

แนวคิดร่วมสมัยในการรักษามะเร็งรังไข่

ดำรง ดรีสุโกศล*

Tresukosol D. Treatment of ovarian cancer: the state of the art. Chula Med J 1994 Nov;38(11): 713-726

Optimal tumor reductive surgery greatly influences the tumor response and disease-free survival in patients with advanced ovarian cancer. Platin-based chemotherapy remains the most effective regimen and yielded pathologic complete responses of 15-20%. Its role as a neoadjuvant is emerging and serves as an alternative approach for those inoperable patients. If platin resistance developed, paclitaxel is now considered the best second-line anticancer agent which shares non-cross resistance property. However, survival benefit after this novel drug remains to be proven.

Key words: *Epithelial ovarian carcinoma, Surgery, Chemotherapy.*

Reprint request: Tresukosol D. Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. October 6, 1994.

มะเร็งรังไข่เป็นโรคซึ่งรักษายากและเป็นปัญหาทางการแพทย์ที่สำคัญเนื่องจากผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ช้า ร้อยละ 75 พบว่าโรคได้แพร่กระจายออกไปในช่องท้องแล้ว แม้ว่าการผ่าตัดและการใช้ยาเคมีบำบัดจะเป็นการรักษาหลัก แต่ธรรมชาติและลักษณะการกระจายของโรคทำให้การผ่าตัดเพื่อแยกเอาก้อนทุมของรังไข่ออกกระทำได้โดยยาก เพราะก้อนทุมมักฝังตัวติดแน่นในช่องเชิงกราน หรือลุกลามลำไส้และแพร่กระจายไปทั่วช่องท้อง ทำให้เสี่ยงต่อภัยอันตรายและภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด นอกจากนี้แพทย์ทำการรักษาต่อยาเคมีบำบัดจะต้องมีความรู้และเชี่ยวชาญในการเลือกใช้และบริหารยา ตลอดจนหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อน ซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย การขาดแคลนแพทย์และพยาบาลที่เชี่ยวชาญเฉพาะทาง ปัญหาการฝึกอบรมบุคลากร ความพร้อมในการดูแลรักษาผู้ป่วยระหว่างที่ให้ยาเคมีบำบัด และการดูแลตามอาการ ตลอดจนค่าใช้จ่ายและราคายาที่ใช้ ทำให้การรักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิดนี้เป็นปัญหาทางการแพทย์และสาธารณสุขที่สำคัญอย่างยิ่งต่อประเทศไทย ซึ่งพลเมืองยังยากจน และรัฐบาลมีงบประมาณจำกัด ยังไม่สามารถให้บริการการรักษามาตรฐานได้ทั่วถึง

การป้องกัน

โรคมักลุกลามและแพร่กระจายเร็วเนื่องจากไม่มีเยื่อหุ้มรังไข่เป็นกำแพงป้องกันชั้นแรก เซลล์มักจะหลุดลอยและกระจายออกไปยังช่องท้องโดยตรงได้ง่าย นอกจากนี้อาจลุกลามทางหลอดน้ำเหลือง และพบการกระจายที่ต่อมน้ำเหลืองใต้เยื่อช่องท้อง ร่วมด้วยเสมอ⁽¹⁾ ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ในระยะท้าย แม้ว่ามะเร็งชนิดนี้จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ดีก็ตาม แต่ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมักจะตายจากโรคมะเร็ง และมีอัตราการอยู่รอด 5 ปีเพียงร้อยละ 15-23^(2,3) แต่ถ้าพบแพทย์ และได้รับการรักษาตั้งแต่ยังเป็น Stage I จะมีโอกาสหายจากโรคมามากขึ้นโดยมีอัตราการอยู่รอด 5 ปีสูงถึงร้อยละ 70⁽⁴⁻⁶⁾ ดังนั้นเชื่อว่าถ้าสามารถวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่ระยะแรกจะช่วยลดอัตราการตายจากโรคลงไปได้มาก

การใช้ Serum Tumor Marker และการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงอาจช่วยในการคัดกรองผู้ป่วย

ที่มีความเสี่ยงและช่วยวินิจฉัยโรคได้ในรายซึ่งไม่พบความผิดปกติจากการตรวจภายใน แต่ในปัจจุบันยังไม่ยอมรับวิธีดังกล่าวทั้งสองเป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจและคัดกรองสตรีที่ไม่มีอาการ เนื่องจากยังมีความถูกต้องแม่นยำต่ำ^(7,8) และผู้ป่วยเหล่านี้ที่การทดสอบได้ผลบวก ขึ้นตอนการวินิจฉัยต่อไปเป็นการผ่าตัดเปิดหน้าท้อง ปรากฏว่ามีผู้ป่วยหลายรายที่ไม่พบโรคและต้องได้รับการผ่าตัดโดยไม่จำเป็น

หลักการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งรังไข่

หลักการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ได้แก่ Surgical Staging and Primary Cytoreductive surgery ผู้ป่วยที่พบขณะผ่าตัดว่าเป็นก้อนทุมรังไข่ผิวเรียบและคาดว่าเป็นมะเร็งในระยะแรก แต่ถ้าตรวจหาร่องรอยของโรคโดยละเอียดจะพบการแพร่กระจายแฝงเร้นได้ถึงร้อยละ 30⁽¹⁻⁹⁾ ดังนั้นการตรวจด้วยวิธีผ่าตัด Staging จะช่วยคัดกรองผู้ป่วยที่โรคได้แพร่กระจายออกไปแล้วในช่องท้องเพื่อรับการรักษาต่อให้เหมาะสม ในขณะที่เดียวกันจะได้หลีกเลี่ยงการใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ Surgical Stage I⁽⁴⁾ ซึ่งมีการพยากรณ์โรคดีอยู่แล้ว

ตำแหน่งซึ่งมักพบการแพร่กระจายแฝงเร้นได้แก่

1. Omentum พบได้ร้อยละ 3-5
2. ตรวจทางเซลล์มะเร็งในน้ำช่องท้องได้ร้อยละ 30
3. การเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณหลอดเลือดแดงใหญ่ ร้อยละ 10-15⁽¹⁰⁾
4. กระบังลม พบร้อยละ 3-5

ขั้นตอนการผ่าตัดผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกรังไข่ ที่แม้ดูจากลักษณะภายนอกจะคิดว่าเป็นเนื้องอกรังไข่ชนิดไม่ร้ายก็ตาม ควรจะส่งน้ำในช่องท้องตรวจทางเซลล์วิทยา, สุ่มตัดชิ้นเนื้อจากผนังเยื่อช่องท้องและตัดชิ้นเนื้อ Omentum ส่งตรวจด้วยเสมอ (ไม่จำเป็นต้องผ่าตัด Partial omentectomy) ส่วนการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณหลอดเลือดแดงใหญ่นั้นเป็นขั้นตอนที่ยากที่สุด มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดชิ้นเนื้อต่อมน้ำเหลืองเมื่อการตรวจทางคลินิกหรือ ในห้องผ่าตัดสงสัยว่าจะเป็นมะเร็งของรังไข่ ได้แก่

1. ระดับ CA-125 ก่อนการผ่าตัดสูง เพราะมักพบร่วมกับการกระจายของมะเร็งออกไปนอกตัวรังไข่
2. การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงสงสัยว่าเป็นมะเร็ง
3. พบแต่น้ำในช่องท้องเท่านั้น (Ascites but no gross evidence of abdominal spread)
4. ถ้าตรวจพบขณะผ่าตัดว่าก้อนทุมของรังไข่มีส่วนที่เป็นเนื้อแข็ง ผิวของก้อนทุมทั้งด้านนอกและใน

ซุซระ ไม่เรียบ ให้สงสัยว่าเป็นมะเร็งเสมอ

5. ผลการตรวจทางพยาธิแบบเร่งด่วนพบว่า เป็นมะเร็ง

ผลการศึกษาทางพยาธิจะช่วยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มตามความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ ถ้าพบการแพร่กระจายแบบแฝงเร้น ควรรักษาด้วยยาเคมีบำบัดต่อไป (4,6,12)

ตารางที่ 1. ตารางแสดงความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ

HISTOPATHOLOGIC FACTORS FOR RISK IDENTIFICATION

LOW	HIGH
TUMOR GRADE ^{1,2}	TUMOR GRADE ³
CAPSULE SMOOTH	SURFACE EXCRESCENCE
NO ASCITES	ASCITES OR POSITVE PERITONEAL CYTOLOGY
CAPSULE INTACT	CAPSULAR RUPTURE LYMPH-VASCULAR SPACE INVASION
	MICROSCOPIC METASTASIS
	UTERINE OR TUBAL IMPLANT
	PERITONEAL IMPLANT
	OMENTAL METASTASIS
	LYMPH NODE METASTASIS

ถ้ากรณีที่พบว่ามีพังผืดอาจต้องเลาะผนังก้อนรังไข่ออกจากผนังเชิงกราน ถ้าเลาะออกได้โดยง่าย ควรทำการตัดชิ้นเนื้อบริเวณร่องรอยของพังผืดที่ติดกับตัวก้อนทุมรังไข่เพื่อวินิจฉัยการแพร่กระจายของโรคด้วย (FIGO Stage IIb)

สำหรับการผ่าตัดในรายที่พบการกระจายไปทั้งท้อง (ระยะท้าย) ควรพยายามทำการผ่าตัดเพื่อเอาก้อนมะเร็ง ทั้งก้อนรังไข่ และก้อนทุมที่แพร่กระจายออกให้มากที่สุด โดยทั่วไปก้อนทุมของรังไข่แม้จะฝังตัวติด

แน่นอยู่ในช่องเชิงกรานแต่ก็มักจะมีชิ้นเนื้อเยื่อให้สามารถเลาะและยกเอาก้อนขึ้นมาจากช่องเชิงกรานได้ โดยอาศัยชิ้นเนื้อเยื่อ Retroperitoneum บางครั้งอาจต้องผ่าตัดลำไส้เพื่อยกเอาก้อนแบบ En Bloc ไม่นะนำให้ใช้มือล้วงและควักเอาก้อนขึ้นมา เพราะผนังของก้อนทุมมักจะติดกับลำไส้ หรืออวัยวะข้างเคียง เป็นอันตรายต่อหลอดไต หรือเส้นเลือดใหญ่ ที่ผนังเชิงกรานหรือเป็นเหตุให้เหลือชิ้นส่วนของผนังก้อนทุมค้างเป็นกระจุกใหญ่ ทำให้ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมี

บำบัดภายหลังการผ่าตัดต่ำ และมีการพยากรณ์โรคเลวลงกว่าผู้ป่วยที่แพทย์สามารถผ่าตัดเอาก้อนออกได้ทั้งหมด การหลีกเลี่ยงอันตรายต่ออวัยวะทั้งสองกระทำได้โดยใช้ช่องว่างเยื่อช่องท้องให้เป็นประโยชน์ โดยเฉพาะ Pararectal space เพราะก้อนมะเร็งมักจำกัดอยู่เฉพาะบนชั้นผิวเยื่อช่องท้อง ดังนั้นการเปิดช่องว่างในพื้นที่ดังกล่าวจะช่วยให้เห็นหลอดเลือดภายนอกและภายในสะโพกชัดเจน สามารถที่จะจับจุดเลือดออกจากมดลูก และ Superior vesical vessel ซึ่งมักทำให้เลือดออกมากได้โดยง่าย ในกรณีที่พบว่ามะเร็งกระจายมาที่ Cul de sac หรือผนังของก้อนทุมติดแน่นกับผนังของลำไส้ใหญ่ส่วนลำไส้ตรง หรือ Rectosigmoid colon หรือลำไส้เล็กตอนปลาย ควรจะทำการตัดและ ต่อลำไส้เพื่อเอาก้อนมะเร็งออกให้ได้มากที่สุด และ เพื่อป้องกันการเกิดการอุดตันของลำไส้ต่อไปภายหลัง ส่วนการผ่าตัดเอาก้อนทุมที่กระจายไปที่ Omentum ออก กระทำได้ไม่ยากเนื่องจากสามารถแยกก้อนทุมออกจากชั้นผิวของ Transverse colon ได้ง่าย เพราะยังมีชั้นเนื้อเยื่อระหว่างอวัยวะทั้งสอง ถ้าก้อนทุมกระจายไปยัง Omentum ส่วนที่อยู่เหนือ Transverse colon ก็ให้ขยายแผลผ่าตัดขึ้นไปจนถึง Xyphisternum ตัด Gastrocolic ligament โดยจับและผูกเส้นเลือดจากแขนงของ Gastroepiploic vessels และระวังอันตรายต่อเส้นเลือดบน Transverse mesocolon และ Lesser sac ซึ่งคลุมอยู่เหนือตับอ่อนเท่านั้น เพื่อตัดเอา Greater omentum ออกหมดรวมทั้งปลายแขนงบริเวณตับ และ ส่วนโค้งของม้ามทั้งสองออกด้วย

Griffith และคณะ⁽¹³⁾ ได้รายงานผลการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ได้รับการผ่าตัด พบว่ากลุ่มที่ผ่าตัดเอาก้อนออกได้หมด มีอัตราการมีชีวิตรอดสูงกว่ากลุ่มที่ผ่าตัดเอาก้อนออกไม่ได้หมด กลุ่มแรกพบระยะเวลาที่มีชีวิตรอดเฉลี่ย 39 เดือน ในขณะที่กลุ่มที่สองพบเพียง 11 เดือนเท่านั้น Griffith ตั้งข้อสมมุติฐานว่า ขนาดมะเร็งที่ผ่าตัดออกไม่ได้ เป็นตัวแปรที่สำคัญและมีผลต่อการรักษามากที่สุด ซึ่งในปัจจุบันแพทย์ผู้รักษาควรจะต้องพยายามผ่าตัดเอาก้อนออกให้มากที่สุดอย่างเต็มความสามารถ แม้ว่าจะต้องตัดและต่อลำไส้บางส่วนก็ตาม ในกรณีที่พบว่าก้อนทุมติดกับอวัยวะข้างเคียง ควรปรึกษา

แพทย์เฉพาะทางเพื่อช่วยเหลือในการผ่าตัดไม่ควรทำเพียงตัดชิ้นเนื้อมาตรวจ และปิดหน้าท้องโดยเหลือขนาดมะเร็งก้อนใหญ่เอาไว้ เพราะผู้ป่วยจะตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดได้น้อยกว่า และการกลับเป็นซ้ำก็จะเกิดขึ้นเร็วกว่าการที่เหลือก้อนไว้น้อย โดยมีเหตุผลดังนี้

1. การตัดเอาก้อนทุมที่มีขนาดใหญ่ออก จะช่วยให้ตอบสนองต่อยามากขึ้น เนื่องจากใจกลางก้อนมักขาดเลือดมาเลี้ยง ยามักซึมและกระจายเข้าไปถึงน้อย ดังนั้นเซลล์มะเร็งส่วนนี้จึงคือและไม่ตอบสนองต่อการรักษา

2. เซลล์มะเร็งมักจะดื้อยา ดังนั้นการที่เหลือขนาดมะเร็งก้อนใหญ่ภายหลังการให้ยานานช่วงระยะหนึ่ง เนื่องจากกลไกการดื้อยาประการหนึ่งได้แก่ ขบวนการเปลี่ยนแปลงของ gene ตามธรรมชาติ ดังนั้น ถ้าก้อนยังเหลือน้อยโอกาสที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงของ gene ก็น้อยไปด้วย

3. ยาเคมีบำบัดมักออกฤทธิ์ต่อเซลล์ในระยะที่กำลังแบ่งตัว ในมะเร็งก้อนใหญ่ๆ เซลล์ส่วนใหญ่จะอยู่ในระยะพัก (Resting stage) เนื่องจากขาดเลือดและอาหารมาเลี้ยง ดังนั้นจะตอบสนองต่อยาน้อยกว่าก้อนทุมที่มีขนาดเล็กกว่า

4. กลไกในการฆ่าเซลล์มะเร็งเป็นแบบฆ่าเซลล์โดยตรง ดังนั้นถ้าก้อนมีขนาดเล็ก จำนวนชุดของยาเคมีบำบัดที่ต้องใช้ก็น้อยลง โอกาสที่จะฆ่าเซลล์มะเร็งได้หมดก็สูงและเร็วขึ้นและโอกาสที่มะเร็งจะกลับเป็นซ้ำก็ช้ากว่าจะกลับเป็นซ้ำก็ใช้เวลาหลายปี แต่ถ้าไม่สามารถผ่าตัดมะเร็งออกได้หมด และเหลือก้อนโตกว่า 2 ซม. มักต้องรักษานานหลายเดือนกว่าก้อนจะยุบ ซึ่งต้องใช้เวลานาน เซลล์มะเร็งก็จะเริ่มดื้อยาและในที่สุดก็หยุดตอบสนองการรักษา ทำให้ไม่สามารถฆ่ามะเร็งได้หมด เมื่อเหลือเซลล์มะเร็งค้างอยู่ หรือเซลล์เหล่านี้ก็จะกลับมาแบ่งตัวและก้อนจะมีขนาดใหญ่ขึ้นจนทำให้เกิดอาการและมักตายจากโรคในที่สุด

อย่างไรก็ตาม ถ้าพบโรคได้กระจายออกไปทั่วช่องท้อง และคิดว่าไม่สามารถตัดเอาก้อนมะเร็งออก ไม่ได้หมดเนื่องจากมะเร็งลุกลามไปมาก ผู้เขียนมีความเห็นว่าควรจะต้องมีมือเพื่อหลีกเลี่ยง การชอกช้ำที่เกิดจาก

การผ่าตัดต่างๆ เช่น การตัดลำไส้เป็นส่วน เพราะแม้ว่าจะสามารถผ่าตัดก่อนออกไปได้ถึงร้อยละ 90-95 แต่ยังมีเหลือก้อนท่อน้ำที่แพร่กระจายไปตำแหน่งต่างๆ ขนาดใหญ่กว่าก้อนละ 2 ซม. ก็พบว่าไม่มีประโยชน์เท่าไรนัก⁽¹⁴⁾ ด้วยเหตุผลที่ว่า การที่ก้อนมะเร็งแพร่กระจายไปเต็มท้องและกินหรือลุกลามลำไส้จนไม่สามารถทำผ่าตัดได้โดยง่าย แสดงว่าเซลล์มะเร็งคงจะต้องมีลักษณะนิสัยทางชีวภาพที่รุนแรง เซลล์พวกนี้มักพบว่าคือยาแกงและไม่ค่อยตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดที่ใช้ในภายหลัง โดยเฉพาะถ้าเป็นมะเร็งชนิดเกรตรูเนอ ซึ่งมักพบว่าโรคแพร่กระจายรุนแรงและตัดออกไม่ได้หมด ในขณะที่ Well differentiated type ซึ่งแม้จะแพร่กระจายเข้าไปในช่องท้อง แต่ก็มักพบว่าไม่กระจายไปทั่วช่องท้อง และมักผ่าตัดออกได้โดยไม่ยากนัก ผู้ป่วยมะเร็งเกรตรูเนอ มักจะตายจากโรคเป็นส่วนใหญ่ และมีการพยากรณ์โรคเลว⁽¹⁵⁾ ดังนั้นแพทย์จะต้องใช้วิจารณญาณในการพิจารณาทำผ่าตัดผู้ป่วยเป็นรายๆ ไปตามความเหมาะสมเพื่อให้เหลือขนาดและปริมาณของเนื้อมะเร็งให้น้อยที่สุด อาจเลือกปิดหน้าท้องและนำผู้ป่วยมาให้เคมีบำบัด และทำผ่าตัด Interval debulking ภายหลังถ้าพบว่ามะเร็งตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดดี

การให้ยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัดครั้งแรก

มะเร็งในระยะแรก

รายที่มีความเสี่ยงต่ำ

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด และสามารถยืนยันว่ายังไม่มีการแพร่กระจายแฝงเร้นออกไปนอกรังไข่ (Comprehensive Surgical Staging) จัดเป็นรายที่เสี่ยงต่ำ ได้แก่

1. เซลล์มะเร็งเป็นเกรตต่ำ
2. ในกรณีที่ไม่มีพบก้อนท่อน้ำแตกในช่องท้อง และน้ำล้างช่องท้องไม่พบเซลล์มะเร็ง
3. ผิวนอกของก้อนท่อน้ำเรียบ ไม่พบปุ่มเนื้องอก หรือไม่ต้องให้ยาเคมีหลังผ่าตัดเพื่อเสริมการรักษา พบอัตราการอยู่รอด 5 ปี สูงถึงร้อยละ 90^(4,5,16)

รายที่มีความเสี่ยงสูง

ส่วนผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ มะเร็งเกรตรูเนอ หรือพบการแพร่กระจายแบบแฝงเร้น ควรให้การรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดไปด้วย⁽¹⁷⁾ โดยอาจเลือกให้

1. ยา platin compound เพียงชนิดเดียว (CisPlatin / Carboplatin) 6-12 ครั้ง หรือ
2. Alkylating agent 8-12 ครั้ง

แม้ว่ายา Platin compound จะมีฤทธิ์ด้านมะเร็ง สูงกว่า Alkylating agent แต่ในการรักษาที่เป็นการรักษาเสริม ไม่พบว่าได้ผลการรักษาดีขึ้น เพราะผู้ป่วยระยะแรกแต่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำที่แม้จะได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด Platin-based 6 ชุด ก็ยังพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 24 กลับเป็นซ้ำเมื่อติดตามไป 2-3 ปี⁽¹⁸⁾ ดังนั้นผู้เขียนเห็นว่ายังควรรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วย Melphalan เช่นเดิม ซึ่งผลการรักษายังดีพอสมควร แต่มีข้อดีคือ การบริหารยาทำได้ง่าย สามารถให้โดยการรับประทาน ต้องเจาะเลือดตรวจค่า Nadir เพียงเดือนละครั้ง แต่ราคายาถูกกว่า Cisplatin 10 เท่า

ส่วนผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการประเมินการกระจายโรคไม่ครบถ้วน ควรให้การรักษาต่อทุกราย เนื่องจากพบการแพร่กระจายแฝงเร้นถึงร้อยละ 30 สถิติผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับการรักษาต่อ ด้วย Melphalan นาน 12 เดือนพบว่ามะเร็งกลับเป็นซ้ำเพียงร้อยละ 20 เท่านั้นภายหลังการติดตามนานอย่างน้อย 2 ปี

มะเร็งระยะท้าย (FIGO III,IV)

เนื่องจากผู้ป่วยในระยะท้ายทั้งสองนี้ โรคได้แพร่กระจายออกไปแล้ว การรักษาจึงถือว่าเป็นการรักษาร่วม โดยมีจุดประสงค์หลักเพื่อฆ่าและทำลายเซลล์มะเร็งร่วมไปกับการผ่าตัด และป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ยาที่พบว่ามีคุณสมบัติในการฆ่าเซลล์มะเร็งได้ดีที่สุด ได้แก่ ยา Platin compound ร้อยละ 60-80 ของผู้ป่วยจะสนองต่อการรักษาด้วยยาตัวนี้ อาการหายหมด = 40-60%) ในขณะที่พบการดื้อยาปฐมภูมิเพียงร้อยละ 15-20⁽¹⁹⁾ ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยจึงควร

เลือกใช้ยา Cisplatin หรือ Carboplatin เป็นยาหลัก ร่วมกับ Alkylating agent อีก 1 ชนิดเป็นการรักษา ร่วมกัน ไม่ควรใช้ยา 3-4 ตัวด้วยกัน เนื่องจากหลักการ

รักษาผู้ป่วยที่เป็นระยะท้ายเป็นเพียงเพื่อบรรเทาอาการ เท่านั้น ดังนั้นจึงควรพยายามหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงหรือเป็นพิษรุนแรง

ตารางที่ 2. ผลการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด Platin-based ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่เป็นระยะท้าย (FIGO III,IV)

	Optimal cytoreduction (%)	Overall response (%)	PCR* (%)	Progressive disease** (%)
Milsted ⁽³⁴⁾	50	78	50	22
Heintz ⁽³¹⁾	60	87	30	12
GRUPPO ⁽³²⁾	30	74	48	26
Hainsworth ⁽²⁹⁾	36	96	35	4
Bertelson ⁽³⁰⁾	40	59	43	-
Vardi ⁽³³⁾	60	76	42	24

* PCR = Pathologic complete response

** Progressive disease หมายถึงผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด Platin-based

American College of Clinical Oncologists แนะนำให้ใช้เกณฑ์ที่ประกอบด้วย Cisplatin หรือ Carboplatin⁽²⁰⁾ และ Cyclophosphamide เป็นการรักษาขั้นต้น ไม่แนะนำให้ใช้ Doxorubicin ร่วมไปด้วย เนื่องจากพบว่าไม่ได้ผลแตกต่างกัน แต่อาการข้างเคียง เช่น การกดไขกระดูกและอาการทางระบบประสาท น้อยกว่ากันอย่างมีนัยสำคัญ^(3,19,21,22) อย่างไรก็ตาม แม้ว่าโรคมะเร็งรังไข่จะเป็นโรคที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด แต่พบผู้ป่วยรอดชีวิตนานเกิน 10 ปีน้อยมาก ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัด มีอัตราการอยู่รอด 5 ปี เพียงร้อยละ 15-20 เท่านั้น⁽²³⁻²⁴⁾ เนื่องจากแม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ได้ผลรวม = 60-80%) จะตอบสนองต่อยา Cisplatin เป็นอย่างดี แต่ไม่สามารถทำลายกำจัด เซลล์มะเร็งจนทำให้ก้อนยุบหมด (ได้ผลรวม = 30-50% มะเร็งที่ยังคงเหลือค้างอยู่ในช่องท้องจะค่อยๆเติบโต และลุกลามแพร่กระจายต่อไป ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็มักไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัดลำดับที่ 2 และใน

ที่สุดมักเสียชีวิตจากโรค ส่วนผู้ป่วยที่พบมะเร็งยุบตัวหมดและตรวจไม่พบทางพยาธิวิทยา เมื่อติดตามต่อไป ภายในระยะเวลา 2-3 ปี ร้อยละ 50 พบว่า กลับเป็นซ้ำ ดังนั้นหมายความว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 20-25 ของโรคทั้งหมดที่จะหายจากโรคด้วยการผ่าตัดเติมกำลัง และร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ดังนั้นผู้เขียนแนะนำว่า ควรรักษาผู้ป่วยระยะท้ายดังนี้

1. กลุ่มที่ยังพบมะเร็งเหลือค้างขนาดใหญ่ หลังผ่าตัด

MD Anderson Cancer Center และสถาบันมะเร็งที่มีชื่อเสียงในประเทศอเมริกาแนะนำรักษาเต็มความสามารถด้วยยาที่มีฤทธิ์สูงสุด ได้แก่ การรักษาด้วย Cisplatin และ Taxol แทนการใช้ Cyclophosphamide หรือ Doxorubicin แต่ผู้เขียนเห็นว่าผู้ป่วยที่ยังพบมะเร็งหลังผ่าตัดขนาดใหญ่เหล่านี้มักจะตอบสนองต่อการรักษาบางส่วนเท่านั้น ดังนั้นจึงเห็นว่าสมควรรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ด้วยยา Cisplatin ตัวเดียวก็พอ

เพราะถึงอย่างไรก็ตาม การให้ยาหลายๆ ตัวก็ยังช่วยให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายจากโรคน้อยมากๆ ดังนั้นก็ควรเลือกวิธีการที่ช่วยลดค่าใช้จ่ายและภาวะแทรกซ้อนจากการ

กดไขกระดูกที่อาจจะเกิดจากทั้ง Cyclophosphamide, Adriamycin หรือ Taxol จนกว่าจะพบว่า การให้ยาเต็มที่ช่วยให้มีชีวิตรอดนานขึ้น เท่านั้น

ตารางที่ 3. แสดงผลการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด Platin-based ในผู้ป่วยที่หลังผ่าตัดยังคงเหลือมะเร็งขนาดใหญ่ หลังการผ่าตัด

	Bulky Residual disease จำนวนผู้ป่วย	PCR (%)	Relapse (%)	Progressive disease* (%)
Milsted ⁽³⁴⁾	17	23	50	7
Heintz ⁽³¹⁾	31	10	-	-
GRUPPO ⁽³²⁾	369	12	-	-
Hainsworth ⁽²⁹⁾	35	6	17	-
Bertelson ⁽³⁰⁾	98	29	-	-

*Progressive disease หมายถึงผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองขณะที่ได้ยาเคมีบำบัด Platin-based

2. กลุ่มที่พบมะเร็งปริมาณเล็กน้อยหลังการผ่าตัด ขนาดก้อนตมเล็กกว่า 2 ซม.ให้รักษาด้วย Cisplatin และ Cyclophosphamide เหตุผลที่เลือกให้ยา 2 ตัวร่วมกัน เพื่อช่วยเสริมฤทธิ์ในการทำลายฆ่า

เซลล์มะเร็ง ร้อยละ 40-50 อาจจะตอบสนองจนมะเร็งยุบตัวหมด ช่วยยืดระยะเวลาที่จะกลับเป็นซ้ำและยืดระยะการมีชีวิตรอดด้วย

ตารางที่ 4. เฉพาะในผู้ป่วยที่เหลือมะเร็งปริมาณเล็กน้อยหลังการผ่าตัด

	Minimal Residual Disease (cases)	PCR* (%)	Relapse (%)	Progressive dis** (%)
Milsted ⁽³⁴⁾	16	75	8	12
Heintz ⁽³¹⁾	34	47	15	18
GRUPPO ⁽³²⁾	162	44	-	-
Creasman ⁽²⁵⁾	171	24	-	-
Hainsworth ⁽²⁹⁾	0	85	41	15
Bertelson ⁽³⁰⁾	62	96	-	-

* Second-look laparotomy findings

** Progressive disease หมายถึงผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด Platin-based

3. ผ่าตัดเอาก้อนทุมออกหมด ให้รักษาด้วย Melphalan⁽²⁵⁾ ตัวเดียวเช่นเดียวกับผู้ป่วยระยะแรกที่เสี่ยงต่อการเป็นซ้ำ เพราะยังพบว่ามะเร็งกลับเป็นซ้ำได้อยุติแม้จะเลือกรักษาด้วยยา Cisplatin^(26,27) และเมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่มีปริมาณเหลือน้อยหลังผ่าตัด (≤ 3 cm) ด้วย Melphalan พบว่ามะเร็งยุบไปหมด พิสูจน์ด้วยการผ่าตัดเปิดหน้าท้อง

ตารางที่ 5. เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างยาเคมีบำบัด Melphalan และ Platin-based เฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่เหลือก้อนทุมหลังผ่าตัด

	Pathologic Complete Response	
	Melphalan ⁽²⁵⁾	Platin-based ^(21,29,30-32)
Optimal cytoreduction	44%	47-85%
Total cases	20%	20-40%

การผ่าตัดเปิดหน้าท้องเพื่อประเมินขนาดของก้อนที่เหลือค้างและก้อนมะเร็งที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัด

ภายหลังการรักษาผู้ป่วยระยะท้ายด้วยการผ่าตัดและยาเคมีบำบัด 8-12 ครั้งแล้ว ถ้าการตรวจร่างกายทางคลินิก การตรวจทางรังสีวินิจฉัย (CAT SCAN/MRI) และการตรวจวัดระดับ CA-125 ในเลือดได้ผลเป็นปกติไม่พบร่องรอยของโรค อาจเรียกการตอบสนองดังกล่าวว่า อาการหายหมด⁽³⁵⁾ อย่างไรก็ตามการประเมินผลการตอบสนองการรักษาด้วยวิธีทางคลินิกดังกล่าวไม่มีความแม่นยำเมื่อเปรียบเทียบด้วยการผ่าตัดเปิดหน้าท้อง⁽³⁶⁾ เนื่องจากร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้อาการหายหมดยังพบมะเร็งเหลือค้างอยู่ การผ่าตัดเปิดหน้าท้องเข้าไปประเมินขนาดของก้อนที่เหลือค้างและก้อนมะเร็งที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัด จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อ

1. วินิจฉัยผลการรักษา

สิ่งตรวจพบในท้องผ่าตัดเกิดได้ 4 กรณี

- มะเร็งยุบตัวหมดและตรวจไม่พบทางพยาธิวิทยา
- มะเร็งยุบตัวหมดแต่ยังพบเซลล์มะเร็งอยู่

เข้าไปดู ถึงร้อยละ 49 ของผู้ป่วย⁽²⁵⁾ ซึ่งใกล้เคียงกับการรักษาด้วยยา Cisplatin ที่เดียว

การรักษาด้วยวิธีการใส่ยาเข้าไปในช่องท้อง (Intraperitoneal route) ไม่พบผลแตกต่างจากการให้ยาทางหลอดเลือดแต่กลับเกิดภาวะแทรกซ้อนจากสายสวนได้บ่อย ดังนั้นจึงไม่นิยมรักษาด้วยวิธีนี้ในปัจจุบัน⁽²⁸⁾

- มะเร็งยังเหลือค้างเป็นก้อนและมองเห็นด้วยตาเปล่า

มะเร็งยุบตัวหมดแต่ยังพบเซลล์มะเร็งอยู่ จากการผ่าตัดมักมีขนาดเล็กกว่า 2 ซม. เนื่องจากตรวจไม่พบจาก CT Scan ในรายที่มะเร็งตอบสนองน้อยหรือดีเยี่ยม มักจะมีขนาดใหญ่ ควรตรวจพบได้ก่อนทางคลินิกโดยไม่จำเป็นต้องนำผู้ป่วยมาผ่าตัดเพื่อวินิจฉัยดังกล่าว เพราะการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัดพวกนี้ไม่ช่วยให้เกิดประโยชน์อันใด เพราะเซลล์มะเร็งซึ่งต้องต่อการรักษาเป็นเพราะการดื้อยาปฐมภูมิ แม้ว่าจะสามารถผ่าตัดเอาก้อนทุมออกไปได้บ้างก็ตาม แต่ก็มักไม่ตอบสนองต่อการให้ยาลำดับที่สองอื่นๆ อีก

2. วิธีการวัดปริมาณโรคที่ยังคงเหลือค้างอยู่ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ การรักษาเป็นงานบริการ ดังนั้นควรประเมินผลการรักษาด้วยการตรวจทางคลินิกและเจาะเลือดตรวจ CA-125 ไม่ควรนำผู้ป่วยมาผ่าตัดหรือตรวจ CT Scan เพียงเพื่อวินิจฉัยผลการรักษาเนื่องจาก

- ถึงแม้จะพบมะเร็งยุบตัวหมดและตรวจไม่พบทางพยาธิวิทยา ก็ยังพบว่ามะเร็งกลับเป็นซ้ำได้ถึงร้อยละ 50

- ถ้าพบมะเร็งยุบไม่หมด แม้จะเป็นการตอบสนองบ้าง ก็ยังไม่ทราบว่าควรรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตัวใดต่อไป ถ้าเป็นสถาบันซึ่งทำการวิจัยยาตัวใหม่ต่างๆ อาจต้องอาศัยผลการผ่าตัดเปิดหน้าท้องเข้าไปประเมินขนาดของก้อนที่เหลือค้าง เพื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยให้ละเอียด และถูกต้องตามหลักการทางสถิติเท่านั้น

เมื่อไม่ได้ตรวจด้วยCT Scan หรือผ่าตัดเปิดหน้าท้องเข้าไปประเมินขนาดของก้อนที่เหลือค้าง เมื่อให้ยาครบ 8 ครั้ง ถ้าตรวจร่างกายหรือตรวจภายในไม่พบรอยโรคมะเร็ง อาจพิจารณารักษาต่อไปได้ 3 วิธี

1. หยุดยา และ ฝ้าสังเกตอาการ (Observation) จนกว่าจะตรวจพบโรคกลับเป็นซ้ำทางคลินิก โอกาสที่โรคจะกลับเป็นซ้ำสูงถึงร้อยละ 75
2. การรักษาย้ำเพื่อป้องกัน และ ยืดระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำ

ส่วนในรายที่พบว่าโรคมะเร็งคือยาตั้งแต่แรกหรือกลับเป็นซ้ำภายในระยะเวลาอันสั้น การรักษาด้วยการผ่าตัดหรือเคมีบำบัด เป็นเพียงบรรเทาอาการเท่านั้น⁽³⁹⁾ การผ่าตัดเพื่อเอาก้อนมะเร็งออก น่าจะมีข้อบ่งชี้เฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยเคยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดครั้งแรก และกลับเป็นซ้ำภายหลัง หยุดยานานกว่า 18-24 เดือน⁽⁴⁰⁾ และภายหลังผ่าตัดครั้งที่สองนี้ก็ให้กลับไปใช้ยา Platin compound⁽⁴¹⁾

การรักษามะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำหรือคือต่อยา

ถ้ามะเร็งกลับเป็นซ้ำภายหลังจากมะเร็งยุบตัวหมด และได้หยุดยา Platin compounds เป็นเวลานานมากกว่า 6-12 เดือน ให้พิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีอีกครั้ง (Platin reinduction) ดังกล่าว⁽⁴¹⁾

สำหรับผู้ป่วยที่คือต่อยา Platinum ทั้งที่ให้เป็นครั้งแรกหลังผ่าตัดหรือให้ซ้ำหลังจากโรคกลับเป็นซ้ำ มักตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดลำดับที่สอง ตัวอื่น ๆ ต่ำมาก จึงไม่แนะนำให้ใช้ Alkylating agent อีกเพราะกลไกการคือยาคคล้ายคลึงกับ Platin compound มาก เมื่อไม่มียาลำดับสอง ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งสูงเพียงพอ จึงถือว่าไม่สมควรที่จะนำผู้ป่วยไปทำการผ่าตัดเอาก้อนทุม

ออกอีก ยกเว้นเพื่อบรรเทาอาการ เช่น การผ่าตัดลำไส้เพื่อระบายภาวะอุดตัน สำหรับการอุดตันของทางเดินอาหารเท่านั้น^(39,40)

ยาเคมีบำบัดลำดับที่ 2 สำหรับผู้ป่วยที่คือต่อการรักษาด้วยยา Platinum มีที่ใช้เพียงเพื่อบรรเทาอาการเท่านั้น และยาที่เหมาะสมและมีฤทธิ์ต้านมะเร็งสูงที่สุด คือ Taxol or Taxotere (Taxoid) ซึ่งไม่พบการคือยาข้ามสายพันธุ์กับ platinum มีการตอบสนองสูงถึงร้อยละ 40-50⁽⁴²⁾ แต่ช่วงระยะเวลาการตอบสนองค่อนข้างสั้น ได้ผลเพียง 6-8 เดือน จากประสบการณ์ที่ MD Anderson Cancer Center⁽⁴³⁾ ซึ่งใช้รักษาผู้ป่วยมากกว่า 150 ราย ไม่พบว่าหายจากโรคแม้แต่รายเดียว และพบการตอบสนองน้อยมาก ต้องใช้ขนาดสูงมากกว่าที่องค์การอาหารและยาของอเมริกายอมรับ (200-250 mg/m²) ซึ่งขนาดนี้เป็นอันตรายแก่ชีวิตเพราะจะกดไขกระดูกรุนแรง จำเป็นต้องใช้ Cytokines ซึ่งเป็น Colony stimulating factors ช่วยกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว^(44,45) Taxol อาจช่วยชะลอการเติบโตของก้อนทุมไปได้ชั่วคราว แต่ในที่สุดผู้ป่วยทุกรายก็จะคือต่อยา Taxol ในระยะเวลาอันสั้น และโรคดำเนินต่อไปไม่หยุด ไม่มีรายใดที่ได้ผลหายขาดจากโรคเลย ราคายารวมทั้ง Cytokines ต่อการรักษา 1 ครั้ง คิดเป็นเงินกว่าครั้งละ 80,000-100,000 บาท นอกจากนั้นยังมีอาการข้างเคียงที่ทำให้หมดเรี่ยวแรง อ่อนเปลี้ยและเมื่อยล้าไม่มีแรงแม้แต่ที่จะเดิน⁽⁴⁶⁾ ดังนั้นผู้เขียนเห็นว่าไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในประเทศไทยเลย ถ้าจะเลือกใช้ก็ควรพิจารณาอย่างถี่ถ้วนก่อน และควรใช้ในรายที่มีอาการทุกข์ทรมานจากโรคมะเร็ง

ส่วนการรักษาด้วยรังสีภายหลังจากที่มะเร็งคือต่อยาเคมีบำบัดพบว่าได้ผลน้อยมาก และมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง⁽⁴⁷⁾

การรักษาเนื้องอกมะเร็งรังไข่

ผู้ป่วยมะเร็งระยะท้ายที่ได้ยาเคมีบำบัดและตอบสนองดี อาจพิจารณารักษาได้ 2 ทาง

1. เผ่าติดตามอาการ แต่เสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำถึงร้อยละ 50⁽²⁷⁾

2. รักษาด้วยยาเคมีบำบัด แต่ในปัจจุบันยังไม่พบว่ามียาตัวใหม่ที่เป็นยาเคมีบำบัดลำดับที่ 2 ที่เหมาะสมเลย Taxol เป็นยาซึ่งไม่มีการดื้อยาข้ามสายกับ Cisplatin แต่ราคาแพงและมีพิษจากยาสูง ควรใช้รักษาเฉพาะกรณีที่มะเร็งดื้อต่อ Cisplatin เท่านั้น มักแนะนำให้ยาตัวเดิมต่อไป เพราะมะเร็งรังไข่แบ่งตัวซ้ำ⁽⁴⁸⁾

3. รักษาต่อด้วยฮอร์โมนที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง^(37,38) เช่น รับประทานยา Tamoxifen ต่อไปอีกอย่างน้อย 1 ปีเพื่อเป็นการรักษาซ้ำ เนื่องจากพบว่าร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วยระยะท้าย ทั้งหมดกลับเป็นซ้ำภายในเวลา 1-3 ปี

4. ไม่แนะนำให้รักษาต่อด้วยรังสีเนื่องจากรังสีและเคมีบำบัดฆ่าก้อนเนื้อ clone เดียวกัน ดังนั้นถ้าเซลล์มะเร็งดื้อต่อยาเคมีบำบัด ก็จะต้องดื้อรังสีเช่นกัน นอกจากนี้พบว่าจะเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบทางเดินอาหารรุนแรงต่อผู้ป่วยที่ได้ยาเคมีบำบัดมาก่อนการให้รังสีรักษาบริเวณช่องท้อง⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾

การรักษาเพื่อบรรเทาอาการโดยการผ่าตัด

ไม่พบว่าช่วยยืดระยะเวลาการมีชีวิตรอด แต่ช่วยลดความทรมานหรือภาวะแทรกซ้อนที่ผู้ป่วยอาจเสียชีวิตจากการอุดตันของลำไส้ได้ ควรพิจารณาเป็นรายๆ ไป⁽⁵²⁾

แนวทางในอนาคต

แม้ว่าจะพบว่ายาตัวใหม่คือ Taxol or Taxotere จะมีฤทธิ์ต้านมะเร็งใกล้เคียงกับยา Cisplatin และใช้กลไกในการดื้อยาต่างจาก Cisplatin^(52,54,55) แต่พบว่ายามีอาการพิษสูงกว่ายา Platin compound มาก ดังนั้น Cisplatin ก็ยังคงเป็นยาลำดับแรกที่เหมาะสมสำหรับโรคมะเร็งรังไข่ต่อไป ในอนาคตอาจจะนำเอายานี้มาเข้าร่วมเป็นการรักษาขั้นแรกตั้งแต่ต้น แต่อาจจะมุ่งวิจัยไปในทิศทางของการเลือกขนาดและการบริหารยาให้ได้ฤทธิ์สูงสุดนอกจากงานวิจัยเกี่ยวกับอนุพันธ์ของยาตัวนี้ ยังอาจมุ่งเน้นงานวิจัยที่เกี่ยวกับชีววิทยา หรือการรักษาโรคมะเร็งเพื่อรักษามะเร็งรังไข่ที่มีปริมาณน้อยหลังผ่าตัด

หรือป้องกันโรคกลับเป็นซ้ำภายหลังที่ได้ตรวจไม่พบทางพยาธิวิทยา และหยุดยาเคมีบำบัด เช่น การใช้ Radioimmunoconjugate ด้วย Monoclonal antibody หรือ Tumor infiltrating lymphocytes ซึ่งเป็นการรักษาโรคที่ติดต่อไป

อ้างอิง

1. Piver MS, Barlow JJ, Lele SB. Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1978 Jul; 52(1):100-4
2. Sutton GP, Stehman FB, Einhorn LH, Roth LM, Blessing JA, Ehrlich CE. Ten-year follow-up of patients receiving cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1989 Feb;7(2):223-9
3. Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Chapman D, Hakes TB, Markman M, Reichman B, Almadrones L, Lewis JL Jr. Prognostic factors for recurrence following negative second-look laparotomy in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1991 Aug;42(2):137-41
4. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, Miller A, Park R, Major F Jr. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990 Apr12;322(15):1021-7
5. Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Sevin B, Penalver M, Steren A. National survey of ovarian carcinoma VI. Critical assessment of current International Federation of Gynecologic and Obstetrics staging

- system. *Cancer* 1993 Nov 15;72(10):3007-11
6. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990 Feb;75(2):263-73
 7. van Nagell JR Jr, DePriest PD, Puls LE, Donaldson ES, Gallion HH, Pavlik EJ, Powell DE, Kryscio RJ. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women by transvaginal sonography. *Cancer* 1991 Aug;68(3):458-62
 8. Schulman H, Conway C, Zalud I, Farmakides G, Haley J, Cassata M. Prevalence in a volunteer population of pelvic cancer detected with transvaginal ultrasound and color flow doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 414-20
 9. Chen SS, Lee L. Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1983 Aug;16(1):95-100
 10. Benedetti-Panici P, Greggi S, Maneschi F, Scambia G, Amoroso M, Rabitti C, Mancuso S. Anatomical and pathological study of retroperitoneal nodes in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncol* 1993 Nov; 51(2):150-4
 11. Einhorn N, Bast RC Jr, Knapp RC, Tjernberg B, Zurawski VR Jr. Preoperative evaluation of serum CA-125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1986 Mar;67(3):414-6
 12. Lentz SS, Cha SS, Wieand HS, Podratz KC. Stage I ovarian epithelial carcinoma: survival analysis following definitive treatment. *Gynecol Oncol* 1991 Dec; 43(3):198-202
 13. Griffiths CT, Parker LM, Fuller AF Jr. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1979 Feb;63(2):235-40
 14. Potter ME, Patridge EE, Hatch KD, Soong SJ, Austin JM, Shingleton HM,. Primary surgical therapy of ovarian cancer: how much and when. *Gynecol Oncol* 1991 Mar;40(3):195-200
 15. Bridges JE, Hammond IG, McCartney AJ. En Bloc resection of epithelial ovarian tumors with concomitant rectosigmoid colectomy: the KEMH experience. *Int J Gynecol Oncol* 1992;3:199-202
 16. Monga M, Carmichael JA, Shelly WE, Kirk ME, Krepert GV, Jeffrey JF, Pater JL. Surgery without adjuvant chemotherapy for early epithelial ovarian carcinoma after comprehensive surgical staging. *Gynecol Oncol* 1991 Dec;43(3):195-7
 17. Bertelsen K, Holund B, Andersen JE, Neilsen K, Stroyer I, Ladehoff P. Prognostic factors and adjuvant treatment in early epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3:211-8
 18. Rubin SC, Wong G, Curtin JP, Barakat RR, Hakes TB, Hoskins WL. Platinum-based chemotherapy of high-risk stage I epithelial ovarian cancer following comprehensive surgical staging. *Obstet Gynecol* 1993 Jul;82(1):143-7
 19. Omura GA, Bundy BN, Berek JS, Curry S, Delgado G, Mortel R. Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1989 Apr;7(4):457-65

20. Alberts DS, Green S, Hannigan EV, o'Toole R, Stock-Novack D, Anderson P, Surwit EA, Malvlya VK, Nahhas WA, Jolles CJ. Improved therapeutic index of caroplatin plus cyclophosphamide: final report by the South-west Oncology Group of a phase II randomized trial in stage III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992 May; 10(5): 706-717
21. Bertelsen K, Jacobsen A, Andersen JE, Ahrons S, Pedersen PH, Kiaer H, Arffmann E, Bichel P, Boestofte E, Cristophersen IS, Gregersen E, Hansen MK, Holund B, Jacobsen M, Jensen HK, Jepsen FL, Larsen G, Neilsen ES, Nyland M, Olsen J, Panduro J, Rank F, Sell A, Sogaard H. A randomized study of cyclophosphamide and cisplatin with or without doxorubicin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987 Oct; 28(2):161-9
22. Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Berg ME, van Oosterom AT, Willemsse PH, Heintz APM, van Lent M, Trimbos JB, Bouma J, Vermorken JB, van Houwelingen JC. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5 V CP) in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987 Aug;5(8):1157-68
23. Stewart LA. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: An overview of randomized clinical trials. *BMJ* 1991;303: 884-93
24. Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg MEL, van Oosterom AT, Willemsse PHB, Vermorken JB, van Lindert ACM, Heintz APM, Aartsen E, van Lent M, Trimbos JB, de Meijer AJ. Long-term survival in ovarian cancer: Mature data from the Netherlands Joint Study Group for Ovarian Cancer. *Eur J Cancer* 1991;27(11):1367-72
25. Creasman WT, Gall S, Bundy BN, Beecham J, Mortel R, Homesley HD. Second-look laparotomy in the patient with minimal residual stage III ovarian cancer (A Gynecologic Oncology Group Study). *Gynecol Oncol* 1989 Dec; 35(3):378-82
26. Rubin SC, Hoskins WJ, Hakes TB, Markman M, Cain JM, Lewis JL Jr. Recurrence after negative second-look laparotomy for ovarian cancer: Analysis of risk factors. *AmJ Obstet Gynecol* 1988;159:1094-8
27. Copeland LJ, Gershenson DM. Ovarian cancer recurrences in patients with no macroscopic tumor at second-look laparotomy. *Obstet Gynecol* 1986 Dec; 68(6): 873-4
28. Howell SB, Kirmani S, Lucas WE, Zimm S, Goel R, Kim S, Horton MC, McVey L, Morris J, Weiss RJ. A phase II trial of intraperitoneal cisplatin and etoposide for primary treatment of ovarian epithelial cancer. *J Clin Oncol* 1990 Jan;8:(1)137-45
29. Hainsworth JD, Grosh WW, Burnett LS, Jones HW 3d, Wolff SN, Greco FA. Advanced ovarian cancer : long term results of treatment with intensive cisplatin-based chemotherapy of brief duration. *Ann Intern Med* 1988 Feb; 108(2):165-70
30. Bertelsen K, Hansen MK, Pedersen PH, Larsen G, Nyland M, Jacobsen M, Andersen JE. The prognostic and therapeutic value of second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol* 1989

- Dec;95(12):1231-6
31. Heintz APM, Oosterom AT, Trimpos JBMC, Schaberg A, Van der velde E, Nooy M. The treatment of advanced carcinoma (II): Interval reassessment operations during chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1988 Jul; 30(3):359-71
 32. Gruppo Interegionale Cooperativo Oncologico Ginecologia. Randomised comparison of cisplatin with cyclophosphamide/cisplatin and with cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin in advanced ovarian cancer. *Lancet* 1987 Aug15;2(8555):353:9
 33. Vardi JR, Tadros GH, Zamurovic D, Rafla SD. Tumor debulking followed by immediate combination chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. Phase II. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992 Jul;71(5): 361-7
 34. Milsted R, Sangster G, Kaye S, Calman K, Cordiner J, Soutter W, Barr W, Soukop, M, Kennedy J, McEwan H. Treatment of advanced ovarian cancer with combination chemotherapy using cyclophosphamide, adriamycin and cis-platinum. *Br J Obstet Gynecol* 1984 Sep;91(9):927-931
 35. Moskovic E, Wiltshaw E, Blake P, Parsons C. Monitoring patients with ovarian carcinoma: the relationship of serum CA 125 levels to CT scanning. *Int J Gynecol Cancer* 1991;1:125-31
 36. Pastsner B. Is there a role for CT scanning to monitor therapy of optimally debulked patients with advanced ovarian epithelial cancer? *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:19-21
 37. Kavanagh JJ, Roberts W, Townsend P, Hewitt S. Leuprolide acetate in the treatment of refractory or persistent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1989 Jan;7(1):115-8
 38. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA, Creasman WT. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. *Cancer* 1991 Jul15;68(2):269-71
 39. Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E, Chapman D, Almadrones L, Saigo P, Markman M, Hakes T, Reichman B, Jones WB, Lewis JL Jr. Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989 Sep;34(3):365-71
 40. Morris M, Gershenson DM, Wharton JT, Copeland LJ, Edwards CL, Stringer CA. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer *Gynecol Oncol* 1989 Sep;34(3):334-8
 41. Gershenson DM, Kavanagh JJ, Copeland LJ, Stringer CA, Morris M, Wharton JT. Re-treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer with cisplatin-based chemotherapy. *Obstet Gynecol* 1989 May;73(5pt.1):798-802
 42. Kohn EC, Sarosy G, Bicher A, Link C, Christian M, Steinberg SM, Rothenberg M, Adamo DO, Davis P, Ognibene FP, Cunnion RE, Reed E. Dose-intense taxol: high response rate in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J Nat Can Inst NCI* 1994 Jan;86(1):18-24
 43. Kavanagh JJ, Kudelka AP, Edwards CL, et al. A randomized crossover trial of parenteral hydroxyurea vs high dose taxol in cisplatin/carboplatin resistant epithelial ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*

- 1993 Mar P259 A822.
44. Kavanagh JJ, Kudelka AP, Edwards CL, et al. Taxotere (Docetaxel): Activity in platin refractory ovarian cancer and amelioration of toxicity. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994 A732
 45. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 1992 Jul9;327(2):28-35
 46. Lyman GH, Lyman CG, Sanderson RA, Balducci L. Decision analysis of hematopoietic growth factor use in patients receiving cancer chemotherapy. *JNCI* 1993 Mar17;85(6):488-92
 47. Shelley WE, Starreveld AA, Carmichael JA, O'Connell G, Roy M, Swenerton K. Toxicity of abdominopelvic radiation in advanced ovarian carcinoma patients after cisplatin/cyclophosphamide therapy and second-look laparotomy. *Obstet Gynecol* 1988;71:327-32
 48. Markman M. Why does a higher response rate to chemotherapy correlate poorly with improved survival? *J Cancer Res Clin Oncol* 1993;119(12): 700-1.
 49. Bruzzone M, Repetto L, Chiara S, Campora E, Conte PF, Orsatti M, Vitale V, Rubagotti R. Chemotherapy versus radiotherapy in the management of ovarian cancer patients with pathological complete response or minimal residual disease at second look. *Gynecol Oncol* 1990 Sep;38(3):392-5
 50. Peters WA 3d, Blasko JC, Bagley CM, Rudolph RH, Smith MR, Rivkin SE. Salvage therapy with whole-abdominal irradiation in patients with advanced carcinoma of the ovary previously treated by combination chemotherapy. *Cancer* 1986 Aug15;58(4): 880-2
 51. Vergote IB, Vergote -De Vos LN, Abeler VM, Aas M, Lindegarrd MW, Kjorstad KE, Trope CG. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole-abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer* 1992 Feb1;69(3):741-9
 52. Hogan WM, Boente MP. The role of surgery in the management of recurrent gynecologic cancer. *Semin Oncol* 1993 Oct; 20(5) : 462-72
 53. Johnson SW, Ozols RF, Hamilton TC. Mechanisms of drug resistance in ovarian cancer. *Cancer* 1993 Jan15;71(2 Suppl): 644-92
 54. Rubin SC, Finstad CL, Hoskins WJ, Saigo PE, Provencher DM, Federici MG, Hakes TB, Markman M. Expression of P-Glycoprotein in epithelial ovarian cancer: evaluation as a marker of multidrug resistance. *AmJ Obstet Gynecol* 1990 Jul;163(1):69-73
 55. Godwin AK, Meister A, O'Dwyer PJ, Huang CS, Hamilton TC, Anderson ME. High resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines is associated with marked increase of glutathione synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 Apr1;89(7):3070-4