

Prostat biyopsisinde prostat kanseri saptanan olgularda perinöral invazyonun Gleason skoru ve pozitif kor yüzdesi ile ilişkisi

Relationship between the positive core percentage and Gleason score with perineural invasion in patient with prostate cancer on prostate biopsy

Sacit Nuri Görgel¹, Yusuf Kürşad Özdamar², Cengiz Kara¹, Kutan Özer

¹İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği

²Manisa Merkez Efendi Devlet Hastanesi

Özet

Amaç: Bu çalışmada prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği ve anormal rektal muayene nedeniyle transrektal ultrason (TRUSG) eşliğinde prostat biyopsisi alınan patolojisi prostat adenokarsinomu olarak raporlanan olgulardaki perinöral invazyonun (PNI), gleason skoru ve pozitif kor yüzdesi ile ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2004-2011 yılları arasında PSA yüksekliği ve anormal rektal muayene bulgusu nedeniyle TRUSG eşliğinde 10 kadran prostat biyopsisi alınan 1135 olgudan 274'ünde (% 24.14) prostat adenokarsinomu saptandı. Prostat adenokarsinomu saptanan olguların 46'sında (% 16.78) perinöral invazyon gözlemlendi. Perinöral invazyonu olan ve olmayan olgular yaş, total PSA, prostat volümü, PSA dansitesi, gleason skoru, pozitif kor yüzdesi, rektal muayene açısından karşılaştırıldı. Bunun yanı sıra olgular toplam gleason skoru ≤ 6 ve > 6 ve pozitif kor yüzdesi ≤ 33 ve > 33 olmak üzere iki gruba ayrıldı ve perinöral invazyon açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Gleason skoru ≤ 6 olan grupta yaş ortalaması 69.60 ± 6.56 iken gleason skoru > 6 olan grupta yaş ortalaması 70.68 ± 8.34 idi ($p=0.153$). Gleason skoru ≤ 6 olan grupta ortalama PSA değeri 12.10 ± 4.57 mg/dl iken gleason skoru > 6 olan grupta ortalama PSA değeri 13.11 ± 4.53 idi ($p=0.652$). Tüm olgularda sintigrafide kemik metastazı saptanma oranı % 31.25 iken bu oran gleason skoru ≤ 6 olan grupta % 6.6, gleason skoru > 6 olan grupta ise % 46.6

idi. ($p<0.001$) Her iki grup arasında PSA ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, fakat gleason skoru > 6 olan hastalarda kemik sintigrafisinde saptanan metastaz oranı anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$).

Sonuç: Prostat kanserinde gleason skoru ve pozitif kor yüzdesi kötü prognoz göstergelerindedir. Çalışmamızda perinöral invazyon ile gleason skoru ve pozitif kor arasında güçlü bir ilişki gözlemlenmiştir. Prostat kanseri nedeni ile tedavi planlanan hastalarda tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde perinöral invazyon göz önünde bulundurulması gereken önemli bir prognostik faktör olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Prostat biyopsisi, Perinöral invazyon, Gleason skoru

Abstract

Objective: In this study, we investigated relationship between the positive core percentage and gleason score with perineural invasion (PNI) in patients who underwent transrectal ultrasonography (TRUSG) guided prostate biopsy because of high prostate specific antigen (PSA) values and abnormal digital rectal examination.

Materials and Methods: A total of 1135 patients underwent 10-quadrant TRUSG guide prostate biopsy because of high PSA values and abnormal digital rectal examination in our clinic between 2004-2011. Prostate adenocarcinoma was detected in 274 patients (24.14%). Perineural invasion was demonstrated in 46 (16.78%) of prostate carcinoma cases. Cases with and without PNI were compared in terms of age, total PSA, prostate volume, PSA density, gleason score, positive core percentage and rectal examination. Patients were divided into 2 groups of total gleason score ≤ 6 and total gleason score > 6 , also positive core percentages were divided into 2 groups ($\leq 33\%$ and $> 33\%$) and these groups were compared in terms of perineural invasion.

Results: The mean age was 69.60 ± 6.56 in patients with gleason score ≤ 6 and 70.68 ± 8.34 in patients with gleason score > 6 ($p=0.153$). The mean PSA level was 12.10 ± 4.57 mg/dl in patients with gleason score ≤ 6 and 13.11 ± 4.53 in patients with gleason score > 6 ($p=0.652$). The rate of metastasis on bone scintigraphy was 31.25% in total, 6.6% in with gleason score ≤ 6 and 46.6% in patients with gleason score > 6 ($p<0.001$). There was no significant difference in terms of age and total PSA between the both two groups, however metastasis on bone scintigraphy was significantly higher in the patient with gleason score > 6 ($p<0.001$).

Conclusion: Gleason score and positive cor percentage are indicators of poor prognosis in patients with prostate cancer. In this study, we observed a strong correlation between the gleason score and positif core percentage with perineural invasion. We believe that perineural invasion is an important prognostic factor to determine treatment options in patients with prostate cancer.

Key Words: Prostate biopsy, Perineural invasion, Gleason score

Giriş

Prostat kanseri ileri yaş erkek popülasyonunda en önemli sağlık problemlerinden biri olup Avrupada en sık görülen solid tümördür (1). Prostat kanseri erkeklerde kanserden ölümlerin en sık ikinci nedenidir (2). Prostat kanseri tanısı, serum PSA değeri ve parmakla rektal muayenenin (PRM) birlikte kullanılması ile oluşacak klinik kuşkunun doku tanısı ile doğrulanması ile gerçekleşir (3). Transrektal ultrasonografi (TRUSG) eşliğinde yapılan prostat biyopsisi günümüzde prostat kanserinin tanısında kullanılan standart yöntemdir (4). Prostat biyopsisi değerlendirilmesinde birçok prognostik faktör tanımlanmış olup perinöral invazyon bunlardan biridir. Perinöral invazyon varlığı, ekstraprostatik yayılım için artmış bir risk olarak belirtilmiştir. Bununla beraber PNI'nin radikal prostatektomi sonrası oluşan PSA rekürrensini, preoperatif Gleason skoru, PSA ve klinik evreden bağımsız olarak etkilemediği de belirtilmiştir. Biyopsideki PNI pozitifliğinin genellikle yüksek biyopsi gleason skoru, multiple kor tutulumu ve yüksek PSA ile birlikte olduğu rapor edilmiştir. Biyopsideki PNI pozitifliğinin, cerraha aynı tarafta nörovasküler demet rezeksiyonu yapma hususunda fikir verebileceği belirtilmiştir. PNI pozitif olan tarafta nörovasküler demet rezeksiyonu yapmanın pozitif margin oranını %17,5 azalttığı rapor edilmiştir (5). Çalışmamızda biyopsi spesmenindeki perinöral invazyonun gleason skoru ve pozitif kor yüzdesi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2004-2011 yılları arasında PSA yüksekliği ve anormal rektal muayene bulgusu nedeniyle transrektal ultrason eşliğinde 10 kadran prostat biyopsisi alındı. Transrektal ultrasonografide prostat volümü (volüm = 0.52 ´ uzunluk ´ genişlik ´ yükseklik) formülü ile hesaplandı. Biyopsiden bir gün önce oral siprofloksasin 500 mg tb 2x1 ve ornidazol 500 mg tb 2x1 başlandı, biyopsi sonrası 7 gün devam edildi. Hastalara biyopsi öncesi bağırsak temizliği için lavman yapıldı. Biyopsi öncesi lidocainli jel ile lokal anestezi yapıldı. Logiq 200 Marka ve 6,5 MHz transrektal proflu ultrason kullanıldı. GTA Biyopsi tabancası ve 18 G, 20 cm biyopsi iğnesi kullanıldı. Prostat biyopsisi alınan 1135 olgudan 274'ünde (%21.14) prostat adenokarsinomu saptandı. Prostat adenokarsinomu saptanan olguların 46'sında (%16.78) perinöral invazyon

gözlemlendi. Perinöral invazyonu olan ve olmayan olgular yaş, total PSA, ortalama prostat volümü, PSA dansitesi, toplam gleason skoru, pozitif kor yüzdesi, rektal muayene açısından karşılaştırıldı. Olgular toplam gleason skoru ≤ 6 ve >6 ve pozitif kor yüzdesi $\leq \%33$ ve $>\%33$ olmak üzere iki gruba ayrılarak perinöral invazyon açısından karşılaştırıldı. İstatiksel incelemede SPSS 15.0 programı, parametrik testlerden t testi ve non parametrik testlerden ki kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Prostat biyopsinde perinöral invazyon saptanan olgular ile perinöral invazyon olmayan olgular yaş, total PSA, prostat volümü ve PSA dansitesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 1). Bunun-

Tablo 1. Perinöral invazyonun yaş, PSA, prostat hacmi ve PSA dansitesi ile ilişkisi

	Perinöral invazyon	Hasta sayısı	Ortalama	SD	p
Yaş (yıl)	Yok	228	67,95	8,688	0,095
	Var	46	70,29	7,988	
Total PSA (ng/ml)	Yok	228	38,72	214,24	0,473
	Var	46	15,95	14,68	
Prostat Hacmi(cc)	Yok	228	55,35	26,86	0,276
	Var	46	50,33	26,58	
PSA Dansitesi	Yok	228	1,07	7,19	0,445
	Var	46	0,38	0,38	

la birlikte gleason skoru ve pozitif kor yüzdesi perinöral invazyonu olan grupta anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$) (Tablo 2). Perinöral invazyon olan

Tablo 2. Perinöral invazyonun gleason skoru ve pozitif kor yüzdesi ile ilişkisi

	Perinöral invazyon	Hasta sayısı	Ortalama	SD	p
Total Gleason skoru	Yok	228	6,68	0,88	$< 0,001$
	Var	46	7,43	0,98	
Pozitif Kor Yüzdesi (%)	Yok	228	44,27	30,58	$< 0,001$
	Var	46	78,70	26,46	

olgularda rektal muayenede sertlik açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3). Olgular toplam gleason skoru ≤ 6 ve >6 olmak üzere 2 gruba ayrıldığında perinöral invazyonun gleason skoru >6 olan grupta anlamlı olarak yüksek

Tablo 3. Perinöral invazyonun rektal muayene ile ilişkisi

Perinöral invazyon	Rektal muayene			p=0,886	
		Benign	Sert		Total
	Yok	150 (%66,4)	78 (%33,6)		228
Var	29 (%65,0)	17 (%35,0)	46		

olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$) (Tablo 4). Pozitif kor yüzdesi ≤ 33 ve > 33 olmak üzere iki gruba ayrılarak perinöral invazyon açısından karşılaştırıldığında ise perinöral invazyon

Tablo 4. Perinöral invazyonun gleason grupları ile ilişkisi

	Gleason skoru grupları			Total	p<0,001
	≤ 6	> 6			
Perinöral invazyon	Yok	123 (%53,7)	105 (%46,3)	228	
	Var	6 (%13,0)	40 (%87,0)	46	
	Total	129 (%46,9)	145 (%53,1)	274	

Tablo 5. Perinöral invazyonun, pozitif kor oranının %33 durumu ile ilişkisi

	Pozitif Kor (%33)			Total	p<0,001
	≤ 33	> 33			
Perinöral invazyon	Yok	118 (%51,5)	110 (%48,5)	228	
	Var	5 (%10,9)	41 (%89,1)	46	
	Total	123 (%44,7)	151 (%55,3)	274	

yonun ortalama tümör volümünün % 33'den fazla olduğu grupta anlamlı olarak fazla olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$) (Tablo 5).

Tartışma

Gleason skoru patolojik evreyi öngörmeye güçlü bir prognostik faktördür (6). Gleason skoru 2-4, 5-6, 7, 8-10 olmak üzere dört prognostik gruba ayrılmıştır (7). Gleason skoru arttıkça perinöral invazyon oranının anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (8). Çalışmamızda ortalama gleason skorunun, perinöral invazyonun olduğu grupta anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Çalışmamızda perinöral invazyonu olan olgular gleason skoru ≤ 6 ve > 6 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Orta ve orta-kötü prognoza sahip olan gleason ≥ 7 hastalarda perinöral invazyona rastlanma sıklığının yüksek olduğu gözlemlendi.

Pozitif kor yüzdesi hastalığın prognozunda önemli faktörlerden biridir. Organa sınırlı prostat kanserinde aktif izlem kriterlerinden biri pozitif kor sayısının ≤ 33 den az olma durumudur (9). Çalışmamızda ortalama pozitif kor yüzdesi perinöral invazyonu olan hastalarda anlamlı olarak yüksekti. Bununla birlikte pozitif kor yüzdesinin %33 den fazla olması hastaları aktif izlemden çıkarıp cerrahi, radyoterapi ve hormonoterapi gibi tedavi seçeneklerine yönlendirmektedir. Çalışmamızda da pozitif kor yüzdesinin %33 den fazla olduğu grupta perinöral invazyonun anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Prostat adenokarsinomunda potansiyel olarak "kür" sağlanabilecek prostat kanserleri sadece organa sınırlı

kanserlerdir (10). Bununla beraber "latent" veya "klinik önemli olmayan" kanserleri öngörebilmek de karar aşamasında önemlidir (11). Bir başka deyişle, prostat kanserinde agresif kanserleri öngörebilecek parametreleri bulabilmek tedavi seçimi ve takipte önem kazanmaktadır (10,12).

Prostat kanserinde patolojik evreyi belirlemede ve progresyonu öngörmeye en önemli göstergeler; PSA, klinik evre ve gleason skorudur (13,14). Perinöral invazyon iğne biyopsilerinde saptandığında ekstraprostatik uzanım olasılığının arttığı belirtilmiştir (15-18). Bununla birlikte perinöral invazyonun lenf nodu metastazı ve progresyonu bağımsız olarak öngördüğü, radyoterapi sonrası nüks ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (19,20). Algaba ve ark. biyopsi ve radikal prostatektomi sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada biyopsideki PNI varlığının, ekstraprostatik yayılım için artmış riske sahip olduğunu rapor etmişlerdir (17).

Literatürde, prostat biyopsisinde perinöral invazyon %7-35 oranında rapor edilmektedir (17). Bizim çalışmamızda da perinöral invazyon oranı % 16.78 olup literatürle kolerasyon göstermiştir. Perinöral invazyon malignite için önemli bir kanıt olmasına rağmen patognomonik değildir. Biyopsideki PNI nadiren benign asinuslarda da izlenebilir. Buna karşın spesmendeki sinirin çevre tutulumu, intranöral invazyon ve ganglion invazyonu sadece malignitede görülmektedir. Ali ve Epstein 2005 yılında benign prostatik dokunun perinöral yayılımını "Benign Perinöral Yayılım" olarak isimlendirmişlerdir (21).

Passavanti ve ark. 94 hastanın radikal prostatektomi spesmenlerinin değerlendirilmesinde %53 oranında PNI pozitifliği saptamışlardır. Buna karşın radikal prostatektomi patolojisinde saptadıkları PNI'nun ancak %45'inin biyopsi patolojisinde saptanabildiğini rapor etmişlerdir. Yine aynı çalışmada yaş ve PSA değerleri ile PNI arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmazken PNI'nin yüksek gleason skoruyla anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda sadece biyopsi verileri değerlendirilmiş olup perinöral invazyon ile yaş ve PSA arasında anlamlı ilişki saptanmazken gleason skoru ile perinöral invazyon açısından anlamlı ilişki saptanmıştır. Passavanti ve ark. çalışmalarının sonucunda biyopsideki PNI pozitifliğini tedavi planı için, radikal prostatektomi sonucundaki PNI pozitifliğini ise tümörün biyolojik davranışı ve progres-

yon için anlamlı bulmuşlardır (22). Biyopsideki PNI pozitifliğinin radikal prostatektomi sonrası prostat kanseri rekürrensi ile ilişkisini araştıran 21 makale dokümanete etmişlerdir ve bunların hiçbirinin watchful waiting grubu içermediğini rapor etmişlerdir. Harnden ve ark. bu araştırmadan yola çıkarak PNI pozitifliğinin özellikle PSA ve Gleason skoruyla birlikte prognostik bir indikatör olduğunu rapor etmişlerdir ve biyopside PNI saptanan hastaların watchful waiting için uygun olmayıp erken tedavi gerektirdiğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak iğne biyopsisinde perinöral invazyon varlığının kapsüler invazyon öngörüsü ve sinir koruyucu cerrahi için yardımcı olacağını rapor etmişlerdir (5,23). Perinöral invazyonu olanlarda tek ya da iki taraflı olarak nörovasküler demetin çıkarılması, cerrahi sınır pozitiflik oranını azaltabileceği belirtilmiştir (24).

Buna karşın Cannon ve ark. PNI pozitifliği yüksek oranda ekstrakapsüler uzanımı predikte etmesine rağmen bilateral sinir koruyucu cerrahi ve pozitif cerrahi sınırı her hasta için predikte etmediğini belirtmişlerdir (25). Bismar ve ark. 2003 yılında yapmış oldukları çalışmada iğne biyopsisindeki perinöral invazyonun, radikal prostatektomi spesmenindeki evreyi bağımsız olarak göstermediğini savunmuşlardır (26).

Beard ve ark. standart doz eksternal radyoterapi sonrası kanser spesifik sağkalım ile PNI arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada radyoterapi sonrası prostat kanseri spesifik surveyi için PNI tek önemli prediktör olarak gösterilmiştir. Sonuç olarak düşük ve orta riskli prostat kanser vakalarının iğne biyopsilerinde PNI pozitifliği varsa standart doz radyoterapi sonrası kanser spesifik mortalitede PNI negatif olanlara göre anlamlı yükseklik gözlenmiştir. PNI pozitif olan hastalara hormon tedavisi eklenmesi veya doz artırımı önerilmiştir (27). PNI pozitifliği seminal vezikül ve lenf nodu invazyonu için de artmış risk olarak gösterilmiştir, (28,29). Yu ve ark. eksternal radyoterapi alan hastalarda PNI'nun prognostik önemini araştırmışlardır. Bu çalışmada PNI, biyokimyasal rekürrens için önemli prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Lokalize prostat kanseri nedeniyle external RT alan hastalarda artmış biyokimyasal nüks için PNI bağımsız faktör olarak gösterilmiştir (30).

Sonuç

Prostat kanserinde gleason skoru ve pozitif kor yüz-

desi kötü prognoz göstergelerindedir. Çalışmamızda perinöral invazyon ile gleason skoru ve pozitif kor arasında güçlü bir ilişki gözlenmiştir. Bu kötü prognostik faktörlerin artmasına paralel olarak PNI sıklığı da artmaktadır ancak biyopsi materyallerinde PNI her zaman gösterilememektedir. Bu nedenle yüksek gleason skorlu veya pozitif kor yüzdeli olgularda PNI olasılığı göz ardı edilmemelidir. Prostat kanseri nedeni ile tedavi planlanan hastalarda tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde perinöral invazyon göz önünde bulundurulması gereken önemli bir prognostik faktör olduğuna inanıyoruz.

Kaynaklar

1. Boyle P, Dresler C. Preventing the lung cancer epidemic. *Ann Oncol.* 2005; 16(10):1565-6.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(2):71-96.
3. Dinçel Ç. Üroonkoloji, Prostat kanserinde biyopsi. 1.Baskı. İzmir, Meta Basım Matbaacılık, 2007, p 45.
4. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transectal core biopsies of the prostate. *J Urol*1989;142(1):71-4; discussion 74-75.
5. Epstein JI: The role of perineural invasion and other biopsy characteristics as prognostic markers for localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol.* 1998 ;16(3):124-8.
6. Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, Epstein JI. Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? *J Urol.* 2002;167(6):2440-42
7. Axel Heidenreich , Gunnar Aus , Michel Bolla , Steven Joniau, Vsevolod B. Matveev , Hans Peter Schmid , Filliberto Zattoni EAU Guidelines on Prostate Cancer 2010 p11.
8. Masieri L, Lanciotti M, Nesi G, Lanzi F, Tosi N, Minervini A, Lapini A, Carini M, Serni S. Prognostic role of perineural invasion in 239 consecutive patients with pathologically organ-confined prostate cancer. *Urol Int.* 2010;85(4):396-400.
9. Dall'Era, M.A., et al., Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer.* 2008. 112(12): 2664-70.
10. Buhmeida A, Pyrhönen S, Laato M, et al. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagnostic Pathology* 2006;1:4.
11. McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, et al. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986;1:60-63.
12. Reiter RE, deKernion JB. Carcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, eds. *Campbells Urology.* 8th ed. New York: Saunders, 2002;3003-3024.
13. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate

- cancer nomograms. *J Urol*. 2001;165 (5):1562-8.
14. Di Blasio CJ, Rhee AC, Cho D, et al. Predicting clinical endpoints: treatment nomograms in prostate cancer. *Semin Oncol*. 2003;30 (5):567-86.
 15. Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol*. 1993;17 (4):336-41.
 16. Byar DP, Mostofi FK. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique. *Cancer* 1972;30 (1):5-13.
 17. Algaba F, Arce Y, Oliver A, Barandica C, et al. Prognostic parameters other than Gleason score for the daily evaluation of prostate cancer in needle biopsy. *Eur Urol*. 2005;48 (4):566-71.
 18. Vargas SO, Jiroutek M, Welch WR, et al. Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens. Correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol*. 1999;111 (2):223-8.
 19. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2005; (216):20-33.
 20. de la Taille A, Katz A, Bagniella E, et al. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology* 1999; 54:1039-43.
 21. Ali TZ, Epstein JI: Perineural involvement by benign prostatic glands on needle biopsy. *Am J Surg Pathol*. 2005 ;29(9):1159-63.
 22. Passavanti G, Pizzuti V: Perineural invasion in prostatic carcinoma treated with radical prostatectomy: the role of TR systematic biopsy. *Arch Ital Urol Androl*. 2007;79(1):23-5.
 23. Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI: Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(4):336-41.
 24. Holmes GF, Walsh PC, Pound CR, et al. Excision of the neurovascular bundle at radical prostatectomy in cases with perineural invasion on needle biopsy. *Urology* 1999; 53:752-6.
 25. Cannon GM Jr, Pound CR: Perineural invasion in prostate cancer biopsies is not associated with higher rates of positive surgical margins. *Prostate*. 2005 1;63(4):336-40.
 26. Bismar TA, Lewis JS Jr: Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(4):432-40.
 27. Beard C, Schultz D: Perineural invasion associated with increased cancer-specific mortality after external beam radiation therapy for men with low- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006.1;66(2):403-7.
 28. Lee IH, Roberts R: Perineural invasion is a marker for pathologically advanced disease in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007.15;68(4):1059-64.
 29. Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJU Int*. 2010.105(11):1510-3.
 30. Yu HH, Song DY: Perineural invasion affects biochemical recurrence-free survival in patients with prostate cancer treated with definitive external beam radiotherapy. *Urology*. 2007;70(1):111-6.
-

Yazışma / Correspondence

Dr. Sacit Nuri Görgel

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği,

Basın Sitesi, 35050, İzmir

Tel: 0505 610 09 93

Fax: 0 232 243 15 30

E-mail: sngorgel@hotmail.com
