



# Nefron Koruyucu Cerrahi Sonrası Cerrahi Sınır Pozitifliği Olan Hastalara Yaklaşım

## Surgical Approach to the Patients with Positive Surgical Margin after Nephron Sparing Surgery

Dr. Bülent Günlüsoy, Dr. Yasin Ceylan, Dr. Tansu Değirmenci

Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

### Özet

Nefron koruyucu cerrahi (NKC), radikal nefrektomi ile karşılaştırılabilir kansere özgü sağkalım sonuçları ile lokalize böbrek tümörü tedavisinde standart tedavi yöntemidir. Böbrek fonksiyonlarının korunması ve kronik böbrek yetmezliği riskinin azalması sayesinde kardiyovasküler hastalıklar ve kansere bağlı ölüm önlenir. Bununla birlikte bazı olgularda NKC yetersiz tümör rezeksiyonu ile sonuçlanabilir ve de cerrahi sınır pozitifliğine (CSP) neden olabilir. Cerrahi tedavi sonrası oluşan CSP'nin doğal klinik seyri ile ilgili çok az şey bilinmektedir. Böbrek cerrahi anatomisinin daha iyi anlaşılması, cerrahi yaklaşımdaki gelişmeler ve modern görüntüleme teknikleri sayesinde, CSP insidansı %5'lere düşmüştür. CSP sıklıkla yüksek dereceli tümörlerde ve zorunlu endikasyonlar sonrası görülmektedir. NKC sonrası olguların büyük çoğunluğu nüksüz kalmakta ve tedavide cerrahi yaklaşımlar yerine izlem stratejileri ön plana çıkmaktadır. Radikal nefrektomi CSP'nin iyileşmesinde optimal tedavi yöntemi değildir. İster erken, ister geç olsun cerrahi tedavi yüksek riskli hastalarda tercih edilebilir. Bu derlemede NKC sonrası CSP görülen hastalarda CSP insidansını, operasyon öncesi ve sonrası risk faktörlerini ve de tedavi seçeneklerini tartıştık. (Üroonkoloji Bülteni 2014;13:165-168)

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek tümörleri, nefron koruyucu cerrahi, pozitif cerrahi sınır, tedavi

### Summary

Nephron-sparing surgery (NSS) is the standard treatment in localized renal cancer with cancer-specific survival rates comparable to radical nephrectomy. By providing renal function preservation and reducing the risk of chronic kidney disease, NSS may prevent the risk of cardiovascular events and death from the cancer. However, NSS can result in incomplete cancer removal in some cases and to consequent positive surgical margin (PSM). Little is known of the natural history of PSM in kidney cancer surgery. With more understanding surgical anatomy of the kidney, improvements in surgical approaches and development of modern imaging techniques, the incidence of PSM decreased to 5%. PSM is frequently observed in high graded tumors and after mandatory indications. The majority of patients with PSM remain without recurrence after NSS and a follow-up strategy seems preferable to surgical intervention. Radical nephrectomy is not the optimal treatment option in PSM. Immediate or delayed surgical treatment should be proposed only in selected high-risk patients. In this review, we aimed to discuss incidence, preoperative and postoperative risk factors, and treatment options of PSM after NSS. (Bulletin of Urooncology 2014;13:165-168)

**Key Words:** Kidney tumors, nephron sparing surgery, positive surgical margin, treatment

### Giriş

Günümüzde modern görüntüleme tekniklerinin yaygın kullanımı sonucu gittikçe artan sayıda küçük, düşük evre ve dereceli böbrek tümörü tanısı konmakta ve bu tümörlerin nefron koruyucu cerrahi (NKC) ile tedavisi mümkün olmaktadır. NKC'nin uzun dönem kansere özgü sağkalım sonuçlarının radikal nefrektomi (RN) ile benzer olduğunun ortaya konması ile NKC "küçük böbrek kitleleri" olarak tanımlanan <4 cm böbrek malignitelerinde altın standart tedavi yöntemi haline gelmiştir

(1,2). NKC'nin en önemli sonucu ise beklenildiği gibi kronik böbrek hastalığı riskini azaltarak bunun zemininde gelişen kardiyovasküler hastalık riskini de azaltması ve genel sağkalımı arttırmasıdır (3,4,5). Önceleri NCC'nin endikasyonu soliter böbrek, bilateral böbrek tümörü ve bozulmuş böbrek fonksiyonu olguları ile sınırlı iken bugün normal diğer böbrekli hastalarda da tercih edilmektedir. T1a tümörlerde gösterilen onkolojik etkinlik ve artmış genel sağkalım sonrası T1b (4-7 cm) tümörlerde de NCC'nin düşük morbidite ve uzun dönem hastaliksız sağkalım ile uygulanabileceği belirtilmiştir (6,7). Gelişmiş

görüntüleme tekniklerinin kullanılması ile tümör anatomisini ve kompleks yapısını detaylı olarak ortaya koyan RENAL, PADUA ve C-indeks gibi çeşitli nefrometri skorlama sistemleri, NKC'nin endikasyonlarını kompleks cerrahi anatomiye sahip böbrek kitlelerine de uygulanacak şekilde genişletmiştir (8,9,10). Her ne kadar NKC, >4 cm, T1b evresindeki tümörlere başarılı bir şekilde uygulanmakta ise de bu agresif tedavi yaklaşımları pozitif cerrahi sınır (PCS) veya multifokalite nedeniyle tümör nüks riskinde artışa ve genel sağkalımda azalmaya neden olur (11).

Tümör boyutları fark etmesizin patolojik örnekte tümörsüz cerrahi sınırın gösterilmesi NKC sonrası başarılı bir lokal eksizyonun en önemli göstergesidir (12). Ancak her olguda tümörün tamamıyla rezeksiyonu mümkün olmamaktadır. Bu durum patolojik olarak cerrahi sınır pozitifliğine yol açar. NKC sonrası lokal nüksle yol açan bağımsız risk faktörlerinin tanımlanması, yüksek riskli hastaların daha iyi belirlenerek hangi hastaların NKC için uygun olduğunun tanımlanmasını sağladığı gibi bu hastaların cerrahi sonrası izlemlerinde uygulanması gereken sıkı izlem protokollerinin belirlenmesini ve olası nükslerde erken cerrahi tedavinin uygulanmasını kolaylaştırır. Bernhard ve ark. yaptıkları çok merkezli bir çalışmada NKC sonrası tümör nüksünü öngörmeye üç bağımsız risk faktörünü öngörmüştür: >4 cm tümör boyutu, bilateral tümör varlığı ve pozitif cerrahi sınır (13).

Nefron Koruyucu Cerrahi Sonrası Pozitif Cerrahi Sınır İnsidansı NKC sonrası PCS sıklığı %0 ile %10,6 arasında değişmektedir (14,15,16). Ancak cerrahi tekniğin zaman içerisinde geliştirilmesi ile NKC sonrası nüks %5'lere düşmüştür ki bu oran RN sonrası nükslere eşdeğerdir (1,17,18). Uygulanan cerrahi tekniğine göre NKC sonrası PCS oranları; açık operasyonda %0-%7, laparoskopi sonrası %0,7-%4, robotik cerrahide ise %3,9-%5,7'dir (19). Literatürde açık cerrahi ile laparoskopik cerrahi sonuçlarını karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Gill ve ark. yaptığı çok merkezli en büyük seride açık cerrahi ile laparoskopik cerrahi sonrası PCS oranları sırasıyla %1,3 ve %2,8 bulunmuştur (20). Son 10 yılda gittikçe artan teknik özelliklerle eklenen gelişmiş görüntü kalitesi sayesinde robotik cerrahi önemli bir alternatif olmuştur. Yapılan 2 yeni çalışmada robotik NKC sonrası PCS insidansı %2 olarak bulunmuştur (21,22). Ancak hangi teknik kullanılırsa kullanılsın cerrahin tecrübesi ön plana çıkmaktadır. Benway ve ark. robotik ve laparoskopik PCS oranını benzer bulurken cerrahi sınır pozitifliğini tecrübeli cerrahlarda öğrenme aşamasındaki cerrahlara göre daha düşük bulmuşlardır (23).

#### **Pozitif Cerrahi Sınır ve Tümör Büyüklüğü**

NKC <4 cm tümörlerde standart yaklaşımdır. Tümör büyüklüğü ile PCS oranı arasındaki korelasyon tartışma konusudur (19). Bernhard ve ark. çok merkezli çalışmalarında tümör boyutu için 4 cm değerini eşik değer olarak bildirmişlerdir (13). Büyük tümör boyutu onkolojik sonuçlar açısından RN için de artmış riske neden olmaktadır (24). Son zamanlarda birçok araştırmacı cerrahi teknikten bağımsız olarak büyük tümörlerde uygulamanın daha kötü prognozla sonuçlandığını bildirmişlerdir (14,25,26). Mitchell ve ark. >4 cm tümörlerde NKC VE RN sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında yapılan analizlerde nüksüz sağkalım için sadece tümör boyutunun önemini bildirmişlerdir (27). Ancak yine aynı araştırmacılar tümör boyutunun ve uygulanan cerrahi yöntemin kansere özgü sağkalımda bir fark yaratmadığını bildirmişlerdir. Patard ve ark.

1048 açık cerrahi uygulanan hastayı içeren serilerinde <4 cm ve >4 cm tümörlerin cerrahi sonrası PCS oranını karşılaştırılabilir bulmuşlardır (28). Ancak benzer diğer çalışmalarda daha küçük tümör boyutlu hastalarda da artmış PCS gözlenmiştir (29,30). Tümör boyutunun küçük olması cerrahin tümör sınırlarını tam belirlemesini önleyebilir ve tümörün yetersiz çıkarılmasına yol açabilir (19). Bunun yanısıra daha küçük boyutlu tümörlerde tam ortaya konulamayan, gelişmemiş pseudokapsül nedeniyle veya rezeksiyon sınırının yanlışlıkla bütünlüğünün bozulması sonucu yüksek PCS gözlenebilir (19).

#### **Pozitif Cerrahi Sınır ve Tümör Lokalizasyonu**

NKC için kabul edilen genel sınırlama tümör boyutudur. Ancak tümörün böbrekteki yerleşimi en az tümör boyutu kadar önemlidir. Örneğin endofitik, 2 cm hilar bir lezyonun çıkarılması eksofitik, böbrek kutbunda yerleşmiş 6 cm'lik bir tümörden zor olabilir. Yukarıda bahsi geçen RENAL, PADUA ve C-indeks gibi çeşitli nefrometri skorlama sistemleri, tümörün lokalizasyonunun daha detaylı belirlenmesine olanak sağlar ve cerrahin yaklaşımına yön verir. Pozitif cerrahi sınır ve tümör lokalizasyonu arasındaki korelasyonu inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur (31,32,33). Bensalah ve ark.'nın cerrahi sınırı negatif 664 NKC yapılan hasta ile cerrahi sınır pozitif gelen 111 hasta ile karşılaştırdıkları retrospektif çok merkezli çalışmalarında PCS mevcut hastaların %29'unda ve cerrahi sınırı negatif olanların ise %11'inin santral yerleşimli tümör bildirmişlerdir (31). Cerrahi sınır yönünden değerlendirildiğinde küçük ve endofitik tümörlerde büyük ve eksofitik tümörlere göre daha fazla cerrah bağımlı olduğu bildirilmiştir (19).

#### **Histolojik Alt Tiplerin Pozitif Cerrahi Sınır Üzerine Etkileri**

Kwon ve ark. PCS ile tümör histolojisi ilişkisi üzerine yaptıkları çalışmalarında düşük malignite potansiyelli (onkositom, anjiyomyolipom, böbrek hücreli tümör papiller tip 1, kromofob hücreli böbrek tümörü ve diğer benign lezyonlar) ile yüksek malignite potansiyelli (şeffaf hücreli böbrek tümörü, toplayıcı kanal karsinomu, böbrek hücreli tümör papiller tip 2 ve sarkomatoid tipte farklılaşma gösteren tümörler) tümörleri araştırmışlardır (34). Cerrahi sınır pozitif gelen hastalardan 4'ünde lokal veya uzak metastaz gözlenirken bu hastaların tümünü yüksek malignite potansiyelli tümörlerden oluşturmada idi. Düşük malignite potansiyelli hiçbir hastada lokal nüks gözlenmemiş. Yazarlar PCS'ye sahip yüksek malign potansiyelli hastaların lokal nüks açısından yüksek riskli olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise yüksek dereceli tümörler ile PCS varlığı vurgulanmıştır (31). Sonuç olarak tümör morfolojisinin PCS üzerine etkisi gözardı edilemez.

#### **Cerrahi Sınır Pozitifliği nasıl önlenir? Frozen gerekli mi?**

Bozulmuş intraoperatif görüntü, oryantasyon bozukluğu ve küçük, ama derine infiltre tümörler cerrahi sınır pozitifliğini kolaylaştıran nedenlerdir. NKC sırasında negatif cerrahi sınır elde edebilmek ve dolayısıyla lokal nüks risk azatmak için geleneksel olarak 10 mm normal görünümüne parankim rezeksiyonu yapılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar 10 mm doku çıkarılmasının parankimin gereksiz kaybına ve rezeksiyon sınırının hilar bölgeye fazla yaklaşması sonucu toplayıcı sistem yaralanmaları, uzamış iskemi zamanı, artmış kanama riski ve hilar damarlarda potansiyel yaralanma gibi istenmeyen komplikasyonlara yol açabileceği bildirilmiştir (11). Cerrahi sınır

negatifliğinin 5 mm veya daha az olduğu olgularda da lokal nüks artışı olmaksızın güvenilir bir sonuç elde etmek olasıdır (35,36). Basit tümör enükleasyonu ile tedavi edilen hastalarda parsiyel nefrektomi ile karşılaştırıldıklarında benzer olarak lokal nüks riskinde artma olmaksızın çok iyi uzun dönem progresyonsuz sağkalım ve kansere özgü sağkalım gözlenmektedir (16,37). Cerrahi sınırın durumunu belirlemek için rutin frozen incelemeleri yanlış negatif veya süpheli sonuçları nedeniyle tartışılmaktadır (38,39,40). Frozen cerrahi yönlendirmede kesin sonuç veremediği gibi sonuç patolojisi ile tam uyumlu değildir. Tümör yatağından alınan biopsi örnekleri çoğunlukla çok küçük parçalar halindedir ve güvenilir değildir. Sonuç olarak frozen incelemeleri tümörün klinik durumu ile ilgili yeterli ve ek bir bilgi sağlamamaktadır.

### Nefron Koruyucu Cerrahide Multifokalite

Multifokalite uzun yıllar NKC için bilinmeyen risk faktörü olarak endişe konusu olmuştur. Renal hücreli kanserlerde çoğunluğu okkult olmak üzere multifokalite insidansı %5,3 ile %25 arasında değişmektedir (41,42,43). Multifokalite ile tümör boyut ve evresi arasındaki ilişki tam belirgin değildir (42,44). Chen ve ark. 5'i T1a ve 5'i T1b toplam 10 hastada hepsi >10 mm mesafede multifokal tümör saptamışlardır (11). Ancak multifokal renal tümörlerin intrarenal metastatik bir hastalık mı yoksa yeni tümör oluşumu oldukları tam belirgin değildir (11).

Pozitif Cerrahi Sınırlı Tümörlerde Lokal Nüks ve Metastaz Riski NKC planlanan hastalarda özellikle kitle boyutu >4 cm olan olgularda temel yaklaşım onkolojik açıdan güvenilir sonuçlar elde etmek olmalıdır. Tümör boyutu arttıkça kanser kontrolü zorlaşır; bundan dolayı böbrek fonksiyonlarını korumaya yönelik girişimler hiçbir zaman sağkalımı etkileyecek girişimlere dönüşmemelidir. NKC sonrası cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda klinik ve onkolojik sonuçlar tartışmalıdır (45). Literatürdeki en geniş serili retrospektif çalışmada ortalama 39,6 ay izlem sonunda PCS'si artmış lokal nüks veya metastatik hastalık riski taşımadığı saptanmış ve lokal ve uzak metastaz için tek kesin belirleyici etkenin tümör boyutu olduğu bildirilmiştir (29). Benzer bir çalışmada Lopez-Costea ve ark. ortalama 80,5 ay izlem sonunda PCS mevcut hastaların hiçbirinde lokal nüks veya uzak metastaz gözlemlenmemişlerdir (46). Yapılan diğer çalışmalar bu sonuçları destekler niteliktedir (20,23,47,48). Ancak diğer bazı serilerde cerrahi sınırı negatif hastalarla karşılaştırıldığında metastatik progresyon ve kansere özgü sağkalımda belirgin farklılıklar olmamasına karşın PCS olan hastalarda lokal nüks riski belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (26,31,49). Sonuç olarak PCS ile klinik sonuçlar arasında belirgin bir korelasyon olmamasına karşın yüksek dereceli tümörler başta olmak üzere PCS mevcut hastalarda lokal nüks riski fazladır (45). Bu nedenle yüksek dereceli PCS olan hastalarda erken nüks ihtimalini gözönünde bulundurarak bu hastalara yakın izlem protokolleri önerilmelidir.

### Nefron Koruyucu Tedavi Sonrası Cerrahi Sınırı Pozitif Hastalarda Tedavi

Lokalize renal hücreli kanser tanısıyla NKC uygulanan hastalarda patolojik incelemelerde PCS'ye bağlı lokal nüks insidansı orta ve uzun dönemde oldukça azdır. Aynı şekilde cerrahi sınır negatif hastalarla karşılaştırıldığında metastaz gelişme riski veya kansere özgü ölüm çok farklı değildir. Bu hastalarda olası tedavi yöntemleri şöyle sıralanabilir:

1. Radikal nefrektomi
2. Tekrar parsiyel nefrektomi
3. Tümör yatağının enerji ile ablasyonu
4. Aktif izlem

Yukarıda bahsedilen tedavi yöntemlerinin seçiminde her hasta için klinik ve patolojik bulgular eşliğinde hastaya özgü bir tedavi seçimi uygulanması önemlidir. Radikal nefrektomi ister erken, ister geç olsun optimal bir tedavi değildir (45). Ancak agresif yüksek dereceli tümöre sahip hasta grubunda radikal nefrektomi uygulanabilir. Özet olarak NKC uygulanıp cerrahi sınırı pozitif gelen hastalarda düşük lokal nüks, uzak metastaz veya kansere özgü ölüm riski nedeniyle optimal tedavi aktif izlem en uygun tedavi seçeneğidir (31,46,50).

### Sonuçlar

NKC tedavi orta ve uzun dönemde başarılı sonuçları ile kabul edilebilir tedavi yöntemidir. Tedavi sonrası cerrahi pozitifliği riski oldukça düşüktür (%0-%7). Pozitif cerrahi sınır riski, zorunlu endikasyonlar ve yüksek dereceli tümörleri olan hastalarda daha yüksektir. Cerrahi sınırı negatif hastalarla karşılaştırıldığında lokal nüks, uzak metastaz ve kanserden ölüm riski her iki grupta benzerdir. Bu hastalarda radikal nefrektomi erken veya geç optimal tedavi değildir. Bazı hastalarda ablatif tedaviler veya aktif izlemede uygulanabilir. Tedavide temel yaklaşım hastaya özgü bir izlem protokolü belirlemektir. Ancak yapılan tedavinin kanser tedavisi olduğu unutulmamalı böbrek fonksiyonlarını üst düzeyde korumak adına onkolojik prensiplerden vazgeçilmemelidir.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

### Kaynaklar

1. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year follow-up. J Urol 2000;163:442-445.
2. Tan HJ, Norton EC, Ye Z, et al. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. JAMA 2012;307:1629-1635.
3. Lane BR, Fergany AF, Linehan WM, et al. Should preservable parenchyma, and not tumour size, be the main determinant of the feasibility of partial nephrectomy? Urology 2010;76:608-609.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;351:1296-1305.
5. Weight CG, Larson BT, Fergany AF, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. J Urol 2010;183:1317-1323.
6. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, et al. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. J Urol 2009;181:35-41.
7. Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, et al. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. J Urol 2009;182:2601-2606.
8. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. Nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size location and depth. J Urol 2009;182:844-853.
9. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. Eur Urol 2009;56:786-783.

10. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, et al. Kidney tumor location measurement using the C-index method. *J Urol* 2010;183:1708-1713.
11. Chen XS, Zhang ZT, Du J, et al. Optimal surgical margin in nephron-sparing surgery for T1b renal cell carcinoma. *Urology* 2012;79:836-839.
12. Timsit MO, Bazin JP, Thiounn N, et al. Prospective study of safety margins in partial nephrectomy: intraoperative assessment and contribution of frozen section analysis. *Urology* 2006;67:923-926.
13. Bernhard JC, Pantuck AJ, Wallerand H, et al. Predictive factors for ipsilateral recurrence after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2010;57:1080-1086.
14. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumour size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol* 1999;162:1930-1933.
15. Novick AC, Stroom S, Montie JE, et al. Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single-center experience with 100 patients. *J Urol* 1989;141:835-839.
16. Lapini A, Serni S, Minervini A, et al. 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.
17. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumours based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004;171:2181-2185.
18. Herr HW. Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year follow-up. *J Urol* 1999;161:33-34.
19. Marszalek M, Carini M, Chlosta P, et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2012;61:757-763.
20. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1800 laparoscopic and partial nephrectomies for single tumors. *J Urol* 2007;178:41-46.
21. Mottrie A, De Naeyer G, Schatteman P, et al. Impact of learning curve on perioperative outcomes in patients who underwent robotic partial nephrectomy for parenchymal renal tumours. *Eur Urol* 2010;58:127-133.
22. Rogers CG, Menon M, Weise ES, et al. Robotic partial nephrectomy: a multiinstitutional analysis. *J Robotic Surg* 2008;2:41-43.
23. Benway BM, Bhayani SB, Rogers CG, et al. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic and partial nephrectomy for renal tumours: a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. *J Urol* 2009;182:866-872.
24. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumours based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004;171:2181-2185.
25. Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing and radical surgery. *J Urol* 1996;155:1868-1873.
26. Belldegrün A, Tsui KH, de Karnion JB, et al. Efficacy of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 tumour-node-metastasis staging system. *J Clin Oncol* 1999;17:2868-2875.
27. Mitchell RE, Gilbert SM, Murphy AM, et al. Partial nephrectomy and radical nephrectomy offer similar cancer outcomes in renal cortical tumours 4 cm or larger. *J Urol* 2006;67:260-264.
28. Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, et al. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur Urol* 2007;52:148-154.
29. Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J Urol* 2008;179:2158-2163.
30. Raz O, Mendlovic S, Shilo Y, et al. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. *Urology* 2010;75:277-280.
31. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2010;57:466-473.
32. Frank I, Colombo JR, Rubinstein M, et al. Laparoscopic partial nephrectomy for centrally located renal tumors. *J Urol* 2006;175:849-852.
33. Venkatesh R, Weld K, Ames CD, et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal masses: effect of tumor location. *Urology* 2006;67:1169-1174.
34. Kwon EO, Carver BS, Snyder ME, et al. Impact of positive surgical margins in patients undergoing partial nephrectomy for renal cortical tumours. *BJU Int* 2007;99:286-289.
35. Berdjis N, Hakenberg OW, Zastrow S, et al. Impact of resection status after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *BJU Int* 2006;97:1208-1210.
36. Li QL, Cheng L, Guan HW, et al. Safety and efficacy of minimargin nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma 4 cm or less. *Urology* 2008;71:924-927.
37. Carini M, Minervini A, Masieri L, et al. Simple enucleation for the treatment of PT1a renal cell carcinoma: Our 20-year experience. *Eur Urol* 2006;50:1263-1268.
38. Allaf ME, Bhayani SB, Rogers C, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: evaluation of long-term oncological outcome. *J Urol* 2004;172:871-873.
39. Duvdevani M, Laufer M, Kastin A, et al. Is frozen section analysis in nephron sparing surgery necessary? A clinicopathological study of 301 cases. *J Urol* 2005;173:385-387.
40. Kubinski DJ, Clark PE, Assimos DG, et al. Utility of frozen section analysis of resection margins during partial nephrectomy. *Urology* 2004;64:31-34.
41. Tsvian M, Moreira DM, Caso JR, et al. Predicting occult multifocality of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2010;58:118-126.
42. Richstone L, Scherr DS, Reuter VR, et al. Multifocal renal cortical tumors: Frequency, associated clinicopathological features and impact on survival. *J Urol* 2004;171:615-620.
43. Whang M, O'Toole K, Bixon R, et al. The incidence of multifocal renal cell carcinoma in patients who are candidates for partial nephrectomy. *J Urol* 1995;154:968-970.
44. Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, et al. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol* 2006;176:896-899.
45. Borghesi M, Brunocilla E, Schiavina R, et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: Incidence, clinical impact, and management. *Clinical Genitourinary Cancer* 2013;11:5-9.
46. Lopez-Coste MA, Fumado L, Lorente D, et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: long-term follow-up of patients on active surveillance. *BJU Int* 2010;106:645-648.
47. Scoll BJ, Uzzo RC, Chen DY, et al. Robot-assisted partial nephrectomy: a large single-institutional experience. *Urology* 2010;75:1328-1334.
48. Lifschitz DA, Shikanov SA, Deklaj T, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: a single-center evolving experience. *Urology* 2010;75:282-287.
49. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol* 2009;55:1606-1615.
50. Desai PJ, Andrews PE, Ferrigni RG, et al. Laparoscopic partial nephrectomy at Mayo Clinic Arizona: follow-up surveillance of positive margin disease. *Urology* 2008;71:283-286.