

Küçük böbrek tümörlerinde izlem

Active surveillance in small kidney tumors

Dr. Yasin Ceylan, Dr. Bülent Günlüsoy

S.B. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İzmir

ÖZET

Küçük böbrek tümörleri, böbrek hücreli kanser şüphesi olan ve genellikle düşük dereceli, 4 cm'den küçük solid böbrek tümörleri olarak tanımlanmaktadır. Bu tümörlerin %20 kadarı benigndir. Modern görüntüleme tekniklerinin, klinik araştırmaların, gelişmiş tanı ve tedavi araçlarının gittikçe artan sıklıkta kullanımı ile küçük böbrek tümörlerinin insidansı artmaktadır. Nefron koruyucu cerrahi başta olmak üzere cerrahi tedaviler uzun onkolojik ve başarılı fonksiyonel sonuçları ile standard tedavi olarak kabul edilmesine karşın özellikle çok sayıda ko-morbiditeye sahip yaşlı hastalarda aktif izlem önemli bir alternatif haline gelmiştir. Bugüne kadar aktif izlem için standard bir takip protokolü yoktur. Hasta, tümör ve cerrahın özelliklerinin tümü birlikte aktif tedavi seçimini etkilemektedir. Aktif izlem 3 cm'den küçük böbrek tümörü olan performans kötü hastalara önerilebilir. Genç, sağlıklı ve uzun yaşam beklentisi olan hastalar için uygun değildir. Bu derlemede küçük böbrek kitlelerinde tedavi alternatifleri ve bu hasta grubunda aktif izlemin uygulanabilirliği tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Küçük böbrek tümörleri, tanı, tedavi, aktif izlem

İletişim (✉): bulentgunlusoy@hotmail.com

ABSTRACT

Small renal masses are defined as solid renal tumors that are generally low stage and relatively small (< 4 cm in diameter) at presentation and are suspected of being renal cell carcinomas. The tumor is benign in 20% of these patients. The incidence of small renal masses continues to rise, largely due to the widespread use of modern imaging techniques, clinic researches, improved diagnostic and therapeutic tools. Although surgical management, predominantly by nephron-sparing, remains the standard of care to due its durable oncological and favorable functional outcomes, active surveillance has emerged as an alternative to surgery particularly in elderly patients with multiple comorbidities. To date, there is not a standardized follow-up protocol for surveillance. Patient, tumor and surgeon characteristics all influence the choice of active surveillance. Active surveillance can be offered to the patients with a tumor size <3 cm and poor performance status. Active surveillance is not suitable for young, healthy and long life expectancy. In this review, we discussed different treatment alternatives in small renal masses and the feasibility of active surveillance in this group of patients.

Key words: Small renal tumors, diagnosis, treatment, active surveillance

Gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin gittikçe artan kullanımı ile son yıllarda "insidental" veya "küçük böbrek tümörleri" olarak tanımlanan ve herhangi bir metastaz bulgusu göstermeyen, asemptomatik böbrek tümörleri sıkça görülmeye başlanmıştır. Küçük böbrek tümörleri (KBT) 4cm'den küçük böbrek kitleleridir ve yeni tanı konulan renal hücreli kanserlerin %48-66' sını oluştururlar (1-3). Son yirmi yılda renal hücreli kanserlerin (RCC) sıklığındaki artışa karşın abdominal görüntülemenin yaygın

kullanımına bağlı olarak, karşılaştığımız tümörler lokalize ve daha düşük evrelidir. Ancak bu tümörler en sık olarak çok sayıda morbiditeye sahip olmaları nedeniyle cerrahi açıdan yüksek risk içeren yaşlı hastalarda görülür (4). Bu tümörlerin düşük büyüme hızı ve düşük metastatik potansiyel içermeleri, çoğu ileri yaşa sahip bu hasta grubunda cerrahi tedaviye alternatif çeşitli tedavilerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Ancak tümörün biyolojik davranışının ve doğal gidişinin bilinmesi tedavi stratejisini belirlemede son derece önemlidir. Bu tümörlerin potansiyel agresif davranışları ve sistemik tedavilere olan dirençleri çok iyi bilinmektedir. KBT' lerin doğal seyri, bu kitlelerin birçoğunun tanıdan hemen sonra cerrahi olarak çıkarılması nedeniyle tam olarak ortaya konulamamıştır. Son yıllarda büyük cerrahi seriler içeren çalışmalarda, KBT' lerin %20' sinin benign, %55-60' nın sessiz renal hücreli karsinom ve %20-25' nin lokal invaziv karekterli veya yüksek dereceli, potansiyel agresif tümörler olduğu ortaya konmuştur (5-7).

Renal parankimal tümörlerin tedavisinde teknolojik yeniliklerin hastalığın tanı ve tedavisinde yaygın kullanımına bağlı olarak zaman içinde önemli değişiklikler meydana gelmesine karşın, kemoterapi

"Son yıllarda büyük cerrahi seriler içeren çalışmalarda, KBT' lerin %20'sinin benign, %55-60'nın sessiz renal hücreli karsinom ve %20-25'nin lokal invaziv karekterli veya yüksek dereceli, potansiyel agresif tümörler olduğu ortaya konmuştur."

ve radyoterapi gibi konvansiyonel tedavi yöntemleri çok etkili değildir. Diğer bir tedavi yöntemi olan immunoterapinin başarısı sınırlıdır. Son zamanlarda hedefe yönelik tedaviler gibi modern tedavi yaklaşımları ile ilgili çalışmalar hızlı artmaktadır. Ancak hastalığın cerrahi tedavisi günümüzde halen altın standard olma özelliğini korumaktadır(8). Basit nefrektomi cerrahi tedavi olarak 20. yüzyılın ilk yarısından itibaren uygulanmaya başlanmıştır. İlk radikal nefrektomi (RN), 1948 yılında Mortensen tarafından böbrek, adrenal ve gerota içindeki yağlı dokunun çıkarılması şeklinde yapılırken 1960 yılında Robson tarafından retroperitoneal lenf disseksiyonunun eklenmesiyle klasik şeklini almıştır (8). RN uzun yıllar böbrek tümörlerinin tedavisinde en tercih edilen yöntem olarak kalmıştır. Ancak cerrahi tedavi sonrası hastaların takibinde böbrek yetmezliği ve buna bağlı gelişen kardiyovasküler komplikasyonlar bu yöntemin gittikçe artan sıklıkta görülen 4cm'den küçük böbrek tümörü tedavisinde fazladan bir tedavi olduğu sorusunu düşündürmüştür. Bu da nefron koruyucu cerrahi (NKC) yaklaşımlarının alternatif olarak gelişmesini sağlamıştır. NKC başlangıçta soliter böbrekte tümörü veya iki taraflı böbrek tümörü olan hastalarda böbrek fonksiyonlarını korumak amacıyla zorunlu uygulanırken günümüzde küçük böbrek tümörlerinin tedavisinde temel yaklaşım haline gelmiştir. Bu tümörlerin tedavisinde bir başka yöntem perkütan tümör ablasyonudur. Renal kriyoterapi ve radyofrekans ablasyonu içeren bu yöntem NKC'ye alternatif olarak yaşlı, komorbiditesi yüksek hastalar için önerilmiş, ancak zamanla endikasyonu genişleyerek lokal nüksü olan, çok odaklı herediter renal hücreli kanserli ve birden çok parsiyel nefrektomileri olan hastalarında kapsamıştır (9). Aktif izlem (AI) küçük böbrek tümörlerinin tedavisinde yeni bir yaklaşım olup önemli komorbiditeler nedeniyle opere olamayan, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen, düşük performanslı ve kısa yaşam süresi beklentili hastalarda önerilen bir tedavi yöntemidir.

Küçük böbrek kitlelerinin doğal seyri

KBT'lerin doğal seyri ile ilgili çalışmalar bu tümörlerin büyüme hızlarının çok yavaş, hatta ölçülemeyecek seviyede olduğunu ortaya koymuştur. KBT'lerin yaklaşık 1/4 ile 1/3 arasında kalan kısmı radyolojik olarak büyüme göstermezken ortalama yıllık büyüme hızı 0.28 cm/yıl (0.09-0.86) olarak ölçülmüştür (3,10). Kouba ve ark. özellikle ciddi komorbiditeleri olan seçilmiş hasta grubundaki böbrek tümörlerinde belirli bir süre aktif izlemi

takiben yapılan gecikmiş girişimlerin patolojik sonuçları belirgin etkilemediğini ve aktif izlemin bu hastalarda uygun bir seçenek olduğunu rapor etmişlerdir (4). Retrospektif çalışmalarında aktif izleme aldıkları 46 renal kitleli 43 hastanın (%24'ü >4cm) verilerini değerlendirmişler ve ortalama 36 aylık izlem sonucunda hastaların %74'ünde kitlenin büyüdüğünü ve ortalama büyüme hızının 0.70 cm/yıl olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar cerrahi girişimde ortalama 12 aylık gecikmenin hiçbir hastada metastaza ve ölüme yol açmadığını ortaya koymuşlardır. Frank ve ark. 30 yıllık bir zaman diliminde 2935 solid böbrek tümürlü hastayı retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında <1cm tümörlerin %46.3'nün benign olduğunu ve kalan malign tümörlerinde %98'nin düşük dereceye sahip olduklarını ortaya koymuşlar ve ayrıca tümör çapı arttıkça tümörün malign, yüksek dereceli, histolojik olarak şeffah hücreli çıkma olasılığının arttığını ortaya koymuşlardır (5). Rendon ve ark. ortalama 42 ay izledikleri 13 hastada tümörlerin oldukça yavaş büyüdüğünü ve hızlı büyüyen kitlelerin dışındaki böbrek tümörlerinin metastaz yapma olasılığının çok düşük olduğunu bildirmişlerdir (11). Chawla ve ark. yaptıkları metaanalizde tedavi edilmemiş 234 hastanın ortalama 34 aylık izleminde mevcut kitlelerin oldukça yavaş büyüdüğü (0.28cm/yıl) ve metastaz gelişiminin çok nadir olduğu bulunmuştur (10). Bununla birlikte hiçbir büyüme göstermeyen bir insidental kitle mutlaka benign bir patolojiyi göstermez. Birçok çalışmacı radyolojik olarak herhangi büyüme göstermeyen KBT'lerde sonuç patolojisinin malign olduğunu bildirmişlerdir (12-14).

Tümör çapı, böbrek tümörlerinin agresifliğini değerlendirmede oldukça önemli bir parametredir ve malign patoloji çıkma riski ile doğrudan ilişkilidir (15). Tümör boyutuna göre; <1 cm lezyonların %38-46'sı benign iken bu oran >7 cm lezyonlar için dramatik bir şekilde %6.3-7.1 civarına düşmektedir (5). Tümör çapında her 1 cm'lik artış malignite riskinde %16'lık artışa neden olmaktadır (16). Tümör boyutu ile patolojik ilişki araştırıldığında; <1cm, 2 cm, 3 cm ve 4 cm tümör çapına sahip kitlelerin sırasıyla %46.3, %22.4, %22, %19.9' nun benign patolojiye sahip olduğu ortaya konmuştur (5). Bu çalışmaya benzer bir diğer çalışmada ise tümör boyutu < 2 cm, 2-3 cm ve 4 cm olan kitlelerin sırasıyla %24.6, %20.4 ve %16.0 oranında benign olabileceği ortaya konmuştur (17). Schomer ve ark. yaptıkları bir çalışmada 2cm'den küçük kitlelerde %72.1 olan malignite oranının 7 cm'den

“Son zamanlarda yayınlanan metaanaliz sonuçlarına göre aktif izlem uygulanan hastalarda metastaz gelişme riski diğer tedavilerden farklı bulunmamıştır”

büyük kitlelerde %93.7'lere yükseldiğini bildirmişlerdir (18). Özet olarak söylemek gerekirse tümör çapı ne kadar büyükse malign olma şansı o kadar yüksektir. Her ne kadar KBT ileri yaş grubu hastalarda daha sık görülüyor olsa da insidental renal hücreli kanserlerde yaş sağkalım açısından önemli bir faktör değildir ve muhtemelen KBT için prognostik önemi yoktur (3). Bununla birlikte yaş ilerledikçe KBT'lerin evresi artar. Yaşa göre patolojik T3 tümörler <45, 45-75 ve >75 yaşlarındaki hastalarda sırasıyla %2.3, %6.9 ve %14.3 olarak bulunmuştur (19).

Küçük böbrek tümörlerinde ayırıcı tanı

Küçük renal kitlelerin büyük bölümü renal hücreli karsinomdur. Bununla birlikte ayırıcı tanıda onkositom, renal adenom, böbrek kistleri, atipik veya yağ içeriği az anjiomyolipom, metanefrik adenom, üroteliyal karsinom, metastatik lezyonlar, lenfoma, renal apse, renal infarkt, mikst veya stromal tümörler, ve vasküler malformasyonlar düşünülmelidir (15). Böbrek kistleri, böbreğin en sık görülen benign lezyonları olup %5 kadarı malignite riski taşır. Bu hastalarda izlem yaklaşımının güvenli olduğu gibi hastaların önemli bir bölümünde gereksiz cerrahi müdahalelerden kaçınmak mümkündür. Renal adenomlar küçük, benign, solid lezyonlar olup renal karsinomdan ayırıcı tanısı güçtür. Bu kitlelerde klinik yaklaşım hastanın yaşı ve morbiditeleri göz önüne alınarak izlem, ablatif tedaviler ve parsiyel nefrektomi seçeneklerinden biri olabilir. Yine bir diğer benign kitle olan onkositom, solid renal kitlelerin %3-7'sini oluşturur ve bu kitlelerin klinik ve radyolojik olarak böbrek hücreli kanserden ayırımı son derece güçtür (20). Onkositomların bir bölümünde aynı böbrekte eş zamanlı böbrek hücreli kanser yer alabilir. Anjiomyolipom matür yağ dokusu, düz kas ve kalın duvarlı damarlardan oluşan benign bir tümördür. Çok nadir durumlar haricinde kitle içine uzanan yoğun yağ benign anjiomyolipomu gösterir ve tüm böbrek tümörlerinin tanısında dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Ultrasonografi ile kolayca tanınabildikleri gibi bilisayarlı

tomografide tanıları büyük ölçüde konulabilir. Mucksavage ve ark. yaptıkları bir çalışmada ultrasonografinin KBT'lerin boyutunu belirlemede ve aktif izleminde MRG ve BT gibi incelemelere eşdeğer olduğunu bildirmişlerdir (21). Ayrıca bu hastaların uzun dönem izlemlerinde ultrasonografinin düşük maliyet ve ışına maruz kalma yönünden avantajlı olduğunu belirtmişlerdir. Ancak üzerinde önemle durulması gereken nokta hiçbir klinik bulgunun ve radyolojik belirtinin küçük bir renal kitleyi kesin olarak benign tanımlayamayacağıdır.

Böbrek biopsisinin izlemdeki yeri

Yukarıda belirtildiği gibi insidental kitlelerin tam olarak ayırımalarının yapılamaması özellikle aktif izlem planan hasta grubunda önemli bir sorundur. Böbrek kitlelerinde biopsi geleneksel olarak renal lenfoma, sekonder metastaz ve primer renal apseler gibi özel durumlarda sınırlı bir hasta grubunda kullanılmaktaydı. Son zamanlarda tanısallı doğruluğun ve biyopsi deneyiminin artması sonucu özellikle uygulanacak tedavinin belirlenmesine önemli katkı sağlamaktadır. Biyopsinin yardımıyla bu hastalarda seçilecek tedavi yöntemi ile gereğinden fazla ve morbiditesi yüksek tedaviler yerine konservatif tedavilerin uygulanması mümkün olabilir (22).

Renal biyopsi ile deneyimli merkezlerde %90'dan fazla olguda tanı için yeterli doku alınabilme ve de bu işlemlere bağlı ciddi kanamalar ve perkütan yolda tümör ekimeleri nadiren görülmektedir (23-25). Tanı ve ark küçük böbrek tümörü nedeniyle renal biyopsi uygulanan hastaların önemli bir bölümünde komplike anatomi ve/veya tümör varlığını ortaya koymuşlardır (26). Bu gibi durumlarda nefron koruyucu cerrahi sınırlı

bir hastada uygulanabileceği için biyopsi kılavuzluğunda daha uygun karar verilerek benign olgularda total böbrek kaybı önlenbilir. Bununla birlikte bazı belirsizliklerinden dolayı işleme şüphe ile yaklaşan ve kesin tedavi yapılması uygun olan genç hastalarda böbrek biyopsisi önerilmez. Yakın bir gelecekte böbrek biopsi sonuçlarının klasik tümör histolojisi yerine genetik ve moleküler belirteçlerle tanınması tümörün biyolojik davranışının daha kesin belirlenmesinde yardımcı olacaktır.

Seçilmiş hastalarda aktif izlem

Modern görüntüleme tekniklerinde ve immunohistokimyasal tanı yöntemlerindeki önemli gelişmeler sayesinde KBT'lerin gittikçe artan sıklıkta saptanmasına ve tedavi edilmesine rağmen böbrek kanserlerinde ölüm hızı beklenenin aksine giderek artmaktadır (27,28). Cerrahi eksizyon ve ablasyon yöntemleri ile tedavi edilen hastalarda sağkalım hızı raporları bu hastalarda uygulanan aktif izlem verileri ile değerlendirilmelidir (29). Son zamanlarda yayınlanan metaanaliz sonuçlarına göre aktif izlem uygulanan hastalarda metastaz gelişme riski diğer tedavilerden farklı bulunmamıştır (1). Bu durum birçok insidental, sessiz KBT'lerde yapılan tedavilerin tümörün biyolojik davranışına herhangi bir etkisi olmadığını ve bu hastalarda fazladan tedavilerin verildiği düşüncesini gündeme getirmiştir. Ancak bu değerlendirmeleri yapabilmek için temel sorun izlem yapılan hastalardaki verilerin sınırlı olmasıdır. Son yıllarda aktif izlemin sonuçları ve sağkalıma etkisi ile ilgili birçok çalışma gündeme gelmiştir (30-33). Son zamanlarda yapılan metaanaliz sonuçları küçük böbrek kitlelerinin oldukça yavaş büyüme (ortalama 0.28/yıl) gösterdiğini ve metastaz açısından düşük risk içerdiğini ortaya koymuştur (10,34). Buna ilaveten metastaz yönünden ilerleme gösteren tüm kitlelerde hızlı radyolojik büyümede gösterilmiş ve saptanan bu hızlı büyümenin izlemdeki tümörün agresif seyri gösterdiğini ortaya koymuştur (35). Buna rağmen küçük kitlelerin büyüme hızı maligniteyi belirlemede güvenilir değildir. Yapılan bir çalışmada malign tümörlerin %83'ünün belirgin bir büyüme göstermediğini ortaya koymuştur (1). Burada en önemli konu hangi hastalara aktif izlem önerilebileceği sorusudur. Aktif izleminde yer alabilecek en önemli hasta grubu ciddi ko-morbiditeleri olan yaşam beklentisi kısa olan yaşlı hastalardır. Hataların yaşı izlem seçiminde tek başına faktör değildir. Aktif izlem genç, sağlıklı, uzun yaşam beklentisi olan hastalarda önerilmez.

“Güncel protokollerde von-Hippel-Lindau sendromu gibi genetik sendromları içeren kompleks olgularda tümör 3 cm çapa ulaştığında izlemin kesilmesi önerilmektedir

Aktif izlemin ilgili bugüne kadar yapılan çalışmalar izlemin sonuçları açısından birçok önemli sınırlama olduğunu göstermiştir (15). Herşeyden önce bu tümörlerin büyük bölümü patolojik olarak doğrulanmadığı için %20 civarındaki benign olgularda bu grupta yer almakta progresyon riski sonuçlarını etkilemektedir (1,5,10). Bunun yanı sıra birçok çalışmada izlem süresi 2-3 yıl arasında değişmekte olup bu tümörler için yeterli değildir (1,36). Ayrıca aktif izlem serilerinde agresif olduğu düşünüldüğü tedavi edilerek çalışma dışı bırakılan küçük tümörler mevcuttur. Bu da sonuçları etkilemektedir. Aktif izleminde en fazla kaygı duyulan konulardan biri nefron koruyucu cerrahi veya ablatif yöntemlerle tedavi edilebilecek bir tümörün birdenbire ilerleyip metastatik hale geçmesi ve kür şansını kaybedebilmesidir. Güncel protokollerde von-Hippel-Lindau sendromu gibi genetik sendromları içeren kompleks olgularda tümör 3 cm çapa ulaştığında izlemin kesilmesi önerilmektedir (8). Yine ardışık iki incelemede tümör progresyonu saptanan hastalarda izlem devam etse bile kontroller sıklaştırılmalıdır (37). Gelecek yıllarda tümör kitlesini örneklemede moleküler profilin gelişmesi, radyolojik görüntülemeye daha kesin tanı konulabilmesi ve perkütan biyopsi tekniklerinin daha ilerlemesi ile biyolojik olarak daha az agresif, izleme uygun tümörleri belirlemek mümkün olabilecektir.

Sonuç

Küçük böbrek tümörlerinde aktif izlem yeni çalışmaların ve verilerin sayesinde önemli bir tedavi alternatifi haline gelmiştir. Günümüzde bu yöntem cerrahi riski yüksek ve yaşam beklentisi az yaşlı hastalara önerilirken ileri dönemlerde tümör biyolojik davranışının daha iyi anlaşılması sayesinde daha geniş hasta grubunda uygulanabilir. Aktif izlem genç, sağlıklı, uzun yaşam beklentisi olan hastalarda önerilmez. İzleminde progresyon gösteren tümörlerin saptanması ve yakın takibi önemlidir.

“Aktif izleminde yer alabilecek en önemli hasta grubu ciddi ko-morbiditeleri olan yaşam beklentisi kısa olan yaşlı hastalardır. Hataların yaşı izlem seçiminde tek başına faktör değildir. Aktif izlem genç, sağlıklı, uzun yaşam beklentisi olan hastalarda önerilmez.”

Kaynaklar

1. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma- a meta- analysis and review. *J Urol* 2008; 179: 1227-1234.
2. Duchene DA, Lotan Y, Cadeddu JA, et al. Histopathology of surgically managed renal tumors: analysis of contemporary series. *Urology* 2003; 5: 827-830.
3. Volpe A, Panzerella T, Rendon RA, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004; 100: 4: 738-745.
4. Kouba E, Smith A, Mc Rackan D, et al. Watchful waiting for solid renal masses: insight into the natural history and results of delayed intervention. *J Urol* 2007; 177(2): 466-470.
5. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol* 2003; 170: 2217-2220.
6. Russo P. Should elective partial nephrectomy be performed for renal cell carcinoma>4cm in size? *Nat Clin Pract Urol* 2008; 5: 482-483.
7. Thomas RH, Aron M, Hernandez AV, et al. Laparoscopic partial nephrectomy in octogenarians. *Urology* 2009; 74: 1042-1046.
8. Surcel C, Mirvald C, Gingu C, et al. Management of small renal masses-update 2011. *J Med and Life* 2011; 4(2): 139-147.
9. Graversen JA, Mues AC, Landman J. Laparoscopic ablation of renal neoplasms. *J Endourol* 2011; 25(2): 187-194.
10. Chawla SN, Crispin PL, Hanlon AL, et al. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* 2006; 175: 425-431.
11. Rendon RA, Stanietzky N, Panzarella T, et al. The natural history of renal masses. *J Urol* 2000; 164(4): 1143-1147.
12. Abou YT, Kassouf W, Steinberg J, et al. Active surveillance for selected patients with renal masses. *Cancer* 2007; 110: 1010-1014.
13. Abouassaly R, Lane BR, Novick AC. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *J Urol* 2008; 180: 505-508.
14. Crispin PL, Wong YN, Greenburg RE, et al. Predicting growth of solid renal masses under active surveillance. *Urol Oncol* 2008; 26: 555-559.
15. Thomas AA, Campbell SC. Small renal masses: Toward more rational treatment. *Clev Clin J Med* 2011; 78(8): 539-547.
16. Thompson RH, Kurta JM, Kaag M, et al. Tumor is associated with malignant potential in renal cell carcinoma cases. *J Urol* 2009; 181: 2033-2036.
17. Remzi M, Özsoy M, Klingler HC, et al. Are small renal tumors harmless ? Analysis of histopathology features according to tumor size in tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol* 2006; 176: 896-899.
18. Schlomer B, Figenshau RS, Yan Y, et al. Pathologic features of renal neoplasms classified by size and symptomatology. *J Urol* 2007; 178(4): 414-417.
19. Pahernik S, Ziegler S, Roos F, et al. Small renal tumors: correlation of clinical and pathological features with tumor size. *J Urol* 2007; 178(2): 414-417.
20. Chao DH, Zisman A, Pantuck AJ, et al. Changing concepts in the management of renal oncocytoma. *Urology* 2002; 59: 635-642.
21. Mucksavage P, Ramchandani P, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Is ultrasound imaging inferior to computed tomography or magnetic resonance imaging in evaluating renal mass size ? *Urology* 2012; 79(1): 28-31.
22. Breau RH, Crispin PL, Jenkins SM, et al. Treatment of patients with small renal masses: a survey of American Urologic Association. *J Urol* 2011; 185(2): 407-413.
23. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, et al. Accuracy and clinic role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4 cm) renal masses. *J Urol* 2004; 171: 1802-1805.
24. Wood BJ, Khan MA, Mc Govern F, et al. Imaging guided biopsy of renal masses: indications, accuracy and impact on clinical management. *J Urol* 1999; 161: 1470-1474.
25. Volpe A. The role of surveillance in the management of renal masses. *The Scien World J* 2007; 7: 860-866.
26. Tan HJ, Jacobs BL, Hafez KS, et al. Understanding the role of percutaneous biopsy in the management of patients with a small renal mass. *Urology* 2012; 79(2): 372-377.
27. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1331-1334.
28. Parsons JK, Schoenberg MS, Carter HB. Incidental renal tumors casting doubt on the efficacy of early intervention. *Urology* 2001; 57: 1013-1015.
29. Boorjian SA, Uzzo RG. The evolving management of small renal masses. *Curr Oncol Rep* 2009; 11(3): 211-217.
30. Maurin C, Vidal F, Lechevallier E. What is the role of active surveillance for small renal masses ? *Prog Urol* 2011; 21(13): 895-900.
31. Smaldone MC, Uzzo RG. Active surveillance: A potential strategy for select patients with small renal masses. *Future Oncol* 2011; 7(10): 1133-1147.
32. Kim SP, Thompson RH. Approach to the small renal mass: to treat or not to treat. *Urol Clin North Am* 2012; 39(2): 171-179.
33. Jacobs BL, Tan HJ, Montgomery JS, et al. Understanding criteria for surveillance of bpatients with a small renal mass. *Urology* 2012; 79(5): 1027-1033.
34. Campbell SC, Novick AC, Belldegrin A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009; 182: 1271-1279.
35. Kunkle DA, Kutikov A, Uzzo RG. Management of small renal masses. *Semin Ultrasound CT MR* 2009; 30: 352-358.
36. Jewett MA, Zuniga A. Renal tumor history: the rationale and role of active surveillance. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 627-634.
37. Crispin PL, Viterbo R, Boorjian SA, et al. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer* 2009; 115(13): 2844-2852.