

Das Nierenzellkarzinom

Lorenz Jost

Das Nierenzellkarzinom, früher Hypernephrom genannt, ist ein vergleichsweise seltener Tumor mit vielfältiger Klinik, der häufig erst spät entdeckt wird. Die meisten Tumoren treten sporadisch und in höherem Alter auf, wobei Nikotinabusus und Adipositas Risikofaktoren darstellen, die je zu einer Verdoppelung der Inzidenz führen. Knapp 10% der Fälle sind familiär gehäuft bzw. auf vererbte Keimbahndefekte zurückzuführen und treten oft bereits in jüngeren Jahren – bilateral bzw. multizentrisch – auf. Die radikale Resektion bietet praktisch die einzige kurative Chance. Eine adjuvante Radiotherapie ist ineffizient und ein Ansprechen auf Chemotherapien darf nur selten erwartet werden. Das Interferon führt zu höheren, aber doch bescheidenen Remissionsraten von 10–15%, verbunden mit einem zwar signifikanten, aber oft mit Nebenwirkungen erkauften, Überlebensvorteil im Vergleich zu unbehandelten Kontrollgruppen oder einer Hormontherapie mit Progesteronacetat oder Tamoxifen. Für komplexere Immuntherapien ist ein Überlebensvorteil gegenüber Interferon nicht gesichert, obschon mit Interleukin-2 einige mehr als 10 Jahre stabile komplette Remissionen erzielt wurden. Eine Metastasenchirurgie ist in Einzelfällen sinnvoll, Schmerzbestrahlungen und eine gute medikamentöse Analgesie bleiben aber bei metastasiertem Leiden vielfach die beste Option.

Epidemiologie

Die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms beträgt in den USA total 9,4 pro 100 000/Jahr, für Männer liegt die Rate mit 12,9 zweimal höher als für Frauen mit 6,5. Die Mortalität beträgt total 3,5; für Männer 5,1 bzw. für Frauen 2,3 pro 100 000/Jahr. Inzidenz und Mortalität nehmen im Alter deutlich zu, beginnen ab dem 30. Lebensjahr merklich zu steigen und erreichen das Maximum um 80 Jahre. Von den 70er zu den 90er Jahren stieg die Inzidenz um 40%, was nur teilweise auf die verbesserte Diagnostik zurückgeführt werden darf.

Ätiologie

Das Rauchen ist einer der beeinflussbaren ursächlichen Faktoren und führt mindestens zu einer Verdoppelung des Risikos. Ca. 30% der

Nierenzellkarzinome dürften hierzulande durch den Nikotinabusus bedingt sein. Ein weiterer Risikofaktor ist die Adipositas, die je nach Ausmass zu einem 2- bis 5fach erhöhten Risiko führen und evtl. die Zunahme der Inzidenz teilweise erklären kann. Die Exposition mit organischen Lösungsmitteln wie z.B. Trichloroäthylen, die bei der Metallverarbeitung eingesetzt werden, soll ebenfalls zu etwa einer Verdoppelung des Risikos führen. Dass auch Benzindämpfe (Benzol), wie bei einigen Tiermodellen, zu Nierenzellkarzinomen führen, hat sich beim Menschen nicht bestätigt. Phenacetin war früher ein klarer Risikofaktor, dürfte aber kaum noch lange relevant sein. Andere Analgetika und Diuretika wurden zwar angeschuldigt, ein klarer Zusammenhang besteht jedoch nicht. Die Beurteilung wird erschwert durch eine bis zu 100fach höhere Rate bei terminaler Niereninsuffizienz, die durch Analgetika begünstigt wird und den Einsatz von Diuretika erfordert. Die Einnahme von Gemüse und Früchten soll protektiv wirken. Bei ca. 10% der Nierenzellkarzinome ist eine familiäre Belastung bzw. ein definiertes genetisches Syndrom verantwortlich. Das von-Hippel-Lindau-Syndrom ist die häufigste genetische Ursache von Nierenzellkarzinomen. Neben oft bilateralen und multifokalen, hellzelligen Nierenzellkarzinomen treten in der Regel benigne vaskuläre Tumoren in der Retina, im Innenohr, zerebellär, spinal, sowie Nebennieren- und Pankreastumoren gehäuft auf. Das VHL-Gen liegt auf dem Chromosom 3p26, besitzt Eigenschaften eines Tumor-Suppressorgens und zeigt variable Mutationen. In ca. 20% der sporadischen Nierenzellkarzinome ist das VHL-Gen durch Hypermethylierung ausgeschaltet. Das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom wird autosomal dominant vererbt, führt zu oft multiplen kleinen Nierenzellkarzinomen, die sonographisch schlechter zu erfassen sind und demnach ein computertomographisches Screening erfordern. Das familiäre renale Onkozytom-Syndrom und das Birt-Hogg-Dube-Syndrom sind neu charakterisierte seltene Entitäten und sollen hier nicht weiter erörtert werden.

Pathologie

Ursprung der Nierenzellkarzinome ist die Entartung von Epithelzellen meist des proximalen Nephrons. Es werden 4 Zelltypen un-

Korrespondenz:
Dr. Lorenz Jost
Medizinische Universitätsklinik
Onkologie
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz

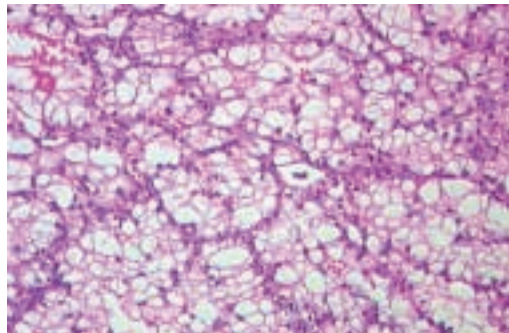
lorenz.jost@ksbh.ch

Abbildung 1.

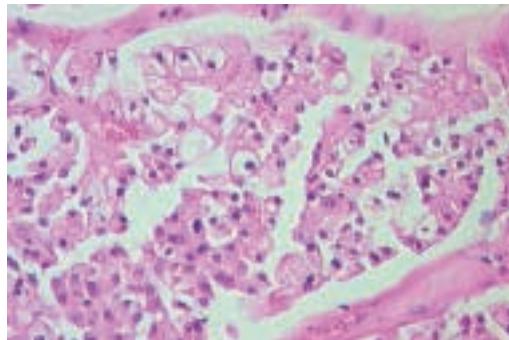
Nephrektomiepräparat: Nierenzellkarzinom mit ausgedehnten Nekrosen und Hämorrhagien.

**Abbildung 2.**

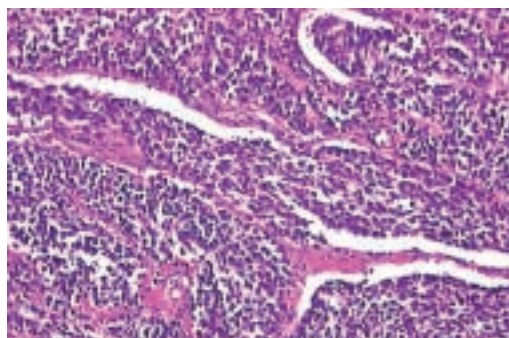
Histologie: Hellzelliges Nierenzellkarzinom, Fuhrmann Grad II.

**Abbildung 3.**

Chromophobes Nierenzellkarzinom.

**Abbildung 4.**

Nephroblastom des Erwachsenen.



terschieden: hellzellige (65%, Abb. 2), papilläre (15%) oder chromophobe (10%, Abb. 3) Karzinome haben eine ähnliche Prognose, während Onkozytome (5%) selten metastasieren. Sammelrohrkarzinome, Nephroblastome (Abb. 4) bzw. Wilms-Tumoren, Sarkome u.a.m. umfassen die restlichen 5% der Nierenmalignome. Alle diese Formen müssen von Urothelkarzinomen des Nierenbeckens abge-

grenzt werden (5% der Nierentumoren), da diese rascher verlaufen, aber auch auf Chemotherapien ansprechen. Die Nierenzellkarzinome zeigen oft ausgedehnte Nekrosen, Sklerose- und Fibrosezonen, Verkalkungen, eine zystische Umwandlung und Hämorrhagien (Abb. 1).

Prognostische Faktoren

Früher wurden Läsionen unter 2 cm als benigne Adenome betrachtet, grössere Tumore als Karzinome. Diese Grösseneinteilung ist obsolet. Eine zuverlässige Unterscheidung kann nur anhand histologischer Kriterien am Resektat erfolgen. Das Stadium beeinflusst die Prognose erheblich. PatientInnen mit tiefem «Proliferating Cell Nuclear Antigen» (PCNA), MIB-1/Ki-67, Labelling-Index oder diploiden Tumoren sollen eine bessere Prognose haben, scheinen besser auf Interferon anzusprechen, dafür zumindest in vitro schlechter auf eine Chemotherapie. Diese Marker werden jedoch selten benutzt und sind nicht genügend validiert. Neben dem Tumorstadium sind Anämie, erhöhte LDH, Gewichtsverlust und reduzierter Performance-Status prognostisch negativ. Gleiches gilt auch für ein kurzes Intervall zwischen Nephrektomie und Auftreten von Metastasen sowie für Metastasen in multiplen Organen. Eine Hyperkalzämie gilt als besonders schlechtes prognostisches Zeichen.

Abklärung, Staging und Prognose

Zur Abklärung gehört neben einer gründlichen klinischen Evaluation und Routinelabor eine Computertomographie von Thorax und Abdomen. Eine IVP ist dagegen nicht erforderlich. Eine Skelettszintigraphie ist bei Beschwerden indiziert, kann aber trotz ausgedehnter Metastasen gelegentlich falsch negativ ausfallen.

Neben dem TNM-System wurde v.a. in den USA die Klassifikation nach Robson verwendet (Tab. 1 und 2). Die Robson-Klassifikation ist zwar einfach, fasst aber prognostisch unterschiedliche Subgruppen zusammen. Entgegen der Erwartung wirkt sich die Infiltration der Nierenvene deutlich weniger negativ auf die Prognose aus als das Auftreten von regionären Lymphknotenmetastasen. Auch im metastasierten Stadium kann die Prognose relativ günstig bleiben, falls ein guter Performance-Status erhalten ist, der Primärtumor entfernt wurde, keine Hyperkalzämie besteht, nur Lungenmetastasen vorliegen und die Latenz zwischen Primärmanifestation und Auftreten von Metastasen lange ausfiel.

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Robsen.

Stadium	Tumorausdehnung	5-Jahres-Überleben
I	Tumor auf Niere beschränkt	66–95%
II	Nierenkapsel durchbrochen, nicht aber die Gerota-Faszie	64–80%
IIIA	Infiltration in Nierenvene	42–50%
IIIB	Befall lokaler = hilärer Lymphknoten	18–20%
IV	Infiltration von Nachbarorganen oder Fernmetastasen	11–20%

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach TNM 1997/2002.

Tumorausdehnung	TNM	Robson	5-Jahres-Überleben
Kleiner Tumor (<7 cm), Niere nicht vergrössert	T1	I	95%
<i>Neue Unterteilung 2002:</i> Tumor <4 cm/4–7 cm	T1a /T1b		NA
Grosser Tumor (>7 cm), Nierenkapsel intakt	T2	I	85%
Perirenale oder hiläre Invasion (inkl. Nebenniere)	T3a	II	59%
Nierenvene infiltriert	T3b	III	NA
Vena cava infiltriert unter-/oberhalb Diaphragma	T3b/c	III	NA
Infiltration ausserhalb Faszie von Gerota, d.h. in Nachbarorgane (exkl. Nebenniere)	T4	IV	20%
Singulärer Lymphknotenbefall	N1	III	NA
Befall mehrerer regionaler Lymphknoten	N2	III	NA
Fernmetastasen	M1	IV	0–20%

Tabelle 3: Symptomatik des Nierenzellkarzinoms.

Symptom/Befund bei Diagnose (zitiert nach [8])	N = 309		5-Jahres-Überleben	
Klassische Trias mit Hämaturie, Flankenschmerz und palpabler Tumormasse	29	9%	9/29	31%
Hämaturie	183	59%	74/183	40%
Schmerz	127	41%	56/127	44%
Abdominale Masse	139	45%	49/139	35%
Fieber	21	7%	8/21	38%
Gewichtsverlust	85	28%	29/85	34%
Anämie	64	21%	24/64	38%
Erythrozytose	10	3%	4/10	40%
Hyperkalzämie	11	4%	4/11	36%
Akute Varikozele	7	2%	3/7	43%
Tumorverkalkungen auf Abdomen-Leerbild	39	13%	18/39	46%
Symptome durch Metastasen	31	10%	1/31	3%
Zufallsbefund	20	6%	13/20	65%

Klinik

Die Klinik des Nierenzellkarzinoms ist vielfältig und oft wenig eindeutig (Tab. 3). Die Tumorentwicklung läuft häufig asymptomatisch, so dass die durchschnittliche Tumorgrosse bei Diagnose etwa 7 cm erreicht und je nach Serie

in bis zu 30% erst Symptome durch Metastasen zur Diagnose führen. Daneben kann das Nierenzellkarzinom zu vielfältigen paraneoplastischen und Allgemeinveränderungen führen. Falls ein Rezidiv auftritt, entwickeln ca. 75% der PatientInnen pulmonale oder pleuropulmonale Metastasen, 36% solche in

den Weichteilen, 20% in den Knochen, 18% in der Leber, 8% in der Haut und 8% im ZNS. Singuläre Metastasen finden sich bei Diagnosestellung in weniger als 5% der Fälle, sind bei langer Latenz nach einer Tumornephrektomie aber wohl etwas häufiger.

Therapie des lokalisierten Stadiums

Die einzig kurative Therapie ist die Resektion des Tumors, wobei bei unilateralem Befall und funktionierender gegenseitiger Niere meist eine radikale Tumornephrektomie unter Mitnahme der Faszia von Gerota samt der darin enthaltenen Nebenniere gewählt werden soll. Teilnephrektomien sind bei bilateralem Befall bzw. bei vorbestehendem Verlust der Funktion der Gegenniere indiziert. Bei primär lokal oder internistisch inoperablen PatientInnen kann allenfalls eine selektive Embolisation erwogen werden, ist aber keineswegs frei von Nebenwirkungen und Komplikationen.

Eine adjuvante Bestrahlung hat sich als ineffektiv erwiesen [1], wobei die in der Regel tiefe lokale Rezidivrate eine Rolle spielt. Ob modernere Bestrahlungstechniken ein besseres Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil haben, bleibt umstritten. Profitieren würden angesichts eines signifikant erhöhten Lokalrezidivrisikos wohl nur PatientInnen mit positiven Resektatändern. Eine adjuvante Bestrahlung des Tumorbettes ausserhalb von Studien ist somit nicht angezeigt. Auch adjuvante Immuntherapien bzw. Vakzinationen bleiben experimentell, adjuvante Chemotherapien nicht vertretbar.

Therapie des metastasierten Stadiums

Chirurgie

Nephrektomie

Bei Präsentation im bereits metastasierten Stadium ist eine Tumornephrektomie trotzdem häufig indiziert, einerseits zur Kontrolle von Hämaturie und Tumor-bedingten Flankenschmerzen, andererseits zum Debulking vor Immun- oder Immun-/Chemotherapien. In einer randomisierten Studie bei PatientInnen mit gutem Performance-Status hat eine solcherart systematisch durchgeführte Nephrektomie zu einem signifikanten Überlebensvorteil geführt [2]. Die Regression von Fernmetastasen nach Nephrektomie ist aber selten (<1%) und meist kurzdauernd.

Metastasen Chirurgie

Vor allem beim späteren Auftreten von Metastasen nach Tumornephrektomie primär lokalisierter Nierenzellkarzinome kann eine Metastasen Chirurgie erwogen werden. Falls es sich um singuläre Lungen- oder ZNS-Metastasen handelt, ein längeres Intervall zwischen Diagnose und auftretender Metastasierung besteht (>1 Jahr) und der Performance-Status erhalten ist, kann zwar kaum mit Heilungen gerechnet werden, ein etwas häufigeres Langzeitüberleben im Vergleich zu nicht-chirurgischer Behandlung ist aber wahrscheinlich. Die Resektion der seltenen singulären Metastasen bereits bei Diagnosestellung hat demgegenüber aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsdynamik eine schlechtere Prognose.

Systemtherapie

Hormontherapie

Berichte aus den 70er und 80er Jahren über gutes Ansprechen auf eine Therapie mit Progesteron haben sich in späteren Studien mit besser definierten Responskriterien nicht bestätigt. Die Remissionsraten liegen mit ca. 2% unwesentlich über den selten beobachteten spontanen Tumorregressionen von ca. 1%. Die einzige Indikation für Progesteron (Megestat) wäre die Appetitsteigerung bei Tumorkachexie. Mehrere Studien mit Antiöstrogenen (Tamoxifen, das neben seiner antiöstrogenen Wirkung auch die Zellzyklusregulation beeinflussen kann, eingesetzt als Kontrollarm, oder Toremifen) haben in ca. 7% der Fälle eine Partial- und selten eine komplette Remission ergeben [3–5]. Solches wurde auch vom Autor gelegentlich beobachtet. Ein Versuch liesse sich angesichts der vergleichsweise geringen Nebenwirkungen und wenig aktiver Alternativen demnach rechtfertigen, obschon die Responstrate zugegebenermassen tief liegt.

Chemotherapie

Die Chemotherapie des Nierenzellkarzinoms bleibt bisher enttäuschend, haben doch alle Phase-II-Studien Responseraten von 0–6% ergeben. Eine Ausnahme war die bereits zitierte Studie [3] mit Dauerinfusion von Fluorouracil 150 mg/m²/Tag während 3 von 4 Wochen via Port-a-Cath kombiniert mit Gemcitabin (Gemzar[®]) 600 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15. Das Ansprechen lag bei 17% im Chemotherapiearm und bei 7% im Tamoxifen-Kontrollarm. Diese Daten müssen in einer weiteren Phase-III-Studie bestätigt werden. Auch alle Kombinationsstudien von Chemotherapie und Interferon oder komplexeren Immuntherapien haben keinen Überlebensvorteil ergeben. Ob die Lebensqualität bei weit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen durch den traditionell geübten Einsatz von Fluorouracil

oder Vinblastine wirklich verbessert werden kann, ist schlecht studiert, so dass Zweifel erlaubt sind und die Indikation zurückhaltend gestellt werden muss.

Interferon

Interferon gilt vielerorts als Standardtherapie, wobei weder die optimale Dosis noch das beste Verabreichungsschema etabliert sind und Studien ein Ansprechen von 0–29% belegen. Im klinischen Alltag darf ein objektives Ansprechen in ca. 10% der Fälle mit seltenen kompletten Remissionen und einer Verlängerung des medianen Überlebens um ca. 3 Monate erwartet werden. Diese Resultate waren zwar in einer randomisierten Studie signifikant, dämpfen aber den Enthusiasmus besonders bei den häufig älteren PatientInnen, die Interferon tendenziell schlechter tolerieren. Die Lebensqualität war in besagter Studie im Interferonarm tiefer als im Kontrollarm mit Progesteronacetat [6].

Kombinationstherapien mit Interleukin-2

Eine Interleukin-2-Monotherapie kann unbestreitbar zu Langzeitremissionen von >10 Jahren führen. Es konnte aber weder die benötigte Dosis noch das beste Verabreichungsschema geklärt werden und das objektive Ansprechen liegt in grösseren Serien teils unter 10%. In kleinen Serien von Interleukin-2 kombiniert mit u.a. Retinoiden bzw. Inter-

feron und Chemotherapie wurden trotz erhöhter Komplexität und Toxizität ähnliche Resultate erhoben. In einem randomisierten Vergleich von Interleukin-2 plus Interferon mit Interferon-Monotherapie wurden Ansprechraten und Überleben nicht verbessert [7]. Ebenso haben sich Kombinationen von Interleukin-2 mit Lymphokin-aktivierten Killer-(LAK-)Zellen oder Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TIL) im klinischen Alltag nicht bewährt.

Experimentelle Therapien

Angiogenesehemmer

Obschon bei Nierenkarzinom-PatientInnen die Spiegel von «Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF) oft erhöht und die Nierenzellkarzinome stark vaskularisiert sind, wurden erst wenige Studien publiziert. Unter Neovastat wurde bei 144 PatientInnen dosisabhängig ein längeres Überleben gefunden. Thalidomid hat in einigen der Studien Partialremissionen erreicht und soll in Phase-III-Studien mit Interferon und Interleukin-2 getestet werden. Die Zugabe von Thalidomid zum Fluorouracil-Gemcitabine-Schema hat die Remissionsrate nicht erhöht, aber zu prohibitiv vermehrten thromboembolischen Komplikationen geführt. Weitere Angiogenesehemmer werden evaluiert.

Zellzyklusinhibitoren

Flavopiridol als Inhibitor von mehreren Zyklin-abhängigen Kinasen hat ein objektives Ansprechen von 6% ergeben, eine Rate, die als Spontanregression im Kontrollarm einer Interferonstudie auch schon beobachtet wurde und eine Entwicklung angesichts der Nebenwirkungen nicht rechtfertigte.

Tumorvakzinationen

Viele nicht-randomisierte Studien haben ein sporadisches Ansprechen im metastasierten Stadium ergeben. Zuverlässige Daten randomisierter Studien stehen noch nicht zur Verfügung. Modernere, hoffentlich effizientere Vakzinierungsmethoden sind in Evaluation.

Allogene Transplantation

Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantationen mit einem Geschwister als Spender wurden versucht und sollen ein hohes Ansprechen ermöglichen. Die Therapie ist aber aufwändig und wegen möglicher Graft-versus-Host-Erkrankung potentiell toxisch. Sie behält experimentellen Charakter und muss in Studien durchgeführt werden.

Palliative Massnahmen

Trotz unzähliger Studien mit Chemo- und Immuntherapien bleibt oft nur eine symptom-

Quintessenz

- Das Nierenzellkarzinom ist ein seltener, vor allem in höherem Alter auftretender Tumor mit vielfältiger, allerdings häufig erst in fortgeschrittenem Stadium manifester Symptomatik.
- Nikotinabusus und Adipositas gelten als mässig starke Risikofaktoren für das in über 90% sporadische Auftreten, während Keimbahndefekte wie z.B. das von-Hippel-Lindau-Syndrom für die restlichen, häufig bei Jüngeren auftretenden Fällen verantwortlich sind.
- Die radikale Resektion meist mittels Tumornephrektomie bietet die beste kurative Chance, kann aber das Beschwerdebild und das Überleben auch bei Metastasen signifikant verbessern.
- Eine Interferon-Therapie führt in knapp 15% metastasierter Nierenzellkarzinome zu einem objektiven Ansprechen und zu einer im Mittel einige Monate dauernden Lebensverlängerung, allerdings zum Preis oft nicht unerheblicher Nebenwirkungen.
- Komplexere Immuntherapien mit Interleukin-2 führen sporadisch zu langjährigen kompletten Remissionen, haben sich wegen ihrer Toxizität und nicht gesichertem Überlebensvorteil aber nicht breit durchgesetzt.
- Chemotherapien sind wenig wirksam, modernere Formen der Tumorvakzinierung im adjuvanten oder palliativen Setting noch in Erprobung und Hormontherapien mit Tamoxifen oder Progesteronacetat leider nur selten erfolgreich.

orientierte Palliation ohne Tumor-spezifische Therapie. Dazu gehören eine Bestrahlung von schmerzhaften Knochenmetastasen und bei drohender Instabilität eventuell eine orthopädische Sanierung. Auch eine Bestrahlung von ZNS-Metastasen soll erwogen werden, obschon die Radiosensitivität der Nierenzellkarzinome als eher gering gilt. Bei Knochenmetastasen ist der Einsatz von Bisphosphonaten zu erwägen, obschon ihre Wirksamkeit für diesen Tumortyp nicht in randomisierten Studien bestätigt wurde und ihr Einsatz ausser bei Auftreten einer Hyperkalzämie in der Schweiz

bislang auch nicht kassenpflichtig ist. Zur Schmerztherapie bei Knochenmetastasen sollen bei erhaltener Nierenfunktion nicht-steroidale Antirheumatika, evtl. in Form selektiver COX-2-Inhibitoren, mit Opiaten kombiniert werden.

Dank

Die makro- und mikroskopischen Abbildungen verdanke ich Herrn PD Dr. S. Hailemariam vom Kantonalen Institut für Pathologie, Rheinstrasse 37, CH-4410 Liestal.

Literatur

- 1 Finney R. The value of radiotherapy in the treatment of hypernephroma: a clinical trial. *Br J Urol* 1973;45:258-69.
- 2 Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alpha-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:966-70.
- 3 Rini BI, Vogelzang NJ, Dumas MC, Wade JL, Taber DA, Stadler WM. Phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2419-26.
- 4 Henriksson R, Nilsson S, Colleen S, Wersall P, Helsing M, et al. Survival in renal cell carcinoma – a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin 2, alpha-interferon (leucocyte) and tamoxifen. *Br J Cancer* 1998;77:1311-7.
- 5 Gershanovich MM, Moiseyenko VM, Vorobjev AV, Kapyla H, Ellmen J, et al. High-dose toremifene in advanced renal-cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;39:547-51.
- 6 [No authors listed] Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomized controlled trial. *Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet* 1999;353:14-7.
- 7 Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alpha-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med* 1998;338:1272-8.
- 8 Skinner DG, Calvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971;28:1165-77.
- 9 DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins;2001.