

Biyopsisi Öncesinde Benign ve Malign Patolojileri Ayırmada Nötrofil Lenfosit Oranı, Trombosit Lenfosit Oranı ve Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği Parametreleri Kullanılabilir Mi?

Can Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio and Red Cell Distribution Width Parameters Be Used To Differentiate Benign and Malignant Pathologies Before Prostate Biopsy?

Abdullah Gürel

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Özet: Nötrofil lenfosit oranı (NLR), trombosit lenfosit oranı (PLR) ve kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) inflamatuvar hastalıklar ve kanserler için önemli bir belirteçtir. Çalışmamızda NLR, PLR, RDW'nin prostat biyopsi kararı almada belirleyici olup olmadığı değerlendirildi. 2017 Mayıs ile 2019 Aralık tarihleri arasında prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği olması veya prostat muayenesinde bulgular olması nedeniyle transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi yapılan hastaların patoloji sonuçları ve laboratuvar değerleri retrospektif olarak incelendi. Kontrol grubu olarak prostatla ilgili şikayeti olmayan ve inflamatuvar hastalık öyküsü ve kanser tanısı olmayan kişiler alındı. Biyopsi sonucu benign ve prostat kanseri (Pca) gelen hastalar ve kontrol grubu arasında NLR, PLR ve RDW açısından farklılık olup olmadığı incelendi. Biyopsi yapılan hastalar benign ve Pca olarak karşılaştırıldığında; prostat spesifik antijen (PSA) ve yaşın Pca grubunda istatistiksel olarak yüksek olduğu, hemogloblin değerinin ise düşük olduğu görüldü. NLR, PLR ve RDW açısından gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü. Kontrol grubu ile Pca grubu karşılaştırıldığında NLR ve RDW değerlerinin Pca grubunda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü. Prostat biyopsisi yapılan hastalarda Pca veya benign nedenlere bağlı inflamatuvar bir durum mevcuttur. İnflamatuvar belirteçler olan NLR, PLR ve RDW 'nin prostat biyopsisi öncesinde Pca ve benign ayrımı açısından belirteç olarak kullanılamayacağı saptandı. Kontrol grubu ile Pca arasında olan farkın ise kansere bağlı meydana gelen inflamasyona bağlı olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Prostat biyopsi, NLR, PLR, RDW, İnflamatuvar biyomarker

Abstract: Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and red cell distribution width (RDW) are important markers for inflammatory diseases and cancers. In our study, it was evaluated whether NLR, PLR, RDW were determinative for prostate biopsy decision. The pathology results and laboratory values of the patients who underwent transrectal ultrasonography (TRUS)-guided prostate biopsy between May 2017 and December 2019 due to elevated prostate specific antigen (PSA) or findings in prostate examination were analyzed retrospectively. People who had no prostate-related complaints, cancer diagnosis and no history of inflammatory disease were included as the control group. It was investigated whether there was a difference in NLR, PLR and RDW between the patients with benign prostate cancer (Pca) biopsy and the control group. When the biopsy patients were compared as benign and Pca; Prostate specific antigen (PSA) and age were found to be statistically higher in the Pca group, while the hemoglobin value was lower. There was no difference between the groups in terms of NLR, PLR and RDW. When the control group and the Pca group were compared, it was observed that the NLR and RDW values were statistically higher in the Pca group. Patients who underwent prostate biopsy have an inflammatory condition due to Pca or benign causes. It was determined that NLR, PLR and RDW, which are inflammatory markers, cannot be used as markers for the differentiation of Pca and benign before prostate biopsy. The difference between the control group and Pca was thought to be due to cancer-related inflammation.

Keywords: Prostate biopsy, NLR, PLR, RDW, Inflammatory biomarker

ORCID ID of the authors: A.G. 0000-0003-3112-448X

Received 07.01.2022

Accepted 28.01.2022

Online published 07.02.2022

Correspondence: Abdullah GÜREL- Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
e-mail: abdullahgurel@hotmail.com

1. Giriş

Prostat kanseri (Pca) yıllık 1.3 milyon yeni vaka ve 359.000 ölümlle, dünya çapında erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser ve kansere bağlı ölümlerin beşinci nedenini oluşturmaktadır(1). Lokalize Pca asemptomatiktir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde metastaza bağlı semptomlar ortaya çıkmaktadır. 1970'lerde tanımlanan prostat spesifik antijenin (PSA) keşfi ile hastalık asemptomatik dönemde tarama ile erken tanı konulabilecek bir hastalık olma özelliğini kazanmıştır(2). Tarama testi olarak PSA'nın yaygın olarak kullanılmasına rağmen halen çoğu Pca teşhisi semptomatik dönemde yapılmaktadır (3). Dijital rektal muayenede (DRM) malignite düşündürülen bulguların olması ve PSA taramasında anormal sonuçların saptanması sonrasında transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda biyopsi yapılması önerilmektedir(4). Prostat biyopsisinde TRUS eşliğinde yalnızca şüpheli alanlardan değil, prostatın tümünden farklı alanlarda biyopsi alınmaktadır (5). TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi ile Pca'de %45'e varan tanı artışı olmuştur(6). Bu durumun düşük hacimli ve yavaş ilerleyen hastaların aşırı tedavisine yol açtığı gösterilmiştir(7). Ek olarak TRUS kılavuzluğunda yapılan biyopside, %30 oranında klinik olarak anlamlı prostat kanseri tanısının atlandığı görülmüştür(8). Rutin olarak kullanılan TRUS eşliğinde uygulanan 12 kadran prostat biyopsisi önemli oranda Pca'nin tespit edilememesi ve klinik olarak önemsiz Pca'nin aşırı tanı almasının önüne geçilebilmesi için yeni arayışlar ortaya çıkmıştır. Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRI) klavuzluğunda yapılan şüpheli alanlara yönelik yapılan prostat biyopsisi bu konuda son dönemde alternatif olmaya başlamıştır (9). Biyopsi öncesi Pca ile benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostatit gibi benign patolojileri ayıracak markerlara ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm kanser vakalarının yaklaşık %20'sinde kronik inflamasyon ve kronik infeksiyonun sorumlu olduğu bulunmuştur (10). Prostat kanseri patogenezinde ve progresyonunda inflamatuvar süreçlerin önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (11, 12). İnflamatuvar markerlardan olan nötrofil lenfosit oranının (NLR) Pca'da kötü prognozu öngörmeye

kullanılabileceği bildirilmiştir (13). Trombosit lenfosit oranının (PLR) Pca de hastalısız sağ kalım ve ortalama sağ kalımı öngörmeye kullanılabileceği bildirilmiştir(14). Benzer şekilde kırmızı hücre dağılım genişliğinin (RDW) Pca'ni öngörmeye (15) ve Pca progresyonunu öngörmeye kullanılabilecek bir marker olduğu bildirilmiştir (16). Sciarra ve ark. tarafından yapılan derlemede inflamatuvar markerların Pca gelişiminde rol oynayabileceğinin, Pca progresyonunda ve radikal prostatektomi, radyoterapi ve hormonoterapi gibi tedavilere cevapta etkili olabileceği bildirilmekle birlikte, inflamatuvar markerların sadece Pca spesifik olmadığının göz önünde bulundurulması gerekliliği belirtilmiştir (17). İnflamatuvar markerların benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostatit gibi benign prostat hastalıklarında arttığı bilinmektedir(18). Çalışmamızda TRUS eşliğinde biyopsi yapılan hastalarda inflamatuvar markerların benign ve malign patolojileri öngörmeye kullanılabiliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. Gereç ve Yöntemler

Yozgat Bozok Üniversitesi Hastanesi Üroloji Kliniği'nde Mayıs 2017 ile Aralık 2019 tarihleri arasında PSA yüksekliği veya DRM'de bulgular olması nedeniyle TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan hastaların patoloji sonuçları ve labaratuvar değerleri retrospektif olarak incelendi. PSA, tam kan sayımından elde edilen hemogloblin, RDW ve lenfosit, trombosit, nötrofil değerleri kullanılarak hesaplanan NLR ve PLR değerleri kayıt altına alındı. Kanama bozukluğu öyküsü olan, hematolojik rahatsızlık tanısı olan, kan parametrelerini değiştiren ilaç kullanan, inflamatuvar hastalık öyküsü olan, farklı bir kanser tanısı olan ve dosya bilgilerinde eksiklik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar biyopsi sonucuna göre benign ve malign (Pca) olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak prostat ile ilgili şikayeti olmayan ve prostat ile ilgili ilaç kullanmayan, PSA seviyeleri 4 ng/ml altında olan, infalamatuvar hastalığı bulunmayan, kanama bozukluğu öyküsü olmayan, daha önce hematolojik rahatsızlık ve malignite tanısı almamış başka nedenlerle

üroloji kliniğine başvuran sağlıklı erkekler alındı. Prostat biyopsisi yapılan ve patoloji sonucu benign gelen 133 (%38), patoloji sonucu Pca gelen 59 (%16.86) ve kontrol grubu olarak 158 (%45.14) toplam 350 hastanın verileri incelendi. Patoloji sonucu Pca saptanan hastalar, benign saptanan hastalar ve kontrol grubu arasında yaş, PSA değeri, hemoglobin değeri, RDW, NLR, PLR açısından farklılık olup olmadığı incelendi. TRUS biyopsi yapılan hastalar PSA değerlerine göre 0-3.99 ng/ml olanlar grup 1, 4-9.99 ng/ml olanlar grup 2, 10-19.99 ng/ml olanlar grup 3 ve 20 ng/ml üzerinde olanlar grup 4 olarak tanımlandı. Gruplar arasında biyopsi patolojileri, NLR, PLR, RDW açısından farklılık olup olmadığı karşılaştırıldı.

Etik Onay

Çalışma için Yozgat Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu 2017-KAEK-189_2019.02.28_19 sayılı etik kurul onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi IBM SPSS(Statistical Package for the Social Sciences) version 15.0 programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Üçlü grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. PSA ile NLR, PLR, RDW'nin korelasyonunda Spearman testi uygulandı. Prostat kanseri varlığını öngörmeye NLR, PLR, RDW'nin tanısal karar verdirici özelliği olup olmadığı Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile yapıldı. P değeri <0,05 olduğunda sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Hastaların yaş ortalaması kontrol grubunda 65.31±5.48 (55-83) yıl, benign grupta 63.68±6.87 (46-84) yıl, malign grupta

67.49±6.68 (50-84) yıl olarak hesaplandı. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, kontrol ile benign grup (p= 0.071) ve kontrol ile malign grup (p=0.059) arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Benign ve malign grup arasında istatistiksel olarak fark olduğu görüldü (p<0.001). PSA değerleri kontrol grubunda 2.36±1.00 (0.65-3.97) ng/ml, benign grupta 7.75±5.72 (2.00-42.37) ng/ml, malign grupta 55.77±190.40 (3.16-1454.00) ng/ml olarak hesaplandı. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(p<0.001). Hemoglobin değeri ortalamaları kontrol grubunda 16.88±9.20 gr/dl, benign grupta 15.10±1.49 gr/dl, malign grupta 14.28±1.80 gr/dl olarak hesaplandı. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında kontrol ile benign grup (p<0.001), kontrol ile malign grup (p<0.001) ve benign ile malign grup (p=0.003) arasında istatistiksel olarak farklılık olduğu görüldü. NLR ortalaması kontrol grubunda 1.93±0.62, benign grupta 2.83±2.59, malign grupta 2.75±1.66 olarak hesaplandı. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında kontrol ile benign grup arasında fark olduğu (p<0.001), kontrol ile malign grup arasında fark olduğu (p=0.008), benign ve malign grup arasında fark olmadığı (p=0.96) görüldü. PLR ortalaması kontrol grubunda 113.15±32.73, benign grupta 128.16±72.80, malign grupta 123.55±46.34 olarak hesaplandı. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında kontrol ile benign grup arasında farklılık olduğu (p=0.046), kontrol ile malign grup arasında fark olmadığı (p=0.410) ve benign ve malign grup arasında fark olmadığı (p=0.846) görüldü. RDW değeri ortalamaları kontrol grubunda 12.63±0.81, benign grupta 13.54±1.40, malign grupta 13.98±1.60 olarak hesaplandı. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında kontrol ile benign grup (p<0.001) ve kontrol ile malign grup (p<0.001) arasında istatistiksel olarak fark olduğu görüldü. Benign ve malign grup arasında farklılık olmadığı görüldü (p=0.156). Tablo 1 de çalışmaya alınan hastaların gruplara göre karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo1. Çalışmaya alınan hastaların gruplara göre karşılaştırılması

	Kontrol	Benign	Malign	P
Yaş	65.31±5.48 (55-83)	63.68±6.87 (46-84)	67.49±6.68 (50-84)	p<0.001
PSA(ng/ml)	2.36±1.00 (0.65-3.97)	7.75±5.72 (2.00-42.37)	55.77±190.40 (3.16±1454.00)	p<0.001
Hemoglobin (gr/dl)	16.88±9.20	15.10±1.49	14.28±1.80	p<0.001
NLR	1.93±0.62	2.83±2.59	2.75±1.66	p<0.001
PLR	113.15±32.73	128.16±72.80	123.55±46.34	p=0.238
RDW (%)	12.63±0.81	13.54±1.40	13.98±1.60	p<0.001
Hasta sayısı	158 (%45.14)	133 (%38)	59 (%16.86)	

Biyopsi yapılan hasta grubu incelendiğinde; PSA ile NLR (p=0.048, r=0.14) ve PLR (p=0.046, r=0.14) arasında düşük düzeyde korelasyon olduğu görüldü. PSA ile RDW arasında korelasyon olmadığı görüldü (p=0.26, r=0.081). Roc analizi yapılarak NLR, PLR ve RDW parametreleri incelendi. Parametrelere ait eğrilerin birbiriyle benzer ve orta hatta dağılım gösterdiği görüldü. AUC değeri NLR için 0.527, PLR için 0.503, RDW için 0.564 olarak hesaplandı. (p>0.005) Şekil 1 de PSA ile NLR, PLR, RDW arasındaki ROC analizi gösterilmektedir.

Prostat biyopsisi yapılan hastalar PSA değerleri açısından gruplara ayrıldığında;

Grup1 de (0-3.99 ng/ml) 15(%7.8), grup 2 de (4-9.99 ng/ml) 112 (%58.3), grup 3 de (10-19.99 ng/ml) 36 (%18.8), grup 4 de (>20ng/ml) 29 (%15.1) hastanın olduğu görüldü. PSA gruplarına göre PLR, NLR ve RDW değerleri açısından farklılık olup olmadığı incelendiğinde yalnızca grup 4 deki (PSA>20) hastalarda PLR değerinin 148.65±50.86 olduğu ve diğer gruplardan istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü (p=0.004). Gruplar arasında NLR (p=0.081) ve RDW (p=0.344) açısından istatistiksel olarak farklılık olmadığı görüldü. Tablo 2 de biyopsi yapılan hastaların PSA gruplarına göre NLR; PLR ve RDW değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo2. Biyopsi yapılan hastaların PSA gruplarına göre NLR; PLR ve RDW değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
NLR	2.21±0.95	2.73±2.53	2.63±1.69	3.59±2.69	p=0.081
PLR	115.54±29.22	124.62±74.86	119.71±54.28	148.65±50.87	p=0.004
RDW	13.91±1.35	14.67±1.76	13.56±1.26	14.17±1.90	p=0.344
Hasta sayısı	15(%7.8)	112 (%58.3)	36 (%18.8)	29 (%15.1)	

Biyopsi sonucunda Pca tanısı alan hastaların gleason skoru ile NLR, PLR ve RDW açısından korelasyon analizi yapıldığında; gleason skoru ile NLR arasında korelasyon olmadığı görüldü (p=0.1). Gleason skoru ile PLR arasında (p=0.024 r=0.294) ve RDW arasında (p=0.002, r=0.396) korelasyon olduğu görüldü.

4. Tartışma ve Sonuç

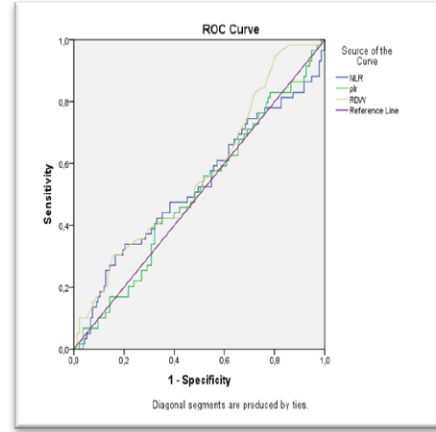
Pca erkeklerde sık görülen ve ölüme sebebiyet veren bir kanser türü olması nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Günümüzde görüntüleme modalitelerindeki gelişmelere rağmen, TRUS rehberliğinde

prostat biyopsisi halen Pca tanısında altın standart olmaya devam etmektedir (19). Pca'de inflamatuvar markerların sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu ve Pca'de prognozda önemli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (13, 14, 16). Çalışmamızda sağlıklı kişilere göre Pca olanlarda NLR ve RDW değerinin istatistiksel olarak anlamlı dercede yüksek olduğu görüldü. PLR'ın ise sağlıklı kişilere göre Pca'de yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak bu yüksekliğin anlamlı olmadığı görüldü. Sağlıklı kişilere göre Pca'de inflamatuvar markerlarda oluşan yüksekliğin, kansere bağlı oluşan inflamasyon sonucu meydana geldiği düşünüldü.

Literatür incelendiğinde prostat biyopsisi öncesi inflamatuvar markerların kanseri öngörmeye kullanılabilmesi açısından kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Kawahara ve ark. çalışmalarında prostat biyopsisi yapılan hastalarda NLR'nin Pca grubunda benign gruba göre istatistiksel olarak yüksek olduğu ve NLR'nin biyopsi öncesi kullanılabilir bir marker olduğunu bildirmişlerdir. PSA 20 ng/ml değerine kadar NLR'nin değişmediği 20 ng/ml üzerindeki değerlerde NLR'nin PSA ile korele arttığını bulmuşlar. NLR'ın gleason skoru ile korelasyon göstermediğini belirtmişlerdir. (20). Yüksel ve ark. çalışmalarında biyopsi öncesi NLR'nin Pca ve BPH ayırımında kullanılabilirliğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastalar Pca, BPH ve prostatit şeklinde üç gruba ayrılmış. BPH ve Pca grupları arasında NLR değerleri açısından farklılık olduğu bildirilmiştir. NLR değerinin prostatit grubunda, Pca grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür. (21). Mevcut çalışmada malign ve benign nedenler açısından karşılaştırma yapılsaydı farklılık görülmeyebilirdi diye düşünüyoruz Deniz ve ark. çalışmalarında NLR'nin PSA ile korele arttığını, Pca'de BPH'ne göre istatistiksel olarak yüksek olduğunu bildirmişler ve Pca gelen grupta NLR'ın gleason skoru ile korele olarak arttığını bildirmişlerdir (22). Tanık ve ark. çalışmalarında NLR'nin BPH'de prognostik öneme sahip olduğunu ve BPH'de NLR'nin arttığını bildirmişlerdir (23). Çalışmamızda biyopsi yapılan hasta grubunda PSA ile NLR'nin düşük düzeyde korelasyon gösterdiği görüldü. Benign patolojiler ve Pca karşılaştırıldığında NLR açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. PSA'yı artıran prostatit ve BPH gibi benign nedenler ve Pca gibi malign nedenlerde oluşan inflamasyona bağlı NLR'da artış olması bu durumu açıklamaktadır. Çalışmamızda Kawahara ve ark yaptıkları çalışmaya benzer olarak gleason skoru ile NLR arasında korelasyon olmadığı görüldü.

Yüksel ve ark. çalışmalarında prostat biyopsisi yapılan hastalarda PLR'nin Pca grubunda BPH grubuna göre yüksek olduğunu, prostatit grubuna göre ise düşük olduğunu bildirmişlerdir. (21). Mevcut çalışmada PLR açısından Pca grubu ve benign patolojiler açısından farklılık olmadığı

görülmektedir. Çalışmamızda biyopsi yapılan hasta grubunda benign patolojiler ile Pca açısından PLR açısından farklılık olmadığı görüldü. Sun ve ark. çalışmalarında Pca'de PLR'nin gleason skoru ile korele arttığını bildirmişlerdir (24). Çalışmamızda benzer şekilde PLR'nin gleason skoru ile korele arttığı görüldü.



Şekil 1. NLR, PLR, RDW için ROC analizi

Huang ve ark. çalışmalarında prostat biyopsisi yapılan hastalarda Pca grubunda RDW değerinin benign gruba oranla yüksek olduğunu ve biyopsiyi öngörmeye kullanılabilir bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir(15). Albayrak ve ark çalışmalarında RDW'nin Pca'de gleason skoru ile korelasyon gösterdiği ve prognozda önemli olduğunu bildirmişlerdir (16). Sun ve ark. ise çalışmalarında Pca'de RDW'nin gleason skoru ile korelasyon göstermediğini bulmuşlardır (24). Çalışmamızda Pca ve benign patolojiler açısından RDW değerinde farklılık olmadığı ancak Pca grubunda gleason skoru ile RDW arasında korelasyon olduğu görüldü.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak retrospektif bir çalışma olması, Pca hasta sayısının az olması sayılabilir. Çalışmamızın prospektif daha fazla hasta içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

NLR, PLR ve RDW gibi markerlar inflamasyonla seyreden malign ve benign hastalıklarda yükselmektedir. TRUS biyopsi yapılan hasta grubunda benign ve malign nedenler inflamasyonla seyreden hastalıklar arasında yer alması nedeni bu markerların

biyopsi öncesi patolojiyi öngörmeye kullanılamayacağını; ancak Pca'de meydana gelen inflamasyona bağlı olarak normal

sağlıklı kişilere göre markerlarda yükseklik olması beklenen bir durum olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68:394-424.
2. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Investigative urology*. 1979;17:159-63.
3. National Collaborating Centre for C. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Suspected Cancer: Recognition and Referral. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
4. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol*. 1989;142:66-70.
5. Lomas DJ, Ahmed HU. All change in the prostate cancer diagnostic pathway. *Nature reviews Clinical oncology*. 2020;17:372-81.
6. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *The New England journal of medicine*. 2009;360:1320-8.
7. Loeb S, Bjurlin MA, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *European urology*. 2014;65:1046-55.
8. Serefoglu EC, Altinova S, Ugras NS, et al. How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer? *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2013;7:E293-8.
9. Kesch C, Schütz V, Dieffenbacher S, et al. Multiparametric MRI fusion-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Current opinion in urology*. 2018;28:172-7.
10. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology* (Williston Park, NY). 2002;16:217-26, 29; discussion 30-2.
11. Sfanos KS, De Marzo AM. Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology*. 2012;60:199-215.
12. Haverkamp J, Charbonneau B, Ratliff TL. Prostate inflammation and its potential impact on prostate cancer: a current review. *Journal of cellular biochemistry*. 2008;103:1344-53.
13. Gu X, Gao X, Li X, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prostate cancer: evidence from 16,266 patients. *Scientific reports*. 2016;6:22089.
14. Wang J, Zhou X, He Y, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in prostate cancer: A meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2018;97:e12504.
15. Huang TB, Zhu LY, Zhou GC, et al. Pre-treatment red blood cell distribution width as a predictor of clinically significant prostate cancer. *International urology and nephrology*. 2021;53:1765-71.
16. Albayrak S, Zengin K, Tanik S, et al. Red cell distribution width as a predictor of prostate cancer progression. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15:7781-4.
17. Sciarra A, Gentilucci A, Saliccia S, et al. Prognostic value of inflammation in prostate cancer progression and response to therapeutic: a critical review. *Journal of inflammation* (London, England). 2016;13:35.
18. Bardan R, Dumache R, Dema A, et al. The role of prostatic inflammation biomarkers in the diagnosis of prostate diseases. *Clinical biochemistry*. 2014;47:909-15.
19. Omer A, Lamb AD. Optimizing prostate biopsy techniques. *Current opinion in urology*. 2019;29:578-86.
20. Kawahara T, Fukui S, Sakamaki K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prostatic carcinoma in men undergoing needle biopsy. *Oncotarget*. 2015;6:32169-76.
21. Yuksel OH, Urkmez A, Akan S, et al. Predictive Value of the Platelet-To-Lymphocyte Ratio in Diagnosis of Prostate Cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2015;16:6407-12.
22. Deniz ME, Erçil H, Alma E, et al. Prostat Kanseri Tanısında Kan Nötrofil/Lenfosit Dağılımının Yeri. *The New Journal of Urology* 2020; 15: 66-74.
23. Tanik S, Albayrak S, Zengin K, et al. Is the neutrophil-lymphocyte ratio an indicator of progression in patients with benign prostatic hyperplasia? *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15:6375-9.
24. Sun Z, Ju Y, Han F, et al. Clinical implications of pretreatment inflammatory biomarkers as independent prognostic indicators in prostate cancer. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2018;32.