

Câncer Renal: Prognóstico

Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia

Elaboração Final: 30 de novembro de 2006

Participantes: Pompeo ACL, Martins ACP, Souza Jr AEP, Abrantes AS, Buzaid AC, Dubeux AC, Wroclawski ER, Carvalhal EF, Carrerette FB, Hering FLO, Maluf F, Carvalhal GF, Sabaneeff J, Milfont JCA, Colombo Jr JR, Sadi MV, El Hayek O, Clark O, Scaletsky R, Reis RB, Baroni RH, Marins RL, Ferreira U, Matheus WE

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Levantamento bibliográfico de artigos que apresentam graus de recomendação de A a D, segundo "*Oxford Centre for Evidence-based Medicine*", de acordo com o Projeto de Diretrizes da AMB/CFM.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Oferecer um guia prático, adequado à realidade brasileira, destacando as melhores evidências disponíveis relacionadas ao seguimento dos pacientes com tumores renais.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 9.

INTRODUÇÃO

A discussão e compreensão dos fatores prognósticos do carcinoma de células renais (CCR) é fundamental para estabelecer-se uma abordagem lógica na condução destes tumores.

A sobrevida depende do estadiamento tumoral, que denota o grau de extensão anatômica e o envolvimento de órgãos pela doença, porém outros fatores prognósticos, como estado clínico, anormalidades laboratoriais, grau e padrão histológicos, entre outros, são utilizados como variáveis independentes, podendo atribuir significado prognóstico ao paciente com CCR^{1,2,3}(B)⁴(D).

Mesmo na época atual, cerca de 20% dos pacientes no momento do diagnóstico de CCR se apresentam com doença metastática e ao redor de 1/3 daqueles com doença ressecável terão recidiva durante o período de seguimento, sendo, os locais mais freqüentes de metástases à distância, pulmão, osso, fígado e cérebro⁵(B).

FATORES PROGNÓSTICOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Perda de peso, anemia, anorexia e fadiga, além de capacidade física (*performance status- PS*) de acordo com a escala ECOG⁶(D) ≥ 1 , estão relacionados a prejuízo de sobrevida, independentemente do estadio tumoral⁷(B). Analisando-se pacientes com o $PS \geq 1$, observou-se que estes tiveram sobrevida de cinco anos de 51% versus 81% em pacientes com $PS=0$ ⁸(B).

Laboratorialmente, alguns parâmetros têm relevância prognóstica. O achado de desidrogenase lática sérica (DHL) 1,5 vezes ou mais acima do normal e/ou a presença de hipercalcemia, além de hemoglobina sérica inferior aos valores normais, são importantes fatores prognósticos adversos⁹(B).

FATORES PROGNÓSTICOS LIGADOS À BIOLOGIA DO TUMOR

O sistema de classificação histológica mais utilizado é o de Fuhrman et al.¹⁰(B). Por avaliação visual ao microscópio, classifica-se o padrão nuclear celular da neoplasia em quatro graus, considerando-se o tamanho do núcleo, a presença de irregularidades nucleares, assim como a presença de proeminência do nucléolo (Tabela 1).

Tabela 1

Gradação Histológica Segundo Fuhrman et al. ¹⁰ (B)	
Grau I	Núcleo arredondado e uniforme, com cerca de 10µm de diâmetro e nucléolo ausente/pequeno.
Grau II	Núcleo levemente irregular, com diâmetro de 15µm e nucléolo visível, mas pequeno.
Grau III	Núcleo moderadamente irregular, com diâmetro de 20µm e nucléolo grande.
Grau IV	Núcleo acentuadamente irregular/ pleomórfico e formas multilobulares, com cromatina agrupada e diâmetro maior que 20µm.

Conjuntamente com o estadio da doença, acredita-se que o grau histológico do tumor tem valor prognóstico e pode influenciar a sobrevida dos pacientes.

Entretanto, a gradação histológica de Fuhrman et al. caracteriza-se por pobre reprodutibilidade e falta de uniformidade¹⁰(B).

Fuhrman et al. não constataram diferença de sobrevida entre os pacientes com CCR de grau histológico II ou III. Outros estudos também demonstraram falta de valor prognóstico ao compararem os quatro grupos¹¹(C).

Métodos histológicos quantitativos, não sujeitos à avaliação visual convencional e, que permitam melhor reprodutibilidade, têm sido estudados. Parâmetros como ploidia, morfometria nuclear (MN) e marcadores moleculares, como a anidrase carbônica tipo IX, Ki-67 e VEGF, têm sido considerados potencialmente úteis, mas com pouca aplicação da prática clínica atual¹²(B)¹³(C). Destes, a MN com digitalização da imagem tem demonstrado algum potencial de superioridade^{14,15}(B).

O CCR pode apresentar-se com diferentes padrões histológicos (Tabela 2).

Tabela 2

Padrão Histológico do CCR (Histiótipos Primários) ⁴ (D)		
Tipo Tumoral	Freqüência	Prognóstico
Clássico (Células Claras)	70% a 80%	Intermediário
Papilífero (Cromófilo)	10% a 15%	Favorável / Intermediário
Cromóforo	4% a 5%	Favorável
Ducto Coletor (Bellini)	< 1%	Desfavorável
Medular (Traço Falciforme)	< 1%	Desfavorável

Sabe-se que qualquer dos tipos histológicos com diferenciação sarcomatóide evoluem com pior prognóstico¹⁶(C).

FATORES PROGNÓSTICOS LIGADOS AO ESTADIAMENTO

Todos os sistemas para estadiamento do CCR, desde o inicial, proposto por Flocks e Kadesky, em 1958¹⁷(C), fornecem informação prognóstica¹⁸(D). De fato, o maior determinante da sobrevida dos pacientes com CCR é a extensão anatômica do tumor¹⁹(B) (Tabela 3).

O prognóstico do CCR depende também do tamanho do tumor primário. Tumores menores do que 4,5 a 5,5 cm parecem formar um grupo de melhor prognóstico^{2,3,20}(B).

Comparado com tumores restritos ao rim (T1/T2), a invasão da gordura peri-renal associa-se à diminuição de sobrevida câncer-específica, em cinco anos, de 15 a 20 pontos percentuais^{21,22}(B).

O prognóstico dos pacientes com comprometimento de adrenal é ainda mais adverso. Estima-se que 1/3 destes casos apresentam

evidências de doença sistêmica à época deste diagnóstico e que 80% destes falecem após seguimento mediano de 26 meses^{24,25}(C). Apesar disto, a atual classificação TNM 2002 os agrupa em T3a, fazendo crer que tenham um mesmo comportamento biológico^{19,22}(B)¹⁸(D).

As evidências clínicas demonstram que pacientes com trombo tumoral na veia cava e que não apresentam linfonodos comprometidos, cujo trombo é cirurgicamente extraído, apresentam sobrevida semelhante àquela encontrada nos pacientes com tumores que somente comprometem a gordura peri-renal^{26,27}(B)²⁸⁻³⁰(C).

Controvérsias existem se o comprometimento proximal da veia cava isoladamente é fator prognóstico adverso. Pacientes com trombos não aderidos à veia cava têm sobrevida de cinco anos de 69% comparados com 25% quando o trombo compromete a parede do vaso e não pode ser completamente ressecado⁴(D).

Pacientes com linfonodos envolvidos, quase sempre, apresentam prognóstico sombrio e menos de 1/3 deles sobrevivem cinco anos. O valor prognóstico da linfadenectomia é controverso³¹(A)^{21,22,32}(B).

Tabela 3

Estadiamento de Robson e Sobrevida de Cinco Anos ²³ (C)		
Estadio Robson	Descrição	Sobrevida 5 Anos
I	tumor restrito ao rim, sem invasão da cápsula renal	60% a 85%
II	tumor que invade a cápsula e a gordura peri-renal	40% a 80%
III	tumor nos estádios I ou II com:	15% a 35%
IIIa	• invasão da veia renal ou cava	
IIIb	• metástases em gânglios linfáticos retroperitoneais	
IV	tumor com metástases hematogênicas	0% a 15%

A sobrevida de cinco anos para pacientes portadores de CCR e lesões metastáticas não ressecadas está entre 2,7% e 9%^{30(C)}^{33(D)}. A ressecção de lesões metastáticas pode promover aumento real de sobrevida em casos selecionados^{27(B)}. Diversas variáveis clínicas estão associadas ao melhor prognóstico e incluem: pacientes jovens; ausência de comorbidade significativa; nefrectomia radical pregressa; lesão metastática única, de localização pulmonar e de aparecimento tardio, assíncronas com a nefrectomia. Para este pequeno grupo de pacientes, que, em geral, representa 2% a 4% do total daqueles com doença metastática, a sobrevida após a ressecção das metástases pode atingir 35% a 60%, em cinco anos^{34,35(D)}.

Na presença de doença metastática, o prognóstico dos pacientes tratados por nefrectomia

seguida de imunoterapia mostrou-se superior à imunoterapia isolada^{36(A)}.

SISTEMAS PROGNÓSTICOS INTEGRADOS

Os Sistemas Prognósticos Integrados (SPI) foram desenvolvidos visando prognosticar de forma mais precisa a sobrevida de pacientes submetidos ao tratamento do CCR. Dessa forma, permitem o aconselhamento dos pacientes, estabelecem estratégias de seguimento e identificam doentes de alto risco.

Entre os principais SPI descritos na literatura estão: Memorial Sloan-Kettering, Kattan, Mayo Clinic (SSIGN) e Universidade da Califórnia (UCLA)^{37-40(B)} (Tabela 4).

Tabela 4

Sistemas Prognósticos Integrados			
SPI	Ano	Propósito	Fatores Prognósticos Analisados
Memorial Sloan-Kettering ^{38,40(B)}	1999	CCR Metastático	(Pré-operatórios) 1 - Escore de Karnofsky 2 - Anemia 3 - DHL 4 - Hipercalemia 5 - Não Nefrectomia
Kattan et al ^{37,39(B)}	2001	Avaliar risco de recorrência em 5 anos pós nefrectomia	1 - Presença de sintomas 2 - Volume tumoral 3 - Estadiamento TNM 1997 4 - Histologia
Mayo Clinic SSIGN (estadio, tamanho, grau e necrose) ^{41(B)}	2002	Avaliar risco de recorrência	1 - Estadio 2 - Volume tumoral 3 - Grau de necrose
UCLA ^{41(B)}	2001	Avaliar risco de recorrência	1 - PS ECOG 2 - TNM 1997 3 - Grau de Fuhrman

Em 2002, houve uma simplificação do SPI da UCLA (UISS), sendo então o sistema validado após demonstração de resultados similares numa população internacional⁴²(A)⁴³(B). A validação permitiu a estratificação de forma mais correta em três grupos de risco na evolução do CCR localizado. Estes grupos são divididos em risco baixo, moderado e alto (Tabela 5).

SEGUIMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE RIM

Entendia-se que todos os pacientes com CCR deveriam ser submetidos ao mesmo padrão de seguimento. Recentemente, esquemas diferenciados têm sido propostos em função dos diversos fatores prognósticos, da opção cirúrgica utilizada (nefrectomia com preservação de nefrons – NPN - ou nefrectomia radical) e eventual influência genética⁴⁴(D).

Rotineiramente, a primeira avaliação é indicada em 4 a 6 semanas após a cirurgia e sugere-se os seguintes exames:

- Exame físico;
- Creatinina sérica;
- Hemoglobina.

Se a dosagem da fosfatase alcalina estiver elevada no pré-operatório, recomenda-se sua reavaliação^{45,46}(C).

Radiografias de tórax são úteis para definir possíveis metástases pulmonares, as quais ocorrem mais frequentemente dentro de três anos após a cirurgia⁴⁷(D).

Exames de imagem do rim contralateral são particularmente recomendados quando se tem possibilidade aumentada de ocorrência metacrônica ou assincrônica, como na doença papilar familiar ou na síndrome de Von-Hippel-Lindau⁴⁸(D).

Vários esquemas de seguimento diferenciado para pacientes têm sido propostos para CCR tratados cirurgicamente. Uma proposta é sugerida na tabela 6.

Vale lembrar que o carcinoma renal apresenta risco de recidiva e metástases à distância muitos anos após o tratamento, por vezes, mesmo após 15 anos^{49,50}(C).

SUMÁRIO DE RECOMENDAÇÕES DE FATORES PROGNÓSTICOS E SEGUIMENTO

1. São fatores prognósticos adversos no CCR:

Tabela 5

SPI Simplificado										
Estadio T	1		2		3		4			
Grau de Fuhrman	1-2		3-4		↓	1		>1		↓
ECOG PS	0	≥1	0	≥1		0	≥1	0	≥1	
Grupo de Risco	Baixo		Moderado				Alto			

Para obter o grau de risco inicie pela linha superior da tabela e desça cada linha até a última célula. T = tumor; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PS = Performance Status

Tabela 6

Esquema de Seguimento para Pacientes com CCR			
Risco	Intervalo de Avaliação	Exames Recomendados	Exames Opcionais (quando justificado)
Todos	4 a 6 semanas após cirurgia (1ª consulta de seguimento)	Exame físico Creatinina Hb	*FA
Baixo	Semestral, por 2 anos Anualmente, de 2 a 5 anos (considerar > de 5 anos em casos selecionados)	Exame físico e laboratorial US abdome após 6 meses e, a seguir, anual	*FA TC abdominal Radiografia de tórax
Moderado	3 a 6 meses, por 2 anos Semestral, do 2º ao 5º ano Anualmente, do 3º ao 5º ano (considerar > de 5 anos se T3)	Exame físico e laboratorial** Radiografia de tórax TC abdome aos 6 meses e, a seguir, US/TC abdome anual	TC tórax Cintilografia óssea
Alto	A cada 3 meses por 2 anos Semestral de 2 a 5 anos Anual a seguir	Exame físico e laboratorial** Radiografia de tórax 6/6 meses, por 2 anos e anual, a seguir TC abdome após 6 meses e, a cada 6 meses, TC/US abdome	TC tórax Cintilografia óssea

Legendas: Hb = hemoglobina; FA = fosfatase alcalina, RL = recidiva local; LN = linfonodos; US = ultra-sonografia; TC = tomografia computadorizada. * Se FA elevada no pré-operatório.

** Hemograma, creatinina, FA, DHL

- Estado geral comprometido (PS > 1) e presença de sintomas;
 - Massa palpável;
 - Exames laboratoriais: Hb < normal; hipercalcemia; elevação de fosfatase alcalina;
 - DHL;
 - Estadiamento TNM desfavorável;
 - Invasão de gordura peri-renal;
 - Invasão de adrenal;
 - Envolvimento venoso: micro e macro;
 - Envolvimento linfonodal;
 - Metástases à distância;
 - Elevado grau de anaplasia tumoral;
 - Padrão histológico desfavorável;
 - Necrose tumoral.
2. Sugere-se utilização de um dos SPI descritos para avaliação ponderal dos diversos fatores prognósticos envolvidos.
3. O seguimento do paciente com CCR deve ser particularizado e adequado aos fatores prognósticos.

CONFLITO DE INTERESSE

Clark O: Recebeu reembolso por comparecimento a simpósio, honorários por apresentação, conferência e palestras, honorários para organizar atividade de ensino, financia-

mento para realização de pesquisas e honorários para consultoria das empresas Shering-Plough, Astra-Zeneca, Novartis, Bayer, Bristol-Mayers, Eurofarma, Janssen-Cilag, Unimed e Sociedade Brasileira de Urologia nos últimos 5 anos.

REFERÊNCIAS

1. Gonçalves PD, Srougi M, Dall'lio MF, Leite KR, Ortiz V, Hering F. Low clinical stage renal cell carcinoma: relevance of microvascular tumor invasion as a prognostic parameter. *J Urol* 2004;172:470-4.
2. Ficarra V, Prayer-Galetti T, Novara G, Bratti E, Zanolla L, Dal Bianco M, et al. Tumor-size breakpoint for prognostic stratification of localized renal cell carcinoma. *Urology* 2004;63:235-40.
3. Delahunt B, Kittelson JM, McCreddie MR, Reeve AE, Stewart JH, Bilous AM. Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma: assessment of TNM T1 and T2 tumor categories and comparison with other prognostic parameters. *Cancer* 2002; 94:658-64.
4. Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003;30:467-80.
5. Marshall FF, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base: report on kidney cancers. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1997;80:2167-74.
6. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
7. Best BG. Renal carcinoma: a ten year review (1971-1980). *Br J Urol* 1987;60:100-2.
8. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163:1090-5.
9. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003;170:1742-6.
10. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655-63.
11. Flint A, Grossman HB, Liebert M, Lloyd RV, Bromberg J. DNA and PCNA content of renal cell carcinoma and prognosis. *Am J Clin Pathol* 1995;103:14-9.
12. Elmore JM, Kadesky KT, Koeneman KS, Sagalowsky AI. Reassessment of the 1997 TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer* 2003;98:2329-34.
13. Di Silverio F, Sciarra A, Flammia GP, Mariani M, De Vico A, Buscarini M. Surgical enucleation for renal cell carcinoma (RCC). Prognostic significance of tumour stage, grade and DNA ploidy. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:123-8.
14. Carducci MA, Piantadosi S, Pound CR, Epstein JI, Simons JW, Marshall FF, et al.

- Nuclear morphometry adds significant prognostic information to stage and grade for renal cell carcinoma. *Urology* 1999;53:44-9.
15. Nativ O, Sabo E, Bejar J, Halachmi S, Moskovitz B, Miselevich I. A comparison between histological grade and nuclear morphometry for predicting the clinical outcome of localized renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1996;78:33-8.
 16. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, Larkin M, Dutcher JP. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004;101:1545-51.
 17. Flocks RH, Kadesky MC. Malignant neoplasms of the kidney; an analysis of 353 patients followed five years or more. *J Urol* 1958;79:196-201.
 18. Behrs OH. Manual for staging of cancer. 3rd ed. Philadelphia:JB Lippincott;1988.
 19. Libertino JA, Zinman L, Watkins E Jr. Long-term results of resection of renal cell cancer with extension into inferior vena cava. *J Urol* 1987;137:21-4.
 20. Zucchi A, Mearini L, Mearini E, Costantini E. Stage pT1 renal cell carcinoma: review of the prognostic significance of size. *Urol Int* 2003;70:47-50.
 21. Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol* 1978;120:148-52.
 22. Gettman MT, Blute ML, Spotts B, Bryant SC, Zincke H. Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer* 2001;91:354-61.
 23. Sagalowsky AI, Kadesky KT, Ewalt DM, Kennedy TJ. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *J Urol* 1994;151:1181-4.
 24. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. Adrenal metastases from renal cell carcinoma: role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. *Urology* 1997;49:28-31.
 25. Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G, Boyd SD, Stiles QR. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg* 1989;210:387-94.
 26. Glazer AA, Novick AC. Long-term follow-up after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J Urol* 1996;155:448-50.
 27. Takashi M, Takagi Y, Sakata T, Shimoji T, Miyake K. Surgical treatment of renal cell carcinoma metastases: prognostic significance. *Int Urol Nephrol* 1995; 27:1-8.
 28. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297-301.

29. Clayman RV Jr, Gonzalez R, Fraley EE. Renal cancer invading the inferior vena cava: clinical review and anatomical approach. *J Urol* 1980;123:157-63.
30. Maldazys JD, deKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol* 1986;136:376-9.
31. Giuliani L, Giberti C, Martorana G, Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol* 1990;143:468-74.
32. Vasselli JR, Yang JC, Linehan WM, White DE, Rosenberg SA, Wälther MM. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166:68-72.
33. Wood CG. The role of cytoreductive nephrectomy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003;30:581-8.
34. Fischer CG, Schmid H. Operative therapy in disease progression and local recurrence of renal cell carcinoma. *Urol Int* 1999;63:10-5.
35. Van Poppel H, Baert L. Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma and surgery for distant metastases. *Acta Urol Belg* 1996;64:11-7.
36. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-6.
37. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166:63-7.
38. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:454-63.
39. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005;173:48-51.
40. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: memorial sloan-kettering cancer center experience. *Clin Cancer Res* 2004;10:6302S-3S.
41. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002;168:2395-400.
42. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4559-66.

43. Han KR, Bleumer I, Pantuck AJ, Kim HL, Dorey FJ, Janzen NK, et al. Validation of an integrated staging system toward improved prognostication of patients with localized renal cell carcinoma in an international population. *J Urol* 2003; 170(6 Pt 1):2221-4.
44. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Beldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30:843-52.
45. Bos SD, Piers DA, Mensink HJ. Routine bone scan and serum alkaline phosphatase for staging in patients with renal cell carcinoma is not cost-effective. *Eur J Cancer* 1995;31A(13-14):2422-3.
46. Atlas I, Kwan D, Stone N. Value of serum alkaline phosphatase and radionuclide bone scans in patients with renal cell carcinoma. *Urology* 1991;38:220-2.
47. Newhouse JH. The radiologic evaluation of the patient with renal cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 20:231-46.
48. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1997;24:507-22.
49. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol* 1995;154:28-31.
50. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;159:1163-7.

