



## REFERENCES

1. Tumor Registry Siriraj Cancer Center Statistical Report 2003.
2. Clinical practice guideline of cervical cancer in Siriraj hospital version 1, 2004.
3. Pitkin R.M. and Van Voorhis L.W. Postirradiation vaginitis : an evaluation of prophylaxis with topical estrogen. Therapeutic Radiology. 99 (1971) : 417-421.
4. Potter R., Knocke T.H., Fellner C., Baldass M., Reinthaller A., and Kucera H. Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium 192 in the uterine cervix carcinoma. Cancer Radiotherapie. 4 (2000) : 159-172.
5. Poma P.A. Postirradiation vaginal occlusion : nonoperative management. International Journal of Gynaecology and Obstetrics. 18 (1980) : 90-92.
6. Bruner D.W., Lanciano R., Keegan M., Corn B., Martin E., and Hanks G.E. Vaginal stenosis and sexual function following intracavitary radiation for the treatment of cervical and endometrial cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics. 27 (1993) : 825-830.
7. Flay L.,and Matthews J.H.L. The effect of radiotherapy and surgery on the sexual function of women treated for cervical cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics. 31 (1995) : 399-404.
8. Katz A., Njuguna E., Rakowsky E., Sulkes A., and Fenig E. Early development of vaginal shortening during radiationtherapy for endometrial or cervical cancer. Internal Journal of Gynecological Cancer. 11 (2001) : 234-235.
9. Suckling J., Lethaby A., and Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Systematic Review 2003 : The Cochrane Library. issue 2, 2004.
10. Johnston S.L., et al. The detection and management of vaginal atrophy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 26 (2004): 503-515.
11. Bartl W., Breitenenker G., Kemeter P.,and Tatra G.. The absorption of conjugated oestrogens from the irradiated and non-irradiated vagina ( author's translation). Geburtshilfe Frauenheilkund. 40 (1980) : 319-325.
12. Lacey J.V., et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of uterine cervix. Gynecologic Oncology. 77 (2000) : 149-154.

13. Cartwright-Alcaresse F. Addressing sexual dysfunction following radiation therapy for a gynecological malignancy. Oncology Nursing Forum. 22 (1995) : 1227-1232.
14. Grigsby P., et al. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics. 31(1995): 1281-1299.
15. Decruze S.B., Guthrie D., and Magnani R. Prevention of vaginal stenosis in patients following vaginal brachytherapy. Clinical Oncology. 11 (1999) : 46-48.
16. Eltabbakh G.H., Piver M.S., Hempling R.E., and Shin K.H. Excellent long term survival and absence of vaginal recurrence in 332 patients with low risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling : report of a prospective trial. International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics. 38 (1997) : 373-380.
17. Hartman P., and Diddle A.W. Vaginal stenosis following irradiation therapy of carcinoma of the cervix uteri. Cancer. 30 (1972) : 426-429.
18. Denton A. and Maher E.J. Interventions for the physical aspects of sexual dysfunction in women following pelvic radiotherapy (Cochrane Review). In : The Cochrane Library. 2006. Issue1. [Online]. Available from:  
<http://www.cochrane.org/reviews/en/ab003750.html>. [2006, March 29].
19. Lancaster L. Preventing vaginal stenosis after brachytherapy for gynaecological cancer: an overview of Australian practice. European Journal of Oncology Nursing. 8 (2004) : 30-39.
20. Lamb M.A. Questions women ask about gynecologic cancer and sexual functioning. Developments in Supportive Cancer Care. 2 (1998) : 11-13.
21. Schover L.R., Fife M., and Gershenson D.M. Sexual dysfunction and treatment for early stage cervical cancer. Cancer. 63 (1989) : 204-212.
22. Anton M.S. Vaginal dilator. Gynecologic Oncology Nursing. 7 (1997) : 20.
23. Gosselin T.K. and Warning J.S. Nursing management of patients receiving brachytherapy for gynecological malignancies. Clinical Journal of Oncology Nursing. 5 (2001) :59-63.
24. Chadha M., Nanavati P.J., Liu P., Fanning J., and Jacobs A. Patterns of failure in endometrial carcinoma stage Ib grade 3 and Ic patients treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. Gynecologic Oncology. 75 (1999) : 103-107.
25. Castelo-Branco C., Cancelo M.J., Villero J., Nohales F., and Julia M.D. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. Maturitas 52 (2005): 46-52.

26. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The detection and management of vaginal atrophy. Internal Journal of Gynaecology and Obstetrics. 88 (2005) : 222-228.
27. Santen R.J., et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol : Preliminary results. Menopause. 9 (2002) : 179-187.
28. Chompootaweep S., Nunthapisud P., Trivijitsilp P., Sentrakul P., and Dusitsin N. The use of two estrogen preparations (a combined contraceptive pill versus conjugated estrogen cream) intravaginally to treat urogenital symptoms in postmenopausal Thai women : a comparative study. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 64 (1998) : 204-210.
29. Palacios S., Castelo-Branco C., Cancelo M.J., and Vazquez F. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. Maturitas. 50 (2005) : 98-104.

## **APPENDICES**

**APPENDIX A****Composition of Placebo Cream**

Glyceryl mono stearate S.E.	30 gm.
Liquid paraffin light	120 ml.
Cetyl alcohol	120 gm.
Sodium lauryl sulphate	10 gm.
Concentrate paraben	10 ml.
Antiform	5 gm.
Sodium metabisulfite	2 gm.
Purified water qs. To	1 kg.

## APPENDIX B

### FLOW OF STUDY PROTOCOL

Cervical cancer, SCC stage IB2 – IIIB

- Age
- Parity
- Cesarean section
- Tumor size, tumor staging
- Body mass index



Complete radiation with clinical response

- Vaginal length
- Maturation index
- Patient's symptoms-score
- Serum estradiol



Randomization, allocate to two groups



Intervention : cream application with digital pressure  
(estrogen cream or placebo cream 0.5 gm nightly for 4 weeks)



At complete 4 weeks .

- PE, PV follow up for tumor response
- Vaginal length
- Maturation index
- Serum estradiol
- Patient's symptoms- score / compliance



## APPENDIX C

## PATIENT INFORMATION SHEET AND INFORMED CONSENT FORM

## หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการ : การใช้ครีมทาช่องคลอด เพื่อป้องกันการติบแคบ ภายหลังจากฉายรังสีรักษา ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก (การศึกษาแบบสุ่มระหว่างครีมเอสโตรเจนและครีมที่ไม่มีเอสโตรเจน)

ขอเชิญผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการฉายรังสีรักษาครบ จากภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล โรงพยาบาลศิริราช เข้าร่วมการศึกษาตามโครงการดังกล่าวข้างต้น ซึ่งทำการวิจัยโดย พญ.สุวนิตย์ วีระศักดิ์วิชา ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล หนังสือฉบับนี้ได้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัย รวมทั้งข้อดีและข้อด้อยที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย เพื่อให้ท่านได้ใช้ประกอบการตัดสินใจเข้าร่วมโครงการ หากมีข้อสงสัยประการใดท่านสามารถซักถามผู้ทำการวิจัยได้ ในกรณีที่ท่านตกลงเข้าร่วมโครงการวิจัย กรุณาลงลายมือชื่อไว้ตอนท้ายของหนังสือฉบับนี้

ทำไมถึงต้องทำการวิจัยนี้

การฉายรังสีรักษาเป็นส่วนหนึ่งที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม โดยพบว่ารังสีสามารถทำลายมะเร็งได้ อย่างไรก็ตามรังสีที่ผู้ป่วยได้รับมีผลทำให้อวัยวะใกล้เคียงได้แก่ ช่องคลอด เกิดการอักเสบ ระคายเคือง ประกอบกับการขาดฮอร์โมนจากรังไข่ (ที่ได้รับผลการฉายจากรังสี) ทำให้เยื่อผิวช่องคลอดบางตัวลง ขาดความยืดหยุ่น เกิดการหดสั้น และติบแคบ ซึ่งบางรายอาจจะคันในที่สุด มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโดยเฉพาะด้านเพศสัมพันธ์

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อทดสอบประสิทธิผลของครีมฮอร์โมนเอสโตรเจน ในการป้องกันการหดสั้นของช่องคลอดระยะต้น ภายหลังจากฉายรังสีรักษา เมื่อเทียบกับครีมที่ไม่มีฮอร์โมนเอสโตรเจน

ท่านต้องทำอะไรบ้าง

1. ท่านจะได้รับการสอบถามอาการ ตรวจร่างกายและตรวจภายในเพื่อประเมินการตอบสนองต่อรังสีรักษา และ
  - 1.1 วัดขนาดความยาวของช่องคลอด
  - 1.2 ป้ายตัวอย่างเซลล์เยื่อช่องคลอดเพื่อตรวจหาสัดส่วนของเซลล์
  - 1.3 เจาะเลือดเพื่อวัดระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน (ปริมาณ 2 ซ้อนชา ต่อครั้ง)
2. ท่านจะได้รับการสุ่มเพื่อรับครีมป้ายทาช่องคลอดที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจน หรือไม่มีฮอร์โมนเอสโตรเจน ซึ่งทั้งท่านและแพทย์ผู้วิจัยจะไม่ทราบว่าท่านได้แบบใด ท่านมีโอกาสเท่า ๆ กัน ที่จะได้รับครีมดังกล่าว
3. ท่านจะได้รับความแนะนำและการสอนวิธีใช้ครีมป้ายทาที่ช่องคลอด ปริมาณครึ่งช้อนนิ้วมือ (นิ้วชี้) ก่อนนอนทุกคืน เป็นเวลา 28 วัน และบันทึกการใช้ครีมทุกครั้ง พร้อมกับนำหลอดครีมยาที่ได้รับกลับมาพบแพทย์
4. ท่านจะต้องไม่ใช้ฮอร์โมนที่มีเอสโตรเจน โดยวิธีอื่น
5. ท่านจะได้รับการสอบถามอาการ ตรวจติดตามผลการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก หลังการใช้ครีม 28 วัน และ
  - 5.1 วัดขนาดความยาวของช่องคลอด

- 5.2 เก็บตัวอย่างเซลล์เยื่อช่องคลอด เพื่อตรวจหาสัดส่วนของเซลล์ที่ตอบสนองต่อคริม
- 5.3 เจาะเลือดเพื่อวัดระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน (ปริมาณ 2 ซ้อนชาต่อครั้ง)
- 6. ท่านจะได้รับการสอบถามอาการเพื่อประเมินความพึงพอใจในการใช้ครีมทาช่องคลอด
- 7. ท่านจะไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการเข้าร่วม โครงการศึกษาวิจัยครั้งนี้

ข้อดีหรือประโยชน์ที่ท่านจะได้รับ

ท่านจะได้รับคำแนะนำ พร้อมทั้งครีมทาเพื่อป้องกันการหูดสันหรือติบแคบลงของช่องคลอด ภายหลังจากการฉายรังสีรักษา ร่วมกับการตรวจติดตามโรคมะเร็งปากมดลูกภายหลังการรักษา และได้รับการดูแลรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยรายอื่นที่ไม่ได้เข้าร่วมโครงการฯ

ข้อค้อยที่ท่านจะได้รับ

ขณะนี้ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนมีผลต่อการกระตุ้นมะเร็งปากมดลูกภายหลังการฉายรังสีรักษา หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ เกี่ยวกับฮอร์โมนเอสโตรเจนระหว่างที่อยู่ในการวิจัย ท่านจะได้รับการบอกกล่าวในเวลาที่เหมาะสมเกี่ยวกับข้อมูลใหม่ ๆ ที่สำคัญ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความสมัครใจที่จะอยู่ในโครงการวิจัย ข้อมูลของท่านจะได้รับความคุ้มครอง โดยปกปิดเป็นความลับ รวมทั้งการเผยแพร่ผลการศึกษาคั้งนี้จะไม่ระบุชื่อของท่าน

หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการวิจัย กรุณาติดต่อผู้ทำวิจัย พญ.ศุวณีย์ วีระศักดิ์วิชชา  
โทรศัพท์ 09-316-5366 (หรือ 02-419-7000 ต่อ 4888 หรือ 4999 ในเวลาราชการ)

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจข้อมูลในหนังสือยินยอมฉบับนี้แล้ว ข้อสงสัยทั้งหมดของข้าพเจ้าได้รับการตอบและอธิบาย และข้าพเจ้าสมัครใจที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้

..... ลายมือชื่อผู้เข้าร่วมโครงการ  ..... ชื่อผู้เข้าร่วมโครงการ  ..... วันที่	..... ลายมือชื่อแพทย์ผู้ทำวิจัย  ..... ชื่อแพทย์ผู้ทำวิจัย  ..... วันที่	..... ลายมือชื่อพยาน  ..... ชื่อพยาน  ..... วันที่
---	---	---



**APPENDIX D****CASE RECORD FORM**

Patient Initials .....

Patient No.

---

Vaginal estrogen for prevention of early vaginal occlusion from radiation vaginitis in cervical cancer patients.

**Primary Investigator**

Name : Dr. Suwanit Therasakvichya

Address : Department of Obstetrics and Gynecology

Siriraj Hospital, Faculty of Medicine,

Mahidol University

Bangkok, Thailand 10700

Telephone : + 662 419-7000 ext. 4888, 4999 mobile : 09-3165366

Fax : + 662 418-2662

Patient Initials .....

Patient No.

--	--	--

Assessment date

--	--	--

dd

mm

yy

Eligible CriteriaInclusion criteria

Yes

No

- 1° SCC of cervix stage IB2-IIIB, clinical complete response after radiation

( )

( )

- Age &lt; 55 years old

( )

( )

- Written informed consent

( )

( )

Exclusion criteria

- History of menopause

( )

( )

- History of vaginal operation

( )

( )

- History of prior vaginal or pelvic irradiation

( )

( )

- Previous estrogen use within 3 months

( )

( )

- Prolapsed uterus

( )

( )

- Vaginal fistula

( )

( )

- Allergy to vaginal cream

( )

( )

- Having severe infection in vagina or perineum

( )

( )

Patient fulfils for randomization

( )

( )

Patient Initials .....

Patient No.

Assessment date   
dd mm yy

Follow up date

Allocation No.

Date of birth

dd mm yy

Patient Characteristics

Age (full year)

Parity

Cesarean section (No = 1, Yes = 2)

Tumor size (< 4 cm = 1; ≥ 4 cm = 2)

Tumor stage

Vaginal length (mm)

Baseline

4 weeks

Difference

Maturation Index (% Para basal cell > 25)

Baseline (No = 1, Yes = 2)

4 weeks (No = 1, Yes = 2)

Serum estradiol (pg/ml)

Baseline

4 weeks

Patient compliance

(cream use < 4 weeks = 1, use completely 4 weeks = 2)

Tumor response

(clinical response = 1, persistent = 2, progression = 3)

Patient satisfaction (symptom-score ≥ 6 as No = 1, score > 6 as Yes = 2)

Sexual practice (No=1, Yes=2)

Note:.....



## VITAE

Doctor Suwanit Therasakvichya was born on October 27, 1961 in Nakornrachsima, Thailand. She was graduates her medical school from Faculty of Medicine, Siriraj Hospital , Mahidol University in 1986 and Thai Board of Obstetrician and Gynecologist at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital , Mahidol University. She continued her study and graduated Doctor of Medicine in Gynecologic Oncology at the Department of Obstetrics and Gynecology, Ulm University, Germany in 1997. She is now working at Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital , Mahidol University as a Assistant Professor .