

膀胱癌根治术中的超扩大淋巴结清扫：诊断还是治疗？

刘泽赋, 刘卓炜

(中山大学肿瘤防治中心, 广东 广州 510060)

摘要:膀胱癌根治术中淋巴结清扫有助于肿瘤精确分期和患者的生存获益。但目前国际上对于淋巴结清扫范围并没有达成共识。特别是在新辅助/辅助化疗时代, 继续扩大淋巴结清扫的范围能否进一步提高局部晚期患者(pT3~4 或 pN+)的疗效, 尚无定论。全文探讨淋巴结清扫领域近年来的观念更新, 并且展望未来可能出现在该领域的精准治疗方案。

关键词:膀胱肿瘤; 淋巴结清扫; 膀胱癌根治术

中图分类号: R737.14 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)07-0561-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.07.B001

The Role of Super-Extend Lymph Node Dissection in Radical Cystectomy: Diagnostic or Therapeutic?

LIU Ze-fu, LIU Zhuo-wei

(Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Abstract: Lymph node dissection (LND) acted as an integrated part of radical cystectomy is contributing to accurate tumor staging and survival benefits for patients. However, there is no universally accepted optimal extent of LND in the worldwide. Especially in the era of neo-adjuvant/adjuvant chemotherapy, it is controversial that continuous expansion of LND improves curative effect for locally advanced (pT3~4 or pN+) patients. According to some literatures, we make discussions about currently novel concepts in recent years and emerging precision medicine protocol in field of LND.

Subject words: bladder neoplasms; lymph node dissection; radical cystectomy

膀胱癌是全球常见的恶性肿瘤, 也是我国常见的泌尿系恶性肿瘤之一^[1,2]。大宗病例报道, <pT2 膀胱癌发生淋巴结转移概率为<10%, pT2 淋巴结转移概率为 10%~30%, pT3~4 转移概率为>30%^[3-8]。Hautmann 等^[9] 总结 1100 例膀胱癌患者的 10 年无疾病生存 (disease-free survival, DFS) 后, 发现淋巴结阳性的患者预后最差 (<pT2N0: 90.5%, pT2N0: 66.8%, pT3N0: 59.7%, pT4N0: 36.6%, pN+: 16.7%)。

淋巴结清扫术可改善部分淋巴结阳性患者的预后, 早在 20 世纪 80 年代, Skinner 报道在根治术膀胱癌切除术 (radical cystectomy, RC) 联合淋巴结清扫 (lymph node dissection, LND) 可使淋巴结阳性患

者的 5 年生存率达 36%^[10]。近期, Larcher 等^[11]检索 SEER (Surveillance, epidemiology and end results) 数据库并应用倾向性评分的方法筛选出 RC (n=688) 和 RC 联合 LND (n=688) 两组, 发现 LND 术可以分别提升 9% (36% vs 45%, $P<0.001$) 的 5 年总体生存 (overall survival, OS) 和 11% (54% vs 65%, $P<0.001$) 的 5 年疾病特异生存 (cancer-specific survival, CSS)。

2016 年欧洲泌尿外科协会 (European Association of Urology, EAU) 和美国综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南中明确阐述: 对于肌层浸润型膀胱癌标准治疗方案推荐治疗方案均为 RC 联合 LND。但是对于淋巴结清扫范围目前存在争议。根据第七版 TNM 分期标准, 扩大淋巴结清扫术 (extend-LND, 清扫至主动脉分叉) 可完成准确分期。然而, 淋巴结阳性患者中又有 16.5%~35% 的转移发生在 extend-LND 范围之外^[5,6,12]。因

通讯作者: 刘卓炜, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士; 中山大学肿瘤防治中心泌尿外科, 广东省广州市越秀区东风东路 651 号 (510060); E-mail: liuzhw@sysucc.org.cn

收稿日期: 2017-03-06; **修回日期:** 2017-04-29

此有研究提出超扩大淋巴结清扫 (super-extend LND, 清扫范围继续扩大至肠系膜下动脉), Moller 等^[13]总结 578 例患者生存数据后发现认为 super-extend LND (n=262) 较 extend-LND (n=316) 有显著性 OS 获益 ($P<0.001$), 但这项回顾性研究存在明显的选择偏倚, 两组患者的中位年龄有显著性差异 (64 岁 vs 69 岁, $P<0.001$)。

目前无论 N1~2 或 N3 (第七版 TNM) 的患者, 如果没有接受新辅助化疗, EAU 和 NCCN 指南均推荐根治术后的辅助化疗方案。EORTC30994 临床研究^[14]证实根治术后即刻辅助化疗可减少局部晚期患者 (pT3~4 或 N+) 46% (HR=0.54, 95%CI: 0.40~0.73, $P<0.01$) 的无进展生存 (progression-free survival, PFS) 的相对风险, 对于 OS 有获益趋势 (53.6% vs 47.7%, $P=0.13$)。并且在淋巴结阳性 (LN+, HR=0.58, 95%CI: 0.41~0.80) 和淋巴结阴性 (LN-, HR=0.38, 95%CI: 0.18~0.80) 患者的亚组分析中都有显著性 PFS 获益。与此同时, Galsky 等^[15]采用倾向性评分方法证实了术后辅助化疗可显著性增加局部晚期患者 7.9% 的 5 年 OS (37.0% vs 29.1%, $P<0.001$), 并且减少了 LN+ 患者的 38% (HR=0.62, 95%CI: 0.56~0.69) 的总体死亡风险。但是辅助化疗的定义为手术切除所有可见肿瘤后的辅助治疗。如上文所述, LN+ 患者中有 16.5%~35% 转移在高于主动脉分叉区域外发现, 遗漏清扫已转移的淋巴结是否影响化疗疗效? 开展新的研究, 探索超扩大淋巴结清扫联合辅助化疗治疗局部晚期膀胱癌患者是非常有意义的。本文试图讨论淋巴结清扫的实际意义——究竟是诊断性还是治疗性? 以及基于目前已有的循证医学证据来讨论个体化的淋巴结清扫范围。

1 美国抗癌协会对于淋巴结转移分期指南的修订——扩大范围的淋巴结清扫存在生存获益

第 7 版 AJCC 指南定义髂总淋巴结转移 (N3) 是区域淋巴结转移, 而不再是远处转移 (第 6 版: M1)。第 8 版的 AJCC 分期将膀胱癌远处淋巴结转移定义为 M1a, 其他部位转移定义为 M1b。

当前国际上并无统一的淋巴结清扫的规范, 大致可分为四类: 局限淋巴结清扫术 (limited LND; 双

侧闭孔区域+清扫或不清扫双侧髂内区域), 标准淋巴结清扫术 (standard LND: 局限性淋巴结清扫区域+双侧髂内区域+双侧髂外区域), 扩大淋巴结清扫术 (extend LND: 标准淋巴结清扫区域+双侧髂总血管区域+清扫或不清扫髂前区域), 超扩大范围淋巴结清扫术 (super-extend LND: 扩大淋巴结清扫区域+腹主动脉下段至肠系膜下区域)^[16]。所有清扫区域外侧为生殖股神经, 远端为髂外动脉上方、旋髂静脉和 Cloquet 淋巴结。

闭孔、髂内、髂外、髂前引流区域为膀胱的第一级初始引流区, 髂总和腹膜后区域为次级引流区^[17]。不同清扫范围所收获的淋巴结数量有明显差异, Roth 等^[18]术前往膀胱肌层内注射放射性 Tc-99m 粒子, 行 RC 联合 super-extend LND 后共收集 284 枚含放射性物质粒子的淋巴结。如果行 limit PLND 只能收获 25%~51% 的放射性淋巴结, 而 extend LND (闭孔、髂内、髂外、髂血管分叉至输尿管跨髂血管处) 可以收获 92% 放射性淋巴结。髂总血管区域共发现 15% 放射性淋巴结, 输尿管跨髂血管分叉远端是近端的 3 倍 (11% vs 4%), 所以高于主动脉分叉区域剩余 4% 的放射性淋巴结。

清扫髂总区域淋巴结可以完成准确分期, 同时对比不清扫髂总区域淋巴结已有相关文献证实其存在生存获益。Dhar 等^[4]发现 extend LND (头侧淋巴结清扫范围至输尿管跨髂血管处) 对比 standard-LND, 可分别减少 pT2N0~2 和 pT3N0~2 患者 8% ($P=0.22$) 和 30% ($P<0.01$) 的 5 年复发率, 并增加 20% 的 pT3N0~2 患者的 5 年 OS ($P=0.0002$)。头侧淋巴结清扫范围从输尿管跨髂血管处继续向上清扫至主动脉分叉对比 standard LND 同样有生存获益, Simone^[19]发现 extend LND (头侧淋巴结清扫范围至主动脉分叉) 对比 standard-LND 提升 17.9% ($P<0.001$) 的 5 年 CSS。目前在 extend-LND 的基础上继续扩大清扫范围, 即开展 super-extend LND 是否有显著性生存获益存在明显争议, Zehnder 等^[20]回顾性分析 super-extend LND 对比 extend-LND (头侧淋巴结清扫范围至输尿管跨髂血管分叉处), 并未发现有 5 年无复发生存 (recurrence-free survival, RFS) 和 OS 的获益。但是, Brunocilla 等^[21]分析了与 Zehnder 等相同清扫范围两组患者, 发现继续扩大清扫范围可提高 CSS。

总结上述, 尽管目前的临床研究所定义的头侧

extend-LND 范围有所不同,包括髂血管分叉上 1/3,输尿管跨髂血管处和至主动脉分叉等。但多数研究结果认为清扫髂血管分叉至主动脉分叉范围的淋巴结可为带来生存获益,对于 super-extend LND 存在明显争议。特别是对于 T3~4 的患者,一方面 super-extend LND 可以完成准确分期(第八版 TNM 分期: M1a),另一方面可能带来生存获益的作用需要良好设计的临床试验进行验证和分析。

2 超扩大淋巴结清扫在术后辅助化疗时代的角色探讨——诊断还是治疗?

膀胱癌的新辅助化疗已经是指南推荐方案,但是高龄患者化疗后再接受膀胱癌根治术风险明显增高,新辅助化疗开展仍然非常受限^[22,23]。因此 EAU 和 NCCN 指南建议对于局部晚期膀胱癌患者,如果术前没有接受新辅助化疗,术后应选择辅助化疗。那么在联合术后辅助化疗的前提下,super-extend LND 能否进一步使患者获益呢?

部分专家认为只有在术中发现髂血管区域肿大淋巴结或经术中快速冰冻病理报告证实该区域有淋巴结转移时,super-extend LND 才会选择。根据 Leissener 2004^[6]所定义的淋巴结清扫层级(Level I 头侧为双侧髂血管分叉处,Level II 头侧为主动脉分叉,Level III 头侧为肠系膜下动脉),多篇文献报道只有小于 2% 的淋巴结阳性患者可能发生跳跃转移(无 level I 和 level II 转移,而发生 level III 转移)^[5,24,25],所以如果无 level I 和 level II 区域的转移,继续清扫至 level III 未显示任何潜在获益,并且可能增加手术时间和术后并发症的风险。即使肿瘤经淋巴结转移至 level II 区域,继续向上清扫对于后续治疗方案并无任何改变。Ugurlu 等^[26]发现 3 例(10.8%)类似这种跳跃转移现象(无 level I 转移,而有 level II 和/或 level III 转移),纳入多因素分析后并未发现对于 DFS 和 OS 有独立预后意义。super-extend LND 发现了更多的转移淋巴结,而目前并无证据显示清除这些淋巴结转移能够转化成生存获益。Meta 分析中,1352 例 super-extend LND 较 1448 例非 super-extend LND (limit-LND, standard-LND, extend-LND) 明显增加发现阳性淋巴结的概率(OR=1.26, 95%CI: 1.06~1.50)^[27]。Zehnder 等^[20]总结 554 例 super-ex-

tend LND 和 405 例 extend-LND 患者生存数据,虽然在发现淋巴结转移患者的概率上两组有显著性差异(35% vs 28%, $P=0.02$)。最后的亚组分析中,无论在 T 分期和 N 分期的亚组分析中,super-extend LND 组也无任何生存获益。

另一些专家赞同 super-extend LND。Abol-Enein 等^[28]报道 super-extend LND 对比 standard-LND 可增加 11.9%(66.6% vs 54.7%, $P=0.043$) 的总体患者和 19.8%(48% vs 28.2%, $P=0.029$) 的 LN+ 患者的无疾病生存获益;并且对于 LN- 亚组患者有获益趋势(72.3% vs 66.2%, $P=0.238$)。Koppie 等^[29]发现总体人群中 ($n=1121$) 3 年、5 年、10 年的 OS 随着收获的淋巴结数目增多呈线性关系提高。即使术后分期为 pN0 的患者,随着清除淋巴结总数的提高,也有显著性生存获益。Shirotake 等^[30]在多因素分析中发现根治术后 91 例 pN0 的患者,收获 <9 个 LN 的患者发生疾病特异死亡事件的概率是收获 ≥ 9 个 LN 患者的 6.94 倍(HR=6.94, 95%CI: 1.88~38.21, $P=0.011$)。另外,基于 will Roger 现象,即分期为 pN0 的患者行扩大清除范围后可能分期为 pN+。Moschini 等^[31]和荷兰癌症登记中心^[32]的数据同时都发现获得的清扫淋巴结数量和发现淋巴结转移的概率有显著性相关。并且,相关文献认为传统病理蜡块检查证实为阴性的淋巴结,使用 RT-PCR 处理后仍可发现 20.5% 的微小转移^[33]。Matsumoto 等^[34]使用免疫组化的方法证实 4 例(8.5%)在常规病理检查中显示阴性的阳性淋巴结。进一步对分析该 4 例患者的 2 年 RFS,相较于其他 LN- 患者有明显获益趋势(82.4% vs 66.7%, $P=0.352$)。

目前文献证实 extend-LND 对于 LN+ 和 LN- 患者都有生存获益,为进一步提高疗效,继续扩大清扫范围,同时应用辅助化疗是否更好呢?特别是 pT3~4, pN0 或 pN+ 的患者如何选择,单用或联合?Herr 等^[35]将 SWOG 8710 临床试验数据进一步纳入多因素分析。基于淋巴结清扫数目(<10 枚和 ≥ 10 枚)、是否行新辅助化疗及其他因素(年龄、T 分期、淋巴结有无转移、切缘)建立多因素回归方程,结果显示淋巴结清扫数目(HR=2.0, $P=0.0001$)是 OS 的独立预测因子,而新辅助化疗(HR=1.0, $P=0.97$)并无相关意义。但新辅助化疗后对于 T 分期、N 分期和切缘有明显相关性,所以该作者也并未否认新辅助化疗的意义。

Bostrom 等^[36]回顾性分析两个中心数据,多因素分析显示辅助化疗是疾病特异生存的独立预后因素($HR=0.6, 95\%CI:0.37\sim0.99$),而淋巴结清扫并不是独立预后因素。但由于混杂因素过多,该作者同样并未否认手术对于患者预后的影响。

淋巴结清扫既有诊断意义,又有治疗价值,其关键在于如何选择淋巴结清扫范围以及清扫后辅助治疗的主要受益人群,需要设计良好的前瞻性研究来回答这一问题。目前正在进行的两项前瞻性临床研究(NCT01215071 和 NCT01224665),其中 NCT01215071 临床试验在 2016 年 ASCO 大会公布初步结果,结果显示 super-extend LND 清扫无明显 5 年 CSS 获益($77.5\% \text{ vs } 66.2\%, P>0.05$),这并不是停止我们继续探索的依据。相反,因为前瞻性临床试验的主要的评价指标是主要临床终点,在这项研究中为 PFS,但目前无法得知此项研究中的主要临床终点是否有显著性差异?并且试验中如何判断进展,盆腔内局部复发还是盆腔外区域转移?此外,我们了解到在这项试验(NCT01215071)中接受辅助化疗的比例只有 14%,第七版和第八版 TNM 分期把 extend-LND 的范围外发现的淋巴结转移都划分为远处转移。所以,单纯淋巴结清扫术并不能显著性改善这部分患者预后,必须联合术后辅助化疗。最后,亚组分析中能否归纳出最受益的人群?我们期待下一步的完整数据发表。

3 展望个体化清扫淋巴引流区域

膀胱癌根治术后原位新膀胱对于患者生活质量有很重要的意义。Walsh 和 Donker 教授指出行前列腺癌根治术时要保留背外侧的神经血管束。这一做法明显改善了患者术后勃起功能和控尿功能的恢复,但是膀胱癌根治术中的自主神经保护会不会影响肿瘤的控制?目前探讨的热点为局限于一侧的膀胱肿瘤行淋巴结清扫是否能保留对侧髂内血管区域。Leissner^[6]早期在淋巴结图谱研究中定义了 199 例局限于一侧的膀胱肿瘤,对侧有 15.5% 的淋巴结转移,其中闭孔、髂内、髂外淋巴结分别为 3.7%、7.6% 和 4.2%。May 等^[37]观察到有 23.4% 的局限于一侧的肿瘤发生对侧淋巴结转移,没有更多的数据显示是否对侧髂内血管区域有淋巴结转移。但

近期 Roth^[38]总结 40 例肿瘤只局限于左侧或右侧膀胱壁的患者,没有在髂内血管区域发现来自对侧的含有放射性粒子的淋巴结,同样相似的研究也发现相同的结论^[39]。目前,急需更多研究来证实保留对侧髂内血管区域的同时不会损害根治术的效果,以及更多的数据来总结局限于单侧肿瘤发生对侧淋巴结转移的危险因素。

膀胱肿瘤是多中心生长,所以参照 Hruby 等^[40]在 39 例前列腺癌术中往前列腺腺体中注射注射显影剂的方法,在看似正常的膀胱组织中注射可能对淋巴结引流的预测区域更具有普适性。那么可能未来运用更敏感和更特异的显影剂和先进的注射技术直接注射至肿瘤内,为我们个体化清扫淋巴结提供辅助依据。

未来可能通过术前患者的临床和病理特征来预测患者淋巴结转移的概率以及选择最优的清扫范围。Shariat 等^[41]联合多中心回顾性分析 4335 病例按照不同分期预测最小清扫淋巴结数量,Smith 等^[42]和 Seiler 等^[43]用 20 基因和 51 基因来预测临床分期为 N0 的患者术后证实为 pN+ 的可能性,AUC 值分别为 0.46 和 0.82。但这些预测模型和线列图的外部验证性有待于大宗病例的证实。

参考文献:

- [1] Pang C, Guan Y, Li H, et al. Urologic cancer in China[J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(6):497-501.
- [2] Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, et al. Bladder cancer[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2017, 3:17022.
- [3] Abdel-Latif M, Abol-Enein H, El-Baz M, et al. Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis [J]. J Urol, 2004, 172(1):85-89.
- [4] Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection[J]. J Urol, 2008, 179(3):873-878.
- [5] Dorin RP, Daneshmand S, Eisenberg MS, et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study [J]. Eur Urol, 2011, 60(5):946-952.
- [6] Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study[J]. J

- Urol, 2004, 171(1): 139–144.
- [7] Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(4): 690–696.
 - [8] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer; long-term results in 1054 patients [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(3): 666–675.
 - [9] Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy; long-term results in 1100 patients [J]. *Eur Urol*, 2012, 61(5): 1039–1047.
 - [10] Skinner DG. Management of invasive bladder cancer; a meticulous pelvic node dissection can make a difference [J]. *J Urol*, 1982, 128(1): 34–36.
 - [11] Larcher A, Sun M, Schiffmann J, et al. Differential effect on survival of pelvic lymph node dissection at radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(3): 353–360.
 - [12] Miocinovic R, Gong MC, Ghoneim IA, et al. Presacral and retroperitoneal lymph node involvement in urothelial bladder cancer; results of a prospective mapping study [J]. *J Urol*, 2011, 186(4): 1269–1273.
 - [13] Moller MK, Hoyer S, Jensen JB. Extended versus superextended lymph-node dissection in radical cystectomy; subgroup analysis of possible recurrence-free survival benefit [J]. *Scand J Urol*, 2016, 50(3): 175–180.
 - [14] Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3–pT4 or n+ m0 urothelial carcinoma of the bladder (eortc 30994); an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(1): 76–86.
 - [15] Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(8): 825–832.
 - [16] Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer; a systematic review [J]. *Eur Urol*, 2014, 66(6): 1065–1077.
 - [17] Tilki D, Brausi M, Colombo R, et al. Lymphadenectomy for bladder cancer at the time of radical cystectomy [J]. *European Urology*, 2013, 64(2): 266–276.
 - [18] Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder [J]. *Eur Urol*, 2010, 57(2): 205–211.
 - [19] Simone G, Papalia R, Ferriero M, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy [J]. *Int J Urol*, 2013, 20(4): 390–397.
 - [20] Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer; a comparative study [J]. *J Urol*, 2011, 186(4): 1261–1268.
 - [21] Brunocilla E, Perneti R, Schiavina R, et al. The number of nodes removed as well as the template of the dissection is independently correlated to cancer-specific survival after radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer [J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(3): 711–719.
 - [22] Witjes JA. Trends in the use of perioperative chemotherapy for localized and locally advanced muscle-invasive bladder cancer; a sign of changing tides [J]. *Eur Urol*, 2016, 69(5): 963.
 - [23] Nguyen DP, Thalmann GN. Contemporary update on neoadjuvant therapy for bladder cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2017, Mar 14. [Epub ahead of print]
 - [24] Abol-Enein H, El-Baz M, Abd El-Hameed MA, et al. Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy; a patho-anatomical study—a single center experience [J]. *J Urol*, 2004, 172(5): 1818–1821.
 - [25] Bruins HM, Skinner EC, Dorin RP, et al. Incidence and location of lymph node metastases in patients undergoing radical cystectomy for clinical non-muscle invasive bladder cancer; results from a prospective lymph node mapping study [J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(1): e13–e29.
 - [26] Ugurlu O, Baltaci S, Aslan G, et al. Does skip metastasis or other lymph node parameters have additional effects on survival of patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer? [J]. *Korean Journal of Urology*, 2015, 56(5): 357–364.
 - [27] Bi L, Huang H, Fan X, et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer; a systematic review and meta-analysis of comparative studies [J]. *BJU Int*, 2014, 113(5b): E39–E48.
 - [28] Abol-Enein H, Tilki D, Mosbah A, et al. Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? a prospective single-center study [J]. *Eur Urol*, 2011, 60(3): 572–577.

- [29] Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, et al. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? [J]. *Cancer*, 2006, 107(10): 2368–2374.
- [30] Shirotake S, Kikuchi E, Matsumoto K, et al. Role of pelvic lymph node dissection in lymph node-negative patients with invasive bladder cancer [J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2009, 40(3): 247–251.
- [31] Moschini M, Karnes RJ, Gandaglia G, et al. Preoperative favorable characteristics in bladder cancer patients cannot substitute the necessity of extended lymphadenectomy during radical cystectomy: a sensitivity curve analysis [J]. *Urology*, 2016, 88: 97–103.
- [32] Hermans TJ, Franssen van de Putte EE, Fossion LM, et al. Variations in pelvic lymph node dissection in invasive bladder cancer: a dutch nationwide population-based study during centralization of care [J]. *Urol Oncol*, 2016, 34(12): 532–537.
- [33] Marin-Aguilera M, Mengual L, Burset M, et al. Molecular lymph node staging in bladder urothelial carcinoma: impact on survival [J]. *Eur Urol*, 2008, 54(6): 1363–1372.
- [34] Matsumoto R, Takada N, Abe T, et al. Prospective mapping of lymph node metastasis in Japanese patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: characteristics of micrometastasis [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45(9): 874–880.
- [35] Herr HW. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2781–2789.
- [36] Boström PJ, Mirtti T, van Rhijn B, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy and pelvic lymph node dissection in pT3 and node positive bladder cancer patients treated with radical cystectomy [J]. *Bladder Cancer*, 2016, 2(2): 263–272.
- [37] May M, Protzel C, Vetterlein MW, 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.
- [38] Roth B, Zehnder P, Birkhauser FD, et al. Is bilateral extended pelvic lymphadenectomy necessary for strictly unilateral invasive bladder cancer? [J]. *J Urol*, 2012, 187(5): 1577–1582.
- [39] Kiss B, Paerli M, Schondorf D, et al. Pelvic lymph node dissection may be limited on the contralateral side in strictly unilateral bladder cancer without compromising oncological radicality [J]. *Bladder Cancer*, 2016, 2(1): 53–59.
- [40] Hruby S, Englberger C, Lusuardi L, et al. Fluorescence guided targeted pelvic lymph node dissection for intermediate and high risk prostate cancer [J]. *J Urol*, 2015, 194(2): 357–363.
- [41] Shariat SF, Ehdaie B, Rink M, et al. Clinical nodal staging scores for bladder cancer: a proposal for preoperative risk assessment [J]. *Eur Urol*, 2012, 61(2): 237–242.
- [42] Smith SC, Baras AS, Dancik G, et al. A 20-gene model for molecular nodal staging of bladder cancer: development and prospective assessment [J]. *The Lancet Oncology*, 2011, 12(2): 137–143.
- [43] Seiler R, Lam LL, Erho N, et al. Prediction of lymph node metastasis in patients with bladder cancer using whole transcriptome gene expression signatures [J]. *J Urol*, 2016, 196(4): 1036–1041.