

DO AKEJ MIERY JE AKTÍVNE SLEDOVANIE MALÝCH NÁDOROV OBLIČIEK BEZPEČNÁ STRATÉGIA?

HOW SAFE IS ACTIVE SURVEILLANCE STRATEGY OF SMALL RENAL MASSES?

Peter Weibl^{1,2,3}, Boris Kollárik^{2,3}

¹Department of Urology,
Medical University of Vienna, Austria

²Urologické oddelenie,
Univerzitná nemocnica – Petržalka,
Bratislava, Slovenská republika

³Uroclinic, s.r.o., Bratislava,
Slovenská republika

Došlo: 6. 2. 2012.

Přijato: 23. 3. 2012.

Kontaktní adresa

doc. MUDr. Peter Weibl, PhD.
Department of Urology, Medical University
of Vienna
Währinger Gürtel 18–20, A 1090 Vienna,
Austria
e-mail: pweibl@yahoo.com

Souhrn

Weibl P, Kollárik B. Do akej miery je aktívne sledovanie malých nádorov obličiek bezpečná stratégia?

Celkový pohľad na zvyšujúci sa výskyt malých nádorov obličiek (SRM) viedol k zavedeniu minimálne invazívnych operačných techník s cieľom nadobudnutia porovnateľných výsledkov liečby v porovnaní so štandardnou parciálnou nefrektómiou. Aktívne sledovanie (AS) SRM predstavuje alternatívny spôsob liečby u pacientov vo vysokom operačnom ri-

ziku, s krátkou dobou prežívania, alebo ktorí odmietajú akýkoľvek spôsob chirurgickej intervencie. Cieľom prehľadového článku je poukázať na súčasný koncept a dilemy stratégie AS.

Klíčové slová:

karcinóm obličky, malé nádory obličiek, aktívne sledovanie.

Summary

Weibl P, Kollárik B. How safe is active surveillance strategy of small renal masses?

The changing aspect of the rising incidence of small renal masses (SRM) has led to the establishment of minimally invasive procedures with the intent to achieve equivalent or similar treatment results when compared to standard partial nephrectomy. Active surveillance (AS) in patients with SRM represents an alternative treatment option in high risk patients with short life expectancy or in those who refuse any kind of surgical intervention. The aim of this review is to present current knowledge and dilemmas on AS strategy.

Key words:

renal cell carcinoma, small renal masses, active surveillance.

ÚVOD

V súčasnosti sa s rutinným používaním ultrasonografie (USG), počítačovej tomografie (CT) alebo magnetickej rezonancie (MRI) v rámci preventívnych prehliadok, prípadne ak sú pacienti vyšetřovaní pre iné ochorenie ako urologické, narastá detekcia karcinómu obličky (RCC) v lokalizovanom štádiu. Dnes už oveľa zriedkavejšie pozorovať klasickú triádu príznakov (makroskopickú hematúriu, bolesť v lumbálnej oblasti a palpačne hmatnú rezistenciu v oblasti epigastria). Malé karcinómy obličiek (< 4 cm v priemere) majú v prevažnej väčšine priaznivú histológiu Fuhrmanovej grading (gr.) 1–2 a nízky metastatický potenciál. Malé nádory obličiek (SRM) sa v rámci svojich rastových vlastností správajú prevažne indolentne. Priemerný rast nádoru je 0,28 cm za rok a 5-ročné prežítie dosahuje 95–100 % liečených pacientov (1–3). V určitej skupine pacientov však pozorujeme, že aj malé karcinómy obličiek progredujú rýchlejšie, približne 20–30 % sa nachádza v štádiu pT3, alebo sú nositeľmi histopatologického gr. 3 (4–7).

Paradoxné je, že napriek širokej škále operačných postupov (od sledovania, cez minimálne invazívne metódy až po parciálnu, alebo radikálnu nefrektómiu) a zvýšenému počtu vykonávaných operačných výkonov, nebol zaznamenaný priamo-úmerný pokles mortality na RCC (8). Jedno z možných vysvetlení je fakt, že napriek celkovo zvýšenej incidencii RCC, vysoké percento pacientov detekujeme v lokalizovanom štádiu. S tým sa priamo úmerne síce navyšuje počet operačných výkonov. Ale nakoľko prevažná väčšina SRM má indolentný charakter a ak ich v čas extirpujeme, nedôjde k zvýšeniu celkovej mortality na RCC. Navyše pri narastajúcej incidencii SRM v staršej populácii pacientov musíme zvažovať tzv. „kompetitívne riziko mortality“, ktoré prakticky neovplyvňuje pre karcinóm špecifické prežítie, údaj, ktorý nie je vždy prítomný v databázach, ako je napr. (SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results). A na záver treba zdôrazniť, že pri výraznejšie nezmenenej detekcii RCC v pokročilejších štádiách nie je znížená ani celková úmrtnosť na RCC.

V kontexte so SRM a zavedením minimálne invazívnych ablatívnych výkonov (MIAV) bola postupne zadefinovaná metóda aktívneho sledovania (AS). Je zatiaľ sporné, do akej miery sú MIAV skutočným benefitom pre pacienta z hľadiska peroperačnej, postoperačnej mor-

bidity a predovšetkým onkologickej kontroly ochorenia (9). Napriek vyššiemu riziku vzniku lokálnej recidívy, ako je riziko po parciálnej nefrektómii, sú celosvetovo akceptované, nakoľko prinášajú prijateľnú kontrolu systémového ochorenia (10). Prispieva k tomu fakt, že len minimálne percento pacientov má v čase diagnózy vzdialené metastázy. Cieľom prehľadového článku je poukázať na charakteristiky, indikácie, súčasný pohľad a kontroverzie, ktoré so sebou obnáša AS.

ÚLOHA BIOPSIE V ÉRE AKTÍVNEHO SLEDOVANIA

Na základe odporúčaní Európskej urologickej spoločnosti (EAU – European Association of Urology) je biopsia indikovaná u pacientov pred minimálne invazívnymi ablatívnymi výkonmi, aktívnym sledovaním a v prípade plánovanej systémovej liečby (11). Jej opodstatnenie nadobúda význam aj u pacientov so solitárnou obličkou, komplexným typom nádoru z hľadiska lokalizácie a anatómie. Pokiaľ biopsia nie je vykonaná (pred zaradením do AS a pred MIAV), uvedené výsledky dlhodobého sledovania v zmysle progresie, vzniku lokálnej recidívy môžu byť nepresvedčivé a nevýpovedné, pretože nedokážeme vykalkulovať, aký počet RCC a aký počet benígnych nádorov bolo diagnostikovaných v daných súboroch pacientov. Tým pádom je onkologická kontrola ochorenia v danom súbore skreslená. Napriek vysokej senzitive a špecifite záchytnosti typu a gradingu nádoru, až do výšky 20 % prípadov je biopsia nejasná, resp. nevedie k jednoznačnému stanoveniu diagnózy (12). Biopsia cystického ložiska je sporná, pre signifikantný počet falošne negatívnych výsledkov, nakoľko nemuselo byť presne zacielené drobné ložisko karcinómu vo vnútornej architektúre komplexnej cysty.

CHARAKTERISTIKA AKTÍVNEHO SLEDOVANIA

Indikácie aktívneho sledovania a oneskorenej intervencie rozdeľujeme na absolútne, relatívne a elektívne. Medzi absolútne indikácie zahrňujeme pacientov, ktorí nie sú kandidáti na operačnú liečbu vzhľadom na signifikantnú

komorbiditu. Potreba hemodialýzy u pacienta po radikálnom chirurgickom výkone na obličkách je považovaná za relatívnu indikáciu. Elektívne indikácie vytvárajú akúsi dilemu, pretože sa jedná o pacientov, ktorí odmietajú intervenciu napriek nižšiemu operačnému a nefrologickému riziku. Medzi hlavné indikátory oneskorenej intervencie zaradujeme: 1. rastový potenciál nádoru a dĺžka intervalu v priebehu, ktorého bola zaznamenaná progresia, 2. zlepšenie celkového stavu pôvodne vysoko rizikového pacienta a 3. prítomnosť symptómov asociovaných s nádorovým ochorením (13, 14).

Základnou bázou sledovania sú pravidelné kontroly pomocou CT alebo MRI vyšetrenia iniciálne za 3–6 mesiacov a následne v intervale 1krát/6 mesiacov. Šestimesačné intervaly sú v rámci prevažnej väčšiny protokolov AS vykonávané po dobu 3 rokov a potom je pacient kontrolovaný 1krát ročne (pomocou CT/MRI).

Veľkosť nádoru je definovaná ako najväčší priemer nameraný na CT, alebo MRI skenoch. Objem nádoru možno kalkulovať na základe rovnice $V = 0,523 \times \text{priemer}^3$. Absolútne hodnoty rastových vlastností nádoru sú charakterizované a vyjadrené ako zmena veľkosti nádoru za 12-mesačné obdobie observácie (či už v zmysle najväčšieho priemeru, alebo matematicky kalkulovaného objemu nádoru). Relatívne zmeny veľkosti a objemu vyjadrujeme v percentuálnych zmenách za rok.

Merať exaktne celkový priemer a objem nádoru v ložisku komplexnej cysty indikovanej na operačnú revíziu (kategória Bosniak III a IV) je obtiažne, resp. môže viesť k nepresnostiam. Preto je z praktického hľadiska jednoduchšie brať do úvahy celý priemer lézie, aj keď celkový objem nádoru môže byť podstatne menší v dôsledku prítomnosti hemorágie alebo nekrózy. Z uvedeného vyplýva, či je do observácie správne zaradovať do jednej skupiny nádory ak solídneho, tak cystického charakteru. Aj keď na druhej strane pokiaľ sa jedná o ložiská do priemeru 4 cm, z praktického hľadiska sa jedná o nádory s menším metastatickým potenciálom (1). Prevažná väčšina cystických RCC má priaznivú histológiu a prognózu (15–18). Napriek tomu zaradenie solídnych/cystických typov nádorov do jednej skupiny, môže vytvárať „výhyľku“ v štatistickej interpretácii výsledkov neintervečnej liečby.

Výskyt incidentálne detekovaných nádorov obličiek u pacientov v pokročilom veku, signifikantnou komorbiditou a skrátenou predpo-

kladanou dĺžkou prežitia viedol k stratifikácii pacientov na „novší“ spôsob terapie – formu aktívneho sledovania (či už s oneskorenou intervenciou alebo bez nej). Limitovaná doba prežívania u pacientov so signifikantnou komorbiditou môže redukovať konečný benefit pacienta v zmysle celkového a pre karcinóm špecifického prežívania, aký by bol za normálnych okolností dosiahnutý pri nefrektómii.

V súčasnosti je potrebné zadefinovať presné indikácie a charakter progresie, kedy iniciovať definitívnu liečbu. Napriek tomu, že nemáme zatiaľ zavedené štandardy, z rádiologického hľadiska považujeme hornú hranicu veľkosti nádoru 3 cm. Tento limit bol zavedený u pacientov s VHL ochorením, kde za hranicou 3 cm indikujeme pacientov na liečbu (19) a fakt, že za hranicou 3 cm sa zvyšujeme počet agresívnejších RCC (7).

Na základe matematických modelov je z onkologického hľadiska progresia štádia nádoru asociovaná výraznejšie so zmenou celkového objemu nádoru (20, 21), preto je sporné hodnotiť len najväčší priemer nádoru, ako parameter a indikátor intervencie prípadne ukončenia AS. Dynamika rastového potenciálu sledovaného nádoru nám môže poskytnúť lepší pohľad na biológické správanie nádoru (14). Dynamiku rastu môžeme vyhodnocovať ako lineárnu, alebo objemovú zmenu. Lineárna zmena sa hodnotí na základe maximálneho axiálneho priemeru nádoru. Ak používame axiálny priemer predpokladáme, že nádor má sférický tvar a rastie vo všetkých rozmeroch rovnomerne, hypotéza ktorá zatiaľ nebola potvrdená. Meranie maximálneho priemeru nádoru v časovom okne AS umožňuje jednoduchý reprodukovateľný výkon. Limitáciou však môže byť ak nádor vykazuje len nepatrný rast, inter a intrapersonálna variabilita merania dosahuje chybu až 2–3 mm (22). Druhou nevýhodou lineárneho merania je, že nám neumožní získať informáciu o celkovej, resp. priemernej zmene objemu nádoru (23, 24). Napríklad zmena veľkosti nádoru z 1 cm na 2 cm nereprezentuje zdvojenie objemu, ale zmenu $0,52 \text{ cm}^3$ na $4,19 \text{ cm}^3$ (700% nárast objemu nádoru) (23), avšak zmena rastu zo 4 cm na 5 cm zodpovedá iba zmene objemu o 97 % (14). Progresia objemu nádoru je odrazom zmeny v celkovom počte nádorových buniek. Takmer vo všetkých štúdiách je potvrdené, že počiatočná veľkosť nádoru nekoreluje z rastom (1).

PREČO JE OBTIAŽNE INTERPRETOVAŤ VÝSLEDKY AKTÍVNEHO SLEDOVANIA EŠTE AJ DNES?

AS SRM podnietilo niektorých autorov sledovať nádory u pacientov s krátkou dobou prežívania v klinickom štádiu cT1bN0M0, cT2N0M0. Prirodzená povaha správania väčších RCC priebehu AS je pre nás zatiaľ ešte viac neprebádanejšou oblasťou v porovnaní s malými nádormi obličiek. Názory na AS kortikálnych nádorov obličiek > 4 cm sú protichodné (25–28).

Prvým ideálnym príkladom štúdie zameranej na AS SRM je Jewetova analýza, iniciálne publikovaná vo forme abstraktu (29), kde bolo prospektívne zaradených 131 pacientov s 151 malými nádormi obličiek (do priemeru 4 cm). V polovici prípadov bola vykonaná biopsia, zadefinované kritéria progresie boli presne stanovené (nárast nádoru za hranicu 4 cm a zdvojenie objemu v priebehu 12 mesiacov). Na základe predbežných výsledkov len 2 pacienti progredovali do metastatického štádia a iniciálne stanovená veľkosť nádoru bola potvrdená ako zatiaľ jediný parameter progresie. Všetky malé nádory obličiek, spolu s histologicky verifikovanými RCC (61 %) preukázali len zanedbateľný rast. Výhodou tejto štúdie je, že sledujeme iba malé nádory, teda homogénnu skupinu v zmysle veľkosti zadefinovanú na základe rádiografických kritérií. Histologický charakter bol preukázaný aspoň u viac ako tretiny pacientov (pretože u 26 % biopsia nevedla k presnému stanoveniu diagnózy, pri celkovom počte biopsii 72), čo nám už umožňuje v rámci záverečných vyhodnotení kalkulovať s uspokojivým počtom pacientov oproti pacientom, kde nebola vykonaná biopsia.

Napriek uvedeným pozorovaniam stále nie je jednoznačne potvrdené či nádory, ktoré rastú rýchlejšie, predstavujú väčšie onkologické riziko. Kunkle et al. nezaznamenali rozdiel v incidencii RCC medzi nádormi, ktoré vykazovali a nevykazovali dynamiku rastu (30). Prvá práca zameraná na AS SRM v rámci Slovenskej a Českej republiky (v spolupráci z Urologickou klinikou FNŠP Plzeň) boli publikované v roku 2007 (24). Rastové vlastnosti SRM boli porovnateľné s výsledkami zahraničných pracovísk (priemerný rast 0,1 cm/rok, so zmenou celkového objemu o 1,8 cm³ = 9,4 % v skupine solídnych nádorov s postkontrast-

ným vysycovaním > 20 HU). Z celkového súboru nakoniec 43,8 % (7 pacientov) podstúpilo chirurgický výkon, kde bol vo všetkých prípadoch histologicky potvrdený RCC. Nádory v tejto podskupine pacientov vykazovali priemerný rast 0,3 cm/rok, so zmenou celkového objemu o 3,5 cm³ = 23 %.

Navyše v analýzach publikovaných z Urologického pracoviska v Bratislave v Petržalke boli preukázané len minimálne zmeny v raste medzi potenciálne malígnymi a benígnymi incidentálne detekovanými cystickými a solídnymi nádormi obličiek (31, 32). V priebehu AS autori zaznamenali zriedkavý fenomén – spontánnu regresiu cystického nádoru obličky (34). Biopsia ložiska nebola realizovaná ani na začiatku ani na konci sledovaného obdobia, čo je jednou z hlavných limitácií.

Primárny argument proti AS je potenciálna progresia do pokročilejšieho štádia. Lokálna progresia reprezentuje klinickú progresiu (prítomnosť symptómov), alebo patologickú progresiu ochorenia u pacientov, ktorí nie sú liečení počas časového „okna“ AS. Približne u 30 % pacientov sa môže RCC nachádzať v pokročilejšom štádiu, v akom bol detekovaný na základe predoperačných vyšetrení pomocou CT/MRI u pacientov liečených ihneď po stanovení diagnózy (4, 33).

V skupine malých nádorov obličiek bola zaznamenaná progresia do metastatického štádia v 1 %. Navyše vo všetkých prípadoch sa jednalo o nádory s rastovým potenciálom od 0,2–1,3 cm/rok (1). Pri väčších nádoroch bola zaznamenaná progresia v rozmedzí 2,8–5,6 % (25, 26, 35). Vo všeobecnosti možno predpokladať incidenciu progresie do metastatického štádia vyššiu, nakoľko doteraz publikované štúdie majú krátku, resp. stredne dlhú dobu sledovania. Niektoré štúdie nie sú prospektívne a v niektorých štúdiách chýba histopatologická verifikácia nádoru.

SÚČASNÝ POHĽAD A PRETRVÁVAJÚCE KONTROVERZIE AS

Napriek nízkemu metastatickému potenciálu SRM a nepotvrdennej korelácii medzi počiatočnou veľkosťou nádoru a rastovým potenciálom, určitá populácia RCC má tendenciu rýchlejšieho rastu a progresie do pokročilejšieho

štádia (cT vs. pT). Aj napriek úvodným tvrdeniam o potrebe špecifických molekulárnych markerov, dodnes nemáme v rukách presvedčivé nástroje, na základe ktorých predpovedať biologický potenciál aktívne sledovaného RCC (okrem počiatočnej veľkosti nádoru a dynamiky rastu). Rádiológovia a urológovia vkladajú dnes nádeje do immuno-pozitronovej emisnej tomografie (imuno-PET). Na základe poslednej prospektívnej analýzy sa preukázalo, že nádory väčšie ako 2,45 cm v najväčšom priemere majú tendenciu progresívnejšieho rastu (36).

Nedávno publikovaný systematický prehľad a analýza štúdií zameraných na AS (celkový počet 259 pacientov/284 SRM) poukazuje, že aj napriek stacionárnemu charakteru sledovaných mäs (22,9 %), je prítomnosť malignity porovnateľná so skupinou pacientov, ktorí vykazujú známky rastu v priebehu AS (88,2 % vs. 92,3 %). Treba dodať, že ani jeden pacient (so stacionárnou SRM) neprogredoval do metastatického štádia. Takmer polovica pacientov (45,4 %) podstúpi oneskorenú chirurgickú liečbu napriek neprítomnosti klinických a rádiografických parametrov progresie. Jeden z hlavných dôvodov je samotná preferencia pacientom, a to až v 57,2 % prípadov. Približne tretina pacientov nakoniec podstúpi operáciu vzhľadom na rastovú progresiu SRM (37).

Vo všeobecnosti SRM rastú rýchlejšie (0,38 cm/rok) u pacientov, ktorí podstupujú oneskorenú chirurgickú liečbu, v porovnaní s pacientami naďalej sledovanými (0,24 cm/rok). V 18 prípadoch (2 % z celkového počtu 880 SRM na AS) bola zaznamenaná progresia do metastatického štádia (všetky SRM preukazovali lineárny rast, 0,8 cm/rok, až na jeden prípad) (37). V prevažnej väčšine sa jednalo o nádory v cT1b a viac, čo poukazuje na fakt, že nádory väčšie ako 4 cm v priemere má význam sledovať iba u pacientov s očakávanou krátkou dobou prežívania, od relatívnej indikácie by sa malo k takomto prípade upustiť.

Ako štandardizovať, resp. ako sa bude meniť protokol AS, musíme najskôr zodpovedať na nasledujúce otázky: 1. Ako často majú byť vykonávané kontroly? 2. Kedy a ako dlho sledovať pacienta iba pomocou US, kedy opätovne indikovať CT/MRI? A 3. Kedy vykonať CT/MRI, ak je ložisko dlhodobo stabilné? Za účelom redukcie radiačnej záťaže niektorí autori sledujú SRM pomocou ultrazvuku, samozrejme pri významnej rastovej progresii je plne indikované CT/MRI. Čo sa týka sledovania veľkosti nádorovej masy obličky, je ultrazukové vyšetrenie do-

stačujúce (38). Čo vedie, ak sa pozrieme na druhú stranu mince, aj k celkovému zníženiu nákladov.

ZÁVERY

Parciálna nefrektómia je zlatým štandardom v liečbe SRM. Pacientov s predpokladanou krátkou dobou prežívania, významnou komorbiditou, ktorá kompromituje pacienta z hľadiska operačného výkonu, môžeme indikovať na AS na základe odporúčaní Európskej (verzia 2010) a Americkej urologickej spoločnosti (verzia 2009) (11, 39). Faktory, ktoré predurčujú pacientov na AS, sú: pokročilý vek, mužské pohlavie, slobodní jednotlivci, menšie nádory, sociodemografické faktory, polymorbídni pacienti opakovane liečení za posledné roky. Mladí pacienti sú prevažne kandidátmi vždy na parciálnu nefrektómiu, pokiaľ je to možné po technickej stránke.

Na druhej strane u pacientov, ktorí spĺňajú kritériá AS, ale zároveň nechcú byť sledovaní, skôr uprednostňujeme minimálne invazívnu chirurgiu. Nemožno opomenúť, že minimálne invazívne ablatívne formy terapie boli vyvinuté za účelom zníženia komplikácií, s cieľom prijateľnej onkologickej kontroly ochorenia v porovnaní so zlatým štandardom. Dlhodobé výsledky liečby sú zatiaľ neznáme – na podklade „evidence based medicine“. A preto nie sú považované ako štandardná liečebná metóda SRM.

Aj keď prevažná väčšina SRM preukazuje pomalú rastovú tendenciu, AS nie je vhodné pre mladú populáciu a zdravých pacientov. Riziko progresie, vzniku metastáz a chýbajúce výsledky dlhodobého odsledovania sú primárnym argumentom proti aktívnemu sledovaniu. Z uvedeného dôvodu je nevyhnutnou súčasťou AS informovaný súhlas pacienta.

Na základe doterajších výsledkov možno konštatovať, že liečba nemusí byť okamžitá. Avšak dáta z randomizovaných štúdií, ktoré by porovnali jednotlivé operačné modalities s AS, nemáme k dispozícii.

Ako malý nádor obličky je považovaná lézia < 4 cm v najväčšom priemere. Postupom času sa na základe štúdií zameraných na koreláciu histopatologických parametrov s veľkosťou nádoru, hranica začala postupne znižovať a približovať k 3 cm, pre významný počet agresívnych foriem RCC v skupine medzi 3–4 cm. V roku 2011 sa na základe prospektívnych štúdií dospelo k záveru, že nádory ešte menšie ako 3 cm

(hranica 2,45 cm) reprezentujú pravdepodobne súčasnú vzorku pacientov so SRM, ktorých možno bezpečne indikovať na AS.

Autori deklarujú, že nemajú žiadne konflikty záujmov.

LITERATÚRA

1. **Chawla SN, Crispin PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG.** The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urology* 2006; 175: 425–431.
2. **Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JFJR.** Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281: 1628–1631.
3. **Lee CT, Kath J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE and Russo P.** Surgical management of renal tumors 4cm or less in a contemporary cohort. *J Urology* 2000; 163: 730–736.
4. **Hsu RM, Chan DY, Siegelman SS.** Small renal cell carcinomas: correlation of size with tumor stage, nuclear grade, and histologic subtype. *Am J Roentgenology* 2002; 182(3): 551–557.
5. **Licht MR, Novick AC, Goormastic M.** Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J Urology* 1994; 152: 39–42.
6. **Miller J, Fischer C, Freese R, Altmannsberger M, Weidner W.** Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma is tumor size a suitable parameter for indication? *Urology* 1999; 54: 988–993.
7. **Remzi M, Ozsoy M, Klingler HCH, Susani M, Waldert M, Seitz CH, Schmidbauer J, Marberger M.** Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4cm or less in diameter. *J Urology* 2006; 176: 896–899.
8. **Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK.** Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Nat Cancer Inst* 2006; 98(18): 1331–1334.
9. **Weibl P, Klingler HCH, Klatte T, Remzi M.** Current limitations and perspectives in single port surgery: Pros and cons Laparo-Endoscopic Single-Site Surgery (LESS) for renal surgery. *Diagnostic Therapeutic Endoscopy* 2010; Article ID 759431, 3 pages. doi: 10.1155/2010/759431.
10. **Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG.** Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma – a meta-analysis and review. *J Urology* 2008; 179(4): 1227–1233.
11. **Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merserburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, Sinescu IC.** EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urology* 2010; 58: 398–406.
12. **Remzi M, Marberger M.** Renal Tumor Biopsies for Evaluation of Small Renal Tumors: Why, in Whom, and How? *Eur Urology* 2009; 55(2): 359–367.
13. **Crispin PL, Viterbo R, Fox EB, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG.** Delayed intervention of sporadic renal masses undergoing active surveillance. *Cancer* 2008; 112(5): 1051–1057.
14. **Crispin PL, Viterbo R, Boorjian SA, Greenberg RE, Chen DYT, Uzzo RG.** Natural history, growth kinetics and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer* 2009; 115: 2844–2852.
15. **Weibl P, Romančík M, Letkovičová M, Kollárik B, Lenko V, Lutter I, Obšitník M.** Prognostický význam histologického nálezu cystickej degenerácie solídneho karcinómu obličky. Analýza a korelácia histopatologických parametrov vzhľadom na veľkosť nádoru. *Klin Urológia* 2009; 5(1): 13–18.
16. **Weibl P.** Cystický a multicystický karcinóm obličky. In: Breza J, Marenčák J, Minčík I. a kol. *Nádory obličiek*. Bratislava: POLANA 2008; 281–302.
17. **Weibl P, Klatte T, Kollarik B, Waldert M, Schuller G, Geryk B, Remzi M.** Interpersonal variability and present diagnostic dilemmas in Bosniak classification system. *Scand J Urol Nephrol* 2011; 45(4): 239–244.
18. **Weibl P, Lutter I, Breza J, Pechan J, Blasko M, Gajdosova T, Pindak D.** Cystic renal cell carcinoma – rare clinical finding. Radiographic variations of tumor/cyst appearance and further diagnostic work-up. *Brat Lek Listy* 2006; 107(3): 96–100.
19. **Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, Grubb RL, Venzon D, Linehan WM, Walther MM.** 2004. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urology* 2004; 172(1): 63–65.

20. **Guiot C, Degiorgis PG, Delsanto PP, Gabriele P, Deisboeck TS.** Does tumor growth follow a “universal law”? *J Theor Biology* 2003; 225(2): 147–151.
21. **Plevritis SK, Salzman P, Sigal BM, Glynn PW.** A natural history model of stage progression applied to breast cancer. *Stat Medicine* 2007; 26(3): 581–595.
22. **Punnen S, Haider MA, Lockwood G, Moulding F, O'Malley ME, Jewett MA.** Variability in size measurement of renal masses smaller than 4 cm on computerized tomography. *J Urology* 2006; 176: 2386–2390.
23. **Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Filipos IK, Jewett MAS.** The natural history of incidentally detected renal masses. *Cancer* 2004; 100: 738–745.
24. **Weibl P, Hora M, Urge T, Lutter I, Romančík M, Obšitník M.** Vzájomné porovnanie progresie malých solídnych lézií obličiek (priemer versus objem s použitím 1 a 2 rozmerov lézie). *Klin Urológia* 2007; 3(1): 16–20.
25. **Mues AC, Haramis G, Badani K, Gupta M, Benson MC, Mckiernan J, Landman J.** Active surveillance for larger (cT1bN0M0 and cT2N0M0) renal cortical neoplasms. *Urology* 2010; 76(3): 620–623.
26. **Beisland CH, Hjelle K, Reisaeter LAR, Bostad L.** Observation should be considered as an alternative in management of renal masses in older and comorbid patients. *Eur Urology* 2009; 55: 1419–1429.
27. **Rosales JC, Haramias G, Moreno J, Badani K, Benson MC, Mckiernan J, Casazza C, Landman J.** Active surveillance for renal cortical neoplasms. *J Urology* 2010; 183: 1698–1702.
28. **Staehler M, Haseke N, Stadler T, Zilinger E, Nordhaus C, Nuhn P, Khoder WY, Karl A, Stief CHG.** The growth rate of large renal masses opposes active surveillance. *BJU International* 2009; 105: 928–931.
29. **Jewett MA, Finelli A, Link I, Morash CH, Chin JL, Pautler S, Siemens R, Tanguay S, Rendon RA, Gleave ME, Drachenberg D, Evans A, Gallie B, Haider M, Kachura J, Panzarella T, Chow R, Ma C, Mattar K, Fleshner N.** Active surveillance of small renal masses: a prospective multi-center Canadian uro-oncology group trial. *J Urology* 2009; 181(4): 320.
30. **Kunkle DA, Crispen PL, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG.** Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urology* 2007; 177(3): 849–853.
31. **Weibl P, Lutter I, Obšitník M, Ondriš M, Karwandgar M, Romančík M, Gajdošová T, Kralovičová M, Blažek M.** Sledovanie solídnych lézií obličiek do priemeru 4cm – porovnanie rastu a progresie lézií s patologickým a bez patologického postkontrastného vysycovania. *Klin Urológia* 2006; 2(2): 85–88.
32. **Kollarik B, Romancik M, Obsitnik M.** Growth rates are similar in potentially benign and malignant small renal masses detected incidentally. Prospective analysis of different groups of patients according to the radiographic criteria. *Brat Lek Listy* 2010; 111(7): 378–380.
33. **Roberts WW, Bhayani SB, Allaf ME, Chan TY, Kavoussi LR, Jarrett TW.** Pathological stage does not alter the prognosis for renal lesions determined to be stage T1 by computerized tomography. *J Urology* 2005; 173(3): 713–715.
34. **Weibl P, Lutter I, Romancik M, Karwandgar M, Kollarik B, Obsitnik M.** Spontaneous regression of complex cystic renal mass Bosniak class IV – a rare phenomenon. *Brat Lek Listy* 2009; 110(3): 195–196.
35. **Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, Aitchison M.** Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy – natural history, complications, and outcome. *Urology* 2004; 64: 909–913.
36. **Ross JM, Abdolell M, Trottier G, Pringle CH, Lawen JG, Bell DG, Jewett MAS, Klotz L, Rendon RA.** Growth kinetics of renal masses: analysis of prospective cohort of patients undergoing active surveillance. *Eur Urology* 2011; 59(5): 863–867.
37. **Smaldone MC, Kutikov A, Eggleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DY, Jewett MA, Greenberg RE, Uzzo RG.** Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: A systematic review and pooled analysis. *Cancer* 2011; 118: 997–1006.
38. **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.
39. **American Urological Association.** Guidelines for the management of clinical stage I renal mass. In: *Diagnosis and treatment recommendations*. American Urological Association Education and Research Inc. 2009.