KLİNİK ÇALIŞMA / CLINICAL RESEARCH

VAN TIP DERGİSİ Medical Journal

Van Tıp Derg 24(3): 135-140, 2017
DOI: 10.5505/vtd.2017.29591

Lokalize Renal Hücreli Kanser Nedeniyle Nefrektomi Yapılan Olgularda Ameliyat Öncesi Bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranının Uzak Metastaz ve Hastalığa Özgü Sağ Kalım Üzerine Etkisi

The Affect of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio on Distant Metastasis and Disease Specific Survival in Patients Who Underwent Nephrectomy for Localized Renal Cell Carcinoma

Nurullah Hamidi[1*], Evren Süer[2], Mehmet İlker Gökçe[2], Yaşar Bedük[2]

[1]Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Nefrektomi öncesi bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranının (NLO) değerinin uzak metastaz ve hastalığa özgü sağ kalım (HÖS) üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 1995– Aralık 2014 tarihleri arasında lokalize Renal Hücreli Kanser (RHK) ön tanısı ile radikal veya parsiyel nefrektomi yapılan ve patolojisi RHK gelen 780 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalardan demografik, patolojik evre, histolojik tip, tümör derecesi gibi verilerinin yanında nefrektomiden 14 gün önce bakılan serum beyaz küre, platelet sayısı, nötrofil, lenfosit sayısı ve NLO oranları kaydedildi. Çalışmadaki birincil amaç NLO'nın uzak metastaz gelişimi ve HÖS ile ilişkisinin incelenmesi idi.

Bulgular: Tüm hastalarda ortalama yaş 58.4±12 idi. Ortanca 44 aylık takip süresi boyunca 210 (%26,9) hastada uzak metastaz gelişirken 132 (%16.9) hastada hastalık nedeniyle ölüm gerçekleşmiştir. Yüksek NLO'nın (NLO≥4) yüksek fuhrmann tümör derecesi, ileri tümör evresinin metastaz gelişimi ve hastalığa bağlı ölüm ile ilişkili olduğu saptandı (Tüm karşılaştırmalar için $p<0.001$). Çok değişkenli analizde Fuhrmann tümör derecesinin 3-4 olması, patolojik evrenin 3-4 olması ve NLO'nın 4 ve üzeri olması metastaz gelişimini öngören bağımsız prediktif faktör olduğu saptandı. HÖS açısından ise patolojik evrenin 3-4 olması ve NLO'nın 4 ve üzeri olmasının bağımsız prediktif faktör olduğu saptandı.

Sonuç: Yüksek NLO, metastaz gelişim riski ve HÖS ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak çalışmamızın sonuçlarını destekleyen çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek tümörü, metastaz, nötrofil-lenfosit oranı, sağ kalım

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to evaluate the effects of pre-nephrectomy Neutrophil-Lymphocyte ratio (NLR) on development of distant metastasis and disease specific survival (DSS).

Materials and Methods: The data of 780 patients who underwent radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma (RCC) between January 1995 and December 2014 was evaluated retrospectively. The demographics, pathologic stage, histological type of tumor, tumor grade were recorded. Furthermore, data of white blood cell, platelet, neutrophil, lymphocyte counts and NLR (level within 14 days before nephrectomy) were recorded. Primary endpoints of this study were distant metastasis development and DSS.

Results: For all patients mean age was 58.4±12. During median 44 months follow-up period, distant metastasis developed in 210 (26.9%) patients and death occurred due to RCC in 132 (16.9%) patients. High NLR levels (NLR≥4) were related to higher Fuhrmann tumor grade, advanced tumor stage, distant metastasis development and disease specific mortality (for all comparisons $p<0.001$). On multivariate analysis, Fuhrmann tumor grade 3-4, pathological stage 3-4 and NLR≥4 were found as independent predictive factor to predict metastasis development. To predict DSS, pathological stage 3-4 and NLR≥4 were found as independent predictive factor.

Conclusion: High NLR associated with high risk of metastasis development and DSS. However, multicenter and prospective trials are needed to support our results.

Key Words: Kidney tumor, metastasis, neutrophil-lymphocyte ratio, survival

***Sorumlu Yazar:** Uzm. Dr. Nurullah Hamidi
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel: +90 553 205 03 07, E-mail: dr.nhamidi86@gmail.com
Geliş Tarihi: 15.08.2016, **Kabul Tarihi:** 06.09.2016

Giriş

Renal hücreli karsinom (RHK) tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturur. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılmasına bağlı olarak insidental ve düşük evreli kitlelerin sıklığı giderek artmaktadır. Tüm dünyadaki insidans hızı 5,8/ 100000 iken mortalite oranı 1,4/ 100000'dir (1). Etiyolojik faktörler arasında sigara, obezite ve hipertansiyon yer almaktadır (2). Bugün için RHK'de en etkin korunma yöntemi sigara ve obeziteden kaçınmaktır (2-5).

Tüm kanser türlerinde olduğu gibi RHK'lerde de sağ kalımı belirlemek amacıyla birçok prognostik faktör gösterilmiştir. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarına göre RHK hastalarında sağ kalım ile ilişkili anatomik, histolojik, klinik ve moleküler faktörler gibi birçok prognostik faktörler tanımlanmıştır (6). Sistemik inflamatuvar yanıtın hematolojik belirteçlerinden biri olan Nötrofil-Lenfosit Oranının (NLO) son zamanlarda birçok alanda hem inflamasyonun göstergesi olarak hem de çeşitli kanser tiplerinde sağ kalımı öngördüğü ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır (7,8). Bu çalışmada lokalize RHK hastalarında nefrektomi öncesi NLO değerinin uzak metastaz gelişimi ve hastalığa özgü sağ kalım (HÖS) ile ilişkisini değerlendirilmesi i amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Ocak 1995–Aralık 2014 tarihleri arasında kliniğimizde lokalize RHK ön tanısı nedeniyle radikal, parsiyel veya laparaskopik radikal nefrektomi yapılan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Son patolojik değerlendirmelerin sonucu lokalize RHK tanısı ile raporlanan ve nefrektomiden önce 14 gün içinde hemogram bakılan 780 hasta (soliter böbrekte kitlelerde dahil olmak üzere) çalışmaya dâhil edildi. Tüm hastaların patolojik spesmenleri 2010 TNM sınıflamasına göre post-op dönemde değerlendirildi. Tümör dereceleri ise Fuhrmann sistemine göre belirlendi. Histolojik alt tipler Dünya Sağlık Örgütünün tanımladığı sınıflamaya göre değerlendirildi. Tüm hastalarda nefrektomi öncesi 14 gün içinde alınan serum örneklerindeki kan beyaz küre, platelet, nötrofil, lenfosit sayısı ve NLO değerleri kaydedildi. Son 14 gün içerisinde birden fazla laboratuvar örneği varlığında ameliyata en yakın tarihte alınan örnek dikkate alındı. Hastalarda NLO'da eşik değer belirleyebilmek için ROC analizi yapıldı ve testten çıkan sonuca göre hastalar NLO<3,7 ve NLO≥3,7 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup, HÖS ve metastaz gelişimi açısından karşılaştırıldı. Ayrıca yaş, cinsiyet, tümör derecesi, tümör boyutu gibi faktörlerin NLO ile ilişkisi de değerlendirildi.

İstatistik Analiz: Her iki grup arasındaki karşılaştırmalar t-test, Ki kare ve Fisher exact testleri kullanılarak yapıldı. HÖS'ü belirlemede Kaplan-Meier, buna etkili olan değişkenleri belirlemede ise Cox regresyon analizleri kullanıldı. $p<0.05$ değeri, istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde SPSS 16.0(Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen 780 hastanın 502 (%64,3)'si erkek 278 (%35,7)'i ise kadındı. Ortalama yaş 58,4±12 idi. Hastaların 452'sine (%58) radikal nefrektomi, 250'sine (%32) parsiyel nefrektomi, 78'ine (%10) ise laparaskopik radikal nefrektomi uygulandığı belirlendi. Hastaların histolojik tip, tümör Fuhrmann derecesi, patolojik evre, serum hemogram parametreleri ve NLO ile ilgili verileri tablo 1'de ayrıntılı sunuldu. Ortanca 48 aylık (min:18-maks:132ay) takip süresi boyunca 210 (%26,9) hastada uzak metastaz gelişirken 132 (%16,9) hastada hastalık nedeniyle ölüm gerçekleşmiştir.

Hastalar NLO<3,7 ve NLO≥3,7 olmak üzere iki gruba ayrıldığında yaş, kadın cinsiyet, histolojik alt tip açısından her iki grup arasında istatistik olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşılık NLO≥3,7 olan hastaların daha yüksek (3-4) tümör derecesi, daha ileri (pT3-4) evreli tümör, daha yüksek metastaz gelişim (%40,4 e karşı %17,8, $p<0,001$) ve daha yüksek RHK nedeniyle ölüm riskine sahip oldukları saptanmıştır (Hastalık nedenli ölüm oranları %26,8 e karşı %10,4, $p<0,001$). Bu veriler tablo 2 ve şekil 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tek değişkenli analizde ileri yaş (>70), kadın cinsiyet, Fuhrmann tümör derecesinin 3-4 olması, patolojik evrenin 3-4 olması ve NLO'nun 3,7 ve üzeri olması uzak metastaz gelişim ve HÖS ile ilişkili olduğu görüldü. Fuhrmann tümör derecesinin 3-4 olması, patolojik evrenin 3-4 olması ve NLO'nun 3,7 ve üzeri olması metastaz gelişimi ile ilişkili olduğu belirlendi. HÖS açısından ise sadece patolojik evrenin 3-4 olması ve NLO'nun 3,7 ve üzeri olmasının bağımsız prediktif faktör olarak kullanılabileceği belirlendi. Bu sonuçlar tablo 3'te gösterildi.

Tablo 1. Hastaların demografik, patolojik ve klinik özellikleri için tanımlayıcı istatistikler

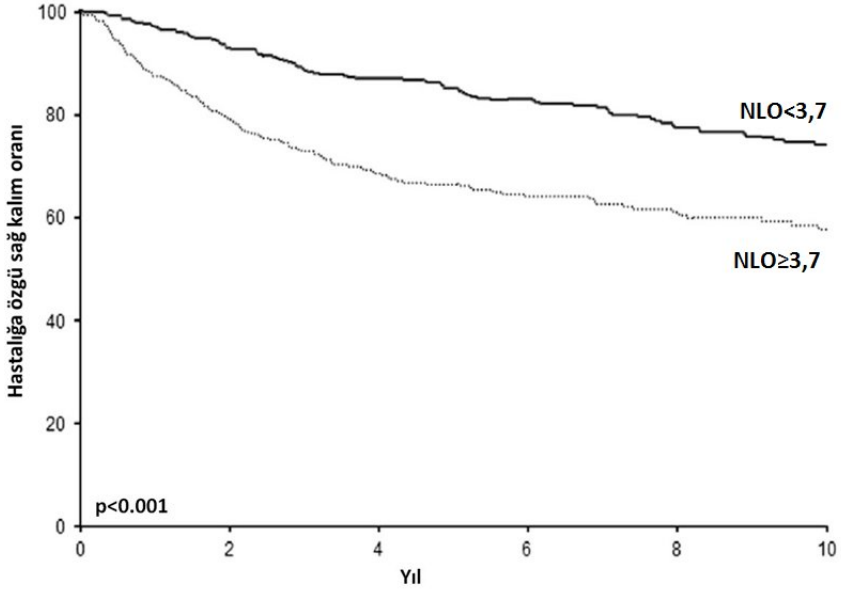
Parametreler	Genel (n=780)
Yaş, ortalama±std (min-maks)	58,4±12(25-88)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	278(35.7)
Erkek	502(64.3)
Histolojik tip, n (%)	
Şeffaf hücreli	598(76.6)
Papiller	133(17.1)
Kromofob	38(4.8)
Diğer	14(1.5)
Fuhrmann derece	
1-2	431(55.3)
3-4	349(44.7)
Patolojik evre	
pT1	507(65)
pT2	198(25.4)
pT3-4	75(9.6)
Serum beyaz küre sayısı, ortalama±std(min-maks)	8100±2300 (2200-24200)
Serum platelet sayısı, ortalama±std(min-maks)	264820±94600 (35000-880000)
Serum nötrofil sayısı, ortalama±std(min-maks)	5280±1950 (1300-21700)
Serum lenfosit sayısı, ortalama±std(min-maks)	1970±720 (500-4800)
Serum NLO, ortalama±std (min-maks)	2,97±1,9 (0,3-14)
Metastaz gelişim oranı, n (%)	210(26.9)
Hastalığa özgü sağ kalım oranı(5 yıllık),%	83.1

NLO, Nötrofil-Lenfosit oranı

Tablo 2. Her iki grubun demografik ve patolojik verileri ile metastaz gelişim ve hastalığa özgü sağ kalım oranlarının karşılaştırılması

Parametreler	NLO<3.7 (n=466)	NLO≥3.7 (n=314)	p değeri
Yaş, ortalama±std (min-maks)	56,5±14 (38-74)	59,4±9 (25-88)	0.71
Cinsiyet, kadın(%)	158(33.9)	120(38.2)	0.32
Histolojik alt tip, n(%)			0.46
Şeffaf hücreli	359(77)	239(75.6)	
Papiller	79(17)	54(17)	
Kromofob	21(4.5)	17(5.2)	
Diğer	7(1.5)	7(2.2)	
Fuhrmann derece			<0.001
1-2	295(63.3)	136(43.3)	
3-4	171(36.7)	178(56.7)	
Patolojik evre			<0.001
pT1-2	438(92.2)	267(85)	
pT3-4	28(7.8)	47(15)	
Metastaz gelişimi, n(%)	83(17.8)	127(40.4)	<0.001
Hastalığa özgü sağ kalım oranı	418(89.6)	230(73.2)	<0.001

NLO, Nötrofil-Lenfosit oranı



Şekil 1: Hastalığa özgü sağ kalım oranları. Buna göre NLO'nun <3,7 olduğu olgularda 5 yıllık hastalığa özgü sağ kalım oranı %89.6 iken, NLO'nun ≥3,7 olduğu olgularda ise bu oran %73.2dir.

Tablo 3. Metastaz gelişim ve Hastalığa özgü sağ kalımı öngören faktörler

	Metastaz gelişimi			Hastalığa özgü sağ kalım		
	HR	%95 GA	p değeri	HR	%95 GA	p değeri
İleri yaş(>70)	1	0.84-1.24	0.48	1.02	0.806-1.164	0.14
Kadın cinsiyet	1.1	0.948-1.702	0.3	1.12	0.914-1.254	0.2
Fuhrmann tümör derecesinin 3-4 olması	1.4	1.262-1.786	0.03	1.3	1.108-1.656	0.02
Patolojik evrenin 3-4 olması	2.1	1.489-3.254	0.001	2.3	1.384-3.804	0.001
NLO≥3,7	1.8	1.054-4.792	0.006	2.1	1086-3.432	<0.001

GA, Güven Aralığı ; HR, Hazard ratio; NLO, Nötrofil-Lenfosit oranı

Tartışma

Renal hücreli karsinom olgularında prognozu öngören birçok anatomik (evre ve tümör boyutu), histolojik (tümör derecesi, histolojik alt tip, mikroskopik invazyon), moleküler ve klinik faktör (hasta performans durumu, anemi) tanımlanmıştır. Son yıllarda birçok yayında çeşitli tümör hastalarında NLO'nun prognoza olan negatif etkisi raporlanmıştır (9,10). NLO'yu belirlemek oldukça basit ve ucuz bir yöntemdir. Bu çalışmada kliniğimizin 20 yıllık nefrektomi serisinde NLO'nun uzak metastaz ve HÖS oranları üzerine etkisininin değerlendirilmesi amaçlanmıştır Sonuçlarda yüksek NLO'nun hem uzak metastaz hem de HÖS'ü negatif yönde etkilediği belirlenmiştir.

Nötrofil-Lenfosit oranının yükselmesi ya serum nötrofil sayısının artması ya da serum lenfosit sayısının düşmesi ile gerçekleşir. Tümör olgularında malign hücrelerin proliferasyonu, invazyonu ve metastazı organizmada immün reaksiyon gelişmesine sebep olur (11). Bu immum reaksiyon gelişiminde en büyük role sahip hücreler nötrofillerdir. Serumda bulunan nötrofiller immün reaksiyon geliştiğinde tümör nekroz faktörü, İnterlökin-1 ve İnterlökin-6 gibi çeşitli sitokinlerin üretimine sebep olur (12). Nötrofil hücreleri sitokinlerin üretimine ek olarak vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi pro-anjiogenik faktörlerin üretimini de artırarak tümörün büyümesine ve progresyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (13). Tümörlü hastalarda serum lenfosit sayısının azalması ise genelde rölatif lenfositopeniye bağlanmaktadır. Rölatif lenfositopenide CD4 T-yardımcı lenfositlerin daha az sayıda olması neticesinde tümör hücrelerine karşı daha zayıf immün reaksiyon oluşmaktadır (14).

Proctor ve ark. (14) 11 değişik kanser tipinden toplam 8759 hastanın NLO'larını değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda NLO'nun 5'in üzerinde olmasının kansere özgü sağ kalım oranını 1.76 kat, genel sağ kalımı ise 1.77 kat azalttığı raporlanmıştır. Yakın zamanda metastatik böbrek tümörlü hastalarda iki adet çalışma yapılmıştır. Ohno ve ark.'nın (15) sitoredüktif nefrektomi yapılan 48 hastalık serilerinde NLO'nun 4'ün altında olan hastalarda ortalama genel sağ kalım 36 ay iken, 4'ün üzerinde olan hastalarda ise bu oran 10 ay olduğu raporlanmıştır. Diğer çalışmada NLO'nun 3 ün altında olmasının genel ve progresyonsuz sağ kalımı belirleyen bağımsız prediktif faktör olduğu vurgulanmıştır (16). Metastatik olmayan şeffaf hücreli RHK hastalarının değerlendirildiği başka bir çalışmada NLO'nun 2.7'nin altında olduğu hastalarda 5 yıllık nükssüz sağ kalım oranı %94 iken, NLO'nun 2.7'nin üzerinde olduğu hastalarda aynı oranının %78 olduğu raporlanmıştır. Aksine Pichler ve ark.'nın (17) yaptığı çalışmada ise NLO'nun metastassız ve kansere özgü sağ kalımı etkilemediği raporlanmıştır. Güncel bir çalışmada Viers ve ark. (7) lokalize şeffaf hücreli RHK olgularında NLO ile kansere özgü sağ kalım arasındaki ilişki araştırılmış. Çalışmaya 827 hasta dahil edilmiş ve NLO'nun 4 ve üzerinde olmasının 5 yıllık genel ve kansere özgü sağ kalımı kötü yönde etkilediği bildirilmiştir. (NLO≥4 olan hastalarda 5 yıllık kansere özgü ve genel sağ kalım oranları %66, NLO<4 olan hastalarda ise bu oran %85, p<0.001). Ancak bu çalışmalardaki temel metodolojik problem NLO için belirlenen eşik değerdir. Çalışmalarda belirtilen sağ kalım sonuçlarının farklı olmasını çalışmalarda alınan eşik değerlerin ve çalışmaya dâhil edilen popülasyonların farklı olmasından dolayı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada hasta sayısının yüksek olmasından dolayı kendi eşik değeriolarak 3,7 değeri alınmıştır. Buna göre çalışmada NLO'nun 3,7 ve üzerinde olduğu hastalarda metastaz gelişim ve HÖS oranlarının sırasıyla %40.4 (NLO 3,7'nin altında olanlarda ise bu oran %17.8) ve %73.2 (NLO 3,7'nin altında olanlarda ise bu oran %89.6) olduğu belirlendi.

Ülkemizde yakın zamanda yapılan ve 400 hastalık bir seride T1a evreli böbrek tümörlerinde NLO eşik değeri 4.5 olarak alındığında bu değerden daha yüksek NLO'ya sahip olan hastalarda tümör nüksünün daha sık (p=0.001) olduğu raporlanmıştır (18). Aynı çalışmadan elde edilen sonuçlar, bunu desteklemiştir (HR:1.883, 95%CI:1.455-6.023, p=0.025).

Bu çalışmayı kısıtlayan temel etkenler; retrospektif oluşu ve randomize olmayan çalışma oluşudur. Çalışma hasta sayısı bakımındann yeterli olmasına rağmen, tek merkezin sonuçlarını içermesi nedeniyle çok merkezli yayınların sonuçları tarafından desteklenmelidir. Ayrıca, çalışmaya dâhil edilen hastaların NLO'yu yükseltecek sistemik hastalık veya enfektif hastalığa sahip olup olmadıkları kaydedilmemiştir. Bununla birlikte, değişen laboratuar ölçüm teknikleri nedeniyle Nötrofil, lenfosit sayıları ve dolayısıyla NLO ölçümlerinde değişiklik olabileceği de göz önünde tutulmalıdır.

Sonuç olarak lokalize evre RHK olgularında yüksek NLO daha yüksek metastaz oranları ve daha düşük HÖS oranları ile ilişkilidir. Daha çok hasta sayılı, prospektif ve çok merkezli çalışmaların sonuçları desteklemesi ile birlikte NLO'nun RHK olgularında prognozu öngörme açısından sıklıkla kullanılacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011; 61(2): 69-90.
2. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006; 176(6 Pt 1): 2353-2358.
3. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer-a quantitative review. Br J Cancer 2001; 85(7): 984-990.
4. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer 2006; 118(3): 728-738.
5. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Am J Epidemiol 2008; 167(4): 438-446.
6. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol 2015; 67(5): 913-924.
7. Viers BR, Houston Thompson R, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Tollefson MK. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts death among patients with localized clear cell renal carcinoma undergoing nephrectomy. Urol Oncol 2014; 32(8): 1277-1284.

8. de Martino M, Pantuck AJ, Hofbauer S, Waldert M, Shariat SF, Belldegrun AS, et al. Prognostic impact of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized nonclear cell renal cell carcinoma. J Urol 2013; 190(6):1999-2004.
9. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Combination of platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients with colorectal cancer. Br J Cancer 2013; 109(2): 401-407.
10. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastriccancer. Oncology 2007; 73(3-4): 215-220.
11. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and Cancer. Nature 2002; 420(6917): 860-867.
12. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predict ssurvival after treatment. Cancer Immunol Immunother 2009; 58(1): 15-23.
13. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. Angiogenesis 2003; 6(4): 283-287.
14. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. Eur J Cancer 2011; 47(17): 2633-2641.
15. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Tanaka A, Hashimoto T, Gondo T, et al. Clinical variables for predicting metastatic renal cell carcinoma patients who might not benefit from cytoreductive nephrectomy: neutrophil-to-lymphocyte ratio and performance status. Int J Clin Oncol 2014; 19(1): 139-145.
16. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, Eisenberger MA, Pili R, Hammers H, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. Eur J Cancer 2012; 48(2): 202-208.
17. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, Chromecki TF, Stojakovic T, Golbeck S, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. BJU Int 2013; 111: 191-195
18. Gökçe MI, Hamidi N, Esen B, Tangal S, Süer E, Baltacı S. Patolojik T1a Evreli Şeffaf Hücre Renal Hücreli Kanser Hastalarında Nüksü Öngörmede İnflamasyon Belirteçlerinin Rolünün Değerlendirilmesi. Üroonkoloji Bülteni 2016; 15:18-21.