

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO

A LA GLÁNDULA TIROIDES

JUAN FRANCISCO LIUZZI, ALIRIO MIJARES, ESTEBAN GARRIGA, EDGAR BRITO, ESTEBAN AGUDO, CARMEN MARÍA SUÁREZ.

SERVICIO DE CABEZA Y CUELLO DEL HOSPITAL ONCOLÓGICO "PADRE MACHADO", CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN: Los tumores metastásicos localizados en la glándula tiroides son muy infrecuentes. El carcinoma de células renales es el responsable de muchas de las metástasis a la glándula tiroides y, comúnmente ocurre muchos años después de haberse removido la lesión primaria. El primer caso fue descrito por Elliot y Frantz en 1960. Reportamos el caso de una paciente femenina de 66 años con un carcinoma de células renales metastásico a la glándula tiroides que apareció catorce años después de una nefrectomía radical.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, riñón, carcinoma de células renales, metástasis, tiroides, tratamiento, cirugía.

SUMMARY: Tumour metastases localized in the thyroid gland are very uncommon. The renal cell carcinoma is responsible for many of metastases to the thyroid gland and occurred most commonly many years after the removal of the primary lesion. The first case was described by Elliot and Frantz in 1960. We report a 66 year-old woman with a metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland that appears fourteen years after a radical nephrectomy.

KEY WORDS: Cancer, kidney, renal cell carcinoma, metastases, thyroid, metastases, treatment, surgery.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales representa el 3 % de todos los tumores malignos del adulto y posee un comportamiento impredecible en cuanto al tiempo de aparición de sus metástasis y la variabilidad de los patrones de diseminación metastásica ⁽¹⁾. Las

metástasis de este tumor pueden aparecer rara vez en el área de cabeza y cuello, en sitios poco frecuentes como tiroides, cavidad nasal, senos paranasales, laringe, ganglios cervicales, piel de cara y cráneo y cavidad oral ⁽¹⁻³⁾.

Los tumores metastásicos a la glándula tiroides son muy infrecuentes, conformando menos del 1 % de todos los tumores de tiroides diagnosticados tanto por citología como por histología. En pacientes vivos, uno de los tumores que con más frecuencia produce metástasis a la tiroides es el cáncer de células renales, seguido por el cáncer de mama, pulmón y melanoma, entre otros ⁽⁴⁻⁶⁾.

Recibido: Revisado:

Aprobado para su Publicación:

Correspondencia: Dr. Juan Francisco Liuzzi
Servicio de Cabeza y Cuello, Hospital Oncológico
Padre Machado, calle Calvo Laird,
El Cementerio, Caracas, Venezuela
E-mail: jfliuzzi@hotmail.com

Se presenta a continuación el caso de una paciente de 66 años quien presentó, catorce años después de una nefrectomía radical izquierda por un carcinoma de células renales, una metástasis localizada en el lóbulo derecho de la glándula tiroides.

Caso clínico

Se trata de una paciente femenina de 66 años, quien consultó por presentar aumento de volumen de la región anterior del cuello en forma acentuada y rápida, asociado a disnea leve y disfagia a sólidos.

Presentaba entre sus antecedentes personales una lobectomía tiroidea izquierda por bocio multinodular eutiroideo a los 42 años y una nefrectomía radical izquierda a los 52 años por un carcinoma de células claras de riñón (este tumor medía 9 cm x 6 cm y, ocupaba gran parte del polo inferior del riñón izquierdo sin presentar infiltración tumoral de la cápsula, de elementos hiliares o de la grasa perirrenal), la paciente no recibió tratamiento adyuvante.

Refería, igualmente, haber permanecido asintomática hasta los 57 años cuando presentó un leve aumento de volumen en la cara anterior del cuello, apreciándose al examen físico, en aquella oportunidad, un lóbulo derecho de la tiroides aumentado de tamaño con un nódulo dominante de 2,5 cm de diámetro; el gammagrama tiroideo evidenciaba una captación de yodo en los límites inferiores de la normalidad con un lóbulo derecho residual aumentado de tamaño y un nódulo hipocaptante en su mitad inferior. Se planteó en aquella oportunidad, con el diagnóstico clínico de bocio multinodular, realizar tratamiento quirúrgico con lobectomía derecha, la cual no fue efectuada por decisión de la paciente. Nueve años después ingresa con la clínica ya descrita.

Al examen físico de ingreso se palpaba un nódulo de 6 cm en el lóbulo derecho de la tiroides, de consistencia muy aumentada y poco

móvil. La citología por punción aspiración con aguja fina se reportó como sugestivo de tiroiditis.

En ese mismo año se le realizó una lobectomía tiroidea derecha, con el hallazgo quirúrgico de una masa multinodular que ocupaba todo el lóbulo derecho de 8 cm x 6 cm, muy vascularizada, de consistencia aumentada. El reporte de la biopsia peroperatoria fue diferida. El posoperatorio transcurrió en forma satisfactoria y la paciente egresó en buenas condiciones.

El reporte definitivo de la biopsia describió un lóbulo tiroideo derecho de superficie externa pardo-grisácea con trayectos vasculares prominentes; al corte la consistencia era elástica y se observó en su interior una extensa lesión multinodular pardo-amarillenta con áreas necróticas y hemorrágicas. El nódulo de mayor tamaño midió 3 cm x 2 cm, con escasa presencia de tejido tiroideo habitual rechazado hasta la pared. Microscópicamente se observó una lesión tumoral constituida por cestas de células con citoplasma claro abundante y núcleos hiper-crómicos que infiltraba el estroma interfolicular (Figura 1.A y 1.B). En la inmunohistoquímica no se evidenció marcaje para tiroglobulina en las células tumorales (Figura 2).

El diagnóstico histológico fue un carcinoma de células renales metastásico variedad de células claras asociado a tiroiditis.

En vista de tal diagnóstico se realizó como estudio de extensión un gammagrama óseo, el cual evidenció un aumento de la concentración del radiotrazador en la columna dorsal a nivel de su cuarta vértebra el cual fue corroborado por resonancia magnética nuclear de columna. Se administró tratamiento con quimioterapia (vinblastina) e inmunoterapia (interferón alfa-2B) por 6 ciclos. Actualmente, a 24 meses del tratamiento quirúrgico, no existe evidencia de enfermedad.

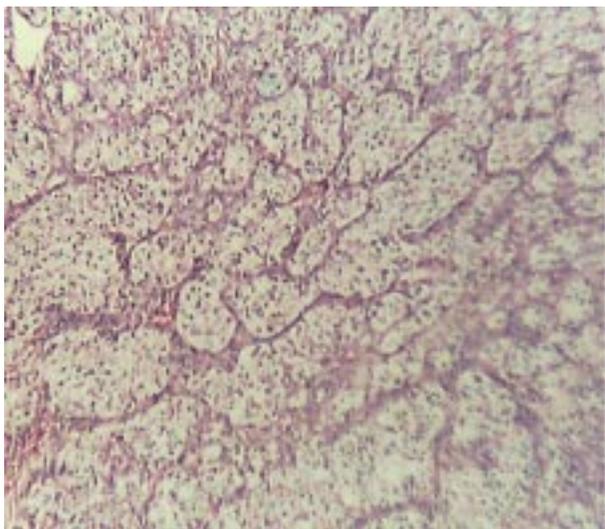


Figura 1-A. Microfotografía de la lesión tiroidea (Hematoxilina y eosina 40X).

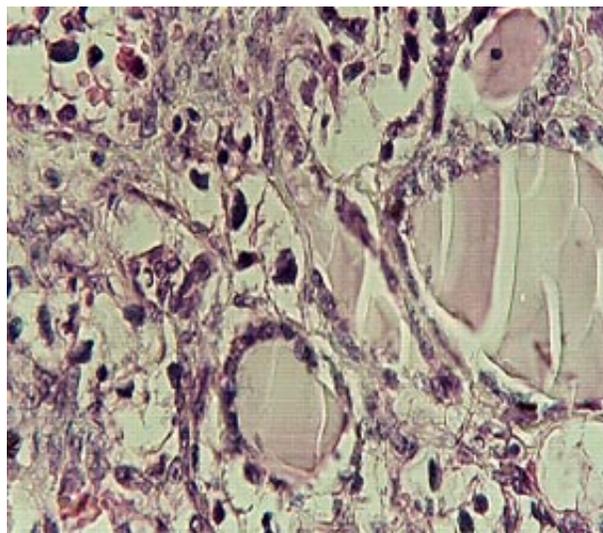


Figura 2. Inmunohistoquímica de la lesión negativa para tiroglobulina.

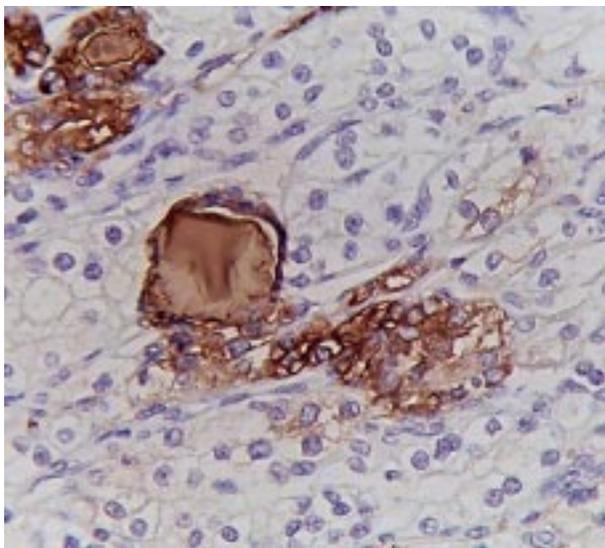


Figura 1-B. Microfotografía de la lesión tiroidea (Hematoxilina y eosina 100X).

DISCUSIÓN

El carcinoma de células renales (o hipernefroma) representa el 3 % de los tumores malignos del adulto y ocurre más frecuentemente en el hombre que en la mujer en una relación de 1,5 a 1; los pacientes con esta enfermedad generalmente se encuentran entre la quinta y sexta década de la vida ^(1,7). Supone el 85 % de los tumores del parénquima renal siendo la variedad de células claras el tipo predominante ⁽⁷⁻⁹⁾.

Se ha descrito que el comportamiento del carcinoma de células renales es frecuentemente impredecible con respecto a su tasa de crecimiento, el tiempo de aparición de sus metástasis y la variabilidad de los patrones de diseminación metastásica ⁽¹⁾.

Con respecto al tiempo de aparición de las metástasis, comúnmente se evidencian años después de haberse tratado el tumor primario con una nefrectomía curativa (describiéndose

períodos de hasta más de 10 años), sin embargo, se han señalado algunos casos donde las metástasis se evidenciaron previo al hallazgo del tumor primario ^(1,3,10).

La diseminación metastásica de este tumor ocurre principalmente hacia las regiones ubicadas por debajo de las clavículas y en menor frecuencia hacia la región de cabeza y cuello (14 % -16 % vs. 8 %) ^(1,11), siendo los órganos más afectados en general el pulmón (76 %), hueso (42 %) e hígado (41 %) ^(1,8).

En la región de cabeza y cuello este tumor puede producir metástasis en sitios poco frecuentes como la tiroides (la más común en esta región), cavidad nasal, senos paranasales, laringe, ganglios cervicales, piel de la cara y del cráneo, mandíbula y cavidad oral ^(1-3,12).

En general, las metástasis hacia cabeza y cuello desde neoplasias ubicadas por debajo de las clavículas son producidas principalmente por los tumores de mama y pulmón, con el tumor de células renales en el tercer lugar de frecuencia ^(1,11).

Se ha postulado una serie de hipótesis que explican el mecanismo por el cual algunos hiperneomas poseen la habilidad de evitar el mecanismo de filtración capilar pulmonar y así metastatizar directamente a la región de cabeza y cuello. Una de ellas es la embolización del tumor a través del plexo de Bastón, el cual posee anastomosis entre el sistema avalvular vertebral y el sistema venoso epidural; una vez que los émbolos tumorales han alcanzado el área de cabeza y cuello, ellos pueden llegar a las grandes venas de la cabeza y así diseminarse. También se ha descrito que el carcinoma de células renales pudiera alcanzar el área de cabeza y cuello por la vía hematogena normal a través de los pulmones, dejando siembras microscópicas en el parénquima pulmonar, las cuales no son observadas en la radiología simple de tórax ⁽¹⁾. Una tercera teoría postula una diseminación linfática de los émbolos metastásicos, los cuales fluyen por los linfáticos regionales al

conducto torácico llegando a la región de cabeza y cuello por flujo retrógrado a través de los vasos linfáticos intercostales, mediastinales o supraclaviculares ^(1,13).

En la mayoría de las series clínicas, las metástasis a la tiroides (demostradas tanto por biopsia de la pieza operatoria como por punción-aspiración con aguja fina) son muy raras, siendo menos del 1 % ⁽⁴⁻⁶⁾. En algunos estudios que identificaron las metástasis en la tiroides a través de autopsias, el porcentaje fue mayor, llegando a ser del 2 % al 26 %, siendo en las autopsias los tumores primarios que producen mayor cantidad de metástasis a la tiroides los de mama y pulmón, cada uno con un 25 % del total. El melanoma, el cáncer de células renales y el del tracto gastrointestinal, contaron cada uno con un 10 % en las autopsias. En estudios con pacientes vivos, el tumor que más comúnmente producía metástasis a la tiroides era el cáncer de células renales con un porcentaje promedio del 23 % de 111 casos combinados de la literatura; con menor porcentaje se encontraron el cáncer de mama (16 %), pulmón (15 %), melanoma (5 %) colon (4,5 %) y laringe (4,5 %) ^(4,5).

En 20 262 tiroides estudiadas en la Clínica Mayo en pacientes operados, solo el 0,07 % presentaron enfermedad metastásica, mientras que en estudios autópsicos, se reportaron de 2 % a 17 % de incidencia. Silverberg y Vidone encontraron una incidencia del 24 % en pacientes que fallecieron por enfermedad maligna. En tal estudio, los tumores que más metastatizaban a la tiroides, evidenciados en una autopsia, eran el melanoma (39 %), cáncer de mama (21 %) y carcinoma de células renales (12 %); en los casos que se presentaban clínicamente la metástasis, el riñón era el primer responsable ⁽³⁾. En el estudio de Schroder y Bocker, de 41 tumores metastásicos observados en la tiroides, 8 procedían de un tumor de células renales y 3 de ellos se presentaron con un tumor renal oculto ^(14,15).

Cuando el carcinoma de células renales

produce metástasis a la tiroides, por lo general se considera que, la glándula se encontraba previamente anormal, esto se debe a que el flujo de sangre a través de una glándula anormal está disminuido, por lo que las células tumorales se depositan con más rapidez y su crecimiento es promovido por los bajos niveles de oxígeno⁽³⁾.

Elliot y Frantz en 1960 describieron una lesión la cual fue erróneamente clasificada como un carcinoma folicular primario de la tiroides, hasta que tres años después fue descubierto el tumor primario de riñón, por lo que se trata del primer caso publicado de esta rara patología⁽³⁾.

La presentación del carcinoma de células renales como un nódulo tiroideo es poco común, ocurriendo en igual frecuencia entre hombres y mujeres, con un promedio de edad de 59 años (rango desde 33 a 88 años)⁽³⁾.

Clínicamente estos pacientes se presentan con una masa tiroidea palpable, no dolorosa, que puede crecer rápidamente y causar obstrucción aérea, pudiendo en algunos casos severos ocasionar la muerte^(3,4,16).

Como las metástasis a la tiroides proveniente de un carcinoma de células renales puede ocurrir años después o antes de la aparición del tumor primario, es difícil de distinguirlo de un carcinoma de células claras primario de la tiroides (o carcinoma "hiper nefroide"), tanto clínica como histológicamente, por lo que es el principal diagnóstico diferencial^(3,17). En nuestro caso, el tiempo transcurrido entre el tratamiento del tumor renal y el diagnóstico de su metástasis en la glándula tiroides fue de catorce años, pero con el antecedente del tumor renal es más sencillo hacer un diagnóstico diferencial.

El tumor de células claras de la tiroides se considera como una variante del carcinoma folicular y anteriormente se clasificaba como un carcinoma anaplásico⁽¹⁰⁾. Puede ocurrir también una transformación del carcinoma de tiroides a una variante de células claras desde un carcinoma papilar, un carcinoma de células

de Hürthle y de tumores indiferenciados⁽¹⁴⁾, siendo excepcional desde un carcinoma medular⁽¹⁸⁾.

Otros tumores secundarios de la tiroides a diferenciar del tumor de células renales metastásico, son los producidos por el carcinoma de pulmón, el carcinoma de células acinares de las glándulas salivales y el carcinoma de las glándulas paratiroides⁽¹⁰⁾.

Entre los estudios diagnósticos preoperatorios a realizarse tenemos la punción aspiración con aguja fina. La punción con aguja fina es una herramienta sensible de utilidad como un paso inicial para evaluar los nódulos tiroideos y detectar metástasis tiroideas y así poder diferenciar entre lesiones malignas primarias y metastásicas, con un mínimo de molestias para el paciente^(3,4,10,19).

Los hallazgos citológicos más comunes son la presencia de numerosos nidos y racimos de células tumorales, como en un patrón acinar; estas células son grandes y con bordes afilados, poseen un abundante citoplasma claro, vacuolización citoplasmática prominente y un núcleo moderadamente hiper cromático, grande y ovalado con nucléolos visibles^(3,14). Sin embargo, la citología por aspiración de una metástasis de un carcinoma de células claras es prácticamente indistinguible de la de un tumor primario de células claras de la tiroides, para hacer la diferenciación se necesita la ayuda de la histología, inmunohistoquímica y de estudios ultraestructurales⁽¹⁴⁾. Citológicamente, Erickson y col.⁽²⁰⁾, solo lograron hacer el diagnóstico de hipernefroma metastásico a tiroides en un solo caso; Chacho y col.⁽²¹⁾, de los 8 casos reportados, solo uno fue diagnosticado previo a la cirugía con la punción con aguja fina.

En el análisis citoquímico, cuando se usan las tinciones con Sudan III y aceite-rojo, las grasas neutrales son usualmente positivas en el hipernefroma metastásico y negativas en el carcinoma de células claras primario de la

tiroides. Con el ácido peryódico de Schiff (PAS), para demostrar carbohidratos, ambos tumores presentan coloración positiva, pero en el hipernefroma metastásico se mantiene positivo aun después de la digestión de la diastasa ⁽¹⁰⁾.

Macroscópicamente, el carcinoma de células renales metastásico se caracteriza por ser una lesión multinodular de color amarilla y con vascularidad prominente ^(3,9,18,22). Microscópicamente, esta lesión es difícil de diferenciar de otras neoplasias de células claras, como el tumor primario de tiroides y otras metástasis como la del carcinoma de pulmón y del carcinoma de células acinares de las glándulas salivales ⁽³⁾. Se evidencian células uniformes, de mediano tamaño, formando túbulos, alvéolos o papilas; el citoplasma es claro o vacuolado y se encuentra lleno de lípidos y glucógeno. Los vasos sanguíneos son de tipo sinusoides y sus paredes parecieran estar formadas por las mismas células tumorales ^(12,18,22).

A nivel ultraestructural esta lesión tiene un variable número de microvellos cortos irregulares formando pequeñas luces, espacios vasculares sinusoidales ramificados y frecuentemente abundante lípido y glucógeno intracitoplasmático. La presencia de numerosas gotas lipídicas de varios tamaños es una característica del carcinoma de células renales. En el carcinoma primario de células claras de la tiroides los microvellos y las pequeñas luces son vistas, pero están ausentes la gran vascularidad y el lípido y glucógeno intracitoplasmático. La tinción con inmunoperoxidasa para tiroglobulina es particularmente útil para diferenciar estos dos tumores ⁽³⁾.

La inmunohistoquímica con tiroglobulina es positiva para el carcinoma de células claras primario de la tiroides y negativa para el carcinoma de células renales metastásico ^(18,22).

Entre otros estudios que pueden realizarse previos a la cirugía, el gammagrama tiroideo puede demostrar un "nódulo frío" con

disminución de la captación focalmente o en forma de múltiples defectos, siendo un diagnóstico diferencial el bocio, las neoplasias primarias benignas o malignas y metástasis de otros tumores ⁽³⁾.

En cuanto al tratamiento, si la metástasis en la tiroides es solitaria sin otros signos de enfermedad a distancia, la resección de la masa, usualmente a través de una lobectomía o tiroidectomía, provee al paciente de una prolongada sobrevida libre de enfermedad ^(3,4,19,23).

Con respecto al uso de la radioterapia, el carcinoma de células renales ha sido tradicionalmente descrito como un tumor radiorresistente, esto en el caso del tratamiento del tumor primario ya que está rodeado de tejido normal cuya tolerancia a la radioterapia limita su efectividad; sin embargo, un número de estudios ha reportado su efectividad en el tratamiento de la enfermedad metastásica. DiBiase y col. ⁽²⁴⁾, reportaron una respuesta paliativa de 86 % en los pacientes tratados con radioterapia (con 46 % de respuestas completas) respondiendo bien las metástasis óseas en particular. Halperin y Harisiadis ⁽²⁵⁾, reportaron una mejoría del dolor en 77 % de los pacientes y una respuesta parcial del 64 % en enfermedad metastásica ubicada en partes blandas, mientras que las metástasis en el sistema nervioso central respondieron sólo en un 30 %.

La quimioterapia no tiene ninguna eficacia en el tratamiento del carcinoma de células renales, caso contrario al de la inmunoterapia, la cual ha demostrado ser efectiva cuando existen metástasis, con tasas de respuesta del 21 % al 50 % usando interferón-alfa e interleuquina-2 ⁽⁹⁾.

El pronóstico de una metástasis solitaria en la tiroides de un carcinoma de células renales es mejor que el del usual estadio avanzado con metástasis voluminosas a distancia ⁽²³⁾, describiéndose una sobrevida del 20 % al 60 % a los 3 años en aquellos pacientes tratados con

nefrectomía radical con extirpación de una metástasis solitaria ⁽⁹⁾. Los pacientes con una metástasis solitaria sincrónica con la lesión primaria, poseen una sobrevida menor en comparación con aquellos pacientes que desarrollan las metástasis después de la cirugía del tumor primario ⁽⁷⁾.

En conclusión, la presencia de una metástasis de un carcinoma de células renales en la tiroides es infrecuente y en ocasiones es difícil de distinguir de un tumor de células claras primario de la tiroides. El tratamiento quirúrgico es la

terapia más indicada y provee una prolongada sobrevida libre de enfermedad, sin embargo, se han reportado tasas de respuesta relativamente buenas con el uso de radioterapia e inmunoterapia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Héctor González, anatomopatólogo del Hospital Oncológico Padre Machado y al Dr. David Parada, anatomopatólogo del Hospital José María Vargas, por su valiosa colaboración.

REFERENCIAS

1. Simo R, Sykes AJ, Hargreaves S, Axon PR, Birzgalis AR, Slevin NJ, Farrington WT. Metastatic renal cell carcinoma to the nose and paranasal sinuses. *Head & Neck* 2000;22(7):722-727.
2. Schantz JC, Miller SH, Graham WP. Metastatic hypernephroma to the head and neck. *J Surg Oncol* 1976;8:183-190.
3. Green LK, Ro JY, Mackay B, Ayala AG, Luna MA. Renal cell carcinoma metastatic to the thyroid. *Cancer* 1989;63(9):1810-1815.
4. Fraker DL, Skarulis M, Livolsi V. Thyroid tumors. En: Devita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer. Principles and practice of oncology*. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1997.p.1617-1729.
5. Haugen BRE, Nawaz S, Cohn A, Shroyer K, Bunn PA Jr, Liechty DR, Ridgway EC. Secondary malignancy of the thyroid gland: A case report and review of the literature. *Thyroid*, 1994;4:297.
6. Rosen IB, Walfish PG, Bain J, Bedard YC. Secondary malignancy of the thyroid gland and its management. *Ann Surg Oncol* 1995;2:252.
7. Linehan WM, Shipley WU, Parkinson DR. Cancer of the kidney and ureter. En: De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer. Principles and practice of oncology*. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1997.p.1271-1284.
8. Saitoh H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* 1981;48:1487-1491.
9. Delworth MG, Dinney C. Cáncer Génitourinario. En: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, editores. *M.D. Anderson Oncología*. 2ª edición. Ed Marbán SL. 2000.p.360-376.
10. Halbauer M, Kardum-Skelin I, Vranesic D, Crepinko I. Aspiration cytology of renal cell carcinoma metastatic to the thyroid. *Acta Cytol* 1991;35(4):443-446.
11. Homer JJ, Jones NS. Renal cell carcinoma presenting as a solitary paranasal sinus metastasis. *J Laryngol Otol* 1995;109:986-989.
12. Redleaf MI, Robinson RA. Resident's page: Pathology. Pathologic Quiz Case 1. Renal cell carcinoma metastatic to the mandible. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:770-772.
13. Gottlieb MD, Roland JT. Paradoxical spread of renal cell carcinoma to the head and neck. *Laryngoscope* 1998;108:1301-1305.
14. Jayaram G. Cytology of clear cell carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol* 1989;33(1):135-136.
15. Schroder S, Bocker W. Clear cell carcinomas of thyroid gland. A clinicopathologic study of 13 cases. *Histopathology* 1986;10:75-89.

16. Brown RS, Mawdsley S, Duchesne GM. Death due to thyroid metastases from renal cell carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998;10(4):267-269.
17. Nishiyama RH, Dressel DM. Pathology of thyroid tumors. En: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD, editores. *Comprehensive management of head and neck tumors*. 2ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1999.p.1710-1722.
18. Rosai J. *Ackerman's Surgical pathology*. 8ª edición. Ed Mosby, 1(9):493-567.
19. Sessions RB, Taylor T, Roller CA, O'Malley BB. Cancer of the thyroid gland. En: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, editores. *Head and Neck cancer. A multidisciplinary approach*. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1999.p.799-870.
20. Erickson M, Biörlund A, Caderquist E, Ingermansson S, Akerman M. Surgical treatment of metastatic disease in the thyroid gland. *J Surg Oncol* 1981;17:15-23.
21. Chacho MS, Greenbaum E, Moussouris HF, Schreiber K, Koss LG. Value of aspiration cytology of the thyroid in metastatic disease. *Acta Cytol* 1987;31:705-712.
22. Rosai J, Carcangiu HC, Dellelis RA. *Tumors of the thyroid gland*. AFIP, fascículo 5. 3ª edición. 1990.
23. Chen WR, Teoh LC, Ong BH. Renal cell carcinoma presenting as a solitary thyroid nodule. *Ann Acad Med Singapore* 1982;10(2):229-232.
24. DiBiase SJ, Valincenti RK, Schultz D, Xie Y, Gomela LG, Corn BW. Palliative irradiation for locally symptomatic metastatic renal cell carcinoma support for dose escalation based on biological model. *J Urol* 1997;158:746-749.
25. Halperin EC, Harisiadis L. The role of radiation therapy in the management of renal cell carcinoma. *Cancer* 1983;51:614-661.