

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

เรื่อง

การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบระหว่างการรักษารังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดกับการรักษารังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม
เฉพาะที่

(Randomized controlled trial comparing concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer patients)

ชื่อหัวหน้าโครงการ

นาง ศิริวรรณ ตั้งจิตกมล (Mrs.Siriwan Tangjitgamol)

นาย วิชาญ หล่อวิทยา (Mr.Vichan Lordvithaya)

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ชื่อผู้ร่วมวิจัยและหน่วยงานที่ทำงานวิจัย

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

นางสาวคณิศา รongศรีแย้ม (Ms.Kanisa Rongsriyam)

นายจักรพันธ์ ขุนณรงค์ (Mr.Jakkapan Khunnarong)

นาย สุนาโชค ศรีใจพระเจริญ (Mr.Sunamchok Srijaipracharoen)

นางสาวบุษบา ศุภวัฒน์ธนบดี (Ms.Busaba Supawattanabodee)

นางสาวกัญรัตน์ กตัญญู (Ms.Kanyarat Katanyoo)

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

นายจตุพล ศรีสมบูรณ์ (Mr.Jatupol Srisomboon)

นายเอกสิทธิ์ ธาราวิจิตรกุล (Mr.Ekkasit Tharavijitkul)

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

นายจิตติ หาญประเสริฐพงษ์ (Mr.Jitti hanprasertpong)

นางสาวดวงใจ แสงถวัลย์ (Ms.Duangjai Sangthawan)

นายธิตี อัจฉิมากุล (Mr.Thiti Atjimakul)

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นายประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย (Mr.Prasert Lertsanguansinchai)

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

นางสาวปิยะวรรณ ปรียาวิทกุล (Ms.Piyawan Pariyawateekul)

น.อ.หญิง อภิรดี กฤดากร (Lieutenant Col. Apiradee Kridakara)

โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี

นางสาวช่อแก้ว ไทวนะบุตร (Ms.Chokaew Tovanabutra)

โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี

นายจิรศักดิ์ สุขาบูน (Mr.Jirasak Sukhaboon)

โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง

นางสาวทัศนวรรณ อาษากิจ (Ms.Tussawan Asakit)

นางสาวกานทิการ์ แปงจิตร (Ms.Kannika Paengchit)

โรงพยาบาลมะเร็ง อุตรธานี

นายสมคิด เพ็ญพັນกุล (Mr.Somkit Penpattanagul)

นางสาวสิเรณทรา หวังลิขิตกุล (Ms.Sirenta Wanglikitkoon)

โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี

นายเทวินทร์ โชติชนประสิทธิ์ (Mr.Taywin Chottetanaprasith)

โรงพยาบาลราชบุรี

นางสาว ประไพ ตันประเสริฐ (Mrs.Prapai Tanprasert)

นางวรรณวิภา จันทร์วีระชัย (Mrs.Wanwipa Janweerachai)

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

นาย ยศ ตีระวัฒนานนท์ (Yot Teerawattananon)

โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนวิจัยสนับสนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) และด้วยการสนับสนุนของ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช รวมถึงความร่วมมือของบุคลากรทางการแพทย์ในสถาบันต่างๆ ตลอดจนผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกทุกรายที่เข้าร่วมโครงการ

๔. บทคัดย่อสำหรับผู้บริหาร

ที่มาของโครงการ: มะเร็งปากมดลูกยังเป็นปัญหาที่สำคัญในประเทศไทย อัตราการเสียชีวิตสูงเนื่องจากมักพบโรคอยู่ในระยะลุกลาม การรักษามาตรฐานสำหรับระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced cervical cancer) ซึ่งรวมถึงตั้งแต่ระยะ ๒ ปีถึงระยะ ๔ เอ คือ การฉายแสงร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด แต่การรักษานี้ยังไม่ได้ผลดีนัก โดยประมาณ ๑ ใน ๓ ของผู้ป่วยมีการคงอยู่ของโรค กลับเป็นซ้ำหรือมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นนอกอวัยวะที่รักษาแล้วสูง โดยมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ ๖๐ เท่านั้นที่จะมีโอกาสรอดถึง ๕ ปี จึงทำการศึกษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมหลังจากการรักษามาตรฐาน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอัตราการตอบสนองต่อการรักษา อัตรารอดชีวิตโดยปราศจากโรคดำเนินต่อและอัตรารอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยที่ ๓ ปี อัตราการเกิดผลข้างเคียง และต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐานและยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมเทียบกับผู้ป่วยที่ได้เพียงการรักษามาตรฐาน

วิธีดำเนินการวิจัย: สุ่มเปรียบเทียบผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ ให้ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษา ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดด้วย cisplatin กับการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (concurrent chemoradiation therapy) ตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy) ด้วย paclitaxel และ carboplatin ขนาดตัวอย่างที่จะลงทะเบียนผู้ป่วยเข้าในการศึกษาทั้งหมดที่คำนวณไว้ คือ ๕๐๐ ราย (หลังจากเพิ่มตัวอย่างในกรณีที่อาจจะมีผู้ป่วยสูญหายหรือติดตามข้อมูลได้ไม่ครบถ้วน) โดยแบ่งเป็นกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา กลุ่มละ ๒๕๐ ราย โดยทำการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยเพื่อคาดคะเนผลการศึกษาเบื้องต้น (interim analysis) เมื่อมีผู้ป่วยลงทะเบียนได้ ๒๕๐ ราย เพื่อประเมินความปลอดภัย (safety) ประสิทธิภาพ (efficacy) หรือ ความไร้ประโยชน์ (futility) โดยจะหยุดการลงทะเบียนผู้ป่วยเพิ่มเติม (study discontinuation) เมื่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรักษามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ ๕ ของจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา (safety analysis) หรือพบประโยชน์ชัดเจน คือ การให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมเพิ่มอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรคดำเนินต่อสูงมากกว่าการฉายแสงร่วมกับยาเคมีบำบัด ร้อยละ ๓๐ (มากกว่า ๒ เท่าของค่าความแตกต่างที่กำหนดไว้จากการทบทวนวรรณกรรม) (efficacy analysis) หรือพบว่า การให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมเพิ่มอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรคดำเนินต่อไม่ถึงร้อยละ ๑๐ (futility analysis)

ผลการวิเคราะห์เบื้องต้น: จากการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยเมื่อลงทะเบียนผู้ป่วยได้ ๒๖๑ ราย โดยเป็นผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม (control arm) ๑๓๕ ราย และกลุ่มศึกษา (study arm) ๑๓๖ ราย พบว่า อัตราการตอบสนองต่อการรักษา ระยะเวลาและอัตรารอดชีวิตโดยปราศจากโรคดำเนินต่อ ระยะเวลาและอัตรารอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราการเกิดผลข้างเคียงพบบ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม

บทสรุป: จากผลการวิเคราะห์เบื้องต้น ไม่พบประโยชน์ของการรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมมากกว่าการรักษาตามมาตรฐานด้วยการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด จึงไม่แนะนำให้นำมาใช้ในทางปฏิบัติเป็นการรักษาเพิ่มเติมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่

คำสำคัญ: มะเร็งปากมดลูกกลุ่มระยะลุกลามเฉพาะที่, การให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด, ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม

Abstract

Objectives: To evaluate the efficacy of adjuvant chemotherapy (ACT) in locally advanced stage cervical cancer after concurrent chemoradiation (CCRT) comparing to CCRT alone in terms of response rate, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS).

Methods: Patients with FIGO stage IIB to IVA, aged between 18-70 years, had ECOG performance score 0-2, had histopathology of squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, or adenosquamous carcinoma, and had no para-aortic lymph node enlargement were randomized to CCRT (arm A) or CCRT and ACT (arm B). The patients in both arms had concurrent cisplatin weekly along with pelvic radiation. After a 4-week period after CCRT, the patients in arm B had paclitaxel plus carboplatin every 4 weeks for 3 cycles.

Results: Data analysis of 259 patients showed no significant difference of complete responses: 94.1% in arm A vs 87.0% in arm B ($p=0.154$). With the median follow-up of 27.4 months (range 3.2 – 49.0 months), 15.5% of patients in arm A and 10.8% in arm B experienced recurrences: ($p=0.123$). There were no significant differences regarding the loco-regional failure but the patients in arm B had significantly lower systemic recurrences, 10.1% vs 5.4% ($p=0.029$). The 3-year PFS and 3-year OS of the patients in arm A were not significantly different from those of arm B: 66.6% (95% CI, 57.4-75.8%) vs 63.4% (95% CI, 54.6-72.2%) for PFS and 80.1% (95% CI, 71.9-88.3%) vs 69.5% (95% CI, 59.3-79.7%) for OS. The hazard ratio of PFS and OS arm B compared to arm A were 1.26 (95% CI 0.82-1.96) and 1.42 (95% CI 0.81-2.49) respectively.

Conclusions: Adjuvant chemotherapy with 3 cycles of paclitaxel plus carboplatin after CCRT did not improve response rates and survivals compared to CCRT alone. There were no differences of loco-regional failure but a significant decrease of systemic recurrences by adjuvant chemotherapy.

Keywords: Locally advanced cervical cancer, Concurrent chemoradiation therapy, Adjuvant chemotherapy

๕. บทสรุปเพื่อการสื่อสารสู่สาธารณะ

การศึกษาโดยการสุ่มเปรียบเทียบการรักษามาตรฐานด้วยการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดกับการรักษามาตรฐานตามหลังด้วยยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมอีก ๓ ครั้งในผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ไม่พบประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมแต่อย่างใด

๖. สารบัญและสารบัญตาราง	หน้า
๖.๑ หลักการและเหตุผล รวมทั้งกระบวนการทางนโยบายที่เกี่ยวข้อง	๘
๖.๒ บทบาททวนวรรณกรรม	๙-๑๐
๖.๓ เป้าหมายและวัตถุประสงค์	๑๑
๖.๔ ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล	๑๑-๒๑
๖.๕ ผลการศึกษา	๒๑-๒๔
๖.๖ บทวิจารณ์	๒๔-๒๘
๖.๗ สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม	๒๙-๓๐
๗. เอกสารอ้างอิง/ บรรณานุกรม	๓๑-๓๒
๘. แผนภูมิ ตารางและรูป	
แผนภูมิที่ ๑ แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินคัดกรองเบื้องต้น ได้ลงทะเบียนเข้ามาในการศึกษาและได้รับการ สุ่มวิธีการรักษา arm A ได้รับการรักษาตามมาตรฐานด้วยการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (CCRT) ส่วน arm B ได้รับการรักษา CCRT เช่นเดียวกับ arm A และจะได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (ACT) เป็น paclitaxel ร่วมกับ carboplatin ทุก ๔ สัปดาห์ เป็นจำนวน ๓ ครั้ง	๓๓
แผนภูมิที่ ๒ การวิเคราะห์แบบ intention to treat ที่ประเมินข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมด ๒๕๙ รายที่ ลงทะเบียนและได้รับการรักษา (Arm A ๑๒๙ ราย และ Arm B ๑๓๐ ราย)	๓๔
แผนภูมิที่ ๓ การวิเคราะห์แบบ per protocol ที่ประเมินข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มและได้รับการรักษา ตามที่กำหนดไว้ในโครงร่างแผนการวิจัยจริงทั้งหมด ๒๐๘ ราย (Arm A ๑๒๓ ราย และ Arm B ๘๕ ราย)	๓๕
ตารางที่ ๑ ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยและลักษณะโรค	๓๖
ตารางที่ ๒ ข้อมูลการรักษาด้วยรังสีรักษา จำนวนครั้งของยาเคมีบำบัดชนิด cisplatin ที่ได้รับร่วมกับรังสี รักษา ระยะเวลาและระดับความเข้มข้นของเลือดระหว่างการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด จำนวนผู้ป่วยและจำนวนครั้งที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม	๓๗
ตารางที่ ๓ เหตุผลที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาไม่ครบ (จำนวน ๕๑ ราย)	๓๘
ตารางที่ ๔ อัตราการหายไปของโรค อัตราการคงอยู่และการดำเนินของโรคที่มากขึ้นที่ ช่วงเวลาต่าง ๆ โดยการวิเคราะห์แบบ intention to treat และแบบ per protocol	๓๙
ตารางที่ ๕ อัตราการตอบสนอง การกลับเป็นซ้ำ ตำแหน่งที่กลับเป็นซ้ำและการมีชีวิต	๔๐
ตารางที่ ๖ ผลการรักษาแบ่งตามแบ่งตามระยะโรค	๔๑
ตารางที่ ๗ ผลการรักษาแบ่งตามชนิดของพยาธิวิทยา	๔๒
ตารางที่ ๘ อาการข้างเคียงแบ่งตามช่วงการรักษาของทั้งกลุ่มควบคุม (Arm A) และกลุ่มศึกษา (Arm B)	๔๓
รูปที่ ๑ อัตรารอดชีวิตโดยปราศจากโรค (Progression-free survival)	๔๔
รูปที่ ๒ อัตราการรอดชีวิตโดยรวม (Overall-survival)	๔๕
๙. ภาคผนวก: แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย แผนภูมิ ตาราง และ รูปกราฟแสดงผลที่สำคัญ	
ภาคผนวก ๑ แบบสอบถามค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยและครอบครัวในระหว่างการรับการรักษา	๔๖-๔๗
ภาคผนวก ๒ แบบประเมินคุณภาพชีวิต (EuroQoL: EQ-๕D)	๔๘
ภาคผนวก ๓ แบบประเมินสุขภาพโดยรวม (visual analogue scale: VAS)	๔๙
ภาคผนวก ๔ แบบบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วย ระยะของโรค รังสีรักษา ยาเคมีบำบัด อาการข้างเคียง ผลการตรวจติดตาม	๕๐-๗๑

๖.๑ หลักการและเหตุผล

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับสองของมะเร็งที่พบในสตรีไทยรองจากมะเร็งเต้านม โดยมีอุบัติการณ์ปรับมาตรฐานตามอายุ (age-standardized incidence rate; ASR) ประมาณ ๑๘.๑ รายต่อประชากรหญิง ๑๐๐,๐๐๐ คนต่อปี โดยพบอุบัติการณ์แตกต่างกันออกไปในแต่ละภูมิภาค จังหวัดที่พบอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกสูงที่สุดคือ ระยอง ๓๖.๖ ต่อ ๑๐๐,๐๐๐ คนต่อปี ในขณะที่กรุงเทพมหานครพบ ๒๐.๙ ต่อ ๑๐๐,๐๐๐ คนต่อปี [๑] อย่างไรก็ตาม มะเร็งปากมดลูกนับเป็นมะเร็งทางนรีเวชที่พบมากเป็นอันดับหนึ่งและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญ โดยเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญเป็นอันดับที่สองของมะเร็งในสตรีไทยรองจากมะเร็งตับ [๒]

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยการทำ Papanicolaou smear เป็นการตรวจเพื่อหารอยโรคที่ปากมดลูกหรือมะเร็งในระยะเริ่มแรกซึ่งสามารถให้การรักษาได้ก่อนที่จะดำเนินไปเป็นมะเร็งระยะลุกลาม อย่างไรก็ตาม ในประเทศที่กำลังพัฒนารวมทั้งประเทศไทย สตรีบางส่วนไม่ได้รับการตรวจคัดกรองอย่างเหมาะสมด้วยสาเหตุต่าง ๆ เช่น ขาดความรู้ความเข้าใจ ไม่เห็นความสำคัญ ไม่สามารถเข้าถึงสถานบริการสาธารณสุขได้สะดวก เป็นต้น ทำให้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกอยู่ในระยะต้น (early stage) เพียงประมาณร้อยละ ๒๐ โดยส่วนใหญ่ของโรคมะเร็งที่พบมักจะอยู่ในระยะที่โรคดำเนินไปมากแล้ว คือ เป็นระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced cervical cancer) ที่พบได้สูงถึงร้อยละ ๗๕ และอีกร้อยละ ๕ เป็นระยะที่แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นแล้ว (advanced stage cancer) [๓]

การรักษามาตรฐานในปัจจุบันสำหรับมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ซึ่งรวมถึงตั้งแต่ระยะที่ IIB-IVA คือ การให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (concurrent chemoradiation therapy: CCRT) โดยรังสีรักษาจะฉายไปที่อุ้งเชิงกราน (external beam pelvic radiation) ปริมาณรังสีครั้งละ ๑.๘-๒ เกรย์ รวมทั้งหมด ๔๖-๕๖ เกรย์ และได้รับการใส่แร่ชนิด high-dose rate ร่วมในช่วงท้ายของการฉายรังสี ปริมาณรังสีครั้งละ ๖-๗ เกรย์ ๓-๕ ครั้ง แล้วแต่ขนาดก้อนของมะเร็งที่ยังเหลืออยู่ ส่วนยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน คือ cisplatin ขนาด ๔๐ มก.ต่อตารางเมตรทางหลอดเลือดดำโดยให้ระหว่างช่วงเวลาที่ได้รับรังสีรักษา สัปดาห์ละ ๑ ครั้ง ทุกสัปดาห์เป็นจำนวน ๖ ครั้ง [๔-๙]

เนื่องจากระยะของโรคเป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่สำคัญที่สุดประการหนึ่ง ดังนั้น ผลการรักษาผู้ป่วยที่โรคมะเร็งดำเนินไปมากแล้วจึงมักจะไม่ได้ผลดี โดยผู้ป่วยในระยะลุกลามเฉพาะที่มีอัตราการรอดชีวิตที่ ๕ ปี เพียงร้อยละ ๖๐ และมีอัตราการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นนอกอุ้งเชิงกรานหลังการรักษาเสร็จแล้วสูงถึงร้อยละ ๒๐-๓๐ [๑๐] ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้และมีคุณภาพชีวิตที่ไม่ดีเนื่องจากอาการต่าง ๆ จากที่โรคแพร่กระจายไป ปัญหาที่สำคัญ คือ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่มีโอกาสที่จะหายขาดจากโรคได้ ก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานแก่ตัวผู้ป่วยเองตลอดจนความทุกข์ลำบากแก่ญาติผู้เกี่ยวข้อง นอกจากนี้ความจำเป็นในการให้การรักษาแบบประคับประคองแก่ผู้ป่วยก็ก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายและเป็นปัญหาที่สำคัญของบุคคล ครอบครัว สังคมและประเทศชาติเป็นอย่างยิ่ง จึงเป็นปัญหาที่ต้องได้รับการแก้ไขโดยการพัฒนารูปแบบการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้ได้ผลดียิ่งขึ้น

ขณะนี้ปัญหามะเร็งปากมดลูกไม่ใช่ปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศตะวันตกอีกต่อไปแต่ยังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญทั้งในประเทศไทยและประเทศกำลังพัฒนาอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ซึ่งยังคงเป็นผู้ป่วยส่วนใหญ่ของมะเร็งปากมดลูกอยู่ เนื่องจากในปัจจุบัน ยังไม่มีข้อมูลที่สามารถสรุปได้ชัดเจนถึงประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะลุกลามเฉพาะที่

๖.๒ บทบทวนวรรณกรรม

มีคณะผู้วิจัยหลายคณะที่ได้พยายามปรับปรุงวิธีการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกกลุ่มระยะลุกลามเฉพาะที่นี้ โดยการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy) หลังการรักษามาตรฐานด้วยการให้รังสีรักษาไปที่อวัยวะสืบพันธุ์ (external beam pelvic radiation) ร่วมกับยาเคมีบำบัด (concurrent chemoradiation therapy: CCRT) อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่ผ่านมาล้วนแต่มีข้อจำกัด ดังมีรายละเอียด คือ

๖.๒.๑ การศึกษาไปข้างหน้า phase II หลายฉบับพบว่า อัตราการตอบสนองของผู้ป่วยหลังจากได้รับ adjuvant chemotherapy ตามหลังการให้การรักษามาตรฐานด้วย CCRT สูงมากกว่าที่ได้จากการได้รับการรักษามาตรฐานด้วย CCRT เท่านั้น คือ ร้อยละ ๙๐-๑๐๐ เทียบกับร้อยละ ๗๐-๘๐ ตามลำดับ [๑๑-๑๓] แต่การศึกษาเหล่านี้มีจำนวนผู้ป่วยไม่มาก คือ ประมาณ ๓๐-๖๐ รายต่อการศึกษาและไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ

๖.๒.๒ การศึกษาไปข้างหน้าแบบมีกลุ่มเปรียบเทียบ phase II โดย Choi และคณะ [๑๔] ในผู้ป่วยจำนวน ๗๘ รายที่ได้รับการรักษาด้วย CCRT ชนิด cisplatin หรือ cisplatin ร่วมกับ ๕-FU ซึ่งเป็นการรักษาแบบมาตรฐาน แล้วจึงให้ adjuvant chemotherapy เป็นยาเคมีบำบัดชนิดเดียวกับที่ให้ช่วงรับรังสีรักษา ต่ออีก ๓ ครั้งในกลุ่มศึกษา ในขณะที่กลุ่มควบคุมจะไม่ได้รับการรักษาเพิ่มเติม (ได้เพียง CCRT เท่านั้น) ผลการศึกษาเปรียบเทียบพบว่ากลุ่มศึกษาที่ได้รับ adjuvant chemotherapy มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคดำเนินต่อที่ ๓ ปี (๓-year progression-free survival) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน หรือ ร้อยละ ๗๐ เทียบกับร้อยละ ๕๕ ตามลำดับ (ความแตกต่าง เท่ากับ ร้อยละ ๑๕) อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับ adjuvant chemotherapy มีผลข้างเคียงเกรด ๓-๔ โดยรวมสูงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน ด้วย CCRT เท่านั้น คือ ร้อยละ ๓๓ เทียบกับร้อยละ ๒๒ ตามลำดับ

๖.๒.๓ รายงานการศึกษา phase III แบบ randomized controlled trial ของการให้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ในอดีตที่ผ่านมา มีเพียงรายงาน ๔ ฉบับ คือ

๑) การศึกษาแบบ randomized controlled trial ๓ ฉบับพบประโยชน์ของการให้ adjuvant chemotherapy หลังจากได้ CCRT ในแง่ของอัตราการรอดชีวิตโดยโรคไม่ดำเนินต่อ (progression-free survival) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) ที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้เพียง CCRT เพียงอย่างเดียว [๑๕-๑๗] อย่างไรก็ตาม การศึกษาทั้ง ๓ ฉบับนี้ล้วนแต่มีข้อจำกัดที่การรักษาในกลุ่มควบคุม และกลุ่มศึกษาไม่มีความสมดุลกันและอาจทำให้ประโยชน์ของ adjuvant chemotherapy นี้สูงมากกว่าความเป็นจริง กล่าวคือ

- การศึกษาแรกโดย Wong และคณะ [๑๕] ซึ่งทำการศึกษาดังแต่ปี ค.ศ. ๑๙๙๙ ในผู้ป่วย ๒๒๐ ราย โดยผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาได้รับ CCRT ก่อนได้ adjuvant chemotherapy แต่ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมได้รับรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว (radiation therapy alone; RT) ซึ่งถือเป็นการรักษาที่ไม่ได้มาตรฐานเพียงพอในปัจจุบัน

- การศึกษาที่สอง โดย Dueñas-González และคณะ [๑๖] ซึ่งรายงานในปี ค.ศ. ๒๐๑๑ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย ๕๑๕ ราย โดยผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาที่ได้ adjuvant chemotherapy ได้ยาเคมีบำบัดสูตร ๒ ชนิด (cisplatin/ gemcitabine regimen) ระหว่างที่ได้รับรังสีรักษา และให้ยาเคมีบำบัดชนิดเดิมต่ออีก ๒ ครั้ง ส่วนกลุ่มควบคุม (CCRT) ได้รับยาเคมีบำบัด cisplatin เพียงชนิดเดียวระหว่างให้รังสีรักษาเท่านั้น พบว่ากลุ่มที่ได้ adjuvant chemotherapy มีอัตราการรอดชีวิตโดยโรคไม่ดำเนินต่อที่ ๓ ปีร้อยละ ๗๔ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้เพียง CCRT เท่ากับร้อยละ ๖๕ แต่พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ adjuvant chemotherapy นั้นมีผลข้างเคียงเกรด ๓-๔ ถึงร้อยละ ๘๖ เทียบกับ ๔๖ ในกลุ่มที่ได้ CCRT แต่ในการศึกษานี้มีความลำเอียงของยาที่ใช้ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม และยาเคมีชนิด cisplatin ร่วมกับ gemcitabine ที่ใช้ในกลุ่มศึกษาก็พบว่ามียาผลข้างเคียงเกรด ๓-๔ มากด้วยเช่นกัน
 - การศึกษาที่ ๓ ในปีค.ศ. ๒๐๑๒ พบประโยชน์ของ adjuvant chemotherapy เป็นการศึกษานี้ในผู้ป่วย ๘๘๐ ราย โดยผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่ม คือ ทั้งกลุ่มควบคุม (CCRT เท่านั้น) และกลุ่มศึกษา (ได้รับ adjuvant chemotherapy) ได้รับยาเคมีบำบัด cisplatin ระหว่างให้รังสีรักษาเช่นเดียวกัน แต่ในกลุ่มศึกษาได้รับยาเคมีบำบัด paclitaxel และ cisplatin ก่อน (neoadjuvant chemotherapy) ที่จะให้ CCRT และยาเคมีบำบัด paclitaxel และ cisplatin แบบ adjuvant เพิ่มเติมอีก ในขณะที่กลุ่มควบคุมได้เพียง CCRT เท่านั้น ข้อจำกัดอีกประการหนึ่งของการศึกษานี้ คือ ประชากรที่ศึกษาจำกัดเฉพาะมะเร็งปากมดลูกชนิด adenocarcinoma และ adenosquamous carcinoma เท่านั้นซึ่ง มะเร็งทั้ง ๒ ชนิดนี้เป็นมะเร็งชนิดที่พบได้น้อยกว่าชนิด squamous cell carcinoma มาก [๑๗]
- ๒) การศึกษาแบบ randomized controlled trial เพียงรายงานเดียวไม่พบประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมหลัง CCRT เป็นรายงานจากประเทศไทยโดย Lorvidhaya และคณะ [๑๘] ในปี ค.ศ. ๒๐๐๔ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย ๙๒๖ ราย เป็นแบบ ๕-arm trial ซึ่งคณะผู้วิจัยได้มุ่งศึกษาเปรียบเทียบการรักษาโดยรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว (radiation therapy; RT) เทียบกับ CCRT ในมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่และยังได้ประเมินการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมนอกเหนือจากการรักษาทั้ง ๒ ชนิดด้วย ผลการศึกษาพบว่า การรักษาโดย CCRT ได้ผลดีมากกว่า RT เพียงอย่างเดียว แต่ไม่พบประโยชน์ของการให้ adjuvant chemotherapy หลังจากได้รับ RT เพียงอย่างเดียว หรือหลัง CCRT อย่างไรก็ตาม คณะผู้วิจัยได้ให้ความเห็นและข้อสังเกตว่า ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมในการศึกษานี้เป็นยาเคมีบำบัดชนิดรับประทาน (oral ๕-FU) ซึ่งอาจมีปัญหาในแง่ของการรับประทานยาของผู้ป่วยและการดูดซึมยาซึ่งอาจทำให้ประสิทธิภาพลดลงทำให้ไม่สามารถสรุปผลในเรื่องของประโยชน์ของยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมได้ชัดเจน

๖.๓ เป้าหมายและวัตถุประสงค์

เนื่องจากในปัจจุบัน ยังไม่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ที่สามารถสรุปได้ชัดเจนถึงประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะลุกลามเฉพาะที่ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อ

๖.๓.๑ ศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษามะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced cervical cancer) แบบสลับระหว่างการรักษามาตรฐานคือรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิด cisplatin สัปดาห์ละ ๑ ครั้ง ๖ สัปดาห์ (concurrent chemoradiation therapy: CCRT) เทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy) ชนิด paclitaxel/ carboplatin หลังจบการรักษามาตรฐาน โดยเปรียบเทียบผลการรักษาในแง่ของ

- อัตราการตอบสนองต่อการรักษาเมื่อให้การรักษามาตรฐานสิ้นสุดกับเมื่อให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมสิ้นสุด
- ระยะเวลาและอัตราการรอดชีวิตโดยโรคปราศจากโรคดำเนินต่อที่ ๓ ปี
- ระยะเวลาและอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยที่ ๓ ปี
- อัตราการเกิดผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยขณะการรักษามาตรฐานและขณะให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม

๖.๓.๒ เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ด้วยการศึกษาด้านทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ของการให้ adjuvant chemotherapy หลังจากได้รับ CCRT ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ ซึ่งจะศึกษาในมุมมองของโรงพยาบาลและมุมมองของสังคม

๖.๔ ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล

๖.๔.๑ ระเบียบวิธีวิจัย

๑. รูปแบบการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ (open labelled randomized controlled trial) ในผู้ป่วยในมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced cervical cancer) ระยะที่ IIB-IVA โดยจะเป็นการดำเนินการร่วมระหว่างสถาบันต่างๆ (multi-institution trial) ในประเทศไทย

๒. กลุ่มตัวอย่างประชากรที่ศึกษา

เกณฑ์การคัดเข้า

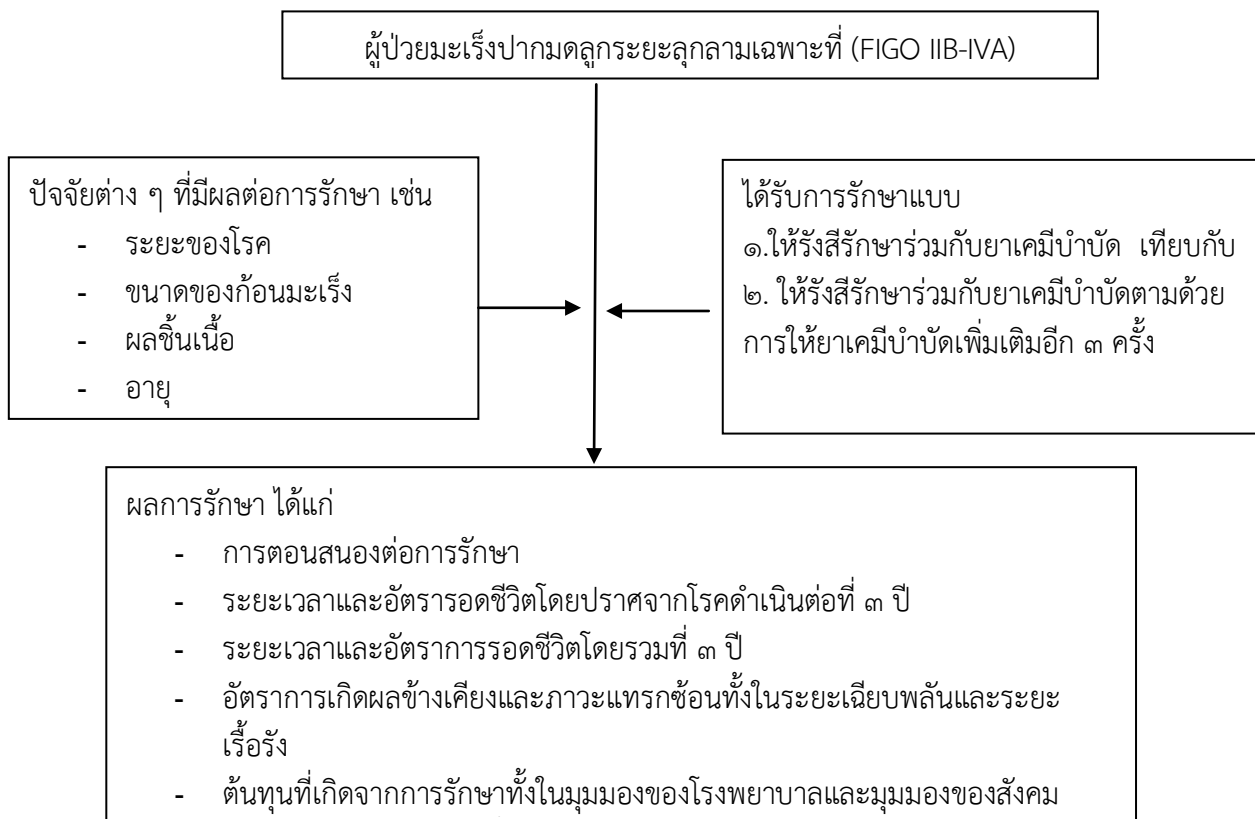
- เป็นผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มีอายุระหว่าง ๑๘-๗๐ ปีที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา
- มีระยะของโรคตาม The Federation of Gynecologic Obstetrics (FIGO) อยู่ในระยะ IIB-IVA
- มีผลพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อของปากมดลูกเป็นชนิด squamous cell carcinoma, adnocarcinoma หรือ adenosquamous carcinoma
- ไม่เคยมีประวัติของการเป็นมะเร็งที่ใดมาก่อน ยกเว้นมะเร็งผิวหนังชนิด basal cell carcinoma
- มีสุขภาพดีจากการประเมินด้วยคะแนน ECOG อยู่ในเกณฑ์ ๐-๒
- มีผลเม็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ (adequate bone marrow function) โดยมี white blood cell $\geq 3,000/mm^3$, granulocytes $\geq 1,500/mm^3$, platelet count $\geq 100,000/mm^3$

- มีผลเลือดทางเคมีอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยมี bilirubin < ๑.๕ เท่า and SGOT/ SGPT < ๑.๕ เท่าของค่าปกติในสถาบันและค่า creatinine clearance ≥ 40 mg/dl
- ไม่อยู่ในระหว่างการตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
- ยินดีเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์การคัดออก

- ผลการตรวจทางรังสีด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (CT scan whole abdomen) พบหรือสงสัยว่ามี การแพร่กระจายของมะเร็งที่ para-aortic lymph node โดยประเมินจากเกณฑ์ทางรังสีวินิจฉัยที่ได้ ทบทวนและตกลงร่วมกันระหว่างแพทย์ในแต่ละสถาบันก่อนที่จะเริ่มการวิจัย เช่น มีขนาดโตผิดปกติ (ขนาดมากกว่า ๑ ซม) และ/ หรือมีลักษณะภาพต่อมน้ำเหลืองผิดปกติ
- มีโรคประจำตัวซึ่งไม่สามารถรักษาหรือควบคุมได้ดี เช่น โรคทางระบบประสาท (peripheral or central neuropathy) เบาหวานที่ควบคุมไม่ได้ โรคไตวายหรือไตทำงานไม่ดีก่อนเข้าร่วมการศึกษา (acute or chronic renal injury) ภาวะติดเชื้อ HIV

๓. กรอบแนวคิดในการวิจัย



๔. ขนาดตัวอย่าง

จากการทบทวนวรรณกรรม ไม่พบว่ามีการศึกษาแบบ phase III ที่ทำการเปรียบเทียบผลของกลุ่มการรักษาตามมาตรฐานด้วยการฉายรังสีในอุ้งเชิงกรานและการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมหลังการรักษาตามมาตรฐานอย่างเหมาะสม จึงคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาแบบ phase II ที่เป็นการศึกษาไปข้างหน้าทำการเปรียบเทียบแบบ matched case comparison ของ Choi และคณะ [๑๔] โดยใช้ยาเคมีบำบัดชนิด cisplatin หรือ cisplatin ร่วมกับ ๕-FU ในทั้ง ๒ กลุ่มที่ศึกษาและกลุ่มควบคุม ซึ่งพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมมีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคดำเนินต่อที่ ๓ ปีสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ร้อยละ ๑๕ หรือร้อยละ ๗๐ เทียบกับ ร้อยละ ๕๕ ตามลำดับ

เมื่อกำหนดให้เป็นการศึกษาแบบ ๒-tailed โดยคาดว่าผลการรักษาอาจเป็นไปได้ทั้ง ๒ ทาง โดยกำหนดค่าอำนาจของการศึกษา (study power) ที่ร้อยละ ๙๐ จากการคำนวณขนาดตัวอย่างโดยโปรแกรม nQuery Advisor (STTo-๑.nqa) ทำให้ต้องการผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษา กลุ่มละ ๒๒๐ ราย รวมเป็น ๔๔๐ ราย เมื่อรวมกับโอกาสที่จะมีผู้ป่วยสูญหายหรือติดตามข้อมูลได้ไม่ครบถ้วน จึงเพิ่มตัวอย่างอีก ร้อยละ ๑๐ ดังนั้น จึงต้องการผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน ๔๘๔ รายหรือประมาณ ๕๐๐ ราย

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้น (interim analysis) ของผู้ป่วยจำนวน ๒๗๑ ราย ไม่พบความแตกต่างของผลการรักษาในผู้ป่วย ๒ กลุ่ม คือ ไม่พบประโยชน์ของการรักษาเพิ่มเติมด้วยยาเคมีบำบัด จึงจะไม่ดำเนินลงทะเบียนผู้ป่วยเพิ่ม จึงปรับค่าอำนาจของการศึกษาเป็นร้อยละ ๘๐

๕. การดำเนินการและสุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเข้าได้รับคำอธิบายเกี่ยวกับโครงการโดยผู้ช่วยโครงการโดยที่ไม่มีแพทย์ผู้รักษาอยู่ด้วย เมื่อผู้ป่วยเข้าใจรายละเอียดของงานวิจัย อาสาเข้าร่วมโครงการวิจัยและลงนามในใบยินยอม ผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มตัวอย่างโดยพิจารณาจากระยะของโรค (ระยะ II กับ ระยะ III และระยะ IVA) โดยทำการสุ่มผู้ป่วยให้อยู่ในกลุ่มควบคุมหรือกลุ่มทดลองโดยใช้ block randomization โดยการกำหนดขนาดของ block size ๔ สำหรับผู้ป่วยในระยะ III และ IVA ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยน้อย และใช้ block size ๘ ในระยะ II ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยมาก

๖. นิยามตัวแปร

- ๑) มะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced cervical cancer) หมายถึง มะเร็งปากมดลูกระยะที่ IIB-IVA ตาม The Federation of Gynecologic Obstetrics ปี ค.ศ. ๒๐๐๙ (FIGO ๒๐๐๙)
- ๒) ระยะของโรคตาม FIGO ๒๐๐๙ จะใช้ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ การตรวจร่างกาย การตรวจภายใน การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจเม็ดเลือด การตรวจการทำงานของตับ ไต ภาพถ่ายรังสีปอด รายละเอียดระยะของโรคดังแสดงในภาคผนวก ๑
- ๓) ชนิดของเซลล์มะเร็ง (histology) ในการศึกษาจะรวมเฉพาะมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma, adnecarcinoma หรือ adenosquamous carcinoma
- ๔) การรักษาตามมาตรฐาน (standard treatment) สำหรับมะเร็งระยะลุกลามเฉพาะที่ คือ รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (CCRT) ชนิด cisplatin สัปดาห์ละ ๑ ครั้ง ๖ สัปดาห์

- ๕) การให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy) หมายถึง การให้ยาเคมีบำบัดหลังจากการรักษามาตรฐานสิ้นสุดโดยอาจจะยังคงพบหรือไม่พบรอยโรคหลงเหลืออยู่ก็ตาม โดยการศึกษาเลือกใช้ยาชนิด paclitaxel ร่วมกับ carboplatin ทุก ๔ สัปดาห์จำนวน ๓ ครั้ง
- ๖) ระยะเวลาและอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคดำเนินต่อ (progression-free survival) นับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้เริ่มรับการรักษาจนถึงวันที่ผู้ป่วยมีโรคเพิ่มมากขึ้นหรือมีโรคกลับคืนมา
- ๗) ระยะเวลาและอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) นับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้เริ่มรับการรักษาจนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปากมดลูก
- ๘) อัตราการตอบสนอง (response rate) หมายถึง สัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่มะเร็งปากมดลูกตอบสนองต่อการรักษาจากการประเมินทางคลินิก ซึ่งวางแผนทำการประเมินการตอบสนองทุกเดือนเป็นเวลา ๔ เดือนหลังการรักษา โดยอัตราการตอบสนองสุดท้ายจะประเมินที่ ๔ เดือนหลังการให้รังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในกลุ่มควบคุม และที่ ๑ เดือนหลังได้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมครั้งสุดท้ายในกลุ่มศึกษาการตอบสนองแบ่งเป็น
- การตอบสนองโดยสมบูรณ์ (complete response) หมายถึง ไม่พบรอยโรคที่ปากมดลูกเหลืออยู่เลย
 - การคงอยู่ของโรค (persistent disease) ซึ่งรวมถึง การตอบสนองเป็นบางส่วน (partial response) คือ ก้อนมะเร็งลดขนาดลงไปมากกว่าร้อยละ ๕๐ โดยอาศัยจากผลคูณของด้านกว้างและด้านยาวของโรคมะเร็งมาเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา หรือ การคงอยู่ของมะเร็ง (stable disease) หมายถึง ก้อนมะเร็งมีขนาดเท่าเดิมไม่เปลี่ยนแปลง หรือการลดขนาดของก้อนมะเร็งน้อยกว่าร้อยละ ๕๐
 - การดำเนินต่อของมะเร็ง (progressive disease) หมายถึง มีการเพิ่มของขนาดของก้อนมะเร็ง เกินร้อยละ ๒๕ หรือมีก้อนใหม่เกิดขึ้น
 - การคืนมาของโรค (recurrence) รวมถึง การคืนมาของโรคที่เดิมในบริเวณอวัยวะซึ่งเคยได้รับรังสีรักษา (local recurrence) หรือ การแพร่กระจาย (distant metastasis) หมายถึงการที่โรคแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นนอกอวัยวะซึ่งกราน
- ๙) อัตราการเกิดผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วย ขณะการรักษามาตรฐานและขณะให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม โดยจะประเมินระบบเม็ดเลือด (hematologic toxicity: leucopenia, neutropenia, anemia, thrombocytopenia) ระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal toxicity: nausea, vomiting, anorexia, diarrhea, liver, intestinal tract) ระบบทางเดินปัสสาวะ (genitourinary toxicity: vaginitis, cystitis) ระบบผิวหนังและเยื่อ (stomatitis, mucositis, alopecia, allergy) และระบบประสาท (neurological: peripheral and central) ตามระบบ WHO toxicity criteria (ภาคผนวก ๒) [๒๔]
- ๑๐) ผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงที่แนะนำให้ผู้ป่วยต้องมาโรงพยาบาลได้แก่ ใช้สูงเกิน ๔๐ องศาเซลเซียส หนาวสั่น คลื่นไส้อาเจียนหรือท้องเสียรุนแรงมากกว่า ๓-๔ ครั้งต่อวันหรือมีอาการของการขาดน้ำแม้จะได้รับยาบรรเทาอาการชนิดรับประทานแล้วไม่ดีขึ้น
- ๑๑) ต้นทุน (cost) จะครอบคลุมตั้งแต่เริ่มต้นวินิจฉัยจนผู้ป่วยเสียชีวิตหรือหายจากโรค แบ่งออกเป็น

- ต้นทุนทางตรงการแพทย์ (direct medical cost) หมายถึงทรัพยากรที่ใช้ไปอันเนื่องมาจากการดำเนินการทางสุขภาพที่ทำการศึกษาซึ่งครอบคลุมต้นทุนในการวินิจฉัย การรักษา การติดตามผล การฟื้นฟู และการดูแลระยะสุดท้าย [๒๑]
- ต้นทุนทางตรงที่ไม่มีใช้ทางการแพทย์ (direct non-medical cost) ได้แก่ ค่าเดินทาง ค่าอาหาร ค่าสูญเสียรายได้จากการมารักษา โดยต้นทุนดังกล่าวจะครอบคลุมทั้งในส่วนของผู้ป่วยและครอบครัว [๒๑]

๑๒) อรรถประโยชน์ (utility) คือคุณค่า (value) หรือความคุ้มค่า (worth) ของการรักษาต่อสถานะทางสุขภาพ (health status) โดยประเมินความพึงพอใจของสภาวะสุขภาพในแต่ละคน โดยการศึกษาจะใช้เครื่องมือประเมินคุณภาพชีวิตแบบทั่วไปของ EuroQoL (EQ-๕D) [๒๒,๒๓] จำนวน ๕ ข้อ (ภาคผนวก ๓) ร่วมกับแบบประเมินสุขภาพโดยรวม (visual analogue scale) มีคะแนนอยู่ที่ ๐-๑๐๐ คะแนน โดยที่ ๐ คะแนนหมายถึงการเสียชีวิต ๑๐๐ คะแนนหมายถึงสภาวะสุขภาพที่สมบูรณ์ (ภาคผนวก ๔) เนื่องจากเป็นวิธีการที่มีความเที่ยงตรงและเป็นที่ยอมรับได้ จากนั้นคำถามในแต่ละข้อจะนำมาคำนวณคะแนนอรรถประโยชน์ (utility) จากสูตรที่มีอยู่ [๒๓]

๑๓) ปีสุขภาวะ (quality adjusted-life years หรือ QALYs) คือผลคูณของจำนวนปีที่มีชีวิตอยู่กับคะแนนอรรถประโยชน์ [๒๑]

๗. เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่

- เครื่องฉายรังสีในอู้งเชิงกรานแบบ linear accelerator
- เครื่องใส่แร่แบบ high dose rate
- ยาเคมีบำบัดชนิด cisplatin ที่จะให้ระหว่างการฉายรังสี และยาเคมีบำบัดชนิด carboplatin และ paclitaxel ที่จะให้เป็นยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม
- เครื่องเอกซเรย์ปอดและเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ โดยโรงพยาบาลที่เข้าร่วมสามารถส่งตรวจเอกซเรย์ดังกล่าวที่สถาบันหรือห้องปฏิบัติการอื่นได้
- แบบบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วย ระยะของโรค รังสีรักษา ยาเคมีบำบัด อาการข้างเคียง ผลการตรวจติดตามและต้นทุนการรักษาในช่วงต่าง ๆ (ภาคผนวก ๕)
- แบบบันทึกข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโดยจะใช้ของ Euro-Quality of Life ๕ Dimension (EQ-๕D) (ภาคผนวก ๓) โดยหลังจากที่ได้รับการอนุมัติให้ทำงานวิจัยแล้ว จะได้ทำการลงทะเบียนขออนุญาตที่ EuroQol website และ visual analogue scale (ภาคผนวก ๔)

๘. วิธีการรักษา

กลุ่มผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกจะได้รับการสุ่มแยกออกเป็น ๒ กลุ่ม (arm A และ arm B) ตามระยะของโรค (IIB vs III to IVA) และชนิดของพยาธิวิทยา (squamous vs adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma) โดยวิธี mixed block randomization โดยโปรแกรม nQuery ๗.๐ (Stasols,

Boston, MA, USA) โดยในผู้ป่วย ๑๑๒ รายแรก ผู้ประสานงานกลางจะเป็นผู้แจ้งกลุ่มของผู้ป่วยตามสมุดรายการ เมื่อได้รับโทรศัพท์จากผู้ช่วยวิจัยในแต่ละโรงพยาบาล ในผู้ป่วยรายต่อ ๆ มา ผู้ช่วยวิจัยจะลงทะเบียนเพื่อสุมผู้ป่วยจากระบบการลงทะเบียนกลางแบบอิเล็กทรอนิกส์ของหน่วยบริหารจัดการข้อมูล (Data management Unit หรือ DMU) ของ MedResNet

ผู้ป่วยได้รับการสุ่มออกเป็น ๒ กลุ่ม ได้แก่

- ๑) กลุ่มควบคุม (control group) ซึ่งจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานด้วยการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (concurrent chemotherapy) โดยแพทย์รังสีรักษาและมะเร็งวิทยาของแต่ละสถาบัน การฉายรังสีเป็นการฉายรังสีในอุ้งเชิงกราน (pelvic radiation therapy) ด้วยเครื่องเร่งอนุภาค (Linear accelerator) ทุกวันทำการ วันละ ๑ ครั้ง จำนวน ๕ วันต่อสัปดาห์ (จันทร์ถึงศุกร์โดยหยุดพักเสาร์และอาทิตย์) ปริมาณรังสีครั้งละ ๑.๘-๒ เกรย์ รวมทั้งหมด ๔๖-๕๖ เกรย์ และได้รับการใส่แร่ชนิด high-dose rate ร่วมในช่วงท้ายของการฉายรังสี ปริมาณรังสีครั้งละ ๖-๗ เกรย์ จำนวน ๓-๖ ครั้งขึ้นกับพยาธิสภาพของก้อนมะเร็งในผู้ป่วยแต่ละราย ระหว่างช่วงเวลาที่ฉายรังสี ผู้ป่วยจะได้รับยาเคมีบำบัดชนิด cisplatin ขนาด ๔๐ มก/ตารางเมตรทางหลอดเลือดดำด้วยทุกสัปดาห์ เป็นจำนวน ๖ ครั้ง โดย cisplatin เป็นยาที่ใช้เป็นปกติในแต่ละสถาบัน ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจติดตามต่อตามกำหนดหลังการรักษา
- ๒) กลุ่มศึกษา (study group) จะได้รับการรักษาตามมาตรฐาน เช่นเดียวกับกลุ่มควบคุมและจะได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy) โดยมีโปรโตคอลของการให้ยาให้เป็นรูปแบบเดียวกันโดยโรงพยาบาลที่รับผิดชอบในการให้ยาเคมีบำบัดและได้รับการมอบหมายในโครงการวิจัยนี้ โดยการให้ยาอาจเป็นแบบผู้ป่วยนอกหรือผู้ป่วยในแล้วแต่นโยบายของแต่ละสถาบัน โดยมีแพทย์รังสีรักษาและมะเร็งวิทยาหรือแพทย์มะเร็งนรีเวชผู้ร่วมวิจัยของแต่ละสถาบันเป็นผู้ดูแล ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมทั้ง ๒ ชนิดเป็นยาจากบริษัทเดียวกันที่ผู้วิจัยหลักจัดหาและจัดส่งให้แต่ละสถาบัน

ยาเคมีบำบัดเพิ่มประกอบไปด้วย paclitaxel ทางหลอดเลือดดำ ขนาด ๑๗๕ มก/ตารางเมตร ร่วมกับ carboplatin ขนาดคิดตาม area under curve (AUC = ๕) ทางหลอดเลือดดำ ทุก ๔ สัปดาห์ เป็นจำนวน ๓ ครั้ง โดยเริ่มให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม paclitaxel และ carboplatin ที่ ๔ อาทิตย์หลังการฉายแสงและใส่แร่สิ้นสุด โดยให้ยา paclitaxel ก่อน carboplatin

- ขนาดยา paclitaxel คือ ๑๗๕ mg/m² ทางหลอดเลือดดำใน ๓ ชั่วโมง โดยผสมใน ๕๐๐ mL normal saline โดยใช้ non-polyvinyl chloride equipment ที่มี in-line filtering ผู้ป่วยจะได้รับ anaphylaxis premedication สำหรับ paclitaxel เช่น dexamethasone, diphenhydramine, และ ranitidine หรือยาอื่นๆ ตามที่แพทย์ผู้ดูแลในแต่ละสถาบันใช้ตามความเหมาะสม
- ขนาดยา carboplatin คือ area under the curve (AUC) ๕ โดยคิดจากสูตรของ Calvert

$$\text{Carboplatin dose} = \text{target AUC} \times (\text{GFR} + 25)$$

(ประเมิน glomerular filtration rate: GFR หรือ creatinine clearance ใช้สูตร Cockcroft)

๙. การเฝ้าระวังความเสี่ยง (risk monitoring)

- ๑) พยาบาลผู้รับผิดชอบของแต่ละสถาบันจะติดต่อกับผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาอยู่ทุกสัปดาห์เพื่อสอบถามภาวะสุขภาพ
- ๒) พยาบาลและแพทย์ผู้รับผิดชอบของแต่ละสถาบันที่มีผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงเกรด ๔ หรือ เสียชีวิต จะต้องรายงานมาที่ผู้วิจัยหลักภายใน ๒๔ ชั่วโมงโดยโทรศัพท์และ e-mail ซึ่งผู้วิจัยหลักจะทำการบันทึกลงในสมุดภาวะแทรกซ้อนทันที
- ๓) ผู้วิจัยหลักจะประเมินความปลอดภัยของผู้ป่วยและอาการข้างเคียงจากการรักษาโดยการทำ Interim analysis (ดูหัวข้อที่ ๙.๑ การวิเคราะห์ข้อมูล)
- ๔) พยาบาลและแพทย์ผู้รับผิดชอบของแต่ละสถาบันจะรวบรวมและนำส่งข้อมูลผู้ป่วยและการรักษาทั้งเอกสารปกติและ electronic file แก่ผู้วิจัยหลักทุกเดือน

๑๐. การตรวจติดตาม

- ๑) ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองของโรคโดยสมบูรณ์หลังการรักษาสิ้นสุดจะได้รับการตรวจติดตาม ด้วยการตรวจร่างกายเพื่อประเมินภาวะสุขภาพทั่วไป ร่วมกับแบบสอบถาม EQ-๕D และค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยและญาติ โดยมีรายละเอียด คือ
 - กลุ่มควบคุม นัดมาตรวจติดตามหลังการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดสิ้นสุด ทุก ๑ เดือน เป็นจำนวน ๔ ครั้ง ทุก ๓ เดือนจนครบ ๒ ปี และทุก ๖ เดือนจนครบ ๓ ปี
 - กลุ่มศึกษา นัดมาตรวจติดตามหลังการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดสิ้นสุด ทุก ๑ เดือนเป็นจำนวน ๔ ครั้งเช่นกัน (เป็นช่วงที่ให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม ๓ ครั้งและหลังการรักษาสิ้นสุดอีก ๑ ครั้ง) ทุก ๓ เดือนจนครบ ๒ ปี และทุก ๖ เดือนจนครบ ๓ ปี
- โดยทั้ง ๒ กลุ่มที่ศึกษาที่มีการตอบสนองของโรคโดยสมบูรณ์จะได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

ช่องท้อง

เพิ่มอีก ๒ ครั้ง ได้แก่ ที่ ๖ เดือนและที่ ๑๒ เดือนหลังสิ้นสุดการรักษาในทั้ง ๒ กลุ่ม

- ๒) ผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองของโรคโดยสมบูรณ์หลังการรักษาสิ้นสุด แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยในแต่ละสถาบันอาจพิจารณาค้นหารอยโรคในที่อื่น ๆ ด้วยการตรวจเอกซเรย์ปอดและ/หรือ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก ก่อนที่จะพิจารณาให้การรักษาต่อตามความเหมาะสม เช่น การผ่าตัดมดลูกออกในรายที่โรคคงอยู่เฉพาะที่ การให้ยาเคมีบำบัดชนิดอื่นในรายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (salvage chemotherapy) หรือ การรักษาแบบประคับประคอง (palliative treatment)

๑๑. การเก็บข้อมูล

ผู้ช่วยวิจัยในแต่ละสถาบันเป็นผู้กรอกข้อมูล โดยผู้วิจัยอาจกรอกข้อมูลด้วยตนเองและ/หรือทำการตรวจสอบข้อมูลจากผู้ช่วยวิจัยกรอก ในกรณีที่ผู้วิจัยในแต่ละสถาบันมีข้อสงสัยในการกรอกข้อมูล จะสอบถามผู้วิจัยหลักหรือคณะผู้วิจัยด้วยการสื่อสารระบบอิเล็กทรอนิกส์หรือในการประชุม

ข้อมูลจะได้รับการแสดนเป็นไฟล์อิเล็กทรอนิกส์ (pdf) และสำเนาไว้ในแต่ละสถาบัน ๑ ชุดก่อนรวบรวมส่งทางไปรษณีย์ไปยังหน่วยจัดการข้อมูล (Data management Unit) ของ MedResNet ที่จะแสดนเป็นไฟล์อิเล็กทรอนิกส์ (pdf) ก่อนบันทึกลงเป็นฐานข้อมูลทางสถิติเพื่อการวิเคราะห์ (Microsoft excel หรือ SPSS)

ข้อมูลประกอบไปด้วย

- ๑) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น อายุ โรคประจำตัว อาการสำคัญ เป็นต้น
- ๒) ข้อมูลเกี่ยวกับโรค ตำแหน่งและขอบเขตของมะเร็ง ผลการตรวจทางรังสีซึ่งรวมถึงผลเอ็กซเรย์ปอดและเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง
- ๓) ข้อมูลเกี่ยวกับรังสีรักษา ซึ่งรวมถึงตั้งแต่ปริมาณรังสีที่ได้รับ ระยะเวลาในการฉายรังสีทั้งหมด รวมทั้งสาเหตุที่ไม่ได้รับรังสีตามกำหนด
- ๔) ข้อมูลเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดที่ใช้ในช่วงฉายรังสีซึ่งรวมถึงตั้งแต่ขนาดยา จำนวนครั้งที่ได้รับจริง รวมทั้งสาเหตุที่ไม่ได้รับยาตามกำหนด
- ๕) ข้อมูลเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy) ซึ่งรวมถึงตั้งแต่จำนวนครั้งที่ได้รับและขนาดยา เคมีบำบัด รวมทั้งสาเหตุที่ไม่ได้รับยาตามกำหนด
- ๖) ข้อมูลการรักษาต่อในกรณีผู้ป่วยไม่มีการตอบสนองของโรคโดยสมบูรณ์หลังการรักษาสิ้นสุด
- ๗) ข้อมูลเกี่ยวกับอาการข้างเคียงจากการฉายรังสี จากยาเคมีบำบัดในช่วงรังสีรักษาและจากยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม โดยประเมินตามระบบ WHO toxicity criteria (ภาคผนวก ๒) [๒๔] ได้แก่
 - ระบบเม็ดเลือด (hematologic toxicity: leucopenia, neutropenia, anemia, thrombocytopenia)
 - ระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal toxicity: nausea, vomiting, anorexia, diarrhea, impaired liver function)
 - ระบบทางเดินปัสสาวะ (genitourinary toxicity: vaginitis, cystitis)
 - ระบบผิวหนังและเยื่อเมือก (stomatitis, mucositis, alopecia, allergy)
 - ระบบประสาท (neurological: peripheral and central neuropathy)
- ๘) ข้อมูลเกี่ยวกับต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) เปรียบเทียบระหว่างการรักษาแบบรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy) ซึ่งจะประกอบด้วยข้อมูลเกี่ยวกับ
 - ต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการรักษาทุกอย่างของผู้ป่วยในมุมมองของโรงพยาบาลซึ่งได้จากฐานข้อมูลของแต่ละสถาบันที่เข้าร่วมงานวิจัย
 - ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยและญาติซึ่งได้แก่ ค่าเดินทาง ค่าอาหาร ค่าที่พัก และค่าสูญเสียรายได้ช่วงมารักษา
 - คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในช่วงเวลาที่รับการรักษา และระหว่างติดตามการรักษาของผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่มการรักษา จะได้รับการสอบถามข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโดยใช้แบบสอบถาม EQ-๕D (ภาคผนวก ๓) รวมถึงสอบถามถึงค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยและครอบครัวในระหว่างการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (ภาคผนวก ๕) โดยจะทำการสัมภาษณ์ในช่วงสัปดาห์สุดท้ายของการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด ในกลุ่มศึกษาที่จะได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมจะได้รับการสัมภาษณ์ข้อมูลคุณภาพชีวิตและค่าใช้จ่ายในวันที่ผู้ป่วยมารับยาเคมีบำบัดในแต่ละครั้งร่วมด้วย นอกจากนี้เมื่อผู้ป่วยมาตรวจติดตามการรักษา จะได้รับการสัมภาษณ์ข้อมูลดังกล่าวร่วมด้วยทุกครั้ง

๙) ผลการรักษา ได้แก่ ผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด ผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม ระยะและอัตราที่โรคไม่ดำเนินต่อที่ ๓ ปี (median progression-free survival and ๓-year progression-free survival) ระยะเวลาและอัตราการอยู่รอด (median overall survival and ๓-year overall survival) ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกทั้ง ๒ กลุ่ม

๑๒. การวิเคราะห์ข้อมูล

ก่อนวิเคราะห์ข้อมูล ผู้วิจัยหลัก ๒ ท่านจะตรวจสอบความเหมาะสมถูกต้องของข้อมูลทั้งหมด ประสานงานกับหน่วยจัดการข้อมูลและ/หรือนักวิจัยในแต่ละสถาบันเพื่อยืนยันหรือเพื่อให้ปรับแก้ก่อนทำการวิเคราะห์ ผู้วิจัยหลัก ๒ ท่านทำการวิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิกโดยโปรแกรม SPSS statistical software, version ๒๒.๐ (IBM Corp. Armonk, NY, USA) วิเคราะห์โดยใช้หลักการ intention to treat, per protocol และ per actual treatment การวิเคราะห์จะถือเอาค่า p-value ที่น้อยกว่า ๐.๐๕ ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้วิจัยหลักและผู้วิจัยจากโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP) ทำการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost utility analysis)

การวิเคราะห์ข้อมูลประกอบด้วย

๑) การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐาน

- ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ ชนิดของเซลล์มะเร็ง ระดับการแบ่งตัวของเซลล์ ระยะของมะเร็ง ผลการตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัด รายงานเป็นจำนวนและร้อยละ และเปรียบเทียบโดยใช้ Pearson's chi-square หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสม
- ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ ระยะเวลาในการฉายรังสีทั้งหมด รายงานเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่ม ด้วย student t' test หรือ Mann Whitney U test ตามความเหมาะสม

๒) การวิเคราะห์ข้อมูลระยะที่โรคไม่ดำเนินต่อและระยะเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก รายงานเป็นค่ามัธยฐานของระยะเวลา (median) ตั้งแต่วันที่ได้รับการรักษาจนถึงวันที่ผู้ป่วยมีการดำเนินต่อของโรคและเสียชีวิตตามลำดับหรือนับถึงวันที่ผู้ป่วยมาติดต่อโรงพยาบาลครั้งสุดท้าย อัตราที่โรคไม่ดำเนินต่อและอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยที่ ๓ ปี รายงานเป็นร้อยละ ระยะและอัตราที่โรคไม่ดำเนินต่อและการอยู่รอดของผู้ป่วย จะวิเคราะห์ด้วย Kaplan-Meier ศึกษาวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างข้อมูลของผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่มแบบ univariable analysis ด้วย log rank test และแบบ multivariable analysis ด้วย cox proportional hazard model

ผู้วิจัยจะทำการวิเคราะห์ข้อมูลก่อนการวิจัยสิ้นสุด (interim analysis) เพื่อประเมิน

- ความปลอดภัย (interim analysis for safety) โดยจะศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลเรื่องอาการข้างเคียง โดยครั้งแรกจะเริ่มเมื่อผู้ป่วย ๒๐ รายแรก หรือประมาณ ๑๐ รายในแต่ละกลุ่มที่ได้รับการรักษาจน

แล้วเสร็จ แล้วจะประเมินทุก ๕๐ ราย และรายงานต่อ data safety monitoring board เมื่อมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงใดๆ $\geq$ เกรด ๓

คณะผู้วิจัยจะยุติการวิจัยก่อนกำหนด (discontinuation of trial) ถ้าพบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรักษามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ ๕ ของจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา

- ประสิทธิภาพ (interim analysis for efficacy) โดยจะศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลเรื่องอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรคดำเนินต่อเมื่อผู้ป่วย ๒๕๐ ราย หรือ ครึ่งหนึ่งของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการรักษาจนแล้วเสร็จ เนื่องจากวัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้มีสมมติฐานว่า การให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมจะเพิ่มอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรคดำเนินต่อมากกว่าการฉายแสงร่วมกับยาเคมีบำบัดร้อยละ ๑๕ หรือ ร้อยละ ๗๐ เทียบกับ ร้อยละ ๕๕ ตามลำดับ ดังนั้น ถ้า interim analysis พบประโยชน์ชัดเจน คือ การให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมเพิ่มอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรคดำเนินต่อสูงมากกว่าการฉายแสงร่วมกับยาเคมีบำบัด ร้อยละ ๓๐ (มากกว่า ๒ เท่าของค่าความแตกต่าง) คณะผู้วิจัยจะหารือเพื่อยุติการศึกษาก่อนครบจำนวนผู้ป่วย
- ความไร้ประโยชน์ (interim analysis for futility) ในทางตรงกันข้าม ถ้า interim analysis ของผู้ป่วย ๒๕๐ ราย หรือ ครึ่งหนึ่งของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการรักษาจนแล้วเสร็จ พบว่า การให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมไม่สามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรคดำเนินต่อได้มากกว่าการฉายแสงร่วมกับยาเคมีบำบัดถึงร้อยละ ๑๐ นักสถิติจะคำนวณความน่าจะเป็นไปได้ (probability) และกำลังของข้อมูล (conditional power) เมื่อการศึกษาสิ้นสุด โดยถ้าโอกาสที่การให้ยาเคมีบำบัดจะไม่ได้ผลการรักษาดีขึ้นตามที่คาดไว้ คณะผู้วิจัยจะหารือเพื่อเพิ่มจำนวนผู้ป่วยหรือพิจารณายุติการศึกษา

ในกรณีที่การศึกษายุติลงก่อนที่จะลงทะเบียนครบตามจำนวนด้วยเหตุผลใดก็ตาม ผู้วิจัยจะทำการวิเคราะห์แบบ Bayesian โดยใช้วิธีการทางสถิติเพื่อประเมินผลการศึกษาจากข้อมูลที่มีอยู่

๓) การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost utility analysis)

ใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์คือ Decision Tree [๒๑] ทั้งในมุมมองของโรงพยาบาล (provider viewpoint) และมุมมองของสังคม (societal viewpoint) ซึ่งจะเป็นค่าใช้จ่ายที่ผู้ป่วยและครอบครัวจะต้องเสียในระหว่างการรักษาเมื่อเทียบกับผลการรักษาที่ได้ โดยคำนึงถึงปีสุขภาวะ (Quality-Adjusted Life Year; QALY) ซึ่งเป็นผลคูณที่ได้จากปีที่มีชีวิตอยู่กับอรรถประโยชน์ (utility) ซึ่งก็คือคะแนนคุณภาพชีวิต (quality of life) ของผู้ป่วยในแต่ละช่วงของสุขภาพ (health state) รวมด้วย โดยในการศึกษานี้จะใช้แบบประเมิน EQ-๕D ฉบับภาษาไทย [๒๒,๒๓]

ผลลัพธ์ของ cost utility analysis นี้คือต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost Effectiveness Ratio; CER) ดังแสดงจากสมการต่อไปนี้

ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม มีค่าเท่ากับ ต้นทุนของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม – ต้นทุนของการรักษามาตรฐาน
ปีสุขภาวะของการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม – ปีสุขภาวะของการรักษามาตรฐาน

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน (uncertainty Analysis) ของตัวแปรใช้ ๒ วิธี คือวิธี one-way sensitivity analysis ซึ่งเป็นการเปลี่ยนค่าตัวแปรที่มีความสำคัญทีละหนึ่งค่าเพื่อทดสอบว่าค่าของอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลเปลี่ยนแปลงไปมากน้อยเพียงใด และ probabilistic sensitivity analysis (PSA) ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรที่มีความสำคัญและเปลี่ยนไปพร้อมๆ กันหลายค่า ตามลักษณะการแจกแจงข้อมูลที่ได้กำหนดสมมติฐานไว้ จากนั้นนำเสนอผลการวิเคราะห์ความไวแบบ PSA ด้วยกราฟต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curves)

๖.๕ ผลการศึกษา

ผลการศึกษาในรายงานฉบับนี้เป็นผลจากการวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยแบบ interim analysis ซึ่งในเบื้องต้นวางแผนว่าจะดำเนินการเมื่อลงทะเบียนผู้ป่วยได้ ๒๕๐ ราย จากทั้งหมด ๕๐๐ ราย แต่ได้ลงทะเบียนผู้ป่วยเพิ่มเติมเป็น ๒๗๑ ราย ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. ๒๕๕๘ ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. ๒๕๖๐ เพื่อทดแทนผู้ป่วยที่ลงทะเบียนแต่ไม่มีข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์ผล

แผนภูมิที่ ๑. แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินคัดกรองเบื้องต้น ได้ลงทะเบียนเข้ามาในการศึกษาและได้รับการสุ่มวิธีการรักษา (randomized) จำนวน ๒๗๑ ราย พบว่า มีผู้ป่วย ๒ รายที่ต้องคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากมีคุณสมบัติไม่ตรงตามเกณฑ์การคัดเข้า คือ มีผลเลือดผิดปกติ (ติดเชื้อ HIV) (กลุ่มละ ๑ ราย) และมีผู้ป่วย ๑๐ รายที่ขอถอนตัวออก (consent withdrawal) โดยไม่ได้รับการรักษาเลย (กลุ่มละ ๕ ราย) จึงเหลือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา ๒๕๙ รายที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูล

ลักษณะพื้นฐานและรายละเอียดการรักษา

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยและลักษณะโรคของผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่มในการศึกษานี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ ๑ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคลุกลามอยู่ในระยะที่ II-III และมีผู้ป่วยเพียง ๔ รายที่มีระยะ IVA ซึ่งทุกรายอยู่ใน Arm B มะเร็งชนิด squamous cell carcinoma พบได้บ่อยกว่าชนิด adenocarcinoma และ adenosquamous carcinoma

ตารางที่ ๒ แสดงข้อมูลการรักษาด้วยรังสีรักษา จำนวนครั้งของยาเคมีบำบัดชนิด cisplatin ที่ได้รับร่วมกับรังสีรักษา ระยะเวลาและระดับความเข้มข้นของเลือดระหว่างการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด และจำนวนผู้ป่วยและจำนวนครั้งที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิด paclitaxel และ carboplatin เพิ่มเติม แม้จะพบว่า มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่ได้รับการรักษาตามแผนที่วางไว้ คือ ได้รับรังสีรักษาเพียงบางส่วน จำนวน ๑๓ ราย (ร้อยละ ๕.๐) โดยเป็นผู้ป่วยใน Arm A ๕ ราย (ร้อยละ ๓.๙) และ Arm B ๘ ราย (ร้อยละ ๖.๒) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูลการรักษา ระยะเวลาและระดับความเข้มข้นของเลือดระหว่างการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยทั้ง Arm A และ Arm B แต่อย่างใด

จากผู้ป่วย ๒๕๖ รายที่ได้รับรังสีรักษาครบถ้วน (Arm A ๑๒๔ รายและ Arm B ๑๒๒ ราย) มีผู้ป่วย ๑ รายใน Arm A ได้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม ในขณะที่ผู้ป่วย ๒๒ รายใน Arm B ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม เมื่อรวมกับผู้ป่วยในกลุ่มนี้ ๘ รายที่ได้รับรังสีรักษาไม่ครบถ้วน จึงมีผู้ป่วยทั้งหมด ๓๐ ราย ใน arm B (ร้อยละ ๒๓.๑) ที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม ในขณะที่อีก ๗ รายและ ๘ รายได้รับเพียง ๑ และ ๒ ครั้ง ตามลำดับ

เมื่อประเมินเหตุผลที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษา พบว่าเหตุผลของการได้รับรังสีรักษาไม่ครบถ้วนที่พบบ่อยที่สุดคือ ผู้ป่วยขอถอนตัวออกจากการศึกษาหรือไม่มาโรงพยาบาลเพื่อรับการรักษาต่อ (๓ ใน ๕ รายของ arm A และ ๔ ใน ๘ รายของ arm B) ในขณะที่ เหตุผลส่วนใหญ่ของการไม่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมไม่ครบ คือ ผู้ป่วยปฏิเสธหรือไม่มารับการรักษาต่อ (๑๙ ราย) และเพียงบางส่วนที่เกิดจากอาการข้างเคียง (๑๓ ราย) รายละเอียดของเหตุผลที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาไม่ครบดังแสดงในตารางที่ ๓.

ผลการวิเคราะห์แบบ intention to treat

คณะผู้วิจัยได้ดำเนินการวิเคราะห์ผลการศึกษารูปแบบ intention to treat ที่ประเมินข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมด ๒๕๙ รายที่ลงทะเบียนและได้รับการรักษา (Arm A ๑๒๙ ราย และ Arm B ๑๓๐ ราย) (แผนภูมิที่ ๒)

อัตราการตอบสนอง

จากประเมินสถานะของโรคหลังการรักษาดังกล่าวเป็นระยะ ๆ ประมาณทุก ๑ เดือนตั้งแต่การให้รังสีรักษา ร่วมกับยาเคมีบำบัดสิ้นสุด พบว่าในช่วง ๓ เดือนแรกของการประเมินนั้น ผู้ป่วยใน arm A มีอัตราการหายไปของโรค (complete regression) สูงกว่าที่พบใน arm B อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม พบว่าอัตราดังกล่าวในผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่มเพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไปตั้งแต่เดือนที่ ๑ ถึงเดือนที่ ๔ เป็นลำดับ อัตราการหายไปของโรคที่เพิ่มขึ้นในเดือนที่ ๔ ในผู้ป่วย arm B ที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมสูงมากกว่าที่พบในผู้ป่วย arm A ที่ได้รับเพียงการตรวจติดตาม อัตราการตอบสนองของผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่มที่ประเมินที่ ๔ เดือนหลังการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดสิ้นสุด ร้อยละ ๙๔.๑ เทียบกับร้อยละ ๘๗.๐ ($p=0.๑๕๔$) ซึ่งความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ ๔. แสดงรายละเอียดของอัตราการหายไปของโรค อัตราการคงอยู่และการดำเนินของโรคที่มากขึ้นในช่วงเวลาต่าง ๆ และอัตราการตอบสนองเมื่อประเมินที่ ๔ เดือน

อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคดำเนินต่อ

จากการตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา ๒๗.๔ เดือน (พิสัย ๓.๒-๔๙.๐ เดือน) พบว่าผู้ป่วย ๓๔ ราย (ร้อยละ ๑๓.๑) ของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองนั้นมีการกลับเป็นซ้ำ โดยเป็นผู้ป่วย ๒๐ ราย (ร้อยละ ๑๕.๕) ใน arm A และ ๑๔ ราย (ร้อยละ ๑๐.๘) ใน arm B ซึ่งความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.๑๒๓$)

การกลับเป็นซ้ำนั้นเป็นแบบเฉพาะที่ ๘ ราย เป็นแบบแพร่กระจาย ๒๐ ราย และพบทั้งเฉพาะที่และแพร่กระจาย ๖ ราย ซึ่งอัตราการกลับเป็นซ้ำแบบเฉพาะที่หรือแบบเฉพาะที่ร่วมกับแบบแพร่กระจายของ arm A และ arm B ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ ๔.๐ ทั้ง ๒ กลุ่ม ($p = 0.๘๗๑$) และร้อยละ ๒.๓ ทั้ง ๒ กลุ่ม ($p = 0.๙๑๐$) ในขณะที่ผู้ป่วยใน arm B มีการกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจายต่ำกว่าที่พบใน arm A อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ ๑๐.๑ เทียบกับร้อยละ ๕.๔ ตามลำดับ ($p = 0.๐๒๙$) รายละเอียดของอัตราการตอบสนอง อัตราการตอบสนอง การกลับเป็นซ้ำและตำแหน่งที่กลับเป็นซ้ำดังแสดงในตารางที่ ๕.

ระยะเวลาที่ปราศจากโรคดำเนินต่อหรือกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยทั้งหมด เท่ากับ ๑๘.๗ เดือน (พิสัย ๐.๒-๔๙.๐ เดือน) เมื่อวิเคราะห์ตามการรักษาที่ได้รับ พบว่าผู้ป่วยใน arm A มีระยะเวลาที่ปราศจากโรคดำเนินต่อหรือกลับเป็นซ้ำนานกว่าผู้ป่วยใน arm B เป็นระยะเวลา ๒.๔ เดือน หรือ เท่ากับ ๒๐.๐ เดือน (พิสัย ๐.๒-๔๙.๐ เดือน) เทียบกับ ๑๗.๖ เดือน (๐.๓-๔๖.๙ เดือน) ตามลำดับ โดยความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคดำเนินต่อที่ ๓ ปีของผู้ป่วยทั้งหมด เท่ากับ ร้อยละ ๖๔.๙ (๙๕% CI, ๕๘.๕-๗๑.๔%) หรือ เท่ากับ ร้อยละ ๖๖.๖ (๙๕% CI, ๕๗.๔%-๗๕.๘๗%) ใน arm A และ ร้อยละ ๖๓.๔ ใน arm B (๙๕% CI, ๕๔.๖%-๗๒.๒%) ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของอัตราการปราศจากโรคดำเนินต่อใน arm B เทียบกับ arm A เท่ากับ ๑.๒๖ (๙๕% CI, ๐.๘๒%-๑.๙๖%)

อัตราการรอดชีวิต

ในผู้ป่วย ๘๑ รายที่มีโรคดำเนินต่อหรือกลับเป็นซ้ำนั้น มีข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาในลำดับถัดมา ๖๖ ราย โดยเป็นการให้ยาเคมีบำบัด ๒๙ ราย ให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา ๘ ราย รังสีรักษา ๕ ราย ผ่าตัดร่วมกับให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือรังสีรักษา ๔ ราย และให้การรักษาตามอาการ ๒๑ ราย พบว่าผู้ป่วยใน arm A มีโอกาสได้รับการผ่าตัดหรือเคมีบำบัดมากกว่า ในขณะที่ผู้ป่วยใน arm B มักจะได้รับการรักษาเป็นรังสีรักษาเพื่อบรรเทาอาการหรือการรักษาอื่นๆ

ในการศึกษานี้ มีผู้ป่วย ๕๐ รายเสียชีวิต (ร้อยละ ๑๙.๓) โดย ๒๑ ราย (ร้อยละ ๑๖.๓) อยู่ใน arm A และ ๒๙ ราย (ร้อยละ ๒๒.๓) อยู่ใน arm B ($p = ๐.๒๑๙$) การเสียชีวิตเป็นจากโรคมะเร็งปากมดลูก ๔๓ ราย (๑๖ รายใน arm A และ ๒๗ รายใน arm B) มีผู้ป่วย ๒ รายใน arm A ที่เสียชีวิตจากเหตุผลซึ่งเกี่ยวข้องกับการรักษา (ลำไส้อักเสบหรือติดเชื้อในกระแสโลหิต) และอีก ๕ ราย (๓ รายใน arm A และ ๒ รายใน arm B) ไม่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง ซึ่งผู้ป่วยทั้ง ๕ รายนี้ได้รับการจัดสถานะว่ายังคงมีชีวิตจากการวิเคราะห์ข้อมูลการรอดชีวิต

ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยโดยรวมทั้ง ๒ กลุ่มมีค่าเท่ากับ ๒๗.๔ เดือน (พิสัย ๓.๒-๔๙.๐ เดือน) โดยผู้ป่วยใน arm A มีระยะเวลาการรอดชีวิตนานกว่าผู้ป่วยใน arm B เป็นระยะเวลา ๒.๖ เดือน หรือ เท่ากับ ๒๐.๒ เดือน (พิสัย ๐.๒-๔๙.๐ เดือน) ใน arm A และ ๑๗.๖ เดือน (พิสัย ๐.๓-๔๖.๙ เดือน) ใน arm B ซึ่งความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = ๐.๒๓๓$) อัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ ๓ ปี เท่ากับ ร้อยละ ๗๔.๙ (๙๕% CI ๖๘.๒%-๘๑.๕%) หรือ เท่ากับ ร้อยละ ๘๐.๑ ใน arm A (๙๕% CI, ๗๑.๙%-๘๘.๓%) และ ร้อยละ ๖๙.๕ (๙๕% CI, ๕๙.๓%-๗๙.๗%) ใน arm B ความแตกต่างนี้คิดเป็นร้อยละ ๑๐.๖ ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของอัตราการเสียชีวิตใน arm B เทียบกับ arm A เท่ากับ ๑.๔๒ (๙๕% CI, ๐.๘๑%-๒.๔๙%)

ผลการวิเคราะห์แบบ per protocol

เมื่อคัดแยกผู้ป่วย ๕๑ รายที่ไม่ได้รับการรักษาตามที่วางแผนไว้ได้รับการออก (๑๓ รายจากทั้ง ๒ กลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาไม่ครบถ้วน ผู้ป่วย ๑ รายใน arm A ที่ได้รับยาเคมีบำบัดและผู้ป่วยใน arm B ๓๗ รายที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือได้รับไม่ครบ ๓ ครั้ง) จึงมีผู้ป่วย ๒๐๘ ราย (๑๒๓ รายใน arm A และ ๘๕ รายใน arm B) ที่ได้รับการสุ่มและได้รับการรักษาตามที่กำหนดไว้ในโครงร่างแผนการวิจัยจริงและนำมาวิเคราะห์แบบ per protocol (แผนภูมิที่ ๓.)

ผลการวิเคราะห์พบว่า แม้จะมีความแตกต่างของตัวเลขจำนวนและร้อยละของผู้ป่วย ผลการศึกษาในแง่ต่าง ๆ ได้แก่ อัตราการตอบสนอง อัตราการกลับเป็นซ้ำ อัตราการการอยู่รอดโดยปราศจากโรคดำเนินต่อและอัตราการรอดชีวิต แต่ผลการศึกษาเหล่านี้เป็นไปในทิศทางเดียวกันเช่นเดียวกับที่วิเคราะห์แบบ intention to treat รายละเอียดของผลการรักษาดังแสดงในตารางที่ ๕.

ผลการวิเคราะห์แยกตามระยะของโรค

ตารางที่ ๖. แสดงผลการวิเคราะห์แยกตามระยะของโรค พบว่า อัตราการตอบสนองของผู้ป่วยใน arm A สูงกว่าใน arm B ร้อยละ ๓.๑ ในระยะที่ II ซึ่งความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ หรือ ความแตกต่าง เท่ากับ ร้อยละ ๒๒.๙ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในแง่ของการกลับเป็นซ้ำ พบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำโดยรวมและการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ของผู้ป่วยใน arm A สูงกว่าใน arm B ที่อยู่ในระยะที่ II แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนในระยะที่ III-IV นั้น อัตราการกลับเป็นซ้ำโดยรวมใน arm A สูงกว่าใน arm B ในขณะที่การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ใน arm B สูงกว่าใน arm A แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน มีเพียงการกลับเป็นซ้ำแพร่กระจายที่พบใน arm A สูงกว่าใน arm B ทั้งระยะที่ II และระยะที่ III-IV แต่ความแตกต่างนี้มีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะใน ระยะที่ III-IV เท่านั้น

ในแง่ของการรอดชีวิตโดยรวม พบว่าผู้ป่วยใน arm A มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าใน arm B ทั้งในระยะที่ II และระยะที่ III-IV แต่ความแตกต่างนี้มีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในระยะที่ II เท่านั้น

ผลการวิเคราะห์แยกตามชนิดของพยาธิวิทยา

ตารางที่ ๗. แสดงผลการวิเคราะห์แยกตามชนิดของพยาธิวิทยา ผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการวิเคราะห์แยกตามระยะของโรคที่พบว่า อัตราการตอบสนอง อัตราการกลับเป็นซ้ำโดยรวมและอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยใน arm A สูงกว่าใน arm B ทั้งมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma และ adenocarcinoma/adenosquamous cell carcinoma รวมทั้งตำแหน่งของการกลับเป็นซ้ำ อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติแต่อย่างใด

ภาวะแทรกซ้อน

รายละเอียดของอาการข้างเคียงแบ่งตามระดับความรุนแรง (ระดับ ๑-๒ หรือ ระดับ ๓-๕) ที่พบในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มตามช่วงเวลาของการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดและช่วงการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม ซึ่งอาการข้างเคียงในช่วงของการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดนั้นพบในผู้ป่วย arm A ได้บ่อยกว่าที่พบในผู้ป่วย arm B (ตารางที่ ๘.) โดยอาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด ๒ ลำดับแรกในผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่ม คือ ภาวะซีด และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

๖.๖ บทวิจารณ์

เนื่องจากการรักษามาตรฐานสำหรับมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced cervical cancer) ด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (concurrent chemoradiation therapy: CCRT) ยังไม่ได้ผลดีเป็นที่น่าพอใจ ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยประมาณร้อยละ ๖๐-๖๕ เท่านั้น [๑๐] การค้นหาวิธีการรักษาอื่น ๆ เพื่อเพิ่มอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยจึงเป็นสิ่งสำคัญ ทางเลือกหนึ่ง คือ การให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมหลังการรักษามาตรฐาน ทั้งนี้ด้วยความหวังว่ายาเคมีบำบัดจะกำจัดมะเร็งที่หลงเหลืออยู่ไม่ว่าจะในอวัยวะหรือที่กระจายไปที่ต่าง ๆ

การศึกษานี้จึงสุ่มเปรียบเทียบผลของการรักษามะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ระหว่างการรักษามาตรฐานคือรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิด cisplatin เทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy) ชนิด paclitaxel/ carboplatin หลังจบการรักษามาตรฐาน โดยผู้วิจัยและคณะเลือกให้ paclitaxel และ carboplatin เป็นจำนวน ๓ รอบ เนื่องจากผลจากรายงานในอดีตและการทบทวนวรรณกรรม

แบบเป็นระบบที่พบว่า paclitaxel และ carboplatin นี้มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ paclitaxel และ cisplatin ที่มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับยาเคมีสูตรอื่น ๆ ที่ใช้ในมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามหรือกลับเป็นซ้ำ [๒๕-๒๘] นอกจากนี้ ยาสูตร paclitaxel และ carboplatin นี้ยังมีข้อดีของความสะดวกในการบริหารจัดการและราคาไม่แพง นอกจากนี้ การให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม ๓ รอบนี้มีความคุ้มค่าในแง่ของประสิทธิผลที่คาดว่าจะเพิ่มขึ้นเทียบกับภาระแก่ผู้ป่วย ครอบครัวหรือผู้รับผิดชอบในแง่ของระยะเวลาและค่าใช้จ่ายที่สูงขึ้นเช่นกัน

ผู้นิพนธ์และคณะได้สัมภาษณ์ผู้ป่วยเข้ามาในการศึกษาทำให้ทั้งกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมมีความสมดุลกันในแง่ของลักษณะต่าง ๆ ของผู้ป่วย ระยะและลักษณะของมะเร็งปากมดลูก รวมทั้งรายละเอียดการรักษามาตรฐาน เมื่อทำการวิเคราะห์แบบ interim analysis ตามที่ได้วางแผนไว้ว่าจะวิเคราะห์ข้อมูลเรื่องอัตราการรอดโดยปราศจากโรค ดำเนินต่อเมื่อผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด หรือ ๒๖๑ รายที่ได้รับการรักษาจนแล้วเสร็จ ผลการวิเคราะห์พบว่า ระยะเวลาที่ปราศจากโรคดำเนินต่อหรือกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยใน arm A มีระยะเวลาที่ปราศจากโรคดำเนินต่อหรือกลับเป็นซ้ำนานกว่าผู้ป่วยใน arm B เป็นระยะเวลา ๒.๔ เดือน โดยอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคดำเนินต่อที่ ๓ ปีใน arm A สูงกว่าใน arm B ประมาณร้อยละ ๓ ความเสี่ยงสัมพัทธ์ เท่ากับ ๑.๒๖ ซึ่งความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลของระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่มก็มีความสอดคล้องกับระยะเวลาที่ปราศจากโรคดำเนินต่อหรือกลับเป็นซ้ำ คือ ผู้ป่วยใน arm A มีระยะเวลาการรอดชีวิตนานกว่าผู้ป่วยใน arm B เป็นระยะเวลา ๒.๖ เดือน อัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ ๓ ปีใน arm A สูงกว่าใน arm B ประมาณร้อยละ ๑๐ ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของอัตราการเสียชีวิต เท่ากับ ๑.๔๒ ซึ่งความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

แม้การศึกษาในอดีตแบบไปข้างหน้าระยะที่ ๒ ล้วนพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตจากการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มสูงขึ้นกว่าการรักษามาตรฐานประมาณ ร้อยละ ๒๐-๓๕ [๑๑-๑๔] อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่สุ่มเปรียบเทียบผลของการรังสีรักษาทั้ง ๒ แบบยังมีความไม่สอดคล้องกัน การศึกษาแรกในประเทศไทย โดย Lorvidhaya และคณะไม่พบประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมเช่นเดียวกับการศึกษานี้ อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคหรืออัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ ๕ ปีของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมต่ำกว่าการรักษามาตรฐาน ร้อยละ ๕ (ร้อยละ ๖๐ เทียบกับร้อยละ ๖๕) และ ร้อยละ ๙ (ร้อยละ ๗๔ เทียบกับร้อยละ ๘๓) ตามลำดับ ซึ่งความแตกต่างเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เหตุผลข้อหนึ่งที่ทำให้การศึกษานี้ไม่พบประโยชน์ของยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม คือ ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมที่ใช้นั้นเป็นยาเคมีบำบัดชนิดรับประทาน ได้แก่ ๕-FU โดยไม่มีการบันทึกหรือรายงานข้อมูลการรับประทานยาของผู้ป่วยแต่อย่างใด ซึ่งความสม่ำเสมอของการรับประทานยาของผู้ป่วยนั้นย่อมมีผลต่อการรักษา [๑๘] ในทางตรงกันข้าม รายงานอื่นอีก ๒ ฉบับพบประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมที่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคดำเนินต่อและอัตราการรอดชีวิตที่ ๓ ปีของผู้ป่วยได้ถึงร้อยละ ๗-๑๑ [๑๖,๑๗] อย่างไรก็ตาม การศึกษาแบบนานาชาติมีความไม่สมดุลของยาเคมีบำบัดระหว่าง ๒ กลุ่มคือ กลุ่มศึกษาได้รับยาเคมีบำบัด ๒ ชนิด (cisplatin/ gemcitabine) ระหว่างการให้รังสีรักษาก่อนที่จะได้รับยาเคมีบำบัดชนิดเดียวกันต่อ ในขณะที่กลุ่มควบคุมได้เพียงยาเคมีบำบัดชนิดเดียว (cisplatin) ระหว่างการให้รังสีรักษา [๑๖] ในขณะที่อีกการศึกษาจากประเทศจีนโดย Tang และคณะให้ยาเคมีบำบัด (paclitaxel/ cisplatin) ก่อนการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดก่อนที่จะได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมชนิดเดียวอีก ในขณะที่กลุ่มควบคุมได้เพียงรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด [๑๗] จากข้อจำกัด

ดังกล่าว ทำให้ไม่สามารถสรุปได้ว่าประโยชน์ของอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้นนั้นเป็นจากการให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่ได้เปรียบกว่า (ยา ๒ ชนิด) [๑๖] การที่ได้ยาเคมีบำบัดก่อนการรักษามาตรฐาน [๑๗] หรือจากยาเคมีบำบัดที่ให้เพิ่มเติม

ในแง่ของอัตราการตอบสนอง แม้การศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะที่ ๒ (phase II) จะพบอัตราการตอบสนองจากการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดที่ร้อยละ ๖๗-๗๘ เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ ๘๐-๑๐๐ เมื่อให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม [๑๑-๑๔] การศึกษาของผู้นิพนธ์และคณะไม่พบความแตกต่างกันของอัตราการตอบสนองที่ ๔ เดือนหลังการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดสิ้นสุดลงซึ่งระยะเวลาดังกล่าวนี้เทียบได้กับประมาณ ๑ เดือนหลังได้รับยาเคมีบำบัดครั้งสุดท้ายในกลุ่มศึกษา เมื่อประเมินการตอบสนองที่ระยะเวลาต่าง ๆ กันหลังการรักษาด้วยรังสีรักษาสิ้นสุดมากกว่า ๑ เดือน แม้จะพบว่าอัตราการตอบสนองที่ ๑ เดือน ๒ เดือน ๓ เดือน และ ๔ เดือนเพิ่มขึ้นเป็นลำดับทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา อย่างไรก็ตาม สัดส่วนของอัตราการตอบสนองที่เพิ่มขึ้นสูงมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งอาจแสดงทางอ้อมถึงประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดที่ได้รับในแต่ละรอบจนครบ ๓ รอบ ผลจากการศึกษาระยะที่ ๓ (phase III) ที่ผ่านมาก็ยังคงมีความไม่สอดคล้องกัน โดยรายงานหนึ่งโดย Dueñas-González และคณะ ไม่พบความแตกต่างกันของอัตราการตอบสนองระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานและกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม คือ ร้อยละ ๕๓ และร้อยละ ๕๖ ตามลำดับ [๑๖] ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งโดย Tang และคณะพบอัตราการตอบสนองของผู้ป่วยหลังได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด เท่ากับ ร้อยละ ๗๕ ในกลุ่มควบคุม และร้อยละ ๘๖ ในกลุ่มศึกษาที่เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ ๘๖ หลังจากได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมอีก ๒ ครั้ง [๑๗] อย่างไรก็ตาม อาจไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนถึงประโยชน์ของยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมจากการศึกษานี้เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาได้รับยาเคมีบำบัดหนึ่งรอบก่อนที่จะได้รับการรักษามาตรฐานด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดและยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม ทำให้อัตราการตอบสนองในกลุ่มศึกษาสูงกว่ากลุ่มควบคุมเมื่อการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดสิ้นสุดลง

โดยทางทฤษฎีแล้ว การให้ยาเคมีบำบัดควรจะช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งการกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจายนอกอุ้งเชิงกราน อย่างไรก็ตาม ผลจากการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบนั้นไม่สอดคล้องกันในแง่ของอัตราและตำแหน่งของการเกิดเป็นซ้ำ การศึกษานับนี้ของผู้นิพนธ์และคณะไม่พบความแตกต่างกันระหว่างอัตราการกลับเป็นซ้ำโดยรวมและอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่อย่างไรก็ตามอัตราการกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจายนั้นต่ำกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้าทั้ง ๒ ฉบับของ Dueñas-González และคณะ ที่แม้จะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ในผู้ป่วยสองกลุ่ม คือ ร้อยละ ๑๑ และร้อยละ ๑๖ แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมมีการกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจายต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ ๘ เทียบกับร้อยละ ๑๖ [๑๖] อีกการศึกษาหนึ่งโดย Tang และคณะที่ศึกษาเฉพาะมะเร็งชนิด adenocarcinoma พบประโยชน์ชัดเจนของการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมในการลดการกลับเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งการกลับเป็นซ้ำแบบเฉพาะที่และแบบแพร่กระจาย คือ ร้อยละ ๒๓ เทียบกับร้อยละ ๑๔ และจากร้อยละ ๒๔ เทียบกับร้อยละ ๑๔ ตามลำดับ [๑๗] ในขณะที่การศึกษาของ Lorvidhaya และคณะ ไม่พบประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมในแง่ของอัตราการกลับเป็นซ้ำโดยรวม คือ ร้อยละ ๒๔ ในผู้ป่วยที่ได้รับเพียงการรักษามาตรฐาน และร้อยละ ๓๑ ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม อัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่หรือการแพร่กระจายก็ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มคือร้อยละ ๑๔ เทียบกับร้อยละ ๑๘ และร้อยละ ๑๘ เทียบกับร้อยละ ๒๐ ตามลำดับ [๑๘]

แม้คณะผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยในรูปแบบต่าง ๆ เนื่องจากมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่ได้รับการรักษาตามแผนที่วางไว้ ผลจากการวิเคราะห์ที่ไม่พบความแตกต่างของผลการรักษาในแง่ของอัตราการตอบสนอง อัตราการรอดชีวิตโดยโรคไม่ดำเนินต่อ และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมระหว่างผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่มที่ได้รับ เพียงรังสีรักษา ร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมไม่ว่าจะเป็นการวิเคราะห์ในรูปแบบ intention to treat หรือแบบ per protocol เป็นสิ่งที่บ่งชี้ว่าการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม ๓ รอบหลังการรักษามาตรฐานด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดไม่มีประโยชน์แต่อย่างใด

มีเหตุผลบางประการที่อาจทำให้การศึกษาของผู้นิพนธ์และคณะไม่อาจแสดงให้เห็นประโยชน์ของยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ ประการที่หนึ่ง ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมนั้นไม่มีประโยชน์แก่ผู้ป่วยทุกรายในกลุ่มนี้ (ระยะที่ II-IVA) ดังที่พบในรายงานของ Dueñas-González และคณะที่พบประโยชน์ของยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมในมะเร็งระยะที่ III-IV สูงมากกว่าที่พบในระยะที่ II ซึ่งความเสี่ยงไม่สูงมากและการรักษาด้วยรังสีรักษา และยาเคมีบำบัดน่าจะเพียงพอแล้ว [๑๖] หรือในมะเร็งที่มีพยาธิวิทยาบางชนิดเท่านั้น เช่น adenocarcinoma ดังที่พบในรายงานของ Tang และคณะที่พบประโยชน์ชัดเจนของยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว [๑๗] เนื่องจากมะเร็งปากมดลูกส่วนใหญ่มีโรคมะเร็งในระยะที่ II และเป็นมะเร็งชนิด squamous cell ทำให้ไม่พบประโยชน์ของยาเคมีบำบัดได้ชัดเจน เมื่อผู้นิพนธ์และคณะทำการวิเคราะห์แบบกลุ่มย่อยของระยะของโรค (ระยะที่ II และระยะที่ III-IV) และชนิดของมะเร็ง (squamous cell carcinoma และ adenocarcinoma/ adenosquamous carcinoma) ก็ไม่พบความแตกต่าง คือ ไม่พบประโยชน์ของยาเคมีบำบัดเช่นกัน

สาเหตุความเป็นไปได้ประการที่ ๒ ที่ผลการศึกษาไม่พบประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมอีก ๓ ครั้ง คือ ประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดชนิด paclitaxel carboplatin ในมะเร็งปากมดลูกซึ่งอาจแตกต่างจากมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวที่มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบหลายฉบับที่ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพของยา paclitaxel และ carboplatin กับ paclitaxel และ cisplatin ในขณะที่หลักฐานส่วนใหญ่ของยา paclitaxel และ carboplatin ในมะเร็งปากมดลูกนั้นมาจากการศึกษาแบบย้อนหลังหรือการทบทวนวรรณกรรมแบบเป็นระบบซึ่งข้อมูลส่วนใหญ่มาจากการศึกษาแบบย้อนหลังหรือการศึกษาไปข้างหน้าแบบ phase II รายงานแบบสุ่มเปรียบเทียบเพียงฉบับเดียวในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่แพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำที่พบว่า ยาเคมีบำบัดทั้ง ๒ ชนิดมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน ยกเว้นในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาชนิด cisplatin มาก่อนและได้รับยา paclitaxel และ carboplatin จะมีอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ paclitaxel และ cisplatin [๓๐] เช่นเดียวกับรายงานในมะเร็งปอดที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิด paclitaxel และ carboplatin มีอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel และ cisplatin [๓๑] เหตุผลประการสุดท้ายที่อาจทำให้ไม่พบประโยชน์ของยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม คือ จำนวนครั้งของยาเคมีบำบัดเพียง ๓ ครั้งอาจไม่เพียงพอ ดังเช่นการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวที่มักจะได้รับ ๖-๘ ครั้งเพื่อทำให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดโดยเฉพาะอย่างยิ่งในมะเร็งระยะลุกลาม (ระยะ III-IV) [๓๒,๓๓]

ข้อดีของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาแบบสหสถาบันในประเทศไทย โดยมีการประชุมเพื่อวางแผนการดำเนินงานระหว่างคณะผู้ร่วมวิจัย กำหนดรายละเอียดวิธีการรักษาในช่วงการให้รังสีรักษาและการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมเพื่อให้มีแนวทางเดียวกัน มีคณะกรรมการซึ่งดูแลความปลอดภัยของผู้ป่วยและหน่วยจัดการข้อมูลส่วนกลาง ซึ่งดูแลการสุ่มลงทะเบียนผู้ป่วยและตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล

ข้อจำกัดและปัญหาที่พบในการศึกษานี้ คือ มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไม่ครบโดยพบทั้งในช่วงการรักษา มาตรฐานของการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตาม อัตราของการรักษามาตรฐานที่ไม่ครบนี้ไม่แตกต่างกัน ระหว่างผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่ม นอกจากนั้นผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาที่ควรจะได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมยังมีส่วนหนึ่งไม่ได้รับยาเคมีบำบัดเลยและอีกบางส่วนที่ได้รับยาไม่ครบถ้วนทั้ง ๓ ครั้งตามที่กำหนดไว้ ทั้งนี้เหตุผลส่วนใหญ่ของการได้รับการรักษาไม่ครบถ้วนไม่ได้เกิดจากอาการข้างเคียง แต่เนื่องจากผู้ป่วยขอถอนตัวออกจากการศึกษาโดยบางส่วนเปลี่ยนไปรับประทานสมุนไพรพื้นบ้าน หรือไม่มารับการรักษาต่อเนื่องจากอาการผิดปกติที่ดีขึ้นหรือหายไป ประกอบกับความยุ่งยากในการเดินทางมารับการรักษาที่ผิดไปจากภารกิจประจำวันทำให้ไม่ต้องการรักษาต่อ รายงานฉบับหนึ่งในต่างประเทศจากโรงพยาบาลในเขตเมือง ที่รายงานว่าร้อยละ ๒๐ ของผู้ป่วยได้รับการรักษามะเร็งชนิดต่าง ๆ ด้วยรังสีรักษาไม่ครบถ้วน [๒๔] ปัจจัยที่เป็นตัวทำนายของการรักษาไม่ครบ เช่น มีเศรษฐฐานะไม่ดี มีมะเร็งปากมดลูกหรือมดลูก การรักษาที่ใช้เวลานาน เป็นต้น สำหรับการศึกษาแบบไปข้างหน้าแบบสุ่มเปรียบเทียบ ๓ ฉบับเกี่ยวกับการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมหลังการรักษามาตรฐานที่ได้กล่าวถึงในเบื้องต้นนั้น [๑๖-๑๘] มีเพียงรายงานของ Tang และคณะในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน ๘๘๐ ราย (๔๔๐ ได้รับการรักษามาตรฐานด้วยการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดและอีก ๔๔๐ ราย ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม) ได้รับการรักษาครบถ้วนทุกราย [๑๓] ในขณะที่รายงานโดย Lorvidhaya และคณะในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ๒๓๐ ราย ที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม และ ๒๓๓ รายที่ได้รับยา พบว่า ร้อยละ ๕ และร้อยละ ๘ ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มได้รับการรักษาไม่ครบ ตามลำดับ [๑๘] อย่างไรก็ตาม รายงานไม่ได้ระบุช่วงเวลาของการรักษาที่ไม่ครบว่าเป็นช่วงของการรักษามาตรฐานหรือช่วงของยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม อีกรายงานหนึ่งโดย Dueñas-González และคณะที่รายงานช่วงเวลา que ผู้ป่วยหยุดการรักษา โดยพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาที่ได้รับการสุ่มว่าจะได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมมีอัตราการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานไม่ครบสูงกว่า กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ ๕ เทียบกับ ร้อยละ ๐.๔ [๑๖] ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากอาการข้างเคียงจากการรักษา ทั้งนี้อาจเกิดจากยาเคมีบำบัดที่ให้ร่วมกับรังสีรักษาในกลุ่มศึกษาในช่วงของการรักษามาตรฐานนี้เป็นยา ๒ ชนิดร่วมกัน คือ cisplatin และ gemcitabine ในขณะที่กลุ่มควบคุมได้เพียง cisplatin เท่านั้น นอกจากนั้น อาการข้างเคียงจากการรักษาก็ยังคงเป็นเหตุผลส่วนใหญ่ที่ทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาไม่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (ร้อยละ ๑๔) และหรือได้รับยาไม่ครบ ๒ ครั้งตามที่วางแผนไว้ (ร้อยละ ๑๐) [๑๖]

กล่าวโดยสรุป การศึกษาของผู้นิพนธ์และคณะไม่พบประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดด้วยอีก ๓ รอบ หลังการรักษามาตรฐานด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ จึงนับว่าการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมไม่ใช่การรักษามาตรฐานในปัจจุบัน การศึกษาอื่น ๆ ในอนาคตอาจพิจารณาจำกัดผู้ป่วยอยู่ในที่เป็นมีความเสี่ยงอย่างชัดเจนต่อการกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจาย ได้แก่ ผู้ป่วยในระยะที่ III-IV ที่มีการกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจายสูงกว่ากลุ่มอื่น หรือการใช้ยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ๆ หรือการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

๖.๗ สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม

๑. ปัญหาที่พบจากการดำเนินงานวิจัยและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

๑) อัตราการลงทะเบียนรับผู้ป่วยอาสาสมัครล่าช้ากว่าที่คาดการณ์ไว้ จากการประชุมระหว่างนักวิจัยจากสถาบันต่าง ๆ ที่เข้าร่วมเพื่อศึกษาความเป็นไปได้ก่อนเริ่มโครงการวิจัย (feasibility meeting) เนื่องจากเหตุผลหลายประการ ได้แก่

- แพทย์และพยาบาลผู้ช่วยไม่สามารถหรือไม่มีเวลาอธิบายเพื่อแก้ไขความเชื่อของผู้ป่วยในการใช้ยาสมุนไพรในการรักษาโรคมะเร็ง หรือชี้ให้เห็นประโยชน์ของการรักษาเพิ่มเติมที่อาจเป็นไปได้ ทำให้มีการถอนตัวออกจากโครงการก่อนการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมหรือแม้แต่การรักษามาตรฐานด้วยรังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด

ข้อเสนอแนะ คือ หน่วยงานที่ให้ทุนระดับชาติมีการสนับสนุนประชาสัมพันธ์อย่างเหมาะสมหลังจากโครงการได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรม เนื่องจากการประชาสัมพันธ์โดยองค์กรภาครัฐจะมีความน่าเชื่อถือจากหน่วยงานต่าง ๆ และประชาชนมากกว่าการดำเนินการโดยนักวิจัยเอง

- ค่าใช้จ่ายในการมารับการรักษาเพิ่มเติมด้วยยาเคมีบำบัดอีก ๓ ครั้ง แม้จะได้รับทุนสนับสนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) สำหรับค่ายาเคมีบำบัด แต่ไม่เพียงพอสำหรับค่าใช้จ่ายในการเดินทางมาหรือนอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วยเพื่อให้ยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรงพยาบาลที่ไม่มีการให้ยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยนอก

ข้อเสนอแนะ คือ

- หน่วยงานที่ให้ทุนระดับชาติมีเจ้าหน้าที่การคลังเพื่อช่วยให้คำแนะนำ ตรวจสอบหลักเกณฑ์และระเบียบต่าง ๆ ในการเบิกจ่ายในหมวดต่าง ๆ ในการขอทุน เพื่อประเมินความเป็นไปได้ของการดำเนินการในโรงพยาบาลที่จะเข้าร่วมโครงการ
- หน่วยงานที่ให้ทุนระดับชาติมีการประสานงานไปยังหน่วยงานภาครัฐอื่น ๆ ขอความอนุเคราะห์ในการลดหย่อนอัตราค่าบริการและการตรวจทางห้องปฏิบัติการในราคาทุนสำหรับโครงการวิจัยที่ได้รับทุน

๒) การบริหารจัดการข้อมูล

- การหาผู้ช่วยนักวิจัยที่มีความสามารถในแต่ละโครงการเป็นไปได้ยาก โรงพยาบาลที่เข้าร่วมในการศึกษาจึงมักเป็นพยาบาลที่ปฏิบัติงานในหน่วยงานที่ไม่มีหรือมีประสบการณ์ในการทำวิจัยไม่มากนัก นอกจากนั้นยังจึงมีภาระงานประจำ ซึ่งแม้การร่วมดูแลผู้ป่วยจะเป็นส่วนหนึ่งของงาน แต่การจัดการข้อมูลเป็นภาระงานเพิ่มซึ่งแม้จะมีค่าตอบแทนเพิ่มแต่ยังไม่สามารถบริหารจัดการช่วยในโครงการได้เต็มที่

ข้อเสนอแนะ คือ หน่วยงานที่ให้ทุนระดับชาติมีคลังผู้ช่วยนักวิจัยที่มีความรู้และความสามารถ หรือเป็นแกนกลางในการเตรียมและจัดหาผู้ช่วยนักวิจัยเพื่อช่วยในโครงการวิจัยที่ได้รับทุน

- การลงบันทึกข้อมูลเป็นแบบกรอกลงแบบฟอร์มกระดาษในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (Case Record Form, CRFs) และส่งไปยังหน่วยจัดการข้อมูล (data management unit) ทำให้การทบทวนเพื่อยืนยันความถูกต้องของข้อมูลทำให้มีความล่าช้าในการตรวจสอบและยืนยัน
ข้อเสนอแนะ คือ มีเจ้าหน้าที่ที่มีประสบการณ์ในการเตรียมและฝึกสอนการใช้ระบบ electronic CRF ให้แก่โครงการวิจัยที่ได้รับทุน

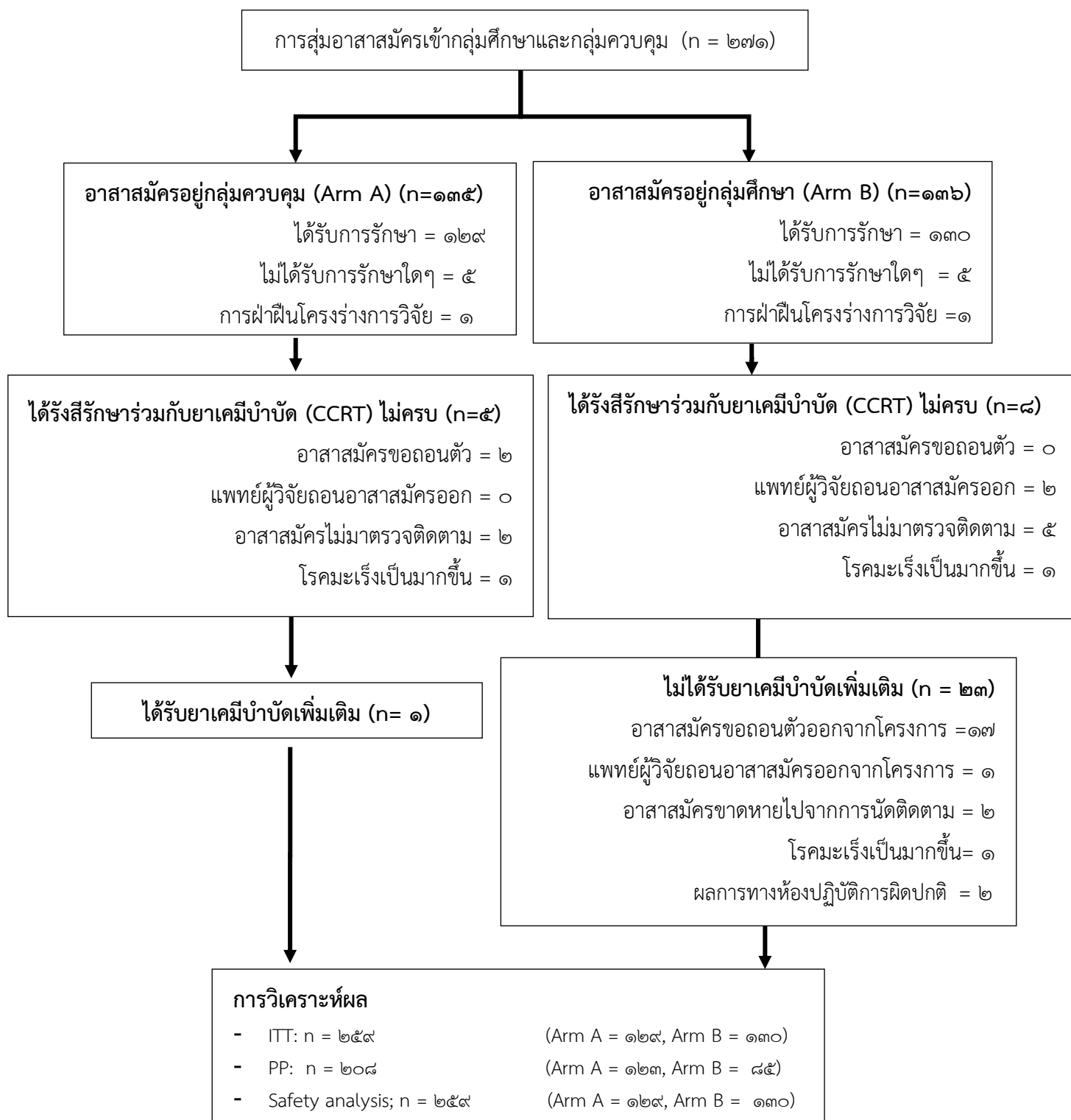
๒. หัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม

- ๑) การให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมชนิด paclitaxel และ carboplatin เพิ่มขึ้น ๖ ครั้งหลังการรักษามาตรฐานด้วยการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด หรือเปลี่ยนเป็นยาเคมีบำบัดชนิดอื่น
- ๒) การใช้ยาชนิดมุ่งเป้า (targeted therapy) เช่น bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาเพิ่มเติมหลังการรักษามาตรฐานด้วยการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

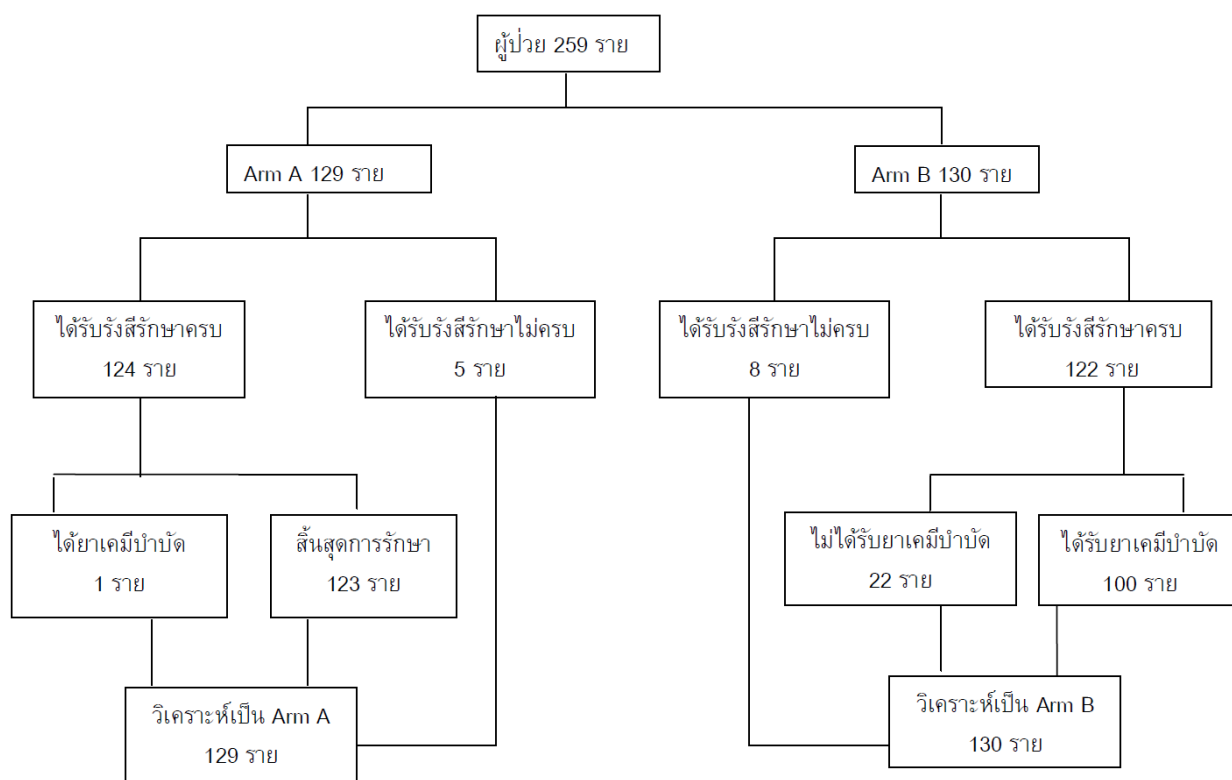
๗. เอกสารอ้างอิง/ บรรณานุกรม

๑. Khuhaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P. Cancer in Thailand Vol. IV, ๑๙๙๘-๒๐๐๐. Ministry of Public Health and Ministry of Education, Bangkok, ๒๐๐๗, p. ๕๖-๘.
๒. WHO/ICO information centre on HPV and cervical cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related cancers in Thailand. Summary Report ๒๐๑๐. Available at www.who.int/hpvcentre. Retrieved July ๒, ๒๐๑๑
๓. Moore MA, Attasara P, Khuhaprema T, Le TN, Nguyen TH, Raingsey PP, et al. Cancer epidemiology in mainland South-East Asia - past, present and future. Asian Pac J Cancer Prev ๒๐๑๐;๑๑:๖๗-๘๐.
๔. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med ๑๙๙๙; ๓๔๐(๑๕): ๑๑๔๔-๕๓.
๕. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol ๑๙๙๙;๑๗(๕):๑๓๓๙-๔๘.
๖. Eifel PJ, Winter K, Morris M. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of Radiation Therapy Oncology Group trial (RTOG) ๙๐-๐๑. J Clin Oncol ๒๐๐๔; ๒๒(๕):๘๓๒-๘๐.
๗. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL III, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med ๑๙๙๙;๓๔๐(๑๕):๑๑๕๔-๖๑.
๘. Peters WAI, Liu PY, Barrett R, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Cisplatin, ๕-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high-risk, early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: report of a phase III Intergroup study. Gynecol Oncol ๑๙๙๙;๗๒(๓):๔๔๓.
๙. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffery J, Johnston D, Lukka H, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. J Clin Oncol ๒๐๐๒; ๒๐(๔): ๙๖๖-๗๒.
๑๐. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration: Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from ๑๘ randomized trials. Journal of Clinical Oncology ๒๐๐๘;๒๖:๕๘๐๒-๑๒.
๑๑. Vrdoljak E, Omrcen T, Novakovic ZS, Jelavić TB, Prskalo T, Hrepić D, et al. Concomitant chemobrachyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy for women with locally advanced carcinoma of the uterine cervix: Final results of a prospective phase II-study. Gynecol Oncol ๒๐๐๖;๑๐๓:๔๙๔-๙.
๑๒. Choi CH, Lee JW, Kim TJ, Kim WY, Nam HR, Kim BG, et al. Phase II study of consolidation chemotherapy after concurrent chemoradiation in cervical cancer: preliminary results. Int J Radiat Oncol Biol Phys ๒๐๐๗;๖๘: ๘๑๗-๘๒๒.

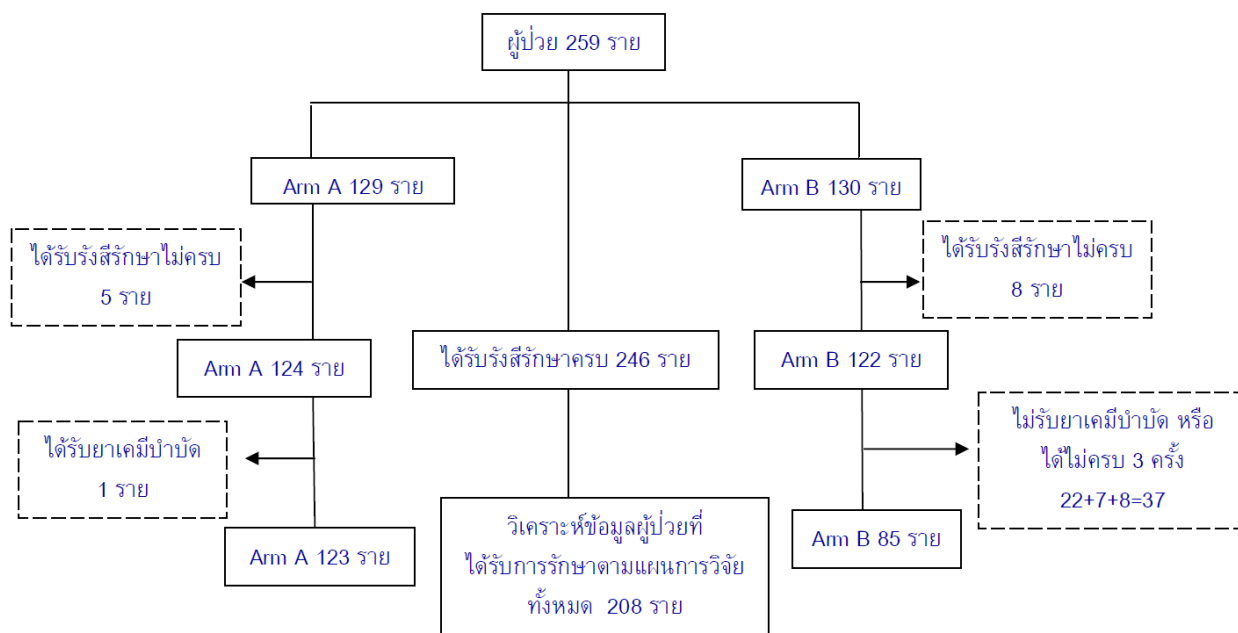
13. Zhang MQ, Liu SP, Wang XE. Concurrent chemoradiotherapy with paclitaxel and nedaplatin followed by consolidation chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix: preliminary results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;74:29-34.
14. Choi CH, Lee YY, Kim MK, Kim TJ, Lee JW, Nam HR, et al. A matched-case comparison to explore the role of consolidation chemotherapy after concurrent chemoradiation in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:123-28.
15. Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, Cheng DK, Ng TY, Choy DT. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1055-60.
16. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2009;27:1674-82.
17. Tang J, Tang Y, Yang Jun, Huang S. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in advanced cervical adenocarcinoma. *Gynecologic Oncology* 2002;86:123-28.
18. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanarat Y, Tangkaratt S, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:123-28.
19. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2008;26:123-32.
20. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, Giuntoli RL, Armstrong DK, Rocconi RP, Spanuth WA, Gold MA. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009;113:123-32.
21. Chaikledkaew U, Teerawattananon Y, Suksomboon N, editors. : Health Intervention and Technology Assessment Program. Nonthaburi: Graphico-system; p. 2006, 2008
22. EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 2000;51:123-32.
23. Tongsir S and Cairns J. Estimating population-based values for EQ-5D health states in Thailand. *Value Health* 2004;7:123-32.
24. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;68:123-32.
25. Tinker AV, Bhagat K, Swenerton KD, Hoskins PJ. Carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent cervical carcinoma: the British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol Oncol* 2005;97:123-32.



แผนภูมิที่ ๑ แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินคัดกรองเบื้องต้น ได้ลงทะเบียนเข้ามาในการศึกษาและได้รับการสุ่มวิธีการรักษา Arm A ได้รับการรักษาตามมาตรฐานด้วยการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (CCRT) ส่วน Arm B ได้รับการรักษา CCRT เช่นเดียวกับ arm A และจะได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (ACT) เป็น paclitaxel ร่วมกับ carboplatin ทุก ๔ สัปดาห์ เป็นจำนวน ๓ ครั้ง



แผนภูมิที่ ๒ การวิเคราะห์แบบ intention to treat ที่ประเมินข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมด ๒๕๙ รายที่ลงทะเบียนและได้รับการรักษา (Arm A ๑๒๙ ราย และ Arm B ๑๓๐ ราย)



แผนภูมิที่ ๓ การวิเคราะห์แบบ per protocol ที่ประเมินข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มและได้รับการรักษาตามที่กำหนดไว้ในโครงร่างแผนการวิจัยจริงทั้งหมด ๒๐๘ ราย (Arm A ๑๒๓ ราย และ Arm B ๘๕ ราย)

ตารางที่ ๑ ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยและลักษณะโรค

ลักษณะพื้นฐาน	Arm A (จำนวน ๑๒๙ ราย)		Arm B (จำนวน ๑๓๐ ราย)		p-value
	จำนวน	(%)	จำนวน	(%)	
อายุ (ปี), ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	๕๐ (๒๖- ๖๘)		๔๙ (๒๓- ๖๘)		๐.๔๘๔
ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (performance status)					๐.๓๐๒
๐	๑๑๕	(๘๙.๑)	๑๒๒	(๙๓.๘)	
๑	๑๓	(๑๐.๑)	๘	(๖.๒)	
๒	๑	(๐.๘)	-	-	
ระยะของโรคมะเร็งปากมดลูก (FIGO Stage)					๐.๑๐๐
IIB	๘๐	(๖๒.๐)	๘๕	(๖๕.๔)	
IIIA	๔	(๓.๑)	๑	(๐.๘)	
IIIB	๔๕	(๓๔.๙)	๔๐	(๓๐.๘)	
IVA	-	-	๔	(๓.๑)	
จุลพยาธิวิทยา (Histopathology)					๐.๘๙๐
Squamous cell carcinoma	๙๘	(๗๖.๐)	๑๐๐	(๗๖.๙)	
Adenocarcinoma	๒๘	(๒๑.๕)	๒๖	(๒๐.๐)	
Adenosquamous carcinoma	๓	(๒.๓)	๔	(๓.๑)	
ขนาดก้อนมะเร็ง (ซม.), ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	๕ (๒- ๑๐)		๕ (๒- ๑๐)		๐.๑๖๐
ฮีโมโกลบิน (กรัม/ดล.), ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	๑๑.๙ (๖.๘- ๑๔.๕)		๑๑.๗ (๔.๐- ๑๔.๗)		๐.๑๙๔

ตารางที่ ๒ ข้อมูลการรักษาด้วยรังสีรักษา จำนวนครั้งของยาเคมีบำบัดชนิด cisplatin ที่ได้รับร่วมกับรังสีรักษา ระยะเวลาและระดับความเข้มข้นของเลือดระหว่างการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด จำนวนผู้ป่วยและจำนวนครั้งที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม

ข้อมูลการรักษา	Arm A (จำนวน ๑๒๙ ราย)	Arm B (จำนวน ๑๓๐ ราย)	p-value
การรักษาตามมาตรฐานด้วยการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด			
การฉายรังสี			
การฉายรังสีรักษาไปที่อุ้งเชิงกราน (external beam pelvic radiation therapy: EBPR)			
ปริมาณรังสี (เกรย์), ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	๕๔ (๒๐- ๖๐)	๕๔ (๑๘- ๖๒)	๐.๘๓๐
การใส่แร่ (intracavitary radiation therapy: ICRT)			
ปริมาณรังสีที่ point A (เกรย์), ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	๓๙.๗ (๐- ๕๔.๗)	๓๙.๖ (๐- ๕๔.๗)	๐.๑๐๑
จำนวนครั้งของยาเคมีบำบัด cisplatin, ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	๕ (๑- ๖)	๕ (๑- ๖)	
ระยะเวลาของการให้รังสีรักษา (วัน), ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	๕๖ (๑๐-๑๐๒)	๕๖ (๙-๑๑๐)	๐.๑๘๐
ระดับความเข้มข้นของเลือด (hemoglobin) ระหว่างการให้รังสีรักษา (กรัม/เดซิลิตร), ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	๑๑.๔ (๘.๙- ๑๓.๙)	๑๑.๖ (๑๐.๐- ๑๔.๙)	๐.๑๙๔
การรับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม			
ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม	๑๒๘ (๙๙.๒)	๓๐ (๒๓.๑)	
(ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาไม่ครบ)	(๕)	(๘)	
๑ ครั้ง	-	๗ (๕.๔)	
๒ ครั้ง	-	๘ (๖.๒)	
๓ ครั้ง	๑ (๐.๗๘)	๘๕ (๖๕.๔)	

ตารางที่ ๓ เหตุผลที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาไม่ครบ (จำนวน ๕๑ ราย)

เหตุผลที่ได้รับการรักษาไม่ครบ	Arm A	Arm B
	จำนวน= ๑๒๙ ราย	จำนวน= ๑๓๐ ราย
	(ร้อยละ)	(ร้อยละ)
ได้รับรังสีรักษาไม่ครบถ้วน (จำนวน=๑๓ ราย)		
โรคมะเร็งดำเนินต่อมากขึ้น	๑ (๐.๘)	๑ (๐.๘)
อาสาสมัครไม่มาตรวจติดตามหรือขอถอนตัวออกจากโครงการ	๓ (๒.๓)	๔ (๓.๑)
การฝ่าฝืนโครงร่างการวิจัย (ทานยาสมุนไพร)	๑ (๐.๘)	๑ (๐.๘)
ผลการทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ	-	๒ (๑.๕)
ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (จำนวน=๒๓ ราย)		
อาสาสมัครไม่มาตรวจติดตามหลังการให้รังสีรักษาสิ้นสุด	-	๒ (๑.๕)
ปฏิเสธรับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม	-	๑๗ (๑๓.๐)
การรักษาที่ไม่เป็นไปตามโครงร่างการวิจัย (ผ่าตัดมดลูกออก)	-	๑ (๐.๘)
อาการข้างเคียงจากระบบโลหิตวิทยา	-	๒ (๑.๕)
โรคมะเร็งดำเนินต่อมากขึ้น	-	๑ (๐.๘)
ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมไม่ครบ (จำนวน=๑๕ ราย)		
อาการข้างเคียงจากระบบโลหิตวิทยา	-	๘ (๖.๑)
อาการข้างเคียงจากชาปลายมือ-เท้า	-	๓ (๒.๓)
โรคมะเร็งดำเนินต่อมากขึ้น	-	๔ (๓.๑)
รวมทั้งหมด	๕ (๓.๙)	๔๖ (๓๕.๑)

ตารางที่ ๔ อัตราการหายไปของโรค อัตราการการคงอยู่และการดำเนินของโรคที่มากขึ้นในช่วงเวลาต่าง ๆ โดยการวิเคราะห์แบบ intention to treat และแบบ per protocol

การประเมินของโรคตามช่วงเวลา ต่างๆ หลังจากการรักษาด้วยรังสี รักษาสิ้นสุด	Intention to treat, จำนวน = ๒๕๙ ราย			Per protocol, จำนวน = ๒๐๘ ราย		
	Arm A	Arm B	P-value	Arm A	Arm B	P-value
	จำนวน=๑๒๙ (ร้อยละ)	จำนวน=๑๓๐ (ร้อยละ)		จำนวน=๑๒๓ (ร้อยละ)	จำนวน=๘๕ (ร้อยละ)	
การประเมินที่ ๑ เดือน						
การหายไปของมะเร็ง	๗๖ (๕๘.๙)	๕๔ (๔๑.๙)	๐.๐๒๓	๗๖ (๖๑.๘)	๓๓ (๓๘.๘)	<๐.๐๐๑
การคงอยู่ของมะเร็ง	๕๑ (๓๙.๕)	๗๖ (๕๕.๘)		๔๗ (๓๘.๒)	๕๒ (๖๑.๒)	
การดำเนินต่อของมะเร็ง	๒ (๐.๗)	๓ (๒.๓)		-	-	
การประเมินที่ ๒ เดือน						
การหายไปของมะเร็ง	๙๒ (๗๔.๘)	๗๐ (๕๘.๘)	๐.๐๐๗	๙๒ (๗๕.๔)	๔๕ (๕๒.๙)	๐.๐๐๑
การคงอยู่ของมะเร็ง	๒๙ (๒๓.๖)	๔๙ (๔๑.๒)		๒๘ (๒๓.๐)	๔๐ (๔๗.๑)	
การดำเนินต่อของมะเร็ง	๒ (๑.๖)	-		๒ (๑.๖)	-	
การประเมินที่ ๓ เดือน						
การหายไปของมะเร็ง	๑๐๖ (๘๗.๖)	๘๐ (๖๘.๔)	๐.๐๐๑	๑๐๖ (๘๘.๓)	๕๔ (๖๕.๑)	๐.๐๐๑
การคงอยู่ของมะเร็ง	๑๒ (๙.๙)	๓๒ (๒๗.๔)		๑๑ (๙.๒)	๒๙ (๓๓.๓)	
การดำเนินต่อของมะเร็ง	๓ (๒.๕)	๕ (๔.๓)		๓ (๒.๕)	๔ (๔.๖)	
การประเมินที่ ๔ เดือน						
การหายไปของมะเร็ง	๑๑๑ (๘๔.๑)	๑๐๐ (๘๗.๐)	๐.๑๕๔	๑๑๑ (๘๔.๙)	๗๒ (๘๕.๗)	๐.๐๗๑
การคงอยู่ของมะเร็ง	๖ (๕.๑)	๑๔ (๑๒.๒)		๕ (๔.๓)	๑๑ (๑๓.๑)	
การดำเนินต่อของมะเร็ง	๑ (๐.๘)	๑ (๐.๙)		๑ (๐.๘)	๑ (๑.๒)	

หมายเหตุ: จำนวนของผู้ป่วยในการประเมินอัตราการตอบสนองแต่ละช่วงแตกต่างกันขึ้นอยู่กับ การดำเนินต่อของโรคของการประเมินก่อนหน้า

ตารางที่ ๕ อัตราการตอบสนอง การกลับเป็นซ้ำ ตำแหน่งที่กลับเป็นซ้ำและการมีชีวิต

ผลของการรักษา	ITT (จำนวน = ๒๕๙ ราย)			PP (จำนวน = ๒๐๘ ราย)		
	Arm A	Arm B	P-value	Arm A	Arm B	P-value
	จำนวน=๑๒๙	จำนวน=๑๓๐		จำนวน=๑๒๓	จำนวน=๘๕	
	(ร้อยละ)	(ร้อยละ)		(ร้อยละ)	(ร้อยละ)	
การตอบสนอง						
การตอบสนองโดยสมบูรณ์	๑๑๒ (๘๖.๘)	๑๐๐ (๗๖.๙)	๐.๑๑๔	๑๑๒ (๙๑.๑)	๗๒ (๘๔.๗)	๐.๐๗๔
ไม่ตอบสนอง	๑๗ (๑๓.๒)	๓๐ (๒๓.๑)		๑๑ (๘.๙)	๑๓ (๑๕.๓)	
การคงอยู่ของมะเร็ง	๑๐ (๗.๘)	๒๑ (๑๖.๒)	๐.๐๓๗	๕ (๔.๐)	๑๓ (๑๕.๓)	๐.๐๒๓
การดำเนินต่อของมะเร็ง	๗ (๕.๔)	๙ (๖.๙)	๐.๖๑๗	๖ (๔.๙)	๒ (๒.๔)	๐.๕๕๒
การกลับเป็นซ้ำ	๒๐ (๑๕.๕)	๑๔ (๑๐.๘)	๐.๑๒๓	๒๐ (๑๖.๓)	๑๑ (๑๒.๙)	๐.๕๑๙
เฉพาะที่	๔ (๓.๑)	๔ (๓.๑)	๐.๘๗๑	๔ (๓.๓)	๔ (๔.๗)	๐.๕๑๑
แพร่กระจาย	๑๓ (๑๐.๑)	๗ (๕.๔)	๐.๐๒๙	๑๓ (๑๐.๖)	๔ (๔.๗)	๐.๑๑๗
ทั้งเฉพาะที่และแพร่กระจาย	๓ (๒.๓)	๓ (๒.๓)	๐.๙๑๐	๓ (๒.๔)	๓ (๓.๕)	๐.๖๔๖
สถานะการมีชีวิต						
ยังคงมีชีวิต	๑๐๘ (๘๓.๗)	๑๐๑ (๗๗.๗)	๐.๒๕๔	๑๐๖ (๘๖.๒)	๖๘ (๘๐)	๐.๒๓๖
เสียชีวิตจากโรคมะเร็งปากมดลูก	๒๑ (๑๖.๓)	๒๙ (๒๒.๓)		๑๗ (๑๓.๘)	๑๗ (๒๐)	

ตารางที่ ๖. ผลการรักษาแบ่งตามแบ่งตามระยะโรค

ผลของการรักษา	ระยะที่ II			ระยะที่ III-IV		
	Arm A	Arm B	P-value	Arm A	Arm B	P-value
	n=๘๒ (%)	n=๘๕ (%)		n=๔๗ (%)	n=๔๕ (%)	
การตอบสนอง						
การตอบสนองโดยสมบูรณ์	๗๒ (๘๗.๘)	๗๒ (๘๔.๗)	๐.๖๖๓	๔๐ (๘๕.๑)	๒๘ (๖๒.๒)	๐.๐๐๔
ไม่ตอบสนอง	๑๐ (๑๒.๒)	๑๓ (๑๕.๓)		๗ (๑๔.๙)	๑๗ (๓๗.๘)	
การคงอยู่ของมะเร็ง	๖ (๗.๓)	๙ (๑๐.๖)	๐.๘๐๗	๔ (๘.๕)	๑๒ (๒๖.๗)	๐.๐๑๘
การดำเนินต่อของมะเร็ง	๔ (๔.๙)	๔ (๔.๗)	๐.๗๑๗	๓ (๖.๔)	๕ (๑๑.๑)	๐.๑๗๑
การกลับเป็นซ้ำ	๑๑ (๑๓.๔)	๘ (๙.๔)	๐.๓๘๗	๙ (๑๙.๑)	๖ (๑๓.๓)	๐.๔๔๓
เฉพาะที่	๓ (๓.๗)	๑ (๑.๒)	๐.๓๖๙	๑ (๒.๑)	๓ (๖.๗)	๐.๑๒๔
แพร่กระจาย	๗ (๘.๕)	๖ (๗.๐)	๐.๘๘๘	๖ (๑๒.๘)	๑ (๒.๒)	๐.๐๓๑
ทั้งเฉพาะที่และแพร่กระจาย	๑ (๒.๒)	๑ (๑.๒)	๐.๔๑๓	๒ (๔.๒)	๒ (๔.๔)	๐.๓๔๗
สถานะการมีชีวิต						
ยังคงมีชีวิต	๗๓ (๘๙.๐)	๗๐ (๘๒.๔)	๐.๐๓๑	๓๕ (๗๔.๕)	๓๑ (๖๘.๙)	๐.๐๗๙
เสียชีวิตจากโรคมะเร็งปากมดลูก	๙ (๑๑)	๑๕ (๑๗.๖)		๑๒ (๒๕.๕)	๑๔ (๓๑.๑)	

ตารางที่ ๗. ผลการรักษาแบ่งตามชนิดของพยาธิวิทยา

การตอบสนอง	Squamous cell carcinoma			Adenocarcinoma/ adenosquamous carcinoma		
	Arm A	Arm B	P-value	Arm A	Arm B	P-value
	n=๙๘ (%)	n=๑๐๐ (%)		n=๓๑ (%)	n=๓๐ (%)	
การตอบสนอง						
การตอบสนองโดยสมบูรณ์	๘๕ (๘๖.๗)	๗๗ (๗๗.๐)	๐.๙๕๙	๒๗ (๘๗.๑)	๒๓ (๗๖.๗)	๐.๙๗๐
ไม่ตอบสนอง	๑๓ (๑๓.๓)	๒๓ (๒๓.๐)		๔ (๑๒.๙)	๗ (๒๓.๓)	
การคงอยู่ของมะเร็ง	๖ (๖.๑)	๑๕ (๑๕.๐)	๐.๒๑๘	๔ (๑๒.๙)	๖ (๒๐.๐)	๐.๕๑๔
การดำเนินต่อของมะเร็ง	๗ (๗.๒)	๘ (๘.๐)	๐.๑๒๖	๐ (๐)	๑ (๓.๓)	๐.๓๗๗
การกลับเป็นซ้ำ	๑๔ (๑๔.๓)	๗ (๗.๐)	๐.๓๘๗	๖ (๑๙.๔)	๖ (๑๓.๓)	๐.๔๙๓
เฉพาะที่	๔ (๔.๑)	๒ (๒.๐)	.๑๔๓	๐ (๐)	๕ (๑๖.๗)	๑
แพร่กระจาย	๙ (๙.๒)	๕ (๕.๐)	๐.๙๑๙	๔ (๑๓.๐)	๒ (๖.๗)	๐.๑๐๙
ทั้งเฉพาะที่และแพร่กระจาย	๑ (๑.๐)	๐ (๑.๒)	๐.๑๓๓	๒ (๖.๔)	๓ (๑๐)	๐.๐๕๑
สถานะการมีชีวิต						
ยังคงมีชีวิต	๘๔ (๘๕.๗)	๘๑ (๘๑.๐)	๐.๒๗๖	๒๔ (๗๗.๔)	๒๐ (๖๖.๗)	๐.๐๙๘
เสียชีวิตจากโรคมะเร็งปากมดลูก	๑๔ (๑๔.๓)	๑๙ (๑๙.๐)		๗ (๒๒.๖)	๑๐ (๓๓.๓)	

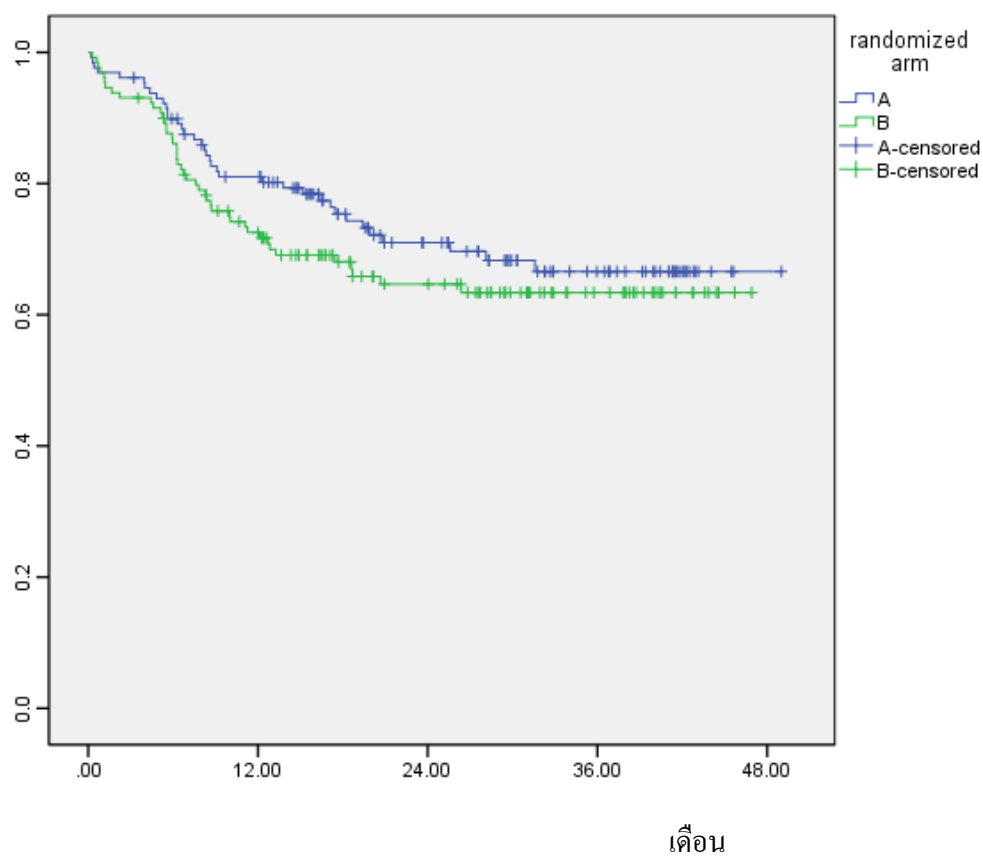
ตารางที่ ๘. อาการข้างเคียงแบ่งตามช่วงการรักษาของทั้งกลุ่มควบคุม (Arm A) และกลุ่มศึกษา (Arm B)

อาการข้างเคียง	Arm A (จำนวน=๑๒๙ ราย)				Arm B (จำนวน=๑๓๐ ราย)							
	CCRT phase				CCRT phase				ACT phase			
	(จำนวน=๑๐๕ ครั้ง)				(จำนวน=๙๙ ครั้ง)				(จำนวน=๑๔๔ ครั้ง)			
	เกรด	%	เกรด	%	เกรด	%	เกรด	%	เกรด	%	เกรด	%
	๑-๒		๓-๕		๑-๒		๓-๕		๑-๒		๓-๕	
ระบบโลหิตวิทยา												
ซีด	๓๐	๒๓.๓	๔	๓.๑	๓๕	๒๖.๙	๒	๑.๕	๓๗	๒๘.๕	๘	๖.๒
เม็ดเลือดขาวต่ำ	๑	๐.๘	-	-	๗	๕.๔	-	-	๒	๑.๕	-	-
เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ	๒๐	๑๕.๕	๖	๔.๗	๑๔	๑๐.๘	๘	๖.๒	๒๒	๑๖.๙	๑๖	๑๒.๓
เกล็ดเลือดต่ำ	๔	๓.๑	๑	๐.๘	๙	๖.๙	๓	๒.๓	๗	๕.๔	๒	๑.๕
ระบบทางเดินอาหาร	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ลำไส้อักเสบ	๓	๒.๓	๒	๑.๖	๔	๓.๑	๑	๐.๘	๑	๐.๘	๑	๐.๘
ท้องอืด/ แน่นท้อง	๑๒	๙.๓	๑	๐.๘	๔	๓.๑	๒	๑.๕	๒	๑.๕	๓	๒.๓
คลื่นไส้/อาเจียน	-	-	-	-	๓	๒.๓	๑	๐.๘	๑	๐.๘	-	-
ตับอักเสบ	-	-	-	-	๑	๐.๘	-	-	-	-	๑	๐.๘
ระบบทางเดินปัสสาวะ/ ระบบสืบพันธุ์	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ	๔	๓.๑	๒	๑.๖	๒	๑.๕	๒	๑.๕	-	-	๑	๐.๘
ปวดท้องน้อย	๑	๐.๘	-	-	-	-	-	-	๒	๑.๕	๑	๐.๘
ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ปวดกระดูกและข้อ	-	-	-	-	-	-	-	-	๓	๒.๓	-	-
ระบบประสาทวิทยา	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ชาปลายมือ-เท้า	-	-	-	-	๒	๑.๕	-	-	๙	๖.๙	๕	๓.๘
นอนไม่หลับ	-	-	-	-	-	-	-	-	๑	๐.๘	-	-
โรคผิวหนัง	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ผมร่วน	-	-	-	-	-	-	-	-	๗	๕.๔	-	-
ผิวหนังอักเสบ	๑	๐.๘	-	-	๑	๐.๘	๑	๐.๘	๗	๕.๔	-	-
เยื่อช่องปากอักเสบ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	๑	๐.๘
เอ็นไขว้ต้นสูงชัน (SGOT)	-	-	-	-	-	-	-	-	๑	๐.๘	-	-
การทำงานของไตลดลง	๔	๓.๑	๑	๐.๘	๑	๐.๘	-	-	-	-	-	-
ค่าเกลือแร่ในกระแสเลือดผิดปกติ	๓	๒.๓	๒	๑.๖	๑	๐.๘	๒	๑.๕	๑	๐.๘	-	-
ภาวะทั่วไป	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
เพลีย/ เบื่ออาหาร	๒	๑.๖	-	-	๒	๑.๕	-	-	๒	๑.๕	-	-
ไข้ไม่ทราบสาเหตุ	๑	๐.๘	-	-	๑	๐.๘	-	-	-	-	-	-

หมายเหตุ ผู้ป่วยบางรายอาจจะเกิดอาการข้างเคียงได้มากกว่า ๑ เหตุการณ์/ ครั้ง

Progression-free survival

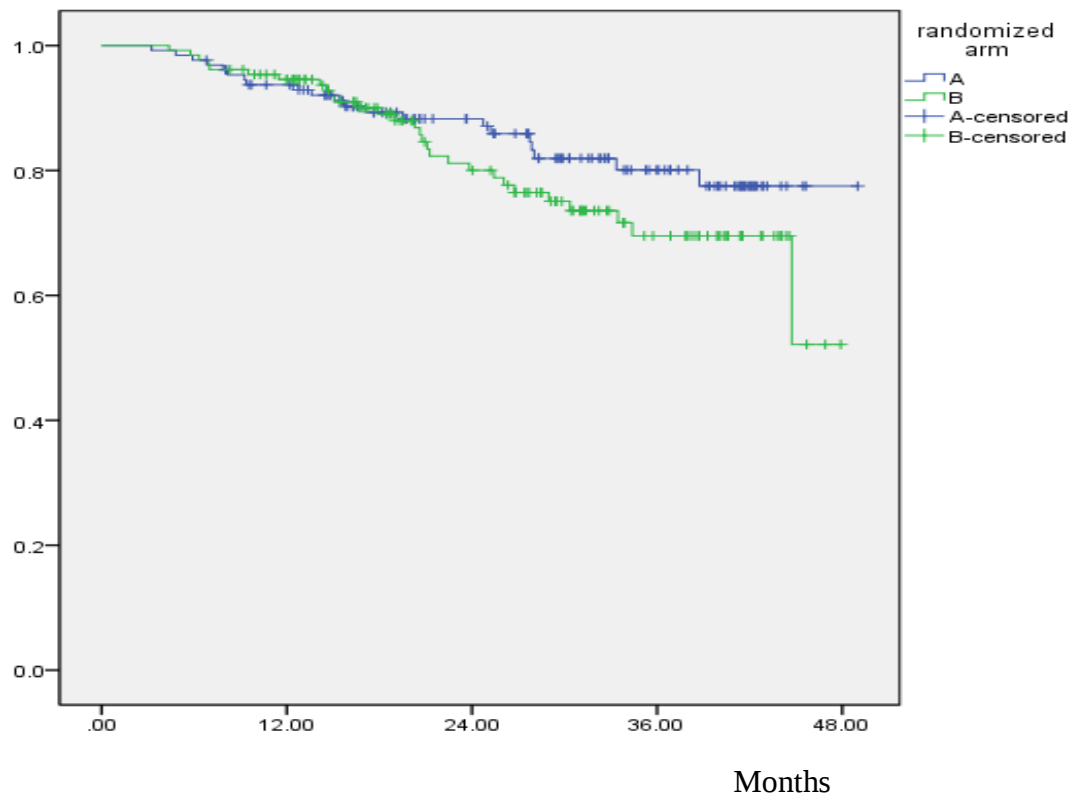
(%)



รูปที่ ๑ อัตรารอดชีวิตโดยปราศจากโรค (Progression-free survival) ของผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (arm A, n=๑๒๙) เทียบกับผู้ที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดตามด้วยยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (arm B, n=๑๓๐)

Overall survival

(%)



รูปที่ ๒ อัตรารอดชีวิตโดยรวม (Overall-survival) ของผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (arm A, n=๑๒๙) เทียบกับผู้ที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดตามด้วยยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (arm B, n=๑๓๐)

๙. ภาคผนวก

ภาคผนวก ๑. แบบสอบถามค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยและครอบครัวในระหว่างการรับการรักษา

NRCT-HSRI 2013-07	Site No. Subject No.
Form D แบบสอบถามค่าใช้จ่าย	Date of visit / / 255

แบบสอบถามค่าใช้จ่ายผู้ป่วยและครอบครัวตามตารางที่ 2B-4A

ประเมิน ณ ☐ 1. CCRT last visit ☐ 2. ACT visit cycle
☐ 3. Post treatment visit

ส่วนที่ 1: ต้นทุนที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยและญาติในการมารับบริการครั้งนี้

1. การเดินทาง มา โรงพยาบาล ผู้ป่วยมีญาติผู้ดูแลพามารับการรักษาที่โรงพยาบาลหรือไม่ จำนวนครั้งที่เดินทาง

☐ 1. ผู้ป่วยมาคนเดียว ค่าเดินทางของผู้ป่วยรวม บาทต่อครั้ง

☐ 2. ผู้ป่วยมีญาติผู้ดูแล โดย

☐ 2.1 ผู้ป่วยและญาติเดินทางมาพร้อมกัน จำนวนญาติ คน ค่าเดินทางรวม บาทต่อครั้ง

☐ 2.2 ผู้ป่วยและญาติเดินทางมาไม่พร้อมกัน (ต่างคนต่างมา) แยกเป็นค่าเดินทางมาโรงพยาบาลของผู้ป่วยและญาติคือ

☐ ก. ค่าเดินทางมาโรงพยาบาลของผู้ป่วยรวม บาทต่อครั้ง

☐ ข. จำนวนญาติ คน ค่าเดินทางของญาติรวม บาทต่อครั้ง

2. การเดินทาง กลับ จากโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีญาติผู้ดูแลพาออกจากโรงพยาบาลหรือไม่ จำนวนครั้งที่เดินทาง

☐ 1. ผู้ป่วยกลับคนเดียว ค่าเดินทางของผู้ป่วยรวม บาทต่อครั้ง

☐ 2. ผู้ป่วยมีญาติผู้ดูแล โดย

☐ 2.1 ผู้ป่วยและญาติเดินทางกลับพร้อมกัน จำนวนญาติ คน ค่าเดินทางรวม บาทต่อครั้ง

☐ 2.2 ผู้ป่วยและญาติเดินทางกลับไม่พร้อมกัน (ต่างคนต่างกลับ) แยกเป็นค่าเดินทางออกจากโรงพยาบาลของผู้ป่วยและญาติคือ

☐ ก. ค่าเดินทางกลับของผู้ป่วยรวม บาทต่อครั้ง

☐ ข. จำนวนญาติ คน ค่าเดินทางของญาติรวม บาทต่อครั้ง

รวมค่าใช้จ่ายจากการเดินทาง บาท

3. ค่าอาหารส่วนที่เพิ่มขึ้นจากชีวิตปกติ โดยเฉลี่ยต่อครั้งของผู้ป่วยที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล บาทต่อครั้ง

4. ค่าอาหารส่วนที่เพิ่มขึ้นจากชีวิตปกติ โดยเฉลี่ยต่อครั้งของญาติผู้ที่พักผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาล บาทต่อครั้ง

รวมค่าใช้จ่ายจากค่าอาหาร บาท

COST version 5.0 edit date 9/5/2014

Page 1 of 2

NRCT-HSRI 2013-07	Site No. Subject No.
Form D แบบสอบถามค่าใช้จ่าย	Date of visit / / 255

5. ในการมารับการรักษา (กรณีจำเป็นต้องค้างคืน) ผู้ป่วยต้องจ่ายค่าที่พักหรือไม่

☐ 1. ไม่มีการค้างคืน

☐ 2. ค้างคืนแต่ไม่ต้องจ่ายค่าที่พัก จำนวน คืน

☐ 2. ค้างคืนและจ่ายค่าที่พัก จำนวน คืน ค่าที่พักประมาณ บาท/คืน

6. ในการมารับการรักษา (กรณีจำเป็นต้องค้างคืน) ญาติต้องเสียค่าที่พักหรือไม่

☐ 1. ไม่มีการค้างคืน

☐ 2. ค้างคืนแต่ไม่ต้องจ่ายค่าที่พัก จำนวน คืน

☐ 3. ค้างคืนและจ่ายค่าที่พัก จำนวน คืน ค่าที่พักประมาณ บาท/คืน

รวมค่าใช้จ่ายจากที่พัก บาท

ส่วนที่ 2 ต้นทุนที่เกิดกับผู้ป่วยและญาติจากการสูญเสียรายได้เพราะขาดงาน

สำหรับผู้ป่วยที่ประกอบอาชีพ

7. ระหว่างที่ท่านนอนโรงพยาบาล ท่านต้องสูญเสียรายได้จากการประกอบอาชีพเฉลี่ยวันละ บาท

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีญาติดูแลทำข้อ 8-9

8. ญาติคนที่ 1 ที่พาผู้ป่วยมาโรงพยาบาล หรือดูแลระหว่างนอนโรงพยาบาล หรือดูแลที่บ้าน ญาติประกอบอาชีพหรือไม่

☐ 1. ไม่ได้ประกอบอาชีพ ☐ 2. ประกอบอาชีพ โดยมีรายได้เฉลี่ยวันละ บาท

3. จำนวนวันที่ญาติต้องเสียรายได้จากการดูแลผู้ป่วย วัน

9. ญาติคนที่ 2 ที่พาผู้ป่วยมาโรงพยาบาล หรือดูแลระหว่างนอนโรงพยาบาล หรือดูแลที่บ้าน ญาติประกอบอาชีพหรือไม่

☐ 1. ไม่ได้ประกอบอาชีพ ☐ 2. ประกอบอาชีพ โดยมีรายได้เฉลี่ยวันละ บาท

3. จำนวนวันที่ญาติต้องเสียรายได้จากการดูแลผู้ป่วย วัน

รวมค่าสูญเสียรายได้ของผู้ป่วยและญาติ บาท

Investigator - date / / 255

COST version 5.0 edit date 9/5/2014 Page 2 of 2

ภาคผนวก ๒. แบบประเมินคุณภาพชีวิต (EuroQoL: EQ-๕D)

NRCT-HSRI 2013-07	Site No. Subject No
Form E แบบประเมินคุณภาพชีวิต EQ-5D	Date of visit / / 25
กรุณาทำเครื่องหมาย X ลงในช่องสี่เหลี่ยมของคำถามแต่ละข้อที่ตรงกับภาวะสุขภาพของท่านในวันมากที่สุด 1. การเคลื่อนไหว ☐ 1.ข้าพเจ้าไม่มีปัญหาในการเดิน ☐ 2.ข้าพเจ้ามีปัญหาในการเดินบ้าง ☐ 3.ข้าพเจ้าไม่สามารถไปไหนได้ และจำเป็นต้องอยู่บนเตียง	
2. การดูแลตนเอง ☐ 1.ข้าพเจ้าไม่มีปัญหาในการดูแลตนเอง ☐ 2.ข้าพเจ้ามีปัญหาในการอาบน้ำหรือการแต่งตัวบ้าง ☐ 3.ข้าพเจ้าไม่สามารถอาบน้ำหรือแต่งตัวด้วยตนเองได้	
3. กิจกรรมที่ทำเป็นประจำ (เช่น การทำงาน, การเรียนหนังสือ, การทำงานบ้าน การทำกิจกรรมในครอบครัว หรือการทำกิจกรรมยามว่าง) ☐ 1.ข้าพเจ้าไม่มีปัญหาในการทำกิจกรรมที่ทำเป็นประจำ ☐ 2.ข้าพเจ้ามีปัญหาในการทำกิจกรรมที่ทำเป็นประจำอยู่บ้าง ☐ 3.ข้าพเจ้าไม่สามารถทำกิจกรรมที่ทำเป็นประจำได้	
4. ความเจ็บปวด/ความไม่สบาย ☐ 1.ข้าพเจ้าไม่มีอาการเจ็บปวดหรืออาการไม่สบาย ☐ 2.ข้าพเจ้ามีอาการเจ็บปวดหรืออาการไม่สบายปานกลาง ☐ 3.ข้าพเจ้ามีอาการเจ็บปวดหรืออาการไม่สบายมากที่สุด	
5. ความวิตกกังวล/ ความซึมเศร้า ☐ 1.ข้าพเจ้าไม่รู้สึกรวิตกกังวลหรือซึมเศร้า ☐ 2.ข้าพเจ้ารู้สึกวิตกกังวลหรือซึมเศร้าปานกลาง ☐ 3.ข้าพเจ้ารู้สึกวิตกกังวลหรือซึมเศร้ามากที่สุด	
EQ5D Version 5.0 dated 9/5/2014 Page 1 of 2	

ภาคผนวก ๓. แบบประเมินสุขภาพโดยรวม (visual analogue scale: VAS)

NRCT-HSRI 2013-07	Site No. Subject No.
Form E แบบประเมินคุณภาพชีวิต EQ-5D	Date of visit / / 25

เพื่อช่วยในการประเมินภาวะสุขภาพของท่าน, ทางเราได้จัดทำสเกลวัดระดับสุขภาพขึ้น เริ่มตั้งแต่ระดับ 0 ถึง 100 โดยที่ 100 หมายถึงภาวะสุขภาพที่ดีที่สุด และ 0 หมายถึง ภาวะสุขภาพที่แย่ที่สุด ตามความคิดของท่าน

กรุณาประเมินภาวะสุขภาพของท่านในวันนี้ว่าดีหรือไม่ดีเพียงไร โดยการกากบาทที่บนสเกลวัดระดับสุขภาพที่ตรงกับภาวะสุขภาพของท่านในวันนี้

ภาวะสุขภาพของ
ท่านในวันนี้

สำหรับเจ้าหน้าที่เท่านั้น

สรุปภาวะสุขภาพของผู้ป่วย

ผู้สัมภาษณ์.....

ภาวะสุขภาพที่ท่านรู้สึกว่าจะดีที่สุด

ภาวะสุขภาพที่ท่านรู้สึกว่าจะแย่ที่สุด

ภาคผนวก ๔. แบบบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วย ระยะของโรค รังสีรักษา ยาเคมีบำบัด อาการข้างเคียง
ผลการตรวจติดตาม

NRCT-HSRI 2013-07	Site No. Screening No
Form 1 Screening and baseline	Screening Date / / 255
Inclusion criteria All Inclusion Criteria must be answered YES, to be included in study.	
1. Females at age 18-70 years	☐ 1. Yes ☐ 2. No
2. Informed consent available date / / 255	☐ 1. Yes ☐ 2. No
3. FIGO stage IIB-IVA	☐ 1. Yes ☐ 2. No
4. Histology of squamous cell CA, adenoCA, or adenosquamous CA	☐ 1. Yes ☐ 2. No
5. ECOG performance status 0-2	☐ 1. Yes ☐ 2. No
6. WBC $\geq 3,000/\text{mm}^3$, neutrophils $\geq 1,500/\text{mm}^3$, platelet count $\geq 100,000/\text{mm}^3$	☐ 1. Yes ☐ 2. No
7. Bil SGOT/ SGPT < 1.5 เท่าและค่า Cr clearance ≥ 40 mg/dl	☐ 1. Yes ☐ 2. No
Exclusion criteria All Exclusion Criteria must be answered NO, to be included in study.	
1. History of other CAs (except basal cell carcinoma)	☐ 1. Yes ☐ 2. No
2. Para-aortic lymph node sized > 1 cm or suspicious of metastasis from CT scan	☐ 1. Yes ☐ 2. No
3. Adnexal mass; suspicious or positive cancer involvement	☐ 1. Yes ☐ 2. No
4. Uncontrolled medical illnesses: peripheral or central neuropathy or renal failure or impairment or reactive anti-HIV	☐ 1. Yes ☐ 2. No
5. Use of experimental drug within the past 30 days	☐ 1. Yes ☐ 2. No
Did the participant meet the eligibility requirements for this study?	
☐ 1. Yes Subject No. is ☐ 2. No	
Histology ☐ 1. squamous cell CA ☐ 2. Non - squamous cell CA	
FIGO stage ☐ 1. IIB ☐ 2. IIIA ☐ 3. IIIB ☐ 4. IVA	
Date of randomization: / / 25	
Randomization ID:	
Randomization ARM ☐ 1. A (CCRT) ☐ 2. B (CCRT + ACT)	
Inclusion/Exclusion Criteria version 5.0 date 9/5/2014	
Page 1 of 6	

NRCT-HSRI 2013-07	Site No. Screening No
Form 1 Screening and baseline	Screening Date / / 255
Part A Demographic data	
1. Age year 2. Weight Kg 3. Height cm 4. BSA (sliding scale) . m ² 5. Performance status ECOG ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2	
Part B Vital sign	
1. BP / mmHg ☐ ND 2. Heart rate bpm ☐ ND 3. Body Temperature . °C ☐ ND 4. Respiratory rate bpm ☐ ND Physical examination ☐ 1. Normal ☐ 2. Abnormal Please specify below	
Body System	Describe Abnormality
☐ Constitutional symptoms (e.g., fever, weight loss)	
☐ Eyes	
☐ Ears, Nose, Mouth, and Throat	
☐ Cardiovascular	
☐ Respiratory	
☐ Gastrointestinal	
☐ Genitourinary	
☐ Musculoskeletal	
☐ Integumentary (skin and/or breast)	
☐ Neurological	
☐ Psychiatric	
☐ Endocrine	
☐ Hematologic/Lymphatic	
☐ Allergic/Immunologic	
Inclusion/Exclusion Criteria version 5.0 date 9/5/2014 Page 2 of 6	

NRCT-HSRI 2013-07	Site No.	Screening No
Form 1 Screening and baseline	Screening Date / / 255	
Part C Medical History		
1. Chief complaint (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ) ☐ 0.None ☐ 1.Bleeding per vagina ☐ 2.Discharge ☐ 3.Cervical mass ☐ 4. Other: _____		
2. Co-morbidities (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ) ☐ 0.None ☐ 1.Hypertension ☐ 2.Diabetes mellitus ☐ 3. Liver Cirrhosis ☐ 4. Dyslipidemia ☐ 5. Cerebrovascular Accident ☐ 6. Coronary Artery Disease ☐ 7. Other : _____		
Part D laboratory	Results	Unit ND
1) HAEMATOLOGY		☐
Date / / 25		
1.1) Hemoglobin (Hb)	.	g/dL ☐
1.2) Hematocrit (Hct)		% ☐
1.3) White Blood Cells		Cells/uL ☐
1.3.1) Neutrophils		% ☐
• Absolute Neutrophil Count (ANC)		Cells/uL ☐
1.3.2) Lymphocytes		% ☐
1.4) Platelet Cells		Cells/uL ☐
2) Renal function tests		☐
Date / / 25		
2.1) Blood urea nitrogen (BUN)		mg/dL ☐
2.2) Serum Creatinine	.	mg/dL ☐
2.3) CrCl (Cockcroft-Gault)	.	mL/min ☐
Inclusion/Exclusion Criteria version 5.0 date 9/5/2014		Page 3 of 6

NRCT-HSRI 2013-07	Site No. Screening No
Form 1 Screening and baseline	Screening Date / / 25

Part D laboratory	Results	Unit	ND
3) Liver function Tests			
Date / / 25			☐
3.1) Albumin	.	g/L	☐
3.2) Globulin	.	g/L	☐
3.3) Total Bilirubin	.	mg/dL	☐
3.4) Direct Bilirubin	.	mg/dL	☐
3.5) Indirect Bilirubin	.	mg/dL	☐
3.6) AST (SGOT)		u/L	☐
3.7) ALT (SGPT)		u/L	☐
3.8) ALP (Alk phos)		u/L	☐

Part E Pathology Date / / 25

Histology ☐ 1. Squamous cell CA ☐ 2. Adeno CA ☐ 3. Adenosquamous CA

Grade ☐ 1. Well ☐ 2. Moderate ☐ 3. Poorly ☐ 4. Others (specify)

Part F Clinical cervical cancer data Date / / 25

1. FIGO stage ☐ 1. IIB ☐ 2. IIIA ☐ 3. IIIB ☐ 4. IVA

2. Primary tumor characteristics เลือกได้มากกว่า 1 ข้อ
☐ 1. Exophytic ☐ 2. Ulceroinfiltrative ☐ 3. Exophytic with infiltrative lesion
☐ 4. Other, describe

3. Tumor size at cervix maximal dimension cm

4. Parametrium invasion ☐ 1. No ☐ 2. Yes, please specify side

☐ 1. Right pelvic side wall ☐ 1. No ☐ 2. Yes
☐ 2. Left pelvic side wall ☐ 1. No ☐ 2. Yes

5. Adnexa involvement ☐ 1. No ☐ 2. Yes, please specify side

☐ 1. Right Size cm
☐ 2. Left Size cm

Inclusion/Exclusion Criteria version 5.0 date 9/5/2014 Page 4 of 6

NRCT-HSRI 2013-07	Site No. Screening No
Form 1 Screening and baseline	Screening Date / / 255

Part G CT scan findings Date of examination / / 255

1. Tumor size at cervix maximal dimension cm
2. Parametrium invasion ☐ 1. No ☐ 2. Yes, please specify side

☐ 1. Right *pelvic side wall* ☐ 1. No ☐ 2. Yes
☐ 2. Left *pelvic side wall* ☐ 1. No ☐ 2. Yes
3. Adnexa involvement ☐ 1. No ☐ 2. Yes, please specify side

☐ 1. Right Size cm
☐ 2. Left Size cm
4. Pelvic node involved ☐ 1. No ☐ 2. Yes, please specify LN site, side, size

1. Location ☐ Right ☐ Left Maximal size cm
 2. Location ☐ Right ☐ Left Maximal size cm
 3. Location ☐ Right ☐ Left Maximal size cm
 4. Location ☐ Right ☐ Left Maximal size cm
 5. Location ☐ Right ☐ Left Maximal size cm
 Others

5. Para-aortic-node ☐ 1. No ☐ 2. Yes, maximal size cm (exclude, if > 1 cm)
6. Urinary tract involved ☐ 1. Normal ☐ 2. Abnormal (please detail below)

Renal ☐ 1.Right ☐ 2.Left
 Ureter ☐ 1.Right ☐ 2.Left
 Urinary bladder ☐ 1. Bladder wall invasion ☐ 2. Mucosa involved
7. Other findings

Inclusion/Exclusion Criteria version 5.0 date 9/5/2014
Page 5 of 6

NRCT-HSRI 2013-07	Site No. Screening No
Form 1 Screening and baseline	Screening Date / /255
Part H Cystocopy, Proctocopy and Chest X ray	
Cystocopy	☐ 1. Not done ☐ 2. Done date / /255
Result	☐ 1. Not involved ☐ 2. Involved describe _____
Proctocopy	☐ 1. Not done ☐ 2. Done date / /255
Result	☐ 1. Not involved ☐ 2. Involved describe _____
Chest x-ray	date / /255
Result	☐ 1. Normal ☐ 2. Abnormal (must not be CA) describe _____ _____ _____
Recorder	- date / /255
Investigator	- date / /255
Inclusion/Exclusion Criteria version 5.0 date 9/5/2014 Page 6 of 6	

NRCT-HSRI 2013-07		Site No.	Subject No.
Form 2 CCRT visit Cycle		Date of visit /25	
Part A Demographic data			
1. Weight Kg 2. Height cm 3. BSA (sliding scale) . m ²			
4. ECOG Score ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5			
Part B Vital sign			
1. BP / mmHg ☐ ND 2. Heart rate bpm ☐ ND			
3. Body Temperature . °C ☐ ND 4. Respiratory rate bpm ☐ ND			
Part C laboratory			
		Results	Unit ND
1) HAEMATOLOGY Date /25			
1.1) Hemoglobin (Hb)		.	g/dL ☐
1.2) Hematocrit (Hct)			% ☐
1.3) White Blood Cells			Cells/uL ☐
1.3.1) Neutrophils			% ☐
• Absolute Neutrophil Count (ANC)			Cells/uL ☐
1.3.2) Lymphocytes			% ☐
1.4) Platelet Cells			Cells/uL ☐
2) Renal function tests Date /25			
2.1) Blood urea nitrogen (BUN)			mg/dL ☐
2.2) Serum Creatinine		.	mg/dL ☐
2.3) CrCl (Cockcroft-Gault)		.	mL/min ☐
Part D Status of disease:			
☐ 1. No evidence of disease ☐ 2. Persistence			
☐ 3. Progressive disease ☐ 3.1 Locoregional ☐ 3.2 Distant ☐ 3.3 Locoregional & distant			
Part E Treatment ☐ 1. Treated with Cisplatin (fill form 3 CCRT regimen) ☐ 2. Not Treated (fill Form B -AE)			
Continue CCRT VISIT ☐ 1. Yes next visit date /25 ☐ 2. No			
Recorder.....		-	date /25
Investigator		-	date /25
CCRT visit version 5.0 edit date 9/5/2014			
Page 1 of 1			

NRCT-HSRI 2013-07				Site No. Subject No.	
Form 3 cisplatin-based concurrent chemo-radiation regimen (CCRT)					
No.	Drug	Dosage	Actual Dose	Date	Reason for dose change or cancel
Visit Cycle	Cisplatin	40 mg/m ²	mg	/ / 25	
Visit Cycle	Cisplatin	mg/m ²	mg	/ / 25	
Visit Cycle	Cisplatin	mg/m ²	mg	/ / 25	
Visit Cycle	Cisplatin	mg/m ²	mg	/ / 25	
Visit Cycle	Cisplatin	mg/m ²	mg	/ / 25	
Visit Cycle	Cisplatin	mg/m ²	mg	/ / 25	
CCRT regimen version 5.0 date: 9/5/2014 Page 1 of 1					

NRCT-HSRI 2013-07		Site No. Subject No
Form 4 External Pelvic Radiation Therapy		
Total Dose EBRT	cGy	Remark for any change/interruption
Start Date EBRT	/ / 25	
Finish Date EBRT	/ / 25	
Brachytherapy (ICRT)	☐ 1.Yes ☐ 2.No	
ICRT 1	/ / 25 Dose . Gy	
ICRT 2	/ / 25 Dose . Gy	
ICRT 3	/ / 25 Dose . Gy	
ICRT 4	/ / 25 Dose . Gy	
ICRT 5	/ / 25 Dose . Gy	
Remark for any additional RT: _____		

Recorder..... - date / / 25		
Investigator - date / / 25		
Radiation version 5.0 date 9/5/2014 Page 1 of 1		

NRCT-HSRI 2013-07		Site No.	Subject No.
Form:5 ACT VISIT		Date of visit /25	
This visit is ☐ 1. ACT visit Cycle ☐ 2. Interval ACT (fill CBC only)			
Part A Demographic data			
1. Weight Kg 2. Height cm 3. BSA (Sliding scale) . m ²			
4. ECOG Score ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5			
Part B Vital sign			
1. BP / mmHg ☐ ND 2. Heart rate bpm ☐ ND			
3. Body Temperature . °C ☐ ND 4. Respiratory rate bpm ☐ ND			
Part C laboratory		Results	Unit ND
1) HAEMATOLOGY Date /25			☐
1.1) Hemoglobin (Hb)		.	g/dL ☐
1.2) Hematocrit (Hct)			% ☐
1.3) White Blood Cells			Cells/uL ☐
1.3.1) Neutrophils			% ☐
• Absolute Neutrophil Count (ANC)			Cells/uL ☐
1.3.2) Lymphocytes			% ☐
1.4) Platelet Cells			Cells/uL ☐
2) Renal function tests Date /25			☐
2.1) Blood urea nitrogen (BUN)			mg/dL ☐
2.2) Serum Creatinine		.	mg/dL ☐
2.3) CrCl (Cockcroft-Gault)		.	mL/min ☐
ACT visit version 5.0 date 9/5/2014		Page 1 of 2	

NRCT-HSRI 2013-07		Site No.	Subject No.
Form:5 ACT VISIT		Date of visit /25	
Part C laboratory	Results	Unit	ND
3) Liver function Tests Date /25			
3.1) Albumin	.	g/L	☐
3.2) Globulin	.	g/L	☐
3.3) Total Bilirubin	.	mg/dL	☐
3.4) Direct Bilirubin	.	mg/dL	☐
3.5) Indirect Bilirubin	.	mg/dL	☐
3.6) AST (SGOT)		u/L	☐
3.7) ALT (SGPT)		u/L	☐
3.8) ALP (Alk phos)		u/L	☐
Part D Clinical cervical cancer data Date /25 ☐ ND			
1. Tumor size at cervix maximal dimension cm			
2. Parametrium invasion ☐ 1. No ☐ 2. Yes, please specify side			
☐ 1. Right pelvic side wall ☐ 1. No ☐ 2. Yes			
☐ 2. Left pelvic side wall ☐ 1. No ☐ 2. Yes			
3. Adnexa involvement ☐ 1. No ☐ 2. Yes, please specify side			
☐ 1. Right Size cm			
☐ 2. Left Size cm			
4. Vagina involvement ☐ 1. No ☐ 2. Yes, extent:			
☐ 1. Upper ☐ 2. middle ☐ 3. lower			
Part E Status of disease:			
☐ 1. No evidence of disease ☐ 2. Persistence			
☐ 3. Progressive disease ☐ 3.1 Locoregional ☐ 3.2 Distant ☐ 3.3 Locoregional & distant			
Part F Treatment ☐ 1. Treated with ACT (fill Form 6 ACT regimen) ☐ 2. Not Treated (fill Form B-AE)			
Continue ACT VISIT ☐ 1. Yes next visit date /25 ☐ 2. No			
Recorder..... - date /25			
Investigator - date /25			
ACT visit version 5.0 date 9/5/2014			
Page 2 of 2			

NRCT-HSRI 2013-07				Site No. Subject No	
Form 6 ACT regimen					
No.	Drug	Dosage	Actual Dose	Date	Reason for dose adjustment
Visit 	Paclitaxel	175 mg/m ²	mg	/25	
Cycle 	Carboplatin	AUC 5	mg	/25	
Visit 	Paclitaxel	mg/m ²	mg	/25	
Cycle 	Carboplatin	AUC	mg	/25	
Visit 	Paclitaxel	mg/m ²	mg	/25	
Cycle 	Carboplatin	AUC	mg	/25	

ACT Regimen version 5.0 edit date: 9/5/2014 Page 1 of 1

NRCT-HSRI 2013-07		Site No. Subject No.	
Form 7 Post Treatment Follow up visit		Date of visit / / 25	
Part A Demographic data 1. Weight Kg 2. Height cm 3. ECOG Score ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5			
Part B Status of disease: if check 2, 3, 4 please fill Form G (summary sheet of Persistence, Progression, Recurrence) ☐ 1. No evidence of disease ☐ 2. Persistence, at months post CCRT (Note: Definite diagnosis of persistence must be made at 4 months post CCRT) ☐ 3. Progressive disease ☐ 3.1 Locoregional ☐ 3.2 Distant ☐ 3.3 Locoregional & Distant ☐ 4. Recurrence ☐ 4.1 Locoregional ☐ 4.2. Distant ☐ 4.3. Locoregional & Distant ☐ 5. Others: _____			
Part C Clinical cervical cancer data Date / / 25 1. Tumor size at cervix maximal dimension cm 2. Parametrium invasion ☐ 1. No ☐ 2. Yes, please specify side ☐ 1. Right <i>pelvic side wall</i> ☐ 1. No ☐ 2. Yes ☐ 2. Left <i>pelvic side wall</i> ☐ 1. No ☐ 2. Yes 3. Adnexa involvement ☐ 1. No ☐ 2. Yes, please specify side ☐ 1. Right Size cm ☐ 2. Left Size cm 4. Vagina involvement ☐ 1. No ☐ 2. Yes, extent: ☐ 1. Upper ☐ 2. middle ☐ 3. lower			
Part D Plan ☐ 1. Continue FU ☐ 2. Others: _____			
Recorder..... - date / / 25			
Investigator - date / / 25			
Post Treatment Follow up visit version 5.0 edit date 9/5/2014 Page 1 of 1			

NRCT-HSRI 2013-07						
Are there any concomitant medication to be reported ? ☐ No ☐ Yes				Site No. Subject No.		
Form A Medication History				Page of		
No.	Drug	Start date	Stop date	Ongoing	Reason including prophylaxis	Record by
		/25	/25	☐		
		/25	/25	☐		
		/25	/25	☐		
		/25	/25	☐		
		/25	/25	☐		
		/25	/25	☐		
		/25	/25	☐		
		/25	/25	☐		
		/25	/25	☐		

Continue page ☐ yes ☐ no

Medication History version 5.0 edit date 9/5/2014

NRCT-HSRI 2013-07	Site No. Subject No.
Form B Adverse event (AE) (*SEPARATE FORM FOR EACH EVENT*)	
Adverse Event : Select only one Report Date / / 25 	
☐ 1. Anemia ☐ 2. Neutropenia ☐ 3. Thrombocytopenia ☐ 4. GU ☐ 5. GI (Including Nausea, Vomiting and Diarrhea) ☐ 6. Skin Disorders ☐ 7. Nervous System Disorders (e.g. Peripheral Neuropathy) ☐ 8. Other; Specify _____	
Date of onset / / Stop Date / / ☐ on going	
1. Severity (As of Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.03) ☐ Grade 1 ☐ Grade 2 ☐ Grade 3 ☐ Grade 4 ☐ Grade 5	
2. Study intervention relationship Specify intervention ☐ 1. Not related ☐ 2. Definitely related ☐ 3. Possibly related	
3. Action taken 3.1 Please select action taken <u>with the study intervention</u> ☐ 1. None ☐ 2. Discontinued permanently ☐ 3. Reduced Dose ☐ 4. Increased Dose ☐ 5. Delayed Dose 3.2 Please describe <u>treatment given to treat this AE</u> (Leave blank if no treatment given) _____ _____	
4. Outcome ☐ 1. Resolved, No Sequelae ☐ 4. Death ☐ 2. Persisting ☐ 2.1 treated ☐ 2.2 no treat ☐ 5. Unknown ☐ 3. Improved ☐ 3.1 treated ☐ 3.2 no treat	
5. Is it expected ☐ 0. No ☐ 1. Yes	
6. Was AE serious? ☐ 0. No ☐ 1. Yes (Complete SAE form immediately.) If Yes, Specify ☐ 1. Fatal ☐ 2. Life-threatening ☐ 3. Permanently or severely disabling ☐ 4. Requires in-patient hospitalization ☐ 5. Congenital anomaly ☐ 6. Medically significant in the opinion of the investigator ☐ 7. Prolongs existing hospitalization Are additional Adverse Event page(s) used? ☐ 0. No ☐ 1. Yes	
Recorder..... - date / / 255	
Investigator - date / / 255	
Adverse Event Version 6.0 edit date 4 May 2015 AE REPORT Page 	

NRCT-HSRI 2013-07	Site No. Subject No.
Form C Serious Adverse Event (SAE) Reporting Form (**Separate form for each event**)	Fetal or life-threatening event - submit within 24 hours Non-fetal / Non- life-threatening event - submit within 7 days
Report type: ☐ Initial ☐ Follow-up Report Date / / 2	
Age Height . cm Weight . kg	
Date of Birth: / / Randomization Number:	
Serious Adverse Event (List only one SAE per form) 1. SAE Term / Diagnosis: ☐ 1.1 Expected ☐ 1.2 Unexpected Start Date (Date of onset): / / 25 Stop date: / / 25 2. Time of onset in relation to study drug (intervention):	
Seriousness of SAE: ☐ 1. Death ☐ 2. Life-threatening ☐ 3. Hospitalization or prolongation of hospitalization 3.1 Date of hospitalization / / 25 3.2 Date of discharge / / 25 ☐ 4. Persistent or significant disability / Incapacity ☐ 5. Congenital anomaly / birth defect ☐ 6. Important medical event requiring medical or surgical intervention to prevent serious outcome, Please specify	
Causality Assessment, relationship of the study drug to the SAE: ☐ 1. Unrelated (Clearly not related to the research) ☐ 2. Unlikely related ☐ 3. Possibly related ☐ 4. Probably related ☐ 5. Definitely related	
SAE Version 6.0 edit date 13 Mar 2015 SAE Reporting form page 1/3	

NRCT-HSRI 2013-07		Site No. Subject No.
Form C Serious Adverse Event (SAE) Reporting Form (**Separate form for each event**)		Fetal or life-threatening event - submit within 24 hours Non-fetal / Non- life-threatening event - submit within 7 days
Is the event due to progression of an underlying disease?	☐ 1. Yes ☐ 2. No	
Did event abate after stopping/reducing drug?	☐ 1. Yes ☐ 2. No ☐ 3. No change to study drug	
Did event reappear after reintroducing drug?	☐ 1. Yes ☐ 2. No ☐ 3. No re-challenge	
Treatment(s) given to relieve or treat the event:		
..... 		
Action taken with study treatment:		
☐ 1. Continued ☐ 2. Reduced ☐ 3. Increased ☐ 4. Stop		
☐ 4.1 Temporary ☐ 4.2 Permanent		
Outcome:		
☐ 1. Fatal	Date of Death	/
☐ 2. Resolved	Date of resolution	/
☐ 2. Resolved with sequelae	Date of resolution	/
☐ 3. Improved		
☐ 4. Persistent		
☐ 5. Worsened		
☐ 6. Unknown		
Suspected medicinal product:		
Generic name (Brand name)		
Start date	/	
Stop date	/	
Or continuing	☐	
SAE Version 6.0 edit date 13 Mar 2015 SAE Reporting form page 2/3		

NRCT-HSRI 2013-07	Site No. Subject No
Form C Serious Adverse Event (SAE) Reporting Form (**Separate form for each event**)	Fetal or life-threatening event - submit within 24 hours Non-fetal / Non- life-threatening event - submit within 7 days
Please forward any pertinent supporting documentation, please check all that apply: ☐ 1. CRF: Laboratory results ☐ 2. CRF: Form A Medication history ☐ 3. Other CRFs; please specify: _____	
Plan: What steps do you plan to take as a result of the adverse event reported above? Provide documentation to the sponsor for review and approval of any of the steps checked below. ☐ 1. No action required ☐ 2. Amend consent document ☐ 3. Amend protocol ☐ 4. Inform current subjects ☐ 5. Terminate or suspend protocol ☐ 6. Others; please describe: _____	
Have similar adverse event occurred in this protocol? ☐ 1. Yes If yes, how many? Please describe ☐ 2. No	
Comments: (e.g. other laboratory results or summary of treatment from other hospital)	
Investigator name and address: Investigator Name: _____ Investigator Address: _____ _____ _____ Investigator/Designee Signature: _____ /25 If designee, print name: _____	
SAE Version 6.0 edit date 13 Mar 2015 SAE Reporting form page 3/3	

NRCT-HSRI 2013-07		Site No.	Subject No.
Form F CT Scan No.	Visit no.	Date of visit /25	

CT scan during FU: date of examination /25

1. Tumor size at cervix maximal dimension cm
2. Parametrium invasion ☐ 1. No ☐ 2. Yes, please specify side

☐ 1. Right *pelvic side wall* ☐ 1. No ☐ 2. Yes
☐ 2. Left *pelvic side wall* ☐ 1. No ☐ 2. Yes
3. Adnexa involvement ☐ 1. No ☐ 2. Yes, please specify side

☐ 1. Right Size cm ☐ 2. Left Size cm
4. Pelvic node involved ☐ 1. No ☐ 2. Yes, please specify LN site, side, maximal size

1. location ☐ Right ☐ left size cm
 2. location ☐ Right ☐ left size cm
 Others

5. Para-aortic-node ☐ 1. No ☐ 2. Yes, please specify site, maximal size

1. location size cm
 2. location size cm
 3. location size cm
 Others

6. Urinary tract involved ☐ 1. Normal ☐ 2. abnormal (please detail below)

Renal ☐ 1. Right ☐ 2. Left
 Ureter ☐ 1. Right ☐ 2. Left
 Urinary bladder ☐ 1. Bladder wall invasion ☐ 2. mucosa involved
7. Other findings

Recorder.....	-	date /25
Investigator	-	date /25

CT Scan version 5.0 edit date 9/5/2014 Page 1 of 1

NRCT-HSRI 2013-07	Site No.	Subject No
Form G summary sheet of Persistence, Progression, Recurrence		
Part A Status of disease: Date of evidence / / 255		
☐ 1. Persistence (Definite diagnosis of persistence must be made at 4 months post CCRT) ☐ 2. Progressive disease ☐ 2.1 Locoregional ☐ 2.2 Distant ☐ 2.3 Locoregional & Distant ☐ 3. Recurrence ☐ 3.1 Locoregional ☐ 3.2. Distant ☐ 3.3. Locoregional & Distant		
Part B Site of failure: (check all that apply) ☐ 1. Local (cervix ± parametrium) ☐ 2. Regional (pelvis ± pelvic LN) ☐ 3. Para-aortic LN ☐ 4. Lung ☐ 5. Bone, site (s) _____ ☐ 6. Other distant, please specify _____		
Part C Diagnostic procedure: (check all that apply) ☐ 1. Physical examination only ☐ 2. Pathology, Site _____ specify _____ ☐ 3. Chest x-ray ☐ 4. Other imaging study (☐ CT scan, ☐ US, ☐ MRI, ☐ PET) _____ ☐ 5. Others, please specify _____		
Part D Treatment for persistence, progressive or recurrence: (check all that apply) ☐ 1. Definitive surgery, please describe: _____ ☐ 2. Palliative treatment, please describe: ☐ 1) Chemotherapy, regimen (s) _____ ☐ 2) Radiation, site (s) _____ ☐ 3) Surgery, indication _____ ☐ 4) non-specific symptomatic		
Recorder.....	-	date / / 255
Investigator	-	date / / 255
Summary sheet of Persistence, Progression, Recurrence version 5.0 edit date 9/5/2014 Page 1 of 1		

NRCT-HSRI 2013-07		Site No.		Subject No.	
Form H End of study visit					
Date of discontinuation , /25					
reason (Choose most appropriate answer)					
☐ 1. Complete study at 3 years after randomization without evidence of disease					
☐ 2. Event					
☐ 2.1 Persistence of disease more than 4 months post CCRT					
☐ 2.2 Progressive disease					
☐ 2.3 Recurrence					
☐ 3. Dead Cause of death; specify _____ Date , /25					
☐ 4. Loss to Follow UP Date , /25					
☐ 5. Subject withdraw consent Date , /25					
☐ 6. Delay of treatment more than 4 weeks Date , /25					
☐ 7. Adverse Event					
☐ 7.1 Hypersensitivity reaction to Paclitaxel or Carboplatin					
☐ 7.2 Persistent non-hematologic toxicity $\geq$ grade 3 more than 4 weeks					
☐ 7.3 Others.....					
☐ 8. Protocol violation					
☐ 8.1. Change Treatment ☐ 8.2. Other non-protocol intervention					
☐ 8.3. Investigator decision; specify reason.....					
☐ 8.4 Others					
☐ 9. Other, specify: _____					
Recorder.....		- date , /25			
Investigator		- date , /25			

End of study version 5.0 edit date 9/5/2014

Page1 of 1

NRCT-HSRI 2013-07		Site No. Subject No.		
Form I Post PD Follow up visit		Page of		
Post PD Follow up visit	Contract by	Status of Subject	Recorder	remark
Visit date / / 25	☐ 1. phone ☐ 2. mail ☐ 3. Other.....	☐ 1. Alive ☐ 2. Dead ☐ 3. Unknown		
Visit date / / 25	☐ 1. phone ☐ 2. mail ☐ 3. Other.....	☐ 1. Alive ☐ 2. Dead ☐ 3. Unknown		
Visit date / / 25	☐ 1. phone ☐ 2. mail ☐ 3. Other.....	☐ 1. Alive ☐ 2. Dead ☐ 3. Unknown		
Visit date / / 25	☐ 1. phone ☐ 2. mail ☐ 3. Other.....	☐ 1. Alive ☐ 2. Dead ☐ 3. Unknown		
Is an additional Post PD Follow up page used ☐ 0. No ☐ 1. Yes				
Post PD Follow up visit version 5.0 edit date 9/5/2014				