

Evre I Germ Hücreli Testis Tümörlü Hastalarda Serum Nötrofil-Lenfosit Oranının Patolojik Prognostik Faktörlerin Tespiti ve Takiplerinde Metastaz Gelişimi ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Association Between Serum Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Pathological Prognostic Factors, Development of Metastases During Follow in Stage I Germ Cell Testicular Tumor Patients

Nurullah Hamidi¹, Amjad Alijla¹, Bahri Gök², Erem Asil¹, Arslan Ardiçoğlu², Ali Fuat Atmaca²

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Radikal orşiektomi öncesi bakılan serum Nötrofil-Lenfosit Oranının (NLO) patolojik prognostik faktörlerin tespiti ve metastaz gelişimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2009– Aralık 2016 tarihleri arasında klinik evre I testis tümörü nedeniyle orşiektomi yapılan 72 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların yaş, tümör lateralitesi, tümör boyutu, serum testis tümör belirteçleri, serum hemogram parametreleri, patolojik evre, patoloji spesmeninde tespit edilen prognostik faktörler, metastaz gelişimi gibi verileri kaydedildi. Tüm karşılaştırmalar ortanca NLO değeri olan 2.39 eşik değerine göre yapıldı.

Bulgular: Hastalarımızda ortalama yaş ve ortalama tümör boyutu sırasıyla 38±15 yıl ve 35±21 mm idi. Hastaların 22'sinde (%30,5) seminom, 25'inde (%34,7) seminom olmayan, 25'inde (%34,7) mikst germ hücreli TT saptandı. Hastaların 4'ünde (%5,5) tunica vaginalis tutulumu, 11'inde (%15,2) rete testis tutulumu, 19'unda (%26,4) lenfovasküler invazyon varlığı, 21'inde (%29,2) proliferasyon oranının %70'den fazla olduğu ve 22'sinde (%30,6) embriyonel karsinom oranının %50'den fazla olduğu tespit edildi. Ortanca 33 aylık (Min:4- Maks:66 ay) takip süresi boyunca 14 (%19,4) hastada metastaz saptandı. Seminomatöz tümöre sahip 22 hastada tümör çapının 4cm'den büyük olan 7 hasta ile tümör boyutu 4 cm'den küçük olan 15 hasta arasında NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (3,46±3,69 vs. 2,17±0,9, p=0,038).

Sonuç: Serum NLO'nun sadece seminomatöz TT'li hastalarda tümör çapının 4cm'den büyük olan hastaları seçmede kullanılabileceğini saptadık.

Anahtar Kelimeler: Metastaz, nötrofil-lenfosit oranı, prognostik risk faktörleri, testis tümörü

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to assess the relationship between pathologic prognostic factors and metastasis development with serum neutrophil-lymphocyte ratio (NLO) before radical orchiectomy.

Materials and Methods: The data of 72 patients who underwent orchiectomy for clinical stage I testicular tumor between January 2009 and December 2016 were investigated retrospectively. Data were recorded for all patients including age, tumor laterality, tumor size, serum testis tumor (TT) markers, serum hemogram parameters, pathologic stage, prognostic factors detected in pathology specimens, and metastasis development. All comparisons were based on the median NLO cut-off value of 2.39.

Results: Mean age and mean tumor size in our patients were 38±15 years and 35±21 mm, respectively. Seminomas in 22 patients (30.5%), non-seminomic in 25 patients (34.7%), mixed germ cell TT in 25 patients (34.7%) were detected. The tunica vaginalis involvement in 4 patients (5.5%), rete testis involvement in 11 patients (15.2%), presence of lymphovascular invasion in 19 patients (26.4%) were detected. The proliferation rate of 21 (29.2%) patients was more than 70%. In 22 patients (30.6%) the rate of embryonal carcinoma was found to be more than 50%. During the median follow-up period of 33 months (Min: 4-Max: 66 months), metastasis were detected in 14 (19.4%) of the patients. In 22 patients with seminomatous tumor, there was a statistically significant difference in NLO between 7 patients whose tumor diameter was greater than 4 cm and 15 patients whose tumor size was less than 4 cm (3.46±3.69 vs. 2.17±0.9, p=0.038).

Conclusion: We determined that serum NLO could only be used in patients with seminomatous TT whose tumor is larger than 4 cm in diameter.

Key Words: Metastasis, neutrophil-lymphocyte ratio, prognostic risk factors, testis tumor

Giriş

Testis tümörü (TT) genç erkek popülasyonda en sık saptanan malignensidir ve insidansı 3-10/100,000 dir (1). Histolojik incelemede yirmili yaşlarda en sık seminom olmayan TT, otuzlu yaşlarda ise en sık seminom belirlenir (1). Germ hücreli tümörler olguların %90-95'inde izlenir (1). İnmemiş testis, azalmış spermatogenez, hipospadias gibi testiküler disgenezis sendromu olan hastalarda, infertilite öyküsü bulunan ve birinci derece akrabalarında testis tümör öyküsü bulunan hastalarda TT görülme riski daha yüksektir (1).

Testis tümöründe evreleme Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemine göre yapılmaktadır. Geniş hasta sayısına sahip çalışmalarda; seminomatöz TT olan hastaların %75-80'inin tanı anında evre I hastalığa sahip olduğu, seminomatöz olmayan TT'lü hastalarda ise bu oranın %55 olduğu bildirilmiştir (2,3). Radikal inguinal orşiektomi sonrası herhangi bir ek tedavi verilmeyen evre I seminomlu hastalarda 5 yıl içerisinde retroperitoneal metastaz veya relaps gelişim oranı %15-20 oranında iken, bu oran seminomatöz olmayan TT'lü hastalarda ise %30'dur (4,5).

Evrelemeye ek olarak hastalığın prognozunu ve cerrahiden sonra ek tedavi gereksinimini belirlemek için klinik ve patolojik risk faktörleri tanımlanmıştır. Seminomatöz TT'lerinde rete testis invazyonu varlığı ve tümör boyutunun 4 cm'den büyük olması; seminomatöz olmayan TT'lerinde ise lenfovasküler invazyon varlığı, proliferasyon oranının %70'den fazla olması ve embriyonel karsinom komponentinin %50'den fazla olması bugün için kabul edilen patolojik prognostik kriterlerdir (1). Prognozu ve sağ kalımı öngören klinik faktörler ise primer tümör lokalizasyonun mediastende olması, tümör belirteç düzeylerinin yüksek olması ve akciğer dışı visseral metastaz varlığıdır (1). Klinik veya patolojik risk faktörlerinin varlığında takiplerde metastaz gelişim oranları yükselmekte iken hastalığa özgü sağ kalım oranı düşmektedir (1).

Mevcut literatürde ürolojik maligniteye sahip hastalarda nötrofil-lenfosit oranının (NLO) takiplerde metastaz gelişimi ile ilişkisini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Ancak, yerli ve yabancı literatürde NLO'nun TT'lü hastalarda metastaz gelişimi veya patolojik prognostik faktörlerin varlığı ile ilişkisini değerlendiren herhangi bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu çalışmada TT'li hastalarda

serum NLO'nun patolojik prognostik faktörlerin tespiti ve takiplerde metastaz gelişimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2009-Aralık 2016 tarihleri arasında testis tümörü şüphesi nedeniyle radikal inguinal orşiektomi yapılan 79 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Orşiektomi materyalinin patolojik incelemesinde orşit (n=6) ve epidermoid kist (n=1) olarak raporlanan 7 hasta çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen 72 hastanın yaş, tümör lateralitesi, tümör boyutu, serum testis tümör belirteçleri, serum hemogram parametreleri (nötrofil, lenfosit, monosit, platelet düzeyleri), patolojik evre, patoloji spesmeninde tespit edilen prognostik faktörler, metastaz gelişimi gibi verileri kaydedildi. Tüm hastaların radikal inguinal orşiektomi öncesi Alfa-FetoProtein (AFP), Beta-Human Chorionic Gonadotropin (HCG) ve Laktat dehidrogenaz (LDH) gibi serum belirteçleri kaydedildi.

Histopatolojik incelemeye göre evre 2009 TNM sınıflamasına göre, histolojik tümör alt tipi ise Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı sınıflamaya göre değerlendirildi. Orşiektomi spesmeninin histopatolojik incelemesinde patolojik prognostik faktörler Avrupa Üroloji Derneği Testis Tümörleri kılavuzu esas alındı (1). Buna göre seminomatöz tümörler için rete testis tutulumu, tümör boyutunun 4 cm'den büyük olması; seminomatöz olmayan tümörler için lenfovasküler invazyon varlığı, proliferasyon oranının %70'in üzerinde olması ve embriyonel karsinom oranının %50'den fazla olması gibi faktörler dikkate alındı.

Tüm hastaların cerrahi öncesi rutin bakılan serum örneklerinde görülen beyaz küre, nötrofil, lenfosit, monosit ve platelet sayısı kaydedildi. Tüm hastaların cerrahi öncesi rutin bakılan serum örneklerinde görülen nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı kaydedildi. NLO, direkt olarak nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edildi. Örneklem sayısının azlığından dolayı NLO eşik değeri belirlemede herhangi bir istatistik analiz (ROC) yapılmadı. Bunun yerine median NLO değeri olan 2,39 rakamı NLO için eşik değeri olarak alındı.

İstatistiksel Analiz: Her iki grup arasındaki karşılaştırmalar T-test, Ki-kare ve Fisher exact testleri kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen 72 hastada ortalama yaş, ortalama tümör boyutu, ortalama β -HCG, ortalama AFP, ortalama LDH düzeyi sırasıyla 38 ± 15 yıl, 35 ± 21 mm, 222 ± 1013 miu/mL, 238 ± 781 ng/mL, 367 ± 615 ünite/L idi. Hastaların 29'unda (%40,3) sol testiste tümör izlenirken 43'ünde (%59,7) ise tümör sağ testiste idi. Hastaların hemogram parametreleri incelendiğinde; 1 mm³ serumda ortalama beyaz küre, nötrofil, lenfosit, monosit ve platelet sayısı sırasıyla 8949 ± 3359 , 5951 ± 3133 , 2335 ± 2089 ve 279840 ± 207736 idi.

Histopatolojik incelemede hastaların 22'sinde (%30,5) seminom, 25'inde (%34,7) seminom olmayan, 25'inde (%34,7) mikst germ hücreli TT olduğu raporlandı. Hastaların 4'ünde (%5,5) tunica vaginalis tutulumu, 11'inde (%15,2) rete testis tutulumu, 19'unda (%26,4) lenfovasküler invazyon varlığı, 21'inde (%29,2) proliferasyon oranının %70'den fazla olduğu ve 22'sinde (%30,6) embriyonel karsinom oranının %50'den fazla olduğu tespit edildi. Ortanca 33 aylık (Min:4-Maks:66 ay) takip süresi boyunca 14 (%19,4) hastada metastaz gelişmiştir.

Ortanca NLO değeri 2,39 olduğu için tüm karşılaştırmalar bu eşik değere göre yapıldı. Buna göre hastalar $NLO < 2,39$ ve $NLO > 2,39$ olmak

üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup arasında ortalama yaş, ortalama β -HCG ve ortalama LDH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenirken, tümör lateralitesi, histolojik tümör tipi, tunica vaginalis tutulumu, rete testis tutulumu, lenfovasküler invazyon varlığı, proliferasyon oranının %70'den fazla olması, embriyonel karsinom varlığının %50'den fazla olması ve takiplerde metastaz gelişim oranları açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Tüm karşılaştırmalar Tablo 1'de ayrıntılarıyla ele alınmıştır.

Öte yandan tüm patolojik risk faktörleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde; patolojik risk faktörü olan ve olmayan hasta alt grupları serum NLO açısından karşılaştırıldı. Seminomatöz tümörü olan hastalarda rete testis tutulumu ve tümör boyutunun >4cm olması patolojik risk faktörü olarak kabul edilirken, seminomatöz olmayan tümürlü hastalar için ise lenfovasküler invazyon varlığı, proliferasyon oranının %70'den fazla olması, embriyonel karsinom varlığının %50'den fazla olması gibi faktörler patolojik risk faktörü olarak kabul edildi. Bu nedenle seminomatöz tümürlü hastalar ve seminomatöz dışı tümürlü hastalar olarak iki farklı alt grup halinde karşılaştırma yapıldı. Buna göre seminomatöz tümöre sahip 22 hastada tümör çapının 4cm'den büyük olan 7 hasta ile tümör boyutu 4 cm'den küçük olan 15 hasta arasında NLO açısından

Tablo 1. Her iki grubun karşılaştırılması

Parametreler	NLO<2,39 (n=36)	NLO>2,39 (n=36)	p değeri
Yaş (Yıl), Ortalama \pm SD	34 \pm 11	42 \pm 17	*0,009
Tümör boyutu (mm), Ortalama \pm SD	34 \pm 24	37 \pm 19	0,15
Tümör lateralitesi (Sol), n	11 (%30,6)	18 (%50)	0,09
Tümör histopatolojik alt tip, n			0,1
Seminom	12 (%33,3)	10 (%27,8)	
Non-Seminom	13 (%36,1)	12 (%33,3)	
Mikst	11 (%30,6)	14 (%38,9)	
β -HCG (miu/mL), Ortalama \pm SD	13 \pm 45	399 \pm 1359	*0,003
AFP (ng/mL), Ortalama \pm SD	198 \pm 852	272 \pm 724	0,54
LDH (ünite/L), Ortalama \pm SD	270 \pm 110	449 \pm 825	*0,027
Tunica vaginalis tutulumu (+), n	3 (%8,3)	1 (%2,8)	0,3
Rete testis tutulumu (+), n	5 (%13,9)	6 (%16,7)	0,74
Lenfovasküler invazyon (+), n	10 (%27,8)	9 (%25)	0,78
Proliferasyon oranının %70'in üzerinde olması, n	9 (%25)	12 (%33,3)	0,43
Embriyonel karsinom oranının %50'nin üzerinde olması, n	10 (%27,8)	12 (%33,3)	0,6
Takiplerde metastaz gelişimi, n	5 (%13,9)	9 (%25)	0,23

AFP, Alfa-FetoProtein; HCG, Human Chorionic Gonadotropin; LDH, Laktat dehidrogenaz; NLO, Nötrofil-Lenfosit oranı

istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($3,46\pm 3,69$ vs. $2,17\pm 0,9$, $p=0,038$). Seminomatöz tümöre sahip hastaların 2'sinde rete testis invazyonu izlenirken, 20'sinde rete testis invazyonunun olmadığı belirlendi. Bu alt gruplar arasında NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,9$). Seminomatöz olmayan histolojili TT'lü hastalar; lenfovasküler invazyon varlığı, proliferasyon oranının %70'den fazla olması ve embriyonel karsinom varlığının %50'den fazla olup olmaması gibi alt gruplara ayrılarak NLO açısından karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalarda serum NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Tüm karşılaştırmalar Tablo 2'de ayrıntılı olarak gösterildi.

Tartışma

Testis tümöründe evreleme Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemine göre yapılmaktadır. Geniş hasta sayısına sahip çalışmalarda; seminomatöz TT olan hastaların %75-80'nin tanısında evre I hastalığa sahip olduğu, seminomatöz olmayan TT'lü hastalarda ise bu oranın %55 olduğu bildirilmiştir (2,3). Radikal inguinal orşiektomi sonrası herhangi bir ek tedavi verilmeyen evre I seminomlu hastalarda 5 yıl içerisinde retroperitoneal metastaz veya relaps gelişim oranı %15-20 oranında iken, bu oran

seminomatöz olmayan TT'lü hastalarda ise %30'dur (4,5).

Testis tümörlü hastalarda radikal inguinal orşiektomi sonrası ek tedavinin verileceği veya verilecekse hangi tedavi şeklinin verileceği mutlaka hastalarla tartışılmalıdır. Ancak unutulmamalıdır ki, bu hastalara sadece radikal inguinal orşiektomi uygulandığında takiplerinde nüks/metastaz gelişme risklerinin olduğu hakkında mutlaka bilgi verilmelidir. Güncel literatürde evre I TT'lü hastalarda nüks/metastaz gelişme riskini öngören bazı patolojik risk faktörleri belirlenmiştir (1). Patolojik risk faktörü olan hastalarda nüks gelişim riskini azaltmak için ek tedavi verilmesi önerilmektedir (1-5). Evre I seminomatöz tümöre sahip hastalarda tümör nüksünü öngörmedeki faktörler patolojik incelemede tümör boyutunun 4cm'den büyük olması ve rete testis tutulumunun olmasıdır (2,3,6). Seminomatöz TT olan ve her iki faktörün olmadığı olgularda takiplerde tümör nüksü/metastaz gelişme riski %12 iken, her iki risk faktörünün olduğu hastalarda ise bu oran %32'dir (6). Seminomatöz olmayan tümörlerde ise bu faktörler lenfovasküler invazyon olması, proliferasyon oranının %70'den fazla olması ve embriyonel karsinom oranının %50'den fazla olmasıdır (4,5,7). Yerli ve yabancı literatürde ürolojik kanseri olan hastalarda inflamatuvar belirteçler ile kanser tanısı, reküransi öngörme, prognoz, metastaz ve sağ

Tablo 2. Patolojik risk faktörü olan ve olmayan hastaların serum NLO açısından karşılaştırılması

	Patolojik risk faktörü	NLO değeri, Ortalama± SD	p değeri
Seminomatöz tümörlü hastalarda (n=22)	Tümör çapının >4cm olması		*0,038
	Evet (7)	3,46±3,69	
	Hayır (15)	2,17±0,9	
	Rete testis tutulumu		0,9
Seminomatöz dışı tümörlü hastalarda (n=50)	Evet (2)	3,05±0,3	
	Hayır (20)	2,55±2,25	
	Lenfovasküler invazyon (n)		0,28
	Var (11)	2,57±1,5	
Seminomatöz dışı tümörlü hastalarda (n=50)	Yok (39)	3,74±3,04	
	Proliferasyon oranının >%70 olması (n)		0,52
	Evet (17)	3,50±2,76	
	Hayır (33)	3,47±2,87	
Seminomatöz dışı tümörlü hastalarda (n=50)	Embriyonel karsinom oranının >%50 olması (n)		0,82
	Evet (18)	3,38±2,72	
	Hayır (32)	3,54±2,89	

*İstatistiksel olarak anlamlı NLO, Nötrofil-Lenfosit oranı

kalım oranları ilişkisini değerlendiren birçok yayın bulunmaktadır (8-10). Ancak TT hastalarda serum NLO metastaz gelişimi ve sağ kalım üzerine etkilerinin incelendiği çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır (11,12). Aynı şekilde testiküler tümöre sahip hastalarda serum NLO ile patolojik risk faktörleri arasındaki ilişki daha önce yerli ve yabancı literatürde araştırılmamıştır. Bu nedenle çalışmamız bu alanda ilk çalışmadır.

Yerli literatürde yayınlanan ve 67 TT'lü hastanın verilerinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada serum NLO'nun hastalığa özgü sağ kalım oranları üzerine etkisi incelenmiştir (11). Bu çalışmada serum NLO olarak eşik değer 4 olarak alınmış. Hastalar bu değere göre iki gruba ayrılmış ve her iki grup arasında hastalığa özgü sağ kalım oranları üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı raporlanmıştır (11). 53 TT'lü hastanın verilerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise; serum NLO için 3.55 eşik değeri kullanılmış ve bu eşik değere göre iki gruba ayrılan hastalar progresyon oranı, progresyona kadar geçen süre ve hastalığa özgü sağ kalım oranları açısından karşılaştırılmıştır (12). Çalışmanın sonuçlarına göre serum NLO'nun 3.55'ten düşük olduğu hastalar ile yüksek olduğu hastalar arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiş (12). Bolat ve ark. nın (12) çalışmasında dikkat edilecek önemli nokta; serum NLO'nun 3.55'ten yüksek olduğu hastalarda tam anında lenf nodu metastaz oranının istatistiksel olarak sınırdan daha yüksek olması idi (%46.2 vs. %42.9, p=0.045). Bu çalışmadan farklı olarak, Bolat ve ark. nın (12) çalışmasında hastaların 28'inin (%52.8) evre I testis tümörü olduğu ve hastaların hemen yarısının yüksek evreli hastalığa sahip olduğudur. Öte yandan Bolat ve ark. (12) çalışmasında her iki grup arasında rete testis ve lenfovasküler invazyon oranları arasında da farklılık izlenmemiştir. Ancak bu karşılaştırma yapılırken, hastalar histolojik alt tiplere göre ayrılmamıştır. Avrupa Üroloji Derneği Testis Tümörleri kılavuzuna göre; seminomatöz tümörü olan hastalarda rete testis tutulumu ve tümör boyutunun >4cm olması prognostik faktör olarak kabul edilirken, seminomatöz olmayan tümürlü hastalar için ise lenfovasküler invazyon varlığı, proliferasyon oranının %70'den fazla olması, embriyonel karsinom varlığının %50'den fazla olması gibi faktörler patolojik risk faktörü olarak kabul edilir. Bu ikilemi kaldırmak ve hastalar arasındaki heterojeniteyi gidermek için çalışmamızda seminomatöz tümürlü hastalar ve seminomatöz dışı tümürlü hastaları iki farklı alt grup halinde karşılaştırdık.

Hastalarımızı alt gruplara ayırdığımız için 72 olan toplam hasta sayısı karşılaştırma yapılırken belirgin olarak azalmıştır. Ayrıca çalışmamız retrospektif ve randomize olmayan dizaynda idi. Yine çalışma retrospektif dosya taraması dizaynında olduğu için çalışmamıza dâhil edilen hastalarda NLO'yu yükseltebilecek sistemik hastalık veya enfektif hastalığa sahip olup olmadıkları bilgisi mevcut değildi.

Sonuç olarak serum NLO'nun sadece seminomatöz TT'lü hastalarda tümör çapının 4cm'den büyük olan hastaları seçmede kullanılabileceğini saptadık.

Kaynaklar

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol* 2015; 68(6): 1054-1068.
2. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, Lindholm CE, Unsgaard B, Teigum H, et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol* 1990; 1(4): 281-288.
3. Heidenreich A, Moul JW. Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? *Semin Urol Oncol* 2002; 20(4): 234-238.
4. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Sáenz A, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003; 14(6): 867-872.
5. Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, Oliver RT, Peckham MJ, Read G, et al. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet* 1987; 2(8554): 294-298.
6. Shelley MD, Burgon K, Mason MD. Treatment of testicular germ-cell cancer: a cochrane evidence-based systematic review. *Cancer Treat Rev* 2002; 28(5): 237-253.
7. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1505-1512.
8. Gokce MI, Hamidi N, Suer E, Tangal S, Huseynov A, Ibiş A. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio prior to prostate biopsy to

- predict biopsy histology: Results of 1836 patients. Can Urol Assoc J 2015; 9(11-12): 761-765.
9. Gokce MI, Hamidi N, Esen B, Tangal S, Süer E, Baltacı S. Evaluation of Role of Inflammatory Markers for the Prediction of Recurrence on Pathologic T1a Clear Cell Renal Cell Cancer Patients. Bulletin of Urooncology 2016; 15(1): 18-21.
 10. Hamidi N, Süer E, Gökçe MI, Bedük Y. Lokalize Renal Hücreli Kanseri Nedeniyle Nefrektomi Yapılan Olgularda Ameliyat Öncesi Bakılan Nötrofil- Lenfosit Oranının Uzak Metastaz ve Hastalığa Özgü Sağ Kalım Üzerine Etkisi. Van Tıp Derg 2017; 24(3): 135-140.
 11. Hamidi N, Süer E, Gökçe MI, Bedük Y. Testis Tümörlü Hastalarda Ameliyat Öncesi Bakılan Serum Nötrofil-Lenfosit Oranının Hastalığa Özgü Sağ kalım Üzerine Etkisi. Van Tıp Derg 2017; 24(2):106-109.
 12. Bolat D, Aydoğdu Ö, Polat S, Yarımoglu S, Bozkurt İH, Yonguç T, et al. Predictive value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio on the prognosis of germ cell testicular tumors. Turk J Urol 2017; 43(1): 55-61.