

แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา  
**โรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก**

ISBN (e-book) 978-616-8322-93-2

แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา

## โรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

### บรรณาธิการ

- ศิริวรรณ ตั้งจิตกมล
- ณิชชา อัสวโกตี
- อุไรวรรณ คมไพบุลย์กิจ

สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์

# แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา

## โรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

### บรรณาธิการ

ศิริวรรณ ตั้งจิตกมล

ณิชา อัสวโกคี

อุไรวรรณ คมไพบูลย์กิจ

พิมพ์ครั้งที่

1

จำนวนหน้า

39 หน้า

จัดทำโดย

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

สถานที่ติดต่อ

กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

โทรศัพท์ : 0 2202 6800 ต่อ 2236,2238

สงวนลิขสิทธิ์

ISBN (e-book)

978-616-8322-93-2



ผลงานนี้ใช้สัญญาอนุญาตของครีเอทีฟคอมมอนส์แบบ แสดงที่มา-ไม่ใช้เพื่อการค้า-อนุญาตแบบเดียวกัน 4.0

## คำนำ

การจัดทำหนังสือแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก มีจุดมุ่งหมายที่จะให้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ในประเทศไทยที่เหมาะสม แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้เป็นฉบับแรกที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติจัดทำโดยได้รับความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญและผู้ทรงคุณวุฒิทางด้านโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกหลายสาขาวิชาชีพ ได้แก่ ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัตินี้ อาศัยหลักฐานทางการแพทย์ที่เชื่อถือได้ในปัจจุบันเป็นส่วนประกอบ การดูแลรักษาผู้ป่วยในการปฏิบัติงานจริง อาจมีการปรับเปลี่ยนตามบริบท ทรัพยากร ข้อจำกัด ของสถานที่ให้บริการ สภาพของผู้ป่วยรวมทั้งความต้องการของผู้ป่วย และบุคลากรที่เกี่ยวข้องในการดูแลรักษา

แนวทางเวชปฏิบัตินี้มีไว้วัตถุประสงค์เพื่อบังคับให้แพทย์ปฏิบัติหรือยกเลิกรูปแบบปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วย หรือใช้เป็นหลักฐานในการดำเนินการทางกฎหมายแต่อย่างใด

คณะทำงาน

2567

## สารบัญ

บทที่		หน้า
1	ระบาดวิทยาและแนวทางการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก	1
2	การตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก	3
3	การวินิจฉัยเบื้องต้นของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกและการประเมินก่อนการรักษา	7
4	การรักษาและการกำหนดระยะของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก	11
5	พยาธิวิทยาและลักษณะทางชีวโมเลกุลของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก	18
6	การรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด	27
7	การรักษามะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกระยะลุกลาม แพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำ	33
8	สรุปแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก รวมทั้งสตรีที่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก	36
	รายนามคณะผู้จัดทำ	38

## บทที่ 1. ระบาดวิทยาและแนวทางการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกพบได้เป็นอันดับ 2 ของมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรีในโลกและประเทศไทย (mean annual ASR-world : 100,000 = 6.7) รองมาจากมะเร็งปากมดลูก<sup>(1,2)</sup> โดยพบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกแปรผันตามกับรายได้เฉลี่ยของประชากรโดยพบสูงถึง 11.1 ต่อหนึ่งแสนประชากรในประเทศที่มีรายได้สูง และพบเพียง 3 ต่อหนึ่งแสนประชากรในประเทศที่มีรายได้ต่ำถึงปานกลาง สาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจำแนกออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ กลุ่มแรกเกี่ยวข้องกับการถูกกระตุ้นด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจน (type I) เป็นเวลานาน ซึ่งฮอร์โมนอาจสร้างขึ้นภายในร่างกาย เช่น ภาวะอ้วน ไม่มีบุตรอายุที่หมดระดูช้า ความดันโลหิตสูง ภาวะเบาหวาน และภาวะถุงน้ำรังไข่หลายใบ (polycystic ovaries: PCO) หรือได้รับจากภายนอก และกลุ่มที่ไม่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจน (type II) พบในกลุ่มอายุที่มากกว่า type I<sup>(3)</sup> โดยปัจจัยเสี่ยง เช่น มีประวัติเป็นมะเร็งเต้านมและได้รับการรักษาด้วย tamoxifen<sup>(4)</sup> เป็นต้น

นอกเหนือจากความแตกต่างกันทางระบาดวิทยาของการเกิดโรคแล้ว ในปัจจุบัน เครือข่ายวิจัยแผนที่จีโนมของมะเร็ง (The Cancer Genome Atlas [TCGA] Research Network)<sup>(5)</sup> ได้รายงานลักษณะทางชีวโมเลกุล (biologic molecular markers) ของชุดพันธุกรรมและการกลายพันธุ์ของยีนชนิดต่าง ๆ ในมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ซึ่งนับเป็นการเปลี่ยนแปลงครั้งสำคัญของลักษณะทางคลินิกและทางพยาธิวิทยา การแสดงออกทางโมเลกุล (molecular features) มีผลกับการพยากรณ์โรค<sup>(5,6)</sup> แนวทางปฏิบัติขององค์กรนานาชาติ จึงได้นำข้อมูลเหล่านี้มาประกอบในการกำหนดระยะของโรคและเป็นข้อพิจารณาในการดูแลรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด รวมทั้งการรักษามะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกระยะลุกลามแพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำ เช่น สหพันธ์สูติศาสตร์และนรีเวชวิทยานานาชาติ (The International Federation of Gynecology and Obstetrics: FIGO)<sup>(7)</sup> เครือข่ายมะเร็งครบวงจรแห่งชาติของอเมริกา (National Comprehensive Cancer Network: NCCN)<sup>(8)</sup> สมาคมมะเร็งวิทยาแห่งยุโรป (European Society for Medical Oncology: ESMO)<sup>(9)</sup> และสมาคมต่าง ๆ ซึ่งร่วมมือกันสรุปความเห็น (ESGO/ESTRO/ESP)<sup>(10)</sup> ได้แก่ สมาคมมะเร็งนรีเวชของยุโรป (European Society of Gynecological Oncology: ESGO) สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาของยุโรป (European Society for Radiotherapy and Oncology: ESTRO) และสมาคมพยาธิวิทยาของยุโรป (European Society of Pathology: ESP) เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงครั้งสำคัญ ดังที่กล่าวมาเบื้องต้น จึงเป็นที่มาของจัดทำแนวเวชปฏิบัตินี้เพื่อให้เป็นแนวทางการดูแลรักษามะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทยต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. National cancer institute. Cancer Anywhere. J Dept Med Ser [Internet]. 2022 Dec. 28;47(4):5-9.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71: 209-249.
3. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15(1):10-7.
4. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. *Cancers (Basel)* 2020; 12(9):2535.
5. Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67-73.
6. Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract* 2016;3:14.
7. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al; Endometrial cancer staging subcommittee, FIGO women's cancer committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet* 2023;162:383-94.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasm Version 2.2023. [cited 2023 Apr 28]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf). Accessed on September 23, 2023.
9. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordano G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(9):860-877.
10. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12-39.

## บทที่ 2. การตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

โดยทั่วไปวิธีการที่ใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกมี 3 วิธี ได้แก่

### 1. การตรวจเซลล์วิทยาจากปากมดลูก (Cervical cytology)

ไม่เหมาะสมในการใช้ตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก เนื่องจากมีความไว (sensitivity) ในการทำนายเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกที่ผิดปกติหรือมะเร็งเพียง ร้อยละ 40-50 โดยความไวอาจสูงขึ้นเป็นร้อยละ 66-87 ในกลุ่มที่มีพยาธิวิทยาชนิด non-endometrioid<sup>(1)</sup> อย่างไรก็ตามการพบเซลล์ผิดปกติชนิด atypical glandular cell ทุกชนิดหรือ adenocarcinoma in situ ในสตรีที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี หรือสตรีอายุน้อยกว่า 35 ปี ที่ไม่อยู่ในระหว่างการตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงของความผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูกจะเป็นข้อบ่งชี้ให้ทำการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมต่อไป

### 2. การตรวจคลื่นความถี่สูงทางช่องคลอด (transvaginal ultrasonography; TVS)

เป็นการวัดความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial thickness) ที่อาจสัมพันธ์กับความผิดปกติ อย่างไรก็ตาม มีข้อพึงระวังในการใช้ความหนาเป็นเกณฑ์ของการวินิจฉัยความผิดปกติ ได้แก่

#### 1) สตรีวัยก่อนหมดระดู

ไม่มีจุดตัด (cut-off point) ของความหนาเยื่อบุโพรงมดลูก เนื่องจากมีความแตกต่างกันตามช่วงระยะของรอบระดู อาจพบความหนาได้ถึง 16 มิลลิเมตร

#### 2) สตรีวัยหมดระดูที่ไม่มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดและไม่ได้ใช้ฮอร์โมน

ความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกในสตรีวัยหมดระดูมักใช้เกณฑ์ความหนา 3-5 มิลลิเมตรเป็นจุดตัดว่าอาจมีความผิดปกติ (ดังจะกล่าวรายละเอียดในส่วนข้อบ่งชี้ของการตรวจวินิจฉัย หน้าที่ 7) ความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกมากกว่า 11 มิลลิเมตร จะมีความเสี่ยงของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกและเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวผิดปกติชนิดที่มี atypia ประมาณ 2.6 เท่า<sup>(2)</sup>

#### 3) สตรีที่เป็นมะเร็งเต้านมและรับประทาน tamoxifen

การใช้ tamoxifen เพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกได้ 2.5 เท่า โดยมีรายงานพบว่า ร้อยละ 40 ของสตรีวัยหมดระดูที่ได้รับ tamoxifen จะมีเยื่อบุโพรงมดลูกหนามากกว่า 5 มิลลิเมตร อย่างไรก็ตาม แม้จะใช้ค่าจุดตัดที่มากกว่า 10 มิลลิเมตร ในสตรีกลุ่มนี้ที่ไม่มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด ก็พบว่า มีผลบวกสูงมาก เนื่องจากการใช้ยา tamoxifen อาจจะทำให้ชั้นสโตรมาของเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวขึ้น (subepithelial stromal hypertrophy)<sup>(3)</sup> ทำให้สตรีส่วนใหญ่ได้รับการทำ endometrial biopsy โดยไม่จำเป็นและร้อยละ 75 พบผลพยาธิวิทยาเป็นเยื่อบุโพรงมดลูกฝ่อ (atrophic endometrium)<sup>(4)</sup>

ในปัจจุบัน ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่แนะนำให้ใช้วิธีต่าง ๆ เหล่านี้มาใช้เป็นการตรวจคัดกรองสำหรับสตรีทั่วไปที่ไม่มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด ทั้งในวัยก่อนหมดระดูหรือวัยหมดระดู<sup>(5)</sup> แพทย์ควรพิจารณาปัจจัยเสี่ยงร่วมอื่น ๆ ในสตรีแต่ละราย ให้ข้อมูลและคำปรึกษากับผู้รับบริการอย่างครบถ้วน (shared decision making) ถึงข้อดี ข้อเสีย และความคุ้มค่าเหมาะสมของการตรวจแต่ละวิธี รวมถึงภาวะแทรกซ้อนในกรณีที่จะทำการเก็บชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูก

### 3. การสุ่มตัดชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูก (Endometrial biopsy)

เนื่องจากเป็นหัตถการที่รุกราน (invasive procedure) จึงไม่แนะนำให้นำมาใช้ตรวจคัดกรองในสตรีทั่วไปที่ไม่มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด ยกเว้นสตรีที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกสูงจากความผิดปกติทางพันธุกรรม เช่น Lynch syndrome

#### สตรีที่ควรได้รับการตรวจคัดกรอง

ความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในสตรีทั่วไปตลอดอายุขัย (lifetime risk) เท่ากับ ร้อยละ 3<sup>(6)</sup> อย่างไรก็ตาม สตรีที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม จะพบได้ร้อยละ 3-5<sup>(7)</sup> เช่น สตรีที่เป็น Lynch syndrome หรือตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน mismatch repair gene (MMR) ที่เพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกประมาณ 10 เท่า โดยอัตราการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกอาจพบได้สูงถึง ร้อยละ 40-60 แตกต่างกันตามชนิดของยีนที่กลายพันธุ์<sup>(8)</sup> ดังนั้น คำแนะนำในการตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกมีแนวทางแตกต่างกันออกไปตามความเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง<sup>(9)</sup> ดังต่อไปนี้

#### 1. สตรีที่ไม่มีความเสี่ยง ถึงมีความเสี่ยงปานกลาง

เนื่องจากสตรีที่เป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกส่วนใหญ่จะมีอาการเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด ทำให้สามารถวินิจฉัยได้ในขณะที่เป็นระยะต้น ทำให้อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงถึงร้อยละ 74-91<sup>(10)</sup> ดังนั้น การตรวจคัดกรองจึงอาจไม่มีผลต่อการลดอัตราการเสียชีวิตในปัจจุบันไม่มีข้อมูลสนับสนุนและไม่มีคำแนะนำให้ทำการตรวจคัดกรองหามะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในสตรีทั่วไปที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงหรือมีปัจจัยเสี่ยงปานกลางที่ไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ เนื่องจากไม่มีความคุ้มค่า

#### 2. สตรีที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่

##### 2.1 สตรีที่มีประวัติว่ามีการกลายพันธุ์ของยีน เช่น

- Lynch syndrome ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่ม DNA mismatch repair (ได้แก่ *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, หรือ *PMS2*) หรือ ยีน *EPCAM*
- Cowden syndrome ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *PTEN*
- Hereditary breast and ovarian cancer syndrome ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA*

## 2.2 สตรีที่มีโอกาสสูงที่จะมีความผิดปกติทางพันธุกรรม

เช่น สตรีที่มีประวัติหรือมีสมาชิกในครอบครัวในลำดับที่ 1 หรือลำดับที่ 2 (first/second degree) เป็น Lynch syndrome

โดยพบว่าร้อยละ 50 ของสตรีที่มีภาวะ Lynch syndrome มีโอกาสเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ก่อนจะเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 11 ปี และร้อยละ 25 มีโอกาสเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ ภายใน 20 ปีหลังการวินิจฉัยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก<sup>(11)</sup> จึงมีคำแนะนำแนวทางการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกและโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่สัมพันธ์กับภาวะ Lynch syndrome จากสมาคมต่าง ๆ<sup>(12-14)</sup> ซึ่งอาจแตกต่างกันเล็กน้อยตามความผิดปกติของยีนที่กลายพันธุ์ ดังแสดงในตารางที่ 1.

ตารางที่ 1. แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกและมะเร็งลำไส้ใหญ่ขององค์กรต่าง ๆ

คำแนะนำขององค์กร, ปี ค.ศ.	อายุที่ควรเริ่มตรวจและความถี่	
	การตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูก (Endometrial biopsy)	การตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy)*
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2023 <sup>(12)</sup>	อายุ 30-35 ปี ทุก 1-2 ปี	อายุ 20-25 ปี ( <i>MLH1, MSH2, EPCAM</i> ) ทุก 1-2 ปี อายุ 30-35 ปี ( <i>MSH6, PMS2</i> ) ทุก 1-3 ปี หรือ 2-5 ปี ก่อนอายุที่เริ่มตรวจพบมะเร็งที่เกี่ยวข้องของคนในครอบครัว
European Society for Medical Oncology (ESMO), 2019 <sup>(13)</sup>	อายุ 30-35 ปี ทุก 1 ปี ร่วมกับตรวจ TVS <sup>†</sup> และ CA-125	อายุ 25 ปี ( <i>MLH1, MSH2</i> ) อายุ 35 ปี ( <i>MSH6, PMS2</i> ) หรือ 5 ปี ก่อนอายุที่เริ่มตรวจพบมะเร็งที่เกี่ยวข้องของคนในครอบครัว ทุก 1-2 ปี
American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2014 <sup>(14)</sup>	อายุ 30-35 ปี ทุก 1-2 ปี	อายุ 20-25 ปี หรือ 2-5 ปี ก่อนอายุที่เริ่มตรวจพบมะเร็งที่เกี่ยวข้องของคนในครอบครัว ทุก 1-2 ปี

การตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่มีคำแนะนำให้เริ่มตรวจที่อายุแตกต่างกันตามข้อมูลที่พบว่ามี ความผิดปกติของยีน MMR แต่ละชนิด

<sup>†</sup>ตรวจด้วยอัลตราซาวด์ทางช่องคลอด (transvaginal ultrasound; TVS) และตรวจ CA-125 ในสตรีที่อายุ 30 ถึง 35 ปี

**หมายเหตุ:** แพทย์ผู้ตรวจและสตรีพึงตระหนักถึงข้อจำกัดในแง่ของประสิทธิภาพและความคุ้มค่าของความถี่และระยะเวลาในการตรวจติดตามคัดกรอง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การตรวจคัดกรองด้วย TVS ในสตรีวัยที่ยังมีประจำเดือน ยกเว้นว่าเยื่อบุโพรงมดลูกนั้นมีความหนาอย่างมาก ดังกล่าวแล้วข้างต้น รวมทั้งค่าของ CA-125 ที่ไม่จำเพาะต่อความผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูก

แพทย์ควรให้การดูแลสตรีกลุ่มเสี่ยงสูงนี้ตามประวัติและความเสี่ยงของสตรีแต่ละราย ให้คำแนะนำในการเฝ้าระวังและมาปรึกษาแพทย์เมื่อมีอาการผิดปกติ พิจารณาผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยง (risk-reducing surgery) โดยผ่าตัดมดลูกและปีกมดลูกทั้งสองข้าง (hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy) หลังอายุ 40 ปี หรือเมื่อมีบุตรเพียงพอแล้ว

### เอกสารอ้างอิง

1. Frias-Gomez J, Benavente Y, Ponce J, Brunet J, Ibáñez R, Peremiquel-Trillas P, et al. Sensitivity of cervico-vaginal cytology in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Cytopathol* 2020;128(11):792-802.
2. Li JXL, Chan F, Johansson CYM. Can a higher endometrial thickness threshold exclude endometrial cancer and atypical hyperplasia in asymptomatic postmenopausal women? A systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2022;62(2):190-197.
3. Achiron R, Lipitz S, Sivan E, Goldenberg M, Horovitz A, Frenkel Y, et al. Changes mimicking endometrial neoplasia in postmenopausal, tamoxifen-treated women with breast cancer: a transvaginal Doppler study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6(2):116-120.
4. Gerber B, Krause A, Müller H, Reimer T, Külz T, Makovitzky J, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3464-3470.
5. ACOG Committee Opinion No. 734: The role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2018;131(5):e124-e129.
6. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and end result program. Cancer stat facts: uterine cancer. [internet]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>. Accessed on September 23, 2023.
7. ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol* 2014 Nov;124(5):1042-1054
8. Zhao S, Chen L, Zang Y, Liu W, Liu S, Teng F, et al. Endometrial cancer in Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2022;150(1):7-17.
9. Sroczyński G, Gogollari A, Conrads-Frank A, Hallsson LR, Pashayan N, Widschwendter M, et al. Cost-effectiveness of early detection and prevention strategies for endometrial cancer-a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1874. Published 2020 Jul 11.
10. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet* 2016;387(10023):1094-1108.
11. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;105(3):569-574.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-risk Assessment: Colorectal. version 1.2023. [internet]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf). Accessed on September 30, 2023.
13. Stjepanović N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30(10):1558-1571.
14. ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome [published correction appears in *Obstet Gynecol*. 2022 Apr 1;139(4):696]. *Obstet Gynecol* 2014;124(5):1042-1054.

### บทที่ 3. การวินิจฉัยเบื้องต้นของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกและการประเมินก่อนการรักษา

การตรวจวินิจฉัยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในสตรีที่มีอาการหรือข้อบ่งชี้ที่มีความสำคัญทางคลินิกมากกว่าการตรวจคัดกรอง โดยอาการที่พบบ่อยที่สุด คือ มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการหรือมีอาการอื่น ๆ ที่เป็นข้อบ่งชี้ของการผ่าตัด เช่น เนื้องอกของมดลูกหรือรังไข่ แพทย์จึงควรตระหนักถึงอาการต่าง ๆ ที่พบได้ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเพื่อลดปัญหาของการผ่าตัดไม่ครบถ้วน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรงพยาบาลที่ไม่มีความพร้อมในการประเมินขอบเขตการแพร่กระจายของมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานและช่องท้อง

โดยทั่วไป แพทย์นรีเวชมักจะประเมินลักษณะของเยื่อบุโพรงมดลูกด้วยการตรวจ TVS ซึ่งเป็นวิธีการตรวจที่ไม่รุกราน ซึ่งจะช่วยจำแนกภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก อย่างไรก็ตาม ความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกในสตรีที่ยังไม่หมดประจำเดือนนั้นแตกต่างกันออกไปตามช่วงระยะของรอบประจำเดือน การตรวจ TVS จะเป็นประโยชน์ชัดเจนกว่าในสตรีวัยหมดระดูที่มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด (postmenopausal bleeding)<sup>(1)</sup> โดยถ้าพบความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกมากกว่า 4 มิลลิเมตร ควรพิจารณาสุ่มตัดชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial biopsy) โดย ณ จุดตัดนี้มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 96-98 ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 42-51 และค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) ร้อยละ 99 โดยพบว่า ถ้าความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกน้อยกว่า 4 มิลลิเมตร จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเพียงร้อยละ 0.62<sup>(2)</sup> อย่างไรก็ตาม แม้ความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกจะน้อยกว่า 4 มิลลิเมตร แนะนำให้ตัดชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกในสตรีที่เลือดออกต่อเนื่องหรือกลับเป็นซ้ำ เนื่องจากยังมีโอกาสจะเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกชนิด type II ได้<sup>(3)</sup>

อนึ่งแพทย์ที่จะทำการตรวจ TVS ควรมีความเข้าใจเกี่ยวกับคำศัพท์ และวิธีการวัดความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกทั้งในกรณีปกติและในกรณีที่มีความผิดปกติอื่น ๆ ที่ต้องใช้การวัดแบบพิเศษ ทั้งนี้ เพื่อให้ทราบความเสี่ยงของการพบพยาธิสภาพของเยื่อบุโพรงมดลูกที่แท้จริง โดยผู้สนใจสามารถศึกษารายละเอียดเพิ่มเติมตามแนวทางแนะนำของ International Endometrial Tumor Analysis (IETA)<sup>(4)</sup>

#### ข้อบ่งชี้ของการตรวจวินิจฉัย

ข้อบ่งชี้ในการตรวจวินิจฉัยเบื้องต้นโดยสุ่มตัดชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกมาตรวจทางพยาธิวิทยา<sup>(5-7)</sup> คือ

- 1) ภาวะเลือดออกผิดปกติในสตรีช่วงวัยเจริญพันธุ์ (reproductive age) ที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (progesterone) แล้วยังคงมีเลือดออกอยู่หรือกลับเป็นซ้ำ
- 2) สตรีที่อายุ 45 ปี หรือมากกว่า ทุกรายที่มีเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก
- 3) สตรีที่อายุน้อยกว่า 45 ปี ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก เช่น ภาวะอ้วน, PCOS, มีภาวะไม่ตกไข่เรื้อรัง
- 4) สตรีวัยหมดประจำเดือนทุกรายที่มีเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก

5) การตรวจพบเซลล์ผิดปกติจากการตรวจ cervical cytology ได้แก่ atypical glandular cell ทุกชนิด หรือ adenocarcinoma in situ ในสตรีที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี หรือสตรีอายุน้อยกว่า 35 ปีที่ไม่อยู่ในระหว่างการตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงของความผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูกจะเป็นข้อบ่งชี้ให้ทำการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมต่อไป

6) การตรวจพบสิ่งผิดปกติจาก TVS เช่น มีสารคัดหลังหรือหนองค้างอยู่ในโพรงมดลูก (pyometra)

### วิธีการตรวจวินิจฉัยเบื้องต้น

การเก็บเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่

1) การสุ่มตัดหรือดูดชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial sampling หรือ aspiration)<sup>(8)</sup>

เป็นหัตถการเบื้องต้นที่ถูกนำมาใช้แทนการขูดมดลูกในปัจจุบัน เนื่องจากมีความไวในการวินิจฉัยความผิดปกติสูงถึงประมาณร้อยละ 89 หรือร้อยละ 91 ในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน และร้อยละ 99.6 สำหรับวัยที่หมดประจำเดือน โดยพยาธิวิทยาที่พบมักสัมพันธ์กับเนื้อเยื่อที่ได้มาจากการขูดมดลูก อย่างไรก็ตาม อาจมีผลลบลงประมาณร้อยละ 10<sup>(9)</sup> แพทย์ควรตระหนักว่าปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อความแม่นยำของการสุ่มตัดชิ้นเนื้อนั้นขึ้นอยู่กับสัดส่วนของเยื่อบุผิวที่มีความผิดปกติอยู่

2) การขูดมดลูก (uterine curettage)<sup>(8)</sup>

เป็นหัตถการที่ใช้กันมายาวนาน อย่างไรก็ตาม แพทย์พึงตระหนักว่าการขูดมดลูกนั้นอาจได้เนื้อเยื่อจากโพรงมดลูกเพียงน้อยกว่าครึ่งของบริเวณทั้งหมด<sup>(10)</sup> อาจพลาดเนื้อเยื่อที่เป็นติ่งเนื้อ (polyp) หรือเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวผิดปกติ (hyperplasia) ได้ถึงประมาณร้อยละ 60 และมะเร็งร้อยละ 10 ตามลำดับ<sup>(11)</sup>

3) การส่องกล้องตรวจโพรงมดลูก (hysteroscopy)

ประโยชน์ คือ ช่วยให้ตรวจประเมินพยาธิสภาพในโพรงมดลูกได้โดยตรง สามารถทำได้แบบผู้ป่วยนอก เนื่องจากขนาดของเครื่องมือเล็กเพียง 4 มิลลิเมตร โดยในรายที่มีปากมดลูกตีบอาจจำเป็นต้องขยายปากมดลูกก่อน หรืออาจให้ยาชาเฉพาะที่ (paracervical block)

ในทางปฏิบัติ มักทำการตรวจด้วย TVS ก่อน ถ้าเยื่อบุโพรงมดลูกหนาเกินเกณฑ์จึงสุ่มตัดชิ้นเนื้อในการตรวจคราวเดียวกัน ซึ่งเป็นวิธีปฏิบัติที่สะดวกและเหมาะสมที่สุดเนื่องจากนรีแพทย์ส่วนใหญ่ในประเทศไทยมักจะเป็นผู้ตรวจ TVS และสุ่มตัดชิ้นเนื้อด้วยตนเองในแผนกผู้ป่วยนอก โดยมีรายงานว่าการใช้เกณฑ์การตรวจที่ 5 มิลลิเมตร ในสตรีวัยหมดระดูเป็นจุดตัดนั้นจะมีความคุ้มค่าที่สุด ส่วนการตรวจด้วย hysteroscopy เลยตั้งแต่แรกนั้นไม่มีความคุ้มค่า<sup>(12)</sup> จึงให้ใช้วิธีการ hysteroscopy หรือการขูดมดลูก เมื่อการตรวจประเมินเบื้องต้นไม่สามารถอธิบายอาการหรือสิ่งตรวจพบได้

### การประเมินก่อนการรักษา

การประเมินผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดรักษา ควรจะประกอบไปด้วย

1) การซักประวัติและตรวจร่างกายรวมทั้งการตรวจภายในอย่างละเอียด

2) การตรวจพื้นฐานก่อนการผ่าตัด ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด การทำงานของไตและตับ การถ่ายภาพรังสีทรวงอก

3) การตรวจระดับซีรัม CA-125 อาจพิจารณาในกรณีที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งระยะลุกลามซึ่งจะสัมพันธ์กับระดับ CA-125 ที่สูงขึ้น นอกจากนั้น ถ้ามีค่าที่สูงก่อนการรักษา อาจนำไปใช้ในการตรวจติดตามการตอบสนองต่อการรักษาและเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำ<sup>(13)</sup>

4) การตรวจทางรังสีวิทยาซึ่งรวมถึงการตรวจ TVS ก่อนที่จะเก็บชิ้นเนื้อ<sup>(14)</sup>

4.1 การตรวจภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging: MRI) บริเวณช่องท้องและอุ้งเชิงกราน ในปัจจุบันถือว่าเป็นเทคนิคที่ให้ความแม่นยำที่สุดในการประเมินการลุกลามและการกระจายของโรคก่อนการผ่าตัด มีความแม่นยำร้อยละ 83 ในการประเมินความลึกในการลุกลามชั้นกล้ามเนื้อมดลูก<sup>(15)</sup> และมีค่าทำนายผลบวกร้อยละ 89 ในการดูการกระจายของมะเร็งไปที่ปากมดลูก<sup>(16)</sup>

4.2 การตรวจภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerized tomography: CT scan) บริเวณทรวงอกช่องท้องและอุ้งเชิงกราน ในกรณีที่สงสัยว่ามีการกระจายออกไปนอกอุ้งเชิงกราน เช่น ตับ ปอด และช่องท้อง

4.3 การตรวจเพทสแกน (<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography: FDG-PET) ให้ความจำเพาะและค่าทำนายผลบวกของการกระจายของมะเร็งได้ดี สามารถใช้ได้ดีในการประเมินก่อนการผ่าตัดหรือในกรณีที่โรคกลับเป็นซ้ำ

### เอกสารอ้างอิง

1. ACOG Committee Opinion No. 734: The role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2018;131(5):e124-e129.
2. Long B, Clarke MA, Morillo ADM, Wentzensen N, Bakkum-Gamez JN. Ultrasound detection of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2020;157(3):624-633.
3. Wang J, Wieslander C, Hansen G, Cass I, Vasilev S, Holschneider CH. Thin endometrial echo complex on ultrasound does not reliably exclude type 2 endometrial cancers. *Gynecol Oncol*. 2006;101(1):120-125.
4. Van Den Bosch T, Verbakel JY, Valentin L, Wynants L, De Cock B, Pascual MA, et al. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57(1):164-172.
5. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2013;121(4):891-896.
6. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors [published correction appears in *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(4):427].
7. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Updated on May 24, 2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>, Accessed on September 30, 2023.
8. Sakna NA, Elgendi M, Salama MH, Zeinhom A, Labib S, Nabhan AF. Diagnostic accuracy of endometrial sampling tests for detecting endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2023;13(6):e072124. Published 2023 Jun 23.
9. Taraboanta C, Britton H, Plotkin A, Azordegan N, Clement PB, Gilks CB. Performance characteristics of endometrial sampling in diagnosis of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2020, 39, 19–25.

10. Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975;45(5):537-541.
11. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80(12):1131-1136.
12. Clark TJ, Barton PM, Coomarasamy A, Gupta JK, Khan KS. Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness of initial diagnostic strategies. *BJOG* 2006 May;113(5):502-10.
13. Jiang T, Huang L, Zhang S. Preoperative serum CA125: a useful marker for surgical management of endometrial cancer. *BMC Cancer* 2015;15:396.
14. Lin MY, Dobrotwir A, McNally O, Abu-Rustum NR, Narayan K. Role of imaging in the routine management of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143 Suppl 2(Suppl 2):109-117.
15. Chung HH, Kang SB, Cho JY, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Accuracy of MR imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;104(3):654-659.
16. Nagar H, Dobbs S, McClelland HR, Price J, McCluggage WG, Grey A. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):431-434.

## บทที่ 4. การรักษาและการกำหนดระยะของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

การรักษาเบื้องต้นที่เป็นมาตรฐานสำหรับมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก<sup>(1)</sup> คือ การผ่าตัดมดลูกทั้งหมด ท่อนำไข่ และรังไข่ทั้ง 2 ข้างออก รวมทั้งการผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง และหรือแผ่นไขมันในช่องท้อง (infracolic omentectomy) ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ ได้แก่ มะเร็งระยะลุกลาม หรือระยะต้นที่มีพยาธิวิทยาชนิด serous, undifferentiated, หรือ carcinosarcoma เนื่องจากมีโอกาสปแพร่กระจายโดยไม่สามารถตรวจพบด้วยตาเปล่า

ในกรณีที่โรคลุกลามไปมากหรือผู้ป่วยมีภาวะความเจ็บป่วยอื่น ๆ ที่ทำให้ไม่สามารถรับการผ่าตัด แพทย์มะเร็งนรีเวชร่วมกับแพทย์รังสีรักษาและมะเร็งวิทยาจะพิจารณาทางเลือกอื่นเป็นการรักษา เช่น การให้รังสีรักษา (radiation therapy) ซึ่งอาจรักษาให้มะเร็งระยะต้นหายได้ (definitive therapy) หรือ ให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ให้ก่อนมะเร็งยุบลงเพื่อบรรเทาอาการ การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) หรือ การรักษาตามอาการ (palliative/ symptomatic treatment) ซึ่งจะไม่กล่าวรายละเอียดในที่นี้

การผ่าตัดมดลูก มี 4 วิธี ได้แก่

1) การผ่าตัดมดลูกโดยการเปิดหน้าท้อง (laparotomy hysterectomy for surgical staging)

เป็นวิธีมาตรฐานที่ปฏิบัติกันมายาวนาน แต่ในระยะหลัง แพทย์ที่ได้รับการฝึกฝนสามารถเลือกใช้วิธีการผ่าตัดผ่านกล้องซึ่งมีข้อดีมากกว่าการผ่าตัดเปิดหน้าท้องในด้านคุณภาพชีวิต

2) การผ่าตัดผ่านกล้อง (laparoscopic hysterectomy for surgical staging)

ในปัจจุบัน วิธีการผ่าตัดมาตรฐานที่แนะนำ คือ การผ่าตัดผ่านกล้อง<sup>(1)</sup> เนื่องจากมีข้อดีหลายประการ โดยมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่า แม้จะใช้เวลานานกว่า แต่ภาวะแทรกซ้อนพบได้น้อยกว่าหรือไม่แตกต่างกัน ความพึงพอใจของผู้ป่วยมีมากกว่าหรือคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าเนื่องจากปวดแผลน้อยกว่า ตลอดจนวนระยะเวลาที่นอนในโรงพยาบาลสั้นกว่า รวมทั้งผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกันในแง่ของจำนวนของต่อมน้ำเหลืองที่เลาะได้ อัตราการเกิดเป็นซ้ำ และอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรค<sup>(2)</sup>

3) การผ่าตัดโดยใช้หุ่นยนต์ช่วย (robotic assisted laparoscopic surgical staging)

ผู้ทำผ่าตัดสามารถนั่งทำผ่าตัดได้และแพทย์ผู้ทำผ่าตัดใช้เวลาในการเรียนรู้สั้นกว่าผ่าตัดผ่านกล้อง และมีประโยชน์ในกรณีที่ผ่าตัดได้ยาก เช่น ผู้ป่วยอ้วน โดยพบว่าจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่เลาะได้ การเสียเลือด ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลไม่แตกต่างกับการผ่าตัดส่องกล้อง แต่ระยะเวลาการผ่าตัดสั้นกว่า อย่างไรก็ตาม ยังขาดข้อมูลผลการรักษาในระยะยาว<sup>(3)</sup>

4) การผ่าตัดมดลูกออกทางช่องคลอด (vaginal hysterectomy)

เป็นทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยอายุมาก อ้วนหรือมีความเจ็บป่วยอื่น ๆ ที่อาจเป็นความเสี่ยงในการดมยาสลบและการผ่าตัดทางหน้าท้องหรือการผ่าตัดผ่านกล้อง ข้อจำกัด คือ ไม่สามารถประเมินรอยโรคหรือทำผ่าตัดในช่องท้องรวมทั้งต่อมน้ำเหลืองหลังเยื่อบุช่องท้อง

ทั้งนี้ การผ่าตัดแต่ละวิธี มีข้อดี ข้อเสีย และข้อจำกัดแตกต่างกัน การผ่าตัดผ่านกล้องและการผ่าตัดโดยใช้หุ่นยนต์ช่วยนี้ต้องใช้แพทย์ที่ได้รับการฝึกฝนรวมทั้งความพร้อมของเครื่องมือ ในปัจจุบัน มีหลายโรงพยาบาลในประเทศไทยที่มีแพทย์และเครื่องมือในการผ่าตัดผ่านกล้อง และมีบางแห่งที่ใช้หุ่นยนต์ช่วยในการผ่าตัดแล้ว การเลือกใช้วิธีการผ่าตัดต่าง ๆ นี้ขึ้นกับปัจจัยหลายประการซึ่งรวมถึงแต่ลักษณะและระยะของโรค ความพร้อมของแพทย์ เครื่องมือที่มีอยู่ในสถานพยาบาลนั้น ๆ ความพร้อมของผู้ป่วยและสิทธิการเบิกจ่าย รวมทั้งนโยบายของโรงพยาบาลและของประเทศ

### การผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง

มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบหลายฉบับ รวมทั้งรายงานการทบทวนวรรณกรรมแบบเป็นระบบ และวิเคราะห์แบบอภิมานพบว่า การเลาะต่อมน้ำเหลืองไม่ได้เพิ่มประโยชน์ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในแง่ของการกลับเป็นซ้ำและการรอดชีวิตในมะเร็งระยะที่ I<sup>(4)</sup> แม้จะไม่มีข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการการกลับเป็นซ้ำ แต่องค์กรส่วนใหญ่แนะนำให้เลาะต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงปานกลาง (high-intermediate risk) และกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high risk)<sup>(5)</sup> ได้แก่ พยาธิวิทยาชนิดรุนแรง (aggressive histology) เช่น grade 3 endometrioid carcinoma, carcinosarcoma, serous and clear cell carcinoma หรือ มีการลุกลามชั้นกล้ามเนื้อมดลูกมากกว่าหรือเท่ากับ 50% ขนาดของมะเร็งมากกว่า 2 เซนติเมตร หรือมะเร็งระยะลุกลามไปยังปากมดลูกหรืออวัยวะอื่น

ในกรณีไม่พบต่อมน้ำเหลืองอุ้งเชิงกรานโต แนะนำให้เลือกเลาะเฉพาะ sentinel lymph node (SLN) เนื่องจากสะดวกและได้ผลดีแทนการเลาะทั้งหมด พบมีความไวสูงถึงร้อยละ 91<sup>(6)</sup> อัตราการกลับเป็นซ้ำและการรอดชีวิตของผู้ป่วยไม่แตกต่างกับการผ่าตัดที่เลาะต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมดจากการติดตามในระยะสั้น (short-term follow-up)<sup>(7)</sup> หลาย ๆ องค์กรแนะนำให้ใช้วิธีการเลาะ SLN ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกทุกรายทั้งที่อยู่ในระยะที่ I-II ที่มีความเสี่ยงสูงปานกลาง หรือมีความเสี่ยงสูง<sup>(1,8-10)</sup> โดยใช้สาร indocyanine green (ICG)

ทั้งนี้ ในห้องผ่าตัด แพทย์ผู้ผ่าตัดต้องมีประสบการณ์หรือพยาธิแพทย์จะต้องประเมินลักษณะของ SLN ที่เลาะออกมาจากการดูด้วยตาเปล่าอย่างถี่ถ้วนเพื่อให้มั่นใจว่าได้ต่อมน้ำเหลืองออกมาทำการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาอย่างละเอียด (ultrastaging)<sup>(11)</sup> โดยการตัดทั้งต่อมน้ำเหลืองในแนวขวางทุก 2 มิลลิเมตรและย้อมแบบปกติ (hematoxylin and eosin: H&E) โดยให้ย้อม cytokeratin โดย IHC ในกรณีที่ตรวจด้วย H&E แล้วไม่พบเซลล์มะเร็ง<sup>(12)</sup>

### การผ่าตัดรังไข่

การตัดรังไข่ออกร่วมกับการตัดมดลูกเป็นมาตรฐานของการรักษาและการกำหนดระยะของโรค<sup>(1)</sup> อย่างไรก็ตาม การตัดรังไข่ออกมีผลกระทบต่อในระยะยาวกับผู้ป่วยอายุน้อยโดยเฉพาะถ้าไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทน ทั้งนี้ มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในผู้ป่วยอายุน้อยมักจะมีการพยากรณ์โรคดีและมีโอกาสรอดชีวิตได้นานกว่าผู้ป่วยอายุมาก ดังนั้น การผ่าตัดแบบอนุรักษ์รังไข่ไว้ในผู้ป่วยอายุน้อยนี้จึงอาจมีประโยชน์<sup>(13)</sup>

ข้อมูลส่วนใหญ่ของการผ่าตัดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกโดยอนุรักษัรั้งไขไว้ในผู้ป่วยอายุน้อยมาจากการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยมีรายงานการทบทวนวรรณกรรมแบบเป็นระบบและวิเคราะห์แบบอภิमान<sup>(14)</sup> พบว่า การอนุรักษัรั้งไขไว้ไม่มีผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิตโดยจำเพาะต่อโรคมะเร็ง (cancer specific survival) หรืออัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) ยกเว้นมะเร็งชนิด non-endometrioid มะเร็งที่ลุกลามเข้ากล้ามเนื้อมดลูก มะเร็งที่ลุกลามไปเนื้อเยื่อปากมดลูก (cervical stromal invasion) หรือไม่ได้รับการรักษาเพิ่มเติมอย่างเหมาะสม แพทย์ผู้ผ่าตัดจึงควรตระหนักถึงปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้และนำมาเป็นข้อพิจารณาในการดูแลรักษาผู้ป่วย

### การกำหนดระยะของโรค

การกำหนดระยะของโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกตามรูปแบบของ The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) แรกเริ่มเป็นการแบ่งระยะตามลักษณะทางคลินิก ต่อมาในปี ค.ศ.1988 ได้เปลี่ยนเป็นแบ่งตามผลการผ่าตัดและผลการตรวจทางพยาธิวิทยา ในปัจจุบัน ปี ค.ศ.2023 ทาง FIGO ได้ปรับปรุงการแบ่งระยะของโรคนี้ใหม่ โดยนำลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิดและเกรดของมะเร็ง จำนวนของหลอดน้ำเหลืองหรือหลอดเลือดที่มีมะเร็งลุกลาม (lymphovascular space involvement, LVSI) ระดับของต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานและช่องท้องและขนาดของรอยโรคมะเร็งที่แพร่กระจายไป รวมทั้งข้อมูลทางชีวโมเลกุล ได้แก่ การตรวจ polymerase epsilon gene (POLE), mismatch repair protein (MMR) และ p53 มาพิจารณาร่วมด้วยเพื่อกำหนดระยะของโรค การวางแผนการรักษาที่เหมาะสม รวมถึงช่วยในการตัดสินใจเลือกการรักษาหลังการผ่าตัด

รายละเอียดการแบ่งระยะของโรคตาม FIGO 2023 ดังแสดงในตารางที่ 1.<sup>(1, 15-18)</sup>

ตารางที่ 1. การแบ่งระยะของโรคตาม FIGO 2023<sup>(1)</sup>

ระยะ (Stage)	ลักษณะของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (Description) <sup>f</sup>
ระยะที่ I	รอยโรคอยู่เฉพาะในมดลูกและรังไข่
IA	รอยโรคอยู่ในเฉพาะชั้นเยื่อบุโพรงมดลูก ไม่มีการลุกลามเข้าชั้นกล้ามเนื้อ <u>หรือ</u> พยาธิวิทยาชนิดไม่รุนแรง (non-aggressive histological type) <sup>a</sup> ที่ลุกลามน้อยกว่าครึ่งของความหนาแน่นกล้ามเนื้อมดลูก โดยไม่มีหรือมีการลุกลามในหลอดน้ำเหลืองน้อยมาก (no/focal LVSI) <sup>b</sup> <u>หรือ</u> กลุ่มที่มีพยากรณ์โรคที่ดี
IA1	พยาธิวิทยาชนิดไม่รุนแรงที่จำกัดอยู่เฉพาะตั้งเนื้อโพรงมดลูก (endometrial polyp) <u>หรือ</u> อยู่เฉพาะในชั้นเยื่อบุโพรงมดลูก
IA2	พยาธิวิทยาชนิดไม่รุนแรงที่มีการลุกลามน้อยกว่าครึ่งของความหนาแน่นกล้ามเนื้อมดลูก <u>และ</u> ไม่มี LVSI <u>หรือ</u> มีเพียง focal LVSI
IA3 <sup>c</sup>	พยาธิวิทยาชนิด low-grade endometrioid carcinoma ที่อยู่เฉพาะที่มดลูกและรังไข่
IB	พยาธิวิทยาชนิดไม่รุนแรงที่มีการลุกลามมากกว่าครึ่งหนึ่งของความหนาแน่นกล้ามเนื้อมดลูก <u>และ</u> ไม่มี LVSI <u>หรือ</u> มีเพียง focal LVSI
IC	พยาธิวิทยาชนิดรุนแรง <sup>a</sup> ที่จำกัดอยู่เฉพาะตั้งเนื้อโพรงมดลูก <u>หรือ</u> อยู่ในชั้นเยื่อบุโพรงมดลูก

ระยะ (Stage)	ลักษณะของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (Description) <sup>f</sup>
ระยะที่ II	โรคมะเร็งมีการลุกลามชั้น stroma ของปากมดลูก และไม่มีการแพร่ออกนอกมดลูก หรือ มีการลุกลามในหลอดน้ำเหลือง หรือหลอดเลือดจำนวนมาก (substantial LVSI) <sup>b</sup> หรือ พยาธิวิทยาชนิดรุนแรง (aggressive histological type) <sup>a</sup> ที่ลุกลามเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อมดลูก
IIA	พยาธิวิทยาชนิดไม่รุนแรงที่ลุกลามไปชั้น stroma ของปากมดลูก
IIB	พยาธิวิทยาชนิดไม่รุนแรงที่มี substantial LVSI <sup>b</sup>
IIC	พยาธิวิทยาชนิดรุนแรงที่มีการลุกลามเข้าไปในกล้ามเนื้อมดลูก โดยไม่คำนึงถึงความลึกของการลุกลามชั้นกล้ามเนื้อมดลูก
ระยะที่ III	โรคมะเร็งมีการแพร่กระจายเฉพาะที่ในเนื้อเยื่ออวัยวะบริเวณอุ้งเชิงกราน (local and/or regional) โดยไม่คำนึงถึงชนิดของพยาธิวิทยา
IIIA	มีการลุกลามผิวชั้นนอกของมดลูก (serosa of uterus) <u>และ/หรือ</u> ปีกมดลูก (adnexa)
IIIA1	มีการลุกลามไปที่ท่อนำไข่หรือรังไข่ (โดยไม่เข้าเกณฑ์ของระยะ IA3 <sup>c</sup> )
IIIA2	มีการลุกลามไปผิวชั้นนอก <u>หรือ</u> ทะลุผิวชั้นนอกของมดลูก (serosa of uterus)
IIIB	มีการลุกลามหรือกระจายไปช่องคลอด <u>และ/หรือ</u> เนื้อเยื่อข้างมดลูก (parametrium) <u>หรือ</u> เยื่อบุผิวในอุ้งเชิงกราน (pelvic peritoneum)
IIIB1	มีการลุกลามหรือกระจายไปช่องคลอด <u>และ/หรือ</u> เนื้อเยื่อข้างมดลูก
IIIB2	มีการกระจายไปเยื่อบุผิวในอุ้งเชิงกราน
IIIC	มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน <u>และ/หรือ</u> ต่อมน้ำเหลืองข้างหลอดเลือดเอออร์ตา <sup>d</sup>
IIIC1	มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน
IIIC1i	micrometastasis
IIIC1ii	macrometastasis
IIIC2	มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองข้างหลอดเลือดเอออร์ตาถึงระดับของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไต โดยไม่คำนึงว่ามีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานหรือไม่
IIIC2i	micrometastasis
IIIC2ii	macrometastasis

ระยะ (Stage)	ลักษณะของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (Description) <sup>f</sup>
ระยะที่ IV	โรคมะเร็งกระจายไปเยื่อบุผิวของกระเพาะปัสสาวะ และ/หรือ เยื่อบุผิวของลำไส้ และ/หรือ กระจายไปไกล (distant metastasis)
IVA	มีการกระจายไปเยื่อบุผิวของกระเพาะปัสสาวะ <u>และ/หรือ</u> เยื่อบุผิวของลำไส้
IVB	มีการกระจายไปที่เยื่อบุผิวช่องท้องเหนือระดับอุ้งเชิงกราน
IVC	มีการกระจายไปไกล เช่น ปอด ตับ สมอง กระดูก รวมถึงต่อมน้ำเหลืองทั้งนอกและในช่องท้องที่อยู่เหนือระดับหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไต

#### หมายเหตุ:

a. พยาธิวิทยาชนิดชนิดไม่รุนแรง (non-aggressive histological type) ได้แก่ low-grade (grade 1 and 2) endometrioid carcinoma รวมถึง subtype ของ endometrioid carcinoma ที่มี mucinous differentiation เต็มชัด (ใน classification เดิมเรียก mucinous carcinoma) สำหรับพยาธิวิทยาชนิดรุนแรง (aggressive) ได้แก่ high-grade endometrioid carcinoma (grade 3), serous, clear cell, undifferentiated, mesonephric-like, gastrointestinal type mucinous carcinomas, carcinosarcoma และ mixed carcinoma

b. การลุกลามของมะเร็งเข้าหลอดเลือดหลอดน้ำเหลือง (lymphovascular space invasion: LVSI) FIGO แบ่งจำนวนของ LVSI เช่นเดียวกับองค์รอนามัยโลก<sup>(15)</sup> คือ

- ไม่พบ (no LVSI)
- พบน้อย (focal LVSI)
- พบจำนวนมาก คือ มากกว่าหรือเท่ากับ 5 ตำแหน่งขึ้นไปต่อ 1 สไลด์ที่พบจำนวนมากที่สุด

(extensive/substantial LVSI)

ส่วนวิทยาลัยพยาธิแพทย์ของสหรัฐอเมริกากำหนด LVSI ที่มีจำนวนเท่ากับหรือมากกว่า 3 ตำแหน่งขึ้นไปต่อ 1 สไลด์เป็นการลุกลามจำนวนมาก<sup>(16)</sup> อย่างไรก็ตาม มีรายงานที่พบว่าการลุกลามจำนวนมาก คือ เท่ากับหรือมากกว่า 4 ตำแหน่งขึ้นไปต่อ 1 สไลด์จะมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี<sup>(17)</sup>

c. การพบรอยโรคที่มดลูกและรังไข่ ต้องแยกระหว่างระยะ IA3 และ IIIA1 โดยจะจัดให้อยู่ในระยะ IA3 ตามเกณฑ์ต่อไปนี้

- 1) มีลูกกลมน้อยกว่าครึ่งของความหนาแน่นกล้ามเนื้อมดลูก
- 2) ไม่ได้พบ LVSI จำนวนมาก (No extensive/substantial LVSI)
- 3) ไม่พบการแพร่กระจายไปที่อื่น
- 4) มะเร็งที่พบที่รังไข่ เป็นเพียงข้างเดียว ไม่พบการลุกลามผ่านหรือทะลุเปลือกหุ้ม

d. การกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน แบ่งตาม TNM<sup>(18)</sup> ออกเป็น

- Macrometastasis: ขนาดใหญ่กว่า 2 มิลลิเมตร
- Micrometastasis: ขนาด 0.2-2 มิลลิเมตร และ/หรือ จำนวนมากกว่า 200 เซลล์
- Isolated tumor cells (ITCs): ขนาดไม่เกิน 0.2 มิลลิเมตร และ จำนวนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 200 เซลล์ หากพบให้ทำการบันทึกไว้ แต่ไม่เป็นการกำหนดระยะของโรค

e. มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกระยะที่ I และ II ที่มีผลการตรวจทางโมเลกุล พบ *POLEmut* หรือ *p53abn* การกำหนดระยะจะเป็นไปตามลักษณะทางโมเลกุล โดยไม่คำนึงถึงชนิดของมะเร็งหรือการพบ LVSI โดยให้เขียนห้อยกำกับไว้ด้านหลัง

- หากพบ *POLEmut* ในผู้ป่วยระยะ I และ II จะได้รับการจัดเป็น IAm<sub>POLEmut</sub> โดยอัตโนมัติ โดยไม่คำนึงถึงชนิดของมะเร็งหรือการพบ LVSI

- หากพบ *p53abn* ในผู้ป่วยระยะ I และ II จะได้รับการจัดเป็น IIC2m<sub>p53abn</sub> โดยอัตโนมัติ โดยไม่คำนึงถึงชนิดของมะเร็งหรือการพบ LVSI เช่นเดียวกัน

- การพบ MMRd หรือ NSMP ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนระยะของโรค แต่ให้ห้อยไว้ตามระยะเดิม เช่น IIm<sub>MMRd</sub>, Im<sub>NSMP</sub>

f. ในระยะที่ III และ IV แบ่งตามข้อมูลที่ได้จากการผ่าตัด ไม่ต้องเปลี่ยนตามลักษณะทางโมเลกุล แต่ให้ระบุเป็นตัวห้อยไว้เช่นเดียวกันหากมีผลการตรวจ เช่น IIIIm<sub>p53abn</sub>

## เอกสารอ้างอิง

1. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al; Endometrial cancer staging subcommittee, FIGO women's cancer committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet* 2023;162:383-94.
2. Galaal K, Donkers H, Bryant A, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10(10):CD006655. Published 2018 Oct 31.
3. Mäenpää MM, Nieminen K, Tomás EI, Laurila M, Luukkaala TH, Mäenpää JU. Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5):588.e1-588.e7.
4. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10(10):CD007585. Published 2017 Oct 2.
5. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10(10):CD007585. Published 2017 Oct 2.
6. Nagar H, Wietek N, Goodall RJ, Hughes W, Schmidt-Hansen M, Morrison J. Sentinel node biopsy for diagnosis of lymph node involvement in endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(6).
7. Tschernichovsky R, Diver EJ, Schorge JO, Goodman A. The role of lymphadenectomy versus sentinel lymph node biopsy in early-stage endometrial cancer: A review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2016;39(5):516-521.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasm Version 2.2023. 2023 Apr 28. [internet]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf). Accessed on September 23, 2023.
9. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giomelli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(9):860-877.

10. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12-39.
11. Cormier B, Rozenholc AT, Gottlieb W, Plante M, Giede C; Communities of Practice (CoP) Group of Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC). Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* 2015 Aug;138(2):478-85.
12. Euscher E, Sui D, Soliman P, Westin S, Ramalingam P, Bassett R, et al. Ultrastaging of sentinel lymph nodes in endometrial carcinoma according to use of 2 different methods. *Int J Gynecol Pathol* 2018;37:242-251.
13. Jia P, Zhang Y. Ovarian preservation improves overall survival in young patients with early-stage endometrial cancer. *Oncotarget* 2017;8(35):59940-59949.
14. Gu H, Li J, Gu Y, Tu H, Zhou Y, Liu J. Survival impact of ovarian preservation on women with early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(1):77-84.
15. WHO classification of tumours. Female genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 [cited 2023 Sep 1]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>. Accessed on September 23, 2023.
16. College of American Pathologists. protocol for examination of specimens from patients with carcinoma and carcinosarcoma of the endometrium. Version: 4.2.0.0 CAP; June 2021. [internet]. Available from [https://documents.cap.org/protocols/Uterus\\_4.3.0.0.REL\\_CAPCP.pdf](https://documents.cap.org/protocols/Uterus_4.3.0.0.REL_CAPCP.pdf) Accessed on September 23, 2023.
17. Peters EEM, León-Castillo A, Smit VTHBM, Boennelycke M, Hogdall E, Hogdall C, et al. Defining Substantial Lymphovascular Space Invasion in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2022;41(3):220-226.
18. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. Skin tumours. UICC TNM Classification of malignant tumours. 8th ed. Wiley; 2016

## บทที่ 5. พยาธิวิทยาและลักษณะทางชีวโมเลกุลของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

ลักษณะทางพยาธิสภาพของมะเร็งในเยื่อบุโพรงมดลูกที่เป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่สำคัญ ได้แก่ ขนาดของก้อนมะเร็ง ชนิดทางพยาธิวิทยา เกรดของมะเร็ง การลุกลามเข้ากล้ามเนื้อมดลูก การลุกลามรวมทั้งจำนวนที่ลุกลามเข้าหลอดเลือดหลอดน้ำเหลืองและการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง

### ลักษณะทางพยาธิสภาพจากการดูด้วยตาเปล่า

การบันทึกข้อมูลจากการดูด้วยตาเปล่าเป็นสิ่งสำคัญเพื่อให้เกิดความต่อเนื่องในการศึกษาทางพยาธิวิทยา โดยแพทย์ผู้ผ่าตัดควรประเมินในห้องผ่าตัด บันทึกรายละเอียดในใบบันทึกการผ่าตัด (operative note) และใบส่งตรวจทางพยาธิวิทยา (pathology request) รายละเอียดเหล่านี้จะส่งเสริมให้พยาธิแพทย์ดำเนินการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาได้อย่างเหมาะสมต่อไป นอกจากนี้ การผ่าเปิดมดลูกและก้อนมะเร็งอย่างเหมาะสม ก่อนนำลงแช่ในน้ำยาฟอรมาลินเพื่อให้เกิดการตรึงสภาพเนื้อเยื่อ (fixation) อย่างเพียงพอและทั่วถึงมีความสำคัญมากในการรักษาสภาพชิ้นเนื้อไม่ให้เน่าตาย ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อการประเมินลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา โดยเฉพาะ LVSI รวมถึงผลกระทบต่อผลการตรวจพิเศษ เช่น IHC และการตรวจทางชีวโมเลกุล

ประเด็นต่าง ๆ ที่เป็นข้อพิจารณาในการตรวจพยาธิสภาพด้วยตาเปล่าของมดลูกที่ตัดออกมา ได้แก่ ตำแหน่งที่เป็นต้นกำเนิดของรอยโรค ตำแหน่ง ขนาดและลักษณะของก้อนมะเร็ง และการลุกลามเข้าสู่ผนังกล้ามเนื้อมดลูก ดังบรรยายในตารางที่ 1.<sup>(1-3)</sup> ทั้งนี้ก้อนมะเร็งควรได้รับการตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยาอย่างเพียงพอ (อย่างน้อย 1 section ต่อขนาดมะเร็ง 1 ซม.)<sup>(4)</sup>

### ตารางที่ 1. ประเด็นที่ควรพิจารณาในการตรวจพยาธิสภาพด้วยตาเปล่าของมดลูกที่ตัดออกมา<sup>(1)</sup>

ประเด็นพิจารณา	เหตุผล
1. ตำแหน่งที่เป็นต้นกำเนิดของรอยโรค	มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกอาจพบได้พร้อมกับมะเร็งหรือเนื้องอกในตำแหน่งอวัยวะอื่น เช่น ท่อนำไข่ รังไข่ ซึ่งกำเนิดจาก mullerian tract เช่นเดียวกัน <sup>(4,5)</sup> ทำให้ต้องพิจารณาวินิจฉัยแยกโรกระหว่างมะเร็งหรือเนื้องอกที่เกิดขึ้นพร้อมกัน และมะเร็งแพร่กระจายจากเยื่อบุโพรงมดลูกไปสู่อวัยวะอื่น การจำแนกต้นกำเนิดของรอยโรคจะมีผลต่อการแบ่งระยะของโรคตาม FIGO 2023
2. ตำแหน่งของมะเร็ง	มะเร็งส่วนใหญ่เกิดที่ส่วนบนของมดลูก (fundus) แต่ร้อยละ 3-6 อาจเกิดที่ส่วนล่าง (lower uterine segment) โดยเฉพาะในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี มีมะเร็งเกรดสูงหรือมีความสัมพันธ์กับภาวะ Lynch syndrome มักจะลุกลามเข้าผนังของมดลูกได้มากกว่ามะเร็งที่ตำแหน่งอื่น <sup>(6)</sup>

3. ขนาดและลักษณะของ ก้อนมะเร็ง	อาจไม่เหลือรอยโรคมะเร็งหลังจากขูดมดลูก (vanishing cancer) มองไม่เห็น ด้วยตาเปล่า พบเยื่อบุโพรงมดลูกที่ขรุขระ (irregular shaggy granular tissue) ซึ่งบางครั้งแยกจาก secretory endometrium ได้ยาก อาจพบก้อน แบบ polypoid หรือดอกกะหล่ำ (cauliflower) โดยอาจมีลักษณะเนื้อตัน สีขาวหรือสีเนื้อ พบจุดเลือดออกหรือเนื้อตายเป็นหย่อม ๆ
4. การลุกลามเข้าสู่ผนัง กล้ามเนื้อมดลูก	อาจพบการลุกลามที่มีความลึกที่ไม่สม่ำเสมอ หรือบางครั้งอาจไม่สามารถบอก ความลึกที่ลุกลามได้ชัดเจนเนื่องจากมะเร็งกระจายกลมกลืนไปกับเนื้อเยื่อ กล้ามเนื้อมดลูก โดยเฉพาะมะเร็งชนิดเกรด 3 ความลึกที่มะเร็งลุกลามลงไป ในกล้ามเนื้อมดลูกนี้มักมีความสัมพันธ์กับการแพร่กระจายออกไปนอกมดลูก

### ลักษณะทางจุลพยาธิสภาพ

องค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO)<sup>(7)</sup> ได้แบ่งเนื้องอกของเยื่อบุโพรงมดลูก ตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ได้แก่

#### 1) Precursors lesions หรือภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัว (atypical endometrial hyperplasia)

ภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวมักพบร่วมกับมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกโดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็ง กลุ่มที่ I โดยมีการแบ่งออกเป็น hyperplasia without atypia และ atypical hyperplasia (AH) ซึ่งจัดเป็น กลุ่มเดียวกับ endometrioid intraepithelial neoplasia (EIN) เนื่องจากทั้ง atypical hyperplasia และ EIN มีกลุ่มกำเนิด (clonality) ลักษณะทางพยาธิสภาพ (morphology) และความเสี่ยงในการกลายเป็น มะเร็ง (cancer risk) ใกล้เคียงกันและถือเป็น precursors ของมะเร็ง ในปัจจุบันองค์การอนามัยโลกได้ ยอมรับให้ใช้ทั้ง 2 ชื่อในความหมายเดียวกัน<sup>(7)</sup>

ความสำคัญทางคลินิกของการพบ AH/EIN จากชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกที่สุ่มตัด (endometrial biopsy หรือ curettage) ซึ่งแพทย์ควรระวัง คือ รอยโรคนั้นอาจเป็นมะเร็ง โดยมีรายงาน พบว่าร้อยละ 30 ของ AH/ EIN ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งจากการทบทวนสไลด์พยาธิวิทยา หรืออาจมี มะเร็งร่วมอยู่ด้วยแล้วโดยที่ไม่ได้เป็นการดำเนินต่อของโรค และร้อยละ 40 พบมะเร็งอยู่ในมดลูกที่ตัดออกมา ภายใน 3 เดือน<sup>(8)</sup> โดยปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ความหลากหลายของพยาธิสภาพ ระดับความรุนแรง ตำแหน่ง ที่เป็นมะเร็ง และขนาด หรือปริมาณชิ้นเนื้อที่สุ่มตัดออกมาทำให้มีความสอดคล้องต่ำในการแปลผลระหว่าง พยาธิแพทย์ (low inter-observer agreement)

#### 2) Endometrial carcinomas หรือมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

ชนิดของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกแยกตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ดังนี้ endometrioid, serous, clear cell, dedifferentiated, neuroendocrine, และ mixed carcinoma

โดย mixed carcinoma ประกอบด้วยมะเร็งตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป และมีองค์ประกอบอย่างน้อยเป็นชนิด serous หรือ clear cell ทั้งนี้ dedifferentiated carcinoma และ carcinosarcoma ไม่จัดเป็น mixed carcinoma<sup>(7)</sup>

### ลักษณะทางชีวโมเลกุล

เครือข่ายวิจัยแผนที่จีโนมของมะเร็ง (The Cancer Genome Atlas [TCGA] Research Network)<sup>(9)</sup> ได้รายงานลักษณะทางชีวโมเลกุล (biologic molecular markers) ของชุดพันธุกรรมและการกลายพันธุ์ของยีนชนิดต่าง ๆ ในมะเร็งเยื่อโพรงมดลูก โดยได้แบ่งมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกออกเป็น 4 กลุ่ม ตามลักษณะทางชีวโมเลกุลซึ่งมีการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน ข้อมูลเหล่านี้นำไปสู่การปรับเปลี่ยนแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมมากขึ้น องค์การอนามัยโลก ได้จำแนกมะเร็งตามแนวทางของ TCGA โดยอาศัยวิธีการตรวจพิเศษต่าง ๆ ดังนี้

- 1) *POLE* (Polymerase epsilon) mutation (*POLEmut*) โดยการตรวจ hotspot mutational analysis, Sanger sequencing หรือ next-generation sequencing (NGS)
- 2) Mismatch repair deficiency (MMRd) โดยการตรวจด้วยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมีสทรี (immunohistochemistry: IHC) หรือการตรวจ microsatellite instability (MSI) โดยวิธี polymerase chain reaction (PCR) หรือ NGS
- 3) *TP53* mutation หรือ high-copy-number alteration โดยการตรวจ IHC พบ abnormal p53 expression (p53abn) หรือ โดยการตรวจพบ *TP53* mutation โดยวิธี NGS
- 4) No specific molecular profile (NSMP) หรือ low copy-number alteration เมื่อตรวจด้วยวิธีต่าง ๆ ข้างต้นแล้วไม่พบความผิดปกติใด ๆ

โดยสัดส่วนของมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกของกลุ่มต่าง ๆ จากลักษณะชีวโมเลกุล การแปลผลจากการตรวจและการพยากรณ์โรค ดังแสดงในตารางที่ 2.<sup>(10-15)</sup>

**ตารางที่ 2.** สัดส่วนของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจำแนกตามความผิดปกติทางชีวโมเลกุลที่เป็นสาเหตุ การแปลผลจากการตรวจและการพยากรณ์โรค<sup>(10-15)</sup>

ความผิดปกติ	พบร้อยละ	การเปลี่ยนแปลงทางชีวโมเลกุลที่สำคัญ	ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	การพยากรณ์โรค
<i>POLE</i> mutation	5-15	Ultramutation (very high TMB)	<i>POLE</i> mutation	ดีมาก (excellent)
Deficient MMR	20-30	Hypermutation (high TMB)	ไม่พบการแสดงออกของ MMR IHC อย่างน้อย 1 ชนิด หรือ พบ MSI-high	ปานกลาง (intermediate)
<i>TP53</i> mutation	10-20	High somatic copy number alteration (copy number-high), low TMB	abnormal p53 IHC pattern หรือ <i>TP53</i> mutation	แย่มาก (poor)
No specific molecular profile (NSMP)	40-60	Low somatic copy number alteration (copy number-low), low TMB	Intact MMR, wild-type p53, และ ไม่พบ <i>POLE</i> mutation	ปานกลาง (intermediate)

**คำย่อ:** IHC, Immunohistochemistry; MMR, Mismatch repair; MSI, Microsatellite instability; *POLE*, Polymerase-epsilon; TMB, tumor mutational burden

**หมายเหตุ:**

- 1) การจัดกลุ่มนี้ไม่รวมถึงมะเร็งชนิด aggressive ที่พบน้อย เช่น mesonephric-like carcinoma, gastrointestinal type mucinous carcinoma ซึ่งยังไม่มียข้อมูลของลักษณะทางชีวโมเลกุลเพียงพอ
- 2) การวินิจฉัย *POLE* mutation ควรตรวจหาตำแหน่งการกลายพันธุ์ชนิดที่ก่อโรคที่พบบ่อย (hotspot pathogenic mutation) อย่างน้อย 5 ตำแหน่งตามคำแนะนำของ WHO ได้แก่ P286R, V411L, S297F, A456P, และ S459
- 3) การวินิจฉัย MMRd ประเมินจากการตรวจโปรตีน *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, and *MSH6* ซึ่งเป็นกลุ่มใหญ่ของโปรตีน MMR อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่า การตรวจเพียง *PMS2* และ *MSH6* ก็สามารถตรวจพบ MMRd ได้มากกว่าร้อยละ 99 เนื่องจาก *MLH1* มักจะจับคู่กับ *PMS2* เมื่อไม่มีการสร้าง *MLH1* จะทำให้ *PMS2* สลายตัวไป และไม่พบ *PMS2* expression ในขณะที่ *MSH2* มักจะจับคู่กับ *MSH6* เมื่อไม่มีการสร้าง *MSH2* จะทำให้ *MSH6* สลายตัวไป และไม่พบ *MSH6* expression ดังนั้น จึงเป็นข้อพิจารณาของการเลือกตรวจเพียง 2 ชนิด (*PMS2* และ *MSH6*) และตรวจเพิ่มเติมทั้ง 4 โปรตีน ในกรณีที่ผลกำกวมจากการตรวจ 2 ชนิด<sup>(11)</sup>
- 4) การวินิจฉัย *TP53* mutation จากการตรวจ IHC พบลักษณะรูปแบบผลการย้อมที่ผิดปกติ (abnormal p53 pattern)<sup>(7)</sup> ได้แก่ overexpression (การย้อมติดสีเข้มที่นิวเคลียสของเซลล์มะเร็ง จำนวนมากกว่าร้อยละ 80), null pattern (ไม่พบการติดสีในเซลล์มะเร็ง โดยเซลล์ปกติซึ่งเป็น internal control

ย้อมติดสี), หรือ cytoplasmic pattern (การย้อมติดสีที่ cytoplasm ของเซลล์มะเร็งชัดเจน) ซึ่งแตกต่างจาก wild-type pattern (มีการติดสีที่นิวเคลียสของเซลล์มะเร็ง ไม่เกินร้อยละ 80 และมีความเข้มของการติดสีแตกต่างกัน) ที่บ่งชี้ว่าไม่มี *TP53* mutation

5) เนื่องจาก *POLE* mutation เป็นตัวขับเคลื่อนให้เกิดความผิดปกติอื่น ๆ (driver mutation) จึงอาจพบความผิดปกติทางชีวโมเลกุลหลายอย่างพร้อมกัน (multiple classifiers) เช่น อาจพบ *POLE* mutation ร่วมกับ MMRd และ/หรือ *TP53* mutation (p53abn) ได้ประมาณ ร้อยละ 10-20 ในกรณีนี้ให้จัดว่าการพยากรณ์โรคเป็นไปตามผลการตรวจพบ *POLE* mutation และ อาจพบ MMRd ร่วมกับ *TP53* mutation (p53abn) ซึ่งแม้จะยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ แต่ให้ถือว่าการพยากรณ์โรคเป็นไปตามผลการตรวจพบ MMRd<sup>(4)</sup>

6) มะเร็งกลุ่มที่มี p53abn มักมีการแสดงออกของ L1 cell adhesion molecule (L1CAM)<sup>(12,13)</sup> ดังนั้น ถ้าตรวจพบ L1CAM ในมะเร็งกลุ่ม NSMP ก็เป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเช่นกัน<sup>(14,15)</sup>

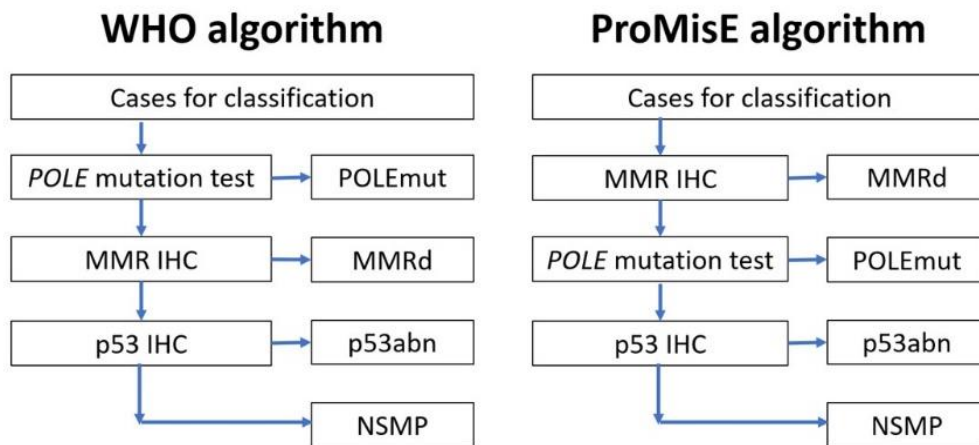
7) แนะนำให้ตรวจตัวรับฮอร์โมน (ER/PR) ในกรณีที่เป็นมะเร็งระยะที่ III-IV หรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำ และให้ตรวจ HER-2neu ด้วยวิธี IHC (และ fluorescence in situ hybridization [FISH] ในกรณีที่ผลจาก IHC ไม่ชัดเจน) ในมะเร็งระยะลุกลามหรือกลับเป็นซ้ำชนิด serous และ carcinosarcoma และในกรณีที่มี *TP53* mutation (p53abn) โดยไม่คำนึงถึงชนิดของพยาธิวิทยาเพื่อเป็นข้อมูลในการพิจารณาการให้การรักษา<sup>(16)</sup>

ทั้ง FIGO<sup>(4)</sup> และ NCCN<sup>(16)</sup> แนะนำให้ส่งตรวจทางชีวโมเลกุลเป็นการตรวจเสริมนอกเหนือจากการตรวจทางพยาธิวิทยาปกติ หากสามารถทำได้ โดยสามารถศึกษาจากชิ้นเนื้อจากการส่องตัดหรือจากการขูดมดลูก โดยไม่จำเป็นต้องทำซ้ำในเนื้อเยื่อของมดลูกที่ตัดออกมา ในทางปฏิบัติ นรีแพทย์และพยาธิแพทย์ควรพิจารณาร่วมกันในการตัดสินใจเลือกตัวอย่างชิ้นเนื้อที่เหมาะสมที่สุดสำหรับส่งตรวจ ทั้งนี้ แนะนำให้ตรวจ *POLE* mutation, MMR และ p53 โดยอย่างน้อยที่สุด คือ ทำการตรวจ MMR ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกทุกราย

การตรวจชีวโมเลกุลนี้มีความสำคัญโดยเฉพาะอย่างยิ่งในมะเร็งกลุ่ม high-grade endometrioid carcinoma (เกรด 3) ซึ่งน่าจะได้ประโยชน์มากที่สุดจากการกำหนดกลุ่มตามลักษณะชีวโมเลกุลซึ่งจะทำให้วางแผนการรักษาได้อย่างเหมาะสม<sup>(4)</sup> เนื่องจากมะเร็งกลุ่มนี้มีลักษณะทางคลินิกและลักษณะทางชีวโมเลกุลแตกต่างกันมาก โดยในมะเร็งระยะต้นที่มี *POLE* mutation จะมีการพยากรณ์โรคที่ดีมาก ในขณะที่มะเร็งในกลุ่ม p53abn หรือ กลุ่ม NSMP ที่มี estrogen receptor (ER) negative จะมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี<sup>(15-16)</sup>

สำหรับลำดับการตรวจนั้น WHO ได้เสนอลำดับของการตรวจ คือ *POLE* mutation, MMR (IHC) และ p53 (IHC)<sup>(17)</sup> ส่วนกลุ่ม Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE)<sup>(18)</sup> ได้เสนอลำดับการตรวจเป็น MMR (IHC), *POLE* mutation และ p53 (IHC) โดยคำนึงถึงความคุ้มค่า

ลำดับการตรวจทั้ง 2 รูปแบบ ดังแสดงเปรียบเทียบในแผนภูมิที่ 1.



แผนภูมิที่ 1. ลำดับของการตรวจทางชีวโมเลกุลจากคำแนะนำของ WHO และ ProMisE

กลุ่มแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในสมาคมมะเร็งนรีเวชไทยร่วมกับกลุ่มพยาธิแพทย์นรีเวชได้จัดประชุมหารือกันถึงแนวทางรวมทั้งลำดับการตรวจทางชีวโมเลกุลนี้ โดยคำนึงถึงประเด็นต่าง ๆ ได้แก่ จำนวนและสัดส่วนของโอกาสการตรวจพบ การบริการของห้องปฏิบัติการที่มีอยู่ ราคาของการตรวจแต่ละวิธี และการนำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิก ดังแสดงในตารางที่ 3.

ตารางที่ 3. ประเด็นต่าง ๆ ของการตรวจ *POLE* mutation และ mismatch repair gene

ประเด็นพิจารณา	<i>POLE</i> mutation	mismatch repair gene
โอกาสตรวจพบ	ร้อยละ 5-15	ร้อยละ 20-30
ห้องปฏิบัติการ (ในปี พ.ศ. 2566)	ห้องปฏิบัติการมีจำกัด	ห้องตรวจพยาธิวิทยาทั่วไป
ค่าใช้จ่าย (ในปี พ.ศ. 2566)	ประมาณ 6,000-8,000 บาท	ค่าใช้จ่ายประมาณ 1,600-2,000 บาท ถ้าเลือกการตรวจเพียง 2 ชนิด หรือ 3,600-4,000 บาทถ้าตรวจให้ครบทั้ง 4 ชนิด
ประโยชน์ทางคลินิก	ถ้าตรวจพบ <i>POLE</i> mutation ในมะเร็งระยะที่ I-II อาจสามารถยกเว้นการให้การรักษาเพิ่มเติมได้	<ul style="list-style-type: none"> <li>ใช้คัดกรองในผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะเป็นมีภาวะ Lynch syndrome</li> <li>เป็นแนวทางการเลือกใช้ยากลุ่ม immunotherapy</li> </ul>

โดยเฉพาะถ้าจะเลือกลำดับการตรวจของ *POLE* mutation และ MMR (ซึ่งมีความสอดคล้องกับ MSI) อาจจะพิจารณาเลือกตรวจ *POLE* mutation เฉพาะในมะเร็งระยะที่ I-II และตรวจ MMR (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เมื่อสงสัยว่าอาจมีภาวะ Lynch syndrome) และ p53 รวมทั้ง hormonal receptor โดยวิธี IHC ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ทุกราย (หรืออย่างน้อยที่สุดในมะเร็งระยะลุกลามแพร่กระจายเพื่อเป็นข้อมูลในการเลือกวิธีการรักษาสำหรับมะเร็งระยะลุกลามแพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำ) โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อคำนึงถึง

โอกาสที่บล็อกชิ้นเนื้ออาจมีสภาพที่ไม่เหมาะสมเมื่อเก็บไว้เป็นเวลานาน หรือไม่สามารคั่นบล็อกชิ้นเนื้อมาตรวจเพิ่มเติมได้

การใช้ประโยชน์ของการตรวจ MMR ทางคลินิกนอกเหนือจากการจัดกลุ่มทางชีวโมเลกุลของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกแล้ว การตรวจ MMR ยังมีประโยชน์อื่น ๆ ในแง่ของเป็นการตรวจคัดกรองสำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะมีภาวะ Lynch syndrome ซึ่งการแปลผลจากการตรวจทาง IHC ของ MMR และคำแนะนำในการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม ดังแสดงในตารางที่ 4.<sup>(19)</sup>

ตารางที่ 4. การแปลผลจากการตรวจ MMR และคำแนะนำ<sup>(19)</sup>

<i>MLH1</i>	<i>PMS2</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	Interpretation	Recommendation
Intact	Intact	Intact	Intact	No MMRd	ไม่ต้องให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม
NA	Intact	NA	Intact	No MMRd	ไม่ต้องให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม
Intact	Intact	Intact	Loss	MMRd ( <i>MSH6</i> loss)	มีโอกาสมีภาวะ Lynch syndrome ให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม
Intact	Loss	Intact	Intact	MMRd ( <i>PMS2</i> loss)	มีโอกาสมีภาวะ Lynch syndrome ให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม
Intact	Intact	Loss	Loss	MMRd ( <i>MSH2</i> loss)	มีโอกาสมีภาวะ Lynch syndrome ให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม
Loss	Loss	Intact	Intact	MMRd ( <i>MLH1</i> loss)	เป็นมะเร็งชนิด sporadic หรือมีภาวะ Lynch syndrome ควรตรวจ <i>MLH1</i> promoter hypermethylation หรือพิจารณา ให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม
Subclonal loss	Subclonal loss	Intact	Intact	MMRd	น่าจะเป็นมะเร็งชนิด sporadic แต่ยังไม่สามารถตัดภาวะ Lynch syndrome ออกได้ ควรตรวจ <i>MLH1</i> promoter hypermethylation
Intact	Intact	Intact	Subclonal loss	MMRd	มีโอกาสมีภาวะ Lynch syndrome ให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม

คำย่อ: MMRd, Mismatch-repair deficient tumor; NA, not available

หมายเหตุ:

- 1) Intact expression หมายถึง nuclear positivity IHC for MMR
- 2) Subclonal loss หมายถึง พบ focal loss of expression โดยบริเวณอื่นพบการแสดงออกตามปกติ (intact MMR)

3) MMRd ชนิด *MLH1* loss อาจเป็นผลเกิดจาก *MLH1* promoter hypermethylation ดังนั้นจึงจำเป็นต้องตรวจเพื่อยืนยันต่อไป ในกรณีที่พบว่า *MLH1* promoter hypermethylation จะถือว่าเป็นการเกิดมะเร็งแบบ sporadic และไม่จำเป็นต้องให้คำปรึกษาเพื่อตรวจทางพันธุกรรม (genetic counselling) นอกจากนี้ผลการตรวจ MMR ยังนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ในการพิจารณาใช้ยากลุ่ม immunotherapy ซึ่งจะกล่าวถึงต่อไปในส่วนของ การรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัดและการรักษาโรคมะเร็งลุกลามแพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำ

### เอกสารอ้างอิง

1. Malpica A, Euscher ED, Hecht JL, Ali-Fehmi R, Quick CM, Singh N, et al. Endometrial carcinoma, grossing and processing issues: recommendations of the International Society of Gynecologic Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S9-S24.
2. Zaino R, Whitney C, Brady MF, DeGeest K, Burger RA, Buller RE. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas--a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):355-362.
3. Masuda K, Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Kisu I, Ueki A, et al. Carcinoma of the lower uterine segment (LUS): clinicopathological characteristics and association with Lynch syndrome. *Curr Genomics* 2011;12(1):25-29.
4. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al; Endometrial cancer staging subcommittee, FIGO women's cancer committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet* 2023;162:383-94.
5. Zaino R, Whitney C, Brady MF, DeGeest K, Burger RA, Buller RE. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas--a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):355-362.
6. Masuda K, Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Kisu I, Ueki A, et al. Carcinoma of the lower uterine segment (LUS): clinicopathological characteristics and association with Lynch syndrome. *Curr Genomics* 2011;12(1):25-29.
7. WHO classification of tumours. Female genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 [cited 2023 Sep 1]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>. Accessed on September 23, 2023.
8. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, Cardwell CR, McCluggage WG, Quinn D, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(4):e0232231. Published 2020 Apr 28.
9. Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67-73.
10. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol* 2018;244(5):538-549.
11. Aiyer KTS, Doleman T, Ryan NA, Nielsen M, Crosbie EJ, Smit VTHBM, et al. Validity of a two-antibody testing algorithm for mismatch repair deficiency testing in cancer; a systematic literature review and meta-analysis. *Mod Pathol* 2022;35(12):1775-1783.
12. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, Winterhoff B, Puistola U, Azim SA, et al. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Aug 7;105(15):1142-50.
13. Bosse T, Nout RA, Stelloo E, Dreef E, Nijman HW, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer* 2014;50(15):2602-2610.

14. Van Gool IC, Stelloo E, Nout RA, Nijman HW, Edmondson RJ, Church DN, et al. Prognostic significance of L1CAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. *Mod Pathol* 2016;29(2):174-181.
15. Jamieson A, Barroilhet LM, McAlpine JN. Molecular classification in endometrial cancer: Opportunities for precision oncology in a changing landscape. *Cancer* 2022;128(15):2853-2857.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasm Version 2.2023. 2023 Apr 28. [internet]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf). Accessed on September 23, 2023.
17. Murali R, Delair DF, Bean SM, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Evolving Roles of Histologic Evaluation and molecular/genomic profiling in the management of endometrial cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(2):201-209.
18. Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract* 2016;3:14.
19. Casey L, Singh N. POLE, MMR, and MSI Testing in Endometrial Cancer: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the USCAP 2020 Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol* 2021; 40: 5-16.

## บทที่ 6. การรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด

ผู้ป่วยบางรายที่มีโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกอยู่ในระยะต้นหรือระยะลุกลามที่ผ่าตัดได้สำเร็จ อาจมีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งจะพิจารณาจากปัจจัยการพยากรณ์โรคทางคลินิกและทางพยาธิวิทยาต่าง ๆ ที่ตรวจพบเพื่อให้การรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด

เนื่องจาก ในปัจจุบันมีการตรวจทางชีวโมเลกุลในการแบ่งกลุ่มของโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก และมีการแบ่งระยะของโรคใหม่โดย FIGO<sup>(1)</sup> สมาคมมะเร็งวิทยาของยุโรป (European Society for Medical Oncology: ESMO)<sup>(2)</sup> ได้ให้คำแนะนำการรักษาเพิ่มเติมไว้ ซึ่งแม้จะอิงตามระยะ FIGO เดิมในปี ค.ศ. 2009 แต่มีการใช้ลักษณะทางชีวโมเลกุลมาประกอบในการจัดแบ่งกลุ่มความเสี่ยงเพื่อให้การรักษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยคำแนะนำนี้สำหรับผู้ที่อยู่ในระยะที่ I-IVA ที่ได้รับการผ่าตัดและไม่มีก้อนมะเร็งหลงเหลืออยู่ให้เห็นด้วยตาเปล่า ซึ่งจะบรรยายกลุ่มเสี่ยงตามระยะของโรค และเพิ่มรายละเอียดการลุกลามเข้ากล้ามเนื้อมดลูกด้วยเพื่อนำมาประยุกต์ใช้กับระยะของโรคใหม่ตาม FIGO 2023 รวมทั้งการลุกลามเข้าหลอดเลือดหลอดเลือดน้ำเหลือง (substantial lymphovascular space invasion; substantial LVSI) ซึ่งเป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่สำคัญและมีผลต่อการพิจารณาการให้การรักษาเพิ่มเติมไว้ด้วย ดังแสดงในตารางที่ 1.

**ตารางที่ 1.** คำแนะนำของการให้การรักษาเพิ่มเติมตามกลุ่มเสี่ยงซึ่งพิจารณาตามระยะของโรค ลักษณะทางพยาธิวิทยาและลักษณะทางชีวโมเลกุล<sup>(2)</sup>

กลุ่มเสี่ยงตามระยะของโรค*	ชนิดพยาธิวิทยา เกรดและลักษณะทางชีวโมเลกุล	การลุกลามเข้ากล้ามเนื้อมดลูก (MI) หรือหลอดเลือดหลอดเลือดน้ำเหลือง (LVSI)	การรักษาเพิ่มเติม
<b>กลุ่มเสี่ยงต่ำ (low-risk)</b>			
ระยะที่ IA	endometrioid (MMRd และ NSMP) grade 1-2,	ไม่มี MI หรือ MI < ½ ไม่มีหรือ focal LVSI	ไม่ให้การรักษาเพิ่มเติม
ระยะที่ I-II	POLE mutation	ไม่คำนึงถึง MI และ LVSI	ไม่ให้การรักษาเพิ่มเติม
ระยะที่ III	POLE mutation	ไม่คำนึงถึง MI และ LVSI	ในปัจจุบัน ไม่มีข้อมูลถึงความปลอดภัยในการไม่ให้การรักษาเพิ่มเติม
<b>กลุ่มเสี่ยงปานกลาง (intermediate-risk)</b>			
ระยะที่ IA	endometrioid (MMRd และ NSMP), grade 3	ไม่มี MI หรือ MI < ½ ไม่มีหรือ focal LVSI	VBT (อาจยกเว้นในผู้ป่วยอายุ < 60 ปี)
ระยะที่ IA	non-endometrioid และ/ หรือ TP53 mutation	ไม่มี MI รวมทั้งมะเร็งใน polyp, ไม่มีหรือ focal LVSI	ไม่ให้การรักษาเพิ่มเติม

ระยะที่ IB	endometrioid (MMRd และ NSMP), grade 1-2	MI > ½, ไม่มีหรือ focal LVSI	VBT (อาจยกเว้นในผู้ป่วยอายุ < 60 ปี)
ระยะที่ II	endometrioid (MMRd และ NSMP), grade 1	ไม่มีหรือ focal LVSI	VBT (อาจยกเว้นในผู้ป่วยอายุ < 60 ปี)
<b>กลุ่มเสี่ยงปานกลางแบบสูง (high intermediate-risk)</b>			
ระยะที่ I	endometrioid (MMRd และ NSMP) ไม่คำนึงถึง grade	ไม่คำนึงถึง MI, มี substantial LVSI	EBRT (อาจพิจารณาให้เคมีบำบัดร่วมด้วย กรณี Substantial LVSI and/or grade 3)
ระยะที่ IB	endometrioid (MMRd และ NSMP), grade 3	MI > ½, ไม่คำนึงถึง LVSI	
ระยะที่ II	grade 1	substantial LVSI	
ระยะที่ II	grade 2-3	ไม่คำนึงถึง MI และ LVSI	
<b>กลุ่มเสี่ยงสูง (high-risk)</b>			
มะเร็งทุกระยะ	พยาธิวิทยาทุกชนิด, มี TP53 mutation	มี MI	CCRT-CMT หรือ Sequential CMT-RT หรือ CMT เพียงอย่างเดียว
มะเร็งทุกระยะ	serous or undifferentiated carcinoma including carcinosarcoma	มี MI	
มะเร็งระยะที่ III-IVA	ทุกชนิดของพยาธิวิทยา/ ลักษณะของชีวโมเลกุล	ไม่มีมะเร็งหลงเหลืออยู่	

**คำย่อ:** CCRT, concurrent chemoradiation; CMT, chemotherapy, EBRT, external beam pelvic radiation therapy; LVSI, lymphovascular invasion; MI, myometrial invasion; MMRd, mismatched repair deficient ซึ่งจะรวมถึงการตรวจพบ microsatellite instability ด้วย; NSMP, non-specific molecular; substantial LVSI;  $\geq 4$  LVSI; VBT, vaginal brachytherapy

#### มะเร็งมดลูกกลุ่มเสี่ยงต่ำ (Low risk)

ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่ำไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดเนื่องจากมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงถึงร้อยละ 96<sup>(3,4)</sup> มีอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำที่ 14 ปี ต่ำเพียงร้อยละ 6.3<sup>(5)</sup> และการให้การรักษาเสริมไม่มีผลต่อการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หากผู้ป่วยมีภาวะการกลับเป็นซ้ำเกิดขึ้นภายหลัง ก็สามารถพิจารณาการรักษาด้วยรังสีได้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูง<sup>(5-9)</sup> ปัจจุบันมีการศึกษาต่าง ๆ ที่แสดงว่าลักษณะทางชีวโมเลกุล POLE mutation เป็นปัจจัยบ่งชี้การพยากรณ์โรคที่ดี

โดยไม่ขึ้นกับปัจจัยทางพยาธิวิทยาอื่น ๆ จึงไม่จำเป็นต้องพิจารณาการรักษาเสริมในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่ำระยะที่ I, II ที่มี *POLE* mutation เช่นกัน<sup>(10-16)</sup> สำหรับผู้ป่วยระยะที่ III ที่มี *POLE* mutation นั้นยังไม่มีข้อมูลถึงความปลอดภัยในการไม่ให้การรักษาเพิ่มเติม มีเพียงการศึกษา PORTEC-3 ที่กล่าวถึงผู้ป่วยว่าได้ผลการรักษาที่ดีมากหลังได้รับการฉายรังสีบริเวณช่องเชิงกรานเป็นการรักษาเสริม<sup>(17)</sup>

### มะเร็งมดลูกกลุ่มเสี่ยงปานกลาง (Intermediate risk)

มีการศึกษาพบว่า การฉายรังสีบริเวณช่องเชิงกรานเป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงปานกลาง ช่วยเพิ่มอัตราการควบคุมโรคในบริเวณช่องเชิงกรานและบริเวณช่องคลอดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่โดยส่วนใหญ่ของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวพบว่ามีจะเกิดการกลับเป็นซ้ำบริเวณช่องคลอดมากที่สุด<sup>(7-9)</sup> ร่วมกับการศึกษาในเวลาต่อมาพบว่าการใส่แร่ทางช่องคลอดเพียงอย่างเดียวช่วยลดอัตราการกลับเป็นซ้ำบริเวณช่องคลอดได้อย่างมีประสิทธิภาพและเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่าการฉายรังสีบริเวณช่องเชิงกราน โดยอัตราการเพิ่มขึ้นของการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน จึงพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการใส่แร่ทางช่องคลอดเพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงปานกลาง<sup>(10-11,18)</sup> และอาจพิจารณาไม่ให้การรักษาเสริมในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี ซึ่งมีอัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำ<sup>(19)</sup> สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพยาธิเป็นแบบ non-endometrioid และ/หรือ *TP53* mutation ที่ไม่มี MI รวมถึงเซลล์มะเร็งที่เกิดขึ้นในติ่งเนื้อโพรงมดลูก (Endometrial polyp) มีการศึกษาพบว่า การใส่แร่ทางช่องคลอดเพียงอย่างเดียวตามหลังการผ่าตัด มีอัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำทั้งการกลับเป็นซ้ำที่บริเวณช่องคลอด และบริเวณอุ้งเชิงกรานทั้งยังมีอัตราการรอดชีวิตสูงแม้จะไม่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วยก็ตาม จึงอาจพิจารณาใส่แร่ทางช่องคลอดเพียงอย่างเดียวหรือไม่ให้การรักษาเสริมทั้งนี้ให้พิจารณาปัจจัยเสี่ยงเป็นราย ๆ ในแต่ละบุคคล<sup>(20)</sup>

### มะเร็งมดลูกกลุ่มเสี่ยงปานกลางแบบสูง (High intermediate risk)

ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงปานกลางแบบสูง หากได้รับการผ่าตัดและต่อมน้ำเหลืองครบถ้วนและไม่มีลักษณะลุกลามเข้าหลอดเลือดหลอดน้ำเหลือง (LVSI negative) อาจพิจารณาให้การใส่แร่ทางช่องคลอดเป็นการรักษาเสริม แต่หากพบลักษณะลุกลามเข้าหลอดเลือดหลอดน้ำเหลืองแบบ Substantial LVSI และ/หรือมีลักษณะทางพยาธิวิทยาจัดเป็นระยะที่ II ให้พิจารณาการรักษาเสริมเป็นการฉายรังสีบริเวณช่องเชิงกรานเนื่องจากสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำทั้งบริเวณช่องคลอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน (Locoregional relapse) แม้จะไม่ได้มีผลเพิ่มอัตราการรอดชีวิต<sup>(7-8,18,21-24)</sup>

นอกจากนี้อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยเป็นรายบุคคล กรณีพบลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น Grade III และ/หรือ substantial LVSI เพื่อลดความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรคที่บริเวณต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน (Pelvic node) และต่อมน้ำเหลืองรอบหลอดเลือดเอออร์ตา (Para-aortic node)<sup>(22-23)</sup> ทั้งนี้มีการศึกษาพบว่าในกลุ่ม MMRd ตามลักษณะทางชีวโมเลกุล ไม่พบประโยชน์จากการให้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมร่วมด้วย<sup>(17)</sup>

## มะเร็งมดลูกกลุ่มเสี่ยงสูง (High risk)

พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงช่วยเพิ่มอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นระยะที่ III และ/หรือที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยา Serous carcinoma<sup>(25)</sup> และลักษณะทางชีวโมเลกุล p53-abn<sup>(17)</sup>

สำหรับลำดับการให้ยาเคมีบำบัดปัจจุบันสามารถพิจารณาให้พร้อมกับการฉายรังสีแบบ concomitant แล้วตามด้วยยาเคมีบำบัดต่อ<sup>(25)</sup> หรือให้ยาเคมีบำบัดจนครบแล้วจึงตามด้วยรังสีก็ได้ (sequential CMT-RT)<sup>(22,26-27)</sup> นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าสามารถให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวได้แม้มีอัตราการกลับเป็นซ้ำบริเวณช่องคลอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกรานมากกว่า แต่อัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน<sup>(26)</sup> เหมาะกับผู้ป่วยที่สภาพร่างกายไม่พร้อมกับการให้การรักษาเสริมทั้งสองอย่างร่วมกัน ทั้งนี้มีการศึกษาที่รายงานว่าไม่พบประโยชน์จากการให้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมร่วมด้วยในมะเร็งกลุ่ม MMRd<sup>(17)</sup>

## การรักษาด้วยยามุ่งเป้ากลุ่มภูมิคุ้มกัน

ปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกระยะที่ III-IV ที่รายงานการใช้ยามุ่งเป้ากลุ่มภูมิคุ้มกัน (immunotherapy) ได้แก่ pembrolizumab หรือ dostarlimab-gxly ร่วมกับ carboplatin และ paclitaxel และให้ pembrolizumab หรือ dostarlimab-gxly ต่อเป็น maintenance therapy<sup>(28,29)</sup> พบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่าการให้เพียง carboplatin และ paclitaxel ในแง่ของอัตราการปลอดโรคหรือโรคไม่ดำเนินต่อ จึงอาจพิจารณาการรักษาด้วยวิธีนี้เป็นการรักษาเพิ่มเติม<sup>(30)</sup>

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบสุ่มที่ให้ pembrolizumab ร่วมกับยามุ่งเป้ากลุ่มสารยับยั้งตัวรับของไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase inhibitors) คือ lenvatinib เปรียบเทียบกับ paclitaxel และ carboplatin เป็นยาลำดับแรกในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกระยะที่ III-IV เพื่อประเมินอัตราการอยู่รอดโดยโรคไม่ดำเนินต่อและอัตราการอยู่รอดโดยรวม รายงานเบื้องต้นหลังจากติดตามผู้ป่วยไปประมาณ 38 เดือน ไม่พบความแตกต่างของอัตราการอยู่รอดแต่อย่างใด<sup>(31)</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al; Endometrial cancer staging subcommittee, FIGO women's cancer committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. Int J Gynecol Obstet. 2023;162:383-94.
2. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Gianneli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(9):860-877.
3. Poulsen HK, Jacobsen M, Bertelsen K, et al. Adjuvant radiation therapy is not necessary in the management of endometrial carcinoma stage I, low-risk cases. Int J Gynecol Cancer. 1996;6:38-43.
4. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. Int J Gynecol Obstet. 2021;155(Suppl. 1):45-60.

5. Bertelsen K, Ørtoft G, Hansen ES. Survival of Danish Patients With Endometrial Cancer in the Intermediate-Risk Group Not Given Postoperative Radiotherapy: The Danish Endometrial Cancer Study (DEMCA). *International Journal of Gynecologic Cancer* 2011;21:1191-1199.
6. Sorbe B, Nordström B, MÅEnpÅÄ J, et al. Intravaginal Brachytherapy in FIGO Stage I Low-Risk Endometrial Cancer: A Controlled Randomized Study. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2009;19:873-878.
7. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and post-operative 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(9213):1404-1411.
8. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, 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(3):744-751.
9. Group AES, Blake P, Swart AM, 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(9658):137-146.
10. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al. 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. Sorbe BG, Horvath G, Andersson H, et al. 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. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2012;22:1281-1288.
12. ASTEC Study Group. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009;373(9658):125-136.
13. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res.* 2016;22(16):4215-4224.
14. Creutzberg CL, Lu KH, Fleming GF. Uterine cancer: adjuvant therapy and management of metastatic disease. *J Clin Oncol.* 2019;37(27):2490-2500.
15. Church DN, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
16. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(5):561-568.
17. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2020;38:3388-97.
18. Nout RA, Smit VT, Putter H, 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(9717):816-823.
19. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2003;89(2):201-209.
20. Barney BM, Petersen IA, Mariani A, et al. The role of vaginal brachytherapy in the treatment of surgical stage I papillary serous or clear cell endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:109-15.
21. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early-stage endometrial cancer. *JCO* 2019;37:1810-8.
22. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer-Results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010;46:2422-31.

23. De Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:295–309.
24. Randall M, Filiaci V, McMeekin D, et al. A phase 3 trial of pelvic radiation therapy versus vaginal cuff brachytherapy followed by paclitaxel/carboplatin chemotherapy in patients with high-risk, early-stage endometrial cancer: a Gynecology Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:1313.
25. De Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with highrisk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1273–85.
26. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2317-2326.
27. Goodman CR, Hatoum S, Seagle BL, Donnelly ED, Barber EL, Shahabi S, Matei DE, Strauss JB. Association of chemotherapy and radiotherapy sequence with overall survival in locoregionally advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019 Apr;153(1):41-48.
28. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023;388(23):2159-2170.
29. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023;388(23):2145-2158.
30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasm Version 2.2023. 2023 Apr 28. [internet]. Available from:[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf). Accessed on September 23, 2023
31. Pignata S, Marth C, Moore RG, Bidzinski M, Ayhan A, Rubio Pérez MJ, et al. Phase III ENGOT-En9/LEAP-001 study: Lenvatinib + pembrolizumab (LEN/PEMBRO) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. Abstract#39MO. *ESMO Open (Abstract)* 2024; 9. <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2024.103539>.

## บทที่ 7. การรักษา มะเร็งเยื่อโพรงมดลูกระยะลุกลาม แพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำ

กรณีที่โรคลุกลามไปมาก แพร่กระจายและไม่สามารถผ่าตัดเอาก้อนออกได้หมดหรือกลับเป็นซ้ำ การรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ อาจช่วยยืดระยะเวลาปลอดโรค (disease-free interval) หรือระยะเวลาที่โรคไม่ดำเนินต่อ (progression-free interval) หรือแม้แต่วะยะเวลาการรอดชีวิต (survival) ได้

วิธีการรักษามะเร็งเยื่อโพรงมดลูกในระยะนี้จะขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนมะเร็ง การรักษาที่เคยได้รับก่อนหน้านี้ ระยะเวลาปลอดโรค และภาวะของผู้ป่วย การเลือกวิธีการรักษามักจะเป็นการตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์มะเร็งนรีเวช แพทย์รังสีรักษามะเร็งวิทยา ผู้ป่วยและญาติผู้ดูแล

ในการรักษามะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่จะขึ้นอยู่กับวิธีการรักษาก่อนหน้านี้ โดยถ้าเคยได้รับรังสีรักษาบริเวณอุ้งเชิงกราน +/- ใส่แร่มาแล้ว ให้พิจารณาผ่าตัดในกรณีที่คาดว่าจะสามารถตัดออกได้หมดอย่างปลอดภัย ถ้าเคยได้รับการใส่แร่มาแล้วพิจารณาให้รังสีรักษาบริเวณอุ้งเชิงกราน และถ้าไม่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อนพิจารณาให้รังสีรักษาบริเวณอุ้งเชิงกราน +/- ใส่แร่ ทั้งนี้ ให้พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดแบบ systemic ด้วย

ในกรณีที่มะเร็งลุกลามหรือแพร่กระจายไปมากและไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัดหรือการให้รังสีรักษาให้พิจารณาให้การรักษาโดยใช้ยา รายละเอียดการใช้ยาในการรักษามะเร็งลุกลามแพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำโดยสังเขป ดังแสดงสรุปในตารางที่ 1.<sup>(1-13)</sup>

ตารางที่ 1. การใช้ยาในการรักษามะเร็งลุกลามแพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำ

ลักษณะของมะเร็ง	แนวทางการรักษา
มะเร็งระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย	
อาจเป็นการรักษาเพิ่มเติมหลังผ่าตัดหรือในรายที่ไม่สามารถรับการผ่าตัดได้	ให้ยาเคมีบำบัดสูตร carboplatin/ paclitaxel ประมาณ 6 รอบ โดยอาจพิจารณาให้ Pembrolizumab <sup>(1)</sup> or Dostarlimab <sup>(2)</sup> หรือ Trastuzumab <sup>(4)</sup> (HER-2 positive uterine serous carcinoma/carcinosarcoma) ร่วมด้วยในระยะที่ III-IV (หมายเหตุ 1)
มะเร็งกลับเป็นซ้ำ	
1) มะเร็งที่มะเร็ง grade ต่ำ ระยะเวลาปลอดโรคนานและปริมาณก้อนมะเร็งไม่มาก <sup>(5)</sup>	ให้ยาฮอร์โมน เช่น progestin, tamoxifen, aromatase inhibitor เป็นต้น (หมายเหตุ 2)
2) ยังไม่เคยได้ยากลุ่ม platinum หรือเคยได้และมีระยะเวลาปลอดโรคหรือโรคไม่ดำเนินต่อนานอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป	ให้ยาเคมีบำบัดสูตร carboplatin/ paclitaxel <sup>(6,7)</sup> (หรือ docetaxel ถ้ามีข้อห้ามของการใช้ paclitaxel) โดยอาจพิจารณาการใช้ยาอื่นร่วมกับ carboplatin/ paclitaxel ด้วย ได้แก่ Pembrolizumab <sup>(1)</sup> or Dostarlimab <sup>(2)</sup> หรือ Trastuzumab <sup>(4)</sup> (HER-2 positive uterine serous

ลักษณะของมะเร็ง	แนวทางการรักษา
	carcinoma/carcinosarcoma) (หมายเหตุ 1) หรือ cisplatin/ doxorubicin +/- paclitaxel <sup>(8)</sup> หรือ carboplatin/ paclitaxel +/- bevacizumab <sup>(9)</sup> (หมายเหตุ 3)
3) เคยได้ยากกลุ่ม platinum มาแล้วหรือ ระยะเวลาปลอดโรคหรือโรคไม่ดำเนินต่อสั้น	ให้ยาเคมีบำบัดสูตร doxorubicin/ paclitaxel หรือ ให้ doxorubicin หรือ weekly paclitaxel <sup>(10)</sup> พิจารณา ให้ยากกลุ่ม immune check point inhibitor ได้แก่ Pembrolizumab <sup>(11)</sup> หรือ dostarlimab <sup>(12)</sup> ในมะเร็งกลุ่มที่พบ MMRd หรือ พิจารณาให้ยา pembrolizumab และ Lenvatinib โดยไม่ต้อง คำนึงถึงชนิดของ MMR <sup>(13)</sup> (หมายเหตุ 4)

**คำย่อ:** MMRd, mismatched repaired gene defect;

**หมายเหตุ:**

1) เครือข่ายมะเร็งครบวงจรแห่งชาติของอเมริกา (NCCN 2.2023) แนะนำให้พิจารณาการให้ยา Pembrolizumab หรือ dostarlimab ร่วมกับยาเคมีบำบัด (carboplatin และ paclitaxel) ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกที่มี MMRd เนื่องจากประสิทธิภาพที่สูงกว่าการให้เพียงยาเคมีบำบัดเท่านั้น ในแง่ของระยะเวลาการอยู่รอดโดยโรคไม่ดำเนินต่อ (progression-free survival ที่นานกว่าและอัตราการอยู่รอดโดยรวมที่ 2 ปี (2-year overall survival) ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม (ระยะที่ III-IV) ที่ยังไม่ได้รับการรักษาหรือมะเร็งที่กลับเป็นซ้ำที่ยังไม่เคยได้รับยา<sup>(1,14)</sup> หรือ การให้ยา Trastuzumab ในมะเร็งชนิด serous carcinoma/ carcinosarcoma ที่ตรวจพบ HER-2 positive<sup>(3)</sup>

2) แม้บางองค์กรให้ใช้ยาฮอร์โมนเป็นทางเลือกแรกของการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้<sup>(9)</sup> แต่ในทางปฏิบัติแล้ว แพทย์มักใช้ยาเคมีบำบัดเนื่องจากคาดว่าเห็นผลการรักษาชัดเจนกว่า อย่างไรก็ตาม ความคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญในเอเชียให้ความเห็นว่า อาจพิจารณาใช้ยาฮอร์โมนเป็นลำดับแรกในรายที่เป็นมะเร็งชนิด endometrioid grade ต่ำและมีปริมาณก้อนมะเร็งน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าภาวะผู้ป่วยไม่เหมาะสมที่จะรับยาเคมีบำบัด<sup>(4)</sup>

3) ผู้ป่วยที่มีระยะห่างจากการรักษาก่อนหน้านานกว่า จะมีการตอบสนองที่ดี ระยะเวลาอยู่รอดโดยปราศจากโรคและระยะเวลาอยู่รอดก็จะนานจากการใช้ยาสูตรที่มี platinum ซ้ำ<sup>(5,6)</sup>

4) มีข้อมูลจากการศึกษาของมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกที่ไม่ตอบสนองต่อยากลุ่ม platinum โดยการใช้ immune checkpoint inhibitor ได้แก่ Pembrolizumab ในมะเร็งที่มี TMB-High<sup>(7)</sup> หรือ MSI-H/ MMRd<sup>(10)</sup> หรือ Dostarlimab-gxly สำหรับ MMRd/MSI-H<sup>(11)</sup> และ การให้ยา Lenvatinib ร่วมกับ Pembrolizumab โดยไม่ต้องคำนึงถึงชนิดของ MMR<sup>(12)</sup> ซึ่งพบว่ามีอัตราการอยู่รอดโดยโรคไม่ดำเนินต่อและอัตราการอยู่รอดโดยรวมสูงกว่ายาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน<sup>(7,10,12)</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023;388(23):2159-2170.
2. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023;388(23):2145-2158.
3. Marth C, Tarnawski R, Tyulyandina A, Pignata S, Gilbert L, Kaen D, et al. Phase 3, randomized, open-label study of pembrolizumab plus lenvatinib versus chemotherapy for first-line treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: ENGOT-en/9LEAP-001. *Int J Gynecol Cancer* 2022; .100–93:32doi:1136.10ijgc-003017-2021
4. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2044-2051.
5. Koppikar S, Oaknin A, Babu KG, Lorusso D, Gupta S, Wu LY, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with endometrial cancer. *ESMO Open* 2023;8(1):100774.
6. Moore KN, Tian C, McMeekin DS, Thigpen JT, Randall ME, Gallion HH. Does the progression-free interval after primary chemotherapy predict survival after salvage chemotherapy in advanced and recurrent endometrial cancer?: a Gynecologic Oncology Group ancillary data analysis. *Cancer* 2010;116(23):5407-5414.
7. Rubinstein M, Halpenny D, Makker V, Grisham RN, Aghajanian C, Cadoo K. Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: A retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gynecol Oncol Rep* 2019 Apr 5;28:120-123.
8. 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(11):2159-2166.
9. Rose PG, Ali S, Moslemi-Kebria M, Simpkins F. Paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:452-458.
10. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, Herzog T, Sorosky J, Vaccarello L, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin +cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel +filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 2004; 15: 1173–8.
11. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2022;40(7):752-761.
12. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: A nonrandomized phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(11):1766-1772.
13. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Monk BJ, Mackay H, Santin AD, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in previously treated advanced endometrial cancer: updated efficacy and safety from the randomized phase III study 309/KEYNOTE-775. *J Clin Oncol* 2023;41(16):2904-2910.
14. Casey L, Singh N. POLE, MMR, and MSI Testing in Endometrial Cancer: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the USCAP 2020 Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol* 2021; 40: 5-16.

## บทที่ 8. สรุปแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก รวมทั้งสตรีที่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

สรุปแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก รวมทั้งสตรีที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก	
<b>การป้องกัน:</b>	
สตรีทั่วไป	แนะนำการคงสุขภาพทางร่างกายที่ดี ได้แก่ ควบคุมน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน ออกกำลังกายสม่ำเสมอ และปรึกษาแพทย์เมื่อประจำเดือนผิดปกติ หรือมีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด
สตรีความเสี่ยงสูง (มียืนกลายพันธุ์หรือสมาชิกในครอบครัวเป็น Lynch syndrome)	พิจารณาผ่าตัดมดลูกและปีกมดลูกทั้งสองข้าง (hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy) เพื่อลดความเสี่ยง (risk-reducing surgery) หลังอายุ 40 ปี หรือเมื่อมีบุตรเพียงพอแล้ว
<b>การคัดกรอง:</b>	
สตรีทั่วไปที่ไม่มีอาการ	ไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรอง ให้คำแนะนำในการเฝ้าระวังและมาปรึกษาแพทย์เมื่อมีอาการผิดปกติ
สตรีความเสี่ยงสูง	ตรวจคัดกรองด้วย endometrial biopsy (+TVS) ตั้งแต่อายุ 30-35 ปี ทุก 1-2 ปี ร่วมกับการตรวจ colonoscopy ตามความเสี่ยงของสตรีแต่ละราย
<b>การวินิจฉัย:</b>	ในสตรีที่มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด หรือมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก
เก็บเนื้อเยื่อจากเยื่อบุโพรงมดลูกเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา	endometrial biopsy และตามด้วย uterine curettage หรือ hysteroscopy ในกรณีที่ผลจาก biopsy ไม่สามารถอธิบายอาการผิดปกติ
<b>การรักษาปฐมภูมิ:</b>	การผ่าตัด (surgical staging) เพื่อกำหนดระยะของโรคตามคำแนะนำของ FIGO 2023 โดยแนะนำให้ทำผ่าตัดโดยสูตินรีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งนรีเวช
การผ่าตัดมดลูก ท่อนำไข่และรังไข่	โดยผ่านการเปิดหน้าท้อง ผ่านทางช่องคลอด ผ่าตัดผ่านกล้อง หรือผ่าตัดโดยใช้หุ่นยนต์ช่วย โดยพิจารณาจากลักษณะและระยะของโรค ความพร้อมของผู้ป่วย ญาติ สิทธิการเบิกจ่าย รวมถึงหน่วยบริการรวมทั้งแพทย์
การอนุรักษ์รังไข่	พิจารณาในผู้ป่วยอายุน้อย มะเร็งอยู่ในระยะที่ I ที่ไม่มีการลุกลามเข้ากล้ามเนื้อมดลูก และพยาธิวิทยาชนิดไม่รุนแรง โดยได้มีการให้คำปรึกษากับผู้ป่วยถึงข้อดี ข้อเสีย
การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลือง	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ไม่แนะนำเพื่อการวินิจฉัยในกรณีที่ตรวจหรือคลำไม่พบต่อมน้ำเหลืองโต</li> <li>● เลาะในกรณีมะเร็งมีความเสี่ยงของการแพร่กระจายหรือมีลักษณะผิดปกติ</li> </ul> แนะนำทำ sentinel lymph node biopsy แทนการเลาะต่อมน้ำเหลืองในกรณีที่ตรวจหรือคลำไม่พบต่อมน้ำเหลืองโต และในบริบทที่มีความพร้อม
ผ่าตัดแผ่นไขมันในช่องท้อง (infracolic omentectomy)	ในกรณีที่มะเร็งอยู่ในระยะลุกลาม หรือระยะต้นที่มีพยาธิวิทยาชนิด serous, undifferentiated, หรือ carcinosarcoma

วิธีการรักษาอื่น ๆ :	ในกรณีมะเร็งลุกลามไปมาก หรือไม่สามารถรับการผ่าตัดจากภาวะความเจ็บป่วย พิจารณาปรึกษาแพทย์รังสีรักษาและมะเร็งวิทยา และ/หรือ แพทย์สาขาอื่น ๆ เพื่อ พิจารณาวิธีการรักษา
การให้รังสีรักษา (radiation therapy)	เป็นการรักษาทางเลือกให้มะเร็งระยะต้นหายได้ (definitive therapy)
การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy)	ในกรณีที่โรคมะเร็งมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด
การให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy)	ให้ก่อนมะเร็งยุบลงหรือไม่โตขึ้น
การรักษาตามอาการ (symptomatic treatment)	วิธีต่าง ๆ เพื่อบรรเทาอาการ
<b>การตรวจทางพยาธิวิทยา:</b>	
การตรวจจากการดูด้วยตาเปล่า	ตำแหน่งที่เป็นกำเนิดของรอยโรค ตำแหน่ง ขนาดและลักษณะของก้อนมะเร็ง และ การลุกลามเข้าสู่ผนังกล้ามเนื้อมดลูก
การตรวจทางจุลพยาธิวิทยา	ชนิดและเกรดของมะเร็ง จำนวนของหลอดน้ำเหลืองหรือหลอดเลือดที่มีมะเร็ง ลุกลาม (LVSI) ระดับของต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานและช่องท้อง และขนาดของ รอยโรคมะเร็งที่แพร่กระจายไป
การตรวจทางชีวโมเลกุล	พิจารณาตรวจ MMR และ p53 รวมทั้ง hormonal receptor ทุกราย พิจารณาเลือกตรวจ <i>POLE</i> เฉพาะในมะเร็งระยะที่ I-II
<b>การรักษาเพิ่มเติมหลังผ่าตัด:</b>	
กลุ่มความเสี่ยงต่ำ (low risk) หรือ ระยะ I-II ที่ มี <i>POLEmut</i>	ไม่ให้การรักษาเพิ่มเติม
กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง (intermediate risk)	ใส่แร่ในช่องคลอด (vaginal brachytherapy) เพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรค อาจยกเว้นไม่รักษาเพิ่มเติมในกรณีอายุน้อยกว่า 60 ปี
กลุ่มความเสี่ยงสูงปานกลาง (high-intermediate risk)	ฉายแสง EBRT โดยพิจารณาให้ CCRT หรือ sequential CMT
กลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk)	ให้ CCRT หรือ sequential CMT หรือ CMT เพียงอย่างเดียว พิจารณายากลุ่ม immune checkpoint inhibitor ควบคู่กับการให้ยาเคมีบำบัด ได้แก่ pembrolizumab และ dostarlimab-gxly แล้วจึงให้ต่อเป็น maintenance therapy โดยไม่คำนึงถึงสถานะของ MMR
การรักษากรณีโรคลุกลามไปมาก หรือกลับเป็นซ้ำ:	วิธีการรักษาขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนมะเร็ง การรักษาที่เคยได้รับก่อนหน้า ระยะเวลาปลอดโรคและภาวะของผู้ป่วย โดยเป็นการดูแลแบบสหสาขาวิชาชีพ แพทย์มะเร็งนรีเวช แพทย์รังสีรักษาและมะเร็งวิทยา อายุรแพทย์มะเร็งวิทยาและ แพทย์อื่น ๆ ในสาขาที่เกี่ยวข้อง (multidisciplinary team)

## รายนามคณะผู้จัดทำ

### รายนามคณะผู้จัดทำแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งเยื่อปอด

1. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงศิริวรรณ ตั้งจิตกมล  
สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย
2. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย เต็มรุ่งเรืองเลิศ  
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วสันต์ สีนะสมิต  
สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย
4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงพิสมัย เจริญปัญญาวิชัย  
สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย
5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.แพทย์หญิงสุนิตย์ ธีระศักดิ์วิเชียร  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลมหาวิทยาลัยมหิดล
6. รองศาสตราจารย์นายแพทย์พีรพงศ์ อินทศร  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
7. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ อรรถพล ใจชื่น  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
8. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงไอริน เรืองขจร  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
9. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์อภิชัย วสุรัตน์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
10. ศาสตราจารย์นายแพทย์ชนพ ช่วงโชติ  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
11. แพทย์หญิงณัฐกฤตา โพธิ์พรธวัฒน์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
12. แพทย์หญิงนิชา อัสวโกศิ  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
13. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงอาบอรุณ เลิศขจรสุข  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
14. รองศาสตราจารย์นายแพทย์กิตติภัต เจริญขวัญ  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

15. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุมาลี ศิริอังกุล  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
16. ศาสตราจารย์นายแพทย์สุรพันธ์ คุณอมรพงศ์  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
17. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงทิพย์ พงศ์สุวารีย์กุล  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
18. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ (พิเศษ) แพทย์หญิงศรีัญญา ชาญพานิชกิจโชติ  
โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี
19. แพทย์หญิงอุไรวรรณ คมไพบูลย์กิจ  
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
20. แพทย์หญิงเพชรรัตน์ หาญอุทัยรัมย์  
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

