Klinik Çalışma

GLASGOW PROGNOSTİK SKORUNUN TRANSREKTAL PROSTAT BİYOPSİSİ SONUÇLARINI ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

Özgür Haki YÜKSEL[1], Çağlar YILDIRIM[1], Ahmet ÜRKMEZ[2], Serkan AKAN[1], Aytaç ŞAHİN[1]

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, inflamasyon tabanlı ve minimal invaziv prognostik bir gösterge olan Glasgow prognostik skoru (GPS)' nun, prostat iğne biyopsisi öncesi prostat kanserini öngörebilme değerini saptamayı ve bu sayede prostat iğne biyopsisinin olası komplikasyonlarını azaltıp kansere spesifikliğini arttırabilmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi 4-10 mg/dl arasında olan, rektal tuşede malignite şüphesi olmayan, prostat iğne biyopsisi yapılan toplamda 160 hasta içerisinden patoloji sonucu prostat adenokarsinomu gelen 30 hasta ve geri kalanlar içerisinden patoloji sonucu kronik prostatit olarak raporlanan hastalardan rastgele seçilen 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların işlem öncesi serum PSA, C-reaktif protein (CRP), albümin düzeyi, prostat hacmi, vücut kitle indeksi (VKİ), uluslararası prostat semptom skorları (IPSS) ve diğer komorbiditelerin varlığı (diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı) belirlenip raporlandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın yaşları 56 ile 75 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 66.05±5.48 yıldır. Gruplara göre olguların yaş ortalamaları, serum PSA ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Kronik prostatit (KP) grubunun serum albümin düzeyi ortalaması, prostat kanseri (PK) grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p:0.005$; $p<0.01$).Bunun yanında PK grubunun GPS ortalaması, KP grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p:0.008$; $p<0.01$).

Sonuç: Bu öncü çalışmada serum total PSA düzeyi 4-10 mg/dl arasında olan ve rektal tuşede malignite şüphesi olmayan hastalarda, prostat iğne biyopsisi yapma kararı verilirken GPS yüksekliğinin kanser tanısını öngörebilme yeteneği olabileceğini gördük. Bu çalışmanın sonuçlarını dikkate alarak günümüzde geçerliliği kanıtlanmış bu prognostik parametrenin diyagnostik kullanımına ilişkin çalışmaların önü açılabilir. Bu sayede kimi komplikasyonları ve yanlış tanı olasılıkları olabilen prostat iğne biyopsisinin gerçekten kanser olan hastalara uygulanma oranının artabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Glasgow prognostik skoru, prostat spesifik antijen, prostat biyopsisi, prostat kanseri

PREDICTIVE VALUE OF GLASGOW PROGNOSTIC SCORE ON TRANSRECTAL PROSTATE BIOPSY RESULTS

ABSTRACT

Purpose: We aimed to determine predictive value of an inflammation-based, minimally invasive prognostic marker of Glasgow prognostic score (GPS) in the diagnosis of prostate cancer (PCa) before performing prostate needle biopsy so as to decrease possible complications of prostate needle biopsy and increase its prostate cancer-specificity.

Material and Methods: Among a total of

1Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul
2Haydarpasa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Yayın Gönderim ve Kabul Tarihi: 29.11.2016-27.12.2016

160 patients whose prostate specific antigen (PSA) levels were between 4-10 mg/dl without any suspicion of malignancy on digital rectal examination (DRE) who also underwent prostate needle biopsy. 30 patients whose histopathology results were reported as prostatic adenocarcinoma and 30 randomly selected patients with histologically evidenced chronic prostatitis were included in the study. Before the procedure, serum PSA, C-reactive protein (CRP) and albumin levels, prostate volume, international prostate symptom score (IPSS) and presence of other comorbidities were reported.

Results: Sixty patients aged 56-75 years (mean: 66.05±5.48 years) were included in the study. Mean ages of the cases, serum PSA and CRP levels were not statistically significantly different between groups ($p>0.05$). Mean albumin level of the chronic prostatitis (CP) group was statistically significantly higher relative to the PCa group ($p:0.005$; $p<0.01$). In addition, mean GPS was statistically significantly lower in the CP group ($p:0.008$; $p<0.01$).

Conclusion: In this pilot study, we have seen that while deciding to perform prostate needle biopsy in patients with total PSA levels between 4-10 mg/dl without any evidence of suspect malignancy on DRE, higher GPSs may predict diagnosis of prostate cancer. In consideration of the results of this study, diagnostic use of this validated prognostic parameter may pave the way for the conduction of further relevant studies.

Key words: Glasgow prognostic score, prostate specific antigen, prostate biopsy, prostate cancer

GİRİŞ

Prostat kanseri (PKa), erkeklerde en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde 2. sırada yer almaktadır[1]. Günümüzde prostat spesifik antijen (PSA), prostat kanserinin tanısında ve tedavi takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat PSA' nın dışında tedavi ve progresyonun izlenmesinde yeni prediktif belirteçlere ihtiyaç olduğu da aşikardır. Bu konuda kullanımı denenmiş çok sayıda biyomarker vardır ve bunlar arasında C-reaktif protein (CRP) tanımlanmış en güçlü biyomarker olarak dikkat çekmektedir[2]. İnflamasyonun kanser gelişim sürecinde tümörün gelişimi, progresyonu, klinik prezantasyonu ve prognozu gibi bir çok kritik basamakta rolü olduğu bilinmektedir[3]. Sistemik inflamasyon ve immün yanıt, tümör hücreleri ve bu hücrelerden salgılanan peptitler aracılığı ile malignite tipi ve derecesine göre farlılıklar içerir. Tümör ile konak arasındaki etkileşimlerin hastalığın seyrine etkileri olduğu bilinmektedir. Ancak bu etki çoğu zaman mevcut prognostik belirteç sistemlerinde dikkate alınmamıştır. Şu an ise kanser hastalarının prognoz belirteçleri arasında sistemik inflamasyon ve immün yanıt belirteçleri olan sitokinler, CRP, albümin ve beyaz küre sayısı bağımsız birer faktör olarak kabul görmektedir[4]. İmmün sistemin kanser gelişimi ve progresyonu üzerine ikili bir etkisi mevcuttur: İmmün sistem kanser hücrelerini yok edebilir ve diğer taraftan aktif kanser hücrelerinin invazyon ve metastaz kapasitelerini teşvik edebilir. Yakın tarihli çalışmalarda CRP hakkında ürolojik kanserlerde kullanılabilir bir biyomarker olabileceği yönünde görüşler mevcuttur[5]. CRP'nin prostat kanserinde kötü prognoz ve metastatik hastalık varlığı ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir[6]. Yine Glasgow prognostik skoru (GPS) gibi sistemik inflamasyon temelli prognostik skorlama sistemlerinin prostat kanserinde 1 yıllık ve 5 yıllık sağ kalım oranları ile ilişkileri saptanmıştır. Bir çalışmada GPS' nin, prostat kanserli hastalarda 5 yıllık sağ kalım ve kanser saldırganlığı üzerine prediktif değerinin nötrofil/lenfosit oranının prediktif değerinden daha yüksek olduğu iddia edilmiştir. Aynı araştırmacılar özellikle düşük riskli prostat kanserli hastalarda 5 yıllık sağ kalım tahmini üzerine GPS' nin daha belirleyici olduğunu vurgulamışlardır[7]. Parmakla rektal muayene (PRM) bulgusu olan ve serum PSA yüksekliği saptanan hastalarda klinik prostat kanseri şüphesinden bahsedilir. Ancak kesin tanı biyopsi veya operasyon spesmenlerinin histopatolojik olarak incelenmesi ile konulur. Transrektal ultrason eşliğinde sistematik prostat iğne biyopsisi yıllardır prostat kanseri tanısında kullanılan rutin yöntemdir. Bunun yanında %47 düzeylerine ulaşan sıklıkta yanlış negatiflik oranları olduğu da unutulmamalıdır[8]. Bazı çalışmalarda ise prostat biyopsisinin klinik anlamlı prostat kanserini %50 ila %80 oranlarında kaçırabildiğine dair veriler mevcuttur[9]. Bu yüksek yanlış tanı

oranlarının yanında her biyopsinin hematüri (%14,5), hematospermi (%6,5), dizüri gibi minör komplikasyonları ve ateş (%6,6), üriner retansiyon (% 4,6) ve nadiren sepsis gibi majör komplikasyonları da olabilir[10].
Bu veriler ışığında biz bu öncü çalışmamızda, inflamasyon tabanlı ve minimal invaziv prognostik bir biyomarker olan GPS' nin, prostat iğne biyopsisi öncesi kanseri öngörebilme değerini saptamayı ve bu sayede prostat iğne biyopsisinin olası komplikasyonlarını azaltıp kansere spesifikliğini arttırabilmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Prostat spesifik antijen düzeyi 4-10 mg/dl arasında olan, PRM' de malignite şüphesi olmayan, prostat iğne biyopsisi patoloji sonucu prostat adenokarsinomu gelen 30 hasta ve patoloji sonucu kronik prostatit (KP) olarak raporlanan 30 hasta, toplamda 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Uzun süreli üretral kataterizasyon öyküsü olan, yakın tarihte geçirilmiş üriner enfeksiyon anamnezi olan, hipo/hiperkalsemisi olan, myeloproliferatif hastalığı olan hastalar ile PKa saptanan grubun yapılan görüntülemelerinde metastaz saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. PKa grubundaki hastaların hepsinin Gleason skoru 7 ve altında idi. Çalışmada bütün hastalara biyopsi öncesi tek doz antibiyotik profilasksisi (siprofloksasin 1 gr) ve distal gastrointestinal sistem temizliği (rektal lavman 135 cc) uygulandı. Transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi lokal anestezi altında 12 kadran olacak şekilde yapıldı. Biyopsi sonrası spesmenlerin hepsi aynı patolog tarafından değerlendirildi. Hastaların işlem öncesi serum PSA, CRP ve albümin düzeyleri ile prostat hacmi, vücut kitle indeksleri (VKİ), uluslararası prostat semptom skorları (IPSS) ve diğer komorbiditelerin varlığı (diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı) belirlenip raporlandı. GPS, tablo 1'deki gibi uygulandı[11].
İstatistiksel İncelemeler: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Ki-Kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 60 olgunun yaşları 56 ile 75 arasında değişmekte olup, ortalaması 66.05 'di. PSA düzeyleri 4-10 mg/dl arasında idi. PRM' de şüpheli bulguları yoktu. Olgular biyopsi sonuçlarına göre, biyopsi materyalinde PKa saptananlar ve biyopsi materyalinde histolojik KP saptananlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. PKa saptanan olguların Gleason skorları 7 ve altında idi. Gruplara göre olguların yaş ortalamaları, serum PSA ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Bunun yanında KP grubunun VKİ ortalaması, PKa grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p:0.033$; $p<0.05$). KP grubunun IPSS ortalaması, PKa grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p:0.037$; $p<0.05$). KP grubunun serum albümin düzeyi ortalaması, PKa grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p:0.005$; $p<0.01$). KP grubunun prostat volümleri, PKa grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p:0.001$; $p<0.01$). Bunların yanında PKa grubunun GPS ortalaması, KP grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p:0.008$; $p<0.01$)(Tablo 2).
Gruplar, komorbiditeleri açısından karşılaştırıldıklarında; KP grubunda diyabet görülme oranı (%23,3), PKa grubundan (%0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p:0.011$; $p<0.05$). Diğer taraftan gruplar arasında hipertansiyon ve koroner arter hastalığı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$)

TARTIŞMA

Tümörün mikro çevresindeki inflamasyon süreci, tümör proliferasyonu, anjiogenesisi, invazyonu ve metastazında önemli rol almaktadır[12]. Güncel üroloji pratiğinde, sistemik inflamasyon markerları ve kanser arasındaki ilişki oldukça popülerdir. Son çalışmalar

bu markerların diyagnostik, prognostik ve tedavi takibinde kullanılabilirliği konularına odaklanmaktadır[13]. Tam bu noktada PKa ile kronik ve inatçı enfeksiyonların, pro-inflamatuar hormonların ve diyetsel faktörlerin ilişkili olduğu bilinmektedir[14]. Serum CRP düzeyi, platelet sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı; akciğer, kolorektal, over ve PKa gibi hastalıklarda progresyon ve kötü prognoz belirteci olarak güncel pratikte kullanılmaktadır[15]. CRP, genellikle akut inflamasyon belirteci olarak kullanılan, kolay ve non- invaziv yöntemlerle ölçülebilen bir akut faz reaktanıdır[16]. Böbrek hücreli karsinom, üst üriner sistemin ve mesanenin değişici epitel hücreli kanserleri ve PKa gibi ürolojik malignitelerde, yüksek serum CRP düzeyinin kötü prognoz ve düşük sağ kalım oranları ile ilişkili olduğu bilinmektedir[17]. Prostata yönelik yapılan bir çalışmada yüksek serum CRP değerlerinin artan PSA ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır[18]. Dai ve arkadaşlarının 7490 hasta ile yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında ürolojik kanseri olan hastaların sağ kalım oranları ve serum CRP düzeyleri arasındaki ilişkiden bahsedilmiştir[19].

Kanser kaşeksisinin son tanımlarında serum CRP yüksekliğine ek olarak albümin düşüklüğü de yer almaktadır[20]. Albümin bir negatif akut faz reaktanıdır ve CRP arttıkça serum albümin seviyesi düşmektedir[21]. Serum albümin düzeyi nutrisyonel bir biyomarker olmasının yanı sıra artık inflamatuar bir belirteç olarak da kullanılmaktadır[22]. Artan katabolizma, kronik malnutrisyon ve kansere bağlı kronik bir inflamasyon durumu serum albümin düzeyi düşüklüğünü tetikleyen olaylardır. Serum albümin düzeyi düşüklüğü öncelikle, hepatositlerde albümin yapımını kontrol eden interlökin-6 gibi sitokinlerin artışına bağlıdır. Alternatif olarak tümör nekrozis faktörün mikrovasküler yatakta albümin permeabilitesini artırması da serum albümin düzeyinin düşmesinde rol almaktadır. Ayrıca karaciğerdeki mikro-metastatik hücrelerin Kuppfer hücrelerinden sitokin salınmasına neden olması da albümin üretimini negatif yönde etkileyen bir faktördür[23]. Serum albümin düzeyindeki düşüş, çeşitli organların kanserlerinde ek prognostik bilgiler verebilir. Örneğin mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılmış hastalarda ilk 3 aylık ve total sağ kalım oranları üzerine serum albümin düzeyi düşüklüğünün prediktif bir anlamı vardır[24]. Birbirinden bağımsız çalışmalarda pre-operatif saptanan serum albümin düzeyi

Tablo 1: Glasgow prognostik skor sistemi

Tablo 1: Glasgow prognostik skor sistemi

Biyokimyasal ölçümler	**Skor**
CRP ≤ 10 mg/l ve albümin ≥ 3.5 g/dl	0
CRP ≤ 10 mg/l ve albümin <3.5 g/dl	0
CRP > 10 mg/l	1
CRP > 10 mg/l ve albümin <3.5 g/dl	2

CRP; C- reaktif protein.

düşüklüğünün kolorektal kanserlerde erken tümör rekürrensi ve ölüm oranları ile ilişkili olduğu saptanmıştır[23].

Glasgow prognostik skoru da çeşitli kanserlerde üzerinde bilgi birikimi olan; serum CRP ve albümin düzeyleri değerlendirilerek oluşturulan, inflamasyon temelli bir prognostik skorlama sistemidir. Bu sistem, mide kanseri[25], kolorektal kanserler[26], pankreas kanseri[27], hepatoselüler kanser[28], özofagus kanseri[29] ve serviks kanserinde[30] klinik prognoz belirteci olarak oldukça kullanışlı bulunmuştur. McArdle ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, lokalize PKa' lı hastalarda tanı anındaki sistemik inflamatuar cevap ile uzun dönemde kötü prognoz arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir[31]. Proctor ve arkadaşlarının bir çalışmasında da PKa' lı olguların %40'ında artmış serum CRP düzeyleri (≥10 mg/l) ve %14'ünde hipoalbuminemi (≤35 g/dl) saptanmıştır. Aynı çalışmada PKa' lı olguların % 46' sında GPS' in arttığı bildirilmiştir[11]. Bizim çalışmamızda ise KP hastalarda CRP düzeyi ortalama 5,58 mg/l iken; PKa hastalarında CRP düzeyi ortalama 8,39 mg/l saptanmıştır. Serum albümin düzeyi ise KP grubunda ortalama 4,34 g/dl iken PKa hastalarında bu rakam 4,05 g/dl bulunmuştur. PKa grubunun GPS ortalaması, KP grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p:0.008; p<0.01). Çalışmamızdaki GPS yüksekliğinin ilk planda serum CRP düzeyi yüksekliğine bağlı olduğu düşünülmüştür. Çünkü PKa grubundaki hastaların serum albümin düzeyi ortalamaları, KP grubundaki hastalardan daha düşük olmasına rağmen, hipoalbuminemi sınırı olan 3,5 g/dl'den yüksektir. Yani bu noktada iki grup arasında göreceli bir farklılıktan bahsedilebilmektedir.

Prostat kanseri tanısında transrektal ultrason eşliğinde uygulanan prostat iğne biyopsisi halen dünyada en yaygın olarak kullanılan histolojik tanı yöntemidir. KP ve benign prostat hiperplazisinin, biyopsi sonuçlarında en sık izlenen histolojik tanılar olması ile birlikte serum PSA yüksekliği olan hastalarda PKa tanısının konulabilmesi amacıyla biyopsi önerilmektedir. Bu biyopsi işleminin cerrahi komplikasyonlarının yanı sıra gereksiz yapılmış biyopsiler günümüzde ek sorunları da beraberinde getirmektedir[32]. Diğer taraftan çok sık yapılan prostat biyopsi işlemleri ile klinik anlamı olmayan prostat kanseri tanısı oranları da artış göstermektedir. Yakın zamanda prostat kanserini öngörebilme adına PSA'ya ilaveten prostat kök hücre antijeni (PSCA), epiteliyal büyüme faktörü reseptörleri, pAKT, nuclear kappa B, makrofaj inhibitor sitokin 1, MMP-1 ve MMP-9, mikro RNA

Tablo 2: Grupların çalışma parametreleri açısından değerlendirilmesi

Tablo 2: Grupların çalışma parametreleri açısından değerlendirilmesi

	Kronik Prostatit (n=30)	Prostat Kanseri (n=30)	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Yaş	64,77±5,08	67,33±5,65	[1]**0,069**
Vücut kitle indeksi	27,01±5,0	24,79±2,31	[1]**0,033***
IPSS	21,17±6,95	16,93±8,38	[1]**0,037***
Albümin	4,34±0,46	4,05±0,30	[1]**0,005****
Prostat volümü	57,57±24,84	40,33±19,61	[2]**0,001****
PSA	7,45±3,64	8,99±3,78	[2]**0,127**
C reaktif protein	5,58±9,27	8,39±9,39	[2]**0,389**
Glasgow prognostik skoru	0,2±0,41	0,53±0,51	[2]**0,008****

*[1]Mann-Whitney U Test [2]Studen t Test *p<0.05 **p<0.01*

ve interlökinlerin kullanımı denenmiştir[33]. Ancak hastalığın progresyonunun takibinde bu parametrelerin ölçümü çok zordur. Uygulanabilirliği, tanısal değeri ve maliyeti düşünüldüğünde henüz biyopsinin yerini alabilecek bir modalite saptanmamıştır. Durum böyle iken bizce yapılması gereken biyopsinin gerçekten klinik anlamlı prostat kanseri olan hastalarda yapılabilirlik oranını arttırmak olmalıdır. PRM bulgusu ve serum PSA düzeyi yüksekliği, prostat biyopsisinin en önemli endikasyonlarıdır. Ancak PSA yüksekliğinin sıklıkla akut ve kronik prostatit, travma, benign prostat hiperplazisi gibi kanser dışı nedenlerden de kaynaklanabileceği unutulmamalıdır. Literatüre bakıldığında gerçekten prostat kanseri olan hastaların %20'sinin ilk biyopside yanlış tanı aldığı da bilinmektedir. Diğer bir önemli nokta ise prostat içindeki hacmi sınırlı olan ve klinik önemi olmayan Gleason skoru 6 ve altında olan prostat kanseri tanılarının artmış olmasıdır[34].

SONUÇ

Glasgow prognostik skoru, prostat kanserinin tanı, tedavi ve takip aşamasında önemli bir prognostik gösterge olabilir. PSA düzeyinin 4-10 mg/l olması dışında ek bir şüpheli bulgusu olmayan hastalarda prostat iğne biyopsisinin yüksek yanlış sonuçları ve ciddi komplikasyonları ile mücadelede; GPS'nin kanseri öngörebilme yeteneğinin klinik yardımı olabilir. Diğer taraftan konu hakkında yapılan çalışmalardaki örneklemlerin küçük olması ve yeterince bilgi birikiminin olmaması GPS' nin ürolojik kanserlerde kullanımını halen tartışmalı kılmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. J Clin Oncol. 2003; 21:1232-7.
2. Liu ZQ, Chu L, Fang J-M, Zhang X, Zhao HX, Chen YJ, et al. Prognostic role of C-reactive protein in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Asian J Androl. 2014; 16:467-71.
3. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature.2008; 454:436-44.
4. Moore MM, Chua W, Charles KA. Inflammation and cancer: Causes and consequences. Clin Pharmacol Ther. 2010; 87: 504-8.
5. Saito K, Kihara K. Role of C-reactive protein in urological cancers: a useful biomarker for predicting outcomes. Int J Urol. 2013; 20:161-71.
6. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow prognostic score: a decade of experience in patients with cancer. Cancer Treat Rev. 2013; 39:534-40.
7. Shafique K, Proctor MJ, McMillan DC, Leung H, Smith K, Sloan B, et al. The modified Glasgow prognostic score in prostate cancer: results from a retrospective clinical series of 744 patients. BMC Cancer. 2013; 13: 292.
8. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Andreini H, Taubenslag W, Curtis R, et al. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2010; 13:71-7.
9. Lecornet E, Ahmed HU, Hu Y, Moore CM, Nevoux P, Barratt D, et al. The accuracy of different biopsy strategies for the detection of clinically important prostate cancer: a computer simulation. J Urol. 2012; 188:974-80.
10. The European Association of Urology Nurses. Evidence-based Guidelines for Best Practice in Health Care Transrectal Ultrasound Guided Biopsy of the Prostate. 2011.
11. Proctor MJ, Talwar D, Balmar SM, O'Reilly DS, Foulis AK, Horgan PG, et al. The relationship between the presence and site of cancer, an inflammation based prognostic score and biochemical parameters. Initial results of the Glasgow Inflammation Outcome Study. Br J Cancer. 2010; 7;103:870-6.
12. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008; 454: 436-44.
13. Bardan R, Dumache R, Dema A, Cumpanas A, Bucuras V. The role of prostatic inflammation biomarkers in the diagnosis of prostate diseases. Clin Biochem. 2014; 47:909-15.
14. dos Santos Silva I, De Stavola BL, Pizzi C, Meade TW. Circulating levels of coagulation and inflammation markers and cancer risks: Individual participant analysis of data from three long-term cohorts. Int J Epidemiol. 2010; 39:699-709.
15. Buergy D, Wenz F, Groden C, Brockmann MA. Tumor-platelet interaction in solid tumors. Int J Cancer. 2012; 130:2747-60.
16. Saito K, Kihara K. C-reactive protein as a biomarker for urological cancers. Nat Rev Urol. 2011; 8:659-66.
17. Association Between Systemic Inflammatory Markers and Serum Prostate-Specific Antigen in Men without Prostatic Disease. The 2001–2008 National Health and Nutrition Examination Survey.
18. Dai J, Tang K, Xiao W, Yu G, Zeng J, Li W, et al. Prognostic significance of C-reactive protein in urological cancers: a systematic review and meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15:3369-75.
19. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Cancer Cachexia Study Group: Definition of cancer cachexia: effect of weight loss. reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. Am J Clin Nutr. 2006; 83:1345-50.
20. McMillan DC. Systemic inflammation. nutritional status and survival in patients with cancer. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009; 12:223-6.
21. Barbosa-Silva MC. Subjective and objective nutritional assessment methods: what do they really assess? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2008; 11:248-54.
22. Heys SD, Walker LG, Deehan DJ, Eremin OE. Serum albumin: a prognostic indicator in patients with colorectal cancer. J R Coll Surg Edinb. 1998; 43:163-8.
23. Gregg JR, Cookson MS, Phillips S, Salem S, Chang SS, Clark PE, et al. Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. J Urol. 2011; 185:90-6.
24. Mimatsu K, Oida T, Fukino N, Kano H, Kawasaki A, Kida K, et al. Glasgow prognostic score is a useful predictive factor of outcome after palliative gastrectomy for stage IV gastric cancer. Anti cancer Res. 2014; 34:3131–6.
25. Dreanic J, Dhooge M, Brezault C, Mir O, Chaussade S,

Coriat R. A prognostic indicator of survival in metastatic colorectal cancer patients in the era of molecular-targeted agents: the modified Glasgow Prognostic Score. Oncology. 2014; 86:44–5.
26. La Torre M, Nigri G, Cavallini M, Mercantini P, Ziparo V, Ramacciato G. The Glasgow prognostic score as a predictor of survival in patients with potentially resectable pancreatic adeno carcinoma. Ann Surg Oncol. 2012; 19:2917–23.
27. Horino K, Beppu T, Kuroki H, Mima K, Okabe H, Nakahara O, et al. Glasgow Prognostic Score as a useful prognostic factor after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Int J ClinOncol. 2013; 18:829–38.
28. Vashist YK, Loos J, Dedow J, Tachezy M, Uzunoglu G, Kutup A, et al. Glasgow Prognostic Score is a predictor of perioperative and long-term outcome in patients with only surgically treated esophageal cancer. Ann Surg Oncol. 2011; 18:1130–8.
29. Polterauer S, Grimm C, Seebacher V, Rahhal J, Tempfer C, Reinthaller A, et al. The inflammation-based Glasgow Prognostic Score predicts survival in patients with cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2010; 20:1052–7.
30. McArdle PA, Qayyum T, McMillan DC. Systemic inflammatory response and survival in patients with localised prostate cancer: 10-year follow-up. Urol Int. 2010; 84:430-5.
31. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by PSA: A prospective evaluation within the ProtecT study. BMJ. 2012; 344:d7894.
32. Ozden F, Saygin C, Uzunaslan D, Onal B, Durak H, Aki H. Expression of MMP-1. MMP-9 and TIMP-2 in prostate carcinoma and their influence on prognosis and survival. J Cancer Res Clin Oncol. 2013; 139:1373-82.
33. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. Nat Rev Cancer.2007; 7:256–69.