

Lítil nýrnafrumukrabbamein og fjarmeinvörp

Pétur Sólmar Guðjónsson¹ læknanemi, Elin Mariusdóttir² læknir, Helga Björk Pálsdóttir² læknir, Guðmundur Vikar Einarsson² læknir, Eiríkur Jónsson² læknir, Vigdís Pétursdóttir³ meinafræðingur, Sverrir Harðarson³ meinafræðingur, Martin Ingi Sigurðsson² læknir, Tómas Guðbjartsson^{1,2} læknir

ÁGRIP

Inngangur: Horfur lítilla nýrnafrumukrabbameina eru almennt taldar góðar og mælt er með hlutabrottnámi ef æxli eru undir 4 cm. Markmið þessarar rannsóknar var að rannsaka tíðni fjarmeinvörpa frá litlum nýrnafrumukrabbameinum en þau hafa ekki verið rannsökuð áður hér á landi.

Efniviður og aðferðir: Af 1102 sjúklingum sem greindust með nýrnafrumukrabbamein á tímabilinu 1971-2010 var lítið sérstaklega á 257 æxli ≤ 4 cm og sjúklingar með meinvörp við greiningu bornir saman við sjúklinga án meinvörpa. Upplýsingar fengust úr sjúkraskrá og vefjagerð, TNM-stig og sjúkdómasértæk lifun var borin saman í hópnum.

Niðurstöður: Hlutfall lítilla nýrnafrumukrabbamein hækkaði úr 9% fyrsta áratuginn í 33% þann síðasta ($p < 0,001$) á sama tíma og hlutfall tilviljana-greiningar jókst úr 14% í 39%. Alls greindust 25 af 257 sjúklingum (10%) með lítil nýrnafrumukrabbamein með fjarmeinvörp, oftast í lungum og

beinum. Sjúklingar með meinvörp voru 1,9 árum eldri, æxlin 0,2 cm stærri og oftast staðsett í hægra nýra. Vefjagerð var sambærileg í báðum hópum en æxli greindust síður fyrir tilviljun hjá sjúklingum með meinvörp, blóðrauði þeirra var lægri og bæði Fuhrman-gráða og T-stig hærra. Fimm ára lifun sjúklinga með meinvörp var 7% borið saman við 94% hjá viðmiðunarlopi ($p < 0,001$).

Ályktun: Við greiningu eru 10% sjúklinga með lítil nýrnafrumukrabbamein með fjarmeinvörp. Þetta er óvenju hátt hlutfall en í flestum öðrum rannsóknum hefur aðeins verið litið á sjúklinga sem gengist hafa undir skurðaðgerð. Sjúklingar með meinvörp eru marktækt eldri, greinast oftast með einkenni sjúkdómsins, hafa stærri frumæxli og verri lifun. Lítil nýrnafrumukrabbamein geta því verið útbreiddur sjúkdómur við greiningu og verður að taka alvarlega.

Inngangur

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²skurðsviði Landspítala, ³rannsóknarstofa í meinafræði, Landspítala.

Nýrnafrumukrabbamein (NFK) er í kringum 3% nýgreindra krabbameina og er nýgengi þess hér á landi með því hæsta sem þekkest.¹ Síðustu áratugi hefur greining lítilla (≤ 4 cm) NFK orðið algengari vegna framfara sem orðið hafa í myndgreiningu og aðgengi að rannsóknum hefur aukist.² Lítil hætta hefur verið talin á því að lítil NFK meinverpist og horfur þessara sjúklinga hafa almennt verið taldar góðar. Í nýlegum alþjóðlegum leiðbeiningum frá Evrópu og Bandaríkjunum er mælt með hlutabrottnámi í stað fulls brottnáms þegar um lítil NFK er að ræða.^{3,4} Er ástæðan fyrst og fremst sú að hlutabrottnám varðveitir betur nýrnastarfsemi sem getur bætt langtímahorfur þessara sjúklinga.^{5,6} Góðar horfur lítilla NFK eru einnig notaðar sem röksemd fyrir virku eftirliti (*active surveillance*) í stað skurðaðgerðar, til dæmis hjá eldri einstaklingum eða fjölveikum þar sem skurðaðgerð er talin of áhættusöm.^{7,8}

Tíðni meinvörpa eykst með aukinni stærð NFK, og á það sérstaklega við um æxli sem eru yfir 7 cm að stærð.⁹ Fyrir minni æxli er sambandið flóknara, sérstaklega fyrir æxli sem eru undir fjórum cm. Þannig eru til rannsóknir sem hafa sýnt línulegt samband milli stærðar æxlis og tíðni meinvörpa^{10,11} en aðrar rannsóknir hafa ekki getað sýnt fram á slíkt samband.¹² Í nýlegri sænskri rannsókn, National Swedish Kidney Cancer Quality Register (NSKCR), sem náði til 2033 sjúklinga, var tíðni meinvörpa hjá sjúklingum með æxli undir 4 cm 7% og 32% fyrir æxli 6-7 cm að stærð.¹⁰ Í flestum erlendu rannsóknum, að þeirri sænsku undanskilinni, var aðeins litið á sjúklinga sem gengust undir nýrnaskurðaðgerð.¹¹⁻¹³

Raunveruleg tíðni meinvörpa fyrir lítil NFK gæti því hafa verið vanmetin í eldri rannsóknum. Tilgangur þessarar lýðgrunduðu rannsóknar var að meta hversu margir sjúklingar með lítil NFK hafa fjarmeinvörp við greiningu og hvaða þættir greina þá sjúklinga frá þeim sem eru án meinvörpa.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn og náði til allra sjúklinga á Íslandi sem greindust með NFK frá 1. janúar 1971 til 31. desember 2010. Stuðst var við gagnagrunn á þvagsfæra-skurðeild Landspítala en þar eru skráð öll NFK-tilfelli sem greinst hafa á Íslandi frá 1971, samtals 1102 tilfelli. Gagnagrunnurinn byggist á gögnum frá Krabbameinskrá Krabbameinsfélags Íslands, Rannsóknarstofu í meinafræði á Landspítala og meinafræðideild Sjúkrahúss Akureyrar, ásamt greiningar- og aðgerðarskrám Landspítala og Sjúkrahúss Akureyrar.

Klínískar upplýsingar um sjúklinga fengust úr sjúkraskrá og voru skráðar eftirfarandi breytur: kyn, greiningarmánuður og ár, aldur við greiningu, reyk-ingasaga og hvort krabbameinið var greint vegna einkenna eða fyrir tilviljun. Einnig voru skráð einkenni, tímalengd einkenna, myndrannsóknir og blóðrauði fyrir aðgerð, tegund aðgerðar, hvort og þá hvar meinvörp voru til staðar.

Í rannsóknarhópnum voru 257 sjúklingar með NFK ≤ 4 cm og var stærð æxlanna fengin úr vefjasvörum eða myndrannsóknum ef vefjasýni voru ekki til. Af þessum

Fyrirspurnir:

Tómas Guðbjartsson

tomasgud@landspitali.is

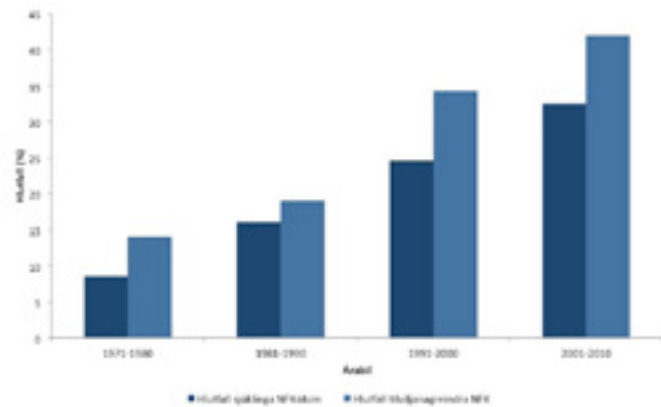
Greinin barst:

16. mars 2012,

samþykkt til birtingar

22. október 2012.

Engin hagsmunatengsl gefin upp.



Mynd 1. Hlutfall sjúklinga (bæði kyn saman) með lítill nýrnafrumukrabbamein (≤ 4 cm) ásamt hlutfalli tilviljanagregindra æxla af öllum greindum tilfellum á Íslandi, skipt eftir 10 ára tímabilum frá 1971-2010. NFK=nýrnafrumukrabbamein.

257 sjúklingum voru þeir 25 sem höfðu meinvörp við greiningu og voru þeir bornir saman við 232 sjúklinga án meinvarpa hvað varðar aldur, vefjagerð, gráðun og T-stig.

Stigun sjúkdómsins var ákveðin út frá stærð æxlis og útbreiðslu, og var stuðst við 6. útgáfu TNM-stigunarkerfisins. Vefjagerð og gráða æxlanna var yfirfarin af tveimur meinafræðingum út frá flokkunarkerfi Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar frá 2004.¹⁴

Upplýsingar voru skráðar í Excel en við tölræðilega úrvinnslu var notast við tölræðiforritið R. Við samanburð normaldreifðra stærða var notast við t-próf en Fisher's exact próf eða kí-kvaðrat próf við flokkabreytur. Marktækni miðaðist við p-gildi $<0,05$. Upplýsingar um dánarmein fengust frá Hagstofu. Sjúkdómasértæk lifun var reiknuð út með aðferð Kaplan-Meier og lifun hópa borin saman með log-rank prófi. Eftirlitstími sjúklinga miðaðist við tímenn frá greiningardegi krabbameins að dánardegi eða 1. júlí 2011.

Leyfi fyrir rannsókninni fengust frá Vísindasiðanefnd, Persónuvernd og frá framkvæmdarstjóra lækninga á Landspítala.

Niðurstöður

Af 1102 sjúklingum sem greindust með NFK á rannsóknartímabilinu reyndust 257 (23%) vera með æxli undir 4 cm að stærð. Hlutfall lítilla NFK jókst úr 9% á fyrsta áratug rannsóknartímabilsins í 33% á þeim síðasta ($p<0,001$) og hlutfall tilviljanagreininga jókst á sömu tímabilum úr 14% í 39% ($p<0,001$) (mynd 1). Af 257 sjúklingum með NFK undir 4 cm að stærð, voru 146 (57%) greindir fyrir tilviljun, 77 karlar (53%) og 69 konur (47%). Alls reyndust 25 sjúklingar (10%) með fjarmeinvörp við greiningu, oftast í lungum (48%) og beinum (40%). Tíðni meinvarpa í öðrum líffærum eru sýnd í töflu I.

Pegar litið var á tíðni meinvarpa á fjórum stærðarbilum, frá 0 og upp í 4 cm, reyndist enginn af 8 sjúklingum með æxli undir 1 cm hafa meinvörp (0%), þrjár af 33 (9%) með 1,1-2 cm stór æxli, 11 af 104 sjúklingum (11%) með æxli á bilinu 2,1-3 cm og 11 af 112 (10%) með æxli á bilinu 3,1-4 cm. Munurinn á tíðni meinvarpa á milli þessara fjögurra stærðarbila reyndist ekki marktækur nema fyrir minnstu æxlin ($p=0,1$).

Tafla I. Staðsetning meinvarpa hjá 25 sjúklingum með lítill (≤ 4 cm) nýrnafrumukrabbamein á Íslandi 1971-2010. Sjúklingar geta haft meinvörp í fleiri en einu líffæri.

Staðsetning	
Lungu	12 (48)
Bein	10 (40)
Lifur	8 (32)
Heili	2 (8)
Eitlar	8 (32)
Önnur líffæri	11 (44)

Tafla II. Samanburður á einkennum sjúklinga með meinvörp við greiningu ($n=21$) og þeim sem ekki höfðu meinvörp ($n=90$). Sjúklingar sem greindir voru fyrir tilviljun í hópunum tveimur (fjórum í meinvarpahópi og 142 án meinvarpa) var sleppt. Sjúklingar geta haft fleiri en eitt einkenni.

Einkenni	Meinvörp $n=21$	Án meinvarpa $n=90$
Kviðverkur	8 (38)	52 (58)
Megrún	6 (29)	16 (18)
Bersæ blóðmiga	2 (10)	33 (37)
Einkenni blóðleysis	2 (10)	7 (8)
Háprýstingur	1 (5)	2 (2)
Hiti	0 (0)	6 (7)
Rauðkornafjöldgun	0 (0)	1 (1)
Einkenni fjarmeinvarpa	13 (62)	-
Önnur einkenni	7 (33)	18 (20)

Fjórir sjúklingar með meinvörp (16%) voru greindir fyrir tilviljun en 21 vegna einkenna, oftast kviðverkjá (38%) og megrunar (29%). Í viðmiðunarhópi voru marktækt fleiri, eða 61% greindir fyrir tilviljun ($p<0,001$) og algengasta einkennið kviðverkir (23%) og bersæ blóðmiga (14%). Önnur einkenni eru sýnd í töflu II.

Í töflu III sést samanburður hópa. Kynjahlutfall og hlutfall æxla í hægra nýra reyndist sambærilegt í báðum hópum. Hins vegar voru sjúklingar með meinvörp 1,9 árum eldri ($p=0,009$), æxlin 0,24 cm stærri ($p=0,03$) og á hærra T-stigi ($p<0,001$), auk þess sem blóðrauði þeirra var lægri ($p=0,04$). Vefjagerð var hins vegar ekki marktækt frábrugðin ($p=0,07$) og tærfrumugerð langalgengust í báðum hópum.

Alls gengust 232 sjúklingar (90%) í báðum hópum undir skurðaðgerð þar sem æxlið var fjarlægð, í 10 tilvikum með kviðsjá. Í 25 aðgerðanna (11%) var gert hlutabrottnám, í öllum tilvikum gerð á sjúklingum án meinvarpa með lækningu að markmiði. Í hópi sjúklinga með meinvörp gengust 9 (36%) undir líknandi skurðaðgerð og var um fullt brottnám að ræða í öllum tilvikum.

Fimm ára sjúkdómasértæk lifun sjúklinga var marktækt betri fyrir sjúklinga með lítill NFK borið saman við sjúklinga með nýrnakrabbamein af öllum stærðum (56% á móti 86%, $p<0,001$). Einnig var 5 ára lifun sjúklinga með lítill NFK og meinvörp marktækt verri en lifun sjúklinga með lítill NFK án meinvarpa (7% á móti 94%, $p<0,001$) (mynd 2). Eins árs lifun sjúklinga með meinvörp sem gengust undir líknandi nýrnabrottnám var betri en lifun þeirra sem fengu aðra líknandi meðferð (67% á móti 13%, $p=0,01$).

Tafla III. Samanburður á sjúklingum með lítil nýrnafrumkrabbamein (≤ 4 cm), eftir því hvort þeir höfðu meinvörp við greiningu eða voru án meinvarpa.

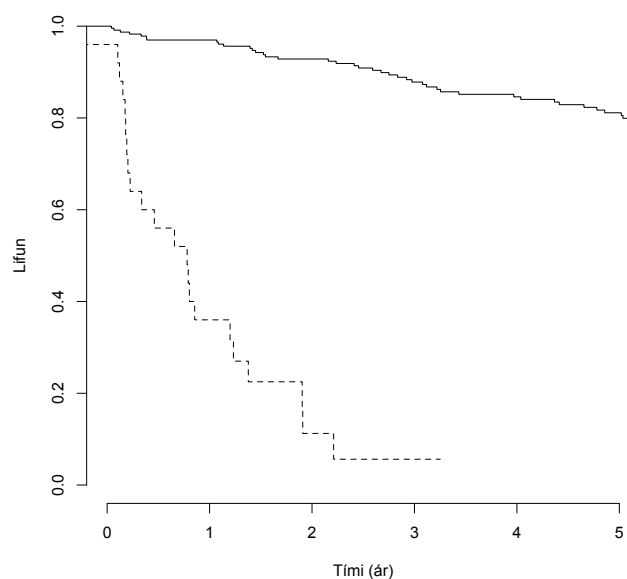
	Meinvörp n = 25	Án meinvarpa n = 232	p-gildi
Aldur (bil)	66 \pm 13 (33-82)	64 \pm 12 (23-96)	0,009
Kynjahlutfall (karlar/konur)	1,1	1,3	0,76
Stærð, cm (bil)	3,1 \pm 0,7 (1,8-4,0)	2,9 \pm 0,8 (0,3-4,0)	0,03
Staðsetning			
Hægri	12 (48)	140 (60)	0,29
Vinstri	13 (52)	92 (40)	
Blóðrauði, g/L (bil)	122 \pm 19 (75-155)	138 \pm 18 (80-220)	0,04
Gráða*			
1+2	8 (40)	190 (85)	< 0,001
3+4	12 (60)	34 (15)	
T-stig**			
T1a	11 (46)	204 (88)	< 0,001
T3-4	13 (54)	27 (12)	
Vefjagerð***			
Tærfrumugerð	19 (86)	200 (88)	0,07
Totufrumugerð	2 (9)	22 (10)	
Litfælugerð	1 (5)	5 (2)	
Aðgerð			
Fullt brotnám	9 (36)	198 (85)	< 0,001
Hlutaðgerð	0	25 (11)	
Engin aðgerð	16 (64)	9 (4)	

*Upplýsingar um gráðu vantaði hjá 13 sjúklingum. **Upplýsingar um T-stig vantaði hjá tveimur sjúklingum. ***Hjá 8 sjúklingum vantaði vefjagerðingunni.

Umræða

Sjúklingar með lítil NFK höfðu fjarmeinvörp í 10% tilfella við greiningu. Þeir sem höfðu meinvörp reyndust eldri en höfðu auk þess oftast einkenni sem rekja mátti til NFK, lægri blóðrauða og æxli af hærri T-stigi og æxlisgráðu.

Hlutfall sjúklinga með meinvörp reyndist hærri en í flestum sambærilegum rannsóknum, þar sem það er oftast á bilinu 2-6%.^{8,15,16} Skýringin á þessu háa hlutfalli í okkar rannsókn er ekki augljós en íslenskar rannsóknir hafa sýnt svipaða lífhegðun sjúkdómsins og í nágrannalöndum okkar.¹ Sennileg skýring er að flestar erlendu rannsóknanna tóku ekki með sjúklinga sem ekki gengust undir nýrnaskurðaðgerð.^{11,13} Tíðni meinvarpa gæti því hafa verið vanmetin í eldri rannsóknum. Þetta á þó ekki við um NSKCR-rannsóknina sem náði til 99% NFK-tilfella sem greind voru í Svíþjóð á árunum 2005-2008. Þar greindust 7% sjúklinga með æxli undir fjórum cm með meinvörp.¹⁰ Í rannsókn okkar voru tekin með öll NFK og tilfelli fundin með leit í þremur mismunandi skráum, meðal annars í Krabbameinsskrá og greiningarskrá sjúkrahúsa. Ekki er hægt að útiloka að einhver NFK hafi verið vanskráð í rannsókninni, líkt og í öðrum sambærilegum rannsóknum. Þetta getur til dæmis átt við um lítil NFK í eldri einstaklingum sem ákveðið var að fylgjast með, án þess að það hafi verið skráð sérstaklega í sjúkraskrá með greiningarnúmeri.



Mynd 2. Sjúkdómasértæk lífun sjúklinga með lítil nýrnafrumkrabbamein (≤ 4 cm). Lífun sjúklinga með meinvörp er sýnd með brottinni línu en lífun sjúklinga án meinvarpa með samfelldri línu.

Niðurstöður okkar hafa þýðingu við uppvinnslu og meðferð NFK-sjúklinga. Ljóst er að lítil NFK geta verið útbreidd við greiningu og því rétt að taka slík tilfelli alvarlega. Þetta endurspeglast í hárrí tíðni meinvarpa en einnig þeirri staðreynd að 5 ára sjúkdómasértæk lífun fyrir æxli undir 4 cm reyndist 94% en ekki 100%. Því er ljóst að sjúklingar með lítil NFK geta dáið úr sjúkdómnum, enda þótt þeir séu ekki margir. Horfur lítilla NFK hafa almennt verið taldar góðar og hjá sjúklingum þar sem skurðaðgerð er talin áhættusöm er jafnvel mælt með eftirliti í stað skurðaðgerðar^{7,8} eða annarri meðferð eins og hita- (*radioablation*) eða kuldamedferð (*cryotherapy*).⁸ Hér á landi hafa slíkir meðferðarkostir lítið verið notaðir, enda er skurðaðgerð best rannsakaða lækning meðferðin og henni því beitt í langflestum tilvikum.¹⁷

Áður voru nýrnafrumuæxli undir 2 cm að stærð flokkuð með góðkynja nýrnaæxlum, eins og nafnið „renal adenoma“ gefur til kynna.¹⁸ Þessi skipting byggði meðal annars á krufningarrannsókn frá 1950 en þar kom í ljós að meinvörp reyndust afar fátíð fyrir minnstu æxlin sem voru því flokkuð sem góðkynja.¹⁸ Árið 1997 voru lítil æxli aftur flokkuð með illkynja æxlum þegar ný vefjaflokkun, kennd við Heidelberg, var gefin út.¹⁹ Er því lítið á öll NFK með tærfrumuþroskun eða af litfælugerð sem illkynja, óháð stærð, enda þótt totumyndandi æxli undir 2,0 cm séu afar sjaldan illkynja.¹⁴ Þrátt fyrir að í þessari rannsókn hafi ekkert æxli undir 1 cm meinvörpst (minnsta æxlið var 1,8 cm og hafði meinvörpst til lungna og lifrar), styðja niðurstöður okkar að flokka beri minnstu æxlin með NFK.

Hlutfall lítilla NFK jókst stöðugt á rannsóknartímabilinu, eða úr tæpum 9% á áttunda áratug síðustu aldar í þriðjung tilfella á síðasta áratugnum. Á sama tíma jókst hlutfall tilviljanagreindra æxla úr 14% í 39%. Í nýlegri íslenskri rannsókn sást að skýringin á þessari aukningu er fyrst og fremst aukin notkun tölvusneiðmynda og ómrannsóknna við uppvinnslu annarra sjúkdóma í kvíðarholi, til dæmis þegar leitað er að gall- eða nýrnasteinum.²⁰ Sjúklingar með meinvörp reyndust eldri en þeir sem höfðu staðbundinn sjúkdóm og munaði næstum tveimur árum. Niðurstöður

okkar eru í samræmi við erlendar rannsóknir, þar sem meðalaldur er oftast í kringum sextugt og hærri hjá sjúklingum með meinvörp.^{8,15} Hlutfall karla og kvenna var hins vegar svipað, sem kom á óvart, enda hlutfall karla og kvenna með NFK oftast í kringum þrjú á móti tveimur.²¹ Konur greinast því hlutfallslega oftast með lítil æxli miðað við karla. Hugsanleg skýring gæti verið að konur gangist oftast undir myndrannsóknir á kviðarholi, sérstaklega tengt gallsteinasjúkdómum eins og sýnt var fram á í norski rannsókn.²²

Sjúklingar með meinvörp höfðu oftast almenn einkenni eins og megrun og slappleika en einnig óþægindi sem rekja mátti beint til meinvarpa, eins og beinverki. Þetta er í samræmi við aðrar rannsóknir en sjúklingar með meinvörp hafa oftast langvarandi einkenni fyrir greiningu, samanborið við sjúklinga með staðbundin einkenni NFK, eins og kviðverki og blóðmigu.²³

Marktækur munur reyndist á stærð æxla í hópnum en munurinn var þó aðeins 0,2 cm. Stærð NFK er á meðal sterkustu forspárþátta lífshorfa, enda einn helsti þátturinn í TNM-stigunarkerfinu.²⁴ Í sumum erlendum rannsóknnum, þar á meðal sænsku NSKCR-rannsókninni, sáust tengsl milli stærðar æxlis og tíðni meinvarpa fyrir æxli á bilinu 0-4 cm.^{10,25} Í rannsókn okkar sást slíkt samband ekki og er það í samræmi við rannsókn Thompson og félag.¹² Fyrir stærri æxli, sérstaklega þau sem eru yfir 7 cm, virðast tengslin við tíðni meinvarpa þó sterk og styrkjast með vaxandi æxlisstærð.^{9,10,13}

Eins og búast mátti við voru æxli sjúklinga með meinvörp á hærri T-stigi en hjá sjúklingum með staðbundin sjúkdóm. Í flestum tilvikum var um æxli á stigi T3a að ræða, það er æxlisvöxt út fyrir nýrað, en bláæðadrjólur (stig T3b) sáust sjaldan og T2 æxli voru undanskilin vegna stærðar. T-stigun er á meðal

mikilvægustu forspárþátta lífshorfa en æðainnvöxtur í smáæðar (*microinvasion*) hefur í öðrum rannsóknnum reynst sterkur áhættuþáttur fyrir myndun meinvarpa hjá sjúklingum með lítil NFK.¹⁵ Í rannsókn okkar var ekki var lítið sérstaklega á smáæðainnvöxt en hins vegar var æxlisgráðun hjá sjúklingum með meinvörp marktækt hærri en í viðmiðunarhópi. Vefjagerð var ekki marktækt frábrugðin í hópnum tveimur og tærfrumugerð (*clear cell*) langalgengasta vefjagerðin í þeim báðum. Í erlendum rannsóknnum er hlutfall tærfrumugerðar hjá NFK undir 4 cm á bilinu 70 til 80% en hlutfall totufrumugerðar (*papillary*) heldur hærri, eða 15% í stað 10% í þessari rannsókn.^{8,10}

Styrkur þessarar rannsóknar er að hún nær til heillar þjóðar á 40 ára tímabili, en lítið var á öll NFK en ekki aðeins sjúklinga sem gengust undir nýrnaskurðaðgerð. Auk þess voru öll vefjasýni yfirfarin af tveimur meinafræðingum. Rannsóknin var afturskyggn, sem er veikleiki þegar meta á einkenni sjúklinga og fylgikvilla.

Alls reyndust 10% sjúklinga með lítil NFK hafa meinvörp við greiningu, sem er hærri hlutfall en lýst hefur verið erlendis. Þessir sjúklingar eru eldri, með lægri blóðrauða og hafa æxli af hærri T-stigi og gráðu en þeir sem ekki greinast með meinvörp. Niðurstöðurnar benda til þess að taka beri lítil NFK alvarlega og útiloka verði meinvörp líkt og gert er við stór NFK.

Þakkir

Þakkir fær Gunnhildur Jóhannesdóttir skrifstofustjóri fyrir hjálp við að afla klínískra upplýsinga. Rannsóknin var styrkt af Vísindasjóði Landspítala og Minningarsjóði Bergþóru Magnúsdóttur og Jakobs B. Bjarnasonar.

Heimildir

- Thoroddsen A, Einarsson GV, Gudbjartsson T. Nýrnafurumkrabbamein á Íslandi. *Læknablaðið* 2007; 93: 283-97.
- Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdóttir V, Hardarson S, Magnússon J, Einarsson GV. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. *Urology* 2005; 66: 1186-91.
- Campbell SC, Novick AC, Beldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009; 182: 1271-9.
- Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010; 58: 398-406.
- 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: 1296-305.
- Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1331-4.
- Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281: 1628-31.
- Pahernik S, Ziegler S, Roos F, Melchior SW, Thüroff JW. Small renal tumors: correlation of clinical and pathological features with tumor size. *J Urol* 2007; 178: 414-7.
- Umbreit EC, Shimko MS, Childs MA, Lohse CM, Chevillie JC, Leibovich BC, et al. Metastatic potential of a renal mass according to original tumour size at presentation. *BJU Int* 2012; 109: 190-4.
- Gudmundsson E, Hellborg H, Lundstam S, Erikson S, Ljungberg B, Swedish Kidney Cancer Quality Register Group. Metastatic potential in renal cell carcinomas ≤ 7 cm: Swedish Kidney Cancer Quality Register data. *Eur Urol* 2011; 60: 975-82.
- Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Perrotte P, Shariat SF, Sun M, et al. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. *J Urol* 2009; 182: 1287-93.
- Klatte T, Patard JJ, de Martino M, Bensalah K, Verhoest G, de la Taille A, et al. Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. *J Urol* 2008; 179: 1719-26.
- Thompson RH, Hill JR, Babayev Y, Cronin A, Kaag M, Kundu S, et al. Metastatic renal cell carcinoma risk according to tumor size. *J Urol* 2009; 182: 41-5.
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhann IA, eds. World Health Organization International Classification of Tumours. Tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon 2004.
- Kume H, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Enomoto Y, Nishimatsu H, et al. Distant metastasis of renal cell carcinoma with a diameter of 3 cm or less-which is aggressive cancer? *J Urol* 2010; 184: 64-8.
- Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, Susani M, Waldert M, Seitz C, et al. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol* 2006; 176: 896-9.
- Cambio AJ, Evans CP. Management approaches to small renal tumours. *BJU Int* 2006; 97: 456-60.
- Bell E. *Renal Diseases* 2nd. ed. Lea and Febiger, Filadelfíu 1950.
- Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997; 183: 131-3.
- Palsdóttir HB, Hardarson S, Petursdóttir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. *J Urol* 2012; 187: 48-53.
- Jónsson JG, Tryggvadóttir L. Krabbamein á Íslandi: upplýsingar úr Krabbameinsskrá fyrir tímabilið 1957-2006. Krabbameinsfélagið, Reykjavík 2008.
- Beisland C, Medby PC, Beisland HO. Renal cell carcinoma: gender difference in incidental detection and cancer-specific survival. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 414-8.
- Gudbjartsson T, Einarsson GV, Magnússon J. A population-based analysis of survival and incidental diagnosing of renal cell carcinoma patients in Iceland, 1971-1990. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 451-5.
- Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, et al. TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3. Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 80: 992-3.
- Kunkle DA, Crispin PL, Li T, Uzzo RG. Tumor size predicts synchronous metastatic renal cell carcinoma: implications for surveillance of small renal masses. *J Urol* 2007; 177: 1692-6; discussion 1697.

ENGLISH SUMMARY

Small renal cell carcinomas and synchronous metastases

Gudjonsson PS¹, Mariusdottir E³, Palsdottir HB³, Jonsson E², Petursdottir V³, Hardarson S³, Sigurdsson MI², Gudbjartsson T^{1,2}

Objective: The incidence of renal cell carcinoma (RCC) is rising in part due to small tumors (≤ 4 cm) detected incidentally with abdominal imaging. Survival for small RCCs has been regarded as favorable and guidelines recommend partial rather than total nephrectomy. We studied the frequency of synchronous metastasis in patients with small RCCs in Iceland.

Materials and methods: A retrospective study on 257 patients with RCC ≤ 4 cm out of 1102 RCC patients diagnosed in Iceland 1971-2010. Patients with metastasis were compared to those with localized disease. Hospital charts were reviewed and histology, TNM-stage and disease-specific survival compared between groups.

Results: The proportion of small tumors increased from 9% in 1971-1980 to 33% in 2001-2010 ($p < 0.001$) and incidental detection increased

from 14% to 39% during the same period. Out of the 257 patients with small RCCs, 25 (10%) had synchronous metastases, most frequently in lungs or bones. Patients with metastases were on average 1.9 years older, their tumors were 0.2 cm larger and more often located in the right kidney, their hemoglobin was lower and nuclear grade and T-stage higher. Histology was similar in both groups. Five-year survival of patients with and without metastases was 7 vs. 94%, respectively ($p < 0.001$).

Conclusions: One out of ten patients with small RCC has synchronous metastases at diagnosis. This is higher than in most previous reports that usually include surgical patients only. Patients with metastases are significantly older, more often symptomatic, their tumor are larger and their prognosis worse. Our results indicate that small RCC is a potentially systemic disease at diagnosis that has to be taken seriously.

Key words: Renal cell carcinoma, small tumors, metastases, stage, histology, survival.

Correspondence: Tómas Guðbjartsson, tomasgud@landspitali.is

¹Faculty of Medicine, University of Iceland, Departments of ²Urology and ³Surgery, ³Department of Pathology, Landspítali University hospital.