

แนวโน้มนใหม่ในการรักษามะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกระยะที่ 1

ดำรง ตริสุโกศล*
นคร ศิริทรัพย์*

Tresukosol D, Sirisabya N. Current Management in Endometrial adenocarcinoma stage I. Chula Med J 1991 May; 35(5) : 243-254

The management of stage I endometrial cancers is controversial Preoperative radiation therapy seems to be unnecessary because survival rate has not improved. Less than 25% of endometrial cancers in stage I are of high risk. They are graded into 3 types and only grade III cases frequently have extrauterine spreading for which radiation is indicated. The benefit of surgery and/or radiotherapy for endometrial cancers are reviewed and the schemes of treatment are proposed.

Key word : Endometrial adenocarcinoma.

Reprint request : Tresukosol D, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. July 25, 1990.

มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกพบบ่อยเป็นอันดับสามของมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในขณะที่ยังพบได้เป็นอันดับหนึ่งในประเทศสหรัฐอเมริกา⁽¹⁻⁴⁾ การรักษาโดยการผ่าตัดมดลูกและรังไข่ทางหน้าท้องมีอัตราการมีชีวิตรอด 5 ปี ประมาณร้อยละ 79-90⁽⁵⁾ การผ่าตัดถือเป็นการรักษาหลักและเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป (ดูตารางที่ 1) แต่รังสีรักษามีบันทึกไว้ไม่ชัดเจน แพทย์บางกลุ่มถือว่าผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกทุกรายควรได้รับรังสีรักษาก่อนการผ่าตัด บางกลุ่มไม่เห็นด้วยและเสนอว่าผู้ป่วยบางรายควรได้รับรังสีรักษาภายหลังการผ่าตัดโดยพิจารณาจากผลการศึกษาทางพยาธิวิทยา หน่วยมะเร็งสืบพันธุ์สตรี ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทำการผ่าตัดอย่างเดี่ยวเฉพาะมะเร็งระยะ IAG1 เท่านั้น ส่วนผู้ป่วยในระยะอื่น ๆ ให้รังสีรักษาก่อนและทำผ่าตัดภายหลัง⁽²⁾ รังสีรักษาจะทำให้เซลล์มะเร็งตาย ไม่สามารถแพร่กระจายระหว่างการผ่าตัดและหรือเจริญเติบโตต่อไปได้ ภายหลังการผ่าตัด เซลล์ในช่องเชิงกรานจะยึดต่อรังสีและสัดส่วนของ hypoxic cells จะเปลี่ยนแปลงสูงขึ้น อีกทั้งอาจจะพบการยึดติดกันของลำไส้จากพังผืดหลังผ่าตัดมากขึ้น อย่างไรก็ตามข้อเสียคือรังสีจะไปทำลายเนื้อเยื่อมะเร็งทำให้ไม่สามารถตรวจการกระจายของเซลล์มะเร็งในอวัยวะที่ผ่าตัดออกมาโดยเฉพาะการศึกษาการลุกลามของชั้นกล้ามเนื้อมดลูก⁽⁶⁾ และผู้ป่วยมะเร็งมดลูกระยะแรกพบว่ามีการกระจายของเซลล์มะเร็งเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อมดลูกน้อยถ้าให้การผ่าตัดเพียงอย่างเดียวก็น่าจะเพียงพอ⁽⁷⁾

Table 1. Treatment of Stage I endometrial adenocarcinoma.⁽⁵⁾

Treatment	Patients
Hysterectomy*	4409 (41.2%)
Preoperative radiation**	2752 (25.7%)
Radiation only	3534 (33.1%)

* With or without postoperative radiation

** Intrauterine radium and/or external irradiation

การใช้ขนาดของมดลูกเป็นตัวพิจารณาหลักการรักษา

จากสถิติหน่วยมะเร็งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์⁽³⁾ และรายงานประจำปีของ FIGO ปี ค.ศ. 1985 พบว่า ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก จะอยู่ในระยะแรกเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในระยะนี้มีมาก ทำให้พบว่่าถึงหนึ่ง

ของการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งทุกระยะจะเป็นผู้ป่วยในระยะแรกนั่นเอง และจำนวนมากที่สุดก็ได้แก่กลุ่มที่เป็นเซลล์มะเร็ง เกรด 3 ซึ่งมีการพยากรณ์โรคเลวที่สุด ในระยะเวลาที่ผ่านมา FIGO ได้ให้ความสำคัญต่อ ความลึกของโพรงมดลูกและ เกรดของเซลล์มะเร็ง เพื่อไว้เป็นองค์ประกอบหลักในการพยากรณ์โรค ซึ่งในปี ค.ศ. 1985 FIGO รายงานว่า อัตราการอยู่รอด 5 ปี ในมะเร็งระยะแรก เกรด 1 สูงที่สุดคือร้อยละ 79.6 เกรด 2 ร้อยละ 73.4 และ เกรด 3 มีอัตราต่ำสุด เป็นร้อยละ 58.7 (ตารางที่ 2)⁽⁵⁾

Table 2. Relationship between tumor differentiation and 5-year survival rate.⁽⁵⁾

Grade	Survival rate
1	2918/3665 (79.6%)
2	1678/2287 (73.4%)
3	508/866 (58.7%)

หลายรายงานมีความเห็นไม่ตรงกันเกี่ยวกับความสำคัญของขนาดโพรงมดลูกต่อการพยากรณ์โรค ขนาดของมดลูกอาจมีสาเหตุจากเนื้องอกมดลูก หรือ พยาธิสภาพอื่น ๆ

De Palo และคณะ⁽⁸⁾ ได้ศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 262 ราย ทั้งหมดได้รับการผ่าตัดก่อน และเกือบทุกรายได้รับรังสีเรเดียมทางช่องคลอดด้วย อัตราการอยู่รอดของทั้งสองกลุ่ม (โพรงมดลูก 8 ซม. หรือมากกว่า) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบตามเกรดที่เท่ากัน แต่ข้อเสียของรายงานนี้คือจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มทั้งสองต่างกัน โดยกลุ่มที่สองซึ่งมีขนาดโพรงมดลูกเล็กกว่า 8 ซม. มีเพียง 45 ราย (ตารางที่ 3)

Table 3. Relationship between length of uterine cavity and histologic grade, myometrial invasion and survival rate.⁽⁸⁾

	Stage	
	IA (n=217)	IB (n=45)
Grade 1	25.3%	17.8%
Grade 2	59.0%	73.3%
Grade 3	13.4%	8.9%
Depth of invasion		
less than 1/3	49.3%	66.6%
Intermediate	33.6%	28.8%
More than 2/3	2.8%	2.2%
5 yr-Survival	94.5%	90.1%

มีบางรายที่เชื่อว่าความลึกของขนาดโพรงมดลูกยังเป็นดัชนีการพยากรณ์โรคที่เสถียร ตัวอย่างเช่นรายงานของ Chen⁽⁹⁾ พบว่าความลึกโพรงมดลูกมีความสัมพันธ์กับการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในช่องเชิงกราน

Table 4. Relationship between length of uterine cavity and pelvic nodal metastasis.⁽⁹⁾

	Stage I	
	IA (n=67)	IB (n=27)
Positive nodes %	13.4	33.3

Malkasian และคณะ⁽¹⁰⁾ ได้รายงานผู้ป่วยจำนวนมาก พบว่าขนาดของมดลูกไม่มีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคมะเร็งในแง่ของอัตราการมีชีวิตรอด 5 ปีโดยเปรียบเทียบกันในผู้ป่วยมะเร็ง เกรด 1 และ 2 แต่ในผู้ป่วยที่มีเซลล์มะเร็ง เกรด 3 จะมีอัตราการมีชีวิตรอด 5 ปีสัมพันธ์กับขนาดของมดลูก (ตารางที่ 5)

Table 5. Survival rate by stage and grade.⁽¹⁰⁾

Cell type	5 yr-Survival	
	IA (n=324)	IB (n=85)
Grade 1	92% (193/209)	100% (40/40)
Grade 2	84% (77/92)	76% (22/29)
Grade 3	83% (19/23)	56% (8/16)

Table 6. Correlation of stage, grade and positive nodes (621 cases).

	Stage		Pelvic node	
	IA (n=346)	IB (n=275)	IA (7%)	IB (13%)
Grade 1	101	79	2%	4%
Grade 2	169	119	8%	10%
Grade 3	76	77	11%	26%

ปี ค.ศ. 1985 Creasman และคณะ⁽¹¹⁾ ได้รายงานผลการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของความลึกของโพรงมดลูกต่อการพยากรณ์โรคโดยวัดการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำ

เหลืองพบว่าขนาดของมดลูกไม่มีความสัมพันธ์ต่อการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในช่องเชิงกรานและโดยเฉพาะมะเร็งเกรด 1 พบการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองต่ำมากเพียงร้อยละ 2-3 เท่านั้น ในขณะที่ เกรด 3 พบถึงร้อยละ 13 ดังนั้นข้อสรุปจากการศึกษาดังกล่าวสามารถยืนยันถึงความลึกของโพรงมดลูกอาจไม่เป็นดัชนีที่สำคัญต่อการพยากรณ์โรคโดยเฉพาะมะเร็งเกรด 1 และ 2 Schink⁽¹²⁾ เชื่อว่าขนาดของปริมาณเนื้อมะเร็งที่เบียดแน่นในโพรงมดลูกน่าจะมีผลสัมพันธ์ต่อการพยากรณ์โรคในแง่การกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองมากกว่า ดังนั้นกรณีผู้ป่วยเป็นมะเร็งเกรด 1 หรือ 2 และขนาดโพรงมดลูกเล็กกว่า 8 ซม.

เราน่าจะสามารถเลือกรักษาโดยผ่าตัดก่อนและพิจารณาให้รังสีรักษาตามผลที่ตรวจทางพยาธิวิทยาซึ่งจะต่างไปจากการรักษามาตรฐานเดิม การใช้การแพร่กระจายลูกกลมเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อเป็นตัวพิจารณาการรักษา

การแพร่กระจายลูกกลมเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อมดลูกนับเป็นดัชนีชี้บ่งการพยากรณ์โรคที่สำคัญเช่นกัน รายงานฉบับแรก ๆ ที่กล่าวถึงความสำคัญของการลูกกลมนี้อาศัยการวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังเป็นเวลานาน ดังเช่นของ Lotocki และคณะ⁽¹³⁾ ที่ศึกษาผู้ป่วยย้อนหลังจำนวน 718 รายซึ่งได้รับการผ่าตัดมดลูกและรังไข่ เมื่อตรวจผลพยาธิสภาพโดยดูการลูกกลมชั้นกล้ามเนื้อเปรียบเทียบกับอัตราการมีชีวิตรอด พบว่าการลูกกลมเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อมดลูกเป็นองค์ประกอบที่สำคัญต่อการพยากรณ์โรคทำให้อัตราอยู่รอดลดลง ดังแสดงในตารางที่ 7 แต่ข้อเสียในรายงานนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 84 ได้รับรังสีรักษาก่อนผ่าตัด ทำให้ไม่สามารถจะอิงผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเพราะรังสีได้ทำลายเซลล์มะเร็งไปแล้วเป็นบางส่วน (ตารางที่ 7)

การใช้ลักษณะของเซลล์มะเร็งเป็นตัวพิจารณาหลักในการรักษา (ลักษณะของเซลล์มะเร็งในที่นี้หมายถึงความถึง Grading)

Malkasian⁽¹⁴⁾ ได้ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 577 ราย พบว่าการลูกกลมเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อมดลูก มีความสัมพันธ์กับเกรดของมะเร็ง และ การมีชีวิตรอดชัดเจน หากแต่ว่าผลการตรวจทางพยาธิวิทยาน่าเชื่อถือมากกว่า รายงานของ Lotocki ร้อยละ 79 ของผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดโดยไม่ได้รับรังสีรักษามาก่อน อย่างไรก็ตามรายงานนี้ก็มิได้กล่าวถึงการให้รังสีรักษาหลังผ่าตัดซึ่งอาจมีผลโดยตรงต่อการมีชีวิตรอดเช่นกัน

Table 7. Actuarial survival related to grade and depth of tumor invasion in 718 "operable" patients.⁽¹³⁾

Depth of invasion	Actuarial survival (%)		
	Grade 1	Grade 2	Grade 3
No residual	97.6	98	79.9
Endometrium	97.1	97.5	79.8
Myometrial invasion < 1/3	92.6	87	61.1
Deep invasion > 50%	90	71	26.3

Table 8. Relationship of stage, tumor grade, depth of invasion and 5-yr survival rate.⁽¹⁴⁾

	Depth of invasion		
	Inner third	Middle third	Outer third
Grade 1	NO %	NO %	NO %
IAG1	170(89.5)	11(5.8)	9(4.7)
IBG1	74(87.1)	7(8.2)	4(4.7)
5-yr survival (%)	93.7	83.3	92.3
Grade 2			
IAG2	112(69.1 %)	33(20.4 %)	17(10.5 %)
IBG2	33(61.1 %)	9(16.7 %)	12(22.2 %)
5-yr survival (%)	88	—	—
Grade 3			
IAG3	21(60 %)	6(17.1 %)	8(22.9 %)
IBG3	13(52 %)	4(16 %)	8(32 %)
5-yr survival (%)	76.3	60	56.3

ในตารางที่ 8 เป็นรายงานของ Malkasian ทำให้เห็นได้ว่าผู้ป่วยมะเร็งมดลูกในระยะ IA และ B มีสัดส่วนของการลุกลามเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อกระจายอยู่เท่า ๆ กัน และขนาดของมดลูกไม่มีผลต่อการพยากรณ์โรคโดยเฉพาะในมะเร็งเกรด 1 นอกจากนี้ยังแสดงให้เห็นว่ามะเร็งเกรด 3 มีการลุกลามชั้นกล้ามเนื้อลึกมากขึ้น และ อัตราการอยู่รอดลดลง

- มะเร็งเกรด 1 การลุกลามกล้ามเนื้อลึก 1/3
อัตราการอยู่รอด 5 ปี = 93.7%
- มะเร็งเกรด 3 การลุกลามกล้ามเนื้อลึก 2/3
อัตราการอยู่รอด 5 ปี = 56.3%

ส่วน Marziale⁽¹⁵⁾ ก็เสนอรายงานผู้ป่วย 426 ราย ที่มารับการผ่าตัดและแสดงผลความสัมพันธ์ของการลุกลามชั้นกล้ามเนื้อมดลูกกับการอยู่รอดไว้เช่นกัน ปี ค.ศ. 1984 Boronow และคณะ⁽¹⁶⁾ ได้ศึกษาในลักษณะไปข้างหน้าถึงความสัมพันธ์ระหว่างเกรดของมะเร็ง การลุกลามชั้นกล้ามเนื้อมดลูก และ อัตราการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองช่องเชิงกรานซึ่งนับเป็นงานวิจัยขั้นแรก ที่ศึกษาแบบนี้ในผู้ป่วยจำนวน 222 ราย ขึ้นเนื่องจากการผ่าตัดมดลูกและการเอาต่อมน้ำเหลืองได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยาอย่างละเอียด พบว่าผู้ป่วยที่มีเกรดของมะเร็งเร็ว พบการลุกลามเข้าไปในกล้ามเนื้อชั้นลึกมากกว่า และ

ถ้ามะเร็งอยู่เฉพาะชั้นผิวเยื่อบุโพรงมดลูกจะไม่พบการแพร่กระจายออกนอกมดลูกไปยังต่อมน้ำเหลืองเลยไม่ว่าจะเป็นมะเร็งเกรดใดก็ตาม (ตารางที่ 9)

ปี ค.ศ. 1984 GOG⁽¹⁷⁾ ได้ทำการศึกษาวិธีการเดียวกันโดยมีหลายสถาบันร่วมเข้าโครงการในผู้ป่วย 621 ราย (ตารางที่ 10)

GOG ได้แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า การลุกลามกล้ามเนื้อชั้นลึก และ เกรดของมะเร็งเป็นตัวพยากรณ์โรคที่ชัดเจน โดยพบการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองมากขึ้นตาม

ลำดับ จากการศึกษาอย่างละเอียด ทำให้พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกส่วนมากจะมาพบแพทย์ในระยะแรก (Stage I) และจะมีเพียงร้อยละ 5-10 เท่านั้นที่พบเป็นชนิด Poorly differentiated adenocarcinoma ดังนั้นจึงมีจำนวนน้อยที่จะพบ เซลล์มะเร็งลุกลามเข้าไปในกล้ามเนื้อชั้นลึกและแพร่กระจายออกนอกตัวมดลูกไปยังต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องคือพบเพียงร้อยละ 8 เท่านั้น ดังนั้นผู้ป่วยจำนวนมากจึงได้ผลดีในการรักษา

Table 9. Distribution of maximum invasion by Histologic grade⁽¹⁶⁾

Histologic grade	Endometrium %	Superficial %	Intermediate %	Deep %
Grade 1 (n = 93)	62.4	29.0	4.3	4.3
Grade 2 (n = 88)	30.6	45.0	59.1	14.8
Grade 3 (n = 41)	17.1	31.7	12.2	39.0

Table 10. Node metastasis by maximum invasion and grade.⁽¹⁷⁾

Dept of invasion	Pelvic node metastasis %		
	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Endometrium only (86 ราย)	0	3	0
Inner (n=281)	3	5	9
Middle (n=115)	0	9	4
Outer (n=139)	11	19	34

แนวโน้มใหม่ในการรักษามะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกระยะที่ 1

ก. อคติ

1. รังสีรักษาก่อนการทำผ่าตัด

การให้รังสีรักษาก่อนการทำผ่าตัดโดยการใส่แร่เข้าไปในโพรงมดลูก และ/หรือ ฉายแสงรังสีบริเวณเชิงกราน ร่วมกับการผ่าตัด นับเป็นวิธีรักษามาตรฐานในอดีตทั้งนี้เชื่อว่าให้ผลดีดังต่อไปนี้⁽⁶⁾

1. ทำให้ขนาดมดลูกเล็กลง ผ่าตัดง่ายขึ้น
2. ลดการแพร่กระจายระหว่างผ่าตัดโดยผลของรังสีเกิด Fibrosis

3. ทำลายเซลล์มะเร็งในเยื่อบุโพรงมดลูก ลดโอกาสการฝังตัวและแบ่งตัวหลังการแพร่กระจาย

4. หลอดเลือดและน้ำเหลืองอุดตันลดการกระจายระหว่างผ่าตัด

5. ผลของรังสีต่อเนื้อเยื่อช่องคลอดทำให้ไม่เหมาะสมแก่เซลล์มะเร็งมาฝังตัวและแบ่งตัว

6. ก่อนการผ่าตัด เนื้อเยื่อมะเร็งยังสด ไม่ขาดออกซิเจน เพิ่มประสิทธิภาพของรังสี

7. อัตราการอยู่รอด 5 ปีสูงขึ้นถ้าให้รังสีรักษา ก่อนผ่าตัด

แต่ข้อเสีย คือ ผู้ป่วยต้องอยู่โรงพยาบาลนาน ต้อง

เลื่อนการผ่าตัดออกไป และผู้ป่วยจำนวนมากประมาณร้อยละ 7 มีโอกาสเสี่ยงต่อผลแทรกซ้อนจากรังสีรักษาในระยะยาว เช่น กระเพาะปัสสาวะอักเสบเรื้อรัง ถ่ายอุจจาระเป็นเลือด⁽¹⁸⁾

Table 11. Low risk for node metastasis (Comprise 75% of cases).

1. Invasion of myometrium
 - Endometrium only (Grade 1,2 or 3)
 - Inner third (Grade 1 and 2)
 - Middle third (Grade 1)
2. No vascular space involvement
3. No occult spread to cervix and/or adnexa
4. Cell type are Adenocarcinoma or adenoacanthoma

Table 12. Comparison of the 5-year survival rate in surgery alone and radiation plus surgery in the treatment of endometrial carcinoma. (STAGE I).⁽⁶⁾

	Surgery only	Combined therapy
Survival rate	1794/2392 (75%)	2886/3679 (78%)

ตัววัดผลการรักษาอีกชนิด คือ อัตราการกลับเป็นซ้ำที่ช่องคลอด พบว่าการใส่แรมบริเวณ vaginal cuff ร่วมด้วยไม่ว่าก่อนหรือหลังผ่าตัดจะช่วยลดอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ช่องคลอดเมื่อเปรียบเทียบกับ การผ่าตัดอย่างเดียว⁽¹⁰⁾

ด้วยเหตุนี้ Piver และคณะจึงได้ทำการศึกษาเพื่อหาข้อสรุปว่าบทบาทของรังสีรักษา ร่วมกับการผ่าตัด จะมีประโยชน์อย่างไร โดยได้คัดเลือกผู้ป่วยมะเร็ง 189 ราย รับการรักษารูปแบบ prospective randomized trial กลุ่มแรกทำการผ่าตัดแต่เพียงอย่างเดียว กลุ่มที่สองใส่แรมเข้าไปในโพรงมดลูกก่อนการผ่าตัด และกลุ่มที่สามผ่าตัดก่อนและใส่ Vaginal ovoid เข้าไปในช่องคลอดภายหลัง ปรากฏว่าทั้งสามวิธีได้ผลการรักษาดีมาก อัตราการกลับเป็นซ้ำไม่แตกต่างกัน อัตราการอยู่รอดสูงไม่ต่างจากที่ปรากฏในรายงานอื่นซึ่งน่าจะแสดงว่ารังสีรักษามีประโยชน์ในผู้ป่วยเพียงบางราย

3. การใส่แรมก่อนการผ่าตัด

เมื่อไม่นานนี้แพทย์เริ่มหันมาให้ความสนใจ External beam radiation มากขึ้น และ Weigensberg ได้ทดลองหาข้อสรุปสำหรับวิธีการให้รังสีรักษา ระหว่างการใส่แรม

2. การผ่าตัดและให้รังสีรักษาในบางราย Jones⁽⁶⁾ ได้รวบรวมและวิเคราะห์ผลการรักษา จากวารสารจำนวนมากและได้ข้อสรุปว่า อัตราการอยู่รอด 5 ปี ระหว่างการผ่าตัดเปรียบเทียบกับ การให้รังสีรักษา ก่อนการผ่าตัดพบว่าผลไม่แตกต่างกัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงไม่มีความจำเป็นต้องให้รังสีรักษา ก่อนการผ่าตัด

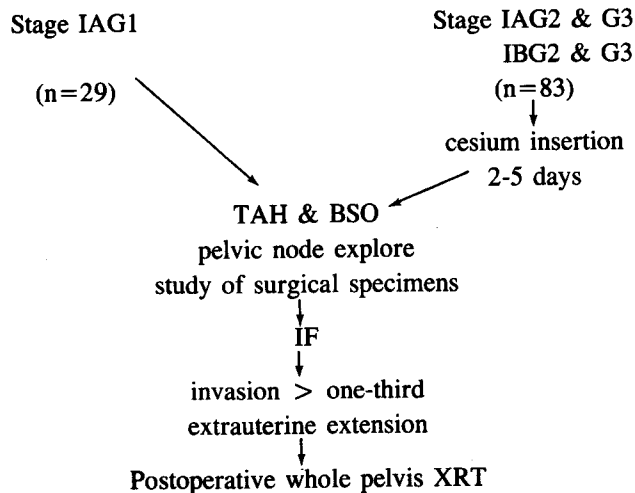
แต่การทบทวนรายงานแบบนี้ย่อมจะมีอคติคือ มักไม่กล่าวถึง เกรด หรือการลุกลามเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อ สัดส่วนการกระจายของผู้ป่วย ในแต่ละวิธีรักษา ย่อมไม่เท่ากัน และผู้ป่วยมะเร็งเกรด 3 ส่วนใหญ่อาจจะได้รับรังสีรักษา ก่อนการผ่าตัด องค์ประกอบเหล่านี้ย่อมจะมีผลกระทบต่อ การวัดผลการรักษา ในรูปอัตราการอยู่รอด 5 ปีว่าไม่แตกต่างกัน

เปรียบเทียบกับ การฉายแสงก่อนที่จะทำการผ่าตัด โดยคัดเลือกผู้ป่วยจำนวน 105 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มโดยวิธี Random allocation กลุ่มที่ 1 ใส่แรมก่อนการผ่าตัดชนิด Heyman Capsule ครั้งเดียว กลุ่มที่สอง รับการฉายแสง ผลการศึกษาพบว่า การรักษาโดยการใส่แรมก่อนการผ่าตัด สามารถลดอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำ และ อัตราการอยู่รอด 5 ปี สูงกว่า รวมทั้งภาวะแทรกซ้อน การรักษาค่ากว่าด้วย โดยมีอัตราการอยู่รอด 5 ปี ร้อยละ 80 กลุ่มที่ฉายแสงมีอัตราการอยู่รอดร้อยละ 70 อย่างไรก็ตามในรายงานนี้ หรือรายงานอื่น ๆ ก็มีได้ให้คำตอบว่าผู้ป่วยมะเร็งทุกรายควรจะได้รังสีรักษา ร่วมด้วยก่อนการผ่าตัดหรือไม่ หรือสามารถที่จะผ่าตัดก่อนและค่อยให้รังสีรักษาภายหลัง โดยเฉพาะในรายที่เป็นมะเร็งเกรด 1 และ มดลูกมีขนาดเล็ก⁽²⁵⁾ อย่างไรก็ตามการใส่แรมน่าจะมีความหมายมากกว่าการฉายแสงก่อนการผ่าตัดและอาจจะไม่ได้ผลแตกต่างจากการรักษาด้วยการใส่แรมในช่องคลอดหลังการผ่าตัด เมื่อเปรียบเทียบกันเฉพาะกลุ่ม low risk ผู้วิจัยหลายท่าน^(20,21) ได้เสนอรายงานที่คล้ายกันว่าการใส่แรมเข้าไปในโพรงมดลูกก่อนการผ่าตัด สามารถลดอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำที่ช่องคลอดลงได้จากร้อยละ

5-15 ลงเหลือเพียงร้อยละ 1 แต่อัตราการอยู่รอดกลับไม่สูงขึ้น Belinson⁽²⁴⁾ ได้ใส่แร่เข้าไปในโพรงมดลูกก่อนการผ่าตัด 83 ราย พบว่าไม่มีการกลับเป็นซ้ำที่ช่องคลอดเลย (ดูแผนภูมิที่ 13) แต่ได้พิจารณาให้ฉายแสงบริเวณช่องเชิงกรานในรายที่เสี่ยงต่อการแพร่กระจายไปด้วย
Brady⁽¹⁹⁾ ได้รายงานเกี่ยวกับการให้รังสีรักษาบริเวณ vaginal cuff หลังการผ่าตัดในระยะแรกที่เป็น

Well และ Moderately differentiated adenocarcinoma และมีการลุกลามเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อน้อยกว่ากึ่งหนึ่งของความหนา ไม่พบว่ามีกำเริบซ้ำเลย Marchetti⁽²⁰⁾ รายงานการรักษาเช่นเดียวกันในผู้ป่วยจำนวน 117 ราย ไม่พบการกลับเป็นซ้ำที่ช่องคลอด ส่วน Aalders⁽²¹⁾ รายงานในผู้ป่วย 126 ราย พบการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 4 การรักษาที่ได้ผลดีเช่นนี้ทำให้แพทย์นิยมใส่แร่หลังการผ่าตัด

แผนภูมิที่ 13. Distribution of 112 cases with 2 treatment plans.
TAH&BSO for stage IAG1 29 cases.
83 had preoperative cesium followed by surgery.



ข. ปัจจุบัน

การผ่าตัดและให้รังสีรักษาในบางราย

หลังจากนั้นก็ได้มีการรวบรวมรายงานจากข้อมูลการรักษาผู้ป่วยจำนวนมาก พบว่า ไม่ว่าจะให้การรักษาโดยใส่แร่เข้าไปในโพรงมดลูกก่อนการผ่าตัด หรือจะผ่าตัดก่อนก็ได้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน โดยเฉพาะมะเร็งเกรด 1 หรือ 2 ดังแสดงในตาราง

Onsrud⁽²⁶⁾ ได้เปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยสองกลุ่ม โดยกลุ่มหนึ่งฉายแสงหลังผ่าตัด (4000 Rads) กับอีกกลุ่มที่ให้การผ่าตัดอย่างเดียวไม่พบว่ามีผลแตกต่างในอัตราการกลับเป็นซ้ำ และอัตราการตายในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเลย

Table 14. Survival rate in stage I endometrial cancer with regard to grade and treatment⁽⁵⁾

	Grade		Survival	
	Surgery only	Combined therapy	Surgery only	Combined therapy
1	601/734 (82%)	1314/1540 (85%)		
2	253/324 (78%)	716/891 (80%)		
3	69/114 (61%)	205/319 (64%)		

Table 15. Actual survival by mode of treatment⁽⁵⁾

Treatment	Cases	Recurrence	5-yr survival
Surgery alone	53	4	92.2
Preoperative Radium followed by surgery	87	4	95.1.
Surgery and postoperative vaginal Radium	49	0	95.7

Table 16. Correlation of Grade and Recurrence.⁽⁵⁾

Grade	No.	Recurrence	
		No.	%
I	133	8	6.0
II	37	4	10.8
III	19	5	26.3

Table 17. Comparison of results between surgery and preoperative radiation.⁽²⁷⁾

Treatment	Cases	Recurrence %
TAH & BSO	153	9
Preoperative Radium plus TAH & BSO	63	14

Eifel และคณะ⁽²⁷⁾ ได้รายงานการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 256 ราย 193 รายได้รับการผ่าตัด อีก 63 รายให้รังสีรักษาโดยใส่แร่ก่อนผ่าตัด พบการกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 9 ในกลุ่มแรก และร้อยละ 14 ในกลุ่มหลัง ส่วนใหญ่ผู้ป่วยของเขาอยู่ในเกรด 1 และ 2 มีผู้ป่วยเพียงเล็กน้อยที่อยู่ในมะเร็งเกรด 3 ซึ่งไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ได้

de Waal และ Lohmuller⁽²⁸⁾ รายงานผลการศึกษาเปรียบเทียบการใส่แร่เข้าไปในโพรงมดลูกก่อนการผ่าตัด ซึ่งได้ผลไม่แตกต่างกับการผ่าตัดแต่แรกเช่นเดียวกับรายงานของ Eifel และคณะ จากรายงานผลของการศึกษาต่าง ๆ ที่อ้างถึงนี้จะสรุปได้ว่า มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก เกรด 1 และ 2 ไม่ว่าจะรักษาด้วยวิธีใดก็ให้ผลใกล้เคียงกัน แต่ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก เกรด 3 ถึงจะใส่แร่หรือให้รังสีรักษาก่อนหรือหลังการผ่าตัด ก็ยังมีอัตรา

การอยู่รอดต่ำ ทั้งนี้จะมีสาเหตุมาจากมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกระยะแรก เกรด 3 มีอุบัติการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในช่องเชิงกรานสูงถึงร้อยละ 34-37^(29,30) และยังพบว่าการลุกลามเข้าไปกล้ามเนื้อชั้นลึกถึงร้อยละ 45.5⁽³⁰⁾ Surwit และ คณะ⁽³²⁾ ได้คัดเลือกเฉพาะมะเร็งเกรด 2 และ 3 มาทำการศึกษา เขาพบว่ารังสีรักษาก่อนการผ่าตัดมีประโยชน์ โดยในกลุ่มแรกที่ได้รับรังสีรักษาก่อนทำผ่าตัด ร้อยละ 13 ต้องฉายแสงรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด ในขณะที่กลุ่มหลัง ต้องให้รังสีรักษาภายหลังการผ่าตัดถึงร้อยละ 36 เพราะ พบการลุกลามกล้ามเนื้อถึงชั้นลึก หรือ มีการแพร่กระจายไปยังปีกมดลูก ซึ่ง Surwit ให้ความเห็นว่ารังสีรักษาก่อนการผ่าตัดน่าจะเป็นประโยชน์โดยเฉพาะมะเร็งกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ เกรด 2 หรือ 3 ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยส่วนน้อย

Table 18. Treatment and survival of patients with carcinoma of the endometrium (Stage I, Grade 2 or 3).

Treatment	NO of patients		Corrected Survival (%)	
	Grade 2	Grade 3	Grade 2	Grade 3
Preop Radium	55	21	89	90
Primary Surgery	35	4	97	75

ในทศวรรษที่ผ่านมา มีแพทย์หลายท่านเสนอการผ่าตัดโดยไม่ต้องให้รังสีรักษาสำหรับผู้ป่วยมะเร็งในระยะแรกนี้ทุกราย เพื่อที่จะประเมินการลุกลามและตรวจดูการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในช่องเชิงกรานก่อน Malkasian และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้ทำการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็ง Grade 3 โดยไม่ให้รังสีรักษาก่อนการผ่าตัดก่อน พบอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำร้อยละ 27 (17 จาก 62 ราย)

นอกจากนี้ยังมีรายงานจาก Radium hospital, Oslo ซึ่งทำการผ่าตัดในผู้ป่วยเกรด 3 136 ราย พบการกลับเป็นซ้ำจำนวน 39 ราย คิดเป็นร้อยละ 21 Bedwinek และคณะ⁽³³⁾ ได้ให้การรักษานี้ โดยให้รังสีรักษาก่อนการผ่าตัด พบอัตราอยู่รอดเพียงร้อยละ 79 และพบโรคกลับเป็นซ้ำในช่องท้อง ร้อยละ 10.8 ทำให้สรุปได้ว่าการใส่แร่ก่อนการผ่าตัดให้ผลดีต่อการรักษามะเร็งเกรด 3

จะเห็นว่ามี ความขัดแย้งในความคิดเห็นเกี่ยวกับการใช้รังสีรักษา ร่วมกับการผ่าตัด ด้วยเหตุนี้จึงได้มีผู้วิจัยทำการศึกษาระยะกระจายของมะเร็งในระยะแรก แพทย์ใน

กลุ่ม Gynecologic Oncology (GOG) ได้นำผู้ป่วยมะเร็ง 621 รายมาทำการผ่าตัดมดลูก และต่อมน้ำเหลืองทั้งในช่องเชิงกรานและหลอดเลือดแดงเอออร์ตา ตรวจเซลล์วิทยาในน้ำจากช่องท้อง เกรดของมะเร็ง และการลุกลามเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อมดลูก พบว่าการลุกลามชั้นกล้ามเนื้อมดลูก และ เกรดของมะเร็งมีความสัมพันธ์กับการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ในรายที่ไม่มีการลุกลามชั้นกล้ามเนื้อ ไม่ว่าจะ เป็นมะเร็งเกรดใด ก็เกือบจะไม่พบการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองเลย ดังนั้นมะเร็งเกรด 2 หรือ 3 ไม่ได้หมายความว่า จะมีการพยากรณ์โรคที่เลวทุกครั้งไป ในขณะที่มะเร็ง grade 1 อาจจะมีการพยากรณ์โรคที่เลวได้ถ้าเกิดมีการลุกลามกล้ามเนื้อชั้นลึก ซึ่งก็มักจะพบการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองแล้วเกือบทุกราย

Disaia และ คณะ⁽³⁴⁾ พบการกลับเป็นซ้ำเพียงร้อยละ 4 และ อัตราตายร้อยละ 5 ใน เกรด 1 ส่วนในเกรด 2 และ 3 ปรากฏว่าครึ่งหนึ่งจะไม่พบว่ามะเร็งลุกลามกล้ามเนื้อหรือกินลึกไปเพียงชั้นผิวเท่านั้นส่วนอีกครึ่งหนึ่งจะพบว่ามะเร็งลุกลามเกินครึ่งหนึ่งของความหนาและแพร่กระจายออกนอกตัวมดลูกไป (ตารางที่ 19)

Table 19. Grade, depth invasion and nodal metastasis.⁽³⁴⁾

	Invasion		Metastasis %	
	Middle 1/3	Outer 1/3	Pelvic nodes	Aortic nodes
Grade 2 (n=288)	69(24 %)	57(20 %)	9	5
Grade 3 (n=153)	24(16 %)	64(42 %)	18	11

ดังนั้นการรักษาโดยการผ่าตัดมดลูกก่อน น่าจะเป็นวิธีที่เหมาะสมที่สุดสำหรับมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในระยะแรก การใช้รังสีรักษาก่อนการผ่าตัดน่าจะพิจารณาเฉพาะกรณีที่เป็นมะเร็ง เกรด 3 เท่านั้น มีผู้วิจัยหลายรายได้เริ่มศึกษาผลการรักษาโดยการผ่าตัดก่อนและพบว่าเป็นที่น่าพอใจมีได้มีอัตราการกลับเป็นซ้ำต่างจากรายงานที่ผ่านมา ที่ใช้รังสีรักษาไปด้วย เช่น รายงานของกลุ่ม GOG ที่ได้กล่าวมาแล้ว ในเรื่องขนาดของโพรงมดลูก พบว่าในผู้ป่วยเกรด 1 180 ราย ซึ่งได้รับการผ่าตัดก่อน พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 18 ราย (ร้อยละ 10) ที่มีการลุกลามของมะเร็งเข้าไปในกล้ามเนื้อชั้นลึก และ 22 ราย (ร้อยละ 12) ที่การ

ลุกลามกล้ามเนื้อถึงกึ่งหนึ่งของความหนา ซึ่งหมายความว่าอีก ร้อยละ 78 ไม่มีการลุกลามเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อเลย ซึ่งกลุ่มนี้มีโอกาสเสี่ยงที่มะเร็งจะแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองออกนอกตัวมดลูกน้อยมาก

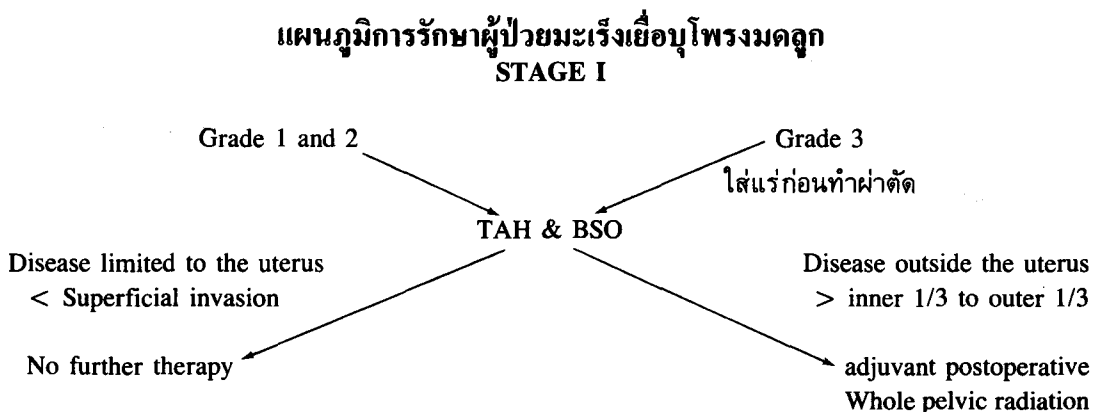
ส่วนการศึกษาที่ควรจะต้องอ้างอิงได้แก่ รายงานของ Hording และ Hanssen⁽³⁵⁾ ซึ่งติดตามผลการผ่าตัดโดยไม่ได้ให้รังสีรักษาก่อนในผู้ป่วยจำนวน 140 ราย ส่วนใหญ่เป็นเกรด 1 และ 2 ร้อยละ 62 และ 31 ตามลำดับ ส่วนเกรด 3 มีเพียงร้อยละ 7 ติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 5 ปี พบอัตราการอยู่รอดเป็นที่น่าพอใจ

Table 20. Distribution of survival rate by tumor grade.⁽³⁵⁾

Grade	Probability of survival
Grade 1	0.96
Grade 2	0.90
Grade 3	0.80

จะเห็นว่าอัตราการมีชีวิตรอดในมะเร็งเกรด 1 และ 2 ค่อนข้างมาก และธรรมชาติของโรคมะเร็งชนิดนี้ส่วนมากจะอยู่ในเกรด 1 และ 2 ส่วนเกรด 3 นั้นผู้เขียนเห็นด้วยที่จะให้รังสีรักษาก่อนการผ่าตัด Bedwinek ได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมะเร็งเกรด 3 จำนวน 83 ราย ซึ่งได้รับการใส่แร่ก่อนที่จะทำผ่าตัด มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 20 ซึ่งตำแหน่งที่กลับเป็นซ้ำอยู่ภายในช่องท้อง แสดงว่ารายที่มีการกลับเป็นซ้ำนี้ มะเร็งได้แพร่กระจายออกไปนอกขอบเขตของบริเวณที่ได้รังสี ในทางตรงกันข้าม Chen⁽³⁶⁾ พบว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเกรด 3 ซึ่งได้รับการผ่าตัดมดลูกโดยไม่ได้รับรังสีรักษาก่อนจำนวน 18 ราย และ

ไม่พบการลุกลามกล้ามเนื้อชั้นลึก หรือการแพร่กระจายออกไปนอกตัวมดลูก ปรากฏว่าไม่พบมะเร็งกลับเป็นซ้ำภายหลังการติดตาม 5-13 ปี และยังมีชีวิตอยู่ทุกราย ซึ่งทั้ง 18 รายนี้ก็ไม่ได้ให้รังสีรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัดด้วย จะเห็นว่าช่วยสนับสนุนการเลือกทำผ่าตัดก่อนโดยไม่ให้รังสีรักษาก่อน โดยเฉพาะเกรด 1 และ 2 ดังนั้นจากผลการวิเคราะห์ข้อมูลจากรายงานต่าง ๆ ผู้เขียนขอเสนอวิธีการรักษาตามแผนภูมิข้างล่างโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้รังสีรักษาร่วมก่อนทำการผ่าตัด เฉพาะผู้ป่วยมะเร็งเกรด 3 เท่านั้น ส่วนมะเร็งเกรด 1 และ 2 ให้ทำผ่าตัดก่อน แล้วพิจารณาการรักษาเพิ่มเติมโดยศึกษาผลทางพยาธิสภาพ



อ้างอิง

1. เบญจขบ วิจารณ์กุล. มะเร็งปากมดลูกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ : ประจำปี พ.ศ. 2528. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2529 กันยายน; 30(9): 839-48
2. นรีเวชวิทยา. ใน : สุจิตต์ เผ่าสวัสดิ์, ศุภวัฒน์ ชูติวงศ์, ดำรง เจริญประมูร, สุทัศน์ กลกิจโกวิท, บรรณาธิการ. กรุงเทพฯ : ตรีโอ แอ็ด, 2525. 176-82
3. ดำรง ตรีสุโกศล, นคร ศิริทรัพย์, เสริมศรี สินชวานนท์. มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปี พ.ศ. 2525-2530. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2532 มีนาคม; 33(3): 187-193
4. Malkasian GD Jr., Annegers JF, Fountain KS. Cancer of the endometrium stage I. *Am J Obstet Gynecol* 1980 Apr 1; 136(7): 872-88
5. Pettersson F, ed. Annual report on the result of treatment in Gynecologic cancer : International Federation of Gynecology and Obstetrics. 1985.
6. Jone HW III. Treatment of adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1975; 30(45): 147
7. Potish RA. Radiation therapy of periaortic node metastasis in cancer of the uterine cervix and endometrium. *Radiology* 1987 Nov; 165(2): 567-7
8. De Palo G, Kenda R, Andreola S, Luciani L, Musumeci R, Reilke F. Endometrial carcinoma stage I. A retrospective analysis of 262 patients. *Obstet Gynecol* 1982 Aug; 60(2): 225-319.
9. Chen SS. Extrauterine spread in endometrial carcinoma. Clinically confined to the uterus. *Gynecol Oncol* 1985 May; 21(1): 23-3110
10. Malkasian GD Jr. Carcinoma of the endometrium : effect of stage and grade on survival. *Cancer* 1978 Mar; 41(3): 996-1001
11. Creasman WT, Morrow PC, Bundy BW, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynaecologic Oncology group study. *Cancer* 1987 Oct 15; 60 (Suppl 8): 2035-41
12. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chemiel JS. Tumor size in endometrial cancer : A prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* 1987 Aug; 70(2): 216-9
13. Lotocki RT, DE Petrillo AD, Muirhead W. Stage I Endometrialadenocarcinoma : treatment results in 835 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1983 May 15; 146(2): 141-5
14. Malkasian GD Jr, Annegers JF, Fountain KS. Carcinoma of the endometrium : stage I. *Am J Obstet Gynecol* 1980 Apr 1; 136(7): 872-8815.
15. Marziale P, Atlante G, Pozzi M, Diotalleri F, Iacovellia A. 426 cases of stage I endometrial carcinoma : a clinicopathologic analysis. *Gynecol Oncol* 1989 Mar; 32(3): 278-81
16. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, DiSaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA. Surgical staging in endometrial cancer : clinical - pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984 Jun; 63(6): 825-32
17. Creasman WT, Morrow PC, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynaecologic oncology group study. *Cancer* 1987 Oct 15; 60(Suppl 8): 2035-41
18. Stokes S, Bedwinek J, Breaux S, Kao M, Camel M, Perez CA. Treatment of stage I adenocarcinoma of the endometrium by hysterectomy and irradiation : analysis of complications. *Obstet Gynecol* 1985;65;86
19. Brady LN, Lewis GC. Evolution of radiotherapeutic techniques. *Gynecol Oncol* 1974 Mar; 2(3): 314-23
20. Marchetti DL, Piver MS, Tsukuda Y, Reese P. Prevention of vaginal recurrence of stage I endometrial adenocarcinoma with postoperative vaginal radiation. *Obstet Gynecol* 1986 Mar; 67(3): 399-402
21. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial adenocarcinoma clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980 Oct; 56(4): 419-27
22. Piver MS, Yazigi R, Blumenson L, Tsukuda Y. A prospective trial comparing hysterectomy, hysterectomy plus vaginal radium, and uterine-radium plus hysterectomy in stage I endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1979 Jul; 54(1): 85-9
23. Underwood PB Jr, Lutz MH, Kreutner A, Miller MC 3d., Johns RD Jr. Carcinoma of the endometrium: Radiation followed immediately by operation. *Am J Obstet Gynecol* 1977 May 1; 128(1): 86-9824.
24. Belinson JL, Spiron B, MacClure M, Badger G, Roland TA. Stage I carcinoma of the endometrium : a 5-year experience utilizing preoperative Cesium. *Gynecol Oncol* 1985 Mar; 20(3): 325-3525.
25. Weigenberg IJ. Preoperative radiation therapy in stage I endometrial adenocarcinoma: II Final report of clinical trial. *Cancer* 1984 Jan 15; 53(2): 242-7

26. Onsrud KP, Norman T. Postoperative external pelvic irradiation in carcinoma of the corpus stage I : a controlled clinical trial. *Gynecol Oncol* 1976; 4(2): 222
27. Eifel PJ, Ross J, Hendrickson M, Cox R, Kempson R, Martinez A. Adenocarcinoma of the endometrium. Analysis of 256 cases with disease limited to these uterine corpus: treatments comparison. *Cancer* 1985 Sep 15; 52(6): 1026-31
28. DeWaal JC, Lochmuller H. Preoperative radium insertion in the management of carcinoma of the endometrium. *Geburshilfe Frauenherkd* 1982; 42: 394
29. Creasman WT, Boronow RC, Morrow CP. Adenocarcinoma of the endometrium; its metastatic lymph node potential. *Gynecol Oncol* 1976; 4(4): 429
30. Piver MS, Lele SB, Barlow JJ, Blumenson L, Para-aortic lymph node evaluation in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982 Jan; 59(1): 97-100
31. Salazar OM, Feldstein ML, DePapp EW, Bonfiglio TA, Keller BE, Rubin P, Rudolph JH. The management of clinical stage I endometrial carcinoma. *Cancer* 1978 Mar; 41(3): 1016-25
32. Surwit EA, Joelsson I, Einhorn N. Adjunctive radiation therapy in the management of stage I cancer of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1981 Nov; 58(15): 590-5
33. Bedwinek J, Galakatos A, Caneel M, Kao M, Stokes, Perez C. Stage I grade III carcinoma of the endometrium treated with surgery and irradiation sites of failure and correlation of failure rate with irradiation technique. *Cancer* 1984 Jul 1; 54(1): 40-7.⁽³⁴⁾ DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Apr 15; 151(8): 1009-15
35. Hording U, Hansen. Stage I endometrial carcinoma : a review of 140 patients primarily treated by surgery only. *Gynecol oncol* 1985 : 22; 51-8
36. Chen SS. Operative treatment in stage I endometrial carcinoma with deep myometrial invasion and / or grade 3 tumor surgically limited to the corpus uteri. No recurrence with only primary surgery. *Cancer* 1989: 63; 1843-45