TOTAL PROSTATİK SPESİFİK ANTİJEN (tPSA) YÜKSEKLİĞİ NEDENİYLE BİYOPSİ UYGULANAN HASTALARDA SERUM tPSA VE C-REAKTİF PROTEİN (CRP) ARASINDA İLİŞKİ VAR MI?

IS THERE A RELATION BETWEEN SERUM TOTAL PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN (TPSA) AND C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS UNDERGOING BIOPSY DUE TO TPSA ELEVATION?

Erdal BENLİ, MD;[1] Sema Nur AYYILDIZ, MD;[1] Ali AYYILDIZ, MD;[2] Abdullah ÇIRAKOĞLU, MD;[1] Ersagun KARAGÜZEL, MD[3]
[1]Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye
[2]Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye
Geliş tarihi: 06/06/2016 Kabul tarihi: 08/02/2017

Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

ÖZ

AMAÇ: *İnflamasyonun prostat kanseri de dahil farklı kanser türleriyle ilişkisi olduğu bildirilmektedir. Klinik tanı ve tedavide en yaygın kullanılan biyobelirteç prostat hastalıklarında prostat spesifik antijen (PSA), inflamasyonda C-reaktif protein (CRP) dir. Bu çalışmada amacımız PSA ve CRP arasında korelasyon olup olmadığını göstermekti.*

GEREÇ VE YÖNTEMLER: *2012-2015 tarihleri arasında üroloji kliniğinde PSA yüksekliği nedeniyle biyopsi yapılan ve patoloji sonuçlarına ulaşılan 175 hasta retrospektif olarak incelendi. Biyopsi öncesi rutin olarak bakılan serum total PSA, CRP, sedimetasyon hızı arasında ilişki varlığı Pearson korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.*

BULGULAR: *BPH'lı olgularda ortalama serum CRP (0,60 mg/dl), tPSA (8,34 ng/dl) ve sedimentasyon hızı değerleri (16,93 mm/saat) tespit edilirken PCa'lı olgularda ise sırasıyla serum CRP, tPSA ve sedimentasyon hızı değerleri 0,56 mg/dl; 31,26 ng/dl; 17,48 mm/saat olarak bulundu. Hem PCa hem de BPH'lı olgularda tPSA ve CRP arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Prostat kanserli olgularda gleason skorlarının (GS) analizinde; GS ve tPSA ($p=0,000$) arasında korelasyon varken GS ve CRP, GS ve sedimentasyon hızı arasında korelasyon yoktu ($p>0,05$).*

SONUÇ: *Prostatik spesifik antijen ile CRP arasındaki ilişki anlamlıdır. Metastatik PCa hastalığında CRP ile PSA arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu bilinmekle birlikte lokal hastalıktaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Diğer yazarların çalışmalarının da bizim çalışmamızı destekler özellikte olduğu gözönünde bulundurulduğunda her iki belirtecin inflamasyonla ortak ilişkilerinin olabileceği düşünülmektedir. PSA, prostat hücrelerinin inflamasyon belirteci olabilir. Konunun netliğe kazandırılması için detaylı klinik ve laboratuvar çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.*

Anahtar Kelimeler: *Prostat hastalıkları, prostat spesifik antijen, C-reaktif protein*

Yazışma adresi / Correspondence Address: Dr. Ali AYYILDIZ, Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel: 03125953708 **e-mail:** urology52@gmail.com

ABSTRACT

OBJECTIVE: *Inflammation is reported to be associated with various forms of cancer, including prostate cancer. The most widely used biomarker in the diagnosis and treatment of prostate diseases is prostate specific antigen (PSA), and C-reactive protein (CRP) in inflammation. The aim of this study was to determine whether there is a correlation between PSA and CRP.*

MATERIAL AND METHODS: *175 patients undergoing biopsy due to PSA elevation at the urology clinic and whose pathology results were available were investigated retrospectively. The presence of an association between serum total PSA, CRP and sedimentation rate was investigated using the Pearson test.*

RESULTS: *Mean serum CRP in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) was 0.60 mg/dl), mean tPSA was 8.34 ng/dl and mean sedimentation rate was 16.93 mm/hour. In cases of PCa, serum CRP, tPSA and sedimentation rate values were 0.56 mg/dl, 31.26 ng/dl and 17.48 mm/hour, respectively. Relations between tPSA and CRP were statistically significant both in cases of PCa and of BPH ($p<0.05$).*

CONCLUSION: *The relationship between prostate specific antigen and CRP is significant. Since other studies also support this research, we think that both markers may have common associations with inflammation. PSA may be a marker of prostate cell inflammation. More detailed clinical and laboratory studies are now needed to clarify this.*

Keywords: *Prostate diseases, prostatic specific antigen, C-reactive protein*

GİRİŞ

İnflamasyon, prostat kanserine çoğunlukla eşlik etmektedir. Prostat biyopsilerinde, radikal prostatektomi spesimenlerinde ve BPH için rezeksiyon yapılan dokularda inflamasyon bulunmaktadır (1, 2). Prostat dokusunda gözlenen inflamasyon, dokudaki proliferatif indekste artış ile karakterizedir (2).

C-reaktive protein (CRP) inflamasyonun genel bir belirleyicisidir ve günümüzde çoğu hastalıkta yaygın olarak kullanılmaktadır. Prostat kanserinde (PCa) CRP yüksekliğinin zayıf prognoz belirtisi olabileceğini gösteren çalışmalar olduğu gibi PCa ve CRP ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (1-6).

Prostatik spesifik antijen (PSA), prostat kanserinin tanı ve takibinde kullanılan en yaygın testtir. Ancak her PSA yüksekliği tanı için kriter değildir. Çoğunlukla tanıyı kuvvetlendirmek için ilave testlere ihtiyaç duyulmaktadır (7). Prostat kanserinin kesin tanısı biyopsi ile konulmaktadır. Kronik inflamasyonun PCa'ya neden olabileceği veya PCa ile birlikte bulunabileceği gözönüne alındığında; biyopsi yapılmadan önce PSA ve inflamasyon belirteci olan CRP'nin birlikte değerlendirilmesi PCa tanısının öngörülmesinde katkısı bulunabilir.

Çalışmamızın amacı, PSA >4,0 ng/dl olan ve biyopsi yapılarak BPH ve PCa tanısı almış hastalarda serum CRP değerlerinin PSA ile karşılaştırmak ve lokal PCa'da ilişkinin var olup olmadığını göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastaların Özellikleri: Yerel Etik Kurul onayı alındıktan sonra 2012-2015 tarihleri arasında üroloji kliniğinde biyopsi yapılan ve patolojik değerlendirilmelerine ulaşılan 175 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Bu hastalardan 113'ü Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve 62'si PCa idi. Üroloji kliniğimize müracaat eden ve tPSA'sı >4,0 ng/ml olan erkek hastalara diğer PSA yükselmelerine neden olan faktörler dışlandıktan sonra prostat iğne biyopsisi önerilmişti.

CRP ve PSA sonuçlarını etkileyecek kronik hastalıklar ile üretral kateterizasyon, akut prostatit, idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Biyopsi öncesi bu hastalara rutin olarak CRP ve sedimentasyon bakılmıştı. Biyopsi sonuçları BPH ve PCa gelen hastalardaki serum tPSA değerleri ile serum CRP değerleri ve sedimentasyon hızları karşılaştırıldı.

Total PSA Analizi: Serum total PSA düzeyleri Chemiluminecens Microparticle immunassay (CMIA) teknolojisini kullanan Abbott Architect marka Total PSA kitiyle Abbott Architect marka i2000SR immünanalizöründe çalışılmıştır (Lot: 54701LF00, Ref:7K70-25).

CRP Analizi: Serum CRP, Archem Diagnostics kitleri (Lot: 862, Ref: 02R04-3) kullanılarak immünotubidimetrik metod ile Architect C 8000 otoanalizör (Abbott Diagnostic) cihazıyla çalışıldı. Serum CRP, kantitatif değerleri üzerinden istatistiksel değerlendirmeler yapıldı.

Sedimentasyon Hızı Analizi: Berkhun SDM-100 otomatik ESR Analizörü cihazıyla Westergren metodu yardımıyla çalışıldı. Ölçü birimi mm/saat olarak belirlendi. Cihaz, vakumlu özel tüplere alınmış kan örneklerinden eritrositlerin çökme mesafelerini periyodik olarak ölçerek, hesaplanan sonuçları Westerngren metoduna uygun olarak Laboratuvar Bilgi Sistemi'ne gönderir. Westergren Metodu: Cihaza yerleştirilen tüplerdeki kan seviyelerikullanıcı tarafından seçilen çalışma metodunda belirlenmiş olan süre içinde "İnfrared Barrier" yöntemi kullanılarak belirli aralıklarla okur. Okuma, kan seviyelerinin matematiksel işlemi yapılarak Westergren metoda uygun olarak yazdırılır (8).

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel Yöntem olarak korelasyon analizinde Pearson testi kullanıldı. BPH ve PCa'lı olgularda yaş, serum CRP, tPSA ve sedimentasyon hızları arasındaki ilişki araştırıldı. p<0,05 değerleri anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

113 BPH hastasında ortalama yaş 64,26 yıl iken, 62 PCa hastasında 68,77 yıldı (p<0,01). BPH'lı olgularda ortalama serum CRP (0,60 mg/dl), tPSA (8,34 ng/dl) ve sedimentasyon hızı değerleri (16,93 mm/saat) saptandı. PCa'lı olgularda ise sırasıyla serum CRP, tPSA ve sedimentasyon hızı değerleri 0,56 mg/dl; 31,26 ng/dl; 17,48 mm/saat olarak bulundu (Tablo 1). PCa'lı olgularda yaş, tPSA, CRP ve sedimentasyon hızları arasındaki karşılaştırmalarda tPSA ile CRP (p=0,020), tPSA ile yaş (p=0,013), CRP ile sedimentasyon hızı (p=0,000) arasında korelasyon vardı (Tablo 2). BPH'lı olgularda ise tPSA ve CRP (p=0,014), tPSA ve sedimentasyon hızı (p=0,006), CRP ve sedimentasyon arasında korelasyon vardı (Tablo 3). Prostat kanserli olgularda gleason skorlarının (GS) analizinde; GS ve tPSA (p=0,000) arasında korelasyon varken GS ve CRP, GS ve sedimentasyon hızları arasında korelasyon yoktu (Tablo 4).

Tablo 1: BPH ve PCa'da yaş, tPSA, CRP ve Sedimentasyon Hız ortalama değerler

	Yaş	tPSA	CRP	Sedim
BPH (n=113)	63,77+0,91 (6,00-82,00)	8,34+0,60 (2,28-42,00)	0,60+0,10 (0,01-5,09)	16,93+1,64 (2,00-62,00)
PCa (n=62)	68,77+1,26 (43,00-88,00)	31,26+5,50 (3,54-150,00)	0,56+0,18 (0,02-6,83)	17,48+2,70 (1,00-61,00)

Tablo 2: PCa' da Korelasyon Analizi, Pearson test, r ve p değerleri; p<0.05 anlamlılık düzeyi

PCa	Pearson Katsayı **(r)**	Anlamlılık **(p)**
tPSA – CRP	0,375	**0,020**
tPSA – Sedim	0,241	0,207
tPSA – Yaş	0,335	**0,013**
CRP – Sedim	0,720	**0,000**
CRP – Yaş	0,219	0,158
Sedim – Yaş	0,335	0,057

Tablo 3: BPH' da Korelasyon Analizi, Pearson test, r ve p değerleri; p<0.05 anlamlılık düzeyi

BPH	Pearson Katsayı **(r)**	Korelasyon **(p)**
tPSA – CRP	0,282	**0,014**
tPSA – Sedim	0,321	**0,006**
tPSA – Yaş	0,184	0,062
CRP – Sedim	0,425	**0,000**
CRP – Yaş	-0,180	0,120
Sedim – Yaş	0,081	0,503

Tablo 4: PCa hastalarında Gleason Skor'da tPSA, CRP ve Sedim ortalama değerleri, Pearson korelasyon analizi, r ve p değerleri; <0,05 anlamlılık düzeyleri

GS	**(n=60)**	**tPSA**	**CRP**	**Sedim**
2+2	**2**	**51,96±4,37**	0,19±0,130	6,00±0,00
3+3	25	10,35±1,73	0,23±0,041	18,83±3,84
3+4	10	13,56±5,48	0,20±0,052	6,50±0,29
3+5	**1**	8,28±0,00	0,16±0,00	**22,25±9,98**
4+3	5	48,18±2,11	**1,51±0,926**	**19,67±1,22**
4+4	6	55,08±2,70	**0,53±0,213**	9,00±0,00
4+5	4	46,81±3,36	0,045±0,025	**50,00±1,10**
5+4	3	**85,78±4,18**	**4,59±2,240**	10,33±3,48
5+5	4	**95,53±4,47**	0,28±0,115	12,00±0,00
(GS – PSA)	r=0,562; **p=0,000**			
(GS – CRP)	r=0,255; p=0,095			
(GS – Sedim)	r=0,109; p=0,558			

TARTIŞMA

Prostat spesifik antijen ve CRP arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sayısı oldukça azdır (1, 9). C-reaktive protein gen polimorfizmleri bulunduğunu bilmekteyiz (10). Ayrıca inflamatuvar markerların ülkeden ülkeye veya bireysel olarak antiinflamatuvar ilaç kullanma alışkanlığı ve sıklığı değişmekte olabilir (11). Bu nedenle bu tür çalışmaların her ülkede yapılması uygun gözükmektedir.

Biz çalışmamızda PSA ile CRP ve Sedimentasyon hızlarının ilişkisini sorguladık. Çalışmamızda PSA >4.0 ng/dl olan ve biyopsi önerilen hastalarda serum CRP ve sedimentasyon hız değerlerine bakıldı. Yüz on üç BPH ve 62 PCa hastasında CRP'nin PSA ile korelasyon analizi yapıldı. Hem BPH (r=0,282; p=0,014) hem de PCa hastalarında (r=0,375; p=0,020) tPSA ve CRP arasında korelasyon vardı. Benign prostat hiperplazili hastalarda tPSA ve sedimentasyon hızları arasında korelasyon varken (r=0,321; p=0,006) PCa hastaları arasında korelasyon gözlenmedi (r=0,241; p=0,207). Prostat kanserli hastaların patolojik verileri değerlendirildiğinde; gleason skor (GS) ile tPSA arasında ilişki bulunmaktayken (r=0,562; p=0,000) CRP ile ilişki saptanmadı (p>0,05).

Prostatik inflamasyonda tPSA'nın serumda arttığını artık biliyoruz (12). Prostatik spesifik antijeninin prostatit, üriner kateterizasyon, ürogenital manüplasyonlar, idrar yolu enfeksiyonlarında arttığı bilinmekte ve bu durumlarda daha sonra antibiyotik tedavisi sonrası ya da manüplasyondan bir süre sonra tekrar PSA bakılmaktadır. Prostatik spesifik antijen yükselmesinin yukarıda bilinen durumların dışındaki hallerde hastalara biyopsi önerilmektedir. İnflamasyona etki eden durumlarla veya enfeksiyon durumlarında CRP yükselmesinin görüleceği aşikardır. Hem inflamasyon hem de enfeksiyon dışında PSA ile CRP ilişkisini bu çalışmada sorguladık.

Lehrer ve ark'larının çalışmalarında CRP'nin PSA ile ilişkisi olduğunu özellikle metastatik prostat kanserinde bu ilişkinin ileri düzeyde arttığını ifade etmişlerdir (1). C-reaktive proteinin bağımlı, PSA ve PCa'nın bağımsız değişken olduğu çalışmalarında; CRP üzerinde PSA'nın etkisinin bağımsız olduğunu göstermişlerdir. C-reactive protein inflamasyonunu genel bir belirleyicisidir ve PCa ile birlikte bulunmaktadır, CRP yüksekliği zayıf prognoz belirtisidir (2,3). Aynı durum PSA'da da mevcuttur. Yani PSA yüksekliği PCa'nın tedavi edilemediği ya da ilerleyici durumlarda gözlenmektedir. PSA'nın organ spesifik olduğu PCa'ya spesifik olmadığı bilinmektedir. İnflamasyon ise karsinogenezisle yakın ilişkilidir (13). Tümörlerin hücre büyümelerini etkileyen büyüme faktörlerini ve sitokinlerin tüm davranış biçimlerine etki etmektedir (1, 13). Ayrıca epitel hücreleri ve makrofajlarda COX-2'nin indüklenmesine yol açarlar. Mutasyona yol açabilecek radikal oksijen ve nitrojen türlerinin etkinliğini arttırırlar (1). Bu etkiler gözönüne alındığında özellikle genitoüriner sistem için PSA'nın da CRP gibi inflamasyon markeri olabileceği akla yatkın görülmektedir. Hem bizim çalışmamızda hem de Lehrer ve ark'larının çalışmalarında CRP ve PSA arasında yakın ilişki bulunduğu gözlenmiştir.

Yine McDonald ve ark'larının prostat yakınmaları olmayan hastalarda yaptıkları bir çalışmada da PSA ve CRP arasındaki ilişki varlığı tespit edilmiştir (9). Bu çalışmada PSA düzeyi 2,5 ng/dl olarak ele alındığında Lehrer ve ark'larının çalışmasına benzer sonuçlar bulunmuş ve CRP ile PSA arasındaki korelasyon pozitifti. Ancak çok ileri yaşlarda bu ilişkiyi gösteremediler (9).

Buna karşın, St Sauver ve ark 40-79 yaşları arasında rastgele yapılan çalışmada yüksek CRP değerleri ile PSA düzeyleri arasında hiçbir ilişki bulamamışlardır (14). Serum PSA ve CRP düzeylerinin ilişkisini araştıran çalışma sonuçları çelişkilidir. Bu nedenle PSA ile CRP ilişkisinin araştırılmasında prospektif, tüm yaş gruplarını kapsayan, randomize, alt grup çalışmalarını da içeren çok merkezli çalışmalar planlanmalıdır. Prostatik spesifik antijeni ürogenital inflamasyon markerı olarak düşünülmesi CRP ile ilişki düzeylerini dizayn ederken farklı açılardan bakmak gerekebilir. Eğer yapılacak detaylı çalışmalarda her iki markerın korelasyonu gerçekten saptanırsa PSA'ya bakışımız değişecektir. Bu bizim yorumumuzdur. Bu yorum PSA'nın prostat organına spesifik olmasıyla birlikte bir inflamatuvar marker olarak da ele alınabileceğini gösterecektir.

Lippi ve ark, yaptıkları çalışmada PSA >2,5 ng/dl'den büyük hastalarda PSA <2,5 ng/dl olanlarla kıyasladıklarında CRP düzeylerinin anlamlı şekilde arttığını göstermişlerdir (15). Üstelik artmış CRP düzeyleri (>5,0 mg/dl) olan hastaların prevalansı PSA >2,5 ng/dl'den büyük olanlarda PSA <2,5 ng/dl olanlara göre daha yüksekti. Regresyon analizinde tüm çalışma popülasyonunda CRP ve PSA'nın pozitif ilişkide olduğunu saptadılar (15).

Her iki markerın birbirleriyle olan ilişkileri inflamasyon temelinde midir? Birbirleriyle nasıl bir ilişki içindedirler. Ortaklıkları neredediir? Henüz bilmiyoruz. Araştırılıp açıklanması gerekir.

Metastatik PCa'da CRP ve PSA korelasyonunu ve ilişkisini inflamasyon temelinde açıklamak olanaklıdır. Ancak lokal PCa'da bu ilişkinin de var olması enteresandır. Yapılacak ileri çalışmalarla bu ilişki netleşirse PCa'nın oluşumunda inflamasyon faktörünün rol oynayabileceği hipotezine destek artacaktır.

Çeşitli çalışmalarda, inflamasyonun PCa'yı ortaya çıkarmasına ve inflamasyon arttığında da kanseri ileri düzeye taşımasına itirazlar vardır.

Ancak günümüzde, moleküler düzeyde yapılan bazı çalışmalarda prostat hastalıkları ve inflamasyonun aynı ağı kullandığı gösterilmiştir (16). Bu görüşümüzü Abedin'in yorumları da desteklemektedir (17).

SONUÇ

Prostatik spesifik antijen ile CRP arasındaki ilişki çalışmamızda anlamlıydı. Metastatik PCa hastalığında CRP ile PSA arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu bilinmekle birlikte lokal hastalıktaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır.

Diğer yazarların çalışmalarının da bizim çalışmamızı destekler özellikte olduğu gözönünde bulundurulduğunda her iki belirleyicinin inflamasyonla ortak ilişkilerinin olabileceği şüphesi ortaya çıkmaktadır. Konunun netliğe kazandırılması için detaylı klinik ve laboratuvar çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1)Lehrer S, Diamond EJ, Mamkine B, Droller MJ, Stone NN, Stock RG. C-reactive protein is significantly associated with prostate-specific antigen and metastatic disease in prostate cancer. BJU Int. 2005; 95: 961-2.
2)Platz EA, De Marzo AM. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. J Urol. 2004; 171: 36-40.
3)Ward AM, Cooper EH, Houghton AL. Acute phase reactant proteins in prostatic cancer. Br J Urol. 1977; 49: 411-8.
4)Trautner K, Cooper EH, Haworth S, Ward AM. An evaluation of serum protein profiles in the long-term surveillance of prostatic cancer. Scand J Urol Nephrol. 1980; 14: 143-9.
5)Latif Z, McMillan DC, Wallace AM, Sattar N, Mir K, Jones G, Underwood MA. The relationship of circulating insulin-like growth factor 1, its binding protein-3, prostate-specific antigen and C-reactive protein with disease stage in prostate cancer. BJU Int. 2002; 89: 396-9.
6)Platz EA, De Marzo AM, Erlinger TP, Rifai N, Visvanathan K, Hoffman SC, Helzlsouer KJ. No association between pre-diagnostic plasma C-reactive protein concentration and subsequent prostate cancer. Prostate. 2004; 59: 393-400.
7)Ayyıldız SN, Ayyıldız A. PSA, PSA derivatives, proPSA and prostate health index in the diagnosis of prostate cancer. Turk J Urol. 2014; 40: 82-8.
8)Gilmour D, Sykes AJ. Westergren and wintrobe methods of estimating E.S.R. compared. Br Med J. 1951; 22: 1496-7.
9)Markt SC, Rider JR, Penney KL, Schumacher FR, Epstein MM, Fall K, Sesso HD, Stampfer MJ, Mucci LA. Genetic variation across C-reactive protein and risk of prostate cancer. Prostate. 2014; 74: 1034-2.
10)Gokce Kutsal Y, Barak A, Atalay A, Baydar T, Kucukoglu S, Tuncer T, Hizmetli S, Dursun N, Eyigor S, Saridogan M, et al. Polypharmacy in the elderly: a multicenter study. J Am Med Dir Assoc. 2009; 10: 486-90.
11)Van Hemelrijck M, Jungner I, Walldius G, Garmo H, Binda E, Hayday A, Lambe M, Holmberg L, Hammar N. Risk of prostate cancer is not associated with levels of C-reactive protein and other commonly used markers of inflammation. Int J Cancer. 2011; 129: 1485-2.
12)Lucia MS, Torkko KC. Inflammation as a target for prostate cancer chemoprevention: pathological and laboratory rationale. J Urol. 2004; 171: S30-4.
13)McDonald AC, Vira MA, Vidal AC, Gan W, Freedland

SJ, Taioli E. Association between systemic inflammatory markers and serum prostate-specific antigen in men without prostatic disease - the 2001-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. Prostate. 2014; 74: 561-7.
14)St Sauver JL, Sarma AV, Jacobson DJ, McGree ME, Lieber MM, Girman CJ, Nehra A, Jacobsen SJ. Associations between C-reactive protein and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptom outcomes in a population-based cohort. Am J Epidemiol. 2009; 169: 1281-90.
15)Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Correspondence: Epidemiological association between C-reactive protein and prostate specific antigen. Cancer. 2009; 115: 1132.
16)Hamid AR, Umbas R, Mochtar CA. Recent role of inflammation in prostate diseases: chemoprevention development opportunity. Acta Med Indones. 2011; 43: 59-5.
17)Abedin SA. Letter: C-reactive protein is significantly associated with prostate-specific antigen and metastatic disease in prostate cancer. BJU Int. 2005; 95: 441.