

Küçük renal tümörlü hastalara yaklaşım

Dr. Bülent Soyupak, Dr. Alper Eken

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana

ABSTRACT

The incidence of renal cell carcinoma is increasing due to the incidental detection of small renal masses, The standard of care for small localized renal neoplasms is open or laparoscopic, partial nephrectomy. Active surveillance and minimally invasive techniques are emerging and most are reserved for poor surgical candidates, or as part of a clinical study. While long-term data have demonstrated durable outcomes for nephron sparing surgery, extended oncological efficacy is lacking for ablation and surveillance strategies.

ÖZET

Renal hücreli karsinomun insidansı insidental küçük tümörlerin tanısındaki artışa bağlı olarak artmaktadır. Lokalize küçük böbrek tümörlerinde standart tedavi açık veya laparoskopik parsiyel nefrektomidir. Aktif gözlem ve minimal invaziv teknikler gelişmekte olup genelde cerrahinin uygun olmadığı veya klinik araştırma amaçlı çalışmaların bir parçası olarak uygulanmaktadır. Uzun dönemde nefron koruyucu cerrahini onkolojik etkinliği kanıtlanmı-şolmasına rağmen gözlem ve ablati yöntemlere ait sonuçlar henüz eksiktir.

Tüm kanserler içerisindeki renal hücreli karsinomun (RHK) oranı yaklaşık %3'tür. Üriner sistem kanserleri arasında üçüncü sıklıkta görülürken, mortalite oranlarına bakıldığında en lethal olanıdır. Hastalığın insidansı artış eğilimindedir. İnsidans 1950 yılından bu yana %126, yıllık mortalite %37 artmıştır (1). Bu artışın sebebi şüphesiz ki abdominal semptomlarla başvuran hastalarda yaygın olarak noninvaziv yani modern görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasıdır. Gelişen ve kolay ulaşılabilen görüntüleme teknikleri beraberinde RHK'nın klinik özelliklerinin değişimini de getirmiştir. Bu değişimle asemptomatik küçük tümörlü hasta sayısı hızla artmıştır (2,3). Böbrekteki küçük kitle tanımı pT1a yani 4 cm ve daha küçük kitleleri kapsamaktadır. Günümüzde bu şekilde tanı alan hastaların tüm RHK'lu hastalar içerisindeki oranının %48-66 olduğu bildirilmektedir (4). Son yıllarda yaşanan bu evre kayması beraberinde cerrahi girişim sayısının artışına neden olmuştur (5). Tüm bu gelişmelere karşın erken tanı ve tedavinin hasta sağlığına ciddi katkı henüz saptanamamıştır.

RHK'lu hastaların tedavisinde standart yaklaşım cerrahi rezeksiyondur. Bu yaklaşım klinik lokalize RHK'lar içinde geçerlidir. Kansere özgü 5 yıllık sağkalım radikal veya nefron koruyucu cerrahi uygulanan pT1a hastalarda %95'in üzerindedir (6,7). Küçük tümörlerin tedavisinde altın standart parsiyel yani nefron koruyucu cerrahidir. Nefron koruyucu cerrahinin kesin endikasyonları fonksiyonel veya anatomik soliter böbrek kitleleri ve bilateral renal tümörlerdir. Rölatif endikasyonları ise kontrateral fonksiyonları azalan veya tehdit altında böbrek (taş hastalığı, diyabet vb), herediter bilateral renal kitleler şeklinde sayılabilir. Şimdilerde bu yöntem birçok merkez tarafından 4 cm'den küçük renal kitlelerde kontrateral böbrek normal olsa dahi rutin olarak uygulanmaktadır. Tüm bu gelişmeler açık parsiyel nefrektominin yanı sıra basit enükleasyon, laparoskopik parsiyel nefrektomi, kriyoablasyon, radyofrekans ablasyon, mikrodalga termal ablasyon,

yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason, gibi yeni teknolojilerin ve cerrahin yaklaşımların ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Açık parsiyel nefrektomi

Nefron koruyucu cerrahi günümüzde lokalize RHK'lı hastaların tedavisinde renal fonksiyonu koruma klinik endikasyonu olmaksızında etkinliğini kanıtlamış bir yaklaşımdır. Nefron koruyucu cerrahide açık parsiyel nefrektomi (APN) halen altın standart olarak kabul edilir. Tüm yeni minimal invaziv tekniklerle alınan sonuçlar bu tekniğe ait sonuçlarla karşılaştırılmaktadır. Radyolojik olarak tespit edilen 4 cm. ve daha küçük küçük lokalize RHK nefron koruyucu cerrahi için standart endikasyon olarak kabul edilir (8). APN'nin sağladığı etkinlik, morbidite ve mortalite sonuçları radikal nefrektomiyle eşdeğerdir. Uzun dönem kansere özgü sağkalım süreleri yine radikal nefrektomi sonuçlarına benzerdir. Novick'in birbirine benzer 9 çalışma sonuçlarını derlediği çalışmada, RHK nedeniyle APN uygulanmış ve ortalama takip süresi 5-6 yıl olan 1262 hastada %88-97.5 kansere özgü sağkalım saptanmıştır (8).

Basit enükleasyon

Küçük renal kitlelerin enükleasyonu ile fonksiyonel renal dokunun maksimum korunması amaçlanır. Ayrıca kanama ve toplayıcı sistem yaralanması diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında daha az görülür. Dolayısıyla da ürinom ve fistül gibi bu tür cerrahiler sonrasında nispeten sık görülebilen komplikasyonların oranı daha düşüktür (9). Sahip olduğu bu avantajlara karşın cerrahi sınır pozitifliği korkusu bu yöntemin yaygın olarak kullanılmasının önünde engeldir.

Bu korku son yıllarda yapılan farklı çalışmalarla yenilmeye başlanmıştır. Bu çalışmalardan biri Lapini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Yazarlar bu çalışmada 107 T1a RHK'lu hastaya ait basit

enükleasyon sonuçlarını retrospektif olarak incelemişler ve lokal nüks, progresyonsuz ve hastalığa özgü sağkalım oranları belirlemişlerdir. Hastalığa özgü sağkalımı 5 ve 10 yıl için sırasıyla %99 ve %97.8, progresyonsuz sağkalımı ise sırasıyla %98.1 ve %94.7 olarak tespit etmişlerdir. Hastalardan sadece ikisinde lokal nüks, bir hastada ise uzak metastaz görülmüştür. Yazarlar bu oranların APN'den farklı olmadığını dolayısıyla da uygun hastalarda enükleasyonun kabul edilebilir bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır.

Laparoskopik pasiyel nefrektomi

APN halen altın standart olarak kabul edilmesine karşın laparoskopik pasiyel nefrektomi (LPN) yeni teknoloji ve tekniklerle birlikte hızla gelişmekte, uygulanan girişim sayısı hızla artmaktadır. Gill ve arkadaşlarının yaptığı karşılaştırmalı çalışmada LPN yapılan 100 hastalık grup aynı sayıdaki APN uygulanan hasta grubu ile karşılaştırılmıştır. LPN grubunda kan kaybı ve analjezik kullanım ihtiyacı daha az, hastanede kalış süresi daha kısa olarak bulunmuştur. Postop kreatinin seviyeleri LPN grubunda uzamış üzerinde en çok durulan konulardan biri olan sıcak iskemide süresine rağmen farklı bulunmamıştır. Ancak bu grupta cerrahi sınırı pozitif olan hasta sayısı 3 iken APN uygulanan hiçbir hastada pozitif cerrahi sınırı rastlanmamıştır (10). LPN ile ilgili bir başka çalışmada Allaf ve ark. ortalama takip süresinin 37.7 ay olduğu 48 hastalık çalışmada (ortalama tümör boyutu 2.4 cm, 42 hasta pT1, 6 hasta pT3a) sadece 1 hastada cerrahi sınırdaki pozitiflik tespit etmişlerdir. Takipte birisi von Hippel-Lindau hastası olan 2 hastada nüks görmüşlerdir (11). Bu konuda Lane ve ark.'nın yaptığı çalışmada LPN uygulanan 557 hastadan en az 5 yıllık takip süresini tamamlayan 56 hastaya ait sonuçlar bildirilmiştir (12). Bu hasta grubundaki 37 hastada patolojik RHK olarak rapor edilmiştir. Cerrahi sınır pozitifliği sadece 1 hastada görülmüştür. Hiçbir hastada böbrek yetmezliği gelişmemiştir. Bir hastada lokal nüks görülürken, 5. yılda kansere spesifik sağkalım oranını %100 olarak bildirmişlerdir. Elde ettikleri bu sonuçlara dayanarak LPN'nin APN'ye alternatif yöntem olduğunu savunmuşlardır.

Kriyoablasyon

Küçük renal kitlelere yönelik kriyoterapi ilk defa 1995 yılında uygulanmıştır (13). Kriyoterapide kullanılacak farklı maddelerin dokudaki etki mekanizması esasen aynıdır. Sıvılaştırılmış azot -195.8 °C olan kaynama noktası ile bu maddeler içinde en fazla soğutma kapasitesine sahiptir. Soğuğa bağlı

oluşan doku hasarının mekanizması iyi anlaşılabilmemiş değildir. Canlı bir hücre veya dokuda donmayı ve sonuçta hücre ölümünü sağlayan olayın temeli hızlı bir dehidratasyon ve büzüşme ile suyun intraselüler ortamdan ekstraselüler dokuya geçmesi ve hücre içi pH değişiklikleri ile birlikte protein denatürasyonunun gelişmesidir. Kriyoterapiden saatler ve günler sonra mikrovasküler sistemdeki hasarlanmaya bağlı gecikmiş doku nekrozu ortaya çıkar. Her ne kadar -20°C gibi bir soğuma hücrelerin çoğunda ölüme neden olabilsede, -50°C veya üzerindeki soğunun daha etkili olduğu ve tümörlerde esas olarak tavsiye edildiği bilinmektedir (14). Renal kriyoablasyon açık, laparoskopik veya perkütan yöntemlerle uygulanabilir. Günümüzde sıklıkla laparoskopik yöntem uygulanmaktadır. Gill ve ark. laparoskopik renal kriyoablasyon uyguladıkları 56 hastaya ait 3 yıllık sonuçlarını sundukları çalışmada, lezyonların yaklaşık %75 küçüldüğünü ve 17 hastada (%38) tamamen kaybolduğunu bildirmişlerdir (15). Bu çalışmada ünilateral sporadik renal tümörlü 51 hastada kansere özgü sağkalım oranını %98 olarak saptamışlardır. 2 hastada lokal nüks/artık tümör tespit edilmiştir. Bu sonuçları cesaret verici olarak yorumlamışlar ancak 5 yıllık sonuçların gerekliliği üzerinde durmuşlardır.

Radyofrekans ablasyon

Küçük renal tümörlerin tedavisinde farklı bir alternatifte radyofrekans ablasyondur (RFA). İlk kez 1997 yılında tarif edilmiştir (16). RFA ile ilgili ilk çalışmada 1999 yılında yayınlanmıştır (17). RFA ultrason, bilgisayarlı tomografi veya MR gibi görüntüleme yöntemlerinin kılavuzluğunda açık, laparoskopik veya perkütan yolla uygulanır. Yöntem, kısaca lezyon içerisine özel iğne sokularak kanserli dokuya yüksek frekanslı elektrik akımı verilmesi ve dokuda protein denatürasyonu ve membran bütünlüğünün bozulmasından ibarettir. Bu süreç 50 derece üzerinde 4-6 dakikada, 60 derece üzerinde ise hemen tamamlanmaktadır (18).

Literatürde bu yöntemin etkinliğini araştırılan çalışmalar incelendiğinde hasta sayısının kısıtlı, takip sürelerinin de kısa olduğu göze çarpmaktadır. Mevcut çalışmaların sonuçlarına göre tam tümör ablasyon oranını %86-95 arasında olduğu görülmektedir. Bu çalışmalardaki ortalama takip süreleri 2—55 ay arasında değişmektedir (19-24). Literatürde henüz yerini almış Raman ve ark. yaptığı ortalama 30.7 ay takip edilen 242 hastayı içeren çalışmada hastalarda nüks oranı %12 olarak bulunmuştur (25).

HIFU

HIFU yani "yüksek yoğunluklu odaklanmış ses dalgası" yöntemi belkide ablasyon amacıyla kullanılan enerjilerden en minimal invaziv olanıdır. Vücut dışından uygulanabilen bu enerji ile istenilen bölgede ısı artışına bağlı nekroz sağlanmaktadır (26). Farklı patolojiler için uzun yıllardır kullanılmasına karşın böbrek tümörleri için kullanımı halen deneysel aşamadır.

Mikrodalga termal ablasyon

Mikrodalga doku kaogülatörü sayesinde umut veren nefron koruyucu yöntemlerden birisidir. Dalak ve karaciğer gibi vasküler organlarda etkili kanama kontrolü böbrek tümörlerinde de kullanımını gündeme getirmiştir. Açık ve laparoskopik yöntemlerde kullanılabilmek mümkündür. Terai ve ark. laparoskopik yolla bu enerjiyi 19 hastada kullanmışlardır (27). Renal pedikülü klempe etmeden opere ettikleri hastalarda tümör boyutunu 1.1-4.5 cm., ortalama operasyon süresini 240 dk., 14 hastada kan kaybını minimal, 4'ünde 100-400 ml ve bir hastada açık operasyona dönüldüğünü bildirmişlerdir. İdrar kaçağı, arteriovenöz fistül ve böbreğe ait fonksiyon kaybı gibi komplikasyonlar gelişen hastaların hiçbirisinde ortalama 19 aylık takip süresi sonunda lokal nüks veya uzak metastaz gelişmemiştir.

Aktif gözlem

Küçük tümörlerin tedavisinde bir diğer yaklaşım ise özellikle son yıllarda gündeme gelen aktif gözlemdir. Bu konuda ilk ciddi çalışma 1995 yılında Bosniak ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (28). Bu çalışmada tümör boyutları 3.5 cm'den küçük olan 40 erişkin hasta incelenmiştir. Ortalama 3.25 yıl (1.8-8.5 yıl) bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi ile takip edilen hastaların 26'sında cerrahi müdahale ile kitle çıkarılmış ve patolojik evrelemesi yapılmıştır. Kalan 14 hastada ise takibe devam edilmiştir. Cerrahi yöntemle çıkarılan 26 renal kitlenin patolojisi incelendiğinde 22 tümörün grade 1, 4 tümörün ise grade 2 olduğu tespit edilmiştir. Büyüme hızları incelendiğinde yıllık ortalama büyüme hızlarının 0.36 cm (0-1.10 cm) olduğu görülmüştür. Takip esnasında hastaların hiçbirinde metastaz gelişmemiştir. Diğer bir çalışmada ise Rendon ve ark. cerrahi girişim için riskli kabul edilen veya cerrahi operasyonu kabul etmeyen 13 hastayı ortalama 42 ay boyunca takip etmişlerdir (29). Ortalama tümör çapı 2.95 cm olan kitlelerden 5 tanesi daha sonra tümör boyutunda büyüme veya semptomların ortaya çıkması nedeni

ile operasyon ile alınmıştır ancak hastaların hiçbirinde metastaz saptanmamıştır. Bu çalışmadaki kitlelerde ortalama yıllık büyüme hızı ise 1.32 cm³ şeklinde ölçülmüştür. Küçük renal kitlelerde tümör büyüme hızı ile ilgili başka bir çalışma Kunkle ve ark. tarafından araştırılmıştır. Bu çalışmada takip süresi 12 ay ve daha uzun olan 106 renal kitle incelenmiştir (30). Büyüme paternlerine göre iki gruba ayrılan renal kitlelerden birinci grupta büyüme görülmezken ikinci gruptaki 70 hastanın (%67) ortalama yıllık büyüme hızını 0.31 cm ölçmüşlerdir (p<0.0001). Gruplar arasında tanı anındaki hasta yaşı, başlangıçtaki tümör boyutu ve radyolojik tetkiklerde solid veya kistik görünüm açısından istatistiksel önemli farklılıklar saptanmamıştır. Her iki grupta da kitleye yönelik yapılan cerrahi yapılan patolojik incelemeler sonucunda malignensi tespit edilme oranları arasında farklılık tespit edilememiştir. Takip süresi boyunca sadece 1 hastada metastatik hastalık geliştiği gözlenmiştir.

Bugüne kadar küçük böbrek kitlelerinin tedavisi ile ilgili yapılmış en geniş çalışma Kunkle ve ark. tarafından yapılan meta-analizdir (31). Bu çalışmada 99 farklı serideki 6471 renal tümör analiz edilmiştir. Hastaların %77.82'ine nefron koruyucu cerrahi, %7.7'sine kriyoterapi ve %9.4'ne RFA uygulanmış ve %5.1'i ise aktif takibe alınmıştır

Tüm gruplar göz önüne alındığında ortalama tümör boyutu 3.26 cm ve aktif takip edilen hastalar göz önüne alınmadığında diğer gruplar arasında tümör boyutları istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olarak bulunmuştur. Patolojik sonuçlara göre %79.7 renal hücreli karsinom, %12.1 benign patern ve geri kalan %8.1 hastada ise patoloji saptanmamıştır. Lokal rekürrens oranlarına bakıldığında nefron koruyucu cerrahilerde bu oran %2.6, kriyoterapi hastalarında %4.6 ve RFA grubunda ise %11.7 şeklinde tespit edilmiştir. Sadece, aktif takibe alınan hastalar lokal rekürrens açısından değerlendirilmemiştir. Görüntüleme yöntemleri ile takip grubunda %0.9, kriyoterapi grubunda %1.2, RFA hastalarında %2.3 ve nefron koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda %5.6 metastatik hastalığa progresyon tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda kısa ve orta vadeli onkolojik sonuçlara göre tedavi modaliteleri arasında belirgin fark olmadığı ancak tümör boyutu ve yaşa göre tedavi seçimlerinin etkili olduğu belirtilmiştir. Mevcut bulgular lokal rekürrens oranlarında nefron koruyucu cerrahinin yararlı olduğunu belirgin olarak gösterse de metastatik progresyonda farklı tedavi modaliteleri arasında anlamlı farklılıklar olmadığı belirtilmektedir.

Küçük boyutlu renal kitlelere tedavi yaklaşımları ile ilgili uzun yıllar boyunca radikal

nefrektomi altın standart olarak kabul görmekteyken, artık parsiyel nefron koruyucu cerrahi yöntemlerin de benzer sonuçlara sahip olduğu görülmektedir. Açık parsiyel nefrektomi diğer tüm tedavi modalitelerinin karşılaştırıldığı yöntem konumunu sürdürmektedir. Laparoskopik parsiyel nefrektominin tecrübeli ellerde açık yöntemle benzer sonuçlara sahiptir. Renal kitlelerin minimal invaziv tedavilerinde kullanılan kriyoterapi ve radyo frekans ablasyon tedavileri arasında kriyoterapi, üzerinde daha fazla çalışma yapılan ve daha fazla kabul gören bir yöntemdir. Bu yöntem eşlik eden hastalığı olan hastalarda bile iyi tolere edilmektedir. RFA'da morbidite oranları kriyoterapiye nazaran hafifçe artmış görünmektedir. Ancak her iki yöntemde de 3cm ve daha küçük renal kitlelerde kısa ve orta vadeli sonuçlar incelendiğinde başarı oranları yüksek görünmektedir. Multipl lezyonlara aynı seansta işlem yapılabiliyor ve işlemin tekrar edilebilir olması kriyoterapi ve RFA'nın avantajları olarak görünmektedir. Ancak uzun dönem sonuçlarının olmaması iki yöntemin de eksik kalan yönleridir. İyi seçilmiş olgularda, özellikle cerrahi girişimin uygun olmadığı hastalarda aktif gözleminde bu tür hastalarda bir alternatif olduğu akıld tutulmalıdır.

Kaynaklar

- Jemal A, Tiwari RC, Murray Tet al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004;54: 8–29.
- Chow, W. H., Devesa, S. S., Warren, J. L. and Fraumeni, J. F., Jr.: Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 1999, 281: 1628.
- Pantuck, A. J., Zisman, A. and Beldegrun, A. S.: The changing Natural history of renal cell carcinoma. J Urol, 2001, 166: 1611.
- Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI and Jewett MA: The natural history of incidentally detected small renal masses. Cancer 2004; 100: 738.
- Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S and Hollenbeck BK: Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 1331.
- Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM and Zincke H: Independent Validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. J Urol 2005; 173: 1889.
- Hafez KS, Fergany AF and Novick AC: Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. J Urol 1999; 162: 1930.
- Novick AC. Laparoscopic and partial nephrectomy. Clin Cancer Res 2004;10 6322S–7S.
- Lapini A, Serni S, Minervini A, Masieri L, Carini M. Progression and long-term survival after simple enucleation for the elective treatment of renal cell carcinoma: experience in 107 patients. J Urol 2005; 174: 57–60.
- Gill IS, Matin SF, Desai MM et al. Comparative analysis of laparoscopic vs open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. J Urol 2003; 170: 64–8.
- Allaf ME, Bhayani SB, Rogers C et al. Laparoscopic partial nephrectomy: evaluation of long-term oncological outcome. J Urol 2004; 172: 871–3.
- Lane BR, Gill IS. 5-Year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. J Urol. 2007 177(1):70-4.
- Uchida M, Imaide Y, Sugimoto K, Uehara H and Watanabe H: Percutaneous cryosurgery for renal tumours. Br J Urol 1995; 75: 132.
- Hoffmann NE and Bischof JC: The cryobiology of cryosurgical injury. Urology 2002; 60: 40.
- Gill IS, Remer EM, Hasan WA et al. Renal cryoablation: outcome at 3 years. J Urol 2005; 173 : 1903–7
- Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G, Peny MO, van Gansbeke D, Noel JC et al: Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience. J Endourol 1997; 11: 251.
- McGovern FJ, Wood BJ, Goldberg SN and Mueller PR: Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma via image guided needle electrodes. J Urol 1999; 161: 599.
- Goldberg SN, Gazelle GS and Mueller PR: Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. AJR Am J Roentgenol 2000; 174: 323.
- McDougal WS, Gervais DA, McGovern FJ, Mueller PR. Long-term followup of patients with renal cell carcinoma treated with radio frequency ablation with curative intent. J Urol 2005; 174: 61–3.
- Merkle EM, Nour SG, Lewin JS. MR imaging follow-up after percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: findings in 18 patients during first 6 months. Radiology 2005; 235: 1065–71
- Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, McDougal WS, Mueller PR. Renal cell carcinoma: clinical experience and technical success with radio-frequency ablation of 42 tumors. Radiology 2003; 226: 417–24
- Su L, Jarrett TW, Chan DY, Kavoussi LR, Soloman SB. Percutaneous computed tomography-guided radiofrequency ablation of renal masses in high surgical risk patients. Preliminary results. Urology 2003; 61(Suppl. 4A): 26–33.
- Pavlovich CP, Walther MM, Choyke P Let al. Percutaneous radio frequency ablation of small renal tumors: initial results. J Urol 2002; 167: 10–5.
- Ogan K, Jacomides L, Dolmatch BL et al. Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: technique, limitations and morbidity. Urology 2002; 60: 954–8.

25. Raman JD, Thomas J, Lucas SM, et al. Radiofrequency ablation for T1a tumors in a solitary kidney: promising intermediate oncologic and renal function outcomes. *Can J Urol*. 2008 Apr;15(2):3980-5.
26. Kohrmann KU, Michel MS, Gaa J, Marlinghaus E, Alken P. High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocular renal cell carcinomas: case study and review of the literature. *J Urol* 2002; 167: 2397–403.
27. Terai A, Ito N, Yoshimura K et al Laparoscopic partial nephrectomy using microwave tissue coagulator for small renal tumors: usefulness and complications. *Eur Urol* 2004;45:744–8
28. Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J: Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth, *Radiology*. 1995 Dec;197(3):589-97.
29. Rendon RA, Stanietzky N, Panzarella T, Robinette M, Klotz LH, Thurston W, Jewett MA: The natural history of small renal masses, *J Urol*. 2000 Oct;164(4):1143-7.
30. Kunkle DA, Crispin PL, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG: Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance, *J Urol*. 2007 Mar;177(3):849-53; discussion 853-4.
31. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG: Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review, *J Urol*. 2008 Apr;179(4):1227-33; discussion 1233-4.