

Microwave Treatment for Benign Prostatic Hypertrophy and Prostatic Cancer

นันท์ สุนทรพงศ์ พ.บ.

1. Benign Prostatic Hypertrophy (BPH)

เป็นโรคที่พบบ่อยในชายสูงอายุ โดย 50% ของเพศชายจะมีอาการของโรคนี้เมื่ออายุถึง 50 ปี และ 90% เมื่ออายุถึง 90 ปี 20-25% ของผู้อายุเกิน 50 ปี จำเป็นต้องได้รับการรักษาอาการบัสสาวะลำบาก⁽¹⁾

ในปัจจุบัน การรักษาอาการของ BPH มีหลายรูปแบบ ได้แก่

1. การรักษาทางยา⁽²⁾ โดยใช้ antiandrogen, alpha adrenergic blocker หรือ 5-alpha reductase inhibitor วิธีนี้ช่วยบรรเทาอาการ แต่เมื่อหยุดยาอาการจะกลับเป็นใหม่

2. การผ่าตัด transurethral prostatectomy (TURP) ได้ผลดี แต่เกิดภาวะแทรกซ้อนได้ไม่น้อย

3. การใช้ความร้อน microwave thermotherapy มีข้อดีคือ invasive น้อยมาก มีภาวะแทรกซ้อนน้อย ระยะเวลารักษาสั้น รักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ ใช้ซ้ำในผู้กลับเป็นใหม่ได้ง่าย ผ่าตัดได้ในรายที่ไม่ได้ผล และค่าใช้จ่ายน้อยกว่าวิธีผ่าตัด

Microwave Thermotherapy

World Health Organization ได้แบ่งวิธีการใช้ความร้อนรักษา BPH ออกเป็น hyperthermia และ thermotherapy แยกกัน เนื่องจากความแตกต่างในผลการเปลี่ยนแปลงและจุดมุ่งหมายการรักษา ลักษณะทางกลศาสตร์ของความร้อน และผลทางพยาธิวิทยาที่ได้ ดังนี้

hyperthermia จะเพิ่มอุณหภูมิของ prostate ไม่เกิน 45°C โดยผ่านทาง transrectal หรือ transurethra ด้วยพลังงาน microwave หรือ radio-frequency ไม่ทำให้มีผลทางพยาธิวิทยาในระยะยาว และทำให้เซลล์ตายน้อยมาก ส่วน thermotherapy จะเพิ่มอุณหภูมิถึง 46-60°C จะเกิด thermocoagulation ถ้าอุณหภูมิเกิน 60°C จะเกิด thermoablation ซึ่งอาจเป็นพลังงานจาก microwave, laser หรือ focused ultrasound โดยทำให้เกิดมี cavity ขึ้นใน prostate ขณะที่เนื้อเยื่อรอบๆ ยังปกติ⁽³⁾

ในการใช้ microwave กับ BPH สามารถแบ่งระดับของอุณหภูมิที่ทำให้เกิดผลต่าง ๆ คือ

1. pain threshold ที่อุณหภูมิ urethra 45°C ผู้ป่วยจะเริ่มร้อนเฉพาะที่ ขณะที่ prostate ทนได้สูงกว่า อาจถึง 60°C ทั้งนี้เพราะความแตกต่างของ nerve supply⁽⁵⁾

2. safety threshold ที่เกิน 46°C เซลล์จะเริ่มตาย แต่เนื่องจากผนัง rectum มีเลือดมาเลี้ยงมาก จึงช่วยกำจัดความร้อนไม่ให้เกินใน rectum และ posterior prostate เช่นกันกับ venous plexus ที่ lateral และ anterior prostate การบันทึกอุณหภูมิที่ anterior rectal Wall จำเป็นระหว่างรักษา⁽⁵⁾

3. efficacy threshold ที่เกิน 46°C จะเกิดความเสียหายของเซลล์ที่ซ่อมแซมไม่ได้ คาดว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงปริมาณของ cytoplasmic enzyme⁽⁵⁾

กลไกที่ thermotherapy ได้ผลกับ BPH นั้นอธิบายได้จาก

1. irreversible cellular damage ผลของความร้อนแบ่งได้เป็น 3 ระยะของการซ่อมแซมของเนื้อเยื่อ คือ⁽³⁾

1. acute phase หลังรักษาทันที จะเกิด coagulation necrosis เซลล์ของ gland และ smooth muscle กลางรอยโรคถูกทำลาย เส้นเลือดฝอยเกิด thrombosis ขณะที่เส้นเลือดใหญ่กว่านี้ปกติ

2. intermediate phase 2-3 สัปดาห์หลังรักษา จะเกิด granulomatous reaction ที่รอยโรค ส่วนที่กลางรอยโรคจะมี neoangiogenesis และ collagen เกิดขึ้น

3. late phase 1-2 เดือนหลังรักษาจะมี collagen และ fibroblast มาแทนที่โดยไม่มี regeneration ของ acini หรือ smooth muscle cell

2. ส่วนของ alpha receptor ในบริเวณรอบ urethra และใน BPH ถูกทำลาย ทำให้ alpha adrenergic supply urethral resistance ลดลง⁽³⁾

3. Sensory nerve ของ urethra ถูกทำลาย ทำให้อาการ irritation ลดลง⁽³⁾

เทคนิคการรักษาด้วย microwave thermotherapy

ความสำเร็จของการรักษา BPH โดยความร้อน ขึ้นอยู่กับการปรับอุณหภูมิใน prostate ให้ได้ตามต้องการ แต่ในทางคลินิก เราไม่สามารถสอดใส่สายวัดอุณหภูมิเข้าไปใน prostate โดยตรง จึงมีการทดลองในสัตว์ หาความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิชุดต่างๆ ใน gland นี้ กับอุณหภูมิใน applicator แต่ละแบบ เมื่อใช้ microwave power ต่างๆ กัน เพื่อนำมาเป็นแนวทางในมนุษย์

Applicator⁽¹⁾ 1. แบบ trans rectum โดยใช้น้ำเป็น Cooling system เพื่อจำกัดอุณหภูมิใน rectum ให้ต่ำกว่า 41°C เหมาะสำหรับ BPH ขนาดใหญ่ หรือรายที่ท้อปัสสาวะอุดตันมากจนสวนสายปัสสาวะไม่เข้า

2. แบบ transurethra มีทั้งระบบ cooling และ noncooling ในระบบ cooling โดยใช้น้ำสามารถเพิ่มอุณหภูมิเกิน 46°C ใน prostate ได้โดยไม่ให้อุณหภูมิ urethra เกิน 41°C วิธีนี้ควรควบคุมอุณหภูมิใน rectum ไม่ให้เกิน 40°C โดยเฉพาะที่ระดับตรงกับ external urethral sphincter ด้วย ส่วนในระบบ non cooling อุณหภูมิการรักษาใน catheter ควรเป็น 46°C ซึ่งจะได้อุณหภูมิใน prostate 43-44°C

ผลการรักษาเปรียบเทียบ applicator 2 แบบ นั้น บางรายงานพบว่าแบบแรกให้ผลดีกว่า เนื่องจาก การวางให้ applicator อยู่ตำแหน่งที่แม่นยำตลอด การรักษาทำได้ยากกว่าแบบหลัง ซึ่งวางในตำแหน่ง prostatic urethra และอีกเหตุผลหนึ่งคือในแบบหลัง ความร้อนสัมผัสบริเวณ periurethra โดยตรง ไม่ต้องผ่านรอยต่อเนื้อเยื่อ ซึ่งอาจทำให้ microwave สะท้อน ได้ดังในแบบแรก แต่ทั้งนี้การเปรียบเทียบนี้จะทราบแน่นอนต่อเมื่อได้จาก prospective randomized trial เท่านั้น

Clinical Results

จากการศึกษาผลของวิธี transurethral micro-wave thermotherapy (TUMT) เทียบกับวิธีอื่นเกณฑ์ที่ใช้เปรียบเทียบกับอันหนึ่งคือ Madsen symptom score ดังตารางที่ (5)

Symptom	0	1	2	3	4
stream	normal	variable		weak	dribbling
voiding	no strain		abdominal strain		
hesitancy	none			yes	
intermittency	none				yes
bladder emptying	complete	variable	incomplete	single	repeated
incontinence			yes	retention	
urge	none	mild	moderate	severe	
nocturia	0-1	2	3-4	>4	
diuria	q 3 hrs	2-3 hrs	1-2 hrs	<1 hrs	

1. TUMT VS Sham therapy

C.W. Ogden และคณะ⁽⁴⁾ รายงาน randomized study เปรียบเทียบ TUMT ด้วย ระบบ cooling กับ sham treatment ซึ่งถือเป็นการรักษาแบบ placebo ติดตามผู้ป่วยที่ 3 เดือน พบว่ากลุ่ม TUMT มี Madsen symptom score ลดลง 70% flowrate เพิ่ม 53% และ residual urine ลดลง 92% โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม sham treatment ภาวะแทรกซ้อน transient hematuria 2 กลุ่ม ไม่ต่างกัน และมี acute retention 22% ใน TUMT จากรายงานนี้สรุปว่าองค์ประกอบของ placebo ต่ออาการที่ดีขึ้นทั้งทาง subjective และ objective ของผู้ป่วยที่ได้รับ TUMT นั้นมีน้อยมาก

2. TUMT VS TURP

S. Palterson และคณะ⁽⁶⁾ รายงาน randomized study ของ TUMT ระบบ Cooling เทียบกับ TUR ที่การติดตาม 12 เดือน พบว่าผลการรักษาดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทั้ง 2 กลุ่ม ทั้ง symptom score, maximum flow rate, residual urine และ bladder capacity โดยในกลุ่ม TUR มีผลดีเด่นชัดกว่า แต่มีภาวะแทรกซ้อนมากกว่า ได้แก่ urethral stricture, prolonged catheter และ late bleeding ส่วนในกลุ่ม TUMT มีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะเท่านั้น

3. TUMT alone

M.L. Blute และคณะ⁽⁷⁾ รายงานผล cooling TUMT ที่ 6 สัปดาห์ พบว่า nocturia และ urgency ลดลงชัดเจน ที่ 3 เดือนพบว่า Madsen score ลดจาก 13.9 เหลือ 4.8, peak flow rate เพิ่มขึ้น 47%

ภาวะแทรกซ้อน 40% ของผู้ป่วยต้องสวน catheter ไว้ 3-7 วันจาก urine retention แต่ภาวะนี้ลดลงได้ถ้าให้ NSAIDS บดบังแสงหน้าและทำการตรวจผู้ป่วยก่อนวันรักษาจริงพอควร

อย่างไรก็ตาม การแปลผลการรักษา TUMT จากรายงานต่าง ๆ นั้นขึ้นอยู่กับคำจำกัดความในแต่ละสถาบัน จากรายงานของ M. devonec และคณะ⁽³⁾ กล่าวว่า ถ้าการได้ผลดีหมายถึง peak flow rate เพิ่ม 50% หรือค่ามากกว่า 15 ml/sec หรือ Madsen score ลด 50% หรือค่าต่ำกว่า 5 หรือทั้ง 2 อย่าง พบว่า TUMT ได้ผลดีใน 70% ของผู้ป่วย อาการดีขึ้นเล็กน้อย 20% และการรักษาล้มเหลว 10% ต้องส่งไป TUR

Complications เปรียบเทียบจาก TURP และ TUMT

จาก TURP - ความเสี่ยงทางวิสัญญี
เลือดออกหลังผ่าตัด 2-8%
incontinence up to 4%
impotence 5%
Urethral Stricture 4-11%
retrograde ejaculation 69%
โรคกลับเป็นใหม่ 15% ต้องรักษาซ้ำ

หลัง 2 ปี

อัตราตายหลังผ่าตัด 1%, ที่ 3 เดือน 4.2%

จาก TUMT⁽⁸⁾ ความรู้สึกขับริเวณต่อมลูกหมาก 10-40% (ป้องกันโดย NSAIDS)

local pain, hematuria

การติดเชื้อ (ป้องกันโดย antibiotics)

รุนแรงที่สุดคือ รอยทะลุเข้าทวารหนัก

โดย tranrectal route

Pretreatment evaluation

ผู้ป่วยควรได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกายทั่วไป และตรวจทางทวารหนัก มีข้อจำกัดในรายที่ median lobe ของ prostate โตมากกว่าส่วนอื่น มักใช้ความร้อนไม่ได้ผลดี

การตรวจพิเศษ เช่น IVP หรือ Ultrasound ที่ทางเดินปัสสาวะส่วนบน, urine flow test, residual volume, transrectal ultrasound (TRUS) หรือ CT scan เพื่อวัดขนาดของ prostate และตัดโรคมะเร็งออกไป รวมทั้งการเจาะเลือดดูหน้าที่ไตและ tumor marker เช่น prostatic specific antigen (PSA) ทั้งนี้ถ้าผลตรวจทวารหนัก, PSA หรือ TRUS ผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่ง ควรจะตัดชิ้นเนื้อ prostate มาพิสูจน์ก่อนการรักษา ยกเว้น PSA ค่าไม่เกิน 4-10 ไมโครโมลต่อลิตร

Treatment and Follow up

สำหรับระดับอุณหภูมิ ระยะเวลาแต่ละ session จำนวน session ต่อสัปดาห์หรือทั้งหมดนั้น ขึ้นอยู่กับเครื่องมือและแผนการรักษาของแต่ละสถาบัน โดยคำนึงถึง thermotolerance ด้วย

การติดตามผลเป็นระยะดูที่อาการผู้ป่วย โดยใช้ Madsen score ซึ่งบอกถึง stream, hesitancy, intermittency, incontinence, nocturia เป็นต้น และการตรวจพิเศษ peak flow rate และ postvoiding residual urine ถ้าผลยังไม่น่าพอใจก็สามารถให้การรักษาซ้ำได้อย่างปลอดภัย

2. Prostatic cancer

ตั้งแต่มีการเริ่มใช้วิธีผ่าตัด nerve sparing prostatectomy วิธีนี้ได้รับความนิยมอย่างมากสำหรับโรคที่ยัง localized อยู่มีโอกาสหายขาด อย่างไรก็ตาม

มากกว่า 50% ของโรคนี้ เป็นระยะ locally advanced ตั้งแต่แรกหรือมีภาวะที่เข้ารับการผ่าตัดใหญ่ไม่ได้ ทางเลือกในกลุ่มนี้ คือรังสีรักษา

ผลของการฉายรังสีในระยะ C มีรายงานอัตราอยู่รอด 58-72% ที่ 10 ปี และ 22-27% ที่ 15 ปี⁽⁹⁾ ได้เริ่มมีความสนใจหาวิธีการอื่นมาร่วม เช่น hyperthermia (HT) ซึ่งได้รับการพัฒนามากขึ้นในการรักษา มะเร็งหลายชนิดแล้ว

ในปี 1989 I. Kaver และคณะ⁽¹⁰⁾ รายงานผล in vitro ของ HT ต่อ human prostate cancer cell lines 4 ชนิด พบว่าความร้อน 43 C 1 ชม. เพิ่ม mean inhibition of colony formation 29 เป็น 41% ถ้านาน 2 ชม. จะเพิ่มจาก 57 เป็น 92% และสรุปว่าอุณหภูมิและเวลาที่ให้ความร้อนเป็นปัจจัยสำคัญต่อการตายของเซลล์ ถ้าจะใช้วิธีนี้ใน clinical trial ต่อมาในปี 1991 ผู้รายงานคณะเดียวกัน⁽¹¹⁾ ได้ศึกษาผลของ HT ร่วมกับ radiation ต่อ human prostate cancer ที่เกิดขึ้นในหนู พบว่าทั้ง 2 วิธี ร่วมกันทำให้เกิด additive effect โดยมี tumor volume doubling time 35.5 วัน เทียบกับ 18 และ 25.5 วัน เมื่อให้ HT หรือ radiation อย่างเดียว ตามลำดับ ผลการศึกษาเป็นข้อมูลต่อ Clinical trials ในผู้ป่วยในเวลาต่อมา

Clinical Results

การใช้ความร้อนรักษาโรคของ prostate เริ่มในอิสราเอล การวิจัยเริ่มแรกโดย A. Yerushalmi และคณะ ในปี 1982⁽¹²⁾ ในผู้ป่วยมะเร็ง ต่อมาเขาได้รายงานผล 5 ปีแรกของ localized microwave HT⁽¹³⁾ โดย transrectal applicator ร่วมกับ radiation 30 Gy ในช่วงแรกของการรักษาตามด้วย radiation อย่างเดียวยีก 30 Gy พบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 27 ราย ตอบสนองอาการดีขึ้น โดยวิธีนี้ไม่เพิ่มภาวะแทรกซ้อนจากการให้ radiation อย่างเดียว 22 ใน 27 ราย มีชีวิตอยู่โดยมีหรือไม่มีโรคที่ 20-55 เดือนหลังรักษา

Szmigielski และคณะ⁽¹⁴⁾ รายงานผลใน advanced prostatic adenocarcinoma (T3-4, Nx-2, Mo-1) รักษาด้วย local microwave HT อย่างเดียวทาง transrectum 8 ใน 15 รายตอบสนอง

โดยอาการปวดและปัสสาวะอุดตันลดลง สนับสนุนการใช้วิธีนี้ในการบรรเทาอาการให้ผู้ป่วยซึ่งล้มเหลวจากวิธีอื่นแล้ว ทั้งยังสามารถใช้ร่วมกับ radiation ในโรคระยะต้น T1-2 ได้ นอกจากนี้ ผู้รายงานคณะเดียวกันยังได้เริ่มศึกษา phase I/II ในโรครุ่นโดยเปรียบเทียบการให้ HT อย่างเดียว กับ HT ร่วมกับ thermoimmunotherapy โดยฉีด *Propionibacterium granulosum* KP-45 ซึ่งเป็น macrophage activator และ IFN inducer เข้าในต่อมะเร็ง พบว่าวิธีหลังให้จำนวนผู้ป่วยตอบสนองสูงกว่าวิธีแรก

จากที่กล่าวมาแสดงให้เห็นว่า HT ร่วมกับการรักษามะเร็งวิธีอื่น อาจเพิ่มอัตราตอบสนองอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ทรามาจาก advanced prostate cancer ได้ ดังนั้นจึงต้องการการค้นคว้าศึกษาบทบาทของ HT ใน urological oncology มากขึ้นต่อไปในอนาคต

References

1. Mendecki J, Atkins R, Leeds M. Clinical experience with microwave thermotherapy for BPH. Presented at the XV International Symposium on Clinical Hyperthermia, 1992.
2. Bdesha AS, Bunce CJ, Kellcher JP et al. Tranurethral microwave treatment for BPH : a randomized controlled clinical trial. *BMJ* 1993 ; 306 : 1293-96.
3. Devonec M, Ogden C, Carter SSC. Microwave thermotherapy in BPH. *Current opinion in urology* 1993 ; 3 : 202-8.
4. Ogden CW, Reddy P, Johnson H et al. Sham versus tranurethral microwave thermotherapy in patients with symptoms of benign prostatic bladder outflow obstruction. *Lancet* 1993 ; 341 : 14-7.
5. Madsen PO, Iverson P. A point system for selecting operative candidates. In *Hinman Fjr : BPH*. Springer-Verlag : New York ; 1993 : 762-5.
6. Dalhstrand C, Geirsson G et al. Tranurethral microwave thermotherapy VS Tranurethral resection for BPH. Preliminary results of a randomized study. *Eur Urol* 1993 ; 23 : 292-8.
7. Blute ML, Tomera KM et al. Tranurethral microwave thermotherapy for prostatism : Early Mayo Foundation experience. *Mayo Clinics Proceedings* 1992 ; 67 : 417-21.
8. Devonec M, Tomera KM et al. Review : Tranurethral microwave thermotherapy in BPH. *J of Endourol* 1993 ; 3 : 255-9.
9. Hank GE. Treatment of locally advanced prostate cancer with radiation therapy. *Urol* 1989 ; 33 : 37.
10. Kaver I, Ware JL et al. The effect of hyperthermia on human prostatic carcinoma cell lines : evaluation in vitro. *J Urol* 1989 ; 141 : 1025-27.
11. Kaver I, Koonz WWjr et al. The effect of rt and hyperthermia on a humal prostatic carcinoma cell line grown in athymic nude mice. *J Urol* 1991 ; 145 : 654-6.
12. Yerushalmi A, Servadio C et al. Local hyperthermia for treatment of prostate carcinoma : a preliminary report. *Prostate* 1982 ; 3 : 623-30.
13. Yerushalmi A. Localised noninvasive deep microwave hyperthermia for prostatic tumors. Recent results in *Cancer research* 1988 ; 107 : 141-6.
14. Szmigielski S, Zielinski H et al. Local microwave hyperthermia in treatment of advanced prostatic adenocarcinoma. *Urol Res* 1988 ; 16 : 1-7.