



Comparison of 1 Year Recurrent Rate in High-Risk of Recurrent Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Who Had Received Induction Course of Intravesical BCG after TUR-BT Between Combination with Immediate Intravesical Mitomycin C and Induction Course of Intravesical BCG Alone.

Pawanee Srilar, Patkawat Ramart, Chaoyong Nualyong,
Suchai Soontrapa, Phichaya Sujijantararat,
Sunai Leewansangtong, Sittiporn Srinualnad,
Tawatchai Taweemonkongsap, Bansithi Chaiyaprasithi,
Teerapon Amornvesukit, Kittipong Phinthusophon

Abstract

Objective: To compare a recurrent rate within the first year after TUR-BT between immediate intravesical Mitomycin C with induction course of intravesical BCG and induction course of intravesical BCG alone in high risk group of non-muscle invasive bladder cancer.

Materials and methods: A retrospective study between January 2007 and December 2010, 138 patients who underwent complete induction course of intravesical BCG and followed surveillance cystoscopy every 3 months at least 1 year after TUR-BT were identified and divided in two groups, immediate intravesical Mitomycin C plus induction course of intravesical BCG (group 1) and induction course of intravesical BCG alone (group 2). The 1 year recurrent rate of tumor after TUR-BT was compared.

Results: One hundred thirty eight cases that were male 112 cases and female 26 cases completely collected in database. Mean age was 67.39 years and mean follow up time was 22 months. There were no differences between both groups in demographic data. (p value 0.430). The indications for induction course of intravesical BCG were tumor size more than 3 cm., number of tumor more than 3 sites, high grade tumor and history of tumor recurrent in 1 year ,which were no differences between both groups. (p value =0.032, 0.087, 0.065, 0.676 respectively). 21 cases of the 62 patients in group 1 (33.9%) had recurrent tumor and 31 cases of the 76 patients in group 2 (40.8%) had recurrent tumor. There were no differences in 1 year recurrent rate.

Conclusions: Although several studies showed effectiveness of immediate intravesical Mitomycin C plus induction course intravesical BCG superior to intravesical BCG alone, some studies did not show benefit from immediate intravesical Mitomycin C. In our study, immediate intravesical Mitomycin C plus induction course of intravesical BCG (group 1) and induction course of intravesical BCG alone (group 2) were comparable in 1 year recurrent rate for high risk group non-muscle invasive bladder cancer. There is no benefit in decreasing recurrent rate in 1 year but long term effect needed to be followed.

Keywords: Non-muscle invasive bladder cancer, Immediate intravesical Mitomycin C, induction course of intravesical BCG, BCG: Bacillus Calmette-Guérin

บทนำ

มะเร็งกระเพาะปัสสาวะเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดของระบบทางเดินปัสสาวะ ประมาณ 100,000/10.1 คน ในเพศชาย และ 2.5/100,000 คน ในเพศหญิง[1] และ 75-85%[1] ของผู้ป่วยเป็นมะเร็งกระเพาะปัสสาวะเป็นกลุ่มมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลาม (Non-muscle invasive bladder tumors) ที่มีโอกาสเกิดเป็นซ้ำได้บ่อย ได้มีการจัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามความเสี่ยงในการเกิดเป็นซ้ำ ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงได้แก่ กลุ่มที่มีขนาดก้อนเนื้องอกใหญ่กว่า 3 เซนติเมตร จำนวนเนื้องอกมากกว่า 3 ตำแหน่ง เนื้องอกชนิด High grade เนื้องอกที่เกิดเป็นซ้ำภายใน 1 ปี และเนื้องอกที่มี Carcinoma in Situ (CIS) ร่วมด้วย โดยมีอัตราเสี่ยงที่เกิดเป็นซ้ำมากถึงร้อยละ 38-61[1] ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงดังกล่าว จึงมีข้อบ่งชี้ในการให้การรักษาเสริม (Adjuvant therapy) โดยการให้ยาสวนกระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัด (Intravesical therapy) ทั้งยาเคมีบำบัด (Chemotherapy) และ/หรือ ยาวัดชินวันโรค (BCG: Bacillus Calmette-Guérin, Immunotherapy) เพื่อลดอัตราการเกิดซ้ำโดยเฉพาะในช่วง 1 ปีแรกหลังการผ่าตัด

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของการสวนยา Mitomycin C เข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง ในแง่ของการลดอัตราการเกิดเป็นซ้ำ 1 ปีแรกในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลามกลุ่มความเสี่ยงสูงในการเกิดเป็นซ้ำที่ได้รับการรักษาต่อการสวนยาวัคซีนวันโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะ

ผู้ป่วยและวิธีการรักษา

เก็บข้อมูลจากแฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลามกลุ่มความเสี่ยงสูงที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดเนื้องอกผ่านการส่องกล้อง (Transurethral resection of bladder tumors) ที่มีผลทางพยาธิวิทยาเป็น Transitional cell carcinoma แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเกิดเป็นซ้ำสูง ได้แก่ ขนาดของเนื้องอกมากกว่า 3 เซนติเมตร จำนวนเนื้องอกมากกว่า 3 ตำแหน่ง เป็นเนื้องอกชนิด High grade หรือเป็นเนื้องอกที่เกิดเป็นซ้ำภายใน 1 ปี หลังจากการผ่าตัดเนื้องอกผ่านการส่องกล้องครั้งสุดท้าย โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่ มกราคม ปี 2550 ถึง ธันวาคม 2553 มี

การผ่าตัดเนื้องอกผ่านการส่องกล้องทั้งหมด 912 ครั้ง เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดซ้ำมากกว่า 1 ครั้ง 198 ราย ตรวจพบเนื้องอกของทางเดินปัสสาวะส่วนบนร่วมด้วย 48 ราย เป็นเนื้องอกชนิดอื่นที่ไม่ใช่ Transitional cell carcinoma 20 ราย เป็นกลุ่มเนื้องอกกระเพาะปัสสาวะชนิดลุกลาม (Invasive bladder cancer) ที่ได้รับการรักษาต่อโดยการผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะออกทั้งหมด (Radical cystectomy) หรือได้รับการรักษาโดยวิธีการฉายรังสีหรือให้เคมีบำบัด 113 ราย ส่วนในกลุ่มเนื้องอกกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลาม (Non-muscle invasive bladder cancer) จัดเป็นกลุ่มความเสี่ยงในการเกิดเป็นซ้ำสูง 213 ราย และในรายที่ไม่มีข้อห้ามสำหรับการสวนยาวัคซินวันโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะได้รับการรักษาโดยการสวนยาเข้ากระเพาะปัสสาวะต่อ 140 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับผลข้างเคียงจากการสวนยาวัคซินวันโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะ และไม่สามารถรับยาต่อจนครบ 2 ราย

ผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูงในการเกิดซ้ำที่ได้สวนยาวัคซินวันโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะจนครบ 6 ครั้งทั้งหมด 138 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ตามการรักษาที่ได้ กลุ่มแรกเป็นกลุ่มที่ได้รับสวนยา Mitomycin C เข้ากระเพาะปัสสาวะ 1 ครั้งหลังผ่าตัดเนื้องอกผ่านการส่องกล้อง โดยผสม Mitomycin C 40 มิลลิกรัม ใน Sterile water 50 ml สวนเข้ากระเพาะปัสสาวะภายหลังการผ่าตัดไม่เกิน 24 ชั่วโมง ทางสายสวนปัสสาวะแล้วปิดสายไว้ 2 ชั่วโมง จากนั้นจึงปล่อยสายให้ปัสสาวะไหลลงถุงเก็บปัสสาวะ ร่วมกับการสวนยาวัคซินวันโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่องคือ ให้หลังผ่าตัด 4 สัปดาห์ และผู้ป่วยต้องไม่มีอาการปัสสาวะเป็นเลือดแล้วใช้ยาวัคซินวันโรค (ImmuCyst) ขนาด 81 mg ใส่ผ่านสายสวนปัสสาวะ และให้ผู้ป่วยกลืนปัสสาวะ 2 ชั่วโมง จากนั้นให้ผู้ป่วยปัสสาวะเอง โดยให้สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 6 สัปดาห์ติดต่อกัน ส่วนกลุ่มที่ 2 ได้รับเฉพาะยาวัคซินวันโรคสวนเข้ากระเพาะปัสสาวะเพียงอย่างเดียว จากนั้นผู้ป่วยทุกคนได้รับการตรวจหาเนื้องอกที่อาจเกิดเป็นซ้ำโดยวิธีการส่องกล้องกระเพาะ

ปัสสาวะเป็นประจำทุก 12 สัปดาห์ และเป็นเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 1 ปี หรือน้อยกว่าในกรณีที่พบเนื้องอกเป็นซ้ำก่อน 1 ปี หรืออาจได้รับการตรวจโดยการส่องกล้องก่อน 12 สัปดาห์ หากมีอาการปัสสาวะเป็นเลือดก่อน

สถิติที่ใช้ในงานวิจัย

1. สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวนและร้อยละ ในการนำเสนอข้อมูลเชิงกลุ่ม ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด และค่าสูงสุดตามลักษณะการแจกแจงของข้อมูล

2. สถิติอนุมาน ได้แก่ Kaplan-Meier Curve และ Log-rank test ในการเปรียบเทียบอัตราการกลับมาเป็นซ้ำระหว่างสองกลุ่ม และปัจจัยอื่นๆ ที่สัมพันธ์กับอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ และวิเคราะห์ Multivariate ด้วย Cox regression เพื่อควบคุมอิทธิพลของปัจจัยอื่นๆ โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมด 138 ราย อายุเฉลี่ยของทั้ง 2 กลุ่ม 67.39 ปี และระยะเวลาเฉลี่ยของการตรวจติดตามก่อนพบการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะซ้ำ 22 เดือน ประชากรทั้งสองกลุ่มการรักษาไม่มีความแตกต่างกันทางนัยสถิติ (p value 0.430) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะของประชากรในแต่ละกลุ่มพบว่า ผู้ป่วยอยู่ในช่วงอายุ 40-93 ปี ระยะเวลาในการตรวจติดตาม ตั้งแต่ 2-55 เดือน ในผู้ป่วยรายที่ตรวจติดตามน้อยที่สุด คือ 2 เดือน เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดส่องกล้องเป็นครั้งที่สอง หลังจากครั้งแรก 3 เดือน โดยเป็นคนละตำแหน่งจากเดิม และได้รับทั้ง Immediate intravesical MMC ร่วมกับ Induction course of intravesical BCG จากข้อบ่งชี้ 3 ข้อ คือ เป็นเนื้องอกชนิด High grade มีเนื้องอกมากกว่า 3 ตำแหน่ง และมีประวัติการเกิดเป็นเนื้องอกซ้ำภายในเวลา

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไป

Variables	Mean (years)	Median (years)	SD	Minimum (months)	Maximum (months)
Age	67.39	67.5	11.51	40	93
Follow up time	22.01	19	13.17	2	55

1 ปี หลังการรักษาโดยการผ่าตัดและการให้ Intravesical therapy จนครบ Course แล้ว ผู้ป่วยมีอาการปัสสาวะเป็นเลือดสด 2 เดือนหลังจากการสวนยาวัคซิ่นวันโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะครั้งสุดท้าย เมื่อส่องกล้องพบว่า มีเนื้องอกเกิดขึ้นใหม่ 1 ตำแหน่ง ซึ่งไม่ใช่ตำแหน่งเดิม จึงน่าจะเป็นเนื้องอกที่เกิดขึ้นใหม่หลังการผ่าตัดและการให้ยา ไม่ใช่เนื้องอกที่เหลือจากการผ่าตัดครั้งก่อนหน้า

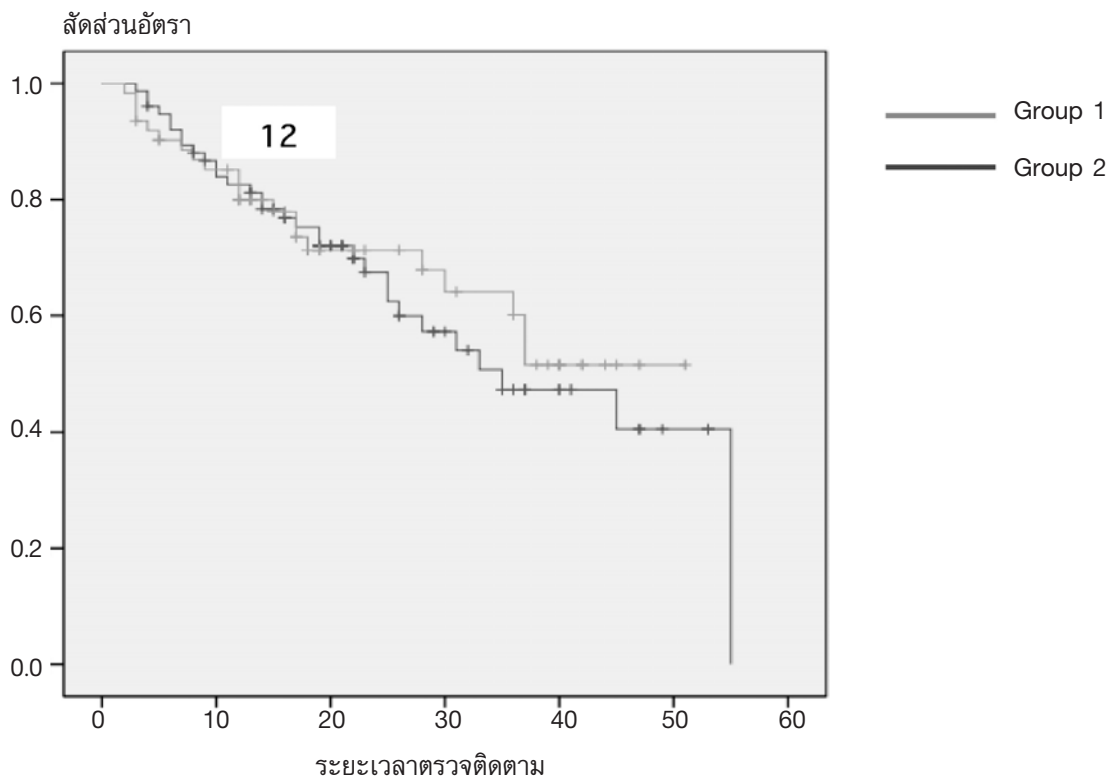
ผลการศึกษาพบอัตราการเกิดเป็นซ้ำใน 1 ปีแรก กลุ่มที่ได้รับยา Mitomycin C สวนเข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง ร่วมกับการสวนยาวัคซิ่นวันโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้ง พบเกิดมะเร็งซ้ำ 21 ราย (ร้อยละ 33.9) และกลุ่มที่ได้รับการสวนยาวัคซิ่นวันโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้ง เพียงอย่างเดียว พบ 31 ราย (ร้อยละ 40.8) ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ (p value = 0.924) ดังตารางที่ 2 และรูปที่ 1

ตารางที่ 2 แสดงอัตราการเกิดเป็นซ้ำภายใน 1 ปี แยกตามกลุ่มการรักษา

Treatment group	N	N of recurrent (%)	
Group 1 *	62	21 (33.9)	
Group 2 **	76	31 (40.8)	
Overall	138	52 (37.7)	p value = 0.924

* กลุ่มที่ได้รับยา Mitomycin C สวนเข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง ร่วมกับการสวนยาวัคซิ่นวันโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้ง

** กลุ่มที่ได้รับการสวนยาวัคซิ่นวันโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้งเพียงอย่างเดียว



รูปที่ 1 แสดงอัตราการเกิดซ้ำของเนื้องอกเมื่อเทียบระหว่างกลุ่มการรักษา

Group 1 = กลุ่มที่ได้รับยา Mitomycin C สวนเข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง ร่วมกับการสวนยาวัคซิ่นวันโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้ง

Group 2 = กลุ่มที่ได้รับการสวนยาวัคซิ่นวันโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้งเพียงอย่างเดียว

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดซ้ำใน 1 ปีแรกของแต่ละกลุ่มย่อย ตามข้อบ่งชี้ในการให้สวนยาวัคซินวัณโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้งเพียงอย่างเดียวได้แก่ ขนาดของเนื้องอกมากกว่า 3 เซนติเมตร จำนวนเนื้องอกมากกว่า 3 ตำแหน่ง เป็นเนื้องอกชนิด High grade หรือเป็นเนื้องอกที่เกิดเป็นซ้ำภายใน 1 ปี หลังจากการส่องกล้องผ่าตัดเนื้องอกกระเพาะปัสสาวะ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในระหว่างทั้งสองกลุ่มการรักษา (p value = 0.032, 0.087, 0.065, 0.676 ตามลำดับ) ดังตารางที่ 3

วิจารณ์และอภิปราย

ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลามที่มีความเสี่ยงในการเกิดเป็นซ้ำสูงได้มีการศึกษาเรื่องการรักษาเสริม (Adjuvant therapy) หลังการผ่าตัดมากมาย โดยเฉพาะการใส่ยาในกระเพาะปัสสาวะ โดยยาที่นำมาใช้อย่างแพร่หลายมีสองกลุ่ม คือ ยาเคมีบำบัด (Chemotherapy) และยากระตุ้นภูมิคุ้มกันวัณโรค (BCG; Immunotherapy) การสวนยาวัคซินวัณโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะหลังการผ่าตัด (Intravesical BCG immunotherapy) ทำให้อัตราการเกิดเป็นซ้ำลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[2-5])

และมีผลการศึกษาพบว่าสามารถลดอัตราการเกิดเป็นซ้ำได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียว[6,7] โดยวิธีการให้ยาแบบต่อเนื่อง (Maintenance course) ให้ผลดีกว่าแบบมีนัยสำคัญ[8,9] แต่การสวนยาวัคซินวัณโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงหรือเกิดอันตรายจากตัวยาได้[10] ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่ได้รับยาแบบต่อเนื่อง แต่ได้รับยาเฉพาะช่วงแรกหลังผ่าตัดเพียงอย่างเดียว (Induction course)[11] ซึ่งในบางรายงานพบว่าสามารถลดอัตราการเกิดซ้ำได้ไม่ต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาแบบต่อเนื่อง[12] ส่วนยาเคมีบำบัดที่นำมาใช้โดยการใส่ในกระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดเพื่อลดการเกิดเป็นซ้ำมีหลายชนิด เช่น Mitomycin C, Epirubicin, Doxorubicin เป็นต้น พบว่าการให้ยากลุ่มนี้เป็นระยะจนครบหลังผ่าตัดสามารถลดการเกิดซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะในช่วง 2 ปี และ 5 ปีได้[13-16] โดยเฉพาะการสวนยา Mitomycin C เข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง (Maintenance course) สามารถลดอัตราการเกิดเป็นซ้ำได้อย่างมีนัยสำคัญ[14-18] แต่จากการศึกษาต่อมาพบว่าการใส่ยาในกระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่องในด้านการเกิดเป็นซ้ำของโรคนั้น การสวนยาวัคซินวัณโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะร่วมกับการผ่าตัดได้ผลดีกว่าการสวนยาเคมีบำบัดเข้า

ตารางที่ 3 แสดงการจัดกลุ่มการรักษาแยกตามข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและข้อบ่งชี้ในการให้ Induction course of intravesical BCG

Variables	Subgroup	N (%)	Group 1[1] (%)	Group 2[2] (%)	p value
Sex	Male	112 (81.2)	61(89.3)	51 (82.3)	0.766
	Female	26 (18.8)	15 (19.7)	11 (17.7)	
Tumor grade	Low grade	84 (60.9)	41 (53.9)	43 (69.4)	0.065
	High grade	54 (39.1)	35 (46.1)	19 (30.6)	
History of recurrence in 1 year	No	85 (61.6)	48 (63.2)	37 (59.7)	0.676
	Yes	53 (38.4)	28 (36.8)	25 (40.3)	
Tumor size	<3 cm.	115 (83.3)	68 (89.5)	47 (75.8)	0.032
	> = 3 cm	23 (16.7)	8 (10.5)	15 (24.2)	
Number of tumor	<3 sites	69 (50)	43 (56.6)	26 (41.9)	0.087
	> = 3 sites	69 (50)	33 (43.3)	36 (58.1)	

Group 1 = กลุ่มที่ได้รับยา Mitomycin C สวนเข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง ร่วมกับการสวนยาวัคซินวัณโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้ง

Group 2 = กลุ่มที่ได้รับการสวนยาวัคซินวัณโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้งเพียงอย่างเดียว

กระเพาะปัสสาวะร่วมกับการผ่าตัด[6,7,1019-24] ปัจจุบันการสวนยาเคมีบำบัดเข้ากระเพาะปัสสาวะเป็นระยะจึงใช้ในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม อย่างไรก็ตามการสวนยาวัคซินวัณโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดต้องรอน้อย 2 สัปดาห์จึงจะเริ่มให้ได้ ซึ่งอาจทำให้มีโอกาสเกิดเป็นซ้ำในช่วงเวลาดังกล่าว[16-25] การสวนยาเคมีบำบัดเข้ากระเพาะปัสสาวะครั้งเดียวหลังการผ่าตัดเพื่อหวังผลในการลดอัตราการเกิดซ้ำได้จึงมีบทบาทมากขึ้น และมีรายงานว่าสามารถลดอัตราการเกิดเป็นซ้ำได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว[13,16,26-30] และยังมีผลต่อการให้ยาสวนเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่องอีกด้วย[31] โดยในการสวนยา Mitomycin C เข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง ก่อนการให้ยา Mitomycin C สวนเข้ากระเพาะปัสสาวะต่ออีก 6 สัปดาห์มีรายงานว่าสามารถลดอัตราการเกิดเป็นซ้ำได้อย่างมีนัยสำคัญ[32] แต่ในรายที่สวนยา Mitomycin C เข้ากระเพาะปัสสาวะอย่างเดียวอาจลดอัตราการเกิดซ้ำได้แบบไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ[30] จึงเริ่มมีการสวนยา Mitomycin C 40 มิลลิกรัม เข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง 1 ครั้ง ก่อนให้ยาวัคซินวัณโรคสวนเข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดเพื่อหวังผลในการลดการเกิดเป็นซ้ำ[33] ที่ดีกว่าการให้ยาวัคซินวัณโรคสวนเข้ากระเพาะปัสสาวะเพียงอย่างเดียว

มีรายงานผลเปรียบเทียบ ผู้ป่วยที่ได้รับยา Mitomycin C สวนเข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง ร่วมกับการสวนยาวัคซินวัณโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้ง 212 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการสวนยาวัคซินวัณโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้งเพียงอย่างเดียว 48 ราย พบว่า อัตราการเกิดเป็นซ้ำในช่วง 5 ปีไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามในรายงานดังกล่าว จำนวนประชากรทั้งสองกลุ่มมีจำนวนไม่มากพอที่จะนำมาคำนวณทางสถิติได้[33]

จากการศึกษานี้พบว่า ประชากรทั้งสองกลุ่มมีอัตราการเกิดซ้ำใน 1 ปีไม่ต่างกันทั้งในกลุ่มที่ได้และไม่ได้รับยา Mitomycin C สวนเข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง (66.1 และ 59.2%, P 0.924) ซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยของเนื้องอก เนื่องจากในการศึกษานี้ ผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดเป็นซ้ำ ได้แก่ กลุ่มที่มีขนาดเนื้องอกมากกว่า 3 เซนติเมตรร้อยละ 16.7 กลุ่มที่มีเนื้องอกมากกว่า

3 ตำแหน่งร้อยละ 50 และเป็นซ้ำใน 1 ปีร้อยละ 38.4 ซึ่งสามกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่อาจไม่ได้รับประโยชน์จากการให้ยา Mitomycin C สวนเข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง ซึ่งได้ผลดีในกรณีที่เป็นมะเร็งกระเพาะปัสสาวะที่เป็นครั้งแรก (Primary lesion) และเป็นตำแหน่งเดียว (Single lesion)[1] ดังนั้นจากการศึกษานี้ การให้ยา Mitomycin C สวนเข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยกลุ่มที่มีแนวโน้มจะต้องได้รับการสวนยาวัคซินวัณโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้งอยู่แล้ว จึงไม่สามารถลดอัตราการเกิดซ้ำในช่วง 1 ปีแรกได้

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง การคัดเลือกผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มประชากรอาจทำให้ผลการศึกษาไม่มีนัยสำคัญทางสถิติควรมีการศึกษาต่อเนื่องโดยเลือกประชากรที่น่าจะได้รับผลดีในการให้ยา Mitomycin C สวนเข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง ร่วมกับการสวนยาวัคซินวัณโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้ง เช่น กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยและได้รับการผ่าตัดเนื้องอกกระเพาะปัสสาวะเป็นครั้งแรก มีเนื้องอกตำแหน่งเดียว (Primary and single lesion) ซึ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการแนะนำว่าควรใส่ยา Mitomycin C สวนเข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง[1] และหากผลทางพยาธิวิทยาเป็นกลุ่ม High grade tumor ซึ่งต้องได้รับการสวนยาวัคซินวัณโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่องอาจเป็นกลุ่มที่ได้ประโยชน์จากการให้การรักษาทั้งสองอย่างร่วมกันได้

นอกจากนี้การจัดกลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงสูงในการเกิดเป็นซ้ำโดยการให้ข้อบ่งชี้ตามการศึกษา คือ ขนาดของเนื้องอกมากกว่า 3 เซนติเมตร จำนวนเนื้องอกมากกว่า 3 ตำแหน่ง เป็นเนื้องอกชนิด High grade หรือเป็นเนื้องอกที่เกิดเป็นซ้ำภายใน 1 ปีหลังจากการผ่าตัดเนื้องอกกระเพาะปัสสาวะผ่านการส่องกล้องครั้งสุดท้ายเพียงอย่างเดียว อาจทำให้มีความแตกต่างกันในประชากรของแต่ละกลุ่มเอง และระหว่างทั้งสองกลุ่ม เช่น ในบางราย อาจมีข้อบ่งชี้ในการให้ Induction course of intravesical BCG เพียงข้อเดียว ในขณะที่บางรายมีข้อบ่งชี้หลายข้อ ซึ่งในกลุ่มหลังเมื่อจัดลำดับความเสี่ยงพบว่าเป็นกลุ่มที่มีอัตราการเกิดเป็นซ้ำมากกว่ากลุ่มแรกตั้งแต่ต้น ดังนั้น ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในรายละเอียดของความเสี่ยงในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มว่ามีความแตกต่างกันมากน้อยเพียงใด โดยใช้วิธีที่แม่นยำ เช่น ใช้ Factor weighting

คำนวณ recurrence and progression scores[1] เพื่อจัดลำดับความเสี่ยงของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มด้วย และในส่วนของวิธีการให้สวณยารักษาระยะโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้งเองนั้น ผู้ป่วยบางรายอาจไม่เพียงพอ เช่นในกลุ่ม High risk of recurrent ตามคำนิยามของ EAU 2010 ซึ่งจำเป็นต้องได้รับ Maintenance course of BCG อย่างน้อย 1 ปี[1] แต่เนื่องจากการจัดลำดับความเสี่ยงไม่ละเอียดพอ ผู้ป่วยจึงได้รับเพียงการสวณยารักษาระยะโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้ง ทำให้อัตราการเกิดเป็นซ้ำในช่วงปีแรก สูงทั้งในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา Mitomycin C สวณเข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง

สรุป

การให้ยา Mitomycin C สวณเข้ากระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง ร่วมกับการสวณยารักษาระยะโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้ง ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดเป็นซ้ำสูงโดยใช้ข้อบ่งชี้ข้อใดข้อหนึ่งหรือมากกว่า จากขนาดของเนื้องอกมากกว่า 3 เซนติเมตร จำนวนเนื้องอกมากกว่า 3 ตำแหน่ง เป็นเนื้องอกชนิด High grade หรือเป็นเนื้องอกที่เกิดเป็นซ้ำภายใน 1 ปีหลังจากการผ่าตัดเนื้องอกกระเพาะปัสสาวะผ่านการส่องกล้องครั้งสุดท้าย ไม่สามารถลดอัตราการเกิดเป็นซ้ำใน 1 ปีได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการให้การสวณยารักษาระยะโรคเข้ากระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง 6 ครั้ง เพียงอย่างเดียว

เอกสารอ้างอิง

1. M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou, M. Roupřet. Guidelines on Non-muscle invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). **European Association of Urology** 2011; 1-36.
2. Brandau S, Suttman H. Thirty years of BCG immunotherapy for nonmuscle invasive bladder cancer: a success story with room for improvement. **Biomed Pharmacother** 2007; 61:299-305.
3. Lamm DL. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. **J Urol** 1985; 134:40-7.
4. Herr H. Current results, natural history and implications for urothelial cancer prevention. **J Cell Biol Suppl** 1992; 161:112-9.
5. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, et al. European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. **Eur Urol** 2002 Feb; 41(2):105-12.
6. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A metaanalysis of randomized trials. **Urology** 2006; 67:1216-23.
7. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. **BJU Int** 2001Aug; 88(3):209-16.
8. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. **J Urol** 2007; 178:2314-30.
9. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. **Eur Urol** 2008; 54:303-14.
10. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta, T1 bladder tumours is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. **Eur Urol** 2003 Oct; 44(4):429-34.
11. Morales, A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. **J Urol** 1976 Aug; 116(2):180-3.
12. Palou J, Laguna P, Millán-Rodríguez F, Hall RR, Salvador-Bayarri J, Vicente-Rodríguez J. Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ and/or high grade bladder tumors. **J Urol** 2001; 165:1488-91.

13. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. **J Urol** 1996; 155:1233-8.
14. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R.A. prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. **J Urol** 1993; 149:749-52.
15. Boufflioux C, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw M, et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. **J Urol** 1995; 153:934-41.
16. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. **J Urol** 2004; 171:2186-90.
17. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term follow up. **J Urol** 1999; 161:1120-3.
18. Lamm DL, Torti F. Bladder cancer, 1996. **CA Cancer J Clin** 1996; 46:103-12.
19. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Boufflioux C, van der Meijden A, Parmar MK, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. **J Urol** 1996; 156:1934-40.
20. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomized studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. **Eur Urol** 2009; 56:247-56.
21. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal metaanalysis of comparative studies on recurrence and toxicity. **J Urol** 2003; 169:90-5.
22. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumor-recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. **BJU Int** 2004; 93:485-90.
23. Hinotsu S, Akaza H, Isaka S, Kanetake H, Kubota Y, Kuroda M, et al. Sustained prophylactic effect of intravesical bacille Calmette-Guérin for superficial bladder cancer: a smoothed hazard analysis in a randomized prospective study. **Urology** 2006; 67:545-9.
24. Cheng CW, Chan SF, Chan LW, Chan CK, Ng CF, Cheung HY, et al. Twelve-year follow up of a randomized prospective trial comparing bacillus Calmette-Guerin and epirubicin as adjuvant therapy in superficial bladder cancer. **Int J Urol** 2005; 12:449-55.
25. Seo KW, Kim BH, Park CH, Kim CI, Chang HS. The efficacy of the EORTC scoring system and risk tables for the prediction of recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer after intravesical bacillus calmette-guerin instillation. **Korean J Urol** 2010; 51:165-70.
26. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, Boman H, Holmång S. A Single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. **J Urol** 2008 Jan; 179(1):101-5.
27. Gudjónsson S, Adell L, Merdasa F, Olsson R, Larsson B, Davidsson T et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. **Eur Urol** 2009 Apr; 55(4):773-80.
28. Krege S, Giani G, Meyer R, Otto T, Rübber H. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. Participating Clinics. **J Urol** 1996; 156:962-6.
29. Iborra I, Solsona E, Monros JL, Ricos JV. Double randomized trial between Adriamycin (ADM) and Mitomycin C (MMC) instilled immediately or delayed after resection of superficial bladder carcinoma. **Proceedings of European Association of Urology Congress** 1988: 241.

30. Okamura K, Ono Y, Kinukawa T, Matsuura O, Yamada S, Ando T, et al. Randomized study of single early instillation of (2"R)-4'-Otetrahydropyranyl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma. **Cancer** 2002; 94:2363-8.
31. Kaasinen E, Rintala E, Hellström P, Viitanen J, Juusela H, Rajala P, et al. FinnBladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. **Eur Urol** 2002 Aug; 42(2):167-74.
32. Seok Jin Jung, Hyuk Soo Chang, Choal Hee Park, Chun Il Kim, Byung Hoon Kim. Effectiveness of an Immediate Mitomycin C Instillation in Patients with Superficial Bladder Cancer Receiving Periodic Mitomycin C Instillation. **Korean J Urol** 2011; 52:323-6.
33. Gina M.Badalato,Gregory Hruby, Mani Razmjoo, James M, Mc Kiernan. Maximizing intravesical therapy options:is there an advantage to the administration of perioperative mitomycin C prior to an induction course of BCG?. **The Canadian Journal of Urology** October 2011; 18(5):5890-5