

RCC ve lenfadenektomi

RCC and lymphadenectomy

Dr. Serdar Çelik, Dr. Ozan Bozkurt, Dr. Uğur Mungan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Amaç: Son yıllarda böbrek tümörlerinin tanısı ve tedavisindeki hızlı gelişmelere karşın lenfadenektominin rolü bugün için hala gündemde olan bir tartışma konusudur. Bu derlemede günümüzde böbrek tümörlerinde lenfadenektominin rolü gözden geçirilecektir.

Yeni bulgular: Bugün sıklıkla karşılaştığımız erken evre böbrek tümörlerinde (T1-2N0M0) lenfadenektominin yararı sınırlıdır. Bunun yanında lokal ileri evre (T3-4N0M0) ve özellikle lenf nodu metastazı (N+) olan olgularda lenfadenektomi sağkalım açısından önemli fayda sağlamaktadır. Lenfadenektomi uzak metastazı olanlarda (M+) adjuvan tedavilere yanıtı artırarak sağkalım avantajı sağlayabilmektedir. Lenf nodu diseksiyonunun sınırları bugün halen belirsizliğini korumaktadır.

Sonuç: Lenfadenektomi adjuvan tedavi kararı için doğru patolojik evreleme gereken durumlarda ve ileri evre olgularda sağkalım avantajı nedeniyle uygulanabilir. Lenfadenektomi kararında getireceği fayda ve zararlar gözönünde bulundurularak hasta bazı değerlendirme yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Böbrek tümörü, lenfadenektomi, renal hücreli karsinom

ABSTRACT

Objective: Today, there is still controversy about the role of lymphadenectomy in kidney tumours despite recent advances in the diagnosis and management. Role of lymphadenectomy in kidney tumours is revised in this paper.

New findings: Benefit of lymphadenectomy is limited in early stage localized kidney tumours (T1-2N0M0) which is largely encountered today. However, lymphadenectomy offers significant survival advantage both in locally advanced tumours (T3-4N0M0) and in patients with lymph node metastasis (N+). Lymphadenectomy might provide survival benefit in patients with distant metastasis (M+) by increasing the effectiveness of adjuvant therapies. Extent of lymph node dissection is still a matter of debate.

Conclusion: Lymphadenectomy might be performed where correct pathologic staging is needed for deciding adjuvant therapies and for advanced cases in terms of survival benefit. Benefits and risks must be weighed and patients should be evaluated individually for lymphadenectomy.

Key words: Kidney tumours, lymphadenectomy, renal cell carcinoma

İletişim (✉): ugur.mungan@deu.edu.tr

Böbrek tümörlerinin cerrahi tedavisi ile ilgili prensipler ilk olarak 1963'de Robson tarafından tanımlanmıştır (1). Son yıllarda teknolojik gelişmeler ve görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanımına bağlı olarak rastlantısal böbrek tümörlerindeki artış ile tedavi tekniklerinde de bazı gelişmeler izlenmiştir. (2,3).

Ürolojik kanserlerin bazılarında lenf nodu diseksiyonunun (LND) etkin bir tedavi edici rolünün olduğu bilinse de böbrek tümörlerinde rutin LND'nun yapılıp yapılmayacağı günümüzde halen tartışma konusudur (4). Rastlantısal böbrek tümörlerinin oranı geçmişte %10'ların altında iken günümüzde %60'lara ulaşmıştır. Küçük rastlantısal tümörlerde minimal invaziv tedavilerin daha fazla kullanılması ile LND'nun sağlayacağı klinik fayda değerlendirilmeye başlanmıştır. Rejyonel LND'nun terapötik fayda sağladığı ve prognoz açısından ek bilgiler aktardığı düşünülmüşse de tümör boyutu 4 cm'den küçük olanlarda lenf nodu metastazı oranı %2,5 saptanmıştır. Bu grup hastalar (T1a) çok iyi prognostik özellikler göstermesi nedeniyle LND'nun ihmal edilerek, yapılmayabileceği gündeme gelmiştir (5).

“Ürolojik kanserlerin bazılarında lenf nodu diseksiyonunun (LND) etkin bir tedavi edici rolünün olduğu bilinse de böbrek tümörlerinde rutin LND'nun yapılıp yapılmayacağı günümüzde halen tartışma konusudur.”

Lenf nodu metastazı varlığı ve sağkalıma etkisi

Kötü prognostik kriterlerden biri olan lenf nodu metastazı varlığı için lenf nodu örneklemesi ile doğru bir patolojik evrelemenin yapılarak sağkalımın değerlendirilmesi gerekmektedir.

Lenf nodu metastazının (N+) olması halinde 5 yıllık sağkalımın %5-30, 10 yıllık sağkalımın ise %0-5 arasında olduğu bilinmektedir. Sistemik metastazı (M+) olanlarda N0M1 hastalara göre N1M1

“...son çalışmalarda saptandığı gibi T1-2N0M0 hastalarda LND’unun sağkalıma ya da rekurrense etkisinin olmadığı saptanmış olup (23) bu hasta grubunda LND yapılmayabileceği görüşü kabul görmüştür.”

olanlarda ortalama sağkalımın 2 kat fazla azaldığı dikkati çekmektedir (6).

Radikal nefrektomi (RN) ve beraberinde yapılan LND ile 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırası ile %47,9 ve %31,9 bulunmuştur (7). Bu sağkalım oranı T3N0M0 hastalarla özdeş, ancak M+ olan hastalardan daha üstündür. LND uygulanan N+ hastalarda yapılmayanlara göre sağkalım 1. ve 5. yıllarda %87,5’a karşılık %56,5 ve %43,7’ye karşılık %25,7 olacak şekilde daha fazla gözlenmiştir (8). Benzer başka bir seride ise N+ hastalarda genişletilmiş LND ile sağkalım avantajının olduğu saptanmıştır (9).

Lenf nodu metastazı tanısı

Günümüzde preoperatif lenf nodu tutulumunu doğru öngörececek bir yöntemin hala olmaması önemli sorunlardan biridir (10). Bilgisayarlı tomografide (BT) metastatik lenf nodları her zaman saptanamayacağı gibi büyümüş her lenf noduna da metastaz demek mümkün değildir (11). Bir çalışmada preoperatif BT ile lenf nodu pozitif düşünülen hastaların sadece %42’sinde mikroskopik hastalığın olduğu görülmüş, yalancı negatiflik oranında %4,1 bulunmuştur (11). Bu sonuç nedeniyle böbrek tümörlerinde doğru bir evreleme için LND’nun gerekli olduğu öne sürülmüştür. Ancak bu işlevin sağlayacağı terapötik katkı tartışmalıdır (12-14).

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği’ nin (EORTC) gerçekleştirdiği lenfadenektomi veya lenfadenektomisz RN’nin kıyaslandığı Faz III çalışmada preoperatif lenf nodu pozitifliği 11 hastada (%3) saptanmıştır (15). Bu 11 hastanın 7’sinde lenf nodları cerrahi sırasında palpe edilirken, 4 hastada hiçbir bulgu görülmemiştir. Ve sadece %1 hastada palpe edilemeyen izole lenf nodu metastazı saptanmıştır. Bunun aksine palpe

edilen lenf nodu olan 36 olguda ise metastaz saptanmamıştır.

Benzer şekilde randomize klinik başka bir çalışmada hastaların %3,3 ’ünde izole lenf nodu metastazı saptanmıştır (16). Bir başka değerlendirmede de lokalize olduğu düşünülen ancak yapılan LND sonrasında 238 hastanın 10’unda lenf nodu metastazı bulunmuştur. Bu tümörlerden boyutu 7cm’den küçük olanlar (T1) değerlendirmeye alındığında lenf nodu metastaz oranının <%0,5 olduğu bulunmuştur (17).

Son yıllarda lenf nodu metastaz varlığını gösterme amacıyla yapılan bazı çalışmalar mevcuttur. Bunlardan birinde T1-2N0M0 Renal Hücreli Karsinom’da (RHK) ultrason rehberliğinde tümör içine perkütan teknesyum Tc99m nanokolloid enjeksiyonu uygulanarak yapılan lenfosintigrafide hibrid tek proton emisyon BT ile takip edilerek sentinel lenf nodlarının saptanabileceği gösterilmiştir (18).

Lokalize hastalıkta LND

Klinik olarak lokalize hastalıkta LND, üzerinde tartışılan en önemli konulardan biridir. Bazıları lokalize hastalıkta (N0M0) genişletilmiş lenf nodu disseksiyonu ile sağkalımın daha iyi olacağına inanırken bazıları da bunun fayda getirmeyeceğini savunmaktadırlar.

Lenf nodlarına yayılımın olması halinde sağkalımın önemli oranda azalarak %11-35’lere indiği görülmektedir.

Yapılan çalışmalar, RN+LND yapılanların sadece RN yapılanlara göre lokal rekürrens oranının daha az olduğunu göstermektedir (%2,5-8 arasında değişmekte) (19,20). Son yıllardaki çalışmalarda LND yapılmamış olgularda lokal rekürrens çok düşük (%1-2) saptanmıştır. 1737 hastalık başka bir çalışmada T1-3N0M0 hastalarda lokal rekürrens oranı sadece %1,8 olarak bulunmuştur (21). Diğer seriler incelendiğinde ise laparoskopik radikal nefrektomi yapılanlarda %2,2 ve bir başka seride de %2,8 olduğu görülür (17,22).

Genel olarak baktığımızda son çalışmalarda saptandığı gibi T1-2N0M0 hastalarda LND’unun sağkalıma ya da rekurrense etkisinin olmadığı saptanmış olup (23) bu hasta grubunda LND yapılmayabileceği görüşü kabul görmüştür.

Metastatik hastalıkta LND

Genel olarak incelendiğinde lokalize hastalığa göre N+M+ hastalarda LND daha iyi araştırılmıştır. Lokalize tümörü olan hastalarda cerrahi tek başına yeterli olurken lenf nodlarına yayılmış olanlarda ek bazı tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalığın yayılmış olduğu lenf nodlarının çıkartılması lokal hastalığın kontrolünü sağlamakla kalmaz aynı zamanda M0 hastalarda cerrahi ile beklenen kür oranlarının da artmasına olanak sağlar. Yani N+M0 hastalarda LND’nun son derece yararlı olduğu kabul edilen bir görüştür.

N+M+ böbrek tümörlü hastalarda hastanın performansı iyi ise sitoredüktif cerrahi sırasında tutulmuş olan lenf nodlarının da çıkartılması önerilir. Çünkü bu grup hastalarda metastatik lenf nodlarının çıkartılmasıyla adjuvan immünoterapi etkinliğinin daha da artacağına inanılır. RN+LND uygulanan hastalarda sadece RN yapılan hastalara göre sağkalım ve sonrasında uygulanacak adjuvan tedaviye yanıtta artış olduğu gözlenmiştir (23). Başka bir çalışmada da N+M+ hastalarda adjuvan tedavi öncesi LND’nin lenf nodu tutulumu olmayan hastalara göre ortalama sağkalımı uzattığı saptanmıştır (24).

Yapılmış iki randomize çalışmada sitoredüktif cerrahinin hastalık seyrine katkısının olduğu gösterilmiştir (16,25). Ayrıca metastazlarda <%1 spontan regresyon izlenmesi de sitoredüktif cerrahinin önemini arttırmıştır (3). Metastatik lenf nodlarıyla beraber normal lenf nodlarının spesimenle beraber çıkarılmasının faydalı olacağı düşünülerek yapılan bir çalışmada ise böbrek tümörlerinde RN ile beraber genişletilmiş LND’nunun daha iyi bir sağkalım sağlayacağı ortaya konmuştur (7). M+ hastalarda 1 yıllık sağkalımın RN+LND, RN ve izlenen hastalarda sırası ile %81,%47 ve %32 olduğu, 5 yıllık sağkalımın ise aynı şekilde sırası ile %28,9, %9 ve %11,4 olduğu saptanmıştır.

“Sadece N+ olan hastalarda (herhangi T,N+,M0) LND’unun amacı kürün sağlanmasıdır, fakat rutin LND’na karşın en önemli tartışma N+ saptanan olguların çok azında izole lenf metastazının görülmesidir.”

Ancak LND yapılan sitoredüktif RN hastalarında lenf nodu metastazı saptanmama oranının da yüksek olduğu bilinmelidir. Sitoredüktif RN+LND yapılan çalışmalarda metastatik RHK (T,M1) hastalarının %57'sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır (24,26).

İzole lenf nodu metastazı varlığında LND

Sadece N+ olan hastalarda (herhangi T,N+,M0) LND'unun amacı kürün sağlanmasıdır, fakat rutin LND'na karşın en önemli tartışma N+ saptanan olguların çok azında izole lenf metastazının görülmesidir. Yapılan bir çalışmada N+ saptanan 48 hastanın 21'inde renal ven trombusu olsun ya da olmasın M+, 7'sinde ise uzak metastaz olmaksızın venöz trombus (V+) saptanmıştır (7). Diğer 20 hastada ise N+M0V0 hastalık bulunmuştur. İzole N+ olan hastalarla ilgili başka çalışmalarda da sonuçlar benzerdir (22,27). Bütün olgular arasında N+M0 çok az bir kısmı oluşturmakta olup bu hastalarda LND'nun sağ kalım avantajı sağlayacağı düşünülmektedir.

N+ olan RHK hastalarında RN sonrası 1, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %52-72, %21-38 ve %11-29 olarak saptanmıştır (28,29).

Sonuç olarak tüm çalışmalarda N+ olanlarda LND yapılmasının komplet cevabın alınmasında önemli bir adım olduğu özetlenebilir.

Lenf nodu diseksiyonunu sınırlayan etmenler ve endikasyonlar

Lenfatik drenajın kişiler arasında farklılıklar göstermesi LND etkinliğini kısıtlayan nedenlerdendir. LND ile ilgili randomize çok merkezli çalışmalara bakıldığında en önemli sorunun LND'nun standardizasyonunun olmamasıdır.

“... en sık lenfatik metastaz yerleri sağ böbrekte parakaval ve retrokaval, sol böbrek tümörlerinde paraaortik ve preaortik, hem sağ hem de sol böbrek tümörlerinde ise interaortokaval lenf düğümleridir.”

Cerrahi ve otopsi serilerine bakıldığında böbrek tümörlerinde lenf nodu metastaz sıklığının %5 ile %50 arasında değişkenlik gösterdiği görülür (30,31). Bu değişkenliğin nedenlerinden biri uygulanan LND'nun sınırlıdır.

LND tekniği ele alındığında kısıtlı hiler veya reyonel LND yapanlarda metastaz oranı %5-9 arasında saptanırken (14,32) formal genişletilmiş LND uygulayanlarda bu oranın %38'lere ulaştığı dikkat çekmektedir (33). Hiler, reyonel veya genişletilmiş LND yapılan N0M0 RHK'lu olgularda 2 ve 5 yıllık hastalısız sağkalım birbirinden farklı bulunmuştur (20). Bazı çalışmalarda LND yapılan ve yapılmayanlar arasındaki sağkalım farkının ilk yıllarda belirgin olmasına karşın 5. yıla doğru azalarak özdeş olduğu dikkat çekmiştir (8).

Başka bir çalışmada lenf nodu tutulum sıklığındaki en önemli faktörün çıkarılmış olan lenf nodu sayısının olduğu saptanmıştır (34). Hem organ sınırlı hem de lokal ileri evre RHK'da 13 ve üzeri lenf nodu çıkarılması ile daha fazla pozitif lenf nodunun tesbit edileceği saptanmış olup RHK olgularında optimal evreleme için en az 13 lenf nodunun çıkarılması gerekliliği vurgulanmıştır (34). N+ tümör oranı incelemeye alınan lenf nodu sayısının artması ile artmaktadır.

Tümörün evresi değerlendirildiğinde M0 hastalarda lenf nodu tutulumunun evre ile arttığı görülür. Lenf nodu tutulumu T1M0 hastalarda %2 iken T3/4M0 olanlarda %20'lere ulaştığı belirtilmiştir (35). Başka bir çalışmada T1, T2 ve T3 hastalarda N+ sıklık oranları sırası ile %1,1,%4,5 ve %12,3 olarak belirtilmiştir (28). Tümör evresindeki artışın lenf nodu pozitifliğinde artış yapacağı sonucu erken evreli rastlantısal tümörlerde LND üzerindeki tartışmaları arttıracaktır (7).

Tümörün derecesi de lenf nodu metastazına etki eden bir diğer faktördür. Fuhrman grade I-II tümörlerin %6,3 ve Fuhrman grade III-IV tümörlerin %26 lenf nodu tutulumu saptanmıştır (22). Bazı çalışmalarda ise yüksek dereceli tümörlerde lenf nodu tutulumunun %70'lere ulaştığı saptanmıştır (7,22,34). Eğer hastada grade 3-4 veya sarkomatoid tip ve <10cm veya T3-4 tümör varsa ve tümör nekrozu söz konusu ise bunlarda N+ olma olasılığı çok yüksektir ve bu nedenle RN sırasında bu özelliklere sahip tümürlü hastalar mutlaka genişletilmiş LND yapılmalıdır. Çünkü bu özelliklere sahip olmayan veya 1'ine sahip olanlarda lenf nodu tutulum oranı %0,6 iken bu özelliklerden en az 2'sine sahip olanlarda LN tutulum oranı %10'lara ulaşmaktadır (29).

Düşük riskli hasta grubunda LND tavsiye edilmez iken görüntüleme de N+ varlığı ya

da RN esnasında N+ saptanan hastalara LND yapılması gerekliliği vurgulanmıştır (35,36). Yüksek riskli hastalarda ise (T3-T4, yüksek Fuhrman derecesi, sarkomatoid özelliklerin varlığı veya koagülasyon tümör nekrozu varlığı) direk LND'nun yapılması gerekliliği önerilmiştir (23). Ayrıca yüksek riskli (T3-T4N0 veya N1 veya M1) hastalarda, LND daha doğru evreleme elde etmek için de gerekmektedir (23).

Tümör boyutu ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki incelendiğinde ise günümüz evreleme sistemlerinde tümör boyutu her ne kadar önemli ise de lenf nodu pozitifliği ile olan ilişkisi gösterilememiştir (7).

Böbreğin lenfatik anatomisi ve LND'a etkisi

Böbreğin lenfatik sistemi ilk kez 1935'de Parker tarafınca tanımlanmıştır. Bu sistemde üç vertikal lenfatik ağ ve bunları birbirine bağlayan daha ufak lenf nodu gruplarının oluşturduğu preaortik, postaortik, preakaval, postkaval ve sakral promontorial lenf nodu grupları olarak tanımlanmıştır (37). Çalışmalarda sağ böbreğin primer drenaj sahəsi sırası ile preakaval, retrokaval ve interaortokaval nodlar iken sol böbreğin de aynı şekilde sırasıyla paraaortik, preaortik ve retroaortik lenf nodlarıdır.

Tipik olarak en sık lenfatik metastaz yerleri sağ böbrekte parakaval ve retrokaval, sol böbrek tümörlerinde paraaortik ve preaortik, hem sağ hem de sol böbrek tümörlerinde ise interaortokaval lenf düğümleridir (37,38). Ancak, vakaların üçte birinde, herhangi bir lenf düğümlerine geçmeden duktus torasikusa doğrudan bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (38). İzole iliak ve supraklaviküler lenf düğümlerine metastazlar da saptanmıştır (39).

Her ne kadar lenf nodları iyi bir şekilde tanımlanmışsa da RHK için cerrahi uygulanan olgularda lenf nodu tutulum şeklini tahmin edebilmek güçtür. Sağ böbrek tümörü olup N+ olan hastaların %46'sında interaortokaval, %30'unda retrokaval, %27'sinde hiler ve %23'ün de preakaval nodlarda lenf nodu tutulumunun olduğu gösterilmiştir (7). Sol taraf tümörlerine bakıldığında da %40 hiler, %40 retroaortik ve %40 da paraaortik nodlarda lenf nodu tutulumunun olduğu görülmüştür. Bütün tutulmuş olan lenf nodları değerlendirildiğinde ise %33 olguda sadece hiler lenf nodunda metastaz olduğu izlenmektedir. Dolayısıyla basit hiler LND'nunun negatif öngörü değerinin ne ölçüde anlam içerdiği bir kez daha tartışılır konuma gelmiştir.

Çok vasküler bir tümör olan RHK'da neovaskülarizasyon ve kollateral dolaşım çok yaygındır. Bu farklı lenfatik yollarla yayılım olabileceğine ışık tutmaktadır (40). Ayrıca RHK'un ilerlemesiyle değişik lenfatik yayılım yollarının da olabileceği unutulmamalıdır. Örneğin; perinefritik yağ dokusunun lenfatik drenajı renal parankimden farklıdır (35). Bu nedenle böbreğin lenfatik anatomisi iyi tanımlanmışsa da bazen lenfatik yayılım yollarının değişiklik göstereceği akılda tutulmalıdır.

İlginç olan diğer bir nokta da hastalarda reyonel lenf nodu tutulumu olmadan uzak metastazların ortaya çıkabilmesidir. Lenf nodu metastazı olmaksızın görülecek metastazlar nedeniyle reyonel LND'nun hastalığın progresyonunu göstermedeki negatif öngörü değeri daha da düşmektedir.

LND ve komplikasyonları

LND çok eziyetli bir işlem gibi görünse de bu işlemin önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmadığı görülür. En önemli 2

komplikasyonu lenfösel oluşumu ve özellikle lomber venlerden olan kanamadır (41). Genel olarak LND yapılanlarla yapılmayanlar arasında komplikasyon oranlarının farklı olmadığı görülür (15,22). EORTC'nin çalışmasında da LND yapılanlar ile yapılmayanlar arasında komplikasyon oranları farklı bulunmamıştır.

LND morbiditesi cerrahın tecrübesine, LND genişliğine, retroperitoneal hastalığın hacmine ve lenfadenopatilere bağlı ortaya çıkan anatomik değişikliklere bağlıdır.

Sonuç

LND planlanan hastalarda getireceği fayda ve zarar çok iyi tartılmalıdır. İzole lenf nodu metastazı oranının çok düşük olması nedeniyle ileri evre tümörlerde bile genişletilmiş LND iyi düşünülmelidir. T1-2 olgularda lenf nodu metastazı %3'ün altındadır ve bu grup hastalarda rutin LND ile minimal fayda sağlanacağı bilinmelidir. T3-4N0M0 olanlarda N+ oranı %10 civarındadır ve bu hastalarda reyonel LND'u sağda hiler, prekaval ve

retrokaval nodları içerirken, solda hiler, paraaortik ve retroaortik lenfleri içine almalıdır. Sağ taraf böbrek tümörlerinde metastazların %50'sinin interaortokaval lenf nodlarında saptandığı bilinmeli ve LND yaparken mutlaka bu lenf nodları çıkartılmalıdır.

Çok seyrek görülen N+M0 olgularda komplet LND'nun uzun dönem hastaliksız sağ kalımın sağlanmasında önemli olduğu bilinmelidir. Bazı serilerde 5 yıllık hastaliksız sağ kalımın %52'ye ulaştığı görülür. Bu hastaların sistemik tedaviye iyi yanıt vermemesi nedeniyle tüm nodların komşu sağlam lenf nodu ile birlikte çıkarılması gerekliliği akılda bulunmalıdır. Burada uygulanan LND küratif amaçlıdır ve komplet yapılmalıdır. Hastalar daha sonra olası metastazların çıkma riski nedeniyle izlemde tutulmalıdır.

Sitoredüktif cerrahi sırasında uygulanabilecek lenfadenektominin adjuvan immünoterapinin etkinliğini arttıracakı kesin değilse de, bu uygulamanın iyi bir sağ kalım avantajı sağladığı görülmektedir. Uzak metastazları olan hastalarda bu şekildeki yaklaşım en akılcı yol gibi görülmektedir.

Kaynaklar

1. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1963;89:37-42.
2. Kırkcalı Z, Tüzel E, Mungan MU. Recent advances in kidney cancer and metastatic disease. *BJU International* 2001;88(8):818-24.
3. Novick AC, Campbell SC. Renal tumors. in: *Campbells Urology*, 8th ed, Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan EDWein AJ. Philadelphia: WB Saunders Co. vol 4, Chapter 75, 2002:2672-731.
4. Kırkcalı Z. Limits of cure by surgery in renal cell carcinoma. In: *PACIOU V Renal, bladder and prostate cancer, an update*. KH Kurth, GH. Mickisch and FH. Schröder (Ed.) Parthenon Publishing Group. Boca Raton. Chapter 2, 1998:15-22.
5. Hideyasu M, Hiroshi H, Yoshihito K et al. Clinical significance of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Scan J Urol and Nephrol* 2005;39(1):30-5.
6. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. *Cancer* 2003;97(12):2995-3002.
7. Guilian L, Giberti C, Martorana G et al. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long term results and prognostic factors. *J Urol* 1990;143(3):468-74.
8. Peters PC, Brown GL. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 1980;7(3):705-9.
9. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G et al. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol* 1991;146(5):1224-7.
10. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am* 1997;24(3):507-22.
11. Studer UE, Scherz S, Scheidegger J et al. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. *J Urol* 1990;144(2 Pt 1):243-5.
12. Terrone C, De Luca S, Castelli E et al. Can lymphadenectomy affect the prognosis of renal cell carcinoma(RCC). *Eur Urol* 2002;39(suppl 5):A101.
13. Schafhauser W, Ebert A, Brod J et al. Lymph node involvement in renal cell carcinoma and survival chance by systematic lymphadenectomy. *Anticancer Res* 1999;19(2C):1573-8.
14. Minervini A, Lilas L, Morelli G et al. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? *BJU Int* 2001;88(3):169-72.
15. Bloom JHM, van Poppel H, Marechal JM et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. *Eur Urol* 1999;36(6):570-5.
16. Mickisch GH, Garin A, van Poppel et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon-alpha alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001;358(9286): 966-70.
17. Rassweiler J, Tsivian A, Kumar AV et al. Oncological safety of laparoscopic surgery for urological malignancy: experience with more than 1,000 operations. *J Urol* 2003;169(6):2072-5.
18. Bex A, Vermeeren L, de Windt G et al. Feasibility of sentinel node detection in renal cell carcinoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(6):1117-23.
19. Phillips E, Messing EM. Role of lymphadenectomy in the treatment of renal cell carcinoma. *Urology* 1993;41(1):9-15.
20. Giuliani L, Martorana G, Giberti C et al. Results of radical nephrectomy with extensive lymphadenectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1983;130(4):664-8.
21. Itano NB, Blute ML, Spotts B et al. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol* 2000;164(2):322-5.
22. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 2003;169(6):2076-83.
23. Capitanio U, Becker F, Blute ML et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(6):1212-20.
24. Vaselli JR, Yang JC, Linehan WM et al. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166(1):68-72.
25. Miksich ve Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al. Nephrectomy followed by interferon alpha-2b compared with interferon alpha-2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655-9.
26. Lughezzani G, Capitanio U, Jeldres C et al. Prognostic significance of lymph node invasion in patients with metastatic renal cell carcinoma: a population-based perspective. *Cancer* 2009;115(24):5680-7.

27. Johnson JA, Hellsten S. Lymphatogenous spread of renal cell carcinoma: an autopsy study. *J Urol* 1997;157(2):450-3.
28. Capitanio U, Jeldres C, Patard JJ et al. Stage-specific effect of nodal metastases on survival in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009;103(1):33-7.
29. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC et al. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;172(2):465-9.
30. Saitoh H, Nakayama M, Nakamura K et al. Distant metastasis of renal adenocarcinoma in nephrectomized cases. *J Urol* 1982;127(6):1092-5.
31. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971;28(5):1165-77.
32. Siminovitch JP, Montie JE, Straffon RA et al. Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. *J Urol* 1982;127(6):1090-1.
33. Sigel A, Chlephas S, Schrott G et al. Die operation des neirentumors. *Chirurg* 1981;52(9):545-53.
34. Terrone C, Guerreo S, De Luca M et al. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003;91(1):37-40.
35. Zisman A, Pantuck AJ, Belldegrun AS. Lymph node dissection in renal and adrenal tumors: biology and management. New York: Oxford University Press, 2003,p.318.
36. National Comprehensive Cancer Network. Kidney cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2011. Available at: www.nccn.org Accessed 20 July 2012
37. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010;58(3):398-406
38. Parker AE. Studies on the main posterior lymph channels of the abdomen and their connections with the lymphatics of the genitourinary system. *Am L Anat* 1935;56(3):409.
39. Assouad J, Riquet M, Foucault C et al. Renal lymphatic drainage and thoracic duct connections: implications for cancer spread. *Lymphology* 2006;39(1):26-32.
40. Hulten L, Rosencrantz M, Seeman T et al. Occurrence and localization of lymph node metastases in renal carcinoma: a lymphographic and histopathological investigation in connection with nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1969; 3(2):129-33.
41. Wood DP. Role of lymphadenectomy in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1991;18(3):421-6.