any of the following:
IC1	Surgical spill.
IC2	Capsule ruptured before surgery or tumor on the surface of the ovary.
IC3	Malignant cells in the ascites or peritoneal washings.
II	Tumor involves one or both ovaries with pelvic extension (below pelvic brim) or primary peritoneal cancer.
IIA	Extension and/or implants on uterus and/or fallopian tubes.
IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues.
III	Tumor involves one or both ovaries or primary peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes.
IIIA1	Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven):
IIIA1(i)	Metastasis ≤ 10 mm in greatest dimension.
IIIA1(ii)	Metastasis >10 mm in greatest dimension.
IIIA2	Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes.
IIIB	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis ≤ 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
IIIC	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis >2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ).
IV	Distant metastasis excluding peritoneal metastases.
IVA	Pleural effusion with positive cytology.
IVB	Parenchymal metastases and metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity).

ที่มา: ดัดแปลงจาก Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update⁽⁷⁾

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics.



เอกสารอ้างอิง

1. Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, Lengyl E. Epithelial ovarian cancer. In: Chi DS, Berchuck A, Dizon D, editors. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2017.p. 611-705.
2. Zivanovic O, Sonoda Y, Diaz JP, Levine DA, Brown CL, Chi DS, et al. The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease. *Gynecol Oncol* 2008;111:431-7.
3. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol* 2005;99(2):447-61.
4. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009;114:26-31.
5. Whitney CW, Spirto N. Gynecologic Oncology Group surgical procedures manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2010.
6. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med* 2019;380:822-32.
7. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155 Suppl 1:61-85.



การรักษาแบบ Fertility sparing

ข้อบ่งชี้⁽¹⁻⁶⁾

1. เป็นผู้ป่วยระยะเริ่มแรกและมีความเสี่ยงต่ำ (early stage, low-grade invasive tumor, borderline, low malignant potential)
2. ผู้ป่วยต้องการดำรงความสามารถในการมีบุตร (preserve fertility)

แนวทางการดูแลรักษา⁽⁷⁾

ให้ปรึกษาโดยสหสาขาวิชาชีพ (multidisciplinary team) เช่น แพทย์เวชพันธุศาสตร์ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ ร่วมดูแลในเรื่องการมีบุตร

การผ่าตัด

ให้ทำการผ่าตัด comprehensive surgical staging โดยพิจารณา⁽⁷⁾

1. ในกรณีที่มีรอยโรคที่รังไข่ข้างเดียวพิจารณาตัดรังไข่ข้างที่มีพยาธิสภาพ โดยเก็บมดลูกและรังไข่ด้านตรงข้าม (unilateral salpingo-oophorectomy)
2. ในกรณีที่มีรอยโรคที่รังไข่ทั้งสองข้างพิจารณาผ่าตัดรังไข่ทั้งสองข้างออก (bilateral salpingo-oophorectomy) หรือตัดรังไข่ข้างเดียวที่มีพยาธิสภาพรุนแรงและเลาะรอยโรคที่มองเห็นออกจากรังไข่อีกข้าง (ovarian cystectomy) และพิจารณาเก็บมดลูก
3. กรณีรอยโรควินิจฉัยได้ยากควรพิจารณาส่งตรวจ Frozen section และทำการผ่าตัดแบบ Fertility sparing หากผลตรวจพยาธิวิทยาภายหลังพบมะเร็งรังไข่ ที่เกินข้อบ่งชี้หรือเป็นระยะลุกลาม แนะนำการผ่าตัด complete surgery ตามข้อบ่งชี้ [Level 2B]

การตรวจติดตามหลังการผ่าตัด

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ fertility sparing ให้ตรวจติดตามอย่างต่อเนื่องเหมือนผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มที่ได้รับการผ่าตัดตามมาตรฐานปกติ โดยพิจารณาตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด (transvaginal ultrasonography) หรือทางทวารหนัก (transrectal ultrasonography) ร่วมกับตรวจสารบ่งชี้มะเร็ง CA-125 หรือสารบ่งชี้มะเร็งที่สัมพันธ์กับโรคเป็นระยะ ๆ⁽⁸⁾

เมื่อผู้ป่วยมีบุตรแล้วตามแผนที่วางไว้ หากพบความเสี่ยงเรื่องความผิดปกติของสารพันธุกรรมความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรค อาจพิจารณาทำการผ่าตัดมดลูกและรังไข่อีกข้างหนึ่ง



เอกสารอ้างอิง

1. Fruscio R, Corso S, Ceppi L, Garavaglia D, Garbi A, Floriani I, et al. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann Oncol* 2013;24(1):138–44.
2. Kajiyama H, Shibata K, Suzuki S, Ino K, Nawa A, Kawai M, et al. Fertility-sparing surgery in young women with invasive epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(4):404–8.
3. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1727–32.
4. Schlaerth AC, Chi DS, Poynor EA, Barakat RR, Brown CL. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(7):1199–204.
5. Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol* 2008;110(3):345–53.
6. Gershenson DM. Fertility-sparing surgery for malignancies in women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;(34):43–7.
7. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) for ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer V. 1. 2024. National Comprehensive Cancer Network; 2024 [Available from <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453>]
8. Berek JS, Freidlander ML, Hacker NF. Epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. *Berek & Hacker’s Gynecologic Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021. p.933–1063.

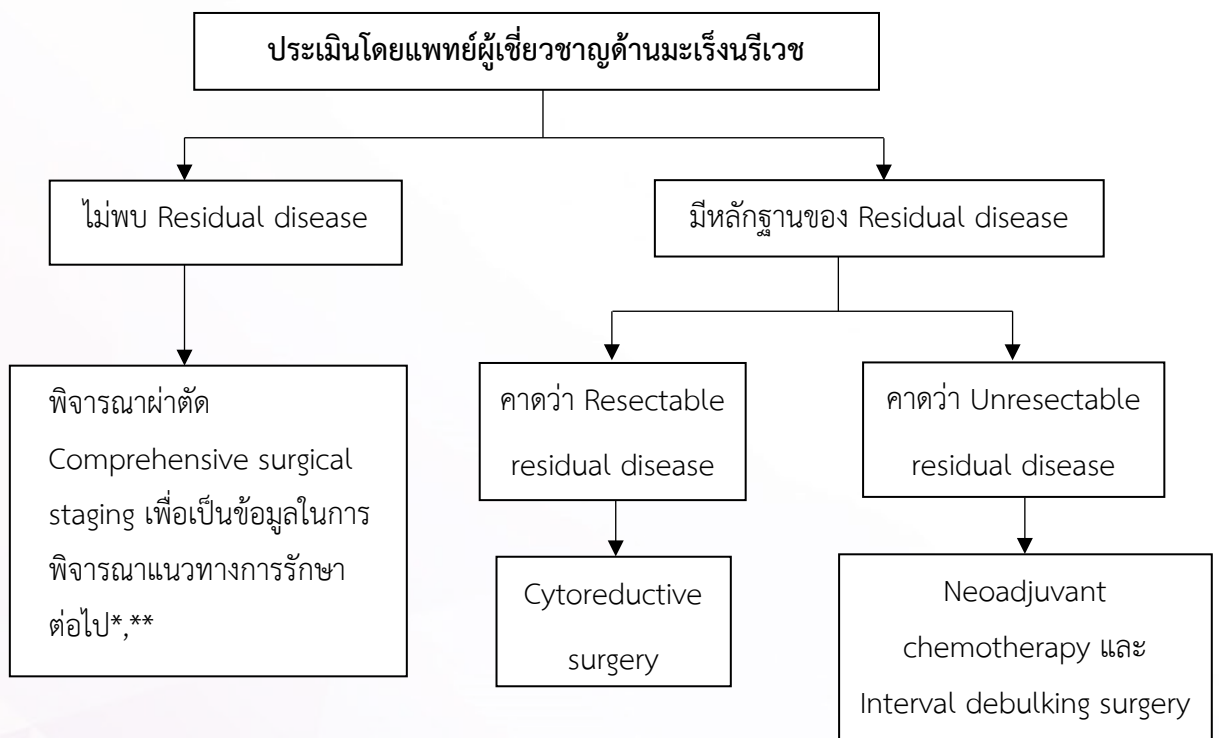


การดูแลรักษาในกรณีที่ได้รับการผ่าตัดมาแล้วแบบไม่สมบูรณ์

การสืบค้นเพิ่มเติม

- ซักประวัติครอบครัว ประวัติทางพันธุกรรมของโรคมะเร็ง ถ้ามีข้อสงสัยให้ตรวจสืบค้นเพิ่มเติมเกี่ยวกับความเสี่ยงทางพันธุกรรมของโรคมะเร็ง
- ทบทวนผลพยาธิวิทยา, ภาพถ่ายรังสีก่อนหน้า, รายงานการผ่าตัดก่อนหน้าอย่างละเอียด
- ประเมินสถานะผู้ป่วยและตรวจประเมินก่อนผ่าตัด
- ส่งตรวจ chest X-ray , transabdominal ultrasonography (TAS) หรือ transvaginal ultrasonography (TVS) และ/หรือ CT scan และ/หรือ MRI chest และ whole abdomen ถ้ามีข้อบ่งชี้
- ตรวจเลือดหาระดับค่าสารบ่งชี้มะเร็ง CA-125 หรือสารบ่งชี้มะเร็งชนิดอื่นตามข้อบ่งชี้

แผนภูมิที่ 1. การพิจารณาดูแลรักษา



* การผ่าตัด comprehensive surgical staging อาจไม่เพิ่มอัตราการรอดในผู้ป่วยที่ไม่มี residual disease แต่อาจพิจารณาทำผ่าตัดในผู้ป่วยบางรายที่อาจมีผลต่อการพิจารณาให้ adjuvant และ maintenance treatment

**แนวทางในการให้ systemic treatment ดูเพิ่มเติมในหัวข้อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัด (Adjuvant treatment)

เอกสารอ้างอิง

- NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) for Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Primary Peritoneal CancerV.1.2024. National Comprehensive Cancer Network; 2024 [Available from <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453>]



การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (Neoadjuvant chemotherapy)

การรักษาที่เป็นมาตรฐานแบบดั้งเดิมสำหรับมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะลุกลาม (advanced stage epithelial ovarian cancer) คือ การผ่าตัดปฐมภูมิเพื่อลดขนาดก้อนมะเร็งก่อน (primary debulking surgery, PDS) ก่อนแล้วจึงรักษาต่อด้วยการให้ยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) โดยมีเป้าหมายที่จะผ่าตัดเพื่อกำจัดมะเร็งออกทั้งหมดหรืออย่างน้อยให้เหลือรอยโรคมะเร็งน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 เซนติเมตร (optimal surgery)⁽¹⁾ เนื่องจากรอยโรคมะเร็งที่เหลืออยู่หลังผ่าตัด (residual tumor) เป็นหนึ่งในปัจจัยพยากรณ์โรคที่สำคัญสำหรับมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะลุกลาม⁽²⁾ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะลุกลามบางรายที่คาดว่าหากเริ่มต้นรักษาด้วย PDS จะไม่สามารถผ่าตัดให้ได้ optimal surgery หรือในผู้ป่วยที่มีภาวะหรือโรคทางอายุรกรรมที่ไม่พร้อมสำหรับการผ่าตัดควรพิจารณาการรักษาโดยให้ยาเคมีบำบัดก่อน (neoadjuvant chemotherapy, NACT)⁽³⁻⁷⁾ แล้วจึงผ่าตัดเพื่อลดขนาดก้อนมะเร็งภายหลังการให้ยาเคมีบำบัด (interval debulking surgery, IDS)

ผลการรักษาเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย primary debulking surgery และ neoadjuvant chemotherapy

ข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะลุกลามที่รักษาด้วย NACT มีระยะการรอดชีวิต (overall survival, OS) และระยะปลอดการกลับเป็นซ้ำของโรค (progression-free survival, PFS) ไม่แตกต่างจากการรักษาด้วย PDS นอกจากนี้ผู้ป่วยที่รักษาด้วย NACT ยังมีความสำเร็จในการทำให้ได้ optimal surgery มากกว่าและภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดน้อยกว่ากลุ่มที่รักษาด้วย PDS⁽³⁻⁹⁾ ดังแสดงในตารางที่ 1



ตารางที่ 1. ข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการรักษาด้วย primary debulking surgery และ neoadjuvant chemotherapy

Trial Authors Year	HR for NACT in OS (CI) p = Noninferiority margin =	PDS vs NACS			
		OS (months)	PFS (months)	Optimal surgery (%)	Grade 3 or 4 adverse events (%)
EORTC 55971 ⁽³⁾ Vergote et al 2010	0.98, 90% (0.84-1.13) p = 0.01 Noninferiority margin = 1.25	29 vs 30	12 vs 12	41.6 vs 80.6	Hemorrhage 7.4 vs 4.1 Infection 8.1 vs 1.7 Venous complication 2.6 vs 0
CHORUS ⁽⁶⁾ Kehoe et al 2015	0.87, 95% (0.72-1.05) p = NA Noninferiority margin = 1.18	22.6 vs 24.1	10.7 vs 12	41 vs 73 p = 0.0001	24 vs 14 p = 0.007
JCOG0602 ^(7,9) Onda et al 2016 and 2020	1.05, 95% (0.83-1.33) p = 0.24 Noninferiority margin = 1.161	49 vs 44.3	15.1 vs 16.4	62.6 vs 82.3	15 vs 4.6 p = 0.005
SCORPION ^(5,8) Fagotti et al 2016 and 2020	1.05, 95% (0.77-1.44) p = 0.73	41 vs 43	15 vs 14	92.8 vs 98.6 p = 0.001	25.9 vs 7.6 p = <0.0001

HR: hazard ratio; NACT: neoadjuvant chemotherapy; OS: overall survival; CI: confidence interval; PDS: primary debulking surgery; PFS: progression-free survival

เกณฑ์การเลือกผู้ป่วยเพื่อรักษาด้วย neoadjuvant chemotherapy

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการใดที่สามารถทำนายการผ่าตัด optimal surgery สำเร็จได้ทุกราย ทั้งนี้เนื่องจากการผ่าตัดให้ได้ optimal surgery นั้นขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ระดับความชำนาญหรือความทุ่มเทของแพทย์ผู้ผ่าตัด สภาพของผู้ป่วย ความพร้อมของเครื่องมือและทีมแพทย์สหสาขา เป็นต้น อย่างไรก็ตามแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งนรีเวชควรเป็นผู้ตัดสินใจว่าผู้ป่วยรายใดควรได้รับการรักษาด้วย NACT หรือ PDS โดยเกณฑ์ที่สถาบันใหญ่ในต่างประเทศใช้ในการเลือกผู้ป่วยเพื่อให้ NACT ได้แก่

1. ปัจจัยจากผู้ป่วย (patient factors) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะหรือโรคทางอายุรกรรมที่ยังควบคุมได้ไม่ดี หรือยังไม่ได้รับการรักษาซึ่งเป็นข้อห้ามของการผ่าตัด ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายที่ยังไม่พร้อมสำหรับการผ่าตัด เช่น ผู้ที่มีคะแนนการประเมินสมรรถภาพการทำงานวัตรประจำวัน (performance status score) จากเกณฑ์ของสมาคมวิสัญญีแพทย์แห่งสหรัฐอเมริกา (American Society of Anesthesiology, ASA) มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ผู้ที่มีภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition)



2. ปัจจัยจากโรค (disease factors)

a. การประเมินจากการตรวจด้วย CT หรือการตรวจด้วย MRI

ปัจจุบันมีเกณฑ์ที่หลากหลายแต่ละสถาบันยังใช้เกณฑ์ที่มีความแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามรอยโรคในบริเวณที่ผู้เชี่ยวชาญหลายท่านเห็นตรงกันว่าน่าจะผ่าตัดไม่ได้ (unresectable)⁽¹⁰⁻¹²⁾ ได้แก่

- รอยโรคที่กระจายทั่วไปหรือกินลึกในบริเวณเยื่อแขวนลำไส้หรือกระเพาะอาหาร (diffuse or deep infiltration of bowel mesentery or stomach)
- มีการกระจายของรอยโรคไปที่ตับอ่อน (pancreas) หรือลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum)
- มีการกระจายของรอยโรคไปที่บริเวณที่เป็นทางผ่านของหลอดเลือดและท่อน้ำดีของตับ (porta hepatis) หลอดเลือดแดงซีลิแอค (celiac trunk) หรือเส้นเลือดใหญ่ของเอ็นที่ยึดส่วนต้นของ duodenum กับ porta hepatis (hepatoduodenal ligament)
- มีการกระจายไปยังเนื้อตับ (liver parenchyma)
- มีการกระจายไปปอด
- มีการกระจายไปที่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอก (mediastinum) หรือรักแร้ (axilla)

b. การประเมินจากการส่องกล้องเพื่อการวินิจฉัย (diagnostic laparoscopy)

การประเมินการกระจายของโรคโดยการส่องกล้องเพื่อการวินิจฉัยและคำนวณคะแนนเพื่อทำนายโอกาสของการผ่าตัดที่จะไม่ได้ optimal surgery (suboptimal surgery) โดย laparoscopic predictive index ที่ใช้กันแพร่หลายคือ Fagotti score^(8,13,14) (ตารางที่ 2) โดยพบว่า หากค่ามากกว่าเท่ากับ 8 จะมีความจำเพาะ (specificity) ในการทำนาย suboptimal surgery ร้อยละ 100 มีค่าทำนายเมื่อผลเป็นบวก (positive predictive value, PPV) เท่ากับร้อยละ 100 และค่าทำนายเมื่อผลเป็นลบ (negative predictive value, NPV) เท่ากับร้อยละ 70 ดังนั้นหาก Fagotti score มากกว่าเท่ากับ 8 ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วย NACT



ตารางที่ 2. การประเมินการกระจายของโรคโดยการส่องกล้องเพื่อการวินิจฉัยและคำนวณคะแนน
เพื่อทำนายโอกาสของ suboptimal surgery ด้วย Fagotti score⁽¹⁴⁾

ตำแหน่งที่มีการกระจายของ มะเร็ง	0 คะแนน	2 คะแนน
เยื่อช่องท้อง (peritoneum)	มะเร็งกระจายไป เพียงบางส่วนซึ่ง สามารถผ่าตัดเยื่อช่องท้อง (peritonectomy) บริเวณนั้นออกได้	มะเร็งมีการกระจายไปทั่วเยื่อ ช่องท้องซึ่งไม่สามารถผ่าตัด ออกได้หมด
กระบังลม (diaphragm)	มะเร็งกระจายไปเพียงบางจุด	มะเร็งมีการกระจายไปทั่ว กระบังลม หรือมีตุ่มที่เรียงต่อกัน (confluent nodules) โดยมาก บริเวณกระบังลม
เยื่อแขวนลำไส้ (mesentery)	มีตุ่มขนาดเล็กที่สามารถรักษาได้โดย การทำให้แข็งตัวด้วยลำแสงอาร์กอน (argon-beam coagulation)	มีตุ่มขนาดใหญ่ หรือ มีรอยโรคที่ ฐานของเยื่อแขวนลำไส้ทำให้ จำกัดการเคลื่อนไหวของลำไส้ หลายส่วน
Omentum	มะเร็งกระจายไปเพียงบางจุด	มะเร็งลุกลามถึงส่วนโค้งใหญ่ ของกระเพาะอาหาร (greater curvature of stomach)
ลำไส้ (bowel)	ไม่จำเป็นต้องผ่าตัดลำไส้บางส่วนออก (bowel resection) และไม่มีการ กระจายของมะเร็งไปทั่ว (military) ที่ บริเวณจุดร่วมของเยื่อแขวนลำไส้ (mesenteric junction)	จำเป็นต้องทำการผ่าตัดลำไส้ บางส่วนออกหรือมีการกระจาย ของมะเร็งแบบ military ที่ บริเวณ mesenteric junction
กระเพาะอาหาร (stomach)	ไม่มีรอยโรคที่ผิวกระเพาะอาหาร	มีรอยโรคที่ผิวกระเพาะอาหาร
ตับ (liver)	ไม่มีรอยโรคที่ผิวตับ	มีรอยโรคที่ผิวตับ



การตรวจวินิจฉัยก่อนการรักษาด้วย neoadjuvant chemotherapy

ในผู้ป่วยที่การตรวจ CT หรือการตรวจด้วย MRI ช่องท้อง สงสัยว่าจะเป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออบุผิว ระยะลุกลาม ก่อนการรักษาด้วย NACT ผู้ป่วยทุกคนจะต้องมีผลพยาธิวิทยาซึ่งได้จากการตัดเนื้อเยื่อไปตรวจ (biopsy) ที่บ่งบอกว่าเป็นมะเร็งรังไข่ หรืออาจพิจารณาผลเซลล์วิทยาที่บ่งบอกว่าเป็นมะเร็งร่วมกับค่าสารบ่งชี้มะเร็ง CA-125 ต่o Carcinoembryonic Antigen (CEA) มากกว่า 25 ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจด้วยการ biopsy เพื่อที่จะสนับสนุนว่าเป็นมะเร็งจากรังไข่ หรือมีการตรวจเพิ่มเติมเพื่อพิสูจน์ว่าไม่ได้เป็นมะเร็งที่มีต้นกำเนิดมาจากอวัยวะอื่นที่ไม่ใช่รังไข่ เช่น barium enema, การส่องกล้องตรวจทางเดินอาหาร^(3,12)

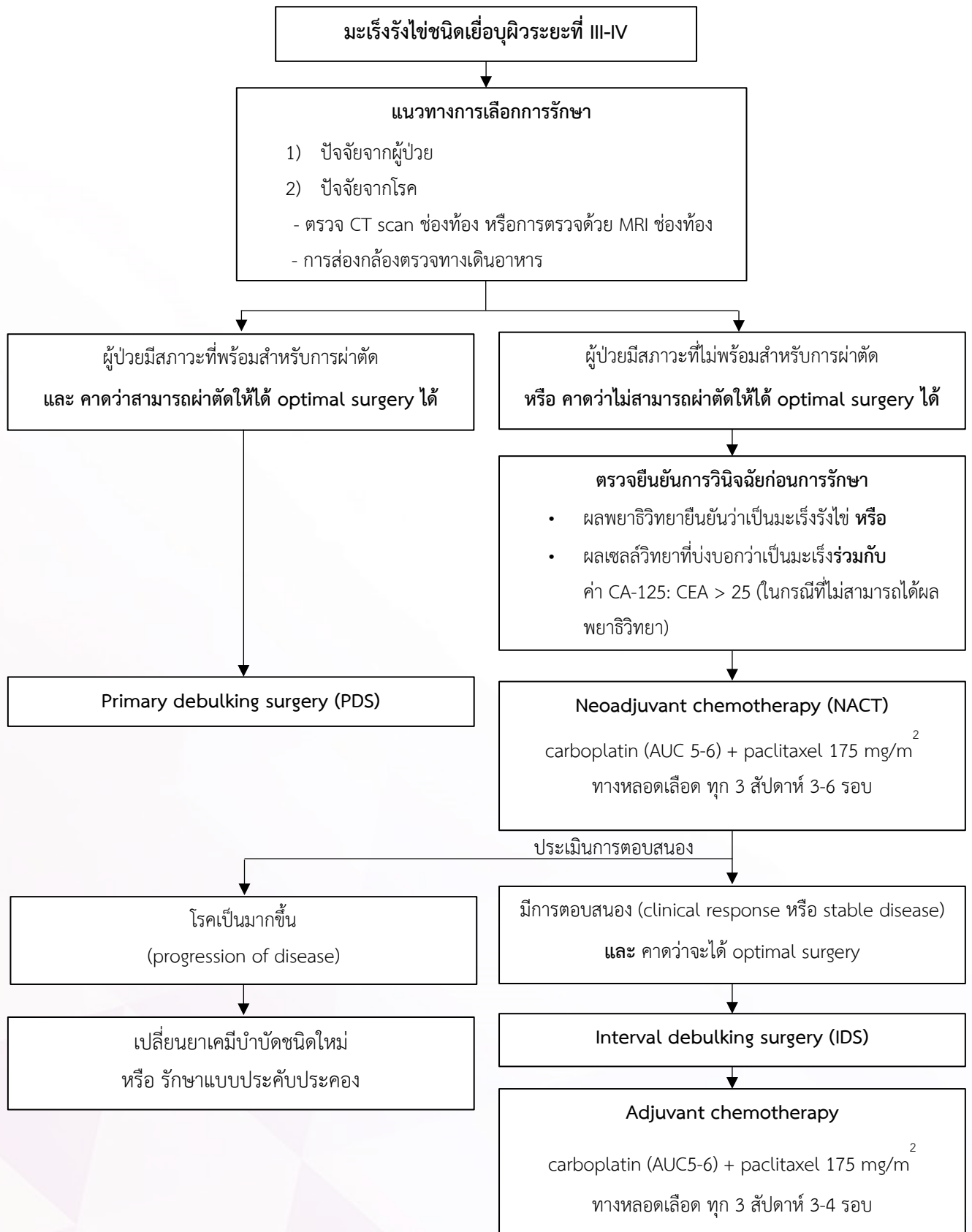
วิธีการรักษาด้วย neoadjuvant chemotherapy

การรักษาแบบ NACT เป็นการเริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดโดยสูตรที่แนะนำคือ carboplatin (Area Under the Curve, AUC 5 or 6) และ paclitaxel (175 mg/m²) ทุก 3 สัปดาห์ ทางหลอดเลือดดำ 3-4 รอบ ก่อนแล้วจึงประเมินการตอบสนองจากการตรวจร่างกาย ตรวจภายใน สารบ่งชี้ค่ามะเร็งรังไข่ CA-125 ตรวจ CT scan หรือ การตรวจด้วย MRI ช่องท้อง หากมะเร็งมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (clinical response) หรืออย่างน้อยโรคนขนาดคงที่ไม่เป็นมากขึ้น (stable disease) จึงทำการผ่าตัด IDS ในบางกรณีหากแพทย์พิจารณาว่าโรคมะเร็งมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดแต่ยังไม่สามารถผ่าตัดให้ได้ optimal surgery ได้ในขณะนี้อาจพิจารณาให้ NACT ได้ถึง 6 รอบก่อนทำผ่าตัด IDS หลังจากทำผ่าตัด IDS แล้วจึงให้ยาเคมีบำบัด ภายหลังการผ่าตัดต่ออีก 3-4 รอบ กรณีที่ให้การรักษาแบบ NACT ด้วยยาเคมีบำบัด 3-4 รอบแล้วโรค มีการเป็นมากขึ้น (disease progression) ควรรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดใหม่หรือรักษาแบบประคับประคอง (ตั้งแผนภูมิตี่ 1)

องค์กรที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งในต่างประเทศบางองค์กรได้ให้คำแนะนำว่าอาจพิจารณาให้ Bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดในช่วงก่อนและหลัง IDS⁽¹⁴⁾ โดยอ้างอิงจากผลของการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมใน ระยะที่ 2 โดยพบว่าผลข้างเคียงในความรุนแรงระดับที่ 3 ไม่ได้มากขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ Bevacizumab เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวมีประชากรค่อนข้างน้อยและ ยังไม่ได้ประโยชน์ในแง่ของ PFS และ optimal surgery^(15,16)



แผนภูมิที่ 1. แผนภูมิการให้ neoadjuvant chemotherapy ในมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้ม





เอกสารอ้างอิง

1. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115(6):1234-44.
2. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2023;41(25):4065-76.
3. Vergote I, Trope 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.
4. Coleridge SL, Bryant A, Kehoe S, Morrison J. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;7(7): CD005343.
5. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(11):1657-64.
6. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386(9990):249-57.
7. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, 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 a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer* 2016;64:22-31.
8. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer* 2016;59:22-33.
9. Onda T, Satoh T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer* 2020;130:114-25.
10. Vergote I, du Bois A, Amant F, Heitz F, Leunen K, Harter P. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree?. *Gynecol Oncol* 2013;128(1):6-11.
11. Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Iyer RB, Zhou Q, et al. A multicenter assessment of the ability of preoperative computed tomography scan and CA-125 to predict gross residual disease at primary debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;145(1):27-31.
12. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(28):3460-73.
13. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Annals of Surgical Oncology* 2006;13(8):1156-61.
14. 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.
15. Rouzier R, Gouy S, Selle F, Lambaudie E, Floquet A, Fourchette V, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer* 2017;70:133-42.
16. Garcia Garcia Y, de Juan Ferre A, Mendiola C, Barretina-Ginesta MP, Gaba Garcia L, Santaballa Bertran A, et al. Efficacy and safety results from GEICO 1205, a randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab for advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(6):1050-56.



การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัด (Adjuvant treatment)

1. ชนิด High grade serous carcinoma (HGSC) และ Endometrioid carcinoma (EC)

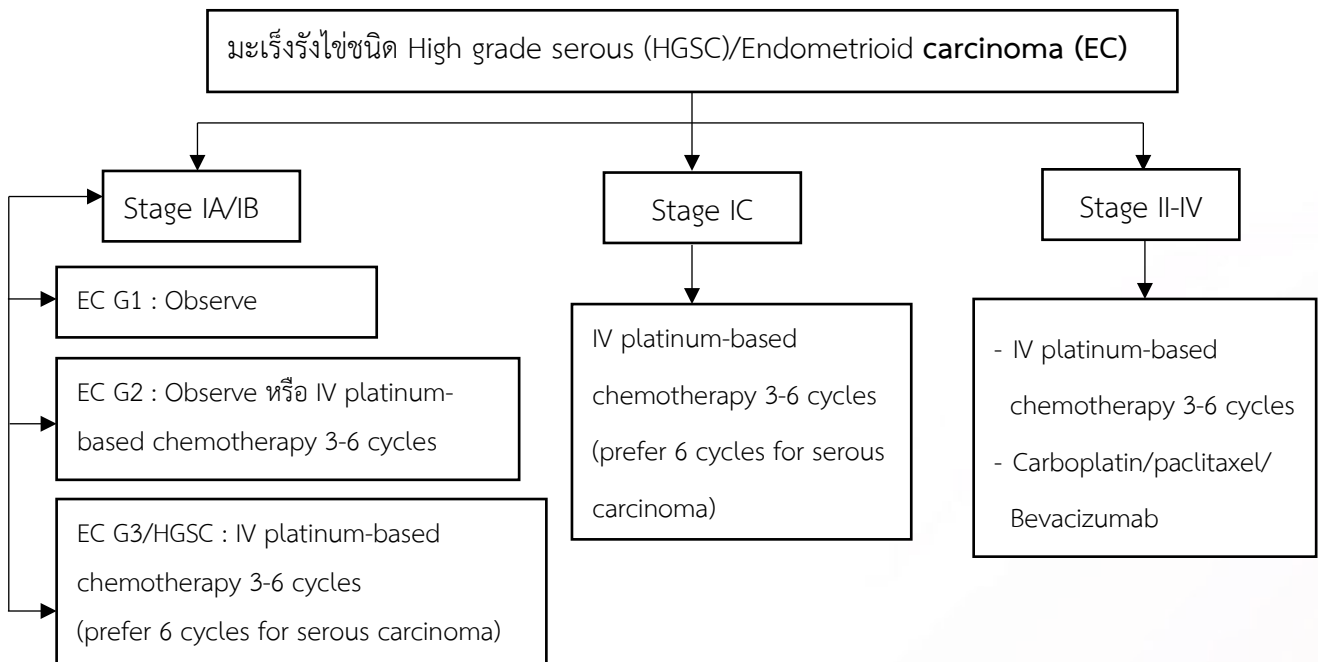
- a. ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะ IA, IB EC grade 1 ที่ได้รับการผ่าตัด comprehensive surgical staging แล้วสามารถสังเกตอาการ โดยไม่ต้องได้รับยาเคมีบำบัด^(1,2) เนื่องจากมีพยากรณ์โรคที่ดีมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าร้อยละ 90⁽³⁾
- b. ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะ IA, IB EC grade 2 ที่ได้รับการผ่าตัด comprehensive surgical staging แล้วสามารถเลือกได้ทั้งสังเกตอาการหรือรับยาเคมีบำบัดสูตร platinum-based นาน 3-6 รอบ^(1,2)
- c. ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะ IA, IB EC grade 3 ที่ได้รับการผ่าตัด comprehensive surgical staging แล้วต้องได้รับยาเคมีบำบัดสูตร platinum-based นาน 3-6 รอบ
- d. ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะ IC ที่ได้รับการผ่าตัด comprehensive surgical staging แล้วต้องได้รับยาเคมีบำบัดสูตร platinum-based นาน 3-6 รอบ
- e. ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะ IA, IB HGSC ที่ได้รับการผ่าตัด comprehensive surgical staging แล้วต้องได้รับยาเคมีบำบัดสูตร platinum-based นาน 3-6 รอบ

จากการศึกษาใน ICON 1 – EORTC – ACTION trial⁽⁴⁾ พบว่า การให้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum-based หลังการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะแรกมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year survival) ร้อยละ 82 เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด ร้อยละ 74 และมีอัตราปลอดการกลับเป็นซ้ำที่ 5 ปี (5-year recurrence free survival) ร้อยละ 76 เทียบกับร้อยละ 65 ตามลำดับ

GOG 157⁽⁵⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วยระยะ IA/IB EC grade 3 หรือชนิด clear cell, ระยะ IC และระยะ II ที่สามารถตัดมะเร็งออกได้หมด โดยให้ carboplatin/paclitaxel 3 รอบเทียบกับ 6 รอบไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทั้งในแง่ของอัตราการเสียชีวิตโดยรวม (overall death rate) หรืออัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค (recurrence rate) ดังนั้นในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ในระยะนี้สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้ทั้งแบบ 3 รอบ และ 6 รอบ โดยขึ้นกับผู้ป่วย การตอบสนองของโรค และผลข้างเคียงต่อยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามมีการนำข้อมูลของ GOG 157 มาทำ subgroup analysis พบว่า คนไข้ในกลุ่ม serous carcinoma ถ้าให้ยาเคมีบำบัด 6 รอบจะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคต่ำกว่าการให้ยา 3 รอบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁶⁾



แผนภูมิที่ 1. การรักษามะเร็งรังไข่ชนิด High grade serous (HGSC)/Endometrioid carcinoma (EC)



2. ชนิด Low grade serous carcinoma (LGSC), Clear cell carcinoma (CCC), Mucinous carcinoma (MC) และ Carcinosarcoma (CCS)

a. สังเกตอาการ ไม่ต้องรับยาเคมีบำบัด ได้แก่

- LGSC stage IA, IB⁽⁷⁾
- MC stage IA, IB^(8,9)

b. สังเกตอาการ หรือได้รับยาเคมีบำบัดสูตร platinum-based นาน 3-6 รอบ⁽⁵⁾

- CCC stage IA-IC1^(2,10)
- MC stage IC^{(8)*}
- LGSC หรือ EC grade 1 stage IC^{(2)**}

*ทั้งนี้ ผู้เชี่ยวชาญบางส่วนมีความเห็นว่ายาเคมีบำบัดสูตรที่เหมาะสมกับ mucinous carcinoma คือ 5FU/leucovorin/ oxaliplatin และ Capecitabine/oxaliplatin ซึ่งเป็น gastrointestinal regimen เนื่องจาก mucinous carcinoma ของรังไข่มีความคล้ายคลึงกับเนื้องอกของระบบทางเดินอาหาร^(11,12)

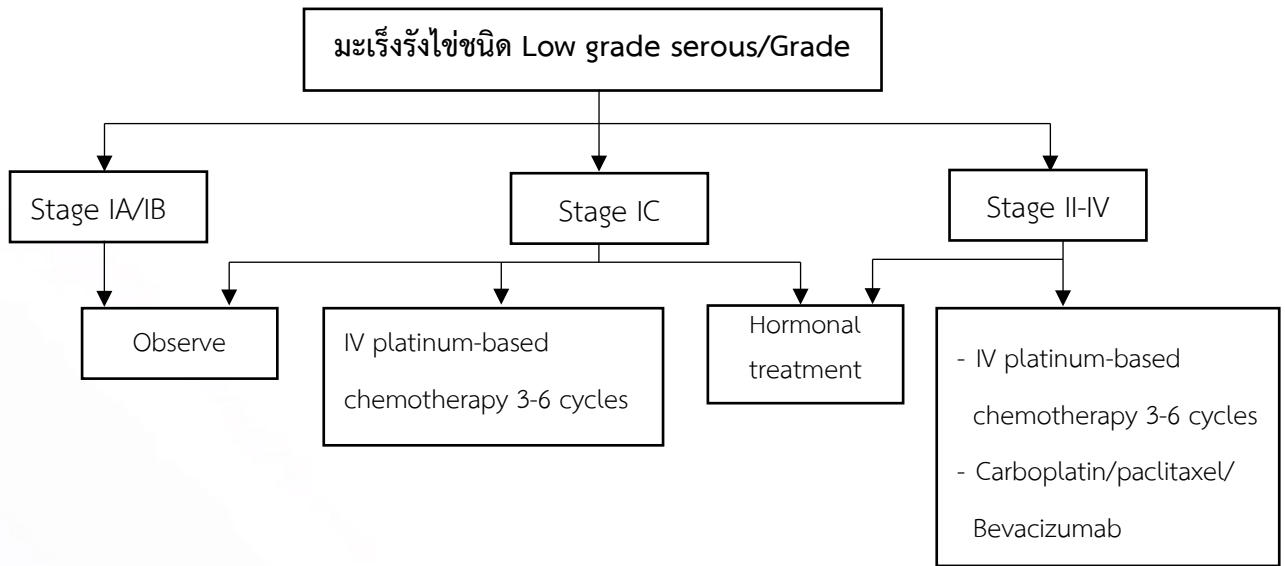
**สังเกตอาการ หรือให้ยาเคมีบำบัด หรือให้การรักษาด้วยยาฮอร์โมน ที่แนะนำให้ใช้ ได้แก่ anastrozole, letrozole, leuprolide หรือ tamoxifen⁽⁷⁾ (tamoxifen ไม่แนะนำให้ใช้ใน LGSC)

c. ต้องได้รับยาเคมีบำบัดสูตร platinum-based นาน 3-6 รอบ⁽⁵⁾

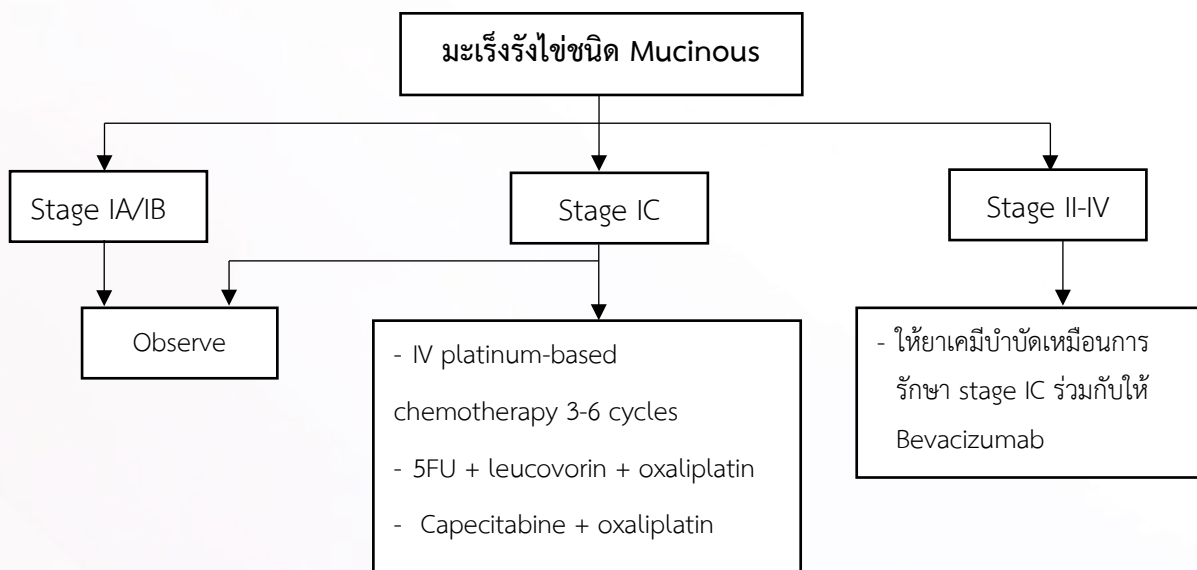
- CCC stage IC2-IC3⁽¹⁰⁾
- CCS any stage⁽¹³⁾



แผนภูมิที่ 2. การรักษามะเร็งรังไข่ชนิด Low grade serous/Grade 1 Endometrioid

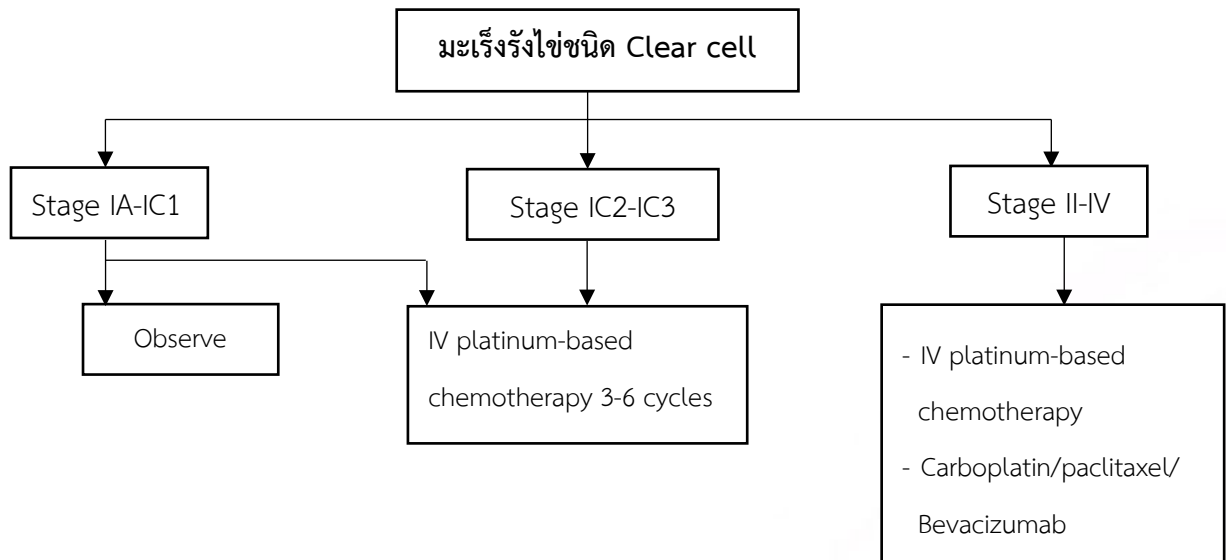


แผนภูมิที่ 3. การรักษามะเร็งรังไข่ชนิด Mucinous

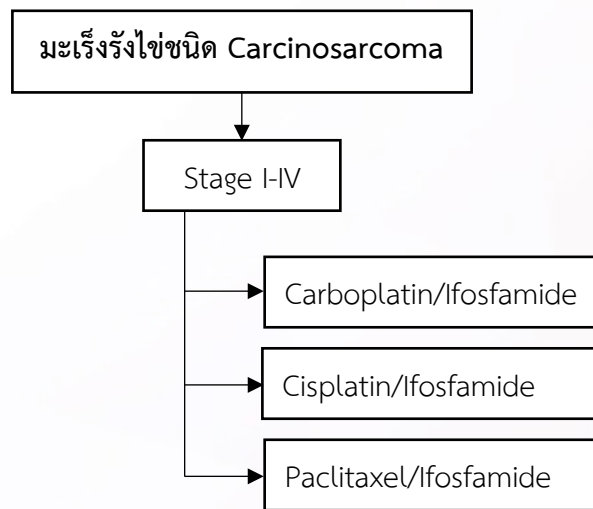




แผนภูมิที่ 4. การรักษามะเร็งรังไข่ชนิด Clear cell



แผนภูมิที่ 5. การรักษามะเร็งรังไข่ชนิด Carcinosarcoma





สูตรการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัดของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะที่ I

(Adjuvant chemotherapy in epithelial ovarian cancer stage I)

1. Paclitaxel 175 mg/m² IV over 3 hours ตามด้วย carboplatin AUC 5–6 IV over 1 hour ทุก 3 สัปดาห์ นาน 3–6 รอบ (แนะนำ)
2. Carboplatin AUC 5 และ pegylated liposomal doxorubicin 30 mg/m² ทุก 4 สัปดาห์ นาน 3–6 รอบ
3. Docetaxel 60-75 mg/m² IV ตามด้วย carboplatin AUC 5-6 IV Day 1 ทุก 3 สัปดาห์ นาน 3–6 รอบ

การให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัดของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะที่ II-IV

(Adjuvant chemotherapy in epithelial ovarian cancer stage II-IV)

สองการศึกษา GOG study 111⁽¹⁴⁾ และ OV-10⁽¹⁵⁾ แสดงให้เห็นว่า การให้สูตร cisplatin/paclitaxel ดีกว่าสูตร cisplatin/cyclophosphamide สามารถเพิ่มระยะการรอดชีวิตและระยะปลอดการลุกลามโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและจากการศึกษาของ GOG 158⁽¹⁶⁾ และ AGO-OVAR3⁽¹⁷⁾ พบว่าประสิทธิภาพของ carboplatin/paclitaxel เทียบเท่า cisplatin/paclitaxel แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า ดังนั้น carboplatin/paclitaxel จึงเป็นสูตรยามาตรฐานในการรักษามะเร็งรังไข่ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเรื่องสูตรยา และวิธีการให้ยาเคมีบำบัดอีกหลายการศึกษา ดังนี้

1. Dose-dense therapy:

- JGOG 3016^(18,19) ศึกษาเปรียบเทียบการให้ carboplatin AUC 6 ร่วมกับ paclitaxel 180 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์กับการให้ carboplatin AUC 6 วันที่ 1 ร่วมกับ paclitaxel 80 mg/m² วันที่ 1,8,15 ทุก 3 สัปดาห์ นาน 6 รอบ พบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่าทั้งในแง่ระยะการรอดชีวิต และระยะปลอดการลุกลามของโรคแต่มีผลข้างเคียงของยามากกว่า โดยเฉพาะการกดการทำงานของไขกระดูก
- MITO-7⁽²⁰⁾ ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป และ/หรือมีภาวะที่อาจจะไม่สามารถให้ยาสูตรมาตรฐานได้ พบว่าการให้ carboplatin AUC 2 ร่วมกับ weekly paclitaxel 60 mg/m² นาน 18 สัปดาห์ มีประสิทธิภาพการรักษาดีเท่ากับสูตรมาตรฐานผลข้างเคียงน้อยกว่า

2. Intraperitoneal (IP) regimen : จากการศึกษานี้ของ GOG 172⁽²¹⁾ และ Cochrane review database⁽²²⁾ สามารถใช้ในกรณีผ่าตัดมะเร็งออกได้หมดหรือเหลือน้อยกว่า 1 ซม. (optimal surgery) ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะที่ III สรุปว่า IP regimen มีประสิทธิภาพดีกว่าการให้เคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ (IV regimen) ทั้งระยะการรอดชีวิต และระยะปลอดการลุกลามโรค แต่อย่างไรก็ตามต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงต่อการรักษาที่มีมากกว่า IV regimen โดยเฉพาะเรื่องภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการใส่หลอดสวน (catheter) ภาวะคลื่นไส้อาเจียน และอาการปวดท้องซึ่งเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดการรักษาแบบ IP regimen ข้อห้ามในการเลือก IP regimen คือ ร่างกายไม่พร้อม ได้แก่ poor performance status มีโรคประจำตัว โดยเฉพาะโรคไต ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะที่ IV และมีอายุมากกว่า 65 ปี



3. สูตรยาเคมีบำบัด Platinum-based อื่น ๆ

- การศึกษาให้ยากลับ taxanes ชนิดอื่นร่วมกับ carboplatin ได้แก่ docetaxel 60-75 mg/m² แทน paclitaxel พบว่ามีประสิทธิภาพการรักษาท่ากัน แต่มีผลข้างเคียงกตการทำงานของไขกระดูกมากกว่า^(23,24)

- MITO-2 trial⁽²⁵⁾ พบว่าการให้ carboplatin AUC 5 ร่วมกับ Pegylated liposomal doxorubicin (PLD) 30 mg/m² มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับสูตรมาตรฐาน carboplatin ร่วมกับ paclitaxel โดยมีผลข้างเคียงเรื่องระบบปลายประสาทและผมร่วงน้อยกว่า แต่มีการกดไขกระดูกมากกว่า

จากการศึกษาของ Bevacizumab-combined regimen ใน GOG 218^(26,27) พบว่ามีเพิ่มระยะปลอดการลุกลามโรค ในกลุ่มที่ได้รับ Bevacizumab ต่อเนื่อง (10.3 เดือน เทียบกับ 14.1 เดือน, P <0.001) แต่ไม่เพิ่มระยะการรอดชีวิตและได้ทำ subgroup analysis พบว่าเพิ่มระยะการรอดชีวิต (32.6 เดือนเทียบกับ 42.8 เดือน, HR 0.75; 95%CI 0.59-0.95) ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะที่ IV, กลุ่มความเสี่ยงสูง (poor performance score, high-grade serous histology, higher median pretreatment CA-125 level, suboptimal surgical cytoreduction) ส่วนใน ICON-7^(28,29) พบว่าไม่เพิ่มทั้งระยะการรอดชีวิตและระยะปลอดการลุกลามโรค แต่ในการศึกษา subgroup analysis พบว่าเพิ่มทั้งระยะปลอดการลุกลามโรค (10.5 เดือน เทียบกับ 16 เดือน, P = 0.001) และระยะการรอดชีวิต (30.2 เดือน เทียบกับ 39.7 เดือน, P = 0.03) ในกลุ่มความเสี่ยงสูง คือ ระยะที่ IV, inoperable surgery ในระยะที่ III , Suboptimal surgery ระยะที่ III

4. Maintenance therapy with targeted drugs (ดูเพิ่มเติมในหัวข้อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมแบบ Maintenance)

สูตรการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัดของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือระยะที่ II-IV

(Adjuvant chemotherapy in epithelial ovarian cancer stage II-IV)

1. Intravenous (IV) regimens

- Paclitaxel 175 mg/m² IV over 3 hours ตามด้วย carboplatin AUC 5-6 IV over 1 hour ทุก 3 สัปดาห์ นาน 6 รอบ
- Paclitaxel 80 mg/m² IV over 1-hour ที่ days 1, 8, and 15 ตามด้วย carboplatin AUC 5-6 IV ที่ day 1 ทุก 3 สัปดาห์ นาน 6 รอบ
- Paclitaxel 60 mg/m² IV over 1-hour ตามด้วย carboplatin AUC 2 IV ทุก 1 สัปดาห์ จนครบ 18 สัปดาห์ (แนะนำในผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปี หรือ poor performance status)
- Docetaxel 60-75 mg/m² IV over 1-hour ตามด้วย carboplatin AUC 5-6 IV ทุก 3 สัปดาห์ นาน 6 รอบ
- Carboplatin AUC 5 ร่วมกับ pegylated liposomal doxorubicin 30 mg/m² ทุก 4 สัปดาห์ นาน 6 รอบ

Bevacizumab-containing regimens : ICON-7 and GOG-218

- Paclitaxel 175 mg/m² IV over 3 hours ตามด้วย carboplatin AUC 5-6 IV และ Bevacizumab 7.5 mg/kg IV over 30-90 minutes ทุก 3 สัปดาห์ นาน 5-6 รอบ และ continue Bevacizumab for up to 12 additional cycles.
- Paclitaxel 175 mg/m² IV over 3 hours ตามด้วย carboplatin AUC 6 IV ทุก 3 สัปดาห์ นาน 6 รอบ เริ่มยาที่ day 1 of cycle 2, ให้ Bevacizumab 15 mg/kg IV over 30-90 minutes ทุก 3 สัปดาห์ for up to 22 cycles

2. Intraperitoneal (IP)/Intravenous (IV) regimens สำหรับ Optimally debulked stage II-IV

- Paclitaxel 135 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours ที่ day 1 ร่วมกับ cisplatin 75-100 mg/m² IP ที่ day 2 หลัง IV paclitaxel และ paclitaxel 60 mg/m² IP ที่ day 8 ทุก 3 สัปดาห์ นาน 6 รอบ

เอกสารอ้างอิง

1. Swift BE, Covens A, Mintsopoulos V, Parra-Herran C, Bernardini MQ, Nofech-Mozes S, et al. The effect of complete surgical staging and adjuvant chemotherapy on survival in stage I, grade 1 and 2 endometrioid ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;32(4):525–31.
2. Oseledchik A, Leitao MM, Konner J, O’Cearbhaill RE, Zamarin D, Sonoda Y, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with stage I endometrioid or clear cell ovarian cancer in the platinum era: a surveillance, epidemiology, and end results cohort study, 2000–2013. *Ann Oncol* 2017;28(12):2985–93.
3. Young RH, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990;322(15):1021–7.
4. Trimbos 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.
5. 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. *Gynecologic Oncology* 2006;102(3):432–9.
6. 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.
7. Gourley C, Farley J, Provencher DM, Pignata S, Mileskin L, Harter P, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(Suppl 3):9–13.
8. Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, O’Connor D, Mangili G, Friedlander M, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):14-9.
9. McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB, Hollema H, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol* 2015;28(8):1101-22.
10. Takada T, Iwase H, Chiaki Iitsuka, Nomura H, Sakamoto K, Kohei Omatsu, et al. Adjuvant chemotherapy for stage I clear cell carcinoma of the ovary: an analysis of fully staged patients. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(4):573-8.
11. Sato S, Itamochi H, Kigawa J, Oishi T, Shimada M, Sato S, et al. Combination chemotherapy of oxaliplatin and 5-fluorouracil may be an effective regimen for mucinous adenocarcinoma of the ovary: a potential treatment strategy. *Cancer Sci* 2009;100(3):546-51



12. Kurnit KC, Sinno AK, Fellman BM, Varghese A, Stone R, Sood AK et al. Effects of gastrointestinal-type chemotherapy in women with ovarian mucinous carcinoma. *Obstet Gynecol* 2019;134(6):1253–9.
13. Sagae S, Susumu N, Viswanathan AN, Aoki D, Backes FJ, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):83-9.
14. 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.
15. 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. *JNCI: J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):699-708.
16. 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.
17. du Bois A, Lück H-J, Meier W, Adams H-P, 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.
18. 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.
19. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013;14(10):1020-6.
20. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):396-405.
21. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2006;354(1):34-43.
22. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD005340.
23. Vasey PA, Atkinson R, Coleman R, Crawford M, Cruickshank M, Eggleton P, et al. Docetaxel- carboplatin as first line chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2001;84(2):170-8.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(26):2317-28.
28. 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.
29. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):928-36.



การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมแบบ Maintenance

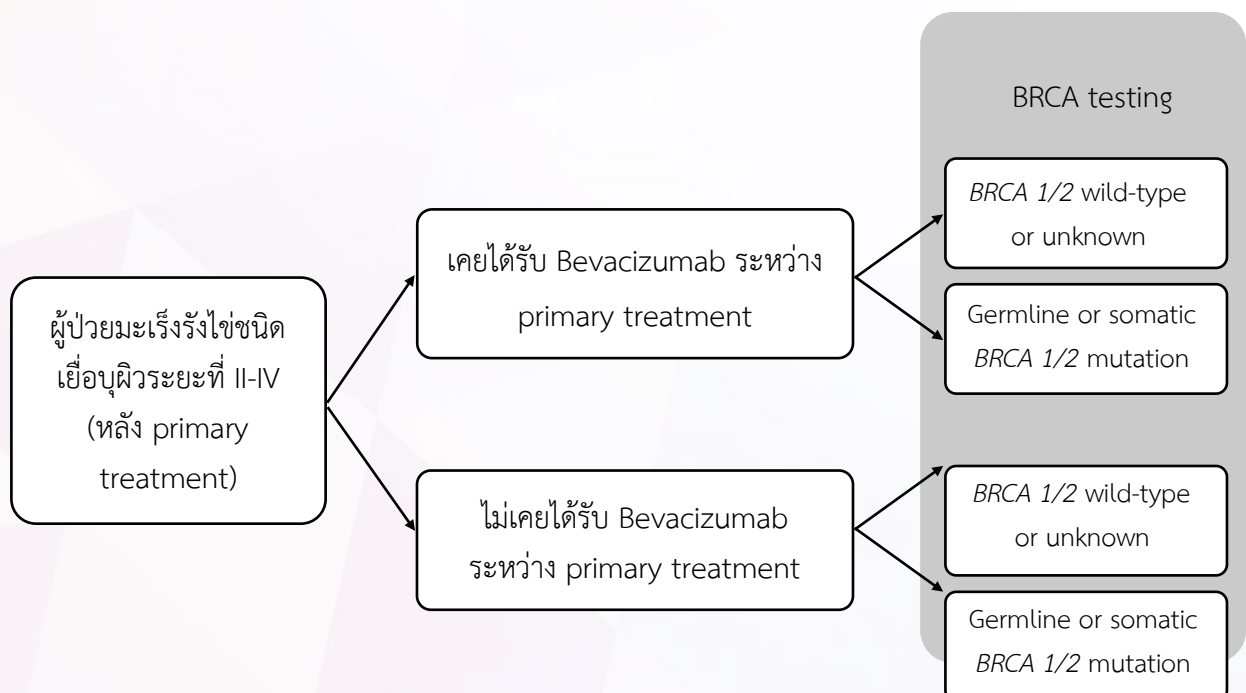
Maintenance therapy คือ การรักษาไม่ว่าจะเป็นการให้การรักษาที่เคยได้รับให้ยาวนานขึ้นหรือให้การรักษาเพิ่มเข้าไปภายหลังในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่มีการตอบสนองแบบสมบูรณ์ (complete remission, CR) หรือการตอบสนองบางส่วน (partial response, PR) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มระยะปลอดการลุกลามของโรค (progression-free survival, PFS) และระยะการรอดชีวิต (overall survival, OS)⁽¹⁾ ในปัจจุบันมีข้อมูลจากหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการรักษานี้ ทั้งในแง่การเพิ่ม PFS และ OS โดยส่วนใหญ่เป็นการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว ระยะที่ II-IV

การรักษา maintenance therapy สามารถแบ่งตามประเภทการรักษาออกได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. การรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม ยาเคมีบำบัดที่มีข้อมูลว่าได้ประโยชน์ ได้แก่ paclitaxel ข้อมูลจากการศึกษา GOG 178 ที่ทำในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะที่ III และ IV ได้รับการผ่าตัดและได้รับยาเคมีบำบัดสูตร platinum-based เป็น adjuvant chemotherapy อย่างน้อย 5 รอบพบว่า การให้ paclitaxel ในขนาด 135-175 mg/m² ทุก 28 วัน จำนวน 12 รอบจะมีค่าเฉลี่ยระยะปลอดการลุกลามของโรค (median PFS) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาจำนวน 3 รอบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (กลุ่มที่ได้รับยา 12 รอบ มี median PFS 22 เดือนเปรียบเทียบกับ 14 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยา 3 รอบ) แต่ไม่มีความแตกต่างของระยะการรอดชีวิต (median OS ของกลุ่มที่ได้รับยา 12 รอบ 53 เดือนเทียบกับ 48 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยา 3 รอบ) ผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ การเกิด sensory neuropathy ที่สูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาจำนวน 12 รอบ⁽²⁾

2. การรักษาด้วย Molecularly targeted therapy สามารถพิจารณาแนวทางการรักษาได้เป็น 2 กรณีหลัก โดยพิจารณาร่วมกับผลการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA 1/2* (germline หรือ somatic mutation)

แผนภูมิที่ 1. แนวทางการพิจารณาการรักษาด้วย Molecularly targeted therapy





a. ผู้ป่วยได้ Bevacizumab ใน primary treatment พิจารณาร่วมกับผลตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1/2* (germline หรือ somatic mutation)

2.1.1 ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA 1/2* สามารถพิจารณาให้ Bevacizumab ต่อภายหลังการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัด และ/หรือให้ร่วมกับ Olaparib, Niraparib

2.1.2 ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA 1/2* หรือไม่ทราบผลตรวจ พิจารณาตรวจ Homologous recombination (HR) เพิ่มเติม

- HR proficiency/unknown พิจารณาให้ Bevacizumab ต่อภายหลังการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัด

- HR deficiency (HRD) สามารถพิจารณาให้ Bevacizumab ร่วมกับ Olaparib หรือ Niraparib ในกรณีที่ไม่สามารถทนต่อ Olaparib ได้ ภายหลังการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัด

จากการศึกษาของ GOG 218 ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออุ้งฉี่ระยะที่ IV และ Suboptimal surgery ระยะที่ III และได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัดด้วย paclitaxel /carboplatin ร่วมกับ Bevacizumab (ขนาดยา 15 mg/kg, เริ่มให้ในครั้งที่สอง) ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 6 รอบและให้ Bevacizumab ต่อเป็น maintenance therapy ทุก 3 สัปดาห์จนครบ 22 รอบจะช่วยเพิ่มระยะปลอดการลุกลามของโรค เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ Bevacizumab (11.2 เดือน และ 14.1 เดือน ตามลำดับ)⁽³⁾ และในการศึกษา ICON 7 ที่ทำในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออุ้งฉี่ระยะต้นที่มีความเสี่ยงสูง (มะเร็งชนิด clear cell หรือ grade 3 FIGO stage I หรือ IIA) หรือระยะที่ III-IV ซึ่งได้รับการผ่าตัดและได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัด (paclitaxel/ carboplatin) ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 6 รอบ เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ paclitaxel/carboplatin ร่วมกับ Bevacizumab (7.5 mg/kg, โดยจะเริ่มให้ในครั้งที่สองหากเริ่มยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัดภายใน 4 สัปดาห์หลังผ่าตัด) จำนวน 6 รอบและให้ Bevacizumab อีก 12 รอบหรือจนกว่าจะมีการลุกลามของโรค โดยผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Bevacizumab ต่อเนื่อง ภายหลัง ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัด พบว่าระยะปลอดการลุกลามของโรคสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ Bevacizumab (24.1 เดือน และ 22.4 เดือน ตามลำดับ) และการให้ Bevacizumab จะได้ประโยชน์สูงสุดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงของการลุกลามของโรค (high risk for progression) ได้แก่ ผู้ป่วยระยะที่ IV หรือระยะที่ III ที่ suboptimal surgery โดยมีระยะปลอดการลุกลามของโรค ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ได้รับ Bevacizumab เท่ากับ 18.1 เดือน เปรียบเทียบกับ 14.5 เดือน ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ Bevacizumab⁽⁴⁾ อย่างไรก็ตาม การให้ Bevacizumab จะเพิ่มผลข้างเคียง โดยที่พบได้บ่อย ได้แก่ ความดันโลหิตสูง^(3,4)

กรณีที่ตรวจพบว่ามี การกลายพันธุ์ของยีน *BRCA 1/2* หรือมี HRD มีการศึกษาของ PAOLA-1/ENGOT-ov25 ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ชนิด High grade serous carcinoma หรือ endometrioid carcinoma ระยะที่ III-IV พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Olaparib ชนิดเม็ด (ขนาด 300 mg วันละ 2 ครั้ง) เป็นเวลา 24 เดือน ร่วมกับ Bevacizumab 15 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์ทั้งหมด 15 รอบหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดด้วย paclitaxel/carboplatin มีระยะปลอดการลุกลามของโรคสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ Bevacizumab เพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (22.1 เดือนและ 16.6 เดือน ตามลำดับ) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของ

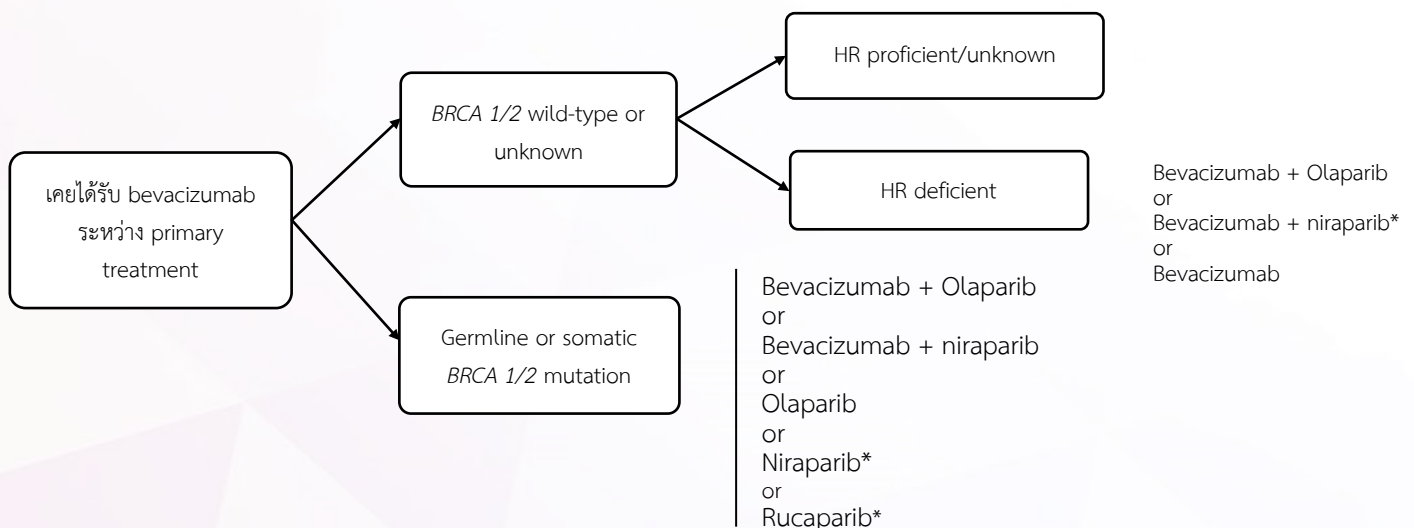


ยีน *BRCA* ผู้ป่วยที่ได้รับ Olaparib มีระยะปลอดการลุกลามของโรค 37.2 เดือน เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ Olaparib 17.7 เดือน⁽⁵⁾ ข้อมูลติดตามในระยะยาวของการศึกษานี้พบว่าในผู้ป่วยที่มี HRD ที่ได้รับยา Olaparib ร่วมกับ Bevacizumab มีระยะการรอดชีวิตยาวกว่ากลุ่มที่ได้ Bevacizumab อย่างเดียว โดยมีระยะการรอดชีวิตใน 5 ปี เท่ากับร้อยละ 65.5 และร้อยละ 48.4 ตามลำดับ (HR 0.62; 95% CI 0.45-0.85)⁽⁶⁾

การศึกษา OVARIO (phase II trial) ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะที่ IIIB-IV ที่ได้รับการผ่าตัดและมีการตอบสนองแบบ CR/PR หลังให้ยาเคมีบำบัด platinum-based chemotherapy ร่วมกับได้รับ Bevacizumab ≥ 3 รอบ และให้ maintenance Niraparib 300 mg วันละ 1 ครั้ง (หรือวันละ 200 mg สำหรับผู้ป่วยที่น้ำหนัก < 77 kg, and/or a platelet count of < 150,000/mm³) จนถึง 3 ปีหรือมีโรคลุกลามหรือ toxicity ร่วมกับ Bevacizumab 15 mg/kg ทุก 21 วัน จนถึง 15 เดือนหรือมีโรคลุกลาม หรือ toxicity พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ Niraparib ร่วมกับ Bevacizumab มี median PFS 19.6 เดือน ในประชากรทั้งหมดในการศึกษา และระยะปลอดการลุกลามของโรค ในกลุ่ม HRD, HR proficient และ HR not determined เท่ากับ 28.3 เดือน, 14.2 เดือน และ 12.1 เดือน ตามลำดับ⁽⁷⁾

ในส่วนการใช้ยา Olaparib, Niraparib หรือ Rucaparib แบบเดี่ยวเป็น maintenance therapy สำหรับผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* ที่ได้รับการรักษาด้วย Bevacizumab ระหว่าง primary treatment ยังมีข้อจำกัด แต่จากข้อมูลประโยชน์ของ PARP inhibitor อาจนำมาใช้ในการพิจารณา maintenance therapy โดยการใช้ยาเหล่านี้แบบเดี่ยวได้⁽⁷⁾

แผนภูมิที่ 2. แนวทางการรักษาด้วย molecularly targeted therapy ในผู้ป่วยที่เคยรับ Bevacizumab ระหว่าง primary treatment



* Niraparib และ Rucaparib ยังไม่มีในประเทศไทย



b. ผู้ป่วยไม่เคยได้ Bevacizumab ใน primary treatment พิจารณาร่วมกับผลตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA 1/2* (germline หรือ somatic mutation)

2.2.1 ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1/2* พิจารณาให้ Olaparib หรือ Niraparib หรือ Rucaparib ต่อภายหลังการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัด หรือพิจารณาตรวจติดตามอาการในผู้ป่วยระยะที่สองที่มีการตอบสนองต่อการรักษาแบบสมบูรณ์

2.2.2 ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1/2* หรือไม่ทราบผลตรวจ อาจพิจารณาตรวจติดตามหรือพิจารณาให้ยา Niraparib หรือ Rucaparib ต่อภายหลังการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัด

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยา Bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัดสามารถพิจารณาให้ยา Olaparib, Niraparib หรือ Rucaparib เป็น maintenance therapy ได้โดยพิจารณาร่วมกับผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* จากการศึกษา SOLO1 ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด high grade serous carcinoma หรือ high grade endometrioid cell type ระยะ III-IV พบว่าในผู้ป่วยที่ตรวจพบยีน *BRCA1/2* mutations การให้ maintenance therapy ด้วย Olaparib ชนิดเม็ด (ขนาด 300 mg วันละ 2 ครั้ง) ตามหลัง platinum- based chemotherapy เป็นเวลา 24 เดือนในผู้ป่วยที่มี complete response หรือจนกว่าจะมีการลุกลามของโรค หรือมีผลข้างเคียงจากยาในกลุ่ม PR ผู้ป่วยที่ได้รับยา Olaparib เป็น maintenance therapy จะลดความเสี่ยง ในการก้าวหน้าของโรคหรือการเสียชีวิตลงได้ 70% เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา⁽⁸⁾

การศึกษา PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด high grade serous carcinoma หรือ high grade endometrioid cell type ระยะ III-IV ที่ได้รับการรักษาด้วย platinum-based chemotherapy และมีการตอบสนอง CR หรือ PR (รวมผู้ป่วยระยะที่ III ที่ได้รับการผ่าตัด suboptimal surgery, ระยะที่ III ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้, ระยะที่ IV และผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด) โดยให้ Niraparib ชนิดรับประทาน ขนาด 300 mg วันละครั้ง รอบละ 28 วัน เป็นเวลา 36 เดือน หรือจนกว่าจะมีการลุกลามของโรค พบว่าผู้ป่วยได้ยา Niraparib มี ระยะปลอดการลุกลามของโรค นานกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา 13.8 เดือนและ 8.2 เดือน ตามลำดับ (HR 0.62; 95% CI 0.50-0.76, $P < 0.001$) เมื่อพิจารณาในผู้ป่วยที่มี *BRCA* mutations หรือ HRD การได้ยา Niraparib มีระยะปลอดการลุกลามของโรค นานกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา 21.9 เดือนและ 10.4 เดือนตามลำดับ (95% CI 0.31-0.59, $P < 0.001$) โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากการรักษาและมีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไปคือภาวะซีด (anemia) เกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) และเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำ (neutropenia)⁽⁹⁾

นอกเหนือจากนี้ยังมีการศึกษา ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45 โดยศึกษาประโยชน์การให้ยา Rucaparib ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะที่ III-IV ชนิด high grade ที่ได้รับการผ่าตัด (ผู้ป่วยที่ผ่าตัด R0 สามารถเข้าร่วมการศึกษาได้) และยาเคมีบำบัด platinum-doublet treatment 4-6 รอบ (อาจได้ Bevacizumab ระหว่างให้ยาเคมีบำบัด) และมีผล *BRCA* mutations โดยให้ Rucaparib ขนาด 600 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 24 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ระยะปลอดการลุกลามของโรคในกลุ่มผู้ป่วย

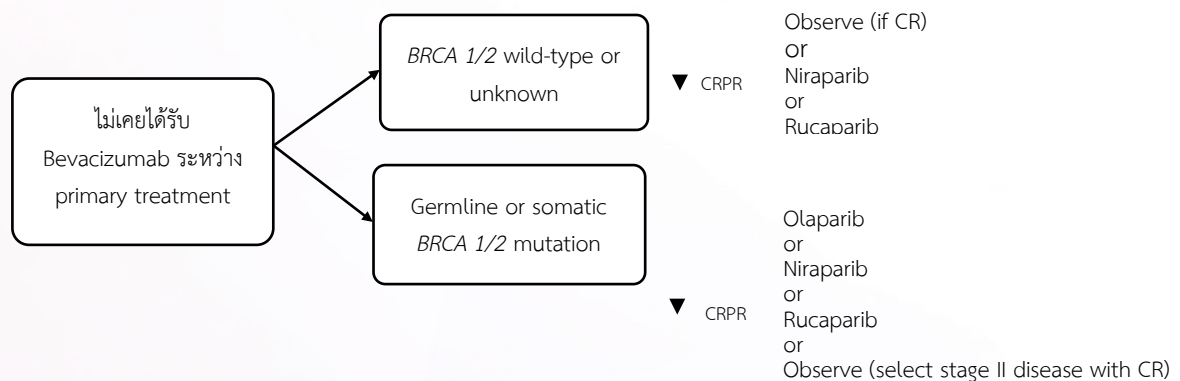


ที่มี HRD ที่ได้ยา Rucaparib 28.7 เดือน ยาวกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา 11.3 (HR 0.47; 95% CI 0.31-0.72) ในกลุ่มที่ไม่มี HRD ระยะปลอดการลุกลามของโรคในกลุ่มที่ได้รับ Rucaparib เท่ากับ 12.1 เดือนเทียบกับ 9.1 เดือนในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ผลข้างเคียงจากการรักษาที่พบบ่อยได้แก่ ภาวะซีด และเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำ⁽¹⁰⁾

นอกเหนือจากยาในกลุ่ม PARP inhibitor ที่ใช้ใน maintenance therapy ยังมีการศึกษาถึงประโยชน์ในการใช้ยา Pazopanib โดยการศึกษา AGO-OVAR 16 ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะที่ II-IV ที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดและยาเคมีบำบัดชนิด platinum-taxane อย่างน้อย 5 ครั้ง และไม่มีอาการลุกลามของโรค หลังจากได้รับการรักษาโดยให้ Pazopanib ขนาด 800 mg วันละครั้ง จนถึง 24 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Pazopanib มีระยะปลอดการลุกลามของโรค 17.9 เดือน นานกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ Pazopanib 2.3 เดือน (HR 0.77; 95% CI 0.64-0.91, P .0021)⁽¹¹⁾ อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างในระยะการรอดชีวิตของทั้งสองกลุ่ม (median OS 59.1 เดือนในกลุ่ม Pazopanib เทียบกับ 64 เดือนในกลุ่มยาหลอก)⁽¹²⁾ ผลข้างเคียงที่สำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับยา pazopanib ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำ (neutropenia) พิษต่อตับ (liver-related toxicity)⁽¹¹⁾

แผนภูมิที่ 3. แนวทางการรักษาด้วย molecularly targeted therapy ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ Bevacizumab

ระหว่าง primary treatment





ตารางที่ 1. แสดงทางเลือกการรักษา Post Primary Treatment: Maintenance therapy ด้วยยา Bevacizumab และแนวทางการใช้ยา

Regimen	Population	Adjuvant treatment	Maintenance therapy
Bevacizumab Monotherapy (GOG 218) ⁽⁷⁾	Epithelial ovarian cancer stage III (incompletely resectable) and IV who had undergone debulking surgery	<ul style="list-style-type: none">• Carboplatin AUC 6, Paclitaxel 175 mg/m² every 21 days, total 6 cycles• add Bevacizumab 15 mg/kg IV every 21 days (add in cycle 2)	Bevacizumab 15 mg/kg add in <u>cycle 2 through 22</u> or until progression
Bevacizumab Monotherapy (ICON 7) ⁽⁸⁾	<ul style="list-style-type: none">• Stage I-II with high risk (grade 3 or clear cell)• Stage III-IV After surgery	<ul style="list-style-type: none">• Carboplatin AUC 5-6, Paclitaxel 175 mg/m² every 21 days, total 6 cycles• add Bevacizumab 7.5mg/kg IV every 21 days, 5-6 cycles	Bevacizumab 7.5 mg/kg - <u>12 additional cycles</u> or until progression



หลักการรักษา Maintenance therapy ด้วยยาในกลุ่ม PARP Inhibitor (PARPi) Therapy

- สำหรับผู้ป่วยในกลุ่ม Post Primary Treatment
 - ผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว ระยะที่ II-V (ชนิด high-grade serous, grade 2/3 endometrioid, or *BRCA1/2*-mutated clear cell carcinoma or carcinosarcoma) อาจมีประโยชน์จาก maintenance therapy ด้วย PARPi ถ้ามีการตอบสนองต่อการรักษาแบบสมบูรณ์ (complete remission) หรือการตอบสนองบางส่วน (partial response) หลังจากได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดและได้รับยาเคมีบำบัด platinum based first-line therapy
 - ข้อมูลสำหรับการนำ PARPi มาใช้เป็น post primary treatment: maintenance therapy ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะที่ II และกลุ่ม Less common ovarian cancer (LCOOC) ยังมีจำกัด
- ข้อมูลทั่วไปสำหรับการใช้ยา PARPi
 - ผู้ป่วยที่ได้รับยา PARPi จำเป็นต้องได้รับการตรวจติดตามค่าเลือดอย่างระมัดระวัง
 - แนะนำให้ตรวจติดตามค่าการทำงานของไตและตับ
 - หากผู้ป่วยได้รับยา Niraparib มีความจำเป็นในการเฝ้าติดตามความดันโลหิต, และแนะนำให้เฝ้าติดตามความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับยา PARPi ตัวอื่น ๆ
 - การให้ขนาดยาที่เหมาะสมและการปรับขนาดยาควรพิจารณาเมื่อมีผลข้างเคียงของยา
 - การใช้ maintenance PARPi ในคนไข้กลุ่ม Less common ovarian cancer ยังมีข้อมูลจำกัด



ตารางที่ 2. แสดงทางเลือกการรักษา Post Primary Treatment: Maintenance therapy ด้วยยากลุ่ม PARP inhibitor (PARPi) และแนวทางการใช้ยา⁽¹¹⁾

Regimen	Setting	Dose/Administration	Duration
Olaparib + Bevacizumab ⁽¹⁰⁾	Maintenance post primary chemotherapy + Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Olaparib 300 mg PO twice daily • Bevacizumab 15 mg/kg IV every 21 days 	<ul style="list-style-type: none"> • Olaparib: Until disease progression or unacceptable toxicity or up to 2 years • Bevacizumab: Until disease progression or unacceptable toxicity or up to 15 months
Niraparib + Bevacizumab ⁽¹²⁾	Maintenance post primary chemotherapy + Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Niraparib: 300 mg PO once daily (or 200 mg once daily for patients with a baseline body weight of < 77 kg, and/or a platelet count of < 150,000/mm³) • Bevacizumab: 15 mg/kg IV every 21 days 	<ul style="list-style-type: none"> • Niraparib: Until disease progression or unacceptable toxicity or up to 3 years • Bevacizumab: Until disease progression or unacceptable toxicity or up to 15 months
Olaparib monotherapy ⁽¹³⁾	Maintenance post primary chemotherapy	300 mg PO twice daily	Until disease progression or CR (no evidence of disease) at 2 years or unacceptable toxicity
Niraparib monotherapy ⁽¹⁴⁾	Maintenance post primary chemotherapy + Bevacizumab	300 mg PO once daily (or 200 mg once daily for patients with a baseline body weight of < 77 kg, and/or a platelet count of < 150,000/mm ³)	Until disease progression or unacceptable toxicity
Rucaparib monotherapy ⁽¹⁵⁾	Maintenance post primary chemotherapy	600 mg PO twice daily	Until disease progression or unacceptable toxicity or up to 24 months



เอกสารอ้างอิง

1. Markman M. Maintenance chemotherapy: an evolving and increasingly acceptable strategy in cancer management. *Curr Oncol Rep* 2010;12(6):349-51.
2. Markman M, Liu PY, Moon J, Monk BJ, Copeland L, Wilczynski S, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol* 2009;114(2):195-8.
3. 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.
4. 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.
5. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2416-28.
6. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2023;34(8):681-92.
7. Hardesty MM, Krivak TC, Wright GS, Hamilton E, Fleming EL, Belotte J, et al. OVARIO phase II trial of combination niraparib plus bevacizumab maintenance therapy in advanced ovarian cancer following first-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab. *Gynecol Oncol* 2022;166(2):219-29.
8. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379(26):2495-505.
9. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391-402.
10. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'malley DM, Oaknin A, Wilson MK, et al. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol* 2022 ;40(34):3952-964.
11. du Bois A, Floquet A, Kim JW, Rau J, del Campo JM, Friedlander M, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(30):3374-82.
12. Vergote I, du Bois A, Floquet A, Rau J, Kim JW, Del Campo JM, et al. Overall survival results of AGO-OVAR16: A phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2019;155(2):186-91
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 1.2024). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Accessed April 10, 2024.
14. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Dec 19;381(25):2391-402.
15. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'malley DM, Oaknin A, Wilson MK, Coleman RL, Lorusso D, Bessette P, Ghamande S, Christopoulou A. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Dec 12;40(34):3952.



การติดตามผู้ป่วยหลังการรักษา (Monitoring and Surveillance)

ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ได้รับการรักษาครบสมบูรณ์แล้วและตัวโรคไม่ได้กลับเป็นซ้ำในระหว่างการรักษา จะเข้าสู่การติดตามการรักษาซึ่งจะติดตามไปตลอดชีวิตของผู้ป่วยหากยังไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำของโรค วัตถุประสงค์หลักของการติดตามหลังการรักษา คือ ตรวจหาการกลับเป็นซ้ำของโรค ดูแลติดตามภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาตรวจหาภาวะอื่นที่อาจเกิดขึ้นใหม่โดยเฉพาะกรณีที่มีผู้ป่วยมีความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม อีกประเด็นที่สำคัญของแพทย์คือ การให้ความรู้ในการปฏิบัติตัว อาการที่ต้องกลับมาตรวจก่อนนัด สุขภาวะทางเพศ สุขภาวะทางจิตใจและสังคม สนับสนุนให้ผู้ป่วยมีชีวิตประจำวันได้ปกติที่สุด

วิธีการตรวจติดตาม

หลักการตรวจติดตามคือต้องมีความรู้เกี่ยวกับการแพร่กระจายหรือตำแหน่งการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งรังไข่เป็นอย่างดี โดยทั่วไปการตรวจเพื่อหาการกลับเป็นซ้ำของโรคมีวิธีการตรวจ ดังนี้

1. การซักประวัติอาการที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรค⁽¹⁾ เช่น ท้องโตขึ้น แน่นท้อง คลำได้ก้อนในท้อง เบื่ออาหาร น้ำหนักลดอย่างไม่ตั้งใจ ต่อม่าน้ำเหลืองที่ขาหนีบหรือที่คอโต เลือดออกทางช่องคลอด ปัสสาวะ อุจจาระผิดปกติ หายใจไม่อิ่มหรือหอบเหนื่อย เป็นต้น เพื่อที่จะนำไปสู่การตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ แต่อย่างไรก็ตามจะต้องวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะอื่นด้วย

2. การตรวจร่างกาย การตรวจภายใน และตรวจทางทวารหนัก มีความสำคัญเนื่องจากส่วนใหญ่ โรคมักจะกลับเป็นซ้ำในอุ้งเชิงกราน⁽²⁾ การตรวจในตำแหน่งอื่น เช่น คลำต่อมน้ำเหลืองที่ขาหนีบ คอ และแอ่งเหนือกระดูกไหปลาร้า ตรวจหน้าท้อง คลำตับและม้าม โดยจะเน้นการตรวจเป็นพิเศษในตำแหน่งที่มีอาการผิดปกติ

3. สารบ่งชี้มะเร็ง (Tumor marker) ที่ได้รับความนิยมและมีหลักฐานทางวิชาการรองรับ คือ CA-125 โดยจะพบว่าระดับที่บ่งบอกว่าสงสัยโรคกลับเป็นซ้ำ คือ เพิ่มขึ้น 2 เท่าจากค่าปกติ (upper limit of normal range) ในกรณีที่ CA-125 ลดลงกลับสู่ค่าปกติหลังการรักษา หรือเพิ่มขึ้น 2 เท่าจากค่าต่ำสุดในกรณีที่ CA-125 ไม่ลดลงสู่ระดับปกติหลังการรักษา และยังคงอยู่ในระดับนี้หลังตรวจ 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์⁽³⁻⁵⁾ แต่อย่างไรก็ตามการรักษาผู้ป่วยที่มีค่า CA-125 เพิ่มขึ้นอย่างเดียว โดยไม่มีอาการหรือตรวจพบตำแหน่งที่โรคกลับเป็นซ้ำพบว่าไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิต⁽⁶⁾ จึงทำให้บางคำแนะนำไม่ได้ใช้ CA-125 เพื่อตรวจติดตามเป็นกิจวัตร ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงควรใช้ CA-125 เพื่อเป็นตัวนำไปสู่การสืบค้นเพิ่มเติมต่อไป ไม่ใช่ค่าที่ใช้ตัดสินว่าโรคกลับเป็นซ้ำหรือไม่ สำหรับ tumor marker อื่นเช่น CEA, CA19-9, HE4 เป็นต้น ยังไม่มีการศึกษามากพอในปัจจุบันที่จะใช้ในทางปฏิบัติ^(2,7-9)

4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่น CBC, BUN, creatinine, liver function test เมื่อมีข้อบ่งชี้หรือสงสัยกลับเป็นซ้ำ⁽¹⁾

5. การตรวจภาพถ่ายทางรังสี เช่น การตรวจเอกซเรย์ทรวงอก (CXR), การตรวจด้วย CT ช่องท้อง หรือการตรวจด้วย MRI ช่องท้อง ช่องอก หรืออุ้งเชิงกราน หรือ PET scan พิจารณาตามข้อบ่งชี้ หรือสงสัยมะเร็งกลับเป็นซ้ำ⁽²⁾



6. ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ fertility sparing ควรได้รับการตรวจติดตามด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) ในช่องท้องและอุ้งเชิงกรานเป็นระยะ ๆ

7. พิจารณาประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรม หากสามารถทำได้ (ดูเพิ่มเติมในหัวข้อ การประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรมสำหรับมะเร็งรังไข่)

ความถี่ในการตรวจติดตาม

หลังจากการรักษาครบสมบูรณ์ แนะนำความถี่ในการตรวจติดตามผู้ป่วยดังนี้^(1,2)

- ทุก 2-4 เดือน ในปีแรก 1 และ 2
- ทุก 3-6 เดือน ในปี 3-5
- ทุก 1 ปี หลังจากปีที่ 5

หลังจาก 5 ปีไปแล้ว โอกาสน้อยที่โรคจะกลับเป็นซ้ำ แต่ก็ควรตรวจติดตามต่อไปตลอดชีวิต

ปัจจุบันเริ่มมีการศึกษาถึงการตรวจติดตามโดยให้ผู้ป่วยกลับมาตรวจเองเมื่อมีอาการที่สงสัย (Patient initiated follow up: PIFU)⁽¹⁰⁾ ซึ่งแพทย์จะไม่ได้นัดหมายล่วงหน้า แต่ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบที่จะบอกว่าการตรวจติดตามแบบใดได้ประโยชน์ทางคลินิกมากกว่ากันระหว่างตรวจตามแพทย์นัด (hospital-based follow-up) หรือให้ผู้ป่วยกลับมาตรวจเองเมื่อมีอาการที่สงสัย⁽¹¹⁾ อย่างไรก็ตามการตรวจติดตามโดยวิธีให้ผู้ป่วยกลับมาเองเมื่อมีอาการที่สงสัยต้องอาศัยความรู้และความเข้าใจของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก ดังนั้นจึงอาจไม่เหมาะสมในผู้ป่วยทุกราย

ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ได้รับการผ่าตัดมดลูกและรังไข่ออกทั้งสองข้างทำให้เกิดภาวะหมดระดูก่อนวัยตามธรรมชาติ โดยเฉพาะกับผู้ป่วยที่ยังไม่เข้าสู่วัยหมดระดูก่อนผ่าตัดซึ่งทำให้เกิดอาการจากภาวะหมดระดูต่าง ๆ ซึ่งอาจมีผลต่อคุณภาพชีวิตที่แย่ลง เช่น อาการร้อนวูบวาบตามตัว โรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกระดูกพรุน เป็นต้น⁽¹²⁾ จากการศึกษาแบบสุ่มพบว่าการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มรังไข่จะมีระยะการรอดชีวิต (overall survival) สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทนโดยไม่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง⁽¹³⁾ จากการทบทวนและสังเคราะห์อย่างเป็นระบบ (systemic review and meta-analysis) พบว่าการใช้ฮอร์โมนทดแทนสามารถลดอัตราการตายที่สัมพันธ์กับมะเร็งรังไข่ได้ (cancer related death) และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยไม่มีผลการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งรังไข่^(14,15) อย่างไรก็ตามควรระวังการใช้ฮอร์โมนทดแทนในมะเร็งรังไข่บางชนิดที่อาจสัมพันธ์กับฮอร์โมน เช่น granulosa cell tumor และ low grade serous carcinoma เป็นต้น⁽¹⁶⁾ ซึ่งยังไม่มีการศึกษาถึงผลลัพธ์ที่ชัดเจน



เอกสารอ้างอิง

1. National Comprehensive Cancer Network. Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer (Version 1. 2024) [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
2. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146(1):3-10.
3. Gupta D, Lis CG. Role of CA125 in predicting ovarian cancer survival - a review of the epidemiological literature. *J Ovarian Res* 2009;2(1):13.
4. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996;7(4):361-4.
5. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(2):419-23.
6. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376(9747):1155-63.
7. El Bairi K, Afqir S, Amrani M. Is HE4 Superior over CA-125 in the Follow-up of Patients with Epithelial Ovarian Cancer?. *Curr Drug Targets* 2020;21(10):1026-33.
8. Fabbro M, Lamy PJ, Touraine C, Floquet A, Ray-Coquard I, Mollevi C. HE4 and CA-125 kinetics to predict outcome in patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma: the META4 clinical trial. *Front Oncol* 2023;13:1308630.
9. Meyer T, Rustin GJ. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000;82(9):1535-8.
10. Newton C, Nordin A, Rolland P, Ind T, Larsen-Disney P, Martin-Hirsch P, et al. British Gynaecological Cancer Society recommendations and guidance on patient-initiated follow-up (PIFU). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(5):695-700.
11. Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, Gabra H, Ganesan R, Hughes C, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;213:123-39.
12. Duralde ER, Sobel TH, Manson JE. Management of perimenopausal and menopausal symptoms. *Bmj* 2023;382: e072612.
13. Eeles RA, Morden JP, Gore M, Mansi J, Glees J, Wenzl M, et al. Adjuvant Hormone Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4138-44.
14. Achimaş-Cadariu PA, Păun DL, Paşca A. Impact of Hormone Replacement Therapy on the Overall Survival and Progression Free Survival of Ovarian Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2023;15(2):356.
15. Pergaliotis V, Pitsouni E, Prodromidou A, Frountzas M, Perrea DN, Vlachos GD. Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2016;23(3): 335-42.
16. Limsirisawat W, Saeai N, Peeyanjarassri K. Hormone Replacement Therapy in Patient with Gynecological Malignancies. *PSU Medical Journal* 2023;3(3):165-77.



การรักษาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อぶผิว ในกลุ่ม Platinum sensitive

โดยทั่วไปแล้วการตรวจติดตามภายหลังการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่จะมีการตรวจติดตามระดับของค่าสารบ่งชี้มะเร็งในเลือด เช่น CA-125 อย่างสม่ำเสมอ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เคยตรวจพบว่ามีค่าของสารบ่งชี้มะเร็งในเลือดที่สูงกว่าปกติตั้งแต่ก่อนที่จะให้การรักษา การตรวจพบระดับของค่าสารบ่งชี้มะเร็งในเลือดเพิ่มสูงขึ้นกว่าเดิมในช่วงของการตรวจติดตามมักจะนำมาก่อนที่จะพบอาการ หรืออาการแสดงทางคลินิกของการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยประมาณ 2- 6 เดือน อย่างไรก็ตามจากข้อมูลของการศึกษาไม่พบว่าการให้การรักษาทันทีหลังพบระดับของค่าสารบ่งชี้มะเร็งในเลือดสูงขึ้นเพียงอย่างเดียว โดยที่ไม่พบอาการทางคลินิก หรือผลตรวจทางรังสีวิทยาที่บ่งบอกถึงการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งรังไข่จะมีประโยชน์ต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วย และยังส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง⁽¹⁾ แพทย์ผู้ให้การดูแลจึงควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยเพื่อพิจารณาแนวทางการดูแลรักษา เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจมีความกังวลต่อระดับของค่าสารบ่งชี้มะเร็งในเลือดและต้องการรับการรักษาการกลับเป็นซ้ำในทันที ผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งรังไข่โดยที่มีระยะเวลาปลอดโรคมานานกว่า หรือเท่ากับ 6 เดือนนับจากสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของแพลตตินัมชุดแรก จัดเป็นผู้ป่วยที่มีการตอบสนองที่ดีต่อยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของแพลตตินัม (Platinum-sensitive)^(2,3) ดังนั้นการรักษาการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของแพลตตินัมเป็นจำนวน 6 รอบอาจพิจารณาลดขนาดของยาหรือเปลี่ยนวิธีบริหารยาตามสภาวะร่างกายของผู้ป่วย หรือภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรมที่ไม่สามารถให้ยาตามมาตรฐานได้ร่วมกับพิจารณาให้การรักษาเพื่อบรรเทาอาการของการกลับเป็นซ้ำเฉพาะตำแหน่ง (ดูเพิ่มเติมในหัวข้อการรักษาแบบประคับประคอง)⁽⁴⁻⁶⁾

การให้การรักษาการกลับเป็นซ้ำด้วยการผ่าตัด (Secondary cytoreductive surgery) ในผู้ป่วยกลุ่ม Platinum-sensitive พิจารณาได้ในผู้ป่วยที่มีสภาวะร่างกายที่แข็งแรง (คะแนน performance status 0-2), ไม่มีภาวะท้องมาน, และรอยโรคของการกลับเป็นซ้ำจำกัดอยู่ในตำแหน่งที่สามารถทำการผ่าตัดออกได้โดยอาจใช้การตรวจภาพถ่ายทางรังสี, การตรวจประเมินด้วยการผ่าตัดผ่านกล้อง, หรือการประเมินโอกาสสำเร็จของการผ่าตัดด้วยเกณฑ์ต่าง ๆ เช่น AGO scores⁽⁷⁾, iMODE⁽⁸⁾ เพื่อคัดเลือกผู้ป่วยที่น่าจะสามารถทำการผ่าตัดรอยโรคที่กลับเป็นซ้ำออกได้หมด ซึ่งจะช่วยให้ระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมให้แก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้⁽⁹⁾

การให้ยา Bevacizumab ร่วมกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของแพลตตินัมมีผลช่วยเพิ่มระยะเวลาปลอดโรคต่อผู้ป่วยประมาณ 3 เดือนแต่ไม่พบประโยชน์ต่อระยะเวลารอดชีวิตโดยรวม⁽¹⁰⁻¹²⁾ นอกจากนี้หากพบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Bevacizumab และยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของแพลตตินัมให้พิจารณาให้การรักษาต่อเนื่องด้วยยา Bevacizumab จนกว่าจะมีการลุกลามของโรคหรือมีผลข้างเคียงที่รุนแรงของยา Bevacizumab⁽¹²⁾ (ดูเพิ่มเติมในหัวข้อ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัด)



การใช้ยาในกลุ่ม PARP inhibitors สำหรับผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งรังไข่ที่มีการตอบสนองที่ดีต่อยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของแพลตตินัมนั้นยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาตัวเดียวแทนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด แต่จะแนะนำให้ใช้เพื่อเป็นการรักษาต่อเนื่องภายหลังจากที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของแพลตตินัมนั้น⁽¹³⁻¹⁵⁾ โดยควรพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA 1/2* ที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน หรือไม่พบการกลายพันธุ์ของโรคมะเร็งรังไข่ที่ได้รับยาครั้งก่อน

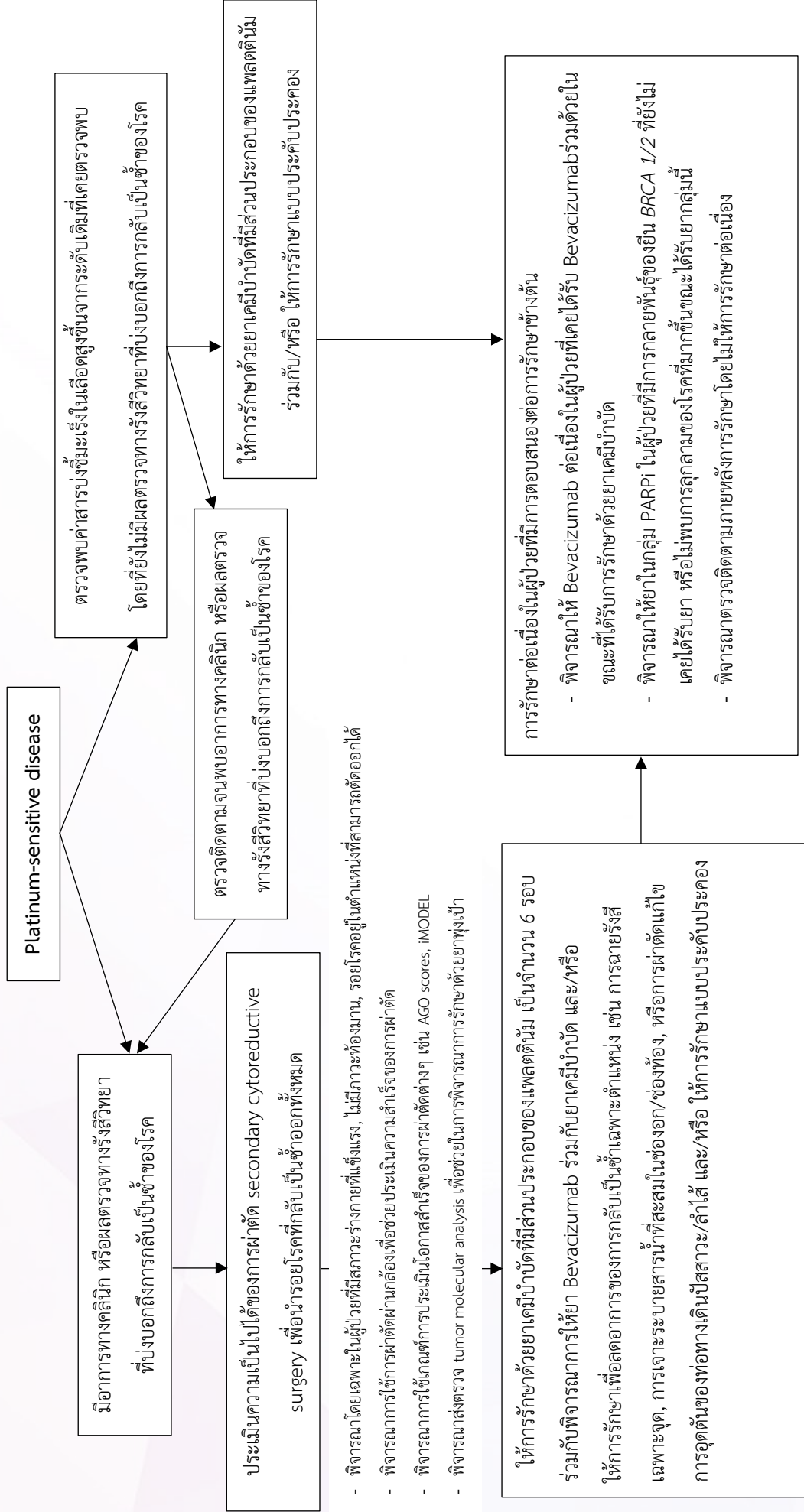
สำหรับการให้ยา Antiangiogenesis ร่วมกับ PARP inhibitors ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาที่มากพอในปัจจุบัน (ดูเพิ่มเติมในหัวข้อ การรักษาเฉพาะบุคคลในมะเร็งรังไข่)

ตารางที่ 1. ยาที่ใช้อยู่ในการรักษามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออุ้งเชิงกรานที่มีการกลับเป็นซ้ำกลุ่ม Platinum-Sensitive

Combination Chemotherapy
<ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin AUC 5-6 IV และ paclitaxel 175 mg/m² IV ทุก 21 วัน with or without Bevacizumab 15 mg/kg IV ที่ day 1 ทุก 21 วัน - Carboplatin AUC 5-6 IV และ paclitaxel 175 mg/m² IV ทุก 21 วัน และมี partial หรือ complete response จะ maintenance with Olaparib ชนิดเม็ด 300 mg วันละสองครั้งในผู้ป่วย high grade serous หรือ high grade endometrioid ที่มี <i>BRCA1</i> และ/หรือ <i>BRCA2</i> mutation - Carboplatin AUC 4 IV วันที่ 1 และ gemcitabine 1,000 mg/m² IV วันที่ 1,8 ทุก 21 วัน - Carboplatin AUC 5 IV และ liposomal doxorubicin 30 mg/m² IV ทุก 28 วัน - Carboplatin AUC 5 IV และ docetaxel 75 mg/m² IV ทุก 21 วัน - Carboplatin AUC 4 IV วันที่ 1 และ gemcitabine 1,000 mg/m² IV วันที่ 1, 8 และ Bevacizumab 15 mg/kg IV day1 ทุก 21 วัน
Chemotherapy alone
<ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin AUC 5-7 IV 21 วัน - Cisplatin 75-100 mg/m² IV ทุก 21 วัน
ยาเคมีบำบัดชนิดรวมสำหรับกลุ่ม Platinum-sensitive ที่มีอายุมากกว่า 70 ปี หรือมีภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรมที่ไม่สามารถให้ยาสูตรมาตรฐานได้
<ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin AUC 5 และ paclitaxel 135 mg/m² IV ทุก 21 วัน - Paclitaxel 60 mg/m² IV over 1 hour ตามด้วย carboplatin AUC 2 IV over 30 min, ทุก 1 สัปดาห์ จนครบ 18 สัปดาห์



แผนภูมิที่ 1. แนวทางการรักษา





เอกสารอ้างอิง

1. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376(9747):1155–63.
2. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, Oza A, Hirte HW, Bryson P. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2007;14(5):195-208.
3. 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.
4. Baron TH. Interventional palliative strategies for malignant bowel obstruction. *Curr Oncol Rep* 2009;11(4):293-7.
5. Courtney A, Nemcek AA Jr, Rosenberg S, Tutton S, Darcy M, Gordon G. Prospective evaluation of the PleurX catheter when used to treat recurrent ascites associated with malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19(12):1723-31.
6. White J, Carolan-Rees G. PleurX peritoneal catheter drainage system for vacuum-assisted drainage of treatment-resistant, recurrent malignant ascites: a NICE Medical Technology Guidance. *Appl Health Econ Health Policy* 2012;10(5):299-308.
7. Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized trial of cytoreductive surgery for relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2021;385(23):2123-31.
8. Shi T, Zhu J, Feng Y, Tu D, Zhang Y, Zhang P, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2021;22(4):439–49.
9. Baek MH, Park EY, Ha HI, Park SY, Lim MC, Fotopoulou C, et al. Secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2022 May 20;40(15):1659-70.
10. 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.
11. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;139(1):10-6.
12. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):779–91.
13. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274–84.
14. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(1):75–87.
15. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154–64.



การรักษาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อぶผิว ในกลุ่ม Platinum-Resistant/Refractory

ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อぶผิวกลุ่ม Platinum-Resistant/Refractory คือ ผู้ป่วยที่มีระยะเวลาปลอดโรคน้อยกว่า 6 เดือน หรือไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดชุดแรก มักจะไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ มักจะมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีรวมถึงการตอบสนองต่อการรักษาจะไม่สูงมาก ดังนั้นการอธิบายพยากรณ์โรคแก่ผู้ป่วย และ/หรือญาติผู้ป่วย รวมถึงข้อดี ข้อเสียแต่ละวิธีการรักษา จึงเป็นสิ่งสำคัญเพื่อให้ผู้ป่วยได้เตรียมตัวเข้าสู่ช่วงระยะสุดท้ายของชีวิต ปัจจุบันทางเลือกการรักษาผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อぶผิวกลุ่ม Platinum-Resistant/Refractory แบ่งออกเป็น 2 วิธีหลัก ได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวหรือให้ร่วมกับยามุ่งเป้า (Chemotherapy with or without Targeted therapy) และการรักษาแบบประคับประคอง (Best supportive care)

การรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว (การให้ยาเคมีชนิดเดียว) ได้แก่ Gemcitabine^(1,2), Paclitaxel^(3,4), Oral Etoposide^(5,6), Pegylated Liposomal Doxorubicin^(1,2,7), Topotecan^(4,7,8) และ Docetaxel⁽⁹⁾ พบว่ามีการตอบสนองประมาณร้อยละ 6.1 ถึง 29 พบว่าประสิทธิภาพการรักษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน โดยระหว่างที่ให้ยาเคมีบำบัดจะต้องมีการประเมินการตอบสนองของผู้ป่วยเป็นระยะ โดยหากพบว่าโรคมีการลุกลามในขณะที่ให้ยาเคมีบำบัดหรือผู้ป่วยไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดได้อาจจำเป็นต้องประเมินผู้ป่วยใหม่และพิจารณาทางเลือกการรักษาใหม่อีกครั้ง

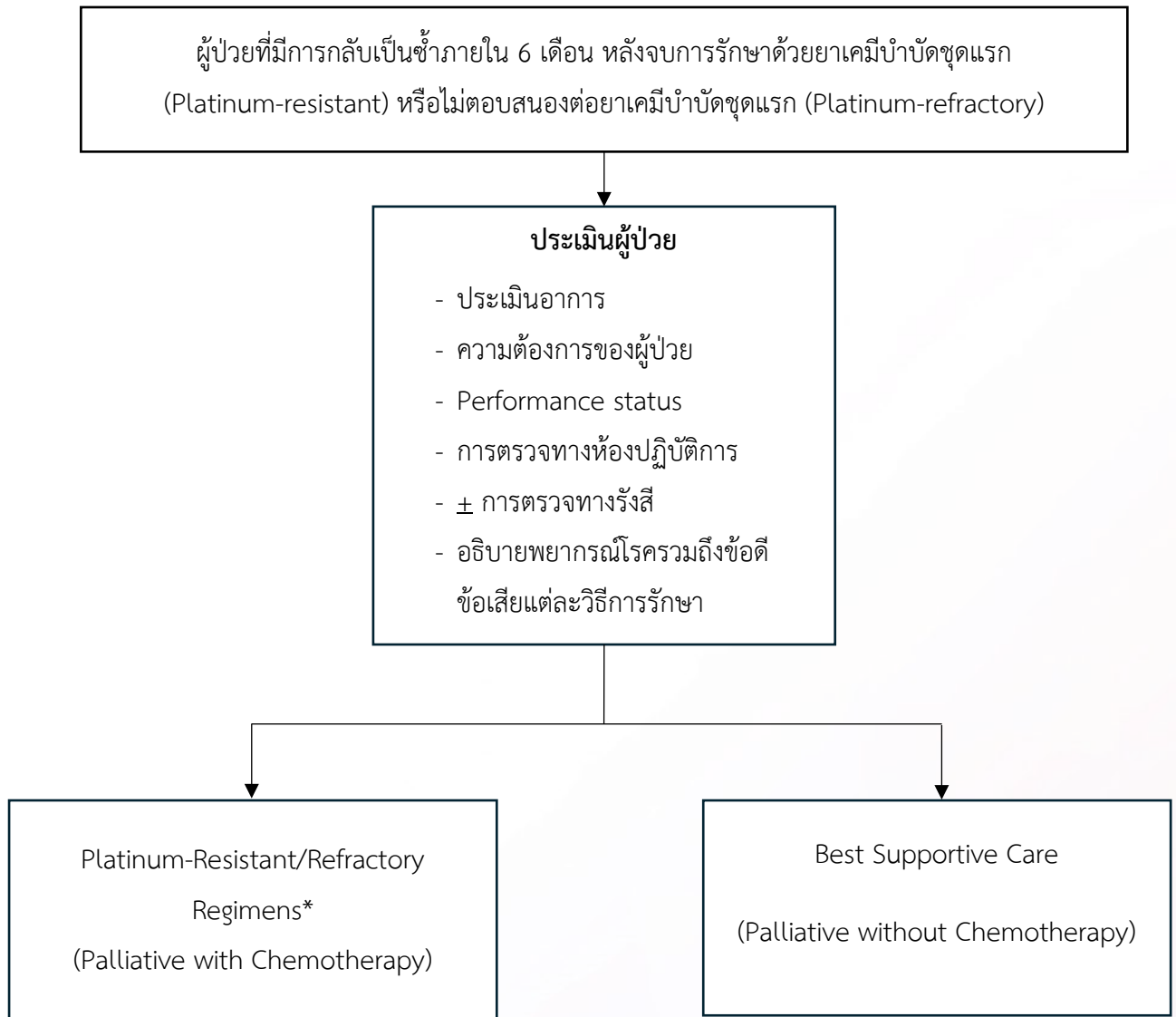
การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยามุ่งเป้า ได้แก่ Paclitaxel ร่วมกับ Bevacizumab, Pegylated Liposomal Doxorubicin ร่วมกับ Bevacizumab, Topotecan ร่วมกับ Bevacizumab⁽¹⁰⁻¹¹⁾ และ Cyclophosphamide (oral) ร่วมกับ Bevacizumab พบว่า Paclitaxel ร่วมกับ Bevacizumab มีการตอบสนองสูงกว่าสูตรอื่น โดยมีการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 53.3 ส่วนการให้ Cyclophosphamide(oral) ร่วมกับ Bevacizumab⁽¹²⁾ พบว่า มีการตอบสนองที่สูงรองลงมา โดยมีการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 42.4 อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยสูตรนี้ยังเป็นเพียงการศึกษาแบบย้อนหลัง นอกจากนี้ยังมีการให้ Bevacizumab เพียงอย่างเดียว แต่เป็นเพียงการศึกษาระยะที่ 2⁽¹³⁾

กรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดอาจเลือกให้การรักษาด้วยยาฮอร์โมน เช่น tamoxifen, anastrozole, megestrol acetate, letrozole หรือ leuprolide acetate⁽¹⁴⁻²⁰⁾

นอกจากวิธีการรักษาข้างต้น การรักษาแบบประคับประคองยังเป็นอีกทางเลือกที่เหมาะสมกับผู้ป่วยหลายราย หากได้มีการอธิบายพยากรณ์โรครวมถึงข้อดี ข้อเสียแต่ละวิธีการรักษา ประเมินอาการผู้ป่วย รวมถึงความต้องการของผู้ป่วย จะทำให้ผู้ป่วยได้ใช้ชีวิตในระยะสุดท้ายได้ตามต้องการ (ดูเพิ่มเติมในหัวข้อ การรักษาแบบประคับประคอง)



แผนภูมิที่ 1. Recurrent Platinum-Resistant / Refractory Epithelial Ovarian Cancer



* พิจารณาเปลี่ยนยา/ หยุดยา เมื่อมี Progression of Disease หรือมี Unacceptable Toxicity



ตารางที่ 1. ยาที่ใช้บ่อยในการรักษามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มที่มีอาการกลับเป็นซ้ำ กลุ่ม Platinum-Resistant/
Refractory

ยาเคมีบำบัด	ขนาดยา	Response Rate (%)
Chemotherapy Alone		
Gemcitabine	1,000 mg/m ² day1, 8 IV ทุก 21 วัน ⁽¹⁾	6.1
	1,000 mg/m ² day1, 8, 15 IV ทุก 28 วัน ⁽²⁾	29
Paclitaxel	80 mg/m ² day1, 8, 15 IV ทุก 28 วัน ⁽³⁾	20.9
	175 mg/m ² day1 IV ทุก 21 วัน ⁽⁴⁾	10.2
Etoposide	50 mg/m ² day1-14 IV ทุก 28 วัน ⁽⁵⁾	18
	50 mg/m ² day1-21 oral ทุก 28 วัน ⁽⁶⁾	26.8
Pegylated Liposomal Doxorubicin	40 mg/m ² day1 IV ทุก 28 วัน ⁽²⁾	16
	50 mg/m ² day1 IV ทุก 28 วัน ^(1, 7)	8.3
Topotecan	1.5 mg/m ² day1-5 IV ทุก 21 วัน ^{(4), (7)}	13.1
	1.25 mg/m ² day1-5 IV ทุก 21 วัน ⁽⁸⁾	18.75
	4 mg/m ² day1, 8, 15 IV ทุก 28 วัน ⁽⁸⁾	9.2
Docetaxel	100 mg/m ² day1 IV ทุก 21 วัน ⁽⁹⁾	22.4
Chemotherapy with Targeted Therapy		
Paclitaxel with Bevacizumab	80 mg/m ² day1, 8, 15, 22 IV ทุก 28 วัน	53.3
	10 mg/kg day1, 15 IV ทุก 28 วัน ^(10, 11)	
Pegylated Liposomal Doxorubicin with Bevacizumab	40 mg/m ² day1 IV ทุก 28 วัน	13.7
	10 mg/kg day1, 15 IV ทุก 28 วัน ^(10, 11)	
Topotecan with Bevacizumab	1.25 mg/m ² day1-5 IV ทุก 21 วัน	17
	15 mg/kg day1 IV ทุก 21 วัน ^(10, 11)	
Cyclophosphamide (oral) with Bevacizumab	50 mg day1-28 ทุก 28 วัน	42.4
	10 mg/kg day1, 15 IV ทุก 28 วัน ⁽¹²⁾	
Targeted Therapy Alone		
Bevacizumab	15 mg/kg day1 IV ทุก 21 วัน ⁽¹³⁾	21



เอกสารอ้างอิง

1. 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.
2. 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.
3. Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, Waggoner S. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006 Jun;101(3):436-40.
4. ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA, International Topotecan Study G. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15(1):100-3.
5. Alici S, Saip P, Eralp Y, Aydinler A, Topuz E. Oral etoposide (VP16) in platinum-resistant epithelial ovarian cancer (EOC). *Am J Clin Oncol* 2003;26(4):358-62.
6. 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.
7. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W, Doxil Study I. 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 Oncol* 2004;95(1):1-8.
8. Sehouli J, Stengel D, Harter P, Kurzeder C, Belau A, Bogenrieder T, et al. Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(2):242-8.
9. 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.
10. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1302-8.
11. Poveda AM, Selle F, Hilpert F, Reuss A, Savarese A, Vergote I, et al. Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3836-8.
12. Barber EL, Zsiros E, Lurain JR, Rademaker A, Schink JC, Neubauer NL. The combination of intravenous bevacizumab and metronomic oral cyclophosphamide is an effective regimen for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2013;24(3):258-64.
13. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JL. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5165-71.
14. Carmen MG del, Fuller AF, Matulonis U, Horick NK, Goodman A, Duska LR, et al. Phase II trial of anastrozole in women with asymptomatic müllerian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91(3):596-602.
15. 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.
16. Papadimitriou CA, Markaki S, Siapkarakas J, Vlachos G, Efstathiou E, Grimani I, et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. *Oncology* 2004;66(2):112-7.
17. Ligita Paskeviciute, Roed H, Engelholm SA. 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.
18. Ramirez PT, Scheler 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.
19. Rao GG, Miller DS. Hormonal therapy in epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(1):43-7.
20. 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.

มะเร็งรังไข่ชนิด Germ cell tumors



มะเร็งรังไข่ชนิด Germ cell tumors

มะเร็งรังไข่ชนิด germ cell มักพบในผู้ป่วยอายุน้อย โดยช่วงอายุที่พบบกน้อยกว่า 20 ปี หรือ 30 ปี ดังนั้นการวินิจฉัยแยกโรคที่ครอบคลุมและการรักษาที่แม่นยำ ถูกต้อง จะส่งผลลัพธ์ที่ดีต่ออัตราการรอดชีวิต และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยด้านการเจริญพันธุ์ โดยผู้ป่วยมะเร็งชนิดนี้มักมาด้วยอาการแสดงที่เป็นภาวะแทรกซ้อนของก้อนที่โตเร็ว เช่น ภาวะเลือดออกในช่องท้อง ภาวะก้อนแตก ก้อนบิดขี้ ชาติเลือดไปเลี้ยง จึงต้องประเมินและวางแผนการรักษาให้ครอบคลุม เพราะถึงแม้รอยโรคที่ลุกลามในช่องท้อง (advanced disease) การรักษาแบบ fertility sparing treatment ยังคงมีบทบาทหลัก เนื่องจากการตอบสนองที่ดีเยี่ยม หลังมีการใช้เคมีบำบัดชนิด platinum ส่งผลให้อัตราการรอดชีพดีขึ้นอย่างยั่งยืน^(1,2)

อาการแสดงและอาการนำ

เนื่องจากมะเร็งชนิดนี้มีลักษณะที่เติบโตเร็วมักมีอาการไม่นานก่อนมาตรวจภายใน 2-4 สัปดาห์ อาการนำมักจะเป็นอาการที่เกิดจากการขยายขนาดของก้อนเนื้อองกรังไข่ โดยพบว่า อาการปวดท้อง พบได้ถึงร้อยละ 55-80 ของผู้ป่วยและเป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด ส่วนอาการนำอื่น ๆ ที่พบได้ เช่น คลำได้ก้อน ขนาดหน้าท้องใหญ่ขึ้น ในส่วนของอาการนำที่สืบเนื่องมาจากภาวะแทรกซ้อนของก้อนที่พบได้เช่นกัน ได้แก่ ภาวะรังไข่บิดขี้ ภาวะติดเชื้อ หรือก้อนที่รังไข่ปริแตก ซึ่งตรวจพบร่วมกับอาการแสดงของเยื่อช่องท้องอักเสบ (peritonitis) และพบน้ำในช่องท้อง (ascites)ร่วมด้วย^(3,4)

ระยะของโรคที่พบมีความแตกต่างจากมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้ม โดยมะเร็งชนิด germ cell นี้มักวินิจฉัยที่ระยะเริ่มต้น คือ ระยะที่ 1 และ 2 ถึงร้อยละ 60-70 ในส่วนของระยะที่ 3 และ 4 พบเพียงร้อยละ 20-30⁽⁵⁾ โดยในส่วนมากมักพบรอยโรคที่รังไข่ข้างเดียว ยกเว้นในกรณีที่เป็นชนิด dysgerminoma ที่พบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 10-15 ที่มีรอยโรคของรังไข่ทั้งสองข้างได้⁽⁶⁾

การประเมินก่อนการรักษา

1. การซักประวัติ อาการแสดงของก้อน หรือสงสัยก้อนในอุ้งเชิงกราน ช่องท้อง เช่น ปวดท้อง อึดแน่นท้อง รู้สึกอึดเร็วกว่าปกติ
2. ตรวจร่างกาย ตรวจภายใน หรือตรวจทางทวารเพื่อประเมินลักษณะของก้อนเนื้อองกรังไข่
3. ส่งตรวจหาค่าสารบ่งชี้มะเร็ง (Tumor markers) ได้แก่ AFP (α -fetoprotein), beta-hCG (human chorionic gonadotropin), และ LDH (lactate dehydrogenase) เพื่อช่วยวินิจฉัย การพยากรณ์โรควางแผนการรักษา (ในกรณีต้องการรักษาแบบ fertility sparing) และตรวจติดตามหลังการรักษา⁽⁷⁾
4. การตรวจภาพถ่ายทางรังสี เช่น การตรวจ Chest X-Ray, การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography), การตรวจด้วย CT scan หรือ การตรวจด้วย MRI ช่องท้อง
5. พิจารณาส่งตรวจโครโมโซม (karyotype) ในกรณีที่พบร่วมกับภาวะขาดประจำเดือนปฐมภูมิ (primary amenorrhea)⁽⁸⁾
6. พิจารณาส่งการรักษาต่อแพทย์เฉพาะทางมะเร็งรีเวช ในกรณีคิดถึงโรคมะเร็งรังไข่ชนิด germ cell



การรักษา มะเร็งรังไข่ชนิด germ cell

การรักษามาตรฐานหลัก คือ การผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะของโรค (comprehensive surgical staging) และให้การรักษาเสริม (Adjuvant treatment) ด้วยยาเคมีบำบัดตามความเสี่ยงของการกลับมาเป็นซ้ำของโรค โดยหลักการผ่าตัดเปิดหน้าท้อง (laparotomy) และการผ่าตัดโดยการผ่านกล้อง (laparoscopic surgery) เหมือนมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (epithelium ovarian cancer)

โดยพิจารณาแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม คือ

1. กลุ่มที่ต้องการรักษาแบบ fertility sparing โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อย

- ควรพิจารณาการตัดรังไข่ข้างเดียวโดยเก็บมดลูกไว้ โดยไม่จำเป็นต้องสุมตัดชิ้นเนื้อของรังไข่อีกข้างที่ปกติ หรือหากพบรอยโรคที่มีการแพร่กระจายไปยังรังไข่ทั้งสองข้างให้พิจารณาตัดรังไข่ข้างเดียว (unilateral salpingo-oophorectomy) และเลาะรอยโรคที่มองเห็นออกจากรังไข่อีกข้าง (ovarian cystectomy) โดยเก็บรักษามดลูกไว้ (ดูเพิ่มเติมในหัวข้อ การรักษาแบบ fertility sparing) เนื่องจากจากผลลัพธ์การรักษาที่เยี่ยม อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year survival) สูงกว่าร้อยละ 85 ในรอยโรคระยะต้น

- ในส่วนของการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองพิจารณาทำในรายที่พบว่ามีต่อมน้ำเหลืองโตจากการประเมินโดยการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง หรือระหว่างการผ่าตัด โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อย⁽⁹⁻¹¹⁾

- ผลการศึกษาพบว่าหลังสิ้นสุดการรักษาแบบ fertility sparing ผู้ป่วยสามารถกลับมามีรอบเดือนและตั้งครรภ์ได้ไม่ต่างจากประชากรทั่วไป⁽¹²⁾

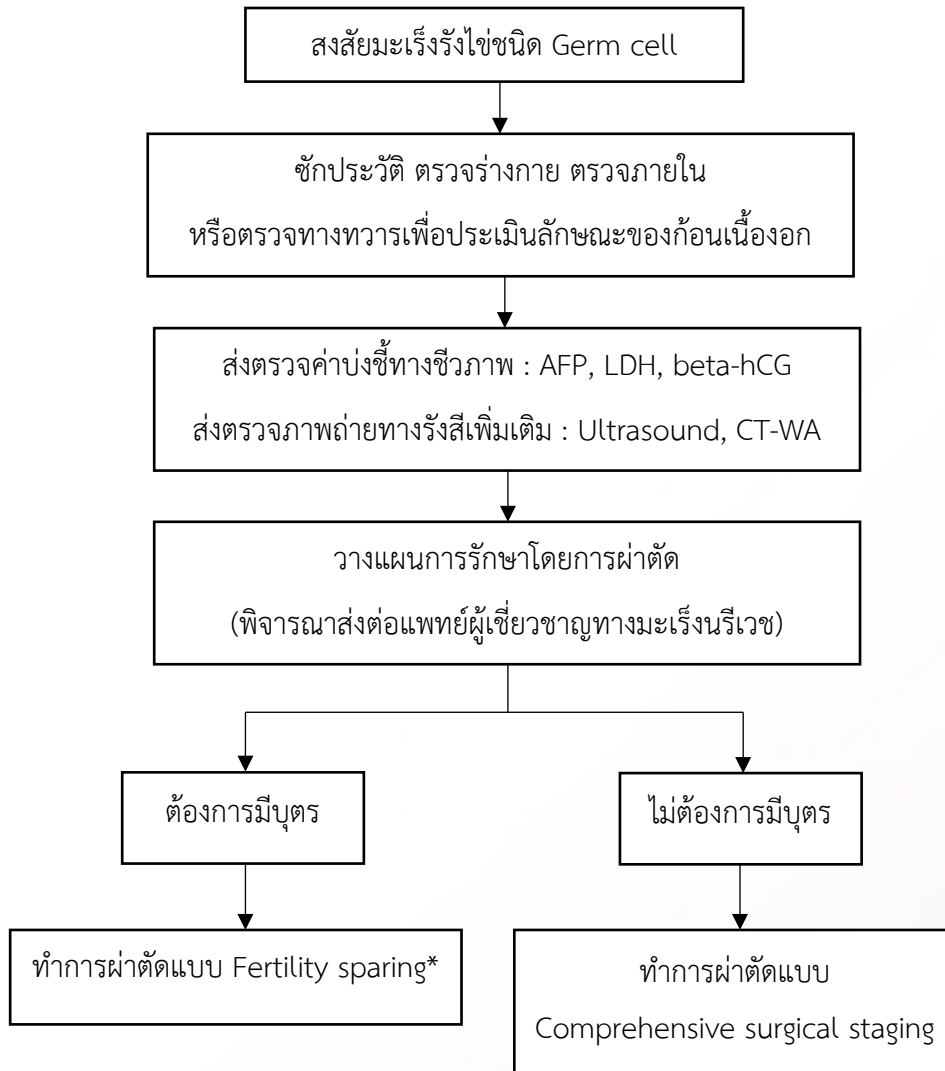
2. กลุ่มที่ไม่ต้องการรักษาแบบ fertility sparing

พิจารณาการรักษาโดยการผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะของโรค (comprehensive surgical staging)⁽¹³⁾ หลักการรักษาโดยการผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะของโรคคล้ายกับการผ่าตัดของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวประกอบด้วย⁽¹⁴⁾ (ดูเพิ่มเติมในหัวข้อ การรักษาด้วยการผ่าตัดปฐมภูมิ)

- 1) การเก็บน้ำในช่องท้องหรือล้างน้ำช่องท้องไปตรวจทางเซลล์วิทยา (Ascites/ peritoneal washing)
- 2) สำรวจและตรวจหารอยโรคที่ผิดปกติในช่องท้องอย่างเป็นระบบ (Systematic exploration)
- 3) พิจารณาการสุมเก็บชิ้นเนื้อส่งตรวจบริเวณที่สงสัยรอยโรคผิดปกติ (Random staging biopsies)
- 4) ตัดมดลูกและรังไข่ทั้งสองข้าง โดยระมัดระวังเพื่อไม่ให้รอยโรคของรังไข่ปริแตก (hysterectomy with BSO)
- 5) ตัด infracolic omentectomy สามารถละเว้นได้โดยเฉพาะในรอยโรคระยะเริ่มต้น
- 6) ตัดต่อมน้ำเหลือง common iliac, external iliac, hypogastric และ obturator และ para-aortic ในกรณีที่สงสัยว่ามีรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลือง



แผนภูมิที่ 1. การรักษามะเร็งรังไข่ชนิด Germ cell



*ดูเพิ่มเติมในหัวข้อ Fertility sparing



การรักษาเสริม

1. กลุ่มที่ไม่มีความจำเป็นต้องรับการรักษาเสริมพิจารณาการตรวจติดตาม คือ มะเร็งรังไข่ชนิด Dysgerminoma stage I, มะเร็งรังไข่ชนิด Immature teratoma grade I stage I⁽¹⁵⁾
2. การให้ยาเคมีบำบัด bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP) 3-4 cycle โดย⁽¹⁶⁻¹⁷⁾
 - 2.1 มะเร็งรังไข่ชนิด embryonal tumors หรือ endodermal sinus tumors ทุกระยะ
 - 2.2 มะเร็งรังไข่ชนิด dysgerminoma ระยะที่ II-IV
 - 2.3 มะเร็งรังไข่ชนิด immature teratoma ระยะที่ I grade II-III หรือ ตั้งแต่ระยะที่ II เป็นต้นไป

การตรวจติดตามหลังสิ้นสุดการรักษา

เมื่อสิ้นสุดการรักษาหลักและการรักษาเสริมต้องตรวจติดตามใกล้ชิดในช่วง 5 ปีแรก โดยการซักประวัติอาการ การตรวจร่างกาย รวมถึงการตรวจติดตามค่า tumor markers ส่งตรวจภาพถ่ายทางรังสีเพิ่มเติมตามความเหมาะสม⁽¹⁸⁾

ตารางที่ 3. การตรวจติดตามหลังสิ้นสุดการรักษาสำหรับมะเร็งรังไข่ชนิด Germ cell⁽¹⁴⁾

ระยะเวลา	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4-5	ภายหลังปีที่ 5
Dysgerminoma ซักประวัติ ตรวจร่างกาย และ ตรวจติดตามค่า tumor marker พิจารณาส่งตรวจภาพถ่ายทางรังสีเช่น การตรวจด้วย CT ช่องท้อง	ตรวจติดตาม ทุก 2-3 เดือน	ตรวจติดตาม ทุก 3-4 เดือน	ตรวจติดตามทุก 6 เดือน	ตรวจติดตาม ทุก 6 เดือน	ตรวจติดตามทุกปี
Non-dysgerminoma ซักประวัติ ตรวจร่างกาย และ ตรวจติดตามตรวจติดตามค่า tumor marker พิจารณา ส่งตรวจภาพถ่ายทางรังสีเช่น การตรวจด้วย CT ช่องท้อง	ตรวจติดตาม ทุก 2 เดือน	ตรวจติดตาม ทุก 2 เดือน	ตรวจติดตามทุก 4-6 เดือน	ตรวจติดตาม ทุก 6 เดือน	ตรวจติดตามทุกปี



การรักษาการกลับเป็นซ้ำของโรค

ร้อยละ 90 ของมะเร็งรังไข่ชนิด germ cell tumor ที่กลับเป็นซ้ำ มักจะเกิดขึ้นภายใน 2 ปีหลังสิ้นสุดการรักษา

การรักษา

1. รอยโรคอยู่เฉพาะที่ไม่กระจายตัวอาจพิจารณาทำการผ่าตัดหากสามารถผ่าตัดได้
2. โรคมักมีการกระจายตัวหลายตำแหน่งหรือผู้ป่วยร่างกายไม่พร้อมผ่าตัด ถ้าผู้ป่วยไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อนพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดสูตร BEP หากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดมาแล้วอาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดชุดที่ 2 ดังนี้
 - a. TIP (Paclitaxel, ifosfamide, cisplatin)⁽¹⁹⁾
 - b. high-dose chemotherapy⁽²⁰⁾
 - c. VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin)⁽²¹⁾
 - d. VeIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin)⁽²²⁾
 - e. VAC (vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide)⁽²³⁾
 - f. Paclitaxel/gemcitabine⁽²⁴⁾
 - g. Paclitaxel/ifosfamide⁽²⁵⁾
 - h. EP (cisplatin, etoposide)
 - i. PVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin)
 - j. Docetaxel/carboplatin
 - k. PT (paclitaxel, carboplatin)
 - l. Paclitaxel
 - m. Docetaxel

ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลายชุด และคิดว่าไม่มีโอกาสหายจากโรค การเลือกยาเคมีบำบัดชุดถัดไปไม่แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชนิดรวม อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยรังสี (radiation therapy) โดยเฉพาะในรายที่เป็น dysgerminoma ข้อเสียคือรังสีรักษาอาจจะทำให้รังไข่หยุดทำงานและมีผลต่อภาวะการเจริญพันธุ์โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยหรือรักษาตามอาการ (supportive care)⁽²⁶⁾

เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์การติดตามเรื่องภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นตามหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เช่น ภาวะกดการทำงานของรังไข่เป็นเหตุให้ผู้ป่วยไม่สามารถตั้งครรภ์ได้หรือการเข้าสู่ภาวะหมดระดูเร็วในผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถให้การรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทน (hormonal replacement therapy) ได้



เอกสารอ้างอิง

1. Segelov E, Campbell J, Ng M, Tattersall M, Rome R, Free K, et al. Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies: the Australian experience. *J Clin Oncol* 1994;12(2):378-84.
2. Scholefield H. Best practice and research clinical obstetrics and gynaecology. preface. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(5):761-2.
3. Tewari K, Cappuccini F, Disaia PJ, Berman ML, Manetta A, Kohler MF. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2000;95(1):128-33.
4. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25(20):2938-43.
5. Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF, Wiggins C, Lansing L, Muller CY, et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstet Gynecol* 2006;107(5):1075-85.
6. Schwartz PE, Chambers SK, Chambers JT, Kohorn E, McIntosh S. Ovarian germ cell malignancies: the Yale University experience. *Gynecol Oncol* 1992;45(1):26-31.
7. Kawai M, Kano T, Kikkawa F, Morikawa Y, Oguchi H, Nakashima N, et al. Seven tumor markers in benign and malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1992;45(3):248-53.
8. Kanagal DV, Prasad K, Rajesh A, Kumar RG, Cherian S, Shetty H, et al. Ovarian gonadoblastoma with dysgerminoma in a young girl with 46, XX karyotype: a case report. *J Clin Diagn Res* 2013;7(9):2021-2.
9. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994;55(3 Pt 2):S62-72.
10. Weinstein D, Polishuk WZ. The role of wedge resection of the ovary as a cause for mechanical sterility. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141(3):417-8.
11. 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;105(4):493-7.
12. Morrison A, Nasioudis D. Reproductive outcomes following fertility-sparing surgery for malignant ovarian germ cell tumors: A systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2020;158.
13. Brown J, Friedlander M, Backes FJ, Harter P, O'Connor DM, de la Motte Rouge T, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCI) consensus review for ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S48-54.
14. Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer [Internet]. Version 1.2024, 01/17/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines®. 2024. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
15. 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.
16. 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.
17. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, Ramondetta LM, Burke TW, Munsell MF, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):489-96.
18. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J ObstetGynecol* 2011;204(6):466-78.
19. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marian 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;23(27):6549-55.



20. 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 Eng J Med* 2007;357(40):340-8.
21. 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;97(8):1869-75.
22. Loehrer PJ, Sr., Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastin plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2500-4.
23. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, Shingleton H, Creasman WT, Blessing JA. Vinblastin, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer* 1985;56(2):243-8.
24. 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;20(7):1859-63.
25. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2022 (Internet.(cited 2022 January 22).Available from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
26. 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.

มะเร็งรังไข่ชนิด

Malignant sex-cord stromal



มะเร็งรังไข่ชนิด Malignant sex-cord stromal tumors

มะเร็งรังไข่ชนิด Sex cord-stromal tumor จัดอยู่ในกลุ่มมะเร็งรังไข่ที่พบไม่บ่อย หรือ Less common ovarian cancers (LCOC) ซึ่งพบได้ราวร้อยละ 3-7^(1,2) โดยมะเร็งชนิดที่พบได้บ่อยในกลุ่มนี้ ได้แก่ granulosa cell tumors และ Sertoli-Leydig cell tumors มะเร็งชนิดดังกล่าวสามารถพบได้ในหลายช่วงอายุ ได้แก่ วัยรุ่นหญิงสาว และสตรีวัยใกล้หมดประจำเดือนหรือวัยหมดประจำเดือน⁽¹⁻³⁾ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักตรวจพบในโรคระยะเริ่มแรก เนื่องจากฮอร์โมนที่สร้างจากเซลล์มะเร็งมักส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด ทั้งในวัยเจริญพันธุ์และในวัยหมดประจำเดือน หรือมีอาการปวดท้องจากก้อนมะเร็ง⁽³⁾

การรักษามะเร็งรังไข่ชนิด Malignant sex-cord stromal tumors

การผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะของโรค หรือ surgical staging ประกอบด้วย การผ่าตัดมดลูก รังไข่ และท่อนำไข่ทั้ง 2 ข้าง ตัดเนื้อเยื่อ omentum ส่องตรวจในช่องท้องและตัดชิ้นเนื้ออื่น ๆ ในบริเวณที่สงสัยว่ามีการกระจายของโรค และการเก็บน้ำในช่องท้องส่งตรวจทางเซลล์วิทยา อย่างไรก็ตาม อาจพิจารณาพิจารณางดเว้นการเลาะต่อน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกรานและรอบหลอดเลือดดำใหญ่ หากพบว่าเนื้องอกยังคงจำกัดอยู่ในรังไข่⁽⁴⁻⁶⁾

ทั้งนี้ผู้ป่วยที่ยังต้องการมีบุตร สามารถพิจารณาผ่าตัดแบบ Fertility sparing อาจพิจารณาในผู้ป่วยระยะ IA หรือ IC ทั้งนี้ควรพิจารณาผ่าตัด complete surgery โดยผ่าตัดมดลูกและรังไข่ที่เหลือนอก เมื่อผู้ป่วยมีบุตรเพียงพอแล้ว⁽⁴⁾

ผู้ป่วยที่สงสัยว่าอยู่ในระยะลุกลาม (advanced-stage disease) เมื่อเริ่มวินิจฉัยครั้งแรก การผ่าตัด debulking surgery ยังคงเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด⁽⁶⁾ อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาลำดับแรก หรือ Neoadjuvant chemotherapy ก่อนการผ่าตัด โดยอาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดสูตร bleomycin, etoposide, platinum (BEP) หรือ cisplatin, etoposide และ ifosfamide อย่างน้อย 4 รอบ ทั้งนี้การพิจารณาขึ้นกับการตอบสนอง⁽⁵⁾

การรักษาเสริม

ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด granulosa cell tumor ระยะ IA ที่มีความเสี่ยงต่ำ ไม่มีควมจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมหลังการผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะของโรค^(4,6,7)

อย่างไรก็ดีพิจารณาให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด juvenile granulosa tumor ระยะ IC หรือ adult type granulosa cell tumor ระยะ IC2-IC3 หรือมีความเสี่ยงสูง ได้แก่ poorly differentiated tumor หรือมีขนาดก้อนมากกว่า 10-15 เซนติเมตร พิจารณาให้เคมีบำบัดสูตร platinum-based⁽⁴⁻⁷⁾

ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด Sertoli-Leydig cell tumors ระยะ I ที่มี poorly differentiated หรือ heterologous elements (mesenchymal type) ควรพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดสูตร BEP หรือพิจารณาให้



เคมีบำบัดสูตรอื่น ๆ เช่น paclitaxel ร่วมกับ carboplatin หรือ EP หรือ CAP หรือ platinum agent เพียงตัวเดียว⁽⁵⁻⁷⁾

เนื่องด้วยเคมีบำบัดสูตร BEP มีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มสูงอายุประกอบกับยังมีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่จำกัด บางการศึกษาพบว่าเคมีบำบัดสูตร carboplatin/paclitaxel อาจมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ BEP อาจพิจารณาการให้ bleomycin ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 40 ปี หรือมีโรคปอดก่อนการรักษา⁽⁶⁾

กรณีผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะ II ถึง IV หรือระยะลุกลาม พิจารณาให้เคมีบำบัดสูตร BEP จำนวน 3-4 รอบ หรือเคมีบำบัดสูตร carboplatin ร่วมกับ paclitaxel จำนวน 6 รอบ หลังการผ่าตัด^(4,6) หรือพิจารณาให้รังสีร่วมรักษาบริเวณรอยโรคเฉพาะจุด^(4,7)

การตรวจติดตามหลังสิ้นสุดการรักษา

เนื่องด้วยผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด Sex cord-stromal tumor พบว่ามีพฤติกรรมการกลับมีอาการโรคหลังการรักษาซ้ำ บางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยบางรายมีการกลับมีอาการโรคมามากกว่า 20-30 ปี หลังการวินิจฉัยครั้งแรก^(4,6) โดยตำแหน่งที่พบการกลับมีอาการโรคได้บ่อย เช่น บริเวณช่องท้องส่วนบนและเชิงกราน⁽⁶⁾

การติดตามผลประกอบด้วย การตรวจร่างกายและส่งตรวจ tumor marker เช่น inhibin B และ AMH ทุก 4-6 เดือน ใน 2 ปีแรก และทุก 6 เดือน โดยเริ่มจากปีที่ 3 เป็นต้นไปและควรรักษาความถี่นี้ไว้ตลอด มีการศึกษาพบว่าการส่งตรวจ AMH และ Inhibin B ร่วมกันมีประสิทธิภาพดีกว่าการส่งตรวจ Inhibin B เพียงอย่างเดียวในการประเมินการกลับเป็นซ้ำของโรค จึงอาจพิจารณาการส่งตรวจ tumor marker ทั้งสองชนิดร่วมกันเพื่อใช้ติดตามผลหลังการรักษา ทั้งนี้ควรทำการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงอุ้งเชิงกราน (Pelvic ultrasound) ร่วมด้วยทุก 6 เดือน ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดแบบ fertility sparing การส่งตรวจด้วย CT ช่องท้องหรือการตรวจด้วย MRI ช่องท้อง ควรพิจารณาส่งตรวจเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก โดยอาจพิจารณาจากอาการหรือการเพิ่มขึ้นของระดับ tumor marker^(4,6,8)

การรักษาการกลับเป็นซ้ำของโรค

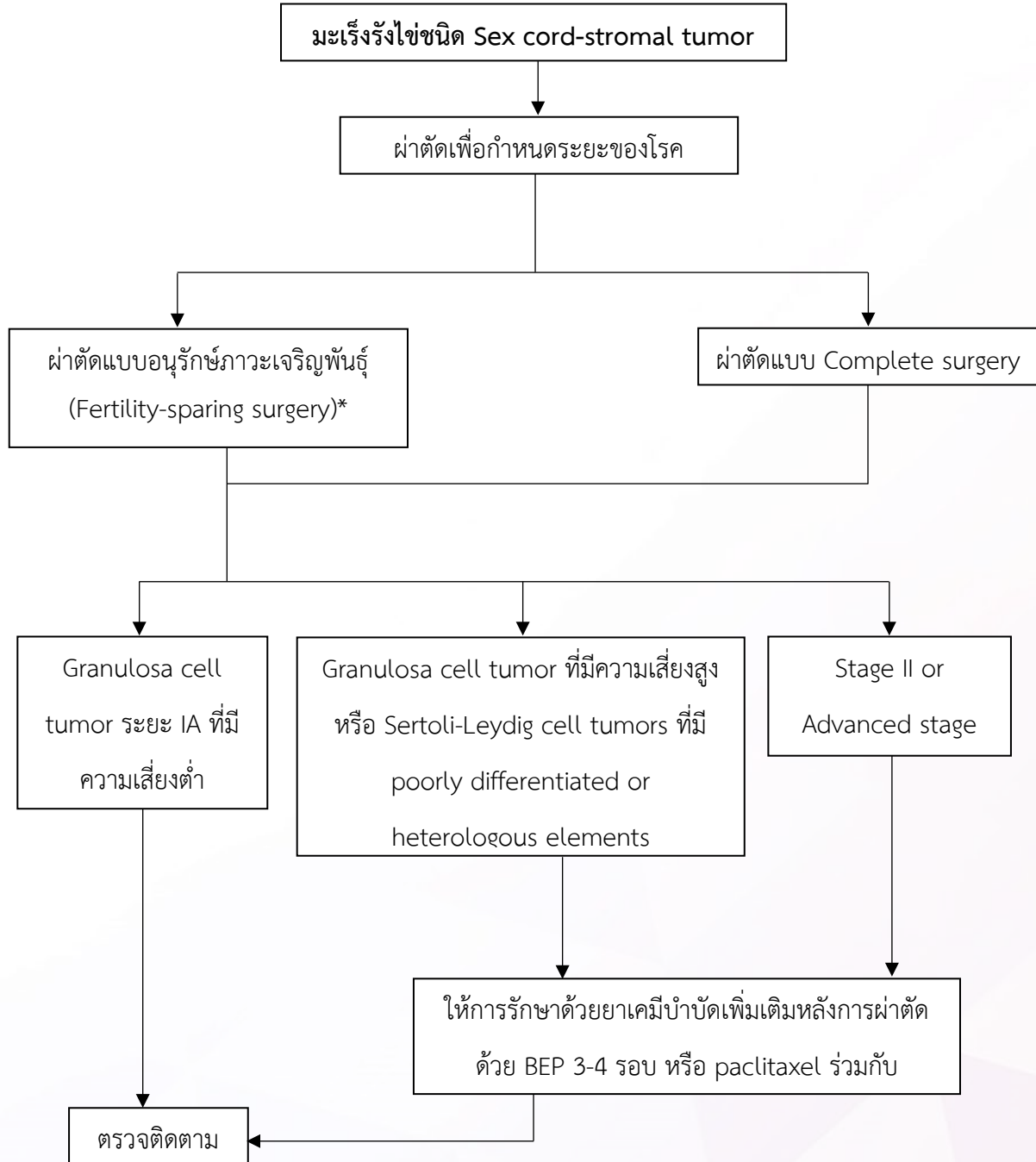
ผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลับมีอาการโรคหลังการรักษา อาจพิจารณาผ่าตัดก้อนที่กลับเป็นซ้ำ (secondary cytoreductive surgery) หากประเมินแล้วว่าสามารถผ่าตัดออกได้ และพิจารณาให้เคมีบำบัดสูตร platinum-based เพิ่มเติมหลังการผ่าตัด^(4,6) จากการศึกษาพบว่าการมีรอยโรคที่หลงเหลือหลังการผ่าตัดมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการกลับมีอาการของโรคไม่เพียงแต่ในการผ่าตัดครั้งแรก (initial surgery) เท่านั้น แต่ยังรวมถึงในการผ่าตัดก้อนที่กลับเป็นซ้ำ⁽⁹⁾ กรณีไม่สามารถผ่าตัดซ้ำได้พิจารณาให้เคมีบำบัดสูตร BEP จำนวน 3 รอบ หรือ carboplatin ร่วมกับ paclitaxel จำนวน 6 รอบหรือพิจารณาให้เคมีบำบัดสูตรอื่น ๆ เช่น PVB, EP, CAP, VAC หรือ weekly paclitaxel ในผู้ป่วยที่พบการกลับมีอาการโรคหลังจากให้เคมีบำบัดสูตร platinum^(4,6)

ทั้งนี้ยาฮอร์โมน ได้แก่ gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists, aromatase inhibitors (AIs), tamoxifen และ progestin อาจพิจารณาเป็นการรักษาทางเลือกในผู้ป่วยที่พบการกลับ



มีอาการโรค อย่างไรก็ตามก็ยังมีข้อมูลเชิงประจักษ์ที่จำกัด^(4,6) การพิจารณาให้รังสีร่วมรักษาบริเวณรอยโรคที่พบ การกลับมีอาการอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย⁽⁴⁾

แผนภูมิที่ 1. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด Sex cord-stromal tumor



*ควรพิจารณาผ่าตัด Complete surgery โดยผ่าตัดมดลูกและรังไข่ที่เหลือนอก เมื่อผู้ป่วยมีบุตรเพียงพอแล้ว



เอกสารอ้างอิง

1. Muscat C, Calleja-Agius J. Review on Sertoli-leydig cell tumours of the ovary. *Discov Med* 2024;36(181):234-47.
2. Aust S, Eberst L, Tredan O, Rousset-Jablonski C, Treilleux I, Méeus P, et al. Detailed overview on rare malignant ovarian tumors. *Bull Cancer* 2020;107(3):385-90.
3. Cheung A, Shah S, Parker J, Soor P, Limbu A, Sheriff M, et al. Non-epithelial ovarian cancers: how much do we really know?. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(3):1106.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, Version 1.2024 [Internet]. Pennsylvania, United States: National Comprehensive Cancer Network®; c2024. [cited 2024 April 14]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
5. Sessa C, Schneider DT, Planchamp F, Baust K, Braicu EI, Concin N, et al. ESGO-SIOPE guidelines for the management of adolescents and young adults with non-epithelial ovarian cancers. *Lancet Oncol* 2020;21(7):e360-e68.
6. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, et al. ESMO guidelines committee. non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv1-iv18.
7. El Helali A, Kwok GST, Tse KY. Adjuvant and post-surgical treatment in non-epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022;78:74-85.
8. Färkkilä A, Haltia UM, Tapper J, McConechy MK, Huntsman DG, Heikinheimo M. Pathogenesis and treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary. *Ann Med* 2017;49(5):435-47.
9. Mangili G, Sigismondi C, Frigerio L, Candiani M, Savarese A, Giorda G, et al. Recurrent granulosa cell tumors (GCTs) of the ovary: a MITO-9 retrospective study. *Gynecol Oncol* 2013;130(1):38-42.



เนื้องอกรังไข่ชนิด

Borderline ovarian tumor



เนื้องอกรังไข่ชนิด Borderline ovarian tumor

เนื้องอกรังไข่ชนิด borderline (borderline ovarian tumor, BOTs) หรือ low malignant potential tumor มักพบในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวชนิดทางพยาธิวิทยาที่พบบ่อยคือ serous และ mucinous⁽¹⁾ BOTs จะมีการดำเนินโรคที่ช้าและมีการพยากรณ์โรคที่ดี มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงกว่าร้อยละ 90⁽²⁾ เนื้องอกชนิดนี้สามารถกระจายไปยังเยื่อบุช่องท้องได้ แต่ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงการลุกลาม (invasion) อย่างไรก็ตามหากพบว่ามี invasive implant ใน serous BOTs จะให้การรักษาเหมือนมะเร็งรังไข่เยื่อบุผิว

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น BOTs จะมีลักษณะทางคลินิก ผลการตรวจด้วย ultrasound และสารบ่งชี้มะเร็งไม่มีความจำเพาะต่อโรค การตรวจด้วยชิ้นเนื้อระหว่างผ่าตัดโดยวิธี frozen section อาจมีผลไม่ถูกต้องเมื่อเปรียบเทียบกับผลการวินิจฉัยจาก permanent section ผู้ป่วยอย่างน้อยร้อยละ 10 ได้รับการวินิจฉัยขั้นสุดท้ายว่าเป็นมะเร็งรังไข่⁽³⁾ ความไม่สอดคล้องของผลการตรวจพบได้บ่อยในกรณีที่เป็น mucinous BOT แพทย์ผู้ผ่าตัดควรตระหนักว่าอาจพบภาวะนี้ได้และควรให้คำแนะนำถึงทางเลือกของการผ่าตัดแก่ผู้ป่วยในรายที่ยังต้องการมีบุตรผู้ป่วย ควรได้รับการผ่าตัดแบบ fertility sparing จนกว่าจะทราบผลการวินิจฉัยที่แน่นอน

การรักษาเนื้องอกรังไข่ชนิด BOTs

หลักการรักษา คือ การผ่าตัดเพื่อนำรอยโรคออกให้มากที่สุด โดยคำนึงถึงอายุ อาการ ระยะของโรค และการมี invasive implant ร่วมด้วย ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น BOTs ควรได้รับการดูแลรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งวิทยานรีเวช

1. ทางเข้าของการผ่าตัด (surgical approach)

หากสงสัย BOTs ก่อนผ่าตัดสามารถเลือกการผ่าตัดเปิดหน้าท้องหรือการผ่าตัดผ่านกล้องโดยมีข้อควรระวังไม่ให้ก้อนแตกขณะผ่าตัด⁽⁴⁾ การเลือกทางเข้าของการผ่าตัดควรคำนึงถึงลักษณะของก้อนและความชำนาญของผู้ผ่าตัด การผ่าตัดเปิดหน้าท้องสามารถประเมินการแพร่กระจายของโรคได้ดีกว่าและลดโอกาสแตกของก้อนเมื่อเปรียบเทียบกับ การผ่าตัดผ่านกล้อง แต่ในกรณีที่ประเมินแล้วว่ามีโอกาสแตกน้อยมากและไม่มี การกระจายของโรคนอกรังไข่ หรือในกรณีที่ทำ re-staging สามารถพิจารณาผ่าตัดผ่านกล้องเนื่องจากมีความเจ็บปวดน้อยและฟื้นตัวเร็วกว่า⁽⁵⁾



2. การผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะโรค

การผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะของโรคทำให้ระยะของโรคเปลี่ยนแปลงได้และสามารถใช้เป็นแนวทางในการให้การรักษเสริม แต่ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิต^(3,6) ขั้นตอนการผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะของโรคใน BOTs คือ การตรวจหาความผิดปกติภายในช่องท้องและหลังช่องท้อง (retroperitoneum) การตรวจเซลล์วิทยาจากน้ำในช่องท้อง การผ่าตัด omentectomy และการส่องตรวจเยื่อช่องท้อง ส่วนการตัดต่อมน้ำเหลืองแนะนำให้ทำเมื่อมีต่อมน้ำเหลืองโต^(6,7) แนะนำให้ตัดไส้ติ่งในกรณีที่สูงสัยเป็น mucinous BOTs หรือมีรอยโรคที่ไส้ติ่งที่มองเห็นด้วยตาเปล่า

ในรายที่มี invasive implant ควรพิจารณาการรักษาเหมือนโรคมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อผิว (ดูเพิ่มเติมในหัวข้อ การรักษาด้วยการผ่าตัดปฐมภูมิ)

3. การผ่าตัดรักษาแบบ fertility sparing

- ผู้ป่วยที่ยังต้องการมีบุตรควรได้รับการผ่าตัดเพียงรังไข่และท่อนำไข่ข้างที่เป็นนอกเพียงข้างเดียว ร่วมกับเอารอยโรคที่เหลืออก การผ่าตัดรังไข่และท่อนำไข่ออกในข้างที่เป็นจะลดความเสี่ยงของการเป็นซ้ำเมื่อเปรียบเทียบกับ การตัดถุงน้ำรังไข่ (cystectomy)⁽⁸⁾
- การตัดถุงน้ำรังไข่ในกรณีที่เป็น serous BOTs ที่เป็นทั้ง 2 ข้าง
- ไม่แนะนำให้ตัดถุงน้ำรังไข่ใน mucinous BOTs เนื่องจากมีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูง⁽⁹⁾
- ควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยว่า ผู้ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ fertility sparing จะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำและเกิดมะเร็งรังไข่ในภายหลังสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ comprehensive surgical staging⁽¹⁰⁾ (ดูเพิ่มเติมในหัวข้อการรักษาแบบ fertility sparing)

4. Comprehensive surgical staging

หากผู้ป่วยไม่ต้องการมีบุตรแล้วควรได้รับการผ่าตัดรังไข่ ท่อนำไข่ทั้งสองข้างรวมทั้งมดลูกออกเพื่อลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ แม้ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับ การผ่าตัด fertility sparing⁽¹¹⁾

5. การผ่าตัดกรณีที่ได้รับการผ่าตัดมาแล้วแบบไม่สมบูรณ์ มีข้อบ่งชี้ คือ^(10,12-13)

- serous BOT ที่มีลักษณะ micropapillary และไม่ได้รับการประเมินการแพร่กระจายในช่องท้องขณะผ่าตัดครั้งก่อน
- mucinous BOT ที่ได้รับการรักษาด้วย cystectomy เพื่อผ่าตัดเพื่อบำรุงรังไข่ข้างที่เป็นนอก (ดูเพิ่มเติมในหัวข้อ แนวทางการรักษากรณีที่ได้รับการผ่าตัดมาแล้วแบบไม่สมบูรณ์)



6. การผ่าตัดซ้ำเพื่อเอารอยโรคที่เหลือน้อยออก (Interval debulking surgery)

การพิจารณาการผ่าตัดซ้ำขึ้นอยู่กับ การพบ invasive disease ความต้องการมีบุตรของผู้ป่วยและ ตำแหน่งของรอยโรคที่เหลือน้อย⁽¹⁴⁾

- ถ้าหากไม่มีรอยโรคเหลือให้การรักษาตามผลทางพยาธิวิทยา
- หากมีรอยโรคเหลือและยังต้องการมีบุตรผู้ป่วยควรรับการผ่าตัดแบบ fertility sparing และการผ่าตัดรอยโรคที่เหลือน้อย และรักษาตามผลทางพยาธิวิทยา
- หากมีรอยโรคเหลือและผู้ป่วยที่มีบุตรพอแล้วควรได้รับ completion surgery ร่วมกับการผ่าตัดรอยโรคที่เหลือน้อย และรักษาตามผลทางพยาธิวิทยา
- หากมีรอยโรคเหลือจากการผ่าตัดครั้งก่อน แต่ผู้ป่วยมีสถานะที่ไม่พร้อมรับการผ่าตัดหรือมีรอยโรคที่เหลือน้อยในตำแหน่งที่ไม่สามารถผ่าตัดเอาออกได้ควรพิจารณาทำ intervention radiology biopsy และรักษาตามผลทางพยาธิวิทยาที่ได้ (แผนภูมิที่ 1)

7. BOTs ที่วินิจฉัยขณะตั้งครรภ

ในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการดูแลรักษาที่เป็นมาตรฐาน ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามขณะตั้งครรภเพื่อ หารลักษณะของการเกิดมะเร็ง ได้แก่ ก้อนเนื้ออกที่โตขึ้นเร็ว ความผิดปกติของหลอดเลือด (abnormal vascularization) และการมี solid tissue⁽¹⁵⁾ ควรแนะนำให้คลอดในโรงพยาบาลที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้าน มะเร็งวิทยานรีเวช ในกรณีที่ได้รับการผ่าตัดไม่ครบถ้วนขณะตั้งครรภควรพิจารณาการผ่าตัด completion surgery หรือ debulking surgery หลังคลอด⁽¹⁶⁾

การรักษาภายหลังการผ่าตัด

ไม่แนะนำให้เคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัดในการรักษาแบบปฐมภูมิ^(12,17) หากกรณีพบมี invasive implant พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดเหมือนโรคมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้ม

การตรวจติดตามหลังสิ้นสุดการรักษา

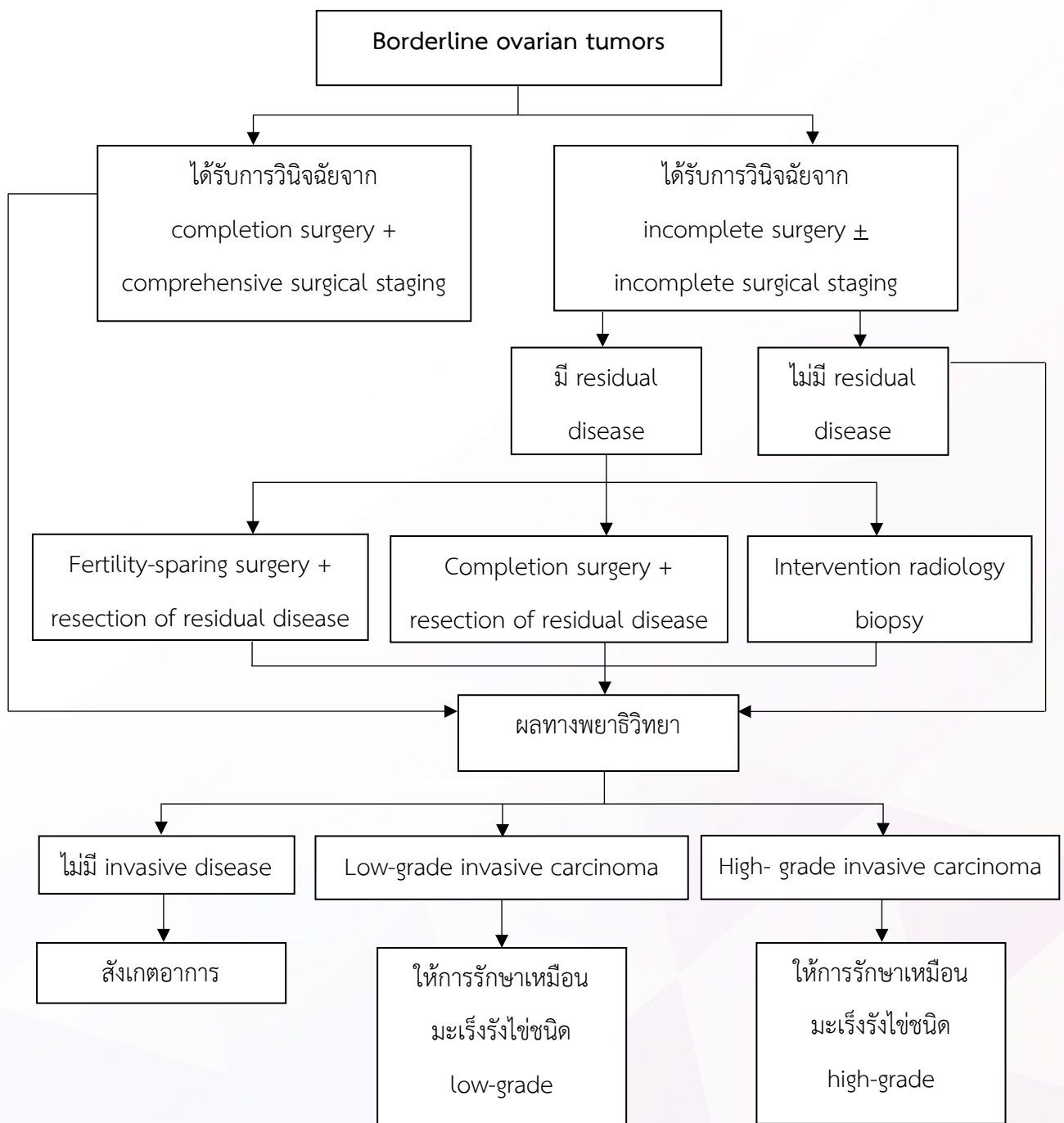
- ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตามในระยะยาว เนื่องจากผู้ป่วยร้อยละ 25 มีการกลับเป็นซ้ำหลัง 5 ปี⁽¹⁸⁾ บางรายพบว่ากลับเป็นซ้ำหลัง 15 ปี
- ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจอัลตราซาวด์และ CA-125 (หากมีค่าสูงอยู่ก่อน)
- ผู้ป่วยที่เคยรับการผ่าตัดแบบ fertility sparing มาก่อนควรตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อหาการกลับเป็นซ้ำ⁽¹⁹⁾
- หากมีบุตรเพียงพอแล้วอาจพิจารณาทำ completion surgery ควรให้คำแนะนำเรื่องประโยชน์ของการลดโอกาสการเกิดเป็นซ้ำ แต่ไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตและภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการผ่าตัด



การรักษาการกลับเป็นซ้ำของโรค

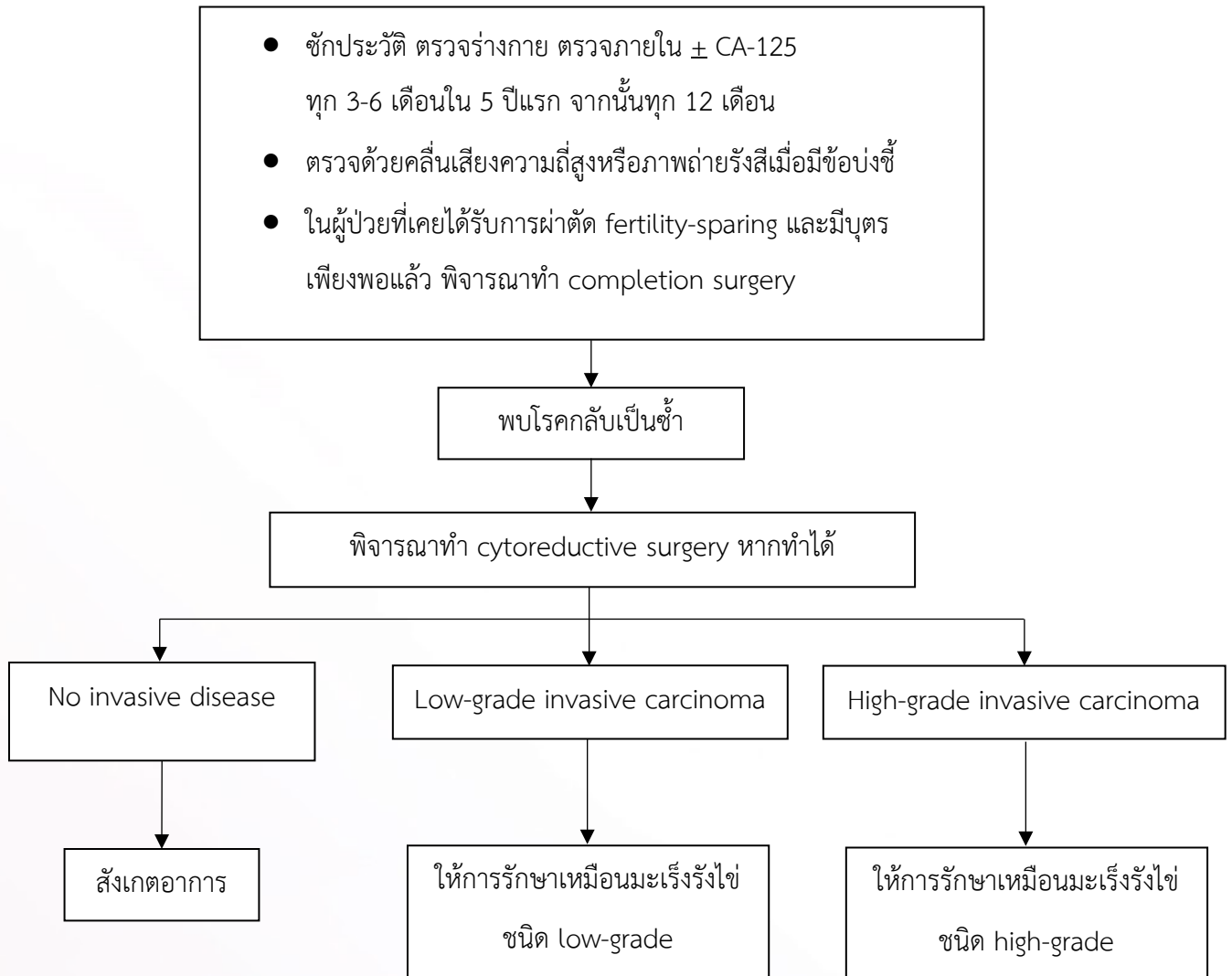
ปัจจัยเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ คือ มีการแพร่กระจายของโรคนอกรังไข่ การมี invasive implant, incomplete surgical staging, การมีเนื้องอกหลงเหลือและการได้รับการผ่าตัดแบบ fertility sparing⁽²⁰⁻²²⁾ ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค สมควรพิจารณารักษาด้วยการผ่าตัดโดยทำ cytoreductive surgery ถ้าสามารถทำได้ ถ้าตรวจพบ invasive disease ควรให้การรักษาเช่นเดียวกับมะเร็งรังไข่ตามลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ตรวจพบ ผู้ป่วยที่ไม่มี invasive disease สามารถตรวจติดตามได้ (แผนภูมิที่ 2)

แผนภูมิที่ 1. การรักษาเนื้องอกรังไข่ชนิด Borderline ovarian tumors





แผนภูมิที่ 2. การตรวจติดตามเนื้องอกรังไข่ชนิด Borderline ovarian tumors





เอกสารอ้างอิง

1. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist* 2012;17:1515-33.
2. Sherman ME, Mink PJ, Curtis R, Cote TR, Brooks S, Hartge P, et al. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. *Cancer* 2004;100:1045-52.
3. 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;100:671-6.
4. Bourdel N, Huchon C, Abdel Wahab C, Azaïs H, Bendifallah S, Bolze PA, et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 2. Surgical management, follow-up, hormone replacement therapy, fertility management and preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021;50:101966.
5. Della Corte L, Mercurio A, Serafino P, Viciglione F, Palumbo M, De Angelis MC, et al. The challenging management of borderline ovarian tumors (BOTs) in women of childbearing age. *Front Surg* 2022; 9:973034.
6. Camatte S, Morice P, Thoury A, Fourchette V, Pautier P, Lhomme C, et al. Impact of surgical staging in patients with macroscopic “stage I” ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. *Eur J Cancer* 2004;40:1842-9.
7. Gershenson DM. Management of borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;41:49-59.
8. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer* 2015;51:620-31. Koskas M, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhomme C, Haie-Meder C, et al. Fertility determinants after conservative surgery for mucinous borderline tumours of the ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma). *Hum Reprod* 2011;26:808-14.
9. Bourdel N, Huchon C, Abdel Wahab C, Azaïs H, Bendifallah S, Bolze PA, et al. Borderline ovarian tumors: Guidelines from the French national college of obstetricians and gynecologists (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; 256: 492-501.
10. Huang Y, Zhang W, Wang Y. The feasibility of fertility-sparing surgery in treating advanced-stage borderline ovarian tumors: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016;55:319-25.
11. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol* 2019;30:672-705.
12. Matsuo K, Machida H, Takiuchi T, Grubbs BH, Roman LD, Sood AK. Role of hysterectomy and lymphadenectomy in the management of early-stage borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2017 144:496–502.
13. Nccn.org. [cited 2024 Apr 9]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
14. Cosentino F, Turco LC, Cianci S, Fanfani F, Fagotti A, Alletti SG, et al. Management, prognosis and reproductive outcomes of borderline ovarian tumor relapse during pregnancy: from diagnosis to potential treatment options. *J Prenat Med* 2016;10:8-14.
15. Korenaga TK, Tewari KS. Gynecologic cancer in pregnancy. *Gynecol Oncol* 2020; 157: 799–809.
16. Faluyi O, Mackean M, Gourley C, Bryant A, Dickinson HO. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2010:CD007696.
17. Romeo M, Pons F, Barretina P, Radua J. Incomplete staging surgery as major predictor of relapse of borderline ovarian tumor. *World J Surg Oncol* 2013;11:13.



18. Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, Gabra H, Ganesan R, Hughes C, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2017 Jun;213:123–39. Available from: <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2019/05/BGCS-Guidelines-Ovarian-Guidelines-2017.pdf>
19. Hannibal CG, Vang R, Junge J, Frederiksen K, Kjaerbye-Thygesen A, Andersen KK, et al. A nationwide study of serous "borderline" ovarian tumors in Denmark 1978-2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population. *Gynecol Oncol* 2014;134:267-73.
20. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer* 2013;49:1905-14.
21. Hannibal CG, Vang R, Junge J, Frederiksen K, Kurman RJ, Kjaer SK. A nationwide study of ovarian serous borderline tumors in Denmark 1978-2002. Risk of recurrence, and development of ovarian serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2017;144:174-80.



เบ็ดเตล็ด



การรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะสุดท้าย

หลักการการดูแลผู้ป่วยแบบประคับประคองในผู้ป่วยระยะท้ายขององค์การอนามัยโลกทั้ง 6 ด้าน ได้แก่⁽¹⁾

1. ผู้ป่วยและครอบครัวเป็นจุดศูนย์กลางของการดูแล (Center at patient and family) โดยการนำเอาผู้ป่วยและครอบครัวเป็นส่วนหนึ่งของการดูแลเน้นการดูแลเพื่อความสบายตอบสนองปัญหาความต้องการของผู้ป่วยเป็นหลัก และครอบครัวต้องมีส่วนร่วมในการดูแลทุกขั้นตอนแยกแยะว่าปัญหาต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นเป็นปัญหาจากตัวผู้ป่วยหรือปัญหาจากสิ่งแวดล้อมหรือครอบครัวเพื่อการดูแลที่ถูกต้องตามปัญหาและความต้องการของผู้ป่วย

2. เป็นการดูแลแบบองค์รวม (Comprehensive) เน้นการบรรเทาความทุกข์ทรมานในทุกด้านให้ความสบายแก่ผู้ป่วย แนวทางการดูแลเน้นการดูแลแบบองค์รวมประกอบด้วยการจัดการอาการไม่สบายด้านร่างกาย จิตใจ สังคม จิตวิญญาณ เคารพในศักดิ์ศรีความเป็นมนุษย์ให้การดูแลที่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายหลีกเลี่ยงการรักษาและการตรวจวินิจฉัยที่ไม่จำเป็นเพื่อตอบสนองความต้องการและเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีในระยะท้าย

3. มีการดูแลต่อเนื่อง (Continuous) เริ่มให้การดูแลตั้งแต่ระยะเริ่มแรกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคระยะท้าย (Terminal illness) จนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิต ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาและดูแลอย่างต่อเนื่อง แม้จะอยู่บ้าน กระบวนการให้การดูแลผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง โดยส่งเสริมการดูแลผู้ป่วยภายหลังการจำหน่ายเป็นความร่วมมือระหว่างทีมสุขภาพ ผู้ป่วยและครอบครัว

4. เป็นการดูแลแบบเป็นทีม (Co-ordinated) โดยทีมสหสาขาวิชาชีพ (Multidisciplinary teamwork) เป็นการทำงานที่ประสานงานร่วมกันในการดูแลผู้ป่วย มีเป้าหมายเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลอย่างต่อเนื่อง ตอบสนองปัญหาและความต้องการของผู้ป่วยและครอบครัว

5. เน้นส่งเสริมระบบสนับสนุนการดูแลเป็นระบบการดูแลที่ไม่ได้ให้ความสำคัญกับการ รักษาพยาบาล แต่ให้ความสำคัญกับการส่งเสริมและสนับสนุนให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถดูแลตนเองได้ โดยทีมผู้ดูแลจะเป็นผู้ติดตามดูแลให้การช่วยเหลือและสนับสนุนในการดูแลสุขภาพตามความต้องการของผู้ป่วยและครอบครัว ติดตามการดูแลต่อเนื่องจากโรงพยาบาลถึงชุมชนเพื่อสนับสนุนให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถดูแลตนเองได้

6. เป้าหมายในการดูแลเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว เป้าหมายของการดูแลแบบประคับประคองไม่ได้เพื่อให้หายจากการรักษา แต่เพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

โดยองค์ประกอบในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะสุดท้ายแต่ละราย นอกการประเมินทางร่างกาย คือ ประวัติการเจ็บป่วย การรักษา การตอบสนองต่อการรักษา อาจจะต้องมีการประเมินทางด้านสังคม ด้านจิตใจ สังคม และจิตวิญญาณร่วมด้วย คือ



1. ด้านจิตใจ

- ประเด็นด้านอารมณ์ (Emotion issues)
- กลุ่มบุคคลที่สนับสนุน

2. ด้านสังคม

- สถานภาพการแต่งงานหรือสถานภาพครอบครัว
- ความเป็นอยู่ คือ บุคคลที่อยู่ด้วย สถานที่และลักษณะที่อยู่อาศัย (ลักษณะห้องนอน ห้องน้ำ ต้องขึ้นลงบันไดหรือไม่)
- เศรษฐฐานะ รวมถึงค่าใช้จ่ายในการรักษา ค่าพยาบาล รวมถึงค่าการเดินทางมาพบแพทย์

3. ด้านจิตวิญญาณ

- ความเชื่อ ความศรัทธา
- การมีปฏิสัมพันธ์กับกลุ่มคนที่มีความหรือศรัทธาในลักษณะเดียวกัน

นอกจากนี้ควรมีการวางแผนในระยะสุดท้าย (Advance care planning) คือ มีการกำหนดเป้าหมายและแนวทางในการดูแลรวมไปถึงบุคคลที่จะตัดสินใจในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถตัดสินใจได้ด้วยตนเอง โดยอาจจะต้องลงเอกสารแสดงเจตจำนงเป็นลายลักษณ์อักษร

ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ในระยะสุดท้ายจะมีอาการที่พบบ่อยอยู่ 4 อย่าง ได้แก่

1. ภาวะท้องมาน (Malignant ascites)
2. ภาวะน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด (Pleural effusion) และหายใจลำบาก (Breathlessness หรือ dyspnea)
3. ภาวะลำไส้อุดตัน (Bowel obstruction)
4. อาการปวด

1. ภาวะท้องมาน (Malignant ascites)⁽²⁾

โดยส่วนใหญ่มะเร็งรังไข่ระยะสุดท้ายมักจะมีการกระจายไปยังเยื่อช่องท้อง (Peritoneal carcinomatosis) ซึ่งสัมพันธ์กับการผลิตน้ำในช่องท้องอย่างรวดเร็วทำให้เกิดอาการท้องโต และเกิดแรงกดต่อหลอดน้ำเหลืองซึ่งบ่งบอกของการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี โดย malignant ascites เกิดจากการสะสมของน้ำที่ประกอบด้วยโปรตีนชนิดต่าง ๆ, เซลล์มะเร็ง, mesothelial cell, fibroblast, macrophages หรือเม็ดเลือดขาวในช่องท้อง โดยที่ภาวะนี้เกิดจากการเสียสมดุลของการสร้างและการดูดกลับของของเหลวในช่องท้อง

อาการของภาวะท้องมาน ได้แก่

1. ท้องโต
2. ปวดท้อง อึดแน่นท้อง คลื่นไส้
3. ท้องผูก
4. บวม



แนวทางในการดูแล⁽³⁾

การดูแลผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะสุดท้ายที่มีภาวะท้องมานอาจจะต้องมีการดูแลร่วมกับการรักษาโรคหลักคือการให้ยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) และมีการดูแลควบคู่ไปกับการดูแลแบบประคับประคองกระตุ้นโภชนาการเพื่อบรรเทาอาการ

1) การเจาะระบายน้ำในช่องท้อง (Abdominal paracentesis)

การระบายน้ำในช่องท้องมีข้อบ่งชี้ คือ ผู้ป่วยมีภาวะความดันในช่องท้องเพิ่มจากการสะสมน้ำในช่องท้องที่เพิ่มขึ้น โดยอาการจะดีขึ้นหลังจากมีการเจาะระบายน้ำ โดยไม่จำเป็นต้องมีการให้สารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดถ้าหากสัญญาณชีพดี แต่ถ้าหากมีอาการ เช่น ความดันโลหิตต่ำอาจจะต้องมีการให้สารน้ำทางหลอดเลือดทดแทน

Peritoneal port⁽⁴⁻⁷⁾ พิจารณาในรายที่ต้องมีการระบายน้ำในช่องท้องบ่อย ๆ โดยสามารถคาสาย peritoneal catheter กลับบ้านได้และระบายน้ำในช่องท้องเองได้ที่บ้าน แต่ต้องระวังน้ำซึมรอบสายที่วางไว้ และผลข้างเคียงที่พบ คือ ติดเชื้อที่สายหรือ peritonitis ซึ่งข้อห้ามในการทำ Peritoneal port⁽⁸⁾ คือ ผู้ป่วยที่มีอาการ peritonitis หรือในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้องแบบ multifocal loculated pockets หรือการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

2) ยาขับปัสสาวะ

ยาขับปัสสาวะอาจจะมีผลดีในบางรายที่มีภาวะท้องมาน แต่ไม่มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบเพื่อแสดงประสิทธิผลของยาขับปัสสาวะ โดยแนะนำในรายที่ serum albumin > 1.1 g/dL และที่อาการ portal hypertension หรือมะเร็งรังไข่ระยะสุดท้ายที่มีรอยโรคคู่กับตับการรักษาคู่กับยาขับปัสสาวะ คือ spironolactone 100 mg/day หรือ furosemide 40 mg/day⁽⁹⁾

3) การให้ยาในกลุ่ม Antiangiogenesis เช่น ยา Bevacizumab⁽¹⁰⁾ พบว่าช่วยลดปริมาณน้ำในช่องท้องได้เร็วและช่วยลดความถี่ในการเจาะท้องเพื่อระบายน้ำ แต่ไม่สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วย

2. ภาวะน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด (Pleural effusion) และหายใจลำบาก (Breathlessness หรือ dyspnea)

ภาวะน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด (Pleural effusion)

เป็นภาวะที่พบในมะเร็งรังไข่ระยะสุดท้าย โดยอาการ pleural effusion เกิดจากการ parietal pleura ไม่สามารถดูดซึม pleural fluid ได้ โดยมักพบบ่อยในมะเร็งรังไข่ที่แพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง mediastinal อาการที่มักพบ คือ เหนื่อย หอบ ไอ เจ็บหน้าอก⁽¹¹⁾



แนวทางในการดูแล

- 1) การเจาะโพรงเยื่อหุ้มปอด (Thoracocentesis) การเจาะเพื่อลดอาการ แต่แนะนำการเจาะเอาน้ำออกไม่ควรเกิน 1 ลิตร⁽¹²⁾ เพื่อป้องกันภาวะ circulatory collapse หรือ re-expansion pulmonary edema
- 2) การใส่สายสวน (Chest tube หรือ catheter drainage) สามารถระบายน้ำออกได้อย่างต่อเนื่องเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถหายใจสะดวกขึ้น โดยผู้ป่วยสามารถดูแลสายได้เอง ผลข้างเคียงที่พบได้ คือ ติดเชื้อที่รอบสาย หรือ empyema ข้อห้ามของการทำ คือ multiple collections, multi-septate collections หรือติดเชื้อที่ผิวหนัง
- 3) Pleurodesis คือ การใส่สารกลุ่ม sclerosing เพื่อให้เกิดการอักเสบที่เยื่อหุ้มปอดและเยื่อหุ้มปอดหน้าชั้น ทำเยื่อหุ้มปอด parietal และ visceral ติดกัน และทำให้ช่องเยื่อหุ้มปอดหายไปช่วยลดการขังตัวของน้ำใหม่

หายใจลำบาก (Breathlessness หรือ dyspnea)

ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่มาด้วยอาการหอบเหนื่อย หายใจลำบาก นอกจากภาวะ pleural effusion อาจเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น ก้อนมะเร็งกระจายไปที่ปอด อาการอ่อนเพลีย ซีด เกสโตรในร่างกายนัดปกติ รวมไปถึงภาวะทุพโภชนาการ (cancer-related cachexia) ดังนั้นการรักษาควรแก้ที่สาเหตุที่ทำให้หอบเหนื่อยหรือหายใจลำบากให้ยาบรรเทาอาการ ส่วนการให้ออกซิเจนพิจารณาในรายที่มีภาวะขาดออกซิเจนในเลือด

การให้ยาบรรเทาอาการหอบเหนื่อยขณะพัก (Dyspnea at rest)⁽¹³⁾

- 1) การดูแลโดยไม่ใช้ยา
 - ประเมินผู้ป่วยและครอบครัวรอบอย่างด้านโดยทีมสหสาขา
 - ใช้พัดลมหรือเปิดหน้าต่างให้อากาศถ่ายเท
 - วางแผนในการเผชิญอาการหอบเหนื่อยที่จะเกิด และแก้ไขอาการนั้น ๆ เช่น การฝึกหายใจ pursed lip breathing ฝึกท่าทางที่ใช้แรงน้อย ฝึกการทำใจให้ผ่านคลาย ฝึกการแก้วิตกกังวล
 - คงสภาพผู้ป่วยให้ทำกิจกรรมต่าง ๆ ให้มากและนานที่สุด
 - พิจารณาความจำเป็นในการใช้อุปกรณ์และเครื่องมือรวมถึงการส่งปรึกษาหน่วยงานที่ช่วยเรื่องหอบเหนื่อย เช่น pulmonary rehabilitation
- 2) การให้ยาในกลุ่ม opioid
 - Normal release morphine ทุก 4-6 ชั่วโมง (หรือ 6-8 ชั่วโมงในกลุ่มเปาะบาง) เริ่มด้วย 2.5 mg oral ถ้าไม่เคยได้รับยา morphine มาก่อน โดยระยะแรกอาจจะให้ครึ่งคราวเมื่อมีอาการ ถ้าหากต้องให้ยามากกว่า 2 ครั้ง/วัน ให้ยาทุก 4-6 ชั่วโมง และเสริมได้ ทุก 4 ชั่วโมง
 - หากต้องเพิ่มยาให้เพิ่มซ้ำ ๆ เป็นขั้น ขึ้นละร้อยละ 30
 - ถ้าหากไม่สามารถรับประทานยาได้ให้บริหารยาทาง SC

1) Morphine 2-3 mg SC PRN

2) +/- Morphine 10-20 mg SC โดยใช้ syringe driver 24 ชั่วโมง

- ควรลดขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ หรือมีภาวะไตวาย
- ถ้าหากกลุ่มที่ใช้ opioid เพื่อควบคุมอาการปวด ให้เพิ่มขนาด opioid ร้อยละ 30

3) การให้ยากลุ่ม benzodiazepine

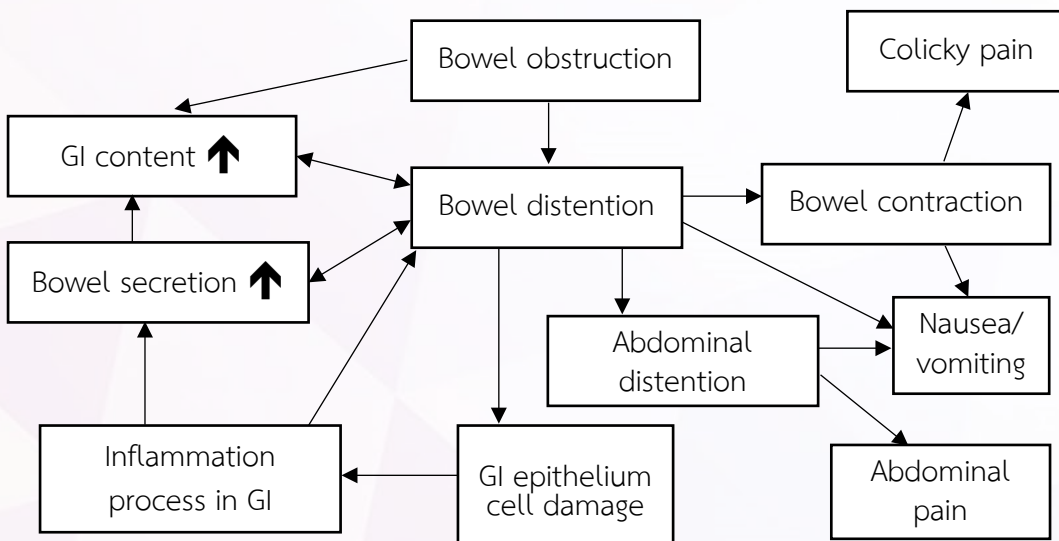
- Lorazepam 0.5 mg รับประทานก่อนนอน หรือ 0.5 mg PRN อดได้สั้นเมื่อมีอาการหอบเหนื่อย ทุก 4-6 ชม.
- Diazepam 2-5 mg ก่อนนอนถ้ามีอาการวิตกกังวลต่อเนื่อง
- Midazolam SC 2-5 mg ทุก 4-6 ชม. เมื่อมีอาการและไม่สามารถรับประทานยาได้

แต่ความสำคัญในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่อาจเกิดอาการหอบเหนื่อย หายใจลำบาก คือ ต้องให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและผู้ให้การดูแลว่าอาจมีอาการเหล่านี้จะช่วยลดอาการตื่นตกใจ และให้การดูแลแก่ผู้ป่วยได้ดี

3. ภาวะลำไส้อุดตัน (Bowel obstruction)⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

ภาวะลำไส้อุดตัน (bowel obstruction) จากมะเร็งรังไข่พบได้ประมาณร้อยละ 5.5 – 42 เป็นภาวะที่สร้างความทุกข์ทรมานให้กับผู้ป่วยเป็นอย่างมากสาเหตุอาจเกิดจากการที่มีมะเร็งไปกดลำไส้ไม่ว่าจะเป็น intramural หรือ extrinsic tumors ทำให้เกิด mechanical occlusion ของลำไส้ นอกจากนี้อาจเกิดจาก functional obstruction เพราะมะเร็งลุกลามเส้นประสาทบริเวณ mesentery, celiac, enteric plexus ต่าง ๆ ทำให้ลำไส้เคลื่อนไหวได้ไม่ดี และยังอาจเกิดจากปัจจัยเสริมอื่น ๆ ได้แก่ ยากลุ่ม morphine, anticholinergic drugs หรือจากโรคประจำตัวของผู้ป่วยเอง เช่น เบาหวาน

ลำไส้อุดตันจากโรคมะเร็ง (Malignant bowel obstruction) คือ การที่ผู้ป่วยมีอาการ อาการแสดง และภาพถ่ายเอกซเรย์แสดงถึงการอุดตันของทางเดินอาหารที่เกิดจากตัวก้อนมะเร็งเองหรือผลที่ตามมาจากการรักษาโรคมะเร็ง เช่น การผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัด หรือการใช้รังสีรักษา ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการปวดแน่นท้อง คลื่นไส้อาเจียน ท้องโตมากขึ้น และไม่ถ่ายหรือไม่ผายลม





ลำไส้อุดตันจากมะเร็งสามารถจำแนกได้เป็น 2 ชนิด ซึ่งทั้ง 2 ชนิดมีเป้าหมายในการดูแลรักษาที่เหมือนกัน คือ การจัดการอาการปวด แน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ลดสารคัดหลั่ง และคงคุณภาพชีวิตที่ดี ส่วนเป้าหมายที่ต่างกันมีดังนี้

1. ลำไส้อุดตันแบบสมบูรณ์ (complete bowel obstruction) มีเป้าหมายเพื่อลดการบีบตัวของลำไส้ ป้องกันภาวะลำไส้ทะลุและเปลี่ยนการอุดตันแบบสมบูรณ์เป็นการอุดตันบางส่วน
2. ลำไส้อุดตันบางส่วน (partial bowel obstruction) มีเป้าหมายเพื่อเพิ่มการบีบตัวของลำไส้ให้สิ่งที่อยู่ในกระเพาะ ลำไส้ได้เคลื่อนตัวไปข้างหน้า ได้รับการดูดซึม ขับถ่ายออกได้ และลดความรุนแรงของการอุดตันบางส่วน

โดยปกติการรักษาลำไส้อุดตัน คือ การผ่าตัด แต่ผู้ป่วยลำไส้อุดตันจากมะเร็งที่มีอาการ อาการแสดง สภาวะต่อไปนี้ ไม่ควรแนะนำเข้าสู่การผ่าตัดเนื่องพยากรณ์โรคไม่ดี

- ลำไส้เคลื่อนตัวผิดปกติจากมะเร็งมีการกระจาย ไปเยื่อช่องท้อง (diffused carcinomatosis)
- ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี โดยเฉพาะหากมีภาวะทุพโภชนาการ
- ท้องมาน (ascites) ที่ได้รับการเจาะระบายบ่อย
- ภาวะทุพโภชนาการรุนแรง
- เคยได้รับรังสีรักษาในช่องท้องหรืออุ้งเชิงกราน
- คลำได้ก้อนหรือตบผ่านหน้าท้อง
- มะเร็งมีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นไกล (distant metastases) เยื่อหุ้มปอด หรือมีน้ำในเยื่อหุ้มปอด
- มีการอุดตันหลายตำแหน่ง
- สมรรถนะร่างกายถดถอย

ประเภทของการผ่าตัด

- colostomy
- ileostomy
- gastrostomy
- endoscopically placed stent in proximal small/large bowel obstruction

การรักษาโดยการให้ยา

1) ภาวะลำไส้อุดตันบางส่วน (Partial bowel obstruction) ยาหลักที่ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือยาากลุ่ม Prokinetics drug เช่น Metoclopramide

2) ภาวะลำไส้อุดตันทั้งหมด (Complete bowel obstruction) จาก Cochrane Review 2008 การให้ Dexamethasone 6-16 mg IV/SC อาจทำให้ภาวะลำไส้อุดตันทั้งหมดกลายเป็นภาวะลำไส้อุดตันบางส่วนได้ แต่การให้คือให้ในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ



ประเภท	ชนิดยา	ขนาดยา
Analgesic drugs	Opioids*(Mo : subcutaneous) Fentanyl Steroids(dexamethasone)	start 2-4 mg SQ/IV q 4 ชม. start 10-20 mg/วัน SQ/IV เริ่มต้น 10-25 mcg/day SQ/IV 6-20 mg/วัน SQx 3-5 วัน
Antisecretory drugs	Dexamethasone Antispasmodic-anticholinergics - Hyoscine butylbromide (Buscopan)** - Glycopyrrolate - Scopolamine H2-receptor antagonist (เช่น famotidine, ranitidine) Proton pump inhibitors Metoclopramide*** (ถ้าไม่มี colicky pain)	6-20 mg/วัน SQ x 3-5 วัน 40-100 mg/วัน SQ 0.1-0.4 mg/วัน SQ 0.2-2 mg/วัน SQ or 1-2 transdermal patches of 1.5 mg ทุก 3 วัน ให้ได้ตามความต้องการควบคุมอาการของผู้ป่วย ให้ได้ตามความต้องการควบคุมอาการของผู้ป่วย 40-240 mg/วัน SQ
Antiemetic drugs	Haloperidol lactate for injection Phenothiazines (sedation) - Chlorpromazine - Prochlorperazine - Methotrimeprazine Dimenhydrinate Ondansetron Octreotide	5-15 mg/วัน IM 25-50mg rectally/IM ทุก 6 ชม. 25mg rectally ทุก 12 ชม. 6.25-50mg/วัน SQ 50-100 mg/วัน IV, rectally 50-100 mg/วัน IV, rectally 300 -600 mcg SC > 24 ชม.
อื่นๆ	Laxative suppositories, enemas	ให้ได้ตามความต้องการควบคุมอาการของผู้ป่วย

IM=intramuscularly, IV=intravenously, SQ=subcutaneously.

* ผู้สูงอายุที่เปราะบาง หรือ ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายลดขนาดยาลง 50-75%

** ใช้เฉพาะลำไส้อุดตันแบบสมบูรณ์

*** ใช้เฉพาะลำไส้อุดตันบางส่วน



การดูแลจัดการอาการอื่น ๆ

- การให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ (total parenteral nutrition, TPN) สงวนไว้สำหรับผู้ป่วยที่การพยากรณ์ระยะเวลารอดชีพตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป หรือเตรียมตัวสำหรับการผ่าตัด การให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำนอกเหนือจากนี้ไม่ช่วยให้การพยากรณ์โรคดีขึ้น หรือเพิ่มระยะเวลารอดชีพในขณะเดียวกัน กลับเป็นการยืดอายุผู้ป่วยไว้กับเตียงในโรงพยาบาล ไม่สามารถกลับไปดูแลที่บ้านได้
- สายระบายทางจมูก (nasogastric tube, NG tube) ไม่ได้จำเป็นในผู้ป่วยทุกราย ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการอาเจียน และไม่มีลมคั่งในปริมาณมากไม่จำเป็นต้องใส่ ผู้ป่วยที่ของเหลวออกมาจากสายระบายทางจมูก < 300 มล.ต่อวัน ให้พิจารณาถอดสายระบายได้
- เมื่อคุมอาการได้คงตัว ขนาดยาที่สามารถให้ยาคุมอาการทั้งหมดทางชั้นใต้ผิวหนัง และพิจารณาให้ผู้ป่วยกลับไปใช้เวลาที่บ้านได้ หากเป็นความประสงค์ของผู้ป่วยและครอบครัว
- ให้การดูแลความสะอาดของช่องปากและร่างกาย
- ให้ข้อมูลการดำเนินโรค คาดการณ์ระยะเวลารอดชีพ ทางเลือกในการดูแลรักษา การดูแลระยะยาว จนถึงผู้ป่วยเสียชีวิต
- ทำแผนการดูแลล่วงหน้า (advance care plan)
- ให้การประเมินและดูแลประคับประคองด้านจิตใจ จิตสังคม และจิตวิญญาณ

อาการปวด

อาการปวดสามารถจำแนกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ ตามกลไกที่ทำให้เกิดอาการปวด คือ nociceptive และ neuropathic pain ซึ่งทั้งสองกลุ่มใช้ยาในการจัดการอาการปวดที่แตกต่างกัน

การจัดการอาการปวด ต้องมีการประเมินความรุนแรงของอาการปวดสามารถรายงานได้ 2 แบบ คือ

1. Self-report เช่น Numeric rating scale score, Visual analogue scale score, Faces pain scale revised
2. Behavioral measure เช่น FLACC scale ในเด็ก, Behavior pain scales (BPS)

หลักการในการจัดการอาการปวด คือ

1. Multimodality
2. Pharmacological management
3. Non-pharmacological management
4. Multidisciplinary



โดยยึดหลักการ คือ

1. By the mouth
2. By the clock
3. By the ladder
4. For the individual
5. With attention to detail

Pharmacological management for cancer pain

Analgesic drugs

1. Non-opioids; paracetamol, NSAIDs
2. Opioids; morphine, fentanyl
3. Local anesthetic

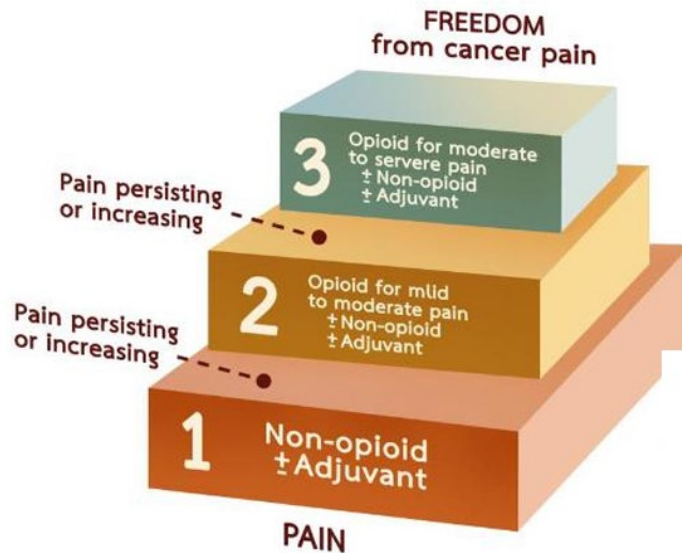
Adjuvants

1. Antidepressant; TCA, SNRIs
2. Anticonvulsant; gabapentinoids
3. NMDA antagonist; ketamine, methadone
4. GABA agonist; baclofen
5. Alpha-2 agonist; clonidine
6. Corticosteroids
7. Bisphosphonates
8. Radiopharmaceutical



1. การจัดการอาการปวดแบบ nociceptive

อาการปวดชนิดนี้ จะมีลักษณะการปวดแบบ ตื้อ ๆ แน่น ๆ เหมือนถูกทุบตีหรือมีสิ่งของมาทับ การจัดการอาการปวดให้ยึดหลักตามบันไดระดับความปวด 3 ขั้นขององค์การอนามัยโลก (The WHO three-step analgesic ladder)⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ ได้ดังนี้



The WHO three-step analgesic ladder

1.1 Non-opioid analgesics

1.1.1 Acetaminophen 500-1000 mg every 4-6 h (max dose 4 gram/day)

Overdose ทำให้เกิดผลต่อตับ (hepatic necrosis)

1.1.2 Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) เป็น Anti-inflammation ใช้ใน

การรักษา bone pain, inflammatory pain, liver pain ผลข้างเคียง คือ

Nonselective COX inhibitor; GI irritation, platelet dysfunction

Selective COX2 inhibitor; thrombosis

1.2 Opioids analgesic เป็นยาหลักที่ใช้ในกรณี nociceptive pain แบ่งออกเป็น

1.2.1 Weak opioid: Tramadol, Codeine

1.2.2 Strong opioid : Morphine, Pethidine, Fentanyl, Methadone



ขั้นที่ 1 อาการปวดเล็กน้อยถึงปานกลาง (Mild pain)

- Paracetamol 500 มก. รับประทาน ทุก 4 ชั่วโมงเวลา ปวด (prn) (Max dose 4 gram/day)
- NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) ตัวอย่าง เช่น
 - Ibuprofen 1200 mg every 4-8 h (Max dose 4200 mg/day)
 - Naproxen 500 mg every 6-8 h (Max dose 1000 mg/day)
 - Celecoxib 200 mg every 12 h (Max dose 400 mg/day)

ขั้นที่ 2 อาการปวดปานกลาง (Moderate pain) ในขั้นนี้จะเป็นยากกลุ่ม opioids ที่มีฤทธิ์อ่อน

- Tramadol 50-100 mg every 6-8 h (Max dose 400 mg/day)
- Codeine 30-60 mg every 4 h (Max dose 240 mg/day)

ขั้นที่ 3 อาการปวดมาก (Severe pain) ในขั้นนี้จะเป็นยากกลุ่ม opioids ที่ออกฤทธิ์แรง

- Morphine ถูก metabolite ที่ตับและขับออกทางปัสสาวะ ตัวยา morphine ไม่เป็นพิษต่อไต แต่ในกรณีผู้ป่วยไตไม่ดี GFR < 50 ml/min ควรลดปริมาณลงร้อยละ 50 โดยสามารถแบ่งตามการออกฤทธิ์ได้เป็น

1. Immediate released (2-4h)

- 1.1 Morphine syrup (2mg/ml): 0.5-1 มล. รับประทานทุก 6 ชั่วโมง
- 1.2 Morphine immediate release tablet 10 mg (MOIR) : 1/4 เม็ด รับประทานทุก 6 ชั่วโมง

2. Slow released

- 2.1 MST (10, 30, 60 mg/tab) q 8-12 h
- 2.2 Kapanol (20, 50, 100 mg/tab) q 12-24 h

3. IV injection (10 mg/ml): 1 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำ (IV) หรือใต้ผิวหนัง (SC) ทุก 4-6 ชั่วโมง

ในกรณีผู้ป่วยมีอาการปวดครั้งคราวนาน ๆ ครั้งไม่ได้เป็นตลอดวันให้เริ่มยาตามขนาดที่แนะนำ แต่ให้เป็น prn dose ทุก 6 ชั่วโมง หากใช้วันละ ≥ 3 ครั้ง จึงปรับการให้ยาเป็น around the clock)

*** เมื่อมีการให้ยา around the clock จะต้องมียาเมื่อมีอาการ (prn dose) ด้วยเสมอ ขนาดยาเมื่อมีอาการคำนวณจากขนาดยาใน 24 ชั่วโมงหารด้วย 6 ให้ซ้ำได้ทุก 2 ชั่วโมงเมื่อมีอาการปวด เช่น ถ้าสั่งจ่าย morphine 1 มก. ฉีดใต้ผิวหนังทุก 4 ชั่วโมง = 6 มก.ต่อวัน คำนวณ prn dose = $6/6 =$ morphine 1 มก. ฉีดใต้ผิวหนังเมื่อมีอาการ ทุก 2 ชั่วโมง ถ้าผู้ป่วยใช้ prn dose ≥ 3 ครั้งต่อวัน ให้ปรับเพิ่มขนาดยา around the clock ใหม่



การปรับขนาดยาเพิ่มมี 2 วิธี

1. ปรับตามขนาดยา prn dose ที่ผู้ป่วยใช้ไปในวันก่อน
 2. ปรับขนาดยาเพิ่มร้อยละ 30-50 ถ้าผู้ป่วยได้รับยาแล้ววันถัดมามีอาการปวดในระดับปานกลางถึงมาก
- *** เมื่อปรับขนาดยาต่อวันใหม่จำเป็นต้องคำนวณขนาดยา prn dose ใหม่ด้วยเสมอ

- **Fentanyl** เป็น opioids ที่ใช้ได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย ในประเทศไทยมี 2 รูปแบบ คือ แบบฉีดและแบบแผ่นแปะผิวหนัง แต่เราสามารถบริหารยาได้ทั้ง IV, IM, SC, sublingual, transdermal therapeutic system(TTS)

แบบฉีดทางหลอดเลือดดำออกฤทธิ์ภายใน 2-3 นาที, แบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (IM) และใต้ผิวหนังออกฤทธิ์ภายใน 15 นาที และออกฤทธิ์ได้นาน 1 ชั่วโมง ขนาดยาเริ่มต้น 10-25 ไมโครกรัมเวลามีอาการ ทุก 1 ชั่วโมง หรือ 100-300 ไมโครกรัม ให้ต่อเนื่องใต้ผิวหนัง (SC drip) ใน 24 ชั่วโมง เนื่องจากยาออกฤทธิ์ได้เพียง 1 ชั่วโมงจึงไม่เหมาะใช้เป็นยาฉีด around the clock ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดต่อเนื่องตลอดเวลาควรให้ทางหลอดเลือดดำหรือใต้ผิวหนังต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง และให้ prn dose ได้ทุก 1 ชั่วโมงเมื่อมีอาการปวด ขนาดยา prn dose คำนวณจาก $1/6 - 1/12$ ของขนาดยาที่ใช้ใน 24 ชั่วโมง หากผู้ป่วยยังไม่สามารถคุมอาการปวดได้สามารถปรับขนาดยาเพิ่มร้อยละ 30-50 หรือตาม prn dose ที่ผู้ป่วยใช้ (หลักการเหมือนกับการปรับยา morphine)

แบบแผ่นแปะผิวหนัง หรือ transdermal therapeutic system (TTS) มีขนาด 12, 25, 50 ไมโครกรัม/ชั่วโมง หลังแปะผิวหนังตัวยาจะดูดซึมผ่านไขมันในชั้นใต้ผิวหนังแล้วจึงเข้าสู่ระบบกระแสเลือด แผ่นแปะจะออกฤทธิ์หลังแปะ 12-24 ชั่วโมง และคงฤทธิ์ระงับปวดหลังแปะได้ 72 ชั่วโมง จึงต้องเปลี่ยนแผ่นแปะทุก 72 ชั่วโมง ตำแหน่งที่แนะนำให้แปะ คือ บริเวณหน้าอกส่วนบน

***โดยทั่วไปถ้าผู้ป่วยไม่เคยใช้ยา opioids ไม่แนะนำให้เริ่มใช้แผ่นแปะ และใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดเรื้อรังเท่านั้น ไม่ใช้ในกลุ่มที่มีอาการปวดเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ opioids มาก่อน แนะนำให้ใช้ morphine แบบรับประทานหรือ fentanyl แบบฉีดก่อน เมื่อคุมอาการปวดได้ดีแล้วจึงเปลี่ยนมาเป็น fentanyl แบบแผ่นแปะ หากจำเป็นจะต้องเริ่ม fentanyl แบบแผ่นแปะเป็นยา opioids ชนิดแรกให้เริ่มที่ขนาด 12 ไมโครกรัม/ชั่วโมง ทุก 72 ชั่วโมง

2. การจัดการอาการปวดแบบ neuropathic

ลักษณะอาการปวด คือ ปวดแสบร้อน ปวดเย็นเหมือนถูกน้ำแข็ง ปวดแปลบเหมือนถูกไฟช็อต ปวดเหมือนถูกเข็มทิ่มตำ ปวดชู่ซ่าเหมือนเหน็บชา รู้สึกเหมือนมีแมลงไต่ อาจมีอาการชาในบริเวณที่มีอาการปวดร่วมด้วย เรียกยาในกลุ่มที่ใช้จัดการอาการว่า anti-neuropathic หรือ adjuvant ยาที่ใช้ในการจัดการอาการจะเป็นยาในกลุ่มของยากันชักและยาต้านเศร้า



2.1 TCAs : Amitriptyline, nortriptyline

ปรับยาทุก 1 สัปดาห์ โดยปรับยาเพิ่มขึ้นได้สัปดาห์ละ 10 มก.ต่อวัน

2.2 Anticonvulsant

2.2.1 Gabapentin Max dose 3600 mg/day

2.2.2 Pregabalin Max dose 600 mg/day

2.3 SNRI: Duloxetine, venlafaxine

2.4 Topical lidocaine: Max 3 patches of 5% lidocaine for 12 hrs.

2.5 Opioids: ใช้เป็นยาตัวแรกใน acute severe cancer neuropathic pain

Intervention

- Spinal analgesia
- Nerve block
- Nerve abrasion
- Implant devices to deliver drugs or electrical stimulate neural structure
- Vertebroplasty / kyphoplasty

Non-pharmacological management

1. รักษาภาวะที่สามารถรักษาได้
2. พิจารณาทำการผ่าตัดที่ช่วยบรรเทาอาการ (Palliative surgery, Debulking surgery, Immobilize fracture, Spinal decompression) กรณีลำไส้อุดตันอาจพิจารณาทำ bypass, stents, ostomy
3. การให้ยาเคมีบำบัด
4. การฉายแสงเพื่อบรรเทาอาการ (Palliative RT) เช่นในกรณีเพื่อควบคุมอาการปวด หยุดภาวะเลือดออก รักษาอาการอุดตันของหลอดเลือด เช่น SVC obstruction
5. Cognitive and behavioral methods เช่นการ Distraction, Imaginary, Hypnosis, Relaxation techniques
6. Physiological techniques เช่น การแช่น้ำอุ่น การนวด การฝังเข็ม



เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Palliative Care [Internet]. World Health Organization. 2021. Available from: <https://www.who.int/health-topics/palliative-care>
2. Kipp E, Tan DS, Kaye SB. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research. *Nat Rev Cancer* 2013;13:273-82.
3. Woopen H, Sehoul J. Current and future option in the treatment of malignant ascites in ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009; 29:3353-9.
4. Barnett TD, Rubins J. Placement of a permanent tunneled peritoneal drainage catheter for palliation of malignant ascites: a simplified percutaneous approach. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:379.
5. Rosenberg S, Courtney A, Nemcek AA Jr, Omary RA. Comparison of percutaneous management techniques for recurrent malignant ascites. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15:1129.
6. Savin MA, Kirsch MJ, Romano WJ, et al. Peritoneal ports for treatment of intractable ascites. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:363.
7. Brooks RA, Herzog TJ. Long-term semi-permanent catheter use for the palliation of malignant ascites. *Gynecol Oncol* 2006; 101:360.
8. Tapping CR, Ling L, Razack A. PleurX drain use in the management of malignant ascites: safety, complications, long-term patency and factors predictive of success. *Br J Radiol* 2012; 85:623.
9. Becker G, Galandi D, Blum HE. Malignant ascites: systematic review and guideline for treatment. *Eur J Cancer* 2006; 42:589.
10. Numnum TM, Rocconi RP, Whitworth J, Barnes MN. The use of bevacizumab to palliate symptomatic ascites in patients with refractory ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006; 102:425.
11. Smolle E, Taucher V, Haybaeck J. Malignant ascites in ovarian cancer and the role of targeted therapeutics. *Anticancer Res* 2014;34(4):1553-61.
12. Krenke R, Grabczak EM. Pleural manometry and thoracentesis-is the issue resolved? *Lancet Respir Med* 2019; 7:374.
13. ศรีเวียง ไพโรจน์กุล, ปาริชาติ เพ็ญสุพรรณ. แนวทางการดำเนินงานศูนย์ดูแลประคับประคองในโรงพยาบาลศูนย์การุณรักษ์, 2560; 6:22-26
14. (สมาคมมะเร็งนรีเวชไทยและราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย, 2562)
15. Tradounsky G. Palliation of gastrointestinal obstruction. *Can Fam Physician* 2012;58:648-52, e317-21.
16. Perri T, Korach J, Ben-Baruch G, Jakobson-Setton A, Ben-David Hogen L, Kalfon S, et al. Bowel obstruction in recurrent gynecologic malignancies: defining who will benefit from surgical intervention. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(7):899-904.
17. (คำแนะนำสำหรับการดูแลรักษาสนับสนุนและประคับประคองผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พ.ศ. 2566)
18. WHO. Cancer pain relief. *Cancer Pain Reli* [Internet]. 1986;79 p. Available from:<http://apps.who.int/iris/handle/10665/43944>
19. Ratanasuwa P, Raksataya A. Update Handbook of Palliative care Guidelines NHS, U.K. 1st ed. Khon Kaen: Klungnana vitthaya press; 2019



บทบาทของการรักษามะเร็งรังไข่ด้วยวิธี Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC)

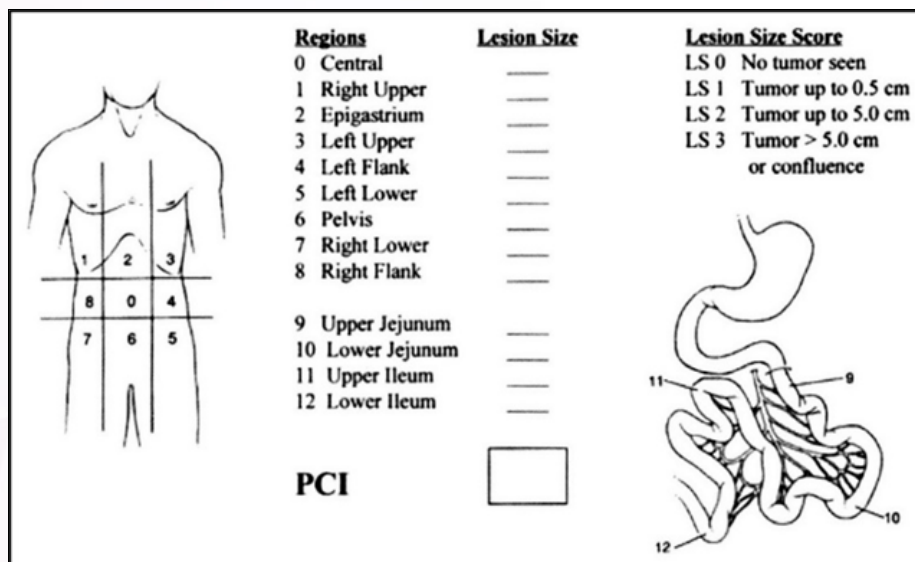
Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) คือ การให้ยาเคมีบำบัดอุณหภูมิสูงในช่องท้อง หลังจากการผ่าตัด Cytoreductive surgery ที่ประกอบด้วย การผ่าตัดและเย็บช่องท้อง และการตัดอวัยวะที่มี มะเร็ง (Peritonectomy and multi-visceral resection) HIPEC มีจุดประสงค์เพื่อกำจัด free cancer cell หลังจากการผ่าตัด ดังนั้นเพื่อให้ได้ผลในการผ่าตัดที่ตีควรมีการผ่าตัดให้ได้ R0 resection ก่อนให้การรักษาดัง HIPEC

นอกจากนี้การให้ยาเคมีบำบัดทางช่องท้องทำให้เอาชนะข้อจำกัดของ Blood-peritoneal barrier ได้ เมื่อรวมกับการให้เพิ่มอุณหภูมิของสารละลายยาเคมีบำบัด 42-43 องศาเซลเซียสจะสามารถให้ยาเคมีบำบัด กระจายเข้าไปในเยื่อช่องท้องและเซลล์มะเร็งได้มากขึ้น⁽¹⁾ จึงสามารถควบคุมโรคในช่องท้องได้ดีขึ้น

การประเมินการกระจายของโรคในเยื่อช่องท้อง (Peritoneal cancer index)

Peritoneal Cancer Index (PCI) คือ ดัชนีวัดการกระจายในเยื่อช่องท้อง โดยแบ่งช่องท้องออกเป็น 13 ส่วน และให้คะแนนของ tumor nodule ในแต่ละส่วน หากไม่มีมะเร็งเลยให้ 0 คะแนน หากมีมะเร็งขนาด 0-0.5 เซนติเมตรให้คะแนน 1 คะแนน ขนาด 0.5-5 เซนติเมตรให้คะแนน 2 คะแนน และหากมากกว่า 5 เซนติเมตร ให้คะแนน 3 คะแนน ดังนั้น PCI จึงมีคะแนนเต็ม 39 คะแนน (รูปที่ 1) มะเร็งเยื่อช่องท้องที่ PCI ต่ำ สามารถพยากรณ์ได้ว่าการรักษาจะมีผลดีกว่า และการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า

รูปที่ 1. แสดงดัชนีชี้วัดการกระจายของมะเร็งเยื่อช่องท้อง หรือ Sugarbaker's peritoneal cancer index



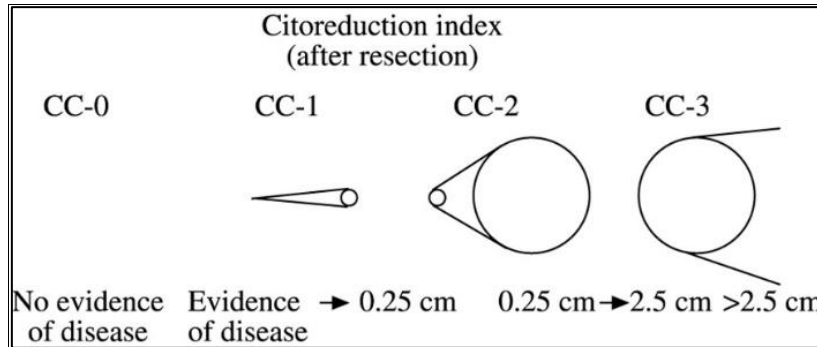
ที่มา: <http://www.hipec.com/knowledge-base/determining-the-peritoneal-cancer-index>



การประเมินผลของการผ่าตัด

การประเมินผลของการผ่าตัดจะประเมินโดยใช้คะแนนความสำเร็จของการผ่าตัด (Completeness of cytoreduction score: CCR) (รูปที่ 2) โดยจะให้คะแนนตามขนาดของก้อนมะเร็งที่เหลืออยู่ โดยหากผ่าตัดได้หมดมีคะแนนเท่ากับ 0 ผ่าตัดเหลือก้อนมะเร็งน้อยกว่า 5 มิลลิเมตรเท่ากับ 1 คะแนน ผ่าตัดเหลือก้อนมะเร็ง 5-50 มิลลิเมตรเท่ากับ 2 คะแนน และเหลือก้อนมะเร็งมากกว่า 50 มิลลิเมตรเท่ากับ 3 คะแนน ซึ่ง CCR เป็นปัจจัยที่สำคัญอีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อ prognosis, survival และ recurrence

รูปที่ 2. แสดงคะแนนความสำเร็จของการผ่าตัด (Completeness of cytoreduction score: CCR)



ที่มา: Cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy for peritoneal surface malignancy, textbook and video atlas, 2nd edition, PH.Sugarbaker ปี 2555

ปัจจุบัน NCCN⁽²⁾ และ ESMO⁽³⁾ แนะนำให้เพิ่มการทำ HIPEC ในการผ่าตัด interval debulking surgery ตามหลังการรักษาด้วย neoadjuvant chemotherapy เท่านั้น ส่วนการเพิ่ม HIPEC ในการผ่าตัด primary surgery และในการกลับเป็นซ้ำของโรคยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ

ข้อมูลของการทำ HIPEC ในการรักษามะเร็งรังไข่ในกรณีต่าง ๆ มีรายละเอียด ดังต่อไปนี้

1. HIPEC following neoadjuvant chemotherapy

จากการศึกษา OVHIPEC⁽⁴⁾ และการศึกษาแบบ randomized controlled trial ในประเทศกรีซและเกาหลี^(5,6) พบว่าการผ่าตัดร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในช่องท้องเพิ่ม PFS จาก 10 เดือน เป็น 14.4 เดือนและ overall survival เพิ่มจากเดิมถึง 15 เดือนโดยไม่มีผลต่อคุณภาพชีวิต และอัตราการตาย นอกจากนี้หากสามารถผ่าตัดได้ CCR 0^(7,8) ร่วมกับค่า PCI ต่ำสัมพันธ์กับ overall survival ที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน

แนะนำให้การรักษาด้วย NACT 3 cycles (หรือ 4-6 cycles แล้วแต่พิจารณาเป็นรายๆ ไป) ตามด้วยการผ่าตัด IDS + HIPEC โดยใช้ Cisplatin 100 mg/m² เป็นระยะ 60-90 นาที หลังจากผ่าตัดยังคงแนะนำให้ adjuvant treatment ต่อ



2. HIPEC in recurrence disease

เนื่องจากการศึกษาที่มีในปัจจุบัน^(9,10) ยังไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ว่า HIPEC สามารถเพิ่ม overall survival ได้จริง แต่อย่างไรก็ตามพบว่า HIPEC สามารถช่วยเพิ่ม PFS ได้ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ HIPEC⁽¹⁰⁾ แต่ทั้งนี้ การผ่าตัดนั้น ๆ ควรได้ optimal cytoreductive surgery ด้วยเช่นกัน และยังคงไม่ได้ข้อสรุปในเรื่องการให้ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด เวลาในการติดตามการรักษาจึงยังคงต้องรอข้อมูลจากการศึกษาต่าง ๆ ก่อน

3. HIPEC in primary debulking

ยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนเกี่ยวกับการผ่าตัดด้วย HIPEC ใน primary debulking ปัจจุบันจึงยังไม่แนะนำให้ทำ

ข้อห้ามในการทำ HIPEC

1. มีการแพร่กระจายของมะเร็งออกไปยังอวัยวะอื่นนอกช่องท้อง เช่น ปอด กระดูก
2. ภาวะลำไส้อุดตันหลายตำแหน่ง ที่ไม่สามารถแก้ไขด้วยการผ่าตัดได้
3. มีโรคร่วมที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้ เช่น โรคไต หรือ โรคตับล้มเหลว
4. ผู้ป่วยมีสภาวะสุขภาพไม่พร้อมต่อการผ่าตัด

เอกสารอ้างอิง

1. Löke DR, Helderman RCPA, Franken NAP, Oei AL, Tanis PJ, Crezee J, Kok HP. Simulating drug penetration during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Drug Deliv* 2021;28(1):145-61.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 2.2024).
3. Filis P, Mauri D, Markozannes G, Tolia M, Filis N, Tsilidis K. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the management of primary advanced and recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *ESMO Open* 2022;7(5):100586.
4. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;378:230-40.
5. Lim MC, Chang S-J, Yoo HJ, et al. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:5520.
6. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1570-75.
7. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-59.
8. Kim SI, Cho J, Lee EJ, et al. Selection of patients with ovarian cancer who may show survival benefit from hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019;98:e18355.
9. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1570-75.
10. Biacchi D, Accarpio F, Ansaloni L, Macri A, Ciardi A, Federici O, et al. Upfront debulking surgery versus interval debulking surgery for advanced tubo-ovarian high-grade serous carcinoma and diffuse peritoneal metastases treated with peritonectomy procedures plus HIPEC. *J Surg Oncol* 2019;120:1208-19.



การตรวจด้วยวิธี Histopathology/ Immunohistochemistry/molecular study

ในปัจจุบันการย้อมอิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemistry [IHC]) หรือการย้อมอิมมูโน (immunostaining) มีบทบาทสำคัญในการปฏิบัติงานของพยาธิแพทย์เป็นอย่างมาก โดยเฉพาะในด้านการช่วยยืนยันการวินิจฉัยและการวินิจฉัยแยกโรคจากการตรวจลักษณะทางพยาธิวิทยา รวมถึงข้อมูลพยากรณ์โรคและการรักษา การย้อมอิมมูโนเป็นการใช้แอนติบอดี (antibody หรือ immunomarker) เข้าทำปฏิกิริยากับแอนติเจนของเนื้อเยื่อ และแสดงสัญญาณของการปฏิกิริยาจับกันด้วยสี (chromogen) ซึ่งตรวจพบได้ผ่านกล้องจุลทรรศน์

ในการแปลผล IHC มีข้อพึงตระหนักที่สำคัญดังนี้

1. ปัจจัยด้านคุณภาพของเนื้อเยื่อ โดยเฉพาะการตรึงสภาพของเนื้อเยื่ออย่างเหมาะสม การคงสภาพดีของเนื้อเยื่อ
2. การควบคุมคุณภาพของการย้อม โดยเฉพาะการใช้เนื้อเยื่อควบคุมผลการย้อมที่เหมาะสม (positive และ negative controls) รวมถึงการประเมินคุณภาพของกระบวนการย้อมอย่างสม่ำเสมอ
3. แอนติบอดี (antibody หรือ immunomarker) ที่ใช้ในการย้อมโดย clone และความเข้มข้นของแอนติบอดีที่แตกต่างกันมีผลต่อความไวและความจำเพาะของการย้อม
4. ตำแหน่งของเนื้อเยื่อและเซลล์ที่เกิดการย้อมติดสีและสามารถแปลผลได้ซึ่งขึ้นอยู่กับการย้อมแต่ละชนิด เช่น ย้อมติ่งในไซโตพลาสซึม หรือในนิวเคลียสย้อมติดที่ส่วนใดของชั้นเยื่อ
5. เกณฑ์มาตรฐานในการแปลผลการย้อมซึ่งการย้อมบางชนิดมีการกำหนดเกณฑ์จำเพาะสำหรับการแปลผล
6. การแปลผลการย้อมเพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยแยกโรคต้องทำด้วยความระมัดระวัง และคำนึงถึงลักษณะทางคลินิกและลักษณะทางพยาธิวิทยาเสมอ

การย้อมอิมมูโนฮิสโตเคมีเพื่อประกอบการวินิจฉัยมะเร็งรังไข่

ในการจำแนกกลุ่มหลักของเนื้องอกรังไข่ immunomarker สำคัญที่ช่วยสนับสนุนการการวินิจฉัยแยกโรคทางพยาธิวิทยา ได้แก่ cytokeratin (CK: AE1/AE3), CK 7, epithelial membrane antigen (EMA), PAX8, steroid factor-1 (SF1), inhibin, calretinin, และ SALL4 (ตารางที่ 1) โดย immunomarker ที่แสดงออกในแต่ละกลุ่มเนื้องอกรังไข่ ได้แก่

- เนื้องอกกลุ่มเยื่อบุผิว (epithelial): CK (AE1/AE3), CK7, EMA, PAX8
- เนื้องอกกลุ่ม sex cord-stromal: SF1, inhibin, calretinin
- เนื้องอกกลุ่ม germ cell: SALL4



หมายเหตุ:

- 1) การใช้ผลย้อมอิมมูโนประกอบการวินิจฉัยจำเป็นต้องอาศัยการประเมินลักษณะทางคลินิกร่วมกับลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ตรวจพบด้วยตาเปล่าและลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาประกอบกัน
- 2) ในการวินิจฉัยมะเร็งรังไข่ควรคำนึงถึงการวินิจฉัยแยกโรคจากมะเร็งแพร่กระจายมาที่รังไข่เสมอ เนื่องจากลักษณะทางพยาธิวิทยาและผลการย้อมอิมมูโนของมะเร็งแพร่กระจายมาที่รังไข่ อาจเลียนแบบมะเร็งรังไข่
- 3) CK (AE1/AE3) ช่วยสนับสนุนคุณสมบัติของเซลล์ชนิดเยื่อบุ แต่มีความจำเพาะต่ำและไม่ช่วยจำแนกอวัยวะต้นกำเนิดของเนื้องอกหรือมะเร็ง
- 4) CK7 ย้อมติดในมะเร็งชนิด adenocarcinoma ที่กำเนิดจากอวัยวะต่าง ๆ ที่ไม่ใช่ลำไส้ใหญ่ โดยมะเร็งจากลำไส้ใหญ่ส่วนใหญ่ให้ผลลบจึงอาจไม่สามารถช่วยจำแนกอวัยวะต้นกำเนิดของมะเร็งนอกเหนือจากมะเร็งลำไส้ใหญ่

ตารางที่ 1. แสดงการเปรียบเทียบผลการย้อมอิมมูโนที่ช่วยจำแนกกลุ่มหลักของเนื้องอกรังไข่

การย้อม IHC	เนื้องอกกลุ่มเยื่อบุผิว	เนื้องอกกลุ่ม sex cord-stromal	เนื้องอกกลุ่ม germ cell
CK (AE1/AE3)	+	+ หรือ - (ขึ้นอยู่กับชนิดย่อย)	+ (มักให้ผลลบใน dysgerminoma)
CK7	+	-	- (ให้ผลบวกใน choriocarcinoma หรือ embryonal carcinoma)
EMA	+	-	- (ให้ผลบวกใน choriocarcinoma)
PAX8	+	-	-
SF1	-	+	-
Inhibin	-	+	- (ให้ผลบวกใน choriocarcinoma)
Calretinin	-	+	-
SALL4	-	-	+



มะเร็งรังไข่กลุ่มเยื่อบุผิว (ovarian epithelial carcinoma) รวมถึงมะเร็งท่อำไข่

Immunomarkers ที่สำคัญสำหรับประกอบการวินิจฉัยมะเร็งรังไข่กลุ่มเยื่อบุผิว ได้แก่ CK (AE1/AE3), CK7, epithelial membrane antigen (EMA), PAX8 ส่วน immunomarker ที่สำคัญในการช่วยจำแนกชนิดของมะเร็งรังไข่กลุ่มเยื่อบุผิว ได้แก่ WT1, p53, napsin A, PR, PAX8 (ตารางที่ 2) การเลือกใช้ immunomarker ขึ้นอยู่กับการวินิจฉัยแยกโรคทางจุลพยาธิวิทยาของมะเร็ง แต่ละรายจึงไม่จำเป็นต้องย้อมทั้งหมดทุกชนิดในเวลาเดียวกัน ตัวอย่างการใช้ immunomarker ในกรณีการวินิจฉัยแยกชนิดที่สำคัญของมะเร็งกลุ่มเยื่อบุผิว ได้แก่

- การวินิจฉัยแยกระหว่าง high-grade serous carcinoma และ low-grade serous carcinoma: WT1, p53 (เพื่อประเมินการกลายพันธุ์ของยีน *TP53*), Ki-67 (เพื่อประเมิน proliferative index)
- การวินิจฉัยแยกระหว่าง high-grade serous carcinoma และ endometrioid carcinoma: WT1, p53
- การวินิจฉัยแยกระหว่าง high-grade serous carcinoma และ clear cell carcinoma: WT1, p53, napsin A
- การวินิจฉัยแยกระหว่าง high -grade serous carcinoma และ mucinous carcinoma: WT1, PAX8, CDX2
- การวินิจฉัยแยกระหว่าง endometrioid carcinoma และ clear cell carcinoma: napsin A, PR
- การวินิจฉัยแยกระหว่าง endometrioid carcinoma และ mucinous carcinoma: PAX8, ER/PR, vimentin, CDX2/CK20
- การวินิจฉัยแยกระหว่าง clear cell carcinoma และ mucinous carcinoma: napsin A, CDX2/CK20



ตารางที่ 2. แสดงการเปรียบเทียบผลการย้อมอิมมูโนที่ช่วยจำแนกชนิดหลักของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว

ชนิดของมะเร็ง	PAX8	WT1	p53 abnormal	Napsin A	PR	การย้อมที่อาจ พิจารณาเพิ่มเติม
High-grade serous	++++	++++	++++	-	++	p16 (diffuse หรือ block-type pattern)
Low-grade serous	++++	++++	-	-	+++	Ki-67 (พบ low proliferative index)
Endometrioid	+++	+	+	-	++++	vimentin, MMR proteins (PMS2 และ MSH6)
Clear cell	++++	-	+	++++	-	HNF1 β
Mucinous	++	-	+++	-	-	CK20 หรือ CDX2

ที่มาของข้อมูล: WHO 2020 / ICCR ovary PMID: 36305537

คำอธิบายเครื่องหมาย: - : ย้อมไม่ติดหรือมีโอกาสย้อมติดน้อยกว่าร้อยละ 10, + : มีโอกาสย้อมติดระหว่างร้อยละ 10 ถึง 30, ++ : มีโอกาสย้อมติดระหว่างร้อยละ 30 ถึง 50, +++ : มีโอกาสย้อมติดระหว่างร้อยละ 50 ถึง 80, ++++ : มีโอกาสย้อมติดระหว่างร้อยละ 80 ถึง 100

ตัวอย่างการใช้ immunomarker ในการวินิจฉัยจำแนกชนิดของมะเร็งกลุ่มเยื่อบุผิว ได้แก่

- การวินิจฉัยแยกระหว่าง high-grade serous carcinoma และ low-grade serous carcinoma: WT1, p53 (เพื่อประเมินการกลายพันธุ์ของยีน *TP53*), Ki-67 (เพื่อประเมิน proliferative index)
- การวินิจฉัยแยกระหว่าง high-grade serous carcinoma และ endometrioid carcinoma: WT1, p53
- การวินิจฉัยแยกระหว่าง high-grade serous carcinoma และ clear cell carcinoma: WT1, p53, napsin A
- การวินิจฉัยแยกระหว่าง high-grade serous carcinoma และ mucinous carcinoma: WT1, PAX8, CDX2
- การวินิจฉัยแยกระหว่าง endometrioid carcinoma และ clear cell carcinoma: napsin A, PR
- การวินิจฉัยแยกระหว่าง endometrioid carcinoma และ mucinous carcinoma: PAX8, ER/PR, vimentin, CDX2/CK20
- การวินิจฉัยแยกระหว่าง clear cell carcinoma และ mucinous carcinoma: napsin A, CDX2/CK20



หมายเหตุ

- 1) การรายงานผลการย้อม p53 จำแนกเป็น
 - Abnormal (mutation-type) pattern บ่งชี้การกลายพันธุ์ของยีน *TP53* พบรูปแบบการติดสีที่ได้หลายแบบ ดังนี้
 - Overexpression pattern นิวเคลียสของเซลล์มะเร็งย้อมติดสีเข้มโดยทั่ว (อย่างน้อยร้อยละ 80) เป็นรูปแบบที่พบบ่อยที่สุด
 - Null pattern นิวเคลียสของเซลล์มะเร็งย้อมไม่ติดสี โดยที่ยังตรวจพบเซลล์ปกติที่อยู่ใกล้เคียงย้อมติดสี (internal control)
 - Cytoplasmic pattern ไซโตพลาสซึมของเซลล์มะเร็งย้อมติดสีอย่างชัดเจน ในขณะที่นิวเคลียสย้อมติดสีเข้มจางแตกต่างกันได้
 - Terminal differentiation pattern พบใน mucinous carcinoma ลักษณะรูปแบบการติดสีแตกต่างจาก overexpression โดยพบนิวเคลียสของเซลล์มะเร็งในบริเวณชั้นฐานของเยื่อบุย้อมติดสีเข้มต่อเนื่องกัน ในขณะที่นิวเคลียสของเซลล์ชั้นบนสุดของเยื่อบุติดสีจางลงหรือไม่ติดสี
 - Wild-type pattern นิวเคลียสของเซลล์มะเร็งย้อมติดสีน้อยกว่าร้อยละ 80 และมักจะพบติดสีเข้มจางแตกต่างกัน
- 2) มะเร็งชนิด high-grade serous carcinoma ที่กระจายในเยื่อช่องท้องเป็นหลักอาจต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก peritoneal mesothelioma ซึ่งสามารถให้ผลบวกต่อ CK7, WT1, PAX8, หรือ ER/PR ร่วมกับ abnormal p53 ได้คล้ายคลึงกัน การย้อมที่ช่วยวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ BerEp4 (ให้ผลลบใน mesothelioma) ร่วมกับ mesothelial marker อย่างน้อย 2 ชนิด เช่น calretinin, D2-40, CK5/6, BAP1 (loss expression ใน mesothelioma)
- 3) มะเร็งชนิด mucinous carcinoma มีผลการย้อมอิมมูโนที่แตกต่างจากมะเร็งเยื่อผิวชนิดอื่น ๆ ค่อนข้างชัดเจน โดยเฉพาะการให้ผลลบต่อ PAX8 และ ER/PR นอกจากนี้มะเร็งสามารถย้อมติด immunomarker ของมะเร็งในทางเดินอาหารได้ การอาศัยผลการย้อมอิมมูโนเพื่อจำแนกต้นกำเนิดของมะเร็งจึงมีข้อจำกัด
- 4) มะเร็งชนิด endometrioid carcinoma ประมาณร้อยละ 20 ให้ผลลบต่อ PAX8
- 5) Mesonephric-like adenocarcinoma เป็นมะเร็งชนิดที่ค้นพบใหม่มักจะมีลักษณะคล้ายคลึงกับ low-grade endometrioid carcinoma แต่มีการดำเนินโรคร้ายแรงกว่าย้อมติด TTF1 และ GATA3 โดยให้ผลลบต่อ ER และ PR



มะเร็งรังไข่กลุ่ม sex cord-stromal tumors

Immunomarkers ที่สำคัญสำหรับประกอบการวินิจฉัยมะเร็งรังไข่กลุ่ม sex cord-stromal tumors ได้แก่ SF-1 (มีความไวและความจำเพาะสูง), alpha-inhibin, calretinin, WT-1, CD56, CD99 (มีความจำเพาะต่ำ) การย้อมอิมมูโนบางชนิดอาจช่วยเสริมการจำแนกชนิดของเนื้องอก เช่น

- FOXL2: ย้อมติดใน granulosa cell tumors (adult และ juvenile) เกือบทุกรายและติดในประมาณร้อยละ 50 ของ Sertoli-leydig cell tumor (ยกเว้นชนิดย่อย retiform subtype)
- Melan A: steroid cell tumor และ Leydig cell tumor

มะเร็งรังไข่กลุ่ม germ cell tumors

Immunomarkers ที่สำคัญสำหรับประกอบการวินิจฉัยมะเร็งรังไข่กลุ่ม germ cell tumor ได้แก่ SALL4, LIN28, PLAP (มีความจำเพาะต่ำ) สำหรับการจำแนกชนิดของมะเร็งการเลือกใช้ immunomarker ขึ้นอยู่กับการวินิจฉัยแยกโรคทางจุลพยาธิวิทยาของมะเร็งแต่ละราย ได้แก่

- Dysgerminoma: OCT4, CD117, D2-40
- Yolk sac tumor: glypican-3, AFP (อาจย้อมติดเป็นเพียงหย่อมๆ), GATA3
- Embryonal carcinoma: OCT4, CD30, SOX2
- Choriocarcinoma: hCG, GATA3
- Immature teratoma: ไม่มี immunomarker ที่จำเพาะเนื่องจากมะเร็งประกอบด้วยเนื้อเยื่อหลากหลายชนิด

หมายเหตุ: Immunomarker สำหรับ germ cell tumor สามารถย้อมติดในมะเร็งที่ไม่ได้กำเนิดในระบบอวัยวะทางนรีเวช และไม่ใช่นิวเคลียส germ cell tumor เช่น SALL4 และ glypican-3 ย้อมติดใน hepatocellular carcinoma หรือ hepatoid gastric carcinoma ดังนั้นการใช้ผลการย้อมเพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยจึงต้องทำด้วยความระมัดระวังและคำนึงถึงลักษณะทางคลินิกและลักษณะทางพยาธิวิทยาเสมอ

มะเร็งแพร่กระจายมาที่รังไข่ (metastatic tumors)

ลักษณะทางพยาธิวิทยาและผลการย้อมอิมมูโนของมะเร็งแพร่กระจายมาที่รังไข่อาจสามารถเลียนแบบมะเร็งรังไข่ การประเมินข้อมูลทางคลินิกและการตรวจสืบค้นเพิ่มเติมหรือการตรวจทางรังสีวิทยา จึงมีส่วนสำคัญในการวินิจฉัยการเลือกใช้ immunomarker ขึ้นอยู่กับลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งแต่ละราย และขึ้นอยู่กับชนิดหรืออวัยวะที่น่าจะเป็นต้นกำเนิดของมะเร็งซึ่งอาจอยู่ในระบบอวัยวะทางนรีเวช หรือ นอกกระบบอวัยวะทางนรีเวช (non-genital) immunomarker สำคัญที่อาจเลือกใช้สำหรับประกอบการวินิจฉัยมะเร็งแพร่กระจายมาที่รังไข่ ได้แก่ CK7, CK20, SATB2 หรือ CDX2, PAX8, ER/PR, p16, SMAD4 (DPC4) หรือ CK17, GATA3, TTF1 ในเบื้องต้นอาจจำแนกลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเพื่อการเลือก immunomarker สำหรับประกอบการสืบค้นทางคลินิก ดังนี้



● Adenocarcinoma ที่แสดงลักษณะ mucinous อย่างเด่นชัด อวัยวะต้นกำเนิดที่สำคัญ ได้แก่ ระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal หรือ pancreaticobiliary) ปากมดลูก (HPV-associated หรือ HPV-independent):

- Immunomarkers: CK7, CK20, SATB2 or CDX2, PAX8, p16, SMAD4 (DPC4) or CK17

หมายเหตุ:

- การแปลผล CK7, CK20, และ SATB2 or CDX2 ควรแปลผลร่วมกัน โดยเปรียบเทียบผลการย้อมแต่ละชนิดทั้งในสัดส่วนร้อยละของเซลล์มะเร็งที่ย้อมติดและความเข้มของการติดสี มะเร็งลำไส้ใหญ่มีแนวโน้มจะให้ผลลบต่อ CK7 หรือย้อมติดสีน้อยกว่า CK20 และ SATB2 or CDX2

- ประมาณร้อยละ 30 ของ appendiceal carcinoma และมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนน้อยสามารถให้ผลบวกต่อ CK7 การย้อมติด SATB2 ช่วยสนับสนุนต้นกำเนิดของมะเร็งจากทางเดินอาหารส่วนล่าง อย่างไรก็ตาม มะเร็งรังไข่ชนิด mucinous carcinoma บางรายสามารถให้ผลบวกต่อ CK20, CDX2, และ SATB2 และเนื้องอกรังไข่ที่กำเนิดจาก teratoma และเป็นชนิด mucinous คล้ายคลึงกับ appendiceal mucinous neoplasm แสดงผลการย้อมอิมมูโนเช่นเดียวกับ metastatic appendiceal mucinous neoplasm หรือมะเร็งลำไส้ใหญ่

- การย้อม PAX8 ช่วยสนับสนุนต้นกำเนิดในระบบอวัยวะทางนรีเวชในกรณีที่ทำให้ผลบวก อย่างไรก็ตาม มะเร็งรังไข่ชนิด mucinous carcinoma ย้อมติด PAX8 ได้ค่อนข้างน้อยหรือให้ผลลบคล้ายคลึงกับมะเร็งที่กำเนิดจากนอกระบบอวัยวะทางนรีเวช (non-genital) นอกจากนี้ มะเร็งปากมดลูกชนิด HPV-independent adenocarcinoma อาจให้ผลลบต่อ p16 และ PAX8 ทำให้ไม่สามารถใช้ผลการย้อมจำแนกต้นกำเนิดของมะเร็ง

- ประมาณร้อยละ 50 ของ pancreaticobiliary carcinoma ย้อมไม่ติด SMAD4 (loss of expression) ในขณะที่มะเร็งชนิดอื่น ๆ มักจะย้อมติด

● Adenocarcinoma ที่แสดงลักษณะคล้าย endometrioid-like หรือชนิดที่ไม่ใช่ mucinous: อวัยวะต้นกำเนิดที่สำคัญ เช่น ระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal หรือ pancreaticobiliary) ปากมดลูก (HPV-associated) เยื่อโพรงมดลูก เต้านม และปอด ควรเลือกใช้ immunomarker ที่เหมาะสมตามข้อมูลทางคลินิกและลักษณะตรวจพบทางพยาธิวิทยา

- Immunomarkers: CK7, CK20, SATB2 or CDX2, PAX8, ER/PR, p16, SMAD4 (DPC4), GATA3, TTF1



เอกสารอ้างอิง

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2020.
2. Gilks CB, Selinger CI, Davidson B, Köbel M, Ledermann JA, Lim D, et al. Data set for the reporting of ovarian, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). *Int J Gynecol Pathol* 2022;41(Suppl 1):S119-42.
3. Buza N. Immunohistochemistry in gynecologic carcinomas: practical update with diagnostic and clinical considerations based on the 2020 WHO classification of tumors. *Semin Diagn Pathol* 2022;39(1):58-77.
4. Köbel M, Kang EY. The many uses of p53 immunohistochemistry in gynecological pathology: proceedings of the ISGyP companion society session at the 2020 USCAP annual meeting. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40(1):32-40.
5. Kwon DH, Malpica A, Zaleski M, Euscher ED, Ramalingam P. Immunohistochemical loss of DPC4 in tumors with mucinous differentiation arising in or involving the gynecologic tract. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40(6):523-32.
6. Kuhn E, Ayhan A. Diagnostic immunohistochemistry in gynaecological neoplasia: a brief survey of the most common scenarios. *J Clin Pathol* 2018;71(2):98-109.
7. Buza N, Hui P. Immunohistochemistry in gynecologic pathology: an example-based practical update. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(8):1052-1071.
8. Kaspar HG, Crum CP. The utility of immunohistochemistry in the differential diagnosis of gynecologic disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(1):39-54.
9. Rabban JT, Zaloudek CJ. A practical approach to immunohistochemical diagnosis of ovarian germ cell tumours and sex cord-stromal tumours. *Histopathology* 2013;62(1):71-88.
10. Malpica A, Euscher ED, Marques-Piubelli ML, Ferrufino-Schmidt MC, Miranda RN, Sams R, et al. malignant mesothelioma of the peritoneum in women: a clinicopathologic study of 164 cases. *Am J Surg Pathol* 2021;45(1):45-58.



การรักษาเฉพาะบุคคลในมะเร็งรังไข่ (Personalized treatment in epithelial ovarian cancer)

การรักษาเฉพาะบุคคลสำหรับมะเร็งรังไข่การศึกษาเกือบทั้งหมดมุ่งเน้นไปที่มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Epithelial ovarian cancer, EOC) ซึ่งเป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดถึงร้อยละ 90 ของมะเร็งรังไข่ทั้งหมดสำหรับมะเร็งรังไข่ชนิดอื่น ๆ ได้แก่ germ cell tumor หรือ sex cord stromal tumor เนื่องจากมีอุบัติการณ์น้อย อีกทั้งมักพบในระยะเริ่มต้นมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดที่ดีส่งผลให้มีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่ามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว ดังนั้นในบั้นนี้จึงจะกล่าวถึงการรักษาเฉพาะบุคคลในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวเท่านั้นถึงแม้จะมีความก้าวหน้าในการดูแลรักษาที่ดีขึ้น แต่ยังคงพบว่าอัตราการรักษาหายของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะลุกลามไม่ได้เปลี่ยนแปลงในระยะเวลาหลายสิบปีที่ผ่านมา ดังนั้นจึงมีความพยายามที่จะหาแนวทางการรักษาใหม่เพื่อไม่ให้มีการกลับเป็นซ้ำของโรค ยึดระยะเวลาปลอดโรคหลังจากรักษาครั้งแรกให้นานที่สุด หากเป็นการรักษามะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำก็เพื่อยืดระยะเวลาที่มะเร็งจะลุกลามต่อไป การรักษาแนวใหม่นี้คือการรักษาเฉพาะบุคคลหรือการรักษามุ่งเป้า (targeted therapy) ที่จะออกฤทธิ์ขัดขวางการพัฒนาและเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่จำเพาะเจาะจงต่อลักษณะทางอณูชีววิทยา (molecular biology) ของมะเร็งรังไข่ชนิดที่แตกต่างกัน โดยยาเหล่านี้ออกฤทธิ์ด้วยกลไกที่แตกต่างกัน ได้แก่ antiangiogenesis agents, poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors, signaling pathway inhibitors, และ immunotherapy การรักษามุ่งเป้า (targeted therapy) สามารถนำมาใช้ในการรักษามะเร็งรังไข่ได้สองระยะ คือ

1. การรักษาครั้งแรก (First-line treatment) โดยให้เป็นการรักษาต่อเนื่อง (maintenance treatment) หากได้การตอบสนองแบบสมบูรณ์ (complete response, CR) หรือตอบสนองบางส่วน (partial response, PR) หลังจากให้ยาเคมีบำบัด
2. การรักษามะเร็งกลับเป็นซ้ำ (Recurrent treatment) ทั้งชนิดไวต่อ platinum (platinum sensitive) และดื้อต่อ platinum (platinum resistant) โดยให้เป็นการรักษาต่อเนื่อง หรือให้เป็นการรักษาด้วยยาชนิดเดียว (monotherapy) โดยอาจให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือยามุ่งเป้ากลุ่มอื่น ๆ

1. การรักษาครั้งแรก (First -line treatment)

การรักษาหลักสำหรับมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวคือการตัดมดลูกและปีกมดลูกทั้งสองข้างร่วมกับการผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะของโรค โดยต้องพยายามตัดเนื้อเยื่อมะเร็งออกให้หมด (complete cytoreduction) หรือเหลือรอยโรคขนาดน้อยกว่า 1 เซนติเมตร (optimal surgery) จึงจะช่วยเพิ่มระยะเวลาปลอดโรค (progression free survival; PFS) และระยะเวลารอดชีวิตโดยรวม (overall survival; OS) หลังจากนั้นผู้ป่วยเกือบทั้งหมด ยกเว้นผู้ป่วยระยะที่ IA, IB ก็จะได้รับ การรักษาเสริมด้วย platinum-based chemotherapy อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่ โดยเฉพาะระยะลุกลามจะพบการกลับเป็นซ้ำของโรค ดังนั้นจึงมีแนวทางการรักษาที่จะให้ maintenance treatment หลังการให้ยาเคมีบำบัดครบเพื่อไม่ให้โรคกลับเป็นซ้ำ หรือให้ระยะเวลาปลอดโรคนานที่สุดเท่าที่จะ



เป็นไปได้ อย่างไรก็ตามคงไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัดเป็น maintenance treatment เนื่องจากยานอกจากทำลายเซลล์มะเร็งยังทำลายเซลล์ปกติในร่างกายจึงทำให้มีอาการข้างเคียงที่รุนแรงโดยเฉพาะการกดการทำงานของไขกระดูก ดังนั้นยามุ่งเป้าที่ออกฤทธิ์ด้วยกลไกที่จำเพาะเจาะจงก็อาจจะช่วยลดอาการข้างเคียงที่รุนแรงได้จึงมีการนำมาใช้เพื่อเป็น maintenance treatment ในระยะยาวยามุ่งเป้าที่ใช้เป็น first-line maintenance treatment ใน EOC ได้แก่ antiangiogenesis agents และ PARP inhibitors

Antiangiogenesis agents

Antiangiogenesis agents ที่ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) แนะนำให้ใช้สำหรับการรักษามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว ได้แก่⁽¹⁾

1. Bevacizumab

เป็น humanized monoclonal antibody ออกฤทธิ์ขัดขวางการจับของ VEGF ที่ VEGF receptor-1 และ 2 คำแนะนำสำหรับ Bevacizumab ใน first-line treatment ได้จาก 2 การศึกษาใหญ่ที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 3 (phase 3 randomized trial) ชื่อ GOG218 และ ICON7 โดยจะให้ Bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิด carboplatin และ paclitaxel และให้เป็น maintenance treatment (ตารางที่ 1)

GOG218 เป็นการศึกษาของ Gynecologic Oncology Group (GOG) ในผู้ป่วย EOC ระยะลุกลาม (III-IV) รวมถึงมะเร็งท่อนำไข่และมะเร็งเยื่อบุช่องท้อง โดยให้ Bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด paclitaxel 175 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และ carboplatin AUC 6 ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 6 รอบ และให้ Bevacizumab 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ โดยเริ่มให้พร้อมกับการให้ยาเคมีบำบัดรอบที่ 2 จนถึงรอบที่ 6 หลังจากนั้นจะให้ต่อจนครบ 22 รอบ พบว่าในกลุ่มที่ได้ Bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดและให้ maintenance treatment ด้วย Bevacizumab มี PFS นานกว่ากลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (14.1 และ 10.3 เดือน; HR 0.72; 95%CI 0.62-0.82; $P<0.001$) โดยไม่พบความแตกต่างของ PFS ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับ Bevacizumab แต่ไม่ได้ Bevacizumab เป็น maintenance treatment หรือกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว⁽²⁾ อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างของ OS (39.7 และ 39.3 เดือน; HR 0.92; 95% CI 0.73-1.15; $P=0.45$) ยกเว้นผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมาน (ascites) พบว่าการให้ Bevacizumab ร่วมด้วยจะเพิ่มทั้ง PFS และ OS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย PFS เพิ่มขึ้นจาก 10.4 เดือน เป็น 15.2 เดือน (adjusted HR 0.71; 95%CI 0.62-0.81; $P<0.001$) และ OS เพิ่มขึ้นจาก 39.9 เดือน เป็น 43.3 เดือน (adjusted HR 0.82; 95%CI 0.70-0.96; $P=0.014$)⁽³⁾

ICON7 เป็นการศึกษาในผู้ป่วย EOC รวมถึงมะเร็งท่อนำไข่และมะเร็งเยื่อบุช่องท้อง ระยะที่ I-IIA ที่เซลล์มะเร็งเป็นเกรด 3 หรือ clear cell และระยะที่ IIB-IV โดยให้ Bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด paclitaxel 175 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และ carboplatin AUC 5-6 ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 6 รอบ โดยให้ Bevacizumab 7.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 5-6 รอบ และให้ Bevacizumab ต่อเนื่องอีก 12 รอบ พบว่า PFS เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้ Bevacizumab 19.8 เดือน และ 17.4 เดือน ในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว (HR 0.87; 95%CI 0.77-0.99; $P=0.04$) โดยไม่เพิ่ม OS 45.5 และ 44.6 เดือน ตามลำดับ (HR 0.99; 95%CI 0.85-1.14; $P=0.85$)⁽⁴⁾ ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงหรือการพยากรณ์โรคไม่ดี ได้แก่ มะเร็งระยะที่ III ที่ผ่าตัด



ไม่ได้หรือผ่าตัดเหลือรอยโรค (residual disease) มากกว่า 1 เซนติเมตร และมะเร็งระยะที่ IV โดย PFS เพิ่มขึ้นเป็น 16 เดือนในกลุ่มที่ได้ Bevacizumab และ 10.5 เดือนในกลุ่มที่ได้ยาหลอก (placebo) (HR 0.73; 95%CI 0.61-0.88; $P=0.001$) และ OS เพิ่มขึ้นเป็น 39.3 เดือน ในกลุ่มที่ได้ Bevacizumab และ 34.5 เดือนในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว (HR 0.78; 95%CI 0.63-0.97; $P=0.03$)⁽⁵⁾

NCCN ออกคำแนะนำว่า ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะที่ II-IV ที่ได้รับการตอบสนองแบบสมบูรณ์ complete response (CR) หรือบางส่วน partial response (PR) ภายหลังให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ Bevacizumab จะให้ maintenance treatment ด้วย Bevacizumab อย่างไรก็ตาม หากไม่เคยได้ Bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดในการรักษาครั้งแรก ไม่แนะนำให้ Bevacizumab เป็น maintenance treatment⁽¹⁾ สำหรับในประเทศไทย bevacizumab อนุมัติให้ใช้ได้กับผู้ป่วยมะเร็งรังไข่รวมถึงมะเร็งท่อนำไข่และมะเร็งเยื่อบุช่องท้องระยะที่ IIIB, IIIC และ IV โดยสามารถเบิกจ่ายได้เฉพาะผู้ป่วยที่ใช้สิทธิสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการ โดยข้อบ่งชี้ต้องเป็นระยะที่ IIIB, IIIC ที่ผ่าตัดแล้วมีรอยโรคเหลือเกิน 1 เซนติเมตร หรือเป็นระยะที่ IV ตามเกณฑ์การศึกษาของ ICON7

2. Pazopanib

เป็น tyrosine kinase inhibitors (TKI) ออกฤทธิ์ที่ VEGF receptor-1, -2 และ -3, platelet-derived growth factor receptor- α , - β และ c-kit ทำให้เกิดการยับยั้งการสร้างเส้นเลือดและการเพิ่มขึ้นของเซลล์มะเร็ง (inhibition of angiogenesis and tumor proliferation)

การศึกษา AGO-OVAR16 เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 3 ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวรวมถึงมะเร็งท่อนำไข่และมะเร็งเยื่อบุช่องท้องระยะที่ II-IV ที่ได้รับการผ่าตัดและให้ยาเคมีบำบัด platinum ร่วมกับ taxane หากได้รับการตอบสนองแบบสมบูรณ์จะให้รับประทาน pazopanib 800 มิลลิกรัมวันละครั้ง เป็น maintenance treatment ต่อเป็นระยะเวลา 24 เดือน พบ PFS 17.9 เดือนในกลุ่มที่ได้ pazopanib และ 12.3 เดือนในกลุ่มที่ได้ placebo (HR 0.77; 95%CI 0.64-0.91; $P=0.002$) โดยไม่เพิ่ม OS (HR 1.08; 95%CI 0.87-1.33; $P=0.50$)⁽⁶⁾ (ตารางที่ 1) อย่างไรก็ตามมีการวิเคราะห์ข้อมูลเฉพาะในผู้ป่วยเชื้อชาติเอเชียตะวันออก พบว่า PFS ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 17.9 เดือนในกลุ่มที่ได้ Pazopanib และ 21.5 เดือนในกลุ่มที่ได้ placebo (HR 1.11; 95%CI 0.81-1.52; $P=0.49$)⁽⁷⁾ ดังนั้น NCCN จึงแนะนำให้ใช้ Pazopanib เป็น maintenance treatment เฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ Bevacizumab พร้อมกับยาเคมีบำบัดที่ให้หลังผ่าตัด และได้ CR จากยาเคมีบำบัดเท่านั้น แต่เนื่องจากผลการศึกษาจากการวิเคราะห์ย่อยในผู้ป่วยเชื้อชาติเอเชีย พบว่า PFS ในกลุ่มที่ได้ Pazopanib ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ placebo ดังนั้นยานี้จึงไม่ได้รับการอนุมัติให้ใช้สำหรับมะเร็งรังไข่ในประเทศไทย



ตารางที่ 1. ประสิทธิภาพของ Antiangiogenesis agents สำหรับการรักษามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออุ้งที่ให้เป็นการรักษาครั้งแรก (First-line treatment)

	Agents	Stage	PFS (months)		HR (95%CI)	OS (months)		HR (95%CI)
			Treatment	Control		Treatment	Control	
GOG218 (2,3)	Bevacizumab	III (incomplete resection), IV	14.1	10.3	0.72 (0.62-0.82), P<0.001	39.3	39.7	0.92 (0.73-1.15), P=0.45
		III-IV with ascites	15.2	10.4	0.71 (0.62-0.81), P<0.001	43.3	39.9	0.82 (0.70-0.96), P=0.01
ICON7 (4,5)	Bevacizumab	I-IIA (grade 3 or clear cell), IIB-IV	19.8	17.4	0.87 (0.77-0.99), P=0.04	45.5	44.6	0.99 (0.85-1.14), P=0.85
		III (residual disease > 1 cm), IV	16.0	10.5	0.73 (0.61-0.88), P=0.001	39.3	34.5	0.78 (0.63-0.97), P=0.03
AGO-OVAR16 (6)	Pazopanib	II-IV	17.9	12.3	0.77 (0.64-0.9), P=0.002	-	-	1.08 (0.87-1.33), P=0.50

2. PARP inhibitors

PARP เป็นโปรตีนในนิวเคลียสมีหน้าที่ที่สำคัญในการซ่อมแซมดีเอ็นเอชนิด single strand breaks (SSBs) ด้วยวิธี base excision repair (BER)⁽⁸⁾ ถึงแม้หน้าที่หลักของ PARP-1 คือการซ่อมแซม SSBs แต่ PARP-1 ยังมีหน้าที่ในการซ่อมแซม double strand breaks (DSBs) โดยการกระตุ้นยีน ATM ที่มีหน้าที่ซ่อมแซมดีเอ็นเอผ่าน homologous recombination repair (HRR) pathway และยับยั้ง DNA-dependent protein kinase ที่ใช้ในการซ่อมแซมดีเอ็นเอผ่าน non-homologous end joining (NHEJ) pathway ดังนั้น PARP จึงมีความสำคัญในการซ่อมแซมดีเอ็นเอทั้งชนิด SSBs และ DSBs

HRR เป็นขบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอที่สำคัญที่สุด การซ่อมแซมนี้จะเกิดในระยะ G2 และ S โดยจะตัดเอาดีเอ็นเอที่อยู่รอบตำแหน่งที่ถูกทำลายออกไปแล้วใช้ลำดับดีเอ็นเอจาก homologous sister chromatid เป็นต้นแบบในการซ่อมแซมที่ส่วนปลายของ DSBs ลำดับของดีเอ็นเอหลังจากซ่อมแซมแล้วจะเหมือนต้นแบบที่ปกติทำให้การซ่อมแซมดีเอ็นเอวิธีนี้ไม่เกิดความผิดพลาด แต่มีความจำเป็นต้องอาศัยโปรตีนหลายชนิดซึ่งอยู่ภายใต้การควบคุมของยีนในกลุ่ม homologous recombination repair (HRR) ได้แก่ *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK1/2*, *RAD51* โดยยีนแต่ละตัวมีหน้าที่ที่แตกต่างกัน ได้แก่ ทำหน้าที่เป็น sensor ตรวจหา DSBs (*ATM*), เป็น signal mediator proteins (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*) และ effector proteins



(RAD51) ควบคุมการซ่อมแซมดีเอ็นเอที่เสียหายโดยตรง ชักนำให้สายของดีเอ็นเอ (DNA strand) ที่เสียหายเข้าไปใน sister chromatid และทำให้ replication fork มีเสถียรภาพ (stabilization)⁽⁹⁾ ดังนั้นหากพบการกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่มนี้ก็จะทำให้กลไกการซ่อมแซม DSBs ชนิด HRR เสียไป ในขณะที่ NHEJ เป็นขบวนการซ่อมแซม DSBs เช่นเดียวกัน ในคนที่มีความผิดปกติของยีนในกลุ่ม HRR การซ่อมแซม DSBs จะอาศัยวิธี NHEJ ซึ่งเป็นขบวนการที่เกิดขึ้นได้ทุกระยะของวงจรชีวิตของเซลล์แต่ส่วนใหญ่เกิดในระยะ G0 ถึง G1 เนื่องจากไม่มีต้นแบบในการซ่อมแซม การซ่อมแซมจะเกิดโดยการเชื่อมส่วนปลายของ DSBs ที่เสียหายเข้าด้วยกันทำให้มีโอกาสเกิดความผิดพลาดซึ่งจะนำไปสู่การไม่เสถียรของดีเอ็นเอเกิดการตายของเซลล์หรือก่อให้เกิดมะเร็งต่อไป⁽¹⁰⁾

PARP inhibitors สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์แบบจำเพาะเจาะจงกับเซลล์ที่มีความผิดปกติของ HRR ที่ถูกควบคุมด้วยยีน *BRCA1* และ *BRCA2* รวมถึงยีน HRR อื่น ๆ⁽¹¹⁾ การยับยั้งโปรตีน PARP ทำให้ SSBs ไม่ถูกซ่อมแซมเกิดการสะสมของ SSBs และนำไปสู่การสลายของ replication forks เกิดเป็น DSBs ในเซลล์ปกติที่ไม่มีความผิดปกติของ HRR การยับยั้งโปรตีน PARP โดยการให้ PARP inhibitors เพียงอย่างเดียวจะไม่ส่งผลให้เซลล์มะเร็งถูกทำลาย เนื่องจากถึงแม้ SSBs จะไม่สามารถถูกซ่อมแซมและดำเนินต่อไปเป็น DSBs DSBs ยังสามารถถูกซ่อมแซมโดย HRR ในทางตรงกันข้ามหากเซลล์มีความผิดปกติของยีน HRR DSBs จะไม่สามารถถูกซ่อมแซมโดย HRR ทำให้เซลล์ตาย การรักษาด้วยวิธีนี้จึงเรียกว่า synthetic lethality หมายถึงการทำลายเซลล์ที่เกิดกับเซลล์มะเร็งที่มีความผิดปกติของยีนนี้เท่านั้นจะไม่ทำลายเซลล์ร่างกายที่ปกติ ดังนั้นจึงเป็นการรักษามะเร็งที่จำเพาะเจาะจงกับเซลล์มะเร็งที่มีลักษณะทางพันธุกรรมบางชนิด⁽¹²⁾

PARP inhibitors ในปัจจุบันมีทั้งหมด 5 ชนิด ได้แก่ Olaparib (Lynparza®; AstraZeneca), rucaparib (Rubraca®; Clovis Oncology), niraparib (Zejula®; Tesaro), veliparib (ABT-888; AbbVie), talazoparib (Talzenna®; Pfizer) ซึ่งมีลักษณะทางเภสัชวิทยาที่แตกต่างกัน โดย veliparib มีขนาดโมเลกุลที่เล็กที่สุดในขณะที่ talazoparib มีขนาดโมเลกุลที่ใหญ่ที่สุด แต่ความสามารถในการจับกับเอนไซม์ PARP (PARP trapping) โดยถ้าเปรียบเทียบกับ Olaparib พบว่า veliparib จับได้น้อยที่สุดประมาณ 0.2 เท่า rucaparib จับได้เท่ากับ Olaparib ในขณะที่ niraparib จับได้มากกว่า 2 เท่า แต่ talazoparib จับได้มากที่สุดถึง 100 เท่า อย่างไรก็ตามความสามารถในการจับกับเอนไซม์ PARP ยิ่งมากก็ยิ่งเพิ่มอาการข้างเคียง ดังนั้นขนาดของยาที่ใช้จึงจำเป็นต้องลดขนาดลง⁽¹³⁾ PARP inhibitors ที่องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) อนุมัติให้ใช้มี 4 ชนิดคือ Olaparib, rucaparib, niraparib และ talazoparib โดยยา 3 ชนิดแรกอนุมัติให้ใช้ในมะเร็งรังไข่ มะเร็งท่อำไข่และมะเร็งเยื่อบุช่องท้อง แต่ talazoparib อนุมัติให้ใช้ในมะเร็งเต้านมเท่านั้น

PARP inhibitors สำหรับ first-line maintenance treatment ใน EOC รวมถึงมะเร็งท่อำไข่และมะเร็งเยื่อบุช่องท้องระยะลุกลาม (ระยะ III-IV) ประสิทธิภาพดังแสดงในตารางที่ 2



Olaparib

ประสิทธิภาพของ Olaparib ในการรักษามะเร็งรังไข่ตั้งแต่ครั้งแรกได้จากผลการศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 3 ขนาดใหญ่ 2 การศึกษา คือ SOLO1⁽¹⁴⁾ และ PAOLA-1⁽¹⁵⁾ โดย SOLO1 เป็นการให้ maintenance treatment ด้วย Olaparib เพียงชนิดเดียว แต่ PAOLA-1 เป็น maintenance treatment ด้วย Olaparib และ Bevacizumab

SOLO1

เป็นการศึกษาแรกที่ให้ Olaparib เป็น maintenance treatment ในผู้ป่วย EOC ระยะ III-IV รวมถึงมะเร็งท่อำไข่หรือมะเร็งเยื่อช่องท้องชนิด high grade serous หรือ high grade endometrioid ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* (*BRCA* mutation) ชนิด germline และ/หรือ somatic ผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัดและให้ยาเคมีบำบัด platinum แต่ไม่ได้ Bevacizumab มาก่อน หากได้ CR หรือ PR จะให้ maintenance treatment ด้วยการรับประทาน Olaparib 300 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวัน เป็นระยะเวลา 24 เดือนหรือจนกว่าจะพบการลุกลามของมะเร็ง (progression) เปรียบเทียบกับ placebo พบว่ากลุ่มที่ได้ Olaparib ไม่พบการกลับเป็นซ้ำของโรคหรือเสียชีวิตที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 60 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ placebo ซึ่งพบเพียงร้อยละ 27 (HR 0.30; 95%CI 0.23-0.41; $P < 0.001$)⁽¹⁴⁾ กลุ่มที่ได้ Olaparib มี PFS (ระยะเวลาตั้งแต่ให้ยาเคมีบำบัดครบจนพบการกลับเป็นซ้ำของโรคหรือเสียชีวิต) เท่ากับ 56 เดือน ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกมี PFS 13.8 เดือน (HR 0.33; 95%CI 0.25-0.43; $P < 0.001$)⁽¹⁶⁾ และพบว่า Olaparib มีประสิทธิภาพที่ดีกว่า placebo ไม่ว่าจะมีความแตกต่างของการผ่าตัด (ผ่าตัดตั้งแต่แรก upfront surgery หรือให้ยาเคมีบำบัดก่อนแล้วผ่าตัดภายหลัง interval surgery) ปริมาณเนื้อมะเร็งที่หลงเหลือ การตอบสนองหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด (CR หรือ PR) และชนิด *BRCA* mutation (*BRCA1* หรือ *BRCA2*)⁽¹⁷⁾

ผู้ป่วยที่ได้ Olaparib มี OS นานกว่ากลุ่มที่ได้ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังจากตรวจติดตามที่ 7 ปี ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ Olaparib ยังรอดชีวิตถึงร้อยละ 67 ดังนั้นจึงยังไม่สามารถคำนวณค่า median ของ OS ได้ แต่กลุ่มที่ได้รับ placebo มี median OS 75.2 เดือน (HR 0.55; 65%CI 0.40-0.76; $P = 0.0004$)⁽¹⁸⁾ โดยกลุ่มที่เคยได้ placebo มีจำนวนถึงร้อยละ 44 ที่ได้รับ PARP inhibitors ในภายหลัง

PAOLA-1

เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สามในผู้ป่วย EOC ระยะ III-IV รวมถึงมะเร็งท่อำไข่หรือมะเร็งเยื่อช่องท้องชนิด high grade serous หรือ high grade endometrioid โดยไม่คำนึงว่าจะมี *BRCA* mutation หรือไม่ หรือเป็นมะเร็งรังไข่ชนิดอื่นที่ตรวจพบ germline *BRCA* mutation ผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัดและให้ยาเคมีบำบัด platinum และ taxane ร่วมกับ Bevacizumab โดยถ้าพบ CR หรือ PR จะให้ maintenance treatment โดยรับประทาน Olaparib 300 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวันเป็นระยะเวลา 24 เดือนหรือจนกว่าจะพบการลุกลามของมะเร็ง และให้ควบคู่ไปกับ Bevacizumab ขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 3 สัปดาห์เป็นระยะเวลา 15 เดือน เปรียบเทียบกับ placebo ร่วมกับ Bevacizumab ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ Olaparib ร่วมกับ Bevacizumab มี PFS นานกว่ากลุ่มที่ได้ placebo ร่วมกับ Bevacizumab อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (22.1 เดือน และ 16.6 เดือน,



HR 0.59; 95%CI 0.49-0.72; $P < 0.001$) โดย PFS ในการศึกษานี้ นับตั้งแต่เวลาที่ผู้ป่วยถูกสุ่มเข้าการศึกษาจนถึงเวลาที่พบการกลับเป็นซ้ำของโรคหรือเสียชีวิต หากแบ่งตามลักษณะของผู้ป่วยตามผล *BRCA* mutation และ HRD genomic instability ในชั้นเนื้อมะเร็งที่ตรวจด้วย Myriad myChoice[®]CDx (Myriad Genetic) คะแนนรวมที่เท่ากับหรือมากกว่า 42 จะถือว่าเป็น Homologous recombination deficiency (HRD)⁽¹⁵⁾

ข้อมูลการตรวจติดตามที่ 5 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ได้ Olaparib ร่วมกับ Bevacizumab มี PFS ดีกว่ากลุ่มที่ได้ Bevacizumab เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทุกกลุ่ม ยกเว้นกลุ่มที่ไม่มี HRD (HR proficient) และ OS ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่มี *BRCA* mutation โดยพบว่ากลุ่มที่เคยได้ placebo ร้อยละ 46 จะได้รับ PARP inhibitors ในภายหลัง⁽¹⁹⁾

- ผู้ป่วยทั้งหมด กลุ่มที่ได้ Olaparib ร่วมกับ Bevacizumab มี PFS 22.9 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo ร่วมกับ Bevacizumab 16.6 เดือน (HR 0.63; 95%CI 0.53-0.44) โดยมี OS 56.5 เดือน และ 51.6 เดือนตามลำดับ (HR 0.92; 95%CI 0.76-1.12)
- ผู้ป่วยที่พบ *BRCA* mutation กลุ่มที่ได้ Olaparib ร่วมกับ Bevacizumab มี PFS 60.7 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo ร่วมกับ Bevacizumab 21.7 เดือน (HR 0.45; 95%CI 0.32-0.64) โดยมี OS 75.2 เดือน และ 66.9 เดือน ตามลำดับ (HR 0.60; 95%CI 0.39-0.93)
- ผู้ป่วยที่ไม่พบ *BRCA* mutation แต่มี HRD genomic instability กลุ่มที่ได้ Olaparib ร่วมกับ Bevacizumab มี PFS 30 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo ร่วมกับ Bevacizumab 16.6 เดือน (HR 0.47; 95%CI 0.32-0.7) โดยมี OS มากกว่า 60 เดือน และ 52 เดือน ตามลำดับ (HR 0.71; 95%CI 0.45-1.13)
- ผู้ป่วยที่ไม่มี HRD (HR proficient) กลุ่มที่ได้ Olaparib ร่วมกับ Bevacizumab มี PFS 16.6 เดือนและกลุ่มที่ได้ยาหลอกร่วมกับ Bevacizumab 16.2 เดือน (HR 1.01; 95%CI, 0.77-1.33) โดยมี OS 36.8 เดือน และ 40.4 เดือน (HR 1.19; 95%CI 0.88-1.63)

ลักษณะของผู้ป่วยในการศึกษา SOLO-1 และ PAOLA-1 มีความแตกต่างกัน คือ SOLO-1 เป็นผู้ป่วยที่พบ *BRCA* mutation เท่านั้น โดยเกือบทั้งหมดของผู้ป่วยมี germline *BRCA* mutation แต่ PAOLA-1 ศึกษาในผู้ป่วย EOC ระยะลุกลามทั้งหมดไม่จำกัดเฉพาะผู้ป่วยที่พบ *BRCA* mutation โดยมีผู้ป่วยที่พบ *BRCA* mutation ประมาณร้อยละ 30 ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานทั่วไปที่พบว่ามะเร็งรังไข่ชนิด high grade serous มีอุบัติการณ์ของการตรวจพบ *BRCA* mutation อย่างน้อยร้อยละ 20⁽²⁰⁾ หากรวมความผิดปกติของ HRD อื่น ๆ พบว่าผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด high grade serous จะพบ HRD เกือบร้อยละ 50⁽²¹⁾ นอกจากนี้สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำในการศึกษาของ PAOLA-1 มีมากกว่า SOLO1^(15,17) เช่น ระยะที่ IV (ร้อยละ 30 และ 17 ตามลำดับ) ผ่าตัดแล้วเหลือรอยโรคที่เห็นด้วยตาเปล่า (residual macroscopic disease) (ร้อยละ 33 และ 27 ตามลำดับ) หากเจาะจงเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดตั้งแต่วินิจฉัย (upfront surgery) พบว่า residual disease ร้อยละ 40 และ 24 ตามลำดับ ด้วยเหตุนี้จึงทำให้ PFS โดยรวมของผู้ป่วยที่ได้ Olaparib ร่วมกับ Bevacizumab ในการศึกษา PAOLA-1 มีระยะเวลาที่น้อยกว่าการศึกษา SOLO-1



จาก 2 การศึกษานี้สามารถสรุปถึงประสิทธิภาพของการใช้ Olaparib เป็น maintenance treatment ทั้งที่ให้เพียงชนิดเดียวหรือให้ร่วมกับ Bevacizumab ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะลุกลามที่ตรวจพบ BRCA mutation โดยพบว่ามี PFS ประมาณ 5 ปี ในขณะที่กลุ่มที่ได้ placebo มี PFS เพียง 13.8 เดือนจากการศึกษา SOLO-1 และ 21.7 เดือน จากการศึกษานี้ PAOLA-1 เหตุผลที่การศึกษาจาก PAOLA-1 มี PFS ที่นานกว่าอาจจะเป็นเนื่องจากการนับเวลาจุดเริ่มต้นของ PFS ที่แตกต่างกัน (SOLO-1 นับจากเวลาที่ให้ยาเคมีบำบัดครบ แต่ PAOLA-1 เริ่มนับตั้งแต่ผู้ป่วยเข้าสู่การวิจัย) และ/หรือผลเสริมฤทธิ์ (synergistic effect) ของ Bevacizumab ที่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของ Olaparib โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่พบ HRD แต่ไม่พบ BRCA mutation อย่างไรก็ตามจากการศึกษา PAOLA-1 เป็นการศึกษาศักยภาพของ maintenance treatment ด้วย Olaparib ร่วมกับ Bevacizumab เปรียบเทียบกับการให้ Bevacizumab ไม่ได้เปรียบเทียบกับ การให้ Olaparib จึงยังไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่า Bevacizumab จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของ PARP inhibitor ได้หรือไม่ คงต้องรอผลการศึกษาชื่อ MITO25 (NCT03462212) ซึ่งเป็นการศึกษา maintenance treatment ด้วย rucaparib ร่วมกับ Bevacizumab เปรียบเทียบกับการให้ rucaparib เพียงชนิดเดียว มีข้อมูลเพิ่มเติมของการศึกษา GOG218 ซึ่งได้ตรวจทางพันธุกรรมในเลือดหรือในชิ้นเนื้อของผู้ป่วยเพิ่มพบว่า ร้อยละ 26 ของผู้ป่วยตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนใดยีนหนึ่งใน homologous recombination repair (HRR) โดยเป็นการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 ร้อยละ 12.4, BRCA2 ร้อยละ 6.5 และที่เหลือคือยีน HRR อื่น ๆ พบว่าการให้ Bevacizumab เป็น maintenance treatment จะเพิ่ม PFS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน HRR โดยมี PFS 15.7 เดือน เปรียบเทียบกับ 10.6 เดือน ในกลุ่มที่ได้ placebo (HR 0.71; 95%CI 0.60-0.85; $P=0.0001$) ในขณะที่ผู้ป่วยที่พบการกลายพันธุ์ของยีน HRR จะไม่พบความแตกต่างของ PFS (19.6 เดือนในกลุ่มที่ได้ Bevacizumab และ 15.4 เดือนในกลุ่มที่ได้ placebo, HR 0.95; 95%CI 0.71-1.26)⁽²²⁾

ดังนั้นในปัจจุบันแนะนำให้ Olaparib ร่วมกับ Bevacizumab ในผู้ป่วยที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน BRCA แต่พบ HRD genomic instability สำหรับผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน BRCA สามารถให้ Olaparib เป็น maintenance treatment เพียงชนิดเดียว (ตามผลการศึกษา SOLO-1) หรือให้ Olaparib ร่วมกับ Bevacizumab (ตามผลการศึกษา PAOLA-1) ถ้าได้ Bevacizumab มาก่อนระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด หากวิเคราะห์เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มี BRCA mutation และมีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำ (ระยะที่ IV, ระยะที่ III ที่ผ่าตัดไม่ได้หรือผ่าตัดแล้วเหลือรอยโรค, ระยะที่ III ที่ได้ NACT และ interval debulking surgery) ผู้ป่วยที่ได้ Olaparib ร่วมกับ Bevacizumab มี PFS 36 เดือน (จาก PAOLA-1)⁽²³⁾ และผู้ป่วยที่ได้ Olaparib มี PFS 40.6 เดือน (จาก SOLO-1)⁽¹⁷⁾ ซึ่งมีค่าที่ใกล้เคียงกัน นอกจากนี้มีการศึกษาที่ไม่ได้เป็นการเปรียบเทียบโดยตรงเฉพาะในผู้ป่วยที่ตรวจพบ BRCA mutation ระหว่างการให้ Olaparib (ข้อมูลจาก SOLO-1) และ Olaparib ร่วมกับ Bevacizumab (ข้อมูลจาก PAOLA-1) พบว่ากลุ่มที่ได้ Olaparib ร่วมกับ Bevacizumab มี PFS ที่ดีกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (PFS ที่ 24 เดือน ร้อยละ 82 และ 73 ตามลำดับ (HR 0.71; 95%CI 0.45-1.09)⁽²⁴⁾ ดังนั้นสำหรับผู้ป่วยที่มี BRCA mutation การพิจารณาว่าจะให้ Bevacizumab ร่วมกับ Olaparib หรือไม่ คงขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ระยะเวลาที่ได้ผลการตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarkers) ก่อนหรือหลังให้ยาเคมีบำบัดครบได้ Bevacizumab ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดหรือไม่ ค่าใช้จ่ายและอาการข้างเคียงที่อาจเพิ่มขึ้นในกรณีที่ให้ยาหลายชนิดร่วมกันรวมถึงอาจต้องรอผลการศึกษาวิเคราะห์ด้านต้นทุน-ประสิทธิภาพ



(cost-effectiveness) ที่เปรียบเทียบระหว่างการให้ Olaparib เพียงชนิดเดียว หรือให้ร่วมกับ Bevacizumab ในผู้ป่วยที่พบ *BRCA* mutation ในขณะนี้ไม่มีเพียงข้อมูลในหลายประเทศที่พบว่า การให้ Olaparib เป็น maintenance treatment เพียงชนิดเดียวมี cost-effectiveness ในผู้ป่วยที่มี *BRCA* mutation⁽²⁵⁻²⁸⁾ โดยการให้ Olaparib ร่วมกับ Bevacizumab มี cost-effectiveness ในผู้ป่วยที่มี HRD (ซึ่งรวมผู้ป่วยที่มี *BRCA* mutation)⁽²⁹⁾

Niraparib

PRIMA

เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สามในผู้ป่วย EOC รวมถึงมะเร็งท่อนำไข่หรือมะเร็งเยื่อบุช่องท้องระยะ III-IV ชนิด high grade serous หรือ high grade endometrioid โดยไม่จำเป็นต้องพบ *BRCA* mutation ข้อแตกต่างสำคัญที่ต่างจากการศึกษาอื่น ๆ คือ การศึกษานี้ไม่รวมผู้ป่วยระยะที่ III ที่ผ่าตัดมะเร็งออกได้หมด ถ้าพบ CR หรือ PR หลังได้รับยาเคมีบำบัด จะได้ niraparib 300 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้งเป็นระยะเวลา 36 เดือน หรือจนกว่าจะพบการลุกลามของมะเร็ง (ขนาดจะลดลงเหลือ 200 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 77 กิโลกรัม และ/หรือมีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 150,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร) เปรียบเทียบกับ placebo⁽³⁰⁾ ผลการศึกษาแยกตาม *BRCA* mutation และ HRD genomic instability ที่ตรวจด้วย Myriad myChoice[®]CDx (คะแนนเท่ากับหรือมากกว่า 42 ถือว่าผิดปกติ) ได้ดังนี้⁽³¹⁾

- ผู้ป่วยทั้งหมด กลุ่มที่ได้ niraparib มี PFS 13.8 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 8.2 เดือน (HR 0.66; 95%CI 0.56-0.79)
- ผู้ป่วยที่พบ *BRCA* mutation กลุ่มที่ได้ niraparib มี PFS 31.5 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 11.5 เดือน (HR 0.45; 95%CI 0.32-0.64)
- ผู้ป่วยที่ไม่พบ *BRCA* mutation แต่มี HRD genomic instability กลุ่มที่ได้ niraparib มี PFS 19.4 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 10.4 เดือน (HR 0.66; 95%CI 0.44-1.00)
- ผู้ป่วยที่ไม่มี HRD กลุ่มที่ได้ niraparib มี PFS 8.4 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 5.4 เดือน (HR 0.65; 95%CI 0.49-0.87)

การให้ niraparib เป็น maintenance treatment จะเพิ่ม PFS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะลุกลามทุกราย โดยไม่จำเป็นต้องตรวจพบ *BRCA* mutation หรือมี HRD โดยลักษณะของผู้ป่วยที่ถูกคัดเข้ามาในการศึกษา PRIMA เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำทั้งสิ้น ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ เช่น ระยะที่ III ที่ผ่าตัดได้หมดจะถูกละเลยออกเป็นผลให้ PFS ในการศึกษานี้อาจจะน้อยกว่าการศึกษาของ PARP inhibitors อื่น ๆ ที่ผ่านมา



PRIME

เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สามในผู้ป่วย EOC รวมถึงมะเร็งท่อนำไข่หรือมะเร็งเยื่อบุช่องท้องระยะ III-IV ชนิด high grade serous หรือ high grade endometrioid โดยไม่จำเป็นต้องพบ *BRCA* mutation เช่นเดียวกับ PRIMA แต่ในการศึกษานี้รวมผู้ป่วยระยะที่ III ที่ผ่าตัดมะเร็งออกได้หมด และตรวจหา biomarkers ด้วย HRD assay (BGI Genomics, Shenzhen, China) โดยประเมิน genomic instability ทั้ง 3 อย่าง loss of heterozygosity (LOH), telomeric allelic imbalance (TAI) และ large scale state transitions (LST) แต่ใช้คะแนนรวมที่เท่ากับหรือมากกว่า 10 ถือว่ามี HRD พบว่าผลการศึกษาล้ำกับ PRIMA คือกลุ่มที่ได้ niraparib มี PFS ที่นานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกกลุ่ม⁽³²⁾

- ผู้ป่วยทั้งหมด กลุ่มที่ได้ niraparib มี PFS 24.8 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 8.3 เดือน (HR 0.45; 95%CI 0.34-0.60)
- ผู้ป่วยที่พบ *BRCA* mutation กลุ่มที่ได้ niraparib ยังประเมิน PFS ไม่ได้ เนื่องจากยังมีผู้ป่วยไม่เกินร้อยละ 50 ที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค ณ. ระยะเวลาการตรวจติดตามเฉลี่ย 27.5 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 10.8 เดือน (HR 0.40; 95%CI 0.23-0.68)
- ผู้ป่วยที่มี HRD (รวมผู้ป่วยที่พบ *BRCA* mutation) กลุ่มที่ได้ niraparib ยังประเมิน PFS ไม่ได้ เนื่องจากยังมีผู้ป่วยไม่เกินร้อยละ 50 ที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค และกลุ่มที่ได้ placebo 11 เดือน (HR 0.48; 95%CI 0.34-0.68)
- ผู้ป่วยที่ไม่มี HRD กลุ่มที่ได้ niraparib มี PFS 16.6 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 5.5 เดือน (HR 0.41; 95%CI 0.22-0.75)

OVARIO⁽³³⁾

เป็นการศึกษาระยะที่สองที่ไม่มีการเปรียบเทียบในผู้ป่วย EOC รวมถึงมะเร็งท่อนำไข่หรือมะเร็งเยื่อบุช่องท้องระยะลุกลาม (ระยะ IIIB-IV) ชนิด high grade serous หรือ high grade endometrioid โดยไม่จำเป็นต้องพบ *BRCA* mutation หรือเป็นมะเร็งรังไข่ชนิดอื่นที่ตรวจพบ germline *BRCA* mutation การศึกษานี้ต่างจาก PRIMA คือรวมผู้ป่วยระยะที่ III ที่ผ่าตัดมะเร็งออกได้หมด หากได้ CR หรือ PR หลังการให้ยาเคมีบำบัด จะให้ maintenance treatment ด้วย niraparib เป็นเวลา 3 ปี ร่วมกับ Bevacizumab 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เป็นเวลา 15 เดือน โดยผู้ป่วยต้องได้รับ Bevacizumab ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 3 ครั้งสุดท้าย

- ผู้ป่วยที่พบ *BRCA* mutation ยังประเมิน PFS ไม่ได้ เนื่องจากยังมีผู้ป่วยไม่เกินร้อยละ 50 ที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค ณ. ระยะเวลาการตรวจติดตามเฉลี่ย 24 เดือน
- ผู้ป่วยที่ไม่พบ *BRCA* mutation แต่มี HRD มี PFS 28.3 เดือน
- ผู้ป่วยที่ไม่มี HRD มี PFS 14.2 เดือน



หากเปรียบเทียบกับการศึกษา PAOLA-1 ที่ให้ Olaparib ร่วมกับ Bevacizumab พบว่า PFS ของผู้ป่วย ทั้งสามกลุ่มใกล้เคียงกัน ดังนั้นการให้ Niraparib ร่วมกับ Bevacizumab อาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้ Bevacizumab ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด

Veliparib

VELIA⁽³⁴⁾

เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สามในผู้ป่วย EOC ระยะ III-IV รวมถึงมะเร็งท่อนำไข่หรือมะเร็งเยื่อบุช่องท้อง ชนิด high grade serous หรือ high grade endometrioid ผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัดและให้ยาเคมีบำบัด carboplatin ขนาด AUC 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิตรต่อนาที และ paclitaxel ขนาด 175 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทุก 3 สัปดาห์ หรือ 80 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรทุก 1 สัปดาห์ ร่วมกับ veliparib 150 มิลลิกรัม รับประทานวันละ สองครั้ง หรือยาหลอก โดยหลังจากได้ยาเคมีบำบัดครบ 6 ครั้ง ถ้าได้ CR หรือ PR จะได้ veliparib 400 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง หรือยาหลอกเป็นระยะเวลา 30 เดือนหรือจนกว่าจะพบการลุกลามของมะเร็ง โดยแบ่งกลุ่มการรักษาได้เป็น 3 กลุ่ม คือ

1. ผู้ป่วยได้แต่ยาเคมีบำบัด และได้ยาหลอกทั้งระหว่างให้ยาเคมีบำบัดและ maintenance (กลุ่ม control)
2. ผู้ป่วยได้ veliparib ระหว่างให้ยาเคมีบำบัด แต่ได้ยาหลอกเป็น maintenance (กลุ่ม veliparib combination only)
3. ผู้ป่วยได้ veliparib ทั้งระหว่างให้ยาเคมีบำบัดและ maintenance (กลุ่ม veliparib throughout)

ผลการศึกษาพบว่ากลุ่ม veliparib throughout มี PFS นานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี PFS 23.5 เดือนและ 17.3 เดือนในกลุ่ม control (HR 0.68; 95%CI 0.56-0.83; $P < 0.001$) หากจำแนกตาม *BRCA* mutation หรือ HRD genomic instability ที่ตรวจด้วย Myriad myChoice[®]CDx (ซึ่งการศึกษานี้ใช้คะแนนที่แตกต่างจากการศึกษา PAOLA-1 คือใช้คะแนนที่เท่ากับหรือมากกว่า 33 จะถือว่าเป็น HRD)

- ผู้ป่วยที่พบ *BRCA* mutation ในเลือดหรือชิ้นเนื้อกลุ่มที่ได้ veliparib throughout มี PFS 34.7 เดือน และ 22 เดือน ในกลุ่ม control (HR 0.44; 95%CI 0.28-0.68)
- ผู้ป่วยที่มี HRD กลุ่มที่ได้ veliparib throughout มี PFS 31.9 เดือน และ 20.5 เดือน ในกลุ่ม control (HR 0.57; 95%CI 0.43-0.76)
- ผู้ป่วยที่ไม่มี HRD กลุ่มที่ได้ veliparib throughout มี PFS 15 เดือน และ 11.5 เดือน ในกลุ่ม control (HR 0.81; 95%CI 0.60-1.09)

ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้ veliparib เฉพาะช่วงที่ได้ยาเคมีบำบัด แต่ไม่ได้เป็น maintenance treatment (กลุ่ม veliparib combination) ไม่พบความแตกต่างของ PFS เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม control 15.2 เดือน และ 17.3 เดือนตามลำดับ (HR 1.07; 95%CI 0.90-1.29) และถึงแม้จะแยกเป็นกลุ่มที่พบ *BRCA* mutation (21.1 เดือนและ 22.0 เดือน, HR 1.22; 95%CI 0.82-1.80) หรือมี HRD ก็ไม่มีความแตกต่าง (18.1 เดือน และ 20.5 เดือน; HR 1.10; 95%CI 0.86-1.41) ดังนั้น PFS ที่เพิ่มขึ้นน่าจะเป็นผลจากการให้ veliparib เป็น maintenance treatment มากกว่าการให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดแพลตตินัม



Rucaparib

ATHENA-MONO⁽³⁵⁾

เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สามในผู้ป่วย EOC รวมถึงมะเร็งท่อำไข่หรือมะเร็งเยื่อบุช่องท้องระยะ III-IV ชนิด high grade serous หรือ high grade endometrioid โดยไม่จำเป็นต้องพบ *BRCA* mutation ผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัดและให้ยาเคมีบำบัด platinum และ taxane (Bevacizumab สามารถให้ได้เฉพาะช่วงเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัดเท่านั้น) ถ้าได้ CR หรือ PR จะได้ rucaparib 600 มิลลิกรัม รับประทานวันละสองครั้ง เป็นระยะเวลา 24 เดือนหรือจนกว่าจะพบการลุกลามของมะเร็ง HRD genomic instability ในการศึกษา นี้ตรวจด้วย FoundationOne CDx™ (Foundation Medicine, Cambridge, MA, US) ซึ่งจะตรวจ LOH เพียงอย่างเดียวค่าเท่ากับหรือมากกว่า 16 ถือว่าผิดปกติ

- ผู้ป่วยทั้งหมด กลุ่มที่ได้ rucaparib มี PFS 20.2 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 9.2 เดือน (HR 0.52; 95%CI 0.40-0.68)
- ผู้ป่วยที่พบ *BRCA* mutation กลุ่มที่ได้ rucaparib ยังประเมิน PFS ไม่ได้เนื่องจากยังมีผู้ป่วยไม่เกินร้อยละ 50 ที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค ณ. ระยะเวลาการตรวจติดตามเฉลี่ย 26 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 14.7 เดือน (HR 0.40; 95%CI 0.21-0.75)
- ผู้ป่วยที่ไม่พบ *BRCA* mutation แต่มี HRD genomic instability กลุ่มที่ได้ rucaparib มี PFS 20.3 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 9.2 เดือน (HR 0.58; 95%CI 0.33-1.01)
- ผู้ป่วยที่ไม่มี HRD กลุ่มที่ได้ rucaparib มี PFS 12.1 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 9.1 เดือน (HR 0.65; 95%CI 0.45-0.95)



ตารางที่ 2. ประสิทธิภาพของ PARP inhibitors สำหรับการรักษามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือกที่
ให้เป็นการรักษาครั้งแรก (First-line treatment)

	All comers		BRCA mutation		HRD (included BRCA mutation)		No BRCA mutation/HRD		HR proficient						
	PFS (months)		HR (95% CI)		PFS (months)		HR (95% CI)		PFS (months)		HR (95% CI)				
	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C			
SOLO-1 ⁽¹⁶⁾ (Olaparib vs placebo)	-	-	-	56	13.8	0.33 (0.25-0.43), <i>P</i> <0.001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PAOLA-1 ⁽¹⁹⁾ (Bevacizumab + Olaparib vs Bevacizumab+ placebo)	22.9	16.6	0.63 (0.53-0.74); <i>P</i> <0.0001	60.7	21.7	0.45 (0.32-0.64)	46.8	17.6	0.41 (0.32-0.54)	30	16.6	0.47 (0.32-0.7)	16.6	16.2	1.01 (0.77-1.33)
PRIMA ⁽³¹⁾ (Niraparib vs placebo)	13.8	8.2	0.66 (0.56-0.79), <i>P</i> <0.001	31.5	11.5	0.45 (0.32-0.64)	24.5	11.2	0.52 (0.40-0.68), <i>P</i> <0.001	19.4	10.4	0.66 (0.44-1.00)	8.4	5.4	0.65 (0.49-0.87)
PRIME ⁽³²⁾ (Niraparib vs placebo)	24.8	8.3	0.45 (0.34-0.60), <i>P</i> <0.001	NR (FU time 28 mo)	10.8	0.40 (0.23-0.68)	NR (FU time 28 mo)	11	0.48 (0.34-0.68)				16.6	5.5	0.41 (0.22-0.75)
VELIA ⁽³⁴⁾ (Veliparib vs placebo)	23.5	17.3	0.68 (0.56-0.83), <i>P</i> <0.001	34.7	22.0	0.44 (0.28-0.68); <i>P</i> <0.001	31.9	20.5	0.57 (0.43-0.76), <i>P</i> <0.001	18.2	15.1	0.80 (0.64-1.00)	15.0	11.5	0.81 (0.60-1.09)
ATHENA-MONO ⁽³⁵⁾ (Rucaparib vs placebo)	20.2	9.2	0.52 (0.40-0.68), <i>P</i> <0.0001	NR (FU time 26 mo)	14.7	0.40 (0.21-0.75)	28.7	11.3	0.47 (0.31-0.72), <i>P</i> =0.0004	20.3	9.2	0.58 (0.33-1.01)	12.1	9.1	0.65 (0.45-0.95)

T=Treatment, C=Control, NR=not reached



การศึกษาของ PARP inhibitors ใน first-line treatment ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่รวมถึงมะเร็งท่อำไข่ และมะเร็งเยื่อบุช่องท้องระยะลุกลาม โดยให้เป็น maintenance treatment ด้วย PARP เพียงชนิดเดียวหรือ ร่วมกับ Bevacizumab เพิ่ม PFS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้เฉพาะยาเคมีบำบัด เพียงอย่างเดียว การให้ PARP inhibitor ในผู้ป่วยทุกคนโดยไม่คำนึงถึงผล biomarkers พบว่าช่วยจะลดความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งได้ประมาณร้อยละ 30-50 (HR 0.5-0.7) โดยพบว่า PFS นานที่สุดในผู้ป่วยที่พบ BRCA mutation รองลงมาคือผู้ป่วยที่มี HRD genomic instability และไม่พบความแตกต่างของ PFS ในผู้ป่วยที่ไม่มี HRD (HR proficient) ที่ได้รับ Olaparib (\pm Bevacizumab) หรือ veliparib ยกเว้นยังคงพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ PFS หากได้ Niraparib หรือ Rucaparib อย่างไรก็ตาม PFS ที่เพิ่มขึ้นเพียงประมาณ 3 เดือนอาจจะไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก รวมทั้งมีการศึกษาด้าน cost-effective ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า การให้ Niraparib ในผู้ป่วยที่มี HR proficient ไม่มี cost-effectiveness⁽³⁶⁾ โดยการให้ Bevacizumab เพียงอย่างเดียวมี cost-effectiveness มากที่สุด⁽²⁹⁾

สรุปแนวทางการให้ยามุ่งเป้าในการรักษาครั้งแรก (First-line treatment)

การศึกษาเกือบทั้งหมดของยามุ่งเป้าที่ใช้เป็น first-line maintenance treatment ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม (III-IV) ยกเว้นการศึกษาของ ICON 7 ที่รวมผู้ป่วยระยะที่ I-II บางราย ดังนั้นโดยทั่วไปแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม อย่างไรก็ตาม NCCN แนะนำให้ใช้ได้ตั้งแต่ระยะที่ II-IV หากหลังจากให้ยาเคมีบำบัด platinum แล้วได้ CR หรือ PR โดยการใช้ในระยะที่ II อาจพิจารณาในรายที่ไม่ได้ CR การเลือกให้ยามุ่งเป้ากลุ่มใดแนะนำให้พิจารณาจาก biomarkers ได้แก่ germline/somatic BRCA mutation และ HRD genomic instability

1. ไม่พบ biomarkers ทั้งหมด หรือ HR proficient

แนะนำให้ Bevacizumab ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดและให้เป็น maintenance treatment (GOG218 และ ICON7) สามารถให้ PARP inhibitors เฉพาะ Niraparib (PRIMA) และ Rucaparib (ATHENA-MONO) เป็น maintenance treatment ได้ แต่อาจจะไม่มี cost-effectiveness

2. BRCA mutation ชนิด germline และ/หรือ somatic

แนะนำให้ PARP inhibitors เป็น maintenance treatment ได้ทุกชนิด สำหรับ Olaparib และ Niraparib อาจให้เพียงชนิดเดียว (SOLO-1 และ PRIMA ตามลำดับ) หรือให้ร่วมกับ Bevacizumab (PAOLA-1 และ OVARIO ตามลำดับ)

3. ไม่มี BRCA mutation แต่มี HRD genomic instability

แนะนำให้ PARP inhibitors เป็น maintenance treatment ได้ทุกชนิด สำหรับ Olaparib ต้องให้ร่วมกับ Bevacizumab (PAOLA-1) และต้องได้ Bevacizumab ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด



หมายเหตุ

- Veliparib และ Rucaparib ยังไม่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) ให้ใช้เป็น first-line maintenance treatment สำหรับมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม
- Bevacizumab ที่ให้ร่วมกับ Olaparib ในกรณีที่มี HRD ตามการศึกษา PAOLA-1 จะให้ขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (ตามการศึกษา GOG218) สำหรับประเทศไทย สิทธิสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ สามารถเบิกจ่าย Bevacizumab ได้เฉพาะขนาด 7.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (ตามการศึกษา ICON7) ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำสำหรับการให้ Bevacizumab ขนาด 7.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ร่วมกับ Olaparib
- PARP inhibitors ที่มีใช้ในประเทศไทยขณะนี้ มีเพียง Olaparib (Niraparib กำลังอยู่ในขั้นตอนการขออนุมัติกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา) และ Olaparib กำลังอยู่ในขั้นตอนการขออนุมัติจากกรมบัญชีกลางเพื่อขอใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีค่าใช้จ่ายสูง (Oncology Prior Authorization, OCPA) แต่ใช้ได้เฉพาะผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน BRCA และให้เป็นยาเพียงชนิดเดียว ตามการศึกษา SOLO-1 ไม่ได้ให้ร่วมกับ Bevacizumab

2. การรักษามะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำ (Recurrent treatment)

ชนิดของมะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำ (Recurrent ovarian cancer, ROC) พิจารณาตามระยะเวลาหลังจากให้ยาเคมีบำบัด platinum ครึ่งสุดท้ายจนพบการกลับเป็นซ้ำของโรค หากระยะเวลานี้เกิน 6 เดือนจะเรียกว่ามะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำชนิดไวต่อ platinum (platinum sensitive recurrent ovarian cancer, PSROC) แต่ถ้าระยะเวลานี้น้อยกว่า 6 เดือนจะเรียกว่ามะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำชนิดดื้อต่อ platinum (platinum resistant recurrent ovarian cancer, PRROC) หากไม่มีช่วงเวลาปลอดโรคเลยจะเรียกว่า platinum refractory

2.1. การรักษามะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำชนิด Platinum sensitive

Targeted therapy ที่สามารถใช้ในการรักษามะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำชนิด platinum sensitive (PSROC) หลัก ๆ คือ ยา 2 กลุ่ม คือ Bevacizumab และ PARP inhibitors โดยคำแนะนำส่วนใหญ่จะให้เป็นการ maintenance treatment หลังจากให้ยาเคมีบำบัด platinum แล้วได้ CR หรือ PR

2.1.1 การรักษาต่อเนื่อง (Maintenance treatment)

- **Bevacizumab** ประสิทธิภาพของ Bevacizumab สำหรับการรักษา PSROC มาจาก 2 การศึกษาใหญ่ คือ OCEANS และ GOG213 (ตารางที่ 3)



OCEANS

เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สาม โดยให้ Bevacizumab 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม วันที่ 1 ร่วมกับ carboplatin (AUC 4) วันที่ 1 และ gemcitabine 1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันที่ 1 และ 8 โดยให้ยาทุก 3 สัปดาห์ และให้ maintenance treatment ด้วย Bevacizumab จนกว่าจะมีการลุกลามของโรค หรือผู้ป่วยมีอาการข้างเคียงไม่ได้ พบว่า PFS เพิ่มขึ้น 4 เดือน (12.4 และ 8.4 เดือน; HR 0.48; 95%CI 0.39-0.60; $P<0.0001$)⁽³⁷⁾ แต่ไม่พบความแตกต่างของ OS (33.6 และ 32.9 เดือน; HR 0.95; 95%CI 0.77-1.18; $P=0.65$)⁽³⁸⁾

GOG213

เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สาม โดยให้ Bevacizumab 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมร่วมกับ carboplatin (AUC 5) และ paclitaxel 175 mg/m² และให้ maintenance treatment ด้วย Bevacizumab ทุก 3 สัปดาห์จนกว่าจะมีการลุกลามของโรค หรือผู้ป่วยมีอาการข้างเคียงไม่ได้ พบว่า PFS เพิ่มขึ้น 3.4 เดือน (13.8 และ 10.4 เดือน; HR 0.63; 95%CI 0.53-0.74; $P<0.0001$) แต่ไม่พบความแตกต่างของ OS (42.2 และ 37.3 เดือน; HR 0.83; 95%CI 0.68-1.00; $P=0.06$)⁽³⁹⁾

ตารางที่ 3. ประสิทธิภาพของ Bevacizumab สำหรับการรักษามะเร็งรังไข่เป็นซ้ำชนิด platinum sensitive

	PFS (months)		HR (95%CI)	OS (months)		HR (95%CI)
	Treatment	Control		Treatment	Control	
OCEANS ^(37,38)	12.4	8.4	0.48 (0.39-0.60), $P<0.0001$	33.6	32.9	0.95 (0.77-1.1), $P=0.65$
GOG213 ⁽³⁹⁾	13.8	10.4	0.63 (0.53-0.74), $P<0.0001$	42.2	37.3	0.83 (0.68-1.00), $P=0.06$

● PARP inhibitors

ประสิทธิภาพของ PARP inhibitors สำหรับ maintenance treatment ในผู้ป่วย PSROC ที่ตอบสนองต่อ platinum แบบ CR หรือ PR พบว่ามี PFS นานกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่ขึ้นกับผลของการตรวจพบ BRCA mutation และ HRD genomic instability (ตารางที่ 4)

Olaparib

Study 19⁽⁴⁰⁾

เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สองในผู้ป่วย PSROC ชนิด high grade serous ที่เคยได้รับ platinum เท่ากับหรือมากกว่า 2 ครั้ง และตอบสนองต่อ platinum ที่ให้ครั้งล่าสุดแบบ CR หรือ PR จะได้รับ maintenance treatment ด้วย Olaparib 400 มิลลิกรัม (8 แคปซูล; 50 มิลลิกรัมต่อแคปซูล) รับประทานวันละสองครั้งเปรียบเทียบกับ placebo



- ผู้ป่วยทั้งหมด กลุ่มที่ได้ Olaparib มี PFS 8.4 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 4.8 เดือน (HR 0.35; 95%CI 0.25-0.49; $P < 0.001$) และมี OS 29.8 และ 27.8 ตามลำดับ (HR 0.73; 95%CI 0.55-0.95; $P = 0.02$)^(41,42)
- ผู้ป่วยที่พบ *BRCA* mutation กลุ่มที่ได้ Olaparib มี PFS 11.2 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 4.3 เดือน (HR 0.18; 95%CI 0.10-0.31; $P < 0.0001$)⁽⁴²⁾ และมี OS 34.9 และ 30.2 ตามลำดับ (HR 0.62; 95%CI 0.42-0.93; $P = 0.02$)
- ผู้ป่วยที่ไม่พบ *BRCA* mutation กลุ่มที่ได้ Olaparib มี PFS 7.4 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 5.5 เดือน (HR 0.54; 95%CI 0.34-0.85; $P = 0.0075$) (42) และมี OS 24.5 และ 26.6 ตามลำดับ (HR 0.84; 95%CI 0.57-1.25; $P = 0.39$)

SOLO2

เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สาม ในผู้ป่วย PSROC ชนิด high grade serous หรือ high grade endometrioid รวมถึงมะเร็งท่อนำไข่ และมะเร็งเยื่อบุช่องท้องที่ตรวจพบ *BRCA* mutation ชนิด germline และ/หรือ somatic และตอบสนองต่อ platinum ที่ให้ครั้งล่าสุดแบบ CR หรือ PR จะได้รับ maintenance treatment ด้วย Olaparib 300 มิลลิกรัม (2 เม็ด; 150 มิลลิกรัมต่อเม็ด) รับประทานวันละสองครั้ง เปรียบเทียบกับ placebo กลุ่มที่ได้ Olaparib มี PFS 19.1 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 5.5 เดือน (HR 0.30; 95%CI 0.22-0.41; $P < 0.0001$)⁽⁴³⁾

กลุ่มที่ได้ Olaparib มี OS ที่นานกว่ากลุ่มที่ได้ placebo แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ (51.7 เดือนและ 38.8 เดือน) (HR 0.74; 95%CI 0.54-1.00; $P = 0.054$) เนื่องจากผู้ป่วยเกือบร้อยละ 40 ที่เคยได้ placebo หลังจากโรคกลับมาก็จะกลับมาได้รับการรักษาด้วย Olaparib หากวิเคราะห์โดยตัดผู้ป่วยที่ได้รับ Olaparib ต่อมาในภายหลัง พบว่ากลุ่มที่ได้ Olaparib มี OS นานกว่ากลุ่มที่ได้ placebo ประมาณ 16 เดือนซึ่งพบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (51.7 เดือนและ 35.4 เดือน; HR 0.56; 95%CI 0.35-0.97) และร้อยละ 28 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Olaparib ยังปลอดโรคและมีชีวิตอยู่ที่ 5 ปี ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ placebo จะปลอดโรคและมีชีวิตอยู่ที่ 5 ปีเพียงร้อยละ 13 โดยมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 22 ที่ได้รับประทาน Olaparib มากกว่า 5 ปี⁽⁴⁴⁾

OPINION⁽⁴⁵⁾

เป็นการศึกษาระยะที่สามที่ไม่ได้มีการเปรียบเทียบในผู้ป่วย PSROC ชนิด high grade serous และ endometrioid โดยตรวจไม่พบ germline *BRCA* mutation แต่จะมีการตรวจ biomarker ในชิ้นเนื้อ ได้แก่ somatic *BRCA* mutation และ HRD genomic instability ด้วย Myriad myChoice[®]CDx (คะแนนเท่ากับหรือมากกว่า 42 ถือว่าผิดปกติ) ผู้ป่วยจะได้ maintenance treatment ด้วย Olaparib 300 มิลลิกรัม รับประทานวันละสองครั้ง

- ผู้ป่วยทั้งหมด มี PFS 9.2 เดือน (ที่ระยะเวลาตรวจติดตามเฉลี่ย 19.2 เดือน)
- ผู้ป่วยที่มี somatic *BRCA* mutation มี PFS 16.4 เดือน
- ผู้ป่วยที่ไม่มี *BRCA* mutation แต่มี HRD genomic instability มี PFS 11.1 เดือน



- ผู้ป่วยที่ไม่มี *BRCA* mutation และไม่มี HRD มี PFS 7.3 เดือน

ORZORA⁽⁴⁶⁾

เป็นการศึกษาในผู้ป่วย PSROC ชนิด high grade ที่ตรวจพบว่ามี germline หรือ somatic *BRCA* mutation และรวมถึง mutation ของยีน HRR อื่น ๆ ได้แก่ *ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L* ผู้ป่วยจะได้ maintenance treatment ด้วย Olaparib 400 มิลลิกรัม (ชนิดแคปซูล) รับประทานวันละสองครั้ง พบว่า median PFS มีความใกล้เคียงกันในกลุ่มทั้งสามกลุ่ม

- ผู้ป่วยที่มี germline *BRCA* mutation มี PFS 19.3 เดือน
- ผู้ป่วยที่มี somatic *BRCA* mutation มี PFS 16.6 เดือน
- ผู้ป่วยที่มี non-*BRCA* HRR mutation มี PFS 16.4 เดือน

Niraparib

NOVA⁽⁴⁷⁾

เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สามในผู้ป่วย PSROC รวมถึงมะเร็งท่อนำไข่ และมะเร็งเยื่อช่องท้อง โดยไม่จำกัดชนิดทางพยาธิวิทยา และไม่จำกัดว่าต้องตรวจพบ germline *BRCA* mutation จะมีการตรวจ HRD genomic instability ด้วย Myriad myChoice[®]CDx (คะแนนเท่ากับหรือมากกว่า 42 ถือว่าผิดปกติ) หากตอบสนองต่อ platinum ที่ให้ครั้งล่าสุดแบบ CR หรือ PR จะได้รับ maintenance treatment ด้วย niraparib 300 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้งเปรียบเทียบกับ placebo

- ผู้ป่วยที่พบ germline *BRCA* mutation กลุ่มที่ได้ niraparib มี PFS 21 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 5.5 เดือน (HR 0.27; 95%CI 0.17-0.41; $P < 0.0001$)
- ผู้ป่วยที่ไม่พบ germline *BRCA* mutation แต่มี HRD genomic instability กลุ่มที่ได้ niraparib มี PFS 12.9 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 3.8 เดือน (HR 0.38; 95%CI 0.24-0.59; $P < 0.001$)
- ผู้ป่วยที่ไม่พบ germline *BRCA* mutation และไม่มี HRD genomic instability กลุ่มที่ได้ niraparib มี PFS 6.9 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 3.8 เดือน (HR 0.58; 95%CI 0.36-0.92; $P = 0.02$)

ถึงแม้จะพบว่า PFS เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยทุกกลุ่มที่ได้ niraparib โดยไม่คำนึงถึง biomarkers แต่ข้อมูลล่าสุดพบว่า OS ไม่แตกต่างกัน โดยพบว่าผู้ป่วยถึงร้อยละ 46 ในกลุ่มที่เคยได้ placebo ต่อมาได้รับ PARP inhibitors⁽⁴⁸⁾

- ผู้ป่วยที่พบ germline *BRCA* mutation กลุ่มที่ได้ niraparib มี OS 40.9 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 38.1 เดือน (HR 0.85; 95%CI 0.61-1.20)
- ผู้ป่วยที่ไม่พบ germline *BRCA* mutation แต่มี HRD genomic instability กลุ่มที่ได้ niraparib มี OS 35.6 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 41.4 เดือน (HR 1.29; 95%CI 0.85-1.95)
- ผู้ป่วยที่ไม่พบ germline *BRCA* mutation และไม่มี HRD genomic instability กลุ่มที่ได้ niraparib



มี OS 31 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 34.8 เดือน (HR 1.06; 95%CI 0.81-1.37; P=0.02)

จากข้อมูลล่าสุดที่พบว่าในผู้ป่วย PSROC ที่ไม่พบ germline *BRCA* mutation และได้ niraparib เป็น maintenance treatment มี OS ที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ placebo ดังนั้นบริษัทจึงได้ยื่นขอถอนข้อบ่งชี้ที่ USFDA เคยอนุมัติให้ niraparib เป็น maintenance treatment ในผู้ป่วย PSROC ทุกรายโดยไม่คำนึงถึง biomarkers ปัจจุบันจึงจำกัดการใช้ niraparib เฉพาะในผู้ป่วยที่พบ germline *BRCA* mutation เท่านั้น

NORA⁽⁴⁹⁾

เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สามในผู้ป่วย PSROC รวมถึงมะเร็งท่อนำไข่และมะเร็งเยื่อบุช่องท้อง ระยะลุกลาม ชนิด high grade โดยไม่จำเป็นต้องพบ *BRCA* mutation หรือเป็นมะเร็งรังไข่ชนิดอื่นที่พบ germline *BRCA* mutation หากตอบสนองต่อ platinum ที่ให้ครั้งล่าสุดแบบ CR หรือ PR จะได้รับ maintenance treatment ด้วย niraparib 300 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง (200 มิลลิกรัมต่อวันสำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 77 กิโลกรัม และ/หรือมีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 150,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร) เปรียบเทียบกับ placebo

- ผู้ป่วยทั้งหมด กลุ่มที่ได้ niraparib มี PFS 18.3 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 5.4 เดือน (HR 0.32; 95%CI 0.23-0.45; $P < 0.0001$)
- ผู้ป่วยที่พบ germline *BRCA* mutation กลุ่มที่ได้ niraparib ยังไม่สามารถคำนวณ median PFS ได้ ณ.ระยะเวลาการตรวจติดตามเฉลี่ยที่ 16 เดือน เนื่องจากยังมีผู้ป่วยไม่เกินร้อยละ 50 ที่โรคลุกลามต่อ และกลุ่มที่ได้ placebo 5.5 เดือน (HR 0.22; 95%CI 0.12-0.39; $P < 0.0001$)
- ผู้ป่วยที่ไม่พบ germline *BRCA* mutation กลุ่มที่ได้ niraparib มี PFS 11.1 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 3.9 เดือน (HR 0.40; 95%CI 0.26-0.61; $P < 0.0001$)

Rucaparib

ARIEL3⁽⁵⁰⁾

เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สามในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำชนิด platinum sensitive รวมถึงมะเร็งท่อนำไข่ และมะเร็งเยื่อบุช่องท้องชนิด high grade serous หรือ endometrioid ไม่จำกัดว่าต้องตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* โดยจะมีการตรวจ HRD genomic instability เฉพาะ LOH ด้วย FoundationOne CDxTM (ค่าเกินร้อยละ 16 ถือว่าผิดปกติ มี LOH สูง) หากตอบสนองต่อ platinum ที่ให้ครั้งล่าสุดแบบ CR หรือ PR จะได้รับ maintenance treatment ด้วย rucaparib 600 มิลลิกรัม รับประทานวันละสองครั้ง เปรียบเทียบกับ placebo

- ผู้ป่วยทั้งหมด กลุ่มที่ได้ rucaparib มี PFS 10.8 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 5.4 เดือน (HR 0.36; 95%CI 0.30-0.45; $P < 0.0001$)
- ผู้ป่วยที่พบ *BRCA* mutation กลุ่มที่ได้ rucaparib 16.6 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 5.4 เดือน (HR 0.23; 95%CI 0.16-0.34; $P < 0.0001$)



- ผู้ป่วยที่ไม่พบ *BRCA* mutation แต่มี LOH สูง กลุ่มที่ได้ rucaparib มี PFS 9.7 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 5.4 เดือน (HR 0.44; 95%CI 0.29-0.66; $P < 0.0001$)
- ผู้ป่วยที่ไม่พบ *BRCA* mutation และมี LOH ต่ำ กลุ่มที่ได้ rucaparib มี PFS 6.7 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 5.4 เดือน (HR 0.58; 95%CI 0.40-0.85; $P = 0.0005$)

ข้อมูลล่าสุดพบว่า OS ไม่แตกต่างกัน โดยมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 45 ในกลุ่มที่เคยได้ placebo ต่อมาได้รับ PARP inhibitors⁽⁵¹⁾

- ผู้ป่วยทั้งหมด กลุ่มที่ได้ rucaparib มี OS 36 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 43.2 เดือน (HR 1.00; 95%CI 0.81-1.22, $P = 0.96$)
- ผู้ป่วยที่พบ *BRCA* mutation กลุ่มที่ได้ rucaparib มี OS 45.9 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 47.8 เดือน (HR 0.83; 95%CI 0.58-1.19, $P = 0.32$)
- ผู้ป่วยที่มี HRD กลุ่มที่ได้ rucaparib มี OS 40.5 เดือน และกลุ่มที่ได้ placebo 47.8 เดือน (HR 1.01; 95%CI 0.77-1.32, $P = 0.97$)

เช่นเดียวกับ niraparib ที่พบว่ากลุ่มที่ผู้ป่วย PSROC ที่ไม่พบ germline *BRCA* mutation และได้ rucaparib เป็น maintenance treatment มี OS ที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ placebo ดังนั้นบริษัทจึงได้ยื่นขอถอนข้อบ่งชี้ที่ USFDA เคยอนุมัติให้ rucaparib เป็น maintenance treatment ในผู้ป่วย PSROC ทุกราย โดยไม่คำนึงถึง biomarkers ปัจจุบันจึงจำกัดการใช้ rucaparib เฉพาะในผู้ป่วยที่พบ *BRCA* mutation เท่านั้น



ตารางที่ 4. ประสิทธิภาพของ PARP inhibitors ชนิดต่างๆ ด้วยข้อบ่งชี้เป็นการรักษาต่อเนื่อง (maintenance treatment) ในการรักษามะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำชนิดไวต่อแพลตินัม (platinum sensitive recurrent ovarian cancer treatment)

		Population	PFS (months)		HR (95%CI)	OS (months)		HR (95%CI)
			Treatment	Control		Treatment	Control	
Olaparib	Study19 (40,42)	BRCA mutation	11.2	4.3	0.18 (0.10-0.31), <i>P</i> <0.0001	34.9	30.2	0.62 (0.42-0.93), <i>P</i> =0.02
		No BRCA mutation	7.4	5.5	0.54 (0.34-0.85), <i>P</i> =0.0075	24.5	26.6	0.84 (0.57-1.25), <i>P</i> =0.39
	SOLO2 (43,44)	BRCA mutation	19.1	5.5	0.30 (0.22-0.41), <i>P</i> <0.0001	51.7	38.8	0.74 (0.54-1.00), <i>P</i> =0.054
Niraparib	NOVA (47,48)	BRCA mutation	21.0	5.5	0.27 (0.17-0.41), <i>P</i> <0.001	40.9	38.1	0.93 (0.63-1.36)
		No BRCA mutation	9.3	3.9	0.45 (0.34-0.61), <i>P</i> <0.001			
		BRCA wild type with HRD	12.9	3.8	0.38 (0.24-0.59), <i>P</i> <0.001	35.6	41.4	1.29 (0.85-1.95)
		BRCA wild-type without HRD	6.9	3.8	0.58 (0.36-0.92), <i>P</i> =0.02	31.0	34.8	1.06 (0.81-1.37)
	NORA ⁽⁴⁹⁾	BRCA mutation	NR (FU time 16 mo)	5.5	HR 0.22; 95%CI 0.12-0.39, <i>P</i> <0.0001			
		No BRCA mutation	11.1	3.9	HR 0.40; 95%CI 0.26-0.61, <i>P</i> <0.0001			
Rucaparib	ARIEL3 (50)	BRCA mutation	16.6	5.4	0.23 (0.16-0.34), <i>P</i> <0.0001	45.9	47.8	0.83 (0.58-1.19), <i>P</i> =0.32
		HRD+ve	13.6	5.4	0.32 (0.24-0.42), <i>P</i> <0.0001	40.5	47.8	1.01 (0.77-1.32), <i>P</i> =0.97
		No BRCA mutation/ LOH-high	9.7	5.4	0.44 (0.29-0.66), <i>P</i> <0.0001			
		No BRCA mutation/ LOH-low	6.7	5.4	0.58 (0.40-0.85), <i>P</i> =0.005			

*NR=not reached



ผู้ป่วยที่มี *BRCA* mutation ไม่ว่าจะเป็นชนิด germline หรือ somatic จะมี PFS ที่นานที่สุดเฉลี่ยประมาณ 19 เดือน (17-21 เดือน) รองลงมาคือกลุ่มที่ไม่มี *BRCA* mutation แต่มี HRD genomic instability จะมี PFS ประมาณ 12 เดือน (10-13 เดือน) และ PFS ต่ำที่สุดในกลุ่มที่ไม่พบ *BRCA* mutation (wild-type *BRCA*) มี PFS ประมาณ 8 เดือน (7-11 เดือน) ซึ่งถ้าเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ placebo จากทุกการศึกษา จะพบ PFS ประมาณ 5 เดือน (4-5.5 เดือน) โดยที่ยังคงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทุกกลุ่มไม่คำนึงถึง biomarkers ใดๆก็ตาม จากข้อมูลล่าสุดที่รายงานถึง OS ที่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่ไม่พบ *BRCA* mutation อาจจะมี OS ที่แยกลงในกลุ่มที่ได้ PARP inhibitors ดังนั้นในประเทศสหรัฐอเมริกา ปัจจุบันจึงจำกัดการให้ maintenance treatment ด้วย PARP inhibitor เฉพาะกรณีที่มี *BRCA* mutation เท่านั้น (ถึงแม้จะมีผลการศึกษา ORZORA⁽⁴⁶⁾ ที่พบว่า การให้ maintenance treatment ในผู้ป่วยที่มี mutation ของ HRR genes ตัวอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ *BRCA* ก็มี PFS ที่ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่มี germline/somatic *BRCA* mutation) รวมทั้งมีการศึกษาในด้าน cost-effectiveness พบว่าการให้ maintenance treatment ใน PSROC ยังไม่มี cost-effectiveness⁽⁵²⁾ อาจมี cost-effectiveness ในผู้ป่วยที่พบ germline *BRCA* mutation โดยมีข้อแม้ว่าราคาขายจะต้องลดลงน้อยกว่า 3,600 ดอลลาร์สหรัฐต่อเดือน⁽⁵³⁾ เนื่องจากในปัจจุบันราคาของ PARP inhibitors ยังมีราคาแพง สำหรับประเทศไทยราคาขายที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ณ วันที่ 19 กุมภาพันธ์ 2567 Olaparib ขนาด 150 มิลลิกรัมราคา 2,007 หรือ 224,784 บาท ต่อเดือน

ปัญหาสำคัญที่อาจพบเพิ่มมากขึ้นในอนาคต หากมีการให้ PARP inhibitors มากขึ้น คือ ผู้ป่วยที่เคยได้ PARP inhibitors มาก่อน เมื่อพบการกลับเป็นซ้ำ สามารถใช้ PARP inhibitors ซ้ำ (rechallenge) ได้หรือไม่ ปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่มากพอที่จะสนับสนุนหรือคัดค้าน มีเพียงการศึกษาเดี่ยวชื่อ OReO เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สาม ที่ศึกษาในผู้ป่วย PSROC ที่เคยได้ PARP inhibitor มาหนึ่งครั้งใน first-line treatment หรือหลังได้ยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 2 ครั้ง (second or subsequent line chemotherapy) หากได้ CR หรือ PR หลังจากการให้ยาเคมีบำบัด platinum ครั้งล่าสุด จะได้รับ Olaparib เปรียบเทียบกับ placebo พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้ Olaparib เป็น maintenance treatment ยังมี PFS ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁵⁴⁾

- ผู้ป่วยที่มี *BRCA* mutation กลุ่มที่ได้ Olaparib มี PFS 4.3 เดือน เปรียบเทียบกับ 2.8 เดือนในกลุ่ม placebo (HR 0.57;95%CI 0.37-0.87;P=0.02) 1-year PFS เท่ากับร้อยละ 19 ในกลุ่มที่ได้ Olaparib และไม่มีผู้ป่วยในกลุ่ม placebo ที่ได้ 1-year PFS
- ผู้ป่วยที่ไม่มี *BRCA* mutation กลุ่มที่ได้ Olaparib มี PFS 5.3 เดือน เปรียบเทียบกับ 2.8 เดือนในกลุ่ม placebo (HR 0.43;95%CI 0.26-0.71;P=0.002) 1-year PFS เท่ากับร้อยละ 14 ในกลุ่มที่ได้ Olaparib และไม่มีผู้ป่วยในกลุ่ม placebo ที่ได้ 1-year PFS

ถึงแม้ผลการศึกษาจะพบความแตกต่างของ PFS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่หากเปรียบเทียบกับผลการศึกษาที่ให้ PARP inhibitors เป็น maintenance treatment ใน PSROC ที่ได้กล่าวไว้ก่อนหน้านี้ (ตารางที่ 4) ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้ PARP inhibitors มาก่อนพบว่า จากผลการศึกษาทั้งหมดมี PFS เฉลี่ยประมาณ 19 เดือน ในผู้ป่วยที่มี *BRCA* mutation แต่จากการศึกษา OReO พบว่าการให้ PARP inhibitors ซ้ำ มี median PFS



เพียง 4 - 5 เดือน โดยไม่คำนึงถึงสถานะของ *BRCA* mutation ซึ่งเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่ม placebo เพียง 1-2 เดือน สาเหตุอาจมาจากการดื้อของ PARP inhibitors (PARP inhibitor resistance) ที่เกิดขณะที่ให้ PARP inhibitor ก่อนหน้าซึ่งจะลดการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด platinum ที่ให้ภายหลัง และลดประสิทธิภาพของ PARP inhibitors ที่ให้ซ้ำ ดังนั้นผู้ป่วยที่ให้ซ้ำหลังให้ recurrent maintenance treatment จึงมีโอกาสที่จะพบ PARP inhibitor resistance มากกว่าผู้ป่วยที่ให้ซ้ำหลังได้เป็น first-line maintenance treatment ในกรณีที่มะเร็งกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดยาไประยะเวลาหนึ่ง

ดังนั้นในปัจจุบันยังไม่มีข้อแนะนำการให้ PARP inhibitors ซ้ำในผู้ป่วยที่เคยได้ PARP inhibitor มาก่อน

2.1.2 การรักษาด้วย PARP inhibitors เพียงชนิดเดียว (Monotherapy)

มีข้อมูลที่พบว่า การให้ PARP inhibitors เพียงชนิดเดียวมีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำที่ตรวจพบ *BRCA* mutation หรือ HRD ดังนั้นในผู้ป่วย PSROC ที่มีข้อห้ามหรือปฏิเสธการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การให้ PARP inhibitors อาจเป็นทางเลือกหนึ่ง โดยก่อนหน้านี้ PARP inhibitors ที่ USFDA อนุมัติให้ใช้เป็น monotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำได้แก่

Olaparib กรณีที่เคยได้ยาเคมีบำบัดมาอย่างน้อย 3 ครั้ง และตรวจพบ germline *BRCA* mutation

Rucaparib กรณีที่เคยได้ยาเคมีบำบัดมาอย่างน้อย 2 ครั้ง และตรวจพบ germline หรือ somatic *BRCA* mutation

Niraparib กรณีที่เคยได้ยาเคมีบำบัดมาอย่างน้อย 3 ครั้ง และตรวจพบ HRD โดยอาศัยผลจากการศึกษาเหล่านี้ ได้แก่

SOLO-3

เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 3 เปรียบเทียบการให้ Olaparib กับยาเคมีบำบัดที่ไม่ใช่ platinum ตามมาตรฐานของสถาบันนั้น ๆ ได้แก่ paclitaxel, topotecan, PLD, gemcitabine ในผู้ป่วย PSROC ที่ตรวจพบ germline *BRCA* mutation และเคยได้รับยาเคมีบำบัดมาแล้วอย่างน้อย 2 ชนิด พบว่าการให้ Olaparib มีอัตราการตอบสนองและ PFS มากกว่าการให้ยาเคมีบำบัดที่ไม่ใช่แพลตินัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราการตอบสนองร้อยละ 72.2 และ 51.4 ตามลำดับ (OR 2.53; 95%CI 1.40-4.58; $P=0.002$), PFS 13.4 และ 9.2 เดือน ตามลำดับ (HR 0.62; 95% CI 0.43-0.91; $P=0.01$)⁽⁵⁵⁾

ARIEL4

เป็นศึกษาแบบสุ่มระยะที่สามในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำที่ตรวจพบ germline หรือ somatic *BRCA* mutation โดยเป็นผู้ป่วย PSROC และ PRROC จำนวนเท่า ๆ กัน คือร้อยละ 50 โดยเปรียบเทียบการให้ rucaparib 600 มิลลิกรัม รับประทานวันละสองครั้งกับยาเคมีบำบัดตามมาตรฐานของสถาบันนั้น ๆ ได้แก่ cisplatin, carboplatin, carboplatin/paclitaxel, carboplatin/gemcitabine ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำชนิด platinum sensitive และ weekly paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำชนิด platinum resistant พบว่ากลุ่มที่ได้ rucaparib มี PFS มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (7.4 เดือน และ 5.7 เดือน; HR 0.64; 95%CI 0.49-0.84; $P=0.001$)⁽⁵⁶⁾



QUADRA

เป็นการศึกษาระยะที่สองในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 3 ครั้ง และตรวจพบว่ามี HRD ผลการศึกษาพบว่า การให้ Niraparib มี PFS 5.5 เดือน และมี OS 17.2 เดือน⁽⁵⁷⁾

ถึงแม้ผลการศึกษาทั้ง SOLO-3, ARIEL4 พบว่า PARP inhibitor ช่วยเพิ่ม PFS แต่จากข้อมูลล่าสุดไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ OS

- SOLO-3 พบว่าในกลุ่มที่ได้ Olaparib มี OS 34.9 เดือน และกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด 32.9 เดือน (HR 1.07; 95% CI 0.76-1.49; $P=0.71$)⁽⁵⁸⁾ หากจำแนกตามจำนวนยาเคมีบำบัดที่เคยได้รับ
 - เคยได้รับยาเคมีบำบัด 2 ชนิด มี PFS 16.4 และ 9 เดือน (HR 0.46; 95% CI 0.29-0.75), OS 37.9 และ 28.8 เดือน (HR 0.83; 95% CI 0.51-1.38)⁽⁵⁹⁾
 - เคยได้รับยาเคมีบำบัดตั้งแต่ 3 ชนิดขึ้นไป มี PFS 9.4 และ 9.2 เดือน (HR 0.87; 95% CI 0.55-1.45), OS 29.9 และ 39.4 เดือน (HR 1.33; 95% CI 0.84-2.18)⁽⁵⁹⁾
- ARIEL4 พบว่าในกลุ่มที่ได้ rucaparib มี OS 19.4 เดือน และกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด 25.4 เดือน (HR 1.31; 95%CI 1.00-1.73; $P=0.051$) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็น PRROC กลุ่มที่ได้ rucaparib มี OS 14.2 เดือน และกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด 22.2 เดือน (HR 1.51; 95%CI 1.05-2.17) และถึงแม้เป็น PSROC ก็ไม่พบความแตกต่างของ OS กลุ่มที่ได้ rucaparib มี OS 29.4 เดือน และกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด 27.6 เดือน (HR 1.07; 95%CI 0.71-1.62)⁽⁶⁰⁾

จากข้อมูลของทั้งสองการศึกษาสอดคล้องกัน พบว่าผู้ป่วยที่ได้ PARP inhibitors (Olaparib และ rucaparib) มี OS ที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะหากเป็นการให้หลังจากที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่า 3 ชนิด สำหรับ Olaparib และ 2 ชนิดสำหรับ rucaparib ถึงแม้จะมีข้อโต้แย้งว่าอาจเนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่ม placebo เกือบร้อยละ 50 จะได้รับ PARP inhibitors ในภายหลัง รวมทั้งจำนวนผู้ป่วยที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูล OS อาจจะมีจำนวนไม่มากพอ อย่างไรก็ตามบริษัทยาทั้ง 3 บริษัท (Olaparib, Rucaparib, Niraparib) ได้ยื่นขออนุญาตที่ USFDA เคยอนุมัติให้ใช้ PARP inhibitors ด้วยข้อบ่งชี้เป็น monotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำที่ตรวจพบ BRCA mutation หรือ HRD ที่เคยได้ยาเคมีบำบัดมาหลายครั้ง ดังนั้นในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้ PARP inhibitors เป็น monotherapy ใน recurrent treatment แม้จะตรวจพบว่ามี BRCA mutation หากจะใช้ควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยอย่างครบถ้วนทั้งข้อดีและข้อเสีย

2.1.3 PARP inhibitors ร่วมกับ Antiangiogenesis agents

PARP inhibitors สามารถยับยั้งเอนไซม์ PARP และลดการสร้างเส้นเลือด⁽⁶¹⁾ ส่วน antiangiogenesis agents จะยับยั้งการสร้างเส้นเลือดทำให้เกิดภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) ซึ่งจะกีดการทำงานของยีน BRCA, RAD51 ที่มีบทบาทสำคัญต่อการซ่อมแซมดีเอ็นเอผ่านทาง HRR ทำให้เพิ่มภาวะ HRD⁽⁶²⁾ ดังนั้นจึงเพิ่มประสิทธิภาพ (synergistic activity) ของ PARP inhibitors มีการศึกษาใหญ่ 2 การศึกษาที่เปรียบเทียบการให้ PARP inhibitors เพียงชนิดเดียว และให้ PARP inhibitors ร่วมกับ antiangiogenesis agents ในการรักษาผู้ป่วย PSROC



Olaparib+Cediranib

เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สอง โดยให้ Cediranib (tyrosine kinase inhibitor ต่อ VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 และ PDGRF) 30 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ Olaparib 200 มิลลิกรัมรับประทานวันละสองครั้ง เปรียบเทียบกับให้ Olaparib 400 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง พบว่ากลุ่มที่ได้ Cediranib และ Olaparib มี PFS ที่นานกว่ากลุ่มที่ได้ Olaparib อย่างเดียว 16.5 และ 8.2 เดือน ตามลำดับ (HR 0.50; 95%CI 0.30-0.83; $P=0.006$) ความน่าสนใจคือ ผู้ป่วยที่ไม่มี germline *BRCA* mutation ที่ได้ Cediranib ร่วมกับ Olaparib จะมี PFS เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนเป็น 23.7 เดือน เปรียบเทียบกับ 5.7 เดือนในกลุ่มที่ได้ Olaparib อย่างเดียว (HR 0.31; 95%CI 0.15-0.66; $P=0.001$) และ OS เพิ่มขึ้นเป็น 37.8 เดือนและ 23 เดือนในกลุ่มที่ได้ Olaparib อย่างเดียว (HR 0.44; 95%CI 0.19-1.01; $P=0.047$) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* ไม่พบความแตกต่างของ PFS ระหว่างสองกลุ่ม (16.4 และ 16.5 เดือน, HR 0.76; 95%CI 0.38-1.49; $P=0.42$)⁽⁶³⁾ อย่างไรก็ตามพบว่า ประสิทธิภาพของ Olaparib ร่วมกับ Cediranib ในการรักษา PSROC มี PFS ที่ไม่แตกต่างหรืออาจจะเพิ่มเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวที่ประกอบด้วย platinum ร่วมกับ paclitaxel, gemcitabine หรือ PLD ซึ่งมี PFS 8-13 เดือน⁽⁶⁴⁾

AVANOVA

เปรียบเทียบการให้ Niraparib ชนิดเดียวหรือ Niraparib 300 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้งร่วมกับ Bevacizumab 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าเส้นเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้ Niraparib และ Bevacizumab มี PFS นานกว่ากลุ่มที่ได้ Niraparib อย่างเดียว 11.9 และ 5.5 เดือน ตามลำดับ (HR 0.35; 95%CI 0.21-0.57; $P<0.0001$) โดย PFS เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ไม่พบ *BRCA* mutation (11.3 และ 4.2 เดือน; HR 0.32; 95%CI 0.17-0.58) และผู้ป่วยที่มี HRD (11.9 และ 4.1 เดือน; HR 0.19; 95%CI 0.06-0.59) แต่ไม่พบความแตกต่างของ PFS ในผู้ป่วยที่พบ *BRCA* mutation (14.4 และ 9.0 เดือน; HR 0.49; 95%CI 0.21-1.15)⁽⁶⁵⁾

อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีข้อแนะนำการให้ PARP inhibitors ร่วมกับ antiangiogenesis agents ใน PSROC ทั้งที่มีหรือไม่มี *BRCA* mutation แต่มีแนวโน้มว่าอาจจะมีประสิทธิภาพโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่พบ *BRCA* mutation หรือ HRD ซึ่งคงต้องรอผลการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่หลายการศึกษาที่เป็นการรักษาด้วยยาหลายชนิด ได้แก่ PARP inhibitors ร่วมกับ antiangiogenesis agents และอาจให้ร่วมกับ immune checkpoint inhibitor



สรุปแนวทางการให้ยามุ่งเป้าในการรักษามะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำชนิดไวต่อ platinum (Platinum sensitive recurrent ovarian cancer treatment)

แนะนำให้พิจารณาจากตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarkers) โดย biomarkers ที่ใช้ในการพิจารณา คือ germline/somatic *BRCA* mutation เท่านั้น

1. *BRCA* mutation ชนิด germline และ/หรือ somatic

- แนะนำให้ PARP inhibitors เป็น maintenance treatment ได้ทุกชนิด หากได้ CR หรือ PR หลังให้ platinum-based chemotherapy (SOLO2, NOVA, ARIEL3)

- ไม่แนะนำให้ PARP inhibitors เป็น monotherapy แทนยาเคมีบำบัด (SOLO-3, ARIEL4)

2. ไม่พบ *BRCA* mutation

- แนะนำให้ Bevacizumab ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดและให้เป็น maintenance treatment (OCEANS และ GOG213)

2.2 การรักษามะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำชนิด Platinum resistant

การรักษา PRROC ไม่ว่าจะให้การรักษาด้วยยาชนิดใดประสิทธิภาพมักจะไม่ค่อยดี มีระยะเวลารอดชีวิตไม่นานการรักษาสวนใหญ่ คือ ยาเคมีบำบัดชนิดที่สองหรือมากกว่า (second-line chemotherapy or beyond) ซึ่งพบว่าประสิทธิภาพที่ไม่ดีนัก อัตราการตอบสนองโดยรวม (overall response rate, ORR) เพียงร้อยละ 4-13⁽⁶⁶⁾ และประสิทธิภาพจะลดลงเรื่อย ๆ ตามจำนวนยาเคมีบำบัดที่ได้เพิ่มมากขึ้น จึงมีความพยายามที่จะหาการรักษาใหม่ที่มีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้นโดย targeted therapy ที่ NCCN แนะนำ คือ Bevacizumab และ Mirvetuximab soravtansine รวมถึงยาในกลุ่ม immunotherapy คือ Pembrolizumab และ Dostarlimab

Bevacizumab

AURELIA

เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สาม พบว่าการให้ Bevacizumab 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 2 สัปดาห์ หรือ 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ ร่วมกับยาเคมีบำบัดได้แก่ pegylated liposomal doxorubicin (PLD) 40 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทุก 4 สัปดาห์, weekly paclitaxel 80 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร, weekly topotecan 4 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร หรือ topotecan 1.25 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันที่ 1-5 ทุก 3 สัปดาห์ พบว่ามี ORR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 27.3 และร้อยละ 11.8 ในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว) PFS เพิ่มขึ้นเป็น 6.7 เดือน จาก 3.4 เดือนในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว (HR 0.48; 95%CI 0.38-0.60; P<0.001) แต่ไม่มีความแตกต่างของ OS 16.6 และ 13.3 เดือน (HR 0.85; 95%CI 0.66-1.08; P=0.174)⁽⁶⁷⁾

แม้ว่าการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ Bevacizumab จะเพิ่ม PFS แต่อาจจะไม่แตกต่างกับการให้ Bevacizumab เพียงชนิดเดียว ผลการศึกษาของ GOG ที่ให้ Bevacizumab 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ พบอัตราการสนองร้อยละ 21 (CR ร้อยละ 3 และ PR ร้อยละ 18) ระยะเวลากการตอบสนองเฉลี่ย 10.3 เดือน PFS 4.7 เดือน และ OS 16.9 เดือน⁽⁶⁸⁾ ดังนั้น NCCN จึงแนะนำให้รักษา PRROC ด้วย Bevacizumab เพียงชนิดเดียว



PARP inhibitors

จากการศึกษา SOLO-3⁽⁵⁹⁾ และ ARIEL4⁽⁶⁰⁾ ที่พบว่ากลุ่มที่ได้ PARP inhibitors เป็น monotherapy ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาหลายครั้ง มี OS ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด ปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้ PARP inhibitors ในการรักษา PRROC ถึงแม้จะตรวจพบว่ามี *BRCA* mutation อีกทั้งโอกาสที่จะได้ใช้ PARP inhibitors ในการรักษา PRROC อาจจะมีไม่มากเพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่น่าจะได้ PARP inhibitor เป็น maintenance treatment ใน first-line และ/หรือ PSROC treatment รวมทั้งการ rechallenge ด้วย PARP inhibitors ถึงแม้จะพบความแตกต่างของ PFS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁵⁴⁾ แต่ PFS ที่เพิ่มขึ้นเพียง 1-2 เดือน อาจจะไม่มีความสำคัญทางคลินิก เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ไม่ใช่ platinum

● Mirvetuximab soravtansine-Gynx (MIRV)

Mirvetuximab soravtansine-gynx (Elahere™) เป็น antibody-drug conjugate (ADC) ประกอบด้วย monoclonal antibody ของ Folate receptor α (FR α) ร่วมกับ maytansinoid DM4 ซึ่งเป็น microtubule inhibitor มีหน้าที่ยับยั้ง mitosis FR α เป็นโปรตีนที่อยู่บนเยื่อเซลล์ (membrane protein) มีหน้าที่นำ folate เข้าเซลล์พบว่า มะเร็งรังไข่ชนิด high grade serous และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกชนิด serous จะมี overexpression ของ FR α และการเพิ่มขึ้นของ FR α expression สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดประสิทธิภาพของ MIRV ได้จากการศึกษาดังนี้

SORAYA⁽⁶⁹⁾

เป็นการศึกษาที่ไม่ได้มีการเปรียบเทียบ ในผู้ป่วย PRROC ชนิด high grade serous รวมมะเร็งท่อนำไข่และมะเร็งเยื่อบุช่องท้องที่เคยได้รับยาเคมีบำบัด 1-3 ครั้ง โดยร้อยละ 50 ของผู้ป่วยเคยได้ยาเคมีบำบัดมากกว่า 3 ครั้ง และเคยได้ PARP inhibitor มาก่อน พบว่าร้อยละ 36 ของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด high grade serous ตรวจ immunohistochemistry พบ FR α expression สูง (FR α high) คือพบการติดสีอย่างน้อยร้อยละ 75 ของเซลล์ และมีความเข้มของการติดสี (staining intensity) ตั้งแต่ 2+ ขึ้นไป ผู้ป่วยจะได้ MIRV 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (น้ำหนักในอุดมคติ, ideal body weight) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 3 สัปดาห์ พบว่ามีระยะเวลาการตอบสนอง (duration of response, DOR) 6.9 เดือน ORR ร้อยละ 32.4 (เคยได้ยาเคมีบำบัดไม่เกิน 2 ครั้ง มี ORR ร้อยละ 35.3 และถ้าเคยได้ยาเคมีบำบัด 3 ครั้ง มี ORR ร้อยละ 30.2) ผู้ป่วยที่เคยได้ PARP inhibitor จะมี ORR ร้อยละ 38 แต่ถ้าไม่เคยได้ PARP inhibitor มี ORR ร้อยละ 27.5

MIRASOL⁽⁶⁶⁾

การศึกษาแบบสุ่มระยะที่สาม ในผู้ป่วย PRROC ชนิด high grade serous ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัด 1-3 ครั้ง และตรวจพบ FR α expression สูงเปรียบเทียบการรักษาระหว่าง MIRV 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ กับยาเคมีบำบัด (paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, topotecan) พบว่ากลุ่มที่ได้ MIRV มี ORR ร้อยละ 42.3 (CR ร้อยละ 5.3 และ PR ร้อยละ 37) และร้อยละ 15.9 ในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด มี DOR 6.8



เดือนในกลุ่มที่ได้ MIRV และ 4.5 เดือนในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ PFS และ OS เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

PFS - กลุ่มที่ได้ MIRV 5.6 เดือน กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด 4 เดือน (HR 0.72; 95%CI 0.56-0.92; $P < 0.001$)

OS - กลุ่มที่ได้ MIRV 16.5 เดือน กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด 12.8 เดือน (HR 0.67; 95%CI 0.50-0.89; $P = 0.005$)

FORWARD II⁽⁷⁰⁾

การศึกษาในผู้ป่วย PRROC ที่ตรวจพบ FR α expression โดยใช้เกณฑ์เท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 25 และ intensity ตั้งแต่ 2+ ขึ้นไป โดยให้ MIRV ร่วมกับ Bevacizumab 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ พบ ORR ร้อยละ 44, DOR 9.7 เดือน และ PFS 8.2 เดือน หากวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มที่มี FR α high คือ ย้อมติดสีมากกว่าร้อยละ 75 เช่นเดียวกับการศึกษาอื่น ๆ ข้างต้น พบว่า ORR ร้อยละ 48, DOR 9.7 เดือน และ PFS 9.7 เดือน โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้ Bevacizumab มาก่อน จะพบ ORR มากที่สุดคือร้อยละ 56, DOR 10.4 เดือน และ PFS 10.6 เดือน หากเปรียบเทียบกับผลการศึกษา AURERIA ที่ให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ Bevacizumab ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้มาก่อน พบว่ามี ORR ร้อยละ 27 DOR ร้อยละ 9.4 เดือน และ PFS 6.7 เดือน⁽⁶⁷⁾ ดังนั้นการให้ MIRV ร่วมกับ Bevacizumab ใน PRROC ที่ไม่เคยได้ Bevacizumab มาก่อนอาจจะเป็นแนวทางการรักษาในอนาคต

จากผลการศึกษาข้างต้น พบว่า MIRV มี ORR ที่มากกว่าการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวประมาณ 2-3 เท่า อีกทั้ง ORR ไม่ได้ลดลงมากถึงแม้จะเคยได้ยาเคมีบำบัดมาหลายครั้งจึงทำให้ MIRV เป็น ADC ชนิดแรกที่ได้รับ FDA อนุมัติให้ใช้ใน PRROC ที่พบ FR α ด้วย VENTANA FOLR1 RxDx Assay (Roche Diagnostics) ซึ่งได้รับการอนุมัติให้เป็น companion diagnostic นอกจากประสิทธิภาพของ MIRV ที่ดีกว่ายาเคมีบำบัดยังพบอาการข้างที่รุนแรงน้อยกว่า อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ อาการความผิดปกติของตา ได้แก่ ตามัว ตาแห้ง keratopathy คลื่นไส้อาเจียน ท้องเสีย เหนื่อยล้า แต่ส่วนใหญ่มีความรุนแรงไม่มากจึงทำให้ MIRV ได้รับความสนใจเพิ่มขึ้น มีการศึกษาที่กำลังดำเนินการวิจัยมากมาย ทั้งที่ให้เป็น monotherapy หรือให้ร่วมกับยากลับอื่น ๆ เช่น ยาเคมีบำบัด antiangiogenesis agent, immune checkpoint inhibitor ทั้งในการรักษา PSROC และ first-line treatment

Immunotherapy

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) เป็น immunotherapy ชนิดหนึ่งที่มีการศึกษาในมะเร็งรังไข่ ประกอบไปด้วย Programmed cell death protein 1 (PD-1) inhibitor ได้แก่ Pembrolizumab, Nivolumab, Dostalisimab, Cemiplimab; PD-L1 inhibitors ได้แก่ Atezolizumab, Avelumab และ Durvalumab และ anti-CTLA-4 (Ipilimumab, Tremelimumab)⁽⁷¹⁾ PD-1 เป็นโปรตีนที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ของเม็ดเลือดขาวชนิด cytotoxic T cells (CTLs) มีบทบาทสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในภาวะที่เป็นมะเร็ง เซลล์มะเร็งจะมีการเพิ่มขึ้นของ programmed death ligand-1 (PD-L1) และ programmed death ligand-2



(PD-L2) PD-L1 บนเซลล์มะเร็งจะไปจับกับตัวรับ PD-1 บนเม็ดเลือดขาวและขัดขวางการทำงานของ CTLs เซลล์มะเร็งก็จะไม่ถูกทำลายด้วยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยทั่วไปประสิทธิภาพของการรักษาด้วย ICIs จะสัมพันธ์กับการพบการกลายพันธุ์ในเซลล์มะเร็งปริมาณสูง ๆ (high mutation burden) แต่ EOC จะมี tumor mutation burden (TMB) ไม่สูงมาก โดยทั่วไปน้อยกว่า 10 mutations/megabase (Mb)⁽⁷²⁾ ผลการศึกษาเบื้องต้นโดยการนำ ICIs มาใช้รักษาจึงพบว่าประสิทธิภาพที่ไม่ดีอัตราการตอบสนองโดยรวมเพียงร้อยละ 10-15 และมี PFS เพียง 2-3 เดือน (JAVELIN Solid Tumor และ KEYNOTE-100)^(73,74) หรือให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย PRROC เปรียบเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวก็ไม่พบความแตกต่างของ PFS และ OS (JAVELIN Ovarian 200)⁽⁷⁵⁾ เช่นเดียวกับการให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดและ Bevacizumab ใน PSROC (ATALANTE)⁽⁷⁶⁾ หรือใน first-line treatment (GOG3015)⁽⁷⁷⁾

ดังนั้นในขณะนี้จึงยังไม่แนะนำให้ใช้ ICIs ในมะเร็งรังไข่โดยทั่วไป ยกเว้นมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาอื่น โดยไม่จำกัดชนิดทางพยาธิวิทยาของมะเร็ง แต่ต้องตรวจพบ MSI-high, MMR deficiency หรือ TMB-high (>10 mutations/megabase) ยาที่ USFDA อนุมัติให้ใช้เป็น monotherapy คือ pembrolizumab (KEYNOTE-158)⁽⁷⁸⁾ และ dostarlimab (GARNET)⁽⁷⁹⁾

จากความรู้ที่ว่ามะเร็งที่มี HRD หรือมี BRCA mutation เมื่อเกิด double strand breaks เซลล์จะไม่สามารถซ่อมแซมด้วย HRR ต้องไปซ่อมแซมด้วยขบวนการ non-homologous end joining (NHEJ) ทำให้เกิดความไม่เสถียรของยีนจึงมีการเพิ่มขึ้นของการกลายพันธุ์ในเซลล์มะเร็ง (high mutational load) และเกิด antigen ชนิดใหม่ขึ้นในร่างกาย (neoantigen) ซึ่งจะไปกระตุ้นเม็ดเลือดขาว tumor infiltrating lymphocytes (TIL) ดังนั้นจึงพบว่าผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่มี BRCA mutation หรือ HRD จะมีการเพิ่มขึ้นของ CD3+ และ CD8+ TILs และมี expression ของ PD-1 และ PD-L1 เพิ่มมากขึ้น⁽⁷²⁾ จึงเกิดแนวคิดนำ PARP inhibitors มาให้ร่วมกับ ICIs โดยอาจให้ร่วมกับ Bevacizumab ทั้งใน first-line treatment และ recurrent treatment⁽⁸⁰⁾

MEDIOLA

เป็นการศึกษาในผู้ป่วย PSROC ที่ไม่เคยได้ PARP inhibitor มาก่อน โดยให้ Olaparib 300 มิลลิกรัมสองครั้งต่อวันร่วมกับ Durvalumab 1.5 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 4 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่มี germline BRCA mutation หากผู้ป่วยที่ไม่มี BRCA mutation จะแบ่งเป็นสองกลุ่ม คือ ได้ Olaparib ร่วมกับ durvalumab และ Olaparib, Durvalumab และ Bevacizumab 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ พบ ORR ร้อยละ 92.2, 34.4 และ 87.1 ตามลำดับจะเห็นได้ว่า ORR มีอัตราที่ค่อนข้างสูงในผู้ป่วยที่มี BRCA mutation และพบว่าหากให้ Bevacizumab ร่วมด้วยในผู้ป่วยที่ไม่มี BRCA mutation จะมี ORR ที่ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่มี BRCA mutation⁽⁸¹⁾

DUO-O

เป็นการศึกษา first-line treatment ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะที่ III-IV ที่ไม่พบ BRCA mutation หลังจากรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จะให้ maintenance treatment ด้วย Olaparib, Durvalumab และ Bevacizumab พบว่ากลุ่มที่ได้ยาทั้งสามชนิด มี PFS ที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 37.3 เดือน เปรียบเทียบกับ 23 เดือนในกลุ่มที่ได้ Bevacizumab เพียงอย่างเดียว (HR 0.63; 95%CI 0.52-0.76; $P < 0.0001$) โดย PFS ยังเพิ่มขึ้นทั้งในกลุ่มที่มี HRD



(HR 0.49; 95%CI 0.34-0.69; $P < 0.0001$) และไม่มี HRD (HR 0.68; 95%CI 0.54-0.86)⁽⁸²⁾

ดังนั้นการให้ PARP inhibitor, ICI และ Bevacizumab ร่วมกัน อาจเป็นแนวทางการรักษาในอนาคต โดยเฉพาะสำหรับผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ไม่มี *BRCA* mutation หรือไม่มี HRD

Targeted agents อื่น ๆ

Targeted agents อื่น ๆ ที่ NCCN แนะนำให้ใช้ recurrent treatment ส่วนใหญ่ให้พิจารณาตาม biomarkers ที่ตรวจพบในชิ้นเนื้อ ได้แก่

- Fam-trastuzumab deruntecan หากพบ HER-2 expression จากการตรวจ IHC ระดับตั้งแต่ 3+ ขึ้นไป⁽⁸³⁾
- Dabrafenib ร่วมกับ trametinib หากพบ *BRAF* V600E⁽⁸⁴⁾
- Entrectinib หรือ Larotrectinib หากพบ *NTRK* gene fusion^(85,86)
- Selpercatinib หากพบ *RET* gene fusion⁽⁸⁷⁾
- Trametinib และ Binimetinib สำหรับ low grade serous carcinoma โดยเฉพาะหากพบว่ามี ความผิดปกติของ MAPK pathway ได้แก่พบ *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* V600E^(88,89)

สรุปแนวทางการให้ยามุ่งเป้าในการรักษามะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำชนิดดื้อต่อ platinum (Platinum resistant recurrent ovarian cancer treatment)

เนื่องจากผลการรักษาใน PRROC ยังไม่ดีมากนัก ประกอบกับราคายามุ่งเป้าทั้งหลายยังมีราคาแพง ดังนั้นในปัจจุบันแนะนำให้พิจารณาใช้ตาม biomarkers ต่าง ๆ ที่ตรวจพบในชิ้นเนื้อ

1. ไม่ได้ตรวจหรือไม่พบ biomarkers ที่ผิดปกติ

แนะนำให้ Bevacizumab เพียงชนิดเดียวหรือร่วมกับยาเคมีบำบัดที่ไม่ใช่ platinum

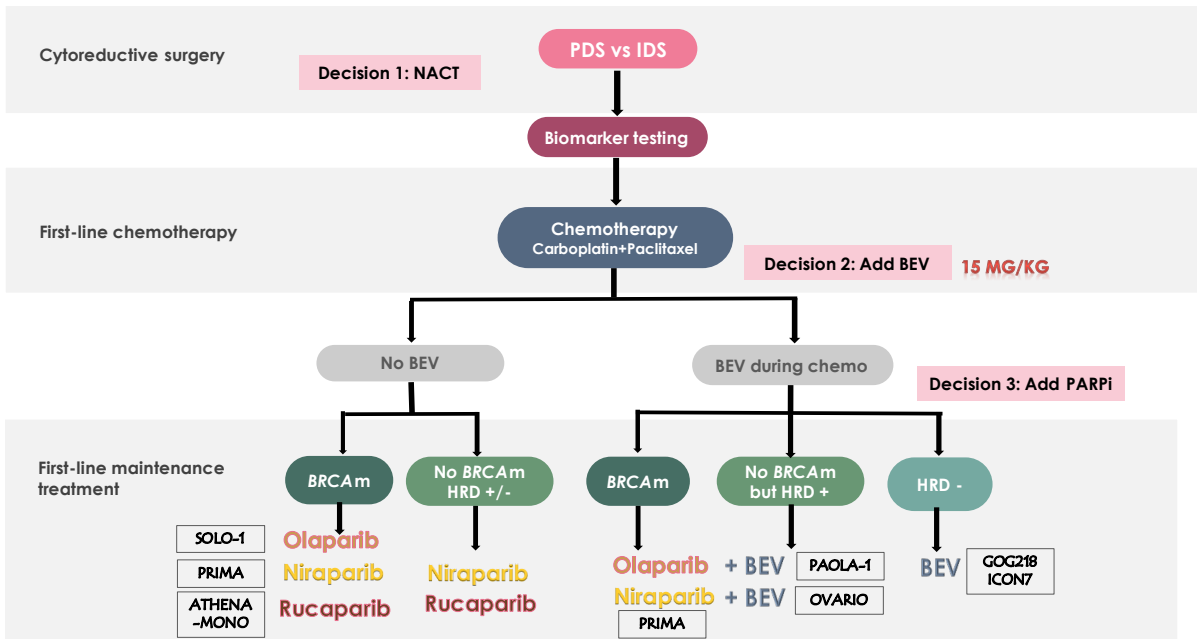
2. พบ biomarker ที่เฉพาะเจาะจง

- FR α -high - Mirvetuximab soravtansine
- MSI-high, MMR deficiency, TMB-high – Pembrolizumab หรือ Dostarlimab
- HER-2 expression - Fam-trastuzumab deruntecan
- *BRAF* V600E - Dabrafenib ร่วมกับ trametinib
- *NTRK* gene fusion - Entrectinib หรือ Larotrectinib
- *RET* gene fusion - Selpercatinib
- *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* V600E (low grade serous carcinoma) - Trametinib และ Binimetinib
- *BRCA* mutation หรือ HRD ปัจจุบันไม่แนะนำให้ PARP inhibitors

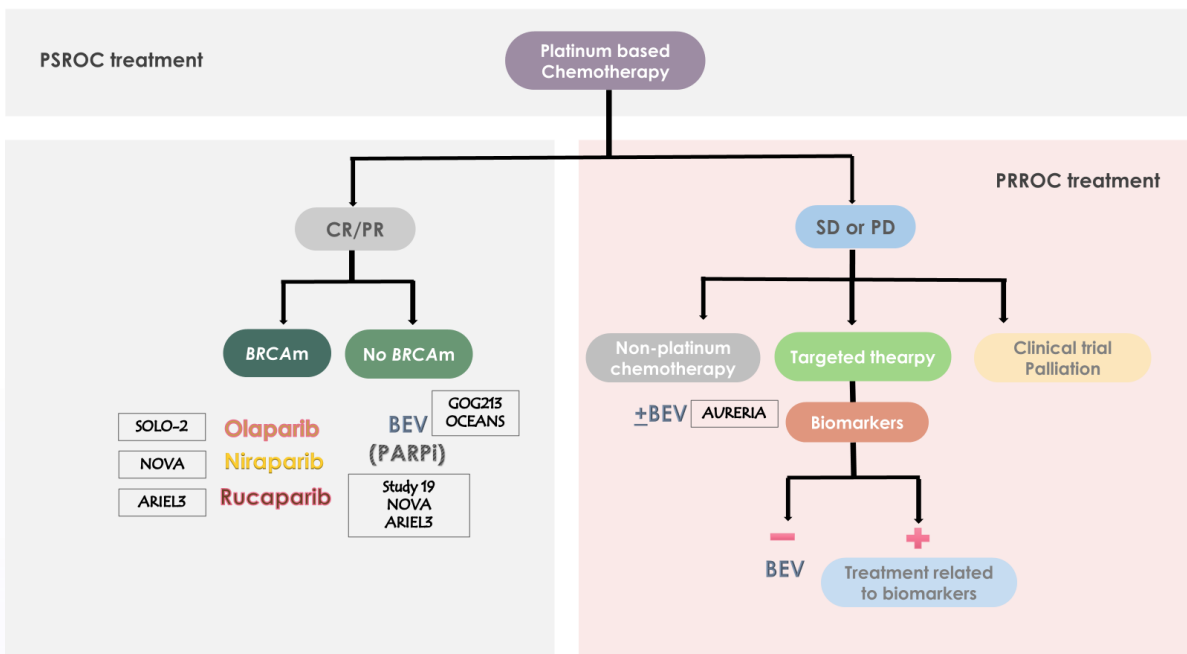


สรุป แนวทางการรักษาเฉพาะบุคคลในมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อぶผิว ดังแสดงในรูปภาพที่ 1 และ 2

รูปภาพที่ 1. แนวทางการรักษาต่อเนื่องครั้งแรก (First line maintenance treatment) ในมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม



รูปภาพที่ 2. แนวทางการรักษามะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำ (Recurrent ovarian cancer treatment)





เอกสารอ้างอิง

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2024 [Internet]. 2024 [cited 2024 Jan 22] [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
2. 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;365:2473-83.
3. Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Walker JL, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol* 2015;139:17-22.
4. 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;365:2484-96.
5. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16:928-36.
6. du Bois A, Floquet A, Kim JW, Rau J, del Campo JM, Friedlander M, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3374-82.
7. Kim JW, Mahner S, Wu LY, Shoji T, Kim BG, Zhu JQ, et al. Pazopanib Maintenance Therapy in East Asian Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Results From AGO-OVAR16 and an East Asian Study. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:2-10.
8. Ohmoto A, Yachida S. Current status of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors and future directions. *Onco Targets Ther* 2017;10:5195-208.
9. Herzog TJ, Vergote I, Gomella LG, Milenkova T, French T, Tonikian R, et al. Testing for homologous recombination repair or homologous recombination deficiency for poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: A current perspective. *Eur J Cancer* 2023;179:136-46.
10. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature* 2012;481:287-94.
11. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917-21.
12. Kaelin WG, Jr. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2005;5:689-98.
13. Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. *Sci Transl Med* 2016;8:362ps17.
14. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505.
15. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416-28.
16. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1721-31.
17. DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Efficacy of maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with a BRCA mutation: Subgroup Analysis Findings From the SOLO1 trial. *J Clin Oncol* 2020;38:3528-37.
18. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: the SOLO1/GOG 3004 trial. *J Clin Oncol* 2023;41:609-17.



19. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2023;34:681-92.
20. Arts-de Jong M, de Bock GH, van Asperen CJ, Mourits MJ, de Hullu JA, Kets CM. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2016;61:137-45.
21. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609-15.
22. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 2018;24:777-83.
23. Harter P, Mouret-Reynier MA, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Bogner G, et al. Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Gynecol Oncol* 2022;164:254-64.
24. Vergote I, Ray-Coquard I, Anderson DM, Cantuaria G, Colombo N, Garnier-Tixidre C, et al. Population-adjusted indirect treatment comparison of the SOLO1 and PAOLA-1/ENGOT-ov25 trials evaluating maintenance olaparib or bevacizumab or the combination of both in newly diagnosed, advanced BRCA-mutated ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2021;157:415-23.
25. Armeni P, Borsoi L, Fornaro G, Jommi C, Colombo N, Costa F. Cost-Effectiveness and net monetary benefit of olaparib maintenance therapy versus no maintenance therapy after first-line platinum-based chemotherapy in newly diagnosed advanced BRCA1/2-mutated ovarian cancer in the Italian national health service. *Clin Ther* 2020;42:1192-209.e12.
26. Moya-Alarcón C, González-Domínguez A, Ivanova-Markova Y, Gimeno-Ballester V, Barretina-Ginesta MP, Pérez-Fidalgo JA, et al. Olaparib as first line in BRCA-mutated advanced ovarian carcinoma: Is it cost-effective in Spain? *Gynecol Oncol* 2022;164:406-14.
27. Muston D, Hettle R, Monberg M, McLaurin KK, Gao W, Swallow E, et al. Cost-effectiveness of olaparib as a maintenance treatment for women with newly diagnosed advanced ovarian cancer and BRCA1/2 mutations in the United States. *Gynecol Oncol* 2020;159:491-7.
28. Tan DS, Chan JJ, Hettle R, Ghosh W, Viswambaram A, Yu CC. Cost-effectiveness of olaparib versus routine surveillance in the maintenance setting for patients with BRCA-mutated advanced ovarian cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy in Singapore. *J Gynecol Oncol* 2021;32:e27.
29. Elsea D, Muston D, Fan L, Mihai A, Meng Y, Kastle A, et al. Cost-effectiveness analysis of biomarker testing to guide first-line PARP inhibitor maintenance for patients with advanced ovarian cancer after response to first-line platinum chemotherapy in the USA. *Target Oncol* 2023;18:531-41.
30. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2391-402.
31. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Lorusso D, McCormick CC, et al. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2023;189:112908.
32. Li N, Zhu J, Yin R, Wang J, Pan L, Kong B, et al. Treatment with niraparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023;9:1230-7.
33. Hardesty MM, Krivak TC, Wright GS, Hamilton E, Fleming EL, Belotte J, et al. OVARIO phase II trial of combination niraparib plus bevacizumab maintenance therapy in advanced ovarian cancer following first-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab. *Gynecol Oncol* 2022;166:219-29.
34. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2403-15.



35. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, et al. A randomized, phase iii trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol* 2022;40:3952-64.
36. Penn CA, Wong MS, Walsh CS. Cost-effectiveness of maintenance therapy based on molecular classification following treatment of primary epithelial ovarian cancer in the United States. *JAMA Netw Open* 2020:e2028620.
37. 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;30:2039-45.
38. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;139:10-6.
39. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer. *NRG Oncol* 2017;18:779-91.
40. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, du Bois A, Vergote I, Rustin G, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer* 2018;119:1075-85.
41. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382-92.
42. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852-61.
43. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-84.
44. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:620-31.
45. Poveda A, Lheureux S, Colombo N, Cibula D, Lindemann K, Weberpals J, et al. Olaparib maintenance monotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patients without a germline BRCA1/BRCA2 mutation: OPINION primary analysis. *Gynecol Oncol* 2022;164:498-504.
46. Pignata S, Oza A, Hall G, Pardo B, Madry R, Cibula D, et al. Maintenance olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Outcomes by somatic and germline BRCA and other homologous recombination repair gene mutation status in the ORZORA trial. *Gynecol Oncol* 2023;172:121-9.
47. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64.
48. GlaxoSmithKline. Important prescribing information: Subject: Zejula (niraparib) Important Prescribing information for the maintenance treatment of adult patients with non-gBRCAmut recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in a complete or partial response to platinum-based chemotherapy in second or later line setting. 2022 [Internet]. [cited 15 February 2024]. Available from: [https://www.zejulahcp.com/content/dam/cf-pharma/hcp-zejulahcp-v2/en_US/pdf/ZEJULA%20\(niraparib\)%20Dear%20HCP%20Letter%20November%202022.pdf](https://www.zejulahcp.com/content/dam/cf-pharma/hcp-zejulahcp-v2/en_US/pdf/ZEJULA%20(niraparib)%20Dear%20HCP%20Letter%20November%202022.pdf).
49. Wu XH, Zhu JQ, Yin RT, Yang JX, Liu JH, Wang J, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2021;32:512-21.



50. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1949-61.
51. Coleman RL OA, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean, A CN, Weberpal. Overall survival results from ARIEL3: a Phase 3 randomized, double-blind study of rucaparib vs. placebo following response to platinum-based chemotherapy for recurrent ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2022;33:A3-A5.
52. Ding H, He C, Tong Y, Fang Q, Mi X, Chen L, et al. Cost-effectiveness of PARP inhibitors in malignancies: A systematic review. *PLoS One* 2022;17:e0279286.
53. Dottino JA, Moss HA, Lu KH, Secord AA, Havrilesky LJ. U.S. food and drug administration-approved poly (ADP-Ribose) polymerase inhibitor maintenance therapy for recurrent ovarian cancer: a cost-effectiveness analysis. *Obstet Gynecol* 2019;133:795-802.
54. Pujade-Lauraine E, Selle F, Scambia G, Asselain B, Marmé F, Lindemann K, et al. Maintenance olaparib rechallenge in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer previously treated with a PARP inhibitor (OReO/ENGOT-ov38): a phase IIIb trial. *Ann Oncol* 2023;34:1152-64.
55. Penson RT, Valencia RV, Cibula D, Colombo N, Leath CA, 3rd, Bidziński M, et al. Olaparib versus nonplatinum chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation (SOLO3): a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38:1164-74.
56. Oza AM, Lisyanskaya AS, Fedenko AA, Dvorkin M, Melo ACd, Shparyk YV, et al. Subgroup analysis of rucaparib versus chemotherapy as treatment for BRCA-mutated, advanced, relapsed ovarian carcinoma: effect of platinum sensitivity in the randomized, phase 3 study ARIEL4. *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):5517.
57. Moore KN, Secord AA, Geller MA, Miller DS, Cloven N, Fleming GF, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:636-48.
58. Penson R, Valencia R, Colombo N, Leath C, Bidziński M, Kim J-W, et al. Final overall survival results from SOLO3: Phase III trial assessing olaparib monotherapy versus non-platinum chemotherapy in heavily pretreated patients with germline BRCA1 - and/or BRCA2-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (O26). *Gynecol Oncol* 2022;166:S19-S20.
59. Ili CL, Scambia G, Villalobos R, Colombo N, Cibula D, Bidziński M, et al. LB001/#1731 Late-breaking abstract presentation: overall survival by number of prior lines of chemotherapy in patients with BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer receiving olaparib treatment or non-platinum chemotherapy in SOLO3. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32:A1-A.
60. Coleman RL, Oza A, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. O003/#557 Overall survival results from ARIEL3: a phase 3 randomized, double-blind study of rucaparib vs placebo following response to platinum-based chemotherapy for recurrent ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32:A3-A4.
61. Tentori L, Lecal PM, Muzi A, Dorio AS, Leonetti C, Scarsella M, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibition or PARP-1 gene deletion reduces angiogenesis. *Eur J Cancer* 2007;43:2124-33.
62. Chan N, Bristow RG. "Contextual" synthetic lethality and/or loss of heterozygosity: tumor hypoxia and modification of DNA repair. *Clin Cancer Res* 2010;16:4553-60.
63. Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee JM, Buckanovich RJ, Fleming GF, et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Ann Oncol* 2019:551-7.
64. Gadducci A, Guerrieri ME. PARP inhibitors alone and in combination with other biological agents in homologous recombination deficient epithelial ovarian cancer: From the basic research to the clinic. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;114:153-65.



65. Mirza MR, Åvall Lundqvist E, Birrer MJ, dePont Christensen R, Nyvang GB, Malander S, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1409-19.
66. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, García Y, Banerjee S, Lorusso D, et al. Mirvetuximab Soravtansine in FR α -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2023;389:2162-74.
67. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-8.
68. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165-71.
69. Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A, Pignata S, Dean A, Denys H, et al. Efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: results from the SORAYA study. *J Clin Oncol* 2023;41:2436-45.
70. Gilbert L, Oaknin A, Matulonis UA, Mantia-Smaldone GM, Lim PC, Castro CM, et al. Safety and efficacy of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2023;170:241-7.
71. Demircan NC, Boussios S, Tasci T, Öztürk MA. Current and future immunotherapy approaches in ovarian cancer. *Ann Transl Med* 2020;8:1714.
72. Lee EK, Konstantinopoulos PA. Combined PARP and immune checkpoint inhibition in ovarian cancer. *Trends in Cancer* 2019;5:524-8.
73. Disis ML, Taylor MH, Kelly K, Beck JT, Gordon M, Moore KM, et al. Efficacy and safety of avelumab for patients with recurrent or refractory ovarian cancer: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *JAMA Oncol* 2019;5:393-401.
74. Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, Lisyanskaya AS, Pignata S, Vergote I, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol* 2019;30:1080-7.
75. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, Oza AM, Kristeleit R, Ray-Coquard IL, et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22:1034-46.
76. Kurtz JE, Pujade-Lauraine E, Oaknin A, Belin L, Leitner K, Cibula D, et al. Atezolizumab combined with bevacizumab and platinum-based therapy for platinum-sensitive ovarian cancer: placebo-controlled randomized phase III ATALANTE/ENGOT-ov29 trial. *J Clin Oncol* 2023;41:4768-78.
77. Moore KN, Bookman M, Sehouli J, Miller A, Anderson C, Scambia G, et al. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer: placebo-controlled randomized phase III trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39). *J Clin Oncol* 2021;39:1842-55.
78. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res* 2019;25:3753-8.
79. André T, Berton D, Curigliano G, Sabatier R, Tinker AV, Oaknin A, et al. Antitumor activity and safety of dostarlimab monotherapy in patients with mismatch repair deficient solid tumors: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2341165.
80. Nero C, Ciccarone F, Pietragalla A, Duranti S, Daniele G, Salutari V, et al. Ovarian cancer treatments strategy: focus on parp inhibitors and immune check point inhibitors. *Cancers (Basel)* 2021;13.
81. Drew Y, Kim JW, Penson RT, O'Malley DM, Parkinson C, Roxburgh P, et al. Olaparib plus durvalumab, with or without bevacizumab, as treatment in PARP inhibitor-naïve platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: a phase II multi-cohort study. *Clin Cancer Res* 2024;30:50-62.



82. Harter P, Trillsch F, Okamoto A, Reuss A, Kim J-W, Rubio-Pérez MJ, et al. Durvalumab with paclitaxel/ carboplatin (PC) and bevacizumab (bev), followed by maintenance durvalumab, bev, and olaparib in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC) without a tumor BRCA1/2 mutation (non-tBRCAm): Results from the randomized, placebo (pbo)-controlled phase III DUO-O trial. *J Clin Oncol* 2023;41:LB5506.
83. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with her2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *J Clin Oncol* 2024;42:47-58.
84. Salama AKS, Li S, Macrae ER, Park JI, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF(V600E) mutations: results of the NCI-MATCH trial subprotocol h. *J Clin Oncol* 2020;38:3895-904.
85. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-82.
86. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21:531-40.
87. Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1261-73.
88. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, Paul J, Carty K, Rodgers W, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet* 2022;399:541-53.
89. Grisham RN, Vergote I, Banerjee S, Drill E, Kalbacher E, Mirza MR, et al. Molecular results and potential biomarkers identified from the phase 3 MILO/ENGOT-ov1 1 study of binimetinib versus physician choice of chemotherapy in recurrent low-grade serous ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2023;29:4068-75.



ภาคผนวก



ผลข้างเคียงจาก การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด



ผลข้างเคียงภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากเคมีบำบัด (Chemotherapy-induced Neutropenia)

ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (chemotherapy-induced neutropenia) เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับเคมีบำบัดที่พบได้บ่อยที่สุดซึ่งภาวะนี้เกิดขึ้นได้จากเคมีบำบัดเกือบทุกชนิด โดยความรุนแรงและระยะเวลาจะขึ้นกับชนิดของเคมีบำบัด ขนาดยา การบริหารยา และการรักษาที่เคยได้รับมาก่อนไม่ว่าจะเป็นการฉายรังสีหรือเคมีบำบัด โดยทั่วไปภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำสุด (nadir) จะเกิดขึ้นหลังจากได้รับเคมีบำบัดแล้ว 7-14 วัน และมักจะกลับมาเป็นปกติภายใน 21 วัน แต่อาจมีความแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของเคมีบำบัด หากเกิดภาวะนี้ระหว่างได้รับเคมีบำบัดอาจทำให้ไม่ได้รับยาตามกำหนดหรือต้องลดขนาดของเคมีบำบัดซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการพยากรณ์โรคได้ นอกจากนี้หากผู้ป่วยเกิดภาวะไข้จากระดับเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ (febrile neutropenia, FN) อาจมีการติดเชื้ออย่างรุนแรงจนเสียชีวิตได้

สำหรับการลดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะไข้จากระดับเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำนั้น มีการใช้ myeloid growth factors (MGFs) ได้แก่ recombinant human granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) เช่น sargramostim และ granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) เช่น filgrastim และ pegfilgrastim เป็นต้น เป็น cytokine ที่กระตุ้น granulocyte-monocyte progenitors และ granulocyte progenitors ตามลำดับ โดยควบคุมการสร้างเม็ดเลือดขาวตั้งแต่ proliferation, differentiation, maturation, activation และยังช่วย survival ของเซลล์เม็ดเลือดขาวจากการยับยั้งการตายของเซลล์ (apoptosis) ลดระยะเวลาและความรุนแรงของภาวะ neutropenia ซึ่ง MGFs จะจับกับ specific receptor ซึ่งแสดงอยู่บนผิวของเซลล์เป้าหมาย พบว่า G-CSF ออกฤทธิ์ที่จำเพาะเจาะจงกับ granulocytes สามารถกระตุ้นการสร้าง neutrophils โดยสามารถลดระยะเวลาของ maturation และการขนส่งจากไขกระดูกสู่กระแสเลือด จาก 5-7 วัน เป็น 2-3 วัน และมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการลดระยะเวลาของการเกิด neutropenia ในกลุ่ม solid tumors

นิยามและระดับความรุนแรงของ Chemotherapy-induced Neutropenia

Neutropenia คือ ภาวะที่มีเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils ต่ำ เกณฑ์ที่ใช้อ้างอิงตามคำจำกัดความของ National Cancer Institute ในการรายงานผลข้างเคียงจากการรักษา (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0)⁽¹⁾ คือมีระดับ absolute neutrophil count (ANC) ต่ำกว่า 1,500/ไมโครลิตร และแบ่งระดับความรุนแรงเป็น 3 ระดับ คือ mild neutropenia (ANC 1,000-1,500/ไมโครลิตร), moderate neutropenia (ANC 500-1,000/ไมโครลิตร) และ severe neutropenia (ANC < 500/ไมโครลิตรหรือคาดว่า ANC < 500/ไมโครลิตรภายใน 48 ชม.)⁽²⁾ โดยระยะเวลาและความรุนแรงของการเกิด neutropenia ดังกล่าวสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการติดเชื้อ พบว่าระดับ ANC ที่ต่ำกว่า 100/ไมโครลิตร เรียกว่า profound neutropenia จะมีโอกาสการติดเชื้อในกระแสเลือดได้ถึงร้อยละ 10-20



Absolute neutrophil count (ANC) คำนวณจากสัดส่วนของ mature neutrophils (PMNs) และ band forms ตามสูตร “ANC = [WBC (เซลล์/มม.³) x percent (PMNs + bands)]/100”

Febrile neutropenia (FN) คือ ภาวะที่ผู้ป่วยมีปริมาณ neutrophil < 500/ไมโครลิตร หรือ < 1,000/ไมโครลิตร แต่คาดว่าจะลดลงถึงระดับ < 500/ไมโครลิตรภายใน 48 ชั่วโมง ร่วมกับการมีอุณหภูมิร่างกาย ≥ 38.3 องศาเซลเซียส หรือ ≥ 38.0 องศาเซลเซียส เป็นเวลานานกว่า 1 ชั่วโมงจากการวัดอุณหภูมิทางปาก⁽²⁾

การให้ยาในกลุ่ม G-CSF ในการป้องกันการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ FN สำหรับมะเร็งรังไข่

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดต้องได้รับการประเมินความเสี่ยงในการเกิด FN โดยประเมินจากชนิดของโรคมะเร็ง สูตรเคมีบำบัด (high-dose therapy, dose-dense therapy, standard-dose therapy) ความเสี่ยงของตัวผู้ป่วยและเป้าประสงค์ของการรักษา (curative vs. palliative) เพื่อพิจารณาให้การป้องกันซึ่งการป้องกันภาวะ FN แบ่งเป็นสองรูปแบบ คือ การป้องกันปฐมภูมิ (primary prophylaxis) และการป้องกันทุติยภูมิ (secondary prophylaxis)

การป้องกันปฐมภูมิ (primary prophylaxis) เป็นการให้ G-CSF ก่อนที่ผู้ป่วยจะเกิดปัญหา FN โดยให้การป้องกันตั้งแต่การให้เคมีบำบัดรอบแรก คำแนะนำจาก Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2010⁽²⁾, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2011⁽³⁾, American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2015⁽⁴⁾, European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016⁽⁵⁾ และ National Comprehensive Care Network (NCCN)⁽⁶⁾ ให้คำแนะนำในการป้องกันปฐมภูมิดังนี้ คือ

- 1) แนะนำให้ G-CSF ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด FN มากกว่าร้อยละ 20
- 2) พิจารณาให้ G-CSF ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงปานกลางระหว่างร้อยละ 10-20 ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย (patient risk factors) ดังต่อไปนี้ คือ เคยได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือฉายรังสีมาก่อน มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำต่อเนื่องยาวนาน (persistent neutropenia) มะเร็งลูกกลมไขกระดูกเพิ่งได้รับการผ่าตัดและ/หรือมีแผลเปิดมีการทำงานของตับผิดปกติ (bilirubin > 2.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) มีการทำงานของไตผิดปกติ (creatinine clearance < 50 มิลลิตร/นาที) และอายุมากกว่า 65 ปีร่วมกับได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดขนาดมาตรฐาน นอกจากนี้อาจรวมถึงผู้ป่วยที่มีโรคร่วมทางอายุรกรรมที่มีผลทำให้สมรรถภาพของร่างกายไม่ดีและมีภาวะทุพโภชนาการ มีภาวะภูมิคุ้มกันถูกกดหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ หรือมีการติดเชื้อ HIV เป็นต้น สำหรับการให้ยาแบบ dose-dense ก็เป็นสาเหตุของการเกิด FN เพิ่มขึ้นด้วยเช่นกันเมื่อเทียบกับการให้ยาตามสูตรมาตรฐาน
- 3) ไม่แนะนำให้ใช้ G-CSF ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงน้อยกว่าร้อยละ 10 และควรประเมินความเสี่ยงในทุก ๆ รอบของการให้เคมีบำบัด

การใช้เกณฑ์ตัดสินที่ความเสี่ยงร้อยละ 20 เนื่องจากความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่เหมาะสม^(7,8) หลักฐานทางการแพทย์มากมายสนับสนุนประโยชน์ของ primary prophylaxis ในการลดอัตราการเกิด FN



อัตราการติดเชื้อและระยะเวลาอนโรพยาบาล⁽⁹⁻¹²⁾ แต่ผลต่อการรอดชีวิตยังไม่ชัดเจน⁽¹³⁾ G-CSF ที่สามารถเลือกใช้ได้ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ได้แก่ 1) filgrastim 5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้ง โดยเริ่มหลังจากได้รับเคมีบำบัดเสร็จสิ้นไปแล้ว 24 ชั่วโมง หรือภายใน 3-4 วัน และฉีดต่อเนื่องจนพ้นช่วง nadir มีค่า ANC กลับมาปกติหรือใกล้เคียงค่าปกติมากที่สุด 2) pegfilgrastim 6 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังเพียงครั้งเดียวโดยเริ่มหลังจากได้รับเคมีบำบัดเสร็จสิ้นไปแล้ว 24 ชั่วโมง หรือภายใน 3-4 วัน และไม่แนะนำให้ฉีดซ้ำภายใน 14 วัน เพราะอาจทำให้เกิดภาวะ granulopoietic effects หรือมี neutropenia มากขึ้น

เคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษามะเร็งรังไข่ แบ่งตามระดับความเสี่ยงต่อการเกิด FN ดังนี้

1. ยาสูตรที่มีความเสี่ยงสูง

- รักษามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว ได้แก่ docetaxel⁽¹⁴⁾, topotecan⁽¹⁵⁾
- รักษามะเร็งรังไข่ชนิด germ cell ได้แก่ bleomycin/etoposide/cisplatin (BEP), paclitaxel/ifosfamide/cisplatin, etoposide/ifosfamide/cisplatin (VIP), vinblastine/ifosfamide/cisplatin (VeIP)⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

2. ยาสูตรที่มีความเสี่ยงปานกลาง

- รักษามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว ได้แก่ carboplatin/docetaxel⁽²⁰⁾
- รักษามะเร็งรังไข่ชนิด germ cell ได้แก่ cisplatin/etoposide⁽²¹⁾

การป้องกันทุติยภูมิ (secondary prophylaxis) ความเสี่ยงในการเกิด FN เพิ่มขึ้นมากกว่า 4 เท่า หากเกิด FN ในการให้เคมีบำบัดรอบแรก⁽²²⁾ โดย ASCO 2015⁽⁴⁾ ESMO 2016⁽⁵⁾ และ NCCN⁽⁶⁾ แนะนำให้ G-CSF ในการให้เคมีบำบัดรอบต่อไปสำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาป้องกันปฐมภูมิมาก่อน หากผู้ป่วยเกิดภาวะ FN จากเคมีบำบัดรอบก่อนหรือเกิดปัญหาภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจนทำให้ได้รับเคมีบำบัดช้ากว่ากำหนดเป็นการป้องกันที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องถูกลดขนาดเคมีบำบัดซึ่งอาจมีผลต่อการพยากรณ์โรคได้ แต่ในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้รับยาป้องกันปฐมภูมิมาก่อนนั้น พิจารณาให้ปรับลดขนาดของเคมีบำบัดลงหรือเปลี่ยนชนิดของเคมีบำบัดที่ทำการรักษา อย่างไรก็ตามยังไม่พบหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ของ secondary prophylaxis ชัดเจน

การให้ยากลุ่ม G-CSF ในการการรักษา FN สำหรับมะเร็งรังไข่

ผู้ป่วยที่เกิด severe neutropenia นานกว่า 7 วันขึ้นไปจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ FN ผู้ป่วยมีโอกาสพบการติดเชื้อทางคลินิกร้อยละ 20-30 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อแบคทีเรีย⁽²⁾ อาจทำให้เกิดภาวะติดเชื้อที่รุนแรงและทำให้เสียชีวิตได้ การให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อภายใน 1 ชม. หรือเร็วที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ จะช่วยลดการเสียชีวิตจากภาวะนี้ได้ ส่วนใหญ่ FN มักเกิดในการให้เคมีบำบัดสองรอบแรก⁽⁸⁾

สำหรับการให้ยากลุ่ม G-CSF ยังไม่มีแนวทางการให้ที่ชัดเจน ไม่แนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วย FN ทุกรายเนื่องจากพบว่า การให้ G-CSF ไม่ได้ทำให้อัตราการตายจากการติดเชื้อและอัตราการตายรวมลดลงอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยที่ได้ G-CSF มีระยะเวลาอนโรพยาบาลน้อยกว่าสิบวันลดลง ระยะเวลาของ severe neutropenia สั้นลง (mean difference, MD -1.7 วัน, 95%CI: -2.65, -0.76) ระยะเวลาที่ใช้



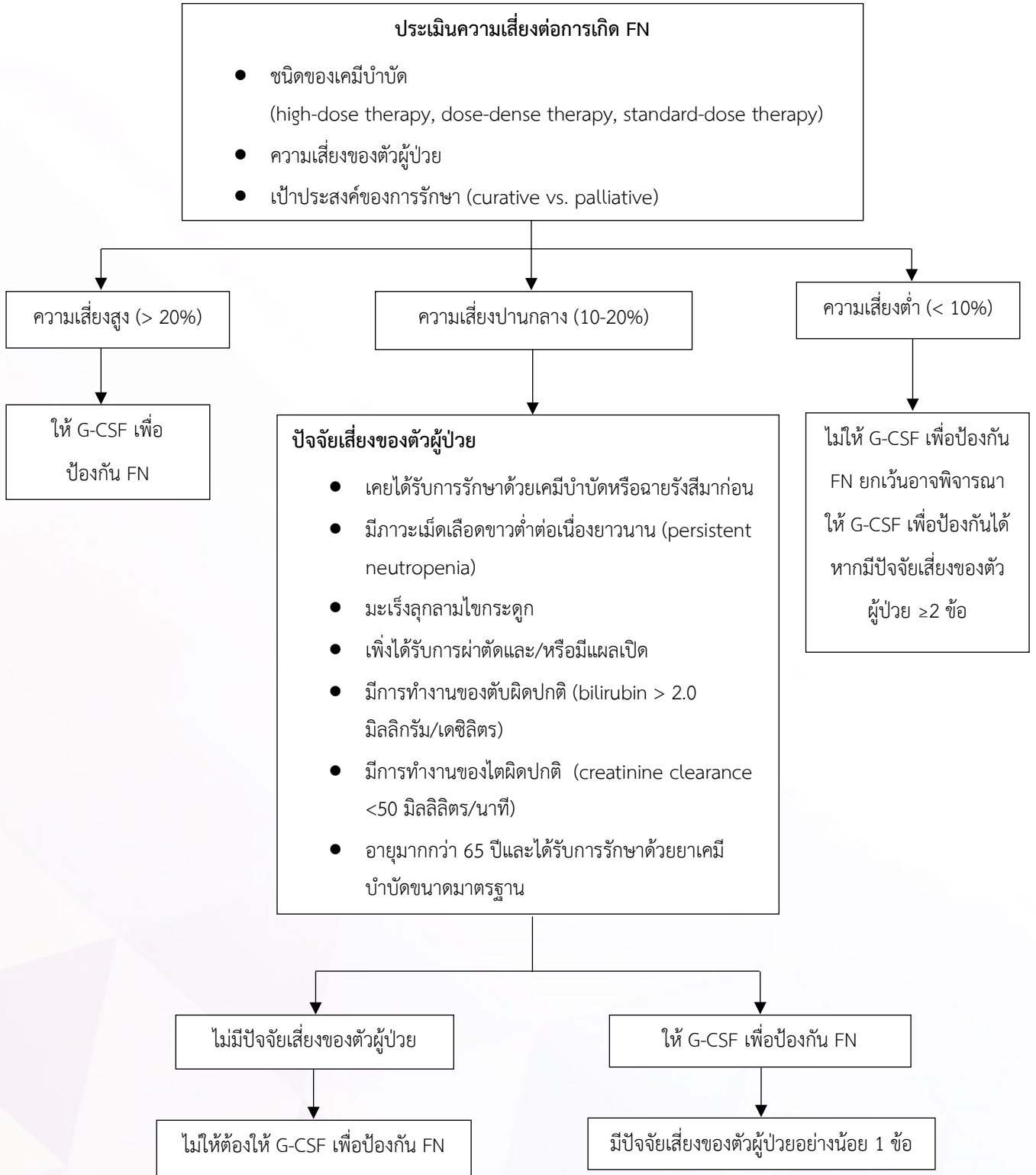
ยาปฏิชีวนะสั้นลง (MD -1.50 วัน; 95%CI: -2.83, -0.18) และการฟื้นตัวเร็วขึ้น (MD -0.49 วัน; 95%CI: -0.90, -0.09) อย่างมีนัยสำคัญ⁽²³⁾ โดย ASCO 2015⁽⁴⁾ และ NCCN⁽⁶⁾ แนะนำให้ G-CSF ต่อในผู้ป่วย FN ที่ได้รับยา filgrastim มาก่อน แต่ไม่แนะนำในผู้ป่วยที่ได้รับยา pegfilgrastim มาก่อนเนื่องจากยาดังกล่าวมีการออกฤทธิ์นาน ยกเว้นอาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยากลุ่ม filgrastim ในกรณีที่มีภาวะ neutropenia ยาวนานเกินกว่า 12-14 วัน ยากลุ่ม pegfilgrastim มีการศึกษาใช้ในการป้องกันยังไม่ได้แนะนำมาใช้ในการรักษา FN สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ G-CSF มาก่อน พิจารณาให้ G-CSF เฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยพยากรณ์โรคที่ไม่ดีหรือมีภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการติดเชื้อ ได้แก่ sepsis syndrome อายุมากกว่า 65 ปี ANC < 100/ไมโครลิตร คาดว่าจะมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำนานกว่า 10 วัน ปอดอักเสบหรือการติดเชื้ออื่น ๆ การติดเชื้อราמיใช้ในขณะที่ยานอนรักษาอยู่ในโรงพยาบาล หรือเคยเป็น FN มาก่อน

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของ G-CSF

ยากลุ่ม G-CSF พบผลข้างเคียงได้บ้างที่พบบ่อย ได้แก่ อาการปวดกระดูก (bone pain)⁽⁹⁾ พบได้ประมาณร้อยละ 10-30 โดยจะมีอาการเพียงเล็กน้อยถึงปานกลางสามารถให้ยาบรรเทาอาการปวดด้วย naproxen 500 มิลลิกรัม รับประทานหลังอาหาร เข้า เย็น หรือให้ยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ตัวอื่น ๆ ได้ รับประทานนาน 5-7 วัน หลังจากได้รับยา G-CSF อย่างไรก็ตามในคนที่มีข้อห้ามของการใช้ยา หรืออาการไม่ทุเลาจากยากลุ่มดังกล่าวสามารถเลือกใช้ยาบรรเทาอาการเป็นยากลุ่ม anti-histamine หรือ loratadine 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง นาน 5-7 วัน หลังจากได้รับยา G-CSF สำหรับผลข้างเคียงอื่น ๆ พบได้น้อยมาก ได้แก่ G-CSF induce splenic rupture รายงานส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยมะเร็งโรคเลือด ยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจนคาดว่าอาจเกิดจากการสะสมของ circulating granulocyte และ myeloid precursors ในม้ามจำนวนมากอาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการที่สัมพันธ์กับภาวะนี้ เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และมีภาวะซีดเร็วรุนแรง เป็นต้น⁽²⁴⁻²⁶⁾ อาการพิษต่อปอดพบได้น้อยมาก มีรายงานในผู้ป่วย Hodgkin lymphoma พบว่า pulmonary toxicity มีความสัมพันธ์กับการใช้ G-CSF ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่มี bleomycin⁽²⁷⁾ อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานที่สนับสนุนชัดเจนในมะเร็งชนิดอื่นที่ให้ยาเคมีบำบัดที่มี bleomycin นอกจากนี้ยังมีข้อมูลพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ G-CSF พบอุบัติการณ์ของมะเร็งทุติยภูมิ acute myeloid leukemia (AML) หรือ myelodysplastic syndrome (MDS) สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ G-CSF อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน⁽²⁸⁾ ซึ่งความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งทุติยภูมิอาจเป็นผลของการกระตุ้นตัวรับ myeloid growth factor ที่พบในเซลล์เม็ดเลือดหลายชนิดอาจส่งผลให้เกิดการพัฒนาเป็นมะเร็งได้ ดังนั้นแม้ว่าการใช้ G-CSF จะเพิ่มความเสี่ยงในการพัฒนามะเร็งทุติยภูมิได้ แต่ประโยชน์ในการลดอัตราการตายที่ได้รับจากยานี้มีมากกว่าความเสี่ยงที่เกิดขึ้น

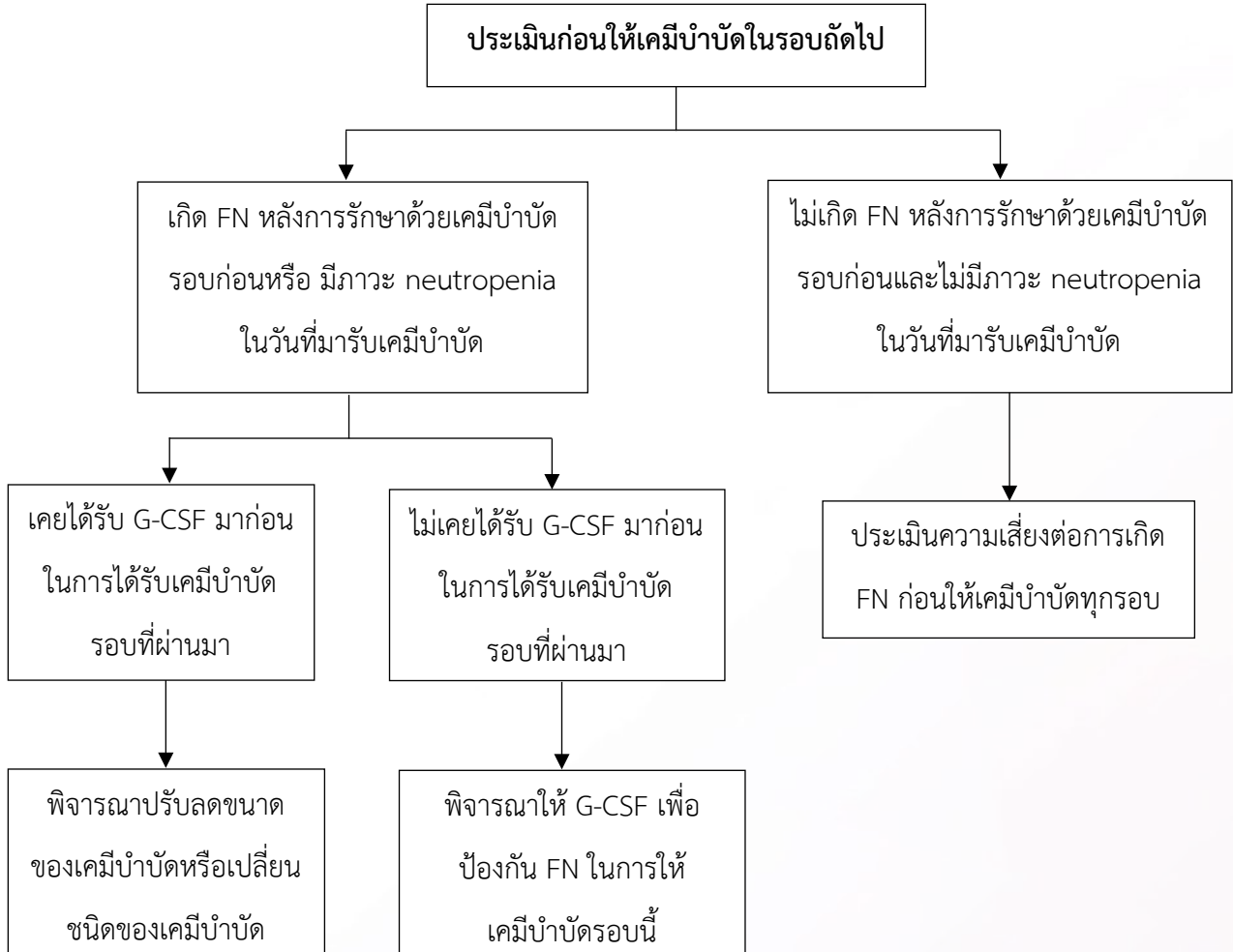


แผนภูมิที่ 1. แนวทางการให้ยากกลุ่ม Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) ในการรักษาเมื่อเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile neutropenia, FN) สำหรับมะเร็งรังไข่ในการให้เคมีบำบัดครั้งแรก



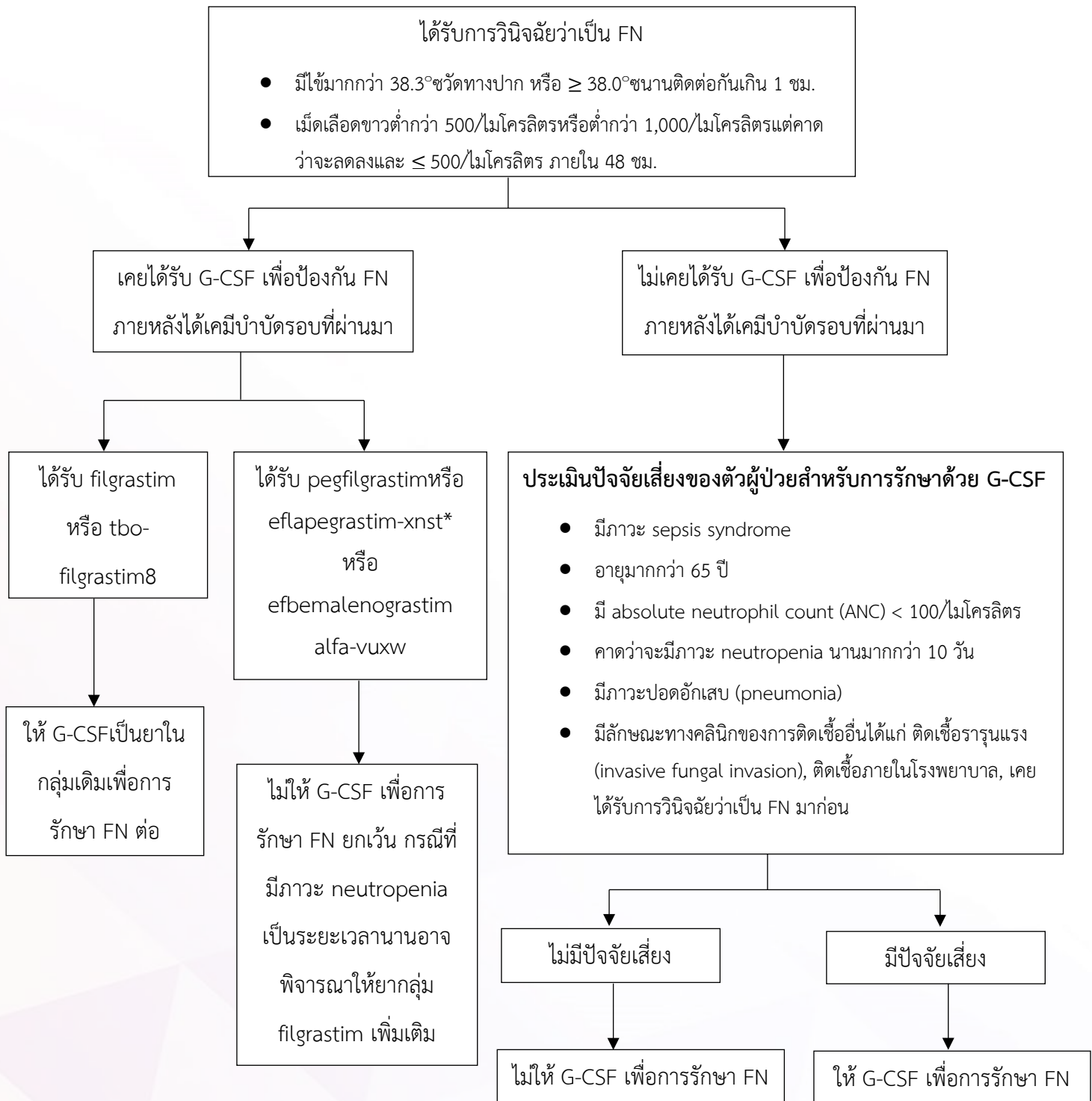


แผนภูมิที่ 2. แนวทางการให้ยากลุ่ม Granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF) ในการป้องกันการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile neutropenia, FN) สำหรับมะเร็งรังไข่ สำหรับการให้เคมีบำบัดในรอบถัดไป





แผนภูมิที่ 3. แนวทางการให้ยาในกลุ่ม Granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF) ในการรักษาเมื่อเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile neutropenia, FN) สำหรับมะเร็งรังไข่





เอกสารอ้างอิง

1. Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE) [Internet]. National Cancer Institute. 2017 Available from: <http://ctep.cancer.gov>. Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE) [Internet]. National Cancer Institute. 2017 Available from: <http://ctep.cancer.gov>.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56-93.
3. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47:8-32.
4. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2015;33:3199-212.
5. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27:v111-v8.
6. Hematopoietic Growth Factors: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 3.2024 Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf.
7. Timmer-Bonte JN, Adang EM, Smit HJ, Biesma B, Wilschut FA, Bootsma GP, et al. Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibiotics in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2991-7.
8. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23:1178-84.
9. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:3158-67.
10. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011;11:404.
11. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:Cd003189.
12. Wang L, Baser O, Kutikova L, Page JH, Barron R. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2015;23:3131-40.
13. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med* 2013;368:1131-9.
14. Verschraegen CF, Sittisomwong T, Kudelka AP, Guedes E, Steger M, Nelson-Taylor T, et al. Docetaxel for patients with paclitaxel-resistant Mullerian carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:2733-9.
15. Swisher EM, Mutch DG, Rader JS, Elbendary A, Herzog TJ. Topotecan in platinum- and paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;66:480-6.
16. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1427-31.
17. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:247-56.



18. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16:1287-93.
19. 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;23:6549-55.
20. 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;96:1682-91.
21. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Herr H, et al. Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathologic stage II germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1995;13:2700-4.
22. Cullen MH, Billingham LJ, Gaunt CH, Steven NM. Rational selection of patients for antibacterial prophylaxis after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4821-8.
23. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;Cd003039.
24. Funes C, Garcia-Candel F, Majado MJ, Gonzalez-Garcia C, Bas A, Salido E, et al. Splenic rupture in a plasma cell leukemia, mobilized with G-CSF for autologous stem cell transplant. *J Clin Apher* 2010;25:223-5.
25. O'Malley DP, Whalen M, Banks PM. Spontaneous splenic rupture with fatal outcome following G-CSF administration for myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 2003;73:294-5.
26. Veerappan R, Morrison M, Williams S, Variakojis D. Splenic rupture in a patient with plasma cell myeloma following G-CSF/GM-CSF administration for stem cell transplantation and review of the literature. *Bone Marr Transplant* 2007;40:361-4.
27. Andersen MD, Kamper P, d'Amore A, Clausen M, Bentzen H, d'Amore F. The incidence of bleomycin induced lung toxicity is increased in Hodgkin lymphoma patients over 45 years exposed to granulocyte-colony stimulating growth factor (dagger). *Leuk Lymphoma* 2018:1-7.
28. Lyman GH, Yau L, Nakov R, Krendyukov A. Overall survival and risk of second malignancies with cancer chemotherapy and G-CSF support. *Ann Oncol* 2018;29:1903-10.



ผลข้างเคียงคลื่นไส้อาเจียน (nausea and vomiting)

อาการคลื่นไส้อาเจียนเป็นอาการที่สำคัญและพบได้บ่อยในการรักษาด้วยยาต้านมะเร็ง เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยกังวลและกลัวการมารับการรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการรักษาด้วยยาแบ่งเป็นหลายชนิด ได้แก่^(1,2)

1. ระยะเวลาเฉียบพลัน (acute emesis) มักเริ่มเกิดภายใน 1-2 ชม. และรุนแรงมากขึ้นสูงสุดในเวลา 4-6 ชม. หลังการรักษา

2. ระยะเวลาล่าช้า (delayed emesis) จะเกิดขึ้นหลังจาก 24 ชม. ภายหลังจากได้รับการรักษาด้วยยา

3. ระยะเวลาที่เกิดก่อนมารับยา (anticipatory emesis) ผู้ป่วยมักมีประสบการณ์ไม่ดี มีอาการคลื่นไส้อาเจียนมากจากการได้รับยาครั้งก่อนหรือวิตกกังวลมากก่อนมารับยามักมีอาการคลื่นไส้มากกว่าอาเจียน อาจจำเป็นต้องได้รับยากลุ่มคลายกังวลร่วมด้วย

4. ระยะเวลาที่เกิดกะทันหันระหว่างการรักษา (breakthrough emesis) เป็นอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดขึ้นแม้ได้รับยาต้านอาเจียนอย่างเหมาะสมแล้ว ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมด้วยยากลุ่มที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างจากเดิม

5. กลุ่มที่ต่อต้านการรักษาด้วยยาต้านอาเจียน (refractory emesis) เกิดจากการรักษาด้วยยาต้านอาเจียนกลุ่มต่าง ๆ โดยเฉพาะในการรักษาภาวะ breakthrough emesis แล้วไม่ได้ผลจำเป็นต้องเลือกใช้ยาในกลุ่มที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากเดิมและ/หรือให้ยาในขนาดที่สูงขึ้น

แนวทางการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยามีวัตถุประสงค์ คือ ให้ยาต้านอาเจียนตามแนวทางมาตรฐานเพื่อป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนอย่างสมบูรณ์ (complete prevention) ปัจจุบันได้มีการแบ่งระดับความรุนแรงตามความถี่ของการอาเจียนที่เกิดจากยาที่ใช้ในการรักษามะเร็งทั้งแบบชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดและชนิดรับประทาน ดังตารางที่ 1 และ 2⁽²⁾ การให้ยาต้านอาเจียนที่มีดัชนีการรักษาส่ง (high therapeutic index) ได้แก่ type 3 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) receptor antagonists, neurokinin-1 receptor (NK1R) antagonists, glucocorticoids (โดยเฉพาะ dexamethasone) และ olanzapine ซึ่งเป็นยากลุ่ม antipsychotic^(1,2) ยาเหล่านี้เมื่อใช้ร่วมกันจะมีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยารักษามะเร็งทั้งระยะเฉียบพลันและระยะล่าช้า มีคำแนะนำตาม National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนโดยใช้ยาต้านอาเจียนแบ่งตามระดับความรุนแรงตามความถี่ของการอาเจียนสำหรับยาที่ได้รับทางหลอดเลือดและรับประทาน ดังตารางที่ 3-6⁽²⁾ ผู้ป่วยที่ยังคงมีอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังจากได้รับยาต้านอาเจียนอย่างเหมาะสมแล้ว breakthrough emesis ควรได้รับการประเมินก่อนการรักษาถึงภาวะอื่นที่อาจก่อให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน เช่น มะเร็งระยะแพร่กระจายไปที่สมอง (brain metastasis) ภาวะลำไส้อุดตัน (bowel obstruction) หรือมีภาวะไม่สมดุลของเกลือแร่ (electrolyte imbalance) ก่อนเลือกพิจารณาให้ยาในกลุ่มที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างจากยากลุ่มเดิมที่ได้รับไปแล้ว ยกตัวอย่างเช่น ผู้ที่ได้รับยาต้านอาเจียนตามทางเลือกที่ 3 ในผู้ป่วยที่ได้รับยารักษามะเร็งที่มีระดับ



ความรุนแรงสูงตามตาราง ที่ 2 อาจให้ยา olanzapine เพิ่มเติมได้ หรือพิจารณาเลือกยาในกลุ่มอื่น ๆ ตาม ตารางที่ 7⁽²⁾ โดยแนะนำให้ยาต่อเนื่องจนหายจากอาการคลื่นไส้ อาเจียนและพิจารณาปรับระดับเพิ่มการให้ยา ต้านอาเจียนในการรับยารักษามะเร็งในครั้งถัดไป

ตารางที่ 1. ความถี่ของการอาเจียนจากยารักษามะเร็งรังไข่ที่ให้ทางหลอดเลือด

ความถี่การอาเจียน	ยาเคมีบำบัด
ระดับสูง มากกว่าร้อยละ 90	Carboplatin AUC \geq 4, Cisplatin, Cyclophosphamide $>$ 1,500 mg/m ² , Doxorubicin \geq 60 mg/m ² , Ifosfamide \geq 2 g/m ² per dose
ระดับปานกลาง มากกว่าร้อยละ 30 ถึง 90	Carboplatin AUC $<$ 4, Cyclophosphamide \leq 1,500 mg/m ² , Doxorubicin $<$ 60 mg/m ² , Ifosfamide $<$ 2 g/m ² per dose, Irinotecan, Methotrexate \geq 250 mg/m ² , Oxaliplatin, Trabectedin
ระดับต่ำ ร้อยละ 10 ถึง 30	Docetaxel, Doxorubicin (liposomal), Etoposide, 5-Fluorouracil (5-FU), Gemcitabine, Methotrexate $>$ 50 mg/m ² - $<$ 250 mg/m ² , Paclitaxel, Paclitaxel-albumin, Pemetrexed, Topotecan
ระดับต่ำมาก ต่ำกว่าร้อยละ 10	Bevacizumab, Bleomycin, Methotrexate \leq 50 mg/m ² , Pembrolizumab, Vincristine, Vinorelbine

ตารางที่ 2. ความถี่ของการอาเจียนจากยารักษามะเร็งรังไข่ให้ทางการรับประทาน

ความถี่การอาเจียน	ยาเคมีบำบัด
ระดับปานกลางถึงสูง มากกว่าเท่ากับร้อยละ 30 จำเป็นต้องได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนในวันที่ได้รับยา	Cyclophosphamide \geq 100 mg/m ² /day
ระดับปานกลางถึงสูง มากกว่าเท่ากับร้อยละ 30 ควรได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียน ตามต้องการ (PRN) ในวันที่ได้รับยา	Etoposide, Niraparib, Olaparib, Rucaparib
ระดับต่ำ ต่ำกว่าร้อยละ 30	Anastrozole, Capecitabine, Cyclophosphamide $<$ 100 mg/m ² /day, Letrozole, Megestrol, Melphalan, Methotrexate, Pazopanib, Tamoxifen



ตารางที่ 3. ยาต้านอาเจียนสำหรับยารักษามะเร็งรังไข่ที่ให้ทางหลอดเลือดที่มีความถี่การอาเจียนระดับสูง

วันที่ 1	วันที่ 2-4
<p>ทางเลือกที่ 1 (แนะนำ)</p> <p>1) Olanzapine 5 – 10 mg รับประทานวันละครั้ง</p> <p>2) NK1 receptor antagonist (เลือก 1 ตัว)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aprepitant 125 mg รับประทานวันละครั้ง ▪ Aprepitant injectable emulsion 130 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง ▪ Fosaprepitant 150 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง ▪ Netupitant 300 mg/ palonosetron 0.5 mg รับประทานวันละครั้ง ▪ Fosnetupitant 235 mg/ palonosetron 0.25 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง ▪ Rolapitant 180 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง <p>3) 5-HT₃ receptor antagonist (เลือก 1 ตัว)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolasetron 100 mg รับประทานวันละครั้ง ▪ Granisetron 10 gm ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือ 2 mg รับประทานหรือ 0.01 mg/kg (ไม่เกิน 1 mg) ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง หรือ 3.1 mg/24 ชม. ผ่านแปะบริเวณผิวหนัง 24-48 ชม. ก่อนเริ่มให้ยาครั้งแรก ▪ Ondansetron 16-24 mg รับประทานวันละครั้ง, หรือ 8-16 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง ▪ Palonosetron 0.25 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง <p>4) Dexamethasone 12 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง</p>	<p>ทางเลือกที่ 1 (แนะนำ)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Olanzapine 5-10 mg รับประทานวันละครั้ง ก่อนนอน ▪ Aprepitant 80 mg รับประทานวันละครั้ง (วันที่ 2-3 หากได้รับ aprepitant ในวันที่ 1) ▪ Dexamethasone 8 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง
<p>ทางเลือกที่ 2</p> <p>1) Olanzapine 5 – 10 mg รับประทานวันละครั้ง</p> <p>2) Palonosetron 0.25 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง</p> <p>3) Dexamethasone 12 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง</p>	<p>ทางเลือกที่ 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Olanzapine 5-10 mg รับประทานวันละครั้ง ก่อนนอน
<p>ทางเลือกที่ 3</p> <p>1) NK1 receptor antagonist (เลือก 1 ตัว)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aprepitant 125 mg รับประทานวันละครั้ง ▪ Aprepitant injectable emulsion 130 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง 	<p>ทางเลือกที่ 3</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aprepitant 80 mg รับประทานวันละครั้ง (วันที่ 2-3 หากได้รับ aprepitant ในวันที่ 1)



<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fosaprepitant 150 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง ▪ Netupitant 300 mg/ palonosetron 0.5 mg รับประทานวันละครั้ง ▪ Fosnetupitant 235 mg/ palonosetron 0.25 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง ▪ Rolapitant 180 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง <p>2) 5-HT3 receptor antagonist (เลือก 1 ตัว)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolasetron 100 mg รับประทานวันละครั้ง ▪ Granisetron 10 gm ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง หรือ 2 mg รับประทาน หรือ 0.01 mg/kg (ไม่เกิน 1 mg) ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง หรือ 3.1 mg/24 ชม. แผ่นแปะบริเวณผิวหนัง 24-48 ชม. ก่อนเริ่มให้ยาครั้งแรก ▪ Ondansetron 16-24 mg รับประทานวันละครั้ง, หรือ 8-16 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง ▪ Palonosetron 0.25 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง <p>3) Dexamethasone 12 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dexamethasone 8 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง
--	--

ตารางที่ 4. ยาต้านอาเจียนสำหรับยารักษามะเร็งรังไข่ที่ให้ทางหลอดเลือดที่มีความถี่การอาเจียนระดับปานกลาง

วันที่ 1	วันที่ 2-3
<p>ทางเลือกที่ 1</p> <p>1) 5-HT3 receptor antagonist (เลือก 1 ตัว)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolasetron 100 mg รับประทานวันละครั้ง ▪ Granisetron 10 gm ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (แนะนำ) หรือ 2 mg รับประทานหรือ 0.01 mg/kg (ไม่เกิน 1 mg) ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง หรือ 3.1 mg/24 ชม. แผ่นแปะบริเวณผิวหนัง 24-48 ชม. ก่อนเริ่มให้ยาครั้งแรก ▪ Ondansetron 16-24 mg รับประทานวันละครั้ง, หรือ 8-16 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง ▪ Palonosetron 0.25 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง (แนะนำ) <p>2) Dexamethasone 12 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง</p>	<p>ทางเลือกที่ 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dexamethasone 8 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง หรือ ▪ 5-HT3 receptor antagonist (เลือก 1 ตัว) <ul style="list-style-type: none"> - Granisetron 1-2 mg (total dose) รับประทานต่อวันหรือ 0.01 mg/kg (ไม่เกิน 1 mg) ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง - Ondansetron 8 mg รับประทานวันละสองครั้ง, หรือ 8-16 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง - Dolasetron 100 mg รับประทานวันละครั้ง



<p>ทางเลือกที่ 2</p> <ol style="list-style-type: none">1) Olanzapine 5 – 10 mg รับประทานวันละครั้ง2) Palonosetron 0.25 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง3) Dexamethasone 12 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง	<p>ทางเลือกที่ 2</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Olanzapine 5-10 mg รับประทานวันละครั้ง ก่อนนอน
<p>ทางเลือกที่ 3</p> <ol style="list-style-type: none">1) NK1 receptor antagonist (เลือก 1 ตัว)<ul style="list-style-type: none">▪ Aprepitant 125 mg รับประทานวันละครั้ง▪ Aprepitant injectable emulsion 130 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง▪ Fosaprepitant 150 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำวันละครั้ง▪ Netupitant 300 mg/ palonosetron 0.5 mg รับประทานวันละครั้ง▪ Fosnetupitant 235 mg/ palonosetron 0.25 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง▪ Rolapitant 180 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง2) 5-HT3 receptor antagonist (เลือก 1 ตัว)<ul style="list-style-type: none">▪ Dolasetron 100 mg รับประทานวันละครั้ง▪ Granisetron 10 gm ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง หรือ 2 mg รับประทานหรือ 0.01 mg/kg (ไม่เกิน 1 mg) ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง หรือ 3.1 mg/24 ชม. แผ่นแปะบริเวณผิวหนัง 24-48 ชม. ก่อนเริ่มให้ยาครั้งแรก▪ Ondansetron 16-24 mg รับประทานวันละครั้ง, หรือ 8-16 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง▪ Palonosetron 0.25 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง3) Dexamethasone 12 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง	<p>ทางเลือกที่ 3</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Aprepitant 80 mg รับประทานวันละครั้ง (วันที่ 2-3 หากได้รับ apprepitant ในวันที่ 1)▪ Dexamethasone 8 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง



ตารางที่ 5. ยาต้านอาเจียนสำหรับยารักษามะเร็งรังไข่ที่ให้ทางหลอดเลือดที่มีความถี่การอาเจียนระดับต่ำและต่ำมาก

ความถี่การอาเจียน	วันที่ 1
ระดับต่ำ	<p>เริ่มก่อนให้ยาและสามารถให้ซ้ำในสูตรที่ให้ติดกันหลายวัน</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dexamethasone 8-12 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง หรือ ▪ Metoclopramide 10-20 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง หรือ ▪ Prochlorperazine 10 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง หรือ ▪ 5-HT₃ receptor antagonist (เลือก 1 ตัว) <ul style="list-style-type: none"> - Dolasetron 100 mg รับประทานวันละครั้ง - Granisetron 1-2 mg (total dose) รับประทานวันละครั้ง - Ondansetron 8-16 mg รับประทานวันละครั้ง
ระดับต่ำมาก	ไม่จำเป็นต้องให้ยาป้องกันเป็นประจำ

ตารางที่ 6. ยาต้านอาเจียนสำหรับยารักษามะเร็งรังไข่ที่ให้ทางรับประทานตามระดับความถี่การอาเจียน

ความถี่การอาเจียน	วันที่ 1
ระดับปานกลางถึงสูง	<p>เริ่มก่อนรับประทานยาและสามารถให้ซ้ำในสูตรที่ให้ติดกันหลายวัน</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-HT₃ receptor antagonist (เลือก 1 ตัว) <ul style="list-style-type: none"> - Dolasetron 100 mg รับประทานวันละครั้ง - Granisetron 1-2 mg (total dose) รับประทานวันละครั้ง หรือ 3.1 mg/24 ชม. แผ่นแปะบริเวณผิวหนัง ทุก 7 วัน - Ondansetron 8-16 mg รับประทานวันละครั้ง
ระดับต่ำ	<p>เริ่มก่อนรับประทานยาและสามารถให้ซ้ำในสูตรที่ให้ติดกันหลายวัน</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metoclopramide 10-20 mg รับประทานและให้ทุก 6 ชม. prn หลังจากนั้น หรือ ▪ Prochlorperazine 10 mg รับประทานและให้ทุก 6 ชม. prn หลังจากนั้น แต่ไม่เกิน 40 mg ต่อวัน หรือ ▪ 5-HT₃ receptor antagonist (เลือก 1 ตัว) <ul style="list-style-type: none"> - Dolasetron 100 mg รับประทานวันละครั้ง prn - Granisetron 1-2 mg (total dose) รับประทานวันละครั้ง prn - Ondansetron 8-16 mg รับประทานวันละครั้ง prn



ตารางที่ 7. ยาต้านอาเจียนสำหรับอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดกะทันหันระหว่างการรักษา (breakthrough emesis)

ยาต้านอาเจียน
Atypical antipsychotic ○ Olanzapine 5-10 mg รับประทานวันละครั้ง (แนะนำ)
Benzodiazepine ○ Lorazepam 0.5-2 mg รับประทาน/อมใต้ลิ้น/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ทุก 6 ชม.
Cannabinoid ○ Dronabinoid capsules 5-10 mg หรือ dronabinol solution 2.1-4.2 mg/m ² รับประทาน 3-4 ครั้งต่อวัน
Dopamine receptor antagonist ○ Haloperidol 0.5-2 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ทุก 4-6 ชม. ○ Metoclopramide 10-20 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ทุก 4-6 ชม. ○ Scopolamine 1.5 mg แผ่นแปะผิวหนัง ทุก 72 ชม.
Phenothiazine ○ Prochlorperazine 25 mg เหน็บทวาร ทุก 12 ชม. หรือ 10 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ทุก 6 ชม. ○ Promethazine 25 mg เหน็บทวาร ทุก 6 ชม. หรือ 12.5-25 mg รับประทาน ทุก 4-6 ชม.
5-HT ₃ receptor antagonist (เลือก 1 ตัว) ○ Dolasetron 100 mg รับประทานวันละครั้ง ○ Granisetron 1-2 mg (total dose) รับประทานวันละครั้ง หรือ 0.01 mg/kg (ไม่เกิน 1 mg) ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง หรือ 3.1 mg/24 ชม. แผ่นแปะบริเวณผิวหนัง ทุก 7 วัน ○ Ondansetron 8-16 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ทุก 8-12 ชม. (ไม่เกิน 16-24 mg ต่อวัน)
Corticosteroid ○ Dexamethasone 12 mg รับประทาน/ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันละครั้ง

mg; milligram, g; gram, m²; meter square

เอกสารอ้างอิง

- Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2020;38(24):2782-97.
- Antiemesis: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2024. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf Antiemesis



ผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Drug reactions)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (drug reaction) เป็นผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้จากการได้รับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ (intravenous) อาจเกิดขึ้นทั้งในขณะที่ให้ยาหรือหลังจากให้ยาเคมีบำบัดไปแล้วหลายวัน^(1,2) อาการไม่พึงประสงค์พบได้ในยาหลายชนิดที่ใช้รักษามะเร็งรังไข่ ส่วนใหญ่อาการที่พบบ่อยไม่ค่อยรุนแรง⁽³⁾ อย่างไรก็ตามอาจพบอาการรุนแรงและรุนแรงถึงเสียชีวิตได้ซึ่งเกิดจากการแพ้ยาที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน (allergy) หรือ hypersensitivity^(4,5)

แบ่งอาการของ drug reaction ตามระดับความรุนแรง ดังนี้

1. ระดับรุนแรงต่ำ หรือ mild infusion reaction มีอาการ ร้อนวูบวบ (hot flushing) ผื่น ไข้ แดงหน้าอก ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย ปวดหลัง หรือมีอาการหนาวสั่น ส่วนใหญ่เกิดจากตัวทำละลายของยา กลุ่ม taxane (paclitaxel, docetaxel) หรือ chemophor ซึ่งเป็นตัวทำละลายของยา paclitaxel นอกจากนี้ยังเกิดอาการแพ้ยาลักษณะนี้ได้ ในยา liposomal doxorubicin หรือยา กลุ่ม platinum (carboplatin, cisplatin) โดยมักพบในการได้รับยาครั้งแรก อาการมักดีขึ้นเร็วหลังจากหยุดยาหรือให้ยาแก้แพ้ กลุ่ม H1 blockers (diphenhydramine, hydroxyzine)^(3,6)

2. ระดับรุนแรงมาก (severe allergic reaction) และระดับรุนแรงมากมีโอกาสเสียชีวิต (life-threatening allergic reaction หรือ anaphylaxis) เกิดจากภาวะภูมิคุ้มกัน มีอาการแสดงดังนี้ ผื่น บวม หายใจตื้นถี่จากภาวะหลอดลมตีบ (bronchospasm) เป็นลมหมดสติ (syncope) เจ็บหน้าอก หัวใจเต้นเร็ว ผื่นคันลมพิษ (generalized hive/itching) ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลงมากจำเป็นต้องได้รับการรักษา คลื่นไส้ อาเจียน หนาวสั่น บางครั้งอาจมีความรู้สึกอึดอัดเหมือนกำลังจะตาย (feeling of impending doom) อาการเหล่านี้อาจเกิดขึ้นเมื่อหยุดยาเคมีบำบัด และ/หรือเมื่อให้ยาแก้แพ้ร่วม มักพบอาการแพ้ลักษณะนี้ในยา กลุ่ม platinum (carboplatin, cisplatin, oxaliplatin)⁽⁷⁾ ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะ hypersensitivity^(8,9) ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่มีการกลับมาใช้ยาเดิมซ้ำ (re-exposure or re-introduction) หลังจากจบการรักษาด้วยยาชุดแรก และมีช่วงเว้นระยะของการที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว 2) ผู้ที่มีประวัติแพ้ยามาก่อน 3) ผู้ที่ได้รับยาทางหลอดเลือดดำมีโอกาสแพ้มากกว่าผู้ที่ได้รับยาทางช่องท้อง (intraperitoneal) สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการแพ้รุนแรงมากมี โอกาสเสียชีวิตหรือ anaphylaxis มักจะมีอาการแพ้ที่เกิดขึ้นเร็วและรุนแรง มีผื่นลมพิษทั่ว ๆ มีอาการหายใจลำบาก (respiratory compromise) และความดันโลหิตต่ำมาก (severe hypotension)^(3,4)



การดูแลรักษา^(3,10,11)

1. หยุดให้ยาทันที ยกเว้น กรณีของการให้ยากลับ platinum ครั้งแรกและมีอาการรุนแรงระดับต่ำ อาจพิจารณาลดอัตราการให้ยาให้ช้าลง ร่วมกับการให้ยาแก้แพ้กลุ่ม H1 blocker
2. ประเมินระดับความรุนแรงของอาการและชนิดของยาที่ให้
 - 2.1 หากมีอาการแพ้ระดับรุนแรงต่ำให้ยาแก้แพ้กลุ่ม H1 blocker อย่างไรก็ดีตามหากผู้ป่วยมีอาการไม่ดีขึ้นเร็วหลังจากให้การรักษาทันที โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงระดับต่ำหลังจากได้ยากลับ platinum มากกว่า 1 ครั้ง อาจพิจารณาให้ยากลับ H2 blocker และ corticosteroid ร่วมด้วย
 - 2.2 หากมีอาการแพ้ระดับรุนแรงมากให้ยาแก้แพ้ H1 blocker ร่วมกับยาแก้แพ้ H2 blocker (cimetidine, famotidine) และ corticosteroids นอกจากนี้ควรให้การรักษาด้วยออกซิเจน ยาพ่นขยายหลอดลมและ saline bolus เข้าทางหลอดเลือดดำโดยเฉพาะการแพ้ยารุนแรงที่เกิดจากยากลับ platinum สำหรับการให้ยา epinephrine เข้ากล้ามเนื้อ ขนาด 0.3 มิลลิกรัม (จากปริมาณ 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิกรัม, EpiPen) จะพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิต systolic blood pressure น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท

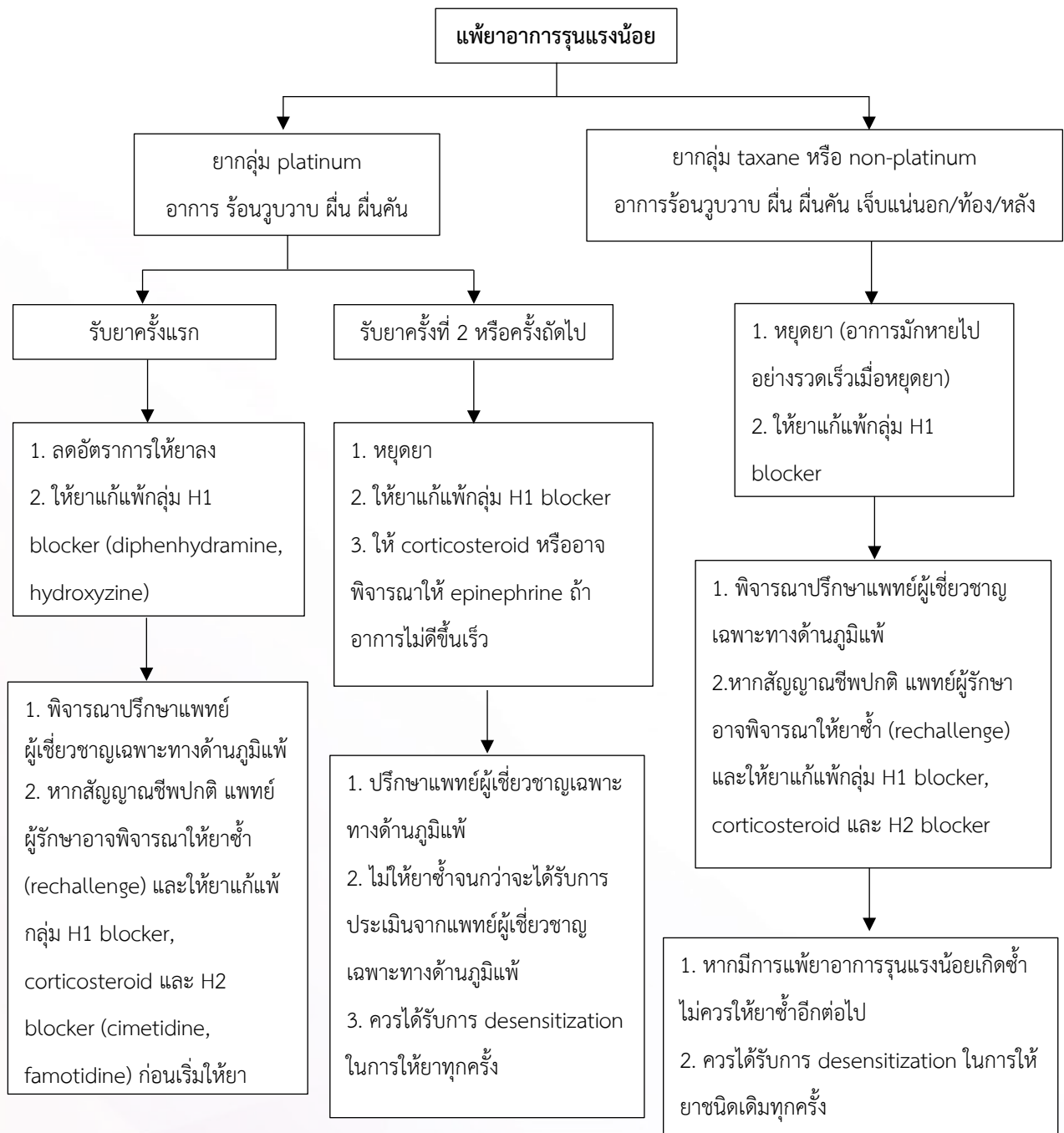
การให้ยาซ้ำ (rechallenge) และการ desensitization

ขึ้นกับจำนวนครั้งของการได้รับยาและระดับความรุนแรงที่เกิดขึ้น กรณีที่มีอาการแพ้ระดับรุนแรงต่ำจากการได้รับยากลับ platinum และ non-platinum แม้อาการดีขึ้นหลังการรักษาเบื้องต้นด้วยการหยุดยาและให้ยาแก้แพ้ อย่างไรก็ตามอาจเกิดอาการแพ้ระดับรุนแรงได้หากให้ยาซ้ำแม้ในอัตราที่ช้าลง⁽³⁾ ดังนั้นจึงควรพิจารณาปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านภูมิแพ้เพื่อทำการประเมินก่อนการให้ยาครั้งถัดไป ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการแพ้รุนแรงระดับต่ำครั้งแรกจากการได้รับยากลับ platinum และ non-platinum แล้วมีอาการแพ้ที่หลังจากได้รับการรักษาเบื้องต้นแล้ว หากทางทีมที่ให้การดูแลและผู้ป่วยเข้าใจถึงสถานการณ์ดังกล่าว มีอุปกรณ์ช่วยชีวิต และสถานที่พร้อมสำหรับการดูแลหากเกิดเหตุฉุกเฉินสัญญาณชีพไม่คงที่จากการแพ้ยา อาจพิจารณาให้ยาชนิดเดิมซ้ำภายใต้การดูแลของทีมแพทย์และพยาบาลอย่างใกล้ชิด โดยให้ยากลับ H1 และ H2 blocker ร่วมกับ corticosteroid ก่อนเริ่มให้ยาด้วยอัตราช้า ๆ ก่อน แล้วค่อยปรับเพิ่มเมื่อผู้ป่วยไม่มีอาการแพ้ซ้ำ⁽¹²⁻¹⁴⁾ แต่หากเกิดการแพ้ซ้ำแม้เป็นอาการแพ้รุนแรงระดับต่ำเช่นเดิมก็ไม่ควรให้ยาซ้ำอีก แต่ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านภูมิแพ้เพื่อวางแผนและพิจารณาการ desensitization ก่อนให้ยาทุกครั้ง

สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ระดับรุนแรง ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านภูมิแพ้ไม่ควรให้ยาซ้ำจนกว่าจะได้รับการประเมินจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านภูมิแพ้ และหากต้องการให้ยากลับเดิม ควรพิจารณาการทำ desensitization ในการให้ยาทุกครั้งภายใต้การดูแลโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ^(3,15,16)

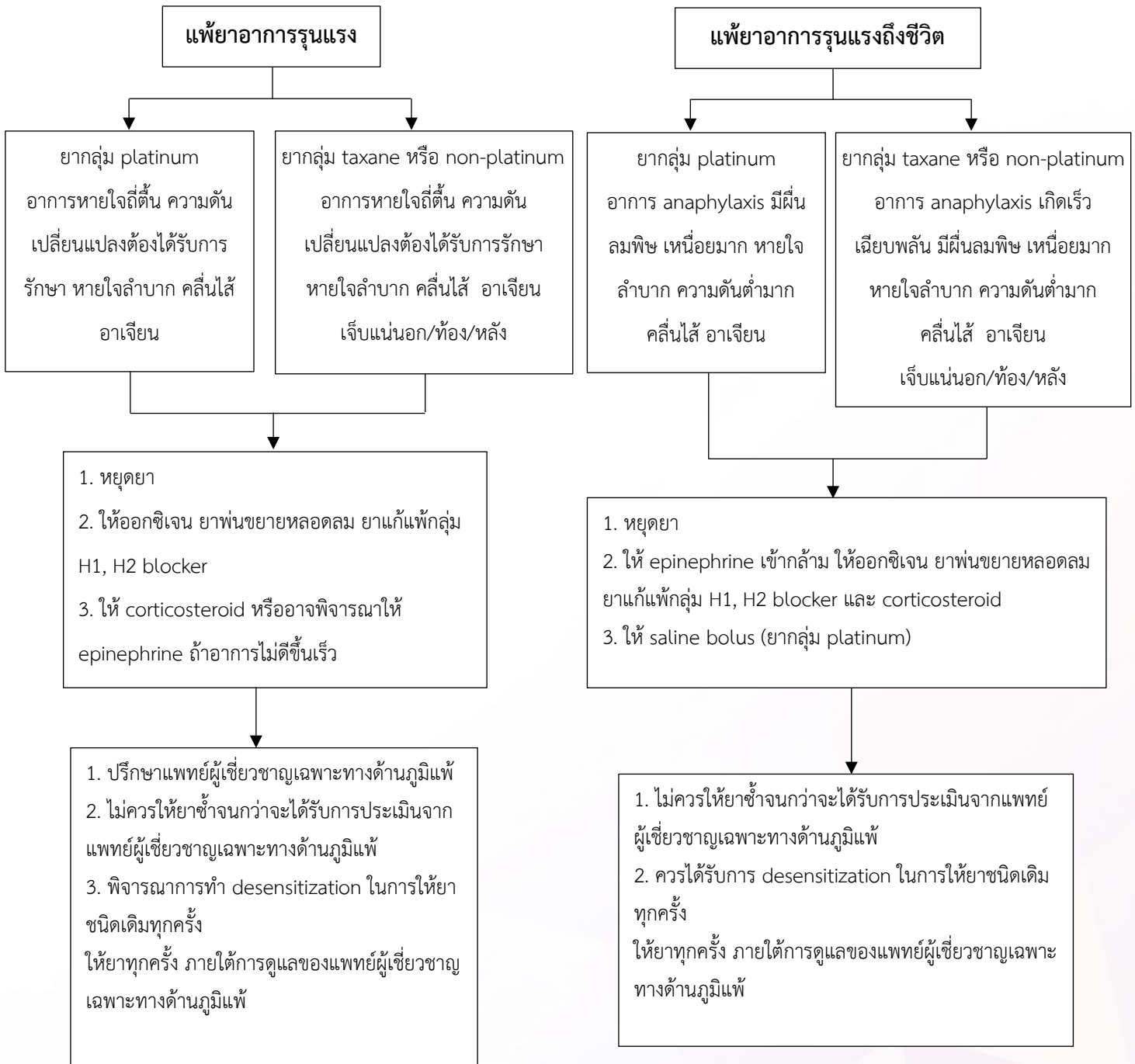


แผนภูมิที่ 1. ผลข้างเคียงจากการแพ้ยา (Drug reactions)





แผนภูมิที่ 2. ผลข้างเคียงจากการแพ้ยา (Drug reactions)





เอกสารอ้างอิง

1. Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, Lemieux J, Masse MS, Almanric K, et al. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: cepto review and clinical recommendations. *Curr Oncol* 2014;21(4):e630-41.
2. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3 Suppl):S67-73.
3. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12(5):601-9.
4. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):391-7.
5. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1141.
6. Gabizon AA. Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. *Cancer Invest* 2001;19(4):424-36.
7. Navo M, Kunthur A, Badell ML, Coffey LW, 2nd, Markman M, Brown J, et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):608-13.
8. Jerzak KJ, Deghan Manshadi S, Ng P, Maganti M, McCuaig JM, Bulter M, et al. Prevention of carboplatin-induced hypersensitivity reactions in women with ovarian cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24(2):83-90.
9. Tai YH, Tai YJ, Hsu HC, Lee SP, Chen YY, Chiang YC, et al. Risk Factors of Hypersensitivity to Carboplatin in Patients with Gynecologic Malignancies. *Front Pharmacol* 2017;8:800.
10. Simons FE, Arduso LR, Bilò MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. 2012 Update: World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(4):389-99.
11. Simons FE, Arduso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4(2):13-37.
12. Mach CM, Lapp EA, Weddle KJ, Hunter RJ, Burns KA, Parker C, et al. adjunct histamine blockers as premedications to prevent carboplatin hypersensitivity reactions. *Pharmacotherapy* 2016;36(5):482-7.
13. Koul A, Forsland EL, Bjurberg M. Prophylactic 3-hour graduated infusion schedule minimizes risk of carboplatin hypersensitivity reactions - A prospective study. *Gynecol Oncol* 2018;148(2):363-7.
14. Pasternak AL, Link NA, Richardson CM, Rose PG. Effect of prophylactic extended-infusion carboplatin on incidence of hypersensitivity reactions in patients with Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Carcinomas. *Pharmacotherapy*. 2016;36(7):723-30.
15. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6- h 12- step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;95(2):370-6.
16. Markman M, Hsieh F, Zanotti K, Webster K, Peterson G, Kulp B, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions: carboplatin-hypersensitivity reactions. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130(1):25-8.



ผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดแต่ละชนิดที่พบบ่อย

Toxicity Drugs	Hematologic toxicity	Genitourinary toxicity	Cardiotoxicity	Gastrointestinal toxicity	Hepatotoxicity	Pulmonary toxicity	Neurotoxicity	Dermatologic toxicity	Extravasation	Other
- Paclitaxel	myelosuppression (neutropenia)	-	arrhythmia, bradycardia	mild NV, mucositis or diarrhea	-	-	peripheral neuropathy	alopecia, onycholysis	vesicant	arthralgia
- Docetaxel	myelosuppression (neutropenia, anemia)	fluid retention	-	mild e NV, mucositis or diarrhea	-	-	peripheral neuropathy	alopecia, maculopapular rash, onycholysis	vesicant	arthralgia
- Vincristine	mild suppression	retention urine	-	mild NV, constipation, bowel ileus	-	-	peripheral neuropathy, ataxia, distal paresthesia, ANS dysfunction	alopecia, photosensitivity	vesicant	-
- Vinorelbine	myelosuppression (neutropenia)	-	-	constipation, bowel ileus	-	-	mild neurotoxicity	alopecia	-	-
- Etoposide	myelosuppression (pancytopenia)	-	MI, CHF	mild NV, stomatitis, diarrhea, metallic taste	hepatotoxic (high dose)	-	peripheral neuropathy	alopecia, rash, Steven Johnson syndrome, radiation recall skin reaction	irritant	secondary cancer
- Topotecan	myelosuppression (neutropenia)	microscopic hematuria	-	mild NV, stomatitis	-	-	-	alopecia	irritant	fatigue, fever, arthralgia
- Irinotecan	myelosuppression (neutropenia)	-	-	mod. NV, early and late diarrhea	-	-	-	alopecia	-	-
- Cyclophosphamide	myelosuppression (neutropenia, thrombocytopenia (high dose))	hemorrhagic cystitis	thromboembolism, CHF	mod. NV (dose related)	-	pulmonary fibrosis	-	hyperpigmentation	neutral	alopecia
- Ifosfamide	myelosuppression (neutropenia)	hemorrhagic cystitis, proximal tubule necrosis, SIADH	thromboembolism	high NV	-	pulmonary fibrosis	Drowsiness, agitate	-	-	alopecia, infertility, secondary cancer
- Cisplatin	myelosuppression (neutropenia, thrombocytopenia)	proximal tubule necrosis	-	high NV	transient transaminitis (rare)	-	peripheral neuropathy, ototoxicity (tinnitus, high- frequency hearing loss),	-	irritant	alopecia



Toxicity Drugs	Hematologic toxicity	Genitourinary toxicity	Cardiotoxicity	Gastrointestinal toxicity	Hepatotoxicity	Pulmonary toxicity	Neurotoxicity	Dermatologic toxicity	Extravasation	Other
-Carboplatin	myelosuppression (thrombocytopenia, neutropenia, anemia)	Nephrotoxicity	-	mod. -high NV, diarrhea, mucositis	Hepatotoxicity (high dose)	pneumonitis (high dose)	peripheral neuropathy, ototoxicity	-	irritant	alopecia
- Oxaliplatin	myelosuppression (neutropenia, thrombocytopenia, anemia)	-	-	Mod. NV, diarrhea, mucositis	-	-	peripheral neuropath, paresthesia/d ysesthesia	alopecia	-	-
-Doxorubicin	myelosuppression (leukopenia)	reddish urine	arrythmia, dilated cardiomyo pathy (dose related)	mod. - high NV, anorexia, stomatitis, diarrhea	-	-	-	alopecia, photosensitivity, radiation recall reaction	vesicant	-
- Pegelated liposomal doxorubicin	myelosuppression (leukopenia)	reddish urine	cardiomyopat hy, tachycardia, CHF (rare)	mild NV, mucositis, diarrhea	-	-	neuritis, retinitis	alopecia, PPE, photosensitivity	vesicant	-
- Bleomycin	mild suppression	-	chest pain, MI, Raynaud's phenomenon	mild NV	mild hepatotoxici ty	interstitial pneumoniti s (dose related)	-	alopecia, hyperpigmentati on	neutral	-
- Gemcitabine	myelosuppression (thrombocytopenia, neutropenia, anemia)	-	-	mild NV, diarrhea, mucositis	transient transaminitis	-	mild paresthesia	alopecia, macular, erythematous, pruritic	neutral	flu-like symptoms, fatigue, conjunctivitis
- 5-FU	myelosuppression (neutropenia, thrombocytopenia)	-	angina, MI, arrhythmia, pericarditis	mild NV, diarrhea, mucositis, metallic taste	-	-	acute cerebellar syndrome (rare)	alopecia, photosensitivity, dermatitis, dry skin, PPE	irritant	ocular toxicity
- Bevacizumab	bleeding risk	proteinuria	HT	bowel perforation, taste changes	-	-	headache	impair wound healing, dryness of skin	neutral	epistaxis, rhinitis, lacrimation disorder
- Olaparib	Myelosuppress ion (anemia, lymphopenia, thrombocytopenia)	-	-	mod. NV, diarrhea, constipation, decreased appetite, dyspepsia, dysgeusia	-	dyspnea, cough, pneumonitis	dizziness, headache	healing rash	-	fatigue/astheni a, arthralgias
- Niraparib	myelosuppression (anemia, thrombocytopenia, neutropenia), MDS/AML	-	palpitation, HT	mod. NV, constipation, abdominal pain	-	-	headache	-	-	fatigue, insomnia
- Rucaparib	myelosuppression (anemia, thrombocytopenia, neutropenia)	-	-	mod. NV, constipation, abdominal pain, dysgeusia, diarrhea, stomatitis, decreased appetite	transaminitis	nasopharyn gitis	-	rash	-	fatigue



Toxicity Drugs	Hematologic toxicity	Genitourinary toxicity	Cardiotoxicity	Gastrointestinal toxicity	Hepatotoxicity	Pulmonary toxicity	Neurotoxicity	Dermatologic toxicity	Extravasation	Other
- Pazopanib	-	-	HT, CHF, QT prolongation, venous thrombosis, arterial thrombotic event	diarrhea, anorexia, dysgeusia, N/V stomatitis	pancreatitis, increase LFT	cough, dyspnea	Headache, dizziness, peripheral sensory neuropathy	PPE, hair color change, dry skin, nail disorder	-	blurred vision, retinal detachment, fatigue, alopecia
- Pembrolizumab	-	nephritis	HT	diarrhea. Colitis, hepatitis	-	pneumonitis , cough	-	PPE	-	pyrexia, hyperthyroidism, hypothyroidism, arthralgia

CVS; cardiovascular system, N/V; nausea and vomiting, WBC; white blood cell, RBC; red blood cell, mod; moderate, MI; myocardial infarction, CHF; congestive heart failure, AF; atrial fibrillation, SVT; supraventricular tachycardia, ANS; autonomic nervous system, SIADH; Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, PPE; palmar-plantar erythrodysesthesia, 5-FU; 5- fluorouracil, LFT; liver function test, MDS; myelodysplastic syndrome, AML; acute myeloid leukemia



พยาธิวิทยาของมะเร็งรังไข่



พยาธิวิทยาและพันธุศาสตร์ของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Epithelial ovarian cancer pathology and genetics)

ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 90 เป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Epithelial ovarian cancer, EOC)⁽¹⁾ การแบ่งชนิดของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวสามารถแบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยาตามองค์การอนามัยโลกฉบับที่ 5 ได้เป็น 5 ชนิดหลัก ได้แก่ high grade serous carcinoma (HGSC), low grade serous carcinoma (LGSC), endometrioid carcinoma (EC), clear cell carcinoma (CCC) และ mucinous carcinoma (MC)⁽²⁾ จากข้อมูลของประเทศแถบตะวันตก พบว่ามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวส่วนใหญ่เป็นชนิด high grade serous carcinoma ร้อยละ 70-85 ชนิด endometrioid carcinoma ร้อยละ 10 ชนิด clear cell carcinoma ร้อยละ 10 ชนิด mucinous carcinoma ร้อยละ 3 และชนิด low grade serous carcinoma น้อยกว่าร้อยละ 5^(3,4) โดยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว แต่ละชนิดจะมีอาการ อาการแสดงทางคลินิกลักษณะทางพันธุกรรมที่แตกต่างกันรวมถึงมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดที่แตกต่างกัน⁽⁵⁾ ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวมักจะได้รับการวินิจฉัยโรคเมื่อโรคลุกลามไปมากแล้วประมาณร้อยละ 75 จะตรวจพบเป็นระยะที่ III หรือ IV ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอัตราการรอดชีวิตต่ำและมักจะเสียชีวิตภายใน 2 ปี หลังได้รับการวินิจฉัยโรค

High grade serous carcinoma (HGSC)

อาการและอาการแสดงทางคลินิก

ผู้ป่วยมักมีอาการและอาการแสดงที่ไม่เฉพาะเจาะจง แต่จะมีอาการที่บ่งบอกถึงความผิดปกติในช่องท้อง เช่น ท้องอืด แน่นท้อง บางครั้งอาจมีอาการเบื่ออาหารรับประทานอาหารได้น้อยลงร่วมด้วย

ระบาดวิทยา

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุเฉลี่ยประมาณ 65 ปี โดย HGSC ถือเป็น EOC ที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มประชากรในประเทศแถบตะวันตกประมาณร้อยละ 70-85 ของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว⁽⁶⁾ การศึกษาที่รวบรวมข้อมูลตั้งแต่ปี ค.ศ. 1995-2009 ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ 681,759 ราย จาก 51 ประเทศทั่วโลก พบว่ามะเร็งรังไข่ชนิดที่ 2 ซึ่งประกอบไปด้วยมะเร็งรังไข่ชนิด HGSC, undifferentiated carcinoma และ malignant mixed mesodermal tumor พบมากถึงร้อยละ 73.1 ในกลุ่มประเทศโอเชียเนีย ร้อยละ 73 ในกลุ่มประเทศทวีปอเมริกาเหนือและร้อยละ 72.6 ในกลุ่มประเทศทวีปยุโรป ในขณะที่พบร้อยละ 65.7 ในกลุ่มประเทศทวีปอเมริกากลาง และอเมริกาใต้ และร้อยละ 56.1 ในกลุ่มประเทศทวีปเอเชีย⁽⁷⁾ ในทางตรงกันข้ามมะเร็งรังไข่ชนิดที่ 1 ซึ่งประกอบไปด้วยมะเร็งรังไข่ชนิด low grade serous carcinoma (LGSC), endometrioid, clear cell, mucinous และ transitional cell (Brenner) carcinomas จะพบเป็นสัดส่วนที่มากกว่าในทวีปเอเชีย โดยพบในสัดส่วนร้อยละ 32.5 ในทวีปเอเชีย แต่พบเพียงร้อยละ 19.4 ในทวีปอเมริกาเหนือ⁽⁷⁾ จากข้อมูลข้างต้นจะพบว่าสัดส่วนของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวมีความแตกต่างกันในพื้นที่ต่าง ๆ ของโลก ข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยที่ได้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลมะเร็งรังไข่ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545-2554 พบมะเร็งรังไข่ชนิด serous carcinoma ร้อยละ 18.5 ในขณะที่พบมะเร็งรังไข่ชนิด endometrioid



ร้อยละ 26.7⁽⁸⁾ โดยในขณะนั้น serous carcinoma ได้แบ่งเป็น 3 ชนิดคือ well differentiated, moderately differentiated, และ poorly differentiated ไม่ได้แบ่งเป็น HGSC และ LGSC อย่างไรก็ตามยังพออนุมานได้ว่ามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวที่แบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยาในประเทศไทยนั้นพบสัดส่วนที่แตกต่างจากต่างประเทศ โดยเฉพาะในประเทศไทยแถบตะวันตก

พยาธิกำเนิด

ในปัจจุบันเชื่อว่ามะเร็งรังไข่ชนิด HGSC เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อบุท่อนำไข่ โดยเฉพาะเซลล์เยื่อบุท่อนำไข่ส่วนปลาย (fimbria)⁽⁹⁾ โดยพบว่ารอยโรคที่สำคัญคือ serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) ซึ่งถือเป็นรอยโรคก่อนเป็นมะเร็ง (precursor) ของ HGSC ที่เกิดขึ้นนอกมดลูก (extrauterine high grade serous carcinoma) นอกจาก STIC แล้วยังมีการศึกษาที่พบว่าการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อบุท่อนำไข่ในลักษณะ p53 signature หรือ serous tubal intraepithelial lesions (STIL) โดยเรียกการเปลี่ยนแปลงลักษณะนี้ว่า early serous proliferation (ESP) เซลล์เหล่านี้มีการกลายพันธุ์ของยีน TP53 ที่เป็นแบบเดียวกันกับเซลล์มะเร็ง HGSC⁽¹⁰⁾ จึงนำไปสู่ทฤษฎีที่จะอธิบายว่า extrauterine HGSC เกิดจากทั้ง STIC, p53 signature, และ STIL โดย p53 signature และ STIL สามารถทำให้เกิด extrauterine HGSC จากการที่มีเซลล์บริเวณที่เป็น p53 signature หรือ STIL หลุดลอยออกจากปลาย fimbria ของท่อนำไข่ และมีการกลายเปลี่ยนเป็นเซลล์มะเร็งในขณะที่ลอยอยู่ในช่องท้องต่อมาเซลล์เหล่านี้ลอยไปฝังตัวที่อวัยวะต่าง ๆ เช่น รังไข่ ท่อนำไข่ หรือพื้นผิวภายในเยื่อบุช่องท้องเกิดเป็นทฤษฎีที่เรียกว่า Precursor Escape⁽¹⁰⁾ จากการศึกษาต่าง ๆ แสดงให้เห็นว่า ร้อยละ 50-80 ของ HGSC เกิดจากเซลล์เยื่อบุท่อนำไข่^(9,10) อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถยืนยันได้ว่า extrauterine HGSC เกิดจากเซลล์เยื่อบุท่อนำไข่ได้ทั้งหมด จึงมีทฤษฎีอธิบายพยาธิกำเนิดของ extrauterine HGSC ว่าเกิดจากเซลล์เยื่อบุผิวของรังไข่ที่มีการหวัดตัวเข้าไปในเนื้อรังไข่ที่เรียกว่า cortical inclusion cyst (CIC)⁽¹¹⁾ และมีข้อสังเกตว่ามะเร็งที่เกิดจาก CIC มีแนวโน้มที่จะดื้อต่อยาเคมีบำบัดมากกว่าและมีอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่ามะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อบุท่อนำไข่⁽¹²⁾

จากหลักฐานและข้อมูลเชิงประจักษ์ดังกล่าวข้างต้นจึงเกิดแนวทางการวินิจฉัยโรคมะเร็งชนิด extrauterine HGSC ว่าเป็นมะเร็งที่เกิดจากอวัยวะใดระหว่างมะเร็งท่อนำไข่ มะเร็งรังไข่ หรือมะเร็งเยื่อบุช่องท้อง⁽¹³⁾ ดังแสดงในตารางที่ 1 หากใช้แนวทางดังกล่าวจะพบว่าร้อยละ 80 ของ extrauterine HGSC จะถูกวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งท่อนำไข่ ซึ่งจะมีจำนวนเพิ่มขึ้นกว่าในอดีตอย่างมาก การให้คำวินิจฉัยต่าง ๆ จำเป็นต้องมีการตรวจท่อนำไข่ทางพยาธิวิทยาด้วยวิธี SEEFIM (sectioning and extensively examining the fimbriated end) คือ การตรวจท่อนำไข่ทั้งสองข้างทั้งหมดอย่างละเอียด โดยเฉพาะการวินิจฉัยว่าไม่มีพยาธิสภาพของท่อนำไข่ทั้งสองข้าง เช่น กรณีการวินิจฉัยมะเร็งเยื่อบุช่องท้องชนิด HGSC⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

มะเร็งชนิดนี้มักพบเป็นก้อนที่รังไข่ขนาดใหญ่ เป็นสองข้าง และมีก้อนเนื้อมะเร็งภายในถุงน้ำรังไข่ก้อนเนื้อนี้จะเห็นเป็นตุ่มหรือเป็นลักษณะยื่นเข้ามาในถุงน้ำคล้ายนิ้วมือ ก้อนเนื้อจะมีสีขาวหรือสีเทา และมีหย่อมเนื้อตายปะปนอยู่ มักพบท่อนำไข่มาติดอยู่ในส่วนใดส่วนหนึ่งของก้อนที่รังไข่



ลักษณะทางพยาธิวิทยา

มะเร็งรังไข่ชนิด HGSC จะมีลักษณะการเรียงตัวของเซลล์เป็นพื้นติดกัน (solid pattern) หรือเป็น papillary หรือเป็น slit-like spaces อาจจะมีการเรียงตัวเป็น glands หรือเป็นตะแกรง (cribriform architecture)

เซลล์จะเป็นรูปร่าง cuboid หรือ columnar ที่มีนิวเคลียสขนาดใหญ่ โดยขนาดของนิวเคลียสของแต่ละเซลล์จะมีความแตกต่างกันได้มากถึง 3-5 เท่า เซลล์มะเร็งจะมีการแบ่งตัวมากสามารถพบบริเวณเนื้อตายได้มากบางครั้งอาจพบลักษณะของเซลล์มะเร็งที่แปลกออกไป เช่น การเรียงตัวแบบ microcystic

ประมาณร้อยละ 95 ของ HGSC จะพบมีการกลายพันธุ์ของยีน TP53 โดยสามารถแสดงให้เห็นด้วยการย้อม immunohistochemical study (IHC) พบเป็น mutation pattern คือ มีการติดสีที่นิวเคลียสของเซลล์มะเร็งมากกว่าร้อยละ 80-85 (over-expression) หรือไม่มีการติดสีเลยในเซลล์มะเร็ง (null expression) หรือมีการติดสีที่ไซโตพลาสซึมของเซลล์เป็นหย่อม ๆ และติดสีที่นิวเคลียสในบางเซลล์^(17,18)

ตารางที่ 1. แนวทางการกำหนดอวัยวะต้นกำเนิดของโรคมะเร็งชนิด extrauterine HGSC

Criteria	Primary site	Comment
STIC present	Fallopian tube	Regardless of presence and size of ovarian and peritoneal disease
Invasive mucosal carcinoma in fallopian tube, with or without STIC	Fallopian tube	Regardless of presence and size of ovarian and peritoneal disease
One or both fallopian tubes partially or entirely incorporated into tubo-ovarian mass	Fallopian tube	Regardless of presence and size of ovarian and peritoneal disease
No STIC or invasive mucosal carcinoma in either tube in presence of ovarian mass or microscopic ovarian involvement	Ovary	Both tubes should be clearly visible and fully examined by a standardized SEE-FIM protocol Regardless of presence and size of peritoneal disease
Both tubes and both ovaries grossly and microscopically normal (when examined entirely) or involved by benign process in presence of peritoneal HGSC	Primary peritoneal high grade serous carcinoma	This diagnosis should only be made in specimens removed at primary surgery prior to any chemotherapy
HGSC diagnosed on small sample, peritoneal/omental biopsy or cytology, OR HGSC examined after chemotherapy	Tubo-ovarian	Note: this should be supported by clinicopathological findings to exclude mimics, principally uterine serous carcinoma



Low grade serous carcinoma (LGSC)

อาการและอาการแสดงทางคลินิก

ผู้ป่วยมักไม่แสดงอาการ หากมีอาการมักเกิดจากการที่มีก้อนขนาดใหญ่ในช่องท้อง เช่น อึดอัดแน่นท้อง หรืออาจพบภาวะท้องมาน (ascites) ร่วมด้วยผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด LGSC มักจะพบในระยะเริ่มต้น (I-II) ซึ่งแตกต่างจากมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มชนิดอื่น ๆ

ระบาดวิทยา

มะเร็งรังไข่ชนิด LGSC พบประมาณร้อยละ 3⁽⁶⁾ ของ EOC และร้อยละ 10 ของมะเร็งรังไข่ชนิด serous ผู้ป่วย LGSC จะมีอายุเฉลี่ยน้อยกว่าผู้ป่วย HGSC (55 และ 63 ปี) ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะมีประวัติเป็น serous borderline tumor (SBT) มาก่อน⁽¹⁹⁾

พยาธิกำเนิด

พยาธิกำเนิดของมะเร็งรังไข่ชนิดนี้เชื่อว่าเกิดจาก serous borderline tumor โดยพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงจาก serous borderline tumor ไปเป็นมะเร็งรังไข่ชนิด LGSC ประมาณร้อยละ 10-15⁽¹⁹⁾ มะเร็งรังไข่ชนิด LGSC พบว่ามีความผิดปกติของ KRAS/BRAF/MEK pathways พบการกลายพันธุ์ของ BRAF ร้อยละ 5-14 และ KRAS/NRAS ประมาณร้อยละ 50^(19,20) พบว่ามะเร็งระยะลุกลามมักสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของ BRAF น้อยกว่ามะเร็งระยะเริ่มต้น และการกลับเป็นซ้ำของโรคจะสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน KRAS⁽²¹⁾ มะเร็งรังไข่ชนิดนี้เป็นมะเร็งที่มีการเจริญเติบโตช้าและดีต่อยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามพบว่ามะเร็งชนิดนี้มีการแสดงออกของ estrogen receptor และ progesterone receptor ในปริมาณมากจึงนิยมใช้ยาฮอร์โมนในการรักษามะเร็งชนิดนี้⁽¹⁹⁾ ปัจจุบันมีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2/3 ในการใช้ยา MEK-inhibitor (trametinib) เปรียบเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน พบว่าผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด LGSC ที่ได้รับยา trametinib จะมีค่ามัธยฐานของระยะปลอดการลุกลามของโรค (median progression free survival, PFS) เพิ่มขึ้น 13 เดือน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน 7.2 เดือน ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.48, 95%CI 0.36-0.64)⁽²²⁾

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

มะเร็งรังไข่ชนิด LGSC มักพบเป็นที่รังไข่ทั้งสองข้าง ในก้อนมะเร็งพบการเติบโตแบบ papillary growth และพบบริเวณที่มีแคลเซียมเกาะได้เป็นหย่อม ๆ เวลาผ่าชิ้นเนื้อจะรู้สึกถึงการตัดผ่านของแข็งเป็นระยะ (gritty sensation)

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

มะเร็งรังไข่ชนิด LGSC สามารถพบลักษณะทางพยาธิวิทยาได้หลายแบบมีทั้งการรวมตัวกันเป็นกลุ่มเซลล์เล็ก ๆ เป็น glands มีโครงสร้างเป็น papillae หรือ micropapillae นิวเคลียสของเซลล์มะเร็งจะมีขนาดแตกต่างกัน แต่ไม่เกิน 3 เท่าของขนาดทั่วไปและอาจพบนิวคลีโอไลส์ได้ อาจพบ mitoses ได้ 3-5 ตัว/10 high power field (HPF) สามารถพบหย่อมของการสะสมของแคลเซียม ที่เรียกว่า psammoma body ได้บ่อยในมะเร็งชนิดนี้ หย่อมเนื้อตายพบได้ไม่บ่อยและอาจพบ serous borderline tumor ร่วมด้วยได้



Endometrioid carcinoma (EC)

อาการและการแสดงทางคลินิก

ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการที่เกิดจากการมีก้อนในช่องท้องหรืออุ้งเชิงกราน

ระบาดวิทยา

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตรวจพบเมื่ออายุเฉลี่ยประมาณ 54 ปี⁽⁶⁾ มะเร็งรังไข่ชนิดนี้พบประมาณร้อยละ 10 ของ EOC^(3,4) แต่ข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย พบร้อยละ 26.7⁽⁸⁾ ภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่จะสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งชนิดนี้ประมาณ 2 เท่า⁽²³⁾สตรีที่เป็น Lynch syndrome ก็เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งชนิดนี้เช่นกัน⁽²⁴⁾การผ่าตัดทำหมันสตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดูเร็ว สตรีที่มีบุตรจะลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งรังไข่ชนิดนี้ ในขณะที่การได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูประวัตินครอบครัวคนใกล้ชิด เช่น มารดาพี่สาว น้องสาวเป็นมะเร็งเต้านม จะเพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งชนิดนี้⁽²⁵⁾

พยาธิกำเนิด

มะเร็งรังไข่ชนิด EC ส่วนหนึ่งจะพบว่าเกิดขึ้นจากเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) โดยพบว่า มีลักษณะทางพันธุกรรมเช่นเดียวกับมะเร็งรังไข่ที่ไม่ได้เกิดจาก endometriosis⁽²⁶⁾ ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด EC จะพบว่ามะเร็งเยื่อโพรงมดลูกชนิดเดียวกันร่วมด้วย⁽²⁷⁾ ความผิดปกติทางพันธุกรรม ได้แก่ ความผิดปกติของ WNT/B-catenin signaling pathway (การกลายพันธุ์ของยีน *CTNNB1* ร้อยละ 53), PIK3 pathway (การกลายพันธุ์ของยีน *PIK3CA* ร้อยละ 40 และการกลายพันธุ์ของยีน *PTEN* ร้อยละ 17), MAPK pathway (การกลายพันธุ์ของยีน *KRAS* ร้อยละ 33), SWI/SNF complex (การกลายพันธุ์ของยีน *ARID1A* ร้อยละ 30)⁽²⁸⁻³⁰⁾ และความผิดปกติของ MMR (MMR deficiency) ประมาณร้อยละ 12⁽³¹⁾ ซึ่งน้อยกว่าที่พบในมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกที่พบประมาณร้อยละ 28-35^(32,33)

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

มะเร็งรังไข่ชนิด EC มักพบเป็นที่รังไข่ข้างเดียวลักษณะเป็นก้อนถุงน้ำปนกับก้อนเนื้อตัน ภายในก้อนจะพบบริเวณที่มีเลือดออกหรือมีบริเวณที่มีเนื้อตายบ่อยครั้งพบร่วมกับภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ที่รังไข่จะพบบริเวณก้อนเนื้อตันเกิดขึ้นภายในถุงน้ำเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

มะเร็งรังไข่ชนิด EC จะมีลักษณะทางพยาธิวิทยาได้หลากหลาย เซลล์มะเร็งจะเรียงตัวหลัก ๆ 2 แบบ คือเรียงตัวเป็น glands และเรียงตัวแบบไม่เป็น glands หรือที่เรียกว่าส่วนเนื้อตัน (solid part) เซลล์มะเร็งจะมีลักษณะเซลล์คล้ายเซลล์เยื่อโพรงมดลูก การแบ่งเกรดความรุนแรงของมะเร็งชนิดนี้ขึ้นกับสัดส่วนปริมาณการเรียงตัวของเซลล์มะเร็งว่ามีการเรียงตัวเป็น glands และ solid part มากน้อยเพียงใด หากมีการเรียงตัวเป็น solid part น้อยกว่าร้อยละ 5 ถือเป็น well differentiated tumor หากมี solid part ร้อยละ 5-50 เป็น moderately differentiated tumor และหากมี solid part มากกว่าร้อยละ 50 ถือเป็น poorly differentiated tumor จุดเด่นของมะเร็งรังไข่ชนิดนี้คือสามารถ พบ squamous differentiation หรือ mucinous differentiation ได้



เมื่อย้อม IHC มะเร็งชนิดนี้มักจะไม่ติดสี WT1 และ napsin-A และร้อยละ 81-85 ติดสี estrogen receptor (ER) และ progesterone receptor (PR)⁽³⁴⁾ การแยกมะเร็งรังไข่ชนิดนี้ กับ HGSC สามารถใช้การย้อม IHC สำหรับ WT1 และ p53 โดยมะเร็งรังไข่ชนิด EC จะไม่ติดสี WT1 และไม่มีการติดสีในรูปแบบที่แสดงถึงการกลายพันธุ์ของยีน TP53 อย่างไรก็ตามพบว่ามะเร็งรังไข่ชนิด EC กลุ่ม poorly differentiated สามารถพบการติดสี p53 ในรูปแบบที่แสดงถึงการกลายพันธุ์ของยีน TP53 ร้อยละ 20-30

Clear cell carcinoma (CCC)

อาการและอาการแสดงทางคลินิก

มะเร็งรังไข่ชนิด CCC พบในสตรีอายุเฉลี่ยประมาณ 56 ปี⁽⁶⁾ ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการที่เกิดจากการมีก้อนในช่องท้อง

ระบาดวิทยา

มะเร็งรังไข่ชนิดนี้พบได้ประมาณร้อยละ 10 ของ EOC⁽³⁴⁾ แต่มะเร็งชนิดนี้พบบ่อยมากในเอเชีย ข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย พบร้อยละ 24.6⁽⁸⁾ และพบร้อยละ 27 ในประเทศญี่ปุ่น⁽³³⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งรังไข่ชนิด CCC ประมาณ 3 เท่า⁽²³⁾

พยาธิกำเนิด

ร้อยละ 46 ของมะเร็งรังไข่ชนิด CCC พบการกลายพันธุ์ของยีน ARID1A⁽³⁶⁾ และสามารถพบร่วมกับการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ได้⁽³⁷⁾ นอกจากนี้ยังสามารถพบการกลายพันธุ์ของ TERT promoter ได้ร้อยละ 16⁽³⁸⁾ มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS ร้อยละ 10⁽³⁹⁾ พบการกลายพันธุ์ของยีน TP53 น้อยกว่าร้อยละ 10⁽⁴⁰⁾ และพบ MMR deficiency ประมาณร้อยละ 4⁽³¹⁾

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

มักเป็นก้อนที่รังไข่ข้างเดียว โดยก้อนที่รังไข่มักเป็นก้อนถุงน้ำปะปนกับก้อนเนื้อตันอาจพบเป็นก้อนเนื้อตันสีเหลืองยื่นเข้าไปในก้อนถุงน้ำของเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

มะเร็งรังไข่ชนิด CCC มีลักษณะทางพยาธิวิทยาได้หลายแบบ แต่จุดเด่นที่สุดของมะเร็งชนิดนี้คือ เซลล์มะเร็งจะมีไซโตพลาสซึมใสซึ่งในไซโตพลาสซึมประกอบไปด้วยสารไกลโคเจนจำนวนมาก ดังนั้นหลังจากผ่านกระบวนการของการทำสไลด์ขึ้นเนื้อทำให้มีการทำลายของสารไกลโคเจนออกไปจึงมองเห็นว่าในไซโตพลาสซึมนั้นใส แต่หากนำไปย้อมสี PAS จะติดสี PAS และสีจางลงในการย้อม PAS-D ซึ่งบ่งบอกว่าเป็นไกลโคเจน เซลล์มะเร็งมีการเรียงตัวได้ตั้งแต่เป็น solid sheet เป็น papillary หรือเป็น tubulocystic เซลล์มะเร็งรังไข่ชนิด clear cell ย้อม IHC จะติดสี PAX8, napsin A และ HNF1 โดยมักจะไม่ติดสี WT1, ER และ PR



Mucinous carcinoma (MC)

อาการและอาการแสดงทางคลินิก

ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการที่เกิดจากการมีก้อนในช่องท้อง ส่วนใหญ่มักพบมะเร็งรังไข่ชนิด mucinous ในระยะเริ่มต้น น้อยมากที่จะพบในระยะลุกลาม

ระบาดวิทยา

มักพบในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 54 ปี⁽⁶⁾ ในประเทศไทยพบผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด mucinous ที่อายุเฉลี่ยประมาณ 46 ปี (20-77 ปี)⁽⁴¹⁾ โดยมะเร็งรังไข่ชนิด MC พบน้อยในทวีปอเมริกาและยุโรป พบประมาณร้อยละ 3-4 ของ EOC ทั้งหมด⁽³⁴⁾ ในขณะที่จะพบมากในเอเชีย ข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย พบมะเร็งรังไข่ชนิด MC ร้อยละ 16.4⁽⁸⁾ เช่นเดียวกับประเทศอินโดนีเซีย สิงคโปร์และเกาหลีใต้⁽⁴²⁾

พยาธิกำเนิด

เชื่อว่ามะเร็งรังไข่ชนิด mucinous ส่วนใหญ่เกิดมาจาก mucinous borderline tumor นอกจากนี้ยังสามารถพบมะเร็งรังไข่ชนิด MC เกิดขึ้นในเนื้องอกรังไข่ mature teratoma ได้เช่นกัน ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุด คือ ความผิดปกติของยีน CDKN2A (copy-number loss of CDKN2A) พบร้อยละ 76 และพบการกลายพันธุ์ของยีน KRAS ร้อยละ 64 การกลายพันธุ์ของยีน TP53 ร้อยละ 64 พบการแสดงออกของ HER2 amplification ได้ร้อยละ 26⁽⁴³⁾

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

ลักษณะเด่นของมะเร็งรังไข่ชนิด MC คือก้อนมะเร็งรังไข่มีขนาดใหญ่ บรรจุสารเมือกเหนียวข้น และมีบริเวณที่เป็นก้อนเนื้อตันมักพบเป็นที่รังไข่ข้างเดียว

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งรังไข่ชนิด MC สามารถแบ่งตามลักษณะการลุกลามของเซลล์มะเร็งได้เป็น 2 แบบหลัก ๆ คือ 1. Expansile/confluent growth pattern และ 2. Infiltrative/destructive pattern โดย expansile growth pattern สามารถพบได้บ่อยกว่า ซึ่งอาจจะส่งผลต่อการพิจารณาการรักษาหลังผ่าตัดสมาคมมะเร็งวิทยาในยุโรป (ESMO) และสมาคมมะเร็งวิทยานรีเวชในยุโรป (ESGO) ได้ให้คำแนะนำให้ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดมะเร็งรังไข่ชนิด MC ที่มีลักษณะการลุกลามแบบ infiltrative แม้ว่าจะอยู่ในระยะ IA ก็ตาม เนื่องจากเชื่อว่าเซลล์มะเร็งที่มีการลุกลามแบบ infiltrative จะมีพฤติกรรมการลุกลามที่รุนแรงกว่าแบบ expansile⁽⁴⁴⁾

ผล IHC ในเซลล์มะเร็งรังไข่ชนิด MC จะย้อมติดสี CK7 เข้ม สามารถย้อมติดสี CK20, CEA, และ CDX2 ได้บ้างย้อมติดสี CA19-9 ได้มาก และมักจะไม่ย้อมติดสี CA-125, WT1, napsin A, vimentin, ER, และ PR สามารถติดสี PAX8 ได้เป็นหย่อม ๆ อาจจะมีการติดสี p53 ที่แสดงถึงการกลายพันธุ์ของยีน TP53 ได้บ้าง แต่ไม่มากนัก⁽³⁴⁾



ความผิดปกติทางพันธุศาสตร์และการตรวจทางพันธุกรรมในมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Genetic abnormality and genetic testing in epithelial ovarian cancer)

มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวจะพบการกลายพันธุ์ของยีนใดยีนหนึ่งประมาณร้อยละ 20⁽⁴⁵⁾ โดยพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* มากที่สุด ประมาณร้อยละ 10-15⁽⁴⁶⁾ ซึ่งเป็นสาเหตุของโรค Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) การกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่ม MMR ร้อยละ 0.5⁽⁴⁷⁾ ที่เป็นสาเหตุของโรค Lynch syndrome หรือ Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) และการกลายพันธุ์ของยีน homologous recombination repair (HRR) อื่น ๆ เช่น *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *PAL82* อีกร้อยละ 6⁽⁴⁷⁾

ยีน *BRCA 1* และ *BRCA2* ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมสายดีเอ็นเอที่เป็นแบบ double-strand breaks (DSBs) โดยผ่านทาง HRR การกลายพันธุ์ของยีน *BRCA 1* และยีน *BRCA2* จะทำให้เกิดความผิดปกติของโปรตีน BRCA และ HRR สตรีที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA 1* และยีน *BRCA2* จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด EOC รวมถึงมะเร็งท่อนำไข่และมะเร็งเยื่อบุช่องท้อง มะเร็งรังไข่ชนิด HGSC เป็นชนิดที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* มากที่สุด คือ พบประมาณร้อยละ 25-27^(48,49) มะเร็งรังไข่ชนิด EC จะพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* ได้ประมาณร้อยละ 8 (ร้อยละ 5-10), CCC ร้อยละ 5 (ร้อยละ 2-8)⁽⁵⁰⁾ แต่พบน้อยหรือไม่พบในมะเร็งรังไข่ชนิด MC, LGSC และ carcinosarcoma ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างกันในชีววิทยาของมะเร็งชนิดต่าง ๆ

MMR เป็นยีนอีกกลุ่มที่พบว่าหากมีการกลายพันธุ์จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด EOC โดยจะเกี่ยวข้องกับยีน 7 ยีน คือ *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *PMS1*, *MSH3* และ *MLH3* โดยยีนเหล่านี้จะทำงานร่วมกันในการซ่อมแซม DNA⁽⁵¹⁾ เช่น *MSH2* จะจับกับ *MSH3* หรือ *M5H6* และทำการตรวจจุดที่เกิด mismatch หากพบจุดที่มี mismatch ก็จะไปจับตัวกับ *MLH1* ที่จับตัวอยู่กับ *PMS2* หรือ *PMS3* หรือ *MLH3* เพื่อทำการซ่อมแซมบริเวณที่มี mismatch (mismatch repair, MMR) หาก MMR ทำงานผิดปกติจะทำให้มีจำนวนของ microsatellite repeats ที่ไม่เสถียร ที่เรียกว่า microsatellite instability (MSI) การกลายพันธุ์ของยีน MMR เป็นสาเหตุของโรค Lynch syndrome และเพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งหลายชนิด ที่พบบ่อยที่สุดคือมะเร็งลำไส้ใหญ่และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก และยังเพิ่มความเสี่ยงของ EOC โดยเฉพาะชนิด endometrioid และ clear cell⁽⁵²⁾ ความเสี่ยงสะสมตลอดชีวิตของการเกิดมะเร็งรังไข่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ประมาณร้อยละ 4-12⁽⁵³⁾ MMR ที่สัมพันธ์กับ EOC มีเพียง 3 ยีนเท่านั้น คือ *MLH1*, *MSH2* และ *MSH6* ส่วน *PMS2* พบว่าความเสี่ยงในการเกิด EOC เท่ากับสตรีทั่วไป⁽⁵⁴⁾ ดังนั้นการพบ EOC อาจเป็นสัญญาณแรกที่บ่งบอกว่าผู้ป่วยอาจจะเป็น Lynch syndrome⁽⁵⁵⁾ EOC ที่สัมพันธ์กับ Lynch syndrome พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน โดยส่วนใหญ่จะพบเป็นมะเร็งรังไข่ชนิด EC หรือ CCC เนื่องจากมักได้รับการวินิจฉัยในระยะเริ่มต้นถึงร้อยละ 80 และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี ถึงร้อยละ 80 ในขณะที่ผู้ป่วย EOC ทั่วไปหรือมีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* มักพบในระยะลุกลามจึงมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าประมาณร้อยละ 36-47^(56,57)

ยีน HRR อื่น ๆ ที่เพิ่มความเสี่ยงของ EOC ได้แก่ *RAD51C*, *RAD51D* และ *BRIP1* การกลายพันธุ์ของ *RAD51C* และ *RAD51D* จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด EOC ได้ 36 เท่า โดยพบความเสี่ยงสะสมที่อายุ 50 ปี เท่ากับร้อยละ 1.3 และร้อยละ 3 ตามลำดับ และความเสี่ยงสะสมเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 5.2 และร้อยละ 12 เมื่อ



อายุ 70 ปี แต่ไม่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม^(58,59) ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRIP1* พบว่ามีความเสี่ยงสะสมในการเกิดมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออุ้งที่อายุ 80 ปี ร้อยละ 5.8⁽⁶⁰⁾ การกลายพันธุ์ของยีนที่พบใน EOC ชนิดต่าง ๆ และความเสี่ยงสะสม ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. ความเสี่ยงสะสมและลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออุ้ง ที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนชนิดต่าง ๆ^(61,62)

	ความเสี่ยงสะสม (ร้อยละ)	อายุเฉลี่ยที่ได้รับการวินิจฉัย (ปี)	พยาธิวิทยา
<i>BRCA1</i>	44-59	51.3	HGSC
<i>BRCA2</i>	11-37	61.4	HGSC
<i>MLH1</i>	10-20	45	Non-serous
<i>MSH2</i>	17-24	43	Non-serous
<i>MSH6</i>	8-13	46	Non-serous
<i>RAD51C</i>	5-9	40-49	HGSC
<i>RAD51D</i>	6-12	40-49	HGSC
<i>BRIP1</i>	6-11	61	HGSC

ปัจจุบันองค์การระดับนานาชาติแนะนำให้ผู้ป่วย EOC รายใหม่ทุกคน ควรได้รับการตรวจทางพันธุกรรม^(63,64) เพื่อหาการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1/2* ชนิด germline และ somatic อาจพิจารณาการตรวจยีน HRR อื่น ๆ ร่วมด้วยได้ หากเป็นมะเร็งรังไข่ที่ไม่ใช่ชนิด serous เช่น endometrioid, clear cell, mucinous แนะนำให้ตรวจชิ้นเนื้อมะเร็งเพื่อหา MMR deficiency ซึ่งอาจจะตรวจ microsatellite instability และ/หรือ immunohistochemistry สำหรับโปรตีน *MLH1, PMS2, MSH2, MSH6* หากพบความผิดปกติพิจารณาส่งตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่ม MMR ต่อไป

สรุป

- มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออุ้งมี 5 ชนิดหลัก ได้แก่ high grade serous carcinoma (HGSC), low grade serous carcinoma (LGSC), endometrioid carcinoma (EC), clear cell carcinoma (CCC), และ mucinous carcinoma (MC)
- มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออุ้งแต่ละชนิดจะมีอาการ อาการแสดงทางคลินิกลักษณะทางพันธุกรรมที่ต่างกัน รวมถึงแนวทางการรักษาที่จำเพาะเจาะจงที่แตกต่างกัน
- ปัจจุบันเชื่อว่ามะเร็งรังไข่ชนิด HGSC เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่ออุ้งส่วน fimbria รอยโรคที่สำคัญคือ serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)
- มะเร็งรังไข่ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม พบว่าเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* มากที่สุดรองลงไปคือการกลายพันธุ์ของยีน MMR ซึ่งประกอบไปด้วย *MLH1, MSH2* และ *MSH6*



- การกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* พบได้บ่อยในมะเร็งรังไข่ชนิด HGSC แต่การกลายพันธุ์ของยีน *MMR* พบในมะเร็งรังไข่ที่ไม่ใช่ serous ได้แก่ endometrioid และ clear cell ผู้ป่วย EOC ทุกคนควรได้รับการตรวจทางพันธุกรรมเพื่อตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* หากเป็นมะเร็งรังไข่ชนิด endometrioid, clear cell, mucinous ควรได้รับการตรวจชิ้นเนื้อมะเร็งเพื่อหาความผิดปกติของ *MMR*

เอกสารอ้างอิง

1. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:284-96.
2. McCluggage WG, Longacre TA, Malpica A, Soslow RA. Tumours of the ovary. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC); 2020. p.31-168.
3. Flaum N, Crosbie EJ, Edmondson RJ, Smith MJ, Evans DG. Epithelial ovarian cancer risk: A review of the current genetic landscape. *Clin Genet* 2020;97:54-63.
4. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017;14:9-32.
5. Vaughan S, Coward JI, Bast RC Jr, Berchuck A, Berek JS, Brenton JD, et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nat Rev Cancer* 2011;11:719-25.
6. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, Aris HR, Berchuck A, Rossing MA, et al. Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:60-8.
7. Matz M, Coleman MP, Sant M, Chirlaque MD, Visser O, Gore M, et al. The histology of ovarian cancer: worldwide distribution and implications for international survival comparisons (CONCORD-2). *Gynecol Oncol* 2017;144:405-13.
8. Kunpalin Y, Triratanachai S, Tantibirojn P. Proportion of ovarian cancers in overall ovarian masses in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:7929-34.
9. Crum CP. Intercepting pelvic cancer in the distal fallopian tube: theories and realities. *Mol Oncol* 2009;3:165-70.
10. Soong TR, Howitt BE, Horowitz N, Nucci MR, Crum CP. The fallopian tube, "precursor escape" and narrowing the knowledge gap to the origins of high-grade serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;152:426-33.
11. Banet N, Kurman RJ. Two types of ovarian cortical inclusion cysts: proposed origin and possible role in ovarian serous carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34:3-8.
12. Coscia F, Watters KM, Curtis M, Eckert MA, Chiang CY, Tyanova S, et al. Integrative proteomic profiling of ovarian cancer cell lines reveals precursor cell associated proteins and functional status. *Nat Commun* 2016;7:12645.
13. Singh N, Gilks CB, Hirshowitz L, Wilkinson N, McCluggage WG. Adopting a Uniform Approach to Site Assignment in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma: The Time has Come. *Int J Gynecol Pathol.* 2016;35:230-237.
14. Singh N, Gilks CB, Hirschowitz L, Kehoe S, McNeish IA, Miller D, et al. Primary site assignment in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: Consensus statement on unifying practice worldwide. *Gynecol Oncol* 2016;141:195-8.
15. Singh N, Gilks CB, Wilkinson N, McCluggage WG. The secondary Müllerian system, field effect, BRCA, and tubal fimbria: our evolving understanding of the origin of tubo-ovarian high-grade serous carcinoma and why assignment of primary site matters. *Pathology* 2015;47:423-431.
16. McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB, Hollema H, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol* 2015;28:1101-22.
17. Köbel M, Piskorz AM, Lee S, Lui S, LePage C, Marass F, et al. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma. *J Pathol Clin Res* 2016;2:247-58.



18. Magrill J, Karnezis AN, Tessier-Cloutier B, Talhouk A, Kommoss S, Cochrane D, et al. Tubo-Ovarian Transitional Cell Carcinoma and High-grade Serous Carcinoma Show Subtly Different Immunohistochemistry Profiles. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38:552-61.
19. Kaldawy A, Segev Y, Lavie O, Auslender R, Sopik V, Narod SA. Low-grade serous ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol* 2016;143:433-8.
20. Kurman RJ, Shih IeM. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol* 2016;186:733-47.
21. Tsang YT, Deavers MT, Sun CC, Kwan SY, Kuo E, Malpica A, et al. KRAS (but not BRAF) mutations in ovarian serous borderline tumour are associated with recurrent low-grade serous carcinoma. *J Pathol* 2013;231:449-56.
22. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, Paul J, Carty K, Rodgers W, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet* 2022;399:541-53.
23. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13:385-94.
24. Niskakoski A, Pasanen A, Porkka N, Eldfors S, Lassus H, Renkonen-Sinisalo L, et al. Converging endometrial and ovarian tumorigenesis in Lynch syndrome: Shared origin of synchronous carcinomas. *Gynecol Oncol* 2018;150:92-8.
25. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. *J Clin Oncol* 2016;34:2888-98.
26. Ayhan A, Akilli H, Haberal N. The prognostic significance of stage I ovarian clear cell and endometrioid carcinomas arising from endometriotic cysts: is it a myth? *Arch Gynecol Obstet* 2019;299:217-22.
27. Kelemen LE, Rambau PF, Koziak JM, Steed H, Köbel M. Synchronous endometrial and ovarian carcinomas: predictors of risk and associations with survival and tumor expression profiles. *Cancer Causes Control* 2017;28:447-57.
28. Wu R, Hendrix-Lucas N, Kuick R, Zhai Y, Schwartz DR, Akyol A, et al. Mouse model of human ovarian endometrioid adenocarcinoma based on somatic defects in the Wnt/beta-catenin and PI3K/Pten signaling pathways. *Cancer Cell* 2007;11:321-33.
29. McConechy MK, Ding J, Senz J, Yang W, Melnyk N, Tone AA, et al. Ovarian and endometrial endometrioid carcinomas have distinct CTNNB1 and PTEN mutation profiles. *Mod Pathol* 2014;27:128-34.
30. Schultheis AM, Ng CK, De Filippo MR, Piscuoglio S, Macedo GS, Gatus S, et al. Massively Parallel Sequencing-Based Clonality Analysis of Synchronous Endometrioid Endometrial and Ovarian Carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djv427.
31. Mitric C, Salman L, Abrahamyan L, Kim SR, Pechlivanoglou P, Chan KKW, et al. Mismatch-repair deficiency, microsatellite instability, and lynch syndrome in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2023;170:133-42.
32. Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, Nout RA, Creutzberg CL, Ruano D, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol* 2017;28:96-102.
33. Manchana T, Ariyasriwatana C, Triratanachat S, Phowthongkum P. Lynch Syndrome in Thai Endometrial Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2021;22:1477-83.
34. Köbel M, Rahimi K, Rambau PF, Naugler C, Le Page C, Meunier L, et al. An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing. *Int J Gynecol Pathol* 2016;35:430-41.
35. Machida H, Matsuo K, Yamagami W, Ebina Y, Kobayashi Y, Tabata T, et al. Trends and characteristics of epithelial ovarian cancer in Japan between 2002 and 2015: A JSGO-JSOG joint study. *Gynecol Oncol* 2019;153:589-96.
36. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010;363:1532-43.
37. Campbell IG, Russell SE, Choong DY, Montgomery KG, Ciavarella ML, Hooi CS, et al. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res.* 2004;64:7678-81.



38. Wu RC, Ayhan A, Maeda D, Kim KR, Clarke BA, Shaw P, et al. Frequent somatic mutations of the telomerase reverse transcriptase promoter in ovarian clear cell carcinoma but not in other major types of gynaecological malignancy. *J Pathol* 2014;232:473-81.
39. Wang YK, Bashashati A, Anglesio MS, Cochrane DR, Grewal DS, Ha G, et al. Genomic consequences of aberrant DNA repair mechanisms stratify ovarian cancer histotypes. *Nat Genet* 2017;49:856-65.
40. Parra-Herran C, Bassiouny D, Lerner-Ellis J, Olkhov-Mitsel E, Ismiil N, Hogen L, et al. p53, mismatch repair protein, and pole abnormalities in ovarian clear cell carcinoma: an outcome-based clinicopathologic analysis. *Am J Surg Pathol*. 2019;43:1591-9.
41. Panyavaranant P, Teerapakpinyo C, Pohthipornthawat N, Oranratanaphan S, Shuangshoti S, Triratanachai S. RAS Mutation in Mucinous Carcinoma of the Ovary. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20:1127-32.
42. Sung PL, Chang YH, Chao KC, Chuang CM; Task force on systematic review and meta-analysis of ovarian cancer. global distribution pattern of histological subtypes of epithelial ovarian cancer: a database analysis and systematic review. *Gynecol Oncol* 2014;133:147-54.
43. Cheasley D, Wakefield MJ, Ryland GL, Allan PE, Alsop K, Amarasinghe KC, et al. The molecular origin and taxonomy of mucinous ovarian carcinoma. *Nat Commun* 2019;10:3935.
44. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumors and recurrent disease. *Ann Oncol* 2019;30:672-705.
45. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609-15.
46. Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecol Oncol* 2015;137:343-50.
47. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:18032-7.
48. Manchana T, Phoolcharoen N, Tantbirojn P. BRCA mutation in high grade epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol Rep* 2019;29:102-5.
49. Lertkachonsuk AA, Suprasert P, Manchana T, Kittisiam T, Kantathavorn N, Chansoon T, et al. Prevalence of Tissue BRCA Gene Mutation in Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancers: A Multi-Institutional Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21:2381-8.
50. Arts-de Jong M, de Bock GH, van Asperen CJ, Mourits MJ, de Hullu JA, Kets CM. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Eur J Cancer* 2016;61:137-45.
51. Pal T, Permut-Wey J, Sellers TA. A review of the clinical relevance of mismatch repair deficiency in ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:733-42.
52. Chui MH, Ryan P, Radigan J, Ferguson SE, Pollett A, Aronson M, et al. The histomorphology of Lynch syndrome-associated ovarian carcinomas: toward a subtypespecific screening strategy. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1173-81.
53. Shah S, Cheung A, Kutka M, Sheriff M, Boussios S. epithelial ovarian cancer: providing evidence of predisposition genes. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:8113.
54. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223-62;
55. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic cancer as a “sentinel cancer” for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;105:569-74.
56. Grindedal EM, Renkonen-Sinisalo L, Vasen H, Evans G, Sala P, Blanco I, et al. Survival in women with MMR mutations and ovarian cancer: a multicentre study in Lynch syndrome kindreds. *J Med Genet* 2010;47:99-102.



57. Ketabi Z, Bartuma K, Bernstein I, Malander S, Grönberg H, Björck E, et al. Ovarian cancer linked to Lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors. *Gynecol Oncol* 2011;121:462-5.
58. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum JR, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43:879-82.
59. Song H, Dicks E, Ramus SJ, Tyrer JP, Intermaggio MP, Hayward J, et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *J Clin Oncol* 2015;33:2901-7.
60. Ramus SJ, Song H, Dicks E, Tyrer JP, Rosenthal AN, Intermaggio MP, et al. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv214.
61. Amin N, Chaabouni N, George A. Genetic testing for epithelial ovarian cancer. *BestPract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;65:125-38
62. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2015;136:3-7.
63. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, GoodfellowPJ, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:1222-45.
64. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 1.2024 [Internet]. 2024 [cited 2024 February 25]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf



พยาธิวิทยาของมะเร็งรังไข่ชนิด germ cell

มะเร็งรังไข่ชนิด germ cell (malignant germ cell tumors, MGCTs) พบได้ประมาณร้อยละ 5 ของมะเร็งรังไข่ทั้งหมด⁽¹⁾ จัดเป็นอันดับที่ 2 รองจากมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มผิว อาจจำแนกกลุ่มหลักเป็น dysgerminomas และ non-dysgerminomatous tumors (ได้แก่ immature teratomas, yolk sac tumors, embryonal carcinoma, non-gestational choriocarcinomas, mixed germ cell tumors และ malignant monodermal teratoma/somatic-type tumors associated with dermoid cyst) มะเร็งที่เป็นชนิดหลักซึ่งคิดเป็นร้อยละ 90 ของ MGCTs ทั้งหมด ได้แก่ dysgerminoma, immature teratoma, yolk sac tumors และ mixed germ cell tumors โดย dysgerminoma เป็นมะเร็งชนิดที่พบบ่อยที่สุด รองลงมา ได้แก่ immature teratoma, yolk sac tumors และ mixed germ cell tumors ตามลำดับ⁽²⁾ MGCTs มีต้นกำเนิดจาก primitive germ cells ที่มีความผิดปกติและพัฒนาไปเป็นมะเร็ง โดยชนิดของมะเร็งขึ้นกับศักยภาพในการพัฒนาของ primitive germ cells ดังกล่าวในแต่ละช่วง (pluripotent potential) เช่น dysgerminoma พัฒนามาจาก primitive germ cells โดยตรง ส่วน yolk sac tumors, embryonal carcinoma, non-gestational choriocarcinomas พัฒนามาจาก primitive germ cells ที่มี differentiation ไปเป็นเซลล์จำพวกต่าง ๆ และ teratoma ประกอบด้วย somatic cells ชั้น ectoderm, mesoderm และ endoderm อย่างน้อยหนึ่งชั้น (ตารางที่ 1)⁽³⁾

ตารางที่ 1. แสดงเนื้องอกรังไข่ชนิด germ cell ตามระบบ WHO classification ปี พ.ศ. 2563⁽⁴⁾

Primitive germ cell tumors
<ul style="list-style-type: none"> • Dysgerminoma • Yolk sac tumor • Embryonal carcinoma • Non-gestational choriocarcinoma • Mixed germ cell tumor
Biphasic or triphasic teratoma
<ul style="list-style-type: none"> • Immature teratoma • Mature teratoma
Monodermal teratoma and somatic-type tumors associated with dermoid cysts
<ul style="list-style-type: none"> • Struma ovarii, benign และ malignant • Carcinoid tumor • Struma carcinoid (mixed struma ovarii และ carcinoid tumor) • Neuroectodermal tumor • Carcinoma



- Melanoma
- Sarcoma
- Sebaceous tumor
- Pituitary-type tumor

ที่มา: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2020.

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ MGCTs ที่รังไข่ มีความคล้ายคลึงกับ MGCTs ที่พบในอวัยวะอื่น ๆ ของร่างกาย

Dysgerminoma

Dysgerminoma เป็นมะเร็งที่มีต้นกำเนิดมาจาก primitive germ cells โดยตรง และเป็น MGCTs ชนิดที่พบบ่อยที่สุด พบประมาณหนึ่งในสามของ MGCTs และคิดเป็นประมาณร้อยละ 1 ของมะเร็งรังไข่ทั้งหมด⁽⁵⁾ พบบ่อยในเด็กและสตรีอายุน้อยร้อยละ 5 ของ dysgerminoma พบในผู้ป่วยที่มีภาวะ gonadal dysgenesis ซึ่งมะเร็งเกิดขึ้นสัมพันธ์กับ gonadoblastoma (หากพบผู้ชาย เรียกว่า “seminoma” ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการก้อนโตเร็วอาจมีปวดท้องจากปัญหาก้อนแตกหรือบิดขี้ไต้ พบระดับซีรัม placental alkaline phosphatase (PLAP) และ lactate dehydrogenase (LDH) สูงขึ้น นอกจากนี้ร้อยละ 3-5 ของ dysgerminoma มีการสร้างฮอร์โมน human chorionic gonadotropin (hCG) ความแตกต่างสำคัญของ dysgerminoma จาก non-dysgerminomatous tumors ได้แก่ dysgerminomas มักจะพบโรคอยู่ในรังไข่บ่อยกว่า โดยร้อยละ 75 ของผู้ป่วยพบในระยะที่ 1 แต่สามารถพบในรังไข่ 2 ข้าง ประมาณร้อยละ 10-15⁽⁶⁾ และพบการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองได้บ่อยกว่า อย่างไรก็ตาม dysgerminoma มีพยากรณ์โรคดี และอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 10 ปี สูงกว่าร้อยละ 90 การกลับเป็นซ้ำพบประมาณร้อยละ 10 ส่วนใหญ่เกิดภายใน 2 ปีแรก ปัจจัยพยากรณ์โรคที่สำคัญคือระยะโรค⁽⁷⁾

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

ก้อนขนาดเฉลี่ย 15 ซม. พบเป็นก้อนตันหน้าตัดสีครีมหรือเหลือง มีลักษณะเป็น lobulate อาจพบบริเวณถุงน้ำเลือดออก หรือเนื้องอกได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ gonadal dysgenesis อาจพบหยาบหินปูน ซึ่งเป็นรอยโรคของ gonadoblastoma

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

พบเซลล์มะเร็งขนาดใหญ่อยู่รวมกันเป็นกลุ่มล้อมรอบด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่มี lymphocytes แทรกอยู่เซลล์มะเร็งมีลักษณะคล้ายคลึงกับ primitive germ cells อาจพบ syncytiotrophoblasts ร่วมด้วยโดยไม่พบลักษณะอื่นของ choriocarcinoma อาจพบ epithelioid granuloma ในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันรอบกลุ่มเซลล์มะเร็ง



การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ OCT4, SALL4, KIT (CD117), D2-40, LIN28 และ NANOG แต่ให้ผลลบต่อ EMA, CD30 และ glypican-3 (GPC3)

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

ร้อยละ 80 พบความผิดปกติของโครโมโซม 12 โดยพบ isochromosome 12p หรือ 12p amplification⁽⁸⁾ นอกจากนี้ร้อยละ 30-50 พบการกลายพันธุ์ของยีน *KIT* (exon 17, codon 816) หรือ *KIT* amplification⁽⁸⁾

Immature teratoma

Immature teratoma เป็น MGCTs ชนิดที่พบบ่อยเป็นอันดับสอง โดยพบประมาณหนึ่งในสามของ MGCTs (5) มักพบในสตรีอายุน้อยกว่า 30 ปี⁽⁹⁾ ส่วนใหญ่พบในรังไข่ข้างเดียว อาจพบการแพร่กระจายไปตามเยื่อช่องท้อง อาจพบระดับซีรัม alpha-fetoprotein (AFP) สูงขึ้นในกรณีที่มีมะเร็งมีองค์ประกอบคล้ายเซลล์ตับ⁽¹⁰⁾ ซึ่งในกรณีดังกล่าวก่อนมะเร็งควรตรวจทางพยาธิวิทยาอย่างละเอียดเพื่อยืนยันว่าไม่ใช่ mixed germ cell tumor ที่มี yolk sac tumor เป็นองค์ประกอบร่วม

Immature teratoma มีพยากรณ์โรคที่อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงกว่าร้อยละ 90 โดยปัจจัยพยากรณ์โรคที่สำคัญ ได้แก่ ระยะโรค และเกรด (grade) ของมะเร็ง โดยต้องพิจารณาเกรดของมะเร็งทั้งที่รังไข่และที่รอยโรคซึ่งกระจายออกนอกรังไข่ ผู้ป่วยในระยะที่ 1 พบอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เกือบถึงร้อยละ 100⁽¹¹⁾ ในรายที่พบรอยโรคกระจายออกนอกรังไข่เป็น immature teratomatous tissue ถือว่าระยะโรครุนแรงมากขึ้นในบางรายซึ่งพบได้น้อย พบว่าภายหลังจากให้เคมีบำบัดเนื้องอกที่เจริญกลับเป็นซ้ำมีการเปลี่ยนแปลงเป็น mature teratomatous tissue เรียกว่า growing teratoma syndrome⁽¹²⁾

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

เป็นก้อนตันร่วมกับถุงน้ำที่มีเนื้อหลาย ๆ แบบอยู่ร่วมกัน เช่น เนื้อที่นุ่มคล้ายเนื้อสด เนื้อที่แข็งคล้ายกระดูกอ่อนเนื้อที่นุ่มและใสคล้ายวุ้นอาจพบบริเวณเลือดออกหรือเนื้อเน่าตายร่วมด้วย

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ประกอบด้วย immature teratomatous tissue ซึ่งส่วนใหญ่พบ immature neuroepithelium ร่วมกับ immature ectoderm และ/หรือ mesoderm และ/หรือ endoderm มักพบ mature glial tissue ร่วมด้วย การจำแนกเกรดเพื่อทำนายการพยากรณ์โรค อาศัยปริมาณของ immature neuroepithelium ที่ตรวจพบในสไลด์ที่มีปริมาณมากที่สุดเพียงสไลด์เดียว⁽¹³⁾ โดยคิดปริมาณพื้นที่สะสมของ immature neuroepithelium ทั้งหมดในสไลด์ดังกล่าว คำนวณเป็น low-power fields ของกล้องจุลทรรศน์^(13,14) กรณีที่พบ immature teratomatous tissue กระจายออกนอกรังไข่จะให้เกรดด้วยเกณฑ์เดียวกัน และถือเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่สำคัญ สำหรับกรณีที่พบรอยโรคนอกรังไข่เป็นเฉพาะเนื้อสมองคล้ายที่พบในวัยผู้ใหญ่ (mature glia) ซึ่งเรียกว่าภาวะ gliomatosis peritonei จัดเป็น mature teratomatous tissue และไม่ให้เกรด (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. แสดงการจำแนกเกรดของ immature teratoma^(13,14)

เกรด 3-tier system	เกรด 2-tier system	คำอธิบาย	การรอดชีวิต
1	Low grade	เนื้อเยื่อ immature neuroectoderm พบไม่เกิน 1 low-power field (LPF) ในสไลด์เดียว	82%
2	High grade	เนื้อเยื่อ immature neuroectoderm พบไม่เกิน 3 LPF ในสไลด์เดียว	63%
3	High grade	เนื้อเยื่อ immature neuroectoderm พบตั้งแต่ 4 LPF ในสไลด์เดียว	30%

ที่มา: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2020.

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ SALL4, SOX2 และ glypican-3 (GPC3)

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

ไม่พบ isochromosome 12p หรือ 12p amplification

Yolk sac tumor

Yolk sac tumor มีชื่อเดิมคือ “endodermal sinus tumor” เป็นมะเร็งที่มีต้นกำเนิดมาจาก primitive germ cells ที่มี differentiation ไปเป็น extraembryonal endoderm (secondary yolk sac และ allantois) หรือ somatic endoderm เป็น MGCTs ชนิดที่พบบ่อยเป็นอันดับสามคิดเป็นประมาณร้อยละ 20 ของ MGCTs⁽⁵⁾ อายุเฉลี่ยประมาณ 23 ปี และหนึ่งในสามพบในเด็กผู้หญิงวัยก่อนมีประจำเดือน ส่วนใหญ่พบมะเร็งในรังไข่ข้างเดียว มีระดับซีรัม alpha-fetoprotein (AFP) สูงขึ้น มะเร็งมีการลุกลามเร็วจึงตรวจพบในระยะลุกลามได้บ่อยกว่า dysgerminomas และมักแพร่กระจายไปตามเยื่อช่องท้องได้บ่อย พยากรณ์โรคสัมพันธ์กับระยะของมะเร็ง โดยอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสำหรับโรคระยะที่ 1-2 สูงกว่าร้อยละ 95 แต่จะลดลงเป็นร้อยละ 70 สำหรับโรคระยะที่ 3 และเป็นร้อยละ 50 สำหรับโรคระยะที่ 4⁽¹⁵⁾

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

เป็นก้อนตันร่วมกับถุงน้ำ ขนาดเฉลี่ย 15 ซม. เนื้อนุ่มและใสคล้ายวุ้น พบบริเวณเนื้อเยื่อหรือเลือดออกเป็นบริเวณกว้าง

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

เซลล์มะเร็งมีการเรียงตัวหลากหลายรูปแบบ ได้แก่ reticular/microcystic (การเรียงตัวเป็นตาข่ายหรือร่างแหเกิดจากช่องเล็ก ๆ ที่บุด้วยเซลล์มะเร็งชั้นเดียว เรียงเชื่อมต่อกัน), endodermal sinus (การเรียงตัวคล้าย papillae ซึ่งประกอบด้วยเซลล์มะเร็งเรียงตัวรอบหลอดเลือด ยื่นเข้าไปในช่องว่างใหญ่ที่ล้อมรอบด้วยเซลล์มะเร็ง เรียกว่า “Schiller-Duval bodies”), papillary, solid, festoon (การเรียงตัวคล้ายพวงระย้าของ



ริบปื้นหรือลูกคลื่นที่ซับซ้อน), glandular (การเรียงตัวคล้ายต่อมของเยื่อบุโพรงมดลูกหรือลำไส้), polyvesicular-vitelline (เรียงตัวเป็นช่องหลากหลายขนาด จำนวนมาก กระจายภายในสโตรมา), parietal (การเรียงตัวของเซลล์มะเร็งแทรกในแถบของ basement membrane material), mesenchymal-like (เซลล์มะเร็งกระจายอยู่ในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่บวมหรือคล้ายวุ้น) และ hepatoid โดยพบรูปแบบ reticular/microcystic และ endodermal sinus pattern บ่อยที่สุด เซลล์มะเร็งมีรูปร่างหลากหลายรูปแบบนิวเคลียสมีความผิดปกติอย่างมาก ไซโตพลาสซึมใส อาจพบ hyaline globules ได้

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ SALL4, glypican-3 (GPC3), LIN28, ZBTB16 และ AFP

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

ร้อยละ 75 พบความผิดปกติของโครโมโซม 12 โดยพบ isochromosome 12p เป็นส่วนใหญ่

Embryonal carcinoma

Embryonal carcinoma เป็นมะเร็งที่มีต้นกำเนิดมาจาก primitive germ cells ที่มี somatic และ extraembryonal differentiation พบน้อยมาก ส่วนใหญ่จะพบเป็นองค์ประกอบใน mixed germ cell tumor⁽¹⁶⁾ อายุเฉลี่ยประมาณ 12-15 ปี ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการคล้ำได้ก่อนและปวดท้อง ส่วนใหญ่พบในรังไข่ข้างเดียวมีระดับซีรัมฮอร์โมน hCG และ AFP สูงทำให้บางครั้งผู้ป่วยมาพบด้วยปัญหาภาวะเข้าสู่วัยสาวก่อนกำหนดหรืออาการเลือดออกผิดปกติจากมดลูกได้⁽¹⁷⁾ เป็นมะเร็งที่มีการดำเนินโรคร้ายแรง และมีพยากรณ์โรคไม่ดีพบการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 39⁽¹⁷⁾

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

เป็นก้อนตัน ขนาดเฉลี่ย 15 ซม. พบบริเวณเนื้อเน่าหรือเลือดออกเป็นบริเวณกว้าง

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

ประกอบด้วยเซลล์มะเร็งขนาดใหญ่อยู่รวมกันเป็นกลุ่ม หรือเรียงตัวคล้ายต่อม หรือ papilla คล้าย adenocarcinoma นิวเคลียสของเซลล์มะเร็งมีความผิดปกติอย่างมาก และพบเซลล์ในระยะแบ่งตัวบ่อย ไซโตพลาสซึมมีปริมาณมากลักษณะใสหรือติดสีออกเทา (amphophilic) อาจพบ syncytiotrophoblasts ร่วมด้วยได้

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ OCT4, SALL4, CD30, SOX2 และ LIN28

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

พบความผิดปกติของโครโมโซม 12 โดยพบทั้ง isochromosome 12p และ 12p amplification⁽¹⁸⁾

Non-gestational choriocarcinoma

Non-gestational choriocarcinoma เป็นมะเร็งที่เกิดจาก primitive germ cells ที่มี trophoblastic differentiation และไม่ได้เกิดจากการปฏิสนธิระหว่างเซลล์สืบพันธุ์ของเพศชายและเพศหญิง พบได้น้อยคิดเป็น



น้อยกว่าร้อยละ 1 ของ MGCTs⁽¹⁹⁾ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเด็กและสตรีอายุน้อย ส่วนใหญ่พบเป็นองค์ประกอบของ mixed germ cell tumors ผู้ป่วยมักจะมีระดับซีรัม hCG สูง ทำให้เกิดภาวะเข้าสู่วัยสาวก่อนกำหนดหรืออาการเลือดออกผิดปกติจากมดลูก มะเร็งมักกระจายไปตามหลอดเลือด (hematogenous metastasis) แพร่กระจายไปยังปอด, ตับ, สมอง, ช่องคลอด หรืออวัยวะอื่น ๆ ได้เช่นเดียวกับ gestational choriocarcinomas แต่พบปัญหาต่อยาเคมีบำบัด (chemoresistant) มากกว่า gestational choriocarcinomas

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

เป็นก้อนตันขนาดใหญ่ที่มีเลือดออกและเนื้อเน่า

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ประกอบด้วยส่วนผสมของเซลล์มะเร็งที่มีนิวเคลียสเดี่ยวคล้าย cytotrophoblast และเซลล์มะเร็งที่มีหลายนิวเคลียสคล้าย syncytiotrophoblast ร่วมกับเลือดออกทั่วไปและหย่อมเนื้อตายนิวเคลียสของเซลล์มะเร็งมีความผิดปกติอย่างมากและพบเซลล์ในระยะแบ่งตัวบ่อย

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ hCG

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

ตรวจแยกโรคจาก gestational choriocarcinoma โดยใช้ short tandem repeat (STR) DNA genotyping ซึ่งใน non gestational choriocarcinoma พบรูปแบบเดียวกับเนื้อเยื่อปกติของตัวผู้ป่วยเอง

Mixed germ cell tumors

มะเร็งประกอบด้วย MGCTs อย่างน้อยสองชนิดขึ้นไปพบประมาณร้อยละ 10-20 ของ MGCTs⁽⁵⁾ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเด็กและสตรีอายุน้อยอาจพบในผู้ป่วยที่มีภาวะ gonadal dysgenesis ซึ่งมะเร็งเกิดสัมพันธ์กับ gonadoblastoma ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการคล้ำได้ก่อนและปวดท้องลักษณะทางคลินิกพยาธิวิทยา และผลการย้อมอิมมูโนพยาธิวิทยาชี้กับชนิดของ MGCTs ที่พบร่วมกัน ปัจจัยพยากรณ์โรคที่สำคัญ ได้แก่ ระยะโรคและชนิดของ MGCTs ที่เป็นองค์ประกอบ

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

เป็นก้อนตันร่วมกับถุงน้ำ ขนาดเฉลี่ย 15 ซม. หน้าตัดพบเนื้อหลายรูปแบบขึ้นกับชนิดของ MGCTs ที่พบร่วมกัน

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

มะเร็งประกอบด้วย MGCTs สองชนิดหรือมากกว่า โดยรูปแบบที่พบบ่อยที่สุด คือ dysgerminoma ร่วมกับ yolk sac tumor

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ผลการตรวจชี้กับชนิดของ MGCTs ที่พบร่วมกัน



การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

พบความผิดปกติของโครโมโซม 12 โดยพบ isochromosome 12p หรือ 12p amplification⁽²⁰⁾

Malignant monodermal teratoma/somatic-type tumors associated with dermoid cyst

Malignant monodermal teratoma พบได้น้อยเป็นมะเร็งที่เกิดจากเนื้อเยื่อใน teratoma ชนิดในชนิดหนึ่งเด่นชัด ได้แก่ malignant struma

• **Somatic-type tumor associated with dermoid cyst** คือ มะเร็งที่พัฒนามาจากเนื้อเยื่อที่พัฒนาเต็มที่ (malignant transformation) ใน dermoid cyst พบได้ร้อยละ 0.2-2 ของ dermoid cyst^(21, 22) และพบประมาณร้อยละ 3 ของ MGCTs⁽⁵⁾ โดย squamous cell carcinoma พบได้บ่อยที่สุด นอกจากนี้พบ adenocarcinoma, basal cell carcinoma, melanoma และ sarcoma ลักษณะทางคลินิกที่ทำให้นึกถึง malignant transformation ใน mature teratoma ได้แก่ อายุมากกว่า 45 ปี, เนื้องอกขนาดใหญ่กว่า 10 เซนติเมตร, ก้อนโตเร็ว และการตรวจภาพวินิจฉัยสงสัยมะเร็ง⁽²³⁾ ในปัจจุบันเนื้องอกชนิด mucinous ที่กำเนิดจาก lower intestinal epithelium ใน teratoma ของรังไข่และมีลักษณะเช่นเดียวกับ appendiceal mucinous neoplasm ได้รับการจำแนกอยู่ในกลุ่มนี้ และไม่ถือเป็นเนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว⁽⁴⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Tewari K, Cappuccini F, Disaia PJ, Berman ML, Manetta A, Kohler MF. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2000;95(1):128-33.
2. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143 Suppl 2:59-78.
3. Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Human germ cell tumours from a developmental perspective. *Nature Reviews Cancer* 2019;19(9):522-37.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2020.
5. Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF, Wiggins C, Lansing L, Muller CY, et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstet Gynecol* 2006; 107(5):1075-85.
6. Gordon A, Lipton D, Woodruff JD. Dysgerminoma: a review of 158 cases from the emil novak ovarian tumor registry. *Obstet Gynecol* 1981;58(4):497-504.
7. Vicus D, Beiner ME, Klachook S, Le LW, Laframboise S, Mackay H. Pure dysgerminoma of the ovary 35 years on: a single institutional experience. *Gynecol Oncol* 2010;117(1):23-6.
8. Cheng L, Roth LM, Zhang S, Wang M, Morton MJ, Zheng W, et al. KIT gene mutation and amplification in dysgerminoma of the ovary. *Cancer* 2011;117(10):2096-103.
9. Nogales FF, Jr., Favara BE, Major FJ, Silverberg SG. Immature teratoma of the ovary with a neural component ("solid" teratoma). A clinicopathologic study of 20 cases. *Hum Pathol* 1976;7(6):625-42.
10. Lobo J, Gillis AJM, Jerónimo C, Henrique R, Looijenga LHJ. Human germ cell tumors are developmental cancers: impact of epigenetics on pathobiology and clinic. *Int J Mol Sci* 2019;20(2).
11. Vicus D, Beiner ME, Clarke B, Klachook S, Le LW, Laframboise S, et al. Ovarian immature teratoma: treatment and outcome in a single institutional cohort. *Gynecol Oncol* 2011;123(1):50-3.
12. Van Nguyen JM, Bouchard-Fortier G, Ferguson SE, Covens A. How Common Is the Growing Teratoma Syndrome in Patients With Ovarian Immature Teratoma? *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(7):1201-6.
13. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 1976;37(5):2359-72.



14. O'Connor DM, Norris HJ. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13(4):283-9.
15. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey MK, Caputo TA, Holcomb K. Management and prognosis of ovarian yolk sac tumors; an analysis of the National Cancer Data Base. *Gynecol Oncol* 2017;147(2):296-301.
16. Abdul Razak AR, Li L, Bryant A, Diaz-Padilla I. Chemotherapy for malignant germ cell ovarian cancer in adult patients with early stage, advanced and recurrent disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011(3):Cd007584.
17. Kurman RJ, Norris HJ. Embryonal carcinoma of the ovary: a clinicopathologic entity distinct from endodermal sinus tumor resembling embryonal carcinoma of the adult testis. *Cancer* 1976;38(6):2420-33.
18. Cheng L, Zhang S, Talerman A, Roth LM. Morphologic, immunohistochemical, and fluorescence in situ hybridization study of ovarian embryonal carcinoma with comparison to solid variant of yolk sac tumor and immature teratoma. *Hum Pathol*. 2010;41(5):716-23.
19. Wang Q, Guo C, Zou L, Wang Y, Song X, Ma Y, et al. Clinicopathological analysis of non-gestational ovarian choriocarcinoma: Report of two cases and review of the literature. *Oncol Lett*. 2016;11(4):2599-604.
20. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609-15.
21. Westhoff C, Pike M, Vessey M. Benign ovarian teratomas: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 1988;58(1):93-8.
22. Comerci Jt, Licciardi F, Bergh PA, Gregori C, Breen JI. Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol*. 1994;84(1):22-8.
23. Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann MK, Franke FE, Tinneberg HR, Münstedt K. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol*. 2008;9(12):1173-80.



พยาธิวิทยาของมะเร็งรังไข่ชนิด Sex cord-stromal tumors

พยาธิวิทยา

เนื้องอกรังไข่ชนิด sex cord-stroma (sex cord-stromal tumors หรือ SCSTs) เป็นเนื้องอกที่มีต้นกำเนิดจาก sex cords และ/หรือสโตรมาของรังไข่ พบได้น้อยกว่าเนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวและเนื้องอกรังไข่ชนิด germ cells แบ่งเป็น 3 กลุ่มใหญ่ (ตารางที่ 1)⁽¹⁾ ได้แก่

- (1) **Pure sex cord tumors:** granulosa cell tumors (GCTs), Sertoli cell tumors, sex cord tumors with annular tubules (SCTATs)
- (2) **Pure stromal tumors:** fibromas, thecomas, sclerosing stromal tumors, signet-ring stromal tumors, microcystic stromal tumors, fibrosarcomas, steroid cell tumors
- (3) **Mixed sex cord-stromal tumors:** Sertoli-Leydig cell tumors (SLCTs), gynandroblastomas

SCSTs ประกอบด้วยเนื้องอกที่มีพฤติกรรมความเป็นมะเร็งหลากหลายทั้ง benign, borderline หรือ malignancy โดย SCSTs ที่มีพฤติกรรมแบบ borderline และ malignancy พบประมาณร้อยละ 2-3 ของมะเร็งรังไข่ทั้งหมด ชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดคือ adult GCTs โดย SCSTs ที่มีพฤติกรรมแบบ borderline มีพยากรณ์โรคดี ได้แก่ juvenile GCTs, Sertoli cell tumors, SCTATs, cellular fibromas, moderately differentiated SLCTs, retiform SLCTs, gynandroblastomas ในขณะที่ SCSTs ที่มีพฤติกรรมแบบ malignancy มีพยากรณ์โรคแย่กว่า ได้แก่ adult GCTs, fibrosarcomas, malignant steroid cell tumors และ poorly differentiated SLCTs⁽²⁾

SCSTs บางชนิดสามารถสร้างฮอร์โมนเพศได้ทำให้ผู้ป่วยมีอาการผิดปกติจากฮอร์โมนเอสโตรเจนเกิน เช่น อาการเลือดออกผิดปกติจากมดลูก หรือภาวะเข้าสู่วัยสาวก่อนกำหนด (precocious puberty) หรือผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการของลักษณะเพศชาย (virilization) จากฮอร์โมนแอนโดรเจนเกิน

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ SCSTs มีความคล้ายคลึงกัน ส่วนใหญ่พบเป็นก้อนเนื้อตัน หน้าตัดสีเหลืองหรือขาว ซึ่งเนื้องอกที่มีการสร้างฮอร์โมนมักมีหน้าตัดสีเหลือง และมักพบที่รังไข่ข้างเดียว อย่างไรก็ตาม SCSTs แต่ละชนิดมีความแตกต่างกันในเรื่องของลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาและการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

ตารางที่ 1. แสดงเนื้ออกรังไข่ชนิด sex cord-stroma ตามระบบ WHO classification ปี พ.ศ. 2563⁽¹⁾

Sex cord-stromal tumors	Behaviour
Pure sex cord tumors	
Granulosa cell tumor (GCT) <ul style="list-style-type: none"> - Adult granulosa cell tumor - Juvenile granulosa cell tumor 	Malignant Borderline
Sertoli cell tumor	Borderline
Sex cord tumor with annular tubules (SCTAT)	Borderline
Pure stromal tumor	
Thecoma-fibroma <ul style="list-style-type: none"> - Thecoma - Luteinized thecoma - Fibroma - Cellular fibroma - Sclerosing stromal tumor - Signet-ring stromal tumor - Microcystic stromal tumor - Fibrosarcoma 	Benign Benign Benign Borderline Benign Benign Benign Malignant
Steroid cell tumor <ul style="list-style-type: none"> - Stromal luteoma - Leydig cell tumor - Steroid cell tumor, not otherwise specified (NOS) - Steroid cell tumor, malignant 	Benign Benign Benign Malignant
Mixed sex cord-stromal tumors	
Sertoli-Leydig cell tumor (SLCT) <ul style="list-style-type: none"> - Well differentiated SLCT - Moderately differentiated SLCT (with heterogenous elements) - Poorly differentiated SLCT (with heterogenous elements) - Retiform SLCT (with heterogenous elements) 	Benign Borderline Malignant Borderline
Gynandroblastoma	Borderline

¹ที่มา: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2020.



Adult granulosa cell tumors (adult GCTs)

Adult GCTs เป็น SCSTs ที่พบได้บ่อยที่สุดและมีพฤติกรรมแบบ malignancy พบประมาณร้อยละ 2-5 ของมะเร็งรังไข่⁽³⁾ มักพบในสตรีวัยใกล้หมดประจำเดือน อายุเฉลี่ย 50-55 ปี⁽⁴⁾ ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการปวดท้องหรืออาการผิดปกติจากฮอร์โมนเอสโตรเจนเกิน โดยเฉพาะอาการเลือดออกผิดปกติจากมดลูกอาจพบภาวะเยื่อโพรงมดลูกหนาตัว และมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกร่วมด้วย ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 25-50 และร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วย adult GCTs ตามลำดับ^(4,5) นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการเลือดออกในช่องท้องจากก้อนแตกได้ ร้อยละ 10 และอาการผิดปกติจากฮอร์โมนแอนโดรเจนเกินได้ร้อยละ 10⁽⁶⁾ ตรวจพบระดับซีรัม inhibin B และ anti-Müllerian hormone (AMH) สูงได้ ส่วนใหญ่พบในรังไข่ข้างเดียวและพบในระยะที่ 1 พบกลับเป็นซ้ำได้ประมาณร้อยละ 20-30 โดยเกิดหลังจากการรักษาครบไปเป็นเวลานานมากกว่า 5 ปี (late recurrence)⁽⁴⁾

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

เป็นก้อนเนื้อตันร่วมกับถุงน้ำ ขนาดเฉลี่ยประมาณ 10 ซม. หน้าตัดสีแทนถึงเหลืองเนื้อนุ่มร่วมกับหย่อมเลือดออกหรือถุงเลือดออก

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

พบเซลล์รูปร่างกลมหรือรี นิวเคลียสพบร่อง (nuclear groove) คล้ายเมล็ดกาแฟ (coffee-bean nucleus) ความผิดปกติของนิวเคลียส (nuclear atypia) และการแบ่งตัวพบน้อยมีไซโทพลาซิมน้อยและสีซีด เซลล์เรียงตัวเป็นแถบติดต่อกันล้อมรอบเป็นวงเล็ก ๆ ที่ประกอบด้วยสารน้ำหรือสาร hyalinize เรียกว่า "Call-Exner bodies" คล้ายคลึงกับ primordial follicles ถ้าหากพบการเรียงตัวแบบนี้ทั่วไปเรียกว่า microfollicular pattern นอกจากนี้ adult GCTs สามารถพบการเรียงตัวของเซลล์นี้ออกรูปแบบอื่น ๆ ได้แก่ macrofollicular, trabecular, insular, sarcomatoid, gyriform และ watersilk อาจพบ luteinization ของเซลล์นี้ออกได้ อาจพบความผิดปกติของนิวเคลียสอย่างมากและการแบ่งตัวมากได้ อย่างไรก็ตามลักษณะของเซลล์ ความผิดปกติของนิวเคลียส และการแบ่งตัวไม่ได้เป็นปัจจัยพยากรณ์โรค⁽⁷⁾ การย้อม reticulin พบเส้นใย reticulin ล้อมรอบกลุ่มของเซลล์นี้ออก

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ pancytokeratin, calretinin, inhibin, SF1, CD99, WT1, FOXL2, ER, SMA, desmin และ CD10 แต่ให้ผลลบต่อ CK7, EMA และ PAX8

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

ร้อยละ 97 ของ adult GCTs พบการกลายพันธุ์จำเพาะของยีน FOXL2 แบบ missense mutation (p.Cys134Trp) ซึ่งยีน FOXL2 เป็น nuclear transcription factor ที่สำคัญในการพัฒนา granulosa cells และการควบคุมยีน CYP19A1 ซึ่งมีบทบาทในการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจน⁽⁸⁾



Juvenile granulosa cell tumors (juvenile GCTs)

Juvenile GCTs เป็น SCSTs ที่มีพฤติกรรมแบบ borderline พบได้น้อย ประมาณร้อยละ 5 ของเนื้องอก granulosa cell tumors ทั้งหมด ส่วนใหญ่ของ juvenile GCT เกิดขึ้นในสตรีอายุน้อยกว่า 30 ปี อายุเฉลี่ย 13 ปี⁽⁹⁾ ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการคล้ำได้ก้นหรืออาการจากฮอร์โมนเอสโตรเจนเกิน ได้แก่ ภาวะเข้าสู่วัยสาวก่อนกำหนดหรืออาการเลือดออกผิดปกติจากมดลูก อาจพบร่วมกับกลุ่มอาการโรคทางพันธุกรรม (hereditary syndrome) ได้แก่ Ollier disease และ Maffucci syndrome [พบน้อยมาก, Ollier disease พบเนื้องอกของกระดูกอ่อน enchondroma ทั่วร่างกาย ในขณะที่ Maffucci syndrome พบ enchondroma ร่วมกับเนื้องอกหลอดเลือดแดง (hemangioma)] ส่วนใหญ่พบในรังไข่ข้างเดียว มีพยากรณ์โรคดีมากพบว่า การแตกของเนื้องอก, เซลล์วิทยาน้ำในช่องท้องพบเซลล์เนื้องอก และการกระจายออกนอกรังไข่เพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งมักเกิดขึ้นในช่วง 3 ปีแรก

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

เป็นก้อนเนื้อตันหรือก้อนเนื้อตันร่วมกับถุงน้ำ ขนาดเฉลี่ยประมาณ 12 ซม. (พิสัย 3-32 ซม.) หน้าตัดสีแทนถึงเหลืองร่วมกับหย่อมเลือดออก

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

พบเซลล์เนื้องอกที่มีนิวเคลียสกลม ไม่พบร่องนิวเคลียส (nuclear groove) ไซโทพลาซึมมากมีสีซีดหรือแดง อาจพบการแบ่งตัวมากได้เซลล์เนื้องอกเรียงตัวเป็น nodule หรือกระจายทั่วไป โดยพบ follicles ขนาดต่าง ๆ กันและมีรูปร่างไม่สม่ำเสมอแทรกอยู่พบการหลังของสารสี basophilic บางครั้งพบเซลล์มีการเรียงตัวแบบ pseudopapillary ส่วนใหญ่สตรีมาเห็นไม่เด่นชัด แต่อาจพบลักษณะ sclerosis ได้ถ้าหากมีการเรียงตัวแบบ nodule พบ luteinized theca cells ในสตรีมาร่วมด้วยประมาณร้อยละ 70

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ calretinin, inhibin, SF1, CD99, WT1 และ C56 และบางรายอาจให้ผลบวกต่อ FOXL2 และ EMA

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

พบการกลายพันธุ์ของยีน *AKT1* และ *GNAS* (gsp) ร้อยละ 60 และ 30 ตามลำดับ^(10,11) แต่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *FOXL2* สำหรับผู้ป่วย juvenile GCTs ที่พบร่วมกับ Ollier disease และ Maffucci syndrome เกิดจากการกลายพันธุ์แบบ germline ของยีน *isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1)* และ *IDH2*⁽¹²⁾

Sertoli cell tumor

Sertoli cell tumors เป็น SCSTs ที่มีพฤติกรรมแบบ borderline พบได้น้อยมากอายุเฉลี่ย 30 ปี เนื้องอกชนิดนี้ส่วนใหญ่สร้างฮอร์โมนเอสโตรเจน แต่อาจพบเนื้องอกที่สร้างฮอร์โมนแอนโดรเจน, โพรเจสเตอโรน, เรนินหรือแอลโดสเตอโรนได้⁽¹³⁾ ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการคล้ำได้ก้นหรืออาการจากฮอร์โมนเกินอาจพบร่วมกับกลุ่มอาการโรคทางพันธุกรรม ได้แก่ Peutz-Jeghers syndrome (PJS) ซึ่งเป็นโรคถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *STK11* ซึ่งเป็น tumor suppressor



gene ทำให้มีอาการ pigmentation ของริมฝีปาก เยื่อบุกระพุ้งแก้ม และนี้ร่วมกับ hamartomata ของทางเดินอาหาร และเนื้องอกตามอวัยวะต่าง ๆ⁽¹⁴⁾ ส่วนใหญ่พบในรังไข่ข้างเดียวมีพยากรณ์โรคตีมากพบการกลับเป็นซ้ำได้น้อยมาก

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

เป็นก้อนเนื้อตันหรือก้อนเนื้อตันร่วมกับถุงน้ำ ขนาดเฉลี่ยประมาณ 8 ซม. หน้าตัดสีแทนหรือเหลือง อาจพบหย่อมเลือดออกหรือเนื้องอกได้

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

พบเซลล์ทรงลูกบาศก์หรือทรงกระบอกที่มีไซโตพลาสซึมสีซีดหรือแดง นิวเคลียสรูปร่างกลมหรือรี คล้ายคลึงกันและนิวเคลียสเดี่ยวขนาดเล็กเรียวยาวตัวเป็นลักษณะ sertoliform tubules และอาจพบร่วมกับรูปแบบอื่น ๆ ได้แก่ trabecular, diffuse, alveolar, pseudopapillary, retiform, pseudoendometrioid และ spindle อาจพบเซลล์ที่มีนิวเคลียสผิดปกติอย่างมากและพบการแบ่งตัวมากได้ สโตรมาพบได้ตั้งแต่ปริมาณน้อยไปจนถึงมากและมี hyalinization อาจพบส่วนประกอบของ granulosa cells หรือ Leydig cells หรือบริเวณที่คล้าย SCATs ได้ ซึ่งในกรณีหลังอาจสัมพันธ์กับ PJS ลักษณะที่ทำนายพฤติกรรมความเป็นมะเร็ง ได้แก่ ก้อนขนาดใหญ่กว่า 5 ซม., การแบ่งตัวมากกว่า 5/10 HPFs, ความผิดปกติของนิวเคลียส (nuclear atypia) หรือเนื้อเน่าตาย (necrosis)⁽¹⁴⁾

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ pancytkeratin, calretinin, inhibin, SF1, CD99 และ WT1, แต่ให้ผลลบต่อ CK7, EMA, PAX8, GATA3 และ chromogranin

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

ร้อยละ 60 พบการกลายพันธุ์ยีน *DICER1*⁽¹⁵⁾ แต่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *FOXL2* สำหรับผู้ป่วย Sertoli cell tumors ที่พบร่วมกับ PJS เกิดจากการกลายพันธุ์แบบ germline ของยีน *STK11* บนโครโมโซม 19p13.3

Sex cord tumor with annular tubules (SCTATs)

SCTATs เป็น SCSTs ที่มีพฤติกรรมแบบ borderline พบได้น้อยมาก น้อยกว่าร้อยละ 1 ของ SCSTs ทั้งหมดเป็นเนื้องอกที่อาจพบเห็นได้ทุกวัย เนื้องอกชนิดนี้ส่วนใหญ่สร้างฮอร์โมนเอสโตรเจน ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการที่ไม่จำเพาะเจาะจง หรืออาการเลือดออกผิดปกติจากมดลูก ร้อยละ 30 สัมพันธ์กับกลุ่มอาการโรคทางพันธุกรรม PJS ซึ่งในกลุ่มนี้มักพบเนื้องอกโดยไม่ตั้งใจและส่วนใหญ่พบในรังไข่ข้างเดียว⁽¹⁶⁾ พบว่า SCTATs ที่สัมพันธ์กับ PJS นั้น โรคมักเป็นเนื้องอกที่ไม่ใช่มะเร็งและมีการพยากรณ์โรคดีกว่า SCATs ที่เกิดขึ้นเอง (sporadic type) ซึ่งมักพบเนื้องอกในรังไข่ 2 ข้างและพบการกระจายออกนอกรังไข่ได้ร้อยละ 20⁽¹⁶⁾



ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

เป็นก้อนเนื้อตัน หน้าตัดสีเทาหรือเหลือง อาจพบถุงน้ำร่วมด้วย หรือคลำพบเนื้อเป็นเม็ดหยาบ (gritty texture) ได้

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ประกอบด้วยกลุ่มของ indifferent sex cords เรียงตัวเป็นท่อรูปวงแหวน (annular tubules) ล้อมรอบสาร hyaline เซลล์มีรูปร่างทรงสูงนิวเคลียสกลมอยู่ด้านบนฐานไฮโดพลาสซึมสีซีดในรายที่สัมพันธ์กับ PJS มักพบการเกาะของหินปูนภายในท่อเหล่านี้อย่างกว้างขวาง อาจพบการเปลี่ยนแปลงของ indifferent sex cords ไปเป็นลักษณะของเซลล์ granulosa หรือ Sertoli ได้ อาจพบความผิดปกติของนิวเคลียส (nuclear atypia) และการแบ่งตัวมากขึ้นได้⁽¹⁶⁾

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ calretinin, inhibin, SF1, WT1, FOXL2 และ CD56 แต่ให้ผลลบต่อ EMA และ CD10

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

ผู้ป่วย SCTATs ที่พบร่วมกับ PJS เกิดจากการกลายพันธุ์แบบ germline ของยีน *STK11*⁽¹⁷⁾

Cellular fibroma

Cellular fibroma เป็น SCSTs ที่มีพฤติกรรมแบบ borderline และไม่สร้างฮอร์โมนพบได้น้อยมาก และพบประมาณร้อยละ 10 ของ fibroma อายุเฉลี่ย 48 ปี และไม่ค่อยพบในสตรีที่อายุน้อยกว่า 30 ปี⁽¹⁸⁾ ส่วนใหญ่เป็นก้อนเนื้องอกรังไข่ข้างเดียวอาจพบผิวก้อนแตกหรือพังผืดล้อมรอบได้ อาจพบการกลับเป็นซ้ำได้ ส่วนใหญ่เกิดหลังจากการผ่าตัดไปเป็นเวลานาน⁽¹⁸⁾

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

พบเป็นก้อนเนื้อตัน หน้าตัดสีเทาและนุ่ม อาจพบพื้นที่บวมถุงน้ำเลือดออก หรือเนื้อเน่าได้

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

พบเซลล์ทรงกระสวยที่เรียงตัวสานตัดกันจำนวนเซลล์หนาแน่นมากขึ้น นิวเคลียสรูปร่างรีหรือยี่ดียว พบความผิดปกติของนิวเคลียส (nuclear atypia) เล็กน้อยและการแบ่งตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3/10 HPFs⁽¹⁹⁾ ถ้าหากพบการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4/10 HPFs อาจเรียก “mitotically active cellular fibroma”⁽¹⁹⁾

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ calretinin, inhibin, SF1, WT1, FOXL2 และ CD56 แต่ให้ผลลบต่อ CD10

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

พบ loss of heterozygosity ของโครโมโซมตำแหน่ง 9q22.3 (ยีน *PTCH1*) และตำแหน่ง 19p13.3 (ยีน *STK11*)⁽²⁰⁾



Fibrosarcoma

พบได้น้อยมาก เป็นมะเร็งที่มีความดุร้ายและไม่สร้างฮอร์โมน พบเป็นก้อนเนื้ออกที่รังไข่ข้างเดียว

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

พบเป็นก้อนเนื้อต้นขนาดใหญ่ หน้าตัดเป็นเนื้อตันสีขาว พบหย่อมเลือดออกหรือเนื้อตายอย่างกว้างขวาง พบพังผืดที่ผิวก้อนได้บ่อย และอาจพบการกระจายออกนอกรังไข่

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

พบเซลล์ทรงกระสวยที่เรียงตัวสานตัดกัน จำนวนเซลล์หนาแน่นอย่างมาก ความผิดปกติของนิวเคลียส (nuclear atypia) ปานกลางถึงรุนแรง และการแบ่งตัวเพิ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 4/10 HPFs⁽²¹⁾ พบบริเวณเลือดออกหรือเนื้อตาย

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ calretinin และ inhibin แต่ให้ผลลบต่อ CD10⁽²²⁾.

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

มีรายงานตรวจพบ trisomy 12 และ trisomy 8 ในผู้ป่วยหนึ่งราย⁽²³⁾ และมีรายงานตรวจพบพบการกลายพันธุ์ยีน *DICER1* ในผู้ป่วยหนึ่งราย⁽²⁴⁾

Malignant steroid cell tumors

พบน้อย อยู่ในกลุ่ม steroid cell tumors ซึ่งเนื้องอกในกลุ่มนี้ประมาณหนึ่งในสามมีพฤติกรรมแบบ malignancy สามารถสร้างฮอร์โมนหลากหลายร้อยละ 50 สร้างฮอร์โมนแอนโดรเจน, ร้อยละ 10 สร้างฮอร์โมนเอสโตรเจน, อาจพบสร้างฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนหรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ อายุเฉลี่ย 43 ปี⁽²⁵⁾ ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการคล้ำได้ก่อนหรืออาการผิดปกติจากฮอร์โมนเกิน ส่วนใหญ่พบในรังไข่ข้างเดียว พบรายงานสัมพันธ์กับกลุ่มอาการโรคทางพันธุกรรม von Hippel-Lindau syndrome ในผู้ป่วยบางราย⁽²⁶⁾

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

เป็นก้อนเนื้อต้น ขนาดเฉลี่ยประมาณ 8.4 ซม. หน้าตัดสีเหลือง ส้ม แดง น้ำตาล หรือดำ อาจพบหย่อมเลือดออกหรือเนื้อเน่าได้

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

พบเซลล์ขนาดใหญ่และรูปร่างหลายเหลี่ยมเจริญเติบโตแบบกระจายทั่วไป แต่อาจพบเซลล์เรียงตัวเป็นกลุ่มสายคล้ายต่อมหรือ follicle ใต้นิวเคลียสกลมและเห็นนิวคลีโอลตรงกลางเด่นชัด อาจพบความผิดปกติของนิวเคลียส (nuclear atypia) อย่างมากและการแบ่งตัวเพิ่มขึ้น ไซโตพลาซิมมีปริมาณค่อนข้างมากสี eosinophilic (lipid-poor) หรือ vacuolated (lipid-rich) พบ lipochrome pigment อยู่ภายในไซโตพลาซิม สโตรมาพบได้ตั้งแต่ปริมาณน้อยไปจนเป็น fibrous bands ปัจจัยทางพยาธิวิทยาที่ทำนายความเป็นมะเร็ง malignant steroid cell tumors ได้แก่ ขนาดมากกว่า 7 เซนติเมตร, ความผิดปกติของนิวเคลียสอย่างรุนแรง, การแบ่งตัวมาก, พบหย่อมเนื้อตาย และพบหย่อมเลือดออก⁽²⁵⁾



การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ calretinin, inhibin และ melan-A แต่ให้ผลลบต่อ FOXL2

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *FOXL2* หรือยีน *DICER1*

Sertoli-Leydig cell tumors (SLCTs)

SLCTs พบน้อยมาก ประมาณร้อยละ 0.5 ของมะเร็งรังไข่ ชื่อเดิมเรียกว่า “androblastoma” เป็นเนื้องอกที่มีการสร้างฮอร์โมนแอนโดรเจน ส่วนใหญ่ของ SLCTs เป็นเนื้องอกที่เกิดขึ้นเอง (sporadic) แต่อาจพบร่วมกับกลุ่มอาการโรคทางพันธุกรรม ได้แก่ *DICER1* syndrome⁽²⁷⁾ ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์แบบ germline ของยีน *DICER1* ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรค pleuropulmonary blastoma, lung cysts, cystic nephroma, thyroid nodular hyperplasia, thyroid cancer, sarcoma botryoides รวมทั้ง SLCTs และ Sertoli cell tumors

SLCTs สามารถแบ่งเป็น 4 ชนิดตามเกรดและลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ได้แก่ well differentiated, moderately differentiated, poorly differentiated และ retiform พบว่าชนิด well differentiated มีพฤติกรรมแบบ benign และชนิด moderately differentiated มีพฤติกรรมแบบ borderline ในขณะที่ชนิด poorly differentiated และ retiform มีพฤติกรรมแบบ malignancy⁽²⁸⁾ โดยครึ่งหนึ่งของ SLCTs เป็นชนิด moderately differentiated และร้อยละ 20 พบ heterologous elements ร่วมด้วยได้⁽²⁸⁾

ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 25 ปี (พิสัย 1-84 ปี) โดยผู้ป่วย SLCTs ชนิด retiform และผู้ป่วยที่พบการกลายพันธุ์แบบ germline ของยีน *DICER1* พบในช่วงอายุน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น มักมาพบแพทย์ด้วยอาการคล้ำได้ก่อนหรือปวดท้อง พบอาการผิดปกติจากฮอร์โมนแอนโดรเจนเกินร่วมด้วยประมาณร้อยละ 40-60⁽²⁹⁾ พบเป็นก้อนเนื้องอกที่รังไข่ข้างเดียวประมาณร้อยละ 97 พยากรณ์โรคขึ้นกับระยะโรค, เกรด, ชนิด retiform และการพบ heterologous elements⁽²⁸⁾ ส่วนใหญ่การกลับเป็นซ้ำมักเกิดขึ้นภายในช่องท้องภายใน 2 ปี หลังการรักษา

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

เป็นก้อนเนื้อตันหรือก้อนเนื้อตันร่วมกับถุงน้ำ ขนาดเฉลี่ยประมาณ 12-14 ซม. หน้าตัดสีเหลือง ชมพู หรือเทา อาจพบหอย่อมเลือดออกหรือเนื้อมีไขมันได้

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

พบเซลล์ Sertoli รวมตัวเป็นท่อ (tubules) แทรกด้วยกลุ่มเซลล์ Leydig ในสโตรมา ซึ่งการให้เกรดพิจารณาจากการรวมตัวเป็นท่อของเซลล์ชนิด Sertoli (tubular differentiation) (ลดลงตามเกรดที่เพิ่มขึ้น), ปริมาณของ primitive gonadal stroma (เพิ่มขึ้นตามเกรดที่เพิ่มขึ้น), ปริมาณเซลล์ Leydig (ลดลงตามเกรดที่เพิ่มขึ้น), ความผิดปกติของนิวเคลียสและการแบ่งตัว

- Well-differentiated SLCTs ประกอบด้วยเซลล์ Sertoli ที่รวมตัวเป็นท่อเปิดหรือปิด ไม่พบความผิดปกติของนิวเคลียสและมีการแบ่งตัวน้อยกว่า 5/10 HPFs สโตรมาเป็นเส้นใยที่ละเอียดอ่อน



ประกอบด้วยเซลล์ Leydig เป็นกลุ่ม เป็นเส้น และแยกเดี่ยว ซึ่งไซโตพลาสซึมอาจมี vacuoles, lipofuscin pigment และ Reinke crystals

- **Moderately differentiated SLCTs** มีลักษณะเป็น lobules ซึ่งประกอบด้วยเซลล์ Sertoli ที่รวมตัวเป็นเป็นท่อกลางหรือตัน เป็นสาย หรือเป็นกลุ่ม ล้อมรอบด้วยสโตรมา พบความผิดปกติของนิวเคลียสเล็กน้อยถึงปานกลางและมีการแบ่งตัว 5-10/10 HPFs เซลล์ Leydig อาจพบเป็นกระจุกที่บริเวณรอบนอกของ lobules
- **Poorly differentiated SLCTs** ประกอบด้วย sarcomatoid stroma ที่มีลักษณะคล้ายกับ primitive gonadal stroma ร่วมกับองค์ประกอบรองที่คล้ายคลึง moderately differentiated SLCTs พบความผิดปกติของนิวเคลียสอย่างมากและมีการแบ่งตัวมากกว่า 10/10 HPFs เซลล์ Leydig พบน้อยและอยู่กระจัดกระจาย
- **Retiform SLCTs** มีลักษณะเป็นร่างแหของช่องว่างคล้ายรอยกริดที่แตกแขนงไม่เป็นระเบียบ และ papillae ที่บุด้วยเซลล์รูปทรงลูกบาศก์หรือแท่ง หรืออาจพบรูปแบบถุงน้ำหลายช่องที่เป็นช่องว่างคล้ายตะแกรงบุด้วยเซลล์รูปทรงแบน ซึ่งลักษณะแบบนี้อาจพบเป็นบริเวณเล็ก ๆ ได้ใน moderately/poorly differentiated SLCTs
- **Heterologous elements** อาจพบได้ใน moderately/poorly differentiated SLCTs โดยอาจพบรวมในบริเวณที่เป็น sex cord หรือพบแยกออกมา ซึ่งอาจพบเป็นเยื่อเมือกชนิด mucinous ของลำไส้ (พบได้บ่อยที่สุด), เนื้อเยื่อตับ หรือเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เช่น กระดูกอ่อน กล้ามเนื้อลาย

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

เซลล์ Sertoli ให้ผลบวกต่อ pancytokeratin, vimentin, calretinin, inhibin, SF1, WT1 และ FOXL2 ในขณะที่เซลล์ Leydig ให้ผลบวกต่อ inhibin และ melan-A แต่ให้ผลลบต่อ WT1 และ FOXL2

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม พบการกลายพันธุ์ของยีน *DICER1* หรือยีน *FOXL2* ซึ่งในปัจจุบันแบ่ง SLCTs ตามการกลายพันธุ์เป็น 3 ชนิดย่อย⁽³⁰⁾ ได้แก่

- ***DICER1*-mutant type** พบในผู้ป่วยอายุน้อยร่วมกับ moderately/poorly differentiated SLCTs หรือ retiform SLCTs หรือ SLCTs ที่มี heterologous elements
- ***FOXL2*-mutant type** พบในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน ร่วมกับ moderately/poorly differentiated SLCTs แต่ไม่พบใน retiform SLCTs หรือ SLCTs ที่มี heterologous elements
- ***DICER1/FOXL2*-wild type** พบในผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ ร่วมกับ well-differentiated SLCTs แต่ไม่พบใน retiform SLCTs หรือ SLCTs ที่มี heterologous elements

การกลายพันธุ์ของยีน *DICER1* เกิดที่ตำแหน่ง RNase IIIb domain⁽³¹⁾ ซึ่ง DICER เป็นเอนไซม์ในกลุ่ม endoribonuclease ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการทำงานของ microRNA ในขบวนการ RNA interference (RNAi) ซึ่งมีบทบาทในการควบคุมการแสดงออกของยีน การกลายพันธุ์ของยีน *DICER1* ส่งผลให้เกิดการพัฒนาเป็นเซลล์ Sertoli และสร้างฮอร์โมนแอนโดรเจน พบประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย SLCTs (พิสัย ร้อยละ 15-97)^(32,33)



ส่วนการกลายพันธุ์ของยีน *FOXL2* เกิดที่ตำแหน่ง c.402C>G (p.Cys134Trp) พบประมาณร้อยละ 0-22 ของผู้ป่วย SLCTs^(30,32) และไม่พบร่วมกับการกลายพันธุ์ของยีน *DICER1*

Gynandroblastoma

Gynandroblastoma เป็นเนื้องอกที่มีองค์ประกอบของ sex cords และสโตรมาทั้งเพศหญิง (granulosa/theca cells) และชาย (sertoli/leydig cells) เป็น SCSTs ที่มีพฤติกรรมแบบ borderline พบน้อยมาก ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 24.5 ปี⁽³⁴⁾ เนื้องอกชนิดนี้ส่วนใหญ่สร้างฮอร์โมนแอนโดรเจน แต่อาจพบเนื้องอกที่สร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนได้ ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการปวดท้อง ท้องอืดแน่น หรืออาการผิดปกติจากฮอร์โมนเพศเกิน ส่วนใหญ่พบในรังไข่ข้างเดียว อาจพบร่วมกับกลุ่มอาการโรคทางพันธุกรรม ได้แก่ *DICER1* syndrome มีพยากรณ์โรคดีและพบการกลับเป็นซ้ำได้น้อยมาก⁽³⁵⁾

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

เป็นก้อนเนื้อตันร่วมกับถุงน้ำ ขนาดเฉลี่ยประมาณ 11 ซม. (พิสัย 5.5-20 ซม.) หน้าตัดสีขาวถึงเหลืองอ่อน

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ประกอบด้วยองค์ประกอบของ adult หรือ juvenile GCTs ร่วมกับ Sertoli cell tumors หรือ SLCTs ซึ่งรูปแบบที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ SLCTs เป็นองค์ประกอบเด่นร่วมกับ juvenile GCTs⁽³⁴⁾

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ calretinin, inhibin, FOXL2, SF1, CD99, WT1

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

ร้อยละ 20-40 พบการกลายพันธุ์ใน RNase IIIb domain ของยีน *DICER1*^(15,34) แต่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *FOXL2*

เอกสารอ้างอิง

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2020.
2. Thrall MM, Paley P, Pizer E, Garcia R, Goff BA. Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2011;122(2):242-5.
3. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol* 2005;18 Suppl 2:S81-98.
4. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):1180-9. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25(4):431-8.
5. Young RH. Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors: Reflections on a 40-Year Experience With a Fascinating Group of Tumors, Including Comments on the Seminal Observations of Robert E. Scully, MD. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(12):1459-84.
6. Sun HD, Lin H, Jao MS, Wang KL, Liou WS, Hung YC, et al. A long-term follow-up study of 176 cases with adult-type ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2012;124(2):244-9.
7. Shah SP, Köbel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, et al. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med* 2009;360(26):2719-29.
8. Inada Y, Nakai G, Yamamoto K, Yamada T, Hirose Y, Terai Y, et al. Rapidly growing juvenile granulosa cell tumor of the ovary arising in adult: a case report and review of the literature. *J Ovarian Res* 2018;11(1):100.



9. Kalfa N, Ecochard A, Patte C, Duvillard P, Audran F, Pienkowski C, et al. Activating mutations of the stimulatory g protein in juvenile ovarian granulosa cell tumors: a new prognostic factor? *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1842-7.
10. Bessi re L, Todeschini AL, Auguste A, Sarnacki S, Flatters D, Legois B, et al. A Hot-spot of In-frame Duplications Activates the Oncoprotein AKT1 in Juvenile Granulosa Cell Tumors. *EBioMedicine* 2015;2(5):421-31.
11. Plevov P, Gerzov H. Genetic Causes of Rare Pediatric Ovarian Tumors. *Klin Onkol.* 2019;32(Supplementum2):79-91.
12. Tavassoli FA, Norris HJ. Sertoli tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 28 cases with ultrastructural observations. *Cancer* 1980;46(10):2281-97.
13. Oliva E, Alvarez T, Young RH. Sertoli cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases. *Am J Surg Pathol* 2005;29(2):143-56.
14. Conlon N, Schultheis AM, Piscuoglio S, Silva A, Guerra E, Tornos C, et al. A survey of DICER1 hotspot mutations in ovarian and testicular sex cord-stromal tumors. *Mod Pathol* 2015;28(12):1603-12.
15. Young RH, Welch WR, Dickersin GR, Scully RE. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer* 1982;50(7):1384-402.
16. Tan H, Mei L, Huang Y, Yang P, Li H, Peng Y, et al. Three novel mutations of STK11 gene in Chinese patients with Peutz-Jeghers syndrome. *BMC Med Genet* 2016;17(1):77.
17. Prat J, Scully RE. Cellular fibromas and fibrosarcomas of the ovary: a comparative clinicopathologic analysis of seventeen cases. *Cancer* 1981;47(11):2663-70.
18. Irving JA, Alkushi A, Young RH, Clement PB. Cellular fibromas of the ovary: a study of 75 cases including 40 mitotically active tumors emphasizing their distinction from fibrosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30(8):929-38.
19. Tsuji T, Catusus L, Prat J. Is loss of heterozygosity at 9q22.3 (PTCH gene) and 19p13.3 (STK11 gene) involved in the pathogenesis of ovarian stromal tumors? *Hum Pathol* 2005;36(7):792-6.
20. Yedema CA, Kenemans P, Wobbes T, Thomas CM, Bon GG, Mulder C, et al. Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. *Tumour Biol* 1992;13(1-2):18-26.
21. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(1):Cd005340.
22. Tsuji T, Kawauchi S, Utsunomiya T, Nagata Y, Tsuneyoshi M. Fibrosarcoma versus cellular fibroma of the ovary: a comparative study of their proliferative activity and chromosome aberrations using MIB-1 immunostaining, DNA flow cytometry, and fluorescence in situ hybridization. *Am J Surg Pathol* 1997;21(1):52-9.
23. Melendez-Zajgla J, Mercado-Celis GE, Gaytan-Cervantes J, Torres A, Gabino NB, Zapata-Tarres M, et al. Genomics of a pediatric ovarian fibrosarcoma. Association with the DICER1 syndrome. *Sci Rep* 2018;8(1):3252.
24. Hayes MC, Scully RE. Ovarian steroid cell tumors (not otherwise specified). A clinicopathological analysis of 63 cases. *Am J Surg Pathol* 1987;11(11):835-45.
25. Wagner M, Browne HN, Marston Linehan W, Merino M, Babar N, Stratton P. Lipid cell tumors in two women with von Hippel-Lindau syndrome. *Obstet Gynecol* 2010;116 Suppl 2(Suppl 2):535-9.
26. Slade I, Bacchelli C, Davies H, Murray A, Abbaszadeh F, Hanks S, et al. DICER1 syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. *J Med Genet* 2011;48(4):273-8.
27. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985;9(8):543-69.
28. Zaloudek C, Norris HJ. Sertoli-Leydig tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 64 intermediate and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1984;8(6):405-18.
29. Kamezis AN, Wang Y, Keul J, Tessier-Cloutier B, Magrill J, Kommoss S, et al. DICER1 and FOXL2 Mutation Status Correlates With Clinicopathologic Features in Ovarian Sertoli-Leydig Cell Tumors. *Am J Surg Pathol* 2019;43(5):628-38.
30. Heravi-Moussavi A, Anglesio MS, Cheng SW, Senz J, Yang W, Prentice L, et al. Recurrent somatic DICER1 mutations in nonepithelial ovarian cancers. *N Engl J Med* 2012;366(3):234-42.



31. de Kock L, Terzic T, McCluggage WG, Stewart CJR, Shaw P, Foulkes WD, et al. DICER1 Mutations Are Consistently Present in Moderately and Poorly Differentiated Sertoli-Leydig Cell Tumors. *Am J Surg Pathol* 2017;41(9):1178-87.
32. Zou Y, Huang MZ, Liu FY, Yang BC, Wang LQ, Wang F, et al. Absence of DICER1, CTCF, RPL22, DNMT3A, TRRAP, IDH1 and IDH2 hotspot mutations in patients with various subtypes of ovarian carcinomas. *Biomed Rep* 2014;3(1):33-7.
33. Wang Y, Karnezis AN, Magrill J, Tessier-Cloutier B, Lum A, Senz J, et al. DICER1 hot-spot mutations in ovarian gynandroblastoma. *Histopathology* 2018;73(2):306-13.
34. Chivukula M, Hunt J, Carter G, Kelley J, Patel M, Kanbour-Shakir A. Recurrent gynandroblastoma of ovary-A case report: a molecular and immunohistochemical analysis. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26(1):30-3.



พยาธิวิทยาของเนื้องอกรังไข่ชนิด Borderline ovarian tumor

Borderline ovarian tumor (BOTs) เป็นเนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวที่มีพฤติกรรมอยู่ระหว่างเนื้องอกที่ไม่ใช่มะเร็ง (benign) และมะเร็ง (carcinoma) เริ่มมีการรายงานตั้งแต่ปี พ.ศ. 2513 ในนิยามเดิม BOTs ไม่มีการเจริญรุกรานเข้าไปในเนื้อเยื่อข้างเคียง (stroma) แบบมะเร็ง แต่สามารถในการกระจายไปในช่องท้อง (intraperitoneal spread) และสามารถกลับเป็นซ้ำได้⁽¹⁾ ได้มีการใช้คำเรียกเนื้องอกกลุ่ม BOTs ในชื่ออื่น ได้แก่ atypical proliferative tumor และ tumor of low malignant potential ในปัจจุบันองค์การอนามัยโลก (WHO) แนะนำให้ใช้ชื่อเรียกเดียวเป็น “borderline ovarian tumors หรือ BOTs”⁽²⁾

BOTs พบได้ประมาณร้อยละ 15 ของเนื้องอกรังไข่ทั้งหมด⁽³⁾ การจำแนกชนิดของ BOTs ยึดถือตามชนิดของเนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (ตารางที่ 1) serous borderline tumor (SBT) และ mucinous borderline tumor (MBT) เป็นชนิดที่พบบ่อย คิดเป็นประมาณร้อยละ 95 ของ BOTs โดยประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบ MBT บ่อยกว่า SBT ส่วน BOTs ชนิดอื่น ๆ (endometrioid [EBT], clear cell [CCBT], seromucinous [SMBT], และ Brenner [BBT]) พบน้อยมาก

ตารางที่ 1. เนื้องอกรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว borderline ovarian tumor ตามระบบ WHO classification ปี พ.ศ. 2563⁽²⁾

Borderline ovarian tumors
- Serous borderline tumors (SBTs)
- Mucinous borderline tumor (MBTs)
- Endometrioid borderline tumor (EBTs)
- Clear cell borderline tumor (CCBTs)
- Seromucinous borderline tumor (SMBTs)
- Brenner borderline tumor (BBTs)

ที่มา: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2020.

การวินิจฉัย BOTs ใช้ลักษณะตรวจพบทางจุลพยาธิวิทยา ได้แก่ การเจริญผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผิว (atypical epithelial proliferation) คิดเป็นองค์ประกอบอย่างน้อยร้อยละ 10 ของเยื่อบุทั้งหมดในก้อนเนื้องอก โดยไม่พบการเจริญรุกรานเข้าไปในเนื้อเยื่อข้างเคียง หรือหากตรวจพบการรุกรานเป็นหย่อมจะต้องมีขนาดไม่เกิน 5 มม. (stromal microinvasion) ทั้งนี้ลักษณะที่บ่งชี้การเจริญผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผิว ได้แก่ การตรวจพบเซลล์เยื่อบุเรียงตัวซ้อนกันหลายชั้นร่วมกับความผิดปกติของนิวเคลียส (nuclear atypia) และอาจพบเซลล์ในระยะแบ่งตัวบ่อยขึ้น



ในการวินิจฉัย BOTs เนื้องอกควรได้รับการตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยาอย่างเพียงพอ (adequate sampling) เพื่อยืนยันว่าไม่พบองค์ประกอบของมะเร็งร่วมด้วยองค์การอนามัยโลกแนะนำให้ตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อเป็น จำนวน 1 section ต่อ 1 ซม.ของขนาดเนื้องอกในกรณีที่เนื้องอกมีขนาดน้อยกว่า 10 ซม. และให้เพิ่มจำนวนตัวอย่าง เป็น 2 sections ต่อ 1 ซม.ของขนาดเนื้องอกในกรณีที่เนื้องอกมีขนาดใหญ่มากกว่า 10 ซม.

การกระจายในช่องท้องของ BOTs (intraperitoneal spread) ส่วนใหญ่พบในเนื้องอกชนิด SBTs รอยโรคเกิดจากการเจริญของเนื้องอกที่ผิวของเยื่อช่องท้องและ omentum เรียกว่า “extraovarian implants” การจำแนกชนิดของ implants เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่สำคัญของ BOTs โดยเฉพาะชนิด SBT โดยจำแนกเป็น non-invasive implants และ invasive implants ทั้งนี้ invasive implant เป็นรอยโรคที่มีการเจริญรุกรานในเนื้อเยื่อข้างเคียงจัดเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และให้การรักษาเช่นเดียวกับมะเร็งลูกกลม

การตรวจพบ BOTs ในต่อมน้ำเหลือง (lymph node involvement) ส่วนใหญ่พบในเนื้องอกชนิด SBTs เช่นเดียวกับ extraovarian implants โดยพบเซลล์เนื้องอกเป็นเซลล์เดี่ยวหรือเป็นกลุ่ม ภายในเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลือง การตรวจพบ SBT ในต่อมน้ำเหลืองมักจะสัมพันธ์กับภาวะ endosalpingiosis และไม่ถือเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

Serous Borderline Tumors (SBTs)

SBTs พบประมาณร้อยละ 65 ของ BOTs⁽⁴⁾ และเป็น BOTs ที่พบบ่อยที่สุดทั่วโลก อายุเฉลี่ยประมาณ 50 ปี หนึ่งในสามพบเนื้องอกที่รังไข่ 2 ข้าง พบในระยะที่ I ประมาณร้อยละ 75 และพบ extraovarian implants ประมาณร้อยละ 20-30 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นชนิด non-invasive implants อัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี ประมาณร้อยละ 95-100 และพบการกลับเป็นซ้ำประมาณร้อยละ 5-12 โดยการกลับเป็นซ้ำมักเกิดขึ้นนานหลังจากการรักษา⁽⁵⁾

ร้อยละ 10 ของ SBTs พบลักษณะพิเศษทางจุลพยาธิวิทยา ได้แก่ stromal microinvasion ซึ่งไม่มีผลต่อการพยากรณ์โรค และ micropapillary/cribriform architecture (micropapillary/cribriform subtype)

ร้อยละ 4-7 ของ SBTs พบการดำเนินโรคพัฒนาเป็นมะเร็งลูกกลมในภายหลัง มะเร็งที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นชนิด low-grade serous carcinoma ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพัฒนาเป็นมะเร็งลูกกลมในภายหลัง ได้แก่ invasive implant, micropapillary subtype, เนื้องอกเป็นที่รังไข่สองข้าง, เนื้องอกในระยะ III หรือ IV (advanced stage), และการมีรอยโรคหลงเหลือหลังจากการผ่าตัด

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

ก้อนส่วนใหญ่มีขนาดมากกว่า 5 ซม. เป็นก้อนถุงน้ำที่มี papillary excrescences ที่ผิวด้านในหรือพบเป็นก้อนยื่นออกจากผิวด้านนอก



ลักษณะทางพยาธิวิทยา

เนื้องอกมีการเจริญเป็น papillary architecture ที่มีการแตกแขนงเป็นลำดับชั้นมี stroma เป็นแกนกลางเซลล์เยื่อบุมีการเรียงตัวซ้อนกันหลายชั้นยื่นเป็นกระจุก หรือหลอดออกนิวเคลียสมีความผิดปกติ (nuclear atypia) ในระดับต่ำ พบเซลล์ในระยะแบ่งตัวได้น้อย

- **SBTs with microinvasion** พบหย่อมที่เซลล์เนื้องอกเจริญแทรกเข้าไปใน stroma ขนาดน้อยกว่า 5 มม. รูปแบบของ microinvasion พบเป็นเซลล์เดี่ยวหรือกลุ่มเซลล์หรือ papillae ขนาดเล็กเซลล์ใน microinvasion มีลักษณะคล้ายคลึงกับเยื่อบุของ SBTs
- **SBTs, micropapillary/cribriform subtype** เป็น SBTs ที่มีการเจริญของเซลล์เยื่อบุเป็น micropapilla ที่ยื่นยาวโดยไม่มี stroma เป็นแกนกลางงอกขึ้นจากผิวของ papilla ขนาดใหญ่โดยตรง เกิดเป็นลักษณะคล้ายศีรษะของอสูร (Medusa) หรือพบการเรียงตัวของเซลล์เยื่อบุเป็นช่องเล็ก ๆ คล้ายตะแกรง (cribriform) ทั้งนี้จะต้องตรวจพบลักษณะ micropapillary หรือ cribriform เจริญติดต่อกันจนมีขนาดอย่างน้อย 5 มม. เซลล์เนื้องอกมีนิวเคลียสมีขนาดเล็กและมีไฮโดพลาสปริมาณน้อย⁽⁶⁾

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ CK7, PAX8, ER, PR และ WT1 แบบติดทั่วไป, p16 แบบติดเป็นหย่อม และ p53 ติดแบบ wild-type

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

พบการกลายพันธุ์ของยีน *KRAS* และ *BRAF* โดยการกลายพันธุ์ของยีน *BRAF* พบได้น้อยกว่าในระยะลุกลาม

Mucinous Borderline Tumors (MBTs)

MBTs เป็น BOTs ที่พบบ่อยเป็นอันดับที่ 2 ในทวีปอเมริกาเหนือและยุโรป พบประมาณร้อยละ 30-50 ของ BOTs แต่พบบ่อยเป็นอันดับที่ 1 ในทวีปเอเชียรวมถึงประเทศไทย พบประมาณร้อยละ 70 ของ BOTs^(7,8) MBTs พบในช่วงอายุกว้างรวมถึงในเด็กอายุเฉลี่ย 45 ปี⁽⁹⁾ ส่วนใหญ่เป็นรังไข่ข้างเดียวและพบระยะที่ I มากกว่าร้อยละ 90 MBTs ส่วนใหญ่เจริญมาจาก mucinous cystadenoma บางรายพบสัมพันธ์กับ dermoid cyst หรือ Brenner tumor (โรคที่คล้าย MBTs ที่สัมพันธ์กับ dermoid cyst และมีอาการแสดงแบบ pseudomyxoma peritonei คือ low-grade mucinous epithelial neoplasm (appendiceal type) arising in teratoma)

MBTs มีพยากรณ์โรคดี ผู้ป่วยในระยะ I พบการรอดชีวิตเกือบร้อยละ 100⁽¹⁰⁾ แต่ในกรณีที่มีการกลับเป็นซ้ำอาจแสดงอาการเหมือนมะเร็งแบบลุกลามได้ (invasive mucinous CA) ร้อยละ 10-20 ของ MBTs พบลักษณะพิเศษทางจุลพยาธิวิทยา ได้แก่ MBTs with intraepithelial carcinoma และ MBTs with microinvasion ซึ่งไม่มีผลกระทบต่อพยากรณ์โรค อย่างไรก็ตามในรายที่พบลักษณะเช่นนี้มีโอกาสที่เนื้องอกจะมีหย่อมที่เป็นมะเร็งลุกลาม (mucinous carcinoma) ร่วมด้วย ดังนั้นในการวินิจฉัยเนื้องอกควรจะต้องได้รับการตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยาอย่างเพียงพอ



ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

ก้อนขนาดเฉลี่ย 20 ซม. มีรายงานพบขนาดใหญ่ถึง 50 ซม. เป็นก้อนถุงน้ำที่มีหลายช่องผนังและผิวด้านนอกเรียบของเหลวในถุงน้ำเป็นมูก อาจพบถุงน้ำขนาดเล็กที่มีมูกภายในเรียงตัวอัดแน่นคล้ายรังผึ้งได้⁽¹¹⁾

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

พบลักษณะของถุงน้ำที่ถูกบุด้วยเซลล์เยื่อบุผิวสร้างเมือกชนิดระบบทางเดินอาหารที่มีการเรียงตัวหลายชั้นรวมเป็นกระจุก และ papilla เซลล์เยื่อบุผิวอาจพบ goblet cells, Paneth cells หรือ pyloric epithelial cells ของกระเพาะอาหาร โดยทั่วไปพบนิวเคลียสมีความผิดปกติ (nuclear atypia) ในระดับต่ำมักจะพบองค์ประกอบของ mucinous cystadenoma ร่วมด้วย

- MBTs with intraepithelial carcinoma พบนิวเคลียสมีความผิดปกติ (nuclear atypia) อย่างมาก พบเซลล์ในระยะแบ่งตัวบ่อย แต่ไม่พบการรุกรานเข้าสู่เนื้อเยื่อข้างเคียง
- MBTs with microinvasion พบหย่อมการรุกรานเข้าสู่เนื้อเยื่อข้างเคียงที่มีขนาดน้อยกว่า 5 มม. ในทุกจุดที่ตรวจพบลักษณะของเซลล์ใน microinvasion มีลักษณะคล้ายคลึงกับ MBTs

Mural nodule พบองค์ประกอบในเนื้องอก MBT ที่มีลักษณะเป็นก้อนที่มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาแตกต่างจากบริเวณอื่นอย่างชัดเจนลักษณะของ mural nodule มีรูปแบบสำคัญ 3 แบบได้แก่ anaplastic carcinoma, sarcoma, และ reactive sarcoma-like nodule

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ CK7 และ CA19-9 แบบติดทั่วไป; CK20, PAX8, CEA และ CDX2 แบบเป็นหย่อม; แต่ให้ผลลบต่อ CA-125, WT1, napsin A, ER, PR และ p16 ส่วน p53 อาจจะติดแบบ wild-type หรือ mutation-type

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

ร้อยละ 30-75 พบการกลายพันธุ์ของยีน *KRAS* และอาจพบการกลายพันธุ์ของยีน *p53* ได้⁽¹²⁾

Endometrioid Borderline Tumors (EBTs)

พบน้อยมาก อายุเฉลี่ย 46-55 ปี ส่วนใหญ่เป็นรังไข่ข้างเดียวและระยะที่ I ประมาณร้อยละ 3-10 พบนี้ออกที่รังไข่ 2 ข้างมักสัมพันธ์กับโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ร้อยละ 39 พบร่วมกับภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกหนา และ/หรือมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกชนิด endometrioid carcinoma พยากรณ์โรคดีมาก⁽¹³⁾

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

ก้อนขนาดเฉลี่ย 9 ซม. เป็นก้อนเนื้อตันที่อาจพบถุงน้ำร่วมด้วยหรือเป็นก้อนถุงน้ำที่มีเลือดขังอยู่



ลักษณะทางพยาธิวิทยา

เนื้องอกมีรูปแบบหลักจำแนกได้เป็น 2 แบบ⁽¹³⁾ ได้แก่

- **Adenofibromatous pattern** พบเป็นส่วนใหญ่ เซลล์เนื้องอกเรียงตัวเป็นรูปต่อม (gland) ที่มีขนาดหลากหลายและรูปร่างไม่เป็นระเบียบอยู่แออัดกันคล้ายคลึงกับภาวะ atypical hyperplasia หรือ EIN ของเยื่อบุโพรงมดลูก กลุ่มของ gland เรียงตัวเป็นกลุ่ม (lobule) ล้อมรอบด้วย fibromatous stroma ร้อยละ 50 พบลักษณะของ benign endometrioid adenofibroma ร่วมด้วย
- **Intracystic pattern** พบน้อย เนื้องอกเจริญเป็น papilla ยื่นขึ้นจากผิวด้านในของ endometriotic cyst

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ PAX8, ER และ PR แต่ให้ผลลบต่อ WT1 และ napsin A

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

ร้อยละ 90 พบการกลายพันธุ์ของยีน *CTNNB1*⁽¹⁴⁾

Clear Cell Borderline Tumors (CCBTs)

พบน้อยมาก ส่วนใหญ่พบในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือนเป็นรังไข่ข้างเดียวและระยะที่ I พบร่วมกับ clear cell adenofibroma เสมอและมักสัมพันธ์กับภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ พยากรณ์โรคดี⁽¹⁵⁾ อย่างไรก็ตาม

ในการวินิจฉัย CCBTs จำเป็นต้องตรวจก้อนเนื้องอกทางพยาธิวิทยาอย่างละเอียด และจะต้องมีการตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยาอย่างเพียงพอ เพื่อยืนยันว่าไม่พบ clear cell carcinoma ร่วมด้วย

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

ก้อนขนาดเฉลี่ย 6 ซม. เป็นก้อนเนื้อตันที่อาจพบถุงน้ำขนาดเล็กถึงใหญ่ร่วมด้วยหน้าตัดสีขาว เทน หรือเทา

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

พบลักษณะของ benign clear cell adenofibroma ที่มีช่องหรือต่อมกระจายตัวใน fibromatous stroma เซลล์เนื้องอกมีรูปร่างแบนหรือ low cuboidal นิวเคลียส มีความผิดปกติ (nuclear atypia) ในระดับต่ำพบเซลล์ในระยะแบ่งตัวไม่บ่อย ไซโตพลาสซึมใสหรือติดสีชมพูอาจพบร่วมกับ endometriotic cyst

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลบวกต่อ PAX8, napsin A และ HNF1beta แต่ให้ผลลบต่อ WT1, ER และ PR

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

พบการกลายพันธุ์ของยีน *PIK3CA* และ *ARID1A* เหมือน clear cell carcinoma



Seromucinous Borderline Tumors (SMBTs)

พบน้อยมาก อายุเฉลี่ย 34-39 ปี ประมาณร้อยละ 30 พบเนื้องอกที่รังไข่ 2 ข้าง มักสัมพันธ์กับภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) มีพยากรณ์โรคดี⁽¹⁶⁾

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

ก้อนขนาดเฉลี่ย 9 ซม. เป็นก้อนถุงน้ำเดี่ยวที่มี papillary excrescences ที่ผิวด้านในและผิวด้านนอกมักจะเรียบ⁽¹⁶⁾

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

เนื้องอกมีการเจริญเป็น papillary architecture คล้ายคลึงกับ SBT แต่เยื่อประกอบด้วยเซลล์เยื่อ Müllerian หลายชนิดผสมกัน เช่น endometrioid (รวมถึง squamous หรือ mucinous), ciliated, hobnail, clear, และ eosinophilic cell ที่จำแนกชนิดได้ไม่ชัดเจน⁽¹⁶⁾ พบบริเวณของ endometriotic cyst ร่วมด้วยค่อนข้างบ่อย

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลลบต่อ PAX8, ER และ PR แต่ให้ผลลบต่อ WT1 ส่วน p53 ติดแบบ wild-type

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

ร้อยละ 70 พบการกลายพันธุ์ของยีน *KRAS*⁽¹⁷⁾ หนึ่งในสามพบการกลายพันธุ์ของยีน *ARID1A*⁽¹⁸⁾

Brenner Borderline Tumors (BBTs)

พบน้อยมาก มักพบในสตรีอายุมากกว่า 50 ปี ส่วนใหญ่เป็นรังไข่ข้างเดียวและระยะที่ I พบร่วมกับ benign Brenner tumor เสมอ มีพยากรณ์โรคดี⁽¹⁹⁾

ลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่า

ก้อนใหญ่ขนาดเฉลี่ย 12 ซม. เป็นก้อนถุงน้ำที่มีก้อนตันหรือ papillary projection ร่วมด้วย

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

เนื้องอกมีการเจริญเป็น papilla ที่ยื่นยาวและประกอบด้วยเยื่อที่คล้ายคลึงกับ low-grade papillary urothelial neoplasms ในระบบทางเดินปัสสาวะ เซลล์เนื้องอกมักจะมีรูปร่างใกล้เคียงกัน นิวเคลียสรูปยาวโครมาตินละเอียด และพบนิวคลีโอลัสจะพบบริเวณของ benign Brenner tumor ร่วมด้วยเสมอ

การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยา

ให้ผลลบต่อ p63 และ GATA3 แต่ให้ผลลบต่อ PAX8, ER, PR, WT1 และ p16 ส่วน p53 ติดแบบ wild-type

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

พบการกลายพันธุ์ของยีน *CDKN2A* ทำให้ตรวจไม่พบการติดสีของ p16 จากการตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยา อาจพบการกลายพันธุ์ของยีน *KRAS* และ *PIK3CA*⁽¹⁹⁾



เอกสารอ้างอิง

1. Seidman JD, Kurman RJ. Pathology of ovarian carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003;17(4):909-25, vii.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Female Genital Tumours.* 5th ed. Lyon: IARC; 2020.
3. Skirnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008;123(8):1897-901.
4. Jones MB. Borderline ovarian tumors: current concepts for prognostic factors and clinical management. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(3):517-25.
5. Segal GH, Hart WR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). The relationship of exophytic surface tumor to peritoneal "implants". *Am J Surg Pathol* 1992;16(6):577-83.
6. Vang R, Hannibal CG, Junge J, Frederiksen K, Kjaer SK, Kurman RJ. Long-term behavior of serous borderline tumors subdivided into atypical proliferative tumors and noninvasive low-grade carcinomas: a population-based clinicopathologic study of 942 cases. *Am J Surg Pathol* 2017;41(6):725-37.
7. Sornsukolrat S, Tuipae S. Prognostic factors and survival of borderline ovarian tumors in Rajavithi Hospital between 1979-2006 A.D. *J Med Assoc Thai* 2012;95(9):1141-8.
8. Song T, Lee YY, Choi CH, Kim TJ, Lee JW, Bae DS, et al. Histologic distribution of borderline ovarian tumors worldwide: a systematic review. *J Gynecol Oncol* 2013;24(1):44-51.
9. Siriaunkgul S, Robbins KM, McGowan L, Silverberg SG. Ovarian mucinous tumors of low malignant potential: a clinicopathologic study of 54 tumors of intestinal and müllerian type. *Int J Gynecol Pathol* 1995;14(3):198-208.
10. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol* 2000;24(11):1447-64.
11. Yemelyanova AV, Vang R, Judson K, Wu LS, Ronnett BM. Distinction of primary and metastatic mucinous tumors involving the ovary: analysis of size and laterality data by primary site with reevaluation of an algorithm for tumor classification. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(1):128-38.
12. Mok SC, Bell DA, Knapp RC, Fishbaugh PM, Welch WR, Muto MG, et al. Mutation of K-ras protooncogene in human ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Cancer Res* 1993;53(7):1489-92.
13. Roth LM, Emerson RE, Ulbright TM. Ovarian endometrioid tumors of low malignant potential: a clinicopathologic study of 30 cases with comparison to well-differentiated endometrioid adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27(9):1253-9.
14. Oliva E, Sarrió D, Brachtel EF, Sánchez-Estévez C, Soslow RA, Moreno-Bueno G, et al. High frequency of beta-catenin mutations in borderline endometrioid tumours of the ovary. *J Pathol* 2006;208(5):708-13.
15. Uzan C, Dufeu-Lefebvre M, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E, et al. Management and prognosis of clear cell borderline ovarian tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(6):993-9.
16. Shappell HW, Riopel MA, Smith Sehdev AE, Ronnett BM, Kurman RJ. Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: atypical proliferative (borderline) tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1529-41.
17. Kim KR, Choi J, Hwang JE, Baik YA, Shim JY, Kim YM, et al. Endocervical-like (Müllerian) mucinous borderline tumours of the ovary are frequently associated with the KRAS mutation. *Histopatholog.* 2010;57(4):587-96.
18. Wu CH, Mao TL, Vang R, Ayhan A, Wang TL, Kurman RJ, et al. Endocervical-type mucinous borderline tumors are related to endometrioid tumors based on mutation and loss of expression of ARID1A. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31(4):297-303.
19. Kuhn E, Ayhan A, Shih le M, Seidman JD, Kurman RJ. The pathogenesis of atypical proliferative Brenner tumor: an immunohistochemical and molecular genetic analysis. *Mod Pathol* 2014;27(2):231-7.



รายนามคำสั่งคณะกรรมการ



คำสั่งกรมการแพทย์

ที่ ๒๕๑ /๒๕๖๗

เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำและทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งรังไข่
ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. ๒๕๖๗

ตามที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ร่วมกับหน่วยงาน/ราชวิทยาลัย/สมาคมต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง และโรงพยาบาลในสังกัดกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ได้ดำเนินโครงการ การทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งรังไข่ ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. ๒๕๖๗ เพื่อเป็นแนวทาง ให้บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขทุกระดับ ใช้เป็นแนวทางปฏิบัติในการป้องกัน ดูแล รักษา เพื่อลดอุบัติการณ์ อัตราการตาย และอัตราการเกิดโรคมะเร็งรังไข่ โดยมีความเหมาะสมกับสถานการณ์ และศักยภาพความพร้อมของสถานพยาบาลในปัจจุบัน นั้น

เพื่อให้การดำเนินงานการจัดทำและทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งรังไข่ ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. ๒๕๖๗ เป็นไปด้วยความเรียบร้อยและบรรลุวัตถุประสงค์ เกิดการบูรณาการ ร่วมกับภาคส่วนที่เกี่ยวข้อง ฉะนั้น อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๓๒ แห่งพระราชบัญญัติระเบียบบริหาร ราชการแผ่นดิน พ.ศ. ๒๕๓๔ และที่แก้ไขเพิ่มเติม อธิบดีกรมการแพทย์ จึงแต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำและทบทวน แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งรังไข่ ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. ๒๕๖๗ โดยมีองค์ประกอบ หน้าที่และอำนาจ ดังนี้

๑. คณะกรรมการอำนวยการจัดทำและทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งรังไข่

๑.๑ องค์ประกอบ

(๑) อธิบดีกรมการแพทย์	ที่ปรึกษา
(๒) รองอธิบดีกรมการแพทย์ ที่ได้รับมอบหมาย	ที่ปรึกษา
(๓) ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ประธาน
(๔) รองผู้อำนวยการด้านการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
(๕) รองผู้อำนวยการด้านวิชาการและแพทยศาสตรศึกษา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
(๖) ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	กรรมการ
(๗) ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	กรรมการ
(๘) ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	กรรมการ
(๙) ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	กรรมการ
(๑๐) ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	กรรมการ
(๑๑) ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	กรรมการ
(๑๒) ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาสารคามกรมธัญบุรี	กรรมการ

(๑๓) นางสาว...



- ๒ -

(๑๓) นางสาวอุไรวรรณ คมไพบูลย์กิจ นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการ
(๑๔) นางสาวปานวาด รัตนศรีทอง นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการ
(๑๕) นายธงไชย อนุภาพประเสริฐ นักวิชาการคอมพิวเตอร์ปฏิบัติการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการ
(๑๖) นายอาทิตย์ สัยวุฒิ นักวิชาการคอมพิวเตอร์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการ
(๑๗) นางสาววิภา กนกกรรม นักวิชาการคอมพิวเตอร์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการ
(๑๘) นายพรศักดิ์ เรืองจันทร์ นักวิชาการโสตทัศนศึกษา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการ
(๑๙) นางสาวสาธิตา และตี นักวิชาการสาธารณสุข สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการ
(๒๐) นางสาวณัฐริกา ลาดคอมมอม นักวิชาการสาธารณสุข สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการ
(๒๑) นางสาววรรณนิษา จันแจ่ม นักวิชาการสาธารณสุข สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการ
(๒๒) นางสาวภาสนิยม จันทร์ทอง นักจัดการงานทั่วไป สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการ
(๒๓) นางสาวสุภาวดี นารถชนะรุ่ง พนักงานห้องสมุด สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการ
(๒๔) นางวรางคณา โกละกะ นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการ และเลขานุการ
(๒๕) นางสาวกาญจนา ทองคำ นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการ และผู้ช่วยเลขานุการ
(๒๖) นางสาวชุตีรัตน์ วิวัฒน์นวกิจ นักวิชาการศึกษา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการ และผู้ช่วยเลขานุการ

๑.๒ หน้าที่และอำนาจ

(๑) ประสานงานและดำเนินการในการจัดทำและทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งรังไข่

(๒) จัดเตรียมข้อมูลเอกสารประกอบการประชุม สถานที่ และอุปกรณ์อื่น ๆ สำหรับจัดการประชุมทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งรังไข่

(๓) แต่งตั้งคณะทำงานเพื่อพิจารณาหรือปฏิบัติกรอย่างหนึ่งอย่างใด ตามที่คณะกรรมการมอบหมายได้ตามความเหมาะสม

(๔) กำกับ ติดตามเนื้อหาทางวิชาการ เพื่อรวบรวมและจัดส่งให้ผู้เชี่ยวชาญในแต่ละสาขา (Peer reviewers) พิจารณาความถูกต้องของเนื้อหา

(๕) ดำเนินการ...



(๕) ดำเนินการแก้ไข และรวบรวมเนื้อหาทางวิชาการที่ถูกต้องเรียบร้อย และเผยแพร่ในรูปแบบหนังสืออิเล็กทรอนิกส์

(๖) หน้าที่อื่น ๆ ที่ได้รับมอบหมาย

๒. คณะกรรมการด้านวิพากษ์เนื้อหาทางวิชาการ

๒.๑ องค์ประกอบ

- | | |
|---|---------|
| (๑) ศาสตราจารย์ศิริวรรณ ตั้งจิตกมล
สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย | ประธาน |
| (๒) ศาสตราจารย์สุกพรพรรณ วิไลลักษณ์
สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย | กรรมการ |
| (๓) ผู้ช่วยศาสตราจารย์พิสมัย เจริญปัญญาวิชัย
สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย | กรรมการ |
| (๔) นาวาอากาศเอกภานนท์ เกษมสานต์
สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย | กรรมการ |
| (๕) รองศาสตราจารย์วิชัย เต็มรุ่งเรืองเลิศ
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย | กรรมการ |
| (๖) รองศาสตราจารย์ศรีเวียง ไพโรจน์กุล
สมาคมบริบาลผู้ป่วยระยะท้ายแห่งประเทศไทย | กรรมการ |
| (๗) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ธิดิยา เดชเทพพร
มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย | กรรมการ |
| (๘) ศาสตราจารย์เรืองศักดิ์ เลิศขจรสุข
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | กรรมการ |
| (๙) รองศาสตราจารย์วสันต์ ถิ่นะสมิต
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี | กรรมการ |
| (๑๐) รองศาสตราจารย์มิ่งคล เบนจามิบาล
คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล | กรรมการ |
| (๑๑) รองศาสตราจารย์รักชาย บุหงาชาติ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ | กรรมการ |
| (๑๒) ผู้ช่วยศาสตราจารย์พันเอกหญิงสุทธิดา อินทบุหรั้น
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า | กรรมการ |
| (๑๓) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ณัฐวุฒิ กันทถาวร
โรงพยาบาลจุฬารัตน์ | กรรมการ |
| (๑๔) นายวิสิทธิ์ สุภัครพงษ์กุล
โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์ | กรรมการ |

๒.๒ หน้าที่และอำนาจ

(๑) ผู้เชี่ยวชาญในแต่ละสาขา (Peer reviewers) ดำเนินการพิจารณาตรวจสอบความถูกต้องเรียบร้อยของเนื้อหาทางวิชาการของแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งรังไข่

(๒) ให้ข้อเสนอแนะ...



- ๔ -

(๒) ให้ข้อเสนอแนะแก่คณะกรรมการด้านจัดทำเนื้อหาทางวิชาการ เพื่อดำเนินการแก้ไขและปรับปรุงเนื้อหาแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งรังไข่ให้ถูกต้อง

(๓) หน้าที่อื่น ๆ ที่ได้รับมอบหมาย

๓. คณะกรรมการด้านจัดทำเนื้อหาทางวิชาการ

๓.๑ องค์ประกอบ

- | | |
|---|---------|
| (๑) ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุนิตย์ ชีระศักดิ์วิทยา
คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล | ประธาน |
| (๒) ศาสตราจารย์มานพ พิทักษ์ภากร
คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล | กรรมการ |
| (๓) ผู้ช่วยศาสตราจารย์นิตา จารีมิตร
คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล | กรรมการ |
| (๔) ผู้ช่วยศาสตราจารย์บุญเลิศ วิริยะภาค
คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล | กรรมการ |
| (๕) ศาสตราจารย์สุรพันธ์ คุณอมรพงศ์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ | กรรมการ |
| (๖) นายเศรษฐวัฒน์ เศรษฐเสถียร
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ | กรรมการ |
| (๗) รองศาสตราจารย์ออบอรุณ เลิศจรสุข
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี | กรรมการ |
| (๘) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ลลิตา พรหมวัฒนาพันธ์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี | กรรมการ |
| (๙) ผู้ช่วยศาสตราจารย์นพพร โรจน์เพ็ญเพียร
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ | กรรมการ |
| (๑๐) ผู้ช่วยศาสตราจารย์สาธนา บุญยพิพัฒน์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ | กรรมการ |
| (๑๑) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ณัฐพร จันทร์ดียิ่ง
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช | กรรมการ |
| (๑๒) ผู้ช่วยศาสตราจารย์นราทัศน์ ลิขิตดี
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | กรรมการ |
| (๑๓) ผู้ช่วยศาสตราจารย์พันเอกหญิงกฤษณมน ฤทธิภาชัย
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า | กรรมการ |
| (๑๔) รองศาสตราจารย์ธาริณี แม่นชนะ
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | กรรมการ |
| (๑๕) นางสาวณัฐกฤตา โพธิพรวัฒน์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | กรรมการ |
| (๑๖) นางสาวภัทรา วิศาลศิริรักษ์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ | กรรมการ |

(๑๗) นางสาว...



(๑๗) นางสาวจิตาภา สำราญ โรงพยาบาลจุฬารัตน์	กรรมการ
(๑๘) นายศิษณุพงศ์ หนูทอง โรงพยาบาลหาดใหญ่	กรรมการ
(๑๙) นายอริย์ธัช ภัทรกุลพิสิษฐ์ โรงพยาบาลขอนแก่น	กรรมการ
(๒๐) นาวาอากาศโทหญิงนาฏยา เกื้อกุลรัฐ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช	กรรมการ
(๒๑) นางสาวชฎานิชฐ์ ศิริไสย นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์	กรรมการ
(๒๒) นายมรุต ญาณารณพ นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์	กรรมการ
(๒๓) นางสาวกมัยธร เทียนทอง นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์	กรรมการ
(๒๔) นางสาวกฤติยา โสมะเกษตรินทร์ นายแพทย์ชำนาญการ โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี กรมการแพทย์	กรรมการ
(๒๕) นางสาววิลาสินี หน่อแก้ว เกษมะณี นายแพทย์ชำนาญการ โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี กรมการแพทย์	กรรมการ
(๒๖) รองศาสตราจารย์พีรพงศ์ อินทธร คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล	กรรมการ และเลขานุการ
(๒๗) นางวรางคณา โกละกะ นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และผู้ช่วยเลขานุการ	กรรมการ
(๒๘) นางสาววรรณนิษา จันแจ่ม นักวิชาการสาธารณสุข สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และผู้ช่วยเลขานุการ	กรรมการ
(๒๙) นางสาววิภา กนกกรรณ์ นักวิชาการคอมพิวเตอร์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และผู้ช่วยเลขานุการ	กรรมการ

๓.๒ หน้าที่และอำนาจ

(๑) สนับสนุน และวางแผนการจัดทำและทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งรังไข่ ร่วมกับหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง

(๒) ประชุมเพื่อปรึกษาหารือเกี่ยวกับการจัดทำแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งรังไข่

(๓) กำหนดและพัฒนาคุณภาพมาตรฐานการรักษาโรคมะเร็งรังไข่ให้เป็นไปตามหลักสากล

(๔) จัดทำเนื้อหาทางวิชาการของแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งรังไข่ รวมทั้งดำเนินการแก้ไข ปรับปรุงเนื้อหาให้ถูกต้องตามคำแนะนำของคณะกรรมการด้านวิชาการ เนื้อหาทางวิชาการ

(๕) ปฏิบัติหน้าที่...



- ๖ -

(๕) ปฏิบัติหน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย
ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๕ เมษายน พ.ศ. ๒๕๖๗

(นางอัมพร เบญจพลพิทักษ์)
อธิบดีกรมการแพทย์

