

แนวทางการดูแลรักษา ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุช่องปากด้วยรังสีรักษา

จันจิรา เพชรสุขศิริ,
พทย์ฯ ด้านกัลยาศาสตร์,
สุพรรณบุรี

วุฒิสรี วีรสาร,
กัลยาศาสตร์, เทพมงคล,
อชิรญา เตชะธิตติ,

เยาวลักษณ์ ชาญศิลป์,
นันทกานต์ อภิวิโรตม์,
วิศรา รงค์ทอง

จิราพร เสดกรณกุล,
นันทน์ สุนทรพงศ์,

สาขาวิชา รังสีรักษา และเวชศาสตร์นิวเคลียร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
2 ถนนวิภาวดี แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

บทนำ

จากสถิติของสถานวิทยามะเร็งศิริราช พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุช่องปากเพิ่มมากขึ้นในช่วงระยะเวลา 10 ปีที่ผ่านมาโดยพบว่ามีผู้ป่วยใหม่ประมาณ 164 รายในปีพ.ศ. 2557 (คิดเป็น 2.4% ของผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั้งหมดของโรงพยาบาลศิริราช) เปรียบเทียบกับปีพ.ศ. 2547 ที่มีผู้ป่วยเพียง 91 ราย¹ ทั้งนี้สาขาวิชา รังสีรักษา และเวชศาสตร์นิวเคลียร์ศิริราชพยาบาลได้เริ่มมีการจัดทำแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุช่องปากด้วยรังสีรักษาเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2547 และได้มีการนำมาใช้อย่างต่อเนื่องในทางปฏิบัติและมีการเก็บข้อมูลย้อนหลังทั้งในด้านผลการรักษาและผลข้างเคียงจากการรักษาผู้ป่วยเยื่อบุช่องปากที่ได้รับการรักษาตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2548- เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2551² แต่เนื่องจากในช่วงระยะเวลา 5 ปีที่ผ่านมาได้มีข้อมูลทางวิชาการจากการศึกษาในต่างประเทศที่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งการจัดระยะโรคตาม FIGO staging system 2009³ และแนวทางในการรักษาทั้งการรักษาด้วยรังสีรักษาโดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง (intermediate risk)⁴ และการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk)⁵⁻⁸ ทางสาขาวิชา รังสีรักษา และเวชศาสตร์นิวเคลียร์ศิริราชจึงได้จัดทำแนวทางการรักษาผู้ป่วยเยื่อบุช่องปากด้วยรังสีรักษาฉบับปรับปรุง (พ.ศ. 2557) เพื่อปรับเปลี่ยนการรักษาให้เหมาะสมและเป็นไปในทิศทางเดียวกัน รวมถึงสร้างความเข้าใจให้ตรงกันระหว่างสหสาขาวิชาชีพตามข้อมูลทางวิชาการที่มีการเปลี่ยนแปลง อนึ่งบทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการด้านแนวทางการรักษามะเร็งเยื่อบุช่องปากด้วยรังสีรักษาไปในวงกว้างระดับวิชาชีพเพื่อให้เกิดประโยชน์ที่จะสามารถนำไปใช้ได้ทางปฏิบัติได้อย่างเหมาะสมต่อไป

แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุช่องปาก

ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจการวินิจฉัยโรคและยืนยันผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาว่าเป็นมะเร็งของเยื่อบุช่องปากจะได้รับการประเมินถึงความเป็นไปได้ของการผ่าตัด (surgical staging) ด้วยการตรวจภายในจากกล้องส่องตรวจเยื่อบุช่องปากและแพทย์รังสีรักษาใน tumor clinic รวมถึงการประเมินความเสี่ยงของการระงับความรู้สึก โดยจะแบ่งผู้ป่วยเป็น 6 กลุ่ม ตามแนวทางปฏิบัติในคลินิกดังนี้ คือ

1. ผู้ป่วยที่มีโรคอยู่ในระยะที่ยังสามารถผ่าตัดได้ (operable disease)
2. ผู้ป่วยที่มีโรคอยู่ในระยะลุกลามและไม่สามารถผ่าตัดได้ (locally advanced and inoperable disease)
3. ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัด (medical inoperable disease)
4. ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดไม่ครบถ้วน (incomplete surgical staging)

5. ผู้ป่วยที่มีอาการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังจากที่ได้รับการรักษาไปแล้ว (recurrent disease)
6. ผู้ป่วยที่มีโรคแพร่กระจายไปที่อื่นๆ ในร่างกาย (distant metastatic disease)

1. ผู้ป่วยที่มีโรคลุกลามในระยะที่ยังสามารถผ่าตัดได้ (Operable disease)

ผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัด surgical staging (hysterec-tomy, bilateral salpingo-oophorectomy- BSO, lymph node sampling or dissection- LND, peritoneal washing) โดยภายหลังจากการผ่าตัดผู้ป่วยจะได้รับการกำหนดระยะโรคโดยอาศัยการตรวจพบและผลการตรวจทางพยาธิวิทยา เป็น surgical staging ตาม FIGO 2009 (APPENDIX 1)^{3,9} และผู้ป่วยจะได้รับการประเมินจากสูติรีแพทย์ และแพทย์รังสีรักษาใน tumor clinic เพื่อพิจารณาการรักษาเสริม (adjuvant treatment) ด้วยการฉายรังสี และ/ หรือ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนต่อไป โดยมีแนวทางในการพิจารณาเพื่อให้เกิดการรักษาเสริมโดยแบ่งตาม risk groups¹⁰ (ตารางที่ 1)

1.1 ผู้ป่วยที่อยู่ใน low risk group

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ไม่ต้องการการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดเนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการกระจายโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองในช่องเชิงกรานน้อยกว่า 5% และมีโอกาสเกิดการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ที่บริเวณช่องคลอดได้น้อยกว่า 3% แม้ว่าจะไม่ได้รับการรักษาเสริมด้วยรังสีรักษา¹¹⁻¹⁴ ดังนั้นมักจะไม่มีคามจำเป็นที่ต้องให้การรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัด surgical staging ที่ครบถ้วนและเหมาะสมแล้ว

1.2 ผู้ป่วยที่อยู่ใน intermediate risk group

ได้มีการศึกษาในต่างประเทศที่ยืนยันการให้ adjuvant radiation therapy ตามหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงแบบ intermediate to high risk โดยพบว่าทำให้ adjuvant radiation therapy (pelvic radiation therapy- PRT และ/หรือ vaginal brachytherapy- VBT) นั้นสามารถเพิ่มผลการควบคุมโรคเฉพาะที่ในช่องเชิงกรานแม้ว่าจะไม่พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{2,4,10,15-18} (ตารางที่ 2)

APPENDIX 1: FIGO 2009 staging system เปรียบเทียบกับ FIGO 1988^{3,9}

Surgical-Pathologic Findings	FIGO 1988	FIGO 2009
Tumor limited to endometrium	IA	IA
Tumor invades less than one half of the myometrium	IB	
Tumor invades one half or more than of the myometrium	IC	IB
Endocervical glandular involvement only	IIA	-
Cervical stromal invasion	IIB	II
Cancer cells in ascites or peritoneal washings	IIIA	-
Tumor involves serosa and/or adnexa	IIIA	IIIA
Vaginal involvement (direct extension or metastasis)	IIIB	IIIB
Parametrial involvement	-	
Metastasis to pelvic lymph nodes		IIIC1
Metastasis to para-aortic lymph nodes	IIIC	IIIC2
Tumor invades bladder mucosa and/or bowel mucosa	IVA	IVA
Distant metastasis	IVB	IVB

ตารางที่ 1: การจัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามความเสี่ยง (risk groups)¹⁰

FIGO Stage		Endometrioid carcinoma			UPSC* CCC**
1988	2009	Grade I	Grade II	Grade III	
IA		Low risk	Low risk	Low - intermediate	High
IB	IA	Low risk	Low -intermediate	High-intermediate	High
IC	IB	High-intermediate	High-intermediate	High	High
IIA, MI < 50%		Low -intermediate	Low -intermediate	High-intermediate	High
IIA, MI > 50%		High-intermediate	High-intermediate	High	High
IIB	II	High	High	High	High
IIIA	IIIA	High	High	High	High
IIIB	IIIB	High	High	High	High
IIIC	IIIC1	High	High	High	High
	IIIC2	High	High	High	High
IV		High	High	High	High

MI: myometrial invasion *UPSC: uterine papillary serous carcinoma **CCC: clear cell carcinoma

สำหรับวิธีการให้ adjuvant radiation therapy นั้น ได้มีการศึกษา (PORTEC-2) เปรียบเทียบถึงวิธีการของการรักษา พบว่าการให้ adjuvant VBT นั้นได้ผลการรักษาที่เทียบเคียงได้กับการให้ adjuvant PRT ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงอยู่ในกลุ่ม intermediate risk (stage IB, G 3 ที่อายุ > 60 ปี, stage IC, G1-2 ที่อายุ > 60 ปี และ stage IIA, G1-2 และมี myometrial invasion ไม่เกินครึ่งหนึ่งของความหนาของ myometrium) โดยการให้ VBT alone มีการเกิดกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มที่ได้รับ PRT (5.1% VBT vs 2.1% PRT, $p=0.17$) รวมถึงไม่มีความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วย (84.8% VBT vs 79.6% PRT, $p=0.57$) ทั้งนี้กลุ่มที่ได้รับ VBT มีอัตราการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารส่วนล่างในระยะเฉียบพลันที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ PRT (12.6% VBT vs 53.8% PRT)⁴ ดังนั้นจึงสามารถพิจารณาให้ VBT alone ได้ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว

ผลการศึกษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ในโรงพยาบาลศิริราช พบว่ามีอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ช่องเชิงกราน 2% และที่

vaginal stump 3.8% ภายหลังการรักษาเสริมทั้ง PRT และ VBT ตามหลังการผ่าตัด surgical staging ซึ่งสามารถเทียบเคียงได้กับผลการรักษาของการศึกษา PORTEC - 2 และเนื่องจากพบว่า 1.2% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย PRT และ VBT มีผลข้างเคียงในระยะยาวต่อระบบทางเดินอาหารชั้นรุนแรงจนเสียชีวิต² จึงทำให้มีการปรับแนวทางการรักษาผู้ป่วยในกลุ่ม intermediate risk เป็น VBT alone ดังในตารางที่ 3 ซึ่งสาขารังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาลมีแผนการเก็บข้อมูลและทบทวนผลการรักษาด้วย VBT alone ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไปในอนาคต

ทั้งนี้อาจจะยังพิจารณาให้ PRT ร่วมด้วยได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำที่ช่องเชิงกรานได้แก่ ผู้ป่วยที่มี adverse risk features¹⁹ ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี²⁰, พบมี lymphovascular invasion^{21,22}, primary tumor size > 2 ซม.²³, มี lower uterine segment involvement²⁴ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2: แสดงข้อมูลการรักษาด้วยรังสีรักษาตามหลังการผ่าตัดในผู้ป่วย intermediate risk group (according to FIGO 1988)

Author	Follow up (months)	Inclusion criteria (stage, grade, etc.)	TAH & BSO	5 yr LRR		5 yr OS	
				PRT	Observe	PRT	Observe
Adjuvant pelvic RT +/- vaginal brachytherapy							
Aalders ¹⁰ Norwegian	120	- clinical stage I	No LND	1.9%	6.9%	90%	92%
				all receive VBT		all receive VBT	
Keys ¹⁵ GOG 99	68	- IB, IC, IIA, IIB	LND	2%	7%	92%	86%
Creutzberg ¹⁶ PORTEC-1	52	- IB (G2-3) - IC (G1-2)	No LND	4.2%	13.7%	81%	85%
Blake ¹⁷ ASTEC/ EN5	58	- IA,IB (G3) - IC - IIA, IIB	No LND	3.20%	6.10%	84%	84%
				receive VBT 53%		receive VBT 53%	
Sorbe ¹⁸	62	-I (G3, deep MI, or DNA aneuploidy)	No LND	1.5%	5%	89%	90%
				all receive VBT		all receive VBT	
Setakornnukul ² (Siriraj data)	62.8	- IB G3, IC G1-2	70% LND	3.5%	-	90.8%	-
				receive VBT 93%		receive VBT 93%	
Adjuvant brachytherapy							
		- IB (G3 & อายุ > 60 ปี)		PRT	VBT	PRT	VBT
Nout ⁴ PORTEC 2	45	- IC(G1-2 &อายุ> 60 ปี) - IIA (G1-2 & ≤ half MI)	No LND	2.1%	5.1%	79.6%	84.8%
LRR: locoregional recurrence rate		OS: overall survival	G: grade				
LND: lymph node dissection		MI: myometrial invasion					
PRT: pelvic radiation therapy		VBT: vaginal brachytherapy					

LRR: locoregional recurrence rate OS: overall survival G: grade
LND: lymph node dissection MI: myometrial invasion
PRT: pelvic radiation therapy VBT: vaginal brachytherapy

1.3 ผู้ป่วยที่อยู่ high risk group

จากการศึกษาในต่างประเทศที่เปรียบเทียบระหว่างการให้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหรือการให้รังสีรักษา พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดได้ประโยชน์ในการเพิ่ม PFS (progression free survival) และ OS (overall survival) ได้ดีกว่าการให้การรักษาเสริมด้วยรังสีรักษา^{7,25,26} (ตารางที่ 4) แต่อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าถ้าให้รังสีรักษา ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดน่าจะเพิ่มผลการควบคุมโรคได้ดีกว่าการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวทั้งในด้าน PFS และ OS^{5,6,8,27} (ตารางที่ 5) ทั้งนี้ยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนในการให้ การรักษาเสริมในผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากมีความหลากหลาย ในลักษณะของผู้ป่วย, ระยะของโรคและgrading ของตัวโรค

ทำให้การรักษาในปัจจุบันยังมีความแตกต่างกันในแนวทาง ของการให้การรักษาเสริมตามหลังการผ่าตัด ซึ่งในปัจจุบัน ยังมีการศึกษาที่กำลังดำเนินการเพื่อศึกษาถึงแนวทางที่ เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยในกลุ่ม high risk ที่ยังต้องรอ ผลการศึกษาต่อไป (PORTEC-3, GOG-249, GOG-258)

ทั้งนี้ ข้อมูลจากผู้ป่วยในกลุ่ม high risk เฉพาะรายที่มารับการรักษาด้วยรังสีที่สาขารังสีรักษา รพ.ศิริราช (จำนวน 69 ราย) พบว่ามีอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่และอัตราการกระจายของโรคไปที่ส่วนอื่นๆ ของร่างกาย (distant metastases) ได้สูงถึงประมาณ 9.5% และ 25.4%² ตามลำดับ ดังนั้นแนวทางในการรักษาในปัจจุบันจึงมีแนวโน้ม เป็นการรักษาร่วมกันระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดและรังสี

ตารางที่ 3: แนวทางการให้การรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัด surgical staging

FIGO Stage		Endometrioid carcinoma			UPSC
1988	2009	Grade I	Grade II	Grade III	CCC
IA	IA	-	- *	VBt**	Chemotherapy +/- TDT
IB	IA	-	VBt**	VBt**	Chemotherapy +/- TDT
IC	IB	VBt**	VBt**	VBt + PRT +/- Chemotherapy	Chemotherapy +/- TDT
IIA, MI < 50%	-	-	-	-	Chemotherapy +/- TDT
IIA, MI > 50%	-	-	-	-	Chemotherapy +/- TDT
IIB	II	VBt + PRT	VBt + PRT	VBt + PRT +/- Chemotherapy	Chemotherapy +/- TDT
IIIA	IIIA	Chemotherapy *** + PRT & VBt	Chemotherapy *** + PRT & VBt	Chemotherapy *** + PRT & VBt	Chemotherapy +/- TDT
IIIB	IIIB	Chemotherapy *** + PRT & VBt	Chemotherapy *** + PRT & VBt	Chemotherapy *** + PRT & VBt	Chemotherapy +/- TDT
IIIC	IIIC1	Chemotherapy *** +/- PRT & VBt	Chemotherapy *** +/- PRT & VBt	Chemotherapy *** +/- PRT & VBt	Chemotherapy +/- TDT
	IIIC2	Chemotherapy #	Chemotherapy #	Chemotherapy #	Chemotherapy +/- TDT
IVA	IVA	Palliative chemo +/-RT	Palliative chemo +/-RT	Palliative chemo +/-RT	Palliative chemo +/-RT
IVB	IVB	Palliative chemo +/-RT	Palliative chemo +/-RT	Palliative chemo +/-RT	Palliative chemo +/-RT

- * จะพิจารณาใส่แร่รังสีในกรณีที่เป็น stage IA Grade II ที่มี myometrial invasion

- ** ทั้งนี้จะพิจารณาให้ PRT ร่วมด้วยได้ในกรณีที่ incomplete surgical staging และผู้ป่วยได้รับการประเมินแล้วว่าไม่มีรอยโรคที่สามารถเห็นได้จากภาพทางรังสีวินิจฉัยและผู้ป่วยไม่ได้รับการผ่าตัด complete staging เพิ่มเติม

*** ในกรณีที่ เป็น stage IIIA- IIIC1 ได้มีข้อตกลงกันในกลุ่มแพทย์รังสีรักษาว่าจะพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยรังสีรักษา ทั้งนี้ไม่มีข้อมูลทางวิชาการในระดับ Phase III randomized control trial เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น stage III ถึงความจำเป็นในการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด แต่ทั้งนี้มีการศึกษาย้อนหลังที่พบว่า การให้รังสีรักษาร่วมด้วยจะมีโอกาสเพื่อผลการควบคุมโรคในช่องเชิงกรานได้ดีกว่าการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว 29-31

พิจารณาฉายรังสีเพื่อเป็น salvage therapy

- UPSC: uterine papillary serous carcinoma และ CCC: clear cell carcinoma จะพิจารณาให้รังสีรักษาเป็นแบบ tumor directed radiation therapy (TDT) ตามความเหมาะสม

- PRT : pelvic radiation therapy VBt: vaginal brachytherapy MI : myometrial invasion

ตารางที่ 4: การเปรียบเทียบระหว่างการให้ adjuvant chemotherapy กับ adjuvant radiation therapy ในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk group) (according to FIGO 1988)

Author	Inclusion	TAH-BSO	Study	5yr PFS		5 yr OS		LRR		DM	
GOG 122 Randall 2006 ²⁵	- III-IV	Pelvic & PAN sampling (residual tumor <2 cm)	- Random WAI vs AP	WAI 38%	AP 50%	WAI 42%	AP 54%	WAI 13%	AP 18%	WAI 22%	AP 18%
Italian R Maggi 2006 ²⁶	- IC G3 - IIa-b, G3, ≥ ½MI - III	Pelvic & PAN sampling	-PRT vs CAP	PRT 63%	CAP 63%	PRT 69%	CAP 66%	PRT 7%	CAP 11%	PRT 21%	CAP 16%
JGOG 2033 Susumu 20087	- IC-IIIC, ≥ ½MI	Pelvic +/- PAN LND	-PRT vs CAP	PRT 84%	CAP 82%	PRT 85%	CAP 87%	PRT 6.7%	CAP 7.3%	PRT 13.5%	CAP 16.1%

AP: doxorubicin/cisplatin, CAP: cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin, MI: myometrial invasion

LRR: locoregional recurrence, DM: distant metastases, OS: overall survival, PFS: progression free survival

WAI: whole abdomen irradiation, PRT: pelvic radiation therapy, LND: lymphadenectomy,

TAH-BSO: Total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo- oophorectomy

รักษา ซึ่งจะพิจารณาตามระยะของโรคและ grading โดยมีแนวทางดังตารางที่ 3

ในกรณีที่ลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น clear cell carcinoma หรือ uterine papillary serous carcinoma จะจัดเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง และจะพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลักภายหลังการผ่าตัดและพิจารณาให้การรักษเสริมด้วยรังสีรักษาเป็นรายๆ ไป¹⁹

1.4 ปริมาณรังสีในการให้ adjuvant radiation therapy ตามหลังการผ่าตัด²⁸

ได้กำหนดปริมาณรังสีสำหรับ postoperative radiation therapy ตามคำแนะนำของ American Brachytherapy Society (ABS) สำหรับในกรณีที่ใช้ high dose rate vaginal brachytherapy (HDR VBT) เพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับการให้ PRT ดังตารางที่ 6

2. ผู้ป่วยที่มีโรคอยู่ในระยะลุกลามและไม่สามารถผ่าตัดได้ (locally advanced and inoperable disease)

เช่นผู้ป่วยที่มีโรคลุกลามออกไปนอกมดลูกได้แก่ vagina, parametrium, bladder, rectum, bowel ในผู้ป่วย

กลุ่มนี้จะพิจารณาให้การรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัด และ/หรือร่วมกับการรักษาด้วยรังสีทั้งการฉายรังสีจากภายนอกและการใส่แร่รังสี ตามลักษณะรอยโรคที่พบและสภาพร่างกายของผู้ป่วย และพิจารณาการผ่าตัด (salvage surgery) ตามหลังในผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และ/หรือการรักษาด้วยรังสี

3. ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัด (medical inoperable disease)

จะต้องมีการประเมินรอยโรคและการลุกลามด้วยภาพทางรังสีวินิจฉัยเพื่อทราบถึงตำแหน่งและการลุกลามของรอยโรค ในกรณีที่โรคยังอยู่ภายในมดลูก ไม่มีการลุกลามออกไปนอกมดลูก จะพิจารณาให้การรักษาเป็น tumor directed radiation therapy¹⁹ โดยจะพิจารณาให้การรักษาด้วยรังสีจากภายนอก (external beam radiation therapy) และ/หรือการใส่แร่รังสี (intracavitary brachytherapy) แล้วแต่ตำแหน่งของรอยโรค โดยมีแนวทางการกำหนดปริมาณรังสีด้วยการรักษาด้วย intracavitary radiation therapy เพียงอย่างเดียว หรือร่วมกับการให้ external beam radiation therapy ตามตารางที่ 7²⁸

ตารางที่ 5: การให้การรักษาเสริมด้วย adjuvant radiation +/- chemotherapy ในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk group) (according to FIGO 1988)

Author	Inclusion stage/ grade	TAH-BSO	Study	5yr PFS		5 yr OS		LRR		DM	
GOG 34 ²⁷ (Phase III)	- IC-IIIC	Pelvic & PAN sampling	All patients – PRT 50 Gy +/- PAN RT Random – Adj A vs no Rx	CMT 62%	No No data	CMT 62%	No 62%	CMT 62%	No No data	CMT 16.3%	no 22.5%
Finnish trial ⁵ (Phase III)	- IA/B G3 - IC to IIIA G1-3	Pelvic LND	All patients – PRT 56 Gy (split course RT) Random- Adj CEP vs no Rx	CMT 62%	No 82.1%	CMT 62%	No 84.7%	CMT 62%	No 2.4%	CMT 20.2%	no 13.8%
NSGO-EC-9501/ EORTC-55991 ⁶ (Phase III)	- II- IIIA- C	Pelvic & PAN sampling	All patients - PRT (≥ 44 Gy) with or without VBT Random- Peri RT chemotherapy vs no chemotherapy (AC +/-Paclitaxel)	CMT 79%*	No 72%	CMT 83%	No 76%	CMT 12%	No 16%	CMT 81%	No 74%
RTOG 9708 ⁸ (Phase II)	-IC, grade 2-3 - IIB-III	Pelvic & PAN sampling	PRT 45 Gy + VBT + Concurrent cisplatin → Paclitaxel + Cisplatin x 4 cycles	CMT 81% (4yr)		CMT 85% (4yr)		CMT 5% (4yr)		CMT 19% (4yr)	
Seta-kornnukul2 (Siriraj data)*	- IC, grade 3 - IIA, IIB – III - UPSC, CCC	Pelvic & PAN sampling	- PRT + VBT +/- chemotherapy	66.2% (5 yr DFS)		71%		9.5%		25.4%	

Adj: adjuvant, Rx: treatment, PRT: Pelvic radiation therapy, PAN RT: Para-aortic lymph node radiation therapy, VBT: vaginal brachytherapy, A: Doxorubicin, CEP: cyclophosphamide/epirubicin/cisplatin

UPSC: uterine papillary serous carcinoma, CCC: clear cell carcinoma

* เป็นข้อมูลเฉพาะผู้ป่วย high risk จำนวน 69 รายที่มารับการรักษาด้วยรังสีรักษา +/- chemotherapy (มีผู้ป่วยที่ได้รับ chemotherapy เพียง 7 ราย)

ตารางที่ 6: การกำหนดปริมาณรังสีสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุมดลูกภายหลังการผ่าตัด

Vaginal brachytherapy alone (VBT)					
PRT (Gy) (1.8-2 Gy/fraction)	No. of HDR fractions	HDR (dose/fraction)	Dose-specific point	Equiv. dose for tumor effects	Equiv. dose (late effects with DRF)
-	3	7.0*	0.5 cm จาก mucosal surface**	29.8	23.2
-	4	5.5	0.5 cm จาก mucosal surface**	28.4	21.1
Pelvic radiotherapy and vaginal brachytherapy (PRT and VBT)					
PRT (Gy) (1.8-2 Gy/fraction)	No. of HDR fractions	HDR (dose/ fraction)	Dose-specific point	Equiv. dose for tumor effects	Equiv. dose (late effects with DRF)
45-50	2	5.5	0.5 cm จาก mucosal surface***	58.5	53.7

* ทั้งนี้การกำหนดปริมาณรังสีต่อครั้งและจำนวนครั้งของการใส่แร่รังสีจะขึ้นกับปริมาณรังสีต่อ bladder และ rectum โดยในกรณีที่ใช้แร่รังสีร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอกจะกำหนดปริมาณรังสีต่อ rectum และ bladder ไม่เกิน 5.5 Gy/fraction (รวม EQD2 ต่อ bladder และ rectum เท่ากับ 62) ส่วนในกรณีที่เป็นการใส่แร่รังสีเพียงอย่างเดียวถ้าปริมาณรังสีต่อ rectum และ bladder เกิน 5.6 Gy/fraction (เทียบเท่ากับ EQD2 28.9) ให้พิจารณาใส่แร่รังสี 4 ครั้ง (5.5 Gy/fraction)

** ถ้าใช้ Ovoid จะกำหนดปริมาณรังสีที่ 0.5 cm จาก tip ของ applicator ส่วนในกรณีที่ใช้ vaginal cylinder จะกำหนดปริมาณรังสีที่ความลึก 0.5 ซม. จาก vaginal surface

4. ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดไม่ครบถ้วน (incomplete surgical staging)¹⁹

หมายถึงผู้ป่วยที่ผ่าตัดมดลูกและรังไข่ออกด้วยสาเหตุอื่น โดยที่ไม่ได้ทำ pelvic lymph node sampling/ dissection, para-aortic node sampling รวมถึงไม่ได้ทำ peritoneal washing for cytology evaluation ในระหว่างการผ่าตัด ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะต้องได้รับการประเมินด้วยการตรวจภายในและตรวจเพิ่มเติมด้วยการทำภาพทางรังสีวินิจฉัย CT/MRI abdomen เพื่อประเมินรอยโรคในช่องท้องและช่องเชิงกราน เพื่อประเมินความเป็นไปได้ในการผ่าตัดเพิ่มเติม โดยแนวทางการรักษาในโรงพยาบาลศิริราชมีดังนี้

4.1 ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น stage IA ที่ไม่มี myometrial invasion และเป็น endometrioid carcinoma grade 1-2: อาจพิจารณา observe ได้เนื่องจากจัดอยู่ในกลุ่ม low risk group ที่มีโอกาสเกิดการกระจายโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองในช่องเชิงกรานน้อยกว่า 5% และมีโอกาสเกิดการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ที่บริเวณช่องคลอดได้น้อยกว่า 3%

4.2 ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น stage IA ที่มี myometrial invasion น้อยกว่า 50% ของความหนาของ myometrium และเป็น endometrioid carcinoma grade 1-2 ร่วมกับไม่พบความผิดปกติใดๆ จากภาพทางรังสีวินิจฉัย อาจพิจารณา observe, หรือ VBT หรือให้ PRT ร่วมด้วย

4.3 ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น stage IA, grade 3 หรือ stage ที่สูงกว่า stage I ให้พิจารณาผ่าตัดเพิ่มเติมและให้การรักษาตามผลทางพยาธิวิทยา แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้ไปผ่าตัดเพิ่มเติมหรือไม่พบความผิดปกติทางรังสีวินิจฉัยให้พิจารณาฉายรังสี PRT ร่วมกับการให้ VBT และอาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด ตามความเหมาะสม

5. ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังจากที่ได้รับการรักษาไปแล้ว (recurrent disease)

จะพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัดก่อนในกรณีที่ผ่าตัดได้แล้วพิจารณาการรักษาเสริมตามหลัง

ตารางที่ 7: การกำหนดปริมาณรังสีสำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุมดลูกที่รอยโรคยังอยู่ในมดลูกแต่ไม่ได้รับการผ่าตัด (medical inoperable) หรือผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุมดลูกที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (locally advanced and inoperable disease)

Vaginal brachytherapy alone (2D Brachytherapy)				
EBRT (Gy) (1.8 Gy/F)	No. of HDR fractions	HDR (dose/fraction)*	Equiv. dose for tumor effects	Equiv. dose (late effects with DRF)
-	4	8.5 Gy at 2 cm.	52.4	42.6
-	5	7.3 Gy at 2 cm.	52.6	41.1
-	6	6.4 Gy at 2 cm.	52.5	40.3
Pelvic radiotherapy and vaginal brachytherapy (2D Brachytherapy)				
EBRT (Gy) (1.8 Gy/F)	No. of HDR fractions	HDR (dose/fraction)*	Equiv. dose for tumor effects	Equiv. dose (late effects with DRF)
45	2	8.5 Gy at 2 cm.	70.5	64.5
45	3	6.3 Gy at 2 cm.	69.9	62.8
3D-Image Guided Adaptive Brachytherapy				
Image Modality	Target Volume		Dose objective	
MRI-guided brachytherapy	High risk clinical target volume (HR-CTV)		D90 > 80-90Gy in EQD2	
	Intermediate risk clinical target volume (IR-CTV)		D90 > 60Gy in EQD2	
CT-guided brachytherapy	Clinical target volume (CTV)		D90 > 60Gy in EQD2	

* HDR doses are specified at 2 cm from the midpoint of intrauterine sources.

5.1 ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยรังสี

ให้พิจารณาให้รังสีรักษาแบบ tumor directed radiation therapy ได้แก่การให้ PRT หรือ para-aortic radiation therapy และ/หรือการให้ VBT และพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย

5.2 ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยรังสีมาก่อน

ให้พิจารณารักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัด และ/หรือการให้ยาฮอร์โมน และอาจจะพิจารณาให้ tumor directed radiation therapy ได้ตามความเหมาะสม

6. ผู้ป่วยที่มีโรคแพร่กระจายไปที่อื่นๆในร่างกาย (distant metastatic disease)

จะพิจารณาให้การรักษาเพื่อลดอาการตามตำแหน่งรอยโรคทำให้เกิดอาการเช่นมีเลือดออก, มีการกดทับหรือกดเบียดเส้นประสาท, มีอาการปวดเป็นต้น ทั้งนี้จะพิจารณารักษาด้วยยาเคมีบำบัด, การรักษาด้วยรังสี, ยาฮอร์โมน และ/หรือการรักษาประคับประคองอาการตามความเหมาะสม

References

1. Therasakvichya S. Siriraj cancer registry 2013: Faculty of Medicine Siriraj Hospital; 2013.
2. Setakornnukul J, Petsuksiri J, Wanglikitkoon S, et al. Long term outcomes of patients with endometrial carcinoma treated with radiation: Siriraj Hospital experiences. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15:2279-85
3. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:109.
4. Nout RA1, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375:816-23.
5. 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.
6. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010;46:2422-31.
7. 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.
8. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesi 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.
9. Edge SB. *AJCC Cancer Staging Manual* 2010.
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. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Haddock MG, Keeney GL, Lesnick TG, et al. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006;101:200-8.
12. Alektiar KM, McKee A, Venkatraman E, McKee B, Zelefsky MJ, Mychalczak BR, et al. Intravaginal high-dose-rate brachytherapy for Stage IB (FIGO Grade 1, 2) endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:707-13.
13. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:873-8.
14. Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:269-73.
15. 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.
16. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma:

- multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000;355:1404-11.
17. 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.
 18. Sorbe BG, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. External Pelvic and Vaginal Irradiation Versus Vaginal Irradiation Alone as Postoperative Therapy in Medium-Risk Endometrial Carcinoma: A Prospective, Randomized Study-Quality-of-Life Analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1281-8.
 19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Uterine neoplasms. 2014. 22014, at [http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#uterine.](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#uterine))
 20. Sorbe B. Predictive and prognostic factors in definition of risk groups in endometrial carcinoma. *ISRN Obstet Gynecol* 2012;2012:325790.
 21. Inoue Y, Obata K, Abe K, Ohmura G, Doh K, Yoshioka T, et al. The prognostic significance of vascular invasion by endometrial carcinoma. *Cancer* 1996;78:1447-51.
 22. Simpkins F, Papadia A, Kunos C, Michener C, Frasure H, AbuShahin F, et al. Patterns of recurrence in stage I endometrioid endometrial adenocarcinoma with lymphovascular space invasion. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:98-104.
 23. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991;67:2791-4.
 24. Kizer NT, Gao F, Guntupalli S, Thaker PH, Powell MA, Goodfellow PJ, et al. Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1419-24.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:201-11.
 29. Secord AA, Havrilesky LJ, O'Malley DM, et al. A multicenter evaluation of sequential multimodality therapy and clinical outcome for the treatment of advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:442-7.
 30. Mundt AJ, McBride R, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Connell PP. Significant pelvic recurrence in high-risk pathologic stage I-IV endometrial carcinoma patients after adjuvant chemotherapy alone: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1145-53.
 31. Klopp AH, Jhingran A, Ramondetta L, Lu K, Gershenson DM, Eifel PJ. Node-positive adenocarcinoma of the endometrium: outcome and patterns of recurrence with and without external beam irradiation. *Gynecol Oncol* 2009;115:6-11.

