

การให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช Hormone Replacement Therapy in Patient with Gynecological Malignancies

วริษฐา ลิ้มศิริสวัสดิ์, พ.บ., นนิงฤทัย แซ่เอี้ยบ, พ.บ., กรณัทรรัตน์ ปิยนันท์จรัสศรี, พ.บ.
Warittha Limsirisawat, M.D., Nungrutai Saeai, M.D., Krantarat Peeyananjarassri, M.D.

สาขาวิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90110 ประเทศไทย

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90110, Thailand.

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชหลังจากการรักษาทั้งจากการผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัดและการฉายแสง ผู้ป่วยบางกลุ่มจะมีผลกระทบจากการรักษาโดยเฉพาะในผู้ป่วยก่อนหมดประจำเดือน จะมีอาการของภาวะขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน เช่น อาการร้อนวูบวาบ และอาการเกี่ยวกับช่องคลอดและระบบทางเดินปัสสาวะ ที่เร็วและรุนแรงกว่าผู้ป่วยที่หมดประจำเดือน การให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากความรุนแรงของอาการที่เป็น จะคำนึงถึงระยะ การคงเหลือของรอยโรคจากการรักษา ความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำ และชนิดของโรคที่เป็น การให้ฮอร์โมนทดแทนจะสามารถให้ได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำต่ำ เช่น ระยะที่ 1-2 และมะเร็งชนิด estrogen-independent เช่น มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งช่องคลอด และมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma และต้องระวังในการให้ฮอร์โมนทดแทนในกลุ่ม estrogen-dependent เช่น มะเร็งมดลูกและมะเร็งรังไข่ ชนิด endometrioid และ granulosa cell ชนิดของมะเร็งที่ตอบสนองต่อการให้ยาต้านฮอร์โมน เช่น มะเร็งรังไข่ ชนิด low-grade serous และ granulosa cell และชนิดของมะเร็งที่สัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดดำอุดตัน ซึ่งเป็นข้อห้ามของการให้ยา เช่น มะเร็งรังไข่ ชนิด clear-cell

คำสำคัญ: มะเร็งช่องคลอด; มะเร็งปากช่องคลอด; มะเร็งปากมดลูก; มะเร็งมดลูก; มะเร็งรังไข่; อาการวัยทอง

Corresponding author: Nungrutai Saeai, M.D.
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,
Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90110, Thailand.
E-mail: snungrut@medicine.psu.ac.th
doi: 10.31584/psumj.2023261054
<https://he01.tci-thaijo.org/index.php/PSUMJ/>

PSU Med J 2023;3(3):165-177
Received 13 January 2023
Revised 9 June 2023
Accepted 9 June 2023
Published 26 December 2023

ABSTRACT

Gynecological cancer patients having undergone surgery, chemotherapy or radiation can suffer some effects; particularly in pre-menopausal patients. Postmenopausal symptoms; such as hot flushes and genitourinary syndromes, may occur faster and be more severe than in pre-menopausal patients. In these patients, Hormone replacement therapy (HRT), should be access for severity of symptoms, stage, residual of lesion after treatment, risk of recurrent of disease and type of cancer. HRT should be offered for patients with low risk of recurrent of disease; such as, stage I-II, and estrogen-independent tumors; such as vulvar cancer, vaginal cancer and cervical cancer. However, HRT should be cautioned in estrogen-dependent tumors; such as endometrial cancer and ovarian cancer; especially, endometrioid type and granulosa cell tumors. This is due to there being presence of responses to ant-estrogen therapies; such as low-grade serous of ovarian cancer and granulosa cell tumors in addition to increased risk of venous thromboembolic events; including clear cells carcinoma of ovarian cancer.

Keywords: cervical cancer; endometrial cancer; gynecologic cancer; ovarian cancer; postmenopausal symptom; vaginal cancer; vulvar cancer

บทนำ

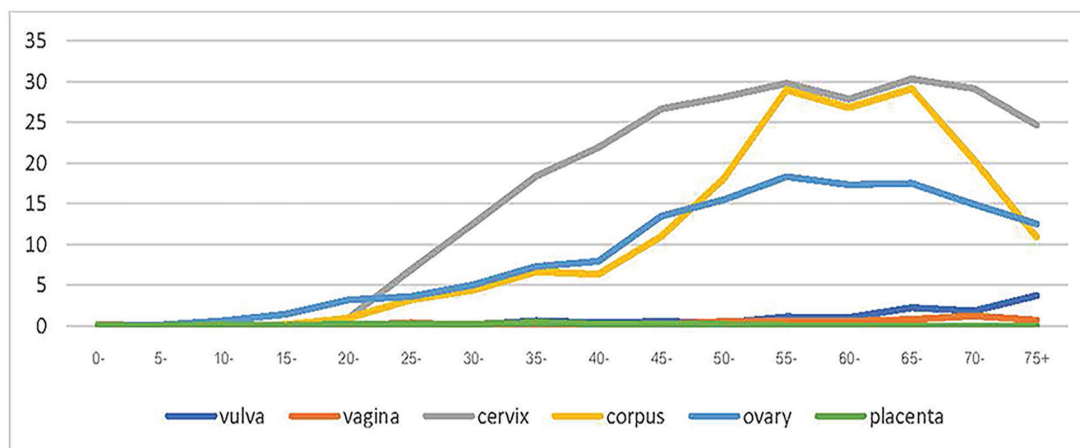
อุบัติการณ์ของมะเร็งนรีเวช จากข้อมูลของ International Agency for Research on Cancer และ World Health Organization ปี พ.ศ. 2563 พบมะเร็งปากมดลูก สูงเป็นอันดับ 4 มะเร็งมดลูก สูงเป็นอันดับ 6 และมะเร็งรังไข่ สูงเป็นอันดับ 8 โดยมี Age-standardized rates (ASR) เท่ากับ 13.3 8.7 และ 6.6 ต่อ 100,000 คน ตามลำดับ อัตราการตายจากมะเร็งปากมดลูกพบเป็นอันดับ 3 มะเร็งรังไข่ สูงเป็นอันดับ 7 และมะเร็งมดลูก สูงเป็นอันดับ 13 โดยมี ASR เท่ากับ 7.3 4.2 และ 1.8 ต่อ 100,000 คน ตามลำดับ¹ เช่นเดียวกับในประเทศไทย จากรายงานผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2564 รายงานว่าในปี พ.ศ. 2559-2561 พบมะเร็งปากมดลูก สูงเป็นอันดับ 5 มะเร็งมดลูก สูงเป็นอันดับ 7 มะเร็งรังไข่ สูงเป็นอันดับ 8 โดยมี ASR เท่ากับ 11.1 6.7 และ 6.0 ต่อ 100,000 คน ตามลำดับ ช่วงอายุที่พบมะเร็งมากที่สุด คือ ช่วงอายุ 55-65 ปี โดยพบผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี คิดเป็นร้อยละ 19.8 ส่วนมะเร็งปากช่องคลอดและมะเร็งช่องคลอดพบมากในช่วงอายุ 65-75 ปี (รูปที่ 1)²

ผลกระทบจากการรักษามะเร็งนรีเวช

การรักษาหลักของมะเร็งนรีเวช คือ การผ่าตัด และมักมีการให้ยาเคมีบำบัดหรือให้รังสีรักษาหลังการผ่าตัด ในผู้ป่วย

ที่มีความเสี่ยงต่อการแพร่กระจายหรือการกลับเป็นซ้ำ ทั้งนี้ขึ้นกับระยะของโรค และชนิดของเซลล์มะเร็ง แต่ในผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถผ่าตัดหรือระยะของโรคเกินกว่าที่จะผ่าตัดได้ การรักษาหลักจะเป็นการใช้ยาเคมีบำบัด หรือ ให้รังสีรักษาหรือให้ทั้ง 2 วิธีร่วมกัน และอาจพิจารณาผ่าตัดถ้ามีการตอบสนองต่อการรักษาในบางครั้ง เมื่อสิ้นสุดการรักษาหากผู้ป่วยยังคงมีรอยโรคเหลืออยู่ หรือแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ผู้ป่วยจะได้รับยาเคมีบำบัดที่แตกต่างไปจากสูตรที่ได้รับก่อนหน้านี้ การฉายแสง การให้ยาต้านฮอร์โมน การให้ยาแบบจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็ง หรือการรักษาแบบประคับประคอง แต่หากผู้ป่วยไม่มีรอยโรคเหลืออยู่ ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามอาการหลังการรักษาต่อไป ผลกระทบจากการรักษาที่ส่งผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวันที่พบบ่อย คือ รังไข่เสื่อมสภาพหรือถูกผ่าตัดออกไป^{3,4} ทำให้เกิดภาวะขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน สูญเสียความสามารถในการเจริญพันธุ์ และมีอาการของภาวะหมดประจำเดือน โดยอาการของภาวะหมดประจำเดือน ได้แก่^{3,5-8}

1. Vasomotor symptoms (VMS) จะมีอาการร้อนวูบวาบ (hot flush) เริ่มจากบริเวณลำตัวส่วนบน เช่น หน้าคอ และอก และกระจายไปตามส่วนต่างๆของร่างกาย มักเกิดอาการนาน 2-4 นาที ร่วมกับมีอาการอื่นๆ ได้แก่ หนาวสั่น ใจสั่น วิดกกังวล เหงื่อออกตามร่างกายโดยเฉพาะช่วงกลางคืน อาการเหล่านี้อาจเกิดขึ้นได้ก่อนหรือหลังภาวะหมดประจำเดือน 1-3 ปี



รูปที่ 1 จำนวนผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ในประเทศไทยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติปี พ.ศ. 2559-2561 แยกตามกลุ่มอายุ (ASR per 100,000)²

2. Genitourinary syndromes เช่น ช่องคลอดแห้ง ติดเชื้อและคัน ปัสสาวะแสบขัด การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ การกลั้นปัสสาวะไม่อยู่

นอกจากนี้ยังส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ไขมันในเลือดสูง มวลกระดูกลดลงและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน^{5,6} ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดรังไข่ทั้ง 2 ข้าง จะมีอาการเหล่านี้เร็วขึ้นและรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะหมดประจำเดือนโดยธรรมชาติ เนื่องจากฮอร์โมนที่ผลิตจากรังไข่ลดลงและหมดไปอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะอาการร้อนวูบวาบ อาการทางด้านอารมณ์และความจำ การนอนหลับและการมีเพศสัมพันธ์ ทำให้คุณภาพชีวิตลดลง⁹ ส่วนในระยะยาวมวลกระดูกจะลดลงทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักในอนาคตได้⁹ ดังนั้น การให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดรังไข่ทั้ง 2 ข้าง ก่อนเข้าสู่ภาวะหมดประจำเดือนโดยธรรมชาติ ซึ่งโดยเฉลี่ยจะมีอายุ 51 ปี จะช่วยลดอาการ VMS ลดการเกิด dementia เพิ่ม cognitive function เพิ่มมวลกระดูกและเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วยได้^{6,9-11} แต่อย่างไรก็ตามการให้ฮอร์โมนทดแทนชนิดเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสเตอโรนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ¹² โรคหลอดเลือดดำอุดตัน¹² โรคหลอดเลือดในสมอง¹² มะเร็งเต้านม^{4,10,12} โรคนิ่วในน้ำดี¹² และการตายจากโรคมะเร็งปอด¹² ส่วนการให้ฮอร์โมนทดแทนด้วยเอสโตรเจนเพียงชนิดเดียวจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดดำอุดตัน¹²

โรคหลอดเลือดในสมอง¹² โรคนิ่วในน้ำดี¹² มะเร็งมดลูก และมะเร็งรังไข่ ชนิด serous และชนิด endometrioid⁴ แต่จะลดการเกิดมะเร็งเต้านม¹² และกระดูกหัก¹² และไม่พบความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและมะเร็งลำไส้¹²

มะเร็งนรีเวชและฮอร์โมนเพศ

ในวัยวัยสืบพันธุ์สตรีจะมี estrogen receptor (ER) และ progesterone receptor (PR) มาเกี่ยวข้อง โดย ER มี 2 ชนิด คือ ER- α เป็น oncogene และ ER- β เป็น tumor suppressor gene ซึ่งพบเพียงร้อยละ 40-60 ในขณะที่ PR จะทำงานร่วมกับ estrogen โดย progesterone จะกระตุ้นการเกิด proliferative ในเซลล์ของเต้านม แต่จะยับยั้งการเกิด proliferative ในเซลล์รังไข่และมดลูก¹³⁻¹⁵ การให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งนรีเวชอาจกระตุ้นให้เกิด angiogenesis ในเซลล์มะเร็งที่อาจหลงเหลือทั้ง microscopic และ macroscopic lesion และต้องเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งใหม่ในวัยวัยอื่น โดยเฉพาะมะเร็งเต้านม^{16,17} ดังนั้นการให้ยาฮอร์โมนทดแทนนอกจากจะพิจารณาถึงข้อห้ามของการให้ฮอร์โมน เช่น ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับและถุงน้ำดี⁶ โรคหลอดเลือดดำอุดตัน⁶ ยังต้องพิจารณาถึงชนิดของมะเร็งว่าเป็นมะเร็งชนิด estrogen-dependent หรือ non-estrogen dependent มะเร็งชนิด estrogen-dependent ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก ชนิด adenocarcinoma มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก มะเร็งมดลูกชนิด sarcoma มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว

ตารางที่ 1 การศึกษาการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยมะเร็งมดลูกหลังได้รับการรักษา

การศึกษา	ปี ค.ศ.	ชนิดการศึกษา	ระยะของมะเร็ง	การเปรียบเทียบ	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ระยะเวลาที่ติดตาม (เดือน)	การกลับเป็นซ้ำ			การตาย		การเกิดมะเร็งชนิดใหม่		หมายเหตุ
							จำนวน (ราย)	อัตรา (ร้อยละ)	จำนวน (ราย)	จำนวน (ราย)	อัตรา (ร้อยละ)	จำนวน (ราย)	อัตรา (ร้อยละ)	
Creasman ²⁰	1986	Non-RCT	I	oral/vaginal E	47	60	1	2.1	-	-	-	-	-	
				no	174	42	26	14.9	-	-	-	-	-	
Lee ²¹	1990	Non-RCT	I	oral E	44	64	0	0	0	0	-	-	-	
				no	99		8	8.1	8	8.1	-	-	-	
Chapman ²²	1996	Retrospective	I-II	E+P	33	57	2	3.2	1	1.6	-	-	-	
				E	29									
				no	61	39.1	6	9.8	4	6.6	-	-	-	
Suriano ²³	2001	Retrospective	I-III	E±P	75	83	2	1.0	-	-	-	-	-	
				no	75	69	11	14.0	-	-	-	-	-	
Ayhan ²⁴	2006	Prospective case-control	I-II	E+P	50	49.1	0	0	0	0.0	-	-	-	
				no	52	53.2	1	1.9	2	3.8	-	-	-	
Barakat ²⁵	2006	RCT	I-II	E	618	35.7	14	2.3	26	4.2	8	1.3	1.6	ปิดการศึกษาที่กำหนด
				placebo	618		12	1.9	9	3.1	10			
Shim ²⁷	2014	Systematic review and meta-analysis (1RCT+5 observational study ²⁰⁻²⁵)	I-III	E±P	896	45.7	19	-	-	-	-	-	-	OR=0.53 (0.30-0.96)
				no	1,079	42.6	64	-	-	-	-	-	-	E+P, OR=0.23 (0.08-0.66)
														E, OR=0.35 (0.06-2.10)
Edey ²⁸	2018	Systematic review (1 RCT ²⁵)	I-II											การกลับเป็นซ้ำ, RR=1.17 (0.54-2.5) การเกิดมะเร็งชนิดใหม่, RR=0.80 (0.32-2.01)
Cho ²⁶	2019	Population based	I-II	HRT	847	47.5 mo	50	5.9	-	-	-	-	-	HR=0.81 (0.31-2.10)
				no	4,820		396	8.2	-	-	-	-	-	
Londro ²⁹	2021	Systematic review (1 RCT 1 prospective 4 retrospective 1 population-based ²⁰⁻²⁶)		HRT	1,801									RCT, HR=0.90 (0.28-2.87)
				no	6,015									4 การศึกษา: black HR=7.58 (1.96-29.31) all, OR=0.63 (0.48-0.83)

RCT=randomize controlled trial; E=estrogen; E+P=estrogen and progesterone replacement therapy; HRT=hormone replacement therapy; OR=odds ratio; RR=relative risk; HR=hazard ratio

ตารางที่ 2 แนวทางการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยมะเร็งมดลูกหลังได้รับการรักษา

สมาคม	ปี ค.ศ.	คำแนะนำ
ACOG ³⁰	2001	การพิจารณาให้ฮอร์โมนทดแทนด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนควรประเมินทั้งประโยชน์และความเสี่ยงในผู้ป่วยแต่ละราย
France ³¹	2011	การให้ฮอร์โมนทดแทนด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนในผู้ป่วยมะเร็งมดลูกหลังการผ่าตัดรังไข่ออกทั้ง 2 ข้าง ไม่มีข้อห้ามในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี ส่วนในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี จะมีข้อบ่งชี้และข้อห้ามของการให้ฮอร์โมนทดแทนเหมือนกับผู้หญิงทั่วไปที่ไม่ได้เป็นมะเร็ง
JSGO ³²	2016	การให้ฮอร์โมนทดแทนควรอธิบายทั้งข้อดีและข้อเสียแก่ผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษา
SGO ³³	2020	การให้ฮอร์โมนทดแทนสามารถให้ในผู้ป่วยระยะที่ 1-2 แต่ไม่ควรให้ในผู้ป่วยที่มีระยะที่ 3-4 มะเร็งมดลูกชนิด sarcoma ที่มี ER และ PR และตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน
EMAS-IGCS ³⁴	2020	มะเร็งมดลูกระยะที่ 1-2 และ Low-grade สามารถพิจารณาให้ฮอร์โมนทดแทนทั้งแบบ systemic หรือ topical estrogens ได้แต่ควรหลีกเลี่ยงในระยะที่ 3-4 หรือระยะที่ 1-2 แต่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำ ส่วนมะเร็งมดลูกชนิด sarcomas เป็นมะเร็งชนิด estrogen-dependent อาจตรวจหา ER และ PR ก่อนพิจารณาการให้ฮอร์โมนทดแทน และผู้ป่วยมะเร็งมดลูกที่มี Lynch syndrome ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยของการให้ฮอร์โมนทดแทน
IGCS-ESGO ¹⁸	2021	การให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยระยะที่ 1-2 ไม่พบการเพิ่มการกลับเป็นซ้ำ ยกเว้นในผู้ป่วย Black American โดยก่อนการรักษาต้องคำนึงถึงความรุนแรงของอาการที่เป็น คุณภาพชีวิตและการพยากรณ์ของโรค
NCCN ³⁵	2022	การให้ฮอร์โมนทดแทนด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนสามารถให้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำในการกลับเป็นซ้ำ และผู้ป่วยทราบถึงรายละเอียดต่าง ๆ ก่อนเริ่มการให้ฮอร์โมน โดยอาจเริ่มให้ฮอร์โมนหลังการรักษา 6-12 เดือน และสามารถเลือกใช้ฮอร์โมนกลุ่ม Selective estrogen-receptor modulators (SERMs) ได้ แต่ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำและเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น สบุนหรี เคยเป็นมะเร็งเต้านมมาก่อน มีประวัติการเกิดเส้นเลือดในสมองอุดตัน อาจเลือกใช้ยากกลุ่มที่ไม่ใช่ฮอร์โมนแทน
Best practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology ⁴	2022	การให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยระยะที่ 1-2 ไม่พบการเพิ่มการกลับเป็นซ้ำ ยกเว้นในผู้ป่วย Black American

ACOG=american college of obstetricians and gynecologists; JSGO=japan society of gynecologic oncology; SGO=society of gynecologic oncology; EMAS=european menopause and andropause society; IGCS=international gynecologic cancer society; ESGO=european society of gynecological oncology; NCCN=national comprehensive cancer network; ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor

germ cell tumor และ sex cord tumors^{3,6} ส่วนมะเร็งชนิด non estrogen-dependent ได้แก่ มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งช่องคลอด มะเร็งปากมดลูก ชนิด squamous cell carcinoma^{3,6} นอกจากนี้อาจใช้การตรวจพบ hormone receptor มาพิจารณาการเลือกให้ฮอร์โมนทดแทนร่วมด้วย¹⁸

มะเร็งมดลูก

ในปัจจุบันมะเร็งมดลูกมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นและพบในอายุน้อยลง จากข้อมูลประชากรในจังหวัดสงขลา พบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งมดลูก ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2532-2559 พบ

ASR=1.5 ต่อ 100,000 คน เพิ่มขึ้นเป็น 5.3 คน ต่อ 100,000 คน และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเป็น 8 ต่อ 100,000 คน ในปี พ.ศ.2573 โดยพบผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 40-45 ปี มากขึ้น¹⁹ ทำให้พบผู้ป่วยที่ได้รับผลกระทบจากการรักษามากขึ้น โดยข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมา มี non-randomize controlled trial (RCT) 2 การศึกษา^{20,21} retrospective 2 การศึกษา^{22,23} case-control 1 การศึกษา²⁴ RCT 1 การศึกษา²⁵ population-base 1 การศึกษา²⁶ และ systematic review 3 การศึกษา²⁷⁻²⁹ (ตารางที่ 1) และแนวทางการให้ฮอร์โมนทดแทนของสมาคมต่าง ๆ^{4,18,30-35} (ตารางที่ 2) สรุปการให้ฮอร์โมนทดแทนหลังการ

รักษาจะต้องพิจารณาถึงข้อบ่งชี้และความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ และให้ข้อมูลทั้งข้อดีและข้อเสียกับผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษา^{30,32} อาจให้ได้ในผู้ป่วยระยะที่ 1-2 ที่มีความเสี่ยงต่ำในการกลับเป็นซ้ำ^{4,18,33-35} เริ่มให้หลังจากการผ่าตัดและมั่นใจว่าไม่กลับเป็นซ้ำ 6-12 เดือน³⁵ และอาจให้ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี³¹ และควรหลีกเลี่ยงการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่ 3-4³²⁻³⁴, มะเร็งมดลูกชนิด sarcoma ที่มี hormone receptor^{33,34} หรือตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน³³

มะเร็งรังไข่

มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว จะพบมากที่สุด ร้อยละ 90 ส่วนใหญ่พบในช่วงอายุ 50 ปี ขึ้นไป ในขณะที่ชนิด germ cell tumor พบร้อยละ 3-5 ส่วนใหญ่พบในช่วงอายุ 20-30 ปี และชนิด sex cord tumor พบร้อยละ 3-5 ส่วนใหญ่พบในช่วงวัยหมดประจำเดือน³⁶ มะเร็งรังไข่ชนิด germ cell tumor มักพบในระยะแรกและมีการพยากรณ์ของโรคดี ดังนั้นการรักษาจะเป็นการผ่าตัดแบบอนุรักษ์ (conservative surgery) เป็นหลัก สามารถเก็บรังไข่อีกข้างที่ปกติไว้ได้³⁶ การให้ยาเคมีบำบัดหลังจากการผ่าตัดอาจมีผลกระทบต่อรังไข่ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีประจำเดือนที่สม่ำเสมอภายหลังการรักษาสิ้นสุดร้อยละ 78³⁷ ในขณะที่มะเร็งรังไข่ชนิด sex cord tumor จะพบในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงไม่ได้รับผลกระทบจากการรักษา แต่ในมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวจะพบผู้ป่วยได้ทั้งก่อนและหลังหมดประจำเดือน ผู้ป่วยมักมาตรวจและรักษาเมื่อมีอาการแสดงชัดเจน ตรวจพบการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น ๆ จึงมีการพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดี การผ่าตัดจำเป็นต้องตัดรังไข่ออกทั้ง 2 ข้างและได้รับยาเคมีบำบัดหลังจากการผ่าตัด ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีโอกาสเข้าสู่ภาวะหมดประจำเดือน และมีผลกระทบมากที่สุด

ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งรังไข่และการให้ฮอร์โมนทดแทน มีรายงานพบความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งรังไข่เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะชนิด serous และ endometrioid³⁸ ส่วนในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งรังไข่แล้ว การให้ฮอร์โมนทดแทนอาจจะกระตุ้นการเกิด angiogenesis ในเซลล์มะเร็งที่อาจยังหลงเหลือจากการผ่าตัดหรือยาเคมีบำบัด และอาจกระตุ้นให้เกิดมะเร็งใหม่ในอวัยวะอื่นได้^{16,17} ดังนั้นการให้ฮอร์โมนทดแทนจะต้องพิจารณาทั้งความเสี่ยงและประโยชน์ในผู้ป่วยแต่ละคน

การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ได้รับฮอร์โมนทดแทนส่วนใหญ่จะศึกษาในมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวเป็นหลัก ผลจากการศึกษา retrospective 6 การศึกษา³⁹⁻⁴⁴ case-control 1 การศึกษา⁴⁵ RCT 3 การศึกษา⁴⁶⁻⁴⁸ และ systematic review 4 การศึกษา^{16,49-51} (ตารางที่ 3) ยังไม่มีข้อมูลที่บ่งชี้ถึงการเพิ่มของการกลับเป็นซ้ำและการตาย แต่มีแนวโน้มที่จะเพิ่มคุณภาพชีวิต และจากแนวทางการให้ฮอร์โมนทดแทนของสมาคมต่าง ๆ^{4,18,33,34,52} (ตารางที่ 4) การให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่หลังได้รับการรักษา จะต้องคำนึงถึงชนิดของมะเร็งรังไข่ โดยหลีกเลี่ยงมะเร็งชนิด estrogen-dependent เช่น endometrioid^{4,33,52} และ granulosa cell^{4,18,34,52} ชนิดของมะเร็งที่ตอบสนองต่อการให้ยาต้านฮอร์โมน เช่น low-grade serous^{4,18,33,34,52} และ granulosa cell^{4,18,34} และชนิดของมะเร็งที่สัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดดำอุดตัน ซึ่งเป็นข้อห้ามของการให้ยา เช่น clear-cell¹⁸ ส่วนกลุ่ม germ cell tumor ไม่พบการกลับเป็นซ้ำและการตายเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับฮอร์โมนทดแทน^{4,18,34}

มะเร็งปากมดลูก

มะเร็งปากมดลูกพบรองมาจากมะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้และมะเร็งปอดในสตรี แต่พบมากที่สุดในมะเร็งรังไข่⁵³ และมีแนวโน้มลดลง ซึ่งเป็นผลมาจากระบบการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกที่มีประสิทธิภาพและครอบคลุม การรักษารอยโรคในระยะก่อนเป็นมะเร็งที่มีประสิทธิผล และการเริ่มฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสเอชพีวีที่ครอบคลุมมากขึ้น อุบัติการณ์ในจังหวัดสงขลา มีแนวโน้มลดลง ร้อยละ 4.7 ต่อปี และคาดว่าอุบัติการณ์จะลดลง เหลือ 5-10 ต่อประชากร 100,000 คน ใน ปี พ.ศ. 2573⁵⁴

ในมะเร็งปากมดลูก พบชนิด squamous cell carcinoma ร้อยละ 80-90 และไม่พบ hormone receptor ในขณะที่ ชนิด adenocarcinoma พบร้อยละ 10-20 ซึ่งมีลักษณะทางชีววิทยาเหมือนกับมะเร็งมดลูก¹⁴ พบ ER ร้อยละ 39 และ PR ร้อยละ 33⁵⁵ มีรายงานในผู้หญิงที่เคยใช้ฮอร์โมนทดแทนมาก่อน มีแนวโน้มที่จะพบมะเร็งปากมดลูกชนิด adenocarcinoma มากกว่า ชนิด squamous cell carcinoma⁵⁶ การศึกษาการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก มีจำนวนจำกัด และมีจำนวนผู้ป่วยน้อย ผลการศึกษายังไม่พบผลเสียต่อการตายและการกลับเป็นซ้ำของตัวโรค เช่นเดียวกับมะเร็งชนิดอื่น ๆ^{57,58} (ตารางที่ 5) และ

ตารางที่ 3 การศึกษาการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่หลังได้รับการรักษา

การศึกษา	ปี ค.ศ.	ชนิดการศึกษา	ระยะของ มะเร็ง	การเปรียบ เทียบ	จำนวน ผู้ป่วย (ราย)	ระยะเวลาที่ ติดตาม (เดือน)	การกลับเป็นซ้ำ			การตาย	การเกิดมะเร็ง ชนิดใหม่			หมายเหตุ
							จำนวน (ราย)	อัตรา (ร้อยละ)	อัตรา (ร้อยละ)	จำนวน (ราย)	จำนวน (ราย)	อัตรา (ร้อยละ)	จำนวน (ราย)	
Eeles ³⁹	1991	Retrospective		HRT non HRT	78 295	42				17 147	21.8 49.8	0 3	0 1	การตาย, RR=0.73 (0.44-1.20) PFS, RR=0.90 (0.52-1.54)
Guidozzi ⁴⁶	1999	RCT		ERT no HRT	59 66	90	32 41	54 62		32 41	54 62			
Bebar ⁴⁰	2000	Retrospective		ERT	31	55		9.70		6.5		3.2		
Ursic-Vrsaj ⁴¹	2001	Retrospective	I-III	E+P no HRT	24 48	49	5 15	21 31		4 9	16 19			การตาย, HR=0.90 (0.24-5.08)
Hoskin ¹⁶	2004	Systematic review (1 RCT+2 observational study ^{39,41,46})												สามารถให้ฮอร์โมนทดแทนใน ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ เพื่อรักษา อาการได้
Mascarenhas ⁴⁵	2006	Case-control	I-IV	ever HRT	150	60				51	34			ก่อนวินิจฉัยมะเร็ง: 5-year OS, HR=0.83, (0.65-1.08), serous, HR=0.69 (0.48-0.98) หลังการวินิจฉัยมะเร็ง: 5-year OS, HR=0.57, (0.42-0.78)
Li ⁴⁷	2012	RCT		E+P non HRT	31 44	31.4				28 38	90.30 86.40	0 0	0 0	survival=1108±52 days survival=1086±43 days
Wen ⁴²	2013	Retrospective	I-IV	E+tibolone non HRT	77 77									5-year OS=91%, PFS=76% 5-year OS=92%, PFS=65%
Eeles ⁴⁸	2015	RCT	Any	ERT non HRT	75 75	19.1 ปี	54 68	72 91		53 68	71 91	2 1		
Li ⁴⁹	2015	Systematic review and meta-analysis (2 RCT 4 cohort study ^{39,41,42,45-47})	I-IV	HRT non HRT	419 1029	31.4-60								OS, HR=0.69 (0.61-0.79) (RCT, HR=1.03 (0.58-1.83) Recurrent, RR=0.83 (0.64-1.07)

ตารางที่ 3 (ต่อ)

การศึกษา	ปี	ชนิดการศึกษา	ระยะของมะเร็ง	การเปรียบเทียบ	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ระยะเวลาที่ติดตาม (เดือน)	การกลับเป็นซ้ำ	การตาย	การเกิดมะเร็งชนิดใหม่	หมายเหตุ
					จำนวน (ราย)	อัตรา (ร้อยละ)	จำนวน (ราย)	อัตรา (ร้อยละ)	จำนวน (ราย)	อัตรา (ร้อยละ)
Pergialiotis ⁵⁰	2016	Systematic review and meta-analysis (2 RCT 4 cohort study ^{39,41,42,45-47})	I-IV	HRT non HRT	310 881	31.4-60	55/160 78/191	34.40 40.80	79 432	25.50 49.00
										OS, OR=0.47 (0.28-0.80) DFS, OR=0.71 (0.45-1.14)
Power ⁴³	2016	Retrospective	Non-serous	HRT	94	3.18 ปี	19	20.20	12	12.80
				non HRT	263		94	35.70	72	27.40
										อายุ <55 ปี OS, HR=0.410 (0.19-0.89) DFS, HR=0.354 (0.17-0.74) อายุ >55 ปี OS, HR=0.851 (0.43-1.68) DFS, HR=0.949 (0.50-1.80)
Gershenson ⁴⁴	2017	Retrospective and prospective	II-IV Low-grade serous	Adjuvant HT no adjuvant	70 133	54.9	median PFS=64.9 เดือน (43.5 -86.3)	median	OS=115.7 เดือน	PFS, HR=0.44 (0.31-0.64)
						80.3	median PFS=26.4 เดือน (21.8-31.0)	median	OS=102.7 เดือน	
Saeai ⁵¹	2020	Systematic review and meta-analysis (3 RCT ⁴⁶⁻⁴⁸)		HRT non HRT	165 185	31.4 19.1 ปี	86/134 109/141	64.20 77.30	113 147	64.5 79.5
										OS, HR=0.71 (0.54-0.93) PFS, HR=0.76 (0.57-1.01) QoL MD=13.67 (9.26-18.1) มะเร็งเต้านม, HR=2 (0.19-21.6) TIA, HR=5 (0.24-102.4) CVA, HR=0.67 (0.11-3.88) MI, HR=0.2 (0.01-4.1)

HRT=hormone replacement therapy; RR=relative risk; PFS=progression-free survival; RCT=randomize controlled trial; E=estrogen; ERT=estrogen replacement therapy; E+P=estrogen and progesterone replacement therapy; HR=hazard ratio; OS=overall survival; DFS=disease-free survival; HT=hormone therapy; QoL=quality of life; MD=mean difference; TIA=transient ischemic attack; CVA=cerebrovascular accident, MI=myocardial infarction

ตารางที่ 4 แนวทางการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่หลังได้รับการรักษา

สมาคม	ปี ค.ศ.	คำแนะนำ
The French National Network ⁵²	2019	การให้ฮอร์โมนทดแทนควรหลีกเลี่ยงในมะเร็งรังไข่ชนิด estrogen-dependent เช่น sex-cord, serous, endometrioid และ high-risk serous borderline
SGO ³³	2020	สามารถให้ฮอร์โมนทดแทนด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว แต่ควรหลีกเลี่ยงในชนิด low grade serous และ endometrioid ซึ่งจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน
EMAS-IGCS ³⁴	2020	การให้ฮอร์โมนทดแทน ทั้งแบบ systemic และ topical ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด non-serous และ germ cell tumor ไม่พบผลเสียและไม่ลดอัตราการมีชีวิตและอัตราการปลอดโรค การเลือกใช้ชนิดของฮอร์โมน ทั้งฮอร์โมนเอสโตรเจนหรือฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน จะพิจารณาจากประวัติการผ่าตัดมดลูกมาก่อนหรือไม่ ระยะเวลาในการให้ฮอร์โมนขึ้นกับอายุของผู้ป่วย และควรหลีกเลี่ยงการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ชนิด serous และ granulosa cell
IGCS-ESGO ¹⁸	2021	การให้ฮอร์โมนทดแทนมีแนวโน้มการเพิ่มอัตราการรอดชีพและอัตราการปลอดโรค และไม่เพิ่มผลเสียให้กับผู้ป่วย - High-grade serous: ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่สามารถสรุปผลได้ - Low-grade serous: เพิ่มอัตราการรอดชีพและอัตราการปลอดโรคในกลุ่มที่ได้รับยาต้านฮอร์โมน ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ - Non-serous: ไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดชีพและอัตราการปลอดโรคในผู้ป่วยที่ได้รับฮอร์โมนทดแทน - Clear cell และ mucinous: ไม่พบประโยชน์จากการใช้ยากด aromatase inhibitors ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจให้ฮอร์โมนทดแทนได้ แต่ชนิด clear cell สัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันซึ่งเป็นหนึ่งในข้อห้ามของการให้ฮอร์โมนทดแทน - Germ cell tumor: สามารถให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ - Sex cord tumor: ควรหลีกเลี่ยงการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยกลุ่มนี้และเลือกใช้ยากด aromatase inhibitors ในการรักษาภาวะขาดฮอร์โมนแทน (ไม่มีข้อมูลทางคลินิก)
Best practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology ⁴	2022	- Low-grade serous: ไม่แนะนำให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และใช้ยากด aromatase inhibitors เพื่อรักษาภาวะขาดฮอร์โมนแทน - Endometrioid: ระวังการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มีระยะที่ 3-4 ซึ่งมีโอกาสที่มีการคงเหลือของเซลล์มะเร็งสูง - Mucinous และ clear cell: ไม่พบประโยชน์จากการให้ยาต้านฮอร์โมน เช่น aromatase inhibitors ดังนั้นอาจให้ฮอร์โมนทดแทนได้ในผู้ป่วย ที่มีการขาดฮอร์โมน - Sex cord tumor: ไม่แนะนำให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ - Germ cell tumor: ควรผ่าตัดแบบอนุรักษ์และสามารถให้ฮอร์โมนทดแทนได้เมื่อจำเป็น

SGO=society of gynecologic oncology; EMAS=european menopause and andropause society; IGCS=international gynecologic cancer society; ESGO=european society of gynecological oncology

จากแนวทางการให้ฮอร์โมนทดแทนของสมาคมต่าง ๆ^{4,18,33,34} (ตารางที่ 6) การให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำต่ำ จะพบประโยชน์มากกว่าผลเสียจากการได้รับฮอร์โมนทดแทน^{4,18,33} และการเลือกใช้ชนิดฮอร์โมนจะขึ้นอยู่กับประวัติการตัดมดลูก ความเสี่ยงและการเฝ้าระวังในการเกิดมะเร็งเต้านม³⁴

มะเร็งปากช่องคลอด

มะเร็งปากช่องคลอด จัดเป็นมะเร็งกลุ่ม non estrogen-dependent พบร้อยละ 4 ของมะเร็งนรีเวช ผู้ป่วยจะอยู่ในวัยหมดประจำเดือน และพบชนิด squamous cell carcinoma เป็นส่วนใหญ่ ส่วนชนิด adenocarcinoma พบเพียงร้อยละ 5 ของมะเร็งปากช่องคลอด ซึ่งมักพบที่ต่อม Bartholin gland⁵⁹ เนื่องจากพบอุบัติการณ์น้อยและผู้ป่วย

อยู่ในวัยหมดประจำเดือนจึงไม่พบการศึกษาการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยมะเร็งปากช่องคลอดจะมีแนวทางเช่นเดียวกับมะเร็งปากมดลูก³⁴

มะเร็งช่องคลอด

มะเร็งที่พบในช่องคลอดส่วนใหญ่จะเป็นมะเร็งที่แพร่กระจายมาจากอวัยวะอื่น เช่น ปากมดลูก ปากช่องคลอด รังไข่ มดลูก เต้านมหรือมะเร็งต่อมน้ำเหลือง มีเพียงร้อยละ 10 ที่เป็นมะเร็งตั้งต้นจากช่องคลอด หรือคิดเป็นร้อยละ 1-2 ของมะเร็งรังไข่ มะเร็งช่องคลอดจัดเป็นมะเร็งกลุ่ม non estrogen-dependent พบชนิด adenocarcinoma ร้อยละ 8-10⁶⁰ โดยชนิด clear cell จะสัมพันธ์กับผู้ป่วยขณะอยู่ในครรภ์มารดาที่ได้รับ diethylstilbestrol ก่อนอายุครรภ์ 16 สัปดาห์⁶⁰⁻⁶² และชนิด rhabdomyosarcomas ที่มักพบในวัยเด็กและวัยรุ่น พบร้อยละ 4-6 ของมะเร็งที่พบในผู้ป่วยในวัยเด็กและวัยรุ่น⁶⁰ เนื่องจากอุบัติการณ์การเกิดโรคน้อยและมัก

พบในกลุ่มวัยหมดประจำเดือนเช่นเดียวกับมะเร็งปากช่องคลอด จึงไม่พบการศึกษาการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยมะเร็งช่องคลอดจะมีแนวทางเช่นเดียวกับมะเร็งปากมดลูก³⁴

สรุป

การพิจารณาการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยก่อนวัยหมดประจำเดือนที่เป็นมะเร็งรังไข่ที่ได้รับการรักษาทั้งจากการผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัดและการฉายแสง จะต้องพิจารณาจากความรุนแรงของอาการและอวัยวะที่กระทบจากการขาดฮอร์โมน ระยะของโรคและผลจากการรักษา เพื่อประเมินการพยากรณ์ของโรค ชนิดของมะเร็งว่าเป็น estrogen-dependent หรือไม่ และผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำจากการได้รับฮอร์โมนทดแทน และสถานะของผู้ป่วยที่เป็นข้อห้ามของการให้ยาฮอร์โมนทดแทน โดยมีสรุปของแนวทางการให้ฮอร์โมน (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 5 การศึกษาการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกหลังได้รับการรักษา

การศึกษา	ปี ค.ศ.	ชนิดการศึกษา	ระยะของมะเร็ง	การเปรียบเทียบ	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ระยะเวลาที่ติดตาม (เดือน)	อัตราการกลับเป็นซ้ำ (ร้อยละ)	อัตราการปลอดโรค (ร้อยละ)	อัตราการรอดชีพ (ร้อยละ)
Ploch ⁵⁷	1987	RCT	I-II	HRT	40	60	20		80
				no HRT	40		32		65
				non-HRT	40				
Richardson ⁵⁸	2021	Retrospective	IB-IIB	HRT	20			90	95
				no HRT	13			68	73
				ovarian preserve	25			81	95

RCT=randomize controlled trial; HRT=hormone replacement therapy

ตารางที่ 6 แนวทางการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกหลังได้รับการรักษา

Guideline	Year	Recommendations
SGO ³³	2020	สามารถให้ฮอร์โมนทดแทนได้อย่างปลอดภัย
EMAS-IGCS ³⁴	2020	ไม่มีข้อห้ามในการให้ฮอร์โมนทดแทน และการเลือกใช้ชนิดของฮอร์โมนทดแทน ชนิดฮอร์โมนเอสโตรเจนหรือฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนขึ้นกับประวัติการผ่าตัดมดลูกมาก่อนหรือไม่
IGCS-ESGO ¹⁸	2021	มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งชนิด non estrogen-dependent สามารถให้ฮอร์โมนทดแทนได้และไม่พบผลเสียทั้งในชนิด adenocarcinomas และ squamous cell carcinoma
Best practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology ⁴	2022	แนะนำให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยก่อนหมดประจำเดือน เพื่อรักษาอาการของภาวะขาดฮอร์โมนและการคงสภาพของมวลกระดูก

SGO=society of gynecologic oncology; EMAS=european menopause and andropause society; IGCS=international gynecologic cancer society; ESGO=european society of gynecological oncology

ตารางที่ 7 สรุปแนวทางให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยมะเร็งมดลูก รังไข่และปากมดลูกหลังได้รับการรักษา

สมาคม	ปี ค.ศ.	มะเร็งมดลูก	มะเร็งรังไข่					มะเร็งปากมดลูก
			LG-serous	HG-serous	Non serous	Sex cord	Germ	
ACOG ³⁰	2001	ควรพิจารณาในผู้ป่วยแต่ละราย	-	-	-	-	-	-
France ³¹	2011	ผู้ป่วยที่มีอายุ <50 ปี ไม่มีข้อห้ามในการให้ฮอร์โมนทดแทน ผู้ป่วยที่มีอายุ >50 ปี มีข้อห้ามและข้อบ่งชี้เหมือนกับผู้หญิงทั่วไป	-	-	-	-	-	-
JSGO ³²	2016	ควรให้อย่างระมัดระวัง	-	-	-	-	-	-
The French National Network ⁵²	2019	-	ควรระวัง	ควรระวัง	ควรระวัง (endometrioid)	ควรระวัง	-	-
SGO ³³	2020	ให้ในระยะที่ 1-2	ไม่แนะนำ				-	ควรให้
EMAS-IGCS ³⁴	2020	ควรพิจารณาให้ในระยะที่ 1-2 และ low-grade ส่วนมะเร็งมดลูกชนิด sarcoma ควรตรวจหา hormone receptor ก่อน	ควรระวัง	ควรระวัง	ไม่พบผลเสีย	ควรระวัง	ไม่พบผลเสีย	ไม่มีข้อห้าม
IGCS-ESGO ¹⁸	2021	ไม่เพิ่มการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยระยะที่ 1-2 ยกเว้นผู้ป่วย Black American	ควรหลีกเลี่ยง	ไม่ข้อมูล	ไม่พบผลเสีย	ไม่แนะนำ	ถ้าจำเป็น	สามารถให้ได้
NCCN ³⁵	2022	สามารถให้ได้ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำของการกลับเป็นซ้ำ	-	-	-	-	-	-
Best practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology ⁴	2022	ไม่เพิ่มการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยระยะที่ 1-2 ยกเว้นผู้ป่วย Black American	ไม่แนะนำ	-	ควรระวัง (endometrioid)	ห้ามให้	ถ้าจำเป็น	แนะนำให้

LG-serous=low-grade serous; HG-serous=high-grade serous; ACOG=american college of obstetricians and gynecologists; JSGO=japan society of gynecologic oncology; SGO=society of gynecologic oncology; EMAS=european menopause and andropause society; IGCS=international gynecologic cancer society; ESGO=european society of gynecological oncology; NCCN=national comprehensive cancer network

เอกสารอ้างอิง

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020 [homepage on the Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2022 [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Rojanamatin J, Ukranun W, Supaattagorn P, Chiawiriyabunya I, Wongsena M, Chaiwerawattana A, et al. Cancer in Thailand Vol.X, 2016-2018. Bangkok: National Cancer Institute; 2021.
3. Szabo RA, Marino JL, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer. Climacteric 2019;22:572-8.
4. Brennan A, Hickey M. The use of menopausal hormone therapy after cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2022;81:22-30.
5. Garg N, Behbehani S, Kosiorek H, Wasson M. Hormone replacement therapy prescription after premature surgical menopause. J Minim Invasive Gynecol 2020;27:1618-23.
6. Lee SR, Cho MK, Cho YJ, Chun S, Hong SH, Hwang KR, et al. The 2020 menopausal hormone therapy guidelines. J Menopausal Med 2020;26:69-98.
7. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice

- guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3975-4011.
8. Col NF FK, Ewan-Whyte C, Miller H. In the clinic. Menopause. *Ann Intern Med* 2009;7:ITC4-1-15.
9. Pillay OC, Manyonda I. The surgical menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022;81:111-8.
10. Lumsden MA. The NICE Guideline - Menopause: diagnosis and management. *Climacteric* 2016;19:426-9.
11. The Australasian Menopause Society. Surgical menopause 2018 Available from: <https://www.menopause.org.au/hp/information-sheets/surgical-menopause>.
12. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:Cd004143.
13. Hua H, Zhang H, Kong Q, Jiang Y. Mechanisms for estrogen receptor expression in human cancer. *Exp Hematol Oncol* 2018;7:24.
14. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone replacement therapy in cancer survivors - review of the literature. *Pathol Oncol Res* 2020;26:63-78.
15. Diep CH, Daniel AR, Mauro LJ, Knutson TP, Lange CA. Progesterone action in breast, uterine, and ovarian cancers. *J Mol Endocrinol* 2015;54:R31-53.
16. Hopkins ML, Fung MF, Le T, Shorr R. Ovarian cancer patients and hormone replacement therapy: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2004;92:827-32.
17. Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas* 2010;65:190-7.
18. Brennan A, Brennan D, Rees M, Hickey M. Management of menopausal symptoms and ovarian function preservation in women with gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:352-9.
19. Saeai N, Sriplung H, Pichatechaiyoot A, Bilheem S. Trends in incidence of uterine cancer in Songkhla, Southern Thailand. *J Gynecol Oncol* 2019;30:e22.
20. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986;67:326-30.
21. Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;36:189-91.
22. Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, Roth PD, Gillotte DL, Berman ML. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1195-200.
23. Suriano KA, McHale M, McLaren CE, Li KT, Re A, DiSaia PJ. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol* 2001;97:555-60.
24. Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, Sever A. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:805-8.
25. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2006;24:587-92.
26. Cho HW, Ouh YT, Lee JK, Hong JH. Effects of hormone therapy on recurrence in endometrial cancer survivors: A nationwide study using the Korean health insurance review and assessment service database. *J Gynecol Oncol* 2019;30:e51.
27. Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2014;50:1628-37.
28. Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:Cd008830.
29. Londero AP, Parisi N, Tassi A, Bertozzi S, Cagnacci A. Hormone replacement therapy in endometrial cancer survivors: A meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10.
30. ACOG committee opinion: Tamoxifen and endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73:77-9.
31. Querleu D, Planchamp F, Narducci F, Morice P, Joly F, Genestie C, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with endometrial cancer in France: recommendations of the institut national du cancer and the société française d'oncologie gynécologique. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:945-50.
32. Ebina Y, Katabuchi H, Mikami M, Nagase S, Yaegashi N, Udagawa Y, et al. Japan society of gynecologic oncology guidelines 2013 for the treatment of uterine body neoplasms. *Int J Clin Oncol* 2016;21:419-34.
33. Sinno AK, Pinkerton J, Febbraro T, Jones N, Khanna N, Temkin S, et al. Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement: This practice statement has been endorsed by The North American Menopause Society. *Gynecol Oncol* 2020;157:303-6.
34. Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool R, Plotti F, Simoncini T, et al. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas* 2020;134:56-61.
35. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Uterine neoplasm [homepage on Internet]. 2022 [cited 2022 May 26]. Available from: [NCCN.org](https://www.nccn.org).
36. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143:59-78.
37. Zamani N, Rezaei Poor M, Ghasemian Dizajmehr S, Alizadeh S, Modares Gilani M. Fertility sparing surgery

- in malignant ovarian Germ cell tumor (MOGCT): 15 years experiences. *BMC Womens Health* 2021;21:282.
38. Liu Y, Ma L, Yang X, Bie J, Li D, Sun C, et al. Menopausal hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:801.
 39. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, Fryatt I, A'Hern RP, Shepherd JH, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *BMJ* 1991;302:259-62.
 40. Bebar S, Ursic-Vrscaj M. Hormone replacement therapy after epithelial ovarian cancer treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:192-6.
 41. Ursic-Vrsaj M, Md P, Bebar S, Zakelj M, Primic Md P. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause* 2001;8:70-5.
 42. Wen Y, Huang H, Huang H, Wu M, Shen K, Pan L. The safety of postoperative hormone replacement therapy in epithelial ovarian cancer patients in China. *Climacteric* 2013;16:673-81.
 43. Power L, Lefas G, Lambert P, Kim D, Evaniuk D, Lotocki R, et al. Hormone Use After Nonserous Epithelial Ovarian Cancer: Overall and Disease-Free Survival. *Obstet Gynecol* 2016;127:837-47.
 44. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *J Clin Oncol* 2017;35:1103-11.
 45. Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, Bergfeldt K, Riman T, Persson I, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer* 2006;119:2907-15.
 46. Guidozi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 1999;86:1013-8.
 47. Li L, Pan Z, Gao K, Zhang W, Luo Y, Yao Z, et al. Impact of post-operative hormone replacement therapy on life quality and prognosis in patients with ovarian malignancy. *Oncol Lett* 2012;3:244-9.
 48. Eeles RA, Morden JP, Gore M, Mansi J, Glees J, Wenczl M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the aht randomized trial. *J Clin Oncol* 2015;33:4138-44.
 49. Li D, Ding C-Y, Qiu L-H. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015;139:355-62.
 50. Pergialiotis V, Pitsouni E, Prodromidou A, Fountzas M, Perrea DN, Vlachos GD. Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2016;23:335-42.
 51. Saeai N, Peeyananjarassri K, Liabsuetrakul T, Buhachat R, Myriokefalitaki E. Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD012559.
 52. Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, Planchamp F, Salleret L, Pomel C, et al. Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumors: Guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancer. *Bull Cancer* 2018;105:299-314.
 53. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143:22-36.
 54. Sriplung H, Singkham P, Iamsirithaworn S, Jiraphongsa C, Bilheem S. Success of a cervical cancer screening program: trends in incidence in songkhla, southern Thailand, 1989-2010, and prediction of future incidences to 2030. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:10003-8.
 55. Bodner K, Laubichler P, Kimberger O, Czerwenka K, Zeillinger R, Bodner-Adler B. Oestrogen and progesterone receptor expression in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix and correlation with various clinicopathological parameters. *Anticancer Res* 2010;30:1341-5.
 56. Vargiu V, Amar ID, Rosati A, Dinoi G, Turco LC, Capozzi VA, et al. Hormone replacement therapy and cervical cancer: a systematic review of the literature. *Climacteric* 2021;24:120-7.
 57. Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987;26:169-77.
 58. Richardson A, Watson L, Persic M, Phillips A. Safety of hormone replacement therapy in women with a history of cervical adenocarcinoma. *Post reproductive health* 2021;27:167-73.
 59. Olawaiye AB, Cuello MA, Rogers LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155:7-18.
 60. Adams TS, Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vagina: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155:19-27.
 61. Laitman CJ. DES exposure and the aging woman: mothers and daughters. *Current women's health reports* 2002;2:390-3.
 62. Harris RM, Waring RH. Diethylstilboestrol--a long-term legacy. *Maturitas* 2012;72:108-12.