

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

ในบทนี้จะกล่าวถึงวิธีดำเนินการวิจัย ซึ่งประกอบด้วยรูปแบบการวิจัย ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย และการวิเคราะห์ข้อมูล ตามลำดับ

3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองชนิด prospective, control trial เพื่อศึกษาถึงอัตราการลดความเข้มของขนาดยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดที่ได้รับก่อนการผ่าตัด ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่จำนวน 2 กลุ่ม ได้แก่

1. กลุ่มศึกษา ผู้ป่วยจะได้รับยาโดเซแท็กเซล ขนาด 100 mg / m² ทุก ๆ 3 สัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง
2. กลุ่มควบคุม ผู้ป่วยจะได้รับยาดีอกโซรูบิซิน ขนาด 60 mg / m² และยาไซโคลฟอสฟาไมด์ ขนาด 600 mg / m² ทุก ๆ 3 สัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง

โดยการศึกษานี้ได้ผ่านคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าในวันที่ 6 กุมภาพันธ์ 2550 และของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในวันที่ 3 พฤษภาคม 2550

3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ซึ่งได้เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 6 กุมภาพันธ์ 2550 ถึงวันที่ 28 ธันวาคม 2550

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ว่าเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ หรือเป็นมะเร็งเต้านมในระยะที่ III หรือระยะที่ IIB ตาม TNM system
2. เพศหญิง
3. ผู้ป่วยต้องมีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป แต่ไม่เกิน 70 ปี

4. ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดตามการประเมินของแพทย์ผู้รักษา
 5. ผู้ป่วยมีสภาวะสุขภาพ แบ่งตาม ECOG ในระดับ 0 – 1
 6. ผู้ป่วยมีการทำงานของหัวใจ ตับ และไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ และระดับของเม็ดเลือดมีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ
 7. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัยตามหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย
- เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา
1. ผู้ป่วยเคยมีประวัติเป็นมะเร็งมาก่อน
 2. ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ยาที่มีพิษต่อเซลล์ หรือการฉายรังสีรักษา มาก่อน
 3. ผู้ป่วยได้รับยาที่มีผลลดการทำงานของไขกระดูก เช่น ยากลุ่มสเตียรอยด์ เป็นต้น
 4. ผู้ป่วยมีภาวะการติดเชื้ออยู่ หรือมีประวัติโรคมะเร็งที่คุกคามกระดูกพร่องและโรคอิมมูน ซึ่งจะทำให้มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ง่ายขึ้น

ขนาดตัวอย่าง

จากการศึกษา clinical trial Phase III ของ Evans, T. R. และคณะ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีขนาดก้อนมะเร็งมากกว่า 3 เซนติเมตร เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการให้ยาโดเซแท็กเซลร่วมกับยาด็อกโซรูบิซิน และการให้ยาด็อกโซรูบิซินร่วมกับยาไซโคลฟอสฟาไมด์ พบว่าร้อยละ 15 ของจำนวนครั้งทั้งหมดของผู้ป่วยที่ได้รับโดเซแท็กเซลร่วมกับยาด็อกโซรูบิซิน ต้องลดขนาดยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาขึ้น ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาด็อกโซรูบิซินร่วมกับยาไซโคลฟอสฟาไมด์นั้นพบอุบัติการณ์นี้ได้ร้อยละ 1.9 ของจำนวนครั้งทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับยา⁽⁶³⁾

การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้สูตรการคำนวณ ดังนี้

$$N = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 2\bar{P}(1 - \bar{P})}{D^2} \quad \text{โดย } \bar{P} = \frac{P_1 + P_2}{2} \quad \text{และ } D = P_1 - P_2$$

$$\text{โดยกำหนดให้ } \alpha = 0.10 \text{ (two - sided)} \quad ; \quad Z_{\alpha} = 1.28$$

$$\beta = 0.2 \text{ (one - sided)} \quad ; \quad Z_{\beta} = 0.84$$

$$P_1 = 0.15$$

$$P_2 = 0.019$$

$$\bar{P} = \frac{0.15 + 0.019}{2} = 0.0845$$

$$D = 0.15 - 0.019 = 0.131 ; D^2 = 0.017161$$

เพราะฉะนั้น

$$N = \frac{(1.28 + 0.84)^2 2 (0.0845)(1 - 0.0845)}{0.017161} = 40 \text{ ครั้ง}$$

ดังนั้นจะต้องติดตามตัวอย่างในแต่ละกลุ่มอย่างน้อย 40 ครั้ง

และจากข้อกำหนดในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ที่ผู้ป่วยแต่ละรายต้องได้รับยาารวม 4 ครั้ง ดังนั้นจึงเท่ากับต้องติดตามผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มเป็นจำนวนอย่างน้อย 10 คน

3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

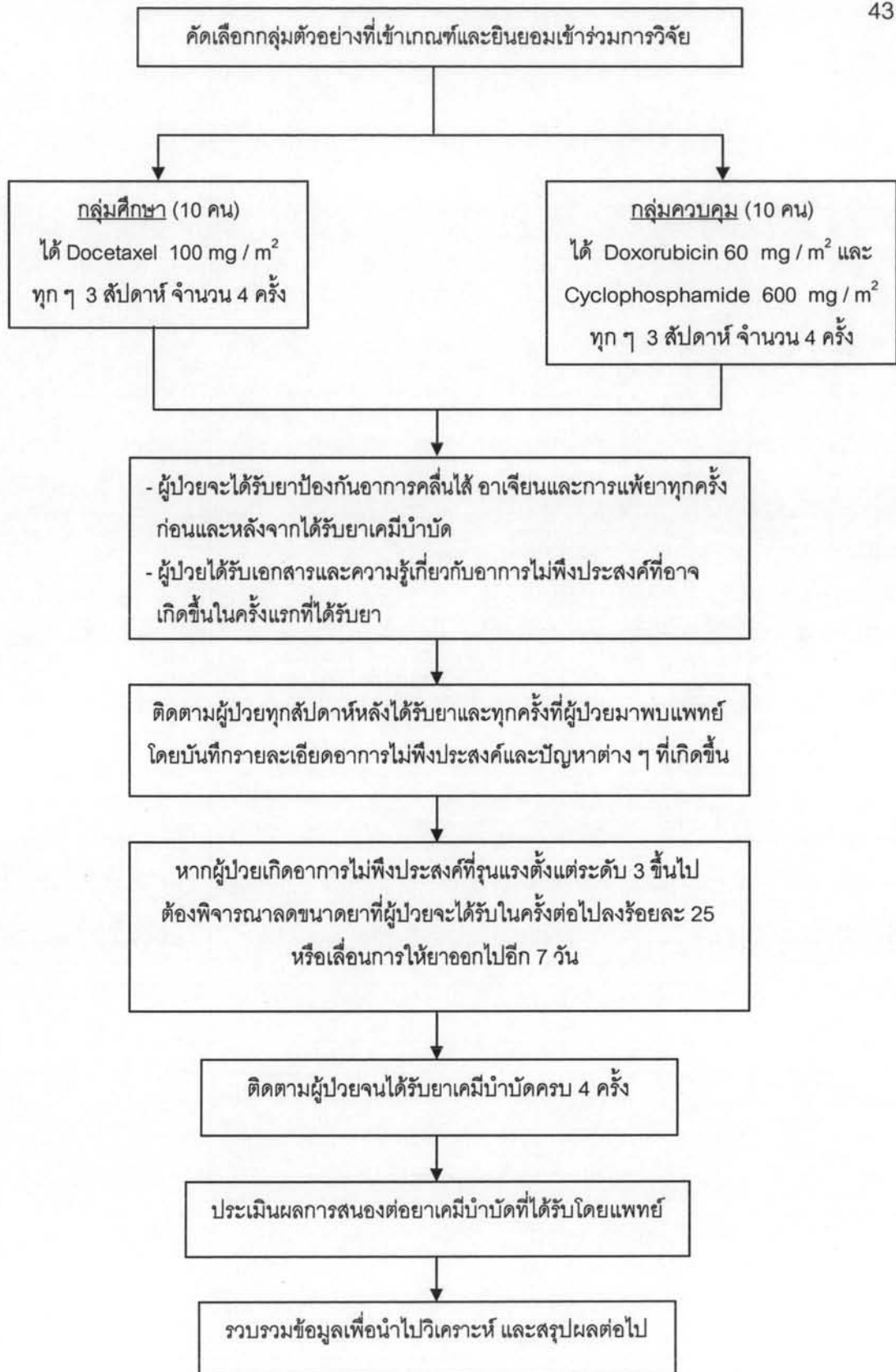
1. แบบบันทึกข้อมูลของผู้ป่วย (ภาคผนวก ก)
2. เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก ข)
3. หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก ค)
4. แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์ Naranjo's algorithm (ภาคผนวก ง)
5. Common terminology criteria for adverse events v 3.0 (CTCAE) ของ NCI-CTC⁽³⁵⁾
6. แผ่นพับประกอบการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยาเคมีบำบัด (ภาคผนวก จ)
7. ยาที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ Docetaxel (Taxotere™), Doxorubicin (Doxorubicin ewebe™) และ Cyclophosphamide (Endoxan™)

3.4 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

1. คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกจะได้รับการชี้แจงเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ วิธีการวิจัย ข้อมูลเกี่ยวกับยา และประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการวิจัยนี้ เมื่อผู้ป่วยยินดีเข้าร่วมการวิจัยต้องให้ผู้ป่วยลงลายมือชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย
2. บันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจากเวชระเบียนในแบบบันทึกตามภาคผนวก ก
3. ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษา จะได้รับยาโดเซแท็กเซล ขนาด 100 mg / m² โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ (IV drip) เป็นเวลา 60 นาที ทุก ๆ 3 สัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง
4. ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม จะได้รับยาดีออกไซรูบิซิน ขนาด 60 mg / m² ให้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30 นาที แล้วตามด้วยยาไซโคลฟอสฟาไมด์ ขนาด 600 mg / m² เป็นเวลา 30 นาที ทุก ๆ 3 สัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง

5. ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยาเพื่อป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียน และการแพ้ยาที่อาจเกิดขึ้นได้ก่อนให้ยาเคมีบำบัดเป็นเวลา 30 นาที ดังนี้
 - Dexamethasone ขนาด 20 มิลลิกรัม ให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรง (IV push) อย่างช้า ๆ
 - Ondansetron ขนาด 8 มิลลิกรัม ให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรงอย่างช้า ๆ
 - เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาโดเซแท็กเซลจะได้รับยา Ranitidine ขนาด 50 มิลลิกรัมเพิ่มเติม ให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรงอย่างช้า ๆ
6. ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยาเพื่อป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียน และการแพ้ยาที่อาจเกิดขึ้นได้หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด ดังนี้
 - Dexamethasone ขนาด 0.5 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 4 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารทันที เข้าและเย็น เป็นเวลา 2 วัน
 - Ondansetron ขนาด 8 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ก่อนรับประทานอาหาร เข้าและเย็น เป็นเวลา 5 วัน
 - Lorazepam ขนาด 0.5 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน เฉพาะเวลาที่นอนไม่หลับ
 - Metoclopramide ขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง ก่อนรับประทานอาหาร เข้า, กลางวัน และเย็น เป็นเวลา 5 วัน
 - Ranitidine ขนาด 150 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหาร เข้าและเย็น เป็นเวลา 7 วัน เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาโดเซแท็กเซล
7. ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการให้เอกสารและความรู้เกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดที่อาจเกิดขึ้นได้ในครั้งแรกของการได้รับยา
8. ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจร่างกายและตรวจเลือดเพื่อวัดระดับเม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ, วัดค่าการทำงานของตับและไต ก่อนการได้รับยาเคมีบำบัดทุกครั้ง
9. ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจการทำงานของหัวใจโดยทำ Multiple Gated Acquisition Scan (MUGA scan) ก่อนการได้รับยาเคมีบำบัดและหลังจากได้รับยาครบ 4 ครั้งแล้ว
10. ติดตามผู้ป่วยโดยการโทรศัพท์ในสัปดาห์ที่ 1 และ 2 หลังจากได้รับยาในแต่ละครั้ง และสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยตรงในทุก ๆ ครั้ง que ผู้ป่วยมาพบแพทย์
11. บันทึกรายละเอียดของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นและปัญหาต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ถ้าหากมีอาการรุนแรงจะปรึกษากับแพทย์เพื่อทำการรักษาอาการนั้นต่อไป

12. หากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่มีความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 3 เป็นต้นไป ตาม NCI-CTC v.3⁽³⁵⁾ จะทำการลดขนาดยาที่ผู้ป่วยจะได้รับในครั้งต่อไปลงร้อยละ 25 ของขนาดยาจริงที่ผู้ป่วยต้องได้รับ หรือเลื่อนการให้ยาออกไปอีก 7 วัน
13. การพิจารณาลดขนาดยาจะทำไม่มากกว่า 2 ครั้ง ในผู้ป่วยแต่ละราย ถ้าหากมีความจำเป็นต้องลดขนาดยามากกว่านี้ต้องให้ผู้ป่วยออกจากการศึกษาวิจัย
14. หากผู้ป่วยมีน้ำหนักเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมมากกว่าร้อยละ 10 จะคำนวณค่า BSA ของผู้ป่วยใหม่
15. ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินการสนองของเซลล์มะเร็งต่อยาเคมีบำบัดที่ได้รับเมื่อได้รับยาครบ 4 ครั้ง โดยแพทย์ผู้รักษา



รูปที่ 9 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

ในการวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม Statistical Package for the Social Science (SPSS) version 12.0 และวิเคราะห์ด้วยวิธี Intention to treat analysis โดยมีรายละเอียดของสถิติที่ใช้ดังต่อไปนี้

1. ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในการแสดงข้อมูลของผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม
2. ทดสอบความแตกต่างของคุณลักษณะของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม โดยใช้ Chi-square test สำหรับข้อมูลที่เป็น nominal scale และ Independent t-test สำหรับข้อมูลที่เป็น interval หรือ ratio scale โดยกำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ $\alpha = 0.05$
3. ใช้ Chi-square test เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดการลดความเข้มของขนาดยาในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม โดยกำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ $\alpha = 0.05$
4. ใช้ Chi-square test เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม โดยกำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ $\alpha = 0.05$
5. ใช้ Chi-square test เพื่อเปรียบเทียบอัตราการสนองของเซลล์มะเร็งต่อยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม โดยกำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ $\alpha = 0.05$

3.6 การประเมินผลข้อมูล

1. การประเมินความปลอดภัยจากการได้รับยาเคมีบำบัด ประเมินจากอัตราการเกิดการลดความเข้มของขนาดยา เนื่องจากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงในระดับ 3 ขึ้นไป โดยหากว่าผู้ป่วยกลุ่มใดมีอัตราการเกิดการลดความเข้มของขนาดยาน้อยกว่า แสดงว่าผู้ป่วยกลุ่มนั้นมีความปลอดภัยจากการได้รับยาเคมีบำบัดสูตรนั้น ๆ มากกว่าผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่ง
2. การประเมินความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด ประเมินตาม Common terminology criteria for adverse events v 3.0 (CTCAE) ของ NCI-CTC⁽³⁵⁾
3. การประเมินการสนองต่อยาเคมีบำบัด ประเมินตาม Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) guidelines⁽³⁶⁾