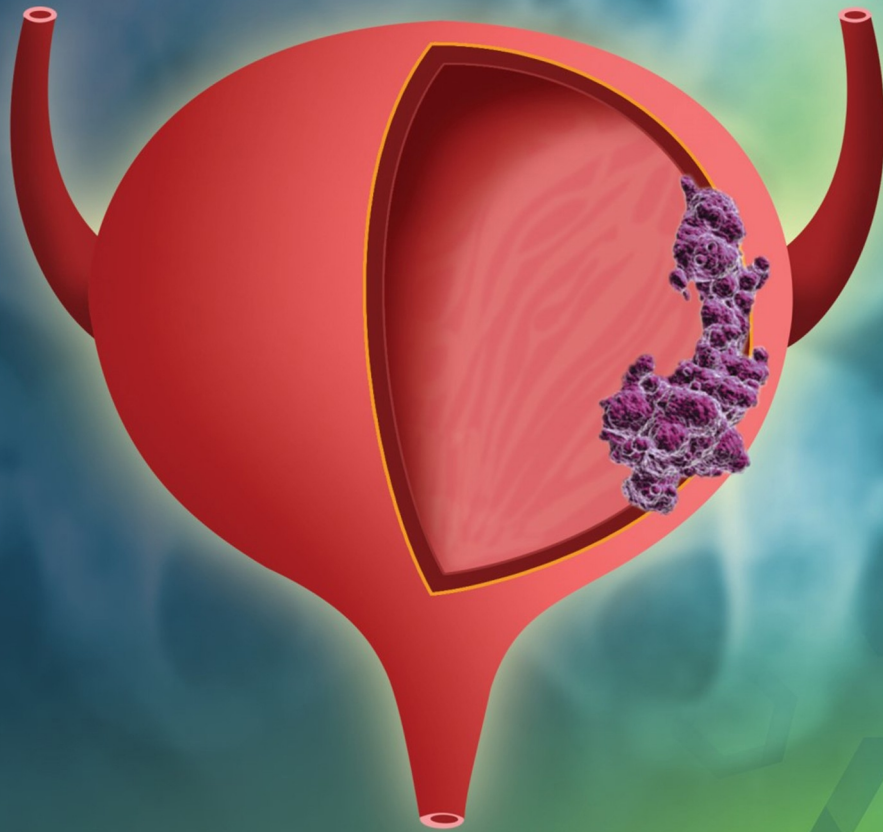




# แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ



สถาบันมะเร็งแห่งชาติ  
กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ISBN 978-616-11-4221-6

# แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

บรรณาธิการ

- ดนัย มโนรมณ์
- สมชาย ณะสิทธิชัย
- วีรฤติ อิมสำราญ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

# แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

|                 |   |
|-----------------|---|
| บรรณาธิการ      | दनัย มโนรมณ์<br>สมชาย ณะสิทธิชัย<br>วีรุฒิ อิมสำราญ   |
| พิมพ์ครั้งที่ 1 |   |
| จำนวนพิมพ์      | 500 เล่ม  |
| จำนวนหน้า       | 50 หน้า   |
| จัดพิมพ์โดย     | สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข   |
| สถานที่ติดต่อ   | กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ<br>สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข<br>268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400<br>โทรศัพท์ : 0 2202 6800 ต่อ 2237<br>โทรสาร : 0 2644 9097 |
| สงวนลิขสิทธิ์   |   |
| ISBN            | 978-616-11-4221-6   |

พิมพ์ที่

บริษัท โฆสิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถนนจรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700

โทร. 0 2424 8715 โทรสาร. 0 2879 7082

# คำนำ

การจัดทำแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มีจุดมุ่งหมายที่จะให้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจ วินิจฉัยรักษาและฟื้นฟู ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะในประเทศไทยการจัดทำแนวทางดังกล่าว ให้ทันสมัยตามการเปลี่ยนแปลงขององค์ความรู้เทคโนโลยีทางการแพทย์และบริบทของประเทศไทย สถาบันมะเร็งแห่งชาติได้จัดตั้งคณะทำงานและสรรหาผู้ทรงคุณวุฒิ ได้แก่ ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย สมาคมศัลยแพทย์ระบบปัสสาวะแห่งประเทศไทย มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทยและโรงพยาบาลมะเร็งเครือข่ายทั้ง 7 แห่ง เพื่อมาประชุมรวบรวมข้อมูลหลักฐานให้ความคิดเห็นจนกระทั่งได้แนวทางการตรวจวินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ จนเป็นที่ยอมรับว่าการดูแลผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะเป็นงานศิลปะอย่างหนึ่ง การจัดทำแนวทางการวินิจฉัยและรักษาฉบับนี้ใช้สำหรับสถานพยาบาลที่มีบุคลากรและทรัพยากรมีขีดความสามารถครบถ้วน และ ไม่สามารถนำไปใช้อ้างอิงกับการรักษาผู้ป่วยทุกรายโดยรวมได้ โดยให้แต่ละสถานพยาบาลพิจารณานำแนวทางฉบับนี้ไปปรับใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยตามความเหมาะสมกับขีดความสามารถของสถานพยาบาลนั้นๆ ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัตินี้จึงไม่อาจใช้เป็นเอกสารอ้างอิงใดๆ ในทางกฎหมายได้ เห็นสมควรให้มีการทบทวนและปรับปรุงทุก 2 ปี

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะฉบับนี้ คณะทำงานยินดีรับคำวิจารณ์ต่างๆ ที่จะช่วยให้หนังสือได้รับการพัฒนาและปรับปรุงแก้ไข อันจะเป็นประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะในประเทศไทยต่อไป

คณะทำงาน

ธันวาคม 2563

# สารบัญ

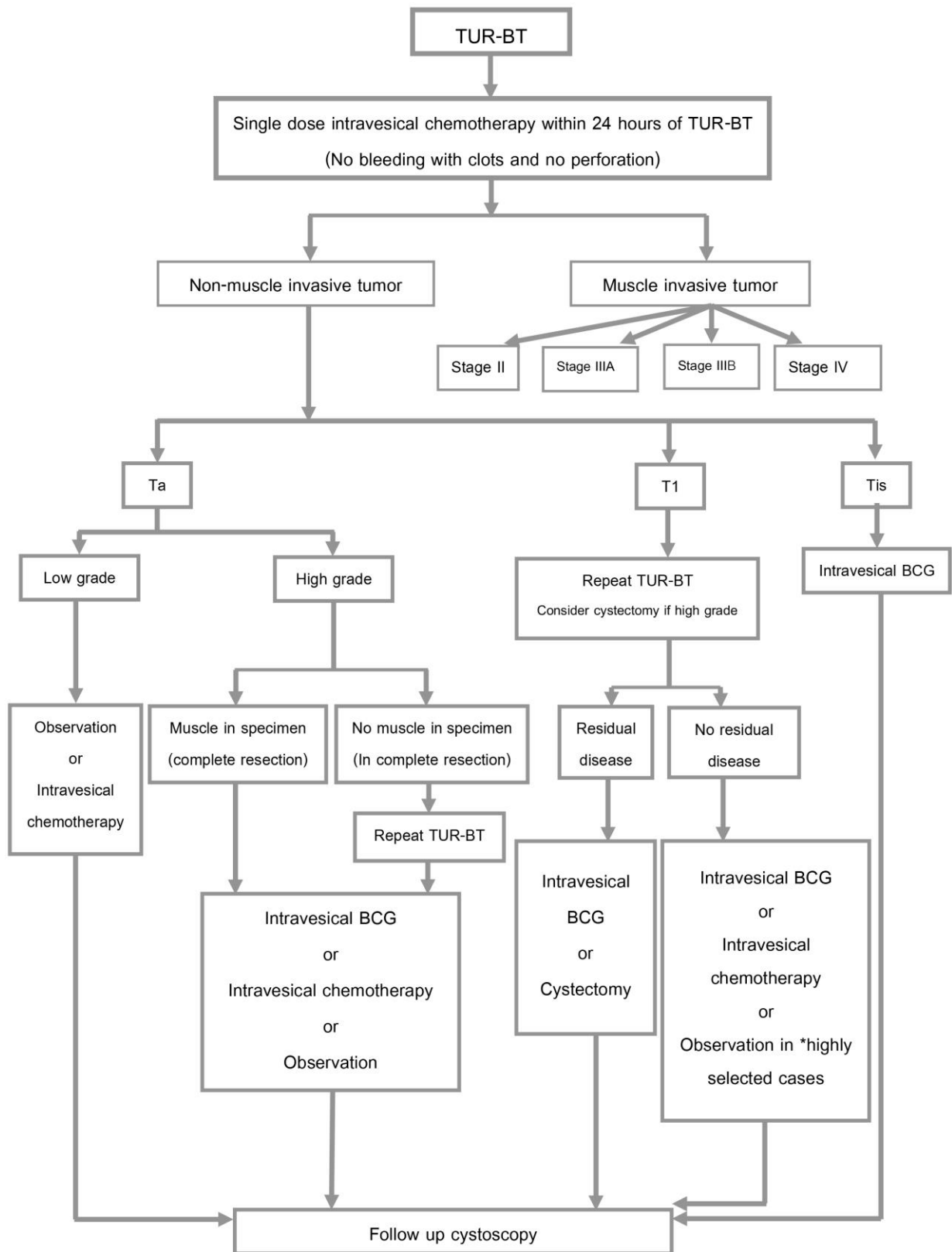
|  | หน้า |
|--|------|
| Flow Chart แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ                                      | 1    |
| แนวทางการรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะ   | 7    |
| 1) ระบาดวิทยา  | 7    |
| 2) สาเหตุ  | 7    |
| 3) พยาธิวิทยาของเนื้องอกเซลล์เยื่อบุทางเดินปัสสาวะที่ไม่ใช่มะเร็ง  | 8    |
| 4) พยาธิวิทยาของโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ  | 8    |
| 5) การแบ่งระยะของโรค (staging) ตาม Tumor, Node, Metastasis classification (TMN)                              | 9    |
| 6) การวินิจฉัย   | 11   |
| 7) การตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา  | 13   |
| 8) การส่องกล้องทางกระเพาะปัสสาวะ (Cystoscopy)  | 14   |
| 9) การประเมินผู้ป่วยเบื้องต้นและการรักษาด้วยการผ่าตัดครั้งแรก<br>(primary evaluation/surgical treatment)     | 15   |
| 10) การรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะ   | 15   |
| 11) เซลล์พยาธิวิทยาปัสสาวะให้ผลบวก   | 20   |
| 12) หลักการรักษาด้วยการผ่าตัด (principles of surgical management)  | 20   |
| 13) การผ่าตัดต่อมลูกหมากด้วยการส่องกล้องทางท่อปัสสาวะ<br>(transurethral resection of the prostate: TURP)     | 21   |
| 14) การผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะบางส่วน (partial cystectomy)  | 21   |
| 15) การผ่าตัด radical cystectomy   | 22   |
| 16) Unresectable tumours   | 24   |
| 17) Bladder-sparing treatments for localized disease   | 25   |
| 18) การใส่เคมีบำบัดในกระเพาะปัสสาวะหลังการผ่าตัดทันที<br>(immediate postoperative intravesical chemotherapy) | 25   |
| 19) การใส่เคมีบำบัดหรือ BCG ในกระเพาะปัสสาวะประเภท<br>induction (adjuvant) intravesical chemotherapy or BCG  | 26   |
| 20) การใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะประเภท maintenance intravesical BCG   | 26   |

# สารบัญ

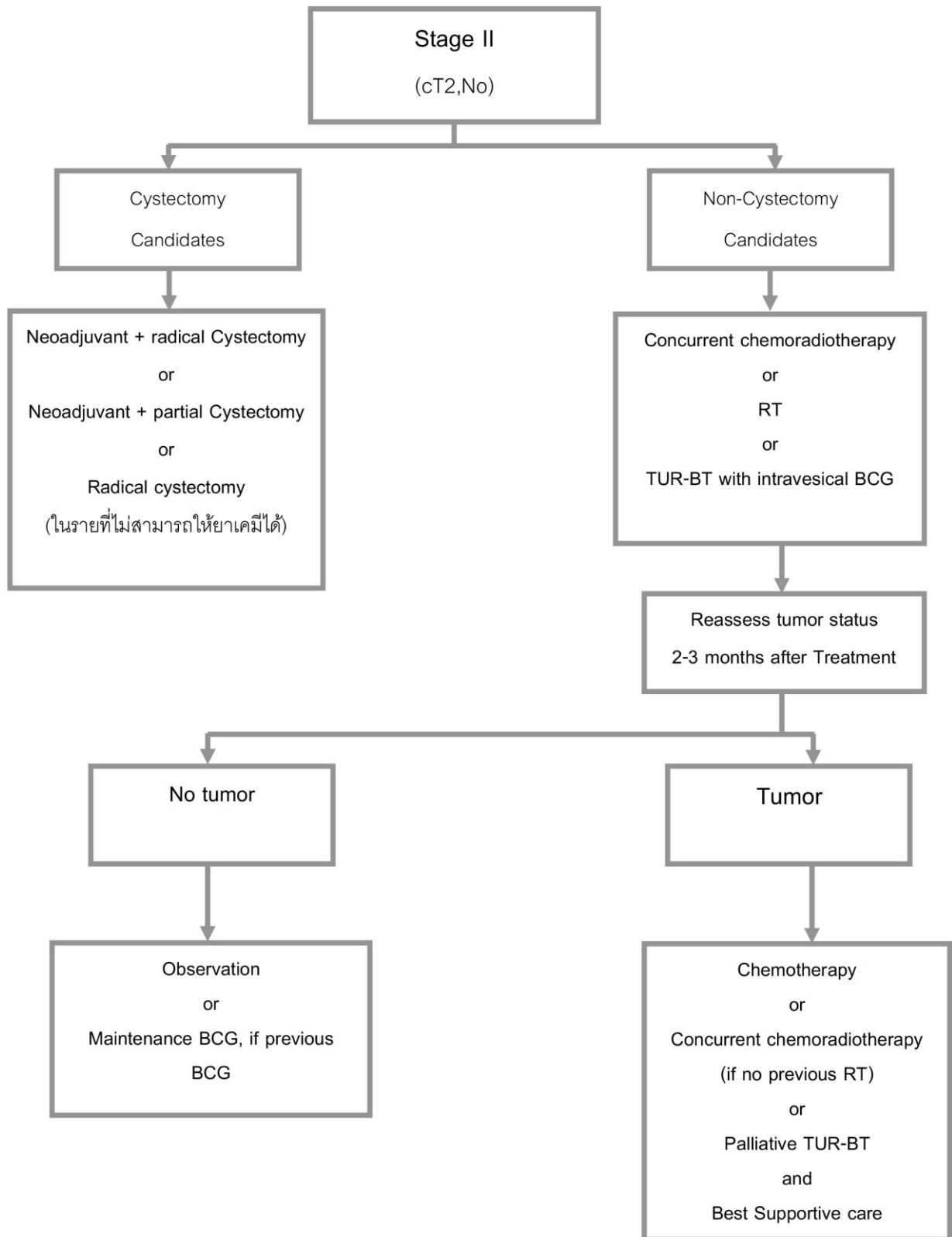
|  | หน้า |
|--|------|
| <b>ภาคผนวก</b>   |      |
| ก แนวทางการรายงานผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา                           | 27   |
| ข มะเร็งกระเพาะปัสสาวะประเภทผลพยาธิวิทยาไม่ใช่ transitional cell carcinoma | 29   |
| ค คำแนะนำผู้ป่วยการใส่ยาในกระเพาะปัสสาวะ                                   | 36   |
| <b>เอกสารอ้างอิง</b>   | 39   |
| <b>รายนามคณะผู้จัดทำ</b>   | 46   |

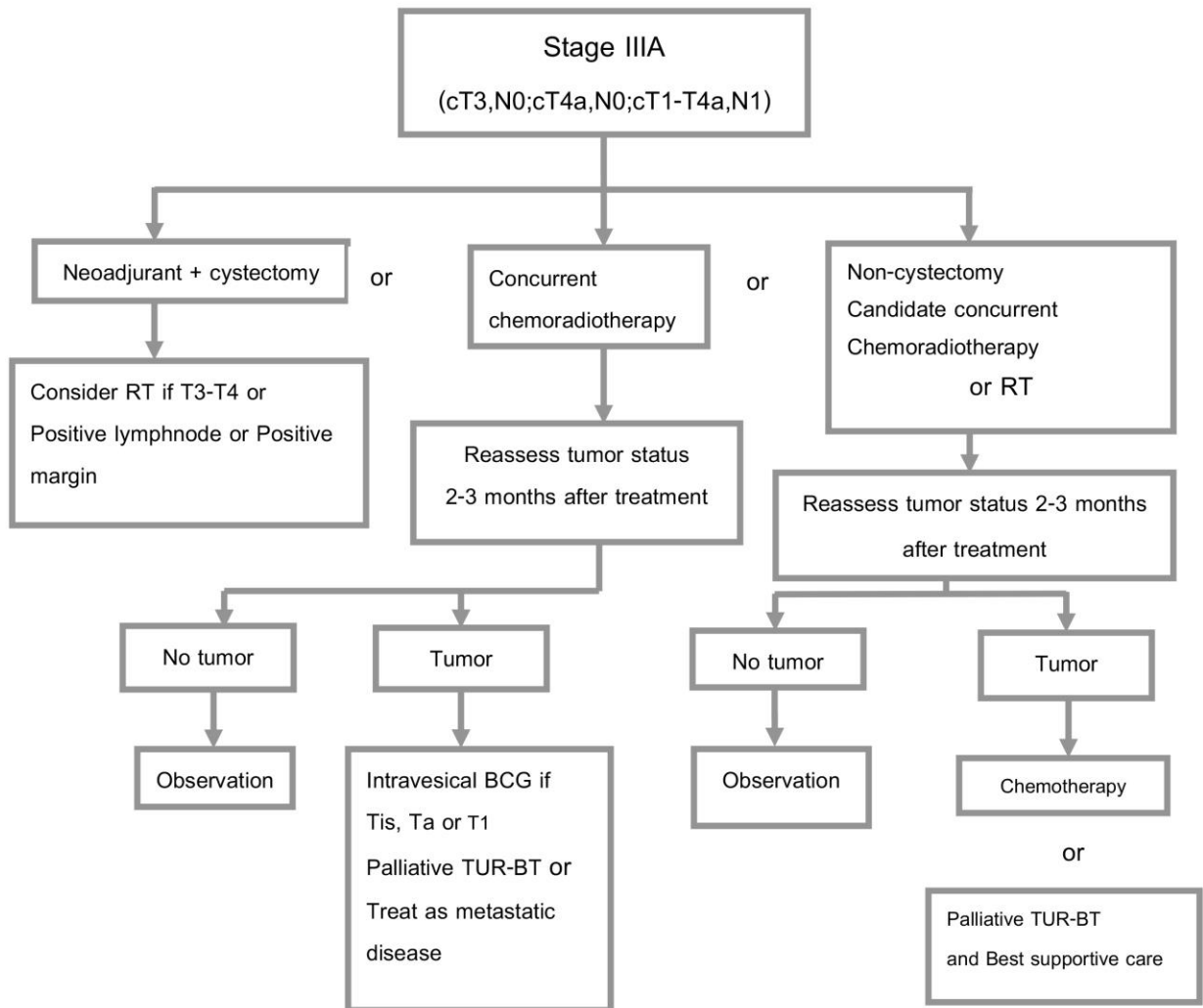
# Flow Chart

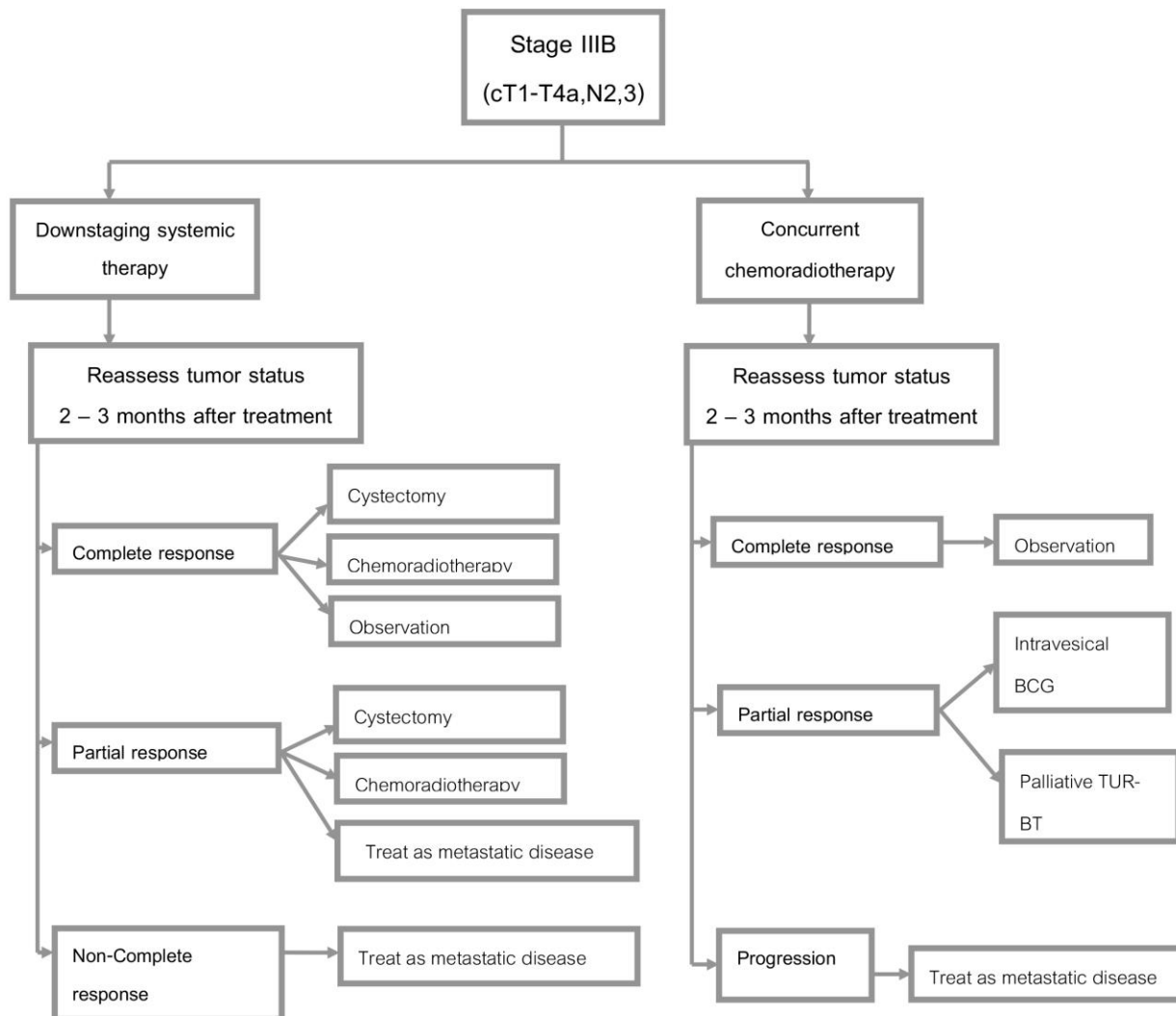
แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย  
และรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

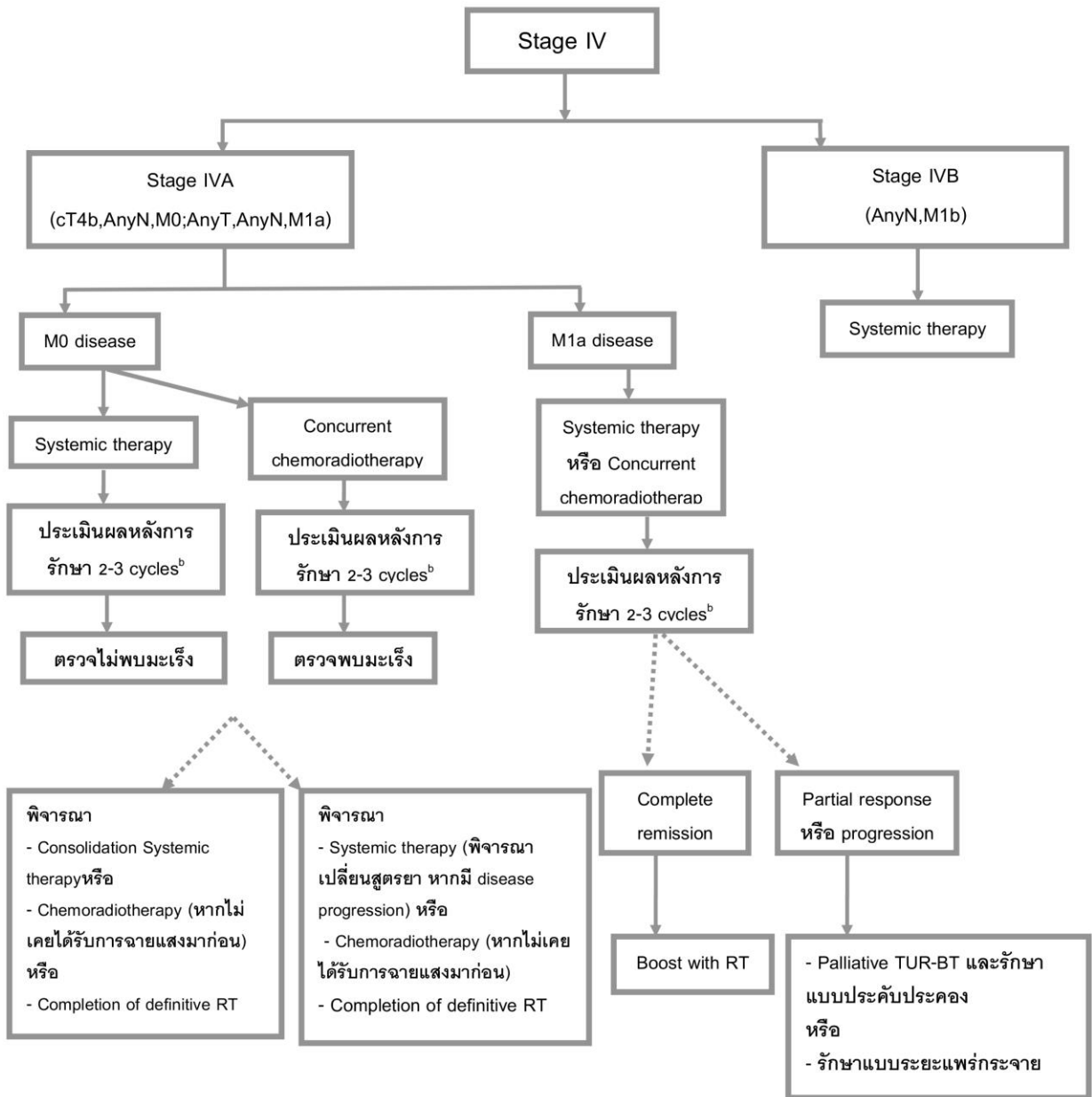


\* Low grade, Small volume tumor with limited lamina propria invasion and No CIS









<sup>b</sup> ได้แก่ CT scan of chest และ abdomen/pelvis with contrast, cystoscopy และ biopsy

## แนวทางการรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

### 1. ระบาดวิทยา

มะเร็งกระเพาะปัสสาวะพบได้บ่อยเป็นอันดับ 7 ของมะเร็งซึ่งพบในเพศชายทั่วโลก และเป็นอันดับที่ 11 ของมะเร็งที่พบบ่อยในทั้งสองเพศ The worldwide age-standardized incidence rate (ต่อประชากร 100,000 รายต่อปี) เท่ากับ 9.0 สำหรับเพศชาย และ 2.2 สำหรับเพศหญิง

มะเร็งกระเพาะปัสสาวะในประเทศไทยพบได้ age-standardized incidence rate (ต่อประชากร 100,000 รายต่อปี) เท่ากับ 3.98 สำหรับเพศชาย และ 1.02 สำหรับเพศหญิง<sup>(1)</sup> ร้อยละ 90 ของเนื้องอกเยื่อทางเดินปัสสาวะ (urothelial tumor) มาจากกระเพาะปัสสาวะ ,ร้อยละ 8 มาจากกรวยไต (renal pelvis), ร้อยละ 2 มาจากท่อไต (ureter) และท่อปัสสาวะ (urethra)

โดยร้อยละ 75 ของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะจะแสดงออกด้วยโรคซึ่งจำกัดอยู่ที่เยื่อผิวกระเพาะปัสสาวะ (mucosa) (stage Ta, CIS) หรือใต้เยื่อ ผิวกระเพาะปัสสาวะ (sub mucosa) (stage T1) ซึ่งจะมีการพยากรณ์โรคดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ ระยะstage T2 – 4

### 2. สาเหตุ

2.1) การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอันดับหนึ่งสำหรับมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ พบได้ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยทั้งหมด Level of evidence:3 (LE:3) เกิดจากควินบุหรี่ที่ประกอบด้วย aromatic amines และ polycyclic aromatic hydrocarbons ซึ่งถูกขับโดยไต

2.2) อาชีพซึ่งสัมผัสกับ aromatic amines, polycyclic aromatic hydrocarbons และ chlorinated hydrocarbons เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญอันดับสองสำหรับมะเร็งกระเพาะปัสสาวะพบได้ร้อยละ 10 ของผู้ป่วยทั้งหมด ประเภทของอาชีพซึ่งสัมผัสกับสารดังกล่าวได้แก่ อาชีพทำงานในโรงงานอุตสาหกรรมสี โลหะ และปิโตรเคมีภัณฑ์ อย่างไรก็ตามมีข้อมูลอุบัติการณ์ของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะใกล้เคียงกับประชากรทั่วไป ถ้าพนักงานปฏิบัติตามแนวทางการความปลอดภัยในการทำงาน สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงมีประวัติสัมผัสสารในกลุ่มดังกล่าวแพทย์ผู้รักษาควรตระหนักถึงโรคนี้ โดยเฉพาะเมื่อพบปัสสาวะปนเลือด

2.3) การดื่มน้ำที่มีการปนเปื้อนของ chlorine, trihalomethane และ arsenic เพิ่มโอกาสป่วยด้วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (LE:3) ปริมาณของน้ำที่ดื่มในแต่ละวันยังส่งผลไม่ชัดเจนต่อการเกิดโรค

2.4) ผลของการใช้น้ำยาเปลี่ยนสีผมยังไม่ชัดเจน แต่จะเพิ่มโอกาสป่วยด้วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะมากขึ้นในผู้ที่ใช้น้ำยาเปลี่ยนสีผมถาวรซึ่งมี NAT2 slow acetylation phenotypeเป็นส่วนผสมอยู่

2.5) การสัมผัสรังสีประเภท ionizing radiation จะเพิ่มโอกาสป่วยด้วยมะเร็งประเภทนี้

2.6) การใช้ cyclophosphamide และ pioglitazone มีความสัมพันธ์กับโรคไม่มาก (LE:3)

2.7) พยาธิใบไม้เลือด (schistosomiasis) ซึ่งก่อให้เกิดกระเพาะปัสสาวะอักเสบเรื้อรังในประเทศอียิปต์ ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อจากพยาธิเป็นสาเหตุหนึ่งของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (LE:3) พบน้อยในประเทศไทยแต่อาจพบในผู้ป่วยซึ่งไปทำงานที่ประเทศซึ่งมีการระบาดของโรค

2.8) ประวัติครอบครัวมีผลกระทบน้อยในการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และไม่พบผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญในส่วนของการพันธุกรรมในการเกิดโรคเหนือปัจจัยเสี่ยงอื่น

### 3. พยาธิวิทยาของเนื้องอกเซลล์เยื่อบุทางเดินปัสสาวะที่ไม่ใช่มะเร็ง

3.1) Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP) คือเนื้องอกที่เกิดจากเซลล์เยื่อบุทางเดินปัสสาวะเพิ่มจำนวน และชั้นความหนา มี papillary formation เซลล์เนื้องอก มีลักษณะใกล้เคียงเซลล์ปกติ อาจพบการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยแต่ยังไม่ถึงกับเป็นมะเร็ง

3.2) Urothelial papilloma คือเซลล์เยื่อบุทางเดินปัสสาวะมี papillary formation การเพิ่มจำนวนคล้ายนิ้วมือ แต่ไม่พบการหนาตัวของชั้นเซลล์เยื่อบุชัดเจน และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์น้อยมากจนดูคล้ายเซลล์ปกติ การเปลี่ยนแปลงชนิดนี้ไม่จัดว่าเป็นมะเร็ง

3.3) Inverted urothelial papilloma คือเซลล์เยื่อบุทางเดินปัสสาวะเพิ่มจำนวนโดยมี papillary formation แต่ papillary structure มุดตัวเข้าไปใน lamina propria ไม่พบการลุกลามทะลุ basement membrane และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์น้อยมากจนดูคล้ายเซลล์ปกติ การเปลี่ยนแปลงชนิดนี้ไม่ใช่มะเร็ง

3.4) Urothelial proliferation of uncertain malignant potential คือเซลล์บุทางเดินปัสสาวะมีการหนาตัวในแนวราบ ไม่พบ papillary formation มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อบุเล็กน้อย โดยยังไม่เป็นมะเร็ง

3.5) Urothelial dysplasia คือเซลล์บุทางเดินปัสสาวะมีการเปลี่ยนแปลงผิดปกติที่นิวเคลียสระดับความผิดปกติจะสูงกว่าข้อ 4 แต่ยังไม่ถึงกับเป็นมะเร็ง

### 4. พยาธิวิทยาของโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

การจัดระดับความผิดปกติของเซลล์มะเร็ง และการจำแนกชนิดของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะทางจุลพยาธิวิทยา (grading and histologic classification)

ในปี ค.ศ. 2004 องค์การอนามัยโลก และ the International Society of Urological Pathology (ISUP) เสนอแนวทางในการแบ่งระดับความผิดปกติของเซลล์ (grading) และชนิดของมะเร็งเยื่อบุทางเดินปัสสาวะ (urothelial carcinoma) ตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา โดยมีการทบทวนปรับปรุงล่าสุดเมื่อปี ค.ศ. 2016 ในที่นี้จะกล่าวเฉพาะมะเร็งชนิดเยื่อบุทางเดินปัสสาวะ (urothelial carcinoma) เท่านั้น จะไม่รวมมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, sarcoma หรือ lymphoma โดยแบ่งชนิดของ urothelial tumor ออกได้ดังนี้ (2) (โดยลำดับอ้างอิงตาม WHO classification 2016)

#### 4.1 มะเร็งเซลล์เยื่อบุทางเดินปัสสาวะ (urothelial carcinoma)

4.1.1) Non-invasive urothelial carcinoma มะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดที่ไม่ลุกลามเข้าชั้นกล้ามเนื้อ detrusor ซึ่งแบ่งย่อยได้เป็น

- Urothelial carcinoma in situ (CIS) คือเซลล์บุทางเดินปัสสาวะเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งอย่างชัดเจนแต่ยังไม่ลุกลามเข้าไปยังชั้น lamina propria โดยมะเร็งชนิดนี้จะมีลักษณะแบนราบ (flat tumor) และไม่พบลักษณะของเซลล์มะเร็งยื่นออกไปคล้ายนิ้วมือ (papillary formation)

- Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low-grade คือ เซลล์เยื่อบุทางเดินปัสสาวะ เปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็ง ระดับ low grade และไม่ลุกลามเข้าไปยัง lamina propria โดยพบลักษณะ papillary formation

- Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high-grade คือ เซลล์เยื่อบุทางเดินปัสสาวะ เปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็ง ระดับ high grade และไม่ลุกลามเข้าไปยัง lamina propria โดยพบลักษณะ papillary formation

4.1.2 Infiltrating urothelial carcinoma (invasive urothelial carcinoma) \*\* infiltrating หรือ invasive ในที่นี้ไม่ได้หมายถึง muscle invasion แต่หมายถึงการลุกลามของเซลล์มะเร็งทะลุ basement membrane ลงมาในชั้น lamina propria เป็นต้นไป

## 5. การแบ่งระยะของโรค (staging) ตาม Tumor, Node, Metastasis classification (TMN) (ตารางที่ 1)

### T-Primary tumor

TX Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

Ta Non-invasive papillary carcinoma

Tis Carcinoma in situ: 'flat tumor'

T1 Tumor invades subepithelial connective tissue

T2 Tumor invades muscle

T2a Tumor invades superficial muscle (inner half)

T2b Tumor invades deep muscle (outer half)

T3 Tumor invades perivesical tissue

T3a Microscopically

T3b Macroscopically (extravesical mass)

T4 Tumor invades any of the following: prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall

T4a Tumor invades prostate, uterus or vagina

T4b Tumor invades pelvic wall or abdominal wall

### N-Lymph nodes

No regional lymph node metastasis

N1 Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)

N2 Metastasis in multiple lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)

N3 Metastasis in common iliac lymph node(s)

#### M-Distant metastasis

MX Distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

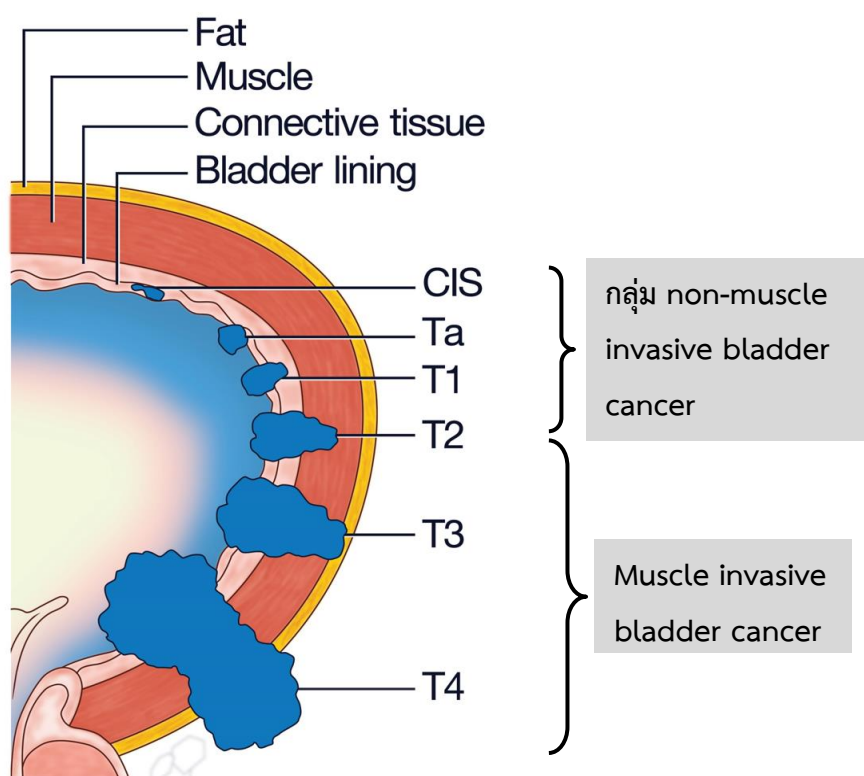
M1a Distant metastasis limited to lymph nodes beyond the common iliacs

M1b Non-lymph-node distant metastases

ตารางที่ 1 staging ตาม Tumor, Node, Metastasis classification (TMN)

| Stage      | T      | N  | M  | Stage      | T      | N     | M   |
|------------|--------|----|----|------------|--------|-------|-----|
| Stage 0a   | Ta     | N0 | M0 | Stage IIIB | T1-T4a | N2,N3 | M0  |
| Stage 0is  | Tis    | N0 | M0 | Stage IVA  | T4b    | Any N | M0  |
| Stage I    | T1     | N0 | M0 |            | Any T  | Any N | M1a |
| Stage II   | T2a    | N0 | M0 | Stage IVB  | Any T  | Any N | M1b |
|            | T2b    | N0 | M0 |            |        |       |     |
| Stage IIIA | T3a    | N0 | M0 |            |        |       |     |
|            | T3b    | N0 | M0 |            |        |       |     |
|            | T4a    | N0 | M0 |            |        |       |     |
|            | T1-T4a | N1 | M0 |            |        |       |     |

ภาพที่ 1 แสดงการแบ่งระยะของโรค (staging)



## 6. การวินิจฉัย

### 6.1 ประวัติผู้ป่วย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีปัสสาวะปนเลือด ซึ่งโดยส่วนมากไม่มีอาการปวดร่วมด้วย (ทั้งที่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่าหรือพบจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์) ควรซักประวัติผู้ป่วยตามปัจจัยเสี่ยงที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น โดยเฉพาะประวัติ การสูบบุหรี่ อาชีพซึ่งสัมผัสสาร กลุ่มปิโตรเคมีภัณฑ์ ปัสสาวะปนเลือดซึ่งเห็นได้ด้วยตาเปล่า อายุมากกว่า 40 ปี มีประวัติการผ่าตัดระบบปัสสาวะมาก่อน กลุ่มอาการระบบปัสสาวะส่วนล่าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วงเก็บปัสสาวะ (Lower urinary tract symptoms) การใช้ยาบรรเทาอาการปวดจำพวก phenacitin เคยได้รับรังสีรักษาบริเวณอุ้งเชิงกราน หรือได้รับเคมีบำบัดซึ่งประกอบด้วย cyclophosphamide เป็นต้น

### 6.2 ตรวจร่างกาย

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจร่างกายทั่วไปทุกส่วนอย่างครบถ้วน

### 6.3 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจเลือดเพื่อประเมิน ความสมบูรณ์ของเลือด (complete blood count, CBC), เกลือแร่ในเลือด (electrolytes), การทำงานของไต (BUN และ creatinine), การทำงานของตับ (liver function tests) และค่าอื่นตามลักษณะเฉพาะทางคลินิก ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจปัสสาวะ (urinalysis) และพิจารณาส่งปัสสาวะตรวจเซลล์วิทยา (urine cytology)

### 6.4 การตรวจทางศัลยพยาธิวิทยา (surgical pathology)

คำแนะนำในการส่งชิ้นเนื้อตรวจทางศัลยพยาธิวิทยา (surgical pathology) กรอกข้อมูลในใบส่งตรวจให้ครบถ้วนโดยเฉพาะ ข้อมูลระบุตัวตนผู้ป่วย เช่น ชื่อ นามสกุล เพศ อายุ เลขที่โรงพยาบาล และข้อมูลทางคลินิกที่สำคัญ ข้อมูลของชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจ เช่น ตำแหน่ง จำนวนชิ้น และหัตถการที่ทำให้พยาธิแพทย์ใช้ ข้อมูลประกอบการวินิจฉัย นำชิ้นเนื้อใส่ภาชนะที่มีฝาปิดมิดชิดที่ระบุข้อมูลผู้ป่วยและข้อมูลชิ้นเนื้อ ทันทีหลังจากนำออกจากร่างกายผู้ป่วยโดยบรรจุร้อยละ 10 neutral buffered formalin โดยให้มีปริมาณน้ำยา formalin มากกว่าชิ้นเนื้อประมาณ 10 เท่า หรือให้น้ำยาท่วมชิ้นเนื้อกรณีที่มีชิ้นเนื้อขนาดใหญ่ ในกรณีที่ตัดชิ้นส่งตรวจมากกว่า 1 ตำแหน่ง ควรแยกขวดและเขียนกำกับชิ้นเนื้อให้ชัดเจน

### 6.5 การตรวจเซลล์วิทยาของปัสสาวะ (urinary cytology)

คำแนะนำในการส่งปัสสาวะตรวจทางเซลล์วิทยา การเก็บปัสสาวะเพื่อส่งตรวจทางเซลล์วิทยาสามารถทำได้โดย

- เก็บปัสสาวะใส่ภาชนะสำหรับการส่งตรวจทางเซลล์วิทยาให้ได้อย่างน้อย 80 มล. ในภาชนะบรรจุขนาด 250 มล.
- ไม่เก็บปัสสาวะครั้งแรกหลังตื่นนอนตอนเช้า
- ดื่มน้ำบ่อยๆ
- ปิดฝาให้สนิทและนำส่งห้องปฏิบัติการภายในวันเดียวกันหรือแช่ตู้เย็นที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ก่อนนำส่งในวันรุ่งขึ้น

- เก็บปัสสาวะส่งตรวจ 3 วัน ภายในหนึ่งสัปดาห์
- กรอกข้อมูลในใบส่งตรวจให้ครบถ้วนโดยเฉพาะ ข้อมูลระบุตัวตนผู้ป่วย เช่น ชื่อ- นามสกุล เพศ อายุ เลขที่โรงพยาบาล และข้อมูลทางคลินิกที่สำคัญ ข้อมูลของปัสสาวะที่ส่งตรวจ เช่น ชนิดของ หัตถการที่ทำ เพื่อให้พยาธิแพทย์ใช้ข้อมูลประกอบการวินิจฉัย

การตรวจปัสสาวะซึ่งผ่านการปัสสาวะเอง (voided urine) หรือจากการล้างกระเพาะปัสสาวะ (bladder-washing) เพื่อหาเซลล์มะเร็งมีความไวสูงใน high-grade tumors (ความไวร้อยละ 84) แต่มีความไวต่ำใน low-grade tumors (ความไวร้อยละ 16) ความไวในการตรวจพบ CIS อยู่ที่ระหว่างร้อยละ 28 ถึง 100 (LE:2b)

การตรวจเซลล์วิทยาของปัสสาวะมีประโยชน์เมื่อถูกใช้ร่วมกับการส่องกล้องตรวจกระเพาะปัสสาวะ โดยเฉพาะเมื่อมีมะเร็งประเภท high grade หรือ Carcinoma In Situ และผลบวกของการตรวจเซลล์วิทยาของปัสสาวะสามารถบ่งถึงการมีอยู่ของมะเร็งเยื่อระบบปัสสาวะในตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งของระบบปัสสาวะที่อาจเป็น high grade หรือ Carcinoma In Situ แม้การส่องกล้องตรวจจะไม่พบมะเร็ง (ในกรณีนี้แนะนำให้ประเมิน upper urinary tract และ prostate เพิ่มเติม)

การแปลผลเซลล์วิทยาขึ้นอยู่กับพยาธิแพทย์ผู้ตรวจ การตรวจอาจถูกรบกวนด้วยจำนวนเซลล์ซึ่งน้อยเกินไป การติดเชื้อระบบปัสสาวะ นิ่วระบบปัสสาวะ หรือการใส่สารเคมีในกระเพาะปัสสาวะ

การเก็บปัสสาวะควรทำตามคำแนะนำสำหรับการเก็บปัสสาวะตรวจเซลล์วิทยา สไลด์ cytospin เพียงหนึ่งสไลด์จากสิ่งส่งตรวจก็เพียงพอ สำหรับผู้ป่วยซึ่งผลเซลล์วิทยาบ่งว่าสงสัยมะเร็งก็ควรได้รับการตรวจซ้ำ (LE:3)

#### 6.6 การตรวจ urinary molecular marker

เนื่องจากความไวซึ่งไม่เพียงพอของการตรวจเซลล์วิทยาของปัสสาวะ ส่งผลให้เกิดการตรวจปัสสาวะหลายประเภทขึ้นมา ไม่มีการตรวจ markers ประเภทใดซึ่งได้รับการยอมรับสำหรับการวินิจฉัย หรือใช้เพื่อติดตามการรักษาในแนวทางเวชปฏิบัติทั่วไปหรือในแนวทางรักษาทางคลินิก การตรวจปัสสาวะบางประเภทซึ่งเคยถูกใช้ในหลายสถาบันและมีจำนวนข้อมูลผู้ป่วยเพียงพอถูกรวบรวมไว้ดังตารางต่อไปนี้ ตารางที่ 2 เพิ่ม ref.

ตารางที่ 2 การตรวจ urinary molecular marker

| Markers (or test specifications) | Overall sensitivity (%) | Overall specificity (%) | Sensitivity for high grade tumors (%) | Point-of-care test | LE |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------|--------------------|----|
| UroVysion (FISH)                 | 30-86                   | 63-95                   | 66-70                                 | No                 | 2b |
| Microsatellite analysis          | 58-92                   | 73-100                  | 90-92                                 | No                 | 1b |
| Immunocyt/uCyt +                 | 52-100                  | 63-79                   | 62-92                                 | No                 | 2a |

| Markers (or test specifications) | Overall sensitivity (%) | Overall specificity (%) | Sensitivity for high grade tumors (%) | Point-of-care test | LE |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------|--------------------|----|
| Nuclear matrix Protein 22        | 47-100                  | 55-98                   | 75-92                                 | Yes                | a  |
| BTA stat                         | 29-83                   | 56-86                   | 62-91                                 | Yes                | 3  |
| BTA TRAK                         | 53-91                   | 28-83                   | 74-77                                 | No                 | 3  |
| Cytokeratins                     | 12-88                   | 73-95                   | 33-100                                | No                 | 3  |

BTA=Bladder Tumor Antigen.

#### ข้อสรุปสำหรับ urinary molecular marker tests

- ความไว้มากสูงในขณะที่ความจำเพาะต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจเซลล์วิทยาของปัสสาวะ (LE: 3)
- ภาวะซึ่งไม่ใช่มะเร็งบางประเภท และ BCG มีผลต่อการแปลผล urinary molecular marker tests (LE: 3)
- ความไวและความจำเพาะของ urinary molecular marker tests ขึ้นอยู่กับบริบทของผู้ป่วย (การคัดกรอง การตรวจค้นหาครั้งแรก การติดตามการรักษา (ความเสี่ยงสูง ความเสี่ยงต่ำหรือกลาง) (LE: 3)
- การเลือกผู้ป่วยเป็นสาเหตุหนึ่งของการแปรผันของประสิทธิภาพของการตรวจประเภทนี้ ผลบวกของ UroVysion และ microsatellite analysis บ่งถึงโรคมะเร็งซึ่งซ่อนอยู่และการตรวจดังกล่าวนี้บ่งถึง การเป็นซ้ำของโรคอย่างรวดเร็ว และอาจบ่งถึงความก้าวหน้าของโรคอีกด้วย (LE: 3)
- สำหรับในประเทศไทยนั้นการส่งตรวจ urinary molecular marker tests ถือเป็นทางเลือก

## 7. การตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา

7.1 เอกซเรย์ปอดแนะนำทำในกรณีที่สงสัยว่าเป็น muscle invasive bladder cancer

7.2 การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (Ultrasound: US) การตรวจด้วย US ผ่านช่องท้องจะให้ข้อมูลก่อนที่ไต ไตบวม น้ำ และก้อนในกระเพาะปัสสาวะ (LE:3) US ยังเป็นเครื่องมือที่มีประโยชน์สำหรับตรวจวินิจฉัย การอุดตันระบบปัสสาวะในผู้ป่วยปัสสาวะปนเลือด อย่างไรก็ตามการตรวจประเภทนี้ไม่อาจทดแทนการตรวจด้วย computerized tomography (CT) scan ได้ในกรณีของ upper urinary tract urothelial cancer.

7.3 Intravenous urography (IVU) ใช้ในกรณีถ้าไม่สามารถทำ CT ได้ (LE:3) แต่ CT urography จะให้ข้อมูลมากกว่า IVU ในกรณีของ muscle-invasive tumors ของกระเพาะปัสสาวะและทางเดินปัสสาวะส่วนบน (upper urinary tract) (ซึ่งรวมถึงข้อมูลของต่อมน้ำเหลืองและการรุกรานไปยังอวัยวะข้างเคียง)

7.4 CT urography ถูกใช้ในการค้นหาก้อนเนื้อออกในระบบปัสสาวะ ซึ่งอาจเห็นเป็น filling defects หรือ ไตบวมน้ำ (hydronephrosis)

ความจำเป็นในการทำ CT urography ไว้เป็นพื้นฐานครั้งแรก(Baseline study)เมื่อตรวจพบ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (ก่อนการทำ TUR-BT) ยังคงเป็นคำถาม(Controversy) เนื่องจากมีอุบัติการณ์ที่ต่ำ สำหรับสิ่งที่ตรวจพบซึ่งมีนัยสำคัญ ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปถึงความจำเป็นในการทำ CT urography ก่อนการทำ TURBT เนื่องจากอุบัติการณ์ของมะเร็งเยื่อบุระบบปัสสาวะส่วนบน (upper urinary tract urothelial cancers: UTUCs) ค่อนข้างต่ำร้อยละ 1.8 แต่อุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 7.5 สำหรับมะเร็งกระเพาะปัสสาวะซึ่งอยู่ที่ตำแหน่ง trigone (LE:2b) โอกาสเสี่ยงต่อ UTUC ระหว่างการติดตามการรักษาจะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยซึ่งมีมะเร็งกระเพาะปัสสาวะประเภท multiple และ high-risk tumors (LE:3)

7.5 การตรวจระบบปัสสาวะด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance MRI urography) ใช้เป็นทางเลือกสำหรับประเมินระบบปัสสาวะทั้งส่วนบนและส่วนล่าง ในกรณีผู้ป่วยที่มีข้อห้ามสำหรับการตรวจด้วย CT urography หรือ IVP อันได้แก่ ผู้ป่วยซึ่งมีหน้าที่ของไตไม่ดี (poor renal function) หรือแพ้ iodinated contrast แต่ก็ต้องมี glomerular filtration rate (GFR) มากกว่า 30 และไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure)

7.6 การทำ bone scan ควรส่งในกรณีที่สงสัยว่ามีการกระจายของมะเร็งไปยังกระดูก

## 8. การส่องกล้องทางกระเพาะปัสสาวะ (Cystoscopy)

8.1 การทำ white light cystoscopy ถือเป็นมาตรฐานในการ ตรวจวินิจฉัยประเมินระยะโรค ของ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะแนะนำให้ทำทุกรายในผู้ป่วยที่สงสัยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

8.2 การทำ blue light cystoscopy หรือ narrow band cystoscopy ยังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัดว่าช่วย ตรวจมะเร็งได้ดีกว่า white light cystoscopy (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 การแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มความเสี่ยง (Risk)ref.

| Risk                    |                                       |   |
|-------------------------|---------------------------------------|---|
| Low risk                | Intermediate risk                     | High risk                                 |
| Low grade Ta $\leq$ 3cm | Recurrence within 1-year Low-grade Ta | Any of the following:                     |
| PUNLMP                  | Solitary Low-grade Ta > 3 cm          | High-grade T1, any recurrence,            |
|                         | Low-grade Ta, multiple                | High-grade Ta, High-grade Ta              |
|                         | High-grade Ta $\leq$ 3 cm             | > 3 cm (or multifocal), CIS,              |
|                         | Low-grade T1                          | BCG failure with High-grade               |
|                         |                                       | disease, variant histology,               |
|                         |                                       | lymph vascular invasion                   |
|                         |                                       | High-grade prostatic urethral involvement |

## 9. การประเมินผู้ป่วยเบื้องต้นและการรักษาด้วยการผ่าตัดครั้งแรก (primary evaluation/surgical treatment)

9.1 การตรวจร่างกายบริเวณอุ้งเชิงกรานด้วยสองมือภายใต้การดมยาระงับความรู้สึกทางวิสัญญีวิทยา Examination under anesthesia (EUA) bimanual palpation

9.2 ผ่าตัดเนื้องอกกระเพาะปัสสาวะด้วยการส่องกล้อง (transurethral resection of bladder tumor (TURBT)

9.3 พิจารณาใส่เคมีบำบัดในกระเพาะปัสสาวะประเภทครั้งเดียว (single-dose intravesical chemotherapy) ภายใน 24 ชั่วโมงหลังการทำ TURBT ซึ่งจะช่วยลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ได้ร้อยละ 11 (จากร้อยละ 48 ลงมาร้อยละ 37) ยาเคมีบำบัดที่เลือกใช้มี Gemcitabine (category 1) หรือ Mitomycin (category 1)

9.4 ในกรณีเนื้องอกประเภท sessile หรือสงสัย high grade หรือ CIS ควรพิจารณาดังต่อไปนี้

- พิจารณาตัดชิ้นเนื้อกระเพาะปัสสาวะส่งตรวจประเภทตามแผนที่ (selected mapping biopsies) ที่บริเวณผนังด้านหลัง (posterior wall) ข้างรูเปิดท่อไตทั้งสองข้าง (lateral to ureteric orifices) trigone และยอดกระเพาะปัสสาวะ (dome)
- พิจารณาทำตัดชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากด้วยการส่องกล้องทางท่อปัสสาวะส่งตรวจ (transurethral biopsy of prostate) ทั้งสองข้างของ verumontanum

9.5 ควรตรวจภาพถ่ายรังสีของระบบปัสสาวะส่วนบนถ้ายังไม่เคยได้รับการตรวจวินิจฉัยมาก่อน

## 10. การรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม

10.1 มะเร็งกระเพาะปัสสาวะประเภทไม่ลุกลามกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะ (Non-muscle invasive bladder cancer) แบ่งออกเป็น cTa low grade, cTa high grade, cT1 low grade, cT1 high grade และ Cis คำแนะนำหลังทำ TURBT สำหรับมะเร็งกระเพาะปัสสาวะระยะต่างๆ ดังนี้

- cTa, low grade เฝ้ารอหรือพิจารณาใส่เคมีบำบัดในกระเพาะปัสสาวะ (6-week induction course) ส่วน intravesical BCG ยังไม่แนะนำในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพราะ low risk of disease progression

- cTa, high grade ถ้าตัดครั้งแรกไม่หมด หรือไม่ปรากฏชิ้นกล้ามเนื้อ detrusor ในรายงานพยาธิวิทยา ควรพิจารณาทำ TURBT ซ้ำเพราะในการ restaging TUR-BT พบ residual disease ได้ถึงร้อยละ 27 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่พบชิ้นกล้ามเนื้อหลังทำ TUR-BT และการที่ไม่พบชิ้นกล้ามเนื้อในการทำ TUR-BT ครั้งแรก ร้อยละ 49 ที่วินิจฉัยว่าเป็น superficial disease มัก understaged เทียบกับร้อยละ 14 ที่พบชิ้นกล้ามเนื้อ มีคำแนะนำดังนี้

- แนะนำควรใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะหลัง TURBT 2-4 สัปดาห์
- พิจารณาใส่เคมีบำบัดในกระเพาะปัสสาวะ
- เฝ้ารอ

จาก 4 meta-analyses ref. การให้ BCG หลังทำ TUR-BT พบว่าสามารถป้องกัน recurrence ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับ TUR-BT + intravesical MMC หรือ TUR-BT alone

- cT1, any grade แนะนำให้ทำ TUR-BT ซ้ำ (แม้ว่าจะพบ หรือไม่พบชิ้นกล้ามเนื้อ) เพื่อให้ได้ข้อมูลสนับสนุนการรักษา

กรณีพบมะเร็งเหลืออยู่ (residual disease) ควรใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะ (category 1) หรือ radical cystectomy

กรณีไม่พบมะเร็งเหลืออยู่ (no residual disease) ควรใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะ (preferred) (category 1) หรือใส่เคมีบำบัดในกระเพาะปัสสาวะ หรือผ่าตัดในผู้ป่วยที่เหมาะสม หรือพิจารณา radical cystectomy สำหรับ high grade

- Carcinoma in situ ถือเป็น precursor ของ invasive bladder cancer เพราะร้อยละ 54 ของผู้ป่วย CIS จะ progress เป็น muscle-invasive disease แนะนำใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะ

**10.1.1 แนวทางปฏิบัติเมื่อมะเร็งกระเพาะปัสสาวะกลับเป็นซ้ำ (recurrence) หรือรักษาแล้วไม่หาย (persistent) กรณีของ cTa, cT1, CIS เมื่อ**

- **ส่องกล้องตรวจกระเพาะปัสสาวะพบเนื้องอก (cystoscopy: positive)** ให้การรักษา TUR-BT พร้อมพิจารณาใส่เคมีบำบัดในกระเพาะปัสสาวะประเภทครั้งเดียว (single-dose intravesical chemotherapy) ภายใน 24 ชั่วโมง หลังการทำ TUR-BT และให้การรักษาด้วย adjuvant intravesical BCG หรือ radical cystectomy ขึ้นอยู่กับระยะของมะเร็งและ grade เช่นใน high grade T1 หลังจากทำ TUR-BT และ intravesical BCG แล้วมี recurrence การทำ cystectomy ถือเป็นการรักษาที่ควรพิจารณา ต่อจากนั้นให้ติดตามการรักษาทุก 3 เดือน และเพิ่มระยะห่างเวลาของการติดตามการรักษาตามลำดับ (ดูระยะการ follow up ที่ภาคผนวก)

- **ส่องกล้องตรวจกระเพาะปัสสาวะไม่พบเนื้องอก (cystoscopy: negative)**

การตรวจทางรังสีวิทยาของระบบปัสสาวะส่วนบนไม่พบเนื้องอก (imaging: negative) และผลเซลล์พยาธิวิทยาของปัสสาวะให้ผลบวก (cytology: positive)

แนะนำให้ทำ selected mapping biopsies + transurethral resection of the prostate + urine cytology ที่ upper tract หรือ ureteroscopy หากสงสัยที่ upper tract

**หลังการรักษา มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ**

1. กรณีถ้าไม่พบมะเร็งที่ใดเลย ติดตามการรักษาที่ 3 เดือน หลังจากนั้นเพิ่มระยะห่างเวลาของการติดตามการรักษาขึ้นตามลำดับหรือ ใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะประเภท maintenance ในกรณีที่เคยได้รับ BCG มาก่อน (ทางเลือก)

2. กรณีถ้าพบมะเร็งที่กระเพาะปัสสาวะ ควรใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะ (หลังทำ TUR-BT 2-4 สัปดาห์) แล้วจึงติดตามผลการรักษา

- ตอบสนองต่อการรักษาสมบูรณ์ (complete response) พิจารณาใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะประเภท maintenance

- ตอบสนองต่อการรักษาไม่สมบูรณ์ (Partial response) พิจารณาทำ Radical cystectomy หรือเปลี่ยนสารที่ใส่ในการรักษากระเพาะปัสสาวะ ซึ่งถ้าเปลี่ยนแล้วยังตอบสนองต่อการรักษาไม่สมบูรณ์ ก็ควรทำ radical cystectomy

3. กรณีถ้าพบมะเร็งที่ต่อมลูกหมากให้ทำตามแนวทางการรักษามะเร็งเยื่อบุระบบปัสสาวะที่ต่อมลูกหมาก

4. กรณีถ้าพบมะเร็งที่ระบบปัสสาวะส่วนบนให้ทำตามแนวทางการรักษามะเร็งเยื่อบุระบบปัสสาวะส่วนบน

## 10.2 มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ประเภทลุกลามกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะ (Muscle invasive bladder cancer) Stage II และ IIIA \*ตารางที่ 1 staging การรักษารักษาขั้นต้น (primary treatment)

- Primary surgical treatment สำหรับ stage II และ IIIA คือ radical cystectomy และ pelvic lymphadenectomy และพิจารณาให้ neoadjuvant chemotherapy ตามความเหมาะสม (category1)

- การทำ bladder preservation ด้วยการทำให้ partial cystectomy และพิจารณาให้ Neoadjuvant chemotherapy ตามความเหมาะสม ซึ่งสูตรประกอบด้วย cisplatin-based พิจารณาในกรณี stage II (cT2,N0) สำหรับผู้ป่วยที่เหมาะสมเช่น มะเร็งก้อนเดี่ยว ตำแหน่งเหมาะสม ไม่มี Cis ในกระเพาะปัสสาวะ ส่วนที่เหลือ การทำ partial cystectomy ไม่แนะนำใน stage III

- ในกรณีที่ยังไม่ได้ neoadjuvant มาก่อน หลังทำ partial cystectomy พบว่าเป็น T3 -T4 หรือ lymph node positive แนะนำให้ adjuvant chemotherapy ส่วนการให้ radiotherapy ถือเป็นการรักษาทางเลือก

- การรักษาแบบ bladder preservation ด้วยการทำให้ TUR-BT ร่วมกับ chemoradiotherapy หลังการรักษา ต้องประเมินสถานะของมะเร็งที่ 2-3 เดือนหลังการรักษาครบ

- ถ้าไม่มีมะเร็งเหลืออยู่ก็สามารถใช้การเฝ้าระวังต่อไปได้
- ถ้ามีมะเร็งเหลืออยู่ให้ไปทำ TURBT ก่อน
- ถ้ามะเร็งที่เหลืออยู่เป็น Cis, Ta หรือ T1 ควรพิจารณาใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะ หรือเปลี่ยนแนวทางการรักษาเป็น radical cystectomy หรือถ้าพบมะเร็งระยะแพร่กระจาย ให้รักษาด้วยแนวทางรักษามะเร็งระยะแพร่กระจาย

- กรณีไม่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะ เช่น extensive comorbid disease หรือ poor performance status เป็นต้น อาจเลือกวิธีการรักษาได้ดังนี้

- การรักษาผสมผสานระหว่างเคมีบำบัดและรังสีรักษา
- รังสีรักษาอย่างเดียว หรือ TURBT และพิจารณาใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะ หลังการรักษา

ขั้นต้นในประเภทไม่เหมาะกับการผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะ ต้องประเมินสถานะของมะเร็งที่ 2-3 เดือนหลังการรักษา

- กรณีถ้าไม่มีมะเร็งเหลืออยู่ ให้เฝ้าระวัง หรือ ใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะ ในกรณีที่ยังไม่เคยได้รับ BCG มาก่อน

- กรณีถ้ามีมะเร็งเหลืออยู่แนะนำให้ เคมีบำบัด หรือchemoradiotherapy (ในกรณีที่เคยได้รับรังสีรักษาอย่างเดียวก่อน) หรือการผ่าตัดเนื้องอกกระเพาะปัสสาวะ ผ่านกล้องทางท่อปัสสาวะประเภทประคับประคอง (palliative TURBT) และการรักษาประเภประคับประคองที่ดีที่สุด (best supportive care)

### 10.3 มะเร็งกระเพาะปัสสาวะประเภทลุกลามออกนอกกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะ (muscle invasive bladder cancer) Stage IIIB (cT1-T4a, N2,3)

#### 10.3.1 การรักษาขั้นต้น (primary treatment)

- เคมีบำบัดเพื่อลดระยะของมะเร็ง (down staging systemic therapy)
- ผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะ ด้วยการทำให้ radical cystectomy

#### ตอบสนองสมบูรณ์

- การรักษาผสมผสานระหว่างเคมีบำบัดและรังสีรักษา (consolidation)
- สังเกตอาการ

#### ตอบสนองบางส่วน

- ผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะถือเป็นทางเลือกในกรณีที่ตัวก้อนสามารถผ่าตัดได้
- การรักษาผสมผสานระหว่างเคมีบำบัดและรังสีรักษา
- รักษาแบบมะเร็งระยะแพร่กระจาย

มะเร็งก้าวหน้ามากขึ้น ให้รักษาแบบมะเร็งระยะแพร่กระจาย

#### 10.3.2 การรักษาผสมผสานระหว่างเคมีบำบัดและรังสีรักษา

#### ตอบสนองสมบูรณ์

- สังเกตอาการ

#### ตอบสนองบางส่วน

- พิจารณาใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะ ถ้าเป็นมะเร็ง Cis, Ta หรือ T1
- ผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะถือเป็นทางเลือกในกรณีที่ตัวก้อนสามารถผ่าตัดได้
- รักษาแบบมะเร็งระยะแพร่กระจาย

มะเร็งก้าวหน้ามากขึ้น ให้รักษาแบบมะเร็งระยะแพร่กระจาย หรือ Palliative cystectomy

### 10.4 มะเร็งกระเพาะปัสสาวะประเภทลุกลามกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะ (muscle invasive bladder cancer) Stage IVA (cT4b, Any N, M0; Any T, Any N, M1a)

การรักษาขั้นต้น (primary treatment) แบ่งระยะได้ดังนี้

#### 10.4.1 มะเร็งระยะ M0

- Primary treatment คือ การให้ systemic therapy หรือ concurrent chemo radiotherapy ร่วมกับการประเมิน cystoscope, TUR-BT และ imaging abdomen และpelvic

กรณีตอบสนองสมบูรณ์ หลังจากให้การรักษาแล้วกรณีไม่พบมะเร็งหลงเหลืออยู่ (no tumor) การรักษาที่ให้สืบเนื่องมีดังนี้ (subsequent treatment)

- พิจารณาให้เคมีบำบัด (consolidation systemic therapy) ในกรณีที่ยังไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน
  - การรักษาผสมผสานระหว่างเคมีบำบัดและรังสีรักษา ในกรณีที่ยังไม่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อน
- หากให้การรักษา primary treatment ด้วย partial radiation dose (40 ถึง 50 Gy) แนะนำให้รังสีรักษาจนครบตามแผนการรักษา (complete of definitive RT) การผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะถือเป็นทางเลือกในกรณีที่สามารถผ่าตัดได้ (Salvage cystectomy) กรณีคงที่ หรือ มะเร็งก้าวหน้ามากขึ้น กรณียังคงพบมะเร็งหลงเหลืออยู่ (tumor present) การรักษาที่ให้สืบเนื่องมีดังนี้ (subsequent treatment)
- พิจารณาให้เคมีบำบัด (consolidation systemic therapy) หรือเปลี่ยนสูตรยาเคมี
  - การรักษาผสมผสานระหว่างเคมีบำบัดและรังสีรักษา ในกรณีที่ยังไม่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อน
  - ผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะถือเป็นทางเลือกในกรณีที่ตัวก้อนสามารถผ่าตัดได้

#### 10.4.2 มะเร็งระยะ M1a

- ในผู้ป่วยบางรายอาจให้ systemic therapy หรือ chemo radiotherapy หลังจากให้การรักษาแล้วควรประเมินโรคด้วยการส่องกล้องตรวจกระเพาะปัสสาวะ, TURBT และภาพถ่ายรังสีช่องท้องและอุ้งเชิงกราน
- กรณีตอบสนองสมบูรณ์ การรักษาที่ให้สืบเนื่องมีดังนี้
- Radiation boost
  - ผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะถือเป็นทางเลือกในกรณีที่สามารถผ่าตัดได้ (salvage cystectomy)
- กรณีคงที่ (stable) หรือ มะเร็งก้าวหน้ามากขึ้น ให้ทำตามแนวทางการรักษาการเป็นซ้ำหรือการยังคงอยู่ (treatment of recurrence or persistent disease) และการรักษาประเภทประคับประคองให้ดีที่สุด

### 10.5 มะเร็งระยะแพร่กระจาย Stage IVB (metastatic: Stage IVB any T, any N, M1b)

#### 10.5.1 การรักษาขั้นต้น (primary treatment) แบ่งออกตามระยะโรคดังนี้

- มะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองเท่านั้น ให้รักษาตามระยะ IVA
- มะเร็งแพร่กระจายไปหลายอวัยวะ (disseminated) ให้รักษาด้วยเคมีบำบัด และการรักษาประเภทประคับประคองให้ดีที่สุด โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ประเภทลุกลามกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะ และแพร่กระจายที่ได้รับการรักษา ซึ่งหวังผลหายขาดมาแล้วจากการรักษาครั้งแรก (muscle invasive and selected metastatic disease treated with curative intent) เมื่อติดตามการรักษาแล้วพบเป็นซ้ำ

เฉพาะที่ หรือมะเร็งยังคงเหลืออยู่ หรือ ในกรณีได้รับการรักษาประเภทอนุรักษ์กระเพาะปัสสาวะ (local recurrence or persistent disease; preserved bladder)

### 11. เซลล์พยาธิวิทยาปัสสาวะให้ผลบวก

ในกรณีได้รับการรักษาประเภทอนุรักษ์กระเพาะปัสสาวะ และไม่พบมะเร็งจากการส่องกล้องตรวจกระเพาะปัสสาวะ EUA และการตัดชิ้นเนื้อกระเพาะปัสสาวะตามแผนที่ (cytology positive; preserved bladder; cystoscopy, EAU, selected mapping biopsy negative)

ควรทำการประเมินเพิ่มเติมด้วยเก็บน้ำล้างเซลล์ระบบปัสสาวะส่วนบนแยกข้างเพื่อตรวจเซลล์พยาธิวิทยาปัสสาวะ (retrograde selective washing of upper tract) การส่องกล้องตรวจท่อไต และตัดชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากผ่านกล้องทางท่อปัสสาวะ (prostate urethral biopsy) ซึ่งถ้าพบมะเร็งในตำแหน่งใดก็ให้รักษาตามแนวทางการรักษามะเร็งตำแหน่งนั้น (มะเร็งเยื่อระบบปัสสาวะส่วนบนหรือมะเร็งเยื่อระบบปัสสาวะที่ต่อมลูกหมาก)

### 12. หลักการรักษาด้วยการผ่าตัด (principles of surgical management)

การผ่าตัดเนื้องอกกระเพาะปัสสาวะด้วยการส่องกล้องทางท่อปัสสาวะเพื่อประเมินระยะโรค (transurethral resection of the bladder tumor (TUR-BT) for staging)

- ตัดให้ลึกถึงชั้นกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะสำหรับการวินิจฉัยในสิ่งส่งตรวจ
- การตัดให้ลึกถึงชั้นกล้ามเนื้ออาจถูกละเว้นได้ในกรณีที่ข้อมูลบ่งว่าเนื้องอกเป็น low grade Ta ในกรณีที่ทราบอยู่แล้วว่าเป็น Cis
- ตัดชิ้นเนื้อบริเวณข้างเคียงก่อนเนื้องอก
- พิจารณาตัดชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากในกรณีที่สงสัยลุกลามไปที่ต่อมลูกหมาก
- ก้อนเนื้องอกประเภท papillary ควรทำ TURBT ชั่ว (ภายใน 6-12 สัปดาห์) เมื่อพบกรณีดังนี้
  - การตัดเนื้องอกไม่สมบูรณ์ในครั้งแรก (incomplete initial resection)
  - ไม่ได้ชั้นกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะในกรณี high-grade disease
  - ก้อนเนื้องอกขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่าหรือเท่ากับ 3 เซนติเมตรหรือมีก้อน
  - ก้อนเนื้องอก T1
- ก้อนเนื้องอกประเภท sessile หรือ invasive appearing tumor ซึ่งน่าจะเป็น muscle invasive ควรทำ TURBT ชั่ว (ภายใน 6-12 สัปดาห์) เมื่อพบกรณีดังนี้
  - ไม่ได้ชั้นกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะในกรณี high-grade disease
  - ก้อนเนื้องอก T1
  - การผ่าตัดครั้งแรกไม่สามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับระยะหรือความเสี่ยงของโรคซึ่งมีผลต่อการเลือกการรักษา
  - การผ่าตัดครั้งแรกไม่สมบูรณ์ ในกรณีเลือกการรักษาประเภทอนุรักษ์กระเพาะปัสสาวะ

ก้อนเนื้อออกประเภท sessile หรือ invasive appearing tumor และลักษณะคลินิกอื่น ซึ่งน่าจะเป็น muscle invasive ไม่สามารถทำ TURBT ได้หมด อาจพิจารณาตัดเนื้องอกเฉพาะบางส่วนเพื่อการวินิจฉัยโรค

การส่องกล้องตรวจกระเพาะปัสสาวะด้วยการใช้กล้องแสงสีน้ำเงิน blue light หรือ narrow band imaging อาจช่วยในการระบุตำแหน่งมะเร็ง ซึ่งตรวจไม่พบจากกล้องทั่วไปที่ใช้แสงสีขาวส่องตรวจกระเพาะปัสสาวะ

- ใส่เคมีบำบัดในกระเพาะปัสสาวะทันทีหลังการผ่าตัด TURBT ภายใน 24 ชั่วโมงในกรณีของ NMIBC เมื่อไม่สงสัยว่ามีกระเพาะปัสสาวะทะลุจากการผ่าตัด
- Gemcitabine (category 1) และ mitomycin (category 1) เป็นสารที่ถูกเลือกใช้มากที่สุดสำหรับกลุ่มเคมีบำบัดที่นำมาใส่ในกระเพาะปัสสาวะ
- การรักษาประเภทอนุรักษ์กระเพาะปัสสาวะ (bladder preservation) ร่วมกับ TURBT และการรักษาผสมผสานระหว่างเคมีบำบัดและรังสีรักษาเหมาะสำหรับผู้ป่วยซึ่งมีมะเร็งก้อนเดี่ยว, ไม่มีต่อมน้ำเหลืองโต, ไม่มี Cis ในกระเพาะปัสสาวะ, ไม่มีไตบวมน้ำอั้นเกิดเนื่องจากผลของมะเร็ง (no tumor-related hydronephrosis) และมีหน้าที่กระเพาะปัสสาวะดีก่อนให้การรักษา (good pre-treatment bladder function)
- การเลือก TURBT เป็นการรักษาเพียงประเภทเดียว อาจถูกเลือกทำได้ในกรณีของผู้ป่วยซึ่งไม่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะประเภทถอนรากถอนโคน
- การทำ TURBT จนไม่เหลือมะเร็งให้เห็นได้ด้วยตาเปล่ามีความสัมพันธ์กับผลการรักษาที่ดีสำหรับผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะระยะไม่พบการแพร่กระจาย

### 13. การผ่าตัดต่อมลูกหมากด้วยการส่องกล้องทางท่อปัสสาวะ (transurethral resection of the prostate: TURP)

เป็นทางเลือกสำหรับการรักษาขั้นต้นสำหรับมะเร็งเยื่อหุ้มระบบปัสสาวะกระจายมาที่ต่อมลูกหมากซึ่งอยู่ที่ ducta/acini หรือ prostatic urethra แนะนำให้ใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัด 2-3 สัปดาห์ เป็นการรักษาขั้นต้นสำหรับมะเร็งท่อปัสสาวะ Cis, Ta และ T1

ผู้ป่วยซึ่งเคยได้รับการผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะประเภทถอนรากถอนโคน หรือ เปลี่ยนทางเดินปัสสาวะให้ออกผ่านผิวหนัง (cutaneous diversion) มาก่อน ควรพิจารณาทำ total urethrectomy

### 14. การผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะบางส่วน (partial cystectomy)

14.1 เป็นการผ่าตัดสำหรับ T2 muscle invasive ซึ่งเป็นมะเร็งก้อนเดี่ยวซึ่งอยู่ในตำแหน่งที่สามารถตัดออกพร้อมกระเพาะปัสสาวะบางส่วนได้เพียงพอที่ขอบเขตจะพังก่อนมะเร็ง

14.2 พิจารณาการสู่มัตตขึ้นเนื้องอกกระเพาะปัสสาวะ เมื่อสงสัย Cis

14.3 ควรให้เคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด ซึ่งควรมี cisplatin-based อยู่ในสูตร chemotherapy

14.4 ควรเลาะต่อมน้ำเหลืองอุ้งเชิงกรานทั้งสองข้าง ซึ่งอย่างน้อยควรเลาะต่อมน้ำเหลืองกลุ่ม common, internal iliac, external iliac และ obturator

14.5 อาจพิจารณาทำ partial cystectomy ในกรณีมะเร็งเยื่อบุระบบปัสสาวะใน bladder diverticulum

## 15. การผ่าตัด radical cystectomy

15.1 ในกรณีมะเร็งกระเพาะปัสสาวะกลุ่ม non-muscle invasive นั้นการผ่าตัด radical cystectomy สามารถถูกเลือกทำได้สำหรับกลุ่ม high-grade cT1 ซึ่งยังคงมีมะเร็งหลงเหลืออยู่ หรือพบการลุกลามถึงชั้นกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะเมื่อทำ TURBT ชั่ว

15.2 Radical cystectomy ควรทำภายใน 3 เดือนหลังการวินิจฉัย ในกรณีที่จะไม่มีแผนการรักษาที่จะให้ก่อนการผ่าตัด

15.3 เป็นทางเลือกสำหรับการรักษาขั้นต้นของ cT2, cT3 และ cT4a ในกรณีของผู้ป่วย cT4b ซึ่งได้รับเลือกมาอย่างดี และตอบสนองต่อการรักษาขั้นต้น ก็อาจเหมาะสมกับการผ่าตัดประเภทนี้

15.4 ควรให้เคมีบำบัดก่อนผ่าตัด ซึ่งควรมี cisplatin-based อยู่ในสูตร การทำ radical cystectomy โดยไม่ได้รับเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยซึ่งไม่เหมาะสมกับการได้รับเคมีบำบัด

### Radical cystectomy : technique and extent

- ในผู้ชาย มาตรฐานการทำ Radical cystectomy คือการผ่าตัด bladder, prostate, seminal vesicle, ±distal urethra และ regional lymph node การทำprostate-sparing cystectomy ถือเป็นทางเลือกที่ต้องระวังในกรณีที่ไม่มียะเร็งใน prostate urethra และเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก
- ในผู้หญิง มาตรฐานการผ่าตัด Radical cystectomy คือการผ่าตัด Bladder, urethra ทั้งหมด, บางส่วนของช่องคลอด(proximal part), มดลูก, ±distal urethra และ regional lymph node
- Standard lymphadenectomy คือการผ่าตัดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเหนือ common iliac bifurcation ด้าน medial ตัด ureter รวมถึง internal iliac, presacral, obturator fossa และ external iliac nodes ด้านข้างตัด Genitofemoral nerves ด้านล่างตัด circumflex iliac vein , lacunar ligament และ lymph node of Cloquet
- Extended lymphadenectomy เป็นการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่ aortic bifurcation , presacral และ common iliac vessels medial ต่อ crossing ureters

ในปัจจุบัน การทำ Extended lymphadenectomy ยังไม่สามารถสรุปได้ถึง overall survival ได้ แต่การตัดต่อมน้ำเหลืองที่มากกว่า 10 ต่อมน จะช่วยเรื่อง Overall survival

### Pelvic organ preservation techniques in men

ยังไม่มีข้อสรุปว่า techniques ใดจะดีกว่าในเรื่อง preserves function และ oncological outcomes ได้แบ่ง techniques เป็น 4 แบบ ดังนี้

- Prostate sparing cystectomy : เป็นการเก็บส่วนของ seminal vesicles, vas deferens และ neurovascularbundles
- capsule sparing cystectomy เป็นการเก็บ capsule ของต่อมลูกหมาก โดย adenoma ตัดออกโดยวิธี TURP หรือ en bloc ร่วมกับ bladder เหลือ Seminal vesicles, vas deferens และ neurovascular bundles
- Seminal sparing cystectomy : เป็นการเก็บ Seminal vesicles , vas deferens และ neurovascular bundles
- Nerve sparing cystectomy: เป็นการเก็บneurovascular bundles การเลือกผู้ป่วยที่จะทำ techniquesเหล่านี้ต้องเป็น organ-confined disease และ ต้องไม่มี tumour บริเวณ prostate urethra หรือ bladder neck

#### Pelvic organ preservation techniques in women

คือการ preserving neurovascular bundle , vagina, uterus แนะนำในผู้ป่วยที่เป็น organ confined disease และไม่มี tumour ที่ bladder neck หรือ uterus และ ไม่แนะนำการทำ pelvic organ-preserving vaginal for female

#### Laparoscopic/robotic-assisted laparoscopic cystectomy

การทำ robotic-assisted technique จะใช้การผ่าตัดนานกว่า (1-1.5 ชั่วโมง) ค่าใช้จ่ายมากกว่า แต่ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลน้อยกว่า (1-1.5 วัน) และเสียเลือดน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการผ่าตัดแบบเปิด การผ่าตัดทั้งสองแบบผลด้านมะเร็งและคุณภาพชีวิตไม่พบว่ามีความแตกต่างกัน ดังนั้นการผ่าตัดแบบเปิดหรือการผ่าตัดแบบหุ่นยนต์ขึ้นอยู่กับประสบการณ์ของสถานพยาบาลนั้นๆ

#### การพิจารณา Urinary diversion after radical cystectomy ดังนี้

- ผู้ป่วยที่มี ASA score  $\geq 3$  มีความสัมพันธ์กับการเกิด major complication การประเมิน ASA score จึงเป็นการช่วยเลือก type ของ urinary diversion
- การวินิจฉัย urethral invasion ก่อนการผ่าตัด cystectomy หรือ positive urethral frozen section ถือเป็นข้อห้ามในการผ่าตัด neobladder reconstruction
- ในกรณีที่มี positive lymph node N1 ยังสามารถทำ bladder ได้ แต่ไม่แนะนำใน N2 และ N3
- การทำ neobladder หรือ conduit diversion ผลของมะเร็งทั้ง local หรือ distant metastasis ไม่แตกต่าง แต่ใน secondary Urethral tumours จะพบบ่อยในคนไข้ที่ได้ทำ continent cutaneous diversions.

**Contraindications ในการทำ continent urinary diversion มีดังนี้**

- ผู้ป่วยมีปัญหาทางระบบประสาท หรือเป็นโรคทางจิตเวช
- limited life expectancy
- การทำงานของตับและไตไม่ดี
- พบ transitional cell carcinoma ที่ urethral margin หรือ surgical margins ส่วนอื่น

**Relative contraindications ในการทำ continent urinary diversion มีดังนี้**

- เคยได้รับการฉายรังสี high dose ก่อนผ่าตัด
- Complex urethral stricture
- Severe urethral sphincter – related incontinence

**การทำ salvage cystectomy มีข้อบ่งชี้คือ**

- ไม่ตอบสนองต่อ conservative therapy
- มี tumour recurrent หลังทำ Bladder sparing
- non-urothelial carcinoma ที่ไม่ตอบสนองต่อเคมีหรือการฉายแสง
- เพื่อ palliative เช่น มี fistula , pain หรือ haematuria

ใน positive lymph nodes N1 single node ใน true pelvis การทำ orthotopic neobladder ยังสามารถพิจารณาทำได้

**การดูแลผู้ป่วยที่เป็น obstructive uropathy**

แนะนำให้ทำ Urinary diversion เช่น nephrostomy ก่อนการรักษาอื่นเสมอ การทำ nephrostomy tube ถือเป็นทางเลือกที่ง่ายที่สุดในการรักษาภาวะ Obstruction การใส่ stent สามารถทำได้แต่มีความยากและมีโอกาสที่ stent จะ Obstruction และ displacement ได้

**16. Unresectable tumours**

16.1 พิจารณา Down staging ด้วย Systemic therapy หรือ พิจารณาให้ concurrent chemoradiations หลังจากนั้นควรประเมิน tumor staging อีก ประมาณ 2-3 เดือน หลังการรักษา หากยังมีโรคเหลืออยู่และเปลี่ยนเป็น resectable case อาจพิจารณาเรื่องการทำ Consolidation cystectomy

16.2 Palliative cystectomy for muscle-invasive bladder carcinoma ใน Locally advanced tumours (T4b, invading the pelvic or abdominal wall) ผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นตัวเลือกการรักษาแบบ palliative treatments เช่น การฉายแสงหรือการทำ cystectomy ในการทำ Palliative cystectomy จะทำต่อเมื่อไม่มีทางเลือกอื่นให้ เพราะการรักษานี้มี morbidity สูง

**16.3 Supportive care****16.4 Bleeding and pain**

หากมีเลือดออกมา การตรวจดู coagulation หรือ anticoagulant drugs ถือเป็น การตรวจความผิดปกติอย่างแรก การทำ transurethral (laser) coagulation อาจทำได้ยากในกรณีที่มีก้อนอยู่เต็มกระเพาะ

ปัสสาวะ การให้ silver nitrate ร้อยละ 1 หรือ alum intravesicle ร้อยละ 1-2 สามารถช่วยหยุดเลือดได้ และสามารถทำได้โดยไม่ต้องใช้ anaesthesia ส่วนการให้ formalin (ร้อยละ 2.5-4) ในกระเพาะปัสสาวะ 30 นาที ต้องให้ anaesthesia เพราะผู้ป่วยจะมีอาการปวดมาก และการให้ formalin มีข้อเสียคือ bladder fibrosis และก่อนการทำต้องดูว่าไม่มี vesicoureteral reflux เพื่อป้องกัน renal complication

การฉายแสงสามารถลดเลือดออกได้ร้อยละ 59 และลดอาการปวดได้ร้อยละ 73 ผลข้างเคียงอาจมี Irritative bladder และ bowel complaints

การทำ embolization ของ specific arteries ใน pelvis สามารถลดการเลือดออกได้ถึงร้อยละ 90

## 17. Bladder-sparing treatments for localized disease

17.1 Multimodality bladder – preserving treatment คือการรักษา TURB, Chemotherapy และ radiation ร่วมกันจึงจะช่วยในการรักษาเมื่อเทียบกับการทำ radiation เพียงอย่างเดียวซึ่งถือเป็นตัวเลือกในการรักษาในคนไข้ที่ well – informed และ compliant patients ที่ไม่สามารถทำ cystectomy ได้

โดยพิจารณาฉายรังสี ครอบคลุมกระเพาะปัสสาวะทั้งหมด อาจจะทำครอบคลุมต่อมน้ำเหลืองบริเวณเชิงกรานหรือไม่ก็ได้โดยใช้รังสีเฉพาะบริเวณกระเพาะปัสสาวะ 60-66 Gy/30-33 F หรือฉายรังสีครอบคลุมเฉพาะกระเพาะปัสสาวะทั้งหมด โดยใช้รังสี 55 Gy/20F

หลักการใส่สารในกระเพาะปัสสาวะเพื่อรักษา (principles of intravesical treatment) ขึ้นอยู่กับโอกาสของการเป็นซ้ำ (recurrence) และการก้าวหน้าไปสู่การลุกลามชั้นกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะ (progression to muscle-invasive disease) ซึ่งได้จากข้อมูลเกี่ยวกับ ขนาด จำนวน และ grade

17.2 Transurethral resection of bladder tumour เป็นทางเลือกในกรณี que ผู้ป่วย Unfit for cystectomy, multimodality bladder- preserving approach หรือปฏิเสธการผ่าตัดแบบเปิด

17.3 External beam radiotherapy การทำ External beam radiotherapy อย่างเดียวจะใช้ในกรณี que ผู้ป่วย Unfit for cystectomy หรือ multimodality bladder- preserving approach และการ Radiotherapy สามารถหยุดเลือดออกได้ เมื่อไม่สามารถหยุดเลือดด้วยการทำทาง transurethral ได้

17.4 Chemotherapy การให้ cisplatin-based Chemotherapy ใช้ใน highly selected patients ไม่แนะนำให้ Chemotherapy อย่างเดียว ใน primary therapy for localized bladder cancer

## 18. การใส่เคมีบำบัดในกระเพาะปัสสาวะหลังการผ่าตัดทันที (immediate postoperative intravesical chemotherapy)

18.1 พิจารณาให้สำหรับผู้ป่วยซึ่งได้รับการทำ TURBT ครั้งแรก

18.2 Gemcitabine (category 1) และ mitomycin (category 1) เป็นสารที่ถูกเลือกใช้มากที่สุด สำหรับกลุ่มเคมีบำบัดที่นำมาใส่ในกระเพาะปัสสาวะ

18.3 ควรให้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังการทำ TURBT

18.4 ไม่ควรใส่ในกรณีที่ทำการผ่าตัด TURBT แล้วสงสัยกระเพาะปัสสาวะทะลุ

18.5 การใส่เคมีบำบัดในกระเพาะปัสสาวะทันที (ซึ่งไม่ใช่ BCG) ให้ผลในการลดการเป็นซ้ำ

18.6 ปริมาณของ Gemcitabine ที่แนะนำคือ 1 ถึง 2 กรัมต่อ 50 ถึง 100 มิลลิลิตร และปริมาณของ mitomycin ที่แนะนำคือ 40 มิลลิกรัม/ 20 ถึง 40 มิลลิลิตร

### 19. การใส่เคมีบำบัดหรือ BCG ในกระเพาะปัสสาวะ ประเภท induction (adjuvant) intravesical chemotherapy or BCG

19.1 สารที่ถูกเลือกใช้บ่อยได้แก่ BCG, mitomycin และ gemcitabine

19.2 ควรให้หลังจากทำ TURBT 2 ถึง 4 สัปดาห์ โดยอาจให้ประเภท maintenance ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ (with or without maintenance) การให้ประเภท induction จะให้สัปดาห์ละหนึ่งครั้ง ทุกสัปดาห์ จนครบ 6 สัปดาห์ การให้ประเภท induction จะสามารถถูกให้สูงสุดได้ไม่เกินสองรอบต่อเนื่องกันโดยปราศจากการตอบสนอง

19.3 หยุดให้เมื่อการสวนปัสสาวะก่อให้เกิดการบาดเจ็บ ติดเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะ ปัสสาวะเป็นเลือด ซึ่งเห็นด้วยตาเปล่าซึ่งไม่หายไป อาการระบบปัสสาวะส่วนล่างรุนแรงซึ่งไม่หายไป หรืออาการแสดงทั่วร่างกาย

### 20. การใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะ ประเภท maintenance intravesical BCG

20.1 ถึงแม้ว่าจะไม่มีสูตรมาตรฐานสำหรับการใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะ ประเภทยั่งยืน ศัลยแพทย์ระบบปัสสาวะส่วนใหญ่จะทำตามสูตรของ SWOG ซึ่งจะให้หลังการใส่ประเภท Induction 6 สัปดาห์เสร็จสิ้นแล้ว

20.2 การใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะประเภทยั่งยืนนั้น ควรให้ยาวนาน 1 ปีสำหรับกลุ่มความเสี่ยงระดับกลาง และ 3 ปีสำหรับกลุ่มความเสี่ยงระดับสูง

20.3 หยุดให้เมื่อ การสวนปัสสาวะก่อให้เกิดการบาดเจ็บ ติดเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะ ปัสสาวะเป็นเลือด ซึ่งเห็นด้วยตาเปล่าซึ่งไม่หายไป อาการระบบปัสสาวะส่วนล่างรุนแรงซึ่งไม่หายไป หรือ อาการแสดงทั่วร่างกาย

20.4 การลดขนาด BCG ถูกแนะนำให้ใช้ในกรณีที่มีอาการระบบปัสสาวะส่วนล่างเกิดขึ้นระหว่างการให้ประเภทยั่งยืน

20.5 ข้อมูลทางการแพทย์บ่งว่าประโยชน์ของการใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะประเภทยั่งยืนได้แก่ การลดการเป็นซ้ำของ NMIBC

## ภาคผนวก ก

## แนวทางการรายงานผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา

ชิ้นเนื้อระบบทางเดินปัสสาวะที่ตัดจากการส่องกล้อง (TUR-BT/Biopsy) พยาธิแพทย์จะรายงานผลการตรวจชิ้นเนื้อระบบทางเดินปัสสาวะที่ได้จากการตัดจากการส่องกล้องดังนี้

1. Cannot be determined เมื่อไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ เช่น ชิ้นเนื้อที่ได้มีขนาดเล็กมาก หรือมี cauterization tissue artifact มากจนไม่สามารถแปลผลได้
2. Benign urothelial tissue ตรวจพบชิ้นเนื้อที่มีลักษณะปกติ ไม่เป็นมะเร็ง
3. Urothelial proliferation of uncertain malignant potential คือเซลล์บุทางเดินปัสสาวะมีการหนาตัวในลักษณะแบน โดยไม่พบลักษณะคล้ายนิ้วมือ และพบการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อบุเล็กน้อย โดยยังไม่เป็นมะเร็ง
4. Urothelial dysplasia ตรวจพบความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุทางเดินปัสสาวะ แต่ยังไม่เป็นมะเร็ง
5. Urothelial carcinoma in situ ตรวจพบมะเร็งเยื่อบุทางเดินปัสสาวะในลักษณะแบนราบ แต่ยังไม่ลุกลามเข้าไปในชั้น Lamina propria
6. Urothelial papilloma คือเซลล์บุทางเดินปัสสาวะมีการเพิ่มจำนวนคล้ายนิ้วมือ แต่ไม่พบการหนาตัวของเซลล์เยื่อบุชัดเจน และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์น้อยมากจนดูคล้ายเซลล์ปกติ การเปลี่ยนแปลงชนิดนี้ไม่จัดว่าเป็นมะเร็ง
7. Inverted urothelial papilloma คือเซลล์บุทางเดินปัสสาวะเพิ่มจำนวนคล้ายนิ้วมือแต่หลุดตัวเข้าไปใน lamina propria แต่ไม่พบการลุกลามทะลุ basement membrane และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์น้อยมากจนดูคล้ายเซลล์ปกติ การเปลี่ยนแปลงชนิดนี้ไม่จัดเป็นมะเร็ง
8. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP) ตรวจพบเนื้องอกของเยื่อบุทางเดินปัสสาวะที่มีความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุที่ยังไม่เป็นมะเร็ง
9. Papillary urothelial carcinoma\* ตรวจพบมะเร็งเยื่อบุทางเดินปัสสาวะที่มีลักษณะยื่นไปในทางเดินปัสสาวะ โดยไม่มี invasion ผ่านชั้น lamina propria
10. Infiltrating/Invasive urothelial carcinoma\* ตรวจพบมะเร็งเยื่อบุทางเดินปัสสาวะที่มี invasion ผ่านชั้น lamina propria

\* การรายงาน papillary urothelial carcinoma (ข้อ 9) หรือ Infiltrating/Invasive urothelial carcinoma (ข้อ10) พยาธิแพทย์จะระบุ grading ของเซลล์มะเร็ง เป็น Low หรือ High grade

**กรณีที่มีการส่งชิ้นเนื้อบริเวณฐานของเนื้องอก (tumor base) พยาธิแพทย์จะรายงานผลดังนี้**

- Presence of invasive carcinoma เมื่อพบเซลล์มะเร็งชนิด urothelial carcinoma
- Negative for invasive carcinoma เมื่อไม่พบเซลล์มะเร็งชนิด urothelial carcinoma

- Presence of muscularis propria invasion เมื่อพยาธิแพทย์ตรวจพบเซลล์มะเร็งลงมาอยู่ในชั้นกล้ามเนื้อของกระเพาะปัสสาวะ muscularis propria หรือที่เรียกกันว่า detrusor muscle
- Negative for muscularis propria invasion เมื่อพยาธิแพทย์ตรวจไม่พบเซลล์มะเร็งลุกลามเข้ามาในชั้นกล้ามเนื้อของกระเพาะปัสสาวะ muscularis propria หรือที่เรียกกันว่า detrusor muscle
- Indeterminate type of muscular invasion เมื่อพยาธิแพทย์พบเซลล์มะเร็งลุกลามเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อแต่ไม่สามารถระบุได้ชัดเจนว่าเป็น muscularis mucosae หรือ muscularis propria เนื่องจากเนื้อเยื่ออาจมี artifact ปริมาณมากจนไม่สามารถบอกชนิดของกล้ามเนื้อได้

#### การรายงานผลชิ้นเนื้อที่ผ่าตัดด้วยวิธี Radical cystectomy

1. วิธีการผ่าตัด (Procedure)
2. บริเวณที่พบเนื้องอกอยู่ส่วนใดของกระเพาะปัสสาวะ (Tumor Site)
3. ขนาดของก้อนเนื้องอก (Tumor Size)
4. ชนิดของมะเร็งตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (Histologic Type)
5. เกรดของมะเร็ง (Histologic Grade)
6. ขอบเขตการลุกลามของเซลล์มะเร็ง (Tumor Extension)
7. สถานะของ Surgical margin ว่าพบเซลล์มะเร็งหรือไม่ (Margins)
8. การลุกลามของเซลล์มะเร็งเข้าท่อน้ำเหลืองหรือหลอดเลือดดำ (Lymphovascular Invasion)
9. สถานะของต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้างเคียงว่าพบเซลล์มะเร็งแพร่กระจายมาหรือไม่ (Regional Lymph Nodes)

## ภาคผนวก ข

### มะเร็งกระเพาะปัสสาวะประเภทผลพยาธิวิทยาไม่ใช่ transitional cell carcinoma

ประเภทผลพยาธิวิทยาที่ไม่ใช่ transitional cell carcinoma ดังนี้

#### 1. Squamous cell carcinoma

##### ระบาดวิทยา

พบประมาณร้อยละ 3 ถึง 6 ของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ แต่พบได้สูงถึงร้อยละ 73 ในพื้นที่ซึ่งมีการระบาดของพยาธิใบไม้เลือด (Schistosomiasis) มะเร็งประเภทนี้สัมพันธ์กับการอักเสบเรื้อรังในกระเพาะปัสสาวะ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อพยาธิใบไม้เลือด ผู้ป่วยที่ต้องใส่สายสวนปัสสาวะเป็นระยะเวลานาน หรือในผู้ป่วยนิ่วในกระเพาะปัสสาวะ

##### การรักษา

- ไม่มีรายงานศึกษาสนับสนุนการให้เคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดและหลังการผ่าตัด (neoadjuvant /adjuvant chemotherapy)
- แนะนำการรักษาด้วยการผ่าตัด หรือ การให้รังสีรักษาร่วมกับการรักษาประคับประคองที่ดีที่สุด
- มะเร็งที่ไม่สามารถผ่าตัดได้และในระยะแพร่กระจาย อาจมีบทบาทของการพิจารณาให้เคมีบำบัดในกลุ่ม paclitaxel, ifosfamide และ cisplatin
- พิจารณาให้รังสีรักษาร่วมในกรณีที่ผลพยาธิวิทยาตรวจพบว่ามีเซลล์มะเร็งบริเวณขอบของชิ้นเนื้อ (positive margin) หลังการผ่าตัด radical cystectomy

#### 2. Adenocarcinoma และ urachal carcinoma

##### ระบาดวิทยา

Adenocarcinoma เป็นมะเร็งประเภทที่พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะทั้งหมด 2 ใน 3 เกิดขึ้นเองในกระเพาะปัสสาวะและอีก 1 ใน 3 เกิดจาก urachal carcinoma โดยมักพบในผู้ป่วยที่กระเพาะปัสสาวะไม่ทำงานและในผู้ป่วยที่มีการอักเสบของกระเพาะปัสสาวะเรื้อรัง

##### การรักษา

- ไม่มีรายงานศึกษาสนับสนุนการให้เคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดและหลังการผ่าตัด (neoadjuvant /adjuvant chemotherapy)
- แนะนำการรักษาด้วยการผ่าตัด หรือ การให้รังสีรักษาร่วมกับการรักษาประคับประคองที่ดีที่สุด
- สำหรับ urachal carcinoma ที่ไม่แพร่กระจายและสามารถผ่าตัดได้ แนะนำการผ่าตัดโดยการผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะออกบางส่วนหรือ radical cystectomy, ตัด urachal ligament และสะดือออกทั้งหมด ร่วมกับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกรานร่วมด้วย
- ในระยะที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง พิจารณาให้เคมีบำบัด ถ้าหลังให้เคมีบำบัดแล้วผลการรักษาแสดงถึงการตอบสนองที่ดีอาจพิจารณาการผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะ
- ในระยะที่มีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นๆ อาจพิจารณาให้เคมีบำบัดได้

## ข้อบ่งชี้การใช้ยา BCG ในมะเร็งกระเพาะปัสสาวะด้วยยาเสริมภูมิคุ้มกัน

### Intravesical immunotherapy

BCG เป็น mycobacterium ที่ถูกทำให้อ่อนแรง ถูกพัฒนาสำหรับเป็นวัคซีนสำหรับวัณโรค ซึ่งภายหลังพบว่ามีความสัมพันธ์ในการรักษามะเร็งหลายประเภทโดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับมะเร็งเยื่อหุ้มกระเพาะปัสสาวะ สูตรแรกเริ่มนั้นถูกอธิบายโดย Morales ในปี ค.ศ.1976 ซึ่งเป็นการให้ผ่านชั้นไตผิวน้ำ ซึ่งภายหลังในปี ค.ศ. 1982 Brosman ได้นำไปใส่ในกระเพาะปัสสาวะแทนซึ่งได้ผลสำเร็จไม่ต่างกัน

ผง BCG (81 มิลลิกรัม) จะถูกผสมกับน้ำเกลือ 50 มิลลิลิตร และถูกใส่ในกระเพาะปัสสาวะผ่านสายสวนปัสสาวะตามแรงโน้มถ่วงของโลก การรักษามักเริ่มขึ้น 2 ถึง 4 สัปดาห์หลังการทำ TURBT เพื่อเยื่อหุ้มกระเพาะปัสสาวะจะได้ออกใหม่ ซึ่งจะลดการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียเข้าสู่กระแสเลือด ด้วยเหตุผลนี้การตรวจปัสสาวะจึงควรทำทันทีก่อนการใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะเพื่อยืนยันว่าไม่มีการติดเชื้อหรือเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งจะช่วยลดโอกาสที่จะทำให้เกิดการติดเชื้อ BCG เข้าสู่ร่างกาย ในกรณีที่มีการบาดเจ็บจากการใส่สายสวนปัสสาวะก็ควรเลื่อนการให้ BCG ออกไปอีกหลายวันถึงหนึ่งสัปดาห์หลังจากนั้นซึ่งขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของการบาดเจ็บ การติดเชื้อระบบปัสสาวะก็เป็นอีกข้อบ่งชี้หนึ่งสำหรับการเลื่อนการใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะ การศึกษาล่าสุดยังคงมีการโต้แย้งกันอยู่ว่าควรเลื่อนการให้ BCG สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม asymptomatic bacteriuria หรือไม่ หลังจากใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะแล้วควรทำให้คงค้างอยู่อย่างน้อย 2 ชั่วโมง โดยไม่จำเป็นต้องพลิกตัวผู้ป่วยไปมาในทิศทางต่างๆ ควรจำกัดสารน้ำ สารซึ่งก่อให้เกิดการขับน้ำออกจากร่างกาย และคาเฟอีน สำหรับผู้ป่วยก่อนการใส่ BCG เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถกลั้นปัสสาวะได้ถึงสองชั่วโมงหลังการใส่ BCG ผู้ป่วยควรได้รับการแนะนำให้ปัสสาวะทิ้งในสถานที่ที่เตรียมไว้และควรราดน้ำยาล้างห้องน้ำซาลงในโถรับปัสสาวะทุกครั้งหลังปัสสาวะเสร็จแล้วจึงราดหรือรดน้ำทิ้ง

### Universal protocol

- ล้างมือก่อนทำหัตถการ และหลังทำหัตถการ
- Sterile technique ในการใส่ urethral catheterization
- มีถังเก็บสารเคมีแยกขยะอันตราย
- มี spill kit เช่น ผ้าเจาะกลาง
- มี Eyewash station
- มีอุปกรณ์ป้องกันสารเคมี เช่น ถุงมือเคมี non-powdered, polyvinylchloride หรือ nitrate gloves หรือใส่ถุงมือ สองชั้น, surgical mask หรือ N 95 face shield
- ใช้ technique closed systems

### การเตรียมสารเคมี Intravesical agent

#### BCG

- BCG1 vial จะมีขนาด 50 มิลลิลิตร ใน 0.9 % normal saline
- BCG เมื่อผสมแล้วควรใช้ภายในทันที
- การเตรียม BCG ควรใช้วิธี aseptic technique

- อุปกรณ์การเตรียมควรเป็นแบบ disposable เมื่อใช้แล้วถือเป็นขยะเคมี
- ควรสวมถุงมือเคมี หรือ ถุงมือ สองชั้นขณะเตรียมยา BCG
- หลีกเลี่ยงยา BCG กับแสงแดด

### Mitomycin (MMC)

- ขนาดของ MMC คือ 40 mg ใน sterile water 20 ml
- การเตรียม MMC ควรใช้วิธี aseptic technique
- Alkalinization ประกอบด้วย การรับประทาน 1 gm. sodium bicarbonate คื่นก่อน และ เข้า ครึ่งชั่วโมง ก่อนให้ยา หรือ ผสม sodium bicarbonate solution กับ MMC ขณะให้ Intravasical เพื่อช่วยเพิ่ม ประสิทธิภาพของยา
- อุปกรณ์ที่ใช้แล้วถือเป็นขยะเคมี และไม่ควรรนำกลับมาใช้ใหม่

### ข้อห้ามสำหรับการใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะ

- ผู้ป่วยซึ่งภูมิคุ้มกันถูกกดหรือ ภูมิคุ้มกันบกพร่อง
- การใส่ BCG ทันทีหลังการทำ TURBT ซึ่งอาจเกิด intravasation และการติดเชื้อถึงตายได้
- ผู้ป่วยซึ่งมีประวัติการติดเชื้อ BCG มาก่อน
- ปัสสาวะปนเลือดซึ่งเห็นได้ด้วยตาเปล่า (เพิ่มความเสี่ยง intravasation)
- การบาดเจ็บจากการใส่สายสวนปัสสาวะทางท่อปัสสาวะ (เพิ่มความเสี่ยง intravasation)
- กลั้นปัสสาวะไม่ได้เลย (total incontinence) ซึ่งทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถกลั้นปัสสาวะไว้ได้

### ตารางที่ 4 แสดงผลข้างเคียงหลังใส่ BCG ในกระเพาะปัสสาวะและการรักษา

**ระดับที่ 1:** อาการระดับกลาง เป็นมาน้อยกว่า 48 ชั่วโมง

Mild or moderate irritative voiding symptoms, mild hematuria, fever <38.5°C.

#### การประเมิน

Possible urine culture to rule out bacterial urinary tract infection.

#### การรักษา

Anticholinergics, topical antispasmodics (phenazopyridine), anal- gesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs. (Asymptomatic prostatic granulomas that occur after BCG therapy can occasionally mimic prostate cancer clinically and/or radio- graphically. There is no evidence to support treatment in this setting.

**ระดับที่ 2:** อาการระดับรุนแรง และ/หรือ เป็นมานานกว่า 48 ชั่วโมง

Severe irritative voiding symptoms, hematuria, or symptoms lasting >48 hr

All maneuvers for grade 1, plus the following:

**การประเมิน**

Urine culture, chest radiograph, liver function tests.

**การรักษา**

Consult immediately with physician experienced in management of mycobacterial infections and complications.

Consider dose reduction to one half to one third of dose when instillations resume.

Treat culture results as appropriate.

**ยาปฏิชีวนะ**

Administer isoniazid and rifampin, 300 mg/day and 600 mg/day, orally until symptom resolution.

Do not use monotherapy.

Observe for rifampin drug-drug interactions (e.g., warfarin).

ระดับที่ 3: ผลแทรกซ้อนรุนแรง มีการเปลี่ยนแปลงสัญญาณชีพ ไข้สูงต่อเนื่อง ปฏิกริยาต่อการแพ้ (ปวดข้อ ผื่น)

Perform all maneuvers described for grades 1 and 2, plus the following:

Isoniazid, 300 mg/day, and rifampin, 600 mg/day, for 3-6 mo depending on response.

มีอาการในอวัยวะดังต่อไปนี้ เช่น **epididymis** ตับ ปอด ไต กระดูก ข้อ และต่อมลูกหมาก

Isoniazid, 300 mg/day; rifampin, 600 mg/day; ethambutol, 15 mg/kg/day single daily dose for 3-6 mo.

Cycloserine often causes severe psychiatric symptoms and is to be strongly discouraged.

BCG is almost uniformly resistant to pyrazinamide, so this drug has no role.

Consider prednisone, 40 mg/day, when response is inadequate or for septic shock (never given without effective antibacterial therapy).

## การติดตามการรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

การติดตามคนไข้ในกลุ่ม Non-muscle-invasive tumor หลังการทำ TUR-BT

1. คนไข้ในกลุ่ม Low risk Ta

แนะนำให้ cystoscopy ที่ 3 เดือนหลังผ่าตัด หากไม่พบ tumor แนะนำให้ cystoscopy ที่ 9 เดือน  
ต่อมาและทุก 1 ปีจนครบ 5 ปี

ตารางที่ 5 แสดงการติดตามการรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะหลังการผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะ Radical cystectomy สำหรับกลุ่ม Low risk, Non-muscle-invasive bladder cancer

Table 5 : Low-Risk<sup>1</sup>, Non-Muscle Invasive Bladder Cancer

| Test   | Year                |                         |   |   |   |                         |     |  |
|--|---------------------|-------------------------|---|---|---|-------------------------|-----|--|
|  | 1                   | 2                       | 3 | 4 | 5 | 5-10                    | >10 |  |
| Cystoscopy   | 3,12                | Annually                |   |   |   | As clinically indicated |     |  |
| Upper tract <sup>2</sup><br>And abdominal/<br>pelvic <sup>2</sup> imaging <sup>4</sup> | Baseline<br>imaging | As clinically indicated |   |   |   |                         |     |  |
| Blood tests  | N/A                 |                         |   |   |   |                         |     |  |
| Urine tests  | N/A                 |                         |   |   |   |                         |     |  |

2. Intermediate risk หรือ high risk

- แนะนำให้ cystoscopy + urine cytology ทุก 3 เดือน เป็นเวลา 2 ปีหลังจากนั้นทุก 6 เดือน จนถึง 5 ปี หลังผ่าตัดให้ cystoscopy ทุก 1 ปี
- แนะนำให้เก็บ urine cytology ในวันที่นัด cystoscopy ทุกครั้ง
- ส่วน Upper tract imaging แนะนำให้ทำอย่างน้อยปีละครั้ง (weak evidence)

ตารางที่ 6 แสดงการติดตามการรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะหลังการผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะ Radical cystectomy สำหรับกลุ่ม Intermediate risk หรือ High risk , Non-muscle-invasive bladder cancer

Table 6.1 : Intermediate Risk<sup>1</sup>, Non-Muscle Invasive Bladder Cancer

| Test   | Year                                  |                              |          |   |   |                         |     |  |
|--|---------------------------------------|------------------------------|----------|---|---|-------------------------|-----|--|
|  | 1                                     | 2                            | 3        | 4 | 5 | 5-10                    | >10 |  |
| Cystoscopy   | 3,6,12                                | Every 6 mo                   | Annually |   |   | As clinically indicated |     |  |
| Upper tract <sup>2</sup><br>And abdominal/<br>Pelvic <sup>3</sup> imaging <sup>4</sup> | Baseline<br>imaging                   | As clinically indicated      |          |   |   |                         |     |  |
| Blood tests  | N/A                                   |                              |          |   |   |                         |     |  |
| Urine tests  | Urine cytology <sup>5</sup><br>3,6,12 | Urine cytology<br>Every 6 mo | Annually |   |   | As clinically indicated |     |  |

Table 6.2 : High-Risk<sup>1</sup>, Non-Muscle Invasive Bladder Cancer

| Test  | Year  |                         |            |   |   |          |                         |
|---|---|-------------------------|------------|---|---|----------|-------------------------|
|   | 1   | 2                       | 3          | 4 | 5 | 5-10     | >10                     |
| Cystoscopy  | Every 3 mo  |                         | Every 6 mo |   |   | Annually | As clinically indicated |
| Upper tract <sup>2</sup> imaging <sup>4</sup>       | Baseline Imaging, and at 12 mo  | Every 1-2 y             |            |   |   |          | As clinically indicated |
| Abdominal/ Pelvic <sup>3</sup> imaging <sup>4</sup> | Baseline Imaging  | As clinically indicated |            |   |   |          |                         |
| Blood tests   | N/A   |                         |            |   |   |          |                         |
| Urine tests   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urine cytology<sup>5</sup> every 3 mo</li> <li>• Consider urinary urothelial Tumor makers (category 2B)</li> </ul> |                         | Annually   |   |   | Annually | As clinically indicated |

ตารางที่ 7 แสดงการติดตามการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะหลังการผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะ Radical cystectomy สำหรับกลุ่ม Muscle-invasive bladder cancer

Table 7 : Post-Cystectomy Muscle Invasive Bladder Cancer

| Test                 | Year   |  |   |   |   |                                |                          |  |
|----------------------|--|--|---|---|---|--------------------------------|--------------------------|--|
|                      | 1  | 2  | 3   | 4 | 5 | 5-10                           | >10                      |  |
| Cystoscopy           | N/A  |  |   |   |   |                                |                          |  |
| imaging <sup>4</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CTU or MRU (image upper tracts + axial imaging of abdomen/pelvis) every 3-6 mo</li> <li>• Chest x-ray or CT chest every 3-6 mo or</li> <li>• FDG PET/CT (category 2B) only if metastatic disease suspected</li> </ul> |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abdominal/pelvic CT or MRI Annually</li> <li>• Chest x-ray or CT chest Annually or</li> <li>• FDG PET/CT (category 2B) only if metastatic disease suspected</li> </ul> |   |   | Renal US Annually <sup>6</sup> | As clinically indicated  |  |
| Blood tests          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Renal function testing (electrolytes and creatinine) every 3-6 mo</li> <li>• LFT<sup>7</sup> every 3-6 mo</li> <li>• CBC ,CMP every 3-6 mo if received chemotherapy</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Renal function testing (electrolytes and creatinine) annually</li> <li>• LFT<sup>7</sup> annually</li> <li>• B<sub>12</sub> annually</li> </ul> |   |   |   |                                | B <sub>12</sub> annually |  |
| Urine tests          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urine cytology<sup>5</sup> every 6-12 mo</li> <li>• Consider urethral wash cytology every 6-12 mo<sup>8</sup></li> </ul>  |  | Urine cytology as clinically indicated<br>Urethral wash cytology as clinically indicated  |   |   |                                |                          |  |

ตารางที่ 9 แสดงการติดตามการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะหลังการรักษาประเภทอนุรักษักระเพาะปัสสาวะ (ผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะออกบางส่วน หรือรักษาผสมผสานระหว่างเคมีบำบัดและรังสีรักษา)

Table 9 : Post-Bladder Sparing (ie, Partial Cystectomy or Chemoradiation )

| Test                 | Year  |   |  |   |          |                         |                         |
|----------------------|---|---|--|---|----------|-------------------------|-------------------------|
|                      | 1   | 2   | 3  | 4 | 5        | 5-10                    | >10                     |
| Cystoscopy           | Every 3 mo  |   | Every 6 mo   |   | Annually |                         | As clinically indicated |
| imaging <sup>4</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>CTU or MRU (image upper tracts + axial imaging of abdomen/pelvis) every 3-6 mo for MIBC</li> <li>Chest x-ray or CT chest every 3-6 mo For MIBC</li> <li>or</li> <li>FDG PET/CT (category 2B) only if metastatic disease suspected</li> </ul> |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Abdominal/pelvic CT or MRI Annually</li> <li>Chest x-ray or CT chest Annually</li> <li>or</li> <li>FDG PET/CT (category 2B) only if metastatic disease suspected<sup>9</sup></li> </ul> |   |          | As clinically indicated |                         |
| Blood tests          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Renal function testing (electrolytes and creatinine) every 3-6 mo</li> <li>LFT<sup>7</sup> every 3-6 mo</li> <li>CBC ,CMP every 3-6 mo if received chemotherapy</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Renal function testing (electrolytes and creatinine) as clinically indicated</li> <li>LFT<sup>7</sup> as clinically indicated</li> </ul> |  |   |          |                         |                         |
| Urine tests          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Urine cytology<sup>5</sup> every 6-12 mo</li> </ul>  |   | Urine cytology <sup>5</sup> as clinically indicated  |   |          |                         |                         |

ตารางที่ 10 แสดงการติดตามการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะระยะแพร่กระจาย

Table 10 : Metastatic Disease : Observation

| Test                 | Year  |   |   |   |   |      |     |
|----------------------|---|---|---|---|---|------|-----|
|                      | 1   | 2 | 3 | 4 | 5 | 5-10 | >10 |
| Cystoscopy           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Every 3-6 mo as clinically indicated</li> </ul>  |   |   |   |   |      |     |
| imaging <sup>4</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>CTU or MRU (image upper tracts + axial imaging of abdomen/pelvis) every 3-6 mo if clinically indicated and with any Clinical change or new symptoms</li> <li>CT chest/ abdomen/pelvic every 3-6 mo and with any Clinical change or new symptoms</li> <li>or</li> <li>FDG PET/CT (category 2B)</li> </ul> |   |   |   |   |      |     |
| Blood tests          | <ul style="list-style-type: none"> <li>CBC ,CMP every 1-3 mo</li> <li>B12 annually for patients who had undergone a cystectomy</li> </ul>   |   |   |   |   |      |     |
| Urine tests          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Urine cytology<sup>5</sup> as clinically indicated</li> </ul>  |   |   |   |   |      |     |

## ภาคผนวก ค

### คำแนะนำผู้ป่วยการใส่ยาในกระเพาะปัสสาวะ

มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ เกิดจากเซลล์เยื่อบุผิวภายในกระเพาะปัสสาวะมีการแบ่งตัวผิดปกติ จนกลายเป็นเนื้องอกโตขึ้นมาเรื่อยๆ ถ้าไม่ได้รับการรักษาให้ถูกต้องตั้งแต่เริ่มแรก มะเร็งอาจแพร่กระจายไปยังอวัยวะข้างเคียง และต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงได้

#### อาการ

ในระยะแรกปัสสาวะอาจมีเลือดปนออกมาเล็กน้อยเป็นครั้งคราว ถ่ายปัสสาวะขัด ปวดเวลาถ่ายปัสสาวะซึ่งอาการเหล่านี้อาจพบได้ในผู้ที่มีการอักเสบของกระเพาะปัสสาวะจากการติดเชื้อในกระเพาะปัสสาวะได้เช่นกัน

#### ชนิดของมะเร็ง

**ชนิดไม่ลุกลาม (superficial tumor)** ร้อยละ 80 ของมะเร็งชนิดนี้เกิดในชั้นบุผิวต้น (lamina propria) ไม่ลุกลามเข้าต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะอื่น อาจมีการเป็นซ้ำบ่อยๆ แต่ขณะเดียวกัน ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ ร้อยละ 20 อาจมีเซลล์ชนิดลุกลามซ่อนตัวอยู่ และเกิดการลุกลามเข้าสู่อวัยวะอื่นได้

**ชนิดลุกลาม (invasive tumor)** ไม่ใช้การรักษาด้วยการใส่ยาเข้ากระเพาะปัสสาวะ

- การรักษาโดยการใส่ยาในกระเพาะปัสสาวะ (Intravesicle treatment)

ข้อบ่งชี้ที่สำคัญคือ ผลการตรวจทางพยาธิของชิ้นเนื้อ พบเป็น high grade tumor และการตรวจเซลล์มะเร็งจากปัสสาวะ ได้ผลเป็นบวก (positive urine cytology)

มะเร็งชนิด low grade ในผู้ป่วยบางรายที่มีอุบัติการณ์เป็นซ้ำบ่อย ๆ ก็มีข้อบ่งชี้เช่นกัน

- ชนิดของยาที่ใช้ใส่รักษาในกระเพาะปัสสาวะ

ที่นิยมในปัจจุบันมี 2 ชนิด คือ

**BCG** เป็นเชื้อวัณโรคที่ถูกทำให้อ่อนแรง ดัดเดิมเป็นวัคซีนป้องกันวัณโรค นำมาใช้รักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ชนิดไม่ลุกลาม เพราะมีการวิจัยพบว่า BCG มีปฏิริยากระตุ้นภูมิคุ้มกันร่างกาย สร้างเซลล์ที่ไปทำลายมะเร็งได้ BCG ที่ใช้ในกรณีนี้ มีจำนวนเชื้อมากกว่าวัคซีนมาก จึงต้องมีแนวปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยเพื่อไม่ให้เชื้อโรคระบายไปสู่คนข้างเคียง

**Mitomycin C** เป็นยาเคมีขนาดสูงที่เอามาใส่รักษาในกระเพาะปัสสาวะ แพทย์จะเป็นผู้เลือกผู้ป่วยควรได้รับยาตัวไหน

### ขั้นตอนการใส่ยาเข้ากระเพาะปัสสาวะ การปฏิบัติตัววันใส่ยาในกระเพาะปัสสาวะ

- ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้ตามปกติ
- ดื่มน้ำก่อนใส่ยา 2 ชั่วโมง และหลังใส่ยา 2 ชั่วโมง เพื่อไม่ให้ปวดปัสสาวะ
- ควรมีญาติมาโรงพยาบาลด้วย เพื่อช่วยเหลือภายหลังการใส่ยา

### วิธีการใส่ยา

- ก่อนใส่ยาให้ผู้ผู้ป่วยถ่ายปัสสาวะทิ้งแพทย์จะสอดสายสวนปัสสาวะเข้าไปในกระเพาะปัสสาวะเพื่อระบายปัสสาวะที่ค้างอยู่ออกให้หมด ใส่ยาเข้ากระเพาะปัสสาวะ และนำสายสวนออก หลังจากนั้นแพทย์นำสายสวนออกให้ผู้ผู้ป่วยนอนคว่ำ หาย ตะแคงซ้าย ตะแคงขวา ท่าละ 15 นาที เพื่อให้ยาสัมผัสเยื่อบุกระเพาะปัสสาวะอย่างทั่วถึง จากนั้นสามารถเดินไปมาได้

- ผู้ป่วยอาจรู้สึกกระคายเคืองอยากปัสสาวะ แต่ต้องกลั้นปัสสาวะไว้ เพื่อกักยาให้อยู่ในกระเพาะปัสสาวะอย่างน้อย 2 ชั่วโมง

- เมื่อครบกำหนดเวลา ให้ผู้ป่วยปัสสาวะที่ห้องน้ำที่เตรียมไว้สำหรับผู้ป่วยใส่ยาในกระเพาะปัสสาวะโดยเฉพาะ และควรปัสสาวะในท่านั่ง เพื่อป้องกันการกระเด็นของยาในน้ำปัสสาวะ

### การติดตาม

แพทย์จะพิจารณาเป็นรายบุคคล โดยทั่วไปผู้ป่วยจะได้รับการใส่ยาในกระเพาะปัสสาวะหลังผ่าตัดผ่านท่อปัสสาวะ 2-3 สัปดาห์ โดยให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง รวม 6 ครั้ง (คือ 6 สัปดาห์ติดต่อกัน)

หลังใส่ยาในกระเพาะปัสสาวะครบ 6 ครั้ง แพทย์จะนัดผู้ป่วยอีก 1-3 เดือนที่ห้องผ่าตัด เพื่อส่องกล้องตรวจกระเพาะปัสสาวะ (Cystoscope) ในรายที่มีความเสี่ยงปานกลาง และความเสี่ยงสูง แพทย์จะรักษาแบบต่อเนื่อง โดยให้ยาทางกระเพาะปัสสาวะ 3 ครั้ง สัปดาห์ละครั้งในเดือนที่ 3, 6, 12, 18, 24, 30 และ 36 รวมได้รับยา 27 ครั้งในเวลา 3 ปี

ควรแจ้งแพทย์ กรณีที่มีประวัติได้รับการรักษาบางชนิด เช่น การรักษาด้วยสารกัมมิตู้มกัน หรือการฉายแสงรักษา ซึ่งรบกวนต่อการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน หรือการรักษาการติดเชื้ออื่นๆ ด้วย

อาการที่ควรระวังหรือเลื่อนการใส่ยา

- ปัสสาวะเป็นเลือด
- มีไข้

### อาการข้างเคียงและการปฏิบัติตัวเมื่อกลับบ้าน

หลังการรักษาคนไข้บางรายอาจมีอาการข้างเคียงเกิดขึ้นได้ในวันแรกที่มีการให้ยา และอาการจะลดน้อยลงในวันต่อๆ มา

- ไข้เป็นสัญญาณที่ดีที่บ่งบอกได้ว่าการรักษานั้นได้ผล กำลังกระตุ้นให้ร่างกายเกิดการตอบสนองต่อการรักษา และมักเกิดไข้ระยะสั้นๆ 1-2 วันอาการคล้ายไข้หวัด เช่น มีไข้ ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ให้รับประทานยาแก้ปวด ลดไข้ และยาอื่นๆ ตามแพทย์สั่ง

- ปัสสาวะบ่อย และแสบขณะถ่ายปัสสาวะ อาจมีเลือดปนเป็นสีน้ำตาลอ่อน อาการเหล่านี้จะทุเลาและเป็นปกติได้ ให้ดื่มน้ำมากๆ วันละ 2 ลิตร เพื่อชะล้างกระเพาะปัสสาวะ ควรดื่มน้ำผลไม้รสจืด

- พักผ่อนให้เพียงพอ

- ภายหลังใส่ยา 1 วัน ควรแยกห้องน้ำจากคนในครอบครัว ทำความสะอาดห้องน้ำ และอวัยวะสืบพันธุ์ทุกครั้งหลังถ่ายปัสสาวะ

- กรณีมีเพศสัมพันธ์ ผู้ชายควรใช้ถุงยางอนามัยหลังการใส่ยาเป็นเวลา 1 สัปดาห์ เพื่อหลีกเลี่ยงการแพร่เชื้อสู่คู่นอน

- ผู้หญิงควรคุมกำเนิดและไม่ควรให้นมบุตรระหว่างการรักษา

### อาการที่ต้องมาพบแพทย์ทันที

- มีการแพ้ เช่น การหายใจติดขัด หายใจได้สั้น ๆ มีเสียงฟืดฟาด มีผื่นคัน เกิดอาการลมพิษ หน้าบวม

- มีอาการไข้สูงมากกว่า 39.5 องศา ติดต่อกันเกิน 12 ชั่วโมง หรือมีไข้ติดต่อกันมากกว่า 2 วัน หรือมีไข้หนาวสั่น ปวดหัว ปวดกล้ามเนื้อ ปวดตามข้อ โดยอาการไม่ดีขึ้นหลังจากใช้ยาแก้ปวดนานเกิน 2 วัน

- มีอาการตาเหลือง ตัวเหลือง

- อุจจาระมีสีขาวหรือเทา

- มีอาการเจ็บ หรือแสบมากจนทนไม่ได้ ขณะปัสสาวะ

- มีปัญหาทางสายตา

- มีเลือดในปัสสาวะมากผิดปกติ

## เอกสารอ้างอิง

1. Mitin T, Hunt D, Shipley WU, Kaufman DS, Uzzo R, Wu CL, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(9):863-72.
2. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol.* 2012;61(4):705-11.
3. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1477-88.
4. Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Byhardt R, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol.* 1996;14(1):119-26.
5. Kent E, Sandler H, Montie J, Lee C, Herman J, Esper P, et al. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: results of a phase I trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(13):2540-5.
6. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol.* 2002;20(14):3061-71.
7. NCCN Guidelines Version 1.2019 Bladder cancer [Internet]. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. 2019 2019 [ 2019 Mar 14]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).
8. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol.* 2005;48(2):202-5; discussion 5-6.
9. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, Qu A, Appleman LJ, Tretter C, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1889-94.

10. Christodouleas JP, Baumann BC, He J, Hwang WT, Tucker KN, Bekelman JE, et al. Optimizing bladder cancer locoregional failure risk stratification after radical cystectomy using SWOG 8710. *Cancer*. 2014;120(8):1272-80.
11. Dash A, Pettus JAt, Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer*. 2008;113(9):2471-7.
12. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, Sfakianos JP, McBride RB, Tsao CK, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):825-32.
13. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(9):859-66.
14. International Collaboration of T, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working P, European Organisation for R, Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer G, Australian Bladder Cancer Study G, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials G, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2171-7.
15. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol*. 2014;66(1):42-54.
16. Novotny V, Froehner M, May M, Protzel C, Hergenrother K, Rink M, et al. Risk stratification for locoregional recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol*. 2015;33(11):1753-61.
17. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, Trabulsi EJ, Ross EA, Greenberg RE, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1895-901.
18. Stockle M, Wellek S, Meyenburg W, Voges GE, Fischer U, Gertenbach U, et al. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. *Urology*. 1996;48(6):868-75.

19. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4602-8.
20. Zaghloul MS, Christodouleas JP, Smith A, Abdallah A, William H, Khaled HM, et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Surg.* 2018;153(1):e174591.
21. Mitin T, Hunt D, Shipley WU, Kaufman DS, Uzzo R, Wu CL, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(9):863-72.
22. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol.* 2012;61(4):705-11.
23. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1477-88.
24. Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Byhardt R, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol.* 1996;14(1):119-26.
25. Kent E, Sandler H, Montie J, Lee C, Herman J, Esper P, et al. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: results of a phase I trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(13):2540-5.
26. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol.* 2002;20(14):3061-71.
27. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: Bladder cancer 2017 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>].
28. Otto T, Krege S, Suhr J, Rubben H. Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial. *Urology.* 2001;57(1):55-9.
29. Sweeney P, Millikan R, Donat M, Wood CG, Radtke AS, Pettaway CA, et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol.* 2003;169(6):2113-7.

30. Patel V, Collazo Lorduy A, Stern A, Fahmy O, Pinotti R, Galsky MD, et al. Survival after Metastasectomy for Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Bladder Cancer*. 2017;3(2):121-32.
31. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, Levine EG, Murphy B, Aisner J, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(9):1921-7.
32. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42(1):50-4.
27. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2638-46.
28. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol*. 1985;133(3):403-7.
29. Loehrer PJ, Sr., Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1066-73.
30. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol*. 1990;8(6):1050-5.
31. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3068-77.
32. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5634-9.
33. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and

- gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1107-13.
34. Meluch AA, Greco FA, Burris HA, 3rd, O'Rourke T, Ortega G, Steis RG, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol.* 2001;19(12):3018-24.
35. Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, Gonzalez-Larriba JL, Carles J, Batiste-Alentorn E, et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. Spanish Oncology Genitourinary Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(18):3247-55.
36. Abe T, Matsumoto R, Shinohara N. Role of surgical consolidation in metastatic urothelial carcinoma. *Curr Opin Urol.* 2016;26(6):573-80.
37. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii40-8.
38. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, Sadan S, Kelly WK, Scher HI, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1997;15(5):1853-7.
39. Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT, Johnson PW, Waxman J. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer.* 1997;75(4):606-7.
40. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(4):937-40.
41. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, Luporini G, Gridelli C, Frassinetti GL, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer.* 1998;34(8):1208-12.
42. Pistamaltzian N, Tzannis K, Pissanidou V, Peroukidis S, Milaki G, Karavasilis V, et al. Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group. *Anticancer Drugs.* 2016;27(1):48-53.
43. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4454-61.

44. Payton S. Bladder cancer: second-line nab-paclitaxel for advanced urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol.* 2013;10(8):431.
45. Katz H, Wassie E, Alsharedi M. Checkpoint inhibitors: the new treatment paradigm for urothelial bladder cancer. *Med Oncol.* 2017;34(10):170.
46. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Stenzl A, Gakis G. The current status of checkpoint inhibitors in metastatic bladder cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2016;33(7):629-35.
47. Fan Z, Liang Y, Yang X, Li B, Cui L, Luo L, et al. A meta-analysis of the efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors as treatments for metastatic bladder cancer. *Onco Targets Ther.* 2019;12:1791-801.
48. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013;500(7463):415-21.
49. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015-26.
50. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):67-76.
51. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1483-92.
52. Suzman DL, Agrawal S, Ning YM, Maher VE, Fernandes LL, Karuri S, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab or Pembrolizumab for the Treatment of Patients with Advanced Urothelial Carcinoma Ineligible for Cisplatin-Containing Chemotherapy. *Oncologist.* 2018.
53. Meeks JJ, Taylor JM, Matsushita K, Herr HW, Donat SM, Bochner BH, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive micropapillary bladder cancer. *BJU Int.* 2013;111(8):E325-30.
54. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Shen Y, Williams DL, Kamat AM, Grossman HB, et al. A phase 2 clinical trial of sequential neoadjuvant chemotherapy with ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine followed by cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide in locally advanced urothelial cancer: final results. *Cancer.* 2013;119(3):540-7.
55. Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, Munsell MF, Millikan RE, Dinney CP, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis, and peritoneal carcinomatosis. *J Urol.* 2013;189(5):1656-61.

56. Galsky MD, Iasonos A, Mironov S, Scattergood J, Donat SM, Bochner BH, et al. Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced non-transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Urology*. 2007;69(2):255-9.
57. Siefker-Radtke AO, Gee J, Shen Y, Wen S, Daliani D, Millikan RE, et al. Multimodality management of urachal carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol*. 2003;169(4):1295-8.
58. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Chergn NC, Cohen HJ, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1992;10(2):282-91.
59. Siefker-Radtke AO, Kamat AM, Grossman HB, Williams DL, Qiao W, Thall PF, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2592-7.
60. Lynch SP, Shen Y, Kamat A, Grossman HB, Shah JB, Millikan RE, et al. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol*. 2013;64(2):307-13.
61. Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, Mori K, Kurita Y, Hayashi I, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(11):3540-5.

## รายนามคณะผู้จัดทำ

หนังสือแนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

- 1.คณะทำงาน
- 2.คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านศัลยกรรมระบบทางเดินปัสสาวะ
- 3.คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีวินิจฉัย
- 4.คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา
- 5.คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านมะเร็งวิทยา
- 6.คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา

## คณะทำงาน

|  |  |                                 |
|--|--|---------------------------------|
| 1. รองอธิบดีกรมการแพทย์                      | กรมการแพทย์                                | ที่ปรึกษา                       |
| 2. นายแพทย์วีรุฒิ อิมสำราญ                   | สถาบันมะเร็งแห่งชาติ                       | ประธาน                          |
| 3. นายแพทย์สมชาย ณะสิทธิชัย                  | สถาบันมะเร็งแห่งชาติ                       | รองประธาน                       |
| 4. ประธานราชวิทยาลัยศัลยแพทย์                | ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย          | คณะทำงาน                        |
| 5. ประธานราชวิทยาลัยรังสีแพทย์               | ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย         | คณะทำงาน                        |
| 6. ประธานราชวิทยาลัยอายุรแพทย์               | ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย         | คณะทำงาน                        |
| 7. ประธานราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์               | ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย         | คณะทำงาน                        |
| 8. นายมะเร็งวิทยาสมาคม                       | มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย              | คณะทำงาน                        |
| 9. นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา         | สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย | คณะทำงาน                        |
| 10. นายกสมาคมศัลยแพทย์ระบบปัสสาวะ            | สมาคมศัลยแพทย์ระบบปัสสาวะแห่งประเทศไทย     | คณะทำงาน                        |
| 11. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี         | โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี                      | คณะทำงาน                        |
| 12. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี         | โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี                      | คณะทำงาน                        |
| 13. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง          | โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง                       | คณะทำงาน                        |
| 14. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี    | โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี                 | คณะทำงาน                        |
| 15. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี       | โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี                    | คณะทำงาน                        |
| 16. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี   | โรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี                | คณะทำงาน                        |
| 17. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณธัญบุรี | โรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณธัญบุรี              | คณะทำงาน                        |
| 18. นายแพทย์दनัย มโนรมณ์                     | สถาบันมะเร็งแห่งชาติ                       | คณะทำงานและ<br>เลขานุการ        |
| 19. นายแพทย์ศุภวัฒน์ ศิริคุปต์               | สถาบันมะเร็งแห่งชาติ                       | คณะทำงานและ<br>เลขานุการ        |
| 20. นางสาวกาญจนา ทองคำ                       | สถาบันมะเร็งแห่งชาติ                       | คณะทำงานและ<br>ผู้ช่วยเลขานุการ |
| 21. นางสาวสุภาวดี นารถชนะรุ่ง                | สถาบันมะเร็งแห่งชาติ                       | คณะทำงานและ<br>ผู้ช่วยเลขานุการ |
| 22. นางสาววิภา กนกกรรณ์                      | สถาบันมะเร็งแห่งชาติ                       | คณะทำงานและ<br>ผู้ช่วยเลขานุการ |
| 23. นางสาวหทัยทิพย์ อินชนะ                   | สถาบันมะเร็งแห่งชาติ                       | คณะทำงานและ<br>ผู้ช่วยเลขานุการ |

## คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านโรกระบบทางเดินปัสสาวะ

- |   |   |
|---|---|
| 1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ชูศักดิ์ ปริพัฒนานนท์  | โรงพยาบาลจุฬารัตน์                        |
| 2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ธวัชชัย ทวีมันคงทรัพย์ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล                |
| 3. นายแพทย์จลินทร์ โอภาณูรักษ์                      | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัย                  |
| 4. นายแพทย์วรพจน์ ชุมหคาลัย                         | โรงพยาบาลราชวิถี                          |
| 5. นายแพทย์ศิริส จิตประไพ                           | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล                |
| 6. นายแพทย์จักรพันธ์ ปรีดานนท์                      | โรงพยาบาลขอนแก่น                          |
| 7. นายแพทย์นิพนธ์ ศุภรัตน์ชาติพันธ์                 | โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา                 |
| 8. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ศุภณ ศรีพลากิจ         | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่         |
| 9. นายแพทย์ณัฐพงศ์ วงศ์วัฒนาเสถียร                  | โรงพยาบาลราชวิถี                          |
| 10. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิสูตร คงเจริญสมบัติ      | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี            |
| 11. นายแพทย์ปภาภัก ฦ สงขลา                          | คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล                   |
| 12. นายแพทย์วัฒน์ชัย อึ้งเจริญวัฒนา                 | โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์                 |
| 13. นายแพทย์วีโรจน์ รักษากุล                        | คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล                   |
| 14. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงภัทรานุช นพกุลสถิตย์ | โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ        |
| 15. นายแพทย์อิสเรศ สายสร                            | โรงพยาบาลสมิติเวช                         |
| 16. นายแพทย์กฤษณะ อักษรนิตย์                        | โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช              |
| 17. นายแพทย์วิรัตน์ เวียงสุภานา                     | โรงพยาบาลพระปกเกล้าจันทบุรี               |
| 18. นายแพทย์ธนต์ ชำนาญสงเคราะห์                     | โรงพยาบาลพระปิ่นเกล้า                     |
| 19. แพทย์หญิงวาสนา คำผิวมา                          | โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก              |
| 20. นายแพทย์ดุชฎี โสวรรณทิพย์                       | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์<br>มหาวิทยาลัย    |
| 21. นายแพทย์วรพัฒน์ อัดเวทยานนท์                    | คณะแพทยศาสตร์<br>มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ |
| 22. นายแพทย์สาธิต ศิริบุญฤทธิ์                      | วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า           |
| 23. นางสาวนริสา แซ่หู่                              | เลขานุการราชวิทยาลัยศัลยแพทย์             |

## คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีวินิจฉัย

1. แพทย์หญิงเกวลิณ ศศิวิมลพันธุ์

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงชมพร สีตะธนี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

2. แพทย์หญิงสิริมา เอื้อศรีธนากร

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3. นายแพทย์พีรวิชญ์ ทัพวงษ์

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

## คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านมะเร็งวิทยา

1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงจรรุวรรณ เอกวัลลภ

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

3. นายแพทย์พิชัย จันทร์ศรีวงศ์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

## คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา

1. นายแพทย์สุธิน วรชิงษ์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

2. นายแพทย์สัการ สังฆมานนท์

คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## คณะผู้ทบทวน

|                   |  |   |
|-------------------|--|---|
| ด้านศัลยศาสตร์    | รองศาสตราจารย์นายแพทย์กิตติณัฐ กิจวิภัย                                  | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี                                       |
| ด้านรังสีวินิจฉัย | ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์กานต์ แต่งเที่ยง                               | โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ                                    |
| ด้านรังสีรักษา    | แพทย์หญิงกิริติกานต์ บุญญาวรณ  | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี                                       |
| ด้านมะเร็งวิทยา   | ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงธิติยา เดชเทพพร<br>แพทย์หญิงนภา ปริญญานิติกุล | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี<br>คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |

