

# สถานการณ์ปัจจุบันของมะเร็งรังไข่

รัชชาย บุหงาชาติ<sup>1</sup>

Current status of ovarian cancer

Buhachat R.

Gynecologic Oncology Unit, Department of Obstetrics and Gynecology,

Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Songkhla, 90110, Thailand

Songkla Med J 2007;25(6):537-547

## Abstract:

About 1,600 cases of ovarian cancer are diagnosed each year in Thailand. Advanced stage is the presenting symptom. The overall 5-year survival is 26%. Nearly 5-10% of ovarian cancer cases are hereditary that need professional genetic counseling. In high risk families genetic testing is required. CA125 and transvaginal ultrasonography are the screening methods for this malignancy in the general population that are currently being investigated in the UKCTOCS research. The stage and extension of disease are the predictable outcome after treatment. The most useful management is optimal cytoreductive surgical staging especially conducted by trained gynecologic oncologist. Platinum and paclitaxel is the main chemotherapeutic agent in adjuvant modality for high risk ovarian cancer. On-going research for better survival result in the treatment of ovarian cancer includes less radical surgery to preserve fertility function, neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking and intra-peritoneal chemotherapy.

**Key word:** ovarian cancer

---

<sup>1</sup>พ.บ., วว. (สูติศาสตร์รีเวชวิทยา), อว. (มะเร็งวิทยานรีเวช) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110  
รับต้นฉบับวันที่ 14 พฤศจิกายน 2549 รับลงตีพิมพ์วันที่ 26 มิถุนายน 2550

## บทคัดย่อ:

ในประเทศไทย ตามสถิติพบผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ประมาณ 1,600 รายต่อปี ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ในระยะที่มีการลุกลามของโรคมามากแล้ว ทำให้มีอัตราการรอดชีวิตน้อย พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ทุกระยะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีโดยเฉลี่ยประมาณร้อยละ 26 ประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่พบมีการถ่ายทอดในพันธุกรรม ทำให้สามารถใช้การตรวจทางพันธุกรรมช่วยค้นหาผู้ป่วยในครอบครัวที่มีความเสี่ยงสูงได้ การวิจัย UKCTOCS กำลังทำการศึกษาคัดกรองด้วยการเจาะเลือดหาระดับ CA125 ร่วมกับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด ในด้านการรักษามะเร็งรังไข่จำเป็นต้องมีทีมแพทย์และผู้ชำนาญด้านต่างๆ ในการรักษาาร่วมกัน ซึ่งผลการรักษาขึ้นกับระยะการแพร่กระจายของโรค การผ่าตัดเพื่อนำมะเร็งออกจากร่างกายควรทำโดยผู้เชี่ยวชาญทางด้านมะเร็งโดยเฉพาะเพื่อผลการผ่าตัดที่ให้ผลดีกับผู้ป่วยมากที่สุด ภายหลังการผ่าตัดผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นซ้ำจะได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม platinum กับ paclitaxel การรักษาที่กำลังมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องอยู่ ได้แก่ การผ่าตัดที่ลดความรุนแรงเพื่อเพิ่มโอกาสในการมีบุตร การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด และการให้ยาเคมีบำบัดภายในช่องท้องโดยตรง

คำสำคัญ: มะเร็งรังไข่

## บทนำ

มะเร็งรังไข่เป็นมะเร็งที่พบเป็นอันดับ 4 ของมะเร็งในสตรี รองลงมาจากมะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ในประเทศไทยพบผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ประมาณ 1,600 รายต่อปี<sup>1</sup> โดยเฉพาะเมื่อพิจารณาเฉพาะมะเร็งในสตรีแล้ว มะเร็งรังไข่กลับเป็นมะเร็งที่เมื่อผู้ป่วยเป็นแล้วมีอัตราการเสียชีวิตสูงที่สุด ดังพบอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละตั้งแต่ 26-51 แล้วแต่อุบัติการณ์ของประชากรและวิธีการรักษาของแต่ละแห่ง<sup>2</sup> มะเร็งรังไข่มักพบในสตรีอายุมากกว่า 70 ปี เมื่อเป็นแล้วส่วนใหญ่อยู่ในระยะลุกลาม โอกาสเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งรังไข่ของผู้หญิงทั่วไปอยู่ที่ 1:108 โดยในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งชนิดนี้ร้อยละ 5-10 มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมจากแม่สู่ลูกได้ ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการตรวจคัดกรองแบบใดที่จะช่วยค้นหามะเร็งรังไข่ระยะที่ยังไม่มีอาการได้ โดยมีกลุ่มนักวิจัยของอังกฤษ The UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) กำลังศึกษาด้านนี้อยู่ การรักษาที่เป็นวิธีมาตรฐานของมะเร็งรังไข่ระยะลุกลามคือ การผ่าตัดนำมะเร็งออกจากช่องท้องแล้วตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม platinum

## การแบ่งชนิดของมะเร็งรังไข่

โดยทั่วไปแพทย์พยาธิวิทยาทางนรีเวชแบ่งกลุ่มมะเร็งรังไข่โดยพิจารณาจากเซลล์ต้นกำเนิดของมะเร็งที่เกิดขึ้น รังไข่ปกติประกอบด้วย เซลล์เยื่อบุผิว เซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และเซลล์สืบพันธุ์ มะเร็งของรังไข่ก็เกิดจากเซลล์ภายในรังไข่เองที่ยังไม่เจริญเป็นเซลล์ที่พัฒนาสมบูรณ์ ต่อมาเกิดการแบ่งตัวที่ผิดปกติเกิดขึ้น แต่ก็ยังมีความสามารถในการแบ่งตัวให้กลายเป็นกลุ่มเซลล์ทั้ง 3 ชนิด ตารางที่ 1 แสดงการแบ่งชนิดของเนื้องอกรังไข่

## Genomics medicine กับมะเร็งรังไข่

ประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งรังไข่เป็นปัจจัยบอกการเกิดโรคที่สำคัญของญาติภายในครอบครัว พบว่า ร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่หากได้รับการซักประวัติและตรวจอย่างละเอียดจะพบมีการถ่ายทอดกันภายในครอบครัว มะเร็งรังไข่กลุ่มนี้สามารถแบ่งการแสดงออกทางคลินิกออกได้เป็น 3 กลุ่มคือ<sup>3</sup>

1. Site specific ovarian cancer
2. Breast and ovarian cancer syndromes
3. Hereditary non-polypsis colorectal cancer

## (HNPCC)

สองกลุ่มแรก ได้แก่ site specific ovarian cancer และ breast and ovarian cancer syndromes พบมีความสัมพันธ์กับยีน BRCA1 ซึ่งเป็นความผิดปกติที่โครโมโซมคู่ที่ 17q และยีน BRCA2 ซึ่งผิดปกติที่โครโมโซมคู่ที่ 13q ทั้ง 2 ยีนเป็น tumor suppressor gene พบได้ประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมทั้งหมด มะเร็งรังไข่ที่เกิดจากยีนผ่าเหล่าของ BRCA มักพบในสตรีอายุน้อย มะเร็งมักมี high grade และเป็นชนิด serous carcinoma โดยจะไม่พบใน mucinous carcinoma หรือกลุ่ม borderline tumor โอกาสที่สตรีคนหนึ่งซึ่งมียีนผ่าเหล่าของ BRCA1 จะเป็นมะเร็งรังไข่ในช่วงชีวิตประมาณร้อยละ 40-50 ส่วนของ BRCA2 พบได้ร้อยละ 20-30 ดังนั้นในสตรีที่ตรวจพบว่ามีความผิดปกติของ BRCA1 หรือ BRCA2 หากมีบุตรครบตามความต้องการแล้ว อาจแนะนำให้ผ่าตัดรังไข่ออกเพื่อลดการเป็นมะเร็งรังไข่

## ตารางที่ 1 แสดงชนิดของเนื้องอกรังไข่จำแนกตามลักษณะทางพยาธิสภาพ

1. Neoplasm derived from coelomic epithelium	Serous tumor Mucinous tumor Endometrioid tumor Mesonephroid (clear cell) tumor Brenner tumor Undifferentiated carcinoma Carcinosarcoma and mixed mesodermal tumor
2. Neoplasms derived from germ cells	Teratoma Mature teratoma Solid adult teratoma Dermoid cyst Struma ovarii Malignant neoplasms secondarily arising from mature cystic teratoma Immature teratoma (partially differentiated teratoma) Dysgerminoma Embryonal carcinoma Endodermal sinus tumour Choriocarcinoma Gonadoblastoma
3. Neoplasm derived from specialized gonadal stroma	Granulosa-theca cell tumor Granulosa tumor Thecoma Sertoli-Leydig tumours Arrhenoblastoma Sertoli tumour Gynandroblastoma Lipid cell tumor
4. Neoplasms derived from non-specific mesenchyme	Fibroma, haemangioma, leiomyoma, lipoma Lymphoma Sarcoma
5. Neoplasms metastatic to the ovary	Gastrointestinal tract (Krukenberg) Breast Endometrium Cervix

ส่วนกลุ่มสุดท้าย HNPCC เกิดความผิดปกติภายในยีนที่ควบคุมการซ่อมแซม DNA ที่เสียหาย ได้แก่ hMLH 1 กับ hMSH 2 สตรีที่มียีนผิดปกติกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดมะเร็งตลอดช่วงชีวิตประมาณร้อยละ 12 มะเร็งที่เกิดพบในสตรีที่มีอายุเฉลี่ยน้อยกว่าสตรี 2 กลุ่มแรก มะเร็งมักเป็น low grade การตรวจในกลุ่มนี้

แนะนำให้ตรวจภายในทุกปี ร่วมกับตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงและการส่องกล้องภายในโพรงมดลูก (hysteroscopy) ส่วนการผ่าตัดมดลูกและรังไข่ออกก็แนะนำให้ทำเช่นเดียวกับ 2 กลุ่มแรก

การตรวจหายีนผิดปกติของ BRCA1 และ BRCA2 ของประชากรไทยยังเป็นเพียงงานวิจัยที่ทำในกลุ่มเล็ก ๆ อยู่ เนื่องจาก

มีปัญหาทางค่าใช้จ่ายที่สูงหากต้องใช้ในวงกว้างทั่วประเทศ ประกอบกับอัตราการพบยีนผิดปกติเล็กน้อยมาก จึงไม่คุ้มหากนำวิธีนี้มาเป็นวิธีการตรวจคัดกรอง

### การตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่

ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่มักมาพบแพทย์เมื่อมีการกระจายของโรคมากแล้ว เช่นเดียวกับโรคอื่นโดยทั่วไป หากเราสามารถหาวิธีการใดเพื่อช่วยให้พบโรคในระยะแรกได้ ก็ทำให้ผลการรักษาดีขึ้น การตรวจหาโรคในระยะแรกประกอบด้วย การตรวจภายใน การเจาะเลือดหา tumor marker และการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด

CA125 เป็น tumor-associated antigen ที่พบในมะเร็งรังไข่ชนิด epithelium สูงถึงร้อยละ 80-85 ส่วนในกลุ่มอื่นค่า CA125 ยังไม่สูง ยกเว้นมะเร็งแพร่กระจายมากเต็มช่องท้องไปแล้ว CA125 ที่สูงขึ้น นอกจากพบได้ในมะเร็งรังไข่แล้ว ยังพบได้ในภาวะที่มีการอักเสบของเยื่อช่องท้องด้วย ดังนั้นการนำระดับ CA125 มาใช้ตรวจหามะเร็งจึงไม่แม่นยำพอ

van Nagell และคณะ<sup>4</sup> ได้รายงานการใช้การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดในผู้ป่วยวัยหมดระดูที่ไม่มีอาการเพื่อตรวจหาก่อนเนื้องอกรังไข่ พบความไวร้อยละ 81 ความจำเพาะร้อยละ 98.9 ความแม่นยำร้อยละ 9.4

Jacobs และคณะ<sup>5</sup> รายงานการตรวจหามะเร็งรังไข่โดยวัดระดับ CA125 ร่วมกับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดในสตรี 22,000 ราย โดยตรวจต่อเนื่องเป็นเวลา 1 ปี พบความผิดปกติของรังไข่ของสตรี 41 ราย ในสตรีกลุ่มนี้เป็นมะเร็งรังไข่จริง 11 ราย ส่วนกลุ่มที่ตรวจแล้วเข้าใจว่าปกติ กลับพบมะเร็งรังไข่ในภายหลัง 8 ราย คิดเป็นความไวร้อยละ 78.6 ความจำเพาะร้อยละ 99.9 ความแม่นยำเพิ่มขึ้นจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดอย่างเดียวร้อยละ 26.8

จนกระทั่งมาถึงงานวิจัยที่กำลังดำเนินการอยู่โดยกลุ่มนักวิจัยจากประเทศอังกฤษซึ่งเป็นงานวิจัยที่มีลักษณะเป็น randomized control trial เรียกว่า UKCTOCS งานวิจัยศึกษาในสตรีวัยหมดระดูจำนวน 200,000 ราย และมีวัตถุประสงค์เพื่อสืบค้นหาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่จากการตรวจระดับ CA125 ร่วมกับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด เนื่องจากงานวิจัยยังไม่ได้ข้อสรุป จึงยังไม่มีคำแนะนำสำหรับวิธีการตรวจที่เหมาะสมและคุ้มค่าที่สุดในประชากรสตรีโดยทั่วไป

สำหรับกลุ่มสตรีที่มีประวัติการเป็นมะเร็งในครอบครัวหรือตรวจพบยีนผิดปกติของมะเร็งรังไข่ แพทย์ควรให้คำแนะนำถึงโอกาสการเป็นมะเร็งรังไข่ และแนะนำให้ตรวจระดับ CA125

ร่วมกับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดทุกปี หากมีความผิดปกติเกิดขึ้นก็ควรตระหนักในข้อจำกัดของวิธีการตรวจทั้ง 2 วิธีและระวังไม่สร้างความตื่นตระหนกแก่ผู้ป่วยและครอบครัวจนเกินไปซึ่งจะนำไปสู่การผ่าตัดที่ไม่จำเป็นด้วย อย่างไรก็ตาม จากหลักฐานงานวิจัยในปัจจุบันยังไม่สามารถให้ความเชื่อมั่นแก่สตรีในกลุ่มเสี่ยงนี้ว่า การตรวจด้วยวิธีทั้งสองสามารถลดอัตราการตายลงหากพบมะเร็งรังไข่ขึ้นมา การศึกษาปัจจุบันที่กำลังทำอยู่โดยเลียนแบบงานวิจัย UKCTOCS คืองานวิจัย The UK Familial Ovarian Cancer Study (UKFOCS) ซึ่งทำในกลุ่มสตรีที่มีประวัติการเกิดมะเร็งรังไข่ในครอบครัว

### อาการของมะเร็งรังไข่

ส่วนใหญ่มะเร็งรังไข่มักไม่แสดงอาการใดในระยะแรกกว่าจะมีอาการก็มักพบว่ามะเร็งลุกลามไปมากแล้ว ไม่เหมือนกับมะเร็งปากมดลูกหรือมะเร็งทางนรีเวชชนิดอื่นที่มีอาการนำให้นึกถึงได้ อาการของมะเร็งรังไข่มักแยกได้ยากจากอาการของระบบอวัยวะย่อยอาหารอื่น ทำให้ผู้ป่วยมักไปพบแพทย์สาขาอื่นแทน การวินิจฉัยมะเร็งจึงช้าและทำให้เริ่มการรักษาช้าไปด้วย

### การตรวจเพื่อยืนยันโรค

เนื่องจากอาการของมะเร็งรังไข่ไม่จำเพาะชัด ดังนั้นหากในผู้ป่วยรายใดที่แพทย์สงสัยว่าจะมีมะเร็งรังไข่จำเป็นต้องเข้ารับการตรวจที่ช่วยยืนยันการวินิจฉัยโดยเร็ว เริ่มต้นด้วยการตรวจภายในคลำบริเวณปีกมดลูกทั้ง 2 ข้าง หากพบก้อนที่น่าสงสัยให้ทำการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงต่อเพื่อวัดขนาดก้อน ตรวจรายละเอียดของก้อน และหาลักษณะทางรังสีของมะเร็ง จากนั้นจึงตรวจระดับ CA125 เป็นลำดับต่อไป

Jacobs และคณะ<sup>6</sup> รายงานการใช้ risk of malignancy index (RMI) แยกแยะกึ่งก่อนเนื้องอกปกติกออกจากก้อนที่สงสัยมะเร็ง เพื่อทำนายโอกาสการเป็นมะเร็งของก้อนนั้น ๆ การคำนวณค่า RMI พิจารณาจากผลคูณของคะแนนสถานภาพการมีระดู (M) กับคะแนนจากผลการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (U) และระดับ CA125

$$RMI = U \times M \times CA125$$

M เป็นสถานภาพการมีระดู หากยังมีระดูได้ 1 คะแนน ไม่มีระดูได้ 3 คะแนน

U เป็นคะแนนจากผลการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง โดยแต่ละหัวข้อได้หัวข้อละ 1 คะแนน ซึ่งดูจากลักษณะของ

- Multiloculation
- Evidence of solid areas

- Evidence of metastases
- Ascite
- Bilateral lesions

ระดับ CA125 คิดตามค่าจริงที่ตรวจได้ นำทั้ง 3 ค่ามาคูณกันเป็นค่า RMI โดยหากใช้ค่า RMI ที่มากกว่า 200 จะมีความไวในการตรวจพบมะเร็งรังไข่ร้อยละ 85 และความจำเพาะร้อยละ 97 ซึ่งช่วยให้สามารถแยกผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ออกจากก้อนเนื้อของรังไข่ชนิดที่ไม่ใช่มะเร็งได้

### การแบ่งระยะของโรค

การแบ่งระยะของมะเร็งรังไข่อาศัยการผ่าตัดสำรวจภายในช่องท้องร่วมกับผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาโดยอ้างอิงตาม The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) ดังแสดงในตารางที่ 2

การแบ่งระยะของโรคใช้ในการทำนายการพยากรณ์โรค ดังแสดงในตารางที่ 3

### การผ่าตัด

การผ่าตัดในมะเร็งรังไข่มีจุดประสงค์สำคัญเพื่อใช้ในการวินิจฉัยมะเร็ง การกำหนดระยะของโรคมะเร็งและเป็นการรักษา รูปแบบหนึ่ง โดยทั่วไปแล้วการผ่าตัดที่เป็นมาตรฐานของการรักษา มะเร็งรังไข่เริ่มด้วยการผ่าตัดหน้าท้องในแนวกลางตัว (midline incision) เก็บน้ำในช่องท้องหรือใช้น้ำเกลือความเข้มข้นเท่ากับร่างกายล้างในช่องท้องแล้วส่งตรวจน้ำทางเซลล์วิทยา บริเวณลำไส้ และเยื่อช่องท้องที่มีรอยโรคน่าสงสัยให้ตัดส่งตรวจ แล้วตามด้วยการตัดมดลูกและรังไข่ทั้ง 2 ข้างร่วมกับ omentectomy การผ่าตัด มะเร็งออกควรทำด้วยความระมัดระวังเพื่อนำมะเร็งออกจากร่างกาย ให้มากที่สุด โดยทั่วไปพยายามให้เหลือก้อนมะเร็งในร่างกายให้มีขนาดน้อยกว่า 1 เซนติเมตร ซึ่งเรียกว่า optimal cytoreduction หากเหลือขนาดมากกว่านี้จะเรียกว่า suboptimal cytoreduction การพยากรณ์โรคของมะเร็งขึ้นกับปริมาณเนื้อมะเร็งที่เหลืออยู่ในร่างกาย หากเหลือปริมาณมะเร็งภายหลังผ่าตัดอยู่มาก ทำให้การรักษาในขั้นต่อไปยากลำบากและมีความสำเร็จน้อยลง<sup>7</sup>

ตารางที่ 2 แสดงระยะของมะเร็งรังไข่ของ The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

Stage	Substage
I Growth confined to ovaries	Ia: Growth limited to one ovary, no ascites present containing malignant cells, no tumor on external surface, capsule intact Ib: Growth limited to both ovaries, no ascites present containing malignant cells, no tumor on external surfaces, capsule intact Ic: Tumor stage Ia or Ib but with tumor on the surface on one or both ovaries, or with capsule ruptured, or with ascites present containing malignant cells or with positive peritoneal washings
II Growth involving one or both ovaries	IIa: Extension and/or metastases to uterus and/or fallopian tubes IIb: Extension to other pelvic tissues IIc: Tumor stage IIa or IIb but with tumor on surface of one or both ovaries, or with capsule ruptured, or with ascites present containing malignant cells or with positive peritoneal washings
III Tumor involving peritoneal implants outside pelvis and/or retroperitoneal or inguinal nodes, superficial liver metastases, small bowel or omentum	IIIa: Tumor grossly limited to the true pelvis with microscopic seedlings of abdominal peritoneal surfaces IIIb: Tumor one or both ovaries, peritoneal implants no greater than 2 cm in diameter, nodes negative IIIc: Abdominal implants greater than 2 cm in diameter and/or positive retroperitoneal or inguinal nodes
IV Growth involving one or both ovaries with distant metastasis. Includes liver parenchymal metastasis or pleural effusion with positive cytology	

### ตารางที่ 3 แสดงอัตราการรอดชีวิต 5 ปีของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ จำแนกตามระยะของโรค

Stage	Survival (%)
I	90
II	60-70
III	15-35
IV	5-14

แต่จนกระทั่งปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาใดที่บอกได้ว่า ระหว่างการผ่าตัดที่ทำอย่างมีเป้าหมายเพื่อลดปริมาณมะเร็งให้น้อยที่สุด กับการให้ยาเคมีที่มีประสิทธิภาพภายหลังการผ่าตัด สิ่งใดช่วยผู้ป่วยมากกว่า

Ozols และคณะ<sup>8</sup> รายงานผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่รักษาโดยการผ่าตัดและให้ยาเคมีบำบัด platinum และ paclitaxel พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ optimal cytoreduction มีระยะเวลาปลอดโรคหลังการรักษาถึง 22 เดือนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ suboptimal cytoreduction ซึ่งมีระยะเวลาปลอดโรคหลังการรักษาเพียง 18 เดือน แสดงให้เห็นว่าการรักษามะเร็งรังไข่ให้ได้ผลที่ดียังต้องขึ้นกับการผ่าตัดเพื่อเอามะเร็งออกเป็นสิ่งสำคัญ ซึ่งการผ่าตัดดังกล่าวในไทยสามารถทำได้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่มีอยู่ในศูนย์การรักษามะเร็งที่กระจายอยู่ในภูมิภาคต่างๆ ของประเทศ ดังเคยมีงานวิจัยที่ย้ำถึงผลการรักษาที่ดีขึ้นหากการผ่าตัดมะเร็งรังไข่ทำโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ผ่านการฝึกทางมะเร็งนรีเวชเมื่อเปรียบเทียบกับที่ผ่าตัดโดยแพทย์ทั่วไป<sup>9</sup>

กรณีที่เมื่อผ่าตัดเข้าไปในช่องท้อง มะเร็งรังไข่ลุกลามไปมากแล้ว การผ่าตัดก็มีจุดประสงค์เพื่อนำก้อนมะเร็งออกแล้วตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัดต่อไป ในบางสถานการณ์ แพทย์ผู้ผ่าตัดอาจเลือกให้ยาเคมีบำบัดก่อนการรักษา เช่น ผู้ป่วยมีโรคทางอายุรกรรมที่รุนแรงหรือจากการประเมินการผ่าตัดแล้วคงไม่อาจนำมะเร็งออกมากได้ ก็ยังเป็นการรักษาที่มีรายงานว่าได้ผลอยู่ แต่ยังไม่มียาฐานที่เป็นที่เปรียบเทียบกัวิธีมาตรฐานการผ่าตัด Interval debulking surgery (IDS) เป็นการผ่าตัดภายหลังจากให้ยาเคมีบำบัดเพียงช่วงสั้นๆ ประมาณ 3 ครั้ง เพื่อให้การผ่าตัดได้ผลดีขึ้น มีการศึกษาทำในยุโรป<sup>10</sup> พบอัตราการรอดชีวิตที่ดีขึ้น แต่ขัดแย้งกับงานวิจัย Gynaecologic Oncology Group 152 (GOG152)<sup>11</sup> ที่ไม่พบว่าอัตราการรอดชีวิตดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดอย่างพิถีพิถันแล้วตามด้วยการให้ยา

เคมีบำบัดตามปกติ นอกจากนั้นในปัจจุบันยังมีการศึกษาถึงการให้ยาเคมีบำบัดก่อนให้การผ่าตัดที่เรียกว่า neoadjuvant chemotherapy ดังที่กำลังวิจัยอยู่ใน CHORUS trial กับ EORTC-GOG/NCI Canada RCTs

ประมาณร้อยละ 50-80 ของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองแล้ว แพทย์บางท่านจึงนิยมทำผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองภายในช่องท้องขณะผ่าตัดมะเร็งด้วย ซึ่งการผ่าตัดบริเวณ retroperitoneum นี้ อาจเพิ่มภาวะแทรกซ้อนขณะผ่าตัดได้บ้าง มีงานวิจัยของ Panici และคณะ<sup>12</sup> ทำวิจัยถึง 12 ปี ในผู้ป่วย 427 ราย ในศูนย์การแพทย์ 13 แห่ง โดยมีระยะเวลาติดตามผลในผู้ป่วยเฉลี่ย 68 เดือน ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นมะเร็งรังไข่ระยะลุกลามได้รับการผ่าตัด optimal cytoreduction โดยร้อยละ 96 เหลือมะเร็งหลังการผ่าตัดน้อยกว่า 1 เซนติเมตร แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกทำผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วย ส่วนอีกกลุ่มไม่ได้ทำ ทั้ง 2 กลุ่มได้รับยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด ร้อยละ 88 เป็น platinum base พบว่ามีระยะปลอดโรคในกลุ่มที่ผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองนานขึ้น 5-7 เดือน แต่อัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้เลาะ จึงสรุปว่าไม่มีประโยชน์ในการทำผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองในมะเร็งรังไข่ระยะลุกลามมากแล้วนอกเหนือไปจากการผ่าตัดเอามะเร็งออกจากร่างกายให้มากที่สุด

การทำ secondary debulking surgery เป็นการผ่าตัดหลังให้การรักษาโดยวิธีมาตรฐานครบแล้วยังมีทำอยู่ในบางสถาบัน โดยคงเหมาะสำหรับผู้ป่วยในบางราย เช่น ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดและเนื้องอกที่เหลืออยู่ ประเมินแล้วคิดว่าสามารถผ่าตัดครั้งที่ 2 นี้ได้หมด แต่จนปัจจุบันยังไม่พบอัตราการรอดชีวิตที่ดีขึ้นหลังการผ่าตัดชนิดนี้

### การให้ยาเคมีบำบัดในมะเร็งรังไข่ระยะแรก (Chemotherapy of early stage epithelial ovarian cancer)

ประมาณร้อยละ 20-25 ของผู้ป่วยอยู่ในระยะแรก (FIGO stage I-II) ซึ่งการผ่าตัดกำหนดระยะของโรคเป็นหัวใจสำคัญของการรักษามะเร็งรังไข่ในระยะแรก โดยมีจุดประสงค์หลักเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเป็นซ้ำในผู้ป่วยมะเร็งระยะแรก ปัจจัยเสี่ยงดังแสดงในตารางที่ 4

ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะแรกชนิด low risk มีอัตราการรอดชีวิตที่ระยะ 5 ปี มากกว่าร้อยละ 95 หากได้รับการผ่าตัดอย่างครบถ้วนไม่เหลือส่วนที่เป็นมะเร็งเหลืออยู่ขณะผ่าตัด โดยไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างอื่นเพิ่มเติม<sup>13</sup>

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาของมะเร็งรังไข่

Low risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Well or moderated differentiation</li> <li>Intact capsule</li> <li>No tumor on external surface</li> <li>No ascites</li> <li>Negative peritoneal cytology</li> <li>No dense adhesion</li> <li>No extraovarian disease</li> </ul>
High risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poorly differentiation</li> <li>rupture capsule</li> <li>Tumor on external surface</li> <li>Ascites</li> <li>Positive peritoneal cytology</li> <li>Dense adhesion</li> <li>Extraovarian disease</li> </ul>

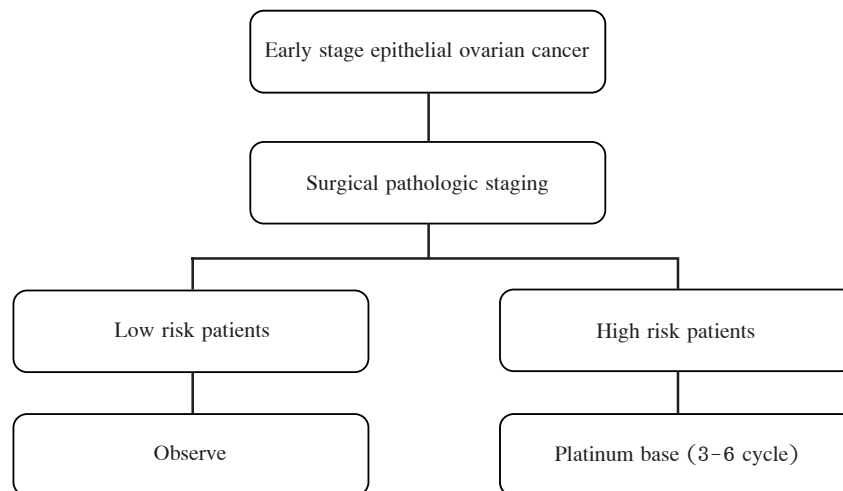
ส่วนผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะแรกชนิด high risk ซึ่งมีโอกาสการกลับเป็นซ้ำสูง โดยเฉลี่ยพบได้ถึงร้อยละ 25-40 หากไม่ได้รับการรักษาอื่นใดเพิ่มเติม<sup>14</sup> งานวิจัย The International Collaboration Ovarian Neoplasm (ICON 1) และงานวิจัย Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm (ACTION) trial<sup>15</sup> แสดงให้เห็นถึงอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเพิ่มขึ้นร้อยละ 7 ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะแรกชนิด high risk ที่ได้รับการผ่าตัดและให้ยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย platinum

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะแรกสามารถสรุปได้ดังแผนภูมิที่ 1

การให้ยาเคมีบำบัดในมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม (Chemotherapy of advanced stage epithelial ovarian cancer)

ปกติแล้วมะเร็งรังไข่เป็น solid tumor ที่ตอบสนองดีมากต่อยาเคมีบำบัด มีงานวิจัยที่เป็น meta-analysis<sup>16</sup> ที่ทำโดยกลุ่ม The Advanced Ovarian Cancer Trialists เปรียบเทียบยาเคมีบำบัดรักษาระหว่างสูตรที่มี platinum กับสูตรที่ไม่มี platinum งานวิจัยนี้ทำในขณะที่การใช้ยาในกลุ่ม taxane ยังไม่แพร่หลาย พบว่าหากให้ยาที่มี platinum เป็นส่วนประกอบทำให้ผลการรักษาดีขึ้น การรักษามะเร็งรังไข่จึงนิยมเริ่มต้นด้วยยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของ platinum

ในระยะเวลาต่อมา เมื่อยาในกลุ่ม taxane ถูกค้นพบขึ้น มีงานวิจัยที่เป็นการทดลองโดยมีกลุ่มเปรียบเทียบศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งจำนวนมาก ได้แก่ GOG111<sup>17</sup> GOG132<sup>18</sup> และ OV10<sup>19</sup> ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมะเร็งรังไข่มีระยะปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตดีขึ้นอย่างชัดเจน หากได้ยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของ platinum กับ taxane เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาสูตรที่มีเฉพาะ platinum แม้จะมีบางการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้ง เช่น ICON3<sup>20</sup> ที่ไม่พบหลักฐานว่าการให้ยาทั้ง 2 ชนิดมีอัตราการรอดชีวิตที่เหนือกว่าการให้ platinum ตัวเดียว แต่กล่าวโดยสรุปแล้วยาเคมีบำบัดที่เป็นมาตรฐาน และยอมรับในประสิทธิภาพสำหรับมะเร็งรังไข่ระยะลุกลามของวงการแพทย์ปัจจุบัน ได้แก่ ยาในกลุ่ม platinum ร่วมกับ taxane การศึกษาใหม่ๆ มีการกล่าวถึงผลข้างเคียงของยาทั้งสอง



แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะแรก

ยา carboplatin เป็นยาในกลุ่ม platinum ที่มีผลข้างเคียงน้อยกว่ายา platinum ต้นตำหรับ ในแง่พิษข้างเคียงต่อไตหรือการทำลายระบบประสาทส่วนปลาย แต่ปัญหาอื่นด้านการคลื่นไส้อาเจียนขณะให้ยา การแพ้ยาแบบ hypersensitivity หรือพิษข้างเคียงจากการกดไขกระดูกก็ยังมีอยู่ ส่วน paclitaxel ซึ่งใช้ร่วมกันก็ทำให้เกิดผื่นวง ท้องเสีย เยื่อบุผิวที่ปากอักเสบ การเกิด hypersensitivity และผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนปลาย ซึ่งเมื่อร่วมกับผลข้างเคียงจากการใช้ platinum ทำให้ผู้ป่วยยิ่งเกิดผลแทรกซ้อนง่ายขึ้น ดังนั้นการใช้ carboplatin เพียงชนิดเดียวในการรักษาจึงยังมีที่ใช้อยู่บ้างโดยเฉพาะในผู้สูงอายุ

ยาที่ใช้เป็นตัวแรกกรณีมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงยาเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้ในมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม

Regimen	Dose
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> by 3-hour infusion
Carboplatin	AUC 5.0-6.0

AUC: area under curve

### การให้ยาเคมีบำบัดในมะเร็งรังไข่ที่กลับเป็นซ้ำ

การรักษามะเร็งรังไข่ที่กลับเป็นซ้ำ จุดประสงค์อยู่ที่การดูแลอาการที่ผู้ป่วยปรากฏ การป้องกันอาการที่เกิดขึ้นใหม่ โดยยังคงคุณภาพชีวิตที่ดีเอาไว้ หลังการรักษาแล้วก็ให้มีระยะเวลาปลอดโรคที่นานขึ้น

กรณีการกลับเป็นซ้ำที่พบเฉพาะการเพิ่มขึ้นของ CA125 โดยยังไม่มีอาการทางคลินิกหรือการตรวจพบความผิดปกติทางรังสีวิทยา ซึ่งมักมีอาการตามมาในเวลาเฉลี่ยประมาณ 4-6 เดือน ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดที่บอกว่ามีวิธีอื่นดีกว่าการผ่าตัดอาการในผู้ป่วย แม้บางรายได้รับ nontoxic hormonal therapy (tamoxifen) ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยรู้สึกดีขึ้นแต่ก็ไม่ช่วยเรื่องผลการรอดชีวิตในระยะยาว

ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาครั้งแรกด้วย platinum ประมาณร้อยละ 60 มีการกลับเป็นซ้ำใหม่หลังระยะเวลา 6 เดือน จัดเป็นกลุ่มที่เรียกว่า "Platinum sensitive" ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรให้การรักษาด้วยยาในกลุ่ม platinum โดยเฉพาะ carboplatin อีกยังมีระยะเวลาปลอดโรคหลังการรักษาครั้งแรกนานเท่าใด ก็จะมี

การมีผลการตอบสนองต่อการรักษาในครั้งหลังดียิ่งขึ้นเท่าทัน การศึกษา ICON4<sup>21</sup> เป็นการทดลองเปรียบเทียบการรักษาด้วยมะเร็งรังไข่ระหว่างผู้ได้รับ platinum เพียงชนิดเดียวกับผู้ได้รับ platinum ร่วมกับ taxane พบอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีดีขึ้นร้อยละ 7 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 ชนิด แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็มีความแทรกซ้อนที่มากกว่าด้วย โดยเฉพาะภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทส่วนปลาย ในปัจจุบันกลุ่ม "Platinum sensitive" จึงแนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดที่ผสมผสานกันระหว่าง paclitaxel กับ carboplatin ส่วนยาอื่นที่กำลังอยู่ในระหว่างการวิจัย ได้แก่ gemcitabine/carboplatin, liposomal doxorubicin/carboplatin และ biological agent/chemotherapy

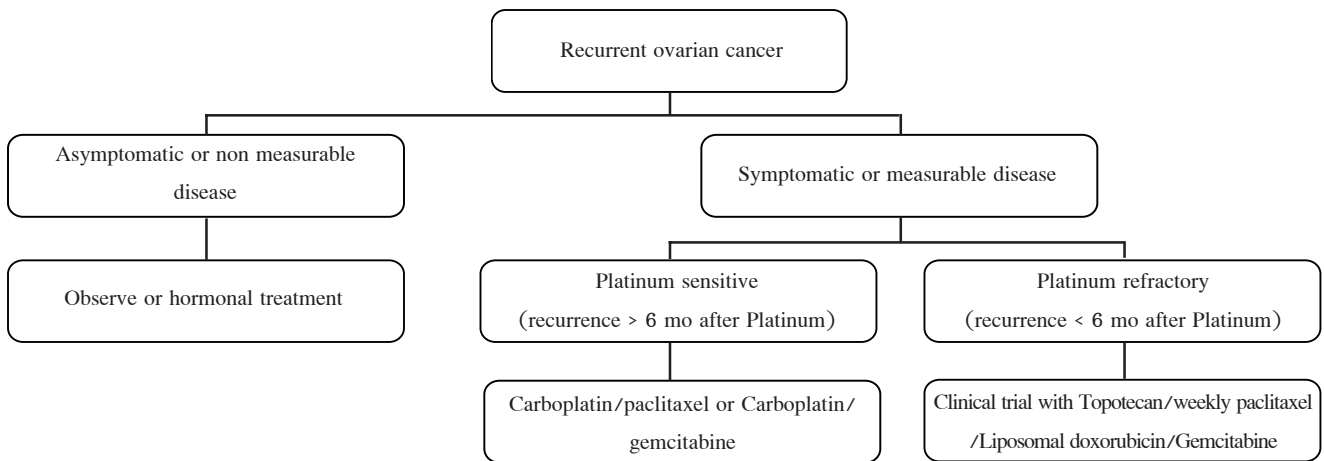
ผู้ป่วยอีกกลุ่มที่เป็น "Platinum refractory" มีการกลับเป็นซ้ำใหม่ภายในเวลา 6 เดือนหลังการให้ platinum ครั้งแรก แม้ยาที่ใช้ในปัจจุบันจะมีประสิทธิภาพมากขึ้น แต่ผลที่ได้ก็ยังไม่เป็นที่น่าพอใจนัก การให้ยาในกลุ่ม "Platinum refractory" ยังเป็นงานวิจัยอยู่ จากหลักฐานทางการแพทย์ในปัจจุบันยังบอกไม่ได้ว่ายาชนิดใดดีกว่าหรือการใช้ยาหลายชนิดรวมกันในส่วนผสมดีกว่ายาเพียงชนิดเดียว ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการรักษาด้วยยา platinum หรือ taxane ซ้ำ ในบางรายจำเป็นต้องใช้ยาเคมีบำบัดชนิดใหม่ๆ เพิ่มขึ้น ยาชนิดใหม่ๆ ที่ใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ liposomal doxorubicin, gemci-tabine หรือ topotecan<sup>22</sup> โดยทั่วไปแล้วได้อัตราการตอบสนองประมาณร้อยละ 19-40

โดยสรุปการรักษาด้วยมะเร็งรังไข่ที่มีการกลับเป็นซ้ำจัดแผนภูมิที่ 2

### การให้ยาเคมีบำบัดภายในช่องท้อง (Intraperitoneal chemotherapy)

การให้ยาเคมีบำบัดภายในช่องท้อง เป็นการให้ยาเพื่อให้ยาสัมผัสกับเนื้ออกของรังไข่โดยตรง ซึ่งทางทฤษฎีแล้วเหมาะสมมากกับเนื้ออกที่เกิดขึ้นเฉพาะในช่องท้องหรือช่องอื่น ๆ ที่เป็นช่องระบบปิด นอกจากนั้นมีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่พบข้อดีของยาที่ขังอยู่ในช่องท้องซึ่งทำให้มะเร็งรังไข่แช่อยู่ในยานานขึ้น ยาเคมีจึงออกฤทธิ์กับมะเร็งได้ผลมากขึ้น แต่ปัญหาที่เกิดขึ้นก็มีเช่นกัน เช่น ปลายของ catheter ที่มักจ่ออยู่ตำแหน่งเดียวนานๆ ไม่มีการขยับเคลื่อนไปมาไม่มีผลต่อการไหลเวียนของยาภายในช่องท้อง ทำให้ยากองขังอยู่ที่ตำแหน่งเดียวซึ่งนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนของลำไส้ เกิดการติดเชื้อ การตกเลือดภายในช่องท้อง ลำไส้ทะลุ หรือลำไส้อุดตันได้ มีหลายรายงานที่บอกถึงภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงหลายอย่างทำให้ผู้ป่วยไม่อาจได้ยาครบถ้วนตามที่ควรได้





แผนภูมิที่ 2 แสดงแนวทางการรักษามะเร็งรังไข่ที่กลับเป็นซ้ำ

รายงานที่เป็นการทดลองเชิงเปรียบเทียบของการให้ยาเคมีบำบัดภายในช่องท้องโดยเฉพาะยาที่มี platinum เป็นองค์ประกอบหลักกล่าวถึงการตอบสนองที่ดีพอควรในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ดังมีการทดลองเปรียบเทียบการให้ cisplatin ทางหลอดเลือดกับการให้ภายในช่องท้อง<sup>23</sup> พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตโดยเฉลี่ยดีขึ้นถึงร้อยละ 20 ในกลุ่มที่ได้ยาภายในช่องท้อง แต่เนื่องจากผลข้างเคียงที่บางครั้งรุนแรงจนถึงแก่ชีวิตทำให้การให้ยาเคมีบำบัดภายในช่องท้องยังไม่เป็นที่แพร่หลายและใช้กันนัก ทางสถาบันมะเร็งของสหรัฐอเมริกาออกมารับรองผลการวิจัยระยะเวลา 6 ปี GOG172 ที่ประกอบด้วยผู้ป่วย 429 ราย เป็นมะเร็งรังไข่ระยะที่ 3 ที่ผ่านการผ่าตัดเนื้องอกในช่องท้องออกแล้ว พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดภายในช่องท้องมีอัตราการรอดชีวิตยาวกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาทางหลอดเลือดนานถึง 16 เดือน ส่วนภาวะแทรกซ้อนก็เป็นไปตามคาดที่ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดภายในช่องท้องมีมากกว่า ต้องเลื่อนการให้ยาออกตามกำหนดมากกว่าและได้รับยาไม่ครบตามที่คำนวณไว้มากกว่า แต่จากการประเมิน quality of life ที่ 1 ปีของทั้ง 2 กลุ่มก็ไม่ต่างกัน

ต่อมามีงานวิจัยที่รวบรวมรายงานที่เป็นการศึกษาเชิงเปรียบเทียบในการให้ยาเคมีบำบัดในช่องท้องพบว่า<sup>24</sup> ในบรรดางานวิจัยทั้งหมด 8 ชิ้น ครอบคลุมผู้ป่วย 1,819 ราย กลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดในช่องท้องมีอัตราการตายน้อยกว่า มีระยะเวลาปลอดโรคนานกว่าอย่างชัดเจน แต่พบภาวะแทรกซ้อนของลำไส้มากขึ้น ขณะที่ภาวะแทรกซ้อนของอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับการได้ยินลดลง ซึ่งคงต้องมีการวิจัยเพื่อปรับปรุงรายละเอียดการให้ยาอีกต่อไป

จากความรู้ใหม่ๆ ในปัจจุบันยอมรับกันว่าการให้ยาเคมีบำบัดภายในช่องท้องได้ผลดีในรายที่มีมะเร็งเหลือในช่องท้องก่อนปริมาตรเล็ก ๆ หรือยิ่งถ้าเล็กจนมองไม่เห็นได้เลยจะได้ผลดียิ่งขึ้น ผู้ป่วยที่จะเลือกให้ยาเคมีบำบัดภายในช่องท้องควรเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดจนเหลือเนื้องอกมีขนาดน้อยกว่า 1 เซนติเมตร หรือน้อยกว่านี้ มีทิมแพทที่ชำนาญในการวาง catheter และคอยแก้ปัญหาหากมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น

### สรุป

มะเร็งรังไข่ เป็นมะเร็งที่มีอัตราการตายสูงในกลุ่มมะเร็งนรีเวชด้วยกัน ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ส่วนใหญ่มาพบแพทย์เมื่อโรคลุกลามไปมากแล้ว เนื่องจากยังไม่มีมาตรการตรวจคัดกรองที่ดีพอ ประกอบกับอาการนำของผู้ป่วยก็ไม่จำเพาะกับโรค ผลการรักษาที่สำคัญขึ้นกับระยะของโรคตั้งแต่แรกพบ และขนาดของมะเร็งภายหลังจากการผ่าตัดแล้ว มะเร็งรังไข่ระยะแรกหากได้รับการผ่าตัดเอามะเร็งออกหมดและได้ยาเคมีบำบัดที่มีส่วนผสมของ platinum จะมีอัตราการรอดชีวิตประมาณร้อยละ 90 ส่วนในมะเร็งระยะลุกลาม การผ่าตัดมีวัตถุประสงค์เพื่อนำมะเร็งออกให้มากที่สุด แล้วตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัดชนิด carboplatin กับ paclitaxel อีก 6 ครั้ง ซึ่งก็ยังพบอัตราการกลับเป็นซ้ำสูง การรักษากรณีมะเร็งกลับเป็นซ้ำ จุดประสงค์การรักษาก็เพื่อปรับปรุงคุณภาพชีวิตให้ดีขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Sriplung H, Sontipong S, Martin N, Wiangnon S, Vootiprux V, Cheirsilpa A, et al. Cancer in Thailand. Vol III, 1995-1997. In: Ministry of public health, Ministry of University Affairs, National Cancer Institute Report. Bangkok: Medicine Publisher 2004:1-161.
2. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al. EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14 (Suppl 5):v61-v118.
3. Prat J, Ribe A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol* 2005;36:861-70.
4. van Nagell JR Jr, DePriest PD, Reedy MB, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ, et al. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77:350-6.
5. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA125 measurement and ultrasonography. *BMJ* 1993;306:1030-4.
6. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922-9.
7. 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* 2002;20:1248-59.
8. 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 gynaecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-200.
9. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence based review. *Gynecol Oncol* 2005;99:447-61.
10. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer: Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629-34.
11. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351:2489-97.
12. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:560-6.
13. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176-82.
14. Young RC, Pecorelli S. Management of early ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:335-9.
15. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. European organization for research and treatment of cancer collaborators-adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm. International collaborative ovarian neoplasm trial 1 and adjuvant chemotherapy in Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomised phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:105-12.
16. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001418.
17. 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;334:1-6.

18. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000;18:106-15.
19. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:699-708.
20. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON 3 randomised trial. *Lancet* 2002;360:505-15.
21. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON 4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099-106.
22. Main C, Bojke L, Griffin S, Norman G, Barbieri M, Mather L, et al. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10:1-148.
23. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Eng J Med* 1996;335:1950-5.
24. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25:CD005340.