

Факторы прогноза выживаемости при раке почки

А.В. Серегин, О.Б. Лоран, В.Р. Ашугян

Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО, ГКБ им. С.П. Боткина, Москва

PROGNOSTIC FACTORS OF SURVIVAL IN RENAL CANCER

A.V. Serigin, O.B. Loran, V.R. Ashughyan

Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education;
S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

The purpose of the study was to reveal the independent anatomic, histological, and clinical factors of cancer-specific survival in patients with renal-cell carcinoma (RCC). For this, the authors retrospectively analyzed their experience with radical surgical treatments in 73 RCC patients operated on at the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, from January 1, 1999 to December 31, 2004; their outcomes have become known by the present time. There was a statistically significant correlation of cancer-specific survival with its parameters, such as pathological stage of a tumor, its maximum pathological size, differentiation grade, involvement of regional lymph nodes, venous tumor thrombosis, level of thrombocytosis, and degree of the clinical symptoms of the disease. Multivariate analysis of survival in RCC in relation to the prognostic factors could reveal odd ratios for the limit values of significant prognostic factors. The statistically significant prognostic values established in the present study, as well as the molecular factors the implication of which is being now investigated can become in future an effective addition to the TNM staging system to define indications for certain treatments and to predict survival in RCC.

Key words: renal cancer, cancer-specific survival rate, prognosis factors

Введение

Рак почки (РП) характеризуется довольно вариабельным и непредсказуемым клиническим течением, что обусловлено генетической гетерогенностью и морфологическим разнообразием данной группы опухолей [1]. В настоящее время уже при первом выявлении РП 25% пациентов имеют отдаленные метастазы, локальная инвазия изначально выявляется также в 25% случаев [2]. Золотым стандартом в лечении локализованного РП считается радикальная нефрэктомия. Однако установлено, что у 30% пациентов в последующем развиваются метастазы [3]. На сегодняшний день 5-летняя выживаемость в группе больных с локализованным РП составляет 80–90%, с местно-распространенным заболеванием — 50–60%. При диссеминированном же РП 5 лет живут всего 5–10% [4] пациентов. Таким образом, результаты лечения метастатического РП остаются крайне неудовлетворительными. С появлением таргетной терапии, новых взглядов на молекулярные механизмы развития и прогрессирования РП и выделением факторов индивидуального прогноза стало возможным определять оптимальную тактику лечения больных РП, что является одной из важнейших задач современной онкоурологии.

Сегодня принято подразделять факторы прогноза РП на анатомические, гистологические, клинические, молекулярные и интегрированные системы прогноза [5]. Анатомические факторы, обобщенные в системе классификации TNM, включают размер опухоли [6], степень ее прорастания по отношению к капсуле почки, инвазию в лимфатиче-

ские узлы (ЛУ), надпочечник, венозную инвазию, наличие или отсутствие отдаленных метастазов [7]. К гистологическим факторам прогноза относятся степень дифференцировки, гистологический тип опухоли, саркоматоидные признаки, наличие или отсутствие участков некроза, прорастание в собирательную систему почки [8, 9]. Основные клинические факторы прогноза включают общее состояние, наличие или отсутствие локальной симптоматики, кахексии [10, 11]. По результатам детальных цитогенетических исследований были выделены также несколько молекулярных факторов, способных разделять формы почечно-клеточного рака по вероятному исходу. И наконец, были разработаны интегрированные прогностические системы, имеющие целью повышение предсказательной точности отдельных факторов прогноза [12–14]. Исследования продвинулись с изучения одного фактора или молекулярного маркера в небольшой группе до анализа нескольких факторов или маркеров в обширных сериях исследований.

Цель данного исследования: выявление независимых анатомических, гистологических и клинических факторов прогноза раково-специфической выживаемости пациентов с РП. Для этого ретроспективно был проанализирован наш опыт радикального оперативного лечения РП с применением методов одно- и многофакторного статистического анализа.

Материалы и методы

Мы провели ретроспективное изучение историй болезней 229 пациентов с РП, оперированных на базе кафедры урологии и хирургической андрологии

Таблица 1. Характеристика группы пациентов с известным исходом

Показатель	Число пациентов (n=73)	
	%	абс.
Характеристика пациентов:		
на момент исследования от прогрессирования заболевания скончались	28,7	21
мужчины	35,6	26
женщины	64,4	47
Размер опухоли, см		
<4	30	22
4—7	45,4	33
7—10	16,4	12
>10 см	8,2	6
Патологическая стадия		
T		
T1a	31,5	23
T1b	27,5	20
T2	13,7	10
T3a	13,7	10
T3b	6,8	5
T4	6,8	5
N		
N0	91,4	66
N+	9,6	7
Визуальное увеличение ЛУ	15	11
M		
M0	100	73
M1	0	0
Гистологический тип опухоли		
светлоклеточный	89	65
кистозная	9,2	6
папиллярный	4,1	3
хромофобный	1,4	1
саркоматоидный	4,1	3
рак протоков Беллини	1,4	1
Степень дифференцировки		
высокая	54,8	40
умеренная	32,8	24
низкая	12,4	9
Симптоматика по ESOG		
S1	43,8	32
S2	43,8	32
S3	12,4	9
Уровень тромбоцитоза крови		
<200 000	9,6	7
200—350 000	78	57
>350 000	12,4	9
Уровень эритроцитоза крови		
<4 млн/мкл	19,2	14
4—5 млн/мкл	67,1	49
>5млн/мкл	13,7	10
Инвазия опухоли в надпочечник		
Присутствует	2,7	2
Инвазия в собирательную систему		
Присутствует	16,4	12
Участки некроза опухоли		
Присутствуют	35,6	26
Мультифокальный рост опухоли		
Присутствует	4,1	3
Опухолевый венозный тромбоз		
Присутствует	9,6	7

РМАПО в период с 01.01.1999 г. по 31.12.2004 г. Из указанного числа на момент проведения исследования определить состояние пациентов удалось в 73 случаях. В исследование были включены только пациенты с окончательно утвержденным при гистологическом исследовании препарата диагнозом РП. Клиническая и патологическая стадии заболевания определены согласно системе TNM в редакции 2002 г. Степень дифференцировки устанавливалась по 3-ступенчатой системе (высоко-, умеренно и низкодифференцированные опухоли), гистологический тип опухоли определен согласно системе ВОЗ. Выраженность клинической симптоматики оценена по системе ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): S1 — асимптомное течение, S2 — локальная симптоматика, S3 — системная симптоматика. Пациентам с локализованным или местно-распространенным РП в зависимости от размеров опухоли и ее расположения были произведены органосохраняющие операции или радикальная нефрэктомия. Послеоперационное наблюдение проводили согласно принятому в клинике протоколу. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием статистического пакета Statistica for Windows v.7.0.

Результаты и их обсуждение

Описание пациентов и характеристика опухолей приведены в табл. 1. Общее число пациентов с известным исходом — 73. Средний возраст пациентов при выявлении заболевания — 59 (18—84) лет. Мужчин было 26 (35,6%), женщин — 47 (64,4%). Средний размер РП составил 6,1 (1—25) см. В 4 группы, составленные с учетом размеров опухоли (<4, 4—7 см, 7—10 и >10 см), входили 22 (30%), 33 (45,4%), 12 (16,4%) и 6 (8,2%) пациентов соответственно, т.е. самую многочисленную группу составили больные

с размером опухоли от 4 до 7 см. Заболевание протекало асимптомно (S1 по ESOГ) у 32 (43,8%) пациентов, в то время как симптоматику S2 и S3 имели 32 (43,8%) и 8 (12,4%) больных соответственно. Тремя самыми частыми гистологическими разновидностями РП оказались светлоклеточный тип ($n=65$, 89%), папиллярный ($n=3$, 4,1%) и саркоматоидный РП ($n=3$, 4,1%). Кистозная форма светлоклеточного РП наблюдалась в 6 (9,2%) случаях. Локализованные формы РП (стадии T1 и T2) имели место в 45 (72,7%) наблюдениях, в то время как стадии T3a, T3b и T4 — в 20 (27,3%). Мультифокальный характер опухоли выявлен в 3 (4,1%) случаях. По степени дифференцировки распределение больных было следующим: высокая степень — 40 (54,8%) случаев, умеренная — 24 (32,8%), низкая — 9 (12,4%). Интраоперационно визуальное увеличение регионарных ЛУ выявлено у 11 (15%) пациентов, однако подавляющее большинство больных не имели раковых метастазов в регионарные ЛУ ($n=66$, 91,4%). Отдаленных метастазов в группе изучаемых пациентов не имел никто. Инвазия опухоли в надпочечник выявлена у 2 (2,7%) больных. Участки некроза при гистологическом исследовании препарата обнаружены в 26 (35,6%) случаях. Опухолевый тромбоз почечной или нижней полой вены имел место у 7 (9,6%) пациентов. Среднее время наблюдения за больными составило 61,5 мес (стандартное отклонение — 24 мес). 21 (28,8%) из 73 пациентов скончался от прогрессирования заболевания, 3 (4,1%) живы с его прогрессией, остальные 49 (67%) из живых в настоящее время свободны от прогрессирования заболевания. Раково-специфическая 3- и 5-летняя выживаемость в общей группе пациентов составила 82,4 и 74,0% (рис. 1).

Статистически значимая корреляционная связь раково-специфической выживаемости при РП выявлена с такими ее параметрами, как патологическая стадия первичной опухоли, максимальный патологический размер опухоли, степень дифференцировки, гистологическое вовлечение регионарных ЛУ, опухолевый тромбоз почечной или ниж-

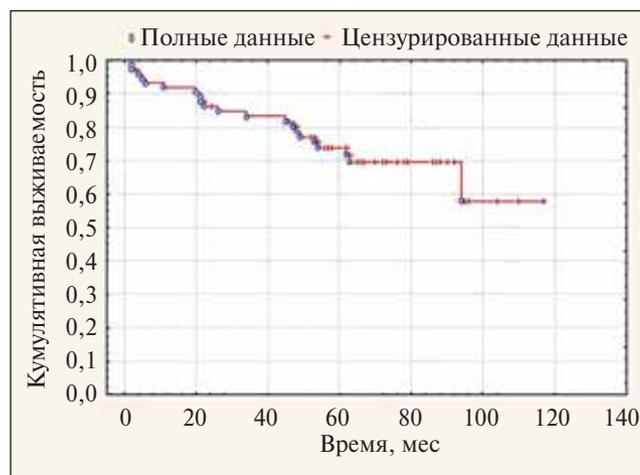


Рис. 1. Раково-специфическая выживаемость в общей группе пациентов (по Каплану — Майеру)

Таблица 2. Однофакторный регрессионный анализ зависимости выживаемости от других клиничко-морфологических параметров РП

Фактор	Коэффициент корреляции Пирсона (r), p
Пол	0,037 $p=0,578$
Возраст пациента, годы	-0,149 $p=0,219$
Патологическая стадия первичной опухоли	-0,362 $p=0,002$
Максимальный патологический размер опухоли	-0,3491 $p=0,003$
Гистологический тип опухоли	-0,131 $p=0,281$
Степень дифференцировки	-0,438 $p=0,001$
Гистологическое вовлечение регионарных ЛУ	-0,327 $p=0,006$
Участки некроза опухоли	-0,213 $p=0,79$
Тромбоз почечной и нижней полой вен	0,3766 $p=0,03722$
Инвазия в собирательную систему	-0,239 $p=0,046$
Инвазия в надпочечник	0,1712 $p=0,010$
Симптоматика	-0,3087 $p=0,05$
Уровень тромбоцитоза	-0,327 $p=0,006$
Уровень эритроцитоза	0,0075 $p=0,539$

Таблица 3. Многофакторный анализ выживаемости при РП в зависимости от факторов прогноза

Переменные	Категория	Соотношение рисков	Доверительный интервал	p
Патологическая стадия	T1—2—T3a	3,825	1,697—8,624	0,0023
	T1—2—T3b	3,823	1,468—9,966	0,0117
Максимальный патологический размер, см	<4—>4	7,12	1,027—19,410	0,0096
	<7—>7	6,22	2,829—13,68	0,0017
	<10—>10	3,21	1,969—5,247	< 0,001
Степень дифференцировки	I—II	4,375	1,104—16,012	0,0355
	II—III	2,286	0,982—5,427	0,0537
	I—III	10,0	2,428—41,177	0,0355
Инвазия в регионарные ЛУ	N0—N+	2,857	1,5185—5,376	0,0477
Венозный тромбоз	Имеется — не имеется	1,538	0,597—3,960	< 0,001
Симптоматика	S1—S2	3,0	1,082—8,319	0,0106
	S2—S3	1,48	0,711—3,092	0,0663
Тромбоцитоз	<350 000—>350 000	3,227	1,943—5,360	0,0209

ней поллой вены, уровень тромбоцитоза, а также со степенью выраженности клинической симптоматики заболевания (табл. 2). Такие же параметры, как пол, возраст пациента, гистологический тип опухоли, наличие участков некроза, инвазия в собирательную систему, уровень эритроцитоза, не проявили статистически значимой корреляции с выживаемостью при РП.

Однофакторный и многофакторный (табл. 3) анализы зависимости выживаемости при РП от его клиничко-морфологических параметров позволили

наглядно представить значимость каждого из этих параметров для прогнозирования выживаемости в группе исследуемых пациентов. Инвазия в паранефральную клетчатку или опухолевое прорастание венозной системы значительно ухудшают прогноз заболевания. Переход опухоли в стадию T3a, по данным разных авторов [15—17], снижает раково-специфическую выживаемость на 15—20%. В нашем исследовании стадия T3a выявлена в 10 (13,7%) случаях, а разница между 3- и 5-летней выживаемостью при локализованных (T1a, T1b и T2) опухолях и опухолях стадии T3a составила примерно 13 и 25% соответственно (рис. 2). Опухолевый тромбоз (стадия T3b) венозной системы (интратенальные, почечная и нижняя полая вены) выявлен в 7 (9,6%) наблюдениях. Разница в 3- и 5-летней выживаемости с локализованными (T1a, T1b и T2) опухолями составила соответственно 33 и 45% (см. рис. 2). В проведенном исследовании статистически достоверной разницы в показателях выживаемости между стадиями T3a и T3b не обнаружено. В обеих стадиях риск смерти от РП в 3,8 раза выше, чем при локализованной опухоли.

Увеличение размеров опухоли как при ее рассмотрении в качестве категорической переменной, так и в непрерывном варианте сопровождалось прогрессивным снижением показателей выживаемости (рис. 3, 4). Величина корреляции размеров опухоли с патологической T-стадией в 0,6747 ($p < 0,001$) вместе с показателем корреляции размеров опухоли с раково-специфической выживаемостью в -0,3491 ($p = 0,03$) свидетельствует о том, что размер опухоли может рассматриваться как самостоятельный фактор прогноза. При однофакторном корреляционном анализе коэффициент корреляции стадии T с раково-специфической выживаемостью оказался равен

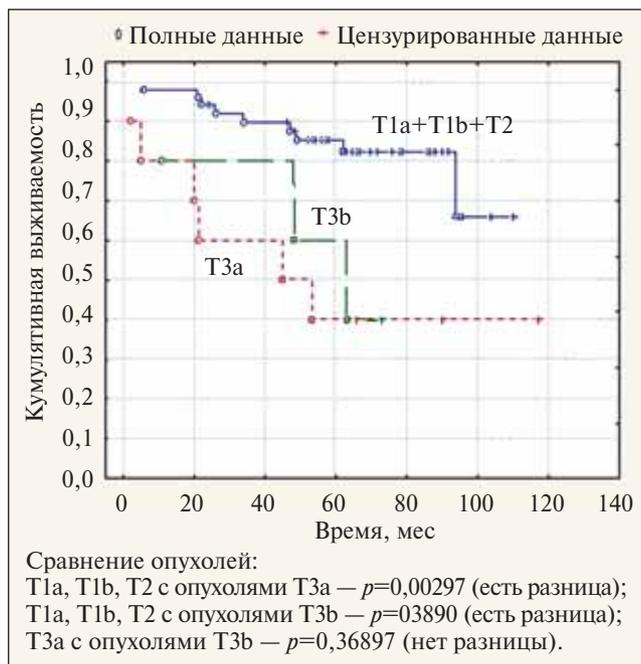


Рис. 2. Кривые выживаемости по Каплану — Майеру при локализованных (T1a, T1b, T2) опухолях почки, опухолях стадий T3a и T3b

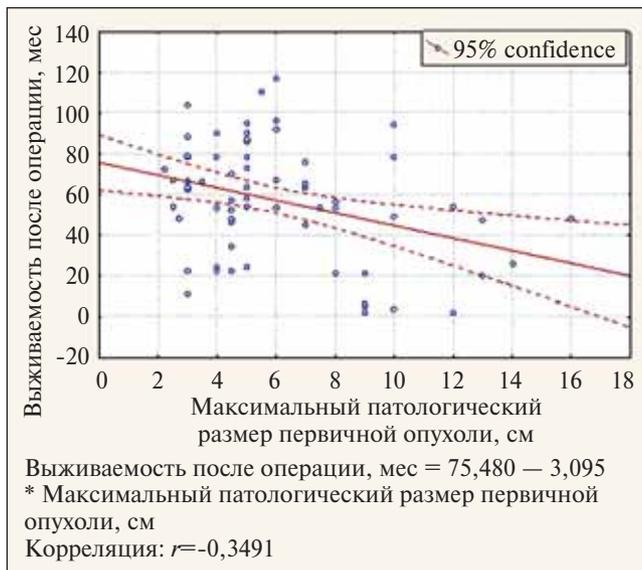


Рис. 3. Зависимость выживаемости от максимального патологического размера РП при рассмотрении ее как непрерывной величины

-0,362 ($p=0,02$). Следовательно, размеры опухоли и стадия Т в действительности имеют примерно схожую прогностическую ценность в вероятном исходе РП. В изучаемых группах пациентов при РП размером до 7 см не удалось выявить статистически значимой разницы в 3- и 5-летней выживаемости при опухолях до 4 см и 4–7 см (см. рис. 4), что, с одной стороны, оправдывает наметившуюся в последние годы тенденцию к расширению показаний к органосохраняющим операциям при опухолях диаметром до 7 см, с другой же — требует более настойчивого поиска дополнительных вспомогательных факторов, которые помогут идентифицировать и прогнозировать течение агрессивного рака малых размеров. Однако более детальный анализ показывает, что хотя размеры РП и являются независимым прогностическим фактором его исхода, тем не менее он должен обязательно рассматриваться в связке со стадией опухоли. В системе TNM редакции 2002 г. размер 7 см признан критическим в разделении локализованных опухолей на стадии T1 и T2, а исследованиями последних лет убедительно показано, что данный размер является критическим также в группе опухолей стадии T3a. Выживаемость при локализованных и местно-распространенных опухолях одинаковых размеров, несомненно, выше в 1-й группе [18]. Тем не менее в современных системах прогнозирования РП указывается повышение точности прогнозирования при использовании размеров опухоли как непрерывной, нежели при ее рассмотрении как категорической величины, как предусматривает система стадирования TNM. Во всех многофакторных моделях прогнозирования размер опухоли по-

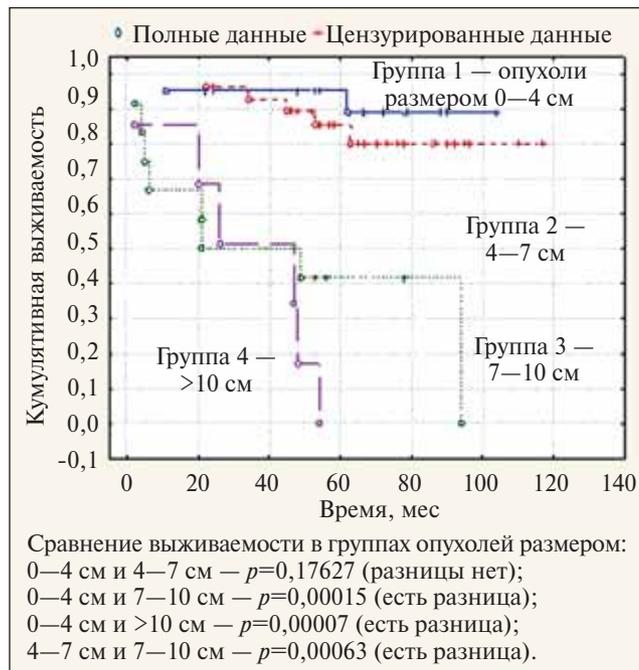


Рис. 4. Кривые выживаемости по Каплану — Майеру в группах с различными размерами РП

вышал предсказательную точность системы стадирования TNM на 0,8–3,7% [19].

Степень дифференцировки опухоли из всех значимых факторов прогноза наиболее сильным образом коррелировала с выживаемостью. Выявлено достоверное отличие показателей выживаемости во всех 3 группах опухолей по степени дифференцировки (рис. 5). Риск смерти от РП низкой степени дифференцировки оказался в 10 раз выше, чем при высокой ее степени.

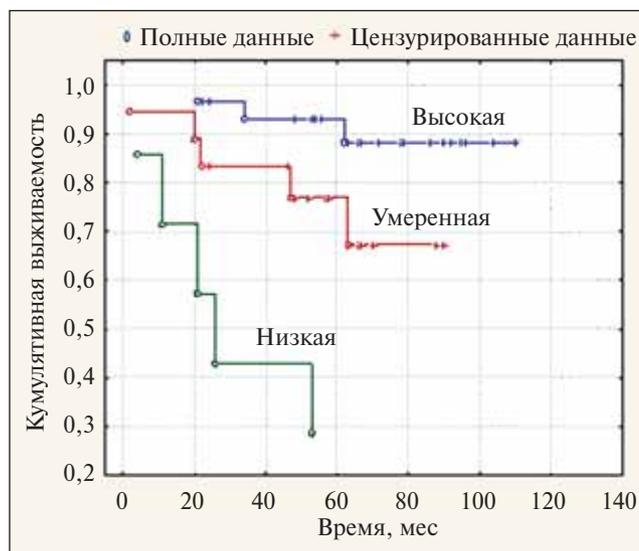


Рис. 5. Кривые выживаемости по Каплану — Майеру в группах с различной степенью дифференцировки опухоли. Группы достоверно отличаются друг от друга ($p < 0,001$)

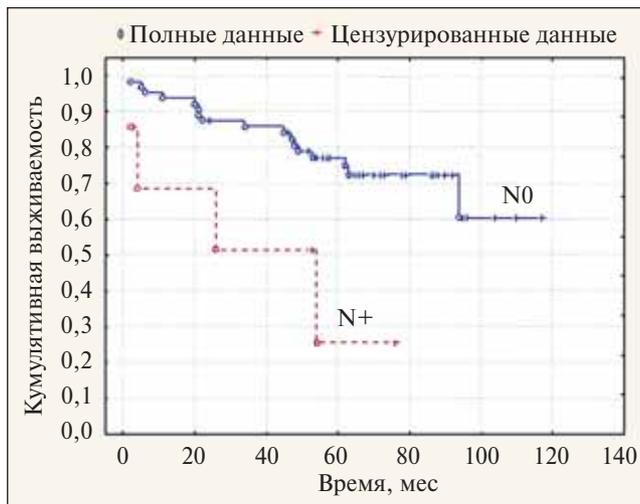


Рис. 6. Кривые выживаемости по Каплану — Майеру в группах с опухолевым поражением регионарных ЛУ и без него. Группы достоверно отличаются друг от друга ($p=0,0374$)

Опухолевое вовлечение регионарных ЛУ в проведенном исследовании установлено в 7 (9,6%) случаях. Оно влияло на показатели выживаемости в значительно более выраженной степени, чем локальная инвазия или опухолевое прорастание венозной системы. 3- и 5-летняя выживаемость при опухолевом поражении регионарных ЛУ составила всего 52 и 26% соответственно (рис. 6). Разница же в 3- и 5-летней выживаемости в группах опухолей N0 и N+ равнялась 35 и 50% соответственно. Риск смерти от РП при стадии N+ оказался почти в 3 раза выше, чем при стадии N0. Привлекает внимание корреляция интраоперационно оцененного

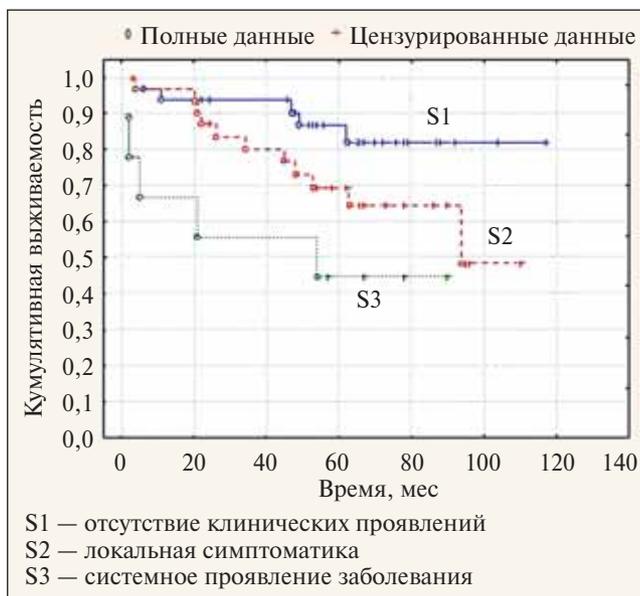


Рис. 7. Кривые выживаемости по Каплану — Майеру в группах с различной выраженностью симптоматики, оцененной по системе ESOG

визуального увеличения регионарных ЛУ с их истинным опухолевым поражением. Частота визуального увеличения регионарных ЛУ составила 15%, в то время как их истинное опухолевое поражение имелось в 9,6% случаев. В проведенном исследовании прослеживалась четкая корреляция зависимости вероятности опухолевого поражения визуально увеличенных ЛУ от размеров первичного РП. Если при размере первичной опухоли <4 см указанная вероятность составила 17%, то при опухолях диаметром >10 см - 75%. У пациентов же с клинической N0-стадией опухолевое вовлечение ЛУ зафиксировано в 3% случаев [20]. Таким образом, хотя исследования последних лет приписывают регионарной лимфаденэктомии больше стадирующую роль, чем терапевтическую, однако при более дифференцированном подходе ее роль может быть более существенной с увеличением размеров первичной опухоли.

Степень выраженности симптоматики РП также значимо коррелировала с выживаемостью (рис. 7). Асимптомное течение имело место в 43,8% наблюдений. Во всех 3 группах пациентов, разделенных по степени выраженности клинической симптоматики, выявлено статистически достоверное различие в показателях выживаемости. В группе S2-опухолей 3- и 5-летняя выживаемость была ниже тех же показателей группы бессимптомного течения S1 на 14 и 17% соответственно, в группе же S3-опухолей те же показатели отличались от группы S1 на 39 и 42%. Появление только локальных симптомов РП повысило в исследуемой группе риск смерти по сравнению с бессимптомным течением заболевания в 3 раза, а присоединение системной симптоматики — еще в 1,5 раза. Независимая прогностическая ценность степени выраженности клинической симптоматики при РП раскрывает новую сферу исследований природы этого заболевания. Симптоматика может отражать биологические события, не обязательно связанные с общепринятыми гистопатологическими критериями [21].

Значимость уровня тромбоцитоза в прогнозе РП изучена множеством авторов. Повышенным критическим уровнем тромбоцитоза крови в разных исследованиях приняты разные величины (от 300 000 до 500 000/мкл) [22, 23]. В нашем исследовании при выборе в качестве предельной величины 350 000/мкл показатели выживаемости выше и ниже указанного предела значительно отличались. Из пациентов с уровнем тромбоцитоза >350 000/мкл 3 года не прожил никто, в то время как при уровне тромбоцитов крови ниже указанной величины 3- и 5-летняя выживаемость составила примерно 85 и 80% соответственно (рис. 8). Приведенная картина позволяет считать уровень тромбо-

цитов крови важным фактором прогноза выживаемости при РП. Механизм повышения уровня тромбоцитов, вероятно, связан с теми же процессами, которые определяются изначально степенью агрессивности опухоли, что может открыть новые перспективы изучения механизмов канцерогенеза и прогрессирования РП.

Заключение

Общепризнанным инструментом прогнозирования течения и исхода РП традиционно считается система стадирования TNM. Однако применение современных статистических методов исследования позволяет выделить те параметры опухоли, отличные от стадии, влияние которых на прогноз заболевания значительно, а в некоторых случаях сравнимо со стадией. Задача идентификации надежных прогностических факторов течения и исхода РП в эру новых форм таргетной терапии и новых взглядов на молекулярные механизмы развития и прогрессирования РП крайне актуальна. Выявленные в настоящем исследовании статистически значимые параметры прогноза, а также те молекулярные факторы, значимость которых в настоящее время исследуется, в будущем могут стать эффективным дополнением к системе стадирования

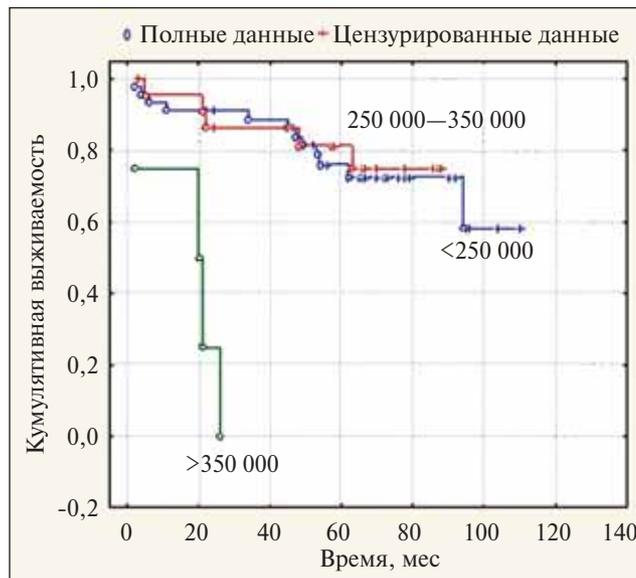


Рис. 8. Кривые выживаемости по Каплану — Майеру в группах с различным уровнем предоперационного тромбоцитоза крови. 1-я и 2-я группы достоверно отличаются от 3-й

TNM в оценке показаний к определенным методам лечения, а также в предсказании выживаемости пациентов.

Литература

1. Клиническая онкоурология. Под ред. проф. Б.П. Матвеева. М.: Вердана, 2003.
2. Whelan P. The medical treatment of metastatic renal cell cancer. EAU Update Series 2003;1:237—46.
3. Figlin RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. J Urol 1999;161:381—7.
4. Available at URL: <http://www.seer.cancer.gov/>
5. Lam J.S., Shvarts O., Leppert J.T. et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol 2005;173: 1853—62.
6. Karakiewicz P.I., Lewinshtein D.J., Chun F.K.-H. et al. Tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with renal cancer. Eur Urol 2006;50:521—9.
7. Sobin L.H. TNM classification of malignant tumours. Ed. 6. New York: Wiley-Liss, 2002. p. 193—5.
8. Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6:655—63.
9. Lang H., Lindner V., de Fromont M. et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: assessment of 241 patients with >15-year follow-up. Cancer 2005;103:625—9.
10. Kim H.L., Belldegrun A.S., Freitas D.G. et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol 2003;170: 1742—6.
11. Patard J.J., Leray E., Cindolo L. et al. Multi-institutional validation of a symptom-based classification for renal cell carcinoma. J Urol 2004;172:858—62.
12. Kattan M.W., Reuter V., Motzer R.J. et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol 2001;166:63—7.
13. Frank I., Blute M.L., Chevillet J.C. et al. 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.
14. Zisman A., Pantuck A.J., Wieder J. 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.
15. Martignoni G., Brunelli M., Gobbo S. et al. Role of molecular markers in diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma. Anal Quant Cytol Histol 2007;29:41—9.
16. Patard J.-J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. Eur Urol 2006;49:633—43.
17. Patard J.-J. With increasing minimally invasive options for small renal tumours, it is time to develop patient-specific treatment strategies. Eur Urol 2007;51: 876—8.
18. Siddiqui S.A., Frank I., Leibovich B.C. et al. Impact of tumor size on the predictive ability of the pT3a primary tumor classification for renal cell carcinoma. J Urol 2007;177(1):59—62.
19. Karakiewicz P.I., Lewinshtein D.J., Chun F.K.-H. et al. Tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with renal cancer. Eur Urol 2006;5(3):521—9.
20. Karakiewicz P.I., Trinh Q.-D., Bhojani N. et al. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease: prognostic indicators of disease-specific survival. Eur Urol 2007;51(6):1616—24.
21. Patard J., Rodriguez A., Rioux-Leclercq N. et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. BJU Int 2002;90(4):358—63.
22. Erdemir F., Kilciler M., Bedir S. et al. Clinical significance of platelet count in patients with renal cell carcinoma. Urol Int 2007;79(2):111—6.
23. Bensalah K., Leray E., Fergelot P. et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. J Urol 2006;175(3 Pt 1):859—63.