

**METASTATİK RENAL HÜCRELİ KANSERDE VİNBİBLASTİN İLE İNTERFERON ALFA VE 5-FLOROURASİL TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI : ÖN RAPOR**  
**Comparison of vinblastine and interferon alpha with 5-flourouracil treatment in metastatic renal cell carcinoma: A preliminary report**

Deniz DEMİRCİ<sup>1</sup>, Atila TATLIŞEN<sup>2</sup>, Oğuz EKMEKÇİOĞLU<sup>1</sup>, Gürkan ÖRSKİRAN<sup>1</sup>, İbrahim GÜLMEZ<sup>2</sup>

**Özet**

**Amaç:** Metastatik renal hücreli kanserli 14 olgu 1991-1997 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji kliniğinde prospektif olarak değerlendirildi.

**Materyal ve metod:** Hastalar randomize edilerek yedi olguya haftada bir vinblastin , yedi olguya da üç ay süreyle kombinasyon (İnterferon alfa 2a ve 5 Florourasil) tedavisi uygulandı.

**Bulgular:** Vinblastin grubundaki olguların tedavi süresi 28(6-36) hafta ve takip süresi ise 28(6-102) hafta idi. Bu grupta altı olgu hastalığın progresyonu sonucu 28(6-31) haftada kaybedilirken, diğer bir olgu iki yıl stabil kaldıktan sonra kaybedildi. Kombinasyon grubunda ise altı olguda hastalık ilerleme gösterdi ve bunlar 23(4-50) haftalık takip süresinde kaybedildiler. Tedavi sonrası üçüncü ayda akciğer metastazı gelişerek ilerleme gösteren diğer bir olgu ise halen hayatta olup takibinin 108. haftasındadır. Her iki grupta da bir yıllık yaşama oranı %14 bulundu ve elde edilen yaşam süreleri arasındaki fark istatistiki olarak önemsiz idi. Vinblastin uygulanan olguların dördünde lökopeni görüldü. Bir olguda tedavisinin 36. haftasında düzelmeyen lökopeni nedeniyle tedaviye son verildi. Kombinasyon grubundaki bir olgumuzda interferon uygulaması sonunda 39C° 'yi aşan ateş görüldü.

**Sonuç:** Bu çalışmamızda olgu sayımızın azlığına rağmen metastatik renal hücreli kanserli iki gruba uyguladığımız sistemik tedavilerin başarısız kaldığı ve etkin bir tedavinin geliştirilmesine ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** İmmunoterapi, İnterferon alfa, Kemoterapi, Renal hücreli kanser

**Abstract**

**Purpose:** Fourteen patients with metastatic renal cell cancer were evaluated prospectively in the Urology Clinic of the Faculty of Medicine at Erciyes University between 1991 and 1997.

**Materials and methods:** The patients were randomized. Vinblastine was given to seven patients and combined therapy (Interferon alpha 2a and 5- flourouracil) was given to the other seven patients.

**Results:** The duration of therapy for the vinblastine group was a median of 28 (min-max; 6-36) weeks and follow-up time was a median of 28 (min-max; 6-102) weeks. Six patients died due to the progression of the disease in a median of 28 (min-max; 6-31) weeks. One other patient in this group died after two years. Six patients in the combined group died because of the progression of the disease in the median of 23 ( min-max; 4-50) weeks. One patient, who showed lung metastases after the treatment, has been followed-up for 108 weeks. The one year survival rate was found to be 14 % in both groups. Leucopenia developed in four patients in the vinblastine group. In one patient, chemotherapy was discontinued in the 36th month of therapy since severe leucopenia developed. In the combination therapy group, one patient exhibited a high fever (39C°) due to interferon therapy.

**Conclusion:** Although the number of patients in this study is not adequate, the current results show that systemic chemotherapy and immunotherapy regimens are not effective for the patients with renal cell carcinoma and more effective agents are needed.

**Key Words:** Chemotherapy, Immunotherapy, Interferon alpha, Renal cell carcinoma

Renal hücreli kanser (RHK) yetişkinlerde saptanan bütün solid tümörlerin %3'ünü oluşturur. Tanı

yöntemlerindeki ilerlemeye rağmen, teşhis edilen olguların 1/3'ünde metastatik hastalık mevcuttur (1). Metastatik renal hücreli kanserli (MRHK) olguların %74'ü ilk bir yıl içerisinde, %96'sı ise ilk üç yıl içerisinde kaybedilmektedir (2).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
 Üroloji. Uzm.Dr.<sup>1</sup>, Prof.Dr.<sup>2</sup>.

Geliş tarihi: 3 Aralık 1997

Radyoterapi ve hormonoterapi MRHK tedavisinde

etkisizdirler (3). Tedavide çok çeşitli kemoterapetik ilaçlar kullanılmış fakat başarılı sonuçlar alınamamıştır (4). Vinblastin klinik etkinliği iyi olduğu öne sürülen kemoterapötik ajanlardan biri olup, tedavi uygulanan hastalarda %4-15 oranında objektif yanıt elde edilmiştir (5,6). İnterferon (İFN) 1980'den itibaren MRHK tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve ortalama %14-25 oranında objektif yanıt elde edilmiştir (7,8).

İnterferon alfa tedavideki etkinliğini artırmak için vinblastin veya RHK üzerine etkisiz olmasına rağmen in vitro sinerjik etki gösteren 5 florourasil (5-Fu) ile kombine edilmiştir (7). Klinik uygulamada vinblastin kombinasyonu ile tedavi sırasında ciddi yan etkilerle karşılaşılrken, 5-Fu ile kombinasyon tedavisinde yan etki az görülmüş ve %35'e varan objektif yanıt elde edilmiştir (7,9).

Çalışmamızda randomize edilen MRHK'lı hastalara vinblastin ya da kombinasyon tedavisi (İFN alfa 2a ve 5-Fu) uygulandı. Elde edilen sonuçlar prospektif olarak değerlendirilerek, her iki yöntemin tedavideki etkinliği ve klinik uygulamadaki yerleri araştırıldı.

## MATERYAL VE METOD

1991-1997 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji kliniğine başvuran performans durumu Karnofsky skalasına göre %80 ve üzerinde olan MRHK'lı 14 olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların yedisine haftada bir intravenöz yolla 0.1 mg/kg vinblastin, yedi olguya da kombinasyon tedavisi uygulandı. İFN alfa 2a 9x106 ünite gün olarak haftada üç gün intramuskuler yoldan verildi. 5-Fu ise 750 mg/m<sup>2</sup> olarak kemoterapinin başlangıcında ilk beş gün ve 12. günden itibaren haftada bir gün, intravenöz yoldan 500 ml %5 dekstroz solusyonu içerisinde dört saatte verildi. Kombine tedavi protokolü üç ay sürdürüldü. Tedavi öncesi hastaların tamamında anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı, sedimentasyon, tam idrar tahlili, karaciğer fonksiyon testleri, akciğer grafisi, intravenöz pyelografi, ultrasonografi, toraks ve batin bilgisayarlı tomografisi (BT) yapıldı. Tümör evrelendirmesinde Robson sistemi kullanıldı.

Lökopeni tespit edilen olgularda (4000 /ml altı) tedavi bir hafta sonraya ertelendi. Kombinasyon tedavisi uygulanan olgularda İFN'a bağlı ateş yükselmesi takip edilip, gerekli olgulara parasetamol verildi. Vinblastin tedavisi sırasında ve kombinasyon tedavisinden sonra hastaların birinci yıl üç ayda bir, daha sonraki yıllarda altı ayda bir kontrollere çağırılması amaçlandı. Kontrollerde anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi, tam kan sayımı, özellikle karaciğer fonksiyon testleri başta olmak üzere serum biyokimyası, batin ultrasonografisi, toraks ve batin BT'sinden yararlanıldı. Çalışmada elde edilen rakamsal veriler ortanca (min -max) olarak gösterildi. Yaşam sürelerinin belirlenmesinde Kaplan-Mayer ve gruplardaki yaşam sürelerinin karşılaştırılmasında log-rank testi kullanıldı.

## BULGULAR

Vinblastin uygulanan olguların tümü ve kombinasyon tedavisi uygulanan Evre IIIC olan birisi dışında tamamı Evre IVB idi. Vinblastin grubundaki olguların yaşı 56(43-82), kombinasyon grubundaki olguların yaşı ise 61(47-69) idi. Her iki gruptaki olguların verileri ve saptanan uzak metastazların dağılımı Tablo I' de gösterilmiştir. Buna göre vinblastin grubundaki bir olguda hem akciğer hem de beyin metastazı mevcuttu.

Vinblastin uygulanan olgularda tedavi süresi 28(6-36) hafta olup, takip süresi 28(6-102) hafta idi. Diğer grupta ise takip süresi 24(4-108) hafta idi. Olguların tedaviye verdikleri yanıt ve sağ kalım süreleri Tablo II' de karşılaştırıldı. Buna göre vinblastin uygulanan olguların altısı (% 85.7) hastalığın progresyonu sonrası 6,18, 24, 28, 29 ve 31. haftalarında kaybedildi. Bu grupta önceden nefrektomi yapılan diğer bir olguda (%14.3) (takibinin 41. ayında lokal rekürrens ve akciğer metastazıyla progresyon olduktan sonra vinblastin tedavisi ile stabil hastalık sağlandı) uygulamaya 36 hafta süre ile devam edildi. Daha sonra hasta uyumsuzluğu ve hematolojik komplikasyonlardan dolayı tedaviye son verildi, takibinin 102. haftasında kaybedildi. Kombinasyon grubunda altı olgu

(%85.7) progresif seyredip 4,18,22,24,32 ve 50. haftalarda hastalığın progresyonu sonucu kaybedildi. Bu gruptaki Evre IIIC olan diğer bir olguya (%14.3) radikal nefrektomi sonrası kombinasyon tedavisi verildi. Bu olgu tedavinin bitiminden üç ay sonra akciğer metastazıyla progresyon gösterdi. Bu haliyle takibe alınan olgu halen hayatta olup takibinin 108. haftasındadır. Bir yıllık yaşama olasılığı her iki grupta da %14 bulunurken, elde edilen yaşam süreleri arasındaki fark istatistiki olarak önemsiz idi ( $p>0.005$ ).

Vinbastin uygulanan olguların dördünde zaman zaman lökopeni ile seyreden hematolojik komplikasyonlar görüldü. Bir olguda tedavinin 36. haftasından itibaren düzelmeyen lökopeni nedeniyle tedaviye son verildi. Kombinasyon tedavisi sırasında hastalarda ciddi bir yan etki ile karşılaşılmadı. En çok karşılaşılan yan etki grip benzeri tablo olup, olguların birinde IFN uygulaması sonrası  $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'yi aşan titremeye beraber ateş nöbetleri nedeniyle parasetamol tedavisi uygulandı.

**Tablo I.** Hastalardaki veriler ve metastazların dağılımı

	V(Sayı, %)	IFN+5-Fu(Sayı,%)
Erkek	5 (71.4)	6(85.7)
Kadın	2 (28.6)	1(14.3)
Önceki tedavi		
R. Nefrektomi	1(14.3)	5(71.4)
Metastazlar		
Akciğer	4(57.1)	3(42.8)
Kemik	1(14.3)	3(42.8)
Beyin	2(28.6)	1(14.3)
Karaciğer	1(14.3)	0(0.0)

V: Vinblastin

IFN+5-Fu: İnterferon alfa 2a+ 5-Florourasil

**Tablo II.** Tedavi sonrası her iki gruptaki hastalarda elde edilen veriler

Sayı	SH/PH*	Ölen Hasta (Sayı)	Bir yıllık yaşam Sayı	%
IFN +5-Fu	7	1/6 0/6	1	14
Vinblastin	7	1/6 1/6	1	14

SH/PH\* : Stabil hastalık /progressif hastalık

## TARTIŞMA

Renal hücreli kanserde tümör hücresinde bir çok laca karşı direnç geliştiren gen (MDR1) mevcuttur (4). P glikoprotein 170 bu gen tarafından üretilen bir proteindir ve tümör hücre membranına yerleşerek hücre içerisine giren kemoterapötik maddeyi dışarı taşır (10). Ayrıca tümör hücresi içerisindeki yüksek miktardaki glutatyonun hücre içerisine giren kemoterapötik maddeye bağlanarak, redoks siklusu etkisiyle ajanı parçaladığı saptanmıştır (11). Bu nedenlerden dolayı RHK sitotoksik kemoterapiye dirençli bir tümördür.

Halen en etkili olduğu öne sürülen ajanlardan birisi olan vinblastinin, haftada bir intravenöz infüzyon şeklinde uygulanması ile %7-15 oranında objektif yanıt sağlanmıştır (5,6). Haftalık devamlı infüzyon şeklinde vinblastin tedavisi ile %0-9 oranında objektif yanıt sağlanmış, fakat tedavi sırasında %35 oranında ilaca bağlı myelosupresyon ile karşılaşılmıştır (4). De Kernion ve ark. (3) vinblastin tedavisi uyguladıkları 16 olgudan sadece birinde parsiyel yanıt elde etmişlerdir. Literatürde de (4) belirtildiği gibi, vinblastin tedavisi sonrası çalışmamızda elde edilen bulgularda, sitotoksik kemoterapinin tek başına MRHK tedavisinde yetersiz kaldığı görüşünü desteklemektedir.

MRHK'da nefrektomi sonrası %1 oranında metastazlarda gerileme olabilir ve bu gerileme immunolojik mekanizmalara bağlıdır (12,13). Bu nedenle MRHK tedavisinde immunoterapi alternatif bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelmiştir. İnterferon'un antiviral, immunomodülatör, antiproliferatif ve hücre yüzeyini değiştirici etkisi vardır ve bu nedenlerle MRHK tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İnterferon alfanın tek başına kullanılmasıyla %10-26 oranında objektif yanıt elde edilmiştir (14,8). Tedavi başlangıcında performans durumunun iyiliği, kilo kaybının olmaması, metastazların akciğerde ve az sayıda olması, önceden nefrektomi dışında başka tedavilerin yapılmaması gibi faktörler hem tedaviye cevabı, hem de yaşam süresini olumlu yönde etkilemektedirler (8).

MRHK'nin interferonla tedavisinin hangi dozda ve ne kadar süreyle uygulanacağı kesinlik kazanmamıştır. Randomize çalışmalarda uygulanan doz ile yanıt arasındaki korelasyon araştırılmış ve dozun artırılmasının tedaviye cevabı da arttırdığı belirtilmiştir. Ancak günde  $20 \times 10^6$  IU ve üzerinde yapılan uygulamalarda, hastaların %50'sinde belirgin yan etkiler gözlemlenmiş ve tedaviye en iyi cevabın  $10-20 \times 10^6$  IU/gün dozundaki uygulamalarda ortaya çıktığı saptanmıştır (15).

İnterferon alfanın çeşitli sitotoksik ilaçlarla kombinasyonları denenerak, tedavideki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla yapılan vinblastin ile kombinasyonlarda %16-27 oranında objektif yanıt elde edilmiş ancak tedavi sırasında belirgin yan etkilerle karşılaşmıştır (16,17). Kırkalı ve ark. (18) İFN alfa, vinblastin ve epurubisin kombinasyonu ile %5.2 oranında tam yanıt elde etmişlerdir. Sella ve ark. (9) 25 olgunun İFN alfa ve 5-Fu kombinasyonu ile tedavi sonrası %35 oranında objektif yanıt sağlamışlardır. Elias ve ark. (19) ise bu kombinasyonla tedavi uyguladıkları 40 olguda %13 oranında parsiyel yanıt elde etmişlerdir. Murpy ve ark. (20) 14 olgukul deneyimlerinde objektif yanıtta rastlamamışlardır. Bizim kombinasyon tedavisi sonuçlarımız literatürle uyumlu olup, İFN alfa ve 5-Fu kombinasyonunun da MRHK

tedavisinde beklenen etkiyi oluşturmadığını düşündürmektedir.

Alternatif tedavi seçeneği olarak kullanıma giren interlökin-2 (IL-2)'nin tek başına yüksek dozda bolus şeklinde uygulanması ile %20 oranında objektif yanıt sağlanmıştır (21). Ancak bu uygulama sırasında hastaların çoğu ağır toksisite yaşamışlardır. Bu nedenle son zamanlarda düşük doz IL-2, 5-Fu ve İFN alfa kombinasyonu kullanılmaya başlanmış ve %24-38 oranında objektif yanıt elde edilmiştir (22,23). Üçlü ilaç kombinasyonu ile yapılan immunokemoterapi tedavisi sırasında ciddi yan etkilerle karşılaşılması ve anlamlı klinik etkinlik sağlanması cesaret verici gibi gözükmektedir.

Vinblastin tedavisi sırasında kemik iliği baskılanması, hepatotoksisite, bulantı, kusma, nöropati gibi yan etkilerle karşılaşılabilir (5,2). Tedavide en sık kemik iliği inhibisyonu olmakta ve tedavi ertelenmesini gerektirebilmektedir. Olgularımızdaysa lökopeni dışında bir komplikasyonla karşılaşılmayıp, bir olguda ciddi lökopeniden dolayı tedavi bırakılmak zorunda kalındı. İnterferon alfa ve 5-Fu'nun kombinasyon tedavisinde sıklıkla grip benzeri tablo, mukozit ve kemik iliği baskılanması gibi yan etkiler oluşabilmektedir (9,20). Bir olguda karşılaştığımız yüksek ateş nedeniyle tedavi uygulanmasına rağmen, olgularımız tedaviyi iyi tolere ettiler. Bu bulgularımızın vinblastin grubunda haftalık doz uygulamasına, kombinasyon grubunda ise İFN ve 5-Fu'nun optimal dozda uygulanmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

MRHK'li olgularda nefrektominin yeri tartışmalıdır. İmmunoterapi öncesi nefrektominin tedavi cevabına olan katkısı tam olarak ispatlanmamıştır. Fossa ve ark.(24) immunoterapi öncesi nefrektomi uyguladıkları 17 hastada %29.4 oranında objektif yanıt elde etmişlerdir. Rocley ve ark. (25) 25 olguya başlangıç immunoterapi sonrası nefrektomi uygulamışlar ve üç olguda tedaviye yanıt elde etmişlerdir. Yine aynı çalışmalarında 37 olguya da nefrektomi sonrası immunoterapi tedavisi vererek dört olguda stabil hastalık elde etmişler ve her iki

yöntem arasında tedaviye yanıt açısından fark bulamamışlardır. Belledegrun ve ark. (26) nefrektomi sonrası immunoterapi uyguladıkları hastalarda elde ettikleri objektif cevabı (%29.4), yalnızca immunoterapi ile elde edilen cevaba göre (%8.3) yüksek bulmuşlar ve nefrektominin seçilmiş vakalarda tümör volümünü azaltmasının yanında, immunoterapiye olan cevabı da arttıracığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda vinblastin grubunda bir olguya kombine grupta ise beş olguya tedavi öncesi nefrektomi uygulandı. Her ne kadar olgulardaki sonuçlarımız yüz güldürücü olmasa da, belirtilen etkilerinden dolayı seçilmiş olgularda nefrektominin faydalı olabileceği inancındayız.

Sonuç olarak, çalışmamızda olgu sayımızın azlığına rağmen MRHK' li iki gruba uyguladığımız sistemik tedavilerin başarısız kaldığı ve etkin bir tedavinin geliştirilmesine ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Flanigan RC. *The failure of infarction and/or nephrectomy in stage IV renal cell cancer to influence survival or metastatic regression.* *Urol Clin North Am* 1987; 14: 757-762.
2. Kuebler JP, Whitehead RP, Word DL, Hemsreer GP, Bradley EC. *Treatment of metastatic renal cell carcinoma with recombinant interleukin-2 in combination with vinblastine or lymphokine-activated killer cells.* *J Urol* 1993; 150: 814-820.
3. De Kernion JB, Belledegrun A. *Renal Tumors . In: Walsh PC, Stamey TA, Vaughan ED (eds), Campbell's Urology. WB Saunders, Philadelphia 1992, pp 1053-1093.*
4. Yogoda A, Petrylak D, Thompson S. *Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma.* *Urol Clin North Am* 1993; 20:303-321.
5. Fossa SD, Droz JP, Pavone-Macaluso MM, Debruyne FJ, Vermeylen K, Sylvester R. *Vinblastine in metastatic renal cell carcinoma; EORTC phase II trial 31882. The EORTC genitourinary group.* *Eur J Cancer* 1992; 28: 878-880.
6. Ramsay J. *Immunotherapy and chemotherapy for carcinoma of the kidney.* *Br J Urol* 1992;70:465-468.
7. Wirth MP. *Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma.* *Urol Clin North Am* 1993;20:283-295.
8. Quesada JR. *Role of interferons in the therapy of metastatic renal cell carcinoma.* *Suppl Urol* 1989; 34:80-83.
9. Sella A, Logothetis CJ, Fitz K, et al. *Phase II study of interferon alpha and chemotherapy (5-Flourouracil and mitomisin C) in metastatic renal cell carcinoma.* *J Urol* 1992; 147: 573-577.
10. Mickisch GH, Roehrich K, Koessig J et al. *Mechanisms and modulation of multidrug resistance in human renal cell carcinoma.* *J Urol* 1990;144: 755-759.
11. Mickisch GH, Merlino GI, Alken PM, Gottesman MM, Pastan I. *Newpotent verapamil derivatives that reverse multidrug resistance in human renal cell carcinoma cells and transgenic mice expressing the human MDR1 gene.* *J Urol* 1993; 146: 447-453.
12. Katz SE, Schapira HE. *Spontaneous regression of genitourinary cancer un-update.* *J Urol* 1982; 128:1-3.
13. Marcus SG, Chayke PL, Reiter R et al. *Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy.* *J Urol* 1993; 150: 463-466.
14. Minasian LM, Matzer RJ, Gluck L, Mazumdar M, Vlavis V, Krown SE. *Interferon alpha-2a in advanced renal cell carcinoma ; treatment results on survival in 159 patients with long term follow-up.* *J Clin Onc* 1993; 11: 1368-1375.
15. Krown SE. *Interferon treatment of renal cell carcinoma ; current status and future prospects.* *Cancer* 1987; 59: 647-651.
16. Fossa SD, Raabe N, Moe B. *Recombinant interferon alpha with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma.* *Br J Urol* 1989; 64: 468-471.
17. Rizzo M, Bartoletti R, Selli C, Scignano A,

- Crisculo D. Interferon alpha 2a and vinblastine in the treatment of metastatic renal carcinoma. *Eur Urol* 1989; 16:271-277.
18. Kırkalı Z, Mungan MU. Metastatic renal hücreli karsinomda immunokemoterapi. *Türk Üroloji Dergisi* 1996; 22: 207-211.
19. Elias L, Blumstein BA, Kish J et al. A phase II trial of interferon alpha and 5- Fluorouracil in patients with advanced renal cell carcinoma. A southwest oncology group study. *Cancer* 1996; 75: 1085-1088.
20. Murhpy BR, Rynard SM, Einhorn LH, Loehrer PJ. A phase II trial of interferon alpha plus fluorouracil in advanced renal cell carcinoma. A Hoosier oncology group study. *Invest New Drugs* 1992; 10: 225-230.
21. Rosenberg SA, Young RC, Topolian SL et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high dose bolus interleukin -2. *Jama* 1994; 271:907-913.
22. Joffe JK, Banks RE, Forbes MA et al. A phase II study of interferon alpha , interleukin 2 and 5 fluorouracil in advanced renal cell carcinoma; clinical data and laboratory evidence of protease activation. *Br J Urol* 1996; 77: 638-649.
23. Hofmockel G, Langer W, Theiss M, Gruss A, Frohmüller HGW. Immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma using a regimen of interleukin -2, interferon -alpha and 5 -flourouracil. *J Urol* 1996,; 156: 18-21.
24. Fossa SD, De Garis ST, Hier MS et al. Recombinant interferon alpha 2a with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 1986; 575: 1700-1704.
25. Rockley R, Novick A , Klein E, Bukowski R, Lain D, Goldfarb D. The impact of adjuvant nephrectomy on multimodality treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1994; 152: 1399-1403.
26. Belledegrün A, Koo AS, Bocher B, Figlin R, De Kernion JB. Immunotherapy for advanced renal cell carcinoma : The role of radical nephrectomy. *Eur Urol* 1990; 18(suppl 2): 42-45.