



# Estadificación del cáncer de células renales; historia, evolución y perspectivas actuales

Santana-Ríos Zael, Fulda-Graue Santiago, Pérez-Becerra Rodrigo, Urdiales-Ortíz Alejandro, Merayo-Chalico Claudio, Hernández-Castellanos Víctor, Saavedra-Briones Dorian, Sánchez-Turati Gustavo, Fernández-Noyola Gerardo, Ahumada-Tamayo Samuel, Martínez Ángel, Camacho-Castro Alberto, Muñoz-Ibarra Erik, García-Salcido Francisco, Cantellano-Orozco Mauricio, Morales-Montor Gustavo, Pacheco-Gahbler Carlos.



## RESUMEN

El sistema tumor, ganglios y metástasis (TNM) es un método de estadificación basado en estudios con altos niveles de evidencia. Las primeras estadificaciones del cáncer de células renales (CCR) realizadas en 1958 se basaron en características anatómicas y patrones de diseminación. El primer TNM se publicó en 1974. Con el estudio de la historia natural del CCR se han generado avances para clasificarlo. Las revisiones de 1997 y 2002 presentaron cambios relevantes en tamaño tumoral e involucro vascular; sin embargo, en la última revisión por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 2010 se muestran nuevos cambios para enfermedad localizada, involucro vascular, nivel del trombo; se modifica la clasificación para la glándula suprarrenal y se simplifica la enfermedad ganglionar.

**Objetivo:** Presentar la evolución histórica y la clasificación actual del CCR, así como los estudios que respaldan esta nueva clasificación.

**Métodos:** Se revisaron las publicaciones referentes a antecedentes históricos y la evolución de la estadificación del CCR, así como los nuevos estudios que han propuesto y respaldado la nueva clasificación TNM publicada por la AJCC en su séptima edición 2010.

## ABSTRACT

*The Tumor, (Regional) Lymph Nodes, and Distant Metastasis (TNM) system is a staging method based on studies with high levels of evidence. The first staging of renal cell cancer was carried out in 1958 and was based on anatomical characteristics and dissemination patterns. The first TNM system was published in 1974. Studies of renal cell cancer natural history have brought about advances enabling its classification. TNM revisions in 1997 and 2002 presented relevant changes in tumor size and vascular involvement. However, in the latest revision by the American Joint Committee on Cancer in 2010 there were new changes in regard to localized disease, vascular involvement, and thrombus level. Classification regarding the adrenal gland was modified and lymph node disease was simplified.*

**Objective:** To present the historical development of the TNM system as well as its current classification in regard to renal cell cancer, along with studies supporting the new classification.

**Methods:** Publications referring to historical background and development of renal cancer cell staging were reviewed, as well as new studies supporting and proposing the use of the new TNM classification published by the American Joint Committee on Cancer in its 2010 seventh edition.

División de Urología. Hospital General Dr. Manuel Gea González. México, D. F.

Correspondencia: Dr. Zael Santana Ríos. Calzada de Tlalpan 4800. Col. Sección XVI. 14080. Teléfono: 4000 3044, 5604 5529, fax: 5688 8027. Correo electrónico: zaelsantanar@yahoo.com

*Discusión:* Este análisis muestra la evolución de las clasificaciones de acuerdo al comportamiento del CCR, así como los cambios que se han generado hasta la época actual.

**Conclusiones:** Es importante conocer los cambios en el nuevo TNM publicado por la AJCC en 2010, así como la evolución y los estudios que avalan dichos cambios con el fin de estadificar y dar seguimiento a los pacientes con CCR.

**Palabras clave:** Cáncer de células renales, estadificación, TNM, supervivencia, México.

*Discussion:* This analysis shows the classification developments in relation to renal cell cancer behavior, as well as the changes that have been made up to the present date.

**Conclusions:** It is important to be familiar with the changes in the new TNM classification published by the American Joint Committee on Cancer in 2010, as well as with their development, and with the studies that support these changes, for the purpose of staging renal cell cancer and providing patient follow-up.

**Keywords:** Renal cell cancer, staging, TNM, survival, Mexico.



## ■ INTRODUCCIÓN

El cáncer de células renales (CCR) representa de 3% a 4% de las neoplasias con 54 390 casos nuevos por año aproximadamente y con más de 13 000 muertes esperadas en el último año; el adenocarcinoma representa 90% de estas neoplasias. De los casos, 50% cursan asintomáticos y el diagnóstico es incidental; el resto de los pacientes pueden presentarse con hematuria macroscópica, dolor lumbar o una masa abdominal palpable.<sup>1</sup> Al momento del diagnóstico, hasta 30% pueden tener enfermedad metastásica, 25% se presentan con una enfermedad localmente avanzada y 45% con enfermedad órgano-confinada.<sup>2</sup> El creciente avance de los métodos de diagnóstico no invasivos, ha traído consigo un incremento en las tasas de detección del cáncer renal en estadio localizado y aunque actualmente se detectan más tumores en estadios tempranos, la mortalidad del CCR sigue siendo elevada (alrededor de 20% a 25%). La determinación precisa de los factores pronósticos es un paso esencial en la evaluación inicial de los pacientes con adenocarcinoma renal, no solamente para iniciar un tratamiento adyuvante, sino también para predecir la evolución de la enfermedad.

Como en la mayoría de los cánceres, la estadificación es uno de los principales factores pronósticos señalados en la bibliografía; la del CCR describe la extensión anatómica de la enfermedad, lo cual es determinante para el pronóstico y el seguimiento de los pacientes.

Es bien conocida la biología potencialmente agresiva del CCR, considerado el tumor urológico más letal, lo que obliga a conocer y proporcionar información más precisa acerca del pronóstico y la supervivencia, así como a mejorar nuestra comprensión del proceso de la enfermedad. Por ello, se ha trabajado en las

últimas dos décadas con el fin de mejorar la clasificación y estadificación del CCR, además de identificar factores pronósticos ya sean clínicos o patológicos para predecir el comportamiento del tumor. La estadificación precisa también ayuda a la toma de decisiones clínicas y definir protocolos de vigilancia.

## ■ HISTORIA DE LA ESTADIFICACIÓN DEL CCR

El sistema tumor, ganglios y metástasis (TNM) es un método de estadificación que se ha basado en grandes estudios multicéntricos con altos niveles de evidencia con el fin de facilitar decisiones terapéuticas. En los últimos años se han llevado a cabo múltiples revisiones de series de CCR con el fin de evaluar la validez de la clasificación TNM. Este sistema es una herramienta importante tanto para investigadores como para clínicos, siendo definido como uno de los predictores exactos de supervivencia más seguros en el CCR.

La clasificación TNM para tumores malignos se estableció en 1943. La primera estadificación del CCR fue realizada por Flocks y Kadesky en 1958 y se basó en características anatómicas y patrones de diseminación, posteriormente Petrovic publicó una clasificación similar en 1959 que subdividió a los tumores intrarrenales. Robson y colaboradores en 1969, realizaron una modificación de esta clasificación basada en hallazgos patológicos y factores pronósticos, con gran aceptación en la práctica clínica (**Tabla 1**).<sup>3,4</sup> En 1978 la *Union for International Cancer Control* (UICC) formuló la primera clasificación por estadios basada en el sistema TNM, la cual inicialmente utilizó características subjetivas como el tamaño y patrón de crecimiento del tumor. En 1987 (la cuarta edición), la UICC junto con el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) realizaron la primer gran

**Tabla 1.** Clasificación de Robson.

Etapa	Características
I	Confinado al parénquima renal
II	Invade grasa perirrenal
IIIA	Afecta vena renal o vena cava inferior
IIIB	Invade ganglios linfáticos regionales
IIIC	Afecta vasos locales y ganglios regionales
IVA	Invade órganos vecinos
IVB	Metástasis a distancia

revisión del TNM. En las últimas dos décadas esta clasificación ha sufrido varias modificaciones (**Tabla 2**).<sup>5,6</sup>

En la quinta edición de la UICC/AJCC (1997), se estableció el punto de corte para clasificar un tumor como T1 o T2, dependiendo del tamaño tumoral fue de 2 cm, 5 cm o 7 cm. En 2002 se estableció la sexta revisión de la TNM.<sup>7,8</sup> La clasificación del involucro vascular y ganglionar se realizaron también en 1997, así como la determinación del nivel de involucro vascular, los trombos infra-diafragmáticos pasaron de T3c a T3b, mientras la infiltración de la pared vascular y los trombos supra-diafragmáticos quedaron como T3c.<sup>8</sup>

En relación con la quinta revisión de 1997, la revisión de 2002 hizo una sub-estadificación del tumor primario T1 en T1a (tumor  $\leq$  4 cm) y T1b (tumor entre 4 cm y 7 cm). Este nuevo punto de corte de los tumores T1a y T1b se estableció por ser el más recomendado en la cirugía parcial con preservación de órgano, ayudando al clínico a plantear la estrategia quirúrgica.

La clasificación clínica del tumor primario en T2 (tumor de diámetro máximo mayor de 7 cm, limitado al riñón), T3 (tumor que se extiende a las venas principales o invade la glándula suprarrenal o los tejidos peri-renales, pero sin atravesar la fascia de Gerota) y T4 (tumor que atraviesa la fascia de Gerota), no sufrió variación. La enfermedad ganglionar se simplificó a N1 en metástasis únicas y N2 para afección ganglionar múltiple.<sup>9-11</sup>

### ■ ESTADIFICACIÓN DEL CCR LOCALIZADO (T1 - T2)

La importancia pronóstica del tamaño tumoral se ha investigado en diversos estudios. Como consecuencia, se han hecho diversas modificaciones a los puntos en el tamaño de tumores en estadio I y II, por ejemplo 4.0 cm, 4.5 cm, 5.5 cm, y 6.5 cm con una asociación significativa entre supervivencia y tamaño.<sup>10</sup>

**Tabla 2.** Comparación entre TNM y Clasificación de Robson.

Características	TNM (2002)	Robson
Tumor <4cm limitado al riñón	T1a	I
Tumor 4 - 7cm limitado al riñón	T1b	I
Tumor >7cm limitado al riñón	T2	I
Extensión a grasa perirrenal o glándula suprarrenal	T3a	II
Involucro de vena renal o cava infra-diafragmática	T3b	IIIA
Involucro de cava supra-diafragmática	T3c	IIIA
Invasión a un ganglio linfático	N1	IIIB
Más de 1 ganglio	N2	IIIB
Combinación de afección venosa y ganglionar	T3b / c, N1 / 2	IIIC
Extensión a la Gerota	T4	IVA
Metástasis a distancia	M1	IVB

En 1987 el TNM definió un punto de corte de 2.5 cm, asumiendo que tumores más pequeños presentaban muy bajo riesgo de metástasis. Posteriormente se observaron las fallas en esta clasificación ya que estos tumores tan pequeños sólo comprenden 1% a 8%.<sup>6</sup> En el suplemento de 1993, la categoría T2 se amplió en cuatro subcategorías (T2a: >2.5 cm - 5 cm; T2b: >5 cm - 7.5 cm; T2c: >7.5 cm a 10 cm; T2d: >10 cm). Finalmente, en 1997 esta sub-clasificación fue sustituida recomendando que el punto de corte para T1 - T2 debe ser de 7 cm.<sup>7</sup> La sexta revisión del TNM (2002) introdujo la subdivisión de los tumores T1 en T1a y T1b, con un punto de corte de 4 cm; en la actualidad, el punto de corte para determinar la idoneidad para la nefrectomía parcial es también los 4 cm.

Hafez y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo de la cirugía conservadora de nefronas para el CCR en 485 pacientes. Los pacientes con tumores  $\leq$ 4.0 cm mostraron significativamente mayor tiempo de supervivencia libre de recurrencia, en comparación con tumores más grandes. Otros datos sugieren la necesidad de una revisión de la categoría T de los tumores órgano-confinados. En 2004, dos estudios independientes reportaron una tasa similar de recidiva local y supervivencia en pacientes sometidos a nefrectomía radical o parcial en enfermedad T1b (4 cm a 7 cm) en comparación con los pacientes pT1a.<sup>12-14</sup> Esto sugiere que la subdivisión de los tumores pT1 ya no sería necesaria si la cirugía preservadora de nefronas puede extenderse a los tumores con un diámetro de 4 cm a 7 cm.

**Tabla 3.** Comparación entre sistemas TNM y su evolución.

Estadio	Clasificación	Hermanek et al, 1987	Sobin et al, 1997	Greene et al, 2002
<b>Tamaño / Extensión del tumor</b>				
Enfermedad localizada	T1	Tumor ≤2.5 cm, limitado al riñón	Tumor ≤7.0 cm, limitado al riñón	NA
	T1a	NA	NA	Tumor ≤4 cm, limitado al riñón
	T1b	NA	NA	Tumor >4 ≤7 cm, limitado a riñón
	T2	Tumor >2.5 cm limitado a riñón	Tumor >7 cm, limitado a riñón	Tumor >7 cm, limitado a riñón
	T3	Se extiende a venas, invade la adrenal o grasa peri-renal pero no pasa la Gerota.	Se extiende a venas, invade la adrenal o grasa peri-renal pero no pasa la Gerota.	Se extiende a venas, invade la adrenal o grasa peri-renal pero no pasa la Gerota.
Enfermedad localmente avanzada	T3a	Extensión peri-renal o glándula suprarrenal	Extensión peri-renal o glándula suprarrenal	Extensión peri-renal o del seno renal. Extensión adrenal
	T3b	Extensión vena renal	Vena renal o cava infra-diafragmática	Vena renal o cava infra-diafragmática
	T3c	Vena cava infra-diafragmática	Vena cava supra-diafragmática	Vena cava supra-diafragmática
	T4	Extensión a cápsula de Gerota	Extensión a cápsula de Gerota	Extensión a cápsula de Gerota
	T4a	Vena cava supra-diafragmática	NA	NA
Ganglios regionales	T4b	NA	NA	NA
	N1	Metástasis en un ganglio ≤2 cm	Metástasis en un ganglio regional	Metástasis en un ganglio regional
	N2	Metástasis en un ganglio >2 cm pero no >5 cm	Metástasis en más de un ganglio linfático	Metástasis en más de un ganglio linfático
Metástasis	N3	Metástasis en un ganglio >5 cm	NA	NA
	M0	No metástasis	No metástasis	No metástasis
	M1	Metástasis a distancia	Metástasis a distancia	Metástasis a distancia

NA = No aplicable. El texto sombreado representa cambios entre los diferentes sistemas de clasificación.

Recientemente Frank y colaboradores, con 544 pacientes observaron que el aumento en el tamaño tumoral en 1 cm incrementó el riesgo de muerte en 8%, de manera que los tumores mayores a 10 cm mostraron una disminución en la supervivencia específica con  $p < 0.001$ ; por lo que los autores propusieron la subclasificación del T2 en T2a para tumores entre 7 cm y 10 cm y T2b para tumores mayores de 10 cm, datos que

ya han sido publicados en la séptima edición del TNM publicado por la AJCC en 2010.<sup>15,16</sup>

### ■ CCR LOCALMENTE AVANZADO (T3 - T4)

Para el grupo heterogéneo de CCR localmente avanzado (T3 - T4), con la participación de diferentes estructuras

**Tabla 4.** Comparativo entre las clasificaciones TNM según AJCC 2002 y 2010.

AJCC 2002*	AJCC 2010**
T1a <4cm T1b 4 cm a 7 cm	T1a <4 cm T1b 4 cm a 7 cm
T2 >7 cm	T2a 7cm a 10 cm T2 b >10 cm
T3a grasa peri-renal glándula suprarrenal	T3a Trombo vena renal Grasa peri-renal
T3b Trombo infra-diafragmático	T3b Trombo en cava infra-diafragmática
T3c Trombo supra-diafragmático	T3c Trombo supra-diafragmá- tico
T4 Fascia Gerota	T4 Fascia Gerota Glándula suprarrenal
N1 1 ganglio regional	N1 ganglios + (no importa el número)
N2 más de un ganglio regional	No hay N2

\*American Joint Comitee on Cancer (AJCC) 6ª edición, 2002. \*\*American Joint Comitee on Cancer (AJCC) 7ª edición 2010. Las categorías marcadas en rojo son los cambios establecidos.

anatómicas que rodean el riñón, la situación es muy diferente. Las clasificaciones publicadas en 1997 y 2002 no presentan grandes diferencias (**Tabla 3**); sin embargo, la categorización del CCR localmente avanzado y avanzado sigue siendo objeto de controversia.

*Invasión de grasa peri-renal:* El impacto pronóstico de la actividad frente a la infiltración de la grasa peri-renal ha generado controversia. Se ha descrito que los pacientes con lesiones clínicamente clasificados cT1 preoperatoriamente y finalmente clasificados como pT3a debido a la invasión peri-renal focales, tuvieron el mismo índice de supervivencia libre de recurrencia en pacientes con lesiones pT1 confirmada patológicamente. Por el contrario, Jung y colaboradores<sup>17</sup> no encontraron diferencias entre la infiltración focal o extensa de la grasa peri-renal, por lo que se puede decir que el involucro de la grasa peri-renal no confiere un riesgo en sí.

*Infiltración de la glándula suprarrenal:* En 1978 la categoría T3 se dividió en cinco categorías, cabe destacar que la infiltración de la glándula suprarrenal no se consideró. Esta omisión se corrigió en 1987.<sup>6</sup> En consecuencia, la invasión de la glándula suprarrenal o la invasión a los tejidos peri-renales (no más allá de la fascia de Gerota) se clasificó como T3a.

Thompson en 2005 se planteó la pregunta si la invasión directa de la glándula suprarrenal debe seguir

siendo clasificada como un T3a. Estudió 697 pacientes y observó que en los pacientes con invasión adrenal aumentó el riesgo de muerte 2.9 veces, concluyendo que los tumores con invasión directa de la glándula suprarrenal se comportan más agresivamente que los tumores con involucro de la grasa perirrenal o del seno renal; notando un comportamiento similar a los tumores que se extienden hasta la Gerota ( $p = 0.0001$ ), por lo que se propuso que la invasión a la glándula suprarrenal debe ser clasificada como T4.<sup>14,15</sup> Ficarra en su estudio con 1969 pacientes, propuso dos grupos en pacientes con involucro de la glándula suprarrenal, uno con invasión directa y el otro con invasión vascular asociada y menciona que solamente estos últimos deben ser clasificados como T4;<sup>14</sup> sin embargo, en la última edición del TNM 2010 la infiltración de la glándula suprarrenal ipsilateral se considera como T4.<sup>18-20</sup>

*Trombosis de la vena renal y la vena cava:* La importancia pronóstica del nivel de afectación venosa (T3b) en el CCR también es controvertido. Basado en un estudio retrospectivo de Kim con 880 pacientes, los casos con trombosis de la vena cava sub-diafragmática se agruparon con los pacientes con trombosis de la vena renal ya que la supervivencia fue similar en pacientes con vena renal y la participación de la vena cava inferior por debajo del diafragma (T3b). Los pacientes con afectación de vena cava inferior por encima del diafragma (T3c) mostró una tasa de supervivencia significativamente menor. Por el contrario, otros estudios han demostrado que la supervivencia de los pacientes con trombosis de la cava sub-diafragmática es peor al compararla con los casos de trombosis de la vena renal. Leibovich y colaboradores propuso mejorar la clasificación T3 en relación al trombo tumoral del TNM 2002 en un estudio con 675 casos con CCR observó que los pacientes con trombos tumorales en niveles I, II y III (Clasificación de la Clínica Mayo) tenían más riesgo de morir por cáncer comparado con aquellos que involucraban solo el nivel 0 (vena renal) con  $p < 0.0001$ .<sup>21-26</sup> Con estos resultados la nueva clasificación coloca al involucro de la vena renal como T3a y los trombos infra y supra-diafragmáticos quedaron sin cambios en el nuevo TNM.<sup>24</sup>

## ■ ENFERMEDAD METASTÁSICA

Aproximadamente 10% de las metástasis por CCR son en ganglios regionales. En general, los pacientes con afectación exclusiva de los ganglios linfáticos muestran un pronóstico significativamente peor en comparación con los pacientes sin enfermedad metastásica.<sup>25-29</sup> El TNM de 2002 distingue los pacientes con un ganglio linfático afectado (N1) y aquellos con múltiples ganglios afectados (N2) de acuerdo a su comportamiento a largo plazo. Sin embargo, otros estudios no han podido

demostrar una diferencia significativa en la supervivencia entre N1 y N2.

En un estudio prospectivo aleatorizado fase 3 donde se compara la nefrectomía radical con y sin linfadenectomía, concluyendo que hay ventaja en la supervivencia de pacientes con linfadenectomía. Cabe destacar que la tasa de micrometástasis en la linfadenectomía fue sólo 4%. En consecuencia, no se encontró ningún beneficio en supervivencia con la linfadenectomía en pacientes con ganglios positivos. Por otra parte, el realizar una linfadenectomía rutinaria después de la estadificación preoperatoria correcta daría lugar a un sobre-tratamiento innecesario de 96% de los pacientes.<sup>30-36</sup>

## ■ DISCUSIÓN

En las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2010,<sup>25</sup> se observa el sistema Tumor Ganglios Metástasis (TNM) publicado en las guías de la estadificación del CCR según la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) en su sexta edición (2002);<sup>23</sup> sin embargo, en su séptima edición publicada en 2010,<sup>24</sup> en el capítulo IX muestra los cambios en la clasificación TNM de manera que el T2 se subdivide en T2a para tumores entre 7 cm y 10 cm de tamaño y T2b para los tumores mayores a 10 cm confinados al riñón. La infiltración de la glándula suprarrenal ipsilateral se reclasifica como T4 si es de manera contigua y como M1 si no es contigua. El involucro de la vena renal se reclasifica como T3a y el involucro de los ganglios se simplifica a N0 y N1 cuando son positivos independientemente del número (**Tabla 4**).

## ■ CONCLUSIONES

La predicción de resultados para el CCR sigue siendo controvertida, y aunque muchos parámetros han sido probados para un significado pronóstico, pocos han logrado la aceptación general en la práctica clínica. La estadificación precisa del tumor en CCR es esencial para determinar un pronóstico. Debido a nuevos estudios multicéntricos, sabemos que el sistema TNM del CCR debe ser un método de clasificación que cambia continuamente.

Es importante conocer los cambios en el nuevo TNM publicado por la AJCC en 2010, así como la evolución y los estudios que avalan dichos cambios con el fin de estadificar y dar seguimiento a los pacientes con CCR.

## BIBLIOGRAFÍA

- Flocks, Kadesky. Malignant neoplasms of the kidney; an analysis of 353 patients followed five years or more. *J J Urol* 1958;79:196-201.
- Petkovic SD. An anatomical classification of renal tumors in the adult as a basis for prognosis. *J Urol* 1959;81:618-23.
- Robson C. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *1963;89:37-42.*
- Robson Churchill. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297-301.
- Harmen E. TNM classification of malignant tumours (Union Internationale Contre le Cancer, Geneva, Switzerland, 1978).
- P Hermanek, LH Sobin. TNM classification of malignant tumours. 4<sup>th</sup> ed. Springer, Berlin, Germany; 1987.
- P Hermanek, DE Henson, RV Hutter, LH Sobin. TNM supplement. A commentary on uniform use. Springer, Berlin, Germany; 1993.
- LH Sobin, CL Wittekind. TNM classification of malignant tumours 5<sup>th</sup> ed. Wiley-Liss, New York, NY, 1997.
- Gettman MT, Blute B, et al. Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer* 2001;91:354-61.
- Zisman A, Pantuck A, et al. Reevaluation of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma: T1 and T2 cutoff point at 4.5 rather than 7 cm better correlates with clinical outcome. *J Urol* 2001;166:54-8.
- Ficarra V, Schips, et al. Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;104:968-74.
- Patard J, Shvarts O, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004;171:2181-5.
- Leibovich C, Blute M, et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004;171:1066-70.
- Ficarra V, Prayer-Galetti, et al. Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. *2003;43:663-9.*
- Thompson H, Bradley L, et al. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol* 2005;173:918-21.
- Frank I, Blute ML, Leibovich BC, et al. pT2 classification for renal cell carcinoma. Can its accuracy be improved? *J Urol* 2005;173:380-4.
- Jung SJ. Reappraisal of T3N0/NxM0 renal cell carcinoma: significance of extent of fat invasion, renal vein invasion, and adrenal invasion. *Hum Pathol* 2008;39:1689-94.
- Yoo C, Song C. Prognostic significance of perinephric fat infiltration and tumor size in renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180:486-91.
- Nese N, Gladell P, Paner, et al. Renal cell carcinoma: Assessment of key pathologic prognostic parameters and patient characteristics in 47909 cases using the national cancer data base. *Ann Diagn Pathol* 2009;13:1-8.
- Lahm JS, Oleg S, et al. Renal cell carcinoma 2005: New frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *2005;173:1853-62.*
- Thompson RH, Leibovich B, Cheville JC, et al. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol* 2005;174:1218-21.
- Moinzadeh A, Libertino J. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same?. *J Urol* 2004;171:598-601.
- American Joint Comitee on Cancer (AJCC), 6<sup>th</sup> Ed 2002. Cap. 43 Kidney.
- American Joint Comitee on Cancer (AJCC), 7<sup>th</sup> Ed 2010. Cap 43 Kidney: 479-486.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology 2010.
- Nguyen C, Campbell SC, et al. Staging of renal cell carcinoma: Past, present and future. *Clin Genitourin Cancer* 2006;5:190-7.
- Leibovich B, Cheville J, et al. Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma – Can the 2002 primary tumor classification be improved? *J Urol* 2005;173:716-9.
- Lam JS, Patard JJ, et al. Prognostic significance of T3a renal cell carcinoma with adrenal gland involvement: An international multicenter experience. *Eur Urol* 2007;52:155-62.
- Phillips CK, Taneja SS, et al. The role of lymphadenectomy in the surgical management of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2004;22:214-23.
- Ficarra V, Galfano A, Mancini M, et al. TNM staging system for renal-cell carcinoma: current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2007;8:554-8.
- Hafez AF Fergany. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol* 1999;162:1930-1933.
- Roberts WW, SB Bhayani. Pathological stage does not alter the prognosis for renal lesions determined to be stage T1 by computerized tomography. *J Urol* 2005;173:713-5.
- Kim HL, A Zisman. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol* 2004;171:588-91.
- Karakiewicz PI, Trinh PN, et al. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease: prognostic indicators of disease-specific survival. *Eur Urol* 2007;51:1616-24.

35. Bedke JM, Pritsch S, Buse, et al. Prognostic stratification of localized renal cell carcinoma by tumor size. *J Urol* 2008;180:62-7.
36. JHM Blo, H. van Poppel, JM Maréchal, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009;55:28-34.