

บทบาทของรังสีรักษาและเคมีบำบัดในมะเร็งมดลูก

ทัศนพงศ์ รายยวา

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มะเร็งมดลูกเป็นมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรีที่พบบ่อยเป็นอันดับที่สองในประเทศไทย รองจากมะเร็งปากมดลูก ส่วนในประเทศสหรัฐอเมริกาพบมากเป็นอันดับหนึ่ง ซึ่งส่วนใหญ่แล้วจะพบระยะแรกๆ (ระยะ I 67%, ระยะ II 11%)¹

การรักษาหลักคือการผ่าตัด Transabdominal hysterectomy + Bilateral salpingo-oophorectomy + Peritoneal cytology (TAH + BSO; Surgical staging) ถ้าตรวจพบมะเร็งลุกลามไปยังปากมดลูกจะมีโอกาสที่มีการลุกลามเนื้อเยื่อข้างปากมดลูก, Lymphovascular invasion, และกระจายไปตามน้ำเหลืองเพิ่มขึ้น ดังนั้นควรพิจารณาทำการผ่าตัดเช่นเดียวกับมะเร็งปากมดลูก (Wertheim-Meigs procedure) หรืออาจพิจารณาฉายรังสี 75-80 Gy ที่ Point A เพื่อลดขนาดรอยโรคก่อนการผ่าตัด

การเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvic และ Para-aortic นั้นยังเป็นที่ถกเถียงกันว่ามีความจำเป็นหรือไม่ มีงานวิจัยเก็บข้อมูลย้อนหลังพบว่า การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองได้มากกว่า 11 ต่อมน จะเพิ่มอัตราการรอดชีวิต² เช่นเดียวกับผลการวิเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูลประชากรของสถาบันมะเร็งแห่งชาติของสหรัฐอเมริกา พบว่าการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองจะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย ยกเว้นผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงค่อนข้างต่ำ (IA G1-3, IB G1-2) แต่อย่างไรก็ตามได้แนะนำให้ทำการเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วย เพื่อการวินิจฉัยระยะของโรคได้ถูกต้องแม่นยำรวมถึงบ่งบอกบริเวณที่จะให้การรักษาด้วยรังสีต่อไป³ ซึ่งปัจจุบันการรักษาเสริมด้วยรังสีมักไม่ได้คลุมบริเวณ Para-aortic ถ้าไม่ได้ตรวจพบโรคที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณดังกล่าว และจากผลงานวิจัยของ Mariani⁴ พบโรคกระจายไปต่อมน้ำเหลือง 22% (ในจำนวนนี้พบบริเวณ Pelvic 84% และ Para-aortic 67%)

การเลาะต่อมน้ำเหลืองทำให้เกิดผลข้างเคียงคือขาบวมจากน้ำเหลืองคั่ง ซึ่ง Memorial Sloan-Kettering Cancer Center แสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้นเมื่อเลาะต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 10 ต่อมน⁵ งานวิจัยแบบสุ่มจากอิตาลีเปรียบเทียบการเลาะกับไม่เลาะต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยระยะที่ 1 พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่การเลาะต่อมน้ำเหลืองทำให้เกิดผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันและเรื้อรังเพิ่มขึ้น และพบจำนวนผู้ป่วยเปลี่ยนระยะเป็นแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง(ระยะ IIIC) เพิ่มมากขึ้น⁶ ผลงานวิจัยคล้ายคลึงกับงานวิจัย

แบบสุ่มจากอังกฤษ (ASTEC surgical trial)⁷ ซึ่งทั้งสองงานวิจัยนี้ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Para-aortic

ภายหลังจากการรักษาด้วยการผ่าตัดเสริมจลัน จะพบว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่จะพบโรคกลับเป็นซ้ำที่บริเวณ Vagina, Pelvic, Para-aortic, รวมถึง Distant metastasis ดังนั้นการรักษาต่อเนื่องจากการผ่าตัดด้วยรังสีหรือเคมีบำบัด จึงน่าจะมึบทบาทในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงของการกลับเป็นซ้ำ

ปัจจัยเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ

1. ลักษณะของโรคในมดลูก

- Depth of myometrial invasion
- Histologic grade
- Lymphovascular space invasion (LVSI)
- Involvement of the cervix or lower uterine segment
- Aggressive histologic subtypes (Uterine papillary serous carcinoma, Clear cell carcinoma; UPSC/CC)

2. การแพร่กระจายของโรคนอกมดลูก

- Peritoneal cytology
- Serosal or peritoneal surfaces
- Adnexal structures (Fallopian tubes, ovaries)
- Omentum
- Vagina
- Pelvic and Para-aortic lymph nodes

การแบ่งกลุ่มของโรคตามความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ

จาก FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer¹ แสดงถึงอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ดังตาราง

Stage	5-yr Overall survival	G1	G2	G3
IA	91%	93%	91%	80%
IB	91%	92%	93%	82%

IC	85%	91%	86%	77%
IIA	83%	90%	84%	68%
IIB	75%	81%	77%	65%
IIIA	66%	83%	71%	45%
IIIB	50%	75%	65%	31%
IIIC	57%	67%	61%	51%
IVA	26%	-	32%	21%
IIVB	20%	48%	24%	12%

Stage IA : Endometrium

IIIA : Positive cytology

IB : < ½ Myometrium

Uterine serosa, Adnexae

IC : ≥ ½ Myometrium

IIIB : Vagina

IIA : Endocervical gland

IIIC : Pelvic/Paraortic LN

IIB : Cervical stroma

IVA : Bladder/Bowel mucosa

IIVB : Distance metastasis, Inguinal LN

อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีค่อนข้างสูงในระยะ I ซึ่งจัดเป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำถึงปานกลาง ส่วนระยะ ICG3¹⁶, UPSC/CC¹⁷, IIB-IVA จัดเป็นกลุ่มความเสี่ยงสูง

ระยะ IIA²⁰ และ IIIA (Positive peritoneal cytology)²¹ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงถึง 80-90% จึงพิจารณาการรักษาเสริมตามปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่นเดียวกับระยะที่ 1

การรักษาเสริมในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ

จาก GOG 33^{8, 9} ซึ่งทำการผ่าตัดร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลือง พบว่ากลุ่มที่ไม่มีการลุกลามชั้นกล้ามเนื้อ (ระยะ IA) มีอัตราการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองและอัตราการกลับเป็นโรคต่ำ ดังตาราง จึงอาจไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเสริมและมักไม่ได้รวมอยู่ในงานวิจัยต่างๆ บางงานวิจัยจัดระยะ IAG3 เป็นกลุ่มความเสี่ยงปานกลางเพราะว่ามีอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่าระยะ IAG1-G2

Muscular invasion	Pelvic LN ⁸	Paraortic LN ⁸	Recurrence rate ⁹
None	1%	1%	1%
Superficial	5%	3%	8%
Middle	6%	1%	14%
Deep	25%	17%	15%

การรักษาเสริมในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง

1. *Postoperative external beam radiation*

กรณีที่มีมะเร็งลุกลามเข้าชั้นกล้ามเนื้อ (ระยะ IB-IC) มีความเสี่ยงปานกลางที่โรคจะแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองและโอกาสโรคกลับเป็นซ้ำมากขึ้น โดยที่ส่วนใหญ่แล้วมะเร็งจะกลับเป็นซ้ำในบริเวณช่องคลอดส่วนบน เพราะว่าไม่ได้ผ่าตัดช่องคลอดและเนื้อเยื่อรอบๆปากมดลูกออกไปด้วย การรักษาเสริมที่อาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการฉายรังสี และ/หรือใส่แร่ ซึ่งมีงานวิจัยแบบสุ่ม 5 งานวิจัยที่สำคัญ¹⁰⁻¹⁴ ดังตาราง

	Norway ¹⁰	PORTEC ^{11,18}	GOG 99 ¹²	ASTEC/EN.5 ¹³	PORTEC II ¹⁴
Year	1968-1974	1990-1997	1987-1995	1996-2005	2002-2006
Patients	540	714	392	905	427
Risk	Int, High	Int	Int, High	Int, High	High-int
Stage	IB-IC	IB-IC	IB-IC, Occult II	IC, G3, IIA UPSC, CC	IC + age ≥ 60, G3 + age ≥ 60, IIA
Exclusion	-	IBG1, ICG3	UPSC, CC	-	ICG3, IAG3 + C UPSC, CC
Surgery	TAH c BSO	TAH c BSO	TAH c BSO Pelvic+PA	TAH c BSO ± Pelvic (29.4%)	TAH c BSO
Arm 1	LDR 60 Gy + EBRT 40 Gy	EBRT 46 Gy	EBRT 50.4 Gy	EBRT 40-46 Gy ± Brachy (52%)	HDR 7Gy x III หรือ LDR 30 Gy
Arm 2	LDR 60 Gy	No RT	No RT	No RT ± Brachy (54%)	EBRT 46 Gy
Median F/U	3-10 yr	97 mo	69 mo	58 mo	34 mo
Report time	9-yr	10-yr	4-yr	5-yr	3-yr
OS	87%, 90%(NS)	66%, 73%(NS)	92%, 86%(NS)	83.5%, 83.9%(NS)	90.4%, 90.8%(NS)
EC-death	-	11%, 9%(NS)	7.9%, 8.4%(NS)	10%, 9.3% (NS)	-
DMR	9.9%, 5.4%	8%, 7%(NS)	5.3%, 6.4%(NS)	7.5%, 6.8%(NS)	6.4%, 6%(NS)
LRR	1.9%, 6.9%	5%, 14%	1.6%, 8.9% Vg 1.1%, 6.4% Pelvic 0.5%, 2.5%	3.2%, 6.1%	Vg 0.9%, 2%(NS) Pelvic 3.6%, 0.7%
Subgroup	ICG3 LRR 4.5%, 19.6% OS 81.2%, 72.5%	IC, G3, age ≥ 60 If ≥ 2/3 LRR 4.6%, 23.1%	IC, G2-3, LVSI ≥ 1/3 (age ≥ 70) ≥ 2/3 (age 50-70) all 3/3 (age < 50) LRR 13%, 27%	-	-
Late side effect Severe GI (gr 3-4)	-	GI, GU 3%, 1%	GI, GU, Skin 7.9%, 1%	GI, GU 8%, 3%	VBT : Better QOL
EBRT technique	-	AP/PA, 3-4 field 2-25 MV (10MV)	AP/PA, 4 field ≥ 4 MV	-	4 field

จากงานวิจัยดังกล่าว พบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รังสีและไม่ได้รังสี อาจเพราะว่าระยะที่ I มีอัตราการรอดชีวิตที่ยาวนาน ซึ่งจำเป็นต้องติดตามผลการรักษาที่ยาวนานกว่านี้ และผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยนั้นส่วนใหญ่เป็นระยะ IB และ/หรือ G1-2 ซึ่งบางงานวิจัย^{3,15} ก็จัดระยะ IBG1-2 เป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำ

งานวิจัยของ Norway¹⁰ ติดตามผล 9 ปีและตีพิมพ์ในปี 1980 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ IB-IC (กลุ่มเสี่ยงปานกลางและสูง) พบว่าการใส่แรมและฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดโดยที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลือง จะลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (1.9% เทียบกับ 6.9%) โดยเทียบกับการใส่แรมเพียงอย่างเดียว แต่เมื่อวิเคราะห์แยกเป็นกลุ่มย่อยๆแล้วพบว่าการใส่แรมและฉายรังสีจะมีประโยชน์ในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (4.5% เทียบกับ 19.6%) และยังเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (81.2% เทียบกับ 72.5%) ในระยะ ICG3 (กลุ่มเสี่ยงสูง) เท่านั้น

งานวิจัย PORTEC¹¹ ติดตามผลต่อเนื่อง 10 ปีและตีพิมพ์ใหม่ในปี 2005 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ IB-IC โดยไม่รวม IBG1 และ ICG3 (กลุ่มเสี่ยงปานกลาง) พบว่าการฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดโดยที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลือง จะลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (5% เทียบกับ 14%) แต่เพิ่มผลข้างเคียงระยะยาวต่อระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะ โดยพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรงต่อระบบทางเดินอาหาร 3% เทียบกับ 1%¹⁸ เมื่อวิเคราะห์แยกเป็นกลุ่มย่อยๆแล้วพบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ คือ IC, G3, อายุ 60 ปีขึ้นไป ซึ่งถ้ามีปัจจัยดังกล่าว 2 ข้อขึ้นไป จะมีความเสี่ยงสูงขึ้น และการฉายรังสีจะมีประโยชน์สูงขึ้นในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (4.6% เทียบกับ 23.1%) งานวิจัยนี้ยังพบการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ Vagina มากถึง 73% ซึ่งสามารถรักษาได้และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงถึง 70% ในกลุ่มที่ไม่ได้รับรังสีมาก่อน (เทียบกับ 38% ในกลุ่มที่ได้รับรังสีมาก่อน) Petignat¹⁹ รายงานผลการรักษาโรคที่กลับเป็นซ้ำบริเวณ Vagina ด้วยการฉายรังสีและใส่แรม พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงถึง 96% แต่อย่างไรก็ตามในกรณีที่จะให้การรักษาด้วยการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ก็ควรจะต้องตรวจติดตามเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดเพื่อที่จะวินิจฉัยโรคได้ในระยะแรกๆดังเช่นในงานวิจัย เพราะในการปฏิบัติงานจริงๆแล้วจะพบว่าโรคที่กลับเป็นซ้ำมักจะมีรุนแรงเกินกว่าที่จะรักษาได้ด้วยวิธีการฉายรังสีและใส่แรม

งานวิจัย GOG 99¹² ติดตามผล 4 ปีและตีพิมพ์ในปี 2004 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ IB-IC-occult II, โดยไม่รวม UPSC/CC (กลุ่มเสี่ยงปานกลางและสูง) พบว่าการฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvic และ Para-aortic จะลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (Vagina 1.1% เทียบกับ 6.4%, Pelvic 0.5% เทียบกับ 2.5%) แต่เพิ่มผลข้างเคียงระยะยาวต่อระบบทางเดินอาหาร, ระบบทางเดินปัสสาวะ, และผิวหนัง โดยพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรงต่อระบบทางเดินอาหาร 7.9% เทียบกับ 1% เมื่อวิเคราะห์แยกเป็นกลุ่มย่อยๆแล้วพบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่คือ อายุ, IC, G2-3, LVSI ถ้าอายุ 70 ปีขึ้นไปและมีปัจจัยดังกล่าว

1 ข้อขึ้นไป ถ้าอายุ 50-70 ปีและมีปัจจัยดังกล่าว 2 ข้อขึ้นไป ถ้าอายุน้อยกว่า 50 ปีและมีปัจจัยดังกล่าวทั้ง 3 ข้อ จะมีความเสี่ยงสูงขึ้น และการฉายรังสีจะมีประโยชน์สูงขึ้นในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (13% เทียบกับ 27%)

งานวิจัย Cochrane meta-analysis¹⁵ ประกอบไปด้วย 5 งานวิจัยแบบสุ่ม (งานวิจัยของ Norway, PORTEC, GOG 99, งานวิจัยของอาร์เจนตินา, งานวิจัยฉายรังสีก่อนผ่าตัดจากอเมริกา) และตีพิมพ์ในปี 2007 พบว่าการฉายรังสีในกลุ่มความเสี่ยงต่ำทำให้อัตราการรอดชีวิตลดลง (OR 0.71) ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง (OR 0.97) แต่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มความเสี่ยงสูง (OR 1.76) โดยการฉายรังสีผู้ป่วย 10 คน จะได้ประโยชน์เพิ่มอัตราการรอดชีวิต 1 คน

งานวิจัย ASTEC/EN.5¹³ ติดตามผล 5 ปีและตีพิมพ์ในปี 2009 ศึกษาในผู้ป่วยกลุ่ม IC, IIA, G3, UPSC/CC (กลุ่มเสี่ยงปานกลางและสูง) พบว่าการฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดโดยที่อาจจะเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvic (29.4%) แต่ไม่ได้เลาะ Para-aortic จะลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (3.2% เทียบกับ 6.1%) แต่เพิ่มผลข้างเคียงระยะยาวต่อระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะ โดยพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรงต่อระบบทางเดินอาหาร 8% เทียบกับ 3% งานวิจัยนี้อนุญาตให้ใส่แร่ได้ (52%ในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสี และ 54%ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายรังสี) อัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายรังสีค่อนข้างต่ำ (6.1%) อาจเนื่องจากผลของการใส่แร่ เช่นเดียวกับผลงานวิจัยของ Norway¹⁰ (6.9%)

แม้ว่าการฉายรังสีเสริมหลังการผ่าตัดในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางจะมีประโยชน์ในแง่การควบคุมโรคเฉพาะที่ แต่ไม่มีประโยชน์ชัดเจนนักในด้านอัตราการรอดชีวิตและมีผลข้างเคียงขั้นรุนแรงต่อระบบทางเดินอาหารที่สูงขึ้น (ส่วนใหญ่จะเป็นการอุดตันของลำไส้ จำเป็นต้องรักษาด้วยการผ่าตัดต่อลำไส้) จึงควรพิจารณาฉายรังสีในรายที่มีโอกาสโรคกลับเป็นซ้ำมากกว่า 15% ซึ่งพิจารณาตามปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น อายุ, IC, G3, LVSI

2. *Postoperative vaginal brachytherapy*

การกลับเป็นซ้ำมักเกิดเฉพาะที่ Vagina ซึ่งการรักษาในกรณีนี้ที่โรคกลับเป็นซ้ำก็มีอัตราการรอดชีวิตที่สูง ซึ่งอาจจะพิจารณาใส่แร่แทนการฉายรังสี จากข้อมูลดังกล่าวได้นำไปสู่ **งานวิจัย PORTEC II¹⁴** ติดตามผล 3 ปีและตีพิมพ์พบคัดย่อใน ASCO 2008 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ IB-IC ที่อายุ \geq 60 ปี และระยะ IIA, โดยไม่รวม ICG3/IIAG3 ที่มี Deep muscular invasion และ UPSC/CC (กลุ่มเสี่ยงปานกลาง) พบว่าการใส่แร่เปรียบเทียบกับการฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดโดยที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลือง จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำบริเวณ Vagina ใกล้เคียงกัน แม้ว่าจะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำบริเวณ Pelvic (3.6% เทียบกับ 0.7%) แต่คุณภาพชีวิตผู้ป่วยก็ดีกว่า

การรักษาเสริมในกลุ่มความเสี่ยงสูง

ระยะ ICG3¹⁶ และ UPSC/CC¹⁷ มีอัตราการรอดชีวิตค่อนข้างต่ำ และมักรวมอยู่ในงานวิจัยต่างๆร่วมกับระยะ IIB-IV ซึ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับเป็นซ้ำทั้งในบริเวณ Pelvic, Para-aortic, Distant metastasis และการรักษาด้วยการผ่าตัดอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอที่จะคุมโรคได้ ควรพิจารณาการรักษาเสริมด้วยรังสีรักษา และ/หรือเคมีบำบัด

ระยะ IIB มีการลุกลามบริเวณปากมดลูก การรักษาที่ต่างจากระยะอื่นคือ ควรจะผ่าตัดเช่นเดียวกับมะเร็งปากมดลูก และควรต้องใส่แร่ร่วมกับการฉายรังสี

ระยะที่ III-IV จัดเป็นโรคระยะลุกลาม (Advanced disease) การรักษาด้วยการผ่าตัดอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอที่จะคุมโรคได้ มีการพยายามผ่าตัดรอยโรคออกให้ได้มากที่สุดและรักษาเสริมด้วยรังสีรักษา และ/หรือเคมีบำบัด ในรายที่เหลือรอยโรคขนาดใหญ่กว่า 2 เซนติเมตรหรือรายที่โรคกลับเป็นซ้ำ การรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาอาจจะมีประโยชน์มากนัก ควรพิจารณารักษาด้วยเคมีบำบัด

ระยะ IIIA ประกอบด้วยลักษณะโรคที่หลากหลาย ถ้าพบโรคใน Peritoneal cytology จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงถึง 91%²¹ (ซึ่งใกล้เคียงกับระยะที่ I ดังนั้นพิจารณาการรักษาเสริมเช่นเดียวกับระยะ I) ถ้าพบโรคที่ Uterine serosa จะมีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 5 ปีสูงกว่าพบโรคกระจายหลายจุดในช่องท้อง (42% เทียบกับ 20%)²²

ระยะ IIIB พบน้อย การรักษาขึ้นกับขนาดของการลุกลามช่องคลอด

ระยะ IIIC พบอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นถ้าได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvic + Para-aortic และฉายรังสีเสริมบริเวณ Pelvic ± Para-aortic ถ้าตรวจพบรอยโรค

ระยะ IV รักษาด้วยการผ่าตัดรอยโรคออกให้ได้มากที่สุดและรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัด และ/หรือ รังสีรักษา

ระยะโรคกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (Locoregional recurrence) ถ้าผ่าตัดได้ควรจะรักษาด้วยการผ่าตัดรอยโรคออกให้ได้มากที่สุดและรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัด และ/หรือ รังสีรักษา (ถ้าไม่เคยได้รับรังสีมาก่อน)

1. Postoperative sequential radiation and Adjuvant chemotherapy

แม้ว่าการรักษาด้วยรังสีเสริมภายหลังจากการผ่าตัดจะช่วยควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ แต่ก็ไม่ได้ทำให้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตเนื่องจากอัตราการกลับเป็นโรคแพร่กระจายมีสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มความเสี่ยงสูง และผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบทางเดินอาหารก็มาก จึง

เกิดความคิดที่จะให้เคมีบำบัดแทนการรักษาด้วยรังสี ดังเช่น *งานวิจัยแบบสุ่มของ Italy*²³ ดีพิมพ์ ในปี 2006 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ ICG3-III (กลุ่มเสี่ยงสูง) พบว่าการให้ยาเคมีบำบัด Cisplatin + Doxorubicin + Cyclophosphamide เสริมภายหลังการผ่าตัดร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvic มีอัตราการรอดชีวิตที่ 7 ปีไม่ต่างจากการฉายรังสีเสริมบริเวณ Pelvic (62% ในทั้งสองกลุ่ม) ในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบโลหิต 41% แต่สามารถรักษาได้และไม่มีการเสียชีวิตจากการรักษา ส่วนในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบทางเดินอาหาร 16% (2% ต้องรักษาด้วยการผ่าตัดต่อลำไส้) นอกจากนี้พบว่าอัตราโรคกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีต่ำกว่า (11% เทียบกับ 7%) และอัตราโรคกลับเป็นซ้ำแพร่กระจายในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดต่ำกว่า (16% เทียบกับ 21%)

ผลด้านอัตราการรอดชีวิตและผลข้างเคียงจากการรักษาคล้ายคลึงกับใน *งานวิจัยแบบสุ่ม JCOG 2033*²⁴ ดีพิมพ์ในปี 2008 ซึ่งในงานวิจัยนี้มีกลุ่มเสี่ยงปานกลางรวมอยู่ด้วย 55% เมื่อวิเคราะห์แยกเป็นกลุ่มย่อยๆ แล้วพบว่า การให้ยาเคมีบำบัดเสริมในระยะ ICG3, IC age \geq 70, II-III A (กลุ่มเสี่ยงสูง) จะมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าการรักษาเสริมด้วยรังสี (89.3% เทียบกับ 73.6%)

จากงานวิจัยดังกล่าวสรุปได้ว่าเคมีบำบัดมีบทบาทในการลดอัตราการกลับเป็นโรคแพร่กระจายและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตกลุ่มเสี่ยงสูง ส่วนการฉายรังสีบริเวณ Pelvic มีบทบาทในการควบคุมโรคเฉพาะที่ จึงควรจะให้การรักษาเสริมทั้งสองอย่าง ซึ่งการให้แบบ Sequential น่าจะดีกว่า Concurrent ในแง่ผลข้างเคียงที่น้อยกว่า และสามารถให้เคมีบำบัดและฉายรังสีได้เต็มที่

	Italy ²³	JCOG 2033 ²⁴	GOG 34 ²⁵	Finland ²⁶	EORTC 55991 ²⁷
Year	1990-1997	1994-2000	1977-1986	1992-1996	1996-2006
Patients	340	385	181	156	372
Risk	High	Int (55%), High	High	Int (40%), High	High
Stage	ICG3, IIG3 + C, III	IC-III	IC-III	IA-IBG3, IC-III A	I-III + \geq 2/3 of C,G3,non-diploidy
Surgery	TAH c BSO Pelvic	TAH c BSO Pelvic \pm PA(29%)	TAH c BSO Pelvic + PA	TAH c BSO Pelvic \pm PA(3%)	TAH c BSO Pelvic
Arm 1 (mg/m ²)	Cis 50, Doxo 45, Cyclo 600	Cis 50, Doxo 40, Cyclo 333	RT + Doxo 60	RT + Cis 50, Epi 60, Cyclo 500	RT + Various chemo
Arm 2	RT	RT	RT	RT	RT
Chemo cycles	5	\geq 3	Dox \leq 500 mg/m ²	3	4
Compliance	-	97.3%,98.9%(NS)	Chemo 71%	Chemo 76%	Chemo 70%
Report time	7 yr	5 yr	5 yr	5 yr	5 yr
OS	62%, 62% (NS)	86.7%,85.3%(NS)	\sim 60% (NS)	82.1%,84.7%(NS)	82%,74% (NS)

	Italy ²³	JCOG 2033 ²⁴	GOG 34 ²⁵	Finland ²⁶	EORTC 55991 ²⁷
PFS	56%,60% (NS)	81.8%,83.5%(NS)	-	-	84%, 74%
LRR	11%, 7%	7.3%, 6.7% (NS)	(NS)	2.4%, 4.2% (NS)	0.5%, 3.1%
DMR	16%, 21% Chemo : better	16.1%, 13.5% Chemo : worse	-	20.2%, 13.8% Chemo : worse	10.2%, 15.8% Chemo : better
Subgroup	-	ICG3, IC age ≥70 II-III A OS 89.3%, 73.6%	-	-	-
Late side effect					
Hemato (gr 3-4)	Chemo : 32%	Chemo : 4.7%	-	9.5%, 2.7%	-
GI (gr 3-4)	RT : GI 16%	RT : GI 1.6%	Total 6.9% (NS)	-	-
EBRT technique	Pelvic 45-50Gy	Pelvic 45-50Gy PA5.7%,VBT3.1%	Pelvic 50Gy ± PA 45Gy	Pelvic 56Gy 28Gy-3wk- 28Gy	Pelvic 44Gy ±VBT

งานวิจัยแบบสุ่ม GOG 34²⁵ ตีพิมพ์ในปี 1990 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ IC-III (กลุ่มเสี่ยงสูง) พบว่าการให้ยาเคมีบำบัด Doxorubicin เสริมภายหลังการผ่าตัดร่วมกับเลเซอร์ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvic + Para-aortic และฉายรังสีบริเวณ Pelvic ± Para-aortic ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี และผลข้างเคียงจากการรักษาก็ไม่แตกต่างกัน อาจเนื่องมาจากได้รับยาเคมีบำบัดตัวเดียว จำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยค่อนข้างน้อย และผู้ป่วยหลายขาดการตรวจติดตามผล เช่นเดียวกับ **งานวิจัยแบบสุ่มของ Finland²⁶** ตีพิมพ์ในปี 2008 พบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่ต่างกันในกลุ่มที่ได้รับหรือไม่ได้รับเคมีบำบัดเสริม อาจเพราะว่างานวิจัยนี้ได้รวมกลุ่มเสี่ยงปานกลางด้วยจำนวน 40% แม้ว่าจะใช้เคมีบำบัด 3 ตัว คือ Cisplatin + Epirubicin + Cyclophosphamide กลับพบว่า อัตราโรคกลับเป็นซ้ำแพร่กระจายในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดสูงกว่า (20.2% เทียบกับ 13.8%) และพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบโลหิตสูงกว่า (9.5% เทียบกับ 2.7%)

ผลงานวิจัยดังกล่าวต่างจาก**งานวิจัยแบบสุ่ม EORTC 55991²⁷** ตีพิมพ์ที่บทคัดย่อใน ASCO 2007 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ I-III ที่มีปัจจัยเสี่ยง ≥ 2/3 จาก Deep muscular invasion, G3, DNA non-diploidy (กลุ่มเสี่ยงสูง) พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดเสริมภายหลังการผ่าตัดร่วมกับเลเซอร์ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvic และฉายรังสีบริเวณ Pelvic ± ใส่แร่ สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรครุนแรงขึ้นที่ 5 ปี (82% เทียบกับ 75%) ลดอัตรากลับเป็นโรคเฉพาะที่ (0.5% เทียบกับ 3.1%) และลดอัตรากลับเป็นโรคแพร่กระจาย (10.2% เทียบกับ 15.8%) โดยยาเคมีบำบัดที่ใช้ในงานวิจัยนี้ก็มีหลากหลาย เช่น Cisplatin + Doxorubicin/Epirubicin, Carboplatin + Epirubicin + Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel

จากงานวิจัยดังกล่าวสรุปได้ว่าการให้รังสีรักษาและเคมีบำบัดเสริมมีบทบาทในการลดอัตราโรคกลับเป็นโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มเสี่ยงสูง

2. Postoperative concurrent chemoradiation

นอกจากการให้ยาเคมีบำบัดเสริมแบบ Sequential แล้ว ยังมีวิธีการให้ยาเคมีบำบัดแบบ Concurrent chemoradiation ดังในงานวิจัยระยะที่ 2 RTOG 97-08²⁸ ติดตามผล 4 ปีและตีพิมพ์ในปี 2006 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ ICG2-3 และ II-III (กลุ่มเสี่ยงสูง) โดยให้การรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัด ด้วยการฉายรังสีบริเวณ Pelvic ร่วมกับ Concurrent Cisplatin 2 ครั้ง แล้ว Adjuvant Cisplatin + Paclitaxel 4 ครั้ง พบว่ามากกว่า 90% ของผู้ป่วยสามารถรับการรักษาจนเสร็จสิ้น อัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปี 85% อัตราการกลับเป็นโรคเฉพาะที่ 5% อัตราการกลับเป็นโรคแพร่กระจาย 19% เกิดผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบทางเดินอาหาร 11.4% ระบบโลหิต 4.5%

ผู้ป่วยสามารถทนการรักษาแบบ Concurrent chemoradiation โดยมีผลข้างเคียงในระดับที่ยอมรับได้ อัตราการรอดชีวิตและการควบคุมโรคได้ค่อนข้างสูง จึงได้มีงานวิจัยแบบสุ่ม PORTEC 3²⁹ เริ่มในปี 2006 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ IBG3+LVSI, ICG3, IIAG3, II-III และ UPSC/CC (กลุ่มเสี่ยงสูง) วัตถุประสงค์ของการศึกษาคืออัตราการรอดชีวิตและอัตราการควบคุมโรคที่ 5 ปี รวมถึงผลข้างเคียงขั้นรุนแรงจากการรักษา อัตราการกลับเป็นโรคเฉพาะที่ อัตราการกลับเป็นโรคแพร่กระจาย และคุณภาพชีวิตผู้ป่วย ศึกษาการฉายรังสีเสริมบริเวณ Pelvic ภายหลังการผ่าตัด เทียบกับการฉายรังสีเสริมบริเวณ Pelvic ร่วมกับ Concurrent Cisplatin 2 ครั้ง แล้ว Adjuvant Cisplatin + Paclitaxel 4 ครั้ง

การรักษาแบบ Concurrent chemoradiation ขณะนี้อยู่ในช่วงวิจัยและเก็บข้อมูล ซึ่งคาดว่าจะเสร็จสิ้นในปี 2012

3. Postoperative whole abdominal radiation (WAI)

จากงานวิจัยในอดีตพบว่าการฉายรังสีเสริมบริเวณ Pelvic ในระยะ III-IV พบว่ามีอัตราการกลับเป็นซ้ำบริเวณช่องท้องค่อนข้างสูง ดังนั้นการฉายรังสีด้วยวิธี WAI จึงน่าจะมีประโยชน์ในการควบคุมโรคเฉพาะที่ งานวิจัย GOG 94³⁰ ตีพิมพ์ในปี 2005 ศึกษาในผู้ป่วยระยะในระยะ III-IV ที่เหลือรอยโรคขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร พบว่าการฉายรังสีด้วยวิธี WAI ภายหลังการผ่าตัด ร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvic และ Para-aortic เกิดผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบทางเดินอาหาร 15% ระบบโลหิต 12.6% ตับ 2.2% ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนได้ และอาการค่อยๆ ดีขึ้น เหลือผลข้างเคียงขั้นรุนแรงชนิดเรื้อรังต่อระบบทางเดินอาหารเพียง 4% ขอบเขตการฉายรังสีคือ 1 เซนติเมตรเหนือกระบังลมลงมาจนถึงใต้ต่อ Obturator foramen ได้รับรังสี 30Gy/15F หลังจากนั้นฉายรังสีเพิ่มบริเวณ Pelvic อีก 19.8Gy/11F และจะพิจารณาฉายรังสี

เพิ่ม 15Gy/10F ที่บริเวณ Para-aortic ถ้าตรวจพบรอยโรค โดยกำบังรังสีบริเวณไตจากด้านหลัง ตลอดจนฉายรังสี นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่ออัตราการกลับเป็นโรคสูงถึง 40% ในบริเวณที่ได้รับการฉายรังสี อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 3 ปีเพียง 29% โดยเหลือ 0% ในกลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้หมด

อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงและอัตราการรอดชีวิตต่ำบ่งชี้ว่าภายหลังการผ่าตัดโดยพยายามตัดรอยโรคออกให้ได้หมดร่วมกับการรักษาเสริมด้วยการฉายรังสีอาจไม่เพียงพอ อาจพิจารณาฉายรังสีด้วยวิธี WAI ร่วมกับการให้เคมีบำบัดไปพร้อมๆกันดังงานวิจัย *GOG 9001*³¹ ติดตามผล 2 ปีและตีพิมพ์ในปี 1996 ศึกษาในผู้ป่วยระยะในระยะ III-IV ที่เหลือรอยโรคขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร เป็นงานวิจัยระยะที่ 1 ในผู้ป่วย 8 คน ให้การรักษาด้วย Concurrent Cisplatin weekly ตลอดจนการฉายรังสี พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนต่อการรักษาได้ และเกิดผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบทางเดินอาหาร 2 คน การกลับเป็นซ้ำของโรคบริเวณ Pelvic 1 คน, ตับ 1 คน, และสมอง 1 คน

อาจพิจารณาฉายรังสีด้วยวิธี WAI ภายหลังการให้เคมีบำบัดดังงานวิจัยของ *Fowler*³² ติดตามผล 5 ปีและตีพิมพ์ในปี 2009 ศึกษาในผู้ป่วยระยะในระยะ III-IV ที่เหลือรอยโรคขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร เป็นงานวิจัยระยะที่ 1 ในผู้ป่วย 29 คน ให้การรักษาด้วยยา Cisplatin + Doxorubicin 3 ครั้ง แล้วตามด้วยการฉายรังสีด้วยวิธี WAI พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 60.1% ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนต่อการรักษาได้ และเกิดผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) 14% มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากการรักษา 1 คน

การฉายรังสีเสริมด้วยวิธี WAI ยังพบว่าเมื่ออัตราการกลับเป็นโรคสูงในบริเวณที่ได้รับการฉายรังสี และพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรงค่อนข้างมาก รวมทั้งไม่ได้มีงานวิจัยแบบสุ่ม ศึกษาผลดีผลเสียเทียบกับการฉายรังสีบริเวณ Pelvic

4. *Adjuvant chemotherapy*

เนื่องจากอัตราการรอดชีวิตต่ำและผลข้างเคียงภายหลังจากการฉายรังสีด้วยวิธี WAI จึงได้มีงานวิจัยแบบสุ่ม *GOG 122*³³ ติดตามผล 5 ปีและตีพิมพ์ในปี 2006 ศึกษาในผู้ป่วยระยะในระยะ III-IV ที่เหลือรอยโรคขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร เปรียบเทียบการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดด้วยการให้เคมีบำบัด Cisplatin 50 mg/m² + Doxorubicin 60 mg/m² เป็นระยะเวลา 7 สัปดาห์ และตามด้วย Cisplatin อีก 1 สัปดาห์ (63% สามารถรับการรักษาจนเสร็จสิ้น) เทียบกับฉายรังสีด้วยวิธี WAI (84% สามารถรับการรักษาจนเสร็จสิ้น) พบว่าอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มเคมีบำบัดสูงกว่า (55% เทียบกับ 42%) แต่ผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบโลหิต ระบบทางเดินอาหาร หัวใจ ระบบประสาท ก็สูงกว่าเช่นกัน (เสียชีวิตจากการรักษา 4% เทียบกับ 2%) ในกลุ่ม

เคมีบำบัดพบอัตราโรคกลับเป็นซ้ำบริเวณ Pelvic สูงกว่า (13% เทียบกับ 18%) ในกลุ่มฉายรังสีด้วยวิธี WAI พบอัตราโรคกลับเป็นซ้ำแพร่กระจายสูงกว่า (22% เทียบกับ 18%) และอัตราโรคกลับเป็นซ้ำบริเวณในช่องท้องไม่ต่างกัน (16% เทียบกับ 14%)

จากผลงานวิจัยดังกล่าวทำให้การฉายรังสีด้วยวิธี WAI ไม่เป็นที่นิยม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่เหลือรอยโรคขนาดใหญ่กว่า 2 เซนติเมตรหรือรายที่โรคกลับเป็นซ้ำ การรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาอาจจะไม่มีประโยชน์มากนัก ควรพิจารณาการรักษาด้วยเคมีบำบัด ± ฉายรังสีบริเวณรอยโรคถ้าไม่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน และได้มีความพยายามที่จะสูตรเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงน้อยกว่ายาสูตร Cisplatin + Doxorubicin โดยวิจัยในระยะ III-IV และ Recurrent ดังตาราง

	Cisplatin + Doxorubicin		Cis + Doxo + Paclitaxel		Carbo + Pac
	EORTC55872 ³⁴	GOG 107 ³⁵	GOG 177 ³⁶	GOG 184 ³⁷	Sorbe ³⁹
Year	1988-1994	-	1998-2000	2000-2004	2000-2004
Patients	177	281	263	552	66
Stage	III-IV Recurrent	III-IV Recurrent	III-IV Recurrent	III-IV	III-IV Recurrent
Arm 1 (mg/m ²)	Cis 50, Doxo 60	Cis 50, Doxo 60	Cis 50, Doxo 45, Pac 160, G-CSF	Cis 50, Doxo 45, Pac 160, G-CSF Pelvic±PA(48.9%) ± VBT(50.4%)	Carbo AUC5, Pac 175
Arm 2 (mg/m ²)	Doxo 50	Doxo 50	Cis 50, Doxo 60	Cis 50, Doxo 60 Pelvic±PA(48.6%) ± VBT(48.9%)	-
Cycles	Doxo 7 Cis 4 more S/P CR	Doxo ≤ 500 mg/m ² Until progression	7	6	6-9
Compliance	Dox 81%, 91% Cis 90%	77%, 70% (≥ 3 cycles)	52%, 47%	78.4%, 82.6%	81.8%
Response rate	43%, 17%	42%, 25% CR 19%, 8%	57%, 34% CR 22%, 7%	-	67% CR 29%
Median OS(mo)	9, 7 (NS)	9, 9.2 (NS)	15.3, 12.3	-	26
MedianPFS(mo)	8, 7 (NS)	5.7, 3.8	8.3, 5.3	3-yr 64%,62%(NS)	14
Side effect					
WBC (gr 3-4)	55%, 30%	62%, 40%	59%(GCSF), 89%	77%(GCSF), 51%	7.5%
Platelet (gr 3-4)	13%, 5%	14%, 2%	22%, 3%	24%, 10%	4.5%
Neuro (gr 3-4)	-	-	12%, 1%	9%, 2%	13.6%
GI (gr 3-4)	36%, 12%	13%, 3%	21%, 12%	8%, 6%	6%

งานวิจัยแบบสุ่ม EORTC 55872³⁴ และ **GOG 107³⁵** พบว่าการรักษาด้วย Cisplatin + Doxorubicin มีอัตราการตอบสนองมากกว่า Doxorubicin เพียงอย่างเดียว (43% เทียบกับ 17% และ 42% เทียบกับ 25%) แต่ผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อเม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือด และระบบทางเดินอาหาร ก็สูงกว่าเช่นกัน

งานวิจัยแบบสุ่ม GOG 177³⁶ พบว่าการเพิ่ม Paclitaxel ในสูตร Cisplatin + Doxorubicin มีอัตราการตอบสนองมากขึ้น (57% เทียบกับ 34%) และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (15.3 เดือน เทียบกับ 12.3 เดือน) แต่ผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อเม็ดเลือด ระบบประสาทส่วนปลาย และระบบทางเดินอาหาร ก็สูงกว่าเช่นกัน ส่วนผลข้างเคียงต่อเม็ดเลือดขาว น้อยก็เพราะว่ามีการฉีดยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด 3 ตัว ผลที่ได้ต่างจาก **งานวิจัยแบบสุ่ม GOG 184³⁷** ซึ่งพบว่าการเพิ่ม Paclitaxel ในสูตร Cisplatin + Doxorubicin ภายหลังการผ่าตัดและรักษาเสริมด้วยรังสี ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 3 ปี (64% เทียบกับ 62%) แต่ผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อเม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือด ระบบประสาทส่วนปลาย สูงกว่า

งานวิจัย Cochrane meta-analysis³⁸ ประกอบไปด้วย 6 งานวิจัยแบบสุ่ม ตีพิมพ์ในปี 2007 พบว่าการรักษาด้วยยา 2 ตัว (Doxorubicin + ยาเคมีบำบัดอื่น) จะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค (P=0.04) ส่วนการรักษาด้วยยา 3 ตัว (Doxorubicin + Cisplatin + ยาเคมีบำบัดอื่น) จะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค (P=0.0004) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (P=0.03) แต่ผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อเม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือด ระบบประสาทส่วนปลาย ระบบทางเดินอาหาร และระบบทางเดินปัสสาวะก็สูงกว่าเช่นกัน

Sorbe³⁹ พบว่าการรักษาด้วย Carboplatin + Paclitaxel มีอัตราการตอบสนองสูงถึง 67% อัตราการรอดชีวิต 26 เดือน พบผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อเม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือด และระบบทางเดินอาหาร ค่อนข้างน้อย ส่วนผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนปลาย 13.6% จากยา Paclitaxel ในงานวิจัยนี้ผู้ป่วยสามารถรับยาเคมีบำบัดได้ครบตามกำหนดมากถึง 81.8% จึงได้มี **งานวิจัยแบบสุ่ม GOG 0209⁴⁰** เริ่มในปี 2003 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ III-IV และ Recurrent ที่ไม่เคยได้รับเคมีบำบัดมาก่อน วัตถุประสงค์ของการศึกษาคือระยะเวลาการรอดชีวิตและระยะเวลาการควบคุมโรค ศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วย Cisplatin + Doxorubicin + Paclitaxel และ Carboplatin + Paclitaxel ขณะนี้อยู่ในช่วงวิจัยและเก็บข้อมูล ซึ่งคาดว่าจะเสร็จสิ้นในปี 2009

Reference

1. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;**95**:S105-43.
2. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005;**23**:3668-75.
3. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;**107**:1823-30.
4. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;**109**:11-8.
5. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006;**103**:714-8.
6. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;**100**:1707-16.
7. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;**373**:125-36.
8. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;**60**:2035-41.
9. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;**40**:55-65.

10. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;**56**:419-27.
11. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, Smit VT, Koper PC, Lybeert ML, et al. Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;**63**:834-8.
12. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;**92**:744-51.
13. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;**373**:137-46.
14. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, et al. Vaginal brachytherapy versus external beam pelvic radiotherapy for high-intermediate risk endometrial cancer: Results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 2008;**26**:abstr LBA5503.
15. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007;**114**:1313-20.
16. Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004;**22**:1234-41.
17. Alektiar KM, McKee A, Lin O, Venkatraman E, Zelefsky MJ, McKee B, et al. Is there a difference in outcome between stage I-II endometrial cancer of papillary serous/clear cell and endometrioid FIGO Grade 3 cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**54**:79-85.

18. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**51**:1246-55.
19. Petignat P, Jolicoeur M, Alobaid A, Drouin P, Gauthier P, Provencher D, et al. Salvage treatment with high-dose-rate brachytherapy for isolated vaginal endometrial cancer recurrence. *Gynecol Oncol* 2006;**101**:445-9.
20. Jobsen JJ, Schutter EM, Meerwaldt JH, Van Der Palen J, Van Der Sijde R, Ten Cate LN, et al. Treatment results in women with clinical stage I and pathologic stage II endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2001;**11**:49-53.
21. Tebeu PM, Popowski Y, Verkooijen HM, Bouchardy C, Ludicke F, Usel M, et al. Positive peritoneal cytology in early-stage endometrial cancer does not influence prognosis. *Br J Cancer* 2004;**91**:720-4.
22. Ashman JB, Connell PP, Yamada D, Rotmensch J, Waggoner SE, Mundt AJ. Outcome of endometrial carcinoma patients with involvement of the uterine serosa. *Gynecol Oncol* 2001;**82**:338-43.
23. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006;**95**:266-71.
24. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;**108**:226-33.
25. Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Creasman WT, Hornback NB, Kurman R, et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1990;**36**:166-71.
26. Kuoppala T, Mäenpää J, Tomas E, Puistola U, Salmi T, Grenman S, et al. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant

- radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2008;**110**:190-5.
27. Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, de Oliveira CF, de Pont Christensen R, Sorbe B, et al. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *J Clin Oncol* 2007;**25**:[abstract 5503].
28. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesci J, Cooper J, Burke T. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;**103**:155-9.
29. National Cancer Institute. PORTEC 3. Available from:
<http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=521447&protocolse archid=5821250&version=healthprofessional>
30. Sutton G, Axelrod JH, Bundy BN, Roy T, Homesley HD, Malfetano JH, et al. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2005;**97**:755-63.
31. Reisinger SA, Asbury R, Liao SY, Homesley HD. A phase I study of weekly cisplatin and whole abdominal radiation for the treatment of stage III and IV endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group pilot study. *Gynecol Oncol* 1996;**63**:299-303.
32. Fowler JM, Brady WE, Grigsby PW, Cohn DE, Mannel RS, Rader JS. Sequential chemotherapy and irradiation in advanced stage endometrial cancer: A gynecologic oncology group phase I trial of doxorubicin-cisplatin followed by whole abdomen irradiation. *Gynecol Oncol* 2009;[Epub ahead of print].
33. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;**24**:36-44.
34. Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, Chevallier B, van der Burg ME, Poveda A, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma:

- definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 2003;**14**:441-8.
35. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;**22**:3902-8.
36. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;**22**:2159-66.
37. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spirto NM A, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;[Epub ahead of print].
38. Humber CE, Tierney JF, Symonds RP, Collingwood M, Kirwan J, Williams C, et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol* 2007;**18**:409-20.
39. Sorbe B, Andersson H, Boman K, Rosenberg P, Kalling M. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel-long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2008;**18**:803-8.
40. National Cancer Institute. GOG 0209. Available from:
<http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=305940&protocolsearchid=5821250&version=healthprofessional>