

Can complete blood counts and ratios be an adjunct to prostate specific antigen for avoiding unnecessary transrectal ultrasound-guided prostate biopsy?

Tam kan değerleri ve oranları gereksiz transrektal ultrasound prostat biyopsiyi önlemede prostat spesifik antijenine yardımcı parametre olabilir mi?

Akın Soner AMASYALI¹, Akif KOÇ², Mehmet Erol YILDIRIM³, Erhan SARI², Cem GÜLER², Haluk EROL¹

ABSTRACT

We aimed to evaluate, if complete blood counts (CBC) evaluated before prostate biopsy could predict the result of the prostate biopsy performed due to the increased PSA levels. We retrospectively reviewed the data of 281 patients who had undergone prostate biopsy because of the increased levels of PSA in three university hospital. Patient's age, pre-biopsy CBC, total PSA, free PSA, prostate volume and biopsy results were recorded. Patients were grouped according to the prostate biopsy results as; I: prostate cancer, II: Benign prostate hiperplasia, III: chronic prostatitis. We investigated whether CBC counts and their ratios of this counts have any statistically significant predictive value in the three groups. A statistically significant difference was detected among the three groups regarding platelet count, neutrophil/monocyte (NMR) and platelet/lymphocyte ratios (PLR). The platelet count and PLRs were significantly higher in Group III rather than Groups I and II. Also the NMR was significantly higher in Group III than Group II. We have shown that pre-biopsy platelet count, NMR and PLR could predict the outcome of chronic prostatitis who had undergone prostate biopsy because of the increased levels of PSA. Furthermore, prospective case-controlled, large studies would be helpful to explore the predictive value of CBC on the prostate biopsy results.

Key words: Prostate cancer, benign prostate hiperplasia, chronic prostatitis, leukocyte neutrophil, lymphocyte

ÖZ

PSA yüksekliği nedeniyle prostat biyopsisi yapılmış hastaların biyopsi öncesi tespit edilen tam kan değerlerinin biyopsi sonucunu ön görüp görmediğini araştırmayı amaçladık. Üç üniversite hastanesinde psa yüksekliği nedeniyle prostat biyopsisi yapılan toplam 281 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaşları, prostat biyopsisi öncesi tam kan (lökosit, lenfosit, nötrofil, monosit, trombosit), total psa, serbest psa değerleri, prostat hacmi ve prostat biyopsi sonuçları kaydedildi. Prostat biyopsisi sonucuna göre gruplar: I: Prostat kanseri, II: Benign prostat hiperplazisi, III: Kronik prostatit şeklinde oluşturuldu. Biyopsi öncesi tam kan değerlerinin ve bu değerlerin birbirlerine olan oranlarının gruplar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir öngörü değerlerinin olup olmadığı araştırıldı. Gruplar arasında trombosit sayısı, trombosit/lenfosit ve nötrofil/monosit oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Grup III'teki hastaların hem trombosit hem de trombosit/lenfosit değerleri Grup I ve Grup II'deki hastaların değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu. Yine Grup III'teki hastaların nötrofil/monosit değerleri Grup II'deki hastaların değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu. PSA yüksekliği nedeniyle prostat biyopsisi planlanan hastaların işlem öncesi trombosit sayısı, trombosit/lenfosit ve nötrofil/monosit oranlarına bakılarak prostat biyopsi sonucunun kronik prostatit sonucunu ön görülebileceği bu çalışma ile gösterildi. Bununla birlikte, geniş serili prospektif vaka kontrol çalışmalarını tam kan değerlerinin prostat biyopsi sonuçlarını öngörmedeki değerinin ortaya konmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, benign prostat hiperplazisi, kronik prostatit, lökosit, nötrofil, lenfosit

GİRİŞ

Prostat kanseri (PCa) Batı ülkelerinde erkeklerde en

sık görülen kanser olup, erken tanı yöntemleri ile toplam genel sağkalımı son dekatta %73,4'ten %83,4'e yükselmiştir^{1,2}. PCa tanısında birçok tetkik yöntemi

Received: 22.01.2016

Accepted: 18.02.2016

¹Adnan Menderes University, Medical Faculty, Department of Urology

²Balıkesir University, Medical Faculty, Department of Urology

³Turgut Özal University, Medical Faculty, Department of Urology

Yazışma adresi: Akın Soner Amasyalı, Adnan Menderes University, Medical Faculty, Department of Urology, Aydın

e-mail: akin.amasyali@adu.edu.tr

kullanılmakla birlikte, tanıda tek geçerli tetkik prostat biyopsisidir. Prostat biyopsisi kararı genelde serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeylerine ve parmakla rektal muayene bulgularına göre verilir. PSA, prostat organına spesifik bir hormon olsa da PCa için spesifik değildir. Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve kronik prostatit gibi benign hastalıklarda da artabilir. Malign ve benign prostat hastalığı ayırımı için ise net bir PSA üst sınırı belirlenememekle birlikte, 2,5 ng/ml üst sınır olarak kabul edilmektedir³. Ancak PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastaların %60-75'inde transrektal ultrasound (TRUS) biyopside kanser saptanmazken⁴⁻⁶, PSA değeri 3 ng/ml'nin altında olan hastaların %14'ünde TRUS biyopside PCa saptandığı bilinmektedir⁷. Bu nedenle PSA'nın doğruluğunu artırmak için yardımcı ek prediktif faktörlere gereksinim duyulmaktadır.

Birçok kanser çeşidinin eritrosit, lökosit ve platelet gibi periferik kan hücreleri üzerinde zararlı ve toksik etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur. Ancak nötrofil ve monosit artışındaki neden henüz netlik kazanmamıştır. Sitokin ve kemokin salgılayan hücreler lökosit proliferasyonunu belki bir miktar açıklayabilmektedir^{8,9}. Kanda bulunan hücrelerin birbirleri ile oranları birçok kanserde araştırılmıştır¹⁰⁻¹². Ancak, PCa ve kan hücreleri arasındaki ilişki ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır.

PSA dışında pozitif prostat biyopsi sunucunu predikte edebilecek şu anda genel geçer bir biyokimyasal parameter bulunmamaktadır. Doğruluk oranını artırmak ve PSA dışında ek yardımcı parametreler elde etmek için prostat biyopsisi yapılmış hastaların işlem öncesi tam kan değerlerinin pozitif biyopsi sonuçlarıyla ilişkisini araştırdık. Böylece PSA ve derivelerine ek olarak tam kan değerlerinin gereksiz TRUS biyopsiyi ön görüp ön göremediğini tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Prostat spesifik antijen yüksekliği veya anormal parmakla rektal muayene bulgusu nedeniyle prostat biyopsi yapılan toplam 281 hastanın laboratuvar verileri retrospektif olarak tarandı. Çok merkezli bu çalışmamıza üç üniversite hastanesinin verileri dâhil

edildi. Hastaların yaşı, TRUS biyopsi sonuçları, bazal lökosit (WBC), nötrofil, lenfosit, monosit, bazofil, eozinofil, platelet sayısı, total PSA (tPSA), serbest PSA (fPSA), prostat hacmi, nötrofil/lenfosit oranı, nötrofil/monosit oranı, platelet/lenfosit oranı ve platelet/monosit oranı kaydedildi. Tam kan sayımındaki veriler $10^3/\text{mkrL}$ olarak rapor edildi. Prostat volümü transrektal ultrasound ile ölçüldü. Hastalar biyopsi sonucuna göre PCa (grup I), benign prostat hiperplazisi (BPH) (grup II) ve kronik prostatit (grup III - histopatolojik olarak kronik prostatit tanılı hastalar) olarak 3 gruba ayrıldı. Biyopsi öncesi tam kan değerlerinin ve bu değerlerin birbirlerine olan oranlarının gruplar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir öngörü değerlerinin olup olmadığı araştırıldı.

Veri analizi

İstatistiki analizler SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Çoklu karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi kullanıldı ve $p<0,05$ olduğu durumlarda çift değişkenli karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Bu durumda 3 adet (3 grup) ortogonal olmayan ikili karşılaştırma yapılacağı için istatistiki anlamlık $p<0,017$ ($0.05/3$) olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm ve ortanca (minimum-maksimum) değerler olarak verildi.

BULGULAR

Toplam 281 hastanın verilerine ulaşıldı ve hasta dağılımı grup I, II ve III için sırasıyla 108, 143 ve 30 olarak kaydedildi. Ortalama yaş grup I için $69,9\pm 8,2$, grup II için $63,6\pm 7,9$ ve grup III için $66,1\pm 7,0$ olarak bulundu. Grup I diğer gruplara göre istatistik olarak daha ileri yaşa sahipti ($p<0,05$).

Prostat kanser tanılı hastaların %39'u gleason 8 ve üzeri ileri evre hasta iken, %61'i ≤ 7 gleason skorlu hastalardan oluşmaktaydı. İleri evre kanser hastaları gleason ≤ 7 hastalara göre daha yaşlı ($72,2\pm 9,1$ vs $68,6\pm 7,3$) olsa da istatistik olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,14$). Aynı zamanda gleason ≥ 8 hastalar daha yüksek WBC ($8,11\pm 3,7$ vs $7,5\pm 2,1$ $10^3/\text{mkrL}$) ve trombosit ($262,21\pm 100,4$ vs $237,81\pm 83,9$ $10^3/\text{mkrL}$) değerlerine sahip olduğu bulundu, ancak hem bu değerlerde

Tablo 1. Gruplara göre laboratuvar verilerinin ortalama ve ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

	Grup I	Grup II	Grup III	p*
WBC	7.76 (2.86) 7.3 (0.5-27.61)	7.73 (2.14) 7.4 (3.7-17.7)	8.22 (2.65) 7.57 (5.1-16.9)	0.741
Nötrofil	5.02 (2.71) 4.46 (1-26.08)	4.9 (1.99) 4.3 (1.2-14.6)	5.44 (2.53) 5.01 (2.7-14.6)	0.537
Lenfosit	2.1 (1.62) 1.9 (0.3-17.1)	1.93 (0.7) 1.8 (0.2-0.5)	1.86 (0.57) 1.76 (0.73-3.28)	0,809
Monosit	0.55 (0.22) 0.5 (0.1-1.3)	0.66 (0.86) 0.54 (0-7.9)	0.58 (0.42) 0.44 (0.23-2.4)	0,108
Bazofil	0.03 (0.03) 0.03 (0-0.1)	0.03 (0.018) 0.03 (0-0.1)	0.04 (0.02) 0.04 (0-0.1)	0,446
Eozinofil	0.17 (0.12) 0.14 (0-0.5)	0.2 (0.19) 0.15 (0.02-1.02)	0.21 (0.13) 0.17 (0.01-0.6)	0,457
Plt	246.4 (91.08)A 222.5 (4-647)	227.79 (71.6)B 225 (92-584)	282.5 (74.05)A,B 279.5 (177.0-500.0)	0,001
N/L	3.33 (5.2) 2.43 (0.49-44.97)	3.25 (3.24) 2.25 (0.75-27.5)	3.48 (2.91) 2.5 (0.99-14.6)	0,542
N/M	10.05 (4.7) 9.4 (2.36-28.04)	10.23 (11)C 8.25 (0.16-107)	10.89 (3.99)C 10.59 (1.13-18.91)	0,015
Plt/L	139 (71.73)D 125.33 (3.08-513.33)	135.99 (80.29)E 118.89 (39.63-760)	164.95 (62.01)D,E 160.54 (68.57-343.33)	0,009
tPSA	7.76 (2.86)F 7.3 (0.5-27.61)	7.73 (2.14)F,G 7.4 (3.7-17.7)	8.22 (2.65)G 7.57 (5.1-16.9)	0,000
fPSA	5.02 (2.71)H 4.46 (1-26.08)	4.9 (1.99)H,I 4.3 (1.2-14.6)	5.44 (2.53)I 5.01 (2.7-14.6)	0,000
Prostat hacmi	2.1 (1.62)J,K 1.9 (0.3-17.1)	1.93 (0.7)J 1.8 (0.2-0.5)	1.86 (0.57)K 1.76 (0.73-3.28)	0,000

* Kruskal-Wallis testine göre.

Diğer p değerleri Mann-Whitney testine göre, A için 0,027, B için 0,000, C için 0,012, D için 0,033, E için 0,006, F için 0,000, G için 0,000, H için 0,000, I için 0,03, J için 0,000, K için 0,003. P değeri verilmeyen tüm diğer karşılaştırmalar için $p > 0,05$. (Ordinal veri analizi için Kruskal-Wallis testi ve Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U post hoc testi kullanıldı) p değeri $< 0,05$ için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Bonferroni düzeltmesi; $p < 0,05$).

Grup I, Prostat adenokarsinom; Grup II, BPH; Grup III, Kronik prostatit. Üst değerler mean (SD: Standard sapma), ve alt değerler, median (minimum-maksimum). WBC:Lökosit, Plt:Trombosit, N/L:Nötrofil/Lenfosit, N/M:Nötrofil/Monosit, Plt/L:Trombosit/Lenfosit

hem de diğer tam kan değerleri ve oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p < 0,05$). Ayrıca tPSA ve fPSA değerleri PCa tanılı hastalarda diğer benign gruplara göre daha yüksek iken, prostat hacmi daha düşük bulundu ($p < 0,05$).

Hastalar tam kan sayımı sonuçlarına göre değerlendirildiğinde, ortalama WBC sayısı grup I, II ve III için sırasıyla $7,76 \pm 2,86$, $7,73 \pm 2,14$ ve $8,22 \pm 2,65$ iken trombosit sayısı sırasıyla $246,46 \pm 91,08$, $227,79 \pm 71,6$ ve $282,5 \pm 74,05$ $10^3/\text{mkrL}$ olarak bulundu. Gruplar arasında trombosit sayısı, trombosit/lenfosit ve nötrofil/monosit oranları dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grup III'teki hastaların hem trombosit hem de trombosit/lenfosit değerleri Grup I ve Grup II'deki hastaların değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0,001$ ve $p = 0,009$). Yine Grup III'teki hastaların nötrofil/monosit değerleri Grup II'deki hastaların değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0,015$). Tam kan sayımı ve laboratuvar verilerine göre 3 grup arasındaki karşılaştırma Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna ek olarak trombosit/lökosit oranı grup I'de $37,7 \pm 5,0$ iken, grup II ve III'te sırasıyla $30,7 \pm 9,8$ ve $36,4 \pm 10,6$ olarak bulundu. Kanser grubunda (grup I), toplam benign gruplara (grup II + grup III) göre daha yüksek trombosit/lökosit oranı

hesaplanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,052$).

TARTIŞMA

Yüksek serum PSA düzeyi PCa'ni düşündürse de tanıda maliyetli, invaziv ve profilaktik antibiyotik kullanımı gerektiren bir yöntem olan TRUS biyopsi yapılması şarttır. Serum PSA düzeyi 4-10 ng/dl olan hastaların %60-75'ine gereksiz biyopsi işlemi uygulandığı düşünülmüşürse⁶, PSA'nın doğruluğunu artıran ek parametrelere gereksinim duyulduğu açıktır. Çalışmamızda, PCa tanılı hastalarda trombosit ve trombosit/lenfosit oranı kronik prostatitli hasta grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Bu bulgu en azından gereksiz biyopsi yapılan gruptaki kronik prostatitli hasta profilini ön görmede bu parametrelerin PSA ve derivelerine yardımcı olabileceğini göstermiştir. Ayrıca istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da çalışmamızda, trombosit/lökosit oranının PCa'li hastalarda diğer benign gruplara göre yüksek bulunması gelecekte yapılacak çalışmalar için umut vericidir.

Japonya'da yapılan bir çalışmada, TRUS biyopsi yapılan 323 hastanın tam kan değerleri karşılaştırılmış ve PCa tanılı hastalarda nötrofil değerlerinin benign gru-

ba göre daha düşük olduğu bulunmuştur¹³. Yine aynı çalışmada, nötrofil için 2900 10³/mkrL sınır değeri olarak kabul edildiğinde bunun üzerinde değere sahip olanlarda %75 PCa tanısı alırken, bu değerin altında olanlarda %57 oranında PCa tanısı konuşmuştur. Bizim çalışmamız da benzer şekilde nötrofil değerlerinin PCa hastalarında kronik prostatitli hastalara göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Ancak istatistik olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Bu bulgumuz Afrika kökenli Amerikalılarla yapılan ve nötrofenik (<1500 10³/mkrL) hastalarda daha az diferansiye PCa olma riski olduğunu gösteren çalışma ile de uyumlu görünmektedir^{14,15}. İmmünohistokimyasal sonuçların değerlendirildiği bir çalışmada ise, ilk TRUS biyopside azalmış makrofaj infiltrasyonunun tekrarlanan pozitif biyopsi ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁶. Prostat kanser hücrelerinden salgılanan IL-8 ve epitelyal nötrofil aktive edici faktör-78'in nötrofil düzeyini etkilediği düşünülmektedir¹⁷.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Cihan ve ark.¹⁸ PCa tanılı hastalarda lenfosit değerlerinin BPH ve sağlıklı gruba göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Ancak çalışmamızda PCa hastalarının istatistik olarak anlamlı olmasa da daha yüksek ortalama lenfosit değerine sahip olduğunu bulduk. Aynı çalışmada, nötrofil/lenfosit ve nötrofil/monosit oranları çalışmamızla uyumsuz olarak yüksek bildirilmiştir. Güncel bir çalışmada ise, Nuhn ve ark.¹⁹ metastatik kastrasyon dirençli PCa hastalarda dozetaksel tedavisi öncesi nötrofil/lenfosit oranının ≤ 3 olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin ≥ 3 olanlara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar nötrofil/lenfosit oranı klinik enflamatuvar yanıtın klinik göstergesi olduğunu ve toplam sağkalım hakkında bilgi verebileceğini vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda ise her 3 grubun da benzer nötrofil/lenfosit oranına sahip olduklarını bulduk. Nötrofil/lenfosit oranı dışında trombosit/lenfosit oranının da PCa hastalarında cerrahi veya kemo-terapi öncesi klinik sınıflandırmada kullanılabileceğini göstermiştir²⁰⁻²². Bir başka güncel yayında, Yüksel ve ark.²³ retrospektif olarak dizayn ettikleri çalışmada, TRUS biyopsi yapılan 873 hastanın tam kan değerlerini karşılaştırmışlar ve trombosit/lenfosit oranının PCa tanılı hastalarda BPH grubuna göre daha yüksek

olduğunu bulmuşlardır. Histolojik olarak prostatit tanısı konan hasta grubunda ise trombosit/lenfosit oranı PCa hastalarından daha yüksek hesaplanmıştır. Her iki bulgu da verilerimizle örtüşmektedir. Nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranları gibi sistemik enflamatuvar yanıtın belirteçleri olan bu parametrelerin PCa hastalarında artışının nedeni henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak BPH hastalarına göre PCa hastalarında yüksek IL-7 düzeylerinin saptanması söz konusu parametrelerde değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir²⁴.

Retrospektif çalışmamızın bazı eksik yanları bulunmaktadır. Histolojik olarak prostatit tanılı hastaların sayısı göreceli olarak daha az ve yetersizdir. Ayrıca PCa hastalarının yaşlarının daha ileri olması sonuçları etkileyen başka faktör olabilir. Yüksek dereceli PCa tanılı hastaların fazlalığı ortalama PSA değerini de etkilemektedir. Çok merkezli olması çalışmanın gücünü artırsa da verilerin farklı patologlar tarafından raporlanması bir diğer eksik yanını oluşturmaktadır.

SONUÇ

Çalışmamız PSA ve derivelerine yardımcı olarak trombosit sayısı ve trombosit/lenfosit oranının TRUS biyopsi ile kronik prostatit sonucunu ön görülebileceğini, gereksiz biyopsi ve beraberinde getirdiği yükleri azaltabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, geniş serili prospektif vaka kontrol çalışmaları ile bulgularımızın verifiye edilmesine gereksinim duyulmaktadır.

Not: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta analysis. *Eur Urol* 2005;48:386-99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2005.04.015>
2. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1)
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and

- local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65:124-37.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.046>
4. Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE, et al. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1476-80.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67646-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67646-X)
 5. Finne P, Zhang WM, Auvinen A, et al. Use of the complexed between prostate specific antigen and alpha1-protease inhibitor for screening prostate cancer. *J Urol* 2000;164:1956-60.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)66927-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)66927-3)
 6. Andriole GL, Levin DL, Crawford ED et al. Prostate cancer screening in the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:433-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dji065>
 7. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per millilitre. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa031918>
 8. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420: 860-7.
<http://dx.doi.org/10.1038/nature01322>
 9. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454: 436-44.
<http://dx.doi.org/10.1038/nature07205>
 10. Margolis KL, Rodabough RJ, Thomson CA, et al. Prospective study of leukocyte count as a predictor of incident breast, colorectal, endometrial, and lung cancer and mortality in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2007;167:1837-44.
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.17.1837>
 11. Goswami B, Rajappa M, Sharma M, Sharma A. Inflammation: Its role and interplay in the development of cancer, with special focus on gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:591-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.01089.x>
 12. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:15-23.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00262-008-0516-3>
 13. Fujita K, Imamura R, Tanigawa G, et al. Low serum neutrophil count predicts a positive prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15:386-90.
<http://dx.doi.org/10.1038/pcan.2012.27>
 14. Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis* 2012;33:949-55.
<http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgs123>
 15. Sadeghi N, Badalato GM, Hruby G, et al. Does absolute neutrophil count predict high tumor grade in African-American men with prostate cancer? *Prostate* 2012;72:386-91.
<http://dx.doi.org/10.1002/pros.21440>
 16. Nonomura N, Takayama H, Kawashima A, et al. Decreased infiltration of macrophage scavenger receptor-positive cells in initial negative biopsy specimens is correlated with positive repeat biopsies of the prostate. *Cancer Sci* 2010;101: 1570-3.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01563.x>
 17. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell* 2009;16: 183-94.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2009.06.017>
 18. Cihan YB, Arslan A, Ergul MA. Subtypes of white blood cells in patients with prostate cancer or benign prostatic hyperplasia and healthy individuals. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:4779-83.
<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.8.4779>
 19. Nuhn P, Vaghasia AM, Goyal J, et al. Association of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and overall survival (OS) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with first-line docetaxel. *BJU Int* 2014;114:E11-7.
<http://dx.doi.org/10.1111/bju.12531>
 20. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.12.4487>
 21. Goyal J, Nuhn P, Huang P, et al. The effect of clinical trial participation versus non-participation on overall survival in men receiving first-line docetaxel-containing chemotherapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2012;110:E575-82.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11286.x>
 22. Shafique K, Proctor MJ, McMillan DC, et al. Systemic inflammation and survival of patients with prostate cancer: evidence from the Glasgow Inflammation Outcome Study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15:195-201.
<http://dx.doi.org/10.1038/pcan.2011.60>
 23. Yuksel OH, Urkmez A, Akan S, et al. Predictive value of the platelet-to-lymphocyte ratio in diagnosis of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:6407-12.
<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.15.6407>
 24. Mengus C, Le Magnen C, Trella E, et al. Elevated levels of circulating IL-7 and IL-15 in patients with early stage prostate cancer. *J Transl Med* 2011;9:162.
<http://dx.doi.org/10.1186/1479-5876-9-162>