

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA TROMBOSİTOZUN KLİNİK ÖNEMİ CLINICAL SIGNIFICANCE OF THROMBOCYTOSIS IN RENAL CELL CARCINOMA

TÜZEL E., CANDA A.E., MUNGAN M.U., SADE M., KIRKALI Z.
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Reaktif veya sekonder trombositoz çeşitli tümöral süreçlerde gözlenebilmektedir. Bu çalışmada, RHK'lu hastalarda trombositoz sıklığını ve ilk tanı sırasında saptanan trombositoz ile sağkalım arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Kurumumuzda patolojik olarak RHK tanısı almış 111 olgunun kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tam kan sayımında trombosit değerlerinin 400.000/ μ l'den yüksek olması trombositoz olarak kabul edildi. Hastalar trombosit sayısı normal (Grup A) ve trombositozu olanlar (Grup B) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Trombosit değerleri ile sağkalım oranları karşılaştırıldı. Ortanca izlem 69 ay (min:3-mak:142) idi.

Tüm hastaların 16'sında (%14.7) trombositoz saptandı. Hastaların tanı anındaki trombosit sayıları ile hemoglobin konsantrasyonları arasında ters, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) oranları arasında pozitif bir ilişki olduğu gözlemlendi (sırası ile, $p=0.0001$ ve $p=0.004$). Trombositozu olan ve olmayan hastalar, ortalama yaş, cinsiyet, klinik evre, nodal tutulum, histolojik tip ve metastatik hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında arada farklılık bulunmadı. Kötü farklılaşmış tümörü olan hastalarda trombositozun daha fazla olduğu gözlemlendi ($p=0.008$). Grup A ve Grup B hastaların 5 yıllık kümülatif sağkalım oranları sırası ile %63.4 ve %43.7 olarak bulundu ($p=0.09$). Lokalize hastalığı olan 56 olgu göz önüne alındığında, bu olgularda da trombositoz ile progresyon ve sağkalım bakımından farklılık bulunmadı.

RHK'lı hastalarda trombositoz kötü prognozla ilişkili olduğu bilinen anemi, yüksek ESH ve kötü farklılaşma gibi parametrelerle yakın bir ilişki göstermekle birlikte, bunun sağkalım üzerine belirgin bir etkisi yok gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, trombositoz, prognoz

ABSTRACT

Reactive or secondary thrombocytosis is commonly observed in a variety of neoplastic disorders. This study was undertaken to determine the incidence and the association between pretreatment platelet counts and survival in renal cell carcinoma (RCC).

Charts of 111 patients with pathologically proven RCC were reviewed. Thrombocytosis was defined as a platelet count above 400 000/ μ l. Patients were subgrouped according to their peripheral platelet count into Group A 'normal platelets' and Group B 'thrombocytosis'. Overall survival was compared between these groups. Median follow-up was 69 months (range, 3-142).

Thrombocytosis was present in 16 patients (14.7%) with RCC. The hemoglobin concentrations of patients obtained at the time of diagnosis were negatively correlated with platelet counts ($p=0.0001$), whereas there was a positive correlation between thrombocyte levels and erythrocyte sedimentation rates (ESR) ($p=0.004$). No association was found between platelet counts and patients' age, sex, median age, clinical stage, nodal involvement, histological subtype and metastatic disease. A close relation between thrombocytosis and higher tumor grade was observed ($p=0.008$). The cumulative five-year survival of Group A and Group B patients were 63.4% and 43.7%, respectively ($p=0.09$). When only 56 patients with localized RCC were taken into consideration, no significant difference between disease progression and survival was found.

Elevated platelet counts are associated with the presence of anemia, high ESR and higher tumor grade in RCC. However, thrombocytosis alone does not appear to have an influence on the survival of patients with RCC.

Key Words: Renal cell carcinoma, thrombocytosis, prognosis

GİRİŞ

Trombositoz bazı hastalık süreçlerinde sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Kronik akciğer hastalığı, konnektif doku hastalıkları, miyeloproliferatif hastalıklar ve enfeksiyonlara yüksek trombosit sayıları eşlik edebilmektedir. Bununla

birlikte reaktif veya sekonder trombositozun çeşitli neoplastik süreçlerde gözlenebildiği iyi bilinmektedir. Meme, akciğer, karaciğer, Hodgkin gibi lenforetiküler bozukluklar, serviks ve epitelial over kanserinde belirgin trombositoz görülebilmektedir¹⁻³. Deneysel çalışmalarda tümör hü-

releri, trombositler ve endotelial hücreler arasındaki etkileşim sonucu, tümör hücrelerinin mikrovasküler ortamda tutunarak metastatik süreç gelişiminin kolaylaşabileceği, sonuçta bunun da daha kötü prognozla ilişkili olabileceği gösterilmiştir⁴.

Renal hücreli karsinom (RHK) olağan dışı biyolojik davranış özelliği gösteren bir tümördür. Hastaların yaklaşık üçte biri tanı sırasında metastatik hastalık ile başvurmaktadır. Lokalize hastalık nedeniyle radikal nefrektomi yapılanların önemli bir kısmında da metastatik hastalık gelişmektedir. Bundan dolayı, hastalığın klinik gidişini öngörmeye kullanılacak prognostik belirleyiciler özellikle önem taşımaktadır. Metastatik RHK'lı hastalarda yapılan bir çalışmada, hastalığın izlemi sırasında herhangi bir zamanda trombositoz saptanan olgularda yaşam beklentisinin belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir⁵. Bir başka çalışmada küratif amaçla radikal nefrektomi yapılan RHK'lı hastalarda operasyon öncesi veya sonraki izlem sırasında trombositozu olanların prognozlarının, olmayanlara göre dört kat daha kötü olduğu ve trombositozun prognozu öngörmeye bağımsız bir değişken olduğu bulunmuştur⁶.

Bu çalışmada, RHK'lı hastalarda trombositoz sıklığı ve ilk tanı sırasında saptanan trombositoz ile sağkalım arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Haziran 1989 ile Kasım 2001 tarihleri arasında kurumumuzda patolojik olarak kanıtlanmış RHK olan 111 olgunun kayıtları, tanı anındaki trombosit sayılarının sağkalımı öngörmeye bir prognostik değişken olup olmadığını saptamak amacıyla retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik evrelemesi, fizik inceleme, biyokimyasal testler, iki yönlü akciğer grafisi, intravenöz ürografi, tüm batin ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak yapıldı. Tümörlerin histolojik alt tiplerinin değerlendirilmesinde Thoenes'in önerdiği tiplendirme sistemi⁷, patolojik evreleme ile histolojik dereceyi belirlemede ise TNM sınıflaması (UICC, 1997) kullanıldı⁸.

Sağkalım, tanıdan ölüme veya son izlem tarihine kadar geçen süre (ay) olarak tanımlandı. Hastalar, ilk yıl 3 ayda bir, 2 ve 3. yıllarda 4 ayda bir ve 4 ve 5. yıllarda 6 ayda, daha sonraki yıllarda yılda bir, klinik ve laboratuvar incelemeleri ile

izlendi. Ortanca hasta yaşı 57 (min:26-mak:78) idi. Tanı 96 hastada radikal nefrektomi, 9'unda nefron koruyucu cerrahi ve 6 hastada renal biyopsi sonrasında konuldu. Tüm hastalar için minimum izlem süresi 3 ay olup, ortanca izlem 69 ay (min:3-mak:142) idi.

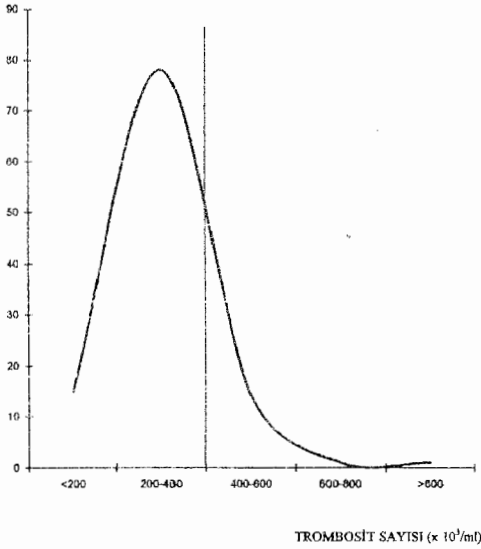
Hastaların tam kan hücresi sayımları kurumumuz hematoloji laboratuvarında yapıldı. Hiçbir hastada sistemik kemoterapi, radyoterapi veya trombositozu yol açabilecek ilaç kullanımı öyküsü mevcut değildi. Hairy-cell lösemi ve Hodgkin hastalığı gibi miyeloproliferatif hastalık öyküsü olan 2 hasta çalışmadan çıkarıldı. Geri kalan 109 hasta değerlendirildi. Tam kan sayımında trombosit değerlerinin 400.000/ μ l'den yüksek olması trombositoz olarak kabul edildi. Buna göre hastalar trombosit sayısı normal (Grup A) ve trombositozu olanlar (Grup B) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

İstatistiksel hesaplamalar ki-kare testi kullanılarak yapıldı, p değerinin <0.05 olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. İki değişken arasındaki ilişki Spearman doğrusal ilişki ölçümü yöntemi ile değerlendirildi. Sağkalımı hesaplamada Kaplan-Meier yaşam tabloları yöntemi, sağkalım sürelerini karşılaştırmada log-rank testi kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların 16'sında (%14.7) trombositoz saptandı. Trombosit sayılarına göre hastaların dağılımı şekil 1'de gösterilmiştir. Hastaların ameliyat öncesi trombosit sayıları ile hemoglobin konsantrasyonları arasında ters bir ilişki olduğu, eritrosit sedimentasyon hızları arasında ise pozitif bir ilişki olduğu gözlemlendi (sırası ile, $r_s = -0.38$, $p = 0.0001$ ve $r_s = 0.35$, $p = 0.004$). Ameliyat öncesi trombosit sayıları normal ve yüksek olan hastaların ortalama hemoglobin konsantrasyonu, lökosit sayıları ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Trombositozu olan ve olmayan hasta grubu, ortanca yaş, cinsiyet, klinik evre, nodal tutulum, histolojik tip ve metastatik hastalığın varlığı açısından karşılaştırıldığında arada farklılık bulunmadı (tablo 2). Ancak kötü farklılaşmış tümörü olan hastalarda trombositozun anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi ($p = 0.008$).



Şekil 1. 109 RHK'lu hastada ilk tanı sırasında saptanan trombosit sayılarının dağılımı (kesik çizgi normalin üst sınırını ifade etmektedir)

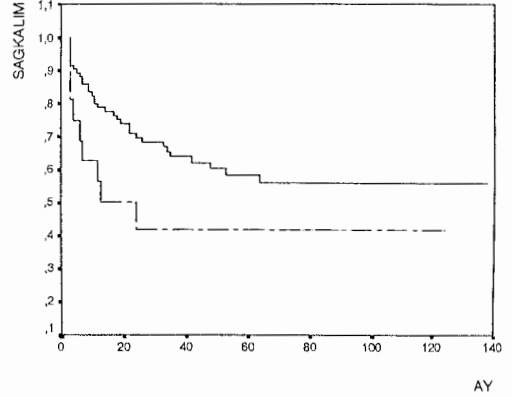
	Ameliyat öncesi trombosit sayısı		p
	Normal	Yüksek	
Lökosit	8558±3473	9700±2481	0.21
Hemoglobin	12.9±1.9	10.4±1.4	0.0001
ESH	40±34	68±44	0.004

Tablo 1. Hastaların preoperatif trombosit sayılarına göre hemoglobin konsantrasyonu, lökosit sayıları ve ESH oranları.

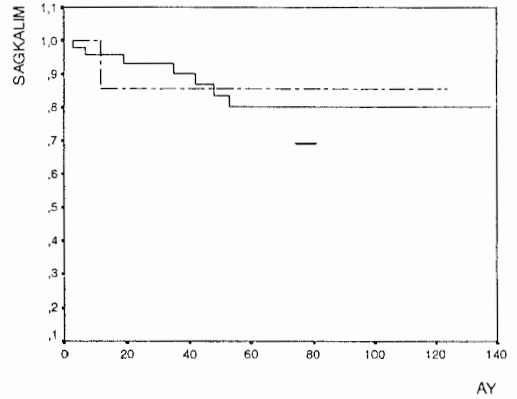
Her iki grup kronik hastalık öyküsü bakımından benzer özelliklere sahip idi. Trombosit sayısı normal olan hastaların %41.1'inde ve trombositozu olanların %56.3'ünde şeker hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklar ve peptik ulkus gibi kronik hastalıklardan en az biri mevcut idi ($p=0.25$).

İzlem sonunda hastaların 66'sı sağ, 39'u hastalığa bağlı, 4'ü ise RHK dışı bir nedenden ölmüş idi. Trombositozu olan ve olmayan hastaların 5 yıllık hastalığa bağlı sağkalım oranları sırası ile %43.7 ve %63.4 olarak bulundu ($p=0.09$). Şekil 2'de de gösterilmiş olduğu gibi trombositozu olanların ortalama sağkalımı 57 ± 15 ay, trombosit sayıları normal olanların ise 86 ± 7 ay olduğu bulundu. Sadece lokalize hastalığı olan 56 olgu göz önüne alındığında, bunların 8

(%14.2)'inde operasyon öncesinde trombositoz olduğu saptandı. Trombosit sayısı normal ve yüksek olan lokalize RHK'lı hastaların 5 yıllık hastalığa bağlı sağkalım oranları sırası ile %83 ve %85.5 olarak bulundu ($p=0.85$) (Şekil 3). Ayrıca bu olgularda trombositoz ile progresyon arasında da farklılık bulunmadı (tablo 3).



Şekil 2. 109 RHK olgusunun trombosit sayılarına göre sağkalım oranları.(Grup A ve Grup B arasında $p=0.09$)



Şekil 3. Lokalize RHK'lu hastaların trombosit sayılarına göre sağkalım oranları (Grup A ve Grup B arasında $p=0.85$).

Trombosit sayısı	Progresyon (%)		p
	Yok	var	
Normal	43 (87.8)	6 (12.2)	0.24
Yüksek	5 (71.4)	2 (28.6)	

Tablo 3. Patolojik olarak lokalize RHK'lı olgularda preoperatif trombosit sayıları ile progresyon arasındaki ilişki.

Yaş	n	Trombosit sayısı		p
		< 400.000 (%)	> 400.000 (%)	
< 65	81	70 (86.4)	11 (13.6)	0.58
≥ 65	28	23 (82.1)	5 (17.9)	
Cinsiyet				
Kadın	31	24 (77.8)	7 (22.6)	0.14
Erkek	78	69 (88.5)	9 (11.5)	
Klinik evre				
T ₁	38	35 (92.1)	3 (7.9)	0.36
T ₂	30	26 (86.7)	4 (13.3)	
T ₃	28	22 (78.6)	6 (21.4)	
T ₄	13	10 (76.9)	3 (23.1)	
Derece				
I	29	27 (93.1)	2 (6.9)	0.008
II	45	41 (91.1)	4 (8.9)	
III	29	22 (75.8)	7 (24.2)	
Belirsiz*	6	3 (50)	3 (50)	
Histolojik tip				
Berrak	47	42 (89.4)	5 (10.6)	0.12
Kromofob	15	14 (93.3)	1 (6.7)	
Granüler	20	14 (70)	6 (30)	
Papiller	11	11 (100)	-	
Sarkomatoid	10	8 (80)	2 (20)	
Bellini	1	1 (100)	-	
Belirsiz	5	3 (60)	2 (40)	
Nodal tutulum				
N ₀	93	81 (86.2)	13 (13.8)	0.70
N ₊	16	12 (80)	3 (20)	
Metastaz				
M ₀	87	75 (86.2)	12 (13.8)	0.73
M ₊	22	18 (81.8)	4 (18.2)	

Tablo 2. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri ile trombositoz arasındaki ilişki (* Böbrek biyopsisi ile tanı konulan hastalarda histopatolojik derece belirlenememiştir.)

TARTIŞMA

Genel pratik uygulamada periferik kan trombosit sayımı kolaylıkla yapılabilen ve sonucu hemen elde edilen bir testtir. Rutin kan sayımlarında artmış trombosit sayılarının bulunmasının tanısall, prognostik ve terapötik yönden önemli olabileceği öne sürülmekle birlikte, bunun çoğu kez nonspesifik ve gözardı edilen bir bulgu olduğu düşünülmektedir⁹. Trombosit sayısının milimetreküpte 400 000'nin üzerine çıkması kanama, travma veya enfeksiyonlara fizyolojik bir yanıt olarak ya da primer miyeloproliferatif hastalıklarda görülmektedir^{9,10}. Sekonder veya reaktif trombositoz ise çok çeşitli klinik bozukluklarda ortaya çıkabilen bir durumdur. Reaktif trombosi-

toz etiolojisinin araştırıldığı çalışmalarda en sık nedenlerin doku hasarı, malignensi, enfeksiyon ve kronik enflamasyon olduğu ortaya konmuştur^{9,10}.

Reaktif trombositoz RHK'nın da içinde yer aldığı çeşitli malin hastalıklarda bulunabilmektedir⁵. Trombositoz saptanan hastalarda altta yatan bir malignensi olabileceği gözlenmiş olmakla birlikte, hangi tip malignenside trombositozun daha sık oluştuğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Primer akciğer kanserli, invaziv serviks kanserli ve epitelyal over kanserli hastalarda trombositozun kötü prognozla ilişkili olduğu gözlenmiştir^{1,2,3,11}. Bu çalışmaların çoğunda

trombositozun ileri klinik evre ve yüksek histopatolojik derece gibi kötü prognostik özelliklere sahip hasta grubunda daha sık olduğu bulunmuştur. Malin hastalıklarda trombositoza yol açan spesifik uyarının ne olduğu henüz ortaya konmamış olmakla birlikte, megakaryositler ve onların prekürsörleri üzerine etki eden ve tümör hücreleri tarafından salınan trombopoetik hüümöral faktörlerin artmış salınımına bağlı olabileceği öne sürülmektedir⁵. Malinite tanısı almış hastalarda yapılan çalışmalarda interlökin-6, interlökin-1, vasküler endotelial büyüme faktörü ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör gibi sitokinlerin trombositoza neden olabileceği gösterilmiştir¹²⁻¹⁴.

Symbas ve arkadaşlarının 259 metastatik RHK'lı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, tanıdan ölüme kadar olan izlem sırasında herhangi bir zamanda trombositoz saptanan olguların hastalığa özgül sağkalım oranlarının, olmayanlara göre anlamlı derecede kötü olduğu ve trombositoz değeri normal sınırlarda seyretmiş olan hastaların yaşam beklentilerinin trombositozu olanlara göre %64 oranında artmış olduğu bulunmuştur⁵. Bu sonucun evre ve nükleer derece ile kontrol edildiğinde de değişmediği ve metastatik RHK'lı hastalar için trombositozun bağımsız bir prognostik değişken olduğu gözlenmiştir⁵. Yazarlar bu bulgulara dayanarak metastatik RHK'lı hastalarda trombositozun agresif hastalığın güçlü bir göstergesi olduğunu ve bu bağımsız prognostik belirleyicinin adjuvan veya deneysel tedavilerin önerileceği hastaların seçiminde yol gösterici olabileceğini öne sürmüşlerdir⁵. Aynı grubun bir başka çalışmasında küratif amaçla radikal nefrektomi yapılan 173 hastanın 20'sinde (%11.5) tanıdan ölüme kadar olan izlem süresinde trombositoz geliştiği saptanmış ve ilginç olarak trombositoz grubunda nedene özgü ölüm oranının %45, diğer grupta ise %9.8 olduğu gözlenmiştir⁶. Bu iki çalışmada elde edilen ilgi çekici bulgular bizi kendi hasta grubumuzda trombositozun klinik önemini araştırmaya yöneltmiştir. Ancak bizim serimizde bu iki çalışmanın sonuçlarından farklı olarak, trombositoz ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bahsedilen çalışmaların bulguları çarpıcı nitelikte olmakla birlikte, bu çalışmalarda göz ardı edilen birkaç noktanın vurgulanması gerekmektedir.

Bu çalışmalarda tanıdan ölüme kadar herhangi bir dönemde trombositoz saptanan hastaların prognozu araştırılmıştır. Bu kriterin kullanılmış olması bazı yönlerden sakıncalı olabilir çünkü, özellikle metastatik RHK'lı olgulara uygulanan hormonal tedavi, kemoterapi ve immünoterapi gibi adjuvan tedaviler, hastalığın seyri sırasında trombosit sayılarında değişikliklere neden olmuş olabilir. Daha etkin tedavi şekilleri kemik iliğine daha toksik etkiler oluşturduğundan, uygulanmış olan adjuvan tedavilerdeki farklılıkların çalışma sonuçları üzerine belirgin bir etki yaratmış olması düşünülebilir¹⁵. Eğer hastaların hepsine aynı tip adjuvan tedavi verilmiş olsaydı bu önyargının üstesinden nispeten gelinebilirdi diye düşünüyoruz. İkinci önemli bir nokta ise hemo-raji, doku hasarı ve majör cerrahi girişimler sonrasında yeni trombosit üretiminin artması sonucu reaktif trombositoz gözlenebiliyor olmasıdır^{9,16}. Radikal nefrektomi hem lokalize hem de metastatik hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir tedavi modalitesi olduğundan, böyle bir cerrahi girişim sonrasında hastaların trombosit sayılarında değişiklik olması beklenen bir sonuç olacaktır. Ayrıca bu çalışmalarda trombositozu olan ve olmayan hastaların kan hemoglobini, lökosit ve ESH değerlerinden bahsedilmemiştir. Reaktif trombositoz özellikle demir eksikliği anemisine sekonder olarak gelişebilen bir durumdur ve RHK'lı olgularda anemi ile yüksek ESH'nin kötü prognozla ilişkili parametreler olduğu bilinmektedir^{17,18}. Nitekim bizim serimizde de hastaların hemoglobin seviyeleri ile trombosit sayısı arasında ters bir ilişki olduğu, yüksek ESH ile trombositoz sıklığı arasında ise pozitif bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Bu nedenlerden dolayı, küratif amaçla radikal nefrektomi yapılan hastalarda veya metastatik RHK'lı hastalarda tanıdan ölüme kadar geçen izlem süresince trombosit sayılarını etkileyebilecek birçok etken bulunabileceğinden, trombositoz ile sağkalım arasındaki ilişkiyi araştırmada ilk tanı anındaki trombosit sayılarının göz önüne alınmanın hem daha uygun hem de klinik uygulama açısından daha pratik olacağını düşünüyoruz.

RHK değişik biyolojik davranışı olan bir tümör olduğundan ve lokalize hastalık nedeniyle radikal nefrektomi yapılan önemli bir hasta grubunda metastatik hastalık gelişebildiğinden, cerrahi sonrası progresyon yönünden risk taşıyan

hastaları belirlemede kullanılacak prognostik belirleyiciler özellikle lokalize hastalığı olan hastalar için önem taşımaktadır. Bu açıdan bakıldığında bizim serimizde lokalize RHK'lı olgularda ameliyat öncesi trombositoz ile progresyon arasında da bir ilişki bulunmamıştır.

SONUÇ

Reaktif trombositoz hem lokalize hem de metastatik RHK'lı olgularda gözlenebilen bir durumdur. Trombositoz kötü prognozla ilişkili olduğu bilinen anemi, yüksek ESH ve kötü diferansiyasyon gibi parametrelerle yakın ilişki göstermekle birlikte, bunun sağkalım üzerine belirgin etkisi yok gibi görünmektedir. RHK'lı olgularda prognostik değeri olduğu düşünülen biyolojik ve moleküler tümör belirleyicilerini saptayabilmek için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- 1- **Pedersen LM, Milman N:** Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J* 9: 1826-1830, 1996.
- 2- **Rodriguez GC, Clarke-Pearson DL, Soper JT et al:** The negative prognostic implications of thrombocytosis in women with stage IB cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 83: 445-448, 1994
- 3- **Zeimet AG, Marth C, Müller-Holzner E et al:** Significance of thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 170: 549-554, 1994.
- 4- **Warrel RP, Brockman RS, Staszewski H et al:** Clinical study of a new antimetastatic compound, nafazatom (Bay g 6575): Effects on platelet consumption and monocyte prostaglandin production in patients with advanced cancer. *Cancer.* 57: 1455-1460, 1986.
- 5- **Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R et al:** Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *Brit. J Urol-Int.* 86: 203-207, 2000.
- 6- **O'Keefe C, Marshall FF, Issa MM et al:** Thrombocytosis more than quadruples death rate following radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 163(4 suppl): 784A, 2000.
- 7- **Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ:** Chromophobe renal cell carcinoma and its variants: A report on 32 cases. *J Pathol.* 155: 277-287, 1988
- 8- **Sobin HL, Wittekind C. John Wiley and Sons Inc.:** TNM classification of malignant tumors, 5th edition. New York; Urogenital Tumors, pp180-183, 1997.
- 9- **Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, et al:** Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: Analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Intern Med.* 245: 295-300, 1999.
- 10- **Corbett G, Perry DJ:** Significance of thrombocytosis. *Lancet.* 1 (8314-5): 77, 1983.
- 11- **Hernandez E, Lavine M, Dunton CJ et al:** Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with cervical cancer. *Cancer.* 69: 2975-2977, 1992.
- 12- **Estrov Z, Talpaz M, Maglivit G, et al:** Elevated plasma trombopoietic activity in patients with metastatic cancer related thrombocytosis. *Am J Med.* 98: 551-558, 1995.
- 13- **Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, et al:** Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal cell carcinoma. *Int J Cancer.* 72:424-430, 1997.
- 14- **Salgado R, vermeulen PB, Benoy I, et al:** Platelet number and interleukin-6 correlate with VEGF but not with bFGF serum levels of advanced cancer patients. *Brit J cancer.* 80: 892-897, 1999.
- 15- **Jefferson K, Persad R:** Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU-Int.* 87: 715-716, 2001.
- 16- **Leibovitch I, Chaim JB, Mor Y, et al:** Quantitative changes in platelet counts following major urological pelvic surgery. *Eur Urol.* 24: 350-354, 1993.
- 17- **Sene AP, Hunt L, McMahon RFT, Carroll RNP:** Renal carcinoma in patients undergoing nephrectomy: Analysis of survival and prognostic factors. *Brit J Urol.* 70: 125-134, 1992.
- 18- **Roosen JU, Engel U, Jensen RH, et al:** Renal cell carcinoma: Prognostic factors. *Brit J Urol.* 74: 160-164, 1994.