

Факторы прогноза у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии

А.Г. Жегалик, С.Л. Поляков, А.И. Ролевич

Республиканский НПП онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Контакты: Александр Георгиевич Жегалик alex.arz@list.ru

Цель исследования — оценка факторов прогноза скорректированной выживаемости у пациентов с высоким риском прогрессирования мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) после радикальной цистэктомии, включенных в проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности укороченного курса адьювантной химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы. В исследование включены 92 пациента, которым проведено 2 курса адьювантной ХТ. Изучено влияние возраста, пола, рецидивного статуса, метода отведения мочи, категорий рТ и рN, количества удаленных лимфатических узлов (ЛУ), степени дифференцировки и наличия метаплазии, количества метастатически пораженных ЛУ и плотности поражения ЛУ на скорректированную выживаемость больных МИРМП с высоким риском прогрессирования.

Результаты. Факторами, статистически значимо связанными с вероятностью смерти от рака мочевого пузыря, были количество метастатически пораженных ЛУ (непрерывный показатель, отношение рисков (ОР) 1,13; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,25; $p = 0,022$) и плотность поражения ЛУ (непрерывный показатель ОР 1,01; 95 % ДИ 1,00–1,02; $p = 0,039$).

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, лимфодиссекция, прогноз

Predictors in patients with muscle-invasive bladder cancer after radical cystectomy

A.G. Zhegalik, S.L. Polyakov, A.I. Rolevich

N.N. Aleksandrov Republican Scientific-and-Practical Center of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Republic of Belarus

Purpose. Assessment of predictors of cancer-specific survival (CSS) in patients at high risk of progression of muscle-invasive bladder cancer (MIBC) after radical cystectomy that have been included in a prospective, randomized study to assess efficacy of shortened course of adjuvant chemotherapy.

Material and methods. A total of 92 patients were included in the study. Prognostic significance of age, gender, recurrent status of urinary diversion, pT category and pN, the number of distant lymph nodes (LN), the degree of differentiation and the presence of metaplasia, the number of metastatic lesions of the LN and LN-density lesion on CSS were evaluated with Cox proportional hazard model.

Results. Factors significantly associated with the probability of death from bladder cancer were number of metastatic lymph nodes (hazard ratio (HR) 1.128; 95 % confidence interval (CI) 1.018–1.251; $p = 0.022$) and the density of LN involvement (HR 1.011; 95 % CI 1.001–1.022; $p = 0.039$).

Key words: bladder neoplasm, radical cystectomy, lymph node dissection, prognosis

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) относится к одной из наиболее часто встречающихся опухолей среди злокачественных новообразований мочеполювой системы. У 25–30 % больных РМП при первичном обращении выявляется опухоль, инвазирующая мышечный слой мочевого пузыря (МП) и глубже [1, 2]. Основным методом лечения мышечно-инвазивного РМП (МИРМП) является радикальная цистэктомия (РЦЭ) с тазовой лимфаденэктомией, которая обеспечивает наилучшие показатели излеченности по сравнению с консервативными методами. Лечебная цель радикальной операции заключается в удалении МП, пораженного опухолью, и регионарных лимфатических узлов (ЛУ). Результаты 10-летнего наблюдения за пациентами после цистэктомии показывают, что только хирургическое вмешательство излечивает большинст-

во пациентов с МИРМП категории рТ2N0, около 50 % пациентов с экстравезикальным распространением опухоли (стадия рТ3–4N0) и не более 30 % имеющих поражение тазовых ЛУ [3].

Несмотря на множество публикаций, подтверждающих основную прогностическую роль поражения тазовых ЛУ у больных МИРМП [4–6], ведутся дискуссии о том, какой показатель, характеризующий состояние ЛУ, должен использоваться для оценки прогноза. Так, кроме категории рN, было предложено использовать количество пораженных ЛУ, показано влияние количества удаленных ЛУ на прогноз, что обосновало использование плотности поражения ЛУ, объединяющей 2 предыдущих показателя.

Цель исследования — оценка факторов прогноза скорректированной выживаемости у пациентов с высоким риском прогрессирования МИРМП после РЦЭ

с акцентом на показатели, характеризующие состояние ЛУ.

Материалы и методы

Проведен анализ факторов прогноза в группе пациентов, включенных в проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности укороченного курса адьювантной химиотерапии (ХТ) после РЦЭ. Отбор пациентов в исследование проводился на базе Республиканского НПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в период с 2008 по 2012 г. Критериями включения пациентов были следующие: 1) выполненная РЦЭ; 2) переходно-клеточный РМП; 3) рост опухоли за пределы МП (pT3–4) и/или наличие регионарных метастазов (pN1–2) по данным послеоперационного гистологического исследования; 4) отсутствие противопоказаний к проведению цисплатинсодержащей ХТ. Соответствующие критериям включения пациенты были рандомизированы в 2 группы: в исследуемой группе проводилось 2 курса ХТ с использованием схемы гемцитабин–цисплатин по стандартной методике [7–10]. В группе контроля проводили наблюдение и ХТ при прогрессировании РМП.

В исследование включены 92 пациента, из них 84 (91 %) мужчины, 8 (9 %) женщин (табл. 1). Возраст больных колебался от 38 до 80 лет, медиана – 62 года. В качестве метода отведения мочи у 66 (72 %) пациентов использовалось создание ортотопического резер-

Таблица 1. Характеристика больных

| Показатель | Значение |
|--|---------------------------------------|
| Всего пациентов, n (%) | 92 (100) |
| Возраст, медиана (мин.–макс.), годы | 62 (37–80) |
| Число женщин, n (%) | 8 (9) |
| Степень распространенности, n (%): pT3a–4a pN0 pT2–4a pN1 pT2–4a pN2 | 51 (55) 13 (14) 28 (30) |
| Метод отведения мочи, n (%): ортотопический резервуар операция Брикера уретерокутанеостомия континентный резервуар | 66 (72) 14 (15) 9 (10) 3 (3) |
| Градация, n (%): G1–2 G3–4 | 27 (29) 65 (71) |
| Количество удаленных ЛУ, медиана (мин.–макс.) | 12 (4–26) |
| Количество удаленных ЛУ, n (%): < 10 10–15 ≥ 16 | 33 (36) 46 (50) 13 (14) |

вуара, у 14 (15 %) – операция Брикера, у 9 (10 %) – уретерокутанеостомия и у 3 (3 %) – континентный резервуар. В зависимости от категории pT распределение было следующим: pT2 – 9 (10 %) случаев, pT3a – 16 (17 %), pT3b – 29 (32 %) и pT4a – 38 (41 %). Метастазы в регионарных ЛУ выявлены у 41 (45 %) пациента, у 13 (14 %) диагностирована категория pN1 и у 28 (30 %) – pN2. Низкодифференцированный и недифференцированный переходно-клеточный рак верифицирован у 65 (71 %) пациентов.

В группе пациентов с pN0 количество удаленных ЛУ колебалось от 4 до 26, медиана – 12. В группе пациентов с pN+ удалено от 5 до 18 ЛУ (медиана – 12), при этом среднее количество пораженных ЛУ составило 2 при плотности поражения 20 % (табл. 2).

Скорректированная выживаемость вычислялась по методу Каплана–Майера, статистические различия оценивались с использованием log-rank-теста. Анализ факторов прогноза был выполнен с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. Анализируются демографические (пол, возраст), клинические (первичная или рецидивная

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от состояния регионарных ЛУ

| Показатель | Категория | | p |
|--|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| | pN0 | pN+ | |
| Всего пациентов | 51 | 41 | |
| Возраст, медиана (мин.–макс.), годы | 62 (37–80) | 62 (45–76) | 0,74 |
| Число женщин, n (%) | 6 (12) | 2 (5) | 0,29 |
| Местная степень распространенности, n (%): pT2 pT3a–b* pT4a* | 0 31 (61) 20 (39) | 9 (22) 14 (34) 18 (44) | 0,0001 (0,15**) |
| Отведение мочи, n (%): ортотопический резервуар операция Брикера уретерокутанеостомия континентный резервуар | 37 (73) 6 (12) 7 (14) 1 (2) | 29 (71) 8 (20) 2 (5) 2 (5) | 0,35 |
| Градация, n (%): G1–2 G2–3 | 15 (29) 36 (71) | 12 (29) 29 (71) | 0,83 |
| Количество удаленных ЛУ, медиана (мин.–макс.) | 12 (4–26) | 12 (5–18) | 0,50 |
| Количество пораженных ЛУ, медиана (мин.–макс.) | – | 2 (1–12) | – |
| Плотность поражения ЛУ, медиана (мин.–макс.), % | – | 20 (6–100) | – |

* Различия значимы за счет пациентов с T2 в группе с наличием метастазов; ** значение для сравнения частот T3 и T4 в группах с метастазами и без них.

опухоль, метод отведения мочи) и патоморфологические (категории pT, pN, количество удаленных ЛУ, пораженных ЛУ, плотность поражения ЛУ, степень дифференцировки опухоли, наличие плоскоклеточной или железистой метаплазии) факторы прогноза. Для изученных факторов определены отношение рисков (ОР), их 95 % доверительный интервал (ДИ) и статистическая значимость. Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними. Статистический анализ проведен с использованием программного комплекса Statistica, v. 7 (StatSoft, Inc., 2002).

Результаты

Медиана наблюдения за пациентами составила 36 (1–60) мес. В течение этого периода в исследуемой группе зарегистрировано 46 случаев смерти, в том числе 32 случая непосредственно от РМП. Трехлетняя скорректированная выживаемость составила $44,4 \pm 5,7\%$, медиана выживаемости – 23 мес. При анализе показателей скорректированной выживаемости статистически значимой связи различных факторов (возраста, пола, рецидивного статуса, метода отведения мочи, категорий pT и pN, количества удаленных ЛУ, степени дифференцировки и наличия плоскоклеточной или железистой метаплазии) с риском смерти от РМП не выявлено. Факторами, статистически значимо связанными с вероятностью смерти от РМП, были количество метастатически пораженных ЛУ (ОР 1,13; 95 % ДИ 1,02–1,25; $p = 0,022$) и плотность поражения ЛУ (ОР 1,01; 95 % ДИ 1,00–1,02; $p = 0,039$) (табл. 3).

При группировке данных показателей в дискретные категории не отмечалось существенного увеличения риска смерти при выявлении от 1 до 3 пораженных ЛУ по сравнению с отсутствием метастазов (ОР 1,14; 95 % ДИ 0,56–2,30; $p = 0,7$), в отличие от выявления 4 и более метастазов (ОР 2,74; 95 % ДИ 1,35–5,58; $p = 0,005$) (рис. 1). Также отсутствовала статистически и клинически значимая разница в риске смерти от РМП при плотности метастазов менее 10 % и отсутствии метастазов (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,12–2,23; $p = 0,4$), в то время как при плотности метастазов $\geq 10\%$ ОР составило 1,97 (95 % ДИ 1,09–3,58; $p = 0,025$) (рис. 2). Наблюдалась очень сильная линейная корреляция между количеством метастатически пораженных ЛУ и плотностью метастазов ($R = 0,94$; $p < 0,001$).

Обсуждение

Результаты РЦЭ у пациентов с местно-распространенным РМП нельзя признать удовлетворительными. Так, в ряде работ показано, что у до 50 % больных после радикального удаления опухоли появляются отда-

Таблица 3. Результаты моновариантного анализа

| Показатель | ОР | 95 % ДИ | p |
|--|------|-----------|-------|
| Количество метастатически пораженных ЛУ | 1,13 | 1,02–1,25 | 0,022 |
| Плотность поражения ЛУ, % | 1,01 | 1,00–1,02 | 0,039 |
| pN1–2 против pN0 | 1,76 | 0,90–3,43 | 0,096 |
| pN2 против pN1–0 | 1,77 | 0,90–3,50 | 0,098 |
| Первичная опухоль против рецидива | 0,55 | 0,27–1,11 | 0,10 |
| Метаплазия по сравнению с отсутствием метаплазии | 0,66 | 0,33–1,32 | 0,24 |
| Количество удаленных ЛУ | 1,04 | 0,95–1,13 | 0,41 |
| Риск смерти у женщин (в сравнении с мужчинами) | 0,80 | 0,28–2,28 | 0,68 |
| Возраст, годы | 1,01 | 0,97–1,05 | 0,71 |
| Метод отведения мочи: | – | – | 0,77 |
| ортопический резервуар | 1,0 | – | – |
| операция Брикера | 1,08 | 0,41–2,85 | 0,87 |
| уретерокутанеостомия | 1,21 | 0,36–4,03 | 0,75 |
| континентный резервуар | 2,16 | 0,51–9,14 | 0,3 |
| Местная степень распространенности: | – | – | 0,89 |
| pT2 | 1,0 | – | – |
| pT3a–b | 0,94 | 0,28–3,19 | 0,93 |
| pT4a | 0,80 | 0,21–2,82 | 0,73 |
| G3–4 против G1–2 | 1,00 | 0,50–2,01 | 0,99 |

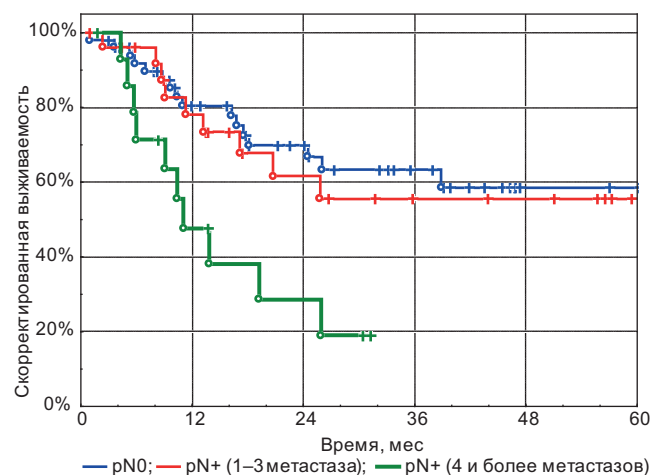


Рис. 1. Скорректированная выживаемость в зависимости от количества метастатически пораженных ЛУ

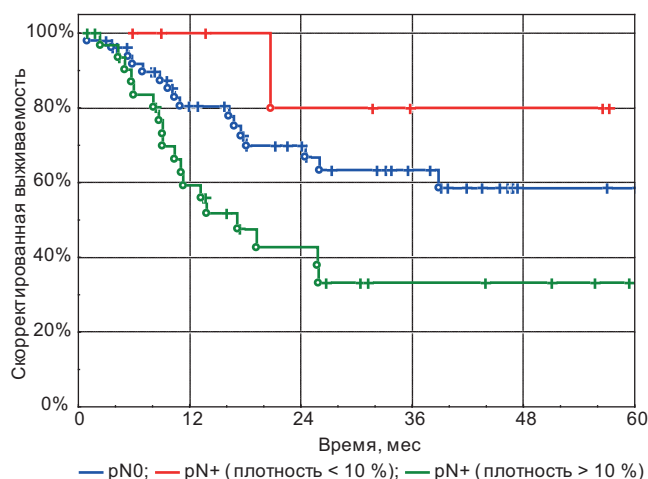


Рис. 2. Скорректированная выживаемость в зависимости от плотности поражения ЛУ

ленные метастазы, а у 13–25 % – местные рецидивы опухоли в малом тазу [1–2]. Стремление к улучшению результатов лечения данной категории пациентов привело к попыткам использования расширенных лимфодиссекций и адъювантной ХТ. Хотя метаанализ результатов рандомизированных исследований по изучению адъювантной ХТ и показал увеличение выживаемости на 25 % [7], большинство исследователей едины во мнении, что его результаты не являются корректными, поскольку имеются методологические погрешности в исследованиях, на которых базируется метаанализ [8, 11–14]. Тем не менее лучшая характеристика прогноза после РЦЭ может позволить более строго отбирать пациентов для адъювантного лечения и улучшить его результаты [5].

Результаты хирургического лечения больных РМП в основном определяются степенью местной распространенности опухоли и состоянием регионарных ЛУ. Наличие метастатического поражения ЛУ таза влияет на прогноз наиболее существенно: если при локализованном РМП 5-летняя скорректированная выживаемость достигает 63–80 %, при РМП с метастазами в ЛУ она составляет 20–30 % [6].

Система TNM (категория pN), классифицирующая поражение регионарных ЛУ в зависимости от количества и размера лимфогенных метастазов, по мнению многих авторов, недостаточно хорошо стратифицирует пациентов по прогнозу течения заболевания. Другой способ классификации – определение низкого или высокого риска прогрессирования опухоли по количеству пораженных ЛУ. Однако эти 2 метода не позволяют количественно оценить объем поражения метастатических ЛУ относительно объема или качества лимфодиссекции [15–17]. В ряде исследований показана значимость увеличения количества удаленных и исследованных ЛУ, что дало основание разработать концепцию о так называемой плотности

поражения ЛУ, являющейся отношением количества пораженных ЛУ к количеству удаленных.

Прогноз в зависимости от количества удаленных ЛУ. Н. W. Негг и соавт. проанализировали хирургические факторы в ходе многоцентрового проспективного рандомизированного исследования, проведенного с целью оценки роли неoadъювантной ХТ [5]. Среди 138 пациентов, которым были удалены 10 или более ЛУ, 5-летняя выживаемость после цистэктомии составила 61 % (медиана выживаемости 7,7 года) по сравнению с 44 % в группе 130 пациентов (медиана выживаемости 3,8 года), которым удалено менее 10 ЛУ ($p = 0,0007$). Среди 213 пациентов с pN0 5-летняя выживаемость в группе с количеством удаленных ЛУ 10 и более по сравнению с группой, где было удалено менее чем 10 ЛУ, составила 69 и 52 % соответственно (медиана выживаемости: не достигнута и 5,3 года соответственно). Среди 42 пациентов с pN+ 5-летняя выживаемость в группе с количеством удаленных ЛУ 10 и более по сравнению с группой, где было удалено менее чем 10 ЛУ, составила 34 и 9 % соответственно (в среднем 2,3 и 1,2 года соответственно). По мнению авторов, значимыми предикторами, влияющими на выживаемость, явились отрицательный хирургический край (ОР 2,7; 95 % ДИ 1,5–4,9; $p = 0,0007$) и удаление 10 и более ЛУ (ОР 2,0; 95 % ДИ 1,4–2,8; $p = 0,0001$) [14]. Н. W. Негг и соавт. указали, что увеличение количества удаленных ЛУ приводит к увеличению выживаемости, по-видимому, в связи со снижением риска местного и регионарного рецидивирования из-за удаления микрометастазов и улучшением стадирования вследствие более тщательной морфологической оценки [6]. Дальнейший анализ хирургических факторов показал, что объем лимфодиссекции, число удаленных ЛУ и опыт хирурга были значимыми факторами, влияющими на выживаемость. Примечательно, что эти факторы оказались более важными, чем проведение неoadъювантной ХТ [18].

V. R. Konety и соавт. ретроспективно проанализировали базу данных SEER с целью определения влияния объема лимфодиссекции на онкологические результаты лечения пациентов, подвергшихся РЦЭ [19]. Авторы обнаружили, что увеличение количества удаленных ЛУ в ходе операции коррелирует с выживаемостью пациентов после этой операции: чем больше ЛУ удаляется, тем лучше прогноз.

В нашем исследовании не было получено статистически значимых различий в риске смерти от рака в зависимости от количества исследованных ЛУ. Это может быть связано с небольшим числом пациентов и различным качеством морфологического исследования, выполняемого различными морфологами в исследовании.

Прогноз в зависимости от количества пораженных ЛУ. Еще в 1973 г. S. P. Dretler и соавт. отметили вза-

имосвязь между количеством «положительных» ЛУ и показателями выживаемости [20]. В исследовании, включавшем 35 пациентов после РЦЭ с метастатическим поражением ЛУ, 5-летняя выживаемость пациентов с поражением 1–2 ЛУ составила 33 % по сравнению с 8,7 % для пациентов с поражением более 2 ЛУ. Почти 10 лет спустя D.G. Skinner сообщил о своем опыте изучения данных 153 пациентов, из которых у 36 были обнаружены метастазы в ЛУ [21]. Он обнаружил, что показатели выживаемости у пациентов с поражением от 1 до 5 ЛУ и более 5 ЛУ составили 46 и 12,5 % соответственно.

J.P. Stein и соавт. отметили, что показатели 10-летней выживаемости в группах пациентов с наличием менее 8 или более 8 «положительных» ЛУ составили 40 и 10 % соответственно [22]. Исследование, проведенное J. Vieweg и соавт. на материале 686 пациентов, продемонстрировало, что 10-летняя общая выживаемость у пациентов с N1 составила 42 %, в то время как у пациентов с N2 – 22 % [23]. По данным M. Abdel-Latif и соавт., 3-летняя общая выживаемость в группах пациентов с 1, 2–5 и более 5 «положительных» ЛУ после РЦЭ составила 59, 32 и 7 % соответственно [24].

В нашей работе количество метастатически пораженных ЛУ также значимо влияло на вероятность смерти от РМП, причем группировка данного показателя в дискретные категории не выявила существенного увеличения риска смерти при выявлении от 1 до 3 пораженных ЛУ по сравнению с отсутствием метастазов (ОР 1,14; 95 % ДИ 0,56–2,30; $p = 0,7$) в отличие от выявления 4 и более метастазов (ОР 2,74; 95 % ДИ 1,35–5,58; $p = 0,005$).

Прогноз в зависимости от плотности поражения ЛУ. Некоторые авторы оценили концепцию плотности поражения ЛУ, которая определяется как отношение числа «положительных» ЛУ к общему числу удаленных. В 2003 г. Н.W. Негг опубликовал работу, посвященную оценке плотности ЛУ в когорте из 162 паци-

ентов с регионарными метастазами, которые наблюдались в течение 7,5 года [5]. Отмечено значительное улучшение 5-летней выживаемости для пациентов с плотностью поражения менее 20 %. В данной группе выживаемость составила 64 % в отличие от 8 % в группе пациентов с плотностью поражения более 20 %. Это подтвердили J.P. Stein и соавт., которые также использовали показатель 20 % плотности поражения ЛУ в серии из 244 пациентов с N+. Они обнаружили, что у пациентов с плотностью поражения менее 20 % 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 43 % против 17 % для пациентов с плотностью более 20 % [25]. M. Abdel-Latif и соавт. оценивали плотность поражения ЛУ с использованием следующих пороговых значений: < 10, 10–20 и > 20 %. Трехлетняя общая выживаемость в этих группах составила 56, 39 и 16 % соответственно [24].

В нашем исследовании также была показана прогностическая значимость плотности поражения ЛУ. Как и для предыдущего показателя, небольшая степень поражения ЛУ (< 10 %) не была связана с существенным повышением риска смерти от РМП по сравнению с отсутствием метастазов (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,12–2,23; $p = 0,4$). Поскольку показатели сильно коррелировали между собой, выделить предпочтительный показатель для использования в практической работе на основании результатов нашего исследования невозможно.

Выводы

В нашем исследовании наиболее неблагоприятным фактором прогноза скорректированной выживаемости у больных РМП с высоким риском прогрессирования после РЦЭ явилось метастатическое поражение ЛУ, причем поражение менее 4 ЛУ или плотность поражения менее 10 % существенно не ухудшает прогноз, в то время как неблагоприятными признаками являются поражение 4 и более ЛУ либо плотность поражения 10 % и более.

ЛИТЕРАТУРА

1. Красный С.А. Лечение больных инвазивным раком мочевого пузыря. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Минск, 2007. 39 с.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001. 243 с.
3. Hautmann R.E., De Petroni R., Gottfried H.W. et al. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. J Urol 1999;161(2):422–7.
4. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. J Clin Oncol 2001;19:666–775.
5. Herr H.W. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. J Urol 2003;169:943–5.
6. Herr H.W., Faulkner J.R., Grossman H.B. et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. J Clin Oncol 2004; 22:2781–9.
7. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol 2005;48(2):189–99.
8. Studer U.E., Bacchi M., Biedermann C. et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomised trial. J Urol 1994;152:81–4.
9. Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M. et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003;349:859–66.
10. Roberts J.T., von der Maase H., Sengelov L. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/

- cisplatin and methotrexate/vinblastine/ doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;Suppl 5:118–22.
11. Skinner D.G., Daniels J.R., Russel C.A. et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semi Urol* 1990;8(4):279–84.
12. Stockle M., Meyenburg W., Wellek S. et al. Adjuvant polychemotherapy of non-organ confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153:47–52.
13. Freiha F., Reese J., Torti F.M. A randomised trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996;155:495–500.
14. Bono A.V., Benvenuti C., Gibba A. et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital* 1997;11(1):5–8.
15. Leissner J., Hohenfellner R., Thuroff J.W. et al. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000;85:817–823.
16. Abol-Enein H., El-Baz M., Abd El-Hameed M.A. et al. Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a pathoanatomical study a single center experience. *J Urol* 2004;172:1818–21.
17. Poulsen A.L., Horn T., Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998;160:2015–20.
18. Herr H.W. Surgical factors in bladder cancer: more (nodes) + more (pathology) = less (mortality). *BJU Int* 2003;92:187–188.
19. Konety B.R., Joslyn S.A., O'Donnell M.A. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base. *J Urol* 2003;169:946–50.
20. Dretler S.P., Ragsdale B.D., Leadbetter W.F. The value of pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of bladder cancer. *J Urol* 1973;109:414–6.
21. Skinner D.G. Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic lymph node dissection can make a difference. *J Urol* 1982;128:34–6.
22. Stein J.P., Cai J., Groshen S., Skinner D.G. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: the concept of lymph node density. *J Urol* 2003;170:35–41.
23. Vieweg J., Gschwend J.E., Herr H.W., Fair W.R. Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. *J Urol* 1999;161:449–54.
24. Abdel-Latif M., Abol-Enein H., El-Baz M., Ghoneim M.A. Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis. *J Urol* 2004;172:85–8.
25. Stein J.P., Cai J., Groshen S., Skinner D.G. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: the concept of lymph node density. *J Urol* 2003;170:35–41.