

## 膀胱癌

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003293

## 肌层浸润性膀胱癌的中西医结合保留膀胱治疗

朱 赫,庞 然,卢建新

(中国中医科学院广安门医院泌尿科,北京 100053)

**【摘要】**目的:探寻无法接受根治性手术治疗及放化疗的肌层浸润性膀胱癌病例的有效辅助治疗方式。方法:回顾性分析近10年广安门医院泌尿科肌层浸润性膀胱癌出院病例,统计患者治疗方式及保留膀胱时间。结果:61.90%应用膀胱肿瘤介入栓塞联合经尿道膀胱肿瘤切除术及中药治疗的患者达到了保留膀胱时间大于3年的治疗效果。结论:应用中西医结合治疗方式可能辅助延长肌层浸润性膀胱癌患者保留膀胱时间,改善患者预后及生存质量。

**【关键词】**肌层浸润性膀胱癌;保留膀胱;中西医结合

**【中图分类号】**R737.14

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2023-05-30

## Treatment of muscle invasive bladder cancer with bladder preservation combined with traditional Chinese and western medicine

Zhu He, Pang Ran, Lu Jianxin

(Department of Urology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

**【Abstract】****Objective:** To explore an effective adjuvant therapy for patients with muscle invasive bladder cancer who cannot accept radical surgery, radiotherapy, and chemotherapy. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on patients with muscle invasive bladder cancer discharged from the Department of Urology of Guang'anmen Hospital in the past 10 years. The treatment methods and bladder retention time were analyzed. **Results:** Of patients treated with bladder tumor interventional embolization combined with transurethral bladder tumor resection and traditional Chinese medicine, 61.90% patients achieved a treatment effect of retaining the bladder for more than 3 years. **Conclusion:** The application of integrated traditional Chinese and Western medicine may help prolong the bladder retention time of patients with muscle invasive bladder cancer and improve the prognosis and quality of life of patients.

**【Key words】**muscle invasive bladder cancer;bladder preservation;integrated traditional Chinese and Western medicine

肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer, MIBC)发病率占膀胱癌的20%左右,其转移率及术后复发率高,相较于非肌层浸润性膀胱癌病例有恶性程度高、预后较差的特征。选择合适的治疗手段,对于改善患者预后及生存质量十分重要。治疗MIBC的标准治疗为根治性手术,但临幊上存在部分患者由于基础疾病原因无法耐受手术、麻醉,或出于追求生存质量的考虑拒绝根治性膀胱切除。目前的标准保留膀胱治疗是采用经尿道手术及放化疗结合,但存在一定的不良反应,特别是部

分老年患者无法耐受,因此中国中医科学院广安门医院尝试应用中西医结合的保留膀胱治疗。膀胱癌的中西医结合治疗,其原则在于通过手术、放疗等局部治疗的方式祛除病灶,同时利用中药辅助西药全身治疗最大限度地为患者保留器官。具体的中西医结合领域可以覆盖膀胱药物灌注治疗后的化学性膀胱炎、盆腔放疗后的放射性膀胱炎对症缓解症状,应用化疗或免疫治疗等全身治疗期间的扶正解毒、减轻药物不良反应、增加疗效,以及日常预防复发等多个方面,取得一定成效,有可能成为新的治疗策略。

### 1 资料与方法

#### 1.1 病例收集

回顾性收集中国中医科学院广安门医院泌尿科出院病

作者介绍:朱 赫,Email:zhuhe0566@sina.com,

研究方向:泌尿系统疾病的中西医结合诊疗。

通信作者:卢建新,Email:13501392760@163.com。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230804.1635.006>

(2023-08-07)

例,诊断符合 MIBC,病情不能耐受根治性手术治疗,住院期间治疗方式同时包括局部膀胱肿瘤介入栓塞及经尿道膀胱肿瘤切除治疗,全身中药辨证治疗,出院后有本院门诊连续复诊记录。

### 1.2 观察指标

回顾性收集病例住院期间及出院后定期门诊复诊资料,包括影像学及膀胱镜检查结果,治疗方式,病例类型,保留膀胱时间等。

## 2 结 果

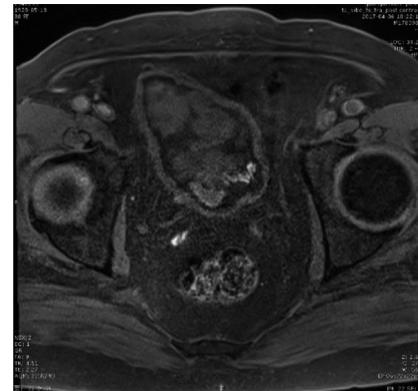
2013年6月至2023年5月,本科室采用中西医结合方法治疗 MIBC 44 例,男性 22 例,女性 16 例,平均年龄  $(82.22 \pm 8.89)$  岁,膀胱肿瘤局部分期 T2 至 T4a 期,随访 4 例已到达生存终点并持续保留膀胱,8 例未规律复诊,5 例复查发现肿瘤局部进展行根治性膀胱全切治疗或免疫治疗,2 例发生远处转移行其他治疗,规律复诊超过 1 年且未发现肿瘤复发 18 例,平均保留膀胱时间  $(4.00 \pm 2.41)$  年,保留膀胱时间大于 3 年病例占比 61.90%,有近 1 年门诊复诊记录且保留膀胱时间大于 3 年病例 5 例,其中男性 4 例,女性 1 例,见表 1,并详细介绍其中 1 例典型病例资料如下。

病例 1:男性,88岁,2017年3月30日初诊,主因“全程无痛肉眼血尿 2 周”入院。查泌尿系增强 CT 提示膀胱内多发肿块影,见图 1,考虑为膀胱癌。入院前 2 d 于当地医院行膀胱镜检查,术中所见膀胱内多发菜花样肿物,最大约 3 cm ×

3 cm × 4 cm,建议行根治性膀胱切除术+盆腔淋巴结清扫术,患者及家属拒绝膀胱全切,为寻求保留膀胱治疗收入本科室。



A. 泌尿系增强 CT



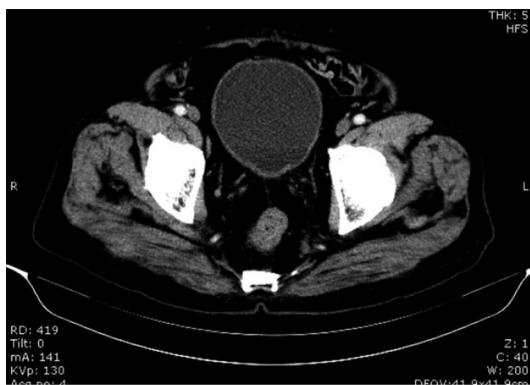
B. 盆腔增强 MRI

图 1 患者术前影像学检查提示膀胱多发占位

表 1 5 例中西医结合治疗保留膀胱患者病例资料

病例资料	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5
首次诊断时年龄/岁	88	76	73	71	62
性别	男	女	男	男	男
首次诊断时间	2017年3月	2017年4月	2018年2月	2018年11月	2019年4月
病理类型	高级别尿路上皮癌	高级别尿路上皮癌	伴有显著腺性分化的高级别尿路上皮癌	高级别浸润性乳头状尿路上皮癌	高级别乳头状尿路上皮癌
肿瘤数量	多发	单发	单发	多发	单发
肿瘤最大径/cm	4	5	2	2	6
TNM 分期	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
无法耐受根治性手术及放化疗原因	高龄,心肺功能较差	高龄,心肺功能较差	癫痫病史	患者及家属拒绝	脑血管病亚急性期
手术方案	经尿道膀胱肿瘤切除术	经尿道膀胱肿瘤切除术	经尿道膀胱肿瘤切除术	经尿道膀胱肿瘤切除术	经尿道膀胱肿瘤切除术
术前介入治疗	栓塞+化疗	栓塞	栓塞+化疗	栓塞+化疗	栓塞
中药治疗	定期门诊治疗	定期门诊治疗	定期门诊治疗	定期门诊治疗	定期门诊治疗
其他治疗	无	膀胱化疗药物灌注治疗	膀胱化疗药物灌注治疗	膀胱化疗药物灌注治疗	膀胱化疗药物灌注治疗
疗效评价	于 2019 年、2021 年影像学复发 2 次,行经尿道手术治疗,后续未发现影像学复发	二次电切后随访至今未发现影像学复发	2018 年同年膀胱镜复查所见复发 1 次,行经尿道手术治疗,后续随访至今未发现影像学复发	二次电切后 2019 年影像学复发 1 次,行经尿道手术治疗,后续未发现影像学复发	随访至今未发现影像学复发
保留膀胱时间/年	6	6	5	4	4

患者盆腔增强 CT 阅片所见考虑膀胱肿瘤局部部分期 T<sub>2</sub> 可能, 结合科室既往膀胱肿瘤介入栓塞经验, 给予膀胱肿瘤动脉栓塞+化疗术治疗(化疗方案: 注射用盐酸吡柔比星 30 mg+氟尿嘧啶注射液 1.0 g 动脉注射), 联合最大限度经尿道膀胱肿瘤电切术, 手术病理提示高级别尿路上皮癌。术后患者拒绝膀胱化疗药物灌注, 门诊口服中药治疗, 术后 3、6、12 个月随访, 影像学检查提示膀胱内未见明确肿瘤复发表现, 见图 2。



A. 术后 3 个月泌尿系增强 CT



B. 术后 6 个月泌尿系增强 CT



C. 术后 12 个月泌尿系增强 CT

图 2 术后 3、6、12 个月复查未见膀胱肿瘤复发

术后 24 个月泌尿系增强 CT 提示膀胱后壁新发肿瘤, 见图 3, 再次行经尿道膀胱肿瘤切除术。术后 54 个月盆腔增强 MRI 提示膀胱后壁新发占位, 见图 4, 考虑恶性, 患者拒绝其进一步治疗方式, 仍要求行经尿道微创治疗, 再次予最大

限度经尿道膀胱肿瘤电切术, 手术病理提示高级别乳头状尿路上皮癌, 肿瘤基底标本平滑肌层未见癌, 术后泌尿系增强 CT 提示膀胱术后改变, 见图 5。

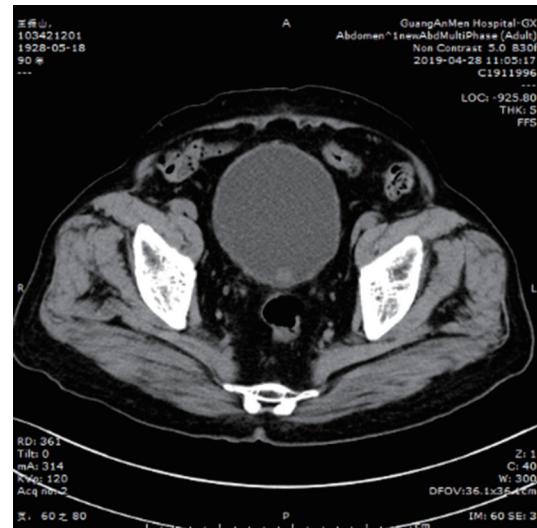


图 3 术后 24 个月发现膀胱肿瘤复发

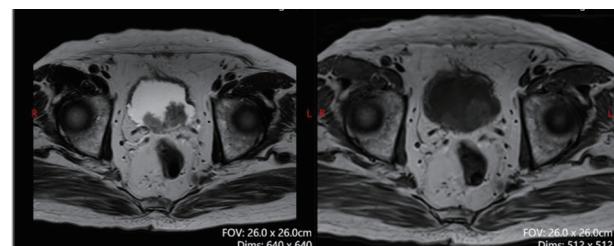


图 4 术后 54 个月发现膀胱后壁新发占位

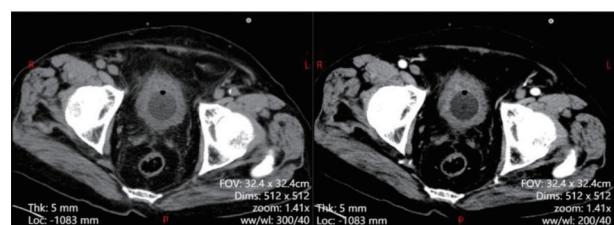


图 5 再次行经尿道膀胱肿瘤电切术后泌尿系增强 CT 提示膀胱术后改变

患者目前仍健在, 排尿正常, 无血尿, 因高龄行动不便近 1 年未规律复查, 自首次诊断膀胱恶性肿瘤至今全程未行膀胱药物灌注治疗, 间断服用扶正解毒类中药辨证调理。

### 3 讨 论

本科室自 2003 年起开展膀胱肿瘤介入栓塞治疗工作, 最初源自部分分期较晚、巨大膀胱肿瘤病例不具备根治手术条件, 身体一般状况差, 血尿症状重, 除行肾造瘘引流对症处理之外, 临床医师尝

试行局部膀胱动脉介入栓塞治疗以控制血尿,治疗后发现膀胱肿瘤体积明显缩小。在此基础上,对于体积较大的膀胱肿瘤患者,为缩短手术时间,减少术中出血,保证手术安全,本中心在经尿道手术前给予局部介入栓塞治疗,介入1周后行手术时可见膀胱肿瘤明显缩小,证明术前介入栓塞治疗可以起到局部肿瘤缩小降期作用,对保证手术视野存在帮助。因此对部分高龄,高危,拒绝根治性膀胱全切的MIBC患者,为达到最大限度经尿道膀胱肿瘤电切术效果,本中心常规采取术前局部介入治疗。文献提示,最大程度的经尿道膀胱肿瘤切除术可以显著提高局部肿瘤的控制率<sup>[1]</sup>。从外科医生的角度,真正提高手术切除肿瘤的充分程度,是提高手术疗效的保证,因此能改善肿瘤局部分期的术前联合治疗,对于降低手术难度、增加术中肿瘤清除率有重要意义。病例1至5身体一般条件较差,在无法耐受根治性膀胱切除之余,甚至无法耐受规范MIBC保留膀胱规范三联治疗中的放化疗,应用术前介入治疗后,达到了长期保留膀胱的治疗效果,提示膀胱肿瘤介入栓塞治疗可能成为膀胱癌患者保留膀胱的有效补充治疗手段。

如何最大限度经尿道切除膀胱肿瘤:膀胱肿瘤的动脉栓塞+化疗术在治疗过程中,栓塞的作用重于化疗。受身体条件所限,部分患者无法承受动脉注射化疗药物的不良反应,但临床所见大部分患者可以耐受膀胱动脉栓塞治疗。栓塞的一大重要作用的是为经尿道手术保证清晰的手术视野,为肿瘤切除更加彻底提供帮助。对于肿瘤浸润至深肌层甚至浆膜层的情况,本中心的治疗经验为,在术中把环状电极更换为滚状汽化电极来处理,接触面大,局部伤口封闭性好,对膀胱肿瘤的最大限度切除存在帮助。

中药防治膀胱肿瘤的具体作用环节,涉及多项实验研究,如直接杀伤膀胱肿瘤细胞,抑制膀胱肿瘤细胞增殖,诱导膀胱肿瘤细胞凋亡,抑制膀胱肿瘤血管生成,降低膀胱肿瘤转移能力,调节机体免疫功能等<sup>[2-4]</sup>。从肿瘤的祛除角度来说,现代医学治疗手段有独特优势,中药居于辅助地位,在临床中,存在部分病例受年龄及身体条件所限,无法耐受膀胱根治性切除治疗,此时中药的重要作用除体现在

围术期的体质调理,放化疗及免疫治疗的减毒增效,膀胱灌注治疗后下尿路症状的对症治疗,术后预防肿瘤复发等方面,还包括对患者躯体症状和心理状况的调整,从而改善患者生活质量,达到机体免疫功能的稳态。

中医药在膀胱癌治疗中的干预时机:中医药治疗可以贯穿膀胱癌治疗全程,在现代医学局部治疗技术手段可以起到最大限度地切除肿瘤的前提下,中药不作为治疗的首选,但在减轻手术或放化疗不良反应,以及术后病例管理,预防肿瘤复发方面,中医药治疗可以起到良好的辅助作用。病例1至病例5均为身体一般状况较差,不能耐受根治性膀胱切除的患者,应用中药辨证治疗调节体质,可以增加围术期患者身体对手术的耐受性,并减轻患者术后膀胱药物灌注的不良反应,帮助术后预防复发,达到长期保留膀胱的治疗效果。病例1及病例2患者高龄,评估心肺功能不能耐受根治性手术及放化疗,可选治疗手段有限,中医药治疗的作用重点在于利用扶正解毒类中药增强患者体质,帮助患者能耐受经尿道手术操作,降低手术麻醉风险,并辅助预防肿瘤复发,病例2在膀胱肿瘤介入栓塞和经尿道膀胱肿瘤切除术之外还定期行膀胱化疗药物灌注治疗,灌注期间应用中药辨证治疗减轻化学性膀胱炎相关症状,使疗程得以顺利进行。病例3和病例4身体一般状况较病例1和病例2稍好,中医药治疗的重点在于围术期的中药辨证治疗,减轻经尿道手术操作相关血尿和下尿路刺激症状,促进术后康复,帮助患者尽快恢复正常排尿。病例5在膀胱恶性肿瘤诊断之外合并抑郁状态,治疗积极性低,中医药治疗的优势在于应用中药辨证治疗辅助情绪调节,并利用中药治疗需门诊规律复诊以保证患者术后的膀胱灌注疗程及定期影像学复查,增加治疗的规范性,辅助获得更理想的疗效。

要使中医药治疗膀胱肿瘤在临床发挥作用,首先治疗思路应符合中医整体观及辨证论治。如应用膀胱化疗药物或卡介苗灌注后的下尿路症状,临床常发生在规律膀胱药物灌注周期中,主要表现为尿频、尿急、尿痛,导致患者灌药后无法保留足够时间,影响疗效。临床可选用八正散、白头翁汤等以清热利湿为主要治法的常用方剂,再配合相应西医

治疗,可以减轻患者尿路刺激症状,保证药物在膀胱内的作用时间。部分患者在经尿道手术或者膀胱药物灌注以后易出现反复泌尿系感染,导致不能规律膀胱灌注治疗,影响预防膀胱肿瘤复发治疗效果。在此时应用中医祛邪外出的思路,使用具有利尿作用的中药,可以加速细菌的排出。同时利用中药的性味来调节尿液 PH 值,改变尿路的酸碱环境,使细菌不易繁殖。并可以用活血化瘀的方法,调节机体微小血管的通透性,促进炎症的吸收。还可以利用健脾益肾类的中药来提高人体免疫功能,以达到祛邪扶正的目的<sup>[5]</sup>。这些作用都可以帮助治疗患者的下尿路感染,减轻局部刺激症状,使膀胱灌注疗程得以顺利进行。

总体而言,中药在膀胱恶性肿瘤的治疗中主要位于扶正祛邪的辅助作用。在条件允许的情况下,应用手术或放疗的局部治疗是患者和临床医生第一顺位的选择。在能保证现代医学局部治疗祛除病灶的前提下,中医治疗不应拘泥于肿瘤本身,减轻治疗不良反应,调整患者的饮食睡眠,维持情绪的稳定,达到免疫平衡状态是治疗的目标。

对于局部分期较晚的膀胱恶性肿瘤,临床治疗往往首选根治性手术,但目前已有越来越多研究结果证实保留膀胱的治疗选择值得支持,通过国内相关专家共识和指南的更新可以发现,不同研究结果显示 MIBC 患者接受三联疗法和根治性膀胱切除后生存情况接近,10 年生存率分别为 30.9% 和 35.1%,疾病特异性生存率分别为 50.9% 和 57.8%,几乎没有差异<sup>[6]</sup>。在国内患者今后的治疗中,对于无法接受膀胱根治性切除的病例,有选择的情况下,应更多进行保留膀胱的治疗。中西医结合治疗中,祛除病灶中医没有优势,经尿道最大限度地切除病灶以及围术期化疗或免疫治疗等全身治疗,放疗、介入等局部治疗的联合应用可以为患者带来更大获益,同时应用中药辅助治疗减轻不良反应,治疗过程中涉及泌尿外科、肿瘤内科、放疗科、介入科等多个专科。在今后的膀胱癌治疗中,各专业多学科协作应

发挥更大的作用。保留膀胱的治疗中,中西医结合治疗可能存在一定优势,但现在病例数相对较少,需要进一步探索。

## 参 考 文 献

- [1] Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience[J]. European Urology, 2012, 61(4):705-711.
- [2] 郭晋峰,席俊峰,任连生,等. 苏复宁洗液膀胱灌注治疗膀胱癌的疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(1):120-121.
- [3] Guo JF, Xi JF, Ren LS, et al. Observation on the effect of Sufuning lotion intravesical instillation in the treatment of bladder cancer[J]. Chinese Remedies & Clinics, 2021, 21(1):120-121.
- [4] 徐豪,石红林,郝建伟,等. 紫花牡荆素通过抑制 7 次跨膜超蛋白家族成员 4 的表达抑制膀胱癌细胞增殖迁移和侵袭[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(4):334-340.
- [5] Xu H, Shi HL, Hao JW, et al. Cerexin inhibits the proliferation, migration and invasion of bladder cancer cells by inhibition of TM7SF4 expression [J]. Chinese Journal of Oncology, 2022, 44(4):334-340.
- [6] 郭鹏荣,盛玉文,刘奔,等. 灵芝多糖对顺铂抑制荷膀胱癌 T24 细胞裸鼠肿瘤生长及血管生成作用的影响[J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(6):470-474.
- [7] Guo PR, Sheng YW, Liu B, et al. Influence of Ganoderma lucidum polysaccharide on the inhibitory effects of cisplatin on the tumor growth and angiogenesis in bladder cancer(T24) cells-bearing nude mice[J]. Med J Chin PLA, 2014, 39(6):470-474.
- [8] 张亚强,宋竖旗,李克刚,等. 中药联合膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱癌术后复发疗效观察[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(4):19-22.
- [9] Zhang YQ, Song SQ, Li KG, et al. Clinical study on prevention of postoperative recurrence of non-muscle invasive bladder cancer by Chinese medicine combined with intravesical instillation[J]. Journal of Oncology in Chinese Medicine, 2020, 2(4):19-22.
- [10] Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, et al. A systematic review and Meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. Urol Oncol, 2018, 36(2):43-53.

(责任编辑:冉明会,曾玲)