

บทบาทของรังสีรักษาและเคมีบำบัดใน มะเร็งมดลูก

● ศศินพงค์ ร่ายยาว

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) ถ้าตรวจพบมะเร็งลุกลามไปยังปากมดลูก จะมีโอกาสที่มีการลุกลามเนื้อเยื่อข้างปากมดลูก, Lymphovascular invasion, และกระจายไปต่อมน้ำเหลืองเพิ่มขึ้น ดังนั้นควรพิจารณาทำการผ่าตัดเช่นเดียวกับมะเร็งปากมดลูก (Wertheim-Meigs procedure) หรืออาจพิจารณาฉายรังสี 75-80 Gy ที่ Point A เพื่อลดขนาดรอยโรคก่อนการผ่าตัด

การเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvis และ Para-aortic นั้นยังเป็นที่ถกเถียงกันว่ามีความจำเป็นหรือไม่ มีงานวิจัยเก็บข้อมูลย้อนหลังพบว่าการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองได้มากกว่า 11 ต่อมน้ำ จะเพิ่มอัตราการรอดชีวิต² เช่นเดียวกับผลการวิเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูล ประชากรของสถาบันมะเร็งแห่งชาติของสหรัฐอเมริกา พบว่าการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองจะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย ยกเว้นผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงค่อนข้างต่ำ (IA G1-3, IB G1-2) แต่อย่างไรก็ตาม ได้แนะนำให้ทำการเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วย เพื่อการวินิจฉัยระยะของโรคได้ถูกต้องแม่นยำ รวมถึงบ่งบอกบริเวณที่

จะให้การรักษาด้วยรังสีต่อไป³ ซึ่งปัจจุบันการรักษาเสริมด้วยรังสีมักไม่ได้คลุมบริเวณ Para-aortic ถ้าไม่ได้ตรวจพบโรคที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณดังกล่าว และจากผลงานวิจัยของ Mariani⁴ พบโรคกระจายไปต่อมน้ำเหลือง 22% (ในจำนวนนี้พบบริเวณ Pelvis 84% และ Para-aortic 67%)

การเลาะต่อมน้ำเหลืองทำให้เกิดผลข้างเคียงคือขาบวมจากน้ำเหลืองคั่ง ซึ่ง Memorial Sloan-Kettering Cancer Center แสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้น เมื่อเลาะต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 10 ต่อมน้ำ⁵ งานวิจัยแบบสุ่มจากอิตาลี เปรียบเทียบการเลาะกับไม่เลาะต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยระยะที่ 1 พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่การเลาะต่อมน้ำเหลืองทำให้เกิดผลข้างเคียง ระยะเฉียบพลันและเรื้อรังเพิ่มขึ้น และพบจำนวนผู้ป่วยเปลี่ยนระยะเป็นแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง (ระยะ IIIC) เพิ่มขึ้น⁶ ผลงานวิจัยคล้ายคลึงกับงานวิจัยแบบสุ่มจากอังกฤษ (ASTEC surgical trial)⁷ ซึ่งทั้งสองงานวิจัยนี้ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Para-aortic ภายหลังจากรักษาด้วยการผ่าตัดเสร็จสิ้น จะพบว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่จะพบโรคกลับเป็น

ซ้ำที่บริเวณ Vagina, Pelvic, Para-aortic, รวมถึง Distant metastasis ดังนั้นการรักษาต่อเนื่องจากการผ่าตัดด้วยรังสีหรือเคมีบำบัด จึงน่าจะมีบทบาทในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงของการกลับเป็นซ้ำ

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
- Pelvis 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
 IB : $< \frac{1}{2}$ Myometrium
 IC : $\geq \frac{1}{2}$ Myometrium
 IIA : Endocervical gland
 IIB : Cervical stroma

IIIA : Positive cytology
 Uterine serosa, Adnexae
 IIIB : Vagina
 IIIC : Pelvic/Paraaortic LN
 IVA : Bladder/Bowel mucosa
 IVB : Distance metastasis, Inguinal LN

อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีค่อนข้างสูงใน
ระยะ I ซึ่งจัดเป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำถึงปานกลาง
ส่วนระยะ ICG3¹⁶, UPSC/CC¹⁷, IIB-IVA จัดเป็น
กลุ่มความเสี่ยงสูง

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

การรักษาเสริมในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ

จาก GOG 33⁹,⁹ ซึ่งทำการผ่าตัดร่วมกับ
การเลาะต่อมน้ำเหลือง พบว่ากลุ่มที่ไม่มีการลุกลาม
ขึ้นกล้ามเนื้อ (ระยะ IA) มีอัตราการแพร่กระจาย
ไปต่อมน้ำเหลืองและอัตราการกลับเป็นโรคต่ำ
ดังตาราง จึงอาจไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเสริม
และมักไม่ได้อยู่ในงานวิจัยต่างๆ

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)
มีความเสี่ยงปานกลางที่โรคจะแพร่กระจายไป
ต่อมน้ำเหลืองและโอกาสโรคกลับเป็นซ้ำมากขึ้น
โดยที่ส่วนใหญ่แล้วมะเร็งจะกลับเป็นซ้ำในบริเวณ

ช่องคลอดส่วนบน เพราะไม่ได้ผ่าตัดช่องคลอด
และเนื้อเยื่อรอบๆ ปากมดลูกออกไปด้วยการรักษา
เสริมที่อาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการ
ฉายรังสีและ/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	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, IIAG3 + 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%,	90.4%, 90.8%(NS)
EC-death	-	11%, 9%(NS)	7.9%, 8.4%(NS)	83.9%(NS)	-

	Norway ¹⁰	PORTEC ^{11,18}	GOG 99 ¹²	ASTEC/EN.5 ¹³	PORTEC II ¹⁴
DMR	9.9%, 5.4%	8%, 7%(NS)	5.3%, 6.4%(NS)	10%, 9.3% (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%	7.5%, 6.8%(NS) 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 <i>Severe GI (gr 3-4)</i>		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 พบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับสีย อาจเพราะว่าระยะที่ I มีอัตราการรอดชีวิตที่ยาวนาน ซึ่งจำเป็นต้องติดตามผลการรักษายาวนานกว่านี้ และผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยนั้นส่วนใหญ่เป็นระยะ IB และ/หรือ G1-2 ซึ่งบางงานวิจัย^{3,15} ก็จัดระยะ IBG1-2 เป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำ

งานวิจัยของ Norway¹⁰ ติดตามผล 9 ปี และตีพิมพ์ในปี 1980 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ IB-IC (กลุ่มเสี่ยงปานกลางและสูง) พบว่าการใส่แร่และฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดโดยที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลือง จะลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (1.9% เทียบกับ 6.9%) โดยเทียบกับการใส่แร่เพียงอย่างเดียว แต่เมื่อวิเคราะห์แยกเป็นกลุ่มย่อยๆ แล้ว พบว่าการใส่แร่และฉายรังสีจะมีประโยชน์ในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (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 (กลุ่ม

เสี่ยงปานกลาง) พบว่าการฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดโดยที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลือง จะลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (5% เทียบกับ 14%) แต่เพิ่มผลข้างเคียงระยะยาวต่อระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะ โดยพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรงต่อระบบทางเดินอาหาร 3% เทียบกับ 1%¹⁸ เมื่อวิเคราะห์แยกเป็นกลุ่มย่อยๆ แล้ว พบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ 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 ด้วยการฉายรังสีและใส่แร่ พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงถึง 96% แต่อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่จะให้การรักษาด้วยการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ก็ควรจะต้องตรวจติดตามเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด เพื่อที่จะวินิจฉัยโรคได้ในระยะแรกๆ ดังเช่นในงานวิจัย

เพราะในการปฏิบัติงานจริงๆ แล้วจะพบว่าโรคที่กลับเป็นซ้ำมักจะมีรุนแรงเกินกว่าที่จะรักษาได้ด้วยการฉายรังสีและใส่แร่

งานวิจัย GOG 99¹² ติดตามผล 4 ปีและตีพิมพ์ในปี 2004 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ IB-IC-occult II, โดยไม่รวม UPSC/CC (กลุ่มเสี่ยงปานกลางและสูง) พบว่าการฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดรวมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ 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% เมื่อวิเคราะห์แยกเป็นกลุ่มย่อยๆ แล้ว พบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่คือ อายุ, IC, G2-3, LVSI ถ้าอายุ 70 ปีขึ้นไปและมีปัจจัยดังกล่าว 1 ข้อขึ้นไป ถ้าอายุ 50-70 ปี และมีปัจจัยดังกล่าว 2 ข้อขึ้นไป ถ้าอายุน้อยกว่า 50 ปีและมีปัจจัยดังกล่าวทั้ง 3 ข้อ จะมีความเสี่ยงสูงขึ้น และการฉายรังสีจะมีประโยชน์สูงขึ้นในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (13% เทียบกับ 27%)

งานวิจัย Cochrane meta-analysis 15 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 Pelvis (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%)

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

2. Postoperative vaginal brachytherapy

การกลับเป็นซ้ำมักเกิดเฉพาะที่ Vagina ซึ่งการรักษาในกรณีที่โรคกลับเป็นซ้ำก็มียาการรอดชีวิตที่สูง ซึ่งอาจจะพิจารณาใส่แร่แทนการฉายรังสี จากข้อมูลดังกล่าวได้นำไปสู่งานวิจัย PORTEC II¹⁴ ติดตามผล 3 ปีและตีพิมพ์ที่คัดย่อใน ASCO 2008 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ IB-IC ที่อายุ ≥ 60 ปี และระยะ IIA, โดยไม่รวม ICG3/IIAG3 ที่มี

Deep muscular invasion และ UPSC/CC (กลุ่มเสี่ยงปานกลาง) พบว่าการใส่แร่เปรียบเทียบกับ การฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดโดยที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลือง จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำบริเวณ Vagina ใกล้เคียงกัน แม้ว่าจะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำบริเวณ Pelvic (3.6% เทียบกับ 0.7%) แต่คุณภาพชีวิตผู้ป่วยก็ดีกว่า

การรักษาเสริมในกลุ่มความเสี่ยงสูง

ระยะ ICG3¹⁶ และ UPSC/CC¹⁷ มีอัตราการรอดชีวิตค่อนข้างต่ำและมักรวมอยู่ในงานวิจัยต่างๆร่วมกับระยะ IIB-IV ซึ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับเป็นซ้ำทั้งในบริเวณ Pelvis, Para-aortic, Distant metastasis และการรักษาด้วยการผ่าตัดอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอที่จะคุมโรคได้ ควรพิจารณา การรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาและ/หรือเคมีบำบัด

ระยะ IIB มีการลุกลามบริเวณปากมดลูก การรักษาที่ต่างจากระยะอื่นคือควรจะทำตัดเช่นเดียวกับมะเร็งปากมดลูกและควรต้องใส่แร่รวมกับการฉายรังสี

ระยะที่ III-IV จัดเป็นโรคระยะลุกลาม (Advanced disease) การรักษาด้วยการผ่าตัดอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอที่จะคุมโรคได้มีการพยายามผ่าตัดรอยโรคออก ให้ได้มากที่สุดและรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาและ/หรือเคมีบำบัด ในรายที่เหลือรอยโรคขนาดใหญ่กว่า 2 เซนติเมตรหรือรายที่โรคกลับเป็นซ้ำ การรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาอาจจะมีประโยชน์มากนัก ควรพิจารณา รักษาด้วยเคมีบำบัด

ระยะ IIIA ประกอบด้วยลักษณะโรคที่หลากหลาย ถ้าพบโรคใน Peritoneal cytology จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงถึง 91%²¹ (ซึ่งใกล้เคียงกับระยะที่ I ดังนั้นพิจารณาการรักษาเสริมเช่นเดียวกับระยะ I) ถ้าพบโรคที่ Uterine serosa

จะมีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 5 ปี สูงกว่าพบโรคกระจายหลายๆ จุด ในช่วงท้อง (42% เทียบกับ 20%)²²

ระยะ IIIB พบน้อย การรักษาขึ้นกับขนาดของการลุกลามของคลอด

ระยะ IIIC พบอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นถ้าได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดรวมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvis + Para-aortic และฉายรังสีเสริมบริเวณ Pelvis ± Para-aortic ถ้าตรวจพบรอยโรค

ระยะ IV รักษาด้วยการผ่าตัดรอยโรคออกให้ได้มากที่สุดและรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดและ/หรือ รังสีรักษา

ระยะโรคกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (Loco regional recurrence) ถ้าผ่าตัดได้ควรจะทำรักษาด้วยการผ่าตัดรอยโรคออกให้ได้มากที่สุดและรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัด และ/หรือรังสีรักษา (ถ้าไม่เคยได้รับรังสีมาก่อน)

1. Postoperative sequential radiation and Adjuvant chemotherapy

แม้ว่าการรักษาด้วยรังสีเสริมภายหลังจากการผ่าตัดจะช่วยควบคุมโรคเฉพาะที่ได้แต่ก็ไม่ได้ทำให้เพิ่มอัตราการรอดชีวิต เนื่องจากอัตราการกลับเป็นโรคแพร่กระจายมีสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มความเสี่ยงสูงและผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบทางเดินอาหารก็มาก จึงเกิดความคิดที่จะให้เคมีบำบัดแทนการรักษาด้วยรังสี ดังเช่น งานวิจัยแบบสุ่มของ Italy²³ ที่พิมพ์ในปี 2006 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ ICG3-III (กลุ่มเสี่ยงสูง) พบว่าการให้ยาเคมีบำบัด Cisplatin+ Doxorubicin + Cyclophosphamide เสริมภายหลังการผ่าตัดร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvic มีอัตราการรอดชีวิตที่ 7 ปีไม่ต่างจากการ

ฉายรังสีเสริมบริเวณ Pelvis (62% ในทั้งสองกลุ่ม) ในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบโลหิต 41% แต่สามารถรักษาได้และไม่มีการเสียชีวิตจากการรักษาส่วนในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบทางเดินอาหาร 16% (2% ต้องรักษาด้วยการผ่าตัดต่อลำไส้) นอกจากนี้พบว่าอัตราโรคกลับเป็นซ้ำเฉพาะ ที่ในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีต่ำกว่า (11% เทียบกับ 7%) และอัตราโรคกลับเป็นซ้ำแพร่ กระจายในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดต่ำกว่า (16% เทียบกับ 21%)

ผลด้านอัตราการรอดชีวิตและผลข้างเคียงจากการรักษาคล้ายคลึงกับในงานวิจัยแบบสุ่ม JCOG 2033²⁴ ตีพิมพ์ในปี 2008 ซึ่งในงาน

วิจัยนี้มีกลุ่มเสี่ยงปานกลางรวมอยู่ด้วย 55% เมื่อวิเคราะห์แยกเป็นกลุ่มย่อยๆ แล้ว พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดเสริมในระยะ ICG3, IC age \geq 70, II-III A (กลุ่มเสี่ยงสูง) จะมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าการรักษาเสริมด้วยรังสี (89.3% เทียบกับ 73.6%)

จากงานวิจัยดังกล่าวสรุปได้ว่า เคมีบำบัดมีบทบาทในการลดอัตราการกลับเป็นโรคแพร่กระจายและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตกลุ่มเสี่ยงสูง ส่วนการฉายรังสีบริเวณ Pelvis มีบทบาทในการควบคุมโรคเฉพาะที่ จึงควรจะให้การรักษาเสริมทั้งสองอย่าง ซึ่งการให้แบบ Sequential น่าจะดีกว่า Concurrent ในแง่ผลข้างเคียงที่น้อยกว่าและสามารถให้เคมีบำบัดและฉายรังสีได้เต็มที่

	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 with deep muscular invasion	IC-III	IA-IBG3, IC-III A	I-III + \geq 2/3 of C,G3,non-diploidy
Surgery	TAH c BSO Pelvis	TAH c BSO Pelvis \pm PA(29%)	TAH c BSO Pelvis + PA	TAH c BSO Pelvis \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/	3	4
Compliance	-	97.3%,98.9%(NS)	m2	Chemo 76%	Chemo 75%
Report time	7 yr	5 yr	-	5 yr	5 yr
OS	62%, 62% (NS)	86.7%,85.3%(NS)	5 yr	82.1%,84.7%(NS)	PFS 82%, 75%
LRR	11%, 7%	7.3%, 6.7% (NS)	\sim 60% (NS)	2.4%, 4.2% (NS)	0.5%, 3.1%
DMR	16%, 21% Chemo : better	16.1%, 13.5% Chemo : worse	(NS)	20.2%, 13.8% Chemo : worse	10.2%, 15.8% Chemo : better
Subgroup	-	ICG3, IC age \geq 70 II-III A OS 89.3%, 73.6%	-	-	-
Late side effect					
Hemato (gr 3-4)	Chemo : 41%	Chemo : 4.7%	-	9.5%, 2.7%	-
GI (gr 3-4)	RT : GI 16%	RT : GI 1.6%	Total 6.9% (NS)	-	-
EBRT technique	Pelvis 45-50Gy	Pelvis 45-50Gy PA5.7%,VBT3.1%	Pelvis 50Gy \pm PA 45Gy	Pelvis 56Gy 28Gy-3wk-28Gy	Pelvis 44Gy \pm VBT

งานวิจัยแบบสุ่ม GOG 34²⁵ ตีพิมพ์ในปี 1990 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ IC-III (กลุ่มเสี่ยงสูง) พบว่าการให้ยาเคมีบำบัด Doxorubicin เสริมภายหลังการผ่าตัดร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvis+Para-aortic และฉายรังสีบริเวณ Pelvis+ Para-aortic ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี และผลข้างเคียงจากการรักษาก็ไม่แตกต่างกัน อาจเนื่องมาจากได้รับยาเคมีบำบัดตัวเดียวจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยค่อนข้างน้อยและผู้ป่วยหลายขาดการตรวจติดตามผล เช่นเดียวกับงานวิจัยแบบสุ่มของ Finland²⁶ ตีพิมพ์ในปี 2008 พบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่ต่างกันในกลุ่มที่ได้รับหรือไม่ได้รับเคมีบำบัดเสริม อาจเพราะวงานวิจัยนี้ได้รวมกลุ่มเสี่ยงปานกลางด้วยจำนวน 40% แม้วาจะใช้เคมีบำบัด 3 ตัว คือ Cisplatin + Epirubicin + Cyclophosphamide กลับพบว่าอัตราโรคกลับเป็นซ้ำแพร่กระจายในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดสูงกว่า (20.2% เทียบกับ 13.8%) และพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบโลหิตสูงกว่า (9.5% เทียบกับ 2.7%)

ผลงานวิจัยดังกล่าวต่างจากผลงานวิจัยแบบสุ่ม **EORTC 55991²⁷** ตีพิมพ์ที่คัดย่อใน ASCO 2007 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ I-III ที่มีปัจจัยเสี่ยง $\geq 2/3$ จาก Deep muscular invasion, G3, DNA non-diploidy (กลุ่มเสี่ยงสูง) พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดเสริมภายหลัง การผ่าตัดร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvis และฉายรังสีบริเวณ Pelvis \pm 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

จากงานวิจัยดังกล่าวสรุปได้ว่า การให้รังสีรักษาและเคมีบำบัดเสริมมีบทบาทในการลดอัตราการ กลับเป็นโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มเสี่ยงสูง

2. Postoperative concurrent chemoradiation

นอกจากการให้ยาเคมีบำบัดเสริมแบบ Sequential แล้วยังมีวิธีการให้ยาเคมีบำบัดแบบ Concurrent chemoradiation ดังในงานวิจัยระยะที่ 2 RTOG 97-0828 ติดตามผล 4 ปีและตีพิมพ์ในปี 2006 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ ICG2-3 และ II-III (กลุ่มเสี่ยงสูง) โดยให้การรักษาสเสริมภายหลังการผ่าตัด ด้วยการฉายรังสีบริเวณ Pelvis ร่วมกับ Concurrent Cisplatin 2 ครั้ง แล้ว Adjuvant Cisplatin + Paclitaxel 4 ครั้ง พบว่ามากกว่า 90% ของผู้ป่วยสามารถรับการรักษาจนเสร็จสิ้นอัตราการรอดชีวิตที่ 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 ICG2-3 และ IB-III ที่มีปัจจัยเสี่ยง (กลุ่มเสี่ยงสูง) วัตถุประสงค์ของการศึกษา คืออัตราการรอดชีวิตและอัตราการควบคุมโรคที่ 5 ปี รวมถึงผลข้างเคียงขั้นรุนแรงจากการรักษา อัตราการกลับเป็นโรคเฉพาะที่ อัตราการกลับเป็นโรคแพร่กระจายและคุณภาพชีวิตผู้ป่วย ศึกษาการฉายรังสีเสริมบริเวณ Pelvis ภายหลังการผ่าตัด เทียบกับการฉายรังสีเสริมบริเวณ Pelvis ร่วมกับ Concurrent Cisplatin 2 ครั้ง แล้ว

Adjuvant Cisplatin + Paclitaxel 4 ครั้ง Concurrent chemoradiation ภายหลังการผ่าตัด

การรักษาแบบ Concurrent chemoradiation ขณะนี้อยู่ในช่วงวิจัยและเก็บข้อมูล ซึ่งคาดว่าจะเสร็จสิ้นในปี 2012

3. Postoperative whole abdominal radiation (WAI)

จากงานวิจัยในอดีตพบว่าการฉายรังสีเสริมบริเวณ Pelvis ในระยะ III-IV พบว่ามีอัตราการกลับเป็นซ้ำบริเวณช่องท้องค่อนข้างสูง ดังนั้นการฉายรังสีด้วยวิธี WAI จึงน่าจะมีประโยชน์ในการควบคุมโรคเฉพาะที่ งานวิจัย GOG 94³⁰ ตีพิมพ์ในปี 2005 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ III-IV ที่เหลือรอยโรคขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร พบว่าการฉายรังสีด้วยวิธี WAI ภายหลังการผ่าตัดรวมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvis และ Para-aortic เกิดผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบทางเดินอาหาร 15% ระบบโลหิต 12.6% ตับ 2.2% ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนได้และอาการค่อยๆ ดีขึ้น เหลือผลข้างเคียงขั้นรุนแรงชนิดเรื้อรังต่อระบบทางเดินอาหารเพียง 4% ขอบเขตการฉายรังสีคือ 1 เซนติเมตรเหนือกระบังลมลงมาจนถึงใต้ตอ Obturator foramen ได้รับรังสี 30Gy/15F หลังจากนั้นฉายรังสีเพิ่มบริเวณ Pelvis อีก 19.8Gy/11F และจะพิจารณาฉายรังสีเพิ่ม 15Gy/10F ที่บริเวณ Para-aortic ถ้าตรวจพบรอยโรค โดยกำลังรังสีบริเวณไตจากด้านหลังตลอดการฉายรังสี นอกจากนั้นยัง พบว่ามีอัตราการกลับเป็นโรคสูงถึง 40% ในบริเวณที่ได้รับการฉายรังสี อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 3 ปีเพียง 29% โดยเหลือ 0% ในกลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้หมด

อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงและอัตราการรอดชีวิตต่ำบ่งชี้ว่าภายหลังการผ่าตัดโดย

พยายามตัดรอยโรคออกให้ได้หมดรวมกับการรักษาเสริมด้วยการฉายรังสีอาจไม่เพียงพออาจพิจารณาฉายรังสีด้วยวิธี WAI ร่วมกับการให้เคมีบำบัดไปพร้อมๆ กัน งานวิจัย GOG 9001³¹ ติดตามผล 2 ปีและตีพิมพ์ในปี 1996 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ III-IV ที่เหลือรอยโรคขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร เป็นงานวิจัยระยะที่ 1 ในผู้ป่วย 8 คน ให้การรักษาด้วย Concurrent Cisplatin weekly ตลอดการฉายรังสี พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนต่อการรักษาได้และเกิดผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบทางเดินอาหาร 2 คน การกลับเป็นซ้ำของโรคบริเวณ Pelvis 1 คน, ตับ 1 คน, และสมอง 1 คน

อาจพิจารณาฉายรังสีด้วยวิธี WAI ภายหลังการให้เคมีบำบัด งานวิจัยของ Fowler³² ติดตามผล 5 ปีและตีพิมพ์ในปี 2009 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ III-IV ที่เหลือรอยโรคขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร เป็นงานวิจัยระยะที่ 1 ในผู้ป่วย 29 คน ให้การรักษาด้วยยา Cisplatin+ Doxorubicin 3 ครั้ง แล้วตามด้วยการฉายรังสีด้วยวิธี WAI พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 60.1% ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนต่อการรักษาได้และเกิดผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) 14% มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากการรักษา 1 คน

การฉายรังสีเสริมด้วยวิธี WAI ยังพบว่ามีอัตราการกลับเป็นโรคสูงในบริเวณที่ได้รับการฉายรังสีและพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรงค่อนข้างมาก รวมทั้งไม่ได้มีงานวิจัยแบบสุ่ม ศึกษาผลดีผลเสียเทียบกับการฉายรังสีบริเวณ Pelvic

4. Adjuvant chemotherapy

เนื่องจากอัตราการรอดชีวิตต่ำและผลข้างเคียง ภายหลังจากการฉายรังสีด้วยวิธี WAI จึงได้มีงานวิจัยแบบสุ่ม GOG 122³³ ติดตามผล 5 ปีและตีพิมพ์ในปี 2006 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ III-IV

ที่เหล็กรอยโรคขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร เปรียบเทียบการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดด้วยยาให้เคมีบำบัด 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%) ในกลุ่มเคมีบำบัดพบอัตราโรคกลับเป็นซ้ำบริเวณ Pelvis สูงกว่า (13% เทียบกับ 18%) ในกลุ่มฉายรังสีด้วยวิธี WAI พบ

อัตราโรคกลับเป็นซ้ำแพร่กระจายสูงกว่า (22% เทียบกับ 18%) และอัตราโรคกลับเป็นซ้ำบริเวณในช่องท้องไม่ต่างกัน (16% เทียบกับ 14%)

จากผลงานวิจัยดังกล่าว ทำให้การฉายรังสีด้วยวิธี WAI ไม่เป็นที่นิยม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่เหล็กรอยโรคขนาดใหญ่กว่า 2 เซนติเมตร หรือรายที่โรคกลับเป็นซ้ำ การรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาอาจจะไม่มีประโยชน์มากนัก ควรพิจารณารักษาด้วยเคมีบำบัด ± ฉายรังสีบริเวณรอยโรคถ้าไม่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อนและได้มีความพยายามที่จะสูตรเคมีบำบัด ที่มีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงน้อยกว่ายาสูตร 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 Pelvis±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 Pelvis±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 PFS	9 mo, 7 mo (NS) -	9 mo, 9.2 mo (NS) 8.3 mo, 5.3 mo	15.3 mo, 12.3 mo -	- 3-yr 64%,62%(NS)	26 mo 14 mo
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 เกร็ดเลือดและระบบทางเดินอาหาร 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 ระบบประสาทส่วนปลายและระบบทางเดินอาหาร ก็สูงกว่าเช่นกัน ส่วนผลข้างเคียงต่อเม็ดเลือดขาวน้อยก็เพราะว่ามีการฉีดยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด 3 ตัว ผลที่ได้ต่างจาก

งานวิจัยแบบสุ่ม GOG 184³⁷ ซึ่งพบว่าการเพิ่ม Paclitaxel ในสูตร Cisplatin + Doxorubicin ภายหลังการผ่าตัดและรักษาเสริมด้วยรังสีไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 3 ปี (64% เทียบกับ 62%) แต่ผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อเม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือดระบบประสาท ส่วนปลายสูงกว่า

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 ระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะก็สูงกว่าเช่นกัน

Sorbe³⁹ พบว่าการรักษาด้วย Carboplatin+ Paclitaxel มีอัตราการตอบสนองสูงถึง 67% อัตราการรอดชีวิต 26 เดือน พบผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อเม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือดและระบบทางเดินอาหาร ค่อนข้างน้อย ส่วนผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนปลาย 13.6% จากยา Paclitaxel ในงานวิจัยนี้ผู้ป่วยสามารถรับยาเคมีบำบัดได้ครบตามกำหนดมากถึง 81.8% จึงได้มีงานวิจัยแบบสุ่ม GOG 0209⁴⁰ เริ่มในปี 2003 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ III-IV และ Recurrent ที่ไม่เคยได้รับเคมีบำบัดมาก่อน วัตถุประสงค์ของการศึกษาคือ ระยะเวลาการรอดชีวิตและระยะเวลาการควบคุมโรคศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วย 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. R. A. Nout, H. Putter, I. M. Jurgenliemk-Schulz, J. J. Jobsen, L. C. Lutgens, E. M. van der Steen-Banasik, 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, Warlam-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, Warlam-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, Mänpää 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, 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.
29. National Cancer Institute. PORTEC 3. Available from : <http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=521447&protocolsearchid=5821250&version=health professional>
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, Spirto 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=health_professional

