

แนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

เรื่อง การดูแลรักษามะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

RTCOG Clinical Practice Guideline

Management of Endometrial Cancer



เอกสารหมายเลข **GY 67-036**

จัดทำโดย คณะอนุกรรมการมะเร็งวิทยานรีเวช พ.ศ. 2565-2567

 คณะอนุกรรมการมาตรฐานวิชาชีพ พ.ศ. 2565-2567

วันที่อนุมัติต้นฉบับ **6 ธันวาคม 2567**

คำนำ

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จัดทำขึ้นเพื่อใช้เป็นข้อพิจารณาสำหรับแพทย์ และผู้เกี่ยวข้องในการดูแลรักษาผู้ป่วย มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเมื่อได้รับการวินิจฉัย การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ อาศัยหลักฐานทางการแพทย์ที่เชื่อถือได้ในปัจจุบันเป็นส่วนประกอบ การดูแลรักษาผู้ป่วยในการปฏิบัติงานจริง อาจมีการปรับเปลี่ยนตามบริบท ทรัพยากร ข้อจำกัดของสถานที่ให้บริการ สภาวะของผู้ป่วยรวมทั้งความต้องการของผู้ป่วย และบุคลากรที่เกี่ยวข้องในการดูแลรักษา แนวทางเวชปฏิบัตินี้มีไว้มีวัตถุประสงค์เพื่อบังคับให้แพทย์ปฏิบัติหรือยกเลิกวิธีปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วย หรือใช้เป็นหลักฐานในการดำเนินการทางกฎหมายแต่อย่างใด

ความเป็นมา

มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกพบได้เป็นอันดับ 2 ของมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรีในประเทศไทย (mean annual ASR-world เท่ากับ 6.7: 100,000) รองลงมาจากมะเร็งปากมดลูก⁽¹⁾ สาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจำแนกออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ กลุ่มแรกเกี่ยวข้องกับการถูกกระตุ้นด้วยฮอร์โมน

เอสโตรเจน (type I) เป็นเวลานาน ซึ่งฮอร์โมนอาจสร้างขึ้นภายในร่างกาย เช่น ภาวะอ้วน ไม่มีบุตร อายุที่หมดประจำเดือน ความดันโลหิตสูง ภาวะเบาหวาน และภาวะถุงน้ำ รังไข่หลายใบ (polycystic ovaries, PCO) หรือได้รับจากภายนอก และกลุ่มที่ไม่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมนเอสโตรเจน (type II) พบในกลุ่มอายุที่มากกว่า type I⁽²⁾ โดยปัจจัยเสี่ยง คือ มีประวัติเป็นมะเร็งเต้านมและได้รับการรักษาด้วย tamoxifen⁽³⁾

นอกเหนือจากความแตกต่างกันทางระบาดวิทยาของการเกิดโรคแล้ว ในปัจจุบัน เครือข่ายวิจัยแผนที่จีโนมของมะเร็ง (The Cancer Genome Atlas [TCGA] Research Network)⁽⁴⁾ ได้รายงานลักษณะทางชีวโมเลกุล (biologic molecular markers) ของชุดพันธุกรรม และการกลายพันธุ์ของยีนชนิดต่าง ๆ ในมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ซึ่งนับเป็นการเปลี่ยนแปลงครั้งสำคัญของลักษณะทางคลินิกและทางพยาธิวิทยา การแสดงออกทางโมเลกุล (molecular features) มีผลกับการพยากรณ์โรค^(4,5) แนวทางปฏิบัติขององค์กรนานาชาติจึงได้นำข้อมูลเหล่านี้มาประกอบในการกำหนดระยะของโรค และเป็นข้อพิจารณาในการดูแลรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด รวมทั้งการรักษามะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกระยะลุกลามแพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำ เช่น สหพันธ์สูติศาสตร์และนรีเวชวิทยานานาชาติ (The International Federation of Gynecology and Obstetrics: FIGO)⁽⁶⁾ เครือข่ายมะเร็งครบวงจรแห่งชาติของอเมริกา (National Comprehensive Cancer Network: NCCN)⁽⁷⁾ สมาคมมะเร็งวิทยาแห่งยุโรป (European Society for Medical Oncology: ESMO)⁽⁸⁾ และสมาคมต่าง ๆ ซึ่งร่วมมือกันสรุปความเห็น (ESGO/ESTRO/ESP)⁽⁹⁾ ได้แก่ สมาคมมะเร็งนรีเวชของยุโรป (European Society of Gynecological Oncology: ESGO) สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาของยุโรป (European Society for Radiotherapy and Oncology: ESTRO) และสมาคมพยาธิวิทยาของยุโรป (European Society of Pathology: ESP)

การตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

วิธีการตรวจคัดกรอง

ในปัจจุบัน ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะแนะนำการตรวจคัดกรองสำหรับสตรีทั่วไปที่ไม่มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดทั้งในวัยก่อนหมดประจำเดือนหรือวัยหมดประจำเดือน⁽¹⁰⁾ แพทย์ควรพิจารณาปัจจัยเสี่ยงร่วมอื่น ๆ ในสตรีแต่ละราย ให้ข้อมูลและคำปรึกษากับผู้รับบริการอย่างครบถ้วน (shared decision making) ถึงข้อดี ข้อเสีย และความคุ้มค่าเหมาะสมของการตรวจแต่ละวิธี รวมถึงภาวะแทรกซ้อนในกรณีที่จะทำการเก็บชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกมาตรวจ

วิธีการที่ใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกมี 3 วิธี ได้แก่

1. การตรวจเซลล์วิทยาจากปากมดลูก (Cervical cytology)

ไม่เหมาะสมในการใช้ตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก เนื่องจากมีความไว (sensitivity) ในการทำนายเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกที่ผิดปกติหรือมะเร็งเพียงร้อยละ 40-50 โดยความไวอาจสูงขึ้นเป็นร้อยละ 66-87 ในกลุ่มที่มีพยาธิวิทยาชนิด non-endometrioid⁽¹¹⁾ อย่างไรก็ตาม การพบเซลล์ผิดปกติชนิด atypical glandular cell ทุกชนิดหรือ adenocarcinoma in situ ในสตรีที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี หรือสตรีอายุน้อยกว่า 35 ปีที่ไม่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์และมีปัจจัยเสี่ยงของความผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูก จะเป็นข้อบ่งชี้ให้ทำการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมต่อไป

2. การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด (transvaginal ultrasonography, TVS)

เป็นการวัดความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial thickness) ที่อาจสัมพันธ์กับความผิดปกติ อย่างไรก็ตาม มีข้อพึงระวังในการใช้ความหนาเป็นเกณฑ์ของการวินิจฉัยความผิดปกติได้แก่

1) สตรีวัยก่อนหมดระดู

ไม่แนะนำให้ใช้ เนื่องจากไม่มีจุดตัด (cut-off point) ของความหนาเยื่อบุโพรงมดลูกที่บ่งบอกถึงความผิดปกติ

2) สตรีวัยหมดระดูที่ไม่มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดและไม่ได้ใช้ฮอร์โมน

ความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกในสตรีวัยหมดระดูมักใช้เกณฑ์ความหนา 3-5 มิลลิเมตรเป็นจุดตัดว่าอาจมีความผิดปกติ (ดังจะกล่าวรายละเอียดในหน้า 4 ในส่วนข้อบ่งชี้ของการตรวจวินิจฉัย) ความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกมากกว่า 11 มิลลิเมตร จะมีความเสี่ยงของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกและเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวผิดปกติชนิดที่มี atypia ประมาณ 2.6 เท่า⁽¹²⁾

3) สตรีที่เป็นมะเร็งเต้านมและรับประทาน tamoxifen

การใช้ tamoxifen เพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกได้ 2.5 เท่า โดยมีรายงานพบว่า ร้อยละ 40 ของสตรีวัยหมดระดูที่ได้รับ tamoxifen จะมีเยื่อบุโพรงมดลูกหนามากกว่า 5 มิลลิเมตร อย่างไรก็ตาม แม้จะใช้ค่าจุดตัดที่มากกว่า 10 มิลลิเมตรในสตรีกลุ่มนี้ที่ไม่มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด ก็พบว่ามีผลบวกสูงมาก เนื่องจากการใช้ยา tamoxifen อาจจะทำให้ชั้นสโตรมาของเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวขึ้น (subepithelial stromal hypertrophy)⁽¹³⁾ ทำให้สตรีส่วนใหญ่ได้รับการทำ endometrial biopsy โดยไม่จำเป็น และร้อยละ 75 พบพยาธิวิทยาเป็นเยื่อบุโพรงมดลูกฝ่อ (atrophic endometrium)⁽¹⁴⁾

3. การสุ่มตัดชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูก (Endometrial biopsy)

เนื่องจากเป็นหัตถการที่ลุกล้ำ (invasive procedure) จึงไม่แนะนำให้นำมาใช้ตรวจคัดกรองในสตรีทั่วไปที่ไม่ได้เลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด ยกเว้นสตรีที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกสูงจากความผิดปกติทางพันธุกรรม เช่น Lynch syndrome

สตรีที่ควรได้รับการตรวจคัดกรอง

ความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในสตรีทั่วไปตลอดอายุขัย (lifetime risk) เท่ากับ ร้อยละ 3⁽¹⁵⁾ อย่างไรก็ตาม สตรีที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกสูงจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม จะพบได้ร้อยละ 3-5⁽¹⁶⁾ เช่น สตรีที่เป็น Lynch syndrome หรือตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน mismatch repair gene (MMR) ที่เพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกประมาณ 10 เท่า โดยอัตราการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกอาจพบได้สูงถึง ร้อยละ 40-60 แตกต่างกันตามชนิดของยีนที่กลายพันธุ์⁽¹⁷⁾ ดังนั้น คำแนะนำในการตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกมีแนวทางแตกต่างกันออกไปตามความเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง⁽¹⁸⁾ ดังต่อไปนี้

1. สตรีที่ไม่มีความเสี่ยง ถึงมีความเสี่ยงปานกลาง

เนื่องจากสตรีที่เป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกส่วนใหญ่จะมีอาการเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด ทำให้สามารถวินิจฉัยได้ ในขณะที่เป็นระยะต้นทำให้อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงถึงร้อยละ 74-91⁽¹⁹⁾ ดังนั้น การตรวจคัดกรองจึงอาจไม่มีผลต่อการลดอัตราการเสียชีวิต ในปัจจุบันไม่มีข้อมูลสนับสนุนและไม่มีคำแนะนำให้ทำการตรวจคัดกรองหามะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในสตรีทั่วไปที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงหรือมีปัจจัยเสี่ยงปานกลางที่ไม่มีอาการผิดปกติใด 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 relative) เป็น Lynch syndrome

พบว่าร้อยละ 50 ของสตรีที่มีภาวะ Lynch syndrome มีโอกาสเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกก่อนจะเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 11 ปี และร้อยละ 25 มีโอกาสเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ภายใน 20 ปีหลังการวินิจฉัยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก⁽²⁰⁾ จึงมีคำแนะนำแนวทางการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกและโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่สัมพันธ์กับภาวะ Lynch syndrome จากสมาคมต่าง ๆ⁽²¹⁻²³⁾ ซึ่งอาจแตกต่างกันเล็กน้อยตามความผิดปกติของยีนที่กลายพันธุ์ ดังแสดงในภาคผนวก 1

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

การวินิจฉัย

ข้อบ่งชี้ของการตรวจวินิจฉัย

การตรวจวินิจฉัยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในสตรีที่มีอาการหรือข้อบ่งชี้มีความสำคัญทางคลินิกมากกว่าการตรวจคัดกรอง โดยอาการที่พบบ่อยที่สุด คือ มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการหรือมีอาการอื่น ๆ ที่เป็นข้อบ่งชี้ของการผ่าตัด เช่น เนื้องอกของมดลูกหรือรังไข่ แพทย์จึงควรตระหนักถึงอาการต่าง ๆ ที่พบได้ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเพื่อลดปัญหาของการผ่าตัดไม่ครบถ้วน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรงพยาบาลที่ไม่มีความพร้อมในการประเมินขอบเขตการแพร่กระจายของมะเร็งโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานและช่องท้อง

โดยทั่วไป แพทย์นรีเวชมักจะประเมินลักษณะของเยื่อบุโพรงมดลูกด้วยการตรวจ TVS ซึ่งเป็นวิธีการตรวจที่ไม่ลุกล้ำ ซึ่งจะช่วยจำแนกภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก อย่างไรก็ตาม ความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกในสตรีที่ยังไม่หมดระดูนั้นแตกต่างกันออกไปตามช่วงระยะของรอบระดู การตรวจ TVS จะเป็นประโยชน์ชัดเจนกว่าในสตรีวัยหมดระดูที่มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด (postmenopausal bleeding)⁽¹⁴⁾ โดยถ้าพบความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกมากกว่า 4 มิลลิเมตร ควรพิจารณาสุ่มตัดชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial biopsy) โดย ณ จุดตัดนี้มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 96-98 ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 42-51 และค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) ร้อยละ 99 โดยพบว่าถ้าความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกน้อยกว่า 4 มิลลิเมตร จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเพียงร้อยละ 0.62⁽²⁴⁾ อย่างไรก็ตาม แม้ความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกจะน้อยกว่า 4 มิลลิเมตร แนะนำให้ตัดชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกในสตรีที่มีเลือดออกต่อเนื่องหรือกลับเป็นซ้ำ เนื่องจากยังมีโอกาสจะเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกชนิด type II ได้⁽²⁵⁾

อนึ่งแพทย์ที่จะทำการตรวจ TVS ควรมีความเข้าใจเกี่ยวกับคำศัพท์และวิธีการวัดความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกทั้งในกรณีปกติและในกรณีที่มีความผิดปกติอื่น ๆ ที่ต้องใช้การวัดแบบพิเศษ ทั้งนี้เพื่อให้ทราบความเสี่ยงของการพบพยาธิสภาพของเยื่อบุโพรงมดลูกที่แท้จริง โดยสามารถศึกษารายละเอียดเพิ่มเติมตามคำแนะนำของ International Endometrial Tumor Analysis (IETA)⁽²⁶⁾

โดยสรุป ข้อบ่งชี้ในการตรวจวินิจฉัยเบื้องต้นโดยสุ่มตัดชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกมาตรวจทางพยาธิวิทยา⁽²⁷⁻²⁹⁾ คือ

- 1) ภาวะเลือดออกผิดปกติในสตรีวัยเจริญพันธุ์ (reproductive age) ที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (progesterone) แล้วยังคงมีเลือดออกอยู่หรือกลับเป็นซ้ำ
- 2) สตรีที่อายุ 45 ปี หรือมากกว่า ทุกรายที่มีเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก
- 3) สตรีที่อายุน้อยกว่า 45 ปี ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก เช่น ภาวะอ้วน PCOS มีภาวะไม่ตกไข่เรื้อรัง
- 4) สตรีวัยหมดระดูทุกรายที่มีเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก กรณีที่ไม่สามารถตรวจ TVS ได้หรือตรวจแล้วพบว่าความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกมากกว่า 4 มิลลิเมตร
- 5) การตรวจพบเซลล์ผิดปกติจากการตรวจ cervical cytology ได้แก่ atypical glandular cell ทุกชนิด หรือ adenocarcinoma in situ ในสตรีที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี หรือสตรีอายุน้อยกว่า 35 ปีที่ไม่กำลังตั้งครรภ์และมีความเสี่ยงของความผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูก
- 6) การตรวจพบสิ่งผิดปกติจาก TVS เช่น มีสารคัดหลั่งหรือหนองคั่งอยู่ในโพรงมดลูก (pyometra)

วิธีการตรวจวินิจฉัยเบื้องต้น

การเก็บเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่

- 1) การสุ่มตัดหรือดูดชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial sampling หรือ aspiration)⁽³⁰⁾

เป็นหัตถการเบื้องต้นที่ถูกนำมาใช้แทนการขูดมดลูกในปัจจุบัน เนื่องจากมีความไวในการวินิจฉัยความผิดปกติสูงถึงประมาณร้อยละ 89 และมีผลลบลงประมาณร้อยละ 10⁽³¹⁾ หรือความไวร้อยละ 91 ในสตรีวัยก่อนหมดระดูและร้อยละ 99.6 สำหรับวัยที่หมดระดู โดยพยาธิวิทยาที่พบมักสัมพันธ์กับเนื้อเยื่อที่ได้มาจากการขูดมดลูก อย่างไรก็ตาม แพทย์ควรตระหนักว่าปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อความแม่นยำของการสุ่มตัดชิ้นเนื้อนั้นขึ้นอยู่กับสัดส่วนของเยื่อบุผิวที่มีความผิดปกติอยู่

- 2) การขูดมดลูก (uterine curettage)⁽³⁰⁾

เป็นหัตถการที่ใช้กันมานาน อย่างไรก็ตาม แพทย์พึงตระหนักว่าการขูดมดลูกนั้นอาจได้เนื้อเยื่อจากโพรงมดลูกเพียงน้อยกว่าครึ่งของบริเวณทั้งหมด⁽³²⁾ อาจพลาดเนื้อเยื่อที่เป็นติ่งเนื้อ (polyp) หรือเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวผิดปกติ (hyperplasia) ได้ถึงประมาณร้อยละ 60 และมะเร็งร้อยละ 10 ตามลำดับ⁽³³⁾

- 3) การส่องกล้องตรวจโพรงมดลูก (hysteroscopy)

มีประโยชน์ คือ ช่วยให้ตรวจประเมินพยาธิสภาพในโพรงมดลูกได้โดยตรง สามารถทำได้แบบผู้ป่วยนอกเนื่องจากขนาดของเครื่องมือเล็กเพียง 4 มิลลิเมตร โดยในรายที่มีปากมดลูกตีบอาจจำเป็นต้องขยายปากมดลูกก่อน หรืออาจให้ยาชาเฉพาะที่ (paracervical block)

ในทางปฏิบัติ มักทำการตรวจด้วย TVS ก่อน ถ้าเยื่อบุโพรงมดลูกหนาเกินเกณฑ์จึงส่มตัดชิ้นเนื้อในการตรวจคราวเดียวกัน ซึ่งเป็นวิธีปฏิบัติที่สะดวกและเหมาะสมที่สุดเนื่องจากนรีแพทย์ส่วนใหญ่ในประเทศไทยมักจะเป็นผู้ตรวจ TVS และส่มตัดชิ้นเนื้อด้วยตนเองที่แผนกผู้ป่วยนอก โดยมีรายงานว่าการใช้เกณฑ์การตรวจที่ 5 มิลลิเมตร ในสตรีวัยหมดระดูเป็นจุดตัดนั้นจะมีความคุ้มค่าที่สุด ส่วนการตรวจด้วย hysteroscopy เลยตั้งแต่ต้นนั้นไม่มีความคุ้มค่า⁽³⁴⁾ จึงให้ใช้วิธีการ hysteroscopy หรือการขูดมดลูก เมื่อการตรวจประเมินเบื้องต้นไม่สามารถอธิบายอาการหรือสิ่งตรวจพบได้

การประเมินก่อนการรักษา

การประเมินผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดรักษากรณีที่พบว่าเป็นมะเร็ง ควรจะประกอบไปด้วย

- 1) การซักประวัติและตรวจร่างกายรวมทั้งการตรวจภายในอย่างละเอียด
- 2) การตรวจพื้นฐานก่อนการผ่าตัด ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด การทำงานของไตและตับ การถ่ายภาพรังสีทรวงอก
- 3) การตรวจระดับซีรัม CA-125 อาจพิจารณาในกรณีที่สงสัยว่า เป็นมะเร็งระยะลุกลามซึ่งจะสัมพันธ์กับระดับ CA-125 ที่สูงขึ้น นอกจากนั้น ถ้ามีค่าที่สูงก่อนการรักษา อาจนำมาใช้ในการตรวจติดตามการตอบสนองต่อการรักษาและเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำ⁽³⁵⁾
- 4) การตรวจทางรังสีวิทยา กรณีที่ต้องการประเมินการแพร่กระจายของโรค⁽³⁶⁾
 - การตรวจภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) บริเวณช่องท้องและอุ้งเชิงกราน ในปัจจุบันถือว่าเป็นเทคนิคที่ให้ความแม่นยำที่สุดในการประเมินการลุกลามและการกระจายของโรคก่อนการผ่าตัด มีความแม่นยำร้อยละ 83 ในการประเมินความลึกในการลุกลามชั้นกล้ามเนื้อมดลูก⁽³⁷⁾ และมีค่าทำนายผลบวกร้อยละ 89 ในการดูการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ปากมดลูก⁽³⁸⁾
 - การตรวจภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerized tomography, CT scan) บริเวณทรวงอก ช่องท้องและอุ้งเชิงกราน ในกรณีที่สงสัยว่ามีการกระจายออกไปนอกอุ้งเชิงกราน เช่น ตับ ปอด และช่องท้อง
 - การตรวจเพทสแกน ($[^{18}\text{F}]\text{fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography, FDG-PET}$) ให้ความจำเพาะและค่าทำนายผลบวกของการกระจายของมะเร็งได้ดี สามารถใช้ได้ดีในการประเมินก่อนการผ่าตัดหรือในกรณีที่โรคกลับเป็นซ้ำ

การรักษา

การรักษาที่เป็นมาตรฐานสำหรับมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก⁽⁶⁾ คือ การผ่าตัดมดลูกทั้งหมด ท่อนำไข่และรังไข่ทั้ง 2 ข้างออก รวมทั้งการผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง และ/หรือแผ่นไขมันในช่องท้อง (infracolic omentectomy) ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ (มะเร็งระยะลุกลาม หรือระยะต้นที่มีพยาธิวิทยาชนิด serous, undifferentiated หรือ carcinosarcoma เนื่องจากมีโอกาสปะการกระจายโดยไม่สามารถตรวจพบด้วยตาเปล่า)

ในกรณีที่โรคลุกลามไปมากหรือผู้ป่วยมีภาวะความเจ็บป่วยอื่น ๆ ที่ทำให้ไม่สามารถรับการผ่าตัด แพทย์มะเร็งนรีเวชร่วมกับแพทย์รังสีรักษาและมะเร็งวิทยาจะพิจารณาทางเลือกอื่นเป็นการรักษา เช่น การให้รังสีรักษา (radiation therapy) ซึ่งอาจทำให้มะเร็งระยะต้นหายได้ (definitive therapy) หรือให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ให้ก่อนมะเร็งยุบลงเพื่อบรรเทาอาการ การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) หรือการรักษาตามอาการ (palliative/ symptomatic treatment) ซึ่งจะไม่กล่าวรายละเอียดในที่นี้

การผ่าตัดมดลูก

มี 4 วิธี ได้แก่

1) การผ่าตัดมดลูกโดยการเปิดหน้าท้อง (laparotomy hysterectomy for surgical staging)

เป็นวิธีมาตรฐานที่ปฏิบัติกันมานานและยังคงเป็นวิธีการที่ใช้ได้ในกรณีที่แพทย์ผู้ผ่าตัดไม่สามารถหรือไม่ชำนาญในการผ่าตัดผ่านกล้อง หรือไม่มีเครื่องมือในโรงพยาบาล

2) การผ่าตัดมดลูกโดยการผ่าตัดผ่านกล้อง (laparoscopic hysterectomy for surgical staging)

ปัจจุบัน วิธีการผ่าตัดมาตรฐานที่แนะนำ คือ การผ่าตัดผ่านกล้อง⁽⁶⁾ เนื่องจากมีข้อดีหลายประการ โดยมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่า แม้จะใช้เวลาในการผ่าตัดนานกว่า แต่ภาวะแทรกซ้อนพบได้น้อยกว่าหรือไม่แตกต่างกัน ความพึงพอใจของผู้ป่วยมีมากกว่าหรือคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าเนื่องจากปวดแผลน้อยกว่า ตลอดจนระยะเวลาที่นอนในโรงพยาบาลสั้นกว่า รวมทั้งผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกันในแง่ของจำนวนของต่อมน้ำเหลืองที่เลาะได้ อัตราการเกิดเป็นซ้ำ และอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรค⁽³⁹⁾

3) การผ่าตัดโดยใช้หุ่นยนต์ช่วย (robotic assisted laparoscopic surgical staging)

ผู้ทำผ่าตัดสามารถนั่งทำผ่าตัดได้และแพทย์ผู้ทำผ่าตัดใช้เวลาในการเรียนรู้สั้นกว่าผ่าตัดผ่านกล้อง และมีประโยชน์ในกรณีที่ทำผ่าตัดได้ยาก เช่น ผู้ป่วยอ้วน โดยพบว่าจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่เลาะได้ การเสียเลือด ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลไม่แตกต่างกับการผ่าตัดส่องกล้อง แต่ระยะเวลาการผ่าตัดสั้นกว่า อย่างไรก็ตามยังขาดข้อมูลผลการรักษาในระยะยาว⁽⁴⁰⁾

4) การผ่าตัดมดลูกออกทางช่องคลอด (vaginal hysterectomy)

เป็นทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยอายุมาก อ้วนหรือมีความเจ็บป่วยอื่น ๆ ที่อาจเป็นความเสี่ยงในการดมยาสลบและการผ่าตัดทางหน้าท้องหรือการผ่าตัดผ่านกล้อง ข้อจำกัด คือ ไม่สามารถประเมินรอยโรคหรือทำผ่าตัดในช่องท้องรวมทั้งตอมน้ำเหลืองหลังเยื่อบุช่องท้อง

ทั้งนี้ การผ่าตัดแต่ละวิธี มีข้อดี ข้อเสีย และข้อจำกัดแตกต่างกัน การผ่าตัดผ่านกล้องและการผ่าตัดโดยใช้หุ่นยนต์ช่วยนี้ต้องใช้แพทย์ที่ได้รับการฝึกฝนรวมทั้งความพร้อมของเครื่องมือ ปัจจุบันมีหลายโรงพยาบาลในประเทศไทยที่มีแพทย์และเครื่องมือในการผ่าตัดผ่านกล้อง และมีบางแห่งที่ใช้หุ่นยนต์ช่วยในการผ่าตัดแล้ว การเลือกใช้วิธีการผ่าตัดต่าง ๆ นี้ขึ้นกับปัจจัยหลายประการซึ่งรวมถึงตั้งแต่ลักษณะและระยะของโรค ความพร้อมของแพทย์ เครื่องมือที่มีอยู่ในสถานพยาบาลนั้น ๆ ความพร้อมของผู้ป่วยและสิทธิการเบิกจ่าย รวมทั้งนโยบายของโรงพยาบาลและของประเทศ

การผ่าตัดและตอมน้ำเหลือง

มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบหลายฉบับ รวมทั้งรายงานการทบทวนวรรณกรรมแบบเป็นระบบและวิเคราะห์แบบอภิมานพบว่า การเลาะตอมน้ำเหลืองไม่ได้เพิ่มประโยชน์ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในแง่ของการกลับเป็นซ้ำและการรอดชีวิตในมะเร็งระยะที่ I⁽⁴¹⁾ แม้จะไม่มีข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ แต่องค์กรส่วนใหญ่แนะนำให้เลาะตอมน้ำเหลืองในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงปานกลาง (high-intermediate risk) และกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high risk)⁽⁴²⁾ ได้แก่ พยาธิวิทยาชนิดรุนแรง (aggressive histology) เช่น grade 3 endometrioid carcinoma, carcinosarcoma, serous and clear cell carcinoma หรือ มีการลุกลามชั้นกล้ามเนื้อมดลูกมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ขนาดของมะเร็งมากกว่า 2 เซนติเมตร หรือมะเร็งระยะลุกลามไปยังปากมดลูกหรืออวัยวะอื่น

ในกรณีไม่พบตอมน้ำเหลืองอุ้งเชิงกรานโต แนะนำให้เลือกเลาะเฉพาะ sentinel lymph node (SLN) เนื่องจากสะดวกและได้ผลดีแทนการเลาะตอมน้ำเหลืองทั้งหมด พบมีความไวสูงถึงร้อยละ 91⁽⁴³⁾ อัตราการกลับเป็นซ้ำและการรอดชีวิตของผู้ป่วยไม่แตกต่างกับการผ่าตัดที่เลาะตอมน้ำเหลืองออกทั้งหมดจากการติดตามในระยะสั้น (short-term follow-up)⁽⁴⁴⁾ หลาย ๆ องค์กรแนะนำให้ใช้วิธีการเลาะ SLN ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกทุกรายทั้งที่อยู่ในระยะที่ I-II ที่มีความเสี่ยงสูงปานกลางหรือมีความเสี่ยงสูง⁽⁶⁻⁹⁾ โดยใช้สาร indocyanine green (ICG)

ทั้งนี้ ในห้องผ่าตัด แพทย์ผู้ทำผ่าตัดต้องมีประสบการณ์หรือพยาธิแพทย์จะต้องประเมินลักษณะของ SLN ที่เลาะออกมาจากการดูด้วยตาเปล่าอย่างถี่ถ้วนเพื่อให้มั่นใจว่าได้ตอมน้ำเหลืองออกมาทำการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาอย่างละเอียด (ultrastaging)⁽⁴⁵⁾ โดยการตัดทั้งตอมน้ำเหลืองในแนวขวางทุก 2 มิลลิเมตร

และย้อมแบบปกติ (hematoxylin and eosin, H&E) โดยให้ย้อม cytokeratin โดย IHC ในกรณีที่ตรวจด้วย H&E แล้วไม่พบเซลล์มะเร็ง⁽⁴⁶⁾

การผ่าตัดรังไข่

การตัดรังไข่ออกร่วมกับการตัดมดลูกเป็นมาตรฐานของการรักษาและการกำหนดระยะของโรค⁽⁶⁾ อย่างไรก็ตาม การตัดรังไข่ออกมีผลกระทบในระยะยาวกับผู้ป่วยอายุน้อยโดยเฉพาะถ้าไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทน ทั้งนี้ มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในผู้ป่วยอายุน้อยมักจะมีการพยากรณ์โรคดีและมีโอกาสรอดชีวิตได้นานกว่าผู้ป่วยอายุมาก ดังนั้น การผ่าตัดแบบอนุรักษ์รังไข่ไว้ในผู้ป่วยอายุน้อยนี้จึงอาจมีประโยชน์⁽⁴⁷⁾

ข้อมูลส่วนใหญ่ของการผ่าตัดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกโดยอนุรักษ์รังไข่ไว้ในผู้ป่วยอายุน้อยมาจากการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยมีรายงานการทบทวนวรรณกรรมแบบเป็นระบบและวิเคราะห์แบบอภิมาน⁽⁴⁸⁾ พบว่า การอนุรักษ์รังไข่ไว้ไม่มีผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิตโดยจำเพาะต่อโรคมะเร็ง (cancer specific survival) หรืออัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) ยกเว้นมะเร็งชนิด non-endometrioid มะเร็งที่ลุกลามเข้ากล้ามเนื้อมดลูกลึก มะเร็งที่ลุกลามไปเนื้อเยื่อปากมดลูก (cervical stromal invasion) หรือไม่ได้รับการรักษาเพิ่มเติมอย่างเหมาะสม แพทย์ผู้ผ่าตัดจึงควรตระหนักถึงปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้และนำมาเป็นข้อพิจารณาในการดูแลรักษาผู้ป่วย

ESGO/ESTRO/ESP แนะนำให้พิจารณาทำผ่าตัดแบบอนุรักษ์รังไข่ไว้ในสตรีที่อายุน้อยกว่า 45 ปี และมะเร็งเป็นชนิด low-grade endometrioid ลุกลามเข้ากล้ามเนื้อมดลูกน้อยกว่าร้อยละ 50 ไม่มีมะเร็งอยู่ที่รังไข่หรือนอกตัวมดลูกแบบที่เห็นได้ชัด โดยแนะนำให้ตัดเพียงท่อนำไข่ออก ทั้งนี้ไม่แนะนำให้อนุรักษ์รังไข่ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของมะเร็งรังไข่จากประวัติครอบครัว เช่น มียีนกลายพันธุ์ BRCA หรือ Lynch syndrome⁽⁹⁾

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 โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ชนิดและเกรดของมะเร็ง จำนวนของหลอดเลือดหรือหลอดเลือดที่มีมะเร็งลุกลาม (lymphovascular space involvement, LVSI) ระดับของต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานและช่องท้องและขนาดของรอยโรคมะเร็งที่แพร่กระจายไป รวมทั้งข้อมูลทางชีวโมเลกุล ได้แก่ การตรวจ polymerase epsilon gene (POLE), mismatch repair protein (MMR) และ p53 มาพิจารณาร่วมด้วยเพื่อกำหนดระยะของโรค การวางแผนการรักษาที่เหมาะสม รวมถึงช่วยในการตัดสินใจเลือกการรักษาหลังการผ่าตัด

รายละเอียดการแบ่งระยะของโรคตาม FIGO 2023 ดังแสดงในภาคผนวก 2^(6,49-52)

ลักษณะทางพยาธิวิทยาและทางชีวโมเลกุล

ลักษณะทางพยาธิสภาพของมะเร็งในเยื่อบุโพรงมดลูกที่เป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่สำคัญ ได้แก่ ขนาดของก้อนมะเร็ง ชนิดทางพยาธิวิทยา เกร็ดของมะเร็ง การลุกลามเข้ากล้ามเนื้อมดลูก การลุกลามรวมทั้งจำนวนที่ลุกลามเข้าหลอดเลือด หลอดน้ำเหลืองและการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง

ลักษณะทางพยาธิสภาพจากการดูด้วยตาเปล่า

การบันทึกข้อมูลจากการดูด้วยตาเปล่าเป็นสิ่งสำคัญ เพื่อให้เกิดความต่อเนื่องในการศึกษาทางพยาธิวิทยา โดยแพทย์ผู้ผ่าตัดควรประเมินในห้องผ่าตัด บันทึกรายละเอียดในใบบันทึกการผ่าตัด (operative note) และใบส่งตรวจทางพยาธิวิทยา (pathology request) รายละเอียดเหล่านี้จะส่งเสริมให้พยาธิแพทย์ดำเนินการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาได้อย่างเหมาะสมต่อไป นอกจากนี้ การผ่าเปิดมดลูกและก้อนมะเร็งอย่างเหมาะสม ก้อนนำลงแช่ในน้ำยาฟอมาลีนเพื่อให้เกิดการตรึงสภาพเนื้อเยื่อ (fixation) อย่างเพียงพอและทั่วถึงมีความสำคัญมากในการรักษาสภาพชิ้นเนื้อไม่ให้เน่าตาย ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อผลการประเมินลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา โดยเฉพาะ LVSI รวมถึงผลกระทบต่อผลการตรวจพิเศษ เช่น IHC และการตรวจทางชีวโมเลกุล

ประเด็นต่าง ๆ ที่เป็นข้อพิจารณาในการตรวจพยาธิสภาพด้วยตาเปล่าของมดลูกที่ตัดออกมา ได้แก่ ตำแหน่งที่เป็นกำเนิดของรอยโรค ตำแหน่ง ขนาดและลักษณะของก้อนมะเร็ง และการลุกลามเข้าสู่ผนังกล้ามเนื้อมดลูก ดังบรรยายสรุปในภาคผนวก 3⁽⁵³⁻⁵⁵⁾ ทั้งนี้ก้อนมะเร็งควรได้รับการตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยาอย่างเพียงพอ (อย่างน้อย 1 section ต่อขนาดมะเร็ง 1 เซนติเมตร)⁽⁶⁾

ลักษณะทางจุลพยาธิสภาพ

องค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO)⁽⁴⁹⁾ ได้แบ่งเนื้องอกของเยื่อบุโพรงมดลูกตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ได้แก่

1) Precursors lesions หรือ ภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัว (atypical endometrial hyperplasia)

ภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวมักพบร่วมกับมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกโดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งกลุ่มที่ I โดยมีการแบ่งออกเป็น hyperplasia without atypia และ atypical hyperplasia (AH) ซึ่งจัดเป็นกลุ่มเดียวกับ endometrioid intraepithelial neoplasia (EIN) เนื่องจากทั้ง atypical hyperplasia และ EIN มีกลุ่มกำเนิด (clonality) ลักษณะทางพยาธิสภาพ (morphology) และความเสี่ยงในการกลายเป็นมะเร็ง (cancer risk) ใกล้เคียงกันและถือเป็น precursors ของมะเร็ง ในปัจจุบัน องค์การอนามัยโลกได้ยอมรับให้ใช้ทั้ง 2 ชื่อ⁽⁴⁹⁾

ความสำคัญทางคลินิกของการพบ AH/ EIN จากชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกที่สุ่มตัด (endometrial biopsy หรือ curettage) ซึ่งแพทย์ควรระวัง คือ รอยโรคนั้นอาจเป็นมะเร็ง โดยมี

รายงานพบว่าร้อยละ 30 ของ AH/ EIN ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งจากการทบทวนสไลด์พยาธิวิทยา หรืออาจมีมะเร็งอยู่ด้วยแล้วโดยที่ไม่ได้เป็นการดำเนินต่อของโรค และร้อยละ 40 พบมะเร็งอยู่ในมดลูกที่ตัดออกมาภายใน 3 เดือน⁽⁵⁶⁾ โดยปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ความหลากหลายของพยาธิสภาพ ระดับความรุนแรง ตำแหน่งที่เป็นมะเร็ง และขนาดหรือปริมาณชิ้นเนื้อที่ส่งตัดออกมา ทำให้มีความสอดคล้องต่ำในการแปลผลระหว่างพยาธิแพทย์ (low inter-observer agreement)

2) Endometrial carcinomas หรือมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

ชนิดของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกแยกตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ดังนี้ endometrioid, serous, clear cell, mesonephric-like carcinoma, gastrointestinal type mucinous, carcinosarcoma, undifferentiated/dedifferentiated, neuroendocrine, และ mixed carcinoma โดย mixed carcinoma ประกอบด้วยมะเร็งตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป และมีองค์ประกอบอย่างน้อย เป็นชนิด serous หรือ clear cell ทั้งนี้ dedifferentiated carcinoma และ carcinosarcoma ไม่จัดเป็น mixed carcinoma⁽⁴⁹⁾

ลักษณะทางชีวโมเลกุล

เครือข่ายวิจัยแผนที่จีโนมของมะเร็ง (The Cancer Genome Atlas [TCGA] Research Network)⁽⁴⁾ ได้รายงานลักษณะทางชีวโมเลกุล (biologic molecular markers) ของชุดพันธุกรรมและการกลายพันธุ์ของยีนชนิดต่าง ๆ ในมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก โดยได้แบ่งมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกออกเป็น 4 กลุ่ม ตามลักษณะทางชีวโมเลกุลซึ่งมีการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน ข้อมูลเหล่านี้นำไปสู่การปรับเปลี่ยนแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมมากขึ้น องค์การอนามัยโลก ได้จำแนกมะเร็งตามแนวทางของ TCGA โดยอาศัยวิธีการตรวจพิเศษต่าง ๆ ดังนี้

- 1) *POLE* (Polymerase epsilon) mutation (*POLE*mut) 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 ข้างต้นแล้วไม่พบความผิดปกติใดๆ

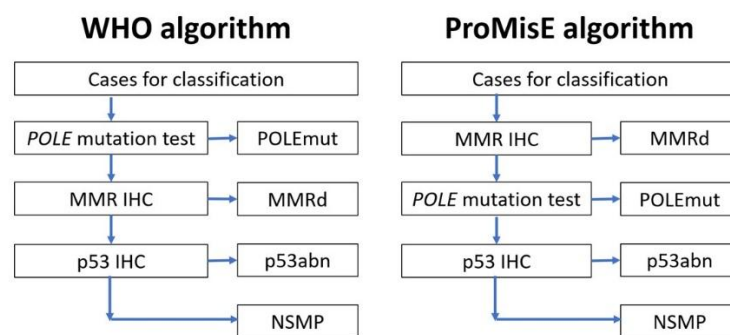
โดยสัดส่วนของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกของกลุ่มต่าง ๆ จากลักษณะชีวโมเลกุล การแปลผลจากการตรวจและการพยากรณ์โรค ดังแสดงในภาคผนวก 4⁽⁵⁷⁻⁶²⁾

ทั้ง FIGO⁽⁶⁾ และ NCCN⁽⁷⁾ แนะนำให้ส่งตรวจทางชีวโมเลกุลเป็นการตรวจเสริม นอกเหนือจากการตรวจทางพยาธิวิทยาปกติ หากสามารถทำได้ โดยสามารถศึกษาจากชิ้นเนื้อจากการสับตัดหรือจากการขูดมดลูก โดยไม่จำเป็นต้องทำซ้ำในเนื้อเยื่อของมดลูกที่ตัดออกมา ในทางปฏิบัติ นรีแพทย์และพยาธิแพทย์ควรพิจารณาร่วมกันในการตัดสินใจเลือกตัวอย่างชิ้นเนื้อที่เหมาะสมที่สุดสำหรับส่งตรวจ ทั้งนี้ แนะนำให้ตรวจ *POLE* mutation, MMR และ p53 โดยอย่างน้อยที่สุด คือ ทำการตรวจ MMR ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกทุกราย

การตรวจชีวโมเลกุลนี้มีความสำคัญโดยเฉพาะอย่างยิ่งในมะเร็งกลุ่ม high-grade endometrioid carcinoma (เกรด 3) ซึ่งน่าจะได้ประโยชน์มากที่สุดจากการกำหนดกลุ่มตามลักษณะชีวโมเลกุลซึ่งจะทำให้วางแผนการรักษาได้อย่างเหมาะสม⁽⁶⁾ เนื่องจากมะเร็งกลุ่มนี้มีลักษณะทางคลินิกและลักษณะทางชีวโมเลกุลแตกต่างกันมาก โดยในมะเร็งระยะต้นที่มี *POLE* mutation จะมีการพยากรณ์โรคที่ดีมาก ในขณะที่มะเร็งในกลุ่ม p53abn หรือ กลุ่ม NSMP ที่มี estrogen receptor (ER) negative จะมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี^(62,63)

สำหรับลำดับการตรวจนั้น WHO ได้เสนอลำดับของการตรวจ คือ *POLE* mutation, MMR (IHC) และ p53 (IHC)⁽⁶⁴⁾ ส่วนกลุ่ม Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE)⁽⁵⁾ 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 ภาควินว 5 โดยเฉพาะถ้าจะเลือกลำดับการตรวจของ *POLE* mutation และ MMR (ซึ่งมีความสอดคล้องกับ MSI) อาจจะพิจารณาเลือกตรวจ *POLE* mutation เฉพาะในมะเร็งระยะที่ I-II และ

ตรวจ MMR (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เมื่อสงสัยว่าอาจมีภาวะ Lynch syndrome) และ p53 รวมทั้ง hormonal receptor โดยวิธี IHC ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ทุกราย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในมะเร็งระยะลุกลามแพร่กระจายเพื่อเป็นข้อมูลในการเลือกวิธีการรักษาสำหรับมะเร็งระยะนี้หรือมะเร็งที่กลับเป็นซ้ำเมื่อคำนึงถึงโอกาสที่บล็อกชิ้นเนื้ออาจมีสภาพที่ไม่เหมาะสมเมื่อเก็บไว้เป็นเวลานาน หรือไม่สามารค้นบล็อกชิ้นเนื้อมาตรวจเพิ่มเติมได้

การใช้ประโยชน์ของการตรวจ MMR ทางคลินิกนอกเหนือจากการจัดกลุ่มทางชีวโมเลกุลของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกแล้ว การตรวจ MMR ยังมีประโยชน์อื่น ๆ ในแง่ของเป็นการตรวจคัดกรองสำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะเป็นภาวะ Lynch syndrome ซึ่งการแปลผลจากการตรวจทาง IHC ของ MMR และคำแนะนำในการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม ดังแสดงในภาคผนวก 6⁽⁶⁵⁾ นอกจากนั้นผลการตรวจ MMR ยังนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ในการพิจารณาใช้ยากกลุ่ม immunotherapy ซึ่งจะกล่าวถึงต่อไปในส่วนของการรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัดและการรักษากรณีโรคมะเร็งลุกลาม แพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำ

การรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด

ผู้ป่วยบางรายที่มีโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกอยู่ในระยะต้นหรือระยะลุกลามที่ผ่าตัดได้สำเร็จ อาจมีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งจะพิจารณาจากปัจจัยการพยากรณ์โรคทางคลินิกและทางพยาธิวิทยาต่าง ๆ ที่ตรวจพบเพื่อให้การรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด

เนื่องจาก ในปัจจุบันมีการตรวจทางชีวโมเลกุลในการแบ่งกลุ่มของโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก และมีการแบ่งระยะของโรคใหม่โดย FIGO⁽⁶⁾ สมาคมมะเร็งวิทยาของยุโรป (European Society for Medical Oncology, ESMO)⁽⁸⁾ ได้ให้คำแนะนำการรักษาเพิ่มเติมไว้ ซึ่งแม้จะอิงตามระยะ FIGO เดิมในปี ค.ศ. 2009 แต่มีการใช้ลักษณะทางชีวโมเลกุลมาประกอบในการจัดแบ่งกลุ่มความเสี่ยงเพื่อให้การรักษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยคำแนะนำนี้สำหรับผู้ที่อยู่ในระยะที่ I-IVA ที่ได้รับการผ่าตัดและไม่มีก้อนมะเร็งหลงเหลืออยู่ให้เห็นด้วยตาเปล่า ซึ่งจะบรรยายกลุ่มเสี่ยงตามระยะของโรคและเพิ่มรายละเอียดการลุกลามเข้ากล้ามเนื้อเนื้องอกด้วยเพื่อนำมาประยุกต์ใช้กับระยะของโรคใหม่ตาม FIGO 2023 รวมทั้งการลุกลามเข้าหลอดเลือด หลอดน้ำเหลืองซึ่งเป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่สำคัญและมีผลต่อการพิจารณาการให้การรักษาเพิ่มเติมไว้ด้วย ดังแสดงในภาคผนวก 7

ปัจจุบัน มีข้อมูลการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกระยะที่ III-IV ที่รายงานการใช้ยาที่มุ่งเป้ากลุ่มภูมิคุ้มกัน (immunotherapy) ได้แก่ pembrolizumab หรือ dostarlimab-gxly ร่วมกับ carboplatin และ paclitaxel และให้ pembrolizumab หรือ dostarlimab-gxly ต่อเป็น maintenance therapy^(66,67) พบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่าการให้เพียง carboplatin และ paclitaxel ในแง่ของอัตราการปลอดโรคหรือโรคไม่ดำเนินต่อ จึงอาจพิจารณาการรักษาด้วยวิธีนี้เป็นการรักษาเพิ่มเติม⁽⁷⁾

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบสุ่มที่กำลังดำเนินการศึกษาอยู่ขณะนี้ โดยให้ pembrolizumab ร่วมกับยาพุ่งเป้ากลุ่มสารยับยั้งตัวรับของไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase inhibitors) คือ lenvatinib เปรียบเทียบ

กับ paclitaxel และ carboplatin เป็นยาลำดับแรกในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกระยะที่ III-IV เพื่อประเมินอัตราการอยู่รอดโดยโรคไม่ดำเนินต่อและอัตราการอยู่รอดโดยรวม⁽⁶⁸⁾

การรักษากรณีโรคมะเร็งลุกลาม แพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำ

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

วิธีการรักษามะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในระยะนี้จะขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนมะเร็ง การรักษาที่เคยได้รับก่อนหน้านี้ ระยะเวลาปลอดโรค และภาวะของผู้ป่วย การเลือกวิธีการรักษามักจะเป็นการตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์มะเร็งนรีเวช แพทย์รังสีรักษามะเร็งวิทยา ผู้ป่วยและญาติผู้ดูแล

ในการรักษามะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่จะขึ้นอยู่กับวิธีการรักษาก่อนหน้านี้ โดยถ้าเคยได้รับรังสีรักษาบริเวณอุ้งเชิงกรานและใส่แรมมาแล้วหรือไม่ได้ใส่แรมมาก่อน ให้พิจารณาผ่าตัดในกรณีที่คาดว่าจะสามารถตัดออกได้หมดอย่างปลอดภัย ถ้าเคยได้รับการใส่แรมแล้วพิจารณาให้รังสีรักษาบริเวณอุ้งเชิงกราน และถ้าไม่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อนพิจารณาให้รังสีรักษาบริเวณอุ้งเชิงกราน และ/หรือใส่แรม ทั้งนี้ ให้พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดแบบ systemic ด้วย

ในกรณีที่มะเร็งลุกลามหรือแพร่กระจายไปมากและไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัดหรือการให้รังสีรักษาให้พิจารณาให้การรักษาโดยใช้ยา รายละเอียดการใช้ยาในการรักษามะเร็งลุกลามแพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำโดยสังเขป ดังแสดงสรุปในภาคผนวก 8⁽⁶⁶⁻⁷⁸⁾

สรุปแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

การป้องกัน

สตรีทั่วไป	แนะนำการคงสุขภาพทางร่างกายที่ดี ได้แก่ ควบคุมน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน ออกกำลังกายสม่ำเสมอ และปรึกษาแพทย์เมื่อระบุดีผิดปกติ หรือมีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด
สตรีความเสี่ยงสูง (มีป็นกลายพันธุ์หรือสมาชิกในครอบครัวเป็น Lynch syndrome)	พิจารณาผ่าตัดมดลูกและปีกมดลูกออกทั้งสองข้าง (hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy) เพื่อลดความเสี่ยง (risk-reducing surgery) หลังอายุ 40 ปี หรือเมื่อมีบุตรเพียงพอแล้ว

การคัดกรอง

สตรีทั่วไปที่ไม่มีอาการ	ไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรอง ให้คำแนะนำในการเฝ้าระวังและมาปรึกษาแพทย์เมื่อมีอาการผิดปกติ
-------------------------	--

สตรีความเสี่ยงสูง	ตรวจคัดกรองด้วย endometrial biopsy (+TVS) ตั้งแต่อายุ 30-35 ปี ทุก 1-2 ปี ร่วมกับการตรวจ colonoscopy ตามความเสี่ยงของสตรีแต่ละราย
การวินิจฉัย	ในสตรีที่มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด หรือมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก
เก็บเนื้อเยื่อจากเยื่อบุโพรงมดลูก เพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา	endometrial biopsy และตามด้วย uterine curettage หรือ hysteroscopy ในกรณีที่ผลจาก biopsy ไม่สามารถอธิบายอาการผิดปกติ
การรักษาปฐมภูมิ	การผ่าตัด (surgical staging) เพื่อกำหนดระยะของโรคตามคำแนะนำของ FIGO 2023 โดยแนะนำให้ทำผ่าตัดโดยสูตินรีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งนรีเวช
การผ่าตัดมดลูก ท่อนำไข่และรังไข่	โดยผ่านการเปิดหน้าท้อง ผ่านทางช่องคลอด ผ่าตัดผ่านกล้อง หรือผ่าตัดโดยใช้หุ่นยนต์ช่วย โดยพิจารณาจากลักษณะและระยะของโรค ความพร้อมของผู้ป่วย ญาติ สิทธิ การเบิกจ่าย รวมถึงหน่วยบริการรวมทั้งแพทย์
การอนุรักษ์รังไข่	พิจารณาในผู้ป่วยอายุน้อย มะเร็งอยู่ในระยะที่ I ที่ไม่มีการลุกลามเข้ากล้ามเนื้อ มดลูก และพยาธิวิทยาชินติไม่รุนแรง โดยได้มีการให้คำปรึกษากับผู้ป่วยถึง ข้อดี ข้อเสีย
การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลือง	● ไม่แนะนำเพื่อการวินิจฉัยในกรณีที่ตรวจหรือคลำไม่พบต่อมน้ำเหลืองโต ● เลาะในกรณีมะเร็งมีความเสี่ยงของการแพร่กระจายหรือมีลักษณะผิดปกติ ● แนะนำทำ sentinel lymph node biopsy แทนการเลาะต่อมน้ำเหลืองในกรณีที่ตรวจหรือคลำไม่พบต่อมน้ำเหลืองโต และในบริบทที่มีความพร้อม
ผ่าตัดแผ่นไขมันในช่องท้อง (infracolic omentectomy)	ในกรณีที่มะเร็งอยู่ในระยะลุกลาม หรือระยะต้นที่มีพยาธิวิทยาชินติ serous, undifferentiated, หรือ carcinosarcoma
วิธีการรักษาอื่น ๆ	ในกรณีมะเร็งลุกลามไปมาก หรือไม่สามารถรับการผ่าตัดจากภาวะความเจ็บป่วย พิจารณาปรึกษาแพทย์รังสีรักษาและมะเร็งวิทยาและ/หรือแพทย์สาขาอื่น ๆ เพื่อพิจารณาวิธีการรักษา
การให้รังสีรักษา (radiation therapy)	เป็นการรักษาทางเลือกให้มะเร็งระยะต้นหายได้ (definitive therapy)
การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy)	ในกรณีที่โรคมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด
การให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy)	ให้ก่อนมะเร็งยุบลงหรือไม่โตขึ้น

การรักษาตามอาการ
(symptomatic treatment)

วิธีต่าง ๆ เพื่อบรรเทาอาการ

การตรวจทางพยาธิวิทยา

การตรวจจากการดูด้วยตาเปล่า ตำแหน่งที่เป็นกำเนิดของรอยโรค ตำแหน่ง ขนาดและลักษณะของก้อนมะเร็ง และการลุกลามเข้าสู่ผนังกล้ามเนื้อมดลูก

การตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ชนิดและเกรดของมะเร็ง จำนวนของหลอดเลือดหรือหลอดเลือดที่มีมะเร็งลุกลาม (LVSI) ระดับของต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานและช่องท้อง และขนาดของรอยโรคมะเร็งที่แพร่กระจายไป

การตรวจทางชีวโมเลกุล พิจารณาตรวจ MMR และ p53 รวมทั้ง hormonal receptor ทุกราย พิจารณาเลือกตรวจ *POLE* เฉพาะในมะเร็งระยะที่ I-II

การรักษาเพิ่มเติมหลังผ่าตัด ขึ้นอยู่กับความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ

กลุ่มความเสี่ยงต่ำ (low risk) หรือ ระยะ I-II ที่ มี *POLE*mut 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 พิจารณากลุ่ม immune checkpoint inhibitor ควบคู่กับการให้ยาเคมีบำบัด ได้แก่ pembrolizumab และ dostarlimab-gxly แล้วจึงให้ต่อเนื่องเป็น maintenance therapy โดยไม่คำนึงถึงสถานะของ MMR

การรักษากรณีโรคลุกลามไปมาก หรือกลับเป็นซ้ำ วิธีการรักษาขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนมะเร็ง การรักษาที่เคยได้รับก่อนหน้านี้ ระยะเวลาปลอดโรค และภาวะของผู้ป่วย โดยเป็นการดูแลแบบสหสาขา ระหว่าง แพทย์มะเร็งนรีเวช แพทย์รังสีรักษาและมะเร็งวิทยา อายุรแพทย์มะเร็งวิทยา และแพทย์อื่น ๆ ในสาขาที่เกี่ยวข้อง (multidisciplinary team)

ภาคผนวก

ภาคผนวก 1 แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกและมะเร็งลำไส้ใหญ่

คำแนะนำขององค์กร, ปี ค.ศ.	อายุที่ควรเริ่มตรวจและความถี่	
	การตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูก (Endometrial biopsy)	การตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy) [*]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2023 ⁽²¹⁾	อายุ 30-35 ปี ทุก 1-2 ปี	อายุ 20-25 ปี (MLH1, MSH2, EPCAM) ทุก 1-2 ปี อายุ 30-35 ปี (MSH6, PMS2) ทุก 1-3 ปี หรือ 2-5 ปีก่อนอายุที่เริ่มตรวจพบมะเร็งที่เกี่ยวข้องของคนในครอบครัว
European Society for Medical Oncology (ESMO), 2019 ⁽²²⁾	อายุ 30-35 ปี ทุก 1 ปี ร่วมกับตรวจ TVS [†] และ CA 125	อายุ 25 ปี (MLH1, MSH2) อายุ 35 ปี (MSH6, PMS2) หรือ 5 ปีก่อนอายุที่เริ่มตรวจพบมะเร็งที่เกี่ยวข้องของคนในครอบครัว ทุก 1-2 ปี
American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2014 ⁽²³⁾	อายุ 30-35 ปี ทุก 1-2 ปี	อายุ 20-25 ปี หรือ 2-5 ปีก่อนอายุที่เริ่มตรวจพบมะเร็งที่เกี่ยวข้องของคนในครอบครัว ทุก 1-2 ปี

^{*}การตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่มีคำแนะนำให้เริ่มตรวจที่อายุแตกต่างกันตามข้อมูลที่พบว่ามีความผิดปกติของยีน mismatch repair gene (MMR gene) แต่ละชนิด

[†]ตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด (transvaginal ultrasound; TVS) และตรวจ CA-125 ในสตรีที่อายุ 30 ถึง 35 ปี

หมายเหตุ: แพทย์ผู้ตรวจและสตรีพึงตระหนักถึงข้อจำกัดในแง่ของประสิทธิภาพและความคุ้มค่าของความถี่และระยะเวลาในการตรวจติดตามคัดกรอง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การตรวจคัดกรองด้วย TVS ในสตรีวัยที่ยังมีระดูยกเว้นว่าเยื่อบุโพรงมดลูกนั้นมีความหนาอย่างมาก ดังกล่าวแล้วข้างต้น รวมทั้งค่าของ CA 125 ที่ไม่จำเพาะต่อความผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูก

ภาคผนวก 2 การแบ่งระยะของโรคตาม FIGO 2023⁽⁶⁾

ระยะ (Stage)		ลักษณะของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (Description) ^f
ระยะที่ I		รอยโรคอยู่เฉพาะในมดลูกและรังไข่
IA		รอยโรคอยู่ในเฉพาะชั้นเยื่อบุโพรงมดลูก ไม่มีการลุกลามเข้าชั้นกล้ามเนื้อ <u>หรือ</u> พยาธิวิทยาชนิดไม่รุนแรง (non-aggressive histological type) ^a ที่ลุกลามน้อยกว่าครึ่งของความหนากล้ามเนื้อมดลูก โดยไม่มีหรือมีการลุกลามในหลอดน้ำเหลืองน้อยมาก (no/focal LVSI) ^b <u>หรือ</u> กลุ่มที่มีพยากรณ์โรคที่ดี
	IA1	พยาธิวิทยาชนิดไม่รุนแรงที่จำกัดอยู่เฉพาะติ่งเนื้อโพรงมดลูก (endometrial polyp) <u>หรือ</u> อยู่เฉพาะในชั้นเยื่อบุโพรงมดลูก
	IA2	พยาธิวิทยาชนิดไม่รุนแรงที่มีการลุกลามน้อยกว่าครึ่งของความหนากล้ามเนื้อมดลูก <u>และ</u> ไม่มี LVSI <u>หรือ</u> มีเพียง focal LVSI
	IA3 ^c	พยาธิวิทยาชนิด low-grade endometrioid carcinoma ที่อยู่เฉพาะที่มดลูกและรังไข่
IB		พยาธิวิทยาชนิดไม่รุนแรงที่มีการลุกลามมากกว่าครึ่งหนึ่งของความหนากล้ามเนื้อมดลูก <u>และ</u> ไม่มี LVSI <u>หรือ</u> มีเพียง focal LVSI
IC		พยาธิวิทยาชนิดรุนแรง ^a ที่จำกัดอยู่เฉพาะติ่งเนื้อโพรงมดลูก <u>หรือ</u> อยู่ในชั้นเยื่อบุโพรงมดลูก
ระยะที่ II		โรคมีการลุกลามชั้น stroma ของปากมดลูก และไม่มีการแพร่อกนอกมดลูก <u>หรือ</u> มีการลุกลามในหลอดน้ำเหลืองหรือหลอดเลือดจำนวนมาก (substantial LVSI) ^b <u>หรือ</u> พยาธิวิทยาชนิดรุนแรง (aggressive histological type) ^a ที่ลุกลามเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อมดลูก
IIA		พยาธิวิทยาชนิดไม่รุนแรงที่ลุกลามไปชั้น stroma ของปากมดลูก
IIB		พยาธิวิทยาชนิดไม่รุนแรงที่มี substantial LVSI ^b
IIC		พยาธิวิทยาชนิดรุนแรงที่มีการลุกลามเข้าไปในกล้ามเนื้อมดลูก โดยไม่คำนึงถึงความลึกของการลุกลามชั้นกล้ามเนื้อมดลูก
ระยะที่ III		โรคมีการแพร่กระจายเฉพาะที่ในเนื้อเยื่ออวัยวะบริเวณอุ้งเชิงกราน (local and/or regional) โดยไม่คำนึงถึงชนิดของพยาธิวิทยา
IIIA		มีการลุกลามผิวชั้นนอกของมดลูก (serosa of uterus) <u>และ/หรือ</u> ปีกมดลูก (adnexa)
	IIIA1	มีการลุกลามไปที่ท่อหน้าไข่หรือรังไข่ (โดยไม่เข้าเกณฑ์ของระยะ IA3 ^c)
	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> ต่อมน้ำเหลืองข้างหลอดเลือดแดงเอออตา ^d
	IIIC1	มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน
	IIIC1i	micrometastasis
	IIIC1ii	macrometastasis
	IIIC2	มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองข้างหลอดเลือดแดงเอออตาถึงระดับของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไต โดยไม่คำนึงว่ามีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานหรือไม่
	IIIC2i	micrometastasis
	IIIC2ii	macrometastasis
ระยะที่ IV		โรคมีการกระจายไปเยื่อบุผิวของกระเพาะปัสสาวะ <u>และ/หรือ</u> เยื่อบุผิวของลำไส้ <u>และ/หรือ</u> กระจายไปไกล (distant metastasis)
IVA		มีการกระจายไปเยื่อบุผิวของกระเพาะปัสสาวะ <u>และ/หรือ</u> เยื่อบุผิวของลำไส้
IVB		มีการกระจายไปที่เยื่อบุผิวช่องท้องเหนือระดับอุ้งเชิงกราน
IVC		มีการกระจายไปไกล เช่น ปอด ตับ สมอง กระดูก รวมถึงต่อมน้ำเหลืองทั้งนอกและในช่องท้องที่อยู่เหนือระดับหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไต

หมายเหตุ:

- a. พยาธิวิทยานิตชนิดไม่รุนแรง (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) สำหรับพยาธิวิทยานิตรุนแรง (aggressive) ได้แก่ high-grade endometrioid carcinoma (grade 3), serous, clear cell, undifferentiated, mesonephric-like, gastrointestinal type mucinous carcinomas, carcinosarcoma และ mixed carcinoma
- b. การลุกลามของมะเร็งเข้าหลอดเลือด หลอดน้ำเหลือง (lymphovascular space invasion: LVSI) FIGO แบ่งจำนวนของ LVSI เช่นเดียวกับองค์กรอนามัยโลก⁽⁴⁹⁾ คือ
 - ไม่พบ (no LVSI)
 - พบน้อย (focal LVSI)
 - พบจำนวนมาก คือ มากกว่าหรือเท่ากับ 5 ตำแหน่งขึ้นไปต่อ 1 สไลด์ที่พบจำนวนมากที่สุด (extensive/substantial LVSI)

ส่วนวิทยาลัยพยาธิแพทย์ของสหรัฐอเมริกากำหนด LVSI ที่มีจำนวนเท่ากับหรือมากกว่า 3 ตำแหน่งขึ้นไปต่อ 1 สไลด์เป็นการลุกลามจำนวนมาก⁽⁵⁰⁾ อย่างไรก็ตาม มีรายงานที่พบว่าการลุกลามจำนวนมาก คือ เท่ากับหรือมากกว่า 4 ตำแหน่งขึ้นไปต่อ 1 สไลด์จะมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี⁽⁵¹⁾
- c. การพบรอยโรคที่มดลูกและรังไข่ ต้องแยกระหว่างระยะ IA3 และ IIIA1 โดยจะจัดให้อยู่ในระยะ IA3 ตามเกณฑ์ต่อไปนี้
 - 1) มีลุกลามน้อยกว่าครึ่งของความหนาแน่นเนื้อมดลูก
 - 2) ไม่ได้พบ LVSI จำนวนมาก (No extensive/substantial LVSI)
 - 3) ไม่พบการแพร่กระจายไปที่อื่น
 - 4) มะเร็งที่พบที่รังไข่ เป็นเพียงข้างเดียว ไม่พบการลุกลามผ่านหรือทะลุเปลือกหุ้ม
- d. การกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน แบ่งตาม TNM⁽⁵²⁾ 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_{POLEmut} โดยอัตโนมัติ โดยไม่คำนึงถึงชนิดของมะเร็งหรือการพบ LVSI
 - หากพบ p53abn ในผู้ป่วยระยะ I และ II จะได้รับการจัดเป็น IIC2m_{p53abn} โดยอัตโนมัติ โดยไม่คำนึงถึงชนิดของมะเร็งหรือการพบ LVSI เช่นเดียวกัน
 - การพบ MMRd หรือ NSMP ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนระยะของโรค แต่ให้ห้อยไว้ตามระยะเดิม เช่น II_{MMRd}, II_{NSMP}
- f. ในระยะที่ III และ IV แบ่งตามข้อมูลที่ได้จากการผ่าตัด ไม่ต้องเปลี่ยนตามลักษณะทางโมเลกุล แต่ให้ระบุเป็นตัวห้อยไว้เช่นเดียวกันหากมีผลการตรวจ เช่น III_{Im}p53abn

ภาคผนวก 3 ประเด็นที่ควรพิจารณาในการตรวจพยาธิสภาพด้วยตาเปล่าของมดลูกที่ตัดออกมา⁽⁵³⁾

ประเด็นพิจารณา	เหตุผล
1. ตำแหน่งที่เป็นกำเนิดของรอยโรค	มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกอาจพบได้พร้อมกับมะเร็งหรือเนื้องอกในตำแหน่งอวัยวะอื่น เช่น ท่อนำไข่ รังไข่ ซึ่งกำเนิดจาก mullerian tract เช่นเดียวกัน ^(6,54) ทำให้ต้องพิจารณาวินิจฉัยแยกโรกระหว่างมะเร็งหรือเนื้องอกที่เกิดขึ้นพร้อมกัน และมะเร็งแพร่กระจายจากเยื่อบุโพรงมดลูกไปสู่อวัยวะอื่น การจำแนกต้นกำเนิดของรอยโรคจะมีผลต่อการแบ่งระยะของโรคตาม FIGO 2023
2. ตำแหน่งของมะเร็ง	มะเร็งส่วนใหญ่เกิดที่ส่วนบนของมดลูก (fundus) แต่ร้อยละ 3-6 อาจเกิดที่ส่วนล่าง (lower uterine segment) โดยเฉพาะในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี มีมะเร็งเกรตสูงหรือมีความสัมพันธ์กับภาวะ Lynch syndrome มักจะลุกลามเข้าผนังของมดลูกได้มากกว่ามะเร็งที่ตำแหน่งอื่นๆ ⁽⁵⁵⁾
3. ขนาดและลักษณะของก้อนมะเร็ง	อาจไม่เหลือรอยโรคมะเร็งหลังจากขูดมดลูก (vanishing cancer) มองไม่เห็นด้วยตาเปล่า พบเยื่อบุโพรงมดลูกที่ขรุขระ (irregular shaggy granular tissue) ซึ่งบางครั้งแยกจาก secretory endometrium ได้ยาก อาจพบก้อนแบบ polypoid หรือดอกกะหล่ำ (cauliflower) โดยอาจมีลักษณะเนื้อตัน สีขาวหรือสีเนื้อ พบจุดเลือดออกหรือเนื้อตายเป็นหย่อมๆ
4. การลุกลามเข้าสู่ผนังกล้ามเนื้อมดลูก	อาจพบการลุกลามที่มีความลึกที่ไม่สม่ำเสมอ หรือบางครั้งอาจไม่สามารถบอกความลึกที่ลุกลามได้ชัดเจนเนื่องจากมะเร็งกระจายกลมกลืนไปกับเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อมดลูก โดยเฉพาะอย่างมะเร็งชนิดเกรด 3 ความลึกที่มะเร็งลุกลามลงไปนในกล้ามเนื้อมดลูกนี้มักมีความสัมพันธ์กับการแพร่กระจายออกไปนอกมดลูก

ภาคผนวก 4 สัดส่วนของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจำแนกตามความผิดปกติทางชีวโมเลกุลที่เป็นสาเหตุ การแปลผลจากการตรวจและการพยากรณ์โรค^(6,49,57)

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	แย่ (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:

- การจัดกลุ่มนี้ไม่รวมถึงมะเร็งชนิด aggressive ที่พบน้อย เช่น mesonephric-like carcinoma, gastrointestinal type mucinous carcinoma ซึ่งยังไม่มีข้อมูลของลักษณะทางชีวโมเลกุลเพียงพอ
- การวินิจฉัย *POLE* mutation ควรตรวจหาตำแหน่งการกลายพันธุ์ชนิดที่ก่อโรคที่พบบ่อย (hotspot pathogenic mutation) อย่างน้อย 5 ตำแหน่งตามคำแนะนำของ WHO ได้แก่ P286R, V411L, S297F, A456P, และ S459
- 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 โปรตีนในกรณีที่เกิดผลกำกวมจากการตรวจ 2 ชนิด⁽⁵⁸⁾
- การวินิจฉัย *TP53* mutation จากการตรวจ IHC พบลักษณะรูปแบบผลการย้อมที่ผิดปกติ (abnormal p53 pattern)⁽⁴⁹⁾ 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
- เนื่องจาก *POLE* mutation เป็นตัวขับเคลื่อนให้เกิดความผิดปกติอื่น ๆ (driver mutation) จึงอาจพบความผิดปกติทางชีวโมเลกุลหลายอย่างพร้อมกัน (multiple classifiers) เช่น อาจพบ *POLE* mutation ร่วมกับ MMRd และ/หรือ *TP53* mutation (p53abn) ได้ประมาณร้อยละ 10-20 ในกรณีนี้ให้จัดว่าการพยากรณ์โรคเป็นไปตามผลการตรวจพบ *POLE* mutation และ อาจพบ MMRd ร่วมกับ *TP53* mutation (p53abn) ซึ่งแม้จะยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ แต่ให้ถือว่าการพยากรณ์โรคเป็นไปตามผลการตรวจพบ MMRd⁽⁶⁾
- มะเร็งกลุ่มที่มี p53abn มักมีการแสดงออกของ L1 cell adhesion molecule (L1CAM)^(59,60) ดังนั้น ถ้าตรวจพบ L1CAM ในมะเร็งกลุ่ม NSMP ก็เป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเช่นกัน^(61,62)
- 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⁽⁷⁾

ภาคผนวก 5 ประเด็นของการตรวจ *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	- ใช้คัดกรองในผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะเป็นมีภาวะ Lynch syndrome - เป็นแนวทางการเลือกใช้ยากลุ่ม immunotherapy

ภาคผนวก 6 การแปลผลจากการตรวจ MMR และคำแนะนำ⁽⁶⁵⁾

MLH1	PMS2	MSH2	MSH6	Interpretation	Recommendation
Intact	Intact	Intact	Intact	No MMRd	ไม่ต้องให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม
NA	Intact	NA	Intact	No MMRd	ไม่ต้องให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม
Intact	Intact	Intact	Loss	MMRd (MSH6 loss)	มีโอกาสมีภาวะ Lynch syndrome ให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม
Intact	Loss	Intact	Intact	MMRd (PMS2 loss)	มีโอกาสมีภาวะ Lynch syndrome ให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม
Intact	Intact	Loss	Loss	MMRd (MSH2 loss)	มีโอกาสมีภาวะ Lynch syndrome ให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม
Loss	Loss	Intact	Intact	MMRd (MLH1 loss)	เป็นมะเร็งชนิด sporadic หรือมีภาวะ Lynch syndrome ควรตรวจ MLH1 promoter hypermethylation หรือพิจารณา ให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม
Subclonal loss	Subclonal loss	Intact	Intact	MMRd	น่าจะเป็นมะเร็งชนิด sporadic แต่ยังไม่สามารถตัดภาวะ Lynch syndrome ออกได้ ควรตรวจ MLH1 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 ในกรณีที่พบว่ามี MLH1 promoter hypermethylation จะถือว่าเป็นการเกิดมะเร็งแบบ sporadic และไม่จำเป็นต้องให้คำปรึกษาเพื่อตรวจทางพันธุกรรม (genetic counselling)

**ภาคผนวก 7 คำแนะนำของการให้การรักษาเพิ่มเติมตามกลุ่มเสี่ยงซึ่งพิจารณาตามระยะของโรค
ลักษณะทางพยาธิวิทยาและลักษณะทางชีวโมเลกุล⁽⁸⁾**

กลุ่มเสี่ยงตาม ระยะของโรค*	ชนิดพยาธิวิทยา เกรดและลักษณะ ทางชีวโมเลกุล	การลุกลามเข้ากล้ามเนื้อมดลูก (MI) หรือหลอดเลือดหลอด น้ำเหลือง (LVSI)	การรักษาเพิ่มเติม
กลุ่มเสี่ยงต่ำ (low-risk)			
ระยะที่ IA	endometrioid (MMRd และ NSMP) grade 1-2,	ไม่มี MI หรือ MI < ½ ไม่มีหรือ focal LVSI	ไม่ให้การรักษาเพิ่มเติม
ระยะที่ I-II	<i>POLE</i> mutation	ไม่คำนึงถึง MI และ LVSI	ไม่ให้การรักษาเพิ่มเติม
ระยะที่ III	<i>POLE</i> mutation	ไม่คำนึงถึง MI และ LVSI	ในปัจจุบัน ไม่มีข้อมูลถึงความปลอดภัย ในการไม่ให้การรักษาเพิ่มเติม
กลุ่มเสี่ยงปานกลาง (intermediate-risk)			
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 <i>TP53</i> 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)
กลุ่มเสี่ยงปานกลางแบบสูง (high intermediate-risk)			
ระยะที่ I	endometrioid (MMRd และ NSMP) ไม่คำนึงถึง grade	ไม่คำนึงถึง MI, มี substantial LVSI	
ระยะที่ IB	endometrioid (MMRd และ NSMP), grade 3	MI > ½, ไม่คำนึงถึง LVSI	EBRT โดยพิจารณาให้ CCRT หรือ sequential CMT
ระยะที่ II	grade 1	substantial LVSI	
ระยะที่ II	grade 2-3	ไม่คำนึงถึง MI และ LVSI	
กลุ่มเสี่ยงสูง (high-risk)			
มะเร็งทุกระยะ	พยาธิวิทยาทุกชนิด, มี <i>TP53</i> mutation	มี MI	CCRT หรือ sequential CMT 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; ≥ 4 LVSI; VBT, vaginal brachytherapy

ภาคผนวก 8 การใช้ยาในการรักษามะเร็งลูกกลมแพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำ

ลักษณะของมะเร็ง	แนวทางการรักษา
มะเร็งระยะลูกกลมหรือแพร่กระจาย	
อาจเป็นการรักษาเพิ่มเติมหลังผ่าตัดหรือในรายที่ไม่สามารถรับการผ่าตัดได้	ให้ยาเคมีบำบัดสูตร carboplatin/ paclitaxel ประมาณ 6 รอบ โดยอาจพิจารณาให้ Pembrolizumab ⁽⁶⁶⁾ or Dostarlimab ⁽⁶⁷⁾ หรือ Trastuzumab ⁽⁶⁹⁾ (HER-2 positive uterine serous carcinoma/carcinosarcoma) ร่วมด้วยในระยะที่ III-IV (หมายเหตุ 1)
มะเร็งกลับเป็นซ้ำ	
1) มะเร็งที่มะเร็ง grade ต่ำ ระยะเวลาลดโรคนาน และปริมาณก้อนมะเร็งไม่มาก ⁽⁷⁰⁾	ให้ยาฮอร์โมน เช่น progestin, tamoxifen, aromatase inhibitor เป็นต้น (หมายเหตุ 2)
2) ยังไม่เคยได้ยากกลุ่ม platinum หรือเคยได้และมีระยะเวลาลดโรคหรือโรคไม่ดำเนินต่อมานานอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป	ให้ยาเคมีบำบัดสูตร carboplatin/ paclitaxel ^(71,72) (หรือ docetaxel ถ้ามีข้อห้ามของการใช้ paclitaxel) โดยอาจพิจารณาการใช้อื่นร่วมกับ carboplatin/ paclitaxel ด้วย ได้แก่ Pembrolizumab ⁽⁶⁶⁾ or Dostarlimab ⁽⁶⁷⁾ หรือ Trastuzumab ⁽⁶⁹⁾ (HER-2 positive uterine serous carcinoma/carcinosarcoma) (หมายเหตุ 1) หรือ cisplatin/ doxorubicin +/- paclitaxel ⁽⁷³⁾ หรือ carboplatin/ paclitaxel +/- bevacizumab ⁽⁷⁴⁾ (หมายเหตุ 3)
3) เคยได้ยากกลุ่ม platinum มาแล้วหรือระยะเวลาลดโรคหรือโรคไม่ดำเนินต่อสั้น	ให้ยาเคมีบำบัดสูตร doxorubicin/ paclitaxel หรือ ให้ doxorubicin หรือ weekly paclitaxel ⁽⁷⁵⁾ พิจารณาให้ยากกลุ่ม immune check point inhibitor ได้แก่ Pembrolizumab ⁽⁷⁶⁾ หรือ dostarlimab ⁽⁷⁷⁾ ในมะเร็งกลุ่มที่พบ MMRd หรือ พิจารณาให้ยา pembrolizumab และ Lenvatinib โดยไม่ต้องคำนึงถึงชนิดของ MMR ⁽⁷⁸⁾ (หมายเหตุ 4)

คำย่อ: MMRd, mismatched repaired gene defect;

หมายเหตุ:

- 1) เครือข่ายมะเร็งครบวงจรแห่งชาติของอเมริกา (NCCN 2.2023) แนะนำให้พิจารณาการให้ยา Pembrolizumab หรือ dostarlimab ร่วมกับยาเคมีบำบัด (carboplatin และ paclitaxel) ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่มี MMRd เนื่องจากประสิทธิภาพที่สูงกว่าการให้เพียงยาเคมีบำบัดเท่านั้นในแง่ของระยะเวลารอดโดยโรคไม่ดำเนินต่อ (progression-free survival ที่นานกว่าและอัตราการอยู่รอดโดยรวมที่ 2 ปี (2-year overall survival) ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยมะเร็งระยะลูกกลม (ระยะที่ III-IV) ที่ยังไม่ได้รับการรักษาหรือมะเร็งที่กลับเป็นซ้ำที่ยังไม่เคยได้รับยา^(65, 66) หรือ การให้ยา Trastuzumab ในมะเร็งชนิด serous carcinoma/carcinosarcoma ที่ตรวจพบ HER-2 positive⁽⁶⁸⁾
- 2) แม้บางองค์กรให้ใช้ยาฮอร์โมนเป็นทางเลือกแรกของการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้⁽⁹⁾ แต่ในทางปฏิบัติแล้ว แพทย์มักใช้ยาเคมีบำบัดเนื่องจากคาดว่าจะเห็นผลการรักษาชัดเจนกว่า อย่างไรก็ตาม ความคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญในเอเชียให้ความเห็นว่า อาจพิจารณาใช้ยาฮอร์โมนเป็นลำดับแรกในรายที่เป็นมะเร็งชนิด endometrioid grade ต่ำ และมีปริมาณก้อนมะเร็งน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าภาวะผู้ป่วยไม่เหมาะสมที่จะรับยาเคมีบำบัด⁽⁶⁹⁾
- 3) ผู้ป่วยที่มีระยะห่างจากการรักษาก่อนหน้านานกว่า จะมีการตอบสนองที่ดี ระยะเวลารอดโดยปราศจากโรคและระยะเวลารอดก็จะนานจากการใช้ยาสูตรที่มี platinum ซ้ำ^(70,71)
- 4) มีข้อมูลจากการศึกษาของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่ไม่ตอบสนองต่อยากกลุ่ม platinum โดยการใช้ immune checkpoint inhibitor ได้แก่ Pembrolizumab ในมะเร็งที่มี TMB-High⁽⁷²⁾ หรือ MSI-H/ MMRd⁽⁷⁵⁾ หรือ Dostarlimab-gxly สำหรับ MMRd/MSI-H⁽⁷⁶⁾ และ การให้ยา Lenvatinib ร่วมกับ Pembrolizumab โดยไม่ต้องคำนึงถึงชนิดของ MMR⁽⁷⁷⁾ ซึ่งพบว่ามีอัตราการอยู่รอดโดยโรคไม่ดำเนินต่อและอัตราการอยู่รอดโดยรวมสูงกว่ายาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน^(72,75,77)

เอกสารอ้างอิง

1. National cancer institute. Cancer Anywhere. J Dept Med Ser [Internet]. 2022 Dec. 28;47(4):5-9. Available from: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/JDMS/article/view/260375>. Accessed on September 23, 2023.
2. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983;15(1):10-7.
3. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. Cancers (Basel) 2020;12(9):2535.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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. Accessed on September 23, 2023.
8. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022;33(9):860-77.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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):190-7.
13. 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):116-20.
14. 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):3464-70.
15. 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.
16. ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol* 2014;124(5):1042-54.
17. 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.
18. Sroczynski 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.
19. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet* 2016;387(10023):1094-108.
20. 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):569-74.
21. 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. Accessed on September 30, 2023.
22. Stjepanovic 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):1558-71.
23. ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome [published correction appears in *Obstet Gynecol*. 2022 Apr 1;139(4):696]. *Obstet Gynecol* 2014;124(5):1042-54.

24. 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):624-33.
25. 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):120-5.
26. 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):164-72.
27. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2013;121(4):891-6.
28. 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].
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975;45(5):537-41.
33. 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):1131-6.
34. Clark TJ, Barton PM, Coomarasamy A, Gupta JK, Khan KS. Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness of initial diagnostic strategies. *BJOG* 2006;113(5):502-10.

35. Jiang T, Huang L, Zhang S. Preoperative serum CA125: a useful marker for surgical management of endometrial cancer. *BMC Cancer* 2015;15:396.
36. 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):109-17.
37. 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):654-9.
38. 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):431-4.
39. 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.
40. 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.
41. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10(10):CD007585.
42. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2014;133(2):216-20.
43. 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 Syst Rev* 2021;6(6):CD013021.
44. 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):516-21.
45. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb 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.

46. 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;37:242-51.
47. Jia P, Zhang Y. Ovarian preservation improves overall survival in young patients with early-stage endometrial cancer. *Oncotarget* 2017;8(35):59940-9.
48. 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.
49. 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.
50. 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 Accessed on September 23, 2023.
51. 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):220-6.
52. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. Skin tumours. UICC TNM Classification of malignant tumours. 8th ed. Wiley; 2016.
53. 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(Iss 1 Suppl 1):S9-S24.
54. 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):355-62.
55. 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):25-9.
56. 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.

57. 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):538-49.
58. Aiyer KTS, Doeleman 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):1775-83.
59. 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;105(15):1142-50.
60. 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):2602-10.
61. 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):174-81.
62. Jamieson A, Barroilhet LM, McAlpine JN. Molecular classification in endometrial cancer: Opportunities for precision oncology in a changing landscape. *Cancer* 2022;128(15):2853-7.
63. Vermij L, Jobsen JJ, León-Castillo A, Brinkhuis M, Roothaan S, Powell ME, et al. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. *Br J Cancer* 2023;128(7):1360-8.
64. 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):201-9.
65. 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.
66. 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):2159-70.
67. 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):2145-58.

68. 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- en9/LEAP-001. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32:93-100.
69. 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):2044-51.
70. 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.
71. 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):5407-14.
72. 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;28:120-3.
73. 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):2159-66.
74. Rose PG, Ali S, Moslemi-Kebria M, Simpkins F. Paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:452-8.
75. 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.
76. 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):752-61.
77. 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):1766-72.

78. 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):2904-10.