

Skurðaðgerðir vegna lungnameinvarpa frá nýrnafrumukrabbameini á Íslandi

Ágrip

Sæmundur J. Oddsson^{1,2}
læknanemi á 6. ári

Helgi J. Ísaksson³
meinafræðingur

Eiríkur Jónsson⁴
þvafæraskurðlæknir

Guðmundur V. Einarsson⁴
þvafæraskurðlæknir

Tómas Guðbjartsson^{2,1}
brjóstholsskurðlæknir

Inngangur: Við greiningu nýrnafrumukrabbameins eru tæplega 20% sjúklinga með lungnameinvörp. Lífshorfur þessara sjúklinga eru slæmar og aðeins títundi hver sjúklingur með meinvörp er á lífi fimm árum eftir greiningu. Nýlegar erlendar rannsóknir hafa sýnt fram á umtalsvert betri lífshorfur hjá völdum hópi sjúklinga sem hefur gengist undir brottám á lungnameinvarpi nýrnafrumukrabbameins (30-49% sjúkdómsfrjár fimm ára lífshorfur). Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna umfang þessara aðgerða hér á landi og afdrif sjúklinga.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknin er afturskyggn og náði til allra sjúklinga sem gengust undir brottám á lungnameinvörpum nýrnafrumukrabbameins á tímabilinu 1984-2006. Vefjafræði æxla var yfirfarin af meinafræðingi og æxlin flokkuð samkvæmt TNM-stigunarkerfi. Farið var yfir aðgerðarlýsingar, skráðir fylgikvillar og reiknaðar hráar lífshorfur.

Niðurstöður: Alls gengust 14 sjúklingar undir lungnaaðgerð vegna meinvarpa frá nýrnafrumukrabbameini á 23 ára tímabili og var meðalaldur við greiningu 59 ár (bil 45-78 ár). Allir sjúklingarnir höfðu áður gengist undir nýrnabrottnám að meðaltali 39 mánuðum áður (bil 1-132 mánuðir). Flestir þessara sjúklinga (n=11) voru með stakt meinvarp og var meðalstærð þeirra 27 mm (bil 8-50 mm). Helmingur sjúklinganna gekkst undir brottám á lungnalappa (lobectomy) (n=7), þrír fóru í fleygskurð og aðrir þrír í lungnabrottnám. Fylgikvillar eftir aðgerð reyndust fátíðir og minniháttar (gáttaflókt, vökvi í fleiðru). Allir sjúklingarnir lifðu af aðgerðina. Nú eru fjórir sjúklinganna á lífi (meðaleftirfylgni 82 mánuðir), en tveggja og fimm ára lífshorfur voru 64% og 29%.

Ályktun: Þriðjungur sjúklinga í þessari rannsókn var á lífi fimm árum eftir greiningu lungnameinvarpa sem verður að teljast góður árangur borið saman við lifun þeirra sem fóru ekki

ENGLISH SUMMARY

Oddsson SJ, Ísaksson HJ, Jónsson E, Einarsson GV, Guðbjartsson T

Pulmonary resections for metastatic renal cell carcinoma in Iceland

Lykilorð: nýrnafrumukrabbamein, lungnameinvörp, lífshorfur, brottám meinvarpa, lungnaaðgerðir, lungnabrottnám, fylgikvillar.

Objective: At the time of diagnosis, approximately 20% of renal cell carcinoma (RCC) patients have pulmonary metastasis. These patients have poor survival with less than 10% of the patients being alive 5 years after diagnosis. However, recent studies have reported 30-49% 5-year survival in selected patients that underwent pulmonary resection for RCC metastases. The aim of this study was to analyse the outcome of this patient group in Iceland over a 23 year period.

Materials and Methods: This is a retrospective population-based study including all patients in Iceland that underwent pulmonary resection for RCC metastasis between 1984 and 2006. Complications were tabulated and the histology of all tumors reviewed by a pathologist. The renal tumors were classified and staged according to the TNM staging system (WHO). Crude survival was calculated using 1st of March 2007 as an endpoint, with mean follow up of 82 months.

Results: A total of 14 patients were identified, 10 males and 4 females with an average age of 59 years (range 45-78). One patient had pulmonary metastases at the diagnosis of RCC. In the other patients, metastasectomy was performed on average 39 months after the nephrectomy (range 1-132 months). Most of

these patients (n=11) had a single metastasis, with an average size of 27 mm (range 8-50). Lobectomy was the most common procedure (n=7), wedge resection and pulmectomy were performed in three cases each, and one patient underwent both lobectomy and wedge resection. There were no major surgical complications, and all patients survived surgery. Today, four of the 14 patients (29%) are alive with 2- and 5-year survival of 64% and 29%, respectively.

Conclusion: In this retrospective study, every third patient survived five years after pulmonary resection of RCC metastases. This is a favorable survival-rate when compared to patients with metastases not operated on (9.8% survival). These operations seem to be safe and complications are most often minor. It should be kept in mind, however, that a selected cohort was studied and a well defined control group was absent.

Keywords: renal cell carcinoma, pulmonary metastasis, survival, metastasectomy, pulmonary resection, complications.

Correspondence: Tómas Guðbjartsson, tomasgud@landspitali.is

¹Læknadeild HÍ, ²hjarta- og lungnaskurðeild, ³rannsóknarstofu í meinafræði, ⁴þvafæraskurðeild Landspítala.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Tómas Guðbjartsson, hjarta- og lungnaskurðeild Landspítala, læknadeild HÍ

tomasgud@landspitali.is

Tafla I. Yfirlit yfir sjúklinga sem gengust undir brottnám lungnameinvarpa frá nýrnafrumukrabbameini á Íslandi 1984-2006.

Nr./ (Grein.ár) *	Aldur/Kyn	Tími (mán.) frá greiningu frumæxlis**	Fjöldi meinvarpa	Hæ./vi lunga	TNM stigun við greiningu krabbameins í nýrum.	Aðgerð	Lífshorfur (mán.)	Á lífi (mars 2007)
1 (1984)	78/kk	63	1	Hæ.	T3bN2M0	Brottnám lungnalappa	19	†
2 (1984)	51/kk	14	1	Hæ.	T3aNOM0	Brottnám lungnalappa	17	†
3 (1985)	62/kvk	1	1	Hæ.	T3bN2M1	Fleygskurður	60	†
4 (1985)	63/kvk	11	1	Vi.	T3bN2M0	Fleygskurður	24	†
5 (1989)	45/kk	46	1	Hæ.	T2NOM0	Brottnám lungnalappa	94	†
6 (1992)	56/kk	6	3	Hæ.+ vi.	T3aNOM0	Fleygskurður	10	†
7 (1993)	50/kvk	6	2	Vi.	T1NOM0	Brottnám lungnalappa	38	†
8 (1995)	61/kvk	49	2	Hæ.+vi.	T3aNOM0	Brottnám lungnalappa + fleygskurður	50	†
9 (1995)	57/kk	12	2	Hæ.	T3aN2M0	Brottnám lungnalappa	141	Já
10 (1998)	62/kk	34	4	Hæ.	T2NOM0	Brottnám lungnalappa	27	†
11 (1999)	77/kk	132	1	Hæ.	T3bN2M0	Brottnám lungnalappa	97	Já
12 (2002)	63/kk	120	1	Vi.	T2N2M0	Lungnabrottnám	47	†
13 (2005)	51/kk	11	1	Hæ.	T3aN2M0	Lungnabrottnám	19	Já
14 (2006)	56/kk	48	2	Hæ.	T2NOM0	Lungnabrottnám	11	Já

* Greiningarár lungnameinvarps

** Tímalengd frá greiningu frumæxlis að greiningu lungnameinvarps

† Láttinn

í aðgerð (fimm ára sjúkdóma-sértækar lífshorfur 9,8%). Aðgerðirnar eru öruggar og fylgikvillar oftast minniháttar. Hafa verður þó í huga að hér um valinn efnivið að ræða og vel skilgreindur samanburðarhópur ekki til staðar. Ljóst er þessar aðgerðir eru tiltölulega fátíðar hér á landi en í því sambandi er rétt að benda á að rannsóknin nær rúma tvo áratugi aftur í tímann og vitneskja um gagnsemi þessara aðgerða er tiltölulega ný af nál-inni.

Inngangur

Nýgengi nýrnafrumukrabbameins á Íslandi er með því hæsta sem gerist í heiminum. Um 30 ný tilfelli greinast á ári hverju og tæplega helmingur þessara sjúklinga deyr úr sjúkdómnum (1). Greining nýrnafrumukrabbameins er oft erfið því einkenni geta leynt á sér. Þetta á sinn þátt í því að næstum þriðji hver sjúklingur er með útbreiddan sjúkdóm við greiningu (2). Algengustu einkenni nýrnafrumukrabbameins eru verkir í síðu/kvið og bersæ blóðmiga en ósértækari einkenni eins og þyngdartap og blóðleysi eru einnig algeng (3, 4).

Algengast er að nýrnafrumukrabbamein meinverpist til lungna og hafa íslenskar rannsóknir leitt í ljós að tæplega 20% sjúklinga hafa lungnameinvörp við greiningu (5, 6). Lungnameinvörp geta einnig greinst síðar, oft samtímis greiningu meinvarpa í öðrum líffærum, til dæmis í lifur eða beinum. Horfur sjúklinga með hvers konar meinvörp nýrnafrumukrabbameins eru al-

mennt lélegar, til dæmis voru aðeins 11% sjúklinga á lífi fimm árum frá greiningu í nýlegri íslenskrri rannsókn (6).

Á síðasta áratug hafa birst rannsóknir þar sem sýnt hefur verið fram á umtalsvert bættar lífshorfur sjúklinga sem gengist hafa undir brottnám á lungnameinvörpum nýrnafrumukrabbameins. Í flestum þessara rannsókna eru fimm ára lífshorfur (sjúkdóma-sértækar) í kringum 30% (7-12) en allt að 49% í nýlegri þýskri rannsókn (14). Ekki liggur fyrir hversu algengar þessar aðgerðir eru hér á landi né heldur hver árangur þeirra er.

Tilgangur þessara rannsókna var að kanna umfang þessara aðgerða hér á landi á rúmlega tveggja áratuga tímabili og kanna afdrif sjúklinganna.

Efniviður og aðferðir

Þessi rannsókn er hluti af stærri rannsókn á nýrnafrumukrabbameini á Íslandi og byggist á gagnagrunni yfir alla sjúklinga sem greinst hafa með sjúkdóminn hér á landi frá 1971 til 2006. Úr grunninum fengust upplýsingar um alla þá sjúklinga sem greindust á lífi með nýrnafrumukrabbamein á Íslandi, hversu margir þeirra voru greindir með meinvörp í lungum og lífshorfur þeirra. Í þessari rannsókn sem er afturskyggn var fyrst og fremst litið á þá sjúklinga sem greinst höfðu með meinvörp í lungum frá nýrnafrumukrabbamein á tímabilinu frá 1. janúar 1984 til 31. desember 2006 og sem jafnframt höfðu gengist undir

lungnaaðgerð þar sem meinvörpin voru fjarlægð. Upplýsingar um aðgerðirnar og sjúklinga fengust úr sjúkraskrá, krabbameinsskrá KÍ, greiningar- og aðgerðarskrám Landspítala auk gagnagrunns rannsóknarstofu Landspítala í meinafræði. Könnuð voru afdrif sjúklinganna, þar með taldar lífshorfur (hráar tölur) og miðduðust útreikningar við 1. mars 2007. Einnig voru skráðir fylgikvillar í og eftir skurðaðgerð, vefjafræði æxlanna var yfirfarin og nýrnaæxlin stíguð samkvæmt TNM kerfi. Gefin eru upp meðaltöl fyrir normaldreifðar stærðir og miðgildi fyrir legutíma.

Leyfi til rannsóknarinnar fengust frá Vísinda- og siðanefnd Landspítala og Persónuvernd.

Niðurstöður

Alls gengust 14 sjúklingar undir lungnaaðgerð vegna meinvarpa nýrnafrumukrabbameins á þeim 23 árum sem rannsóknin náði til. Yfirlit yfir sjúklingana er sýnt í töflu I. Um var að ræða 10 karla og 4 konur og var meðalaldur við greiningu meinvarpa 59 ár (bil 45-78 ár). Allir sjúklingarnir höfðu áður gengist undir nýrnabrottnám, að meðaltali 39 mánuðum áður (bil 1-132 mánuðir). TNM stigun upprunalegu nýrnaæxlanna er einnig að finna í töflu I. Allir sjúklingar greindust með nýrnafrumukrabbamein (adenocarcinoma renis) og nánari vefjarannsókn leiddi í ljós að um var að ræða tærfrumugerð (clear cell carcinoma) í öllum tilfellum. Sjö sjúklingar voru án eitlmeinvarpa (N0) en sjö greindust með eitlameinvörp í N2 eitlum.

Til samanburðar greindust á sama tímabili 827 sjúklingar með nýrnafrumukrabbamein. Í þeim hópi voru 114 sjúklingar greindir með lungnameinvörp innan við þremur mánuðum frá greiningu nýrnafrumukrabbameins. Af þeim 14 sjúklingum gekkst aðeins einn undir brott-nám á lungnameinvörpum, eða 0,9% þeirra. Lungnameinvörp voru því aðeins þekkt hjá einum sjúklingi við greiningu en greindust síðar hjá 13 sjúklingum.

Lungnameinvörp voru þekkt við greiningu hjá einum sjúklingi (7,1%) en greindust síðar (≥ 3 mánuðum frá nýrnabrottnámi) hjá 13 sjúklingum. Flestir þessara sjúklinga ($n=8$) voru með stakt meinvarp og var meðalstærð þeirra 27 mm (bil 8-50). Nánari upplýsingar um stærð meinvarpa er að finna í töflu II.

Helmingur sjúklinganna gekkst undir brott-nám á lungnalappa ($n=7$), þrír fóru í fleygskurð (wedge resection) og aðrir þrír í lungnabrottnám. Einn sjúklingur gekkst bæði undir fleygskurð og brott-nám á lungnalappa (sjá töflu I). Hjá átta sjúklingum voru meinvörp eingöngu í hægri lungu en

Tafla II. Fjöldi og stærð lungnameinvarpa hjá sjúklingum sem gengust undir brott-nám lungnameinvarpa á Íslandi 1984-2006.

Fjöldi lungnameinvarpa	Fjöldi sjúklinga (%)	Stærð* í mm, (bil)
1	8 (58)	29 (8-50)
2	4 (29)	19 (10-35)
3	1	30
4	1	50

*meðaltal

Tafla III. Yfirlit yfir helstu rannsóknir á 5-ára lífshorfum (overall survival) eftir brott-nám lungnameinvarpa nýrnafrumukrabbameins.*

Rannsókn	Fjöldi sjúklinga	5-ára lífshorfur (%)
Cerfolio og fél. (1994)	96	35,9 *
Fourquier og fél. (1997)	45	44 *
Friedel og fél. (1999)	77	39 *
Pfannschmidt og fél. (2002)	191	36,9
Murthy og fél. (2005)	92	45
Hofman og fél. (2005)	64	33,4
Assouad og fél. (2007)	65	37,2 *

* Fullkomið brott-nám (radical metastasectomy) var framkvæmt í öllum tilfellum

hjá þremur vinstra megin. Samtals fóru þrír sjúklingar í fleiri en eina aðgerð og einn sjúklingur fór í aðgerð á báðum lungum. Fylgikvillar eftir aðgerð reyndust fátíðir en einn sjúklingur fékk gáttaflókt og annar vökvasöfnun í fleiðru. Í einu tilfelli varð alvarleg blæðing í aðgerð vegna gats sem kom á gollurshús. Allir sjúklingar lifðu af aðgerðina og útskrifuðust heim. Aðgerðirnar tóku að meðaltali 123 mínútur og miðgildi legutíma var 10 dagar (bil 5-23). Í dag eru fjórir af 14 sjúklingum á lífi, en eftirfylgni var að meðaltali 82 mánuðir. Tveimur árum frá greiningu meinvarpa í lungum voru 64% sjúklinganna á lífi og 29% eftir fimm ár.

Umræða

Í þessari rannsókn var tæplega þriðjungur (29%) sjúklinga á lífi fimm árum frá brott-námi lungnameinvarpa nýrnafrumukrabbameins. Þetta er í samræmi við niðurstöður erlendra rannsókna þar sem fimm ára lífshorfur eru á bilinu 30-45% (tafla III) (7-13). Þetta eru einnig umtalsvert betri lífshorfur en fyrir sjúklinga sem greindust með meinvörp og fóru ekki í aðgerð, en í þessum hópi hérlendis voru fimm ára sjúkdóma-sértækar lífshorfur 9,8% (heildarlífshorfur 6%). Svipuðum lífshorfum hefur verið lýst erlendis (14). Í þessu sambandi er þó mikilvægt að hafa í huga að um valinn efnivið er að ræða. Sjúklingar sem fóru í aðgerð voru oft yngri (fjórum árum að meðaltali). Einnig ber að hafa í huga að almennt heilsufar sumra sjúklinga gerir að verkum að þeim er ekki treyst í aðgerð. Þar af leiðandi gæti hópurinn sem fór í aðgerð hafa verið í grunninn betur á sig

kominn líkamlega. Lífshorfur þeirra eru því betri en þeirra sem ekki fóru í aðgerð, óháð grunn-sjúkdómnum. Beinn samanburður á lífshorfum þessara hópa getur því gefið skekka mynd og ákveðin hættu er á valskekkju (selection bias). Sú staðreynd að vel skilgreindur samanburðarhópur er ekki til staðar er einn helsti veikleiki þessarar rannsóknar. Einnig er galli að um lítinn efnivið er að ræða. Engu að síður verður að teljast jákvætt að næstum þriðji hver sjúklingur er á lífi fimm árum frá aðgerð. Margt bendir því til þess að um ávinning sé að ræða fyrir þessa sjúklinga að gangast undir brottám á lungnameinvörpum. Þetta er í samræmi við stærri erlendar rannsóknir (sjá áður). Ávinningurinn er þó mismunandi eftir sjúklingum og verður að meta hvert tilfelli sérstaklega.

Á undanförunum árum hafa línur skýrst hvað varðar þá þætti sem skipta mestu máli varðandi góðan árangur þessara aðgerða. Grunnforsenda er að sjúklingur þoli svæfingu og brjóstholsskurð. Þegar meinvörp finnast í miðmætiseitlum (8, 10, 11, 15), ekki er komist fyrir meinið (skurðbrúnir ekki fríar) (10, 11, 15) og fleiri en eitt meinvarp greinist í lungum (7, 9, 10, 13, 15) eru horfur lakari. Fjöldi meinvarpa og fullkomið brottám eru veigamikil atriði. Til dæmis sýndu Murthy og félagar fram á að líkur á fullkomnu brottámi eru í öfugu hlutfalli við fjölda meinvarpa og þegar um þrjú eða færri meinvörp er að ræða er möguleikinn á fullkomnu brottámi yfir 80% en undir 20% ef meinvörp eru fleiri en sex (11). Stærð stærsta meinvarfs hefur einnig þýðingu (11, 15) og sömuleiðis tími frá greiningu frumæxlis (nýrnabrottám) að greiningu lungnameinvarfs (disease free interval), þannig að því lengri tími sem líður þeim mun betri eru horfurnar (7, 9, 10, 13, 15). Í þessari rannsókn voru skurðbrúnir hreinar og tókst að fjarlægja æxlin í heild sinni í öllum tilvikum. Upplýsingar um miðmætiseitla eru hins vegar takmarkaðar, enda var ekki gerð miðmætisspeglun fyrir brjóstholsaðgerðina eða miðmætiseitlar fjarlægðir með kerfisbundnum hætti í aðgerðinni.

Brottám lungnameinvarpa nýrnafrumkrabbameins virðist vera örugg aðgerð. Allir sjúklingarnir fjórtán sem fóru í aðgerð lifðu aðgerðina af. Fylgikvillar reyndust fátíðir og oftast minniháttar, svo sem gáttaflökt og vökvasöfnun í fleiðru.

Lítill fjöldi þessara aðgerða hér á landi kom nokkuð á óvart. Nýrnafrumkrabbamein er óvenjugalengt hér á landi og allt að 20% sjúklinga greinast með lungnameinvörp innan þriggja mánaða frá greiningu nýrnaæxlisins. Stór hluti þessara sjúklinga hefur stök meinvörp og er ekki með þekkt meinvörp í öðrum líffærum (5). Til dæmis greindust á árunum 1984-2006 114 sjúklingar með

lungnameinvörp innan við þremur mánuðum frá greiningu nýrnafrumkrabbameins. Af þeim fór einn í aðgerð. Hlutfall þeirra sem fóru aðgerð er því lágt, eða 0,9%. Sjúklingar sem greinast síðar með lungnameinvörp eru því uppistaðan í þeim hópi sem fer í brottám á lungnameinvörpum. Samkvæmt þessu hefði mátt gera ráð fyrir að þessar aðgerðir væru talsvert fleiri en raun ber vitni. Í þessu samhengi er þó rétt að hafa í huga að þessi rannsókn nær 23 ár aftur í tímann og að vitneskja um gagnsemi á brottámi lungnameinvarpa nýrnafrumkrabbameins er tiltölulega ný af nálinni. Því má leiða líkur að því að þessum aðgerðum eigi eftir að fjölga á næstu árum.

Almennt gildir um krabbamein að meinvörp eru teikn um ólæknandi sjúkdóm. Slíkt á einnig við um nýrnafrumkrabbamein. Nýrnafrumkrabbamein er þó eitt af fáum krabbameinum þar sem sýnt hefur verið fram á bættar horfur ef meinvörp eru fjarlægð (12). Þetta á sérstaklega við um stök meinvörp í lungum en einnig í beinum ef meinvarp er vel afmarkað (16). Brottám getur einnig átt við um stök heilameinvörp, til dæmis hefur í völdum tilvikum verið sýnt fram á betri árangur en eftir geislameðferð á höfði (17). Ekki er vitað af hverju brottám meinvarpa reynist betur í þessum sjúkdómi en öðrum krabbameinum. Klínísk hegðun nýrnafrumkrabbameina getur þó verið frábrugðin öðrum krabbameinum og er talið að ónæmiskerfið leiki stórt hlutverk og geti heft framrás krabbameinsins (18). Til dæmis hefur verið lýst tilfellum þar sem meinvörp hafa horfið sjálfkrafa (spontaneous regression). Þó skal tekið skýrt fram að um sjaldgæft fyrirbæri er að ræða, til dæmis fundust aðeins tvö tilfelli hér á landi í rúmlega 1100 sjúklingum sem greindust á 35 ára tímabili (19). Annars vegar var um að ræða meinvarp í heila og hins vegar í fleiðru, en báðir sjúklingarnir voru á lífi 10 árum frá greiningu meinvarpa (18).

Krabbameinslyfjameðferð hefur hingað til verið talin haldlítill meðferð við útbreiddu nýrnafrumkrabbameini. Nýlega hafa komið fram lyf, svokallaðir týrósín-kínasa hemjarar, sem lofa góðu og búast má við að hlutverk þessara lyfja í tengslum við brottám frumæxlis og/eða meinvarpa skýrist í náinni framtíð. Í þessari rannsókn kom í ljós að aðeins einn sjúklingur af 14 fékk meðferð með interferóni en enginn týrósín-kínasa hemjara. Hins vegar fengu tveir sjúklingar geislameðferð eftir aðgerð.

Lokaorð

Þessi rannsókn leiddi í ljós að þriðjungur sjúklinga er á lífi fimm árum eftir brottám á lungnamein-

vörpum nýrnafrumukrabbameins. Það verður að teljast góður árangur borið saman við lífshorfur þeirra sem fóru ekki í aðgerð (fimm ára sjúkdóma-sértækar lífshorfur 9,8%). Þetta er mjög sambæri-legur árangur og víða erlendis. Aðgerðirnar eru öruggar og fylgikvillar oftast minniháttar. Hafa verður þó í huga að þetta er valinn efniviður og vel skilgreindur samanburðarhópur ekki til staðar. Ljóst er að þessar aðgerðir hafa verið fáar hér á landi, sérstaklega miðað við hversu algengt nýrnafrumukrabbamein er. Því má hins vegar ekki gleyma að rannsóknin nær rúma tvo áratugi aftur í tímann og vitneskjan um gagnsemi aðgerðanna er tiltölulega nýlega til komin.

Pakkir

Fær Gunnhildur Jóhannsdóttir fyrir aðstoð við leit að sjúkraskrá og Helga B. Pálsdóttir fyrir aðstoð við að afla gagna um sjúklinga úr íslenska gagnagrunninum.

Heimildaskrá

- Jónasson JG, Tryggvadóttir L. Cancer in Iceland. The 50th Anniversary of The Icelandic Cancer Registry. Reykjavík: Icelandic Cancer Society, 2004.
- Ljungberg B, Landberg G, Alamandari FI. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34: 246-51.
- Kirkali Z, Lekili M. Renal Cell Carcinoma: new prognostic factors? *Curr Opin Urol* 2003;13(6):433-8.
- Sufrin G, Chasan S, Golio A. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989;7:158-71.
- Oddsson SJ, Hardarson S, Petursdóttir V, Jonsson E, Einarsson GV, Gudbjartsson T. Pulmonary Metastasis Due To Renal Cell Carcinoma. How Many Could Benefit From Surgery? Abstract. 2007. The 56th Annual Meeting of the Scandinavian Association for Thoracic Surgery. Helsinki, Finland.
- Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdóttir V, Thoroddsen A, Magnússon J, Einarsson GV. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol*. 2005 Oct;48:593-600.
- Cerfolio RJ, Allen MS, Deschamps C, Daly RC, Wallrichs SL, Trastek VF et al. Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1994;57:339-44.
- Fourquier P, Regnard JF, Rea S, Levi JF, Levasseur P. Lungmetastases of renal cell carcinoma: results of surgical resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:17-21.
- Friedel G, Hurtgen M, Penzestadler M, Kyriss T, Toomes H. Resection of pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 1999;19:1593-6.
- Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, Krysa S, Trainer C, Dienemann H. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1653-7.
- Murthy SC, Kim K, Rice TW, Rajeswaran J, Bukowski R, DeCamp MM, et al. Can we predict long term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg* 2005;79:996-1003.
- Assouad J, Petkova B, Berna P, Dujon A, Foucault C, Riquet M. Renal cell carcinoma lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors. *Ann Thorac Surg*. 2007 Oct;84:1114-20.
- Hofmann HS, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber RE. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2005;48(1): 77-81.
- Mickisch G, Capallido J, Hellsten S, Schulze H, Mensink H. Guidelines on renal cell cancer. *Eur Urol*. 2001;20:252-5.
- Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, SchildbergFW, Fuerst H. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1082-7.
- Lin PP, Mirza AN, Lewis VO, Cannon CP, Tu SM, Tannir NM, Yasko AW. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89;1794-801.
- Pomer S, Klopp M, Steiner HH, Brkovic D, Staehler G, Cabillin-Engenhart R. Brain metastases in renal cell carcinoma. Results of treatment and prognosis. *Urologe A*. 1997;36:117-125.
- Thoroddsen A, Einarsson GV, Gudbjartsson T. Renal cell carcinoma in Iceland. *Laeknabladid*. 2007;93:283-97.
- Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Gíslason T, Agnarsson BA, Magnússon K, Geirsson G. Two cases of spontaneous regression of metastasis secondary to renal cell carcinoma. *Laeknabladid* 2002 ;88:829-831.