

Boletín del
Colegio Mexicano de Urología

Volumen
Volume **17**

Número
Number **4**

Octubre-Diciembre
October-December **2002**

Artículo:

Sobrevida de los pacientes en quienes se utilizó interferón alfa 2 como único tratamiento para el carcinoma renal metastásico o recurrente

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Colegio Mexicano de Urología, A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com



Sobrevida de los pacientes en quienes se utilizó interferón alfa 2 como único tratamiento para el carcinoma renal metastásico o recurrente

Luis Carlos Sánchez Martínez,* Néstor Efraín Ceballos Ceballos,** Erick Mendoza Carrillo**

* Urólogo adscrito al Hospital de Especialidades "La Raza". México DF.

** Residente de 5to año de Urología del Hospital de Especialidades "La Raza". México D.F.

Dirección para correspondencia:
Dr. Néstor Efraín Ceballos Ceballos
Esperanza 773-303
Col. Narvarte. CP 03020
México, D.F.
Tel: 0445531075463
E-mail: necla93@aol.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar la sobrevida de los pacientes con carcinoma renal metastásico. **Material y métodos:** Diseño: retrospectivo, transversal, observacional abierto y descriptivo de marzo de 1997 a julio del 2002. Se estudiaron las variables universales y se calculó la sobrevida actuarial. **Resultados:** Se analizaron 25 expedientes de pacientes con diagnóstico de carcinoma renal metastásico con tratamiento de base con interferón alfa 2. Por lo que se refiere al sexo, 14 fueron hombres (56%) y 11 mujeres, (44%) con promedio de edad de 65 años, (rango de 45 a 79 años). El tratamiento con el inmunoterápico se inició en menos de un año en el 90% de los casos y el restante 10% sobrepasó este período de tiempo sin requerir medicamentos. Se observó respuesta completa en 3 pacientes (12%) y parcial en 7 (28%), la respuesta objetiva se pudo observar a los 4 meses de iniciado el tratamiento siendo la mediana de respuesta en tiempo calculada de 19.3 meses, tres pacientes sobreviven más de 6 años a pesar de la recurrencia aún con manejo con interferón, la sobrevida fue del 54%, 30%, 19%, 15%, 12% a 1, 2, 3, 4 y 5 años respectivamente, en la mayoría de los pacientes se presentaron como efectos secundarios del medicamento: mialgias, malestar general y fiebre lo que no ocasionó que abandonaran la terapia. **Conclusiones:** No se encontró respuesta significativa. El tumor permanece con alta resistencia a los diferentes esquemas médicos de tratamiento, solamente se encuentra con una buena calidad de vida 3 (12%) pacientes, el resto falleció por recurrencia local (10%) y por actividad metastásica tumoral a distancia (90%).

Palabras clave: Carcinoma renal, metástasis, interferón.

ABSTRACT

Objective: To know the survival in patients with renal cell carcinoma. **Material and methods:** Transversal, retrospective, observational, descriptive and open study of the 25 patients with renal cell carcinoma between March 1997 to July 2002. We study the universal variables and we calculate the survival. **Results:** There were analyzed 25 files of patients with renal cell carcinoma which treatment was only interferon alpha 2. Patients 14 men (54%) and 11 women (44%) with 65 years average. Treatment with interferon was started the next year of diagnostic in 90% of the cases, the other 10% exceeded this time out any treatment. Response was complete in 3 patients (12%) and partial in 7 cases (28%); objective response was observed the four month of

*started the treatment, three patients survived more than 5 years despite of recurrence with interferon. Survival rate was 54%, 30%, 19%, 15%, 12% to 1, 2, 3, 4, 5 years respectively. Most of patients presented: muscle ache, fever which did not lead to abandon therapy. **Conclusions:** We do not find significative response. Tumor have high resistance to many forms of treatment, only three patients have a good quality of life (12%) the other patients died for local recurrence (10%) and tumoral activity to distance (90%).*

Key words: Renal cell carcinoma, metastatic, interferon.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El cáncer renal representa entre el 2 y 3% de todas las neoplasias en humanos. El estudio moderno lo realiza König cuando hace una descripción macroscópica de estos tumores.¹ Estudios publicados posteriormente por Robin y Waldeyer² culminan al descubrir que este tipo de tumores se origina de una proliferación anormal del epitelio tubular con invasión a través de la lámina propia. A finales del siglo XIX Doederlein y Birch-Hirschfeld³ introdujeron el término tumor hipernefroide que al final se transforma a hipernefroma mismo que es sinónimo de este cáncer hasta el momento.

El carcinoma de células renales ocurre en el 90% de todos los tumores renales, su incidencia en los EU sobrepasa los 28,000 nuevos casos por año⁴ y su mortalidad se calcula en 11,700 casos en el mismo lapso de tiempo; es el tercer tumor más frecuente del sistema genitourinario, aunque puede ocurrir en cualquier edad, su pico se presenta entre la quinta y séptima décadas de la vida. Su incidencia en hombres es dos veces superior que en las mujeres. Una alta incidencia de este tumor ha sido reportada en aquéllos con predilección familiar conocida (carcinoma papilar, Von Hippel Lindau y riñones poliquísticos adquiridos). Los cánceres hereditarios no demuestran una preponderancia masculina y generalmente se presentan dos décadas debajo de las ya descritas para el carcinoma de aparición súbita. Hay descripciones en la literatura de que la diálisis eleva en una proporción importante la aparición de carcinoma de células renales con una incidencia de aproximadamente cuatro veces superior a la población normal.⁵

La causa del carcinoma de células renales es desconocida sin embargo, puede ser multifactorial desde factores hereditarios, inmunológicos y hasta virales.⁶ Hay fuerte evidencia epidemiológica que involucra el fumar como un importante factor de riesgo.

Avances en citogenética, biología molecular e inmunología en las pasadas décadas han involucrado un sinnúmero de posibles mecanismos de oncogénesis en el desarrollo del carcinoma renal y también juegan un papel preponderante en el manejo y pronóstico de aquellos pacientes con enfermedad avanzada. Deleciones y translocaciones cromosomales han sido localizadas en el brazo corto del cromosoma 3 (3p).

Enfermedades como la esclerosis tuberosa se asocian con manifestaciones renales, aunque su relación con la esclerosis tuberosa es bien reconocida, no se ha podido comprobar relación con el carcinoma, sin embargo existen reportes donde se informa que las dos entidades pueden coexistir en un paciente.⁷

La incidencia de enfermedad metastásica ha permanecido casi inalterada a pesar de los avances en los estudios diagnósticos; ésta ha permanecido según la literatura entre el 50 y 60%.⁸ Sitios de metástasis comunes del carcinoma renal son: glándula adrenal, (ipsilateral y contralateral), pulmón, hígado, hueso, tejido subcutáneo y el cerebro. En general los tumores en estadio avanzado tienen una muy pobre sobrevida, en una reciente revisión de 2,473 casos de carcinoma renal, Guinan y cols. encontraron una correlación directa entre el tamaño tumoral sólido y el potencial metastásico.⁹

Una apropiada historia clínica y un adecuado examen físico pueden ser suficientes para demostrarnos una enfermedad sistémica, dolor, fiebre, sudoración nocturna y alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático, tienen un 92% de sensibilidad en demostrar o distinguir metástasis o recurrencia abdominal para carcinoma renal. Es poco común que un paciente con metástasis esquelética no sufra dolor o elevación de la fosfatasa alcalina. Una historia de tos, diseño dolor pleurítico y hemoptisis tiene un 74% de eficacia para detectar metástasis pulmonares el cual se mejora hasta el 100% con la obtención de una placa de tórax.

Para el carcinoma renal se han propuesto diversos tratamientos principalmente quirúrgicos dentro de los cuales se encuentran la cirugía conservadora de nefronas,¹⁰ y la nefrectomía radical frecuentemente usada para tumores renales con fines curativos reportándose tasas de sobrevida libre de enfermedad hasta en el 88% de los pacientes a cinco años. La embolización ha sido descrita y su uso se encuentra vigente de acuerdo a criterio del cirujano tratante. Radioterapia, terapia hormonal, quimioterapia, inmunoterapia y terapia génica son otras de las tantas alternativas de tratamiento sobre todo en pacientes con enfermedad metastásica con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente.

Dentro de la inmunoterapia se han desarrollado diferentes citocinas las cuales se han comprobado tienen actividad antitumoral in vivo, la interleukina y los inter-

ferones son las primeras citokinas utilizadas con efectos sobre el ser humano.

La inmunoterapia es la cuarta modalidad de tratamiento para el cáncer, la inmunoterapia del cáncer se basa en la explotación del sistema inmune o de sus partes como terapia para la enfermedad neoplásica. El sistema inmune puede claramente identificar y destruir células que reconoce como extrañas, sin embargo, la pregunta es si el sistema inmune puede reconocer y destruir las células cancerosas mientras respeta las células normales.

El entendimiento de los principios básicos de la inmunoterapia del cáncer nos lleva a entender cómo el sistema inmune reconoce las células y la naturaleza de los antígenos.

La principal teoría que sustenta el uso de la inmunoterapia para el tratamiento del carcinoma renal metastásico es que el sistema inmune juega un papel importante en el control del tumor y estas funciones pueden ser estimuladas en forma externa.

La inmunoterapia puede ser clasificada en activa y pasiva, la inmunoterapia activa se refiere a la inmunización del tumor con materiales que intentan inducir un estado de respuesta inmune al tumor. Inmunoterapia pasiva involucra la transferencia de agentes inmunológicamente activos que pueden mediar directa o indirectamente efectos antitumorales.

El interferón, fue descubierto por Isaac y Lindenmann¹¹ desde aquellos estudios iniciales se han desarrollado técnicas para su el entender de su acción y se sabe ahora que los interferones constituyen una clase compleja de proteínas naturales sintetizadas por células eucarióticas como respuesta a virus, antígenos y mitógenos. Se ha demostrado que estas proteínas poseen unas actividades biológicas pleiotrópicas, entre las que se incluyen un potente efecto antiproliferativo, inmunomodulador, antiviral e inductor de la diferenciación. En la actualidad los interferones se clasifican en función de diferentes propiedades bioquímicas y antigénicas en dos grupos: Tipo I son inducidos por infecciones virales e incluyen el interferón alfa y beta producidos por los leucocitos y los fibroblastos respectivamente. Tipo II: gamma es producido por los linfocitos T. En humanos hay más de 30 subespecies de interferón alfa siendo el más importante de ellos el interferón alfa-2.

En las pasadas décadas el desarrollo de DNA recombinante ha permitido la producción de una variedad muy importante de linfocinas purificadas que son sustancias biológicas involucradas en la regulación del sistema inmune. La primera de estas linfocinas que recibieron uso clínico fueron los interferones.

Los estudios clínicos llevados a cabo indican que el interferón alfa muestra actividad en humanos frente a infecciones víricas y en determinados tipos de cáncer.

Los interferones han demostrado alguna eficacia contra un número importante de tumores malignos humanos.

Función del sistema inmune

El sistema inmune está conformado por una familia de tipos celulares que tienen la característica de reconocer y destruir células extrañas y ha desarrollado unos complejos mecanismos de control y regulación de la respuesta inmune. Este sistema puede ser diferenciado en dos componentes con claras funciones y son la inmunidad mediada por células y la inmunidad humoral, la distinción entre estos dos tipos nos sirve para clasificar la respuesta inmune.

Inmunidad humoral

El principal mediador de la función inmune humoral es el anticuerpo o inmunoglobulinas los cuales son cadenas de glicoproteínas que se encuentran en un marco constante y variable. Los anticuerpos son fabricados por los linfocitos B y cada linfocito B expresa una conformación única de anticuerpos, la diversidad de la estructura del anticuerpo lleva a la recombinación de regiones de los genes de inmunoglobulinas que contienen varias regiones polimórficas que se pueden combinar en diferentes lugares durante la génesis de las células B en la médula ósea. Cuando una célula B encuentra un antígeno que se une al anticuerpo, la célula se activa y sufre una serie de procesos que resulta en la producción de citokinas, regulación de proteínas celulares y proliferación, finalmente excretan una cantidad importante de anticuerpos expresados en su superficie. Las células B no actúan solas para ello necesitan la ayuda de los linfocitos T para madurar y controlar la función de los anticuerpos lo cual ocurre por secreción de citokinas y por reacciones célula-célula en el sitio local de la reacción inmune y en los nódulos linfáticos. Los linfocitos T ayudadores (CD4) parecen ser los directamente responsables de esta función, los anticuerpos son especialmente creados para atacar células extrañas o externas, pero para respetar las células propias lo que se conoce como opsonización.

Inmunidad mediada por células

Algunos patógenos necesariamente no se encuentran dentro de las células pero conviven con ellas, los virus son un claro ejemplo de ello y por lo tanto el sistema inmune genera una respuesta diferente cuando el microorganismo invade el interior de la célula, este tipo de respuesta inmune es la llamada inmunidad celular y es principalmente controlada y mediada por los linfocitos T.

Cáncer y el sistema inmune

El sistema inmune se ha convertido en un instrumento de lucha muy importante contra las lesiones malignas del organismo humano, el hecho de que pueda descubrir células atípicas y esto genere una reacción orgánica importante con el fin de destruir dichas células con escaso o nulo daño a las células sanas lo hacen de por

sí un recurso muy valioso. Es importante que la especificidad y la eficacia no sean confundidas, al elegir un tratamiento para el cáncer la especificidad sin eficacia no puede ser usada. La pregunta de que si los tumores contienen antígenos, pueden ser reconocidos por el sistema inmune tiene una larga historia de debates. Por algunos años, esto fue sustentado por el hecho de que se encontraban anticuerpos que se unían al tumor pero no a las células normales. Desde la parte del sistema inmune los responsables directos para reconocer las células extrañas son la población de linfocitos T, el descubrimiento de la interleukina 2 que fue la primer citokina en estimular el crecimiento *in vitro* de las células T, incrementó el entendimiento de la naturaleza de los antígenos y la clarificación del complejo mayor de histocompatibilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Retrospectivo, observacional, transversal, abierto y descriptivo.

Universo del trabajo

Pacientes del Servicio de Urología del Hospital de Especialidades "La Raza" a quienes se les diagnosticó carcinoma renal metastásico o recurrente y que se trataron con interferón alfa 2, y cuyos expedientes se encontraron en el archivo del hospital.

Del expediente clínico se analizaron los datos de: edad, sexo, fecha de diagnóstico, fecha de inicio de terapia, fecha de último control, fecha de ayudas radio diagnósticas y reportes de los mismos, fecha de exámenes de laboratorio, estadio tumoral al diagnóstico.

El análisis estadístico fue mediante estadística descriptiva.

RESULTADOS

Se realizó una evaluación de 25 expedientes clínicos, correspondientes a 25 pacientes con diagnóstico de carcinoma renal metastásico o recurrente en quienes posterior a este diagnóstico se inició terapia inmunológica a base de interferón alfa 2, aplicados en forma intramuscular en dosis de 20 millones de unidades semanalmente. Se encontraron 14 hombres (56%) y 11 mujeres (44%) con una media de edad de 65 años, (rango 45-79) a todos los pacientes se les realizó nefrectomía radical previamente al inicio de la inmunoterapia, el tratamiento se inició con interferón en un espacio de menos de un año después de la cirugía en el 90% de los pacientes y sólo en 10% este tratamiento se inició después del año de la cirugía, se obtuvo una respuesta completa en 3 (12%) y parcial en 7 (28%) con una respuesta total del 40%. El promedio desde el inicio del tratamiento hasta la evaluación de una respuesta

objetiva fue de 4 meses, la duración de la respuesta sin actividad tumoral evidente raramente excedió los 2 años, siendo la media de 19.3 meses sin embargo, la sobrevida en unos pacientes supera los 6 años a pesar de la recurrencia en quienes se siguió con el tratamiento semanal de interferón. La proporción de pacientes que sobrevivieron al 1°, 2°, 3°, 4°, y 5° años fueron 54%, 30%, 19%, 15% y 12% respectivamente (Figuras 1, 2, 3 y 4). Los efectos secundarios que se observaron fueron: fatiga, malestar general y fiebre, en los análisis clínicos elevación de enzimas hepáticas y se detectaron también arritmias cardíacas. Ninguno de los pacientes abandonó la terapia por complicaciones propias del medicamento, todos siguieron su aplicación hasta su fallecimiento.

DISCUSIÓN

Los interferones son agentes con propiedades antivirales, antiproliferativos e inmunomoduladores¹²⁻¹⁴ y am-

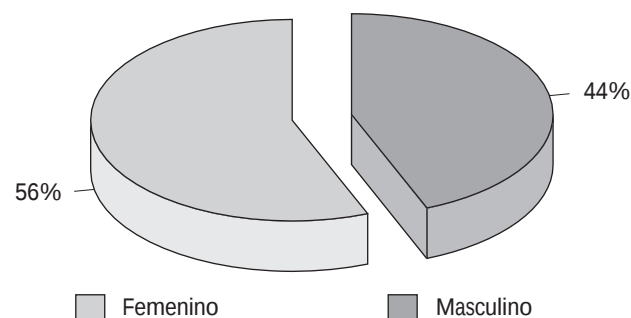


Figura 1. Sexo.

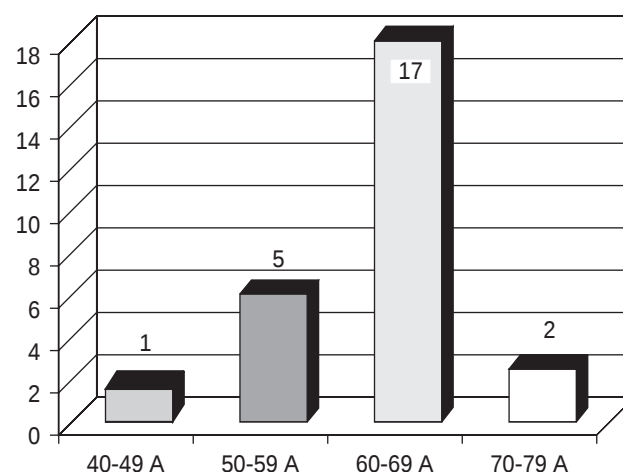


Figura 2. Grupos de edad.

pliamente utilizados en el tratamiento de tumores sólidos¹⁵ por su efecto antiproliferativo directo *in vitro* estimulando las células mononucleares y aumentando la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad, el porcentaje de respuesta completa en un estudio publicado en 1996¹⁶ con 1,042 pacientes siendo ésta una de las mayores series reportadas, fue del 12%, lo que concuerda con el presente trabajo ya que la respuesta completa se presentó en el 12% aunque con un número muy inferior de enfermos, 3 personas con respuesta completa y 7 con respuesta parcial, siendo esto equiparable en términos generales a otros estudios donde la respuesta global se presenta entre el 10 y el 20% de los casos.^{17,18}

Pacientes con nefrectomía previa y metástasis predominantemente localizadas al pulmón tienen más probabilidades de presentar respuesta que los que no tenían la nefrectomía, en el presente estudio todos los pacientes tuvieron nefrectomía previa y es un factor que puede influir en el resultado final.

El carcinoma renal, sigue siendo un grave problema cuyo tratamiento en ciertas etapas, sobre todo en enfermedad avanzada se encuentra aún en discusión, la nefrectomía puede ser justificada en los pacientes con carcinoma metastásico cuando la intención es mejorar la calidad de vida y mejorar los síntomas que el tumor pudiera ocasionar, también la resección quirúrgica se encuentra indicada cuando existen metástasis solitarias, en este caso, la sobrevida suele alcanzar el 30% a los 5 años,¹⁶ en nuestro estudio no se encontraron pa-

cientes que fueran tratados con resección de una lesión tumoral única.

Varios tipos de terapia sistémica han sido estudiados para valorar los efectos contra el carcinoma de células renales. El método clínico de evaluar el efecto antitumoral de los medicamentos involucra el estudio de pacientes en quienes se ha visto respuesta objetiva, definida como la completa desaparición del tumor o disminución del 50% de la carga tumoral del mismo en cuyo caso la respuesta es parcial.¹⁶

El determinante más importante en cuanto a sobrevida es la extensión anatómica del tumor, otros factores incluyen patrones histológicos, grado nuclear y contenido de DNA¹⁶ pacientes con enfermedad órgano confinada que es resecado completamente, generalmente tienen mejores resultados que aquellos que involucran nódulos linfáticos o tienen metástasis a distancia.

En el presente estudio se observa que el 30% de los pacientes con Robson I o II recayeron lo que concuerda con la literatura,¹⁶ de los cuales menos del 5% presentaron recurrencia local y generalmente se presentaron con metástasis a distancia, siendo el órgano mayormente afectado el pulmón en el 70% de los casos, según lo revisado en la literatura este valor también concuerda con la literatura,¹⁶ el tiempo medio de recaída fue a los 17 meses y el 85% de las recaídas ocurrieron en los primeros 15 meses de sobrevida.

El interferón alfa demostró un bajo grado de efecto antitumoral contra el carcinoma de células renales, el papel de la nefrectomía citorreductiva para pacientes con cáncer renal G IV sigue siendo controversial.

En los diferentes artículos publicados con el objetivo de analizar la dosis de interferón alfa, existe también una gran controversia^{19,20} mientras que algunos autores recomiendan iniciar con dosis bajas 3 veces por semana, nosotros utilizamos 20 millones de unidades aplicados semanalmente, no existe un consenso aún sobre la forma de utilización de este medicamento.

Un aspecto fundamental es la sobrevida de los pacientes, existen reportes en la literatura obviamente casi anecdóticos en el que se reporta sobrevida para estadios, 4 inoperables de hasta 8 y 12 años²¹ y sin ninguna forma de tratamiento lo que sugiere algún efecto de regresión tumoral, en nuestro caso tenemos dos pacientes del estudio cuya sobrevida sobrepasa los 6 años después de haber realizado el diagnóstico e iniciado la terapia con interferón en forma semanal continua a pesar de la recurrencia.

CONCLUSIONES

A pesar de la extensa evaluación de varios diferentes tratamientos reportados en la literatura mundial para el carcinoma renal metastásico, éste permanece altamente resistente a la terapia sistémica. Unos pocos pacientes

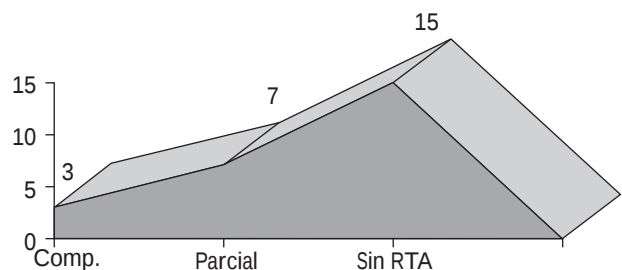


Figura 3. Respuesta a inmunoterapia.

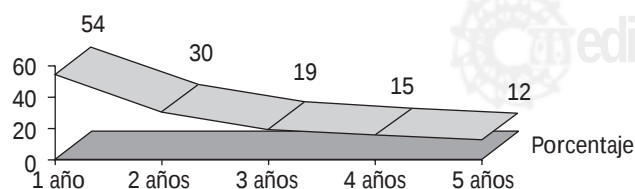


Figura 4. Sobrevida.

presentan respuesta parcial o completa al interferón pero la mayoría no responden y hay pocos pacientes que sobreviven a largo plazo. Se necesita de nuevos estudios de investigación evaluando nuevos agentes que provoquen mejor respuesta antitumoral contra la enfermedad metastásica para este problema refractario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koenig G. Praktische Abhandlungen ueber die Krankheiten der Nier durch Krankheitsfaelle erlaeuter, Leipzig, C Cnobloch, 1826: 307, 21, VII, 8.
2. Waldeyer W. Die entwicklung der carcinome. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1867; 41: 470-523.
3. Doederlein A. Embryonale Druesengeschwulst der Nierengegend im Kindesalter. *Centralbl Krankh Ham Sex Org* 1894; 3,88:1 pl.
4. Wingo PA, Tong T. Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin* 1995; 45(1): 8-30.
5. MacDougall ML, Welling LW. Prediction of carcinoma in acquired cystic disease as a function of kidney weight. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1(5): 828-31.
6. Kamel D, Vahakangas K. Proliferating cell nuclear antigen but not p53 or human papillomavirus DNA correlates with advanced clinical stage in renal cell carcinoma. *Histopathology* 1994; 25(4): 339-47.
7. Knudsen AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68(4): 820-23.
8. Patel NP, Lavengood RW. Renal cell carcinoma: Natural history and results of treatment. *J Urol* 1995; 153(3 pt 2): 901-03.
9. Guinan PD, Vozelgan NJ, Fremgen AM et al. Renal cell carcinoma: tumor size, stage and survival. *J Urol* 1995; 153(3pt2): 901-03.
10. Licht MR, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *J Urol* 1998: 149-1.
11. Isaacs A, Lindemann J. Virus interference. The interferon. *Proc R Soc Lond (Biol)* 1957; 147: 258-267.
12. Brassard DL, Grace MJ, Bordens RW. Interferon alpha as an immunotherapeutic protein. *J Leukoc Biol* 2002; 71(4): 565-81.
13. Williams CD, Linch DC. Interferon alpha-2. *Br J Hosp Med* 1997; 57(9): 436-9.
14. Wadler S. The role of interferons in the treatment of solid tumors. *Cancer* 1992; 70(4 Suppl): 949-58.
15. Kirkwood J. Cancer immunotherapy: the interferon-alpha experience. *Seminal Oncol* 2002; 29(3 Suppl 7): 18-26.
16. Motzer R, Bander N, Nanus D. Medical progress: Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335(12): 865-75.
17. Coppin C, Porzsolt F, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD001425.
18. Tian GG, Dawson NA. New agents for treatment of renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001; 1(4): 546-54.
19. Fossa SD. Interferon in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2000; 27(2): 187-93.
20. Mickisch GH, Garin A, Van Poppel H, De Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon alpha based immunotherapy compared with interferon alpha alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358(9286): 966-70.
21. Turhal N. Two cases of advanced renal cell cancer with prolonged survival of 8 and 12 years. *Lpn J Clin Oncol* 2002; 32(4): 152-3.