

Âmbito

Este conjunto de dados foi desenvolvido para amostras de excisão do rim. O carcinoma urotelial com origem no trato renal superior, os tumores de Wilms e outros tumores nefroblásticos e mesenquimatosos não são incluídos. Este conjunto de dados foi concebido para a comunicação de lateralidade única da amostra, ou seja, esquerda ou direita. Se ambas as lateralidades forem submetidas, então é necessário preencher conjuntos de dados separados.

Nota 1 — Tratamento pré-operatório (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Os tratamentos pré-operatórios podem alterar significativamente os aspetos macro e microscópico do tumor.

↑ Retroceder

Nota 2 — Lateralidade da amostra (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

As informações de lateralidade da amostra são necessárias para fins de identificação e de segurança do doente.

↑ Retroceder

Nota 3 — Intervenção cirúrgica (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

O tipo de intervenção cirúrgica é importante para determinar a avaliação das margens cirúrgicas. Especificamente no caso de amostras de nefrectomia parcial, é importante que a margem cirúrgica intrarrenal seja cuidadosamente avaliada, de modo a garantir que não existe tumor residual no restante rim.

Uma amostra de nefrectomia radical é definida como a ressecção da fáscia de Gerota e de todo o respetivo conteúdo, incluindo o rim, a gordura perirrenal, os vasos linfáticos e um segmento do ureter, que podem ser ou não acompanhados pela glândula suprarrenal.

Uma nefrectomia simples consiste na remoção apenas do rim com um pequeno segmento do ureter.

Uma amostra de nefrectomia parcial pode variar de uma simples enucleação do tumor até parte de um rim contendo zonas variáveis do sistema calicial ou do sistema coletor pélvico renal.

↑ Retroceder

Nota 4 — Tecido removido da amostra antes da submissão (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A avaliação patológica requer um exame detalhado da amostra cirúrgica completa. A remoção de tecido antes do exame poderá comprometer a avaliação do diagnóstico, estadiamento e prognóstico.

↑ Retroceder

Nota 5 — Local(is) do tumor (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A posição do tumor em relação aos limites do rim e à margem de ressecção cirúrgica para nefrectomia radical e amostras de nefrectomia parcial é importante para fins de estadiamento. A posição do tumor em relação ao córtex renal ou à medula renal também pode ter importância no diagnóstico. Isto é especialmente importante no caso de tumores pequenos em que um local de origem dentro da medula suportaria um diagnóstico de carcinoma dos tubos coletores ou de carcinoma medular.¹

As localizações na medula renal e no córtex renal devem ser mencionadas em “outra (especificar)”.

↑ Retroceder

Nota 6 — Focalidade do tumor (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Os carcinomas de células renais são normalmente solitários, contudo, se estiverem presentes tumores multifocais é importante registar este facto. Os carcinomas no contexto de doença quística renal adquirida são muitas vezes multifocais. A multifocalidade também pode ser uma pista para o facto de se poder estar a lidar com carcinoma de células renais hereditário. As síndromes de Von Hippel Lindau, Birt-Hogg-Dube e carcinoma papilar hereditário estão caracteristicamente associadas a múltiplos tumores.

Num caso de múltiplos carcinomas, é importante registar os parâmetros de diagnóstico e prognóstico associados aos tumores mais significativos (maior, categoria pT mais elevada, grau mais elevado). O subtipo histológico dos tumores pode ser similar ou diferente, podendo, por vezes, ser encontrados diferentes tipos morfológicos. Quando carcinomas numerosos estão presentes, alguns autores sugeriram o registo dos 5 tumores maiores.⁴

↑ Retroceder

Nota 7 — Dimensão máxima do tumor (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A dimensão máxima do tumor é necessária para fins de estadiamento e constitui a característica de definição das categorias pT1 e pT2 da classificação de estadiamento TNM.² Além disso, foi demonstrado que para o carcinoma de células renais de células claras, o tamanho do tumor correlaciona-se com o desfecho como uma variável contínua.³

A medição do tamanho do tumor deve ser efetuada após dissecação detalhada da amostra macroscópica, devendo a dimensão maior ser registada. A extensão do tumor para o tecido extracapsular e/ou para o seio renal, em continuidade com o tumor primário intrarrenal, deve ser incluída na medição. A presença de tumor no interior da veia renal não deve ser incluída nesta medição. Em caso de múltiplos tumores, a dimensão máxima dos cinco tumores maiores deve ser registada.⁴

↑ Retroceder

Nota 8 — Grau histológico do tumor — OMS/ISUP (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

O grau deve ser atribuído com base no campo de alta potência único que mostra o maior grau de pleomorfismo nuclear.

Este sistema de classificação é o sistema de classificação da Organização Mundial de Saúde/Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP — International Society of Urological Pathology) (OMS/ISUP) para o carcinoma de células renais recomendado na classificação da OMS de 2016.^{1,15} Este sistema foi validado como um parâmetro de prognóstico para o carcinoma de células renais papilar e de células claras.^{15,19,20} Não foi validado para outros tipos de carcinoma de células renais, mas pode ser utilizado para fins descritivos.²¹ A recomendação atual é de que o carcinoma de células renais cromóforo não seja classificado.^{1,22}

↑ Retroceder

Nota 9 — Tipo histológico do tumor (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Muitos dos vários subtipos de neoplasia epitelial renal exibem diferente comportamento clínico e prognóstico.^{1,2,10-15} Isto foi confirmado em estudos únicos de grande dimensão e em estudos multicêntricos para os principais subtipos de tumores. Várias séries demonstraram igualmente de forma clara que muitas das entidades de tumores malignos renais recém-descritas têm um prognóstico que difere do prognóstico do carcinoma de células renais de células claras.¹⁵ Além disto, protocolos para os vários tipos de terapêutica anti-angiogénica adjuvante relacionam-se com subtipos de tumores específicos.¹⁶

A classificação de Vancouver da International Society of Urological Pathology (ISUP) de 2013 para tumores renais em adultos identificou uma categoria emergente/provisória de carcinoma de células

renais (RCC).⁹ Embora pareçam distintos, estes tumores raros não foram totalmente caracterizados através de estudos morfológicos, de imuno-histoquímica e moleculares. Esta categoria também foi incluída na quarta edição da classificação de neoplasias renais da Organização Mundial de Saúde (OMS). Na classificação da OMS, são incluídos nesta categoria o carcinoma de células renais pós-neuroblastoma, o carcinoma de células renais folicular idêntico a tiroide, o carcinoma de células renais associado a rearranjo da quinase do linfoma anaplásico (ALK — anaplastic lymphoma kinase) e o carcinoma de células renais com estroma (angio) leiomiomatoso. Estas entidades devem ser classificadas em “outro” com especificação do nome.

Tradicionalmente, o carcinoma de células renais papilar tem sido subdividido em tipo 1 e tipo 2.¹⁷ Estudos recentes demonstraram que estes tumores são distintos tanto a nível clínico como biológico. Os tumores de tipo 1 estão associados a alterações na via MET, enquanto os tumores de tipo 2 estão associados à ativação da via NRF2-ARE. Com base nas características moleculares, os tumores tipo 2 podem ser subdivididos em pelos menos 3 subtipos.¹⁸ Os tumores de tipo 1 e tipo 2 exibem diferente colocação imuno-histoquímica, expressando os tumores de tipo 1 mais frequentemente a citoqueratina 7 em comparação com os de tipo 2.^{1,9,17,18}

O carcinoma de células renais papilar oncocítico é uma categoria incluída na quarta edição da classificação de tumores renais da OMS.¹ Embora não esteja totalmente caracterizado, este tumor parece incluir-se melhor na categoria papilar mais alargada.

O carcinoma de células renais papilar está associado a um resultado mais favorável do que o carcinoma de células renais de células claras (ccRCC), o carcinoma dos tubos coletores e o carcinoma de células renais associado a leiomiomatose hereditária (HLRCC).^{1,15} A subtipagem papilar também é importante para o prognóstico, com os tumores de tipo 1 a terem melhor prognóstico do que os tumores com morfologia tipo 2.^{15,17,18}

↑ Retroceder

Nota 10 — Morfologia sarcomatoide (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A presença de morfologia sarcomatoide é observada em aproximadamente 5% dos carcinomas de células renais e está associada a um mau prognóstico.^{15,23-26} Foi confirmado em diversos estudos que a morfologia sarcomatoide pode ocorrer dentro de qualquer um dos principais subtipos de carcinoma de células renais e representa doença de alto grau.^{1,9} A sobrevivência aos cinco anos de doentes com morfologia sarcomatoide é da ordem de 15% a 22%.^{1,9,23-26} O desfecho associado à morfologia sarcomatoide é dependente do estágio.²⁷ A presença de morfologia sarcomatoide está incorporada no sistema de classificação da OMS/ISUP (Grau 4).¹⁵

↑ Retroceder

Nota 11 — Extensão do componente sarcomatoide (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Embora nesta altura não exista um método recomendado ou consensual para calcular o componente sarcomatoide¹⁵, tem sido sugerido que a proporção de tumor que apresenta diferenciação sarcomatoide tem relevância para o prognóstico. Em particular, foram demonstradas

sobrevivências significativamente diferentes para tumores divididos com um ponto de limiar (“cutpoint”) de 50% de componente sarcomatoide.²⁶

↑ Retroceder

Nota 12 — Morfologia rabdoide (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Tal como a morfologia sarcomatoide, a morfologia rabdoide é uma característica de doença de alto grau.^{15,28} Os tumores que apresentam este fenótipo assemelham-se a células rabdoides que têm citoplasma eosinofílico volumoso e núcleo excêntrico, muitas vezes com nucléolos proeminentes.^{1,9} A alteração rabdoide está associada a um mau prognóstico. Foi demonstrado que 71% dos doentes com morfologia rabdoide desenvolveram metástases num período de seguimento médio de 4,5 meses. No prazo de 2 anos, verificou-se igualmente que 43% dos doentes nesta série tinham falecido, sendo a taxa de sobrevivência mediana de 8 a 31 meses.^{15,28-30} Em aproximadamente 25% dos tumores com morfologia rabdoide, coexiste carcinoma sarcomatoide.¹ A presença da morfologia rabdoide está incorporada no sistema de classificação da OMS/ISUP (Grau 4).¹⁵

↑ Retroceder

Nota 13 — Extensão do componente rabdoide (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Não existem atualmente evidências sólidas que demonstrem que o volume de células que apresentam morfologia rabdoide tenha importância para o prognóstico.¹⁵

↑ Retroceder

Nota 14 — Necrose (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Foi demonstrado que a presença de necrose tumoral é um indicador de prognóstico para carcinoma de células renais de células claras e carcinoma de células renais cromóforo, independentemente do estágio do tumor.^{15,35} O carcinoma de células renais papilar contém tipicamente focos de necrose, contudo, a importância deste facto para o prognóstico está a ser debatida. Presentemente, recomenda-se o registo da presença de necrose macroscópica e microscópica (coagulativa).¹⁵ No caso de doentes que tenham sido submetidos a embolização renal pré-cirúrgica, não é possível avaliar o grau de necrose relacionada com o tumor.

↑ Retroceder

Nota 15 — Extensão da necrose (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Foi demonstrado que a presença de necrose tumoral era um indicador de prognóstico para o carcinoma de células renais de células claras, mas que não tinha implicações ou tinha implicações limitadas no prognóstico do carcinoma de células renais papilar. Foi também demonstrado que a necrose tumoral > 10% está associada a um desfecho menos favorável, embora tenha sido sugerido que para os tumores nos estádios 1 e 2 da TNM, um ponto de limiar (“cutpoint”) de 20% da área do tumor com necrose seja importante para o prognóstico.³⁶ Atualmente, a relevância do grau de necrose dentro de um tumor para o prognóstico é incerta. Apesar disto, foi recomendado que este valor seja registado sob a forma de percentagem.¹⁵

 **Retroceder**

Nota 16 — Extensão da invasão (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Extensão macroscópica

A identificação de tumor que infiltre diretamente o seio renal ou os grandes vasos é importante para o prognóstico e é informação necessária para fins de estadiamento.^{2,5} Deve examinar-se cuidadosamente a amostra, a nível macroscópico, para avaliar a invasão de grandes vasos como, por exemplo, a veia renal ou além desta veia (se aplicável).

O seio renal é uma importante via de disseminação do carcinoma de células renais e é frequentemente um fenómeno sub-reconhecido.⁶ A gordura do seio renal deve ser cuidadosamente avaliada e deve colher-se uma amostra generosa para detetar envolvimento da gordura do seio renal. Existe literatura em progressão que sugere que o envolvimento da gordura do seio renal é um fator de previsão de um desfecho mais agressivo do que a invasão da gordura perirrenal periférica.^{7,8}

Quando o carcinoma renal envolver a glândula suprarrenal, é importante documentar se o envolvimento é disseminação contígua do tumor ou um nódulo de carcinoma independente (não contíguo), sendo que este último representa doença metastática (pM1).²

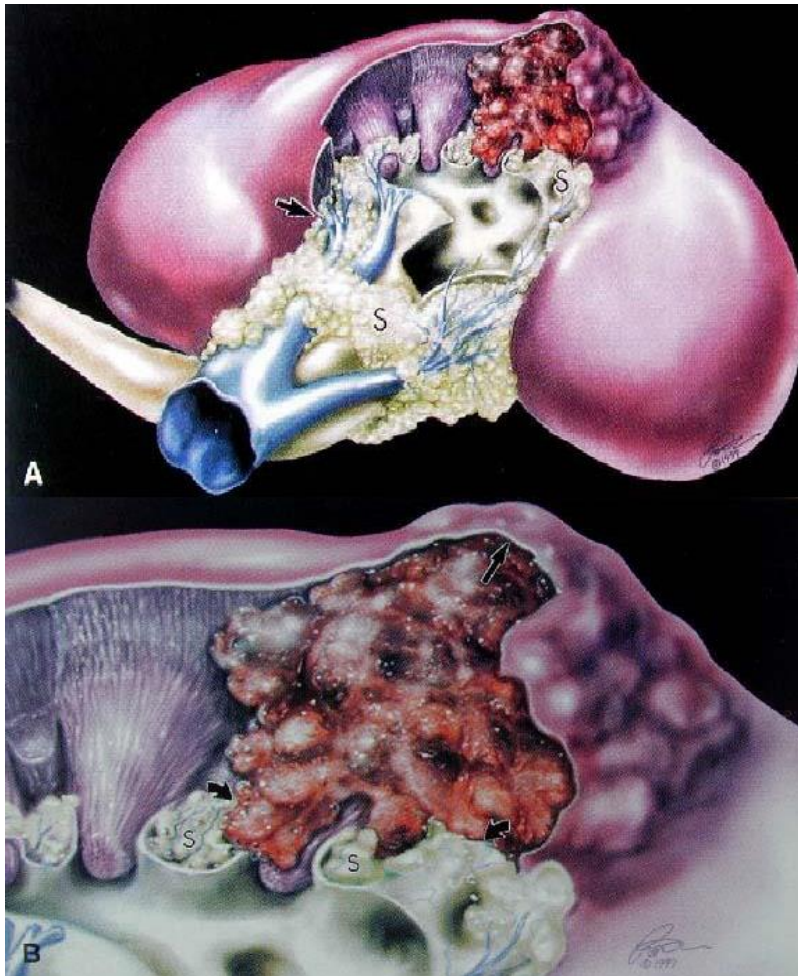


Figura 1:

A: Diagrama que mostra a gordura do seio renal (S) e o respetivo sistema venoso abundante, que envolve o sistema coletor. A cápsula renal termina (seta) logo dentro do vestibulo do hilo.

B: Um tumor maligno renal está restringido pela cápsula renal (seta), mas nenhuma cápsula fibrosa impede o seu crescimento para dentro do tecido vascular do seio renal (setas curvas).

De Bonsib *et al*⁶ The American Journal of Surgical Pathology. © 2000 Wolters Kluwer Health. Reproduzido com permissão.

Extensão microscópica

A extensão extrarrenal do tumor é uma característica das categorias de estadiamento pT3 e pT4 da classificação de estadiamento TNM. A extensão do tumor além da fáscia de Gerota é uma característica da categoria de estadiamento pT4 do sistema de estadiamento TNM.²

O seio renal é o compartimento que se situa entre o parênquima renal e a pélvis e os cálices renais. Este compartimento contém diversos graus de gordura e é rico em vasos linfáticos. Consequentemente, a infiltração do seio renal é a principal via para a extensão do tumor para além do rim.³⁰ A invasão do seio renal está presente quando existe tumor em contacto com a gordura do seio renal, tecido conjuntivo laxo claramente além do parênquima renal do seio renal e nos espaços com revestimento endotelial (com ou sem músculo liso parietal) dentro do seio renal.³⁰ Isto é mais

frequentemente observado no carcinoma de células renais de células claras e parece estar associado ao tamanho do tumor. Em particular, foi realçado que em carcinomas de células renais de células claras com diâmetro ≥ 7 cm observou-se invasão do seio renal em $> 90\%$ dos casos.^{7,8} O envolvimento do seio renal pelo tumor é uma característica da categoria de estadiamento tumoral pT3a da classificação TNM. É provável que a invasão do seio renal seja precedida pelo envolvimento das veias do seio renal. Foi igualmente demonstrado que o envolvimento dos vasos linfáticos no interior do seio renal é importante para o prognóstico.³¹

Caso o exame visível da amostra revele invasão do seio renal, apenas terá de se tirar um corte de tecido para confirmação. Se não existir evidência macroscópica de invasão do seio renal, então a amostra deve ser composta por, no mínimo, três blocos de tecido.⁴

A infiltração macroscópica em vez de evidências microscópicas de invasão da veia renal foi uma característica do estágio pT3a em edições anteriores da classificação TNM³²; contudo, foi demonstrado que a invasão microvascular se correlaciona com o desfecho, independentemente da categoria “T”, do grau e da invasão da gordura perirrenal.⁴⁵ Além disso, é reconhecido que a infiltração da veia renal pode ser subestimada no exame macroscópico. Por este motivo, o adjetivo “macroscópico” em relação à invasão da veia renal foi removido como parte da definição da categoria de estadiamento pT3a na oitava edição do sistema de estadiamento do AJCC.

Glândula suprarrenal: é agora reconhecido que a disseminação direta do tumor para a glândula suprarrenal ipsilateral tem um desfecho semelhante ao do tumor pT4.^{33,34} Em classificações TNM anteriores, esta disseminação estava incluída na categoria pT3a; contudo, tendo em vista estes achados recentes, foi incluída como uma característica da categoria pT4. Pelo contrário, um nódulo distinto independente na glândula suprarrenal é considerado doença M1.²

Outros órgãos: a presença de doença metastática é uma característica da categoria de estadiamento pM1 da classificação de estadiamento TNM.²

 **Retroceder**

Nota 17 — Invasão linfovascular (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A invasão linfovascular inclui a invasão do espaço intratumoral, peritumoral e perirrenal.⁴ No seio renal, pode ser difícil distinguir a invasão linfovascular microscópica do envolvimento de veias de parede fina com falta de músculo liso. Do ponto de vista prático, a presença de qualquer um dos padrões deve ser considerada como envolvimento do seio renal (pT3a).

Foi demonstrado que a invasão microvascular se correlaciona com o desenvolvimento de metástases e com a sobrevivência, independentemente do tamanho do tumor, da categoria do tumor primário e do grau.⁴⁰

Tanto no carcinoma de células renais papilar como de células claras, a disseminação tumoral é predominantemente hematogénica através das veias do seio, veia renal e veia cava até aos pulmões. A infiltração da gordura perirrenal pode resultar em disseminação retroperitoneal. Também poderá ocorrer disseminação linfática para os gânglios linfáticos do hilo renal, que é mais comum no carcinoma de células renais papilar do que no carcinoma de células renais de células claras.²

 **Retroceder**

Nota 18 — Estado dos gânglios linfáticos (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Em edições anteriores da classificação TNM da UICC/AJCC, o número de gânglios linfáticos infiltrados pelo tumor foi utilizado para diferenciar as diferentes categorias pN. Isto foi simplificado, consistindo agora na presença ou ausência de envolvimento dos gânglios linfáticos pelo tumor.¹ Foi, contudo, demonstrado que a sobrevivência diminui com um aumento do número de gânglios linfáticos envolvidos (> 4).³⁷

↑ Retroceder

Nota 19 — Estado da margem (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A avaliação das margens cirúrgicas é importante para determinar se um tumor residual está presente. Numa amostra de nefrectomia parcial, a margem do parênquima renal deve ser corada e avaliada histologicamente. A maioria das amostras de nefrectomia parcial também contém uma parte da gordura perirrenal sobrejacente ao local do tumor. A margem da gordura perirrenal também deve ser avaliada. Em situações em que não é submetida nenhuma gordura perirrenal, a margem capsular renal deve ser corada e examinada histologicamente. Em amostras de nefrectomia radial, as margens dos ureteres, vasculares importantes (veia renal, artéria renal) e de tecidos moles (fáscia de Gerota, seio renal) devem ser examinadas e documentadas no relatório.

↑ Retroceder

Nota 20 — Patologia coexistente em rim não neoplásico (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

É importante reconhecer que podem estar presentes doenças renais clínicas em tecido renal não neoplásico em amostras de nefrectomia e nefroureterectomia.^{38,39} A arterionefrosclerose (ou nefropatia hipertensiva) e a nefropatia diabética são observadas em aproximadamente 30% e 20% dos casos, respetivamente. Outras doenças renais clínicas que foram identificadas incluem a microangiopatia trombótica, a glomeruloesclerose segmentar focal e a nefropatia por IgA. A determinação de um valor superior a 20% de glomeruloesclerose global ou glomeruloesclerose diabética difusa avançada é preditiva de declínio significativo da função renal 6 meses após nefrectomia radical.³⁹ A avaliação de doença renal clínica deve ser realizada em cada caso, aplicando-se, se necessário, corantes PAS e/ou prata de metenamina de Jones. Se necessário, deve efetuar-se uma consulta com um nefropatologista.

↑ Retroceder

Nota 21 — Exames complementares (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Estão a ser cada vez mais utilizados exames complementares para a subtipagem de neoplasias de células renais. A hibridação in-situ fluorescente (FISH — fluorescent in-situ hybridization) pode ser utilizada para confirmar um diagnóstico de carcinoma associado a translocação (tumor da família de MiT) e demonstrou ser útil para distinguir o oncocitoma do carcinoma de células renais cromóforo.¹ Por vezes, poderá efetuar-se um exame citogenético, embora não seja normalmente realizado como parte da avaliação de rotina de um tumor renal. É agora reconhecido que a avaliação imuno-histoquímica de tumores pode ser útil para o diagnóstico. Atualmente, não existem testes auxiliares aceites como tendo significado prognóstico para neoplasias das células renais.^{41,42}

↑ Retroceder

Nota 22 — Estadiamento patológico (TNM 8.ª edição) (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Este conjunto de dados inclui as definições da TMN da AJCC, 8.ª edição.² Em algumas zonas, a implementação da TNM da AJCC, 8.ª edição, foi adiada até janeiro de 2018. Neste período, a UICC 7.ª edição⁴³ ou AJCC 7.ª edição⁴⁴ podem ser úteis.

Figura 2: T3a Invasão até à gordura perirrenal e/ou do seio renal, mas não além da fáscia de Gerota.

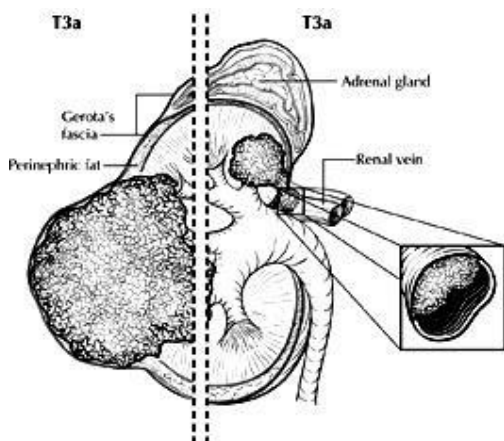


Figura 3: T4 Invasão além da fáscia de Gerota.

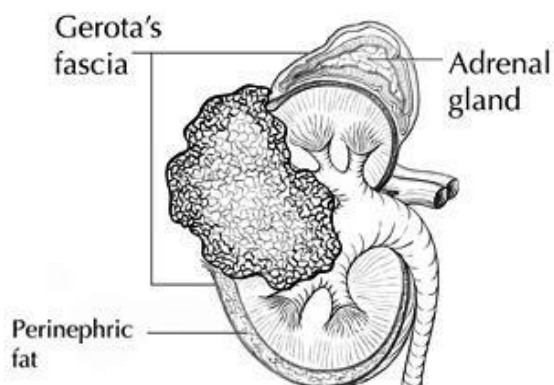
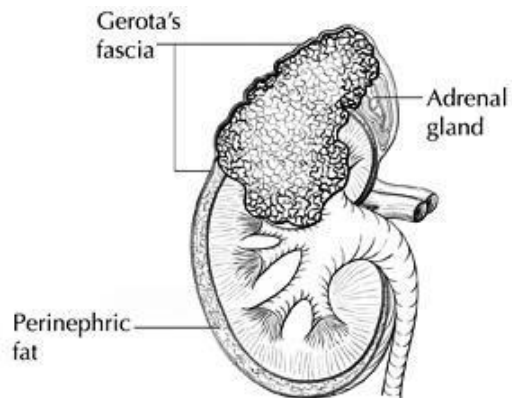


Figura 4: T4 Extensão direta do tumor para o interior da glândula suprarrenal ipsilateral.



Adrenal gland	Glândula suprarrenal
Gerota's fascia	Fáscia de Gerota
Renal vein	Veia renal
Perinephric fat	Gordura perirrenal

The American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. A fonte original deste material é o AJCC Cancer Staging Atlas 2nd edition (2010) (Atlas de Estadiamento do Cancro da AJCC, 2.^a edição [2010]) publicado pela Springer Science and Business Media LLC, www.springerlink.com. Reproduzido com permissão.

↑ Retroceder

Referências

1. World Health Organization (WHO) Classification of tumours. Pathology and genetics of the urinary system and male genital organs. Humphrey PA, Moch H, Reuter VE, Ulbright TM, editors. Lyon, France: IARC Press. 2016
2. Amin MB, Edge SB, Greene FL, *et al*, eds. (2017) AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer
3. Delahunt B, Kittelson JM, McCredie MRE, *et al*. Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma. Assessment of TNM T1 and T2 categories and comparison with other prognostic parameters. *Cancer* 2002; 94: 658-664
4. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SN *et al*. Handling and staging of renal cell carcinoma. The International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference recommendations. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1505-1517.
5. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, *et al*. Classification of renal cell carcinoma. *Cancer* 1997;80:987-989.
6. Bonsib SM, Gibson D, Mhoon M, Greene GF. Renal sinus involvement in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 451-458.
7. Bonsib SM. T2 clear cell renal cell carcinoma is a rare entity: a study of 120 clear cell renal cell carcinomas. *J Urol* 2005; 174: 1199-1202.
8. Thompson RH, Leibovich BC, Chevillet JC *et al*. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol* 2005; 174: 1218-1221.
9. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, *et al*. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1469-1489.
10. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ, editors. Tumours of the Kidney, Bladder, and Related Urinary Structures. AFIP Atlas of Tumour Pathology Series 4. American Registry of Pathology. Washington DC; 2004.
11. Kim H, Cho NH, Kim D *et al*. Renal cell carcinoma in South Korea: A multicenter study. *Hum Pathol* 2004; 35: 1556-1563.
12. Ljungberg B, Alamdri FI, Stenling R *et al*. Prognostic significance of the Heidelberg Classification of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1999; 36: 565-569.
13. Moch H, Grasser T, Amin MB. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma. A Swiss experience with 588 tumours. *Cancer* 2000;89:604-614.
14. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Modern Pathology* 2009;22:S2- S23.

15. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters. 2013; 37:1490-1504.
16. O'Brien MF, Russo P, Motzer RJ. Sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *BJU International* 2008;101:1339- 1342.
17. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2002; 32: 590-595.
18. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of papillary renal- cell carcinoma. *NEJM* 2015; 1-10. November 4, 2015DOI: 10.1056/NEJMoa1505917
19. Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MRE, Jordan TW, Delahunt B . Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1091-1096.
20. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, et al. Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. *Am J Surg Pathol* 2011; 135: 1134-1139.
21. Delahunt B, Egevad L, Samaratinga H, et al. Gleason and Fuhrman no longer make the grade. *Histopathology* 2016 Mar;68(4):475-81.
22. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 957-960.
23. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma. An examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol* 2004;28:435-441.
24. Cangiano T, Liao J, Naitoh J et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:523-528.
25. Delahunt B. Sarcomatoid renal cell carcinoma. The final common dedifferentiation pathway of renal epithelial malignancies. *Pathology* 1999; 31: 185-190.
26. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma. A study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 275-278.
27. Mian BM, Bhadkamkar N, Slaton JW et al. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol* 2002; 167: 64-70.
28. Kuroiwa K, Kinoshita Y, Shiratsuchi H et al. Renal cell carcinoma with rhabdoid features: an aggressive neoplasm. *Histopathology* 2002; 41: 538-548.
29. Gokden N, Nappi O, Swanson PE et al. Renal cell carcinoma with rhabdoid features. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1329-1338.

30. Leroy X, Zini L, Buob D et al. Renal cell carcinoma with rhabdoid features. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 102-106.
31. Bonsib SM. Renal lymphatics, and lymphatic involvement in sinus vein invasive (pT3b) clear cell renal cell carcinoma: a study of 40 cases. *Mod Pathol* 2006; 19 :746-753.
32. Madbouly K, Al-Qahtani SM, Ghazwani Y et al. Microvascular tumour invasion: prognostic significance in low stage renal cell carcinoma. *Urology* 2007; 69: 670-674.
33. Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM et al. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer* 2005; 104: 53-60.
34. Ficcaro 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: 722-729.
35. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparison of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 612-624.
36. Klatter T, Said JW, de Martino M et al. Presence of tumour necrosis is not a significant predictor of survival in clear cell renal cell carcinoma: higher prognostic accuracy of extent based rather than presence/absence classification. *J Urol* 2009; 181: 1558-1564.
37. Terrone C, Cracco C, Porpiglia et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006; 49: 324-331.
38. Henriksen KJ, Meehan SM, Chang A. Non-neoplastic renal diseases are often unrecognized in adult tumor nephrectomy specimens: a review of 246 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1703-1708.
39. Bijol V, Mendez GP, Hurwitz S, Rennke HG, Nose V. Evaluation of the non-neoplastic pathology in tumor nephrectomy specimens: predicting the risk of progressive failure. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 575-584.
40. Lang H, Lindner V, Letourneux H et al. Prognostic value of microscopic venous invasion in renal cell carcinoma: long term follow-up. *Eur Urol* 2004; 46: 331-335.
41. Tan P-H, Cheng L, Leclercq-Roux N, Merino M, Netto G, Reuter V, Shen S, Grignon DJ, Montironi R, Egevad L, Srigley JR, Delahunt B, Moch H, The ISUP Renal Tumor Panel. Renal cancer biomarkers: Diagnosis and prognosis. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1518-1531.
42. Reuter VE, Argani P, Zhou M, Delahunt B, Amin MB, Epstein JI, Ulbright TM, Humphrey PA, Egevad L, Montironi R, Grignon D, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Berney DM, Srigley JR. Best practice recommendations in the application of immunohistochemistry in kidney tumors.; report for the International society of Urological Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: e35-e49.

43. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C and International Union against Cancer (eds) (2009). *TNM Classification of Malignant Tumours*, Wiley-Blackwell, Chichester, UK and Hoboken, New Jersey.
44. Edge SE, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL and Trotti A (eds) (2010). *AJCC Cancer Staging Manual 7th ed.*, New York, NY.: Springer.
45. Madbouly K, Al-Qahtani SM, Ghazwani Y *et al.* Microvascular tumour invasion: prognostic significance in low stage renal cell carcinoma. *Urology* 2007; 69: 670-674