

Comparison of EAU Risk Group in Patients Undergoing Radical Prostatectomy According to the Status of Perineural Invasion

Mobin Talebi¹
 Emaduddin Moudi²
 Abazar Akbarzadeh Pasha³
 Ghodsieh Kamrani⁴
 Mohamad Mehdi Darzi⁴
 Hoda Shirafkan⁵

¹ Medical Student, Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

² Associate Professor, Clinical Research Development Unit of Shahid Beheshti Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

³ Associate Professor, Cancer Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁴ Assistant Professor, Clinical Research Development Unit of Shahid Beheshti Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Biostatistics, Social Determinants of Health Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

(Received March 17, 2024; Accepted May 12, 2024)

Abstract

Background and purpose: The classification of prostate cancer patients based on the criteria of the European Urology Association, based on the level of a prostate-specific antigen, digital rectal examination, and Gleason score, is one of the golden criteria for the prognosis of the disease. On the other hand, it seems that in aggressive forms of the disease, cancer cells can spread along nerve cells, which is called perineural invasion. The relationship between prostate cancer classification criteria and disease recurrence or survival is well known, but the importance of perineural invasion in the prognosis of the disease is less discussed and investigated, so this study aims to compare two groups of positive and negative perineural invasion. It is based on the EAU risk classification to investigate the difference between the two groups in terms of disease prognosis.

Materials and methods: This retrospective study was conducted on 200 prostate cancer patients who underwent radical prostatectomy in Babol University of Medical Sciences affiliated hospitals between 1396 and 1400. Inclusion criteria included prostate cancer and, the presence of clinical and pathology test results. The exclusion criterion was the patient suffering from all types of prostate cancer, other than adenocarcinoma. All the demographic, paraclinical, clinical, and pathology data of the patients were obtained using the data recorded in the patient's pathology file as well as the hospital's archive department. Patients' information was extracted from patient files using a checklist including age, results of PSA, DRE, TNM, and Gleason scores, as well as the patient's condition in terms of peripheral nerve invasion. Gleason score is the standard criterion for histological differentiation of prostate cancer, which is graded from 2 to 10 points. A score less than 7 indicates better differentiation, a score of 7 indicates moderate differentiation, and a Gleason score of 8, 9, or 10 indicates poor differentiation of prostate cells. The study data were analyzed using SPSS version 20 software. was analyzed. Chi2 and Fisher Exact tests were used to analyze the data, and independent t-test (to compare two groups) and ANOVA (to compare more than two groups) were used to compare the mean of quantitative variables.

Results: The average age of the subjects under study was 67.13 ± 5.91 . By classifying patients according to EAU risk groups, and comparing the risk class between patients with positive and negative perineural invasion based on PSA, DRE, TNM, and Gleason score statistically significant differences were seen between the two groups. In almost all classifications based on clinicopathological scales, patients with positive perineural invasion were at higher risk in terms of EAU criteria than patients with negative perineural invasion.

Conclusion: The results of the study showed that positive perineural invasion in prostate cancer patients can be considered as a poor prognosis of the disease. The presence of cancer cells in the perineural space can be an early sign of cancer progression.

Keywords: cancer, prostate, perineural invasion, Gleason, European Association Urology

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (233): 104-114 (Persian).

Corresponding Author: Emaduddin Moudi - Clinical Research Development Unit of Shahid Beheshti Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. (E-mail: emadmoudi@gmail.com)

مقایسه گروه خطر EAU در بیماران تحت عمل جراحی پروستاتکتومی رادیکال براساس وضعیت تهاجم اطراف عصبی

مبین طالبی^۱
عمادالدین موعودی^۲
اباذر اکبرزاده پاشا^۳
قدسیه کامرانی^۴
محمد مهدی درزی^۴
هدی شیرافکن^۵

چکیده

سابقه و هدف: طبقه‌بندی بیماران مبتلا به سرطان پروستات براساس معیارهای انجمن اروپا با تکیه بر سطح آنتی ژن اختصاصی پروستات، معیار دیکتال رکتوم و نمره گلیسون، یکی از معیارهای طلایی برای پیش‌آگهی بیماری است. از طرفی به نظر می‌رسد که در اشکال تهاجمی بیماری، سلول‌های سرطانی می‌توانند در طول سلول‌های عصبی انتشار یابند که به آن تهاجم اطراف عصبی گفته می‌شود. ارتباط بین انواع معیارهای طبقه‌بندی سرطان پروستات با عود و یا بقای بیماری به خوبی شناخته شده است؛ اما اهمیت تهاجم اطراف عصبی در پیش‌آگهی بیماری کم‌تر مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. لذا این مطالعه با هدف مقایسه دو گروه تهاجم اطراف عصبی مثبت و منفی براساس طبقه‌بندی خطر EAU به منظور بررسی تفاوت دو گروه از نظر پیش‌آگهی بیماری، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه که از نوع گذشته نگر است، بر روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات انجام شد که در بیمارستان‌های تابعه دانشگاه علوم پزشکی بابل بین سال‌های ۱۳۹۶ تا ۱۴۰۰ تحت عمل رادیکال پروستاتکتومی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به سرطان پروستات، وجود نتایج آزمون‌های بالینی و پاتولوژی در نظر گرفته شد. معیار خروج نیز ابتلای بیمار به انواع سرطان‌های پروستات، غیر از ادنوکارسینوم در نظر گرفته شد. تمامی داده‌های دموگرافیک، پاراکلینیک، بالینی، و پاتولوژی بیماران با استفاده از داده‌های ثبت شده در پرونده پاتولوژی بیمار و همچنین بخش باگانی بیمارستان به‌دست آمد. اطلاعات بیماران با استفاده از چک لیستی شامل متغیرهای سن، نتایج آزمون‌های PSA، DRE، و نمره TNM و Gleason و همچنین وضعیت بیمار از نظر تهاجم اطراف عصبی از پرونده بیماران استخراج گردید. نمره گلیسون، معیار استاندارد برای تمایز بافتی سرطان پروستات است که از ۲ تا ۱۰ امتیاز، نمره دهی می‌شود. نمره کم‌تر از ۷، نشان‌دهنده تمایز بهتر، نمره ۷ بیانگر تمایز متوسط و نمره گلیسون ۸، ۹ یا ۱۰ نشان‌دهنده تمایز بد سلول‌های پروستات می‌باشد. داده‌های مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای آنالیز داده‌ها از آزمون‌های ناپارامتریک Chi2 و Fisher Exact و برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی از آزمون t مستقل (برای مقایسه دو گروه) و آزمون آنالیز واریانس (برای مقایسه بیش از دو گروه) استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین سن افراد تحت مطالعه برابر با ۶۷/۱۳±۵/۹۱ بود. با طبقه‌بندی بیماران براساس گروه‌های خطر EAU، و مقایسه طبقه خطر بین بیماران دارای تهاجم اطراف عصبی مثبت و منفی براساس سطوح PSA، DRE، TNM و Gleason score تفاوت آماری معنی‌دار بین دو گروه دیده شد. تقریباً در تمامی تقسیم‌بندی‌ها براساس مقیاس‌های کلینیکوپاتولوژیکال، بیماران با تهاجم اطراف عصبی مثبت نسبت به بیماران با تهاجم اطراف عصبی منفی، در خطر بالاتری از نظر معیارهای EAU قرار داشتند.

استنتاج: نتایج مطالعه نشان داد تهاجم اطراف عصبی مثبت در بیماران مبتلا به سرطان پروستات می‌تواند به عنوان پیش‌آگهی ضعیف بیماری در نظر گرفته شود. حضور سلول‌های سرطانی در فضای اطراف عصبی می‌تواند علامتی زود هنگام از پیشرفت سرطان باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان، پروستات، تهاجم اطراف عصبی، گلیسون، آنتی ژن اختصاصی پروستات

E-mail: emadmoudi@gmail.com

مؤلف مسئول: عماد موعودی - بابل: دانشگاه علوم پزشکی بابل، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی بابل

۱. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
 ۲. دانشیار، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
 ۳. دانشیار، مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
 ۴. استادیار، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
 ۵. استادیار، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
- © تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۲/۱ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۲/۲۳

مقدمه

سرطان پروستات با بروز ۱/۴ میلیون مورد و ۳۷۵۰۰۰ مرگ در سال ۲۰۲۰، شایع ترین سرطان تشخیص داده شده در میان مردان در بیش از نیمی از کشورهای جهان بوده است (۱). سرطان پروستات در ایران، به عنوان سومین سرطان شایع در مردان و ششمین سرطان شایع در کشور با میزان بروز ۱۱/۵۲ به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر مرد می باشد (۳،۲).

شناسایی عوامل خطر سرطان پروستات، کلید اصلی پیشگیری اولیه و ثانویه این بیماری است. سن، نژاد، سابقه خانوادگی و جهش های ژرم (Germline mutations)، سندرم متابولیک، چاقی و سیگار از جمله عوامل خطر این بیماری به شمار می آیند (۴). شایع ترین علایم این بیماری شامل تکرر ادرار، ناراحتی در دفع ادرار، جریان ضعیف ادرار، احساس پری در مثانه، ادرار دردناک، شب ادراری، احتباس ادرار و درد استخوان می باشد (۵-۸). سرطان پروستات اگر زود تشخیص داده شده و به موقع درمان گردد، میزان بقای ۵ ساله آن تا ۹۷ درصد افزایش خواهد یافت. اما اگر بیماری در مراحل پیشرفته تر و پس از متاستاز شناسایی شود، میزان بقای ۵ ساله آن تا ۳۰ درصد تنزل می یابد (۹). برای تشخیص سرطان پروستات و تعیین میزان پیشرفت آن، روش های پاراکلینیکی و طبقه بندی های مختلفی وجود دارد. بررسی سطح آنتی ژن اختصاصی پروستات (prostate-specific antigen: PSA) اولین روش آزمایشگاهی است که به طور وسیع برای شناسایی اولیه سرطان پروستات به کار می رود (۱۰). استفاده همزمان از معاینه رکتوم (digital rectal examination: DRE) همراه با آزمایش PSA به تشخیص سرطان پروستات کمک می نماید هر چند که در شناسایی اولیه سرطان پروستات، عملکرد تشخیصی DRE در حد متوسط و ضعیف بوده و یافته های آن در بین متخصصین بسیار متفاوت است (۱۱). هم چنین مقیاس های متعددی جهت طبقه بندی بیماران و تعیین میزان پیشرفت سرطان در آنها معرفی شده است. یکی از این روش ها، سیستم نمره دهی TNM

(Tumor-Node-Metastasis) است که بیماران مبتلا به سرطان را براساس اندازه ی تومور، میزان انتشار تومور به غدد لنفاوی و مقدار متاستاز سرطان طبقه بندی می نماید (۱۲). سیستم نمره دهی گلیسون (Gleason Score: GS) که الگوی تمایز آسیب شناسی سرطان را طبقه بندی می نماید، مهم ترین پیش آگهی دهنده برای سرطان پروستات محسوب می شود. در این سیستم، نمره پایین تر، نشان دهنده تمایز بافتی بهتر و نمره بالاتر، نشان دهنده تومور با تمایز بافتی بدتر تلقی می گردد (۱۳). نشان داده شده است که سلول های سرطانی می توانند در طول سلول های عصبی انتشار یابند که به این فرآیند، تهاجم اطراف عصبی (Perineural invasion: PNI) گفته می شود. تهاجم سلول های سرطانی به فضای اطراف عصبی، علامت زود هنگام انتشار تومور از طریق عروق خونی و لنفاوی است که پیش آگهی ضعیفی دارد (۱۴). از این رو بررسی وضعیت بیمار از نظر تهاجم اطراف عصبی، می تواند روشی مهم برای تعیین متاستاز و بررسی میزان تهاجم سلول های سرطانی در سرطان پروستات باشد (۱۵). تصمیم گیری برای درمان سرطان پروستات به طور عمده بر پایه طبقه بندی بیمار براساس معیارهای کلینیکی و پاتولوژیکال صورت می گیرد. برای این منظور طبقه بندی های مختلفی برای نشان دادن سطح خطر بیمار مبتلا به سرطان پروستات، معرفی شده است. طبقه بندی انجمن اورولوژیست های اروپا (European Association of Urology: EAU)، مبتلایان به سرطان پروستات را در سه طبقه ی خطر پایین، متوسط و خطر بالا دسته بندی می کند. هدف از این طبقه بندی، پیش بینی خطر عود سرطان بعد از درمان و هم چنین تطابق اقدامات درمانی بیمار براساس سطح خطر وی می باشد (۱۶-۱۸). در حالی که ارتباط این معیارها با عود و یا بقای بیماری به خوبی شناخته شده است؛ اما اهمیت تهاجم اطراف عصبی در پیش آگهی بیماری کم تر مورد بحث و بررسی قرار گرفته است (۱۹). لذا هدف از انجام مطالعه حاضر، مقایسه طبقه خطر بیماران براساس طبقه بندی EAU در دو گروه تهاجم اطراف عصبی مثبت

(PNI+) با بیماران تهاجم اطراف عصبی منفی (PNI) با در نظر گرفتن مقیاس‌های کلینیکوپاتولوژیکال می‌باشد. در این مطالعه اهمیت تهاجم اطراف عصبی را در پیش‌آگهی بیماری و همچنین وضعیت طبقه خطر بیمار مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

افراد تحت مطالعه

مطالعه حاضر که از نوع گذشته نگر است؛ با کد اخلاق IR.MUBABOL.HRI.REC.1401.204، بر روی بیماران مبتلا به سرطان پروستات که بین سال‌های ۱۳۹۶ تا ۱۴۰۰ در بیمارستان تابعه دانشگاه علوم پزشکی بابل تحت عمل رادیکال پروستاتکتومی قرار گرفته بودند، با استفاده از روش نمونه‌گیری در دسترس انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلای به سرطان پروستات، در دسترس بودن اطلاعات بالینی، آزمایشگاهی و پاتولوژی همچون نتایج آزمایش‌های PSA و DRE، نمره TNM و Gleason، و همچنین وضعیت بیمار از نظر تهاجم اطراف عصبی (PNI) تومور در نظر گرفته شد. معیار عدم ورود شامل ابتلای بیمار به انواع سرطان‌های پروستات، غیر از ادنوکارسینوم در نظر گرفته شد. غالب موارد ابتدا بیماران تحت بیوپسی پروستات قرار گرفتند، سپس ۶ تا ۸ هفته بعد، تحت عمل جراحی رادیکال پروستاتکتومی قرار گرفته و نتیجه پاتولوژی آنان مشخص گردید. همچنین نتیجه وضعیت بیمار از نظر تهاجم اطراف عصبی (PNI) در بیوپسی قبل از عمل و نمونه پاتولوژی بعد از عمل مورد مقایسه قرار گرفت.

جمع‌آوری داده‌های بالینی و پاتولوژی بیماران

تمامی داده‌های جمعیت شناختی، آزمایشگاهی، بالینی، و پاتولوژی بیماران با استفاده از داده‌های ثبت شده در پرونده‌های بخش پاتولوژی و همچنین بخش

بایگانی بیمارستان‌ها استخراج گردید. داده‌های مطالعه شامل سن، نمایه توده بدنی، محل سکونت، نتیجه بیوپسی بیمار، نتیجه آزمایش PSA، یافته‌های DRE و مقادیر مربوط به سیستم نمره‌دهی TNM و نمره Gleason، و همچنین وضعیت بیمار از نظر تهاجم اطراف عصبی (PNI) بود. نمره گلیسون که معیار استاندارد برای تمایز بافتی سرطان پروستات می‌باشد از ۲ تا ۱۰ امتیاز، نمره‌دهی می‌گردد. گلیسون کم‌تر از ۷، نشان دهنده تمایز بهتر بافت سرطانی است، نمره گلیسون ۷ بیانگر آن است که سرطان پروستات تمایز متوسط و نمره گلیسون ۸، ۹ یا ۱۰ نشان دهنده تمایز بد سلول‌های پروستات می‌باشد. در طبقه‌بندی خطر EAU، بیمارانی که PSA کم‌تر از ۱۰ ng/ml و نمره گلیسون کم‌تر از ۷ (ISUP grade 1) داشته و بر اساس DRE در مرحله T1-2a قرار گیرند به عنوان کم‌خطر، بیمارانی که PSA بین ۱۰-۲۰ ng/ml یا نمره گلیسون برابر ۷ (ISUP grade 2/3) داشته و یا بر اساس DRE در T2b-c قرار گیرند به عنوان خطر متوسط، و بالاخره آن دسته از بیمارانی که PSA بالاتر از ۲۰ ng/ml و یا نمره گلیسون بالاتر از ۷ (any ISUP grade) داشته و یا بر اساس DRE در مرحله T3-4 قرار می‌گیرند به عنوان خطر بالا طبقه‌بندی خواهند شد (۲۰).

تحلیل آماری

داده‌های مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آمار توصیفی با استفاده از میانگین و انحراف معیار (برای داده‌های کمی) و همچنین فراوانی مطلق و درصد فراوانی (برای داده‌های کیفی) نشان داده شد. به منظور بررسی ارتباط متغیرهای رتبه‌ای از آزمون chi-square استفاده شد. و برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی از آزمون t مستقل (برای مقایسه دو گروه) و آزمون آنالیز واریانس (برای مقایسه بیش از دو گروه) استفاده شد. سطح معنی‌داری تمامی آزمون‌ها کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سن افراد تحت مطالعه برابر با $67/13 \pm 5/91$ به دست آمد. از نظر نتیجه آزمایش PSA تعداد ۴۴ مورد (۲۲ درصد) کم‌تر از ۱۰، تعداد ۱۲۹ مورد (۶۴/۵ درصد) بین ۱۰-۲۰ و ۲۷ مورد (۱۳/۵ درصد) دارای PSA بیش‌تر از ۲۰ بودند. با مرحله‌بندی بیماران براساس DRE مشاهده شد که ۶۹ مورد (۳۴/۵ درصد) در مرحله T1، تعداد ۸۰ مورد (۴۰ درصد) در مرحله T2 و تعداد ۵۱ مورد (۲۵/۵ درصد) در مرحله T3 جای گرفتند. هم‌چنین از نظر مقیاس TNM، تعداد ۴۲ مورد (۲۱ درصد) در مرحله T1- بودند. با مقایسه طبقه‌بندی گلیسون بیوپسی و رادیكال پروستاتکتومی مشاهده می‌شود که در گلیسون رادیكال پروستاتکتومی که براساس بیوپسی بیماران بوده است تعداد ۶۳ بیمار از ۲۰۰ نفر (۳۱/۵ درصد) در طبقه کم‌تر از ۷، تعداد ۱۰۵ مورد (۵۷/۵ درصد) در طبقه ۷، و تعداد ۳۲ مورد (۱۶ درصد) در طبقه بیش‌تر از ۷ طبقه‌بندی شده‌اند. حال آن‌که در طبقه‌بندی گلیسون بیوپسی، مشاهده می‌شود که درصد بسیار زیادی از بیماران در نمرات پایین‌تر گلیسون طبقه‌بندی شده‌اند به‌طوری که ۱۲۲ بیمار (۶۱ درصد) در طبقه کم‌تر از ۷، ۶۹ بیمار (۳۴/۵ درصد) در طبقه ۷ و تنها ۹ بیمار (۴/۵ درصد) در طبقه بالاتر از ۷ طبقه‌بندی شده‌اند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مشخصات جمعیت شناختی و پاراکلینیکی بیماران

مبتلا به سرطان پروستات				
متغیر/مقیاس	زیر گروه ها	تعداد (درصد)	درصد تجمعی	
PSA	کم تر از ۱۰	۴۴ (۲۲)	۲۲	
	۱۰-۲۰	۱۲۹ (۶۴/۵)	۸۶/۵	
	بیش تر از ۲۰	۲۷ (۱۳/۵)	۱۰۰	
DRE	T1	۶۹ (۳۴/۵)	۳۴/۵	
	T2	۸۰ (۴۰)	۷۴/۵	
	T3	۵۱ (۲۵/۵)	۱۰۰	
TNM	T1-T2A	۴۲ (۲۱)	۲۱	
	T2B	۹۵ (۴۷/۵)	۶۸/۵	
	T2C-T3-T4	۶۳ (۳۱/۵)	۱۰۰	
Gleason score radical prostatectomy	کم تر از ۷	۶۳ (۳۱/۵)	۳۱/۵	
	۷	۱۰۵ (۵۲/۵)	۸۴	
	بیش تر از ۷	۳۲ (۱۶)	۱۰۰	
Gleason score biopsy	کم تر از ۷	۱۲۲ (۶۱)	۶۱	
	۷	۶۹ (۳۴/۵)	۹۵/۵	
	بیش تر از ۷	۹ (۴/۵)	۱۰۰	
کل		۲۰۰ (۱۰۰)		

با مقایسه میانگین سن در دو گروه PNI+ (۶۷/۴ سال) و PNI- (۷۲/۶ سال) مشاهده می‌شود که تفاوت آماری معنی‌دار بین دو گروه از نظر سن وجود ندارد ($P=0/374$). با توجه به اطلاعات جدول شماره ۲، مشاهده می‌شود که بین بیماران مبتلا به سرطان پروستات از نظر طبقه‌بندی براساس تهاجم اطراف عصبی، در زمینه سطح خطر با یکدیگر تفاوت آماری معنی‌دار وجود دارد ($P<0/001$) به‌طوری که ۱۰۰ درصد بیماران در گروه تهاجم اطراف عصبی مثبت در سطح خطر متوسط و بالا طبقه‌بندی شدند. از نظر شاخص PSA نیز دو گروه PNI- و PNI+ با یکدیگر تفاوت آماری معنی‌دار داشتند ($P<0/001$) و همان‌طور که مشاهده می‌شود ۹۵ مورد (۹۵ درصد) از بیماران دارای PNI+، نتیجه آزمایش PSA بالاتر از ۱۰ دارند؛ در حالی که این رقم برای بیماران PNI- برابر با ۶۱ مورد (۶۱ درصد) بوده است. با مقایسه مرحله‌بندی TNM تفاوت آماری معنی‌دار دارند به‌طوری که ۴۳ مورد (۴۳ درصد) از بیماران گروه با PNI+ در مقابل ۲۰ مورد (۲۰ درصد) از بیماران گروه PNI- در مرحله T2C-T4 قرار گرفته‌اند. هم‌چنین با در نظر گرفتن نتیجه DRE مشاهده می‌شود که گروه دارای تهاجم اطراف

جدول شماره ۲: بررسی ارتباط متغیرهای دموگرافیک و پاراکلینیکی با تهاجم اطراف عصبی در بیماران مبتلا به سرطان پروستات

سطح معنی داری	PNI		زیر گروه‌ها	متغیر/مقیاس
	PNI-	PNI+		
سطح خطر (طبقه‌بندی EAU)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	کم	متوسط
PSA	۶۳ (۶۳)	۳۳ (۳۳)	۱۰	۲۰-۱۰
Gleason score biopsy	۳۹ (۳۹)	۵ (۵)	۷	بیش‌تر از ۷
			۲۱ (۲۱)	۷
Gleason score radical prostatectomy	۶۶ (۶۶)	۵۶ (۵۶)	۷	بیش‌تر از ۷
			۲۱ (۲۱)	۷
TNM	۴۴ (۴۴)	۱۹ (۱۹)	۷	بیش‌تر از ۷
			۲۱ (۲۱)	۷
DRE	۴۱ (۴۱)	۲۸ (۲۸)	۷	بیش‌تر از ۷
			۲۱ (۲۱)	۷

عصبی (۳۷ درصد) نسبت به گروه بدون تهاجم اطراف عصبی (۱۴ درصد) بیماران بیش تری در مرحله T3 قرار دارند. بر اساس نمره گلیسون رادیکال پروستاتکتومی مشاهده می شود که بین دو گروه تهاجم اطراف عصبی مثبت و تهاجم اطراف عصبی منفی تفاوت آماری معنی دار مشاهده می شود ($P < 0/001$). اما براساس نمره دهی گلیسون بیوپسی برای نمونه های بعد از رادیکال پروستاتکتومی، این تفاوت از نظر آماری معنی دار نمی باشد ($P = 0/088$). با توجه به نتایج به دست آمده از آزمون آنالیز واریانس مشاهده شد که سن بیماران با طبقه خطر EAU ارتباط آماری معنی دار نداشت ($P = 0/581$).

با توجه به یافته های جدول شماره ۳، مشاهده می شود که با تقسیم بندی بیماران براساس آزمایش PSA، سطح PSA کم تر از ۱۰، ۶۰ مورد (۶۰ درصد) از بیماران PNI+ در طبقه با خطر بالا و در مقابل تنها ۵ مورد (۱۲/۸ درصد) از بیماران PNI- در طبقه با خطر بالا بر اساس طبقه بندی EAU قرار دارند ($P < 0/015$). هم چنین در مقادیر PSA بین ۱۰ تا ۲۰ دیده می شود که ۴۳ مورد (۵۸/۱ درصد) از بیماران با PNI+ در طبقه خطر بالا قرار داشته و در بیماران با PNI- در همین سطح از PSA، ۱۵ مورد (۲۷/۳ درصد) در خطر بالا قرار دارند که از نظر آماری دو گروه PNI+ و PNI- تفاوت معنی داری با

یکدیگر داشتند ($P < 0/001$). اما در سطوح PSA بالاتر از ۲۰ مشاهده شد که ۲۱ مورد (۱۰۰ درصد) از بیماران با PNI+ در خطر بالا و در مقابل ۵ مورد (۸۳/۳ درصد) از بیماران با PNI- در خطر بالا قرار داشتند که به دلیل قرابت درصدها (۱۰۰ درصد در مقابل ۸۳/۳ درصد) این تفاوت از نظر آماری معنی عصبی (۳۷ درصد) نسبت به گروه بدون تهاجم اطراف دار نبود ($P = 0/057$). هم چنین در ارتباط با طبقه بندی بیماران در دو گروه PNI+ و PNI- با توجه به نتایج DRE و براساس طبقه بندی خطر EAU مشاهده می شود که در مرحله T1 ($P = 0/003$) و T2 ($P = 0/001$) بین دو گروه PNI+ و PNI- اختلاف آماری معنی دار وجود دارد. اما در سطح T3 بین گروه PNI+ با گروه PNI- اختلاف آماری معنی دار وجود ندارد ($P = 0/063$). با سطح بندی بیماران براساس نمره دهی گلیسون رادیکال پروستاتکتومی مشاهده می شود که در نمره کم تر از ۷ در گروه PNI+، ۷ مورد (۳۶/۸ درصد) در طبقه خطر متوسط و ۱۲ مورد (۶۳/۲ درصد) در طبقه خطر بالا قرار دارند در حالی که در گروه PNI- ۲۳ مورد (۵۲/۳ درصد) در طبقه خطر متوسط و ۹ مورد (۲۰/۵ درصد) در طبقه خطر بالا قرار می گیرند که از نظر آماری تفاوت معنی دار با یکدیگر دارند ($P < 0/001$).

جدول شماره ۳: سطح خطر بیماران مبتلا به سرطان پروستات براساس گروه های خطر EAU و معیارهای کلینیکی پاتولوژیکال در موارد دارای تهاجم اطراف عصبی در مقایسه با موارد بدون تهاجم اطراف عصبی

مقیاس	سطح بندی	گروه دارای تهاجم اطراف عصبی (PNI +)			گروه بدون تهاجم اطراف عصبی (PNI -)			سطح معنی داری بین طوقا	سطح معنی داری بین گروه ها
		خطر کم تعداد (درصد)	خطر متوسط تعداد (درصد)	خطر بالا تعداد (درصد)	خطر کم تعداد (درصد)	خطر متوسط تعداد (درصد)	خطر بالا تعداد (درصد)		
PSA	کم تر از ۱۰	۰	۴۰/۳	۶۰/۳	۰	۵۶/۴	۱۲/۸	۰/۰۱۵	
	۱۰-۲۰	۰	۴۱/۹	۵۸/۱	۰	۹۲/۴	۲۷/۳	۰/۰۰۱	
	بالاتر از ۲۰	۰	۰	۱۰۰/۲	۰	۱۶/۷	۸۳/۳	۰/۰۵۷	
DRE	T1	۰	۴۲/۹	۵۷/۱	۰	۵۶/۱	۲۶/۸	۰/۰۰۳	
	T2	۰	۲۲/۹	۷۷/۱	۰	۶۸/۹	۲۰/۹	۰/۰۰۱	
	T3	۰	۳۵/۱	۶۴/۹	۰	۶۶/۳	۳۵/۷	۰/۰۶۳	
Gleason score radical prostatectomy	کم تر از ۷	۰	۳۶/۸	۶۳/۲	۰	۵۲/۳	۲۰/۵	۰/۰۰۱	
	۷	۰	۵۰/۲	۵۰/۲	۰	۷۵/۵	۲۴/۵	۰/۰۰۷	
	بیش تر از ۷	۰	۰	۱۰۰/۲	۰	۰	۱۰۰/۳		
Gleason score biopsy	کم تر از ۷	۰	۴۶/۴	۵۳/۶	۰	۶۰/۶	۲۲/۸	<0/001	
	۷	۰	۱۸/۹	۸۱/۱	۰	۶۵/۶	۳۱/۳	<0/001	
	بیش تر از ۷	۰	۰	۱۰۰/۷	۰	۱۰۰/۲	۰	۰/۰۰۵	
TNM	T1-T2A	۰	۵۷/۱	۴۲/۹	۰	۵۷/۱	۸/۶	۰/۰۲۷	
	T2B	۰	۵۸/۱	۴۲/۲	۰	۹۵/۶	۴/۴	۰/۰۰۱	
	T2C-T3-T4	۰	۰	۱۰۰/۳	۰	۰	۱۰۰/۳	<0/001	

دیده می‌شود که در گروه PNI+، ۲۹ مورد از بیماران (۵۸ درصد) در طبقه خطر متوسط و ۲۱ بیمار (۴۲ درصد) در خطر بالا طبقه‌بندی شدند حال آن که در گروه PNI- ۴۳ نفر (۹۵/۶ درصد) در طبقه متوسط و دو نفر (۴/۴ درصد) در طبقه خطر بالا جای گرفتند که دو گروه از این نظر با یکدیگر تفاوت آماری معنی‌دار داشتند ($P=0/001$). اما همان‌طور که مشاهده می‌شود در مرحله T2C-T3-T4 از مرحله‌بندی TNM بین گروه‌های PNI+ و PNI- تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشده است.

بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد با طبقه‌بندی میزان خطر بیماران براساس معیارهای EAU، و مقایسه طبقه خطر بین بیماران دارای تهاجم اطراف عصبی مثبت و منفی، براساس مقیاس‌های PSA، DRE، TNM، Gleason، تفاوت آماری معنی‌دار بین دو گروه وجود دارد؛ به‌طوری‌که تقریباً در تمامی تقسیم‌بندی‌ها براساس مقیاس‌های کلینیکی پاتولوژیکال، بیماران دارای تهاجم اطراف عصبی مثبت نسبت به بیماران بدون تهاجم اطراف عصبی، در خطر بالاتری از نظر معیارهای EAU قرار گرفتند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد بین بیماران تهاجم اطراف عصبی مثبت و منفی در ارتباط با طبقه‌بندی خطر EAU تفاوت آماری معنی‌دار وجود دارد؛ به‌طوری‌که ۱۰۰ درصد بیماران در گروه PNI+ در سطح خطر متوسط و بالا طبقه‌بندی شدند و این در حالی است که در گروه PNI-، ۸۸ بیمار (۸۸ درصد) در طبقه خطر متوسط و بالا قرار گرفتند. همین‌طور مشاهده می‌شود ۶۷ مورد (۶۷ درصد) از بیماران PNI+ در طبقه خطر زیاد و ۲۵ مورد (۲۵ درصد) از بیماران PNI+ در طبقه خطر زیاد قرار گرفته‌اند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که بیماران دارای تهاجم اطراف عصبی مثبت از نظر طبقه‌بندی EAU در وضعیت خطر بالاتر قرار گرفت؛ بنابراین پیش‌آگهی ضعیفی نسبت به بیماران فاقد تهاجم اطراف عصبی خواهند داشت. هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر، در مطالعه Niu و

در سطح گلیسون مساوی با ۷، در گروه PNI+ ۲۶ مورد (۵۰ درصد) در طبقه خطر متوسط و ۲۶ مورد (۵۰ درصد) در طبقه خطر بالا قرار گرفتند که از نظر آماری تفاوت معنی‌دار مشاهده می‌شود ($P=0/007$). اما در نمره گلیسون بالاتر از ۷ تفاوت آماری معنی‌دار بین دو گروه PNI+ و PNI- از نظر طبقه خطر مشاهده نشد ($P>0/05$). هم‌چنین با سطح‌بندی بیماران براساس نمره گلیسون بیوپسی مشاهده می‌گردد که در نمره گلیسون کم‌تر از ۷، در گروه PNI+ ۲۶ بیمار (۴۶/۴ درصد) در طبقه خطر متوسط و ۳۰ بیمار (۵۳/۶ درصد) در طبقه خطر بالا قرار دارند در حالی که در گروه PNI-، تعداد ۴۰ بیمار (۶۰/۶ درصد) در طبقه متوسط و ۱۵ بیمار (۲۲/۷ درصد) در طبقه خطر بالا قرار دارند و دو گروه PNI+ و PNI- از این حیث با یکدیگر تفاوت آماری معنی‌دار دارند ($P<0/001$). در نمره گلیسون مساوی با ۷ نیز مشاهده می‌شود که در گروه PNI+، ۷ مورد (۱۸/۹ درصد) از بیماران در طبقه خطر متوسط و ۳۰ مورد (۸۱/۱ درصد) در طبقه خطر بالا قرار دارند. در گروه PNI- تعداد ۲۱ بیمار (۶۵/۶ درصد) در طبقه خطر متوسط و ۱۰ بیمار (۳۱/۳ درصد) در طبقه خطر بالا جای دارند که از نظر آماری دو گروه PNI+ و PNI- با یکدیگر تفاوت آماری معنی‌دار دارند ($P<0/001$). هم‌چنین در نمره گلیسون بالاتر از ۷ مشاهده می‌گردد که در گروه PNI+ تعداد ۷ بیمار (۱۰۰ درصد) در طبقه خطر بالا قرار داشته و در گروه PNI- تعداد ۲ بیمار (۱۰۰ درصد) در طبقه خطر متوسط جای دارند و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P=0/005$).

با در نظر گرفتن مرحله TNM مشاهده می‌شود که در مرحله T1-T2A در گروه PNI+، ۴ بیمار (۵۷/۱ درصد) در خطر متوسط و ۳ بیمار (۴۲/۹ درصد) در خطر بالا طبقه‌بندی شده‌اند در حالی که در گروه PNI- ۱۲ بیمار (۳۴/۳ درصد) در خطر کم، ۲۰ بیمار (۵۷/۱ درصد) در خطر متوسط و ۳ بیمار (۸/۶ درصد) در خطر بالا قرار گرفتند که از این نظر دو گروه PNI+ و PNI- با یکدیگر تفاوت آماری معنی‌دار داشتند ($P=0/027$). در مرحله T2B نیز

همکاران نشان داده شد که وضعیت تهاجم اطراف عصبی مثبت با پارامترهای کلینیکو پاتولوژیکال و پیامدهای نامطلوب در بیماران مبتلا به سرطان پروستات ارتباط آماری معنی دار وجود دارد (۱۵). هم چنین در مطالعه Hsiang-Hsuan و همکاران نیز با طبقه بندی بیماران بر اساس گروه های خطر، نشان داده شد که در گروه های خطر متوسط و بالا، بیماران دارای تهاجم اطراف عصبی، فراوانی بیش تری نسبت به بیماران بدون تهاجم اطراف عصبی دارند که هم راستا با نتایج مطالعه حاضر بود (۲۱).

نتایج مطالعه نشان داد در سطوح PSA، دو گروه PNI+ و PNI- تفاوت آماری معنی دار با یکدیگر دارند به طوری که در سطح بیش تر از ۲۰، بیماران PNI+ بیش تر از PNI- می باشد. در مطالعه Kraus و همکاران نشان داده شد بیماران دارای PNI+ دارای PSA بالاتری در مقایسه با بیماران PNI- بودند که هم راستا با مطالعه حاضر می باشد (۲۲). نتایج مطالعه حاضر نشان داد در تقسیم بندی بیماران براساس آزمایش PSA، در سطوح PSA کم تر از ۱۰ و ۲۰-۱۰، درصد بیش تری از بیماران گروه PNI+ در مقایسه با PNI- در طبقه خطر بالا جای گرفتند که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود. این یافته نشان می دهد با توجه به معیارهای EAU در سطوح مختلف PSA، بیماران دارای تهاجم اطراف عصبی در خطر بالاتری نسبت به بیماران بدون تهاجم اطراف عصبی قرار دارند و دارای پیش آگهی بدتری نسبت به بیماران در گروه بدون تهاجم اطراف عصبی می باشند. در مطالعه Zhao نشان داده شد دو گروه بیماران PNI+ و PNI- از نظر سطح PSA تفاوت آماری معنی دار با یکدیگر نداشتند که با نتایج مطالعه حاضر هم راستا نبود (۲۳). Barsky و همکاران نشان دادند که بیماران PNI+ نسبت به بیماران PNI- دارای سطح PSA بالاتری بودند که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود که هم راستا با نتایج مطالعه حاضر می باشد (۱۹).

با مقایسه مرحله TNM در دو گروه بیماران دارای تهاجم اطراف عصبی و بدون تهاجم اطراف عصبی مشاهده

شد که بین دو گروه اختلاف آماری معنی دار وجود دارد به طوری که در سطح T2C-T3-T4، درصد بیش تری از بیماران دارای تهاجم اطراف عصبی نسبت به بیماران بدون تهاجم اطراف عصبی قرار گرفتند که این یافته نشان می دهد در مراحل پیشرفته تر بیماری و متاستاز تومور، درصد افرادی که تهاجم اطراف عصبی دارند بیش تر می شود. در مطالعه Cozzi و همکاران نشان داده شد که تهاجم اطراف عصبی با تومورهای مرحله T3 در T3a و هم T3b ارتباط داشته است که هم راستا با مطالعه حاضر بود (۲۴). هم چنین در مطالعه Kraus و همکاران به این نتیجه رسیدند که در مرحله T2c درصد بیماران PNI+ بیش تر از درصد بیماران PNI- بود که هم راستا با مطالعه حاضر می باشد (۲۲).

در مطالعه Lee و همکاران نیز مشاهده شد که تهاجم اطراف عصبی مثبت با مراحل بالاتر TNM ارتباط آماری معنی دار داشته است که هم راستا با نتایج مطالعه حاضر می باشد. هم چنین با مقایسه بیماران در دو گروه PNI+ و PNI- براساس سطح بندی TNM نیز مشاهده شد که در مرحله T1-T2A و هم چنین T2B بین دو گروه از نظر طبقه بندی EAU تفاوت آماری معنی دار وجود دارد و درصد بیش تری از بیماران گروه PNI+ نسبت به گروه PNI- در طبقه خطر بالا جای گرفته اند. اما در سطح T2C-T3-T4، بین گروه های PNI+ و PNI- تفاوت آماری معنی دار مشاهده نشد (۲۳).

با توجه به یافته های مطالعه حاضر، و مقایسه نمره گلیسون بیوپسی و گلیسون رادیکال پروستاتکتومی برای کل بیماران، مشاهده شد که در طبقه بندی گلیسون بیوپسی تعداد کم تری از بیماران با نمره ۷ و بالاتر طبقه بندی شدند که بیانگر این واقعیت است که بیماران در نمره دهی گلیسون رادیکال پروستاتکتومی، در طبقات بالاتری از نمره دهی قرار داده شدند. هم چنین با تقسیم بندی بیماران براساس نتیجه تهاجم اطراف عصبی مشاهده شد که دو گروه PNI+ و PNI- از نظر نمره گلیسون رادیکال پروستاتکتومی تفاوت معنی دار با یکدیگر داشتند؛ در

بدون تهاجم اطراف عصبی، نمره گلیسون بالاتری را کسب کردند و دارای پیش آگهی بدتری بودند که هم راستا با نتایج مطالعه حاضر می باشد (۲۵).

Barsky و همکاران نشان دادند که بیماران PNI+ نسبت به بیماران PNI- نمره گلیسون بالاتری داشتند؛ این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود که هم راستا با نتایج مطالعه حاضر می باشد (۱۹). هم چنین هم راستا با نتایج مطالعه حاضر، مطالعه Wang و همکاران نیز نشان داد نمره گلیسون بالاتر در بیماران PNI+ نسبت به بیماران PNI- مشاهده گردید (۲۶). نتایج مطالعه نشان داد تهاجم اطراف عصبی مثبت در بیماران مبتلا به سرطان پروستات می تواند به عنوان پیش آگهی ضعیف برای بیماری در نظر گرفته شود. می توان گفت حضور سلول های سرطانی در فضای اطراف عصبی علامتی زود هنگام از پیشرفت سرطان می باشد.

سپاسگزاری

این مطالعه حاصل پایان نامه دوره پزشکی حرفه ای دانشگاه علوم پزشکی بابل و طرح تحقیقاتی شماره ۷۲۴۱۳۴۴۱۳ می باشد. بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل به جهت تامین مالی طرح و هم چنین از مدیریت و پرسنل محترم بیمارستان شهید بهشتی بابل و سرکار خانم سکینه کمالی در مرکز توسعه بالینی بیمارستان بهشتی که در این مطالعه همکاری لازم را داشتند، تقدیر و تشکر می گردد.

حالی که این تفاوت در نمره دهی گلیسون بیوپسی مشاهده نشد. با سطح بندی بیماران براساس نمره دهی گلیسون و مقایسه خطر EAU در دو گروه PNI+ و PNI- مشاهده شد که براساس نمره دهی گلیسون رادیکال پروستاتکتومی، در نمرات کم تر از ۷ و ۷ بین دو گروه PNI+ و PNI- از نظر طبقه خطر EAU تفاوت آماری معنی دار مشاهده شد به طوری که گروه PNI+ در خطر بالاتری نسبت به گروه PNI- قرار داشتند در حالی که این تفاوت در نمره بالاتر از ۷ مشاهده نشد. دو گروه PNI+ و PNI- در این سطح از نمره دهی گلیسون رادیکال پروستاتکتومی تفاوتی با یکدیگر نداشتند. از طرفی با سطح بندی بیماران براساس نمره گلیسون بیوپسی مشاهده شد که در سطح گلیسون کم تر از ۷، ۷ و بالاتر از ۷، دو گروه PNI+ و PNI- با یکدیگر تفاوت آماری معنی دار داشته و در همه سطوح گلیسون بیوپسی، درصد بیش تری از بیماران گروه PNI+ نسبت به گروه PNI- در طبقه خطر بالا جای گرفتند. این یافته هم چنین گویای این مطلب است که سطح بندی بیماران براساس نمره ی گلیسون بیوپسی نسبت به نمره گلیسون رادیکال پروستاتکتومی، بیماران بیش تری را در طبقه خطر بالا با توجه به معیارهای EAU قرار داده است. در حالی که قبل از اعمال طبقه بندی خطر EAU، بین نمره گلیسون بیوپسی در گروه های PNI+ و PNI- تفاوت آماری معنی دار مشاهده نشده بود. در مطالعه Zhao نشان داده شد که بیماران با تهاجم اطراف عصبی مثبت نسبت به بیماران

References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021; 149(4): 778-789.
2. Asgharpour K, Bidgoli SA, Rajabi M. A review on the role of oral ginseng on erection dysfunction and fatigue in prostate cancer patients. *Medical Science* 2021; 31(1): 14-28.
3. Basiri A, Eshtrati B, Zarehoroki A, Golshan S, Shakhssalim N, Khoshdel A, et al. Incidence, Gleason score and ethnicity pattern of prostate cancer in the multi-ethnicity country of Iran during 2008-2010. *Urol J* 2020; 17(6): 602-606.
4. Gandaglia G, Leni R, Bray F, Fleshner N, Freedland SJ, Kibel A, et al. Epidemiology

- and prevention of prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2021; 4(6): 877-892.
5. Khazaei Z, Sohrabivafa M, Momenabadi V, Moayed L, Goodarzi E. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide prostate cancers and their relationship with the human development index. *Adv Hum Biol* 2019; 9(3): 245-250.
 6. Irish Cancer Society. Understanding Metastatic Prostate Cancer: Caring for People with Cancer Ireland 2021. Available from: <https://www.cancer.ie/cancer-information-and-support/cancer-types/prostate-cancer>.
 7. National Health Service. Overview: Prostate Cancer 2021. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/prostate-cancer/>.
 8. Baden M, Lu L, Drummond FJ, Gavin A, Sharp L. Pain, fatigue and depression symptom cluster in survivors of prostate cancer. *Supportive Care in Cancer* 2020; 28(10): 4813-4824.
 9. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *Ca Cancer J Clin* 2021; 71(1): 7-33.
 10. Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(3): 326-339.
 11. Matsukawa A, Yanagisawa T, Bekku K, Parizi MK, Laukhtina E, Klemm J, et al. Comparing the Performance of Digital Rectal Examination and Prostate-specific Antigen as a Screening Test for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2024; S2588-9311(23)00292-00294.
 12. Saoud R, Heidar NA, Cimadamore A, Paner GP. Incorporating prognostic biomarkers into risk assessment models and TNM staging for prostate cancer. *Cells* 2020; 9(9): 2116.
 13. Peng Z, Wang Y, Wu X, Yang S, Du X, Xu X, et al. Identifying High Gleason Score Prostate Cancer by Prostate Fluid Metabolic Fingerprint-Based Multi-Modal Recognition. *Small Methods* 2024: e2301684.
 14. Sciarra A, Maggi M, Del Proposto A, Magliocca FM, Ciardi A, Panebianco V, et al. Impact of uni-or multifocal perineural invasion in prostate cancer at radical prostatectomy. *Transl Androl Urol* 2021; 10(1): 66-76.
 15. Niu Y, Förster S, Muders M. The Role of Perineural Invasion in Prostate Cancer and Its Prognostic Significance. *Cancers* 2022; 14(17): 4065.
 16. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280(11): 969-974.
 17. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017; 71(4): 618-629.
 18. Spratt DE, Zhang J, Santiago-Jiménez M, Dess RT, Davis JW, Den RB, et al. Development and validation of a novel integrated clinical-genomic risk group classification for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(6): 581-590.
 19. Barsky AR, Kraus RD, Carmona R, Santos PM, Li C, Schwartz LE, et al. Investigating association of perineural invasion on prostate biopsy with Gleason score upgrading at prostatectomy: A multi- institutional analysis. *Cancer Med* 2020; 9(10): 3383-3389.
 20. European Association of Urology. EAU risk groups for biochemical recurrence of localised and locally-advanced prostate cancer 2024. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.

21. Hsiang-Hsuan MY, Song DY, Tsai Y-Y, Thompson T, Frassica DA, DeWeese TL. Perineural invasion affects biochemical recurrence-free survival in patients with prostate cancer treated with definitive external beam radiotherapy. *Urology* 2007; 70(1): 111-116.
22. Kraus RD, Barsky A, Ji L, Santos PMG, Cheng N, Groshen S, et al. The Perineural Invasion Paradox: Is Perineural Invasion an Independent Prognostic Indicator of Biochemical Recurrence Risk in Patients With pT2N0R0 Prostate Cancer? A Multi-Institutional Study. *Adv Radiat Oncol* 2019; 4(1): 96-102.
23. Lee JT, Lee S, Yun CJ, Jeon BJ, Kim JM, Ha HK. Prediction of perineural invasion and its prognostic value in patients with prostate cancer. *Korean Journal of Urology* 2010; 51(11): 745-751.
24. Zhao J, Chen J, Zhang M, Tang X, Sun G, Zhu S, et al. The clinical significance of perineural invasion in patients with de novo metastatic prostate cancer. *Andrology* 2019; 7(2): 184-192.
25. Cozzi G, Rocco BM, Grasso A, Rosso M, Abed El Rahman D, Oliva I, et al. Perineural invasion as a predictor of extraprostatic extension of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol* 2013; 47(6): 443-448.
26. Wang Y, Chen X, Liu K, Liu R, Li L, Yin C, et al. Predictive Factors for Gleason Score Upgrading in Patients with Prostate Cancer after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int* 2023; 107(5): 460-479.