

Renal hücreli karsinom olgularında venöz tümör trombus yapısının (solid veya frajil) kanser spesifik sağkalıma etkisi

Dr. Hakan Akdere, Dr. Uğur Kuyumcuoğlu

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Edirne

Orjinal Makale

Impact of venous tumour thrombus consistency (solid vs friable) on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma.

Bertini R, Roscigno M, Freschi M, Strada E, Angiolilli D, Petralia G, Matloob R, Sozzi F, Capitanio U, Da Pozzo LF, Colombo R, Guazzoni G, Cremonini A, Montorsi F, Rigatti P.

Department of Urology, Vita-Salute University San Raffaele, Milan, Italy.

Eur Urol. 2011 Aug;60(2):358-65.

ÖZET

Giriş: Bilindiği kadarı ile, renal hücreli karsinomda (RHK) venöz tümör trombus (VVT) yapısının (solid veya frajil) önemi daha önce ele alınmamıştır. Bu çalışmada VVT yapısının kansere özgü sağkalım üzerindeki etkisi analiz edilmiştir.

Metod: Çalışmamızda 1989-2007 yılları arasında kliniğimize başvuran 174 renal ven veya vena cava inferior (VKİ) VTT'ü olan ve cerrahi olarak tedavisi yapılmış RHK'lu olgular retrospektif olarak analiz edildi. Bütün olgulara radikal nefrektomi ve trombektomi uygulanmıştı. Patolojik spesmenler tek bir üropatolog tarafından değerlendirildi ve ek olarak tüm spesmenlerdeki trombuslar patolojik özellikler ve morfolojik görünümüne göre solid veya frajil olarak ayırt edildi. Trombus yapısının kanser spesifik sağkalım (KSS) üzerindeki prognostik rolü Cox regresyon modeli ile analiz edildi.

Bulgular: VTT 107 olguda solid (% 61,5) iken, 67 olguda frajil (% 38,5) yapıda idi. Frajil VTT'lü olgularda eş zamanlı lenf nodu veya uzak organ metastazı ile perinefrik yağlı doku invazyonu artmıştı. Ayrıca bunlarda tümör derecesi ve patolojik evre daha yüksekti ($p < 0,005$). Olgular ortalama 24 ay takip edildi. Tüm olgular değerlendirildiğinde ortalama KSS 33 ay idi. Ortalama KSS; frajil VTT'lü olgularda 8 ay iken, solid VTT'lü olgularda 55 ay idi ($p < 0,001$). Çok değişkenli veri analizlerinde frajil VTT'nün KSS üzerinde belirleyici etkisi olduğu görüldü ($p = 0,02$). Bizim bulduğumuz sonucun belirleyiciliği; çalışmanın rölatif olarak küçük bir çalışma grubu ile sınırlı, retrospektif bir çalışma olması nedeni ile tartışılabilir.

Sonuç: VTT'ü olan renal hücreli karsinom olgularında trombusün frajil yapıda olması KSS üzerinde belirleyici bir faktördür. Eğer bizim bulgularımız bu konuda yapılacak çalışmalar ile doğrulanırsa, tümör trombus yapısı (solid-frajil) patoloji raporlarında rutin olarak belirtilebilir ve bu olgunun risk açısından daha iyi değerlendirilmesine olanak sağlar.

Anahtar kelimeler: Renal hücreli karsinom, trombus, kanser spesifik sağkalım

ABSTRACT

Background: To our knowledge, the impact of venous tumour thrombus (VTT) consistency in patients affected by renal cell carcinoma (RCC) has never been addressed. To analyse the effect of VTT consistency on cancer-specific survival (CSS).

Methods: We retrospectively analysed 174 consecutive patients with RCC and renal vein or vena cava inferior (VCI) VTT who underwent surgical treatment between 1989 and 2007 at our institute. All patients underwent radical nephrectomy and thrombectomy. Pathologic specimens were reviewed by a single uropathologist. In addition to traditional pathologic features, the morphologic aspect of the tumour thrombus was evaluated to distinguish solid from friable patterns. The prognostic role of thrombus consistency (solid vs friable) on CSS was assessed by means of Cox regression models.

Results: The VTT was solid in 107 patients (61.5 %) and friable in 67 patients (38.5 %). The presence of a friable VTT increased the risk of having synchronous nodal or distant metastases, higher tumour grade, higher pathologic stage, and simultaneous perinephric fat invasion (all $p < 0.05$). The median follow-up was 24 mo. The median CSS was 33 mo; the median CSS was 8 mo in patients with a friable VTT and 55 mo in patients with a solid VTT ($p < 0.001$). On multivariable analyses, the presence of a friable VTT was an independent predictor of CSS ($p = 0.02$). The power of our conclusion may be somewhat limited by the relatively small study population and the retrospective nature of the study.

Conclusions: In patients with RCC and VTT, the presence of a friable thrombus is an independent predictor of CSS. If our finding is confirmed by further studies, the consistency of the tumour thrombus should be introduced into routine pathologic reports to provide better patient risk stratification.

Keywords: Renal cell carcinoma, thrombus, cancer-specific survival

Yeni tanı konulan RHK'lu olgularda venöz trombus prevalansı % 4 ile % 36 arasındadır (1). Bu konuda temel tartışma venöz trombus yayılımının veya düzeyinin kanser spesifik sağkalım üzerine etkisi konusundadır. Bazı araştırmacılar VTT'ünün sefalik uzanım seviyesinin KSS ile negatif korelasyon gösterdiğini belirtmektedirler (2,3,4,5,6,7). Diğer bir grup araştırmacı ise bunu reddetmektedir (8,9,10). Bununla birlikte son zamanlardaki yayınlarda VTT ve perirenal yağ dokusu invazyon birlikteliğinin kötü prognoz belirtisi olabileceği belirtilmektedir (11,12). Yine bazı yayınlarda tümör trombus yapısının frajil veya solid olmasının, VTT'lü bu olguların farklı prognoz göstermelerini açıklayabileceği belirtilmiştir (13,14). Bu retrospektif çalışmada da venöz trombus bulunduğu 174 RHK olgusunda trombusün frajil veya solid yapıda olmasının kanser özgü sağkalım üzerine etkisinin olup olmadığı analiz edilmiştir.

Olgular ve yöntem

Bu çalışmada 1989-2007 yılları arasında RHK tanısı alan ve parsiyel veya radikal nefrektomi yapılarak tedavi edilen 1468 olgu analiz edildi. Bunlardan 174 (% 11.8) tanesinde renal ven veya VKİ'da tümör trombusü vardı.

Preoperatif değerlendirme

Tümör trombusü düzeylerine göre olgular; renal vende sınırlı, diafragma altında VKİ'a uzanım gösteren ve diafragma üzeri ve atriuma uzanım gösteren olgular olarak sınıflandırıldı. Tümör trombusü varlığı ve seviyesi öncelikle venakavografi ve MR anjiyografi veya BT anjiyografi ile tesbit edildi. Ayrıca olgular metastaz açısından da BT veya MR ile değerlendirildi.

Tedavi şekli

Bütün olgulara orta abdominal hat veya "chevron" insizyon ile radikal nefrektomi ve trombektomi uygulandı. Median sternotomi veya sağ anterior mini torakotomi ile sağ atriuma ulaşıldı. 35 olguda kardiak arrest ve derin hipotermiyle kardiyopulmoner bypass yapıldı.

Patolojik bulgular

Tüm mikroskopik preparatlar retrospektif olarak olgu hakkında bilgisi olmayan tek bir üropatolog tarafından değerlendirildi.

Patolojik evreleme 2009 TNM sınıflamasına göre yapıldı. Histolojik subtip analizinde ise WHO (2004) ve Fuhrman sınıflamaları kullanıldı. Tümör trombusleri dış morfolojik görünüm ve patolojik özelliklerine göre solid ve frajil olarak sınıflandırıldı. Solid tümör trombusünün gelişimi kompakt ve yoğun, yuvarlak düzgün şekilli idi. Bazen de psödo-kapsülü andıran parsiyel endotelial sınırdı. Frajil trombuslerde ise irregüler ve aralıklı taraksı görünüm, bazen ince papiller yapılar ile birlikte yoğun nekroz ve fibrin birikimi vardı.

Takip

Cerrahi sonrası olgular ilk yıl 4 ay, takip eden 4 yılda ise 6 ay aralıklarla onkolojik açıdan takip edildi. Olguların takipleri akciğer grafisi ve abdominal ultrasonografi veya torako-abdominal BT ile yapıldı. Bunlara ek olarak yılda bir kez kemik görüntülemesi yapıldı. Olgulara ait tüm yaşam bilgileri ve ölüm sebepleri kayıt altına alındı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 174 olgudan 69 tanesi pN0/NxM0, 17 tanesi pN+M0 iken, 78 olguda ise uzak metastaz vardı (pNanyM+). Ortalama takip süresi 24 (2-220 ay) aydı. 117 (% 67) olgu öldü, 40 (% 23) olgu hastaliksız kaldı, 17 (% 10) olgu ise olguda ise uzak metastazlar veya lokal rekkürens izlendi. Hastaliksız olan 40 olgunun ortalama takip süresi 55 aydı. 2009 TNM sınıflamasına göre olguların 97 tanesi pT3a, 37 tanesi pT3b, 22 tanesi pT3c ve 18 tanesi ise pT4 idi. Tümör trombusü solid özellikte olan 107 (% 61,5) olgunun evresi değerlendirildiğinde 69 tanesinin pT3a, 21 tanesinin pT3b, 11 tanesinin pT3c ve 6 tanesinin pT4 olduğu görüldü. Tümör trombusünün frajil özellik gösterdiği 67 (% 38.5) olgu evrelerine göre değerlendirildiğinde ise 28 tanesinin pT3a, 16 tanesinin pT3b, 11 tanesinin pT3c ve 4 tanesinin pT4 olduğu tespit edildi. Frajil tümör trombusü olan olgularda patolojik evreler istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek idi (p=0.016). Ayrıca bu olgularda trombusün frajil olması eş zamanlı lenf nodu tutulumu, uzak metastaz, perinefritik yağlı doku tutulumu, tümör nekrozu ve yüksek tümör evre ve derece ile güçlü bir şekilde ilişkili idi (p<0.05).

Trombus yapısının kansere spesifik mortaliteye olan etkisi

Olguların tümü göz önüne alındığında genel sağkalım süresi 24 ay idi. Olgular solid

ve frajil trombuslü olgular olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise solid trombuslü olgularda bu sürenin 44 ay, frajil trombuslü olgularda 8 ay olduğu görüldü. Solid trombuslülere 5 yıllık genel sağkalım oranı % 41 iken, frajil trombuslülere bu oran % 15 idi. Ortalama KSS pN0/NxM0, pN+M0 ve metastatik (pNanyM+) olgularda sırası ile 114, 32 ve 11 ay idi. Bu grupların 5 yıllık KSS oranları da sırasıyla % 62, % 18, % 15 olarak belirlendi.

RHK'da Fuhrman grade, uzak metastaz varlığı, lenf nodu tutulumu, ECOG performans durumu, perinefritik yağlı doku invazyonu ile VTT'nün birlikte bulunması, patolojik evre, sarkomatoid yapıların varlığı, tümör nekrozunun olması ve frajil trombus varlığı gibi özelliklerin hastalığın prognozu ve sağkalım üzerinde etkili olduğu görüldü. Buna karşılık trombus seviyesi KSS'ı etkilemedi. Üç farklı bölgedeki trombus varlığında da (renal ven, subdiafragmatik VKİ ve supra diafragmatik VKİ/sağ atrium trombusleri) KSS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Analizler sonucu RHK'da frajil tümör trombus varlığının düşük KSS ile ilişkili olduğu tespit edildi (p=0.02). KSS üzerinde etkili diğer durumlar ise senkronize metastaz varlığı (p<0.001), lenf nodu tutulumu (p<0.001), perinefritik yağlı doku invazyonu ile VTT'nün birlikte bulunması (p=0.003) ve tümörün sarkomatoid özellik göstermesi (p=0.001) olarak belirlendi.

Tartışma

Vasküler invazyonun bulunduğu RHK'nın tedavisi zor ve tartışmalıdır. Yapılan pek çok çalışmada 5 yıllık sağkalım % 25 ile % 57 arasında değişmektedir (1,2,3,4,5,6,7,8,9). Bu olgular tanı esnasında metastaz olsa bile, uygun hasta seçimi ile yapılacak cerrahi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedirler (14,16). VTT'lü RHK olgularının bir kısmında cerrahi ile kür sağlanabilse de, bu olgularda nüks riski yüksektir. Bu nedenle son zamanlarda Kırkalli ve Van Poppel gibi araştırmacılar nüks riski yüksek olguları belirleyerek, uygun seçilmiş bu olgularda adjuvan hedefe yönelik tedavinin faydalı olabileceğini belirtmişlerdir (17).

Bazı araştırmacılar RHK davranışını öngörmemize yardımcı olacak çeşitli prognostik faktörlerin kombinasyonundan oluşan sistemler önermişlerdir. Bunlardan biri Kalifornia Üniversitesi'nin Los Angeles entegre evreleme sistemidir. Bu sistemde tümörün derece ve evresi ile olgunun ECOG

performans skoru kullanılarak hastalığın seyri ile ilgili öngöründe bulunmaktadır (18).

Ancak Bertini'nin bu çalışmasında yapılan analizlerde tümör derece ve ECOG performans skoru, KSS öngörüsü açısından etkin bulunmamıştır. Bu, olgu sayısının az olması ve çalışmanın retrospektif olması ile bağlantılı olabilir. Bu çalışmadan çıkan bir diğer sonuç ise perinefrik yağlı doku invazyonu ile VTT'nün birlikte bulunmasının KSS açısından kötü prognoz belirtisi olmasıdır. Tümörün sarkomatoid özellik göstermesi daha önce Klätte ve arkadaşlarının belirttiği gibi bu çalışmada da kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Buna karşılık tümör nekrozu varlığının prognoz belirteci olarak kullanımı tartışmalıdır, henüz bağımsız bir belirleyici değildir (19,20).

Renal hücreli karsinomda venöz tümör trombus yapısının (solid veya frajil) önemi daha önce araştırılmamıştır. Bu çalışmada trombus yapısının KSS üzerindeki prognostik rolü analiz edilmiştir. Eğer araştırılan bu hipotez doğrulanırsa trombus yapısı RHK'da yüksek riskli olguları belirlemede bize yardımcı olabilir. Esasen bütün cerrahlar VTT'ün yapısının farklı özelliklerde olabileceğini bilirler. Trombusun yapısı (solid veya frajil) cerrahi esnasında tahmin edilebilir. Ancak trombus yapısı hakkında kesin kaniya varmak her zaman mümkün değildir ve bu konuda objektif bir tanımlamada yoktur. Bu çalışmada tümör trombus yapısının patolojik olarak tanımlanması ile bir standardizasyon sağlanmaya çalışılmıştır. Solid trombuslar patolojik olarak daha yoğun ve kompakttır, bazen psödokapsül içerir. Frajil trombuslarda ise psödokapsül yoktur, tümör hücreleri yaygın nekroz ve fibrinle birlikte. Trombus düzensiz yapıdadır ve parmaklı uzantılar içerir.

Bu çalışmada trombus yapısının frajil olmasının prognoz açısından önemli olduğu istatistiksel analizler ile tespit edilmiştir. Frajil trombus varlığının nonmetastatik olgular da dahil olmak üzere tüm RHK olgularında kötü prognostik faktör olduğu belirlenmiştir. Frajil trombusun, hematogen yayılım için büyük bir risk oluşturduğu ve non metastatik kişilerde de sistemik yayılım için önemli bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Eğer

bu bulgular başka prospektif veya retrospektif çalışmalar tarafından desteklenirse trombus yapısının tedavinin planlamasında etkili olacağı ve patoloji raporlarında belirtilebileceği aşikardır. Ayrıca trombusların fenotip olarak biyolojik yapıları iyi anlaşılabilirse, bu yeni adjuvan tedavi stratejilerinin oluşturulmasında yol gösterici olabilir.

Sonuç

Bu retrospektif çalışmada ilk kez venöz trombusun bulunduğu RHK olgularında trombusun frajil veya solid yapıda olmasının kanser özgü sağkalım üzerine etkisinin olup olmadığı analiz edilmiştir. Trombus yapısının frajil olmasının RHK olgularında kötü prognostik faktör olduğu tespit edilerek KSS üzerinde belirleyici bir faktör olduğu belirlenmiştir. Ayrıca perinefrik yağlı doku invazyonu, lenf nodu invazyonu, tümörün sarkomatoid özellikler göstermesinin de kötü prognoz için prediktif faktörler olduğu bulunmuştur. Renal hücreli karsinomda frajil tümör trombusu varlığının, hastalığın progresyonu açısından yüksek risk oluşturduğu göz ardı edilmemeli ve adjuvan terapiler buna göre planlanmalıdır.

Yorum

RHK'da renal ven veya VKI'a tümör trombus uzanımı veya invazyonun prognostik önemi tartışmalı konulardan biridir. Venöz sisteme tümör trombus uzanımı veya invazyonu olan bu olgularda genellikle cerrahi ile kür sağlanmasına rağmen bunların önemli bir kısmında rekürrens gelişmektedir. Bu nedenle yüksek rekürrens riski bulunan, tümörün progressif olduğu olguları önceden tahmin edebilmek önemlidir. Çünkü bu olgular, yakın gelecekte klinik uygulamalara daha fazla gireceğini düşündüğümüz adjuvan hedefe yönelik tedavi protokollerinden önemli derecede fayda görebileceklerdir.

Daha önce yapılan tartışmalar genellikle tümör trombus seviyesinin prognostik önemi ile ilgili idi. Literatürde VKI'da tümör trombus seviyesinin prognostik öneminin ve sağkalımla ilişkisinin olduğu belirtilse de, bazı araştırmacılar trombus varlığının prognostik öneminin olduğunu, ancak seviyesinin

önemli olmadığını bildirmişlerdir. Böbrek tümörlerinde tedavi sonucunu ve tümörün davranışını tahmin ettirebilecek çeşitli prognostik faktörler üzerinde de çalışmalar yapılmıştır. Venöz trombus varlığı ile birlikte olan RHK'da perinefrik yağlı doku invazyonu, lenf nodu invazyonu, tümörün sarkomatoid özellikler göstermesi, Fuhrman grade'nin ve evresinin yüksek olması ile birlikte ECOG performans skorunun düşük olması gibi bazı durumların kötü prognoz için prediktif olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada ise yazarlar prognostik belirleyici olabileceğini düşündükleri yeni ve farklı bir faktörü araştırmışlardır.

Bertini ve arkadaşları bu çalışmalarında venöz trombusun bulunduğu RHK olgularında trombusun frajil veya solid yapıda olmasının kanser özgü sağkalım üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmışlardır. Bu amaçla renal ven veya VKI'a tümör trombusunun olduğu 174 olguyu retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmaya alınan olgu sayısının nispeten az olması ve değerlendirmenin retrospektif yapılması çalışmanın yazarlar tarafından da kabul edilen limitasyonları olmasına rağmen biz bu çalışmanın sonuçlarının önemli olduğu ve yeni bilgiler içerdiği kanaatindeyiz. Çalışmada trombus yapısının frajil olduğu olgularda tümör evresinin ve derecesinin daha yüksek olduğu, bu olguların lenf nodu ve uzak organ metastazı ile daha fazla birliktelik gösterdiği ve bunlarda eş zamanlı perinefrik yağlı doku tutulumunun yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca trombus yapısının frajil olduğu olgularda hem kanser spesifik sağkalım hem de genel sağkalım trombus yapısının solid yapıda olduğu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur.

Bu çalışma bize VTT'ü bulunan RHK olgularında trombus yapısının frajil olmasının kötü prognostik bir belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Ancak trombus yapısının frajil veya solid olmasının klinikte prognostik bir belirleyici olarak kullanılabilmesi için, daha çok sayıda olguyu içeren, prospektif yeni çalışmalarla doğrulanması gerektiği kanaatindeyiz. Eğer bu sağlanabilirse bu kavram önümüzdeki yıllarda rutin patoloji raporlarına girerek, prognostik bir belirleyici olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Pouliot F, Shuch B, LaRochelle JC, Pantuck A, Beldegrun AS. Contemporary management of renal tumors with renal tumor thrombus. *J Urol* 2010;184:833–41.
2. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol* 2004;171:598–601.
3. Glazer AA, Novick AC. Long-term followup after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J Urol* 1996;155:448–50.
4. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol* 2010;58:588–95, Corrigendum. *Eur Urol* 2011;59:182.
5. Al Otaibi M, Abou Youssif T, Alkhalidi A, et al. Renal cell carcinoma with inferior vena caval extension: impact of tumour extent on surgical outcome. *BJU Int* 2009;104:1467–70.
6. Wagner B, Patard J-J, Me´ jean A, et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;55:452–60.
7. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the inferior vena cava: prospective long-term follow-up. *J Urol* 2007;177:1703–8.
8. Lambert EH, Pierorazio PM, Shabsigh A, et al. Prognostic risk stratification and clinical outcomes in patients undergoing surgical treatment for renal cell carcinoma with vascular tumor thrombus. *Urology* 2007;69:1054–8.
9. Klatte T, Pantuck AJ, Riggs SB, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol* 2000;178: 1189–95.
10. Staehler G, Brkovic D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. *J Urol* 2000;163: 1671–5.
11. 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.
12. Margulis V, Tamboli P, Matin SF, Meisner M, Swanson DA, Wood CG. Redefining pT3 renal cell carcinoma in the modern era. A proposal for a revision of the current TNM primary tumor classification system. *Cancer* 2007;109:2439–44.
13. Bertini R, Roscigno M, Lapenna E, et al. Radical nephrocapsulectomy and caval thrombectomy with extracorporeal circulation and deep hypothermic circulatory arrest in right anterior minithoracotomy: a minimally invasive approach. *Urology* 2008;71:957–61.
14. Bissada NK, Yakout HH, Babanouri A, et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology* 2003;61:89–92.
15. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, et al. *AJCC cancer staging manual*. ed 7. New York, NY: Springer; 2009.
16. Montie JE, Pontes JE, Novick AC, et al. Resection of inferior vena cava tumor thrombi from renal cell carcinoma. *Am Surg* 1991;57:56–61.
17. Kirkali Z, Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol* 2007;52:658–62.
18. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Mathematical model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1368–74.
19. Ficarra V, Galfano A, Guille´ F, et al. A new staging system for locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma: a multicenter European study including 2000 patients. *J Urol* 2007;178:418–24.
20. Klatte T, Said JW, de Martino M, et al. Presence of tumor 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;181:1558–64.