ประสิทธิผลของการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (Hyperthermia) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก: การทบทวนอย่างเป็นระบบ

อากร บุญเกิด ส.บ., สุรินทร์ อวดร่าง วท.ม., ณพสิทธิ์ อ่างแก้ว อ.ม., วิธี ราชิ่ว พ.บ.
โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ตำบลทะเลชุบศร อำเภอเมืองลพบุรี จังหวัดลพบุรี 15000

Effectiveness of Hyperthermia Combined with Radiation Therapy for Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review

Arkorn Boonkerd, B.P.H., Surin Uadrang, M.Sc., Nopasit Angkaew, B.A., Witee Rasio, M.D.
Lopburi Cancer Hospital, Talaychupsorn, Mueang Lopburi, Lopburi, 15000, Thailand
(E-mail: lbchrtag@gmail.com)
(Received: 25 May, 2023; Revised: 25 September, 2023; Accepted: 1 May, 2024)

Abstract

Background: Hyperthermia is a therapeutic technique that involves increasing the temperature of a tumor to help destroy and kill cancer cells without harming normal tissue. It is commonly used alongside other cancer treatments, such as radiotherapy or chemotherapy. However, its effectiveness depends on many factors, and the right method must be used to achieve efficiency. **Objective:** Our systematic review and meta-analysis aimed to compare the effectiveness of hyperthermia combined with radiation therapy versus radiation therapy alone in treating non-small cell lung cancer. **Method:** We used search methods to identify relevant studies in electronic databases, including the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and MEDLINE database via PubMed. Analyses were performed using the Reference Manager (RevMan). **Result:** Three studies with 155 patients were enrolled, including 72 patients in the hyperthermia combined with radiotherapy (RT+HT) group and 83 patients in the Radiation alone (RT) group. Treatment with hyperthermia combined with radiotherapy resulted in a large increase in 1 - year progression-free survival (1 - y PFS) compared to radiation alone hazard ratio (HR) 0.53, 95% confidence interval (CI) 0.35, 0.81, p = .003). including increasing complete response (risk ratio (RR) 4.43, 95% CI 1.13, 16.74; p = .03). However, 1 - year overall survival between hyperthermia combined with radiotherapy and radiation alone groups showed little or no difference in risk of mortality and partial response (HR 0.71, 95% CI 0.44, 1.16, p = .18) and (RR 1.01, 95% CI 0.54, 1.35; p = .94). **Conclusion:** Due to the limited resources for analysis, our study suggests that hyperthermia combined with radiation therapy affects 1 - year progression - free survival and complete response in patients with advanced non-small cell lung cancer.

Keywords: Hyperthermia, Radiation Therapy, Non - Small Cell Lung Cancer

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: Hyperthermia เป็นเทคนิคการรักษาที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มอุณหภูมิของก้อนมะเร็ง เพื่อช่วยทำลายและฆ่าเซลล์มะเร็งโดยไม่ทำอันตรายต่อเนื้อเยื่อปกติ มักใช้ร่วมกับการรักษามะเร็งอื่น ๆ เช่น การฉายแสงหรือเคมีบำบัดอย่างไรก็ตามประสิทธิผลของการรักษาเสริมด้วย hyperthermia ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยและต้องใช้วิธีการที่เหมาะสมเพื่อให้ได้ประสิทธิผลในการรักษา **วัตถุประสงค์:** ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก ระหว่างการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริมเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว **วิธีการ:** การสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล MEDLINE ผ่าน PubMed และ The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ประเมินผลด้วยโปรแกรม Reference Manager (RevMan) **ผล:** มีจำนวนรายงานการวิจัย 3 เรื่อง เป็นผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กจำนวน 155 ราย แบ่งออกเป็น กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับ

ความร้อนเสริม (RT+HT) จำนวน 72 ราย และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียวจำนวน 83 ราย พบว่าการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริมส่งผลให้เพิ่มระยะเวลาอัตราการรอดชีพปลอดโรคลุกลามเพิ่มขึ้นในระยะเวลา 1 ปี 1-year progression-free survival (1-y PFS) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว อัตราส่วนอันตราย hazard ratio (HR) เท่ากับ 0.53 (95% CI 0.35, 0.81, p = .003) รวมถึงอาจส่งผลให้การตอบสนอง complete response (CR) เพิ่มขึ้น อัตราส่วนความเสี่ยง risk ratio (RR) เท่ากับ 4.43 (95% CI 1.13, 16.74; p = .03) เมื่อเทียบกับกลุ่มได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) อย่างไรก็ตามทั้งอัตราการรอดชีพโดยรวมในระยะเวลา 1 ปี 1-year overall survival (1-y OS) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริมและกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียวไม่แตกต่างกัน อัตราส่วนอันตราย (HR) เท่ากับ 0.71 (95% CI 0.44, 1.16, p = .18) และการตอบสนองบางส่วน partial response (PR) อัตราส่วนความเสี่ยง (RR) เท่ากับ 1.01 (95% CI 0.54, 1.35; p = .94)

สรุป: ด้วยข้อจำกัดของการศึกษา การรักษามะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กในผู้ป่วยระยะลุกลาม ด้วยรังสีรักษาร่วมกับการให้ความร้อนมีผลช่วยเพิ่มระยะเวลาอัตราการรอดชีพปลอดโรคลุกลามเพิ่มขึ้นในระยะเวลา 1 ปี (1-y PFS) และการตอบสนอง (CR)

คำสำคัญ: การให้ความร้อนเสริม, การรักษาด้วยการฉายรังสี, มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก

บทนำ (Introduction)

มะเร็งปอด (lung cancer) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งของทุกประเทศทั่วโลกรวมถึงประเทศไทย จากการรายงานข้อมูลของสถาบันวิจัยมะเร็งนานาชาติ องค์การอนามัยโลก (GLOBOCAN 2022)[1] พบผู้ป่วยมะเร็งปอดรายใหม่ 2,206,771 ราย แต่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นอันดับหนึ่งในกลุ่มโรคมะเร็ง มีผู้เสียชีวิต 1,796,144 ราย อาจเนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งปอดส่วนใหญ่มักจะได้รับการวินิจฉัยในระยะท้าย[2,3] ในประเทศไทยพบผู้ป่วยมะเร็งปอดร้อยละ 14.1 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด[4] มะเร็งปอดแบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ 2 ชนิด คือชนิดเซลล์ขนาดเล็ก small cell lung cancer (SCLC) และชนิดไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก non-small cell lung cancer (NSCLC) ซึ่งพบได้ร้อยละ 85 ของมะเร็งปอดทั้งหมด[5] การรักษามะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก (NSCLC) ขึ้นอยู่กับระยะของโรค ผลการตรวจชิ้นเนื้อ การตรวจทางพันธุกรรม และสภาพของผู้ป่วย การรักษาด้วยรังสีเป็นวิธีที่สำคัญวิธีหนึ่งในการรักษามะเร็งปอด โดยการรักษาด้วยรังสีสามารถรักษามะเร็งปอดได้ทุกระยะของโรค[6] การเปรียบเทียบการรักษาด้วยการฉายรังสีมีอัตราการรอดชีพปลอดโรคในระยะเวลา 3 ปี disease-free survival (3-y DFS) ร้อยละ 47 (95% CI 40, 54) และอัตราส่วนอันตราย (HR) เท่ากับ 0.86 (95% CI 0.68, 1.08; p = .18) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม[7] แต่การให้ปริมาณรังสีที่มากขึ้นอาจส่งผลต่อการรักษาเช่นการศึกษาของ Bradley และคณะ[8] เปรียบเทียบการเพิ่มขนาดรังสี 60 Gy (standard dose) กับ 74 Gy (high dose) พบว่า ขนาดรังสีที่สูงมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น อัตราส่วนอันตราย (HR) เท่ากับ 1.38 (95% CI 1.09, 1.76; p = .004)

การให้ความร้อน (hyperthermia) จะช่วยกระตุ้นการทำลายเซลล์ ยับยั้งการซ่อมแซมดีเอ็นเอ[9] โดยในเซลล์มะเร็งการเพิ่มอุณหภูมิให้สูงขึ้นส่งผลยับยั้งการทำงานของนิวเคลียร์ การสังเคราะห์โปรตีนในเซลล์มะเร็ง[10] และความร้อนที่เพิ่มขึ้นทำให้เพิ่มการไหลเวียนของเลือดและออกซิเจนในมะเร็งมากขึ้น ยิ่งส่งผลต่อประสิทธิภาพของการฉายรังสี[11] การให้ความร้อนสามารถใช้ได้หลายวิธีเพื่อให้เหมาะสมกับผู้ป่วยและมะเร็งแต่ละชนิด[12, 13] เช่น การให้ความร้อนเฉพาะจุด (local hyperthermia) สำหรับมะเร็งผิวหนัง การให้ความร้อนบางส่วนของร่างกาย (regional/part-body hyperthermia) มักใช้กับมะเร็งที่อยู่ลึกในร่างกาย และการให้ความร้อนทั่วร่างกาย (whole-body hyperthermia) รักษามะเร็งระยะแพร่กระจาย (metastatic)[14] เป็นต้น ในการศึกษาทางคลินิกพบว่าการตอบสนองของก้อนมะเร็งต่อการฉายรังสีรักษาดีขึ้นร้อยละ 76 เมื่อเปรียบเทียบ กับการรักษาด้วยรังสีอย่างเดียวร้อยละ 46[15] จากการทบทวนวรรณกรรมของ Cochrane Collaboration การให้ความร้อนเสริมการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ locally advanced cervix carcinoma ช่วยให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีพโดยรวม (OS) การตอบสนอง (CP) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[16]

อย่างไรก็ตามการศึกษาประสิทธิผลของการให้ความร้อนเสริมร่วมกับการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กมีจำกัด ดังนั้นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับประสิทธิผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก ระหว่างการฉายรังสีกับการฉายรังสีร่วมกับการให้ความร้อนเสริมนี้จะเป็นข้อมูลสำหรับแพทย์และผู้เกี่ยวข้องในการตัดสินใจพิจารณาแนวทางการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

วัตถุและวิธีการ (Materials and Methods)

การศึกษาครั้งนี้เป็นการทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review) จากเอกสารที่เป็นผลงานวิจัยและได้รับการเผยแพร่ผ่านทางระบบอิเล็กทรอนิกส์จนถึงปัจจุบัน โดยสืบค้นตามกลยุทธ์การสืบค้น[17] จากฐานข้อมูล MEDLINE ผ่าน PubMed และ CENTRAL คัดเลือกรายงานการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial ที่เกี่ยวกับประสิทธิผลการรักษา โดยมีเกณฑ์คัดเข้าคือ ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก (NSCLC) และได้รับการรักษาด้วยการฉายแสง (RT) ร่วมกับการให้ความร้อนเสริม (HT) และเกณฑ์คัดออกคือ ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงร่วมกับวิธีอื่น ๆ

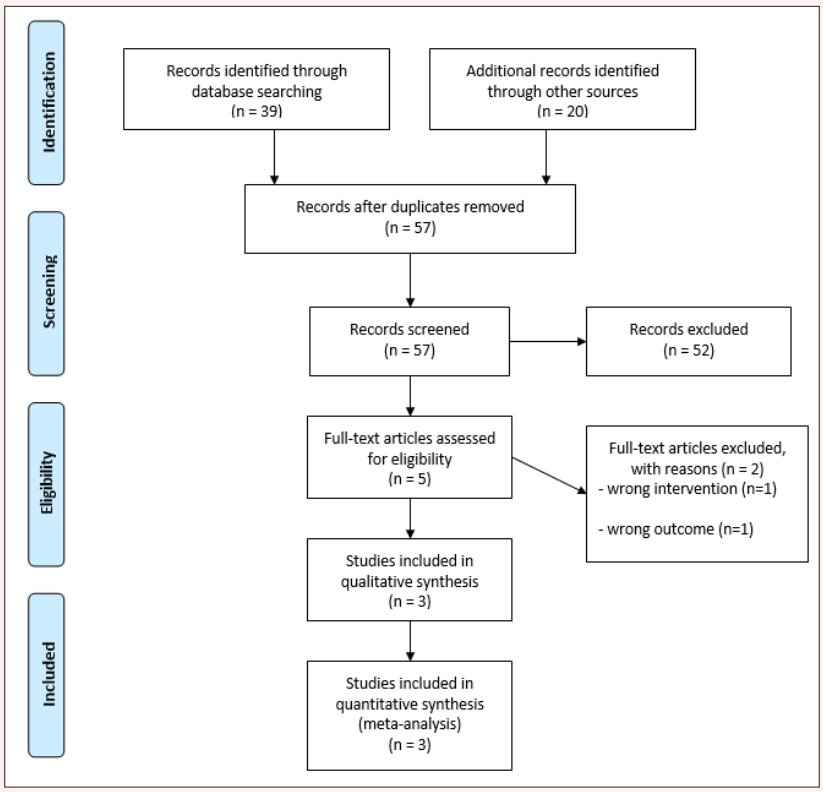
การวิเคราะห์ข้อมูลด้วยแนวทางของ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta - Analyses (PRISMA) Statement และ The Cochrane Collaboration แบ่งออกเป็น 1) การคัดเลือกเอกสารการศึกษา 2) การประเมินเอกสารการศึกษา เอกสารที่ได้จากการสืบค้นได้รับการประเมินคุณภาพโดยผู้วิจัยอย่างเป็นอิสระต่อกัน 3 คน หากมีประเด็นที่ความเห็นไม่ตรงกัน ให้มีการปรึกษาหารือจนได้ข้อยุติ โดยใช้แนวทางการประเมินความเสี่ยงการเกิดอคติของ Cochran risk of bias tool ซึ่งมีเกณฑ์ในการประเมินระดับความเสี่ยงของอคติเป็น 3 ระดับ คือ low risk of bias (ความเสี่ยงต่ำ) เป็นการศึกษามีคุณภาพดี high risk of bias (ความเสี่ยงสูง) เป็นการศึกษามีคุณภาพน้อย และ unclear risk of bias (ความเสี่ยงไม่ชัดเจน) เป็นการศึกษาที่ไม่สามารถระบุคุณภาพการศึกษาได้

การประเมินความต่างของการศึกษา พิจารณาจาก forest plot และร้อยละความต่างกันของการศึกษา ค่า chi - squared (X^2) test (Q test) และ I^2 statistic

การวัดผลลัพธ์ ได้แก่ อัตราการรอดชีพโดยรวมในระยะเวลา 1 ปี (1 - y OS) อัตราการรอดชีพปลอดโรคลุกลามเพิ่มขึ้นในระยะเวลา 1 ปี (1 - y PFS) การตอบสนอง (CR) และการตอบสนองบางส่วน (PR)

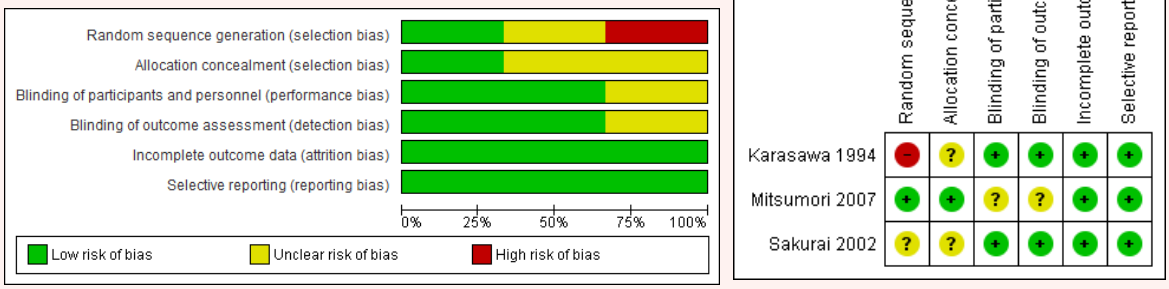
ผล (Result)

การสืบค้นข้อมูลตามกลยุทธ์จากฐานข้อมูล MEDLINE ผ่าน PubMed ได้เอกสารรายงานการศึกษาทั้งสิ้นจำนวน 39 การศึกษา และ CENTRAL ได้เอกสารรายงานการศึกษาจำนวน 20 การศึกษา คัดออกจำนวน 2 การศึกษา เนื่องจากมีเอกสารการศึกษาซ้ำกัน รวมจำนวนการศึกษาทั้งสิ้นจำนวน 57 การศึกษา คัดเลือกเฉพาะเอกสารที่เกี่ยวข้องจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อในเบื้องต้นได้จำนวน 5 การศึกษา เมื่อพิจารณาเอกสารการศึกษาฉบับเต็ม (full texts) จากรายงานการศึกษาที่ได้รับ คัดออกจำนวน 2 การศึกษา เนื่องจากเป็นการรักษาร่วมกับเคมีบำบัดและการวัดผลลัพธ์ (outcome measures) ไม่ตรง เหลือจำนวน 3 การศึกษา (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 ผลการสืบค้นข้อมูล

จากการประเมินคุณภาพของการศึกษา พบว่ามี 3 การศึกษาที่เข้าเกณฑ์การศึกษาครั้งนี้ การประเมินความเสี่ยงอคติ พบว่า การศึกษาทั้ง 3 เรื่อง มีบางการศึกษาที่มีคุณภาพน้อยส่วนใหญ่การศึกษาอยู่ในความเสี่ยงต่ำ ในเรื่องมาตรฐานอ้างอิงเป็นที่ยอมรับ กระบวนการของการศึกษาไม่มีอคติ การประเมินและการวัดผลลัพธ์ในการศึกษาเป็นที่ยอมรับมีการวิเคราะห์ผู้ป่วยทุกรายที่เข้ามาในการศึกษา (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 ผลการประเมินคุณภาพและความเสี่ยงของอคติในแต่ละการศึกษา

จากการศึกษาฉบับเต็มที่ตรงตามเกณฑ์ จำนวน 3 ฉบับ พบว่า

1. Karasawa et al. 1994[18] we have been conducting a clinical trial using regional hyperthermia combined with radiotherapy. Methods and Materials: Between 1985 and 1990, 19 patients were treated. All cases except one were regarded as initially unresectable. There were 10 Stage IIIA cases and nine Stage IIIB cases. In 10 cases thermoradiotherapy was used definitively, and in the other nine cases preoperatively. Radiotherapy was administered with conventional fractionation. Total dose ranged from 42 to 80 Gy (mean 62.9 Gy Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. การฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก (NSCLC) ระยะลุกลามเฉพาะที่ จำนวน 49 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) จำนวน 19 ราย และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) จำนวน 30 ราย พบว่า การรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) มีอัตราการรอดชีพโดยรวมในระยะเวลา 1 ปี (1-y OS) ร้อยละ 56.0 กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) ร้อยละ 30.0 ($p < .01$) อัตราการรอดชีพปลอดโรคลุกลามเพิ่มขึ้นในระยะเวลา 1 ปี (1-y PFS) ในกลุ่มการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) ร้อยละ 73.0 กลุ่มการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) ร้อยละ 42.0 ($p < .01$) การตอบสนอง (CR) กลุ่มการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) จำนวน 5 ราย การตอบสนองบางส่วน (PR) กลุ่มการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) จำนวน 13 ราย กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) จำนวน 21 ราย

2. Sakurai et al. 2002[19]radiation therapy at a total dose of 60-70 Gy was administered to both groups. Hyperthermia was performed for 45-60 min immediately after irradiation for two-four sessions with radiofrequency capacitive heating devices. RESULTS: For primary response, 10 of the 13 tumours responded to the treatment (3 CR, 7 PR Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion. การเปรียบเทียบ

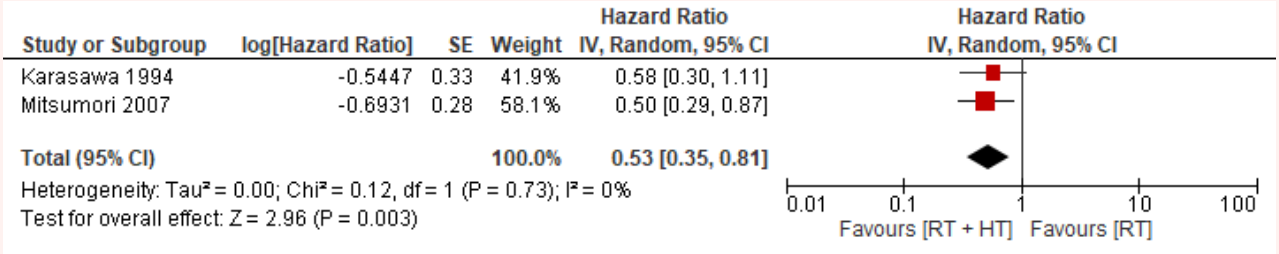
ประสิทธิผลของการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก (NSCLC) ระยะลุกลามไปที่กระดูก จำนวน 26 ราย กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) จำนวน 13 ราย และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) จำนวน 13 ราย พบการตอบสนอง (CR) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) จำนวน 3 ราย กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) จำนวน 1 ราย การตอบสนองบางส่วน (PR) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) จำนวน 7 ราย กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) จำนวน 6 ราย

3. Mitsumori et al. 2007[20] Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: A multi-institutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency การรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามในหลายสถาบัน อาสาสมัครทั้งหมดจำนวน 80 ราย กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) จำนวน 40 ราย และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) จำนวน 40 ราย พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) มีอัตราการรอดชีพโดยรวมในระยะเวลา 1 ปี (1-y OS) ร้อยละ 43 กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) ร้อยละ 38.1 (p = .868) อัตราการรอดชีพปลอดโรคลุกลามเพิ่มขึ้นในระยะเวลา 1 ปี (1-y PFS) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) ร้อยละ 67.5 กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) ร้อยละ 29.0 (p = .036) การตอบสนอง (CR) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) จำนวน 3 ราย กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) จำนวน 1 ราย การตอบสนองบางส่วน (PR) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) จำนวน 14 ราย กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) จำนวน 15 ราย

จากการสังเคราะห์ข้อมูลด้วยกระบวนการ meta-analysis ประสิทธิผลของการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริมในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว โดยใช้โมเดลแบบสุ่ม พบว่า

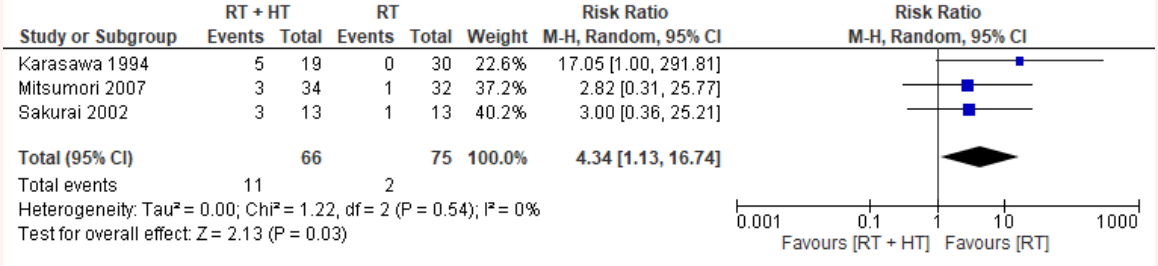
1. อัตราการรอดชีพโดยรวมในระยะเวลา 1 ปี (1-y OS) มีจำนวน 2 การศึกษา และความต่างแบบกันที่พบทั้ง2 การศึกษานั้น อาจจะไม่สำคัญ โดยค่า I^2 = 25% ผลการศึกษาพบว่า อัตราการรอดชีพโดยรวมในระยะเวลา 1 ปี (1-y OS) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริมและกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียวไม่แตกต่างกัน อัตราส่วนอันตราย (HR) เท่ากับ 0.71 (95% CI 0.44, 1.16, p = .18)

2. อัตราการรอดชีพปลอดโรคลุกลามเพิ่มขึ้นในระยะเวลา 1 ปี (1-y PFS) มีจำนวน 2 การศึกษา และทั้ง 2 การศึกษานั้นไม่มีความแตกต่างกัน โดยค่า I^2 = 0 ผลการศึกษาพบว่า การรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) อาจทำให้ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตลดลง เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) อัตราส่วนอันตราย (HR) เท่ากับ 0.53 (95% CI 0.35, 0.81, p = .003) (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 3 อัตราการรอดชีพปลอดโรคลุกลามเพิ่มขึ้นในระยะเวลา 1 ปี (1-y PFS)

3. การตอบสนอง (CR) มีจำนวน 3 การศึกษา และทั้ง 3 การศึกษานั้นไม่มีความแตกต่างกัน โดยค่า I^2 = 0 ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) อาจส่งผลให้การตอบสนอง (CR) มากกว่า อัตราส่วนความเสี่ยง (RR) เท่ากับ 4.43 (95% CI 1.13, 16.74; p = .03) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) (ภาพที่ 4)



ภาพที่ 4 การตอบสนอง (CR)

4. การตอบสนองบางส่วน (PR) มีจำนวน 3 การศึกษา และทั้ง 3 การศึกษานั้น ไม่มีความแตกต่างกัน โดยค่า I^2 = 0 ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) อาจส่งผลให้การตอบสนองบางส่วน (PR) แตกต่างกันเพียงเล็กน้อยหรือแทบไม่มีเลยเมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) อัตราส่วนความเสี่ยง (RR) เท่ากับ 1.01, 95% CI 0.54 ถึง 1.35; p = .94)

Patient or population: non-small cell lung cancer
Setting: hospital
Intervention: Hyperthermia combined radiation therapy
Comparison: radiation therapy alone

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with radiation therapy alone	Risk with Hyperthermia combined radiation therapy				
Overall survival (12 months)	See comment.	See comment.	HR 0.71 (0.44 to 1.16)	129 (2 RCTs)	⨁⨁◯◯ Low[a,b]	Time-to-event data; no assumed risk could be calculated.
Progression-free survival (12 months)	See comment.	See comment.	HR 0.53 (0.35 to 0.81)	129 (2 RCTs)	⨁⨁⨁◯ Moderate[a]	Time-to-event data; no assumed risk could be calculated.
Complete response	27 per 1,000	116 per 1,000 (30 to 446)	RR 4.34 (1.13 to 16.74)	141 (3 RCTs)	⨁⨁◯◯ Low[a,b]	
Partial response	547 per 1,000	552 per 1,000 (415 to 738)	RR 1.01 (0.76 to 1.35)	141 (3 RCTs)	⨁⨁◯◯ Low[a,b]	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
CI: confidence interval; HR: hazard Ratio; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

a. Downgraded one levels as small sample size with a total number of events fewer than 300 (the threshold rule-of-thumb value stated in the GRADEpro software).
b. Downgraded one levels as confidence interval is wide.

ภาพที่ 5 สรุปผลการเปรียบเทียบการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (Hyperthermia) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก

วิจารณ์ (Discussion)

จากการวิเคราะห์อภิมานในครั้งนี้ มี 3 รายงาน ที่ได้รับการคัดเลือกจาก 59 รายงาน เมื่อวิเคราะห์ประสิทธิผลการรักษามะเร็งปอด โดยรายงานของ Karasawa et al. 1994[18] มีการให้ปริมาณรังสีเฉลี่ย 62.9 Gy (42 ถึง 80) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม และ 60.8 Gy (50 ถึง 70) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) ซึ่งไม่แตกต่างกัน พบว่า การรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT) ช่วยทำให้ผลการ

รักษาดี คือ มีการตอบสนอง (CR) และอัตราการรอดชีพปลอดโรคลุกลามเพิ่มขึ้นในระยะเวลา 1 ปี (1 - y PFS) ร้อยละ 26 และร้อยละ 73 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) ร้อยละ 0 และร้อยละ 42 ซึ่งคล้ายกับการศึกษาของ Mitsumori et al. 2007[20] ที่มีการตอบสนอง (CR) และการตอบสนองบางส่วน (PR) ร้อยละ 37.5 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (RT) และร้อยละ 45.0 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม (RT+HT)

สรุป (Conclusion)

จากการรวบรวมข้อมูลเพื่อทำการวิเคราะห์อภิมาน พบว่าการฉายรังสีร่วมกับการได้รับความร้อนเสริม มีผลที่อาจทำให้ความเสี่ยงของอัตราการรอดชีพปลอดโรคลุกลามเพิ่มขึ้นในระยะเวลา 1 ปี (1 - y PFS) ลดลง รวมถึงอาจส่งผลให้การตอบสนอง (CR) เพิ่ม

ข้อเสนอแนะ

จากจำนวนงานวิจัยที่ศึกษาน้อยทำให้ไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติม รวมถึงศึกษารายละเอียดของเครื่องมือเนื่องจากเป็นการศึกษาที่ทำในต่างประเทศ วัสดุที่ใช้อาจมีความแตกต่างกัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นายแพทย์สมเกียรติ โพธิสัตย์ ดร.นายแพทย์อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ ดร.นายแพทย์ดลสุข พงษ์นิกร นายแพทย์ธนะรัตน์ อิ่มสุวรรณศรี และ รศ.ดร.พอใจ พัทธนิตย์ธรรม ที่ได้ถ่ายทอดความรู้ ให้คำปรึกษา ตลอดจนเจ้าหน้าที่สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ ที่ช่วยสนับสนุนให้การดำเนินการศึกษาในครั้งนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021;71(3):209 - 49.
2. Sukauichai S. Survival of patients with advanced non - small cell lung cancer at single institute in Eastern Thailand, 2013 to 2016. J Med Assoc Thai 2018;101(9):1223 - 30.
3. Phutivut V, Chiawiriyabunya I. Survival rate of the five most common cancers in 2010 at Udonthani Cancer Hospital, Thailand. J Dep Med Serv 2019;44(1):81 - 6.
4. Reungwetwattana T, Oranratnachai S, Puataweepong P, Tangsujaritvijit V, Cherntanomwong P. Lung cancer in Thailand. J Thorac Oncol 2020;15(11):1714 - 21.
5. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non - small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clin Proc 2008;83(5):584 - 94.
6. Vinod SK, Hau E. Radiotherapy treatment for lung cancer: current status and future directions. Respirology 2020;25(S2):61 - 71.
7. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non - small - cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open - label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022;23(1):104 - 14.
8. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard - dose versus high - dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non - small - cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two - by - two factorial phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16(2):187 - 99.
9. Roti Roti JL. Cellular responses to hyperthermia (40 - 46 degrees C): cell killing and molecular events. Int J Hyperthermia 2008;24(1):3 - 15.

10. Overgaard J. Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo. A review and a hypothesis. Cancer 1977;39(6):2637 - 46.
11. Song CW, Park HJ, Lee CK, Griffin R. Implications of increased tumor blood flow and oxygenation caused by mild temperature hyperthermia in tumor treatment. Int J Hyperthermia 2005;21(8):761 - 7.
12. van der Zee J. Heating the patient: a promising approach? Ann Oncol 2002;13(8):1173 - 84.
13. Kokura S, Yoshikawa T, Ohnishi T. Hyperthermic Oncology from Bench to Bedside. Germany: Springer; 2016. p. 436.
14. Lassche G, Crezee J, Van Herpen CML. Whole - body hyperthermia in combination with systemic therapy in advanced solid malignancies. Crit Rev Oncol Hematol 2019;139:67 - 74.
15. Arcangeli G, Cividalli A, Lovisolo G, Nervi C. Clinical results after different protocols of combined local heat and radiation. Strahlentherapie 1983;159(2):82 - 9.
16. Lutgens L, van der Zee J, Pijls - Johannesma M, De Haas - Kock DF, Buijsen J, Mastrigt GA, et al. Combined use of hyperthermia and (chemo) radiation therapy for treating locally advanced cervix carcinoma. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2010 [cited 2023 Aug 17];(3): CD006377. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8601104/pdf/CD006377.pdf
17. Institute of Medical Research and Technology Assessment. Searching. Nonthaburi: Institute of Medical Research and Technology Assessment; 2014.
18. Karasawa K, Muta N, Nakagawa K, Hasezawa K, Terahara A, Onogi Y, et al. Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30(5):1171 - 7.
19. Sakurai H, Hayakawa K, Mitsuhashi N, Tamaki Y, Nakayama Y, Kurosaki H, et al. Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non - small cell lung cancer with direct bony invasion. Int J Hyperthermia 2002;18(5):472 - 83.
20. Mitsumori M, Zeng ZF, Oliynychenko P, Park JH, Choi IB, Tatsuzaki H, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non - small cell lung cancers: A multi - institutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency. Int J Clin Oncol 2007;12(3):192 - 8.