

## Gestione del paziente nefrectomizzato per neoplasia renale

### In depth review

**Matteo Floris<sup>1\*</sup>, Andrea Angioi<sup>1\*</sup>, Nicola Lepori<sup>1\*</sup>, Giacomo Mascia<sup>1</sup>, Francesco Trevisani<sup>2</sup>, Michele Boero<sup>3</sup>, Mario Scartozzi, Gianfranca Cabiddu<sup>1,5</sup> e Antonello Pani<sup>1,5</sup>**

1 S.C. Nefrologia a Dialisi, Ospedale G. Brotzu, Cagliari, Italia

2 Dipartimento di Urologia e Urological Reserch Institute, Ospedale San Raffaele, Milano

3 S.C. Medicina Nucleare, Ospedale G. Brotzu, Cagliari, Italia

4 Oncologia Medica, AOU Cagliari Policlinico Duilio Casula, Monserrato, CA, Italia.

5 Università degli Studi di Cagliari, Dipartimento di Scienze Mediche, Cagliari, Italia

Gli autori contrassegnati con \* hanno contribuito in maniera uguale alla pubblicazione

#### Corrispondenza a:

Antonello Pani, M.D.

Divisione di Nefrologia e Dialisi,

Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari, Italy

Email: antonellopani@aob.it

Phone: +39070539496

#### ABSTRACT

Il cancro del rene è uno dei tumori più comuni a livello globale, classificandosi rispettivamente al 9° e 14° posto tra gli uomini e le donne. I progressi nelle tecniche diagnostiche hanno consentito interventi più precoci e potenzialmente meno invasivi. Tuttavia, questo progresso rappresenta una sfida nella gestione dei tumori a bassa malignità precedentemente non diagnosticati. Per orientarsi nei percorsi di trattamento, è essenziale una profonda comprensione della relazione bidirezionale tra malattia renale cronica (CKD) e carcinoma a cellule renali (RCC), influenzata da fattori di rischio come l'ipertensione e l'obesità.

Il dibattito tra nefrectomia parziale (PN) e radicale (RN) continua ad essere alimentato da un ricco corpus di studi negli ultimi due decenni, mirati a determinare i benefici precisi della preservazione della funzione renale e della sopravvivenza globale. Tuttavia, il monitoraggio a lungo termine rimane inadeguato. C'è un urgente bisogno di una maggiore vigilanza clinica, sollecitando meticolose valutazioni periodiche che includano sia l'eGFR che il rapporto albumina-creatinina urinaria, per identificare precocemente potenziali peggioramenti.

Inoltre, il parenchima renale non neoplastico richiede pari attenzione, spesso messo in secondo piano dalla valutazione della massa tumorale. È necessaria un'analisi sfumata per identificare una serie di nefropatie che guidano strategie terapeutiche più efficaci. Una strategia collaborativa che riunisce nefrologi, urologi, radiologi nucleari, oncologi e patologi su una piattaforma unificata, concentrandosi su un approccio di medicina personalizzata fondato su un'analisi approfondita dei fattori di rischio individuali, è fondamentale nel plasmare il futuro delle strategie di gestione e prevenzione.

Questo approccio garantisce una prospettiva terapeutica dettagliata e facilita interventi precoci, coniugando vigilanza e cooperazione interdisciplinare, proteggendosi così da diagnosi tardive e offrendo ai pazienti un solido scudo nella loro battaglia contro le malattie renali.

**PAROLE CHIAVE:** cancro del rene, danno renale acuto, malattia renale acuta, malattia renale cronica, nefrectomia, nefrectomia parziale, chemioterapia, antitumorali

## Introduzione

Il tumore del rene rappresenta a livello globale rispettivamente la nona e la quattordicesima causa principale di cancro tra gli uomini e le donne [1]. Le stime relative all'Italia indicano che sono stati diagnosticati 12.900 nuovi casi, con una predominanza significativa nel sesso maschile, mantenendo un rapporto di circa 2:1 rispetto al sesso femminile [2]. Analogamente, il numero di decessi registrati nel 2016 mantiene questa disparità di genere, attestandosi a 3.717. L'analisi dei tassi di sopravvivenza evidenzia che il 71% dei pazienti sopravvive oltre 5 anni dalla diagnosi, una percentuale che si riduce leggermente, al 66%, quando si considera un arco temporale di 10 anni [2, 3]. Questi dati, seppur indicativi di una situazione non facile, mostrano anche segni di speranza e di efficacia nelle strategie di trattamento adottate.

Appare incoraggiante l'aumento nel numero di sopravvissuti al cancro renale, passando da 129.200 nel 2018 a circa 144.400 [3]. Questo incremento, seppur positivo poiché indica un miglioramento nella gestione e nel trattamento della malattia, porta con sé anche la necessità di un focus aumentato sul follow-up a lungo termine e sulla gestione delle complicazioni post-trattamento e delle comorbidità.

Negli ultimi anni, abbiamo assistito a un marcato incremento delle diagnosi di neoplasie in vari organi, un trend che ha colpito specialmente i paesi sviluppati. Questo aumento può essere attribuito a diversi fattori, tra cui l'innovazione tecnologica nel campo diagnostico, una maggiore consapevolezza dei problemi legati alla salute e un accesso facilitato alle cure mediche. Parallelamente a questo, si è osservato il fenomeno della "stage migration" che si riferisce al cambiamento nel profilo dello stadio di diagnosi dovuto, ad esempio, all'introduzione di tecniche diagnostiche più avanzate che consentono la rilevazione di tumori in una fase più precoce e spesso meno avanzata spesso prima dell'insorgenza dei sintomi [4, 5]. Questa evoluzione verso una diagnosi precoce, benché permetta interventi terapeutici tempestivi e spesso meno invasivi, pone anche una serie di sfide, tra cui la gestione di tumori a basso potenziale maligno, che in passato sarebbero potuti rimanere non diagnosticati per tutta la vita del paziente. Il fenomeno della "stage migration" pertanto, se da una parte rappresenta un'opportunità, aprendo la porta a trattamenti potenzialmente meno aggressivi e a un più alto tasso di successo terapeutico, dall'altra pone interrogativi significativi sulla necessità di trattamento in determinate circostanze, alimentando il dibattito sull'opportunità della "vigilanza attiva" come approccio alternativo in casi selezionati [5].

In questo scenario, diventa pertanto fondamentale procedere con un'analisi attenta e ponderata, capace di distinguere tra i casi in cui un intervento precoce può effettivamente fare la differenza in termini di *outcome* e quelli in cui una strategia più conservativa potrebbe essere più appropriata. Appare inoltre fondamentale considerare che la possibilità di trattare, spesso in maniera risolutiva i pazienti affetti da eteroplasie renali, pone il clinico nella condizione di dover gestire le complicanze a breve e lungo termine del paziente nefrectomizzato.

## Relazione tra malattia renale cronica e carcinoma renale

Esiste una correlazione bidirezionale tra la Malattia Renale Cronica (CKD) e il Carcinoma a Cellule Renali (RCC). Dati recenti indicano che il 26% dei pazienti affetti da cancro al rene aveva già sviluppato CKD prima dell'intervento di nefrectomia [6].

Alcuni fattori di rischio, quali ipertensione, diabete, fumo e obesità, si presentano come elementi indipendenti predisponenti sia allo sviluppo della CKD che del RCC [6, 7], delineando un quadro di reciproca incidenza e influenza tra le due condizioni patologiche.

Dopo interventi chirurgici, come la nefrectomia, si è registrato che il 39% dei pazienti presentava un tasso di filtrazione glomerulare (GFR) stimato inferiore a 60 ml/min [7], un dato che sottolinea una diretta correlazione tra la procedura chirurgica e una diminuzione della funzione renale. Inoltre, studi recenti hanno evidenziato come, in casi di CKD avanzata, il rischio di cancro sembra essere specifico per determinati siti [8]. Da una ricerca retrospettiva su una vasta coorte di individui adulti negli USA, è emerso che un eGFR ridotto (inferiore a 30 ml/min) era associato a un incremento del rischio di cancro renale e dell'urotelio, mentre non venivano riscontrate associazioni significative tra eGFR e cancro alla prostata, al seno, al polmone, al colon-retto, o altre forme di cancro in generale [9]. Questa osservazione apre la strada a ulteriori indagini, poiché emerge che il rischio di sviluppare un cancro al rene aumenta con la diminuzione della funzione renale, delineando un ciclo in cui CKD e RCC si influenzano reciprocamente in una spirale di deterioramento della salute del paziente.

Nel contesto della CKD, il diabete di tipo 2 emerge come un fattore di rischio significativo, essendo associato ad una maggiore incidenza di tumori in diversi organi, compreso il rene. Questa correlazione potrebbe essere influenzata da una serie di meccanismi, inclusa l'iperinsulinemia, che funge da fattore di crescita, la resistenza all'insulina e le citochine infiammatorie correlate all'obesità [10].

Comprendere in modo approfondito i meccanismi biologici sottostanti non solo potrebbe gettare nuova luce sulle intricate dinamiche che legano CKD e RCC, ma potrebbe aprire nuove strade per il trattamento e persino la prevenzione del carcinoma renale. La medicina personalizzata, basata sull'analisi approfondita dei fattori di rischio individuali, potrebbe rappresentare il futuro nella gestione delle malattie renali croniche e nella prevenzione del carcinoma a cellule renali.

### **La gestione pre-operatoria**

Prima di procedere con interventi chirurgici o terapie ablative, è fondamentale identificare i pazienti ad alto rischio di sviluppare CKD e eventi cardiovascolari. Uno screening attento può essere effettuato stimando il tasso di GFR e misurando l'albuminuria, seguendo le indicazioni previste dagli standard globali per la classificazione della CKD.

L'attenzione del clinico in questa fase è focalizzata all'ottimizzazione preoperatoria del controllo glicemico e della pressione sanguigna, soprattutto per i pazienti già affetti da CKD, al fine di limitare il declino della funzione renale dopo la riduzione del parenchima a seguito dell'intervento. Una strategia efficace di prevenzione comprende inoltre l'evitare l'esposizione a nefrotossici e condizioni di ipoperfusione renale, fattori che potrebbero aumentare il rischio di perdita di GFR dopo l'intervento.

Un'attenta misurazione della funzione renale differenziale, comunemente effettuata attraverso scintigrafie nucleari, può aiutare a prevedere un possibile declino del GFR in seguito a una nefrectomia, sebbene tenda a sottovalutare il GFR nel rene preservato pre-nefrectomia. Dopo l'intervento, il GFR differenziale post-operatorio tende a riflettere più accuratamente i danni renali intraoperatori legati all'ischemia e alle dimensioni del tumore asportato.

Il quadro epidemiologico attuale evidenzia una prevalenza elevata di CKD tra i pazienti affetti da *small renal masses* (SRMs), variabile tra il 10% e il 52% [11]. Tale dato potrebbe essere spiegato dalla presenza di fattori di rischio comuni, quali età avanzata, sesso maschile, l'abitudine al fumo, diabete mellito e ipertensione. Non a caso, si è notata una presenza significativamente maggiore di diabete e ipertensione non solo in pazienti con pregressa CKD, ma anche in quelli con RCC, rispetto a controlli appaiati senza cancro.

A seguito della resezione chirurgica, la prevalenza di CKD aumenta, variando da un minimo del 10-24% a un massimo del 16-52% [12-14]. I fattori di rischio post-operatori per una nuova diagnosi o una progressione della CKD includono, oltre a quelli già citati, anche l'obesità [15], una riduzione del GFR [16], una maggiore dimensione del tumore e una corrispondente riduzione del volume renale [16], ipoalbuminemia [17] e danno renale acuto (AKI) post-operatorio [18].

Inoltre, l'albuminuria è associata alla presenza di tumori, e può rappresentare un fenomeno paraneoplastico, preludio di una prognosi sfavorevole, specialmente in presenza di tumori di grado o stadio avanzato [17].

Pertanto, i pazienti con RCC e fattori di rischio sottostanti per lo sviluppo di CKD post-operatoria dovrebbero beneficiare di un consulto nefrologico prima della nefrectomia, al fine di prevenire possibili complicanze e garantire un approccio terapeutico mirato e individualizzato.

### **La stima della perdita della funzione renale**

Allo stato attuale, è fondamentale affrontare la crescente necessità di modelli predittivi efficaci che possano informare le decisioni riguardanti il trattamento dei pazienti con masse renali localizzate, in particolare nel contesto della scelta tra nefrectomia radicale (RN) e nefrectomia parziale (PN).

Studi recenti hanno sottolineato l'importanza di identificare i pazienti ad alto rischio di sviluppare CKD e AKI post-operatorie. In uno studio condotto dal nostro gruppo su 144 pazienti sottoposti a RN è stata riscontrata una significativa incidenza di AKI, pari al 64%. Le analisi hanno evidenziato che un più alto valore di eGFR basale e una minore presenza di restringimenti arteriosi pre-operatori erano associati a un maggiore rischio di AKI e a un declino dell'eGFR al follow-up di un anno [19].

Un altro studio ha cercato di sviluppare un modello predittivo per quantificare il rischio di declino dell'eGFR a  $\leq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dopo RN. Tra i 668 pazienti soddisfacenti i criteri di inclusione, 183 hanno sperimentato un tale declino. Il modello predittivo risultante, basato su variabili come età, sesso e livello di creatinina preoperatoria, ha dimostrato un significativo beneficio clinico nella facilitazione della decisione tra RN e PN, suggerendo che i pazienti con un rischio maggiore di riduzione dell'eGFR post-operatorio potrebbero beneficiare maggiormente della preservazione del nefrone [20].

Entrambi gli studi condividono una focalizzazione su misure pre-operatorie dettagliate, inclusa l'analisi istologica del tessuto renale sano e l'estimazione dell'eGFR, per informare le decisioni di trattamento. L'integrazione di questi dati in uno strumento quantitativo per identificare i pazienti a rischio di declino dell'eGFR post-operatorio potrebbe facilitare decisioni più informate nel contesto clinico.

Quindi, la combinazione di un'analisi istologica dettagliata e l'uso di un nomogramma predittivo che integra diversi fattori di rischio potrebbero rappresentare passi significativi verso un approccio più personalizzato e mirato nel trattamento dei tumori renali.

Al fine di mitigare i rischi e preservare la funzione renale, è essenziale considerare non solo gli obiettivi oncologici, ma anche le implicazioni a lungo termine di tali interventi sulla funzione renale dei pazienti.

### **La scelta della tecnica operatoria: nefrectomia parziale o nefrectomia radicale**

La letteratura scientifica che indaga la funzione renale dopo l'intervento di nefrectomia è molto estesa e vanta oltre 300 studi pubblicati negli ultimi 2 decenni, principalmente focalizzati sulle

conseguenze della nefrectomia sulla funzione renale a breve e lungo termine [21]. Nonostante ciò, una percentuale minima di questi ha condotto un monitoraggio dei pazienti per un periodo significativamente lungo; infatti, meno del 5% ha superato la media di cinque anni, e meno del 2% quella di 7,5 anni [21]. Un tema dominante in questi lavori è il confronto tra i benefici derivati dalla PN rispetto alla RN, sia per quanto riguarda la funzione renale post-operatoria che la sopravvivenza complessiva [22].

Se da una parte è riconosciuto che la PN permette una migliore conservazione della massa nefronica, risultando in una più alta funzione renale post-operatoria in media, dall'altra permangono dubbi riguardanti i benefici effettivi in termini di sopravvivenza. Nonostante diversi studi osservazionali ben strutturati abbiano evidenziato vantaggi in termini di sopravvivenza derivanti dalla PN rispetto a RN [21], altri, compreso lo studio clinico randomizzato condotto dall'European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group (EORTC-GU), non hanno confermato questa affermazione [23]. Questa discrepanza ha alimentato un dibattito continuo sulla reale rilevanza clinica della riduzione della funzione renale indotta dalla nefrectomia derivante da cause mediche. L'analisi recente sullo sviluppo del CKD in seguito a nefrectomia evidenzia quindi un panorama clinico complesso e sfaccettato. A fronte della riduzione chirurgica della massa nefronica, anche individui in buona salute manifestano un rischio accresciuto di CKD progressiva, ESKD e una mortalità generale e cardiovascolare più alta. Le linee guida attuali, che identificano gli stadi del CKD sulla base di un eGFR <60 mL/min per 1,73 m<sup>2</sup>, potrebbero non riflettere pienamente la gamma di rischi clinici presenti in questa popolazione. Nonostante non tutti gli individui con un eGFR inferiore a 60 sviluppino un CKD progressivo post-nefrectomia, emerge chiaramente una correlazione con un rischio maggiore di mortalità, paragonabile a quello dei pazienti con CKD di qualsiasi altra eziologia [24]. La fluttuazione degli indici di eGFR, a volte in modo altalenante o con remissioni, rende la diagnosi e il monitoraggio una sfida ancora maggiore.

È essenziale, dunque, che in ambiente clinico si mantenga un elevato grado di vigilanza: il paziente con un eGFR che oscilla intorno al valore soglia dovrebbe essere sottoposto a controlli periodici, che comprendano non solo la misurazione dell'eGFR, ma anche del rapporto albumina-creatinina urinario. In questo modo, eventuali deterioramenti possono essere prontamente identificati e affrontati, evitando ritardi nel riferimento a un nefrologo. Un approccio simile potrebbe non solo garantire un monitoraggio più attento, ma anche fornire una base più solida per affrontare il dibattito in corso sulla rilevanza clinica del CKD post-nefrectomia rispetto ad altre cause di CKD.

### **L'analisi del parenchima non neoplastico**

L'attenzione nella valutazione patologica delle nefrectomie tumorali è stata storicamente centrata sulla massa renale. Tuttavia, ricerche recenti hanno messo in luce l'elevata incidenza di malattie renali non neoplastiche presenti nei reni affetti. Tra queste, la nefropatia diabetica è la più frequente, seguita da altre condizioni come la glomerulosclerosi focale segmentaria (FSGS) e la nefroangiosclerosi ipertensiva, oltre a una vasta gamma di altre nefropatie [25]. Nonostante l'importanza di queste scoperte, nel 60% dei casi queste importanti informazioni sono state trascurate nella prima lettura della biopsia [26], un aspetto che sottolinea l'urgenza di un approccio più oculato e dettagliato nella valutazione dei campioni bioptici.

Attualmente, negli Stati Uniti, vi sono più di 300.000 sopravvissuti al cancro del rene, e si stima che il 15% di questi, pari a circa 45.000 pazienti, abbia delle malattie renali mediche sottostanti, diagnosticabili solo tramite un'accurata analisi patologica [27].

In risposta a questo, dal 2010, il *College of American Pathologists* ha richiesto l'esame del parenchima renale non neoplastico nella relazione sinottica del cancro del rene [25]. Tuttavia, il

cammino verso la piena adesione a questa normativa è ancora lungo, con una percentuale significativa di patologi che non seguono ancora tale indicazione, come evidenziato da recenti studi e sondaggi condotti in Europa.

La necessità di un intervento correttivo è ancora più accentuata considerando che una diagnosi accurata del parenchima non neoplastico non solo potrebbe portare all'identificazione di pazienti affetti da malattie glomerulari, tubulo-interstiziali o vascolari che richiedono una gestione medica addizionale, ma potrebbe anche evitare complicanze future, facilitando l'adozione di strategie terapeutiche più efficaci.

In questo quadro, è di fondamentale importanza che urologi e nefrologi collaborino attivamente con i patologi, insistendo per una revisione specifica e approfondita del parenchima non neoplastico, specialmente in presenza di pazienti con RCC che presentano diabete, ipertensione o proteinuria.

Lo sviluppo di una sinergia tra i diversi specialisti rappresenta non soltanto un argine nel limitare le diagnosi incomplete, ma anche un sostegno concreto per i pazienti, fornendo loro un quadro clinico più dettagliato e una prospettiva terapeutica più affidabile, riducendo inoltre il rischio di diagnosi tardive di patologie renali post-operatorie, data la frequenza non trascurabile di malattie renali sottostanti non diagnosticate.

### **Possibile sequenza di interventi nella gestione del paziente nefrectomizzato**

Da quanto descritto nei paragrafi precedenti emerge la presenza di un gran numero di specialisti, coinvolti nel processo di cura del paziente nefrectomizzato. Tale processo, sintetizzato nella Figura 1, consta di una parte pre-operatoria che inizia al momento della diagnosi di una massa renale potenzialmente trattabile chirurgicamente. Il ruolo del nefrologo in questo contesto è finalizzato ad effettuare una prima valutazione della funzione renale al fine di ottimizzare l'impatto dei fattori di rischio clinici e terapeutici che possono contribuire alla progressione del danno e ipotizzare il decadimento della funzione renale a seguito dell'intervento. Per ottenere questo secondo obiettivo è importante l'interfaccia con i colleghi urologi che eseguiranno l'intervento e i medici nucleari grazie ai quali è possibile avere delle informazioni più precise in merito al contributo del singolo rene al raggiungimento della funzione renale complessiva. A seguito di questa collegialità sarà possibile pianificare la migliore strategia di intervento in un paziente adeguatamente preparato affinché possa risentire il meno possibile la perdita del parenchima.

Nell'immediato post-operatorio, la presenza di uno specialista nefrologo con competenza nella gestione dell'AKI o della malattia renale acuta (AKD) offre sicuramente un valore aggiunto per effettuare una diagnosi precoce di eventuali riduzioni del filtrato non dipendenti dalla riduzione del parenchima e per mettere in atto una adeguata terapia di supporto in questo contesto clinico. L'anatomopatologo è un altro specialista coinvolto in questo contesto clinico: la valutazione del parenchima renale non neoplastico appare fondamentale per pianificare il proseguo del percorso di cura, indipendentemente dalla severità della patologia oncologica di base. Con l'allontanamento progressivo dal momento dell'intervento chirurgico, assumerà un ruolo sempre maggiore il nefrologo, anche per valutare le conseguenze post intervento a lungo termine e integrare queste conoscenze in un eventuale percorso di cura oncologico.

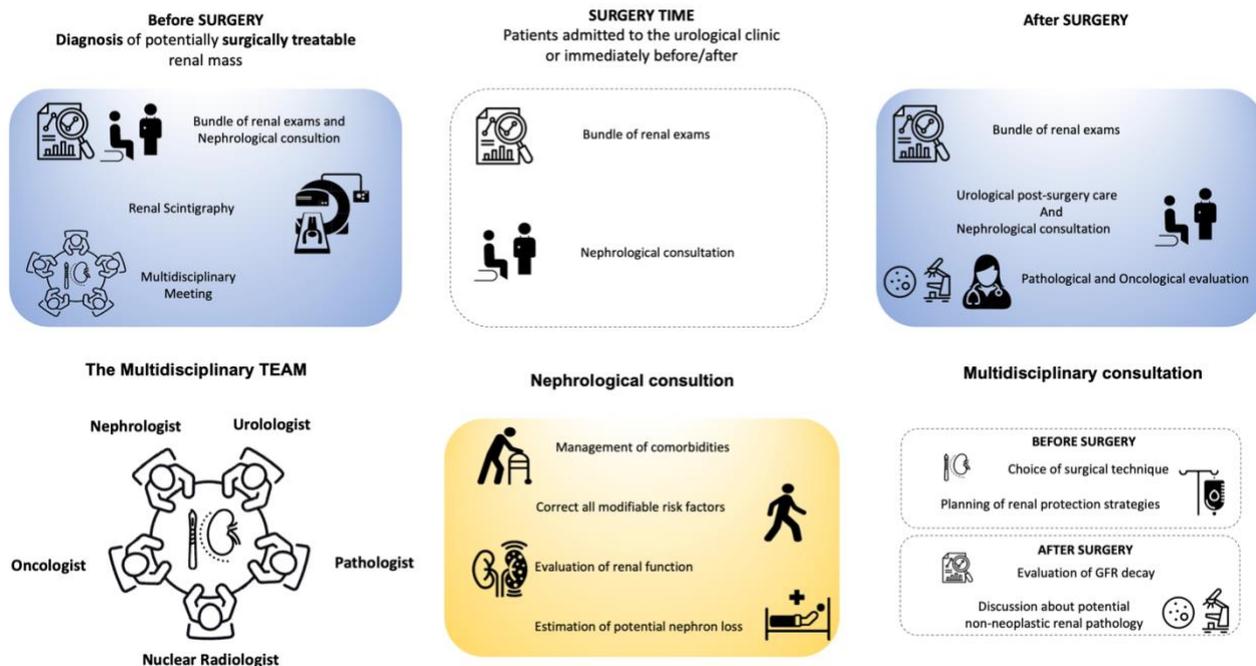


Figura 1. Rappresentazione grafica dell'intervento multidisciplinare nella gestione pre-, intra- e post-operatoria del paziente nefrectomizzato per neoplasia.

### Conclusioni

Il cancro al rene rimane una patologia non adeguatamente riconosciuta e studiata all'interno della comunità nefrologica. Nonostante sia una malattia frequentemente riscontrata nella pratica nefrologica generale e che la sua incidenza sia in aumento, è fondamentale che i nefrologi in attività possiedano una conoscenza approfondita della sua biologia e dei relativi trattamenti.

Nel corso di questa rassegna, abbiamo cercato di focalizzarci sulla gestione multidisciplinare di questa condizione sempre più frequente. L'evidente correlazione tra RCC e altre malattie renali, specialmente considerando le nefropatie frequentemente associate, sottolinea la necessità di un'attenzione focalizzata sul parenchima non neoplastico durante le valutazioni patologiche.

Guardando al futuro, auspichiamo pertanto una collaborazione più stretta e coordinata tra nefrologi, urologi, medici nucleari, patologi e oncologi, assicurando così una gestione più olistica e centrata sul paziente, dove il focus non sia soltanto sul tumore, ma anche sulle potenziali malattie renali coesistenti, aprendo la strada ad un approccio clinico più completo e arricchente per il benessere del paziente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, et al. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol.* 2015;67:519-530. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.002>.
2. *Oncologia Medica AI: I numeri del cancro in Italia 2015.* Inter media editore, Brescia, 2016
3. *Tumori AIR: I numeri del cancro in Italia 2021.* AIOM, Registri Tumori Italiani, Siapec-IAP, Fondazione Aiom, Passi, Passi D'argento, Osservatorio Nazionale Screening, 2021
4. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2008;113:78-83
5. Patel HD, Gupta M, Joice GA, et al. Clinical stage migration and survival for renal cell carcinoma in the United States. *European Urology Oncology.* 2019;2:343-348
6. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *The lancet oncology.* 2006;7:735-740
7. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *European urology.* 2011;60:615-621
8. Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, et al. CKD and the risk of incident cancer. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN.* 2014;25: 2327
9. Lowrance WT, Ordonez J, Udaltsova N, et al. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:2327-2334. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.06.060>
10. Hartmann A, Jenssen T, Holdaas H: Diabetes, chronic kidney disease and cancer risk. *Nephrology Dialysis Transplantation.*2012;27:3018-3020
11. Sanchez A, Feldman AS, Hakimi AA: Current Management of Small Renal Masses, Including Patient Selection, Renal Tumor Biopsy, Active Surveillance, and Thermal Ablation. *J Clin Oncol.* 2018;36:3591-3600. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.2341>
12. Barlow LJ, Korets R, Laudano M, et al. Predicting renal functional outcomes after surgery for renal cortical tumours: a multifactorial analysis. *BJU Int.* 2010;106:489-492. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09147.x>
13. Jeon HG, Jeong IG, Lee JW, et al: Prognostic factors for chronic kidney disease after curative surgery in patients with small renal tumors. *Urology.*2009;74:1064-1068. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.05.090>
14. Kim SH, Lee SE, Hong SK, et al: Incidence and risk factors of chronic kidney disease in Korean patients with T1a renal cell carcinoma before and after radical or partial nephrectomy. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43:1243-1248. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyt149>
15. Malcolm JB, Bagrodia A, Derweesh IH, et al. Comparison of rates and risk factors for developing chronic renal insufficiency, proteinuria and metabolic acidosis after radical or partial nephrectomy. *BJU Int.* 2009;104:476-481. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08376.x>.
16. Song C, Bang JK, Park HK, et al: Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. *J Urol.* 2009;181: 48-53; discussion 53-44. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.09.030>.
17. Vaglio A, Buzio L, Cravedi P, et al. Prognostic significance of albuminuria in patients with renal cell cancer. *J Urol.* 2003;170:1135-1137. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000085984.90991.9a>
18. Cho A, Lee JE, Kwon GY, et al: Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3496-3501, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr094>
19. Di Marco F, Pani A, Floris M, et al. Unexpected Outcomes of Renal Function after Radical Nephrectomy: Histology Relevance along with Clinical Aspects. *J Clin Med.* 2021. <https://doi.org/10.3390/jcm10153322>
20. McIntosh AG, Parker DC, Egleston BL, et al. Prediction of significant estimated glomerular filtration rate decline after renal unit removal to aid in the clinical choice between radical and partial nephrectomy in patients with a renal mass and normal renal function. *BJU Int.* 2019;124: 999-1005, 2019. <https://doi.org/10.1111/bju.14839>.
21. Ellis RJ, Cho Y, Del Vecchio SJ, McStea M, Morais C, Coombes JS, Wood ST, Gobe GC, Francis RS: Outcome Measures Used to Report Kidney Function in Studies Investigating Surgical Management of Kidney Tumours: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2019;5:1074-1084. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.04.012>.
22. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2012;188:51-57. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.03.006>.
23. Van Poppel H, Da Poggio L, Albrecht W, et al. A prospective, randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;59:543-552. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.013>

24. Ellis RJ: Chronic kidney disease after nephrectomy: a clinically-significant entity? *Transl Androl Urol.* 2019;8: S166-S174. <https://doi.org/21037/tau.2018.10.13>
25. Salvatore SP, Cha EK, Rosoff JS, et al. Nonneoplastic renal cortical scarring at tumor nephrectomy predicts decline in kidney function. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:531-540. <https://doi.org/5858/arpa.2012-0070-OA>.
26. Algaba F, Delahunt B, Berney DM, et al. Handling and reporting of nephrectomy specimens for adult renal tumours: a survey by the European Network of Uropathology. *J Clin Pathol.* 2012;65:106-113, 2012. <https://doi.org/1136/jclinpath-2011-200339>.
27. Hanna KS, Lim ZD. Updates in the Management of Renal Cell Carcinoma. *J Adv Pract Oncol.* 2022;13: 315-319. <https://doi.org/6004/jadpro.2022.13.3.27>.