

Câncer Renal: Tratamento

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, Scaletscky 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 tratamento dos pacientes com tumores renais.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 8.

NEFRECTOMIA RADICAL ABERTA

A base do tratamento dos tumores malignos de rim é a cirurgia, a qual tem por objetivo remover completamente a neoplasia. Historicamente, o padrão-ouro do tratamento cirúrgico dos pacientes com neoplasia maligna renal e rim contralateral normal tem sido a nefrectomia radical. A nefrectomia também pode ser utilizada para o tratamento de pacientes selecionados com comprometimento metastático, em casos de realização de tratamentos sistêmicos ou na necessidade de abordagem paliativa, tais como hematúria significativa e dor intensa¹(C).

Os princípios da nefrectomia radical estabelecidos incluem²(C):

- Ligadura precoce da artéria e veia renais;
- Remoção completa do rim envolto pela gordura perirrenal e fásia de Gerota;
- Remoção da glândula adrenal ipsilateral;
- Linfadenectomia regional desde a crura diafragmática até a bifurcação da aorta.

A superioridade da nefrectomia radical sobre a nefrectomia simples ainda não está comprovada. Contudo, seguindo a maioria dos princípios originais da nefrectomia radical, a sobrevida para pacientes com estádios T1 e T2, nas séries contemporâneas, é superior a 75%. Dentre estes, a remoção da gordura perirrenal parece ser um procedimento consensual, uma vez que aproximadamente 25% dos tumores de rim apresentam comprometimento desta estrutura³(D).

A via de acesso para a nefrectomia radical aberta depende da preferência do cirurgião, das características do tumor e das condições clínicas do paciente. O acesso pode ser por via transperitoneal ou extraperitoneal.

NEFRECTOMIA PARCIAL ABERTA

Várias têm sido as motivações para a realização de nefrectomia parcial. Dentre elas, o incremento no diagnóstico de lesões sólidas pequenas e cistos complexos (Bosniak III e IV), as melhores condições de planejamento pré-operatório possibilitadas pelos

métodos de imagem recentes, o conhecimento sobre a anatomia vascular do rim e técnicas de prevenção de isquemia transoperatória, e as excelentes taxas de sobrevida observadas em séries recentes. Além disso, aproximadamente 15% a 20% das lesões de dimensões inferiores a 4 cm têm se mostrado benignas, nas séries contemporâneas⁴(B)⁵(C).

As indicações clássicas para a nefrectomia parcial são aquelas que na realização da nefrectomia radical resultariam na necessidade de diálise, tais como rim único ou tumores bilaterais. Indicações relativas são pacientes com lesões unilaterais, mas com rim contralateral associado a alterações que podem comprometer sua função (por exemplo, estenose de artéria renal, litíase, hidronefrose, refluxo vésico-ureteral, pielonefrite crônica ou doenças sistêmicas, como diabetes mellitus ou nefrosclerose).

Atualmente, a nefrectomia parcial deverá ser indicada nos casos de lesões pequenas (< 4 cm) e periféricas, as quais apresentam baixas taxas de multifocalidade, e nos cistos complexos (Bosniak III e IV), mesmo quando o rim contralateral for normal e sempre que se obtiver uma margem mínima de segurança⁴(B). As taxas de recorrência no rim submetido à nefrectomia parcial variam de 4% a 6%, semelhantes às taxas de recorrência com a cirurgia radical⁴(B).

LINFADENECTOMIA RETROPERITONEAL

Ainda hoje, a linfadenectomia no câncer renal tem como objetivo apenas o estadiamento local da lesão. O acometimento linfonodal representa um fator de mau prognóstico, uma vez que na maioria absoluta dos casos já existe a presença de

metástases concomitantes. Desta forma, a necessidade da realização de linfadenectomia retroperitoneal e os seus limites permanecem incertos. No entanto, existe um estudo randomizado de nefrectomia radical, com ou sem linfadenectomia retroperitoneal, com resultados ainda não definitivos, sugerindo que possa haver benefício na sobrevida de um pequeno subgrupo de pacientes linfadenectomizados com comprometimento linfonodal mínimo⁶(B).

Os limites da linfadenectomia retroperitoneal para pacientes com carcinoma de células renais podem ser variáveis. A linfadenectomia hilar se restringe à remoção dos linfonodos do hilo renal, os quais geralmente saem juntamente com o espécime de nefrectomia radical; a linfadenectomia regional incluiria os linfonodos do hilo e também os relacionados ao grande vaso ipsilateral (aorta ou cava) pelo menos desde a altura de L1 a L3; a linfadenectomia ampliada deveria ser feita desde a crura diafragmática até a bifurcação dos grandes vasos, bilateralmente. A maioria dos autores preconiza que a linfadenectomia ampliada, a qual se estende desde a crura diafragmática até a bifurcação da aorta, deve ser restrita a pacientes com comprometimento linfonodal macroscópico. No restante dos pacientes, a linfadenectomia hilar é suficiente⁷(A). No entanto, quando realizada a nefrectomia parcial, não existe evidência suficiente que confirme a necessidade de linfadenectomia.

NEFRECTOMIA RADICAL LAPAROSCÓPICA

As indicações formais de cirurgia radical laparoscópica são para tumores cT1 (4,0 – 7,0 cm) e relativas para tumores cT2⁸(C), já havendo relato em cT3 com envolvimento de veia renal e veia cava inferior⁹(C).

Para tumores cT1, os resultados de longo prazo são semelhantes aos da cirurgia aberta. A sobrevida livre de doença em cinco anos é semelhante nas duas técnicas (91% na laparoscópica e 87% na cirurgia aberta)^{10(D)}. As vantagens da técnica laparoscópica na nefrectomia radical em mãos experimentadas são: menor necessidade de analgesia pós-operatória, menor tempo de internação hospitalar, com retorno mais rápido às atividades habituais, além de efeito cosmético superior ao da cirurgia aberta^{11(C)}.

As taxas de complicações da cirurgia laparoscópica chegam a 16%, com 5% de conversão^{12(C)}. Até a presente data, existem raros casos relatados de implante tumoral, associados ao morcelamento de tumores de alto grau e ou à presença de ascite^{13(C)}.

A nefrectomia radical laparoscópica também tem sido utilizada para controle da lesão primária em doença metastática, por apresentar menor morbidade e tempo de internação, propiciando o uso precoce de imunoterapia sistêmica^{14(A)}.

A nefrectomia laparoscópica assistida com a mão apresenta as vantagens de poder ser usada pelo cirurgião com menor experiência em laparoscopia, permitindo melhor controle vascular nos grandes tumores, maior facilidade de remoção da peça inteira, com menor risco de implante tumoral e maior rapidez no ato cirúrgico em doentes que apresentam co-morbidades^{15(B)}.

NEFRECTOMIA PARCIAL LAPAROSCÓPICA (NPL)

Os melhores casos para a NPL são os tumores menores do que 4 cm, exofíticos e localizados no pólo inferior, que geralmente permitem

a NPL sem pinçamento do pedículo renal. Quando houver necessidade de pinçamento do pedículo, faz-se necessária a adoção de medidas para a preservação da função renal, tais como o uso de manitol e o controle do tempo de isquemia quente, o qual não deverá ultrapassar 30 minutos. Os tumores profundos e os dos seios renais, que necessitam pinçamento do pedículo renal por mais de 30 minutos, deverão ser tratados com a associação de hipotermia renal e por cirurgião laparoscopista de grande experiência^{16(B)}^{17(C)}.

As complicações da nefrectomia parcial são: fístulas (7,4%), necrose tubular aguda, com necessidade de diálise temporária (6,3%) ou definitiva (4,9%) e sangramento (1,9%)^{18(C)}.

A crioablação e a ablação por radiofrequência são alternativas minimamente invasivas, cujos resultados iniciais necessitam de maior tempo de seguimento^{19(B)}.

ADRENALECTOMIA: QUANDO INDICAR?

A incidência de metástases adrenais em câncer de rim gira em torno de 4,3% a 5,7%^{20,21(C)}. O estadiamento clínico da doença se correlaciona diretamente com a incidência de acometimento da adrenal, sendo este de 40%, nos tumores T4, 7,8%, nos T3 e 0,6%, nos T1-2^{20(C)}. Outros fatores de risco, como tumores do pólo superior e lesões com grande volume de doença, são responsáveis por aproximadamente 58,6% dos tumores que acometem as adrenais.

Em conclusão, a remoção da glândula adrenal só se faz necessária quando a mesma estiver alterada em tamanho ou textura no exame de imagem, quando houver acometimento

renal extenso ou em casos de tumor de pólo superior^{20,21}(C)²²(B).

RESSECÇÃO DE METÁSTASES (METASTASECTOMIA)

Em série retrospectiva, que incluiu 278 pacientes, as taxas de sobrevida de cinco anos para pacientes com ressecção completa foram de 44% (n = 141), 14% para pacientes após ressecção incompleta (n = 70) e somente 11% para pacientes não operados (n = 67). A análise multivariada demonstrou que os fatores prognósticos favoráveis foram: recorrência em sítio único, ressecção completa, tempo para a recorrência maior que 12 meses e aparecimento da lesão não sincrônica ao tumor primário. Quanto à localização, as lesões solitárias do cérebro apresentaram pior prognóstico. Quando se considerou recorrências múltiplas, a cada ressecção de metástases, a chance de sobrevida em cinco anos se assemelhou aos resultados obtidos com a ressecção inicial da primeira recidiva. Em conclusão, a ressecção cirúrgica pode estar indicada em pacientes com lesões metastáticas solitárias ou em sítio único ressecável, independentemente da lesão já haver recidivado previamente²³(B).

PAPEL DA NEFRECTOMIA EM TUMORES DE RIM METASTÁTICOS

A cirurgia citoredutora para tumor de rim metastático, em pacientes selecionados, tem função no tratamento dos sintomas locais, melhora na qualidade de vida, e parece melhorar a resposta ao tratamento sistêmico²⁴(D).

Há um benefício na sobrevida e no tempo de progressão da doença, favorável à cirurgia associada ao tratamento sistêmico (imunoterapia com interferon) sobre o tratamento sistêmico

exclusivo, em pacientes com boas condições clínicas. A sobrevida média no tratamento combinado foi de 13,6 meses e de 7,8 meses, na imunoterapia isolada^{14,25}(A).

Pacientes tratados somente com cirurgia, sem o uso de interferon, apresentam sobrevida em geral menor que um ano, e o tratamento sistêmico exclusivo não mostrou resposta significativa no tumor primário^{14,26,27}(A)^{24,28}(D).

Em conclusão, a nefrectomia radical em pacientes com doença metastática está indicada quando os mesmos apresentam bom desempenho físico, ausência de co-morbidades significativas, doença primária ressecável ou em caráter paliativo.

TRATAMENTO ADJUVANTE

Com relação ao tratamento adjuvante, dois estudos de fase III randomizados com interferon-alfa (INF) adjuvante *versus* observação, incluindo mais de 500 pacientes com estádios II e III, não demonstraram aumento da sobrevida^{29,30}(A). Um pequeno estudo randomizado, com somente 69 pacientes tratados com interleucina-2 (IL-2) adjuvante em altas doses, também não demonstrou benefício na taxa de sobrevida³¹(A). Em relação à radioterapia pós-operatória, dois ensaios clínicos também não demonstraram benefício de sobrevida com esse tipo de tratamento³²(A)³³(B). Finalmente, no que diz respeito à quimioterapia, não existe evidência disponível para recomendar esse tipo de tratamento, quando utilizado de forma adjuvante.

Em conclusão, não existe indicação de quimioterapia, imunoterapia ou radioterapia adjuvante, após cirurgia definitiva, mesmo para tumores localmente avançados²⁹⁻³²(A)³³(B).

TRATAMENTO DA DOENÇA DE ESTADIO IV OU RECORRENTE

Os resultados gerais do tratamento sistêmico para pacientes com câncer renal metastático são ainda limitados. Em 2000, uma meta-análise, com 4216 pacientes submetidos a protocolos com imunoterapia, concluiu que o INF forneceu um benefício modesto de sobrevida quando comparado aos outros tratamentos, sendo um esquema que deveria ser o modelo de teste contra novos tratamentos e que a IL-2 ainda não havia sido validada em estudos randomizados³⁴(A).

Uma atualização desta revisão sistemática com meta-análise, recentemente publicada²⁵(A), incluiu estudos com dados mais maduros, inclusive estudos randomizados cujos resultados isolados haviam sugerido um benefício do uso de interleucina³⁵(A). A meta-análise incluiu, também, os estudos que compararam nefrectomia mais interferon contra nefrectomia apenas. Houve várias avaliações sobre várias estratégias de tratamento, inclusive sobre a adição de quimioterapia ao interferon. As principais conclusões foram: que o uso de interferon isolado promove um pequeno aumento de sobrevida, que a adição de outros medicamentos não promove melhora de sobrevida e que a abordagem terapêutica que tem melhor chance de sucesso é a nefrectomia seguida de interferon²⁵(A).

Um outro ponto de relevância nos pacientes com envolvimento ósseo é o uso do ácido zoledrônico, na dose de 4 mg IV, a cada quatro semanas. Análise retrospectiva de subgrupo, a partir de estudo randomizado comparando ácido zoledrônico com placebo, demonstrou redução de 61% de eventos ósseos adversos, no braço que recebeu o ácido zoledrônico³⁶(B).

SUMÁRIO DAS RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO

1. A nefrectomia radical é o padrão-ouro do tratamento do câncer de rim;
2. A via laparoscópica pode ser indicada em tumores T1;
3. A nefrectomia parcial está indicada nos tumores < 4 cm e nos cistos complexos de localização favorável. A via laparoscópica é uma opção viável em casos selecionados;
4. Nos pacientes submetidos à nefrectomia radical, a linfadenectomia regional ou mesmo a ampliada podem ser realizadas em pacientes com comprometimento linfonodal macroscópico; nos demais casos, a linfadenectomia hilar é suficiente;
5. A adrenalectomia ipsilateral está indicada quando a glândula estiver alterada, quando houver acometimento renal extenso ou em tumores de pólo superior;
6. A ressecção cirúrgica de metástases está indicada em pacientes selecionados com lesões solitárias ou em sítio único;
7. A nefrectomia radical em pacientes selecionados com tumores metastáticos está indicada no tratamento paliativo de sintomas e em associação ao interferon, com intuito de melhora de sobrevida;
8. Não existe indicação de quimioterapia, imunoterapia ou radioterapia após cirurgia definitiva, na ausência de doença residual;
9. A imunoterapia com interferon, embora com resultados limitados, alto custo e alta incidência de efeitos colaterais, é o único tratamento sistêmico disponível com benefício comprovado para doença metastática;
10. A melhor estratégia para o tratamento da doença metastática até o presente é a associação de nefrectomia seguida de imunoterapia com interferon.

CONFLITO DE INTERESSE

Clark O: Recebeu reembolso por comparecimento a simpósio, honorários por apresentação, conferência, palestras, organização de atividade de ensino, consultoria e também

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

REFERÊNCIAS

1. Levy DA, Swanson DA, Slaton JW, Ellerhorst J, Dinney CP. Timely delivery of biological therapy after cytoreductive nephrectomy in carefully selected patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;159:1168-73.
2. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297-301.
3. Thrasher JB, Paulson DF. Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am* 1993;20:247-62.
4. Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, Grabner A, Wollan PC, Eickholt JT, et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *J Urol* 1996;155:1868-73.
5. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year follow up. *J Urol* 2000;163:442-5.
6. 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.
7. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Sylvester R, Schroder FH, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol* 1999;36:570-5.
8. Kavoussi LR, Chan DY, Fabrizio MD, Cadeddu JA. Cancer control of laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1999;161(suppl 4):167.
9. Sundaram CP, Rehman J, Landman J, Oh J. Hand assisted laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma with inferior vena caval thrombus. *J Urol* 2002;168:176-9.
10. Ono Y, Hattori R, Gotoh M, Yoshino Y, Yoshikawa Y, Kamihira O. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: the standard of care already? *Curr Opin Urol* 2005;15:75-8.
11. Meraney AM, Gill IS. Financial analysis of open versus laparoscopic radical nephrectomy and nephroureterectomy. *J Urol* 2002;167:1757-62.
12. Siqueira TM Jr, Kuo RL, Gardner TA, Paterson RF, Stevens LH, Lingeman JE, et al. Major complications in 213 laparoscopic nephrectomy cases: the Indianapolis experience. *J Urol* 2002;168(4 Pt 1):1361-5.
13. Castilho LN, Fugita OE, Mitre AI, Arap S. Port site tumor recurrences of renal cell carcinoma after videolaparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2001;165:519.
14. 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.

15. Nelson CP, Wolf JS Jr. Comparison of hand assisted versus standard laparoscopic radical nephrectomy for suspected renal cell carcinoma. *J Urol* 2002;167:1989-94.
16. Gill IS, Matin SF, Desai MM, Kaouk JH, Steinberg A, Mascha E, et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol* 2003;170:64-8.
17. Gill IS, Desai MM, Kaouk JH, Meraney AM, Murphy DP, Sung GT, et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: duplicating open surgical techniques. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):469-7.
18. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001;166:6-18.
19. Gill IS, Novick AC, Meraney AM, Chen RN, Hobart MG, Sung GT, et al. Laparoscopic renal cryoablation in 32 patients. *Urology* 2000;56:748-53.
20. Sagalowsky AI, Kadesky KT, Ewalt DM, Kennedy TJ. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *J Urol* 1994;151:1181-4.
21. 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.
22. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, de Kernion JB, Belldgrun A. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 2000;163:437-41.
23. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:2261-6.
24. Wood CG. The role of cytoreductive nephrectomy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003;30:581-8.
25. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001425.
26. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-9.
27. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966-70.
28. Flanigan RC. Debulking nephrectomy in metastatic renal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(18 Pt 2):6335S-41S.
29. Messing EM, Manola J, Wilding G, Probert K, Fleischmann J, Crawford ED, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell

- carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1214-22.
30. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, Ferri S, Artusi R, Boracchi P, et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol* 2001;19:425-31.
31. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3133-40.
32. Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:665-72.
33. Fugitt RB, Wu GS, Martinelli LC. An evaluation of postoperative radiotherapy in hypernephroma treatment: a clinical trial. *Cancer* 1973;32:1332-40.
34. Coppin C, Porzsolt F, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD001425.
35. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3127-32.
36. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98:962-9.

