

Enfermedad renal crónica y aparición de metástasis posterior a nefrectomía radical y parcial por carcinoma renal de células claras

Chronic kidney disease and clear renal cell carcinoma metastasis following radical or partial nephrectomy

Pehuén Fernández¹, Javier De Arteaga¹, Carlos Chiurchiu¹, Walter Douthat¹, Sofía Naser¹, Facundo Schwarz¹, Pamela Borgogno¹, Raúl Colla², Alejandro Sosa², Jorge De La Fuente¹

RESUMEN

Introducción: El uso de la nefrectomía parcial para el tratamiento del carcinoma de células renales en estadios tempranos se ha convertido en una de las intervenciones preferidas para estos pacientes en la Argentina. Sin embargo, sus resultados en el país a largo plazo aún se desconocen. En este estudio analizamos la progresión a enfermedad renal crónica y aparición de metástasis posterior a nefrectomía parcial y radical, en pacientes con carcinoma de células renales.

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron a todos los pacientes con carcinoma

renal de células claras en estadio T1 que, entre 2006 y 2012, se sometieron a nefrectomía parcial en nuestro hospital. Se realizó un seguimiento hasta enero del 2018. **Resultados:** Se incluyeron 32 pacientes (19 con nefrectomía radical y 13 con nefrectomía parcial). Comparado con el grupo de nefrectomía parcial, los individuos sometidos a nefrectomía radical presentaron mayor progresión a enfermedad renal crónica (nefrectomía radical 63,2% vs nefrectomía parcial 15,4%; $p=0,007$). No existieron diferencias en el tiempo de seguimiento de ambos grupos (nefrectomía radical $69,3 \pm 23,8$ vs nefrectomía parcial $72,5 \pm 26,9$ meses; $p=0,73$). Los sujetos sometidos a nefrectomía radical tuvieron 11 veces mayor

riesgo de progresión a enfermedad renal crónica que los de nefrectomía parcial (HR ajustado 11,12, IC95 1,24-99,9; $p=0,031$) ajustado por los demás factores de riesgo tradicionales. Ningún paciente con estadio T1a presentó metástasis durante todo el seguimiento, independientemente del tipo de cirugía. **Conclusión:** En nuestro estudio, la nefrectomía parcial preserva mejor la función renal a largo plazo que la nefrectomía radical y tiene un excelente perfil de seguridad oncológico en pacientes con carcinoma de células renales en estadio T1a. La nefrectomía radical fue un factor de riesgo independiente de progresión a enfermedad renal crónica.

PALABRAS CLAVE: insuficiencia renal crónica; nefrectomía; carcinoma de células renales; neoplasias renales

ABSTRACT

Introduction: Partial nephrectomy to treat early-stage renal cell carcinoma has become one of the surgeries of choice for patients in Argentina. However, long-term results in the country are unknown. In this study, we analyzed the progression to chronic kidney disease and the appearance of metastasis after partial or radical nephrectomy in renal cell carcinoma patients. **Methods:** A retrospective, cohort study was conducted. We included all patients suffering from

1) Servicio de Nefrología, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Carrera de Postgrado de Nefrología, Universidad Católica de Córdoba, Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba, Fundación Nefrológica de Córdoba, Córdoba, Argentina

2) Servicio de Urología, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Córdoba, Argentina

Correspondencia:
Dr. Pehuén Fernández
ORCID: 0000-0002-1518-0377
pehuenfernandez@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar

Recibido: 23-07-2020
Corregido: 17-09-2020
Aceptado: 25-09-2020

T1 stage clear cell renal carcinoma who, between 2006 and 2012, underwent partial nephrectomy in our hospital. Follow-up continued until January 2018. **Results:** Thirty-two patients were included (19 had undergone radical nephrectomy and 13, partial nephrectomy). Subjects who had radical nephrectomy showed a more rapid progression to chronic kidney disease as compared to the subjects in the partial nephrectomy group (radical nephrectomy 63.2% vs. partial nephrectomy 15.4%; $p=0.007$). There were no differences in the follow-up period in both groups (radical nephrectomy $69.3\% \pm 23.8$ months vs. partial nephrectomy 72.5 ± 26.9 months; $p=0.73$). Risk of progression to end-stage chronic kidney disease was 11 times higher for subjects who had undergone radical nephrectomy as compared to subjects who had had partial nephrectomy (adjusted HR 11.12; 95% CI: 1.24-99.9; $p=0.031$), adjusted by the rest of traditional risk factors. None of the T1a patients had metastasis during follow-up, regardless of the type of surgery. **Conclusion:** According to the findings of our study, partial nephrectomy preserves long-term renal function better than radical nephrectomy and has an excellent oncologic safety profile in T1a stage renal cell carcinoma patients. Radical nephrectomy was an independent risk factor of progression to chronic kidney disease.

KEYWORDS: renal insufficiency, chronic; nephrectomy; carcinoma, renal cell; kidney neoplasms

INTRODUCCIÓN

El tratamiento tradicional del carcinoma de células renales (CCR) ha sido durante muchos años la nefrectomía radical (NR).⁽¹⁾ A partir del incremento en la detección incidental de masa renal pequeña (menor a 4 cm), localizada y cortical, la Nefrectomía parcial (NP) se ha hecho más común en el tratamiento de esta patología.⁽²⁻³⁾ Algunos estudios muestran que los pacientes con masa renal pequeña, sometidos a NP presentan similares resultados oncológicos, con mayor preservación de la masa renal y menor riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) a largo plazo, en comparación con los pacientes sometidos a NR.⁽⁴⁻⁸⁾ Se conoce ya desde hace tiempo la clara relación entre ERC y eventos cardiovasculares, hospitalización, y muerte

por diferentes causas,⁽⁹⁻¹⁰⁾ esto explica la gran importancia de la preservación de la función renal en esto pacientes.

La utilización de la NP electiva en pacientes con masa renal pequeña se ha ido incrementando con los años también en la Argentina, pero sus resultados locales a largo plazo aún son desconocidos. La importancia de este estudio radica en conocer los resultados renales y oncológicos a largo plazo obtenidos localmente con el fin de alentar o no la continuación del uso de esta técnica.

El objetivo primario de este trabajo fue comparar la progresión a ERC III posterior a NP y NR en pacientes con CCR y determinar los factores de riesgo asociados. Además, comparar la pérdida de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) en ambos grupos posterior a la cirugía. El objetivo secundario fue analizar la aparición de metástasis posterior a la NP y NR de los sujetos con tumores menores a 4 cm (estadio T1a).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, observacional y analítico.

Se dividió a los pacientes en dos grupos, según el tipo de intervención a la que fueron sometidos (grupo 1=NR y grupo 2=NP). Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Investigación del Hospital Privado Universitario de Córdoba.

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de CCR en estadio temprano (T1), que entre abril del 2006 y diciembre del 2012 se sometieron a nefrectomía o NR en el Hospital Privado Universitario de Córdoba, y se les realizó un seguimiento hasta enero del 2018 o hasta la última consulta registrada en nuestra institución.

Se excluyeron todos los sujetos con CCR de otra estirpe, o en estadios más avanzados (T2, T3 y T4). Se excluyeron los pacientes que no tenían mediciones de creatinina sérica previa o posterior a la cirugía (en seguimiento en otra institución), y los que presentaban ERC III previo a la cirugía.

Se registró sexo, edad (años), índice de masa corporal (IMC), antecedentes de obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial, valor de creatinina sérica previa y posterior a la cirugía (último valor medido), tipo de cirugía y presencia de metástasis. En relación al tumor se registró estadio (T1a, T1b), tamaño (cm), presencia de necrosis y grado de Furhman (del I al IV).

La determinación de creatinina sérica se realizó utilizando el método cinético de Jaffe (Roche Diagnostics, Sussex, Reino Unido), trazable al método de referencia IDMS, en un autoanalizador Modular P. La calibración de la determinación se realizó con un calibrador liofilizado comercial para sistemas automatizados. Todas las determinaciones utilizadas participaron en los programas de control de calidad internos y externos (RIQAS, Reino Unido) y superaron las especificaciones de calidad de análisis recomendados (error total aceptable).

La TFGe se calculó a partir del valor de creatinina sérica utilizando la fórmula Chronic Kidney Disease and Epidemiology (CKD-EPI)⁽¹¹⁾ = $k_1 \times [\text{creatinina sérica (mg/dL)} / k_2] - k_3 \times 0,993 \text{ edad (años)}$. Donde $k_1=141$ para hombres de raza blanca y 143 para mujeres de raza blanca (no había pacientes de raza negra); $k_2=0,7$ para mujeres y $0,9$ para hombres; $k_3=1,209$, $1,209$, $0,411$, y $0,329$ para hombres con Creatinina $>0,9$ mg/dL, mujeres con Creatinina $>0,7$ mg/dL, hombres con Creatinina $\leq 0,9$ mg/dL, y mujeres con Creatinina $\leq 0,7$ mg/dL, respectivamente.

Se definió presencia de ERC III a los pacientes con una TFGe <60 ml/min \times $1,73$ m².

Para la estadificación del CCR se utilizó el sistema Tumor, Nódulo, Metástasis (TNM). Se definió estadio T1 los CCR localizados en el riñón que medían menos de 7 cm. Dentro de ésta se subclasificó en: T1a (menor o igual a 4 cm) y T1b (entre 4,1 y 7 cm).⁽¹²⁾

Se utilizó la clasificación histopatológica de Fuhrman para el grado nuclear, definiendo: Grado I (núcleo de 10 mm, de bordes uniformes, con nucléolo ausente), grado II (núcleo de 15 mm, de bordes irregulares, con un nucléolo pequeño), grado III (núcleo de 20 mm, de bordes irregulares, con un nucléolo prominente) y grado IV (núcleo mayor a 20 mm, multilobulado, con un nucléolo prominente, con corpúsculos de cromatina).⁽¹³⁾

Análisis estadístico

Para evaluar la distribución normal de las variables se utilizó el test Shapiro-Wilk.

Para analizar las variables categóricas se utilizaron las frecuencias absolutas (n) y relativas (%), y para las variables continuas medias (X) y desvío estándar (DE), o mediana (M) y rango intercuartil (RIC), según la distribución de la variable.

Para comparar variables continuas se utilizó el test t-student o el test Mann Whitney según correspondiera. Para las variables categóricas se utilizó el X² o el test exacto de Fisher.

Para evaluar los factores de riesgo asociados a progresión a ERC III en el tiempo se realizó un análisis multivariable utilizando Hazard Ratio (HR) del modelo proporcional de Cox, con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Los supuestos del modelo fueron testeados gráficamente y mediante el test de Schoenfeld de la distribución de los residuos. Para graficar las curvas de sobrevida libre de ERC III se utilizó Kaplan Meier, y para la comparación de las curvas logRank test.

Todos los test fueron a dos colas y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa Stata 14 (StataCorp. LP., College Station, TX).

RESULTADOS

Se incluyeron 32 pacientes (19 pertenecían al grupo 1-NR y 13 al grupo 2-NP). El tiempo de seguimiento promedio fue de $70,6 \pm 24,7$ meses. Se excluyeron en total 51 pacientes, 30 presentaban tumores en estadios más avanzados, 14 no tenían mediciones de creatinina sérica previa o posterior a la cirugía (en seguimiento en otra institución) y 7 presentaban ERC III previo a la cirugía.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en las características basales, comorbilidades, TFGe previo a la cirugía, y tiempo total de seguimiento. Todos los sujetos sometidos a NP presentaban un estadio tumoral T1a (tamaño menor a 4 cm) y solo el 26,3% de los sometidos a NR. En cambio, el 73,7% de los pacientes sometidos a NR presentaban un estadio T1b (tamaño entre 4 y 7 cm). Se encontraron diferencias significativas en la TFGe posterior a la cirugía (al final del seguimiento) entre los grupos (NR= $54,9 \pm 15,5$ vs NP= $75,9 \pm 16,1$ ml/min \times $1,73$ m²; $p < 0,001$) y en la pérdida de TFGe en el tiempo (NR= $-34,2 \pm 17,5$ vs NP= $-12,8 \pm 19,1$ ml/min \times $1,73$ m²; $p=0,003$). (Tabla 1 y Figura 1)

Comparado con el grupo de NP, los individuos con NR presentaron mayor progresión a ERC III (NR 63,2% (12/19) vs NP 15,4% (2/13); $p=0,007$). Existe una diferencia significativa entre las curvas de sobrevida libre de progresión a ERC III entre ambos grupos (Log-rank test; $p=0,0073$). (Figura 2)

Tabla 1. Características basales de los pacientes con cáncer renal, sometidos a nefrectomía radical (NR) y parcial (NP), en el Hospital Privado Universitario de Córdoba, entre abril 2006 y diciembre del 2012

Características basales	Total (n: 32)	NR (n: 19)	NP (n: 13)	p
Sexo masculino, n (%)	22 (68,7)	11 (57,9)	11 (84,6)	0,14
Edad (años), X ± DE	58,4 ± 10,3	58,5 ± 10,3	58,3 ± 10,6	0,95
IMC (Kg/m ²), M (RIC)	27,5 (25,5-32,5)	28 (26-33)	26 (25-32)	0,85
Obesidad, n (%)	11 (34,4)	7 (36,8)	4 (30,8)	1,00
Diabetes mellitus, n (%)	4 (12,5)	3 (15,8)	1 (7,7)	0,63
Hipertensión arterial, n (%)	17 (53,1)	10 (52,6)	7 (53,8)	0,95
Estadio tumoral T1a, n (%)	18 (56,2)	5 (26,3)	13 (100)	<0,001
Estadio tumoral T1b, n (%)	14 (43,7)	14 (73,7)	0	<0,001
TFGe pre-Cx (ml/min x 1,73 m ²), X ± DE	88,9 ± 13,5	89,1 ± 13,3	88,8 ± 14,4	0,95
TFGe post-Cx (ml/min x 1,73 m ²), X ± DE	63,4 ± 18,7	54,9 ± 15,5	75,9 ± 16,1	<0,001
Cambio de la TFGe (ml/min x 1,73 m ²), X ± DE	-25,5 ± 20,8	-34,2 ± 17,5	-12,8 ± 19,1	0,003
Tiempo de seguimiento (meses), X ± DE	70,6 ± 24,7	69,3 ± 23,8	72,5 ± 26,9	0,73

X=media; DE= Desvío estándar; M=mediana; RIC=rango intercuartil; IMC=índice de masa corporal; TFGe= tasa de filtrado glomerular estimado; pre-Cx= previo a la cirugía; post-Cx= posterior a la cirugía.

Figura 1. TFGe previo y posterior a la cirugía y pérdida de la TFGe en ambos grupos

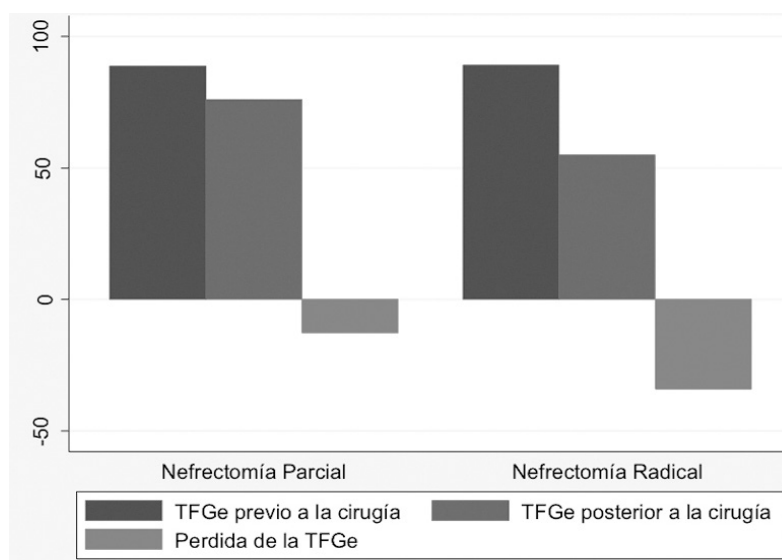
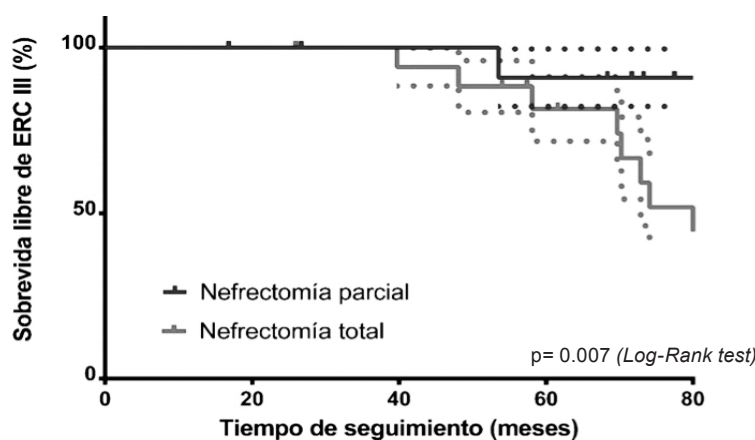


Figura 2. Probabilidades de sobrevida libre de progresión a enfermedad renal crónica grado III (ERC III) posterior a nefrectomía parcial y nefrectomía radical



El único factor de riesgo independiente de progresión a ERC III hallado en el análisis multivariable fue el antecedente de NR. Los sujetos sometidos a NR tuvieron 11 veces mayor riesgo de progresión a ERC III que los de NP (HR ajustado 11,12; IC95 1,24-99,9; $p=0,031$), ajustado por edad, sexo, antecedente de obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y TFG previo a la cirugía. (**Tabla 2**)

Dentro de los sujetos con tumores en estadio

T1a (localizados, menores a 4 cm), no se hallaron diferencias basales con relación al tamaño tumoral, la presencia de necrosis, grado de Furhman y tiempo de seguimiento. Ninguno de los pacientes presentó recurrencia o metástasis a distancia durante el seguimiento, independientemente del tipo de cirugía (**Tabla 3**). A todos los pacientes con CCR en estadio T1b se les practicó NR; 2/14 (14,3 %) tuvieron metástasis durante el seguimiento.

Tabla 2. Factores asociados a la progresión a ERC III. Análisis de regresión proporcional de Cox (multivariado)

Factores de riesgo de ERC	HRa (IC95)	P
Edad (años)	1.05 (0.94-1.17)	0.355
Sexo masculino	2.77 (0.44-17.2)	0.274
Obesidad	1.85 (0.36-9.47)	0.460
Diabetes mellitus	0.24 (0.03-2.07)	0.197
Hipertensión arterial	3.54 (0.52-24.3)	0.198
Tasa de filtrado glomerular estimado, previo a la cirugía	1.02 (0.96-1.08)	0.500
Nefrectomía radical	11.12 (1.24-99.9)	0.031

HRa= Hazard Ratio ajustado; **IC95**= intervalo de confianza del 95%

Tabla 3. Características basales relacionadas al tumor (T) y aparición posterior de recurrencia o metástasis (M) durante el seguimiento en los pacientes con estadio tumoral T1a (localizado y menor a 4 cm)

Características tumorales	Total (n: 18)	NR (n: 5)	NP (n: 13)	p
Tamaño T (mm), X ± DE	30,7 ± 7,9	33 ± 9,1	29,8 ± 7,6	0,45
Necrosis, n (%)	0	0	0	
Grado I Furhman, n (%)	1 (5,6)	0 (0)	1 (7,7)	1
Grado II Furhman, n (%)	11 (61,1)	3 (60)	8 (61,5)	1
Grado III Furhman, n (%)	6 (33,3)	2 (40)	4 (30,8)	1
Grado IV Furhman, n (%)	0	0	0	
TS (meses), X ± DE	70,6 ± 24,7	69,3 ± 23,8	72,5 ± 26,9	0,73
Recurrencia o M, n (%)	0	0	0	

T= tumor; M= metástasis; TS= tiempo de seguimiento; X=media; DE= Desvío estándar

DISCUSIÓN

Las indicaciones de la cirugía conservadora de nefronas (NP) han ido cambiando con el tiempo. Según Uzzo y Novick⁽¹⁴⁾ pueden ser imperativas,

relativas o electivas. Las imperativas son: tumor en riñón único, tumor renal bilateral, insuficiencia renal severa. Las relativas: riñón contralateral enfermo o amenazado por enfermedades sistémicas

(como diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico) o locales (como litiasis renal, reflujo, pielonefritis crónica) y síndrome de Von Hippel Lindau, y las electivas son aquellas situaciones en las que el tumor es pequeño y está ubicado preferentemente en un polo, el paciente es joven y su riñón contralateral es absolutamente sano. En nuestro país esta técnica es cada vez más frecuente, sobre todo en los centros de alta complejidad, pero sus resultados comparados con la NR aún no han sido analizados localmente.

Si bien en algunos centros específicos de atención terciaria en EE.UU. la NP representa más del 65% del total de los procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de tumores renales corticales,⁽¹⁵⁾ esta no parece ser la situación real cuando se analizan registros poblacionales que incluyen centros de menor complejidad. Datos obtenidos una base de datos hospitalaria nacional en EE.UU. (Nationwide Inpatient Sample) muestran que la NP representó solo 37% de las cirugías realizadas a los pacientes con CCR en estadio temprano (T1) entre 2009 y 2011.⁽¹⁶⁾ La NP es percibida como una cirugía técnicamente más demandante que la NR, y en EE.UU. los datos sugieren una subutilización de este procedimiento.⁽¹⁷⁾ No es claro si en la Argentina ocurre una situación similar, ya que no existen datos poblacionales oficiales.

En nuestro estudio la prevalencia de utilización de NP en pacientes con CCR en estadio T1 y sin ERC previa fue del 40,6% (13 de 32), aunque el 100% de ellos pertenecían a un estadio T1a y ninguno al estadio T1b. Dentro de los pacientes en estadio T1a, a 5 se le realizó NR, todos ellos presentaban tumores de localización central, lo que dificultaba la técnica de NP. Todos los pacientes en estadio T1b incluidos en el análisis fueron sometidos a NR. Algunos autores sugieren que la NP electiva podría realizarse con un muy buen perfil de seguridad oncológica incluso en los pacientes seleccionados con tumores renales solitarios periféricos que midan entre 4 a 7 cm de diámetro.⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ Hay que tener en cuenta que la inclusión de muchos de los sujetos en nuestro estudio fue previa a estas publicaciones y a las guías de las prácticas clínicas publicadas por la Sociedad Americana de Urología en el 2009.⁽²⁰⁾

La aparición de recidivas o metástasis a distancia en los sujetos con CCR estadio T1a fue nula a largo plazo. Esto demuestra los excelentes resultados oncológicos de la NP en esta población. Dentro del

grupo de los pacientes con CCR en estadio T1b, dos tuvieron metástasis durante el seguimiento. Estos datos no pudieron ser comparados entre las técnicas quirúrgicas ya que a ninguno de los pacientes en este estadio se les practicó NP.

Los pacientes sometidos a NR tuvieron mayor pérdida de la TFGe y mayor progresión a ERC III posterior a la intervención. Choi *et al.*⁽²¹⁾ revisaron en 2014 ocho estudios retrospectivos y un ensayo prospectivo aleatorizado, mostrando un incremento en el riesgo de ERC posterior a la NR, comparado con NP, en los pacientes con CCR en estadio temprano, con un buen perfil oncológico. Si bien en nuestro estudio utilizamos como objetivo la aparición de ERC III, en algunos trabajos también usan estadios más avanzados de ERC como punto de corte, con resultados similares.⁽⁶⁻⁷⁾ Estos resultados no habían sido demostrados previamente en nuestro país.

La NP preserva mejor la función renal a largo plazo, comparado con la NR, y tienen un excelente perfil de seguridad oncológico en sujetos con CCR en estadios tempranos T1a.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son esperanzadores e importantes, ya que respaldan la utilización local de esta técnica, y podrían disminuir con el tiempo la incidencia de ERC en esta población.

Siempre que sea posible desde el punto de vista quirúrgico, la NP es el tratamiento de elección en pacientes con estas características.

CONCLUSIÓN

La NP preserva mejor la función renal a largo plazo comparado con la NR, y tiene un excelente perfil de seguridad oncológico en pacientes de la Argentina con CCR en estadios T1a. La NR fue un factor de riesgo independiente de progresión a ERC III. Siempre que sea posible, la NP es la cirugía de elección en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1969;101(3):297-301. doi: 10.1016/s0022-5347(17)62331-0.
- 2) Patel SG, Penson DF, Pabla B, Clark PE, Cookson MS, Chang SS, *et al.* National trends in the use of partial nephrectomy: a rising tide that has not lifted all boats. *J Urol.* 2012;187(3):816-21. doi: 10.1016/j.

- juro.2011.10.173.
- 3) Bjurlin MA, Walter D, Taksler GB, Huang WC, Wysock JS, Sivarajan G, et al. National trends in the utilization of partial nephrectomy before and after the establishment of AUA guidelines for the management of renal masses. *Urology*. 2013;82(6):1283-9. doi: 10.1016/j.urology.2013.07.068.
 - 4) Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol*. 2000;163(2):442-5.
 - 5) Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. *J Urol*. 2000;163(3):730-6.
 - 6) Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):735-40. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70803-8.
 - 7) Leppert JT, Lamberts RW, Thomas IC, Chung BI, Sonn GA, Skinner EC, et al. Incident CKD after radical or partial nephrectomy. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(1):207-16. doi: 10.1681/ASN.2017020136.
 - 8) Mashni JW, Assel M, Maschino A, Russo M, Masi B, Bernstein M, et al. New chronic kidney disease and overall survival after nephrectomy for small renal cortical tumors. *Urology*. 2015;86(6):1137-43. doi: 10.1016/j.urology.2015.07.046.
 - 9) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305. doi: 10.1056/NEJMoa041031.
 - 10) Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, Shlipak MG, Chaves PH, Jenny NS, et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(12):3728-35. doi: 10.1681/ASN.2005040384.
 - 11) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
 - 12) Rini BI, McKiernan JM, Chang SS, Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. Kidney. En: *AJCC Cancer Staging Manual*. American Joint Committee on Cancer, editor Mahul B. Amin. 8th ed. New York: Springer, 2017, p. 739.
 - 13) Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(7):655-63. doi: 10.1097/00000478-198210000-00007.
 - 14) Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*. 2001;166(1):6-18.
 - 15) Russo P. Open partial nephrectomy: an essential contemporary operation. *Nat Clin Pract Urol*. 2006;3(1):2-3. doi: 10.1038/ncpuro0382.
 - 16) Liss MA, Wang S, Palazzi K, Jabaji R, Patel N, Lee HJ, et al. Evaluation of national trends in the utilization of partial nephrectomy in relation to the publication of the American Urologic Association guidelines for the management of clinical T1 renal masses. *BMC Urol*. 2014;14:101. doi: 10.1186/1471-2490-14-101.
 - 17) Hollenbeck BK, Taub DA, Miller DC, Dunn RL, Wei JT. National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case of underutilization? *Urology*. 2006;67(2):254-9. doi: 10.1016/j.urology.2005.08.050.
 - 18) Pahernik S, Roos F, Röhrig B, Wiesner C, Thüroff JW. Elective nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol*. 2008;179(1):71-4. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.165.
 - 19) Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, Leibovich BC, Russo P, Blute ML. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol*. 2009;182(6):2601-6. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.087.
 - 20) Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*. 2009;182(4):1271-9. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.004.
 - 21) Choi SK, Song C. Risk of chronic kidney disease after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Korean J Urol*. 2014;55(10):636-42. doi: 10.4111/kju.2014.55.10.636.