

Carcinoma Renale Parenchimale. Il TNM è ancora attuale ?

Andrea Fandella U.O. di Urologia Treviso.

Riassunto.

Il TNM dovrebbe essere uno strumento che consenta al clinico diprendere decisioni terapeutiche e di ottenere anche uno schema prognostico. Attualmente il TNM 2002 per il tumore renale non possiede queste caratteristiche.

Esso non distingue quando effettuare una terapia conservativa negli stadi iniziali, infatti l'esperienza clinica e i dati della letteratura hanno evidenziato come sia più la posizione del tumore, più o meno favorevole, che la sua dimensione a permettere una resezione parziale del rene, con superamento delle dimensioni del tumore quale indice di operabilità, rendendo obsoleta la definizione pT1a – pT1b.

Il TNM esprime una categoria, la T2 che isto - patologicamente è molto limitata, forse meno del 2% dei tumori rientrerebbe nelle caratteristiche dei T2 reali.

La categoria T3 comprende anche l'invasione surrenalica che ha una prognosi diversa, peggiorativa che la rende a comportamento biologico simile alla T4.

Inoltre anche sulla categoria linfonodale N la classificazione TNM è grossolana, imprecisa e poco utilizzabile.

Per queste motivazioni il TNM per il carcinoma renale parenchimale è inaffidabile e chiediamo una revisione puntuale della classificazione.

Introduzione.

Tutti i sistemi di "staging" sono basati sull'estensione anatomica della neoplasia il più noto ed utilizzato è curato dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) ed è il TNM staging system che dovrebbe fornire uno strumento preciso di lavoro per una decisione terapeutica e per valutare la prognosi dei pazienti (fig. 1). Il TNM dovrebbe essere uno strumento di lavoro che permetta al clinico di prendere decisioni terapeutiche e di ottenere anche uno schema prognostico. Attualmente il TNM 2002 per il carcinoma renale parenchimale (CRP) non possiede queste caratteristiche.

Oggi la maggior parte delle diagnosi di masse renali avviene per scoperta incidentale a seguito di indagini avvenute per motivazioni cliniche diverse.

I classici sintomi come ematuria, dolore al fianco, massa palpabile sono di presentazione sempre più rari; i sintomi sistemici come le sindromi paraneoplastici (e.g., ipertensione, cachessia, perdita peso, piressia, neuromiopia, amiloidosi, elevata VES, anemia, malfunzionamento epatico, ipercalcemia, policitemia, etc.) sono sempre meno frequenti. I sintomi da metastasi infine sono una realtà di nicchia. E' ormai dimostrato che le

modalità di esordio rispecchino la evoluzione del tumore. Tutte queste importanti variabili non vengono espresse dal TNM. (1,2)

Oggi, infatti più del 50% dei CRP sono forme incidentali. Queste tendono a essere più piccole e di basso stadio rispetto a quelle forme ad esordio sintomatico. I diametri espressi dalle forme incidentali sono di 4.8-5.7 cm contro i 8.1-8.7 cm dei tumori sintomatici, e di stadio patologico inferiore, i T1/T2 sono il 74-75% verso il 43-48% dei sintomatici. (1-3).

La maggior parte delle diagnosi viene fatta per malattia confinata la rene, (Fig. 2), (4).

Discussione.

Il TNM 2002 (5), è stato ben accolto: la nuova elaborazione indubbiamente rappresentava un miglioramento rispetto al TNM 1997 e subito sono state effettuate analisi che supportavano il suo "peso" prognostico con pubblicazione di conferme in ampie casistiche anche multicentriche (6-8).

La classificazione però non ha retto il confronto con i veloci progressi della scienza medica nel campo della diagnostica e della terapia del CRP.

Le prime incongruenze si evidenziano già all'analisi della categoria tumore primario (T) del TMN 2002 (5), per **TX** il tumore primario non può essere individuato, per **T0** non c'è evidenza tumore primario, questi principi basilari di classificazione, comuni ed applicati a tutte le forme tumorali, hanno poca attinenza al CRP.

Più puntuale la categoria **T1**, tumore fino a 7 centimetri (cm) di diametro, limitato al rene. Questa viene suddivisa nelle sottocategorie T1a, sotto i 4 cm di diametro, e T1b tra i 4 ed i 7 cm.

Questa suddivisione è stata effettuata per individuare i tumori suscettibile di terapia conservativa del CRP di elezione (con rene adelfo sano), consigliabile solo nei T1a. Infatti alcuni lavori fino al 2002 avevano evidenziato come la prognosi dei pazienti cambiava drasticamente con il superamento del diametro di 4 cm, giustificando la suddivisione in T1a e T1b (9-11).

Questa indicazione non è stata confermata nel tempo.

Infatti casistiche più numerose ed analisi più approfondite hanno dimostrato come il parametro "diametro", a cui la prognosi cambierebbe, sia una variabile difficile da quantificare con esattezza e con limiti che portano ad una misura più elevata come 5 cm (9) e 5,5 cm (12).

Ma questi concetti sono in continua evoluzione. Numerosi autori hanno evidenziato come i risultati della terapia conservativa per diametri tra i 4 e i 7 cm sono paragonabili a quelli della nefrectomia radicale, pur con consigli di cautela nella scelta di quali pazienti sottoporre a chirurgia conservativa; gli autori sono concordi come sia più la estrinsecazione favorevole del tumore rispetto al parenchima ad agevolare l'aspetto conservativo che le mere dimensioni, rendendo inutile la suddivisione tra T1a e T1b (14-16).

E' vero che Bedke e coll. concludono che all'analisi univariata e multivariata dei loro pazienti sottoposti a nefrectomia per CRP localizzato, il diametro di 7 cm è il più adatto a differenziare tra tumori T1 e T2, confermando il TNM, ma nel T1, cioè sotto i 7 cm, le analisi non consentono una ulteriore chiara distinzione per cui sia possibile distinguere in questo gruppo 2 varietà prognostiche basata sul diametro tumorale (17).

Per quanto riguarda il T2, gli studi anatomici di Bonsib hanno evidenziato come per tumori di 4-5 cm, l'invasione del seno renale sia comune e per quelli sopra i 7 cm sia la regola (>97%). I tumori con invasione del grasso del seno devono essere classificati T3. Quando i casi vengano correttamente esaminati per il coinvolgimento del grasso del seno renale, la categoria pT2 viene così a rappresentare pochi tumori (<1%), Con questi dati il pT2 dovrebbe essere ridefinito, o riconsiderando il diametro di 7 cm per il T2, riducendo il diametro per il T1 e annullando la sub divisione del T1 (18).

Gilbert e coll. hanno preso in considerazione questo fatto evidenziando che paradossalmente con il TNM attuale i tumori confinati pT1 e pT2 abbiano nella loro serie una sopravvivenza simile a quelli T3a (invasione del grasso periviscerale). Nella loro casistica dell'INDIANA University dal 1998 al 2004 di 232 pazienti (131 T1N0M0, 19 T2N0M0 e 82 T3aN0M0) sottoposti a nefrectomia parziale o radicale. Gli autori portano i risultati di un follow-up mediano di 37 mesi, con un diametro medio delle neoplasie di 3,8 e 5 cm (T1+T2 e T3 rispettivamente). Nella loro casistica la sopravvivenza libera da malattia stimata a 5 anni è risultata del 95,2% e 90,6% per T1+2 e T3a (P = 0.922). Le loro conclusioni sono state che i pazienti con T3a mostrano una sopravvivenza che non si discosta da quella osservata per i pazienti con tumori organo confinati. Questi dati si aggiungono ad altri che impongono una modifica del TNM per migliorare la validità della classificazione TNM negli stadi confinati. (19).

Non c'è dubbio che l'invasione del seno renale sia la più comune rotta di invasione per l'estensione del tumore e che per questa rotta vengano coinvolte le vene del seno renale. Una revisione del pT3 TNM 2002 che includesse il coinvolgimento microscopico del seno renale porterebbe all'up staging delle forme categorizzate come pT1/pT2 fino alla categoria pT3, così migliorando la sopravvivenza dei tumori realmente T1 e T2 e peggiorando le curve di sopravvivenza dello stadio 3.

Thompson e coll. della Mayo Clinic chiedono una differenziazione dello stato T3 a seconda che il grasso infiltrato sia quello del seno renale (forme più aggressive) o il grasso perinefrico (forme più favorevoli) (20), insomma le informazioni prognostiche sono molto differenti secondo questi autori se viene caratterizzato meglio lo stadio pT3.

Nella forma T3a è compresa poi l'infiltrazione diretta della ghiandola surrenalica, a questo proposito numerosi studi hanno suggerito come

l'invasione surrenalica rappresenti un gruppo prognostico a prognosi grave. E' stato suggerito che questo gruppo sia classificato quale T4 (21-22).

Terrone e coll. analizzando una casistica italiana multicentrica di 513 casi pT3, operati tra il 1983 ed il 2005, con il metodo di Kaplan-Meier per quanto riguarda la sopravvivenza causa specifica ed effettuando le analisi multivariate con il modello di rischio proporzionale di Cox hanno dimostrato come in questo scenario il TNM 2002 non si sia rivelato per gli autori un modello prognostico significativo. In questa casistica i pazienti con tumore coinvolgente solo il grasso perirenale o del seno renale erano al più basso livello di rischio per morte causa specifica. I pazienti a rischio intermedio sono quelli con invasione del sistema venoso. La simultanea invasione del grasso perinefrico, o del seno renale ed invasione venosa, così come l'invasione del surrene caratterizzava i casi ad alto rischio. I tumori a basso rischio possono poi, secondo gli autori, essere ulteriormente suddivisi in 2 gruppi con prognosi diversa basata su un "cutoff" di 7 cm. di diametro. Gli autori concludono che il TNM per lo stadio T3 abbia un valore molto limitato (23).

Anche altri autori per quanto riguarda la stratificazione dei CRP con invasione venosa in pT3b e pT3c (sotto e sopra il diaframma, senza o con invasione della parete della cava) mettono in dubbio se l'invasione dello spazio cavale abbia un valore prognostico indipendente rispetto alla sola invasione della vena renale (24).

Anche lo stadio linfonodale del TNM 2002 è stato messo sotto accusa per essere poco accurato, pN0, pN1 e pN2 dipende dal numero dei linfonodi (LN) interessati (nessuno, 1 o più di 1), Terrone e Coll. hanno valutato il valore prognostico di questa classificazione e hanno tentato di migliorare il valore prognostico del valore N introducendo un altro parametro, la densità linfonodale (percentuale tra LN positivi e numero di LN asportati) Nel loro studio su 618 linfoadenectomie per CRP la percentuale di LN positivi è stata del 14.2%. La sopravvivenza causa specifica dei pazienti N+ a 5 anni è stata del 18%, senza riscontro di differenze significative tra pN1 e pN2. Il numero medio di LN rimossi è stato 13 (tra 1-35). Il numero medio di LN interessati 3 (range, 1-18). La densità LN era tra il 3.7% ed il 100% (mediana, 22.9%). In questa casistica il numero di LN rimossi non ha avuto impatto sulla sopravvivenza negli N+. Il solo fattore prognostico sfavorevole è stato il numero di LN interessati quando maggiore di 4 ($p = 0.02$) e la densità LN maggiore del 60% ($p = 0.01$). Nella conclusione gli autori affermano come nel TNM corrente la stratificazione dei LN positivi non è correlata con la prognosi, ed affermano come sia meglio basarsi su un parametro numerico, con "cutoff" 4 Ln interessati supportato dalla densità LN. (25).

Il TNM 2002 inoltre non tiene presente altre variabili che sono molto importanti come fattore prognostico, da anni è assodato come il grado istologico sia una variabile indipendente di sopravvivenza (26-29), nel tumore renale il più utilizzato è il grado di Fuhrman (figura 3) (26, 27).

La rilevanza prognostica del grado nucleare giustifica l'inserimento di questa variabile in algoritmi e nomogrammi predittivi della sopravvivenza cancro specifica . I modelli già in uso sono quelli dell'università della California-Los Angeles, della Mayo Clinic e del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (27).

Pur con il problema legato alla variabile operatore dipendente, il grading nucleare di Fuhrman rimane un fattore prognostico indipendente che non viene preso in considerazione dal TNM (28).

A fini prognostici, proprio per la rigidità e l'inadeguatezza del TNM , sono stati proposti diversi modelli che integrano lo stadio anatomico – istopatologia e parametri clinici, E' stato proposto e validato (30, 31) per esempio l' UCLA integrated staging system (UISS) questo associa il TNM al grado di Fuhrman e l' ECOG performance status per distinguere 5 categorie prognostiche correlate alla sopravvivenza post nefrectomia (Figura 4) (30).

Per quanto riguarda la categoria M, distinguere unicamente tra M0 ed M1 è riduttivo. I dati clinici hanno mostrato chiaramente come la localizzazione ed il numero di metastasi abbiano un valore prognostico indipendente distinto dagli altri parametri clinici e patologici. In particolare le metastasi epatiche ed ossee sono associate ad una prognosi peggiore di quelle polmonari. Questi dati dovrebbero trovare uno spazio adeguato nella classificazione TNM. Inoltre da tempo si sa come la prognosi sia diversa se la metastasi sia sincrona o metacrona, e naturalmente il numero dei siti metastatici è di enorme rilevanza prognostica (32-33), tutti dati omessi nel TNM

Conclusioni.

I sistemi di stadiazione caratterizzano le diverse neoplasie in accordo alle caratteristiche anatomiche classificando i pazienti in gruppi a differente rischio clinico di progressione di malattia e morte.

Queste informazione se esatte sono di grande valore per pianificare le strategie di trattamento, comparare i risultati degli studi clinici e standardizzare la terminologia clinica.

La classificazione TNM (Tumour, Nodes, and Metastasis) è un metodo di stratificazione dei pazienti con cancro ottenuta da dati analizzati su ampie casistiche di studi multicentrici che coinvolgono un largo numero di pazienti con un buon livello di evidenza .

Comunque nonostante le continue numerose revisioni della metodologia per incorporare le evidenze dai nuovi studi clinici la classificazione dei pazienti con CRP utilizzando il TNM rimane controversa e ulteriori revisioni sono necessarie.

Gli studi sull'importanza dei fattori prognostici nel CRP hanno mostrato come l'età alla diagnosi, il tipo di presentazione della malattia, il "performance status" , la grandezza del tumore, il grado nucleare, la necrosi tumorale microscopica sono variabili addizionali, non tenute in adeguata

considerazione dal TNM, capaci di predire la sopravvivenza causa specifica indipendentemente dallo stadio patologico. (28, 29, 34-37)

Oggi il TNM del 2002 non si adatta ai nuovi sviluppi terapeutici. Dalla ultima revisione del 2002 i dati di numerosi studi hanno proposto forti motivi di discussione che dovranno essere considerati per la prossima revisione del sistema. Un fatto positivo è che finalmente sono disponibili lavori con un numero di pazienti adeguato da ampi lavori multicentrici con un elevato livello di evidenza che potranno produrre un sistema più solido (24, 38-40). Il grading di Fuhrman e una migliore classificazione dei sottotipi di RCC dovranno essere utilizzati, le revisioni del sistema di stadiazione TNM, sono comunque insiti nella filosofia alla base dello stesso TNM fin dalla sua prima origine (41), e date le modificazioni dei trattamenti susseguitesesi nel tempo e l'interdipendenza tra i vari sistemi prognostici oggi sempre più chiari attendiamo fiduciosi la nuova versione.

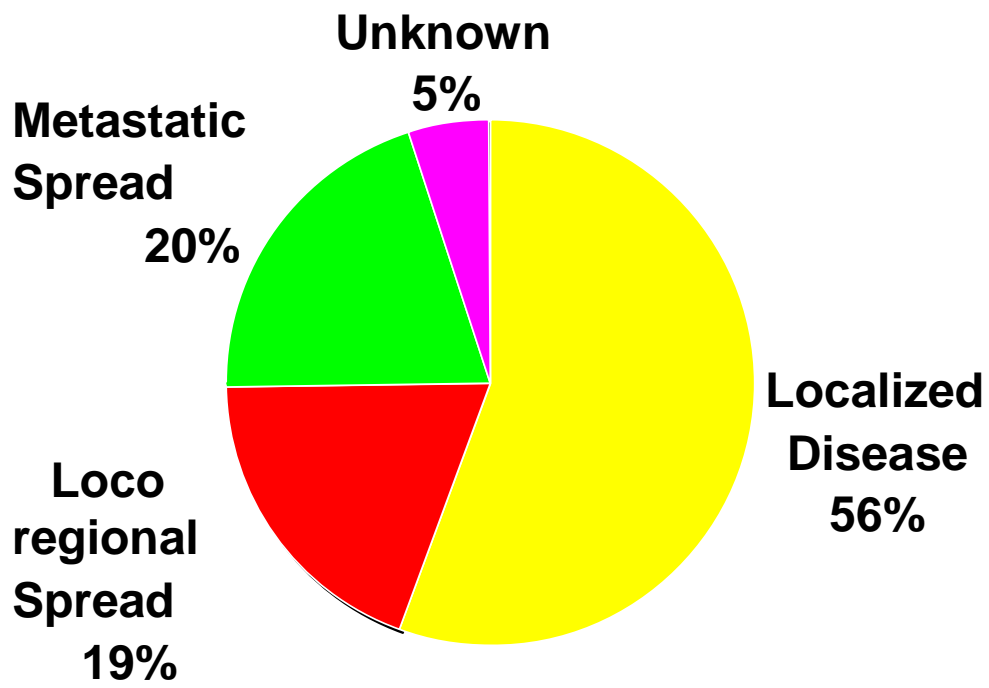


Figura 2 percentuali di stadio alla diagnosi di CRP Dati SEER 2008

AJCC TNM Staging System for RCC

Primary Tumor (T)	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor <7 cm in diameter and limited to kidney
T1a	Tumor ≤4 cm in greatest dimension and limited to kidney
T1b	Tumor ≤4 cm but <7 cm and limited to kidney
T2	Tumor >7 cm in greatest dimension and limited to kidney
T3	Tumor extends into major veins or invades adrenal gland or perinephric tissues, but not beyond Gerota's fascia
T3a	Tumor directly invades adrenal gland or perinephric tissues, but not beyond Gerota's fascia
T3b	Tumor grossly extends into renal vein, its segmental branches, or vena cava below the diaphragm
T3c	Tumor grossly extends into vena cava above diaphragm or invades wall of vena cava
T4	Tumor invades beyond Gerota's fascia

Regional Lymph Nodes (N)*	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single regional lymph node
N2	Metastasis in ≥1 regional lymph node

Distant Metastasis (M)	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

*N classification not affected by laterality

Figura 1 AJCC. *AJCC Cancer Staging Manual* (6th ed.). New York: Springer-Verlag; **2002**.




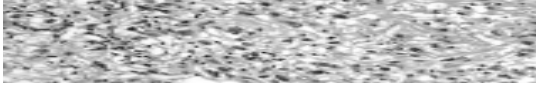
Fuhrman Grade	Definition	Microscopic Features
1	Tumor cells with small (~10 μm), round, uniform nuclei without nucleoli	
2	Tumor cells with larger nuclei (~15 μm); irregularities in nuclei & nucleoli when examined under high power (400x)	
3	Tumor cells with even, larger nuclei (~20 μm); obvious irregular outline & prominent larger nucleoli at low power (100x)	
4	Tumor cells with bizarre, multilobed nuclei & heavy clumps of chromatin	

Figura 3 Grado nucleare di Fuhrman

UISS Stage	TNM Stage	Fuhrman Grade	ECOG PS	5-Year Survival
I	I	1, 2	0	94 ± 2.5%
II	I	1, 2	≥ 1	67 ± 6.4%
	I	3, 4	Any	
	II	Any	Any	
	III	Any	0	
	III	1	≥ 1	
III	III	2-4	≥ 1	39 ± 2.8%
	IV	1, 2	0	
IV	IV	3, 4	0	23 ± 3.1%
	IV	1-3	≥ 1	
V	IV	4	≥ 1	0 ± 4.0%

Figura 4 Sopravvivenza secondo i parametri dell' UCLA integrated staging system (UISS) (29)

Bibliografia

1. Lee CT , Katz J, Fearn PA, Russo P.. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol.* 2002 Jul-Aug;7(4):135-40.
2. Patard JJ , Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2003 Aug;44(2):226-32.
3. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, Hardarson S, Magnusson J, Einarsson GV. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. *Urology.* 2005 Dec;66(6):1186-91.
4. National Cancer Institute. SEER cancer statistics fact sheet: cancer of the kidney and renal pelvis. Accessed 2008.
5. AJCC. *AJCC Cancer Staging Manual* (6th ed.). New York: Springer-Verlag; 2002
6. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* 2005;173(6):1889-1892.
7. Salama ME, Guru K, Stricker H, Peterson E, Peabody J, Menon M, Amin MB, De Peralta-Venturina M. pT1 substaging in renal cell carcinoma: validation of the 2002 TNM staging modification of malignant renal epithelial tumors. *J Urol* 2005;173(5):1492-1495.
8. Ficarra V, Schips L, Guille F, Li G, De La Taille A, Prayer Galetti T, Cindolo N, Novara G, Zigeuner RE, Bratti E, Tostain J, Altieri V, Abbou CC, Artibani W, Patard JJ. Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;104(5):968-974.
9. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol.* 1999 Dec 162(6):1930-3
10. Zisman A, Pantuck AJ, Chao D, Dorey F, Said JW, Gitlitz BJ, de Kernion JB, Figlin RA, Beldegrun AS. 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 Jul;166(1):54-8.
11. Igarashi T, Tobe T, Nakatsu HO, Suzuki N, Murakami S, Hamano M, Maruoka M, Nagayama T, Matsuzaki O, Ito H. The impact of a 4 cm. cutoff

point for stratification of T1N0M0 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *J Urol*. 2001 Apr;165(4):1103-6

12. Elmore JM, Kadesky KT, Koeneman KS, Sagalowsky AI Reassessment of the 1997 TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer*. 2003 Dec 1;98(11):2329-34.

13. Ficarra V, Prayer-Galetti T, Novara G, Bratti E, Zanolla L, Dal Bianco M, Artibani W, Pagano F. Tumor-size breakpoint for prognostic stratification of localized renal cell carcinoma.

Urology. 2004 Feb;63(2):235-9; discussion 239-40. Review.

14. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H, J. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *Urol* 2004 Mar;171(3):1066-70

15. Becker F, Siemer S, Hack M, Humke U, Ziegler M, Stöckle Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm. *Eur Urol*. 2006 Jun;49(6):1058-63

16. Pahernik S, Roos F, Röhrig B, Wiesner C, Thüroff JW. Elective nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol*. 2008 Jan;179(1):71-4

17. Bedke J, Pritsch M, Buse S, Jakobi H, Elsaesser KH, Pahernik S, Haferkamp A, Hohenfellner M. Prognostic Stratification of Localized Renal Cell Carcinoma by Tumor Size, *J Urol* 2008 180, Issue 1, 62-67.

18. . Bonsib SM. The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2004;28(12):1594-1600.

19. Gilbert SM, Murphy AM, Katz AE, Goluboff ET, Sawczuk IS, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM. Reevaluation of TNM staging of renal cortical tumors: recurrence and survival for T1N0M0 and T3aN0M0 tumors are equivalent.

Urology. 2006 Aug;68(2):287-91.

20) Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Webster WS, Lohse CM, Kwon ED, Frank I, Zincke H, Blute ML. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1218-1221.

21. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ, Zisman A, Janzen NK, Mukoyama H, Figlin RA, Beldegrun AS. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol* 2003;169(3):899-903; discussion 903-904.

22. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Zincke H, Blute ML. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol* 2005;173(3):918-921.
23. Terrone C, Gontero P, Volpe A, Porpiglia F, Bollito E, Zattoni F, Frea B, Tizzani A, Fontana D, Scarpa RM, Rossetti SR. Proposal of an improved prognostic classification for pT3 renal cell carcinoma. *J Urol*. 2008 Jul;180(1):72-8.
24. . Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, Webster WS, Zincke H, Kwon ED, Frank I, Blute ML, Leibovich BC. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer* 2005;104(1):53-60.
25. . Terrone C, Cracco F, Porpiglia F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M, Berutti A, Ragni F, Cossu M, Scarpa RM, Rosetti SR. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49(2):324-331
26. Fuhrman SA Lasky LC, Limas C.. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *J Surg Pathol*. 1982;6:655
27. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V.. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol*. 2007 Feb;177(2):430-6
28. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Brunelli M, Novara G, Zanolla L, Pea M, Artibani W. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005 Jan 1;103(1):68-75.
29. Patard JJ Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guillé F, Chopin DK, Mulders PF, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Beldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2763-71
30. Zisman A, Pantuck AJ, Figlin RA, Beldegrun AS. Validation of the ucla integrated staging system for patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 1;19(17):3792-3.
31. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, Ficarra V, Han KR, Cindolo L, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Dinney CP, Wood CG, Swanson DA, Abbou CC, Lobel B, Mulders PF, Chopin DK, Figlin RA, Beldegrun AS. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3316-22.

32. Kwak C, Park YH, Jeong CW, Jeong H, Lee SE, Ku JH. Characteristics of metastasis as a prognostic factor for immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Tumori*. 2007 Jan-Feb;93(1):68-74
33. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Frank I, Kwon ED, Merchan JR, Blute ML. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol* 2005; 174: 1759–63.
34. Verhoest G, Veillard D, Guille F, De La Taille A, Salomon L, Abbou CC, Valéri A, Lechevallier E, Descotes JL, Lang H, Jacqmin D, Tostain J, Cindolo L, Ficarra V, Artibani W, Schips L, Zigeuner R, Mulders PF, Mejean A, Patard JJ. Relationship between age at diagnosis and clinicopathologic features of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007; 51: 1298–305.
35. Patard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Guillé F, Chopin DK, Lobel B. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 172: 858–62.
36. Karakiewicz PI, Lewinshtein DJ, Chun FK, Briganti A, Guille F, Perrotte P, Lobel B, Ficarra V, Artibani W, Cindolo L, Tostain J, Abbou CC, Chopin D, De La Taille A, Patard JJ. Tumour size improves the accuracy of TNM predictions in patients with renal cancer. *Eur Urol* 2006; 50: 521–28.
37. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Leibovich BC, Thompson RH, Webster WS, Frank I, Zincke H, Blute ML, Kwon ED. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer* 2005; 104: 511–20.
38. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, Cindolo L, Han KR, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Chopin DK, Figlin RA, Mulders PF, Belldegrun AS. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004; **171**: 2181–85.
39. Ficarra V, Guille F, Schips L, et al. Proposal for revision of the TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; **104**: 2116–23.
40. Ficarra V, Novara G, Iafrate M, et al. Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome. *Eur Urol* 2007; **51**: 722–31.
41. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, Greene FL, Logan PA, Sobin LH. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 2004; **100**: 1–5.