

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.16.019

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220406.1647.006.html\(2022-04-07\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220406.1647.006.html(2022-04-07))

初发非肌层浸润性膀胱癌肿瘤位置与预后相关性分析*

李加兵, 杨雷, 何瑞宝, 刘川, 汤召兵[△]
(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

[摘要] **目的** 探讨初发非肌层浸润性膀胱癌不同肿瘤位置与预后的相关性。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2020 年 12 月该院收治的 402 例行经尿道膀胱肿瘤等离子电切术的初发非肌层浸润性膀胱癌患者作为研究对象。收集膀胱肿瘤位置、病理分期等资料, 将肿瘤位置分为侧壁、后壁、前壁、三角区、顶部、输尿管口和膀胱颈, 以术后进展为研究终点, 肿瘤进展包括单发至多发, 分期或分级的进展。分析膀胱肿瘤不同位置与预后的关系。随访时间 35(18, 55)个月。**结果** 402 例患者中出现进展 60 例(14.9%), 1、5 年总进展率分别为 5.8% 和 13.7%。膀胱各肿瘤位置的 T 分期存在显著差异, 其中三角区肿瘤与更高的分期相关。膀胱颈、三角区、pT1 期、高级别是患者术后进展的独立危险因素。**结论** 相对其他部位, 三角区肿瘤的分期更高; 膀胱颈和三角区肿瘤患者术后进展风险较高, 膀胱颈和三角区可能是初发非肌层浸润性膀胱癌的不良预后因素。

[关键词] 肿瘤位置; 非肌层浸润性膀胱癌; 病理分期; 进展

[中图分类号] R737.14

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)16-2795-05

Correlation between tumor location and prognosis of primary non-muscle-invasive bladder cancer*

LI Jiabing, YANG Lei, HE Ruibao, LIU Chuan, TANG Zhaobing[△]

(Department of Urological Surgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between different tumor locations and prognosis of primary non-muscular invasive urothelial carcinoma of bladder. **Methods** A total of 402 patients with primary non-muscular invasive bladder cancer treated by transurethral plasmakinetic resection for bladder tumor in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 2013 to December 2020 were selected as the study subjects. The data such as the location and pathological stage of bladder tumor were collected. The tumor location was divided into the lateral wall, posterior wall, anterior wall, trigone, dome, ureteral orifice and bladder neck. The postoperative progression served as the study end point. The tumor progression included single to multiple, stage or grade progression. The relationship between the different locations of bladder tumor and prognosis was analyzed. The follow-up time was 35 months. **Results** Among 402 cases, 60 cases (14.9%) developed the progression. The overall progression rates in 1 and 5 years were 6.0% and 13.7%, respectively. There were significant differences in the T stages had significant difference among various bladder tumors sites, in which the trigone tumors were related to the higher stages. The bladder neck, trigone region, pT1 stage and high grade were the independent risk factors for postoperative progression. **Conclusion** Compared with the other sites, the tumor stage of trigone tumors is higher, the postoperative progression risk for the patients with tumor in bladder neck and trigone is higher. The bladder neck and trigone may be the poor prognostic factors for primary non-muscular invasive bladder cancer.

[Key words] tumor location; non muscular invasive bladder cancer; pathological stage; progress

膀胱癌是全球第十大常见癌症, 占有所有癌症的大约 75% 是非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC), 包括 Ta 期、T1 期和原位癌(CIS)。从解剖学上讲, 膀胱是一

* 基金项目: 2020 年医学高端人才培养市级补助资金(2020GDRC025)。 作者简介: 李加兵(1996—), 住院医师, 在读硕士研究生, 主要从事泌尿系统肿瘤的研究。 [△] 通信作者, E-mail: tangzhaobing1127@163.com。

个中空的器官,膀胱不同区域的结构、微血管存在较大的差异。此前一些研究表明膀胱肿瘤位置可能与膀胱癌预后相关,尤其是膀胱颈三角区受累^[5-7]。然而,这些研究结果相互产生了矛盾,并且受到小样本量、队列异质性的限制。为了更好地了解肿瘤位置与膀胱癌预后的相关性,本研究分析了肿瘤不同位置对初发 NMIBC 术后进展的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月至 2020 年 12 月本院收治的 402 例 NMIBC 患者作为研究对象。所有患者均行经尿道膀胱肿瘤等离子电切术(PKRBT)。纳入标准:(1)首次诊断为膀胱癌,既往无膀胱手术病史;(2)术后病理诊断为 pTa/pT1 尿路上皮癌;(3)临床、病理、随访资料完善。排除标准:(1)膀胱非尿路上皮肿瘤和 CIS 患者;(2)肿瘤位于后尿道前列腺部位或位置未知者;(3)同时合并其他类型肿瘤;(4)临床资料不完整者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集 402 例患者的临床病理资料,包括性别、年龄、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史、肾功能情况、肿瘤大小、肿瘤数目、肿瘤位置、术后病理分期、组织学分级、是否接受灌注治疗、二次电切情况等。肿瘤分期按照国际抗癌联盟 2017 年第 8 版 TNM 分期法;组织学分级根据 WHO 2004 年膀胱癌分级系统。肿瘤位置根据 ICD-O-3 肿瘤编码系统划分为侧壁、后壁、前壁、三角区、顶部、输尿管口和膀胱颈,具体位置由进行 PKRBT 的泌尿外科医师确定。位于输尿管口周围 1 cm 内的肿瘤定义为输尿管口肿瘤。三角区肿瘤定义为膀胱底内面、位于两侧输尿管口与尿道内口之间肿瘤。位于膀胱颈附近、距内尿道口约 1 cm 的肿瘤定义为膀胱颈肿瘤。如果肿瘤为多发则记录最大肿瘤的位置。如果肿瘤范围超过一个指定的位置则记录肿瘤大部分所占的位置。

1.2.2 治疗及随访

一般来说,建议中高危患者术后常规行膀胱灌注治疗。中危患者行吉西他滨灌注治疗,前 8 周每周灌注 1 次,然后每月 1 次灌注 10 次,共 18 次。高危患者建议灌注卡介苗,前 6 周每周 1 次诱导灌注,再每 2 周 1 次灌注 3 次,然后每月 1 次灌注 10 次,共 19 次。对于以下情况则建议术后 2~6 周行二次电切:(1)首次切除不充分;(2)术后病检无肌层组织,TaG1 肿瘤除外;(3)pT1 期肿瘤;(4)高级别肿瘤。所有患者术后随访前 2 年每 3 个月行 1 次尿细胞学检查和膀胱镜检查,第 3 年每 6 个月复查 1 次,第 5 年每年复查 1 次。以术后肿瘤进展为研究终点,肿瘤进展定义为肿瘤危险度升级,包括单发至多发,分期或分级的进展。

402 例患者随访时间 35(18,55)个月。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用非参数检验。采用 χ^2 检验确定 pTa 与 pT1 在各肿瘤位置间的差异性,并用 logistic 回归模型进一步评估。术后无进展生存期(progress free survival, PFS)作为生存分析指标, Kaplan-Meier 法用以分析进行计算,用 log-rank 检验评估各组间的差异,将单因素分析中有意义的变量纳入多因素 Cox 比例风险回归模型,确定肿瘤进展的独立预测因子。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

402 例患者中,男 317 例(78.9%),女 85 例(21.1%)。中位年龄 65 岁。单发 292 例(72.6%),多发(≥ 2 个部位)110 例(27.4%)。肿瘤位置以侧壁最多见[142 例(35.3%)],前壁最少[16 例(4.0%)]。所有术后标本均由高年资的病理医师诊断,pTa 219 例(54.5%),pT1 183 例(45.5%)。低度恶性潜能尿路上皮乳头状肿瘤(PUNLMP)27 例(6.7%),低级别尿路上皮癌 253 例(62.9%),高级别尿路上皮癌 122 例(30.4%)。365 例(90.8%)患者术后接受了膀胱灌注治疗。110 例(27.4%)患者接受了二次电切,见表 1。

表 1 一般资料($n=402$)

项目	<i>n</i> (%)	项目	<i>n</i> (%)
年龄		肿瘤数目	
<60 岁	148(36.8)	单发	292(72.6)
≥ 60 岁	254(63.2)	多发	110(27.4)
性别		肿瘤位置	
男性	317(78.9)	侧壁	142(35.3)
女性	85(21.1)	前壁	16(4.0)
吸烟史		后壁	50(12.4)
有	230(57.2)	三角区	61(15.2)
无	172(42.8)	顶部	33(8.2)
体重指数(BMI)		输尿管口	65(16.2)
$\leq 25\text{kg/m}^2$	275(68.4)	膀胱颈	35(8.7)
$> 25\text{kg/m}^2$	127(31.6)	T 分期	
高血压		pTa	219(54.5)
有	108(26.9)	pT1	183(45.5)
无	294(73.1)	病理分级	
糖尿病		PUNLMP	27(6.7)
有	53(13.2)	低级别	253(62.9)
无	349(86.8)	高级别	122(30.3)

续表 1 一般资料(n=402)

项目	n(%)	项目	n(%)
肾功能		灌注治疗	
正常	367(91.3)	有	365(90.8)
异常	35(8.7)	无	37(9.2)
肿瘤直径(cm)		二次电切	
<3	290(72.1)	有	110(27.4)
≥3	112(27.9)	无	292(72.6)

BMI:体重指数;PUNLMP:低度恶性潜能尿路上皮乳头状肿瘤。

2.2 肿瘤位置与病理分期的相关性

三角区肿瘤 pT1 期患者显著高于其他部位(P<

表 2 pTa 与 pT1 期患者膀胱肿瘤位置比较及 logistic 回归模型分析[n(%)]

项目	pTa(n=219)	pT1(n=183)	χ ²	P	优势比	95%可信区间	P
肿瘤位置			14.935	0.021			
侧壁	90(41.1)	52(28.4)			参考	参考	参考
前壁	9(4.1)	7(3.8)			1.346	0.473~3.828	0.577
后壁	28(12.8)	22(12.0)			1.360	0.707~2.617	0.357
三角区	22(10.0)	39(21.3)			3.068	1.644~5.728	<0.001
顶部	15(6.8)	18(9.8)			2.077	0.966~4.466	0.061
输尿管口	38(17.4)	27(14.8)			1.230	0.675~2.241	0.499
膀胱颈	17(7.8)	18(9.8)			1.833	0.869~3.863	0.111

2.5 生存分析

402 例患者随访中出现进展 60 例(14.9%)。进展时间 18(8.0,35.8 个月),1、5 年的总进展率分别为 5.8%和 13.7%。在 35 例膀胱颈患者中出现进展 11 例(31.4%),61 例三角区患者中出现进展 17 例(27.9%)。膀胱颈和三角区肿瘤患者 3、5 年的无进展生存率分别为 80.4%、70.0%和 76.8%、65.6%,而其他部位肿瘤的患者 3、5 年 PFS 率分别为 89.0%和 85.3%(P<0.05)。

表 3 单因素分析(n=402)

因素	log-rank	P	因素	log-rank	P
年龄	2.470	0.116	肿瘤大小	6.137	0.013
性别	0.051	0.821	肿瘤数目	5.814	0.016
吸烟史	0.010	0.919	肿瘤位置	20.269	0.002
BMI	3.366	0.067	T 分期	22.022	<0.001
高血压	1.132	0.287	病理分级	23.451	<0.001
糖尿病	0.116	0.733	灌注治疗	4.257	0.039
肾功能	2.154	0.142	二次电切	0.554	0.457

表 4 多因素 COX 回归模型分析(n=402)

因素	偏回归系数	χ ²	HR	95%可信区间	P
肿瘤位置		14.456			0.025
侧壁(参考)					
前壁	0.162	0.023	1.175	0.146~9.454	0.879
后壁	0.741	1.952	2.098	0.742~5.933	0.162

0.05),见表 2。

2.3 单因素分析

肿瘤大小、肿瘤数目、肿瘤位置、T 分期、病理分级、灌注治疗与进展显著相关(P<0.05),而性别、年龄、吸烟史、BMI、高血压、糖尿病、肾功能和二次电切情况与进展无关,见表 3。

2.4 多因素 Cox 回归模型分析

膀胱颈肿瘤、三角区肿瘤、T 分期、病理分级为患者术后进展的独立危险因素[危害比(HR)=4.508、3.688、2.372、5.171,P=0.001、0.002、0.005、0.011],见表 4。

续表 4 多因素 COX 回归模型分析(n=402)

因素	偏回归系数	χ ²	HR	95%可信区间	P
三角区	1.305	9.732	3.688	1.624~8.374	0.002
顶部	0.731	1.891	2.077	0.733~5.884	0.169
输尿管口	0.820	3.133	2.271	0.916~5.632	0.077
膀胱颈	1.506	10.655	4.508	1.825~11.135	0.001
肿瘤大小	0.487	3.109	1.621	0.944~2.786	0.078
肿瘤数目	0.095	0.107	1.088	0.616~1.921	0.744
T 分期	0.888	7.975	2.372	1.280~4.395	0.005
病理分级		9.033			0.036
PUNLMP(参考)					
低级别	0.866	0.705	2.377	0.315~17.958	0.097
高级别	1.643	2.554	5.171	0.689~38.780	0.011
灌注治疗	-0.466	1.540	0.627	0.300~1.310	0.215

3 讨论

在中国,膀胱癌是泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤,NMIBC 是其最常见的类型。虽然 NMIBC 患者总体存活率较高,但一旦进展到 T2 期及以上则需要行膀胱根治性切除术或者联合其他治疗方案,对患者的生活质量有长期的影响,尤其是对年老体弱患者的总体生存率产生不利影响。有研究表明,膀胱癌从诊断至患者死亡的成本是所有癌症中最高的,这极大地提高了肿瘤学的医疗成本,加重了社会医疗负担^[8-9]。

大量研究表明,肿瘤分期和分级是临床医师用于确定膀胱癌患者预后不良的最重要因素^[10-13]。然而,膀胱内肿瘤位置往往是被忽视的一个因素。膀胱内

不同位置肿瘤预后可能存在差异。WEINER 等^[14]发现膀胱颈、三角区肿瘤与根治性膀胱切除术(RC)时 pN+ 概率增加有关,顶部肿瘤则与更高的病理分期(pT3~4)相关。VUKOMANOVIC 等^[15]认为膀胱颈肿瘤是接受卡介苗治疗的 NMIBC 患者肿瘤复发的重要不良预后因素^[15]。一项对 235 例因膀胱癌行 RC 患者的研究发现膀胱颈、三角区肿瘤更可能伴有前列腺尿路上皮癌^[16]。MAY 等^[17]前瞻性研究了 148 例淋巴结阳性的膀胱癌患者发现侧壁肿瘤同侧淋巴结阳性率更高。PALOU 等^[18]研究了与上尿路肿瘤(UUTT)相关的 NMIBC 的特征发现三角区肿瘤与 UUTT 显著相关。

本研究结果显示,初发 NMIBC 最常发生在侧壁,占 35.3%,与 SAMODAI 等^[19]研究结果一致。然而, STEWART 等^[20]认为初发 NMIBC 在输尿管口更多见,输尿管口周围区域的胸苷酸激酶活性较低,这种酶与 DNA 合成和修复密切相关,其作用减弱导致输尿管口附近黏膜对致癌物的易感性增加。本研究分析对比了膀胱不同位置肿瘤的病理分期发现三角区肿瘤 pT1 期占比更高,这是此前的研究中没有报道过的。可能的原因是膀胱三角区比其他区域更平坦,三角区的固有层非常薄,固有肌层非常靠近黏膜,肿瘤细胞更易侵及肌层^[21]。本研究单因素分析结果显示,肿瘤大小、肿瘤数目、肿瘤位置、T 分期、病理分级、灌注治疗均与术后进展相关。在多因素 Cox 回归模型中只有肿瘤位置、T 分期和病理分级与术后进展显著相关。其中,膀胱颈、三角区肿瘤、pT1 期和高级别是术后进展的独立危险因素。本研究生存分析也表明,相对其他部位,膀胱颈和三角区肿瘤的 PFS 明显降低,与相关研究结果一致^[5,22-23]。说明膀胱颈和三角区肿瘤术后进展风险更高,可能是由于经尿道膀胱肿瘤切除不完全或膀胱内灌注药物与膀胱黏膜接触时间有差异所致^[15,24]。此外,膀胱颈、三角区的淋巴管可直接进入髂总淋巴结,而其他部位的淋巴管在进入髂总淋巴结之前先引流至髂内和髂外淋巴结,这可能使得膀胱颈、三角区肿瘤更早发生淋巴结转移^[6]。这一点得到了临床证实^[14,25]。动物研究表明膀胱三角区有密集的微血管供应和淋巴引流网络,肿瘤细胞更容易进入血管淋巴通道^[26]。越来越多的证据表明肿瘤干细胞参与了尿路上皮癌的复发和进展^[27]。尿路上皮干细胞在膀胱内的确切位置尚未确定,但一项动物研究表明大鼠膀胱尿路上皮干细胞并非均匀分布于整个膀胱,而是主要位于膀胱的尾部区域,即膀胱颈和三角区区域^[28]。因此,膀胱颈、三角区肿瘤可能比其他部位含有更高比例的肿瘤干细胞。以上情况均可能促进膀胱颈、三角区肿瘤进展。

本研究仍存在一些局限性:(1)目前针对膀胱肿瘤位置仍缺乏明确的定义,可能造成肿瘤位置定义模糊。本研究排除了肿瘤位置未知和 CIS 患者,可能导

致选择性偏倚。(2)本研究可能缺乏潜在的独立预后因素,如膀胱即刻灌注治疗、卡介苗灌注、肿瘤复发情况等。(3)本研究是基于单一机构数据进行的回顾性研究,不同种族、地域、环境、饮食习惯的病例研究结果可能不同,高需要多中心大规模的前瞻性研究进一步验证。总之,本研究表明了膀胱肿瘤位置是初发 NMIBC 患者 PKRBT 术后重要预后因素。与其他肿瘤部位相比,三角区肿瘤与更高的 T 分期相关。膀胱颈、三角区 pT1 期、高级别是术后进展的独立危险因素,术前膀胱镜检明确肿瘤位置可进一步指导临床决策。

参考文献

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136 (5): E359-E386.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] 王宁, 刘硕, 杨雷, 等. 2018 全球癌症统计报告解读 [J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2019, 5(1): 87-97.
- [5] FUJII Y, FUKUI I, KIHARA K, et al. Significance of bladder neck involvement on progression in superficial bladder cancer [J]. *Eur Urol*, 1998, 33(5): 464-468.
- [6] STEPHENSON W T, HOLMES F F, NOBLE M J, et al. Analysis of bladder carcinoma by subsite. Cystoscopic location May have prognostic value [J]. *Cancer*, 1990, 66 (7): 1630-1635.
- [7] KURTH K H, DENIS L, BOUFFIOUX C, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours [J]. *Eur J Cancer*, 1995, 31A(11): 1840-1846.
- [8] SVATEK R S, HOLLENBECK B K, HOLM ÄNG S, et al. The economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease [J]. *Eur Urol*, 2014, 66(2): 253-262.
- [9] SIEVERT K D, AMEND B, NAGELE U, et al. Economic aspects of bladder cancer: what are

- the benefits and costs? [J]. *World J Urol*, 2009, 27(3):295-300.
- [10] DALKILIC A, BAYAR G, KILINC M F. A comparison of EORTC and CUETO risk tables in terms of the prediction of recurrence and progression in all Non-Muscle-Invasive bladder cancer patients[J]. *Urol J*, 2019, 16(1):37-43.
- [11] CAMBIER S, SYLVESTER R J, COLLETTE L, et al. EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall survival in Non-Muscle-invasive stage Ta-T1 urothelial bladder cancer patients treated with 1-3 years of maintenance bacillus Calmette-Guérin [J]. *Eur Urol*, 2016, 69(1):60-69.
- [12] 胡明球, 李宁忱, 金石华, 等. 非肌层浸润性膀胱癌的复发及进展风险因素回顾分析[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(24):4508-4513.
- [13] 陈建兴. 影响非肌层浸润性膀胱癌复发与进展危险因素分析[D]. 沈阳:中国医科大学, 2019.
- [14] WEINER A B, DESAI A S, MEEKS J J. Tumor location May predict adverse pathology and survival following definitive treatment for bladder cancer; a National cohort study [J]. *Eur Urol Oncol*, 2019, 2(3):304-310.
- [15] VUKOMANOVIC I, COLOVIC V, SOLDATO VIC I, et al. Prognostic significance of tumor location in high-grade non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3):1916-1920.
- [16] PETTUS J A, AL-AHMADIE H, BAROCAS D, et al. Risk assessment of prostatic pathology in patients undergoing radical cystoprostatectomy[J]. *Eur Urol*, 2008, 53(2):370-375.
- [17] MAY M, PROTZEL C, VETTERLEIN M W, et al. Is there evidence for a close connection between side of intravesical tumor location and ipsilateral lymphatic spread in lymph node-positive bladder cancer patients at radical cystectomy? Results of the PROMETRICS 2011 database[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(2):247-254.
- [18] PALOU J, RODRÍGUEZ-RUBIO F, HUGUET J, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor [J]. *J Urol*, 2005, 174(3):859-861.
- [19] SAMODAI L, KOLOZSY Z, MOHÁCSI L, et al. Localization of primary and recurrent bladder tumors[J]. *Orv Hetil*, 1991, 132(26):1421-1426.
- [20] STEWART L H, O'NEILL K L, MCKELVEY V J, et al. Why do most primary bladder neoplasms first appear around the ureteric orifices? [J]. *Br J Urol*, 1993, 71(1):34-37.
- [21] PANER G P, JY R, WOJCIK E M, et al. Further characterization of the muscle layers and lamina propria of the urinary bladder by systematic histologic mapping: implications for pathologic staging of invasive urothelial carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(9):1420-1429.
- [22] KOBAYASHI S, FUJII Y, KOGA F, et al. Impact of bladder neck involvement on progression in patients with primary non-muscle invasive bladder cancer: a prospective validation study[J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(1):38.
- [23] SEGAL R, YAFI F A, BRIMO F, et al. Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: can we identify patients for early cystectomy? [J]. *BJU Int*, 2012, 109(7):1026-1030.
- [24] 容祖益, 梁建波, 李伟, 等. 首次经尿道膀胱肿瘤切除术的诊断价值及其影响因素探讨[J]. *中国临床新医学*, 2013, 6(12):1168-1173.
- [25] SVATEK R S, CLINTON T N, WILSON C A, et al. Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy[J]. *Urology*, 2014, 84(5):1147-1151.
- [26] HOSSLER F E, MONSON F C. Microvasculature of the rabbit urinary bladder [J]. *Anat Rec*, 1995, 243(4):438-448.
- [27] VAN DER HORST G. Bos landvan der pluijm G. epithelial plasticity, cancer stem cells, and the tumor-supportive stroma in bladder carcinoma[J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(8):995-1009.
- [28] NGUYEN M M, LIEU D K, DEGRAFFENRIED L A, et al. Urothelial progenitor cells: regional differences in the rat bladder[J]. *Cell Prolif*, 2007, 40(2):157-165.