

Radikal nefrektomide lenfadenektominin önemi

Dr. Hakan Gemalmaz

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Aydın

ABSTRACT

Although radical or partial nephrectomies (in suitable cases) are accepted as the best treatment methods without any argument, the role of lymph-node dissection (LND) in the management of renal cell carcinoma (RCC) is still controversial. LND has become an uncommon procedure during the surgical treatment of renal tumors in the era of early stage renal masses. Also there are no formal guidelines regarding extent and boundaries of LND at this time and the staging value of LND remains undisputed. To date, randomized trials have failed to show a benefit of LND when employed especially in early stages. However LND could be beneficial in the treatment of locally advanced and metastatic RCC. In this review the role of LND in conjunction with surgery has been discussed in the light of recent literature.

ÖZET

Her ne kadar radikal veya parsiyel nefrektomi tartışmasız uygun vakalarda en iyi tedavi metodu olarak kabul edilse de, renal hücreli karsinomda (RHK) lenf nodu disseksiyonunun (LND) rolü halen tartışmalıdır. Erken evredeki böbrek kitlelerinde yapılan cerrahi tedavide LND nadir yapılan bir işlemdir. Aynı zamanda LND'nin genişlik ve sınırları için bilinen kabul görmüş bir kılavuz maddesi olmamasına rağmen, evrelemede rolü tartışılmazdır. Günümüzde, yapıla randomize çalışmalarda özellikle erken evreler için LND'nin faydası olduğu gösterilememiştir. Bununla beraber LND lokal ileri veya metastatik RHK'da yararlı olabilir. Bu derlemede güncel literatür eşliğinde cerrahi ile birlikte uygulanabilecek LND'nin rolü tartışılmıştır.

Giriş

Böbrek kanserinin tedavisinde bilinen en yüksek oranda kür şansı veren tedavi yöntemi radikal nefrektomidir (1, 2). İlk tanımlandığı yıllardan beri orijinal tekniğin bir parçası olan bölgesel lenf nod disseksiyonunun (LND) evreleme açısından klinik yararı tüm yazarlar tarafından genel kabul gören bir konu olsa da terapötik açıdan sonuçları tartışma konusudur (3). Yakın zamanda Prostat, mesane, penis ve testiküler kanserlerde evreleme amacıyla yapılan LND terapötik yararının gösterilmesi konunun yeniden ilgi görmesine neden olmuştur (4-6). Genel kanı böbrek kanserinin radyoterapi ve kemo-immunoterapi gibi sistemik tedavilere iyi yanıt vermediği şeklindedir. Kitle küçültücü cerrahinin veya soliter uzak metastazektomi gibi cerrahi yöntemlerin seçilmiş böbrek kanserli olgularda klinik yararının gösterilmesi ve adjuvan hedefe yönelik tedaviler ile alınan olumlu terapötik sonuçlar böbrek tümörlerinde ileri evrelerde bile LND rolünün artan bir şekilde sorgulanmasına neden olmaktadır (3, 7-10). Güncel pratikte radyolojik teşhis araçlarının artan sıklıkta kullanımına bağlı erken evre (T1-3N0M0) böbrek kanseri tanısı alan olguların sıklığı artmaktadır. Günümüzde rastlantısal olarak tanı alan olguların oranı %60'lara çıkmıştır (11). Erken tanı alan bu olguların varlığı LND olan ilgiyi daha artırmaktadır. Metastatik böbrek kanserli olgular haricinde yapılan radikal nefrektomi olgularında lenf nod metastaz sıklığı %4-10 arasında değişmektedir (12-14). Böbrek kanserinin hematogenik (15) hem de lenfatik yolla metastaz yapma şansının yük-

sekliği LND yapılması konusunda tartışmanın bir diğer ayağını temsil etmektedir (12). Lenf nod tutulumu böbrek kanserinde sağkalım ve metastatik hastalık bulunma olasılığı ile yakından ilgilidir ve prognostik öneme sahiptir (16-18). Dolayısıyla radikal veya güncel nefron koruyucu cerrahilerde LND uygulaması klinik açıdan potansiyel sağkalım ve kür sağlayabilme olasılığı açısından halen tartışmaya açık bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Renal lenfatik drenaj ve LND sınırları

Renal lenfatik drenaj yollarının anatomisi ilk kez 1935 yılında Parker tarafından ortaya konmuş ve preaortik, postaortik, prekaval, postkaval ve sakral promontoryal lenf nodu grupları ve birbiri ile olan ilişkileri tanımlanmıştır (19). Ancak böbreğin lenfatik drenajı çok değişken olabilir, bu nedenle gerçek lenfatik drenajı tahmin etmek zordur, dolayısıyla LND gerekliliği konusunda olduğu gibi ideal sınırları hakkında da tartışma vardır. Gerota fasiyasını ve perinefritik yağ dokusunu geçen aşırı sayıda kollateral lenf damarları vardır, diyafragmatik, çölyak, mediastinal, büyük vasküler yapılar ve hatta üreterin aberran damarları boyunca lenf nodları tutulabilir (20, 21). Nodal metastazın pozitif olduğu sağ böbrek tümörlerinde %46 interaortikaval, %30 postkaval, %27 hiler, %23 prekaval lenf nodlarında tutulum saptanırken, sol böbrek tümörlerinde %40 hiler, %40 postaortik, %40 paraaortik lenf nodlarında tutulum saptanmıştır (22). Robson'un tariflediği ilk LND tekniği tüm paraaortik, parakaval lenf nodlarının

“LND’nun güvenli bir işlem olduğunu vurgulayan pek çok retrospektif çalışma vardır, ancak önemli bir uyarı klinik deneyimi yeterli olan ekiplerin bu işi yapmasıdır (14,17).”

aortik bifurkasyondan diyafragma kruslarına kadar çıkarılması şeklinde iken günümüzde tekniğe bağlı morbidite ve mortaliteden kaçınmak amacıyla sınırlı bölgesel diseksiyon uygulamaları yaygındır (2). Çoğu cerrah tarafından sağ taraf tümörlerde para-preaortik ve hiler lenf nodları, sol taraf tümörlerde para-preaortik ve hiler lenf nodlarının çıkarılması şeklinde sınırlı diseksiyon tercih edilir ve üst sınır diyafragmatik kruslar, alt sınır arteria mezenterika inferior olarak belirlenir ancak kesin sınırlar hakkında halen bir konsensus yoktur (13, 23, 24).

LND evrelemeye olan katkısı

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak 0.5 cm çapındaki retroperitoneal lenf bezlerin saptanması mümkün olmasına rağmen inflamasyona bağlı genişlemiş lenf nodlarını metastatik olanlardan güvenilir olarak ayırabilen bir yöntem yoktur (5,25). Bilgisayarlı tomografinin (BT) duyarlılığı 1cm üzerindeki nodal büyümelerde %95 iken düşük özgülüğü ve zayıf öngörü değeri ile metastatik nodal kitleleri benign inflamatuvar büyümelerden ayırmakta yeterli değildir, preoperatif büyümüş saptanan lenf nodlarının sadece %42’si patolojik incelemede metastatiktir (5). Magnetik rezonans görüntüleme ile yapılmış böbrek kanserine bağlı metastatik lenf nodlarını değerlendiren geniş seriler yoktur, BT gibi özgülükte problem vardır (25,26). Lymphotrophic nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging (LNMRI) benign ve malign lenf nod tutulumlarını boyuta bakmaksızın doku kontrast tutulumuna bakarak doğru bir şekilde ayırt edebilme kapasitesine sahip olarak gözükmekle birlikte halen deneysel bazdadır. Duyarlılığı %100, özgülüğü %95,7 olarak bulunmuştur (27). Bu ümit verici tekniğe rağmen altın standart nodal durumu belirlemede halen LND’dur. Gerçek lenfatik tutulumu saptamak özellikle yüksek riskli olgularda doğru evreleme ve postoperatif prognostik bilgiye sahip olmak veya klinik deneyler yapmak adına önemlidir. LND sınırları/yaygınlığı halen tartışma konusu olmasına rağmen

çıkarılan lenf nodu sayısının ideal evreleme için daha önemli bir gösterge olduğu ileri sürülmüştür. Böbrek hücreli kanser nedeniyle radikal nefrektomi yapılan 600 olgulu bir seride çıkarılan nod sayısı <13 olduğunda metastatik nod oranı %3,4 iken 13≤ üzerinde ise bu oranın %19,7’ye yükseldiği gösterilmiştir (24). American Joint Committee on Cancer (AJCC) nodal evreleme için 8≤ çıkarılmasının yeterli olduğunu bildirmiştir (3).

Morbidite ve mortalite

Ana vasküler yapılar etrafında diseksiyon yapılmak zorunda olması teknik olarak işlemin ciddi komplikasyonlara yol açabileceği riskini akla getirmekle beraber European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomize faz III çalışma 30881’de klinik olarak lokalize böbrek tümürlü olgularda LND yapılan ve yapılmayanlar arasında komplikasyon oranları arasında gerçek bir fark olmadığı gösterilmiştir (12). Sadece 1lt üzerinde kan transfüzyonu gerektiren kanama sıklığı biraz artmış olarak gözükmeyle birlikte bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. En sık rastlanan komplikasyonlar lomber ven ve ana vasküler yapılardan kaynaklanan kanama, lenfösel oluşumu, plevral hasar, enfeksiyon, embolizm ve barsak yaralanmasıdır. LND’nun güvenli bir işlem olduğunu vurgulayan pek çok retrospektif çalışma vardır, ancak önemli bir uyarı klinik deneyimi yeterli olan ekiplerin bu işi yapmasıdır (14,17). Ayrıca direk kitle oluşturan lenf nodlarının çıkarılmasını preoperatif N0 olarak belirlenmiş olgulardan daha zor ve komplike olacağı aşikardır.

Hangi hastaya?

a. Klinik (T1–2N0M0) olgular

Bu olgularda LND uygulamasının herhangi bir yararı olmadığı EORTC 30881 nolu randomize retrospektif çalışmasında gösterilmiştir. Preoperatif görüntüleme yöntemleri ile büyümüş lenf nodu saptanmayan olgularda metastatik lenf nodu tutulum oranı %4’dür. Patolojik evre (T1–2M0) ve klinik olarak pre ve perioperatif lenf adenopati saptanmayan olgularda LND yapılmadığı takdirde sadece %1 olgu düşük evrelenmiş olacaktır (12). Bu zamana kadar yapılmış çalışmaların hepsi retrospektif nitelikte olup sonuçları değişken olmakla birlikte genel görüş büyümüş lenf nodu saptanmayan olgularda LND bir fayda sağlamadığı şeklindedir: Pantuck ve ark. radikal nefrektomi geçiren böbrek kanserli 900 olguyu (N0M0), (N+M0), (N0M+), (N+M+) olmak üzere 4 gruba ayırmış ve sonuçları kıyaslamıştır. Klinik evre N0M0 olgularda LND ile herhangi bir

“Bu yüksek riskli olgularda LND potansiyel terapötik katkı ve doğru evreleme ile adjuvan tedavileri değerlendirmek adına hastalara en azından önerilebilir.”

sağkalım avantajı saptanmamıştır (17). Kanıt dayalı tıbbi veriler ışığında bugün için preoperatif evreleme yöntemleri ile lenf nod büyümesi saptanmayan olgularda LND terapötik amaçla yapılması gereksizdir. Ancak intraoperatif büyümüş lenf nodu saptanan olgularda lenf nod metastaz olasılığı %20’dir (12). Bu olguları N+ olgular gibi düşünerek klinik yaklaşımı yönlendirmek daha doğru olabilir. Patolojik (T1–2N+) olgularda kansere bağlı mortalite N0 olgulara kıyasla 28,9 kez artmıştır (16). Ancak klinik düşük evreli olgularda lenf nod tutulum oranının oldukça düşük olması prognostik bilgi için LND yapılmasının gereksizliğini ortaya koymaktadır.

b. Klinik (T3–4N0M0) olgular

T1–2 tümörlerde EORTC 30881 numaralı çalışma verilerine güvenilir bir şekilde bakmak mümkünken T3–4 olgularda biraz daha net olmayan durum söz konusudur. Bu çalışmanın hasta popülasyonu daha çok klinik evre (T1–2N0M0) düşük riskli olguları içerdiğinden (LND yapılmayan grupta %72 ye karşın LND yapılan da %69) özellikle (T4N0M0) olgularla ilgili kesin yargıya bu çalışma ışığında varmak tam doğru olmayabilir (12). T3–4 olgular yüksek riskli olgular olup lenf nod tutulum oranı erken evre tümörlere kıyasla en azından 17 kat daha fazla olarak hesaplanmıştır (%95 güvenlik aralığı 3,81–79.63) (23). Dolayısıyla genişletilmiş LND için uygun adaylardır; yapılacak LND lokal rekürrensi azaltabilir (3,16,20,23,28). Ancak eş zamanlı hematogen metastaz bulunma ihtimalinin yüksekliği nedeniyle bu olgularda LND yapılması halen tartışmalıdır. Hutterer ve ark. tarafından geliştirilen preoperatif nomogram hasta yaşı, semptomların sınıflandırılması, tümörün boyutunu kullanarak lenf nodu tutulum olasılığını öngörmeye yaramaktadır ve doğruluk oranı %78,4’dir (28). Bu yüksek riskli olgularda LND potansiyel terapötik katkı ve doğru evreleme ile adjuvan tedavileri değerlendirmek adına hastalara en azından önerilebilir. Ancak başta da belirtildiği üzere özellikle preoperatif görüntüleme yöntem-

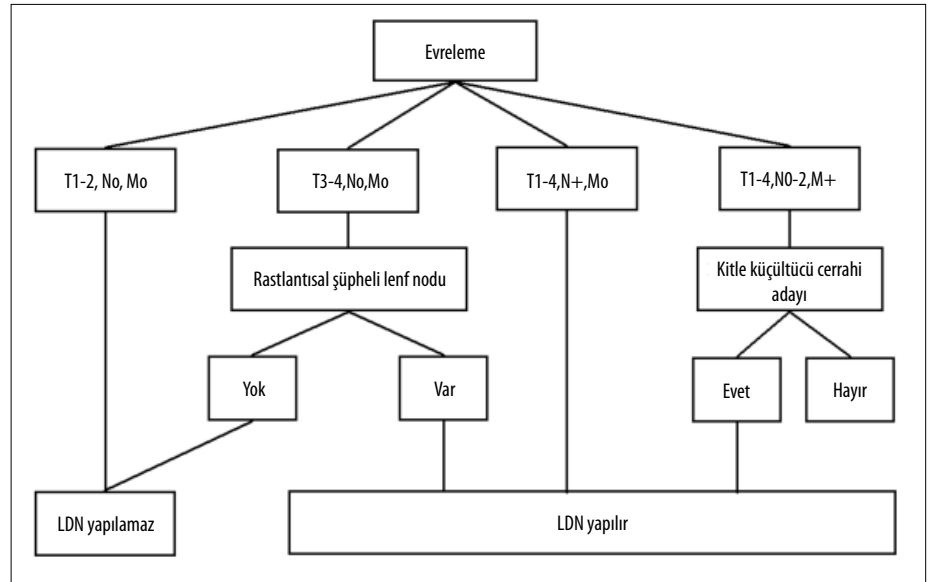
leri ile lenf nod tutulumu olmayan olgularda literatürde tek olan EORTC'nin 30881 protokol numaralı randomize çalışmasına göre LND yapılmasının klinik evre T1-3 olgularda herhangi bir terapötik etkinliği yoktur (12).

c. Klinik evre (T1-4N+M0) olgular:

Uzak metastaz olmayan izole pozitif lenf nodu tutulumu olan olgularda özellikle genişletilmiş komplet LND yapılması hemen daima standart kabul gören bir durumdur. Metastatik olmayan bu olgularda genişletilmiş LND ile hastayı tümörsüz bırakmak yani kür sağlamak teorik olarak sağlanabilir. Klinik olarak bu olgularla karşılaşma oranı %3-5 arasında değişmektedir (3). Öte yandan N+, M0 olguların sağkalım oranları N0, M0 olgulara kıyasla yaklaşık 3 kat düşüktür (23). Bu olgulara genişletilmiş LND uygulandığında elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak N0, M0 olgulara benzerdir (13,22). Bu evredeki olgularda 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %47,9 ve %31,9 iken metastatik grupta 5 yıllık sağkalım sadece %7'dir (13). Pantuck ve ark. (T1-4N+M0) olgularda genişletilmiş LND ile ortalama 5 ay civarında sağkalım avantajı yakalanabileceğini göstermişlerdir (17). Özellikle papiller histolojiye sahip olgularda rekürrense kadar geçen sürenin LND ile 26,9 ay gibi etkileyici bir süre uzadığı gösterilmiştir, dolayısıyla LND kararı almada hücre tipi de öneme sahiptir (29). Asıl önemli olan bu olguların preoperatif olarak saptanmasıdır. Zira preoperatif görüntüleme yöntemleri kullanılarak lenf nodu büyümesi saptanan olguların sadece %42'sinde metastaz saptanmaktadır (5). Dolayısıyla preoperatif lenf nod tutulum oranları konusunda öngörü sağlayan nomogramların kullanımı bu klinik sorun çözümünde belli ölçüde yararlı olabilir veya henüz deneysel kabul edilen demir yüklü nano parçacıkların kullanıldığı LNMRI ile yapılan lenfogram katkı sağlayabilir (27,28).

d. Klinik evre (T1-4N0-2M+) olgular

Kitle küçültücü cerrahi adayı olan sistemik metastazlı bu olgularda immünoterapiye verilen yanıt oranları düşük (%5-20) ve ortalama sağkalım süresi 12-17,9 ay arasında değişmektedir (30-33). National Cancer



Şekil 1. Olası klinik evrelere göre LND (İlgili literatürden değiştirilerek alınmıştır (35)). BT: Bilgisayarlı tomografi

Institute (NCI) tarafından 82 (pN0M+) ve 72 (pN+M+) olgu sitoredüktif cerrahi sonrası retrospektif olarak karşılaştırılmış; N+ ve N0 olgularda ortalama sağkalım sırasıyla 14,7 ve 8,5 ay (p=0,0004) olarak bulunmuştur. Komplet LND yapılan olgularda yani cerrahi olarak hastalık bırakılmayan olgularda N0 olgulara benzer sağkalım oranları olduğu gösterilmiştir. LND yapılmayan olgularda sağkalım 3,3 ay ile kötüdür (34). Benzer şekilde Pantuck ve ark. sistemik tedavi planlanmış ve öncesinde sitoredüktif nefrektomi amaçla nefrektomi yapılan metastatik olgularda LND yapılan grupta yapılmayan olgulara kıyasla 2 kat daha uzamış sağkalım saptamışlardır (18). Peters ve ark. M+ olgularda LND yapılan ve yapılmayan olgularda 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %43,7 ve %25,6 olarak bulmuşlardır (22). Literatürde benzer veriler bulunmasına rağmen hepsi retrospektif yapıda olup randomize çalışmalar olmaması nedeniyle kanıt düzeyleri yüksek olmasa da genel görüş agresif LND'nun evreleme ve terapötik amaçla bu grupta uygulanabileceği şeklindedir.

Aşağıdaki şekilde olası klinik durumlara göre LND uygulaması karar şeması verilmiştir. LND sınırları, yaygınlığı klinik deneyim, hastanın pre ve intraoperatif bulguları ve mevcut komorbiditeler göze alarak belirlenmelidir. Preoperatif lenfatik tutulum şüphesi

olan olgularda LND mümkünse genişletilmiş şekilde yapılmalıdır.

Sonuç

LND özellikle düşük riskli böbrek hücreli kanserde kanıta dayalı veriler ışığında gereksizdir (12). Ancak özellikle yeni gelişen hedefe yönelik tedavi yöntemleri gibi adjuvan tedavilerin varlığı altın standart kabul edilen LND en azından klinik evrelemeye tartışılmaz katkısı ve terapötik sonuçların kıyaslanabilirliğini sağlamak adına yapılmalıdır. Sitoredüktif cerrahiye ek olarak yapılan LND'nu immünoterapiye veya hedefe yönelik adjuvan tedavilere olana yanıt artırdığı yolunda retrospektif de olsa bile literatürde pozitif yönde bilgiler vardır. Önemli olan yüksek riskli olgularda klinisyenin cerrahi tecrübesi oranında hastayı ek morbidite ve mortaliteye sokmadan LND uygulayabileceği olguları seçmesi, hastaya bir alternatif olarak sunmasıdır. Ancak verilerin kıyaslanabilirliği adına LND sınırlarının belirlenmesi yani standart hale getirilmesi şarttır. Yakın bir geçmişte kullanıma sunulan preoperatif lenf nod durumunu öngören nomogramlar, nano parçacıkların kullanıldığı MRG vb. yöntemler hangi hastaya LND yapılmalı ve hangi hasta LND'dan fayda görecektir sorularına yardımcı olacak gibi düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Godley PA, Stinchcombe TE. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 1999;11(3):213-217.
2. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101(3):297-301.
3. Margulis V, Wood CG. The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma: the pendulum swings back. *Cancer J* 2008;14(5):308-314.
4. Raj GV, Bochner BH. Radical cystectomy and lymphadenectomy for invasive bladder cancer: towards the evolution of an optimal surgical standard. *Semin Oncol* 2007;34(2):110-121.
5. 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):243-245.
6. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5597-5602.
7. Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol* 2000;164(2):322-325.
8. Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer* 1997;80(7):1198-1220.
9. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655-1659.
10. Sandhu SS, Symes A, A'Hern R et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int* 2005;95(4):522-525.
11. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999;281(17):1628-1631.
12. Blom JH, van PH, Marechal JM 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 Editorial by Urs E. Studer and Frederic D. Birkhauser on pp. x-y of this issue. *Eur Urol* 2008.
13. Giuliani L, Giberti C, Martorana G, Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol* 1990;143(3):468-473.
14. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel A. 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):1224-1227.
15. Saitoh H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma in patients with a tumor thrombus in the renal vein and/or vena cava. *J Urol* 1982;127(4):652-653.
16. 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):33-37.
17. 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):2076-2083.
18. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer* 2003;97(12):2995-3002.
19. Blom JH, van PH, Marechal JM et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol* 1999;36(6):570-575.
20. Freedland SJ, Dekernion JB. Role of lymphadenectomy for patients undergoing radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2003;5(3):191-195.
21. Chapman TN, Sharma S, Zhang S, Wong MK, Kim HL. Laparoscopic lymph node dissection in clinically node-negative patients undergoing laparoscopic nephrectomy for renal carcinoma. *Urology* 2008;71(2):287-291.
22. Peters PC, Brown GL. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1980;7(3):705-709.
23. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. 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):465-469.
24. Terrone C, Guercio S, De LS et al. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003;91(1):37-40.
25. Coll DM, Smith RC. Update on radiological imaging of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007;99(5 Pt B):1217-1222.
26. Heidenreich A, Ravery V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004;22(5):307-315.
27. Guimaraes AR, Tabatabei S, Dahl D, McDougal WS, Weissleder R, Harisinghani MG. Pilot study evaluating use of lymphotropic nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging for assessing lymph nodes in renal cell cancer. *Urology* 2008;71(4):708-712.
28. Hutterer GC, Patard JJ, Perrotte P et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *Int J Cancer* 2007;121(11):2556-2561.
29. Canfield SE, Kamat AM, Sanchez-Ortiz RF, Detry M, Swanson DA, Wood CG. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical stage TxN1-2M0): the impact of aggressive surgical resection on patient outcome. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):864-869.
30. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000;6 Suppl 1: S55-S57.
31. McDermott DF, Regan MM, Clark JJ et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(1):133-141.
32. Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2972-2980.
33. Negrier S, Escudier B, Lasset C et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N Engl J Med* 1998;338(18):1272-1278.
34. Vasselli JR, Yang JC, Linehan WM, White DE, Rosenberg SA, Walther MM. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166(1):68-72.
35. Godoy G, O'Malley RL, Taneja SS. Lymph node dissection during the surgical treatment of renal cancer in the modern era. *Int Braz J Urol* 2008;34(2):132-142.