

původní práce

ROLE PLICNÍ METASTAZEKTOMIE V LÉČBĚ DISEMINOVANÉHO SVĚTLOBUNĚČNÉHO RENÁLNÍHO KARCINOMU

THE ROLE OF PULMONARY METASTASECTOMY IN THE TREATMENT OF DISSEMINATED CLEAR RENAL CELL CARCINOMA

Josef Vodička¹, Vladimír Špidlen¹,
Jakub Fichtl¹, Petr Mukenšnabl²,
Lucie Šefrhansová³, Milena Roušarová⁴,
Milan Hora⁵

¹Chirurgická klinika LF UK, Plzeň

²Šiklův patologicko-anatomický ústav
LF UK, Plzeň

³Onkologická a radioterapeutická klinika
LF UK, Plzeň

⁴Národní onkologický registr FN, Plzeň

⁵Urologická klinika LF UK, Plzeň

Došlo: 20. 12. 2013.

Přijato: 12. 2. 2014.

Kontaktní adresa

doc. MUDr. Josef Vodička, Ph.D.
Chirurgická klinika LF UK
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: vodicka@fnplzen.cz

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní nemocni-
ce Plzeň – FNPL, 00669806) a Institucionálním
grantem FN Plzeň číslo 96-44.

Střet zájmů: žádný.

Souhrn

Vodička J, Špidlen V, Fichtl J, Mukenšnabl P, Šefrhansová L, Roušarová M, Hora M. Role plicní metastazektomie v léčbě diseminovaného světlobuněčného renálního karcinomu

Úvod:

V době stanovení diagnózy se až u jedné třetiny nemocných se světlobuněčným renálním karcinomem jedná o diseminované onemocnění a u poloviny pacientů s lokalizovanou nemocí dojde v budoucnu k její další progresi, kdy plíce jsou nejčastěji postiženým orgánem.

Cíl:

Retrospektivní analýza souboru nemocných operovaných pro plicní metastázy světlobuněčného renálního karcinomu v období 12 let.

Metodika:

V letech 2001–2012 bylo na pracovišti autorů operováno 21 nemocných, z toho 14 mužů, průměrného věku 65,7 roku. K operaci byli indikováni pacienti, u kterých byl nádor ledviny radikálně odstraněn, nebyly přítomny extrapulmonální metastázy, a plicní metastázy se jevily dle předoperačních vyšetření radikálně odstranitelné. U jedenácti pacientů se jednalo o solitární metastázy, u zbývajících pak o vícečetné, čtyři nemocní měli postižení oboustranné. Medián bezpříznakového období od nefrektomie činil v souboru 24 měsíců.

Výsledky:

Celkem bylo provedeno 17 jednostranných a čtyři oboustranné operační výkony. Nejčastějším typem operace byly klínovité plicní resekce (12 výkonů). Celkem bylo radikálně resekováno 43 metastáz. Perioperační morbidita dosáhla 9,5 %, letalita byla nulová. Po metastazektomii dosud přežívá 57,1 % operovaných, medián přežití je 44,3 měsíce. Tříleté přežití v souboru činilo 57 %, pětileté pak 49 %. Devět pacientů (42,9 %) žije po metastazektomii bez progresu nemoci, medián je 24 měsíců.

Závěr:

Dosažené výsledky potvrzují pozitivní roli metastazektomie v léčbě plicních metastáz světlóbněčného renálního karcinomu. Dlouhodobé přežívání po plicní metastazektomii můžeme očekávat u metastáz solitárních, metachronních, malé velikosti, při disease free intervalu > 1 rok od nefrektomie, při absenci nádorového postižení spádových lymfatických uzlin a R0 resekci.

Klíčová slova:

metastazektomie, plicní metastáza, světlóbněčný renální karcinom.

Summary

Vodička J, Špidlen V, Fichtl J, Mukenšnabl P, Šefrhansová L, Roušarová M, Hora M. The role of pulmonary metastasectomy in the treatment of disseminated clear renal cell carcinoma

Introduction:

At the time of diagnosis, up to one third of patients with clear renal cell carcinoma have a disseminated disease, and half of patients with the localized disease will progress in the future. Dissemination into the lungs develops most frequently.

Purpose:

Retrospective analysis of a group of patients undergoing surgery due to pulmonary metastases of clear renal cell carcinoma over a period of twelve years.

Material and methods:

Between 2001 and 2012, 21 patients, including 14 males, with a mean age of 65.7 years, underwent surgery at the authors' department. Those patients who had undergone a radical resection for renal cell carcinoma, who had no extra-pulmonary metastases, and whose pulmonary metastases appeared to be radically removable according to pre-operative assessments, were indicated for the pulmonary metastasectomy. Solitary metastases were found in 11 patients, multiple metastases in the remaining patients. Four patients had bilateral metastases. The median of the symptom-free period since nephrectomy was 24 months.

Results:

A total of 17 unilateral and 4 bilateral surgeries were performed. The most common type of surgery included wedge pulmonary resections (12 procedures). A total of 43 metastases were radically resected. Perioperative morbidity was 9.5% with zero mortality. At the time of publication, 57.1% of those that underwent a metastasectomy were alive, with a median survival time of 44.3 months. Three-year and five-year survival rates in the group were 57% and 49%, respectively. Nine patients (42.9%) are alive after the metastasectomy without disease progression; the median was 24 months.

Conclusion:

The presented results confirm the positive role of metastasectomy in the treatment of pulmonary metastases of clear renal cell carcinoma. Long-term survival following pulmonary metastasectomy can be expected in solitary, metachronic metastases of a small size with a disease free interval > 1 year following nephrectomy, with the absence of metastases in the regional lymphatic nodes and R0 resection.

Key words:

metastasectomy, pulmonary metastases, clear renal cell carcinoma.

ÚVOD

Maligní nádory ledvin (diagnóza C64) tvoří přibližně 2–3 % všech zhoubných nádorů s incidencí 5,8/100 000 osob a mortalitou 1,4/100 000 osob. Světlobuněčný renální karcinom (SRK) představuje 80–90 % z těchto ledvinných neoplazií. Postihuje 1,5krát častěji muže než ženy s vrcholem incidence mezi 60. a 70. rokem věku. Celosvětově je nejvyšší incidence v České republice, v roce 2010 byla 14,62/100 000 osob při mortalitě 5,17/100 000 osob. V době stanovení diagnózy se u cca 16 % nemocných jedná o metastatické onemocnění a u přibližně 20 % pacientů s lokalizovanou nemocí dojde v budoucnu k její další progresi, kdy plíce jsou pak nejčastěji postiženým orgánem (1–7). I přes zjevný přínos biologické léčby zůstává radikální chirurgická léčba orgánových, především pak plicních metastáz oprávněným postupem s kvalitními výsledky (7–13). Na rozdíl od léčby biologické, která je paliativní, může mít chirurgická léčba metastáz i efekt kurativní (14). Cílem následujícího sdělení je retrospektivní analýza souboru nemocných operovaných pro plicní metastázy SRK v období 12 let.

METODIKA

V letech 2001–2012 jsme chirurgicky léčili 21 nemocných s plicními metastázami SRK. K operaci byli indikováni výhradně pacienti, u kterých byl nádor ledviny radikálně odstraněn, dále nebyly přítomny jiné extrapulmonální metastázy, plicní metastázy se jevily dle předoperačních vyšetření radikálně odstranitelné co do počtu i lokalizace, a potenciální benefit operace převyšoval její rizika. U vícečetného postižení jsme si a priori nestanovovali maximální možný počet odstranitelných metastáz, rozhodovali jsme se individuálně, případ od případu.

Soubor tvořilo 14 mužů (66,7 %) a sedm žen (33,3 %) průměrného věku 65,7 roku při krajních hodnotách 49 a 80 let (medián 67 let). Ve skupině mužů byl průměrný věk 66,4 roku (medián 67; interval 53–77), ve skupině žen 64,1 roku (medián 65; interval 49–80).

U pěti pacientů (23,8 %) se jednalo o metastázy synchronní, u 16 nemocných (76,2 %) o metachronní metastázy. Jedenácti pacientům (52,4 %) byly diagnostikovány solitární metastázy, zbývajícím pak vícečetné, čtyři nemocní

(19,0 %) měli postižení oboustranné. Dva pacienti (9,5 %) podstoupili adjuvantní onkologickou léčbu radikálně chirurgicky léčeného SRK (1krát aktinoterapie, 1krát chemoimunoterapie). Pro prokázané plicní metastázy SRK byli již před metastazektomií onkologicky léčeni tři pacienti (14,3 %) – jeden nemocný chemoimunoterapií, jeden cílenou biologickou léčbou a jeden hormonální léčbou.

Předoperační histologické či cytologické ověření metastatických ložisek nebylo striktně vyžadováno. K jejich diagnostice byly použity standardní vyšetřovací metody pro chirurgická onemocnění plic, tj. výpočetní tomografie (CT) samostatně či v kombinaci s pozitronovou emisní tomografií (PET/CT), fibrobronchoskopie apod.

Operačním přístupem byla buď posterolaterální torakotomie, nebo videotorakoskopie. Rozsah výkonu se odvíjel především od lokalizace a dále pak od počtu resekováných ložisek. Za dostatečné z hlediska onkologické radikality jsme považovali odstranění metastázy s bezpečnostním lemem 10 mm zdravé tkáně po obvodě ložiska. Konkrétními typy prováděných výkonů byly v případě otevřených operací anatomické plicní resekce, jež zahrnovaly lobektomie a bilobektomie, dále neanatomické plicní resekce, tj. klínovité neboli limitované, a precizní laserové excize pomocí Nd:YAG laseru MY 40 1.3 o vlnové délce laserového paprsku 1318 nm. Během miniinvazivní operace jsme metastatické ložisko odstranili klínovitou resekci pomocí endostapleru.

Dispenzarizace nemocných po metastazektomii probíhala standardně ve spolupráci s příslušnými onkologickými a urologickými pracovišti. Z torakochirurgického hlediska byli nemocní v prvních dvou letech kontrolováni v půlročních intervalech jednak klinickým vyšetřením, jednak střídavě prostřednictvím CT, resp. PET/CT, po dvou letech se při příznivém průběhu interval kontrol prodloužil na 1 rok.

V uvedeném souboru jsme pomocí Kaplanovy-Meierovy metody odhadu distribuční funkce přežití sledovali celkové přežití, resp. disease free interval (DFI) od metastazektomie, a také čas od primární operace do metastazektomie. Další statistické parametry nebyly s ohledem na malou velikost souboru hodnoceny. Statistická analýza byla provedena s užitím software Statistica (StatSoft, Inc., 2013) a SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Pro měřené parametry v souboru byly počítány statistické deskriptivní údaje.

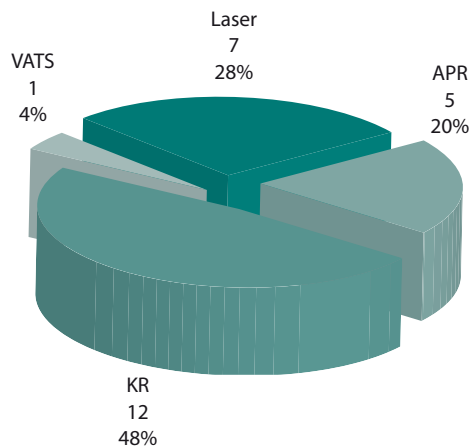
VÝSLEDKY

Medián disease free intervalu od operace primárního nádoru činil v souboru 24 měsíců. Všichni nemocní podstoupili chirurgickou léčbu plicních metastáz, která zahrnovala 17 jednostranných (81,0 %) a čtyři oboustranné operační výkony (19,0 %), jež byly provedeny vždy ve dvou dobách. Celkem tedy bylo provedeno 25 zákroků u 21 nemocných. Operačním přístupem byla při těchto výkonech 1krát (4,0 %) videotorakoskopie a 24krát (96,0 %) posterolaterální torakotomie. Konkrétní typy a počty operačních výkonů ukazuje graf 1. Celkem bylo radikálně resekováno 43 metastáz, nejvyšší počet ložisek odstraněných u jednoho operovaného byl šest. Velikost metastáz se pohybovala v rozmezí 3–65 mm při mediánu 12 mm. Definitivní pooperační histologie potvrdila u všech odstraněných ložisek předoperační předpoklad metastázy SRK.

Součástí jedenácti operací (44,0 %) byl odběr hilových a mediastinálních lymfatických uzlin, 5krát formou samplingu, 6krát byla provedena ipsilaterální systematická mediastinální lymfadenektomie (SMLA). Pouze u jednoho nemocného byla prokázána uzlinová metastáza SRK a to v subkarinální lymfatické uzlině.

Peroperační komplikaci jsme neměli, pooperačně jsme ji zaznamenali u dvou nemocných. V prvním případě se jednalo o komplikaci stupně II dle Clavien-Dindo klasifikace chirurgických komplikací (15), kterou byl chylotorax po SMLA, jenž ustoupil při dočasné parenterální nutrici. Ve druhém případě byla komplikace stupně IIIa dle téže klasifikace, kdy jsme byli nuceni založit drenáž empyému operované pleurální dutiny. Souhrnně dosáhla morbidita 9,5 %. V souvislosti s operačním výkonem nikdo z nemocných v intervalu 30 dnů nezemřel. Průměrná doba pooperační hospitalizace činila 8 dnů. Sedm pacientů (33,3 %) podstoupilo po metastazektomii další onkologickou léčbu – čtyři nemocní cílenou biologickou léčbu, dva chemoimunoterapii a jeden hormonální léčbu.

Sledování souboru pro potřeby statistického hodnocení bylo ukončeno k 30. červnu 2013, medián sledování činil 20,2 měsíce (3,2–148,4). K tomuto datu přežívalo 12 operovaných (57,1 %) při mediánu přežití 44,3 měsíce. Tříleté přežití v souboru dosáhlo 57 %, pětileté pak 49 % (graf 2). Devět pacientů (42,9 %) žije po metastazektomii bez progresu nemoci, medián DFI je v tomto případě 24 měsíců. Bez známek recidivy či progresu nemoci žilo 3 roky

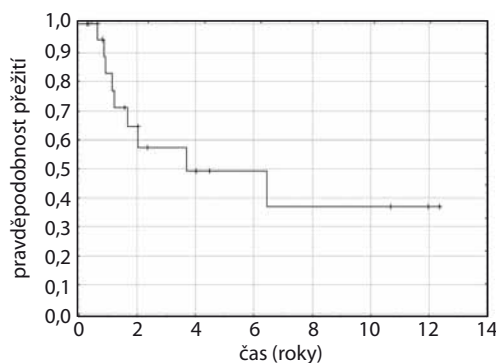


Graf 1. Typy a počty operačních výkonů

APR – anatomické plicní resekce, KR – klínovitě plicní resekce, Laser – precizní laserové excize, VATS – videotorakoskopické a videoasistované resekce

Graph 1. Types and numbers of surgeries

APR – anatomical pulmonary resection, KR – wedge pulmonary resection, Laser – precise laser excision, VATS – videothoracoscopic and video-assisted resection



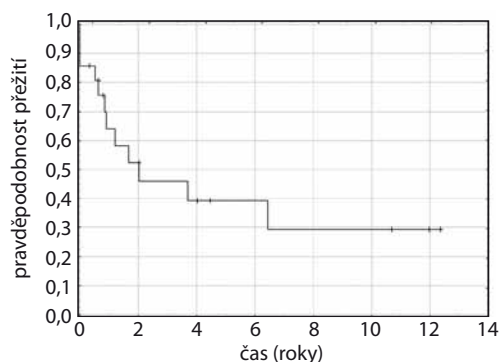
Graf 2. Celkové přežití po metastazektomii

Graph 2. Overall survival after resection of metastases

od metastazektomie 45,8 % pacientů, 5 let pak 39,3 % (graf 3). Z devíti nemocných zemřelých a tří žijících s progresí nemoci došlo u poloviny k recidivě plicních metastáz, u ostatních pak k diseminaci nádoru do jiných orgánů. Příčinou úmrtí byla u sedmi nemocných progresse základního maligního onemocnění, dva pacienti zemřeli z jiné příčiny, nicméně i tito měli prokázanou generalizaci SRK.

DISKUSE

Obecnými podmínkami indikace plicní metastazektomie jsou kontrola primárního zhoubného nádoru, absence extrapulmonálních metastáz, možnost radikálního odstranění



Graf 3. Disease free interval po metastazektomii
Graph 3. Disease free interval after resection of metastases

metastáz z hlediska jejich počtu a lokalizace a profit pacienta z uvažovaného zákroku (11, 12, 16). Při zvažování metastazektomie je rovněž nutné brát v úvahu odpověď na případnou předcházející onkologickou léčbu. Pokud i přes její podání dochází k progresi nemoci ve smyslu nárůstu především počtu a také velikosti plicních ložisek, pak by neměla být chirurgická léčba indikována, neboť prognóza těchto pacientů není dobrá. Stejně tak by neměli být operováni pacienti s předoperačně prokázaným postižením hilových a mediastinálních lymfatických uzlin (6, 17, 18). To nemusí být u SRK druhotné diseminací z plicních metastáz, ale může jít o šíření nemoci z retroperitonea, dokonce i bez přítomnosti metastatických ložisek v plicích (6). Proto se indikace metastazektomie při prokazatelné maligní infiltraci retroperitoneálních lymfatických uzlin také příliš nedoporučuje. Swanson upozorňuje na význam gradingu primárního nádoru ledviny při zvažování chirurgické léčby plicních metastáz, kdy jeho vysoký stupeň a dále přítomnost sarkomatoidní složky v nádoru považuje za kontraindikaci operace (12). Horší výsledky jsou zaznamenávány při odstraňování ložisek vícečetných, resp. oboustranných, synchronních metastáz a u případů časně progresi nemoci po léčbě primárního nádoru (krátký DFI) (6, 19). Většina autorů tak doporučuje indikovat k chirurgické léčbě optimálně metachronní metastázy SRK v počtu maximálně šesti při bezpříznakovém období alespoň 1 rok od nefrektomie, kdy jsou výsledky metastazektomie nejlepší (7, 12, 20).

V otázce volby operačního přístupu panují stále značné kontroverze. Část studií dokládá stejné výsledky stran přežití nemocných a frekvence recidivy metastáz jak po metastazekto-

miích provedených miniinvasivním přístupem (videotorakoskopie, videoasistované výkony), tak po výkonech otevřenou cestou z torakotomie (21, 22). Jiné zprávy poukazují na vysoký počet ložisek, která při srovnávacích studiích nebyla předoperačně identifikována CT či PET/CT vyšetřením nebo nebyla nalezena během miniinvasivní operace (23, 24). Např. Eckardt et al. uvádějí v souboru 37 pacientů předoperační CT identifikaci 55 ložisek, při miniinvasivní operaci jich však našli pouze 51 a při následné torakotomii naopak 84. Z navíc nalezených 29 ložisek pak bylo sedm maligních, tj. každé čtvrté (23). Cerfolio et al. našli další, předoperačně CT nebo PET/CT neodhalená ložiska, u každého pátého z jimi sledovaných 152 nemocných (24). Proto je i nadále většinově doporučováno provedení torakotomie s odkazem na nutnost dokonalého palpačního vyšetření plicní tkáně, které má zabránit přehlédnutí případného dalšího, dosud neidentifikovaného patologického ložiska (17, 25). Miniinvasivní postupy tak lze při srovnatelných onkologických výsledcích akceptovat jen u vybraných jedinců s metastázami solitárními, metachronními (DFI v řádu let po nefrektomii) a periferními, které byly diagnostikovány pomocí moderních CT přístrojů o vysoké citlivosti (6, 25, 26).

Zásadním požadavkem je vždy dosažení R0 resekce, neúplné resekce mají výrazně horší prognózu a neměly by být prováděny (12, 13, 16, 17, 20, 26). S ohledem na reálnou přítomnost satelitních maligních buněk kolem plicní metastázy, jež mohou být příčinou její recidivy, by měl bezpečnostní lem resekce činit alespoň 10 mm (27). Rozsah nutné resekce plicního parenchymu se řídí počtem a lokalizací metastáz. Standardním výkonem jsou v chirurgii plicních metastáz limitované neanatomické resekce (wedge neboli klínovité) či precizní laserové excize (28). K anatomickým plicním resekcím (lobektomie, bilobektomie, pneumonektomie) přistupujeme pouze v případech, kdy výkon menšího rozsahu není technicky proveditelný či nezaručuje potřebnou onkologickou radikalitu (metastázy centrální nebo vícečetné). Při plicní metastazektomii je totiž důležitá snaha o maximální možné šetření zdravého plicního parenchymu, což umožní případné reoperace při recidivě onemocnění, které jsou rovněž doporučovány (8, 12, 25). Není-li z nějakého důvodu možné provést radikální resekci metastatického ložiska, lze jej, stejně jako v případě např. jaterních metastáz, ošetřit radiofrekvenční ablací, při které má přednost transparietální

provedení pod CT kontrolou (29). Její výsledky, jak ukazují i naše zkušenosti, jsou však ve srovnání s metastazektomií horší a jde v podstatě o metodu paliativní.

Frekvence postižení hilových a mediastinálních lymfatických uzlin nádorovou diseminací je při plicních metastázách popisována v rozmezí 8–47 %, s prokazatelně horším přežíváním, které nedosahuje pěti let (13, 16, 18, 19). Při takto vysokém procentu by měla být SMLA standardně prováděna za účelem zpřesnění stagingu, resp. volby adjuvantní onkologické léčby, zejména je-li citlivost předoperačního CT, resp. PET/CT vyšetření k odhalení nádorového postižení lymfatických uzlin pouhých 35 % (13, 16, 18, 19, 25, 30). Vliv provedení SMLA na dlouhodobé přežití je však stále diskutabilní, a to i v případě postižení lymfatických uzlin nádorovou diseminací (13, 18, 19, 31).

Chirurgická léčba plicních metastáz SRK zcela jednoznačně prodlužuje přežívání takto postižených, přičemž toto přežití je zřetelně vyšší i ve srovnání s radikální resekci mimoplicních sekundárních ložisek tohoto nádoru (5, 11, 12, 14, 20). Pětileté přežití pacientů s nerezekovanými plicními metastázami SRK se totiž pohybuje v rozmezí pouhých 3–11 % (13). Metastazektomie je proto většinou považována za optimální metodu léčby (8–10, 13, 14). Třileté přežití po radikální resekci plicních metastáz SRK se podle různých pramenů pohybuje nad 60 %, pětileté pak v rozmezí 29–56 % (6–8, 11, 12, 14, 19, 22). Nejčastěji uváděnými faktory, které významným způsobem ovlivňují prognózu nemocného, jsou DFI od nefrektomie

do vzniku, resp. odhalení metastázy, počet a velikost metastáz a radikalita jejich resekce. Dlouhodobé přežívání po plicní metastazektomii tak můžeme očekávat u metastáz solitárních, metachronních, malé velikosti, při DFI > 1 rok od nefrektomie, při absenci nádorového postižení spádových lymfatických uzlin a R0 resekci (5–8, 10, 12, 20, 32).

ZÁVĚR

Pozitivní vliv plicní metastazektomie na dlouhodobé přežívání nemocných s plicní diseminací SRK je nepochybný. Na rozdíl od paliativní biologické léčby má potenciální kurativní efekt. Optimálními kandidáty metastazektomie jsou pacienti s malým počtem metachronních metastáz při delším bezpříznakovém období po resekci primárního nádoru. U ostatních je nutné individuální posouzení každého jednotlivého případu. Pacienti s diseminací nádoru do spádových lymfatických uzlin a jeho progresi i přes předchozí onkologickou léčbu by neměli být operováni. Při metastazektomii je nezbytné maximální šetření zdravé plicní tkáně, které umožní v případě recidivy onemocnění znovu operační řešení, jež je většinou doporučováno. SMLA by měla být standardní součástí každé plicní metastazektomie. Pro optimální výsledky léčby by pacienti se sekundárními plicními nádory měli být soustřeďováni do specializovaných center poskytujících komplexní onkologickou péči.

LITERATURA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69–90.
2. <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor>
3. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 176(6 Pt 1): 2353–2358.
4. <http://www.uroweb.cz/index.php?pg=dg-nadory-ledvin-epidemiologie-ceska-republika-stadia-onemocneni>
5. Beneš P. Metastazující karcinom ledviny – současné možnosti léčby. *Urol Praxi* 2010; 11(4): 180–188.
6. Yano T, Shoji F, Maehara Y. Current status of pulmonary metastasectomy from primary epithelial tumors. *Surg Today* 2009; 39(2): 91–97.
7. Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol* 2001; 10(1–2): 35–42.
8. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, et al. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(2): 167–172.

9. **Chen F, Fujinaga T, Shoji T, et al.** Pulmonary resection for metastasis from renal cell carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7(5): 825–828.
10. **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.
11. **Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K.** Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol* 2005; 10(2): 81–85.
12. **Swanson DA.** Surgery for metastases of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004; 93(2): 150–155.
13. **Renaud S, Falcoz PE, Olland A, Massard G.** Should mediastinal lymphadenectomy be performed during lung metastasectomy of renal cell carcinoma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16(4): 525–528.
14. **Hora M, Stránský P, Eret V, et al.** Integrace chirurgické a biologické léčby u pokročilého renálního karcinomu. *Ces Urol* 2011; 15(3): 149–157.
15. **Dindo D, Demartines N, Clavien PA.** Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2): 205–213.
16. **Dominguez-Ventura A, Nichols FC 3rd.** Lymphadenectomy in metastasectomy. *Thorac Surg Clin* 2006; 16(2): 139–143.
17. **Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D, Friedel G, Treasure T; ESTS Pulmonary Metastasectomy Working Group.** Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol* 2008; 3(11): 1257–1266.
18. **García-Yuste M, Cassivi S, Paleru C.** Thoracic lymphatic involvement in patients having pulmonary metastasectomy: incidence and the effect on prognosis. *J Thorac Oncol* 2010; 5(6 Suppl 2): S166–169.
19. **Kudelin N, Bölükbas S, Eberlein M, Schirren J.** Metastasectomy with standardized lymph node dissection for metastatic renal cell carcinoma: an 11-year single-center experience. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(1): 265–270.
20. **Volkmer BG, Gschwend JE.** Value of metastases surgery in metastatic renal cell carcinoma. *Urologe A* 2002; 41(3): 225–230.
21. **Chao YK, Chang HC, Wu YC, et al.** Management of lung metastases from colorectal cancer: video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy--a case-matched study. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60(6): 398–404.
22. **Hornbech K, Ravn J, Steinbrüchel DA.** Outcome after pulmonary metastasectomy: analysis of 5 years consecutive surgical resections 2002–2006. *J Thorac Oncol* 2011; 6(10): 1733–1740.
23. **Eckardt J, Licht PB.** Thoracoscopic versus open pulmonary metastasectomy: a prospective, sequentially controlled study. *Chest* 2012; 142(6): 1598–1602.
24. **Cerfolio RJ, Bryant AS, McCarty TP, Minnich DJ.** A prospective study to determine the incidence of non-imaged malignant pulmonary nodules in patients who undergo metastasectomy by thoracotomy with lung palpation. *Ann Thorac Surg* 2011; 91(6): 1696–1700.
25. **Pfannschmidt J, Dienemann H.** Current surgical management of pulmonary metastases. *Zentralbl Chir* 2009; 134(5): 418–424.
26. **Erhunmwunsee L, D'Amico TA.** Surgical management of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(6): 2052–2060.
27. **Welter S, Theegarten D, Trarbach T, et al.** Safety distance in the resection of colorectal lung metastases: a prospective evaluation of satellite tumor cells with immunohistochemistry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(5): 1218–1222.
28. **Pereszlenyi A, Rolle A, Koch R, et al.** Resection of multiple lung metastases – where are the limits? *Bratisl Lek Listy* 2005; 106(8-9): 262–265.
29. **Ding JH, Chua TC, Glenn D, Morris DL.** Feasibility of ablation as an alternative to surgical metastasectomy in patients with unresectable sarcoma pulmonary metastases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9(6): 1051–1053.
30. **Doležel J, Veverková L, Jedlička V, et al.** Mediastinální lymfadenektomie v chirurgii plicních metastáz. *Rozhl Chir* 2009; 88(5): 259–261.
31. **Loeche F, Kobinger S, Hatz RA, et al.** Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(1): 225–229.
32. **Pfannschmidt J, Egerer G, Bischof M, Thomas M, Dienemann H.** Surgical intervention for pulmonary metastases. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(40): 645–651.