



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

**PREVALENCIA DE LA INVASIÓN PERINEURAL Y SU VALOR PRONÓSTICO
EN LA RECURRENCIA BIOQUÍMICA DEL ADENOCARCINOMA DE
PRÓSTATA T1c-T2c N0 M0.**

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN UROLOGÍA

PRESENTA:
DR. ADRIAN ERNESTO ZÚÑIGA SÁNCHEZ

ASESORES DE TESIS:
DR. FELIX SANTAELLA TORRES
DR. JOHN BERMEJO SUXO
DRA. MARÍA DEL ROSARIO MORA CANO
DRA. ANA LILIA PERALTA AMARO

MÉXICO, D.F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Félix Santaella Torres
Profesor Titular del Curso de la Especialidad en Urología
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Adrian Ernesto Zúñiga Sánchez
Médico Residente de Urología
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

NO. DE REGISTRO: R-2014-3501-83

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES.....	24
REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍAS.....	25
ANEXOS.....	30

RESUMEN

Objetivo: determinar prevalencia de invasión perineural y su valor pronóstico en la recurrencia bioquímica del adenocarcinoma de próstata.

Material y métodos: Diseño retrospectivo de 239 pacientes con adenocarcinoma de próstata localizado T1c-T2c N0 M0, sometidos a prostatectomía radical retropúbica en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, de enero 2008 a diciembre 2012, estimando la prevalencia de la invasión perineural y la asociación con la recurrencia bioquímica del APE sérico posterior a la cirugía por medio de la correlación de Spearman y regresión lineal múltiple. La influencia de la invasión perineural en el tiempo libre de enfermedad se estimó con el método de Kaplan- Meier. Resultados significativos con valores de $p < 0,05$.

Resultados: prevalencia de la invasión perineural del 59.8%. De los 107 (44.8%) pacientes con recurrencia bioquímica del APE sérico, 87 (81.3%) tuvieron invasión perineural. El coeficiente Rho de Spearman fue de 0.394 ($p < 0.0001$). En la regresión lineal múltiple, el TNM clínico preoperatorio y la invasión perineural se correlacionaron con la recurrencia bioquímica de APE sérico ($p \leq 0.05$). El análisis de Kaplan-Meier no mostró diferencias entre el tiempo libre de recurrencia de pacientes con y sin invasión perineural ($p = 0.410$, log rank 0.678).

Conclusiones: la invasión perineural se correlaciona con la recurrencia bioquímica del APE sérico, no tiene relevancia para estimar el tiempo en que ocurre la misma.

Palabras clave: adenocarcinoma de próstata; prostatectomía radical retropúbica, puntuación de Gleason; antígeno prostático específico sérico (APE), invasión perineural, recurrencia bioquímica.

ABSTRACT

PREVALENCE OF PERINEURAL INVASION AND ITS PROGNOSTIC VALUE IN THE BIOCHEMICAL RECURRENCE OF PROSTATE ADENOCARCINOMA T1C-T2C N0 M0.

Objective: To determine prevalence of perineural invasion and its prognostic value in biochemical recurrence of prostate adenocarcinoma.

Material and methods: design retrospective of 239 patients with localized prostate adenocarcinoma T1c-T2c N0 M0, underwent radical retropubic prostatectomy at Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional “La Raza”, from January 2008 to December 2012, estimating the prevalence of perineural invasion and association with biochemical recurrence of PSA after surgery using Spearman's correlation and multiple linear regression. The influence of perineural invasion in disease-free time was estimated using the Kaplan-Meier method. Results significant at $p < 0.05$.

Results: the prevalence of perineural invasion was 59.8%. Of the 107 (44.8%) patients with biochemical recurrence of PSA, 87 (81.3%) had perineural invasion. The Spearman Rho coefficient was 0.394 ($p < 0.0001$). In multiple linear regression, clinical TNM preoperative and perineural invasion were correlated with biochemical recurrence of PSA ($p \leq 0.05$). The Kaplan-Meier analysis showed no difference between the disease-free time of patients with and without perineural invasion ($p = 0.410$, log rank 0.678).

Conclusions: perineural invasion correlates with serum PSA biochemical recurrence in our study but has no relevance to estimate the time it occurs.

Key words: prostate adenocarcinoma; radical retropubic prostatectomy; Gleason score; prostate-specific antigen (PSA), perineural invasion, biochemical recurrence.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El cáncer de próstata (CaP) se considera uno de los problemas médicos más importantes a los que se enfrenta la población masculina, es reconocido como el tumor maligno más frecuente en varones mayores de 50 años.¹ En Europa, el CaP es la neoplasia sólida más frecuente, con una incidencia de 214 casos por 1.000 varones, superando en número a los cánceres de pulmón y colorrectal. Además, el CaP constituye actualmente la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en los varones.^{2,3}

El promedio de vida del mexicano en el año 2008 fue de 75 años, con lo que se vio reflejado un aumento en la incidencia y la mortalidad por CaP en nuestro país. El cáncer de próstata representa la primera causa de muerte (en el hombre) por cáncer en México con una tasa de mortalidad de 13 x 100,000 habitantes.⁴ Por consiguiente, supone un mayor problema de salud en los países desarrollados, ya que cuentan con una mayor proporción de varones ancianos. Así, alrededor del 15 % de los cánceres en varones son CaP en los países desarrollados, en comparación con el 4 % en aquellos en vías de desarrollo. Conviene señalar que hay notables diferencias regionales en las tasas de incidencia de CaP. Por ejemplo, en Suecia, donde existe una esperanza de vida prolongada y la mortalidad por enfermedades relacionadas con el tabaco es relativamente pequeña, el CaP es la neoplasia maligna más frecuente en los varones, de modo que representó el 37 % de todos los casos nuevos de cáncer en 2004.^{2,3}

Generalmente se diagnostica en varones entre los 70 y 74 años de edad, siendo hasta en un 85% de los casos en varones mayores de 65 años. Con el advenimiento del antígeno prostático específico desde 1980 como método de escrutinio, se ha visto un incremento de hasta el 50% en los varones diagnosticados con esta enfermedad entre 50 y 59 años, con implicaciones importantes en cuanto al tratamiento más adecuado para cada paciente.¹⁻³

La etiología del CaP es multifactorial, identificándose causas genéticas dentro de las cuales los genes HPC1 y 2 y el BRCA2 son los mayormente implicados. También se ha identificado otros factores de riesgo como la infección e inflamación crónica, daño celular y mutación lo que desencadena hiperproliferación celular, la exposición a los andrógenos, el eje de factores de crecimiento similares a la insulina, la leptina, la vitamina D y el calcio, el tabaquismo, la dieta alta en grasa poli insaturada, la obesidad y la vasectomía a edad temprana.⁵⁻¹⁴

A partir de la década de 1980 con la introducción del Antígeno Prostático Específico (APE) se ha logrado diagnosticar el CaP en etapas más tempranas. Gracias al diagnóstico temprano se puede ofrecer tratamiento potencialmente curativo, ya que se ha modificado el estadio en el que se identifica la enfermedad, siendo actualmente la enfermedad localizada a la glándula y la enfermedad extracapsular de las más diagnosticadas, desplazando a la enfermedad metastásica. Así mismo hasta el 75% de los casos de cáncer de próstata son no palpables (T1c).³⁻⁴

El APE es una proteína producida por las células prostáticas y en los hombres puede ser medido en la sangre. El incremento del APE se identifica en pacientes con CaP, sin embargo, no es específico de esta patología. Actualmente, un APE elevado es la razón más común por la que se detecta el cáncer de próstata.¹³

El tacto rectal se realiza por el médico urólogo introduciendo, con la mano enguantada, un dedo a través del recto para palpar la superficie de la próstata. La región de la próstata adyacente al recto es la pared donde se desarrollan la mayoría de los tumores; identificar regiones duras o asimetría puede indicar la presencia de cáncer de próstata.^{4,13}

Al detectar un paciente con probabilidad de presentar CaP mediante cualquiera de los dos estudios de escrutinio antes mencionados (APE y tacto

rectal) se deberá realizar el diagnóstico de la enfermedad, la cual se confirma mediante la biopsia prostática.^{13,14}

La biopsia establece el diagnóstico de cáncer de próstata y evalúa el grado del tumor, que traduce su agresividad. Este se determina por el patólogo al evaluar el patrón microscópico de las células cancerígenas de la próstata. El sistema más común para establecer el grado del tumor es la escala de Gleason. Este sistema asigna un grado principal al patrón más común y uno secundario al segundo patrón más común en la biopsia prostática. Este grado va del 1 (el menos agresivo) al 5 (el más agresivo) basado en la alteración al patrón de diferenciación arquitectónica del tumor y su suma establece el puntaje de Gleason.^{15,16} Dado que el valor de Gleason va de 1 a 5, los puntajes de Gleason o la “suma” del Gleason pueden ir desde 1+1 hasta 5+5, o de 2 a 10. Los puntajes 2 a 4 son poco comunes y generalmente identificados en especímenes productos de autopsia por lo que la mayor parte de los tumores se detectan en el rango de puntaje de Gleason de 5 a 10.¹⁷

La etapa del tumor, que se refiere al grado de diseminación del tumor en la próstata, sus confines o fuera de esta y se determina mediante el tacto rectal del urólogo. Como con otros tumores, el cáncer de próstata que involucra solo a una pequeña porción de la próstata es tratado de manera más exitosa que aquellos que se han extendido a través de la próstata. Así mismo, los tumores de mayor tamaño que están confinados a la próstata son tratados de forma más exitosa que aquellos que se han extendido a los confines de la glándula. Los tumores que se han diseminado a sitios remotos, tiene el peor pronóstico. *La American Joint Committee on Cancer (AJCC)* ha establecido el sistema más usado para determinar la etapa del tumor (*Anexo 1*). Dicho sistema establece las características necesarias para determinar cuando el tumor se encuentra confinado a la próstata, está en sus confines o se ha extendido a órganos adyacentes, estableciendo así la etapa del tumor como sigue: T1: tumor sin evidencia clínica de su existencia, detectado de forma incidental o mediante la elevación del APE, T2: tumor palpable confinado a la próstata, T3: tumor con

extensión a través de la cápsula prostática y hacia las vesículas seminales y T4: tumor que invade otros órganos.^{18,19}

Las características del paciente incluyendo el nivel del APE, la puntuación de *Gleason* y la etapa del tumor son predictores de la recurrencia de la enfermedad y sobrevida del cáncer de próstata. Se establece recurrencia bioquímica cuando existe duplicación sostenida del APE sérico por encima del valor más bajo obtenido posterior a realizar cualquier terapia con intención curativa en dos determinaciones subsecuentes. Se han definido grupos de riesgo de recurrencia y sobrevida general y se han utilizado para el análisis de los datos de cada paciente y establecer las opciones de tratamiento.^{19,20}

Tras la prostatectomía radical, las cifras de APE sérico decrecen de forma inmediata a niveles indetectables a las pocas semanas (dado que se extirpa todo el órgano productor de APE); por tanto, cualquier elevación posterior es indicativa de recidiva bioquímica. El valor mínimo esperado de antígeno prostático específico, de 4 a 6 semanas después de la prostatectomía radical, debiera ser < 0.2 ng/ml.¹⁸⁻²¹

Se han desarrollado varios esquemas para establecer el riesgo de recurrencia. En 1998 *D'Amico* y cols. sugirieron un modelo para clasificar a los pacientes con cáncer de próstata según su riesgo en bajo, intermedio o alto para presentar recurrencia de la enfermedad posterior a prostatectomía radical, que se basa en el nivel del APE sérico preoperatorio, la puntuación de *Gleason* y la etapa del tumor TNM clínico según la clasificación del AJCC (*Anexo 2*). Así tenemos que los pacientes de bajo riesgo son aquellos que cursan hasta la etapa clínica T2a, antígeno prostático específico sérico ≤ 10 ng/ml y puntuación de *Gleason* de hasta 6; intermedio para una etapa clínica T2b, antígeno entre 10 a 20 y puntuación de *Gleason* de 7; y alto para una etapa clínica T2c, antígeno prostático mayor a 20 y puntuación de *Gleason* 8 o mayor. Este esquema se asocia con el riesgo de recurrencia bioquímica (incremento progresivo del APE post prostatectomía radical) y va de 17% para la enfermedad de bajo riesgo, 54% para la de riesgo

intermedio y 71% para la enfermedad de alto riesgo. Así mismo, predice la mortalidad cáncer específica posterior a proporcionar tratamiento curativo de la enfermedad (prostatectomía radical, radioterapia o braquiterapia intersticial).¹⁹⁻²¹

Estudios actuales han estimado que la sobrevida libre de recurrencia general es del 84.6%. Para el riesgo bajo, intermedio y alto es de 94.5%, 76.6% y 54.6% respectivamente.²²

La prostatectomía radical (PR) como tratamiento curativo del cáncer de próstata clínicamente localizado se basan en la premisa de que todas las células cancerosas se encuentran en el tejido que se extirpa y la escisión completa debe estar debidamente hecha.^{24,25} A pesar de las modalidades de clasificación actuales, incluyendo tacto rectal, la determinación del antígeno prostático específico (APE) sérico preoperatorio, la ecografía transrectal de próstata, la tomografía computarizada de la pelvis y la gammagrafía ósea con radionúclidos; entre el 26 y el 68% de los pacientes tienen enfermedad extraprostática y entre el 23 y el 53 % tienen niveles séricos de recurrencia de APE, que es un nivel de APE en aumento posterior a la PR, en 10 años de seguimiento.^{23,26}

Cuando el cáncer de próstata ha penetrado en la cápsula, existe un alto riesgo de progresión de la enfermedad. Por lo tanto, la identificación de los pacientes antes de la cirugía con extensión extraprostática es un reto en el tratamiento del cáncer de próstata.^{27,28}

La implicación de los nervios periféricos se ha pasado por alto durante mucho tiempo; estos nervios se han considerado los espectadores inertes en tumores sólidos, pero ahora están ganando reconocimiento como componentes potencialmente importantes del microambiente del cáncer. Las células cancerosas invaden tanto al epineuro y perineurio, y pueden llegar al endoneuro, llegando a ser íntimamente asociados con las células de Schwann y axones del nervio.³⁰ La invasión perineural fue reportado por primera vez en la literatura Inglés por los médicos que describieron los cánceres de cabeza y cuello con una predilección

por el crecimiento a lo largo de los nervios, mientras se abrían camino hacia la fosa intracraneal.³¹

La invasión perineural (IPN) o el seguimiento de las células en el adenocarcinoma de próstata a lo largo de las ramificaciones nerviosas, es una característica patológica adversa comunicada de forma rutinaria en las muestras de biopsia de próstata. El espacio perineural se piensa que puede proporcionar un camino de menor resistencia de diseminación para las células tumorales (*Imagen 1*).³²⁻³⁴

La invasión perineural es una característica bien conocida del adenocarcinoma de próstata. Está presente en el 18% al 38 % de las muestras de biopsias de próstata.³⁷ Lo cual, ha sido ampliamente estudiada por su importancia en la predicción del estadio patológico y la recurrencia del cáncer después de la cirugía. Aunque su papel es todavía un poco controversial con varios estudios contradictorios, la importancia de la invasión perineural en piezas de prostatectomía radical no ha sido bien estudiada.^{36,40}

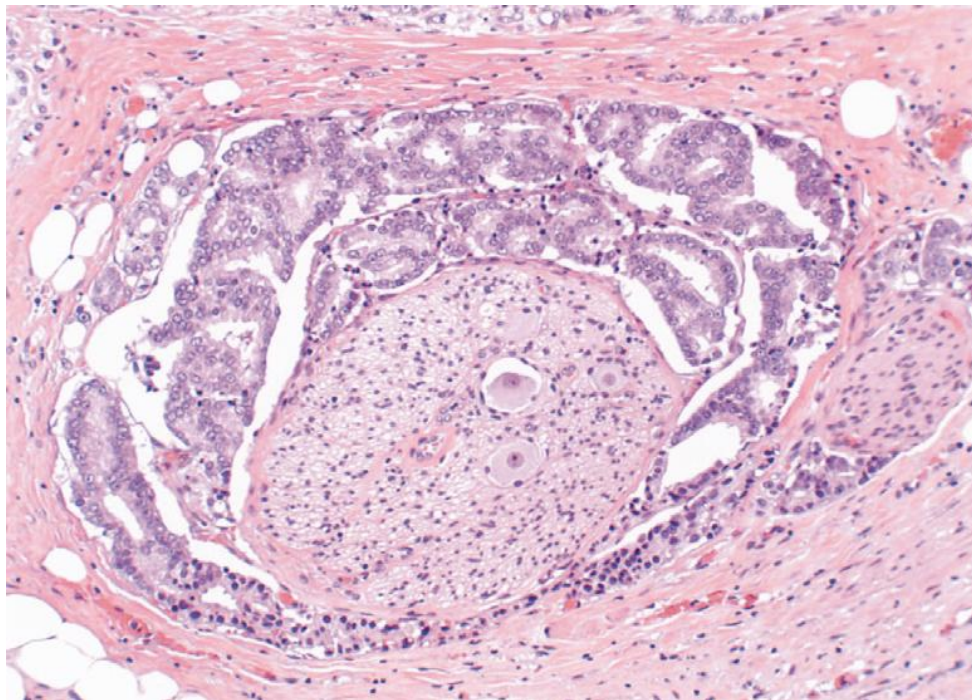
Villers y cols. encontraron que la penetración del adenocarcinoma de próstata a la cápsula fue localizada selectivamente a la zona en la que los nervios penetran en la cápsula de la próstata, lo que indica que la invasión perineural fue el método de propagación extraprostática.³³ Byar y Mostofi identificaron la presencia de invasión perineural en el 84 % de las piezas de prostatectomía radical examinadas, pero, no permitió predecir la supervivencia del paciente a los 5 o 7 años.³² Bastacky y cols. establecieron una hipótesis de que la invasión perineural en las biopsias de próstata con aguja fina es un marcador de extensión extraprostática.³⁴ Más recientemente, Egan y Bostwick informaron que la invasión perineural tiene valor predictivo independiente para la extensión extraprostática, la invasión de vesículas seminales o el estadio patológico.³⁵

La importancia clínica de la invasión perineural es controvertido. *D' Amico* y cols. demostraron que la invasión perineural es un factor pronóstico

independiente para la recurrencia del cáncer de próstata.⁴² Freedland y cols. informaron de que la invasión perineural no se correlacionó con la extensión extracapsular o recidiva bioquímica.⁴³ Al igual que James y cols. determinaron que la invasión perineural en piezas de prostatectomía radical es una conclusión desfavorable, ya que no se correlacionó significativamente con la recurrencia de APE sérico en su estudio y se asocia a un estadio mayor en base al TNM patológico, el volumen del tumor es más grande, la puntuación de *Gleason* más alta, una mayor incidencia de extensión extra e invasión de las vesículas seminales, y una tasa de margen quirúrgico positivo más alto.⁴⁴

El tener una mejor comprensión del valor pronóstico de la IPN puede ayudar a informar en la toma de decisiones del tratamiento en cáncer de próstata. Por estas razones, se tratará de comprender mejor la influencia de la IPN que tiene en los resultados de prostatectomía radical retropúbica.^{37,38,40}

Imagen 1



Microfotografía de invasión perineural en espécimen de prostatectomía radical retropúbica X200.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y transversal de los expedientes clínicos de pacientes con adenocarcinoma de próstata localizado T1c–T2c N0 M0, sometidos a prostatectomía radical retropúbica con o sin linfadenectomía pélvica bilateral, del servicio de Urología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”, entre enero 2008 a diciembre 2012. Se excluyeron a 39 pacientes debido a expediente clínico incompleto (18), bloqueo androgénico neoadyuvante (7) y sometidos previamente a resección transuretral de próstata con reporte histopatológico de adenocarcinoma de próstata (14); y se eliminaron a 90 pacientes, de los cuales 5 perdieron derechos en el IMSS, 3 fallecieron por causa diferente al CaP, 56 no alcanzaron el Nadir posterior a la prostatectomía radical y 40 presentaban características histopatológicas de enfermedad localmente avanzada en pieza quirúrgica. Por lo tanto, 239 pacientes se mantuvieron a ser evaluados en nuestro estudio.

El objetivo fue determinar la prevalencia de la invasión perineural en piezas quirúrgicas de los pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica con adenocarcinoma de próstata localizado T1c –T2c N0 M0, y el valor pronóstico que tuvo en la recurrencia bioquímica del APE sérico. Además, se estimó el tiempo libre de recurrencia bioquímica en pacientes con y sin invasión perineural.

La estadificación clínica preoperatoria de los pacientes fue en base a la clasificación TNM (Tumor-Ganglios-Metástasis) de la AJCC 2009 del CaP, se presenta en *Anexo 1*. Los grupos de riesgo para recurrencia de CaP según D’amico, se establecieron en base a los datos clínicos encontrados en el expediente clínico; tales como el examen de tacto rectal digital, el APE sérico y la suma de Gleason del reporte histopatológico de la biopsia transrectal de próstata ecodirigida. El APE sérico se obtuvo en forma ambulatoria antes de los exámenes radiológicos y biopsia.

Todas las piezas quirúrgicas fueron analizadas en el departamento de anatomía patológica de nuestra institución por un solo patólogo del tracto genitourinario. Cada una de las 239 piezas de prostatectomía radical retropúbica se pesó, tiñó y se fijó en formalina neutra al 10%. Después de la fijación de una pieza, se obtuvieron delgadas láminas de tejido desde los extremos proximal y distal de los márgenes quirúrgicos (base al ápex de la próstata), y se seccionaron en varios fragmentos. La próstata restante se inspeccionó para identificar cualquier área de tumor macroscópicamente evidente. Se mostraron laminillas de las vesículas seminales a nivel de la intersección, donde entran en la glándula prostática.

La presencia o ausencia de invasión perineural se informó en todos los casos, definida como la presencia de carcinoma a lo largo o alrededor de un nervio dentro del espacio perineural.

La recurrencia bioquímica del APE sérico se define como el valor en suero de al menos 0.2 ng/ml en dos determinaciones consecutivas después de alcanzar el nadir (< 0.2 ng/ml) posterior a la prostatectomía radical retropúbica a las 6 semanas. Los pacientes fueron vistos 6 semanas después de la operación y a intervalos de 3 meses durante 2 años. En cada visita los pacientes se sometieron a una determinación de APE sérico.

Todos los datos se resumieron en medidas de tendencia central (media), de dispersión (mínimos, máximos y desviación estándar) para las variables continuas; y tablas de frecuencias para las variables categóricas. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman y regresión lineal múltiple para establecer la asociación entre la invasión perineural y la recurrencia bioquímica del APE sérico. La influencia de la invasión perineural en el tiempo libre de recurrencia se estimó utilizando el método de Kaplan- Meier con una prueba de logaritmos de rango (log -Rank).

Se implementó un software informático para el análisis estadístico (IBM SPSS Statistics para Windows 7, versión 22, 2014). Los resultados se considerarán significativos con una $p < 0,05$.

RESULTADOS

La *tabla 1* enumera las características de los pacientes. La media de la edad de los pacientes fue de 65.32 años (rango 52 – 77 \pm 5.60). La media de APE sérico preoperatorio fue de 10.86 ng/ml (rango \pm 4.82, véase *gráfica 1*). En el reporte histopatológico de las biopsias transrectales de próstata ecodirigidas, 200 pacientes (83.7%) presentaron una suma de Gleason 6 y 39 pacientes (16.3%) una suma de Gleason 7.

Un total de 88 pacientes (36.8%) presentaron un tacto rectal normal (T1c), y 151 (63.2%) presentaron un tacto rectal anormal, de los cuales 88 (36.8%) fueron T2a, 62 (25.9%) fueron T2b y 9 (3.8%) fueron T2c. En base a la puntuación de Gleason de la biopsia transrectal de próstata (BTR) 200 pacientes tuvieron una puntuación de 6 y 39 (16.3%) una puntuación de 7.

En la estratificación de los pacientes por grupos de riesgo para recurrencia según D'amico, 90 (37.70%) son de riesgo bajo, 132 (55.20%) de riesgo intermedio y 17 (7.10%) de riesgo alto.

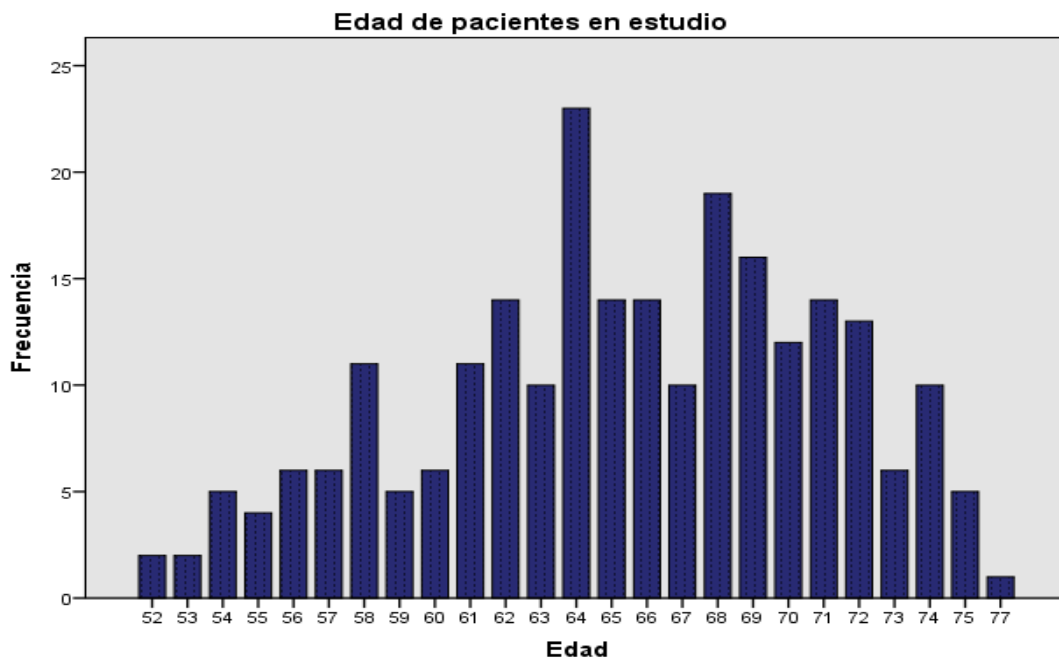
La invasión perineural estuvo presente en 143 (59.8%) de las muestras analizadas. De los 239 pacientes, 107 (44.8%) tuvieron recurrencia del APE sérico en una media de seguimiento de 14.3 meses, siendo 6 meses el menor tiempo observado y 24 meses el tiempo máximo observado para recurrencia bioquímica del APE sérico.

De los 107 pacientes que presentaron recurrencia bioquímica del APE sérico, 87 (81.3%) tuvieron invasión perineural; de los cuales, 10 (11.1%) fueron de riesgo alto, 84 (63.3%) de riesgo intermedio y 13 (76.5%) de riesgo alto. En tanto que, 132 pacientes que no presentaron recurrencia bioquímica del APE sérico, 56 (42.2%) tuvieron invasión perineural en las muestras (véase *gráfica 2*).

Tabla 1.

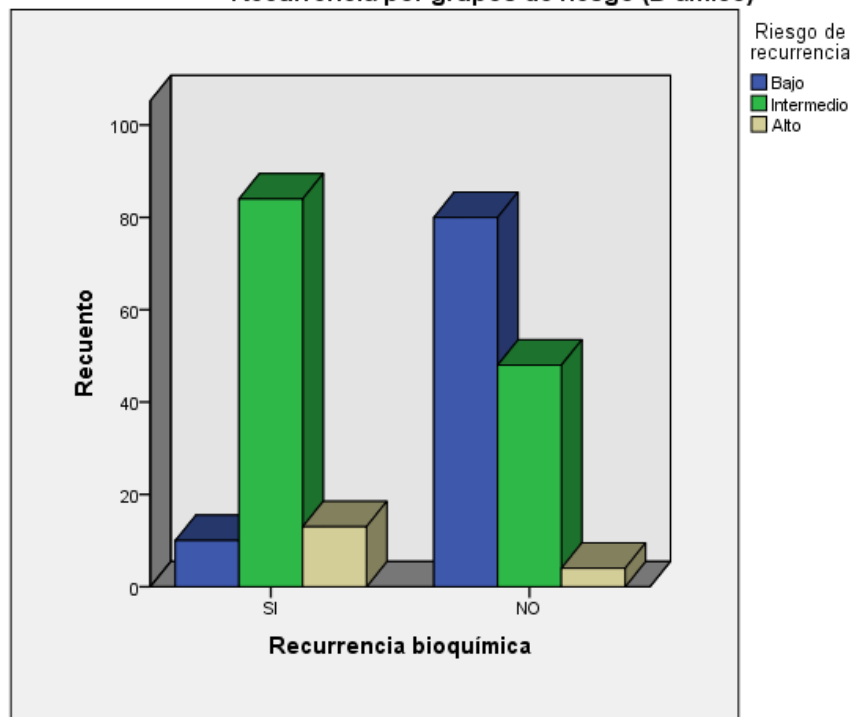
Variables.	Media (máx. min. y DE)
Número de pacientes.	239 (100%)
Edad.	65.32 años (± 5.60)
APE sérico preoperatorio	10.86 (± 4.82)
TNM clínico preoperatorio	Frecuencia
T1c	88 (36.80 %)
T2a	80 (33.50 %)
T2b	62 (25.90 %)
T2c	9 (3.80 %)
Puntuación de Gleason en BTR	
6	200 (83.70 %)
7	39 (16.30 %)
8-10	0
Grupo de riesgo para recurrencia CaP (D'amico)	
Bajo	90 (37.70 %)
Intermedio	132 (55.20 %)
Alto	17 (7.10 %)
Invasión perineural en pieza quirúrgica	
Si	143 (59.80 %)
No	96 (40.20 %)
Nadir posterior a prostatectomía radical	
Si (< 0.2 ng/ml)	239 (100 %)
No (≥ 0.2 ng/ml)	0
Tiempo promedio en que se presenta la recurrencia de APE sérico	14.3 meses (6 – 24)

Gráfica 1



Gráfica 2

Recurrencia por grupos de riesgo (D'amico)



En la correlación bivariada para la asociación de la recurrencia del APE sérico con la invasión perineural, el coeficiente *Rho* de Spearman fue de 0.394, lo que significa una intensidad de asociación moderada ($p < 0.0001$). De los resultados del análisis de regresión múltiple, el TNM clínico preoperatorio y la invasión perineural en las muestras analizadas se asociaron significativamente con la recurrencia de APE sérico ($p \leq 0.05$) y no se encontró una asociación significativa entre la recurrencia de APE sérico con el APE sérico preoperatorio ($p = 0.813$), la puntuación de Gleason de la BTR ($p = 0.17$), el grupo de riesgo para recurrencia D'amico ($p = 0.992$) véase *tabla 2*.

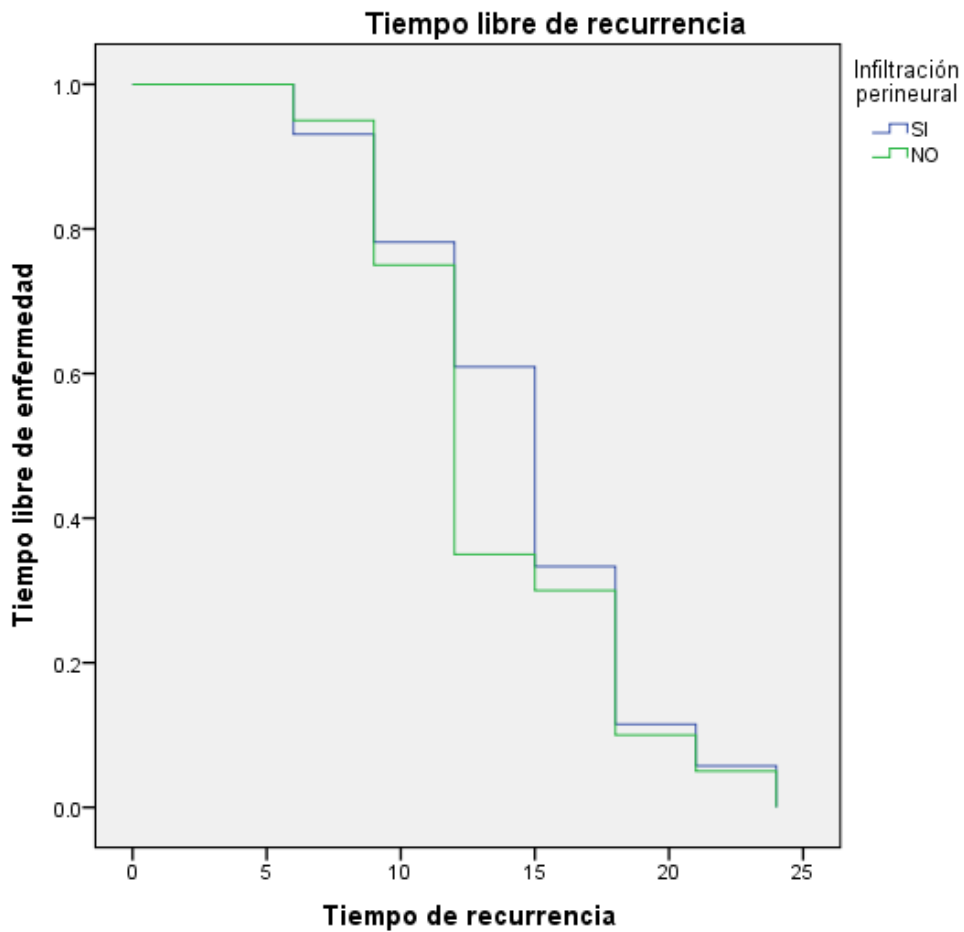
El análisis de Kaplan-Meier mostró que no hay una diferencia estadísticamente significativa para el tiempo libre de recurrencia entre pacientes con y sin invasión perineural ($p = 0.410$, log rank 0.678, véase la *tabla 2* y *gráfica 3*).

Tabla 2

REGRESION LINEAL MULTIPLE ^a						
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	Sig.
		B	Error estándar	Beta		
1	(Constante)	1.477	.106		13.967	.000
	Suma Gleason BTR	-.087	.072	-.065	-1.213	.226
	TNM	-.189	.041	-.334	-4.642	.000
	APE PreQx	.004	.007	.042	.628	.531
	Riesgo de recurrencia	-.194	.074	-.233	-2.623	.009
	Infiltración perineural	.257	.054	.253	4.789	.000

a. Variable dependiente: Recurrencia bioquímica

Gráfica 3



DISCUSIÓN

Para los pacientes con adenocarcinoma de próstata localizado, la prostatectomía radical ofrece el tratamiento con una alta tasa de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. Sin embargo, una proporción significativa de los pacientes presentan recurrencia de APE sérico, seguido por la recurrencia clínica del CaP en meses o años después de la cirugía. Hay múltiples factores que están involucrados en la evaluación del pronóstico del cáncer de próstata, incluyendo el examen clínico con el tacto rectal, estudios radiológicos y el reporte histopatológico de la biopsia transrectal de próstata. La identificación de este subgrupo de pacientes, es un reto para los médicos en el manejo de los pacientes con adenocarcinoma de próstata con recurrencia bioquímica del APE sérico. En nuestro estudio hemos examinado la recurrencia bioquímica del APE sérico en pacientes que fueron sometidos a prostatectomía radical retropúbica y, la prevalencia de la invasión perineural en el reporte histopatológico de las muestras analizadas con el fin de estimar si ésta última tiene un valor pronóstico en la recurrencia bioquímica del APE sérico de la población en estudio.

La recurrencia del APE sérico que se observó fue del 44.8% y, la prevalencia de la invasión perineural en las muestras analizadas, fue del 59.8%. En el análisis bivariado, la correlación entre la recurrencia bioquímica del APE sérico con la invasión perineural, fue moderada (0.394, $p < 0.0001$). El análisis de regresión lineal múltiple mostró que la invasión perineural es un factor de riesgo en la recurrencia bioquímica del APE sérico al igual que el TNM clínico preoperatorio. Sin embargo, en el análisis del tiempo libre de recurrencia, la invasión perineural no es un factor determinante para estimar tiempo en que ocurre la recurrencia bioquímica del APE sérico.

De acuerdo a la declaración de consensos del Colegio Americano de Patólogos de 1999, la invasión perineural como factor de pronóstico relativo para el cáncer de próstata en muestras obtenidas por biopsia de transrectal de próstata se considera de categoría III, lo que significa que no ha sido suficientemente estudiado para demostrar su valor pronóstico.⁴⁵ En 1972, Byar y Mostofi informó

de que la invasión perineural en piezas de prostatectomía radical no contribuye a la estadificación.³² Desde entonces, la cuestión parece haber sido dejado relativamente sin estudiar hasta hace poco. En un estudio de 171 piezas de prostatectomía radical pT2, Endrizzi y Seay encontrado que 63 presentaban invasión perineural. De los 17 pacientes con recurrencia de APE sérico, 14 tenían invasión perineural.⁴⁶ Ozcan examinó 191 piezas de prostatectomía radical y se encontró que la invasión perineural se correlaciona con la etapa histopatológica, márgenes quirúrgicos positivos, la puntuación de Gleason y la recurrencia del APE sérico.⁴⁷ Maru y col. encontraron que, mientras la invasión perineural no fuera un factor independiente de progresión, un diámetro creciente mayor del foco de la invasión perineural se asoció fuertemente con el aumento de la probabilidad de progresión.⁴⁸ Más recientemente Shariat y col. evaluaron que la invasión linfovascular y la invasión perineural en piezas de prostatectomía radical se asociaban con la enfermedad en estadio clínico T2, mayor puntuación de Gleason, extensión extra prostática, compromiso de la vesícula seminal, márgenes quirúrgicos positivos y un mayor porcentaje de cilindros positivos en la biopsia. La invasión linfovascular y la invasión perineural también se asociaron con una mayor probabilidad de recurrencia de APE sérico en el análisis univariado, pero no en el análisis multivariado.⁴⁸

Loeb y cols. demostraron que la invasión perineural en biopsias es un factor de riesgo independiente de rasgos patológicos agresivos y un factor de riesgo no-independiente para la progresión bioquímica tras prostatectomía radical.³⁷ Lee cols. mostraron una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de la invasión perineural en piezas de prostatectomía radical y parámetros de riesgo preoperatorios adversos, incluyendo un mayor estadio T clínica, mayor puntuación de Gleason en la biopsia, y más alto de APE sérico preoperatorio; pero no fue un factor pronóstico de recidiva bioquímico del APE sérico ni en la supervivencia específica del cáncer en pacientes con cáncer de próstata.⁵⁰

Miyake y cols. informaron que la presencia de invasión perineural en piezas de prostatectomía radical no es un predictor independiente de recurrencia

bioquímica y podría no proporcionar ninguna información útil adicional cuando la presencia de invasión perineural se considera para predecir el pronóstico de los hombres sometidos a prostatectomía radical si hay otros parámetros convencionales disponibles.⁵¹ Merrilees et al también sugirió que la invasión perineural no predice la recidiva bioquímica del APE sérico.⁴¹

En éste estudio, la invasión perineural estaba presente en un porcentaje mayor de la muestras (59.8%) que en los estudios de Ozcan (31,9 %) ó Endrizzi y Seay (48 %), pero correlacionado con otras publicaciones.⁴⁶⁻⁵⁰ La discrepancias pueden ser atribuibles a las diferencias de la población de pacientes, la muestra de procesamiento y la técnica de prostatectomía radical. Parte de la razón también puede estar en el análisis histopatológico de las muestras. Un único patólogo del tracto genitourinario revisó todas las muestras en nuestro estudio, lo que ayuda a eliminar las variaciones de interpretación entre los observadores. Las muestras de nuestro estudio fueron analizados con toda la técnica de montaje. No obstante, la principal limitación de nuestro estudio fue el seguimiento relativamente corto debido a la cirugía de los últimos pacientes.

Hay algunos informes de la importancia de la invasión perineural para la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata. Sin embargo, la mayoría de estos informes tienen limitaciones, ya que los estudios incluyeron pacientes que se habían sometido a la terapia de radiación, por lo que evalúan la presencia de invasión perineural en biopsias y no en piezas de prostatectomía radical. Por lo tanto, no hemos podido comparar nuestros resultados con los informes anteriores, incluyendo la recurrencia de PSA sérico bioquímico o la tasa de supervivencia, en pacientes que habían sido sometidos a prostatectomía radical. Por otra parte, la mayoría de los estudios han definido la recidiva bioquímica como el único punto final del estudio, mientras que se evaluó el valor pronóstico de la invasión perineural en muestras de prostatectomía radical para la supervivencia cáncer específico.

El significado exacto de la invasión perineural en piezas de prostatectomía radical, como factor pronóstico, aún no está claro, por lo que se debe intensificar

más el estudio en esta área en conjunto con otros aspectos histopatológicos de las muestras, ya que pueden ser útiles en la identificación de pacientes con mayor probabilidad de recurrencia de CaP después de la prostatectomía radical.

CONCLUSIONES

La prevalencia de la invasión perineural fue de 59.8% , mostrando que éste hallazgo histopatológico en las muestra analizadas, tiene una correlación directamente proporcional para la recurrencia bioquímica del APE sérico de los pacientes sometidos a prostatectomía radical por adenocarcinoma de próstata localizado T1c – T2c N0 M0; por lo que podría considerarse un factor predictivo para la misma. Sin embargo, no tiene relevancia para estimar el tiempo en el que ocurre la recurrencia bioquímica del APE sérico.

En nuestra experiencia, la invasión perineural no es tomado muy en cuenta como un valor pronóstico en la recurrencia del APE sérico. Sin embargo, creemos que la invasión perineural en piezas de prostatectomía radical se debe considerar como un parámetro importante, junto a otras características histopatológicas, de las piezas quirúrgicas de pacientes con adenocarcinoma de próstata localizado y posiblemente considerarse como un factor de mal pronóstico de recurrencia del APE sérico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9-29.
2. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23-34.
3. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol.* 2012;;30(2):195-200.
4. Jiménez RM, Solares SM, Martínez CP, Aguilar PJ, Martínez CJ, Hinojosa GJ. et al. Oncoguía: Cáncer de Próstata. *Cancerología.* 2011;6:13-18.
5. Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. Family history and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol.* 1996; 144:1041-7.
6. Rebbeck TR, Walker AH, Zeigler-Johnson C, et al. Association of HPC2/ELAC2 genotypes and prostate cancer. *Am J Hum Genet.* 2000; 67:1014-9.
7. Russell PJ, Bennett S, Stricker P. Growth factor involvement in progression of prostate cancer. *Clin Chem.* 1998; 44:705-23
8. Nickerson T, Huynh H. Vitamin D analogue EB1089-induced prostate regression is associated with increased gene expression of insulin-like growth factor binding proteins. *J Endocrinol.* 1999; 160:223-9.
9. Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV. Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(5):414-28.
10. Griffiths K, Denis L, Turkes A, Morton MS. Possible relationship between dietary factors and pathogenesis of prostate cancer. *Int J Urol.* 1998; 5:195-213.
11. Putnam SD, Cerhan JR, Parker AS, et al. Lifestyle and anthropometric risk factors for prostate cancer in a cohort of Iowa men. *Ann Epidemiol.* 2000; 10:361-9.
12. Lotufo PA, Lee IM, Ajani UA, et al. Cigarette smoking and risk of prostate cancer in the Physicians' Health Study. *Int J Cancer.* 2000; 87:141-4.

13. Carroll P, Coley C, McLeod D, Schellhammer P, Sweat G, Wasson J, et al. Prostate specific antigen best practice policy--part I: early detection and diagnosis of prostate cancer. *Urology*. 2001; 57: 217.
14. Gathirua-Mwangi WG, Zhang J. Dietary factors and risk for advanced prostate cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2014 Mar;23(2):96-109.
15. Carroll P, Coley C, McLeod D, Schellhammer P, Sweat G, Wasson J, et al. Prostate specific antigen best practice policy --part II: prostate cancer staging and post-treatment follow - up. *Urology*. 2002; 57: 225.
16. Gleason DF. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Lea & Febiger, editors. *Urology Pathology; the Prostate*. Philadelphia: Tannenbaum; 1977.
17. Epstein J. An Update of the *Gleason* Grading System. *J Urol*. 2010;183: 433-440
18. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, et al. *AJCC cancer staging manual*. In: *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
19. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2004; 351: 125.
20. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 2163.
21. 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: 969.
22. Hernandez D, Nielsen M, Han M, and Partin A. Contemporary Evaluation of the *D'Amico* Risk Classification of Prostate Cancer. *Urology*. 2007;70: 931-935.
23. Egan AJ, Bostwick DG. Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks

- significance on multivariate analysis. *Am J Surg Pathol.* 1997 Dec;21(12):1496-500.
24. De la Taille A, Katz AE, Bagiella E, et al. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology.* 1999 Dec;54(6):1039-43.
 25. De la Taille, A, Rubin MA, Bagiella E, et al. Can perineural invasion on prostate needle biopsy predict prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy?. *J Urol.* 1999 ;162(1):103-6.
 26. Epstein JI. The role of perineural invasion and other biopsy characteristics as prognostic markers for localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol.* 1998 Aug;16(3):124-8.
 27. 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(4):752-6.
 28. Eichelberger LE, Koch MO, Daggy JK, Ulbright TM, Eble JN, Cheng, L. Predicting tumor volume in radical prostatectomy specimens from patients with prostate cancer. *Am J Clin Pathol.* 2003;120(3):386-91.
 29. De Lancey JO, Wood DP, He C, Montgomery JS, Weizer AZ, Miller DC, et al. Evidence of perineural invasion on prostate biopsy specimen and survival after radical prostatectomy. *Urology.* 2013 Feb;81(2):354-7.
 30. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer.* 2009;115:3379-91.
 31. Marchesi F, Piemonti L, Montovani A, Allavena P. Molecular mechanisms of perineural invasion, a forgotten pathway of dissemination and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21:77-82.
 32. Byar DP, Mostofi FK. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by step-section technique. *Cancer.* 1972 Jul;30(1):5-13.
 33. Villers AA, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The role of penneural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J. Urol.* 1989 ;;142(3):763-8.

34. 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. *Amer J Surg Path.* 1993;17(4):336-41.
35. Egan AJ, Bostwick DG. Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. *Amer J Surg Path.* 1997;;21(12): 1496-500.
36. O'Malley KJ, Pound CR., Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Influence of biopsy perineural invasion on longterm biochemical disease-free survival after radical prostatectomy. *Urology.* 2002;;59(1):85-90.
37. Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB, et al. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJU Int.* 2009;105:1510-1513.
38. Ayala GE, Dai H, Ittmann M, et al. Growth and survival mechanisms associated with perineural invasion in prostate cancer. *Cancer Res.* 2004;64:6082-6090.
39. Fromont G, Godet J, Pires C, et al. Biological significance of perineural invasion in prostate cancer. *Prostate.* 2012;72:542-548.
40. Jun Taik Lee, Seungsoo Lee, Chang Jin Yun, Byung Joo Jeon, Jung Man Kim, Hong Koo Ha. Et al. Prediction of Perineural Invasion and Its Prognostic Value in Patients with Prostate Cancer. *Korean J Urol.* 2010;51:745-751.
41. Merrilees AD, Bethwaite PB, Russell GL, et al. Parameters of perineural invasion in radical prostatectomy specimens lack prognostic significance. *Mod Pathol.* 2008;21:1095-1110.
42. D'Amico AV, Wu Y, Chen MH, Nash M, Renshaw AA, Richie JP. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2001;165:126-9.
43. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or

- adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol.* 2002;167:516-20.
44. James CNG, Michael OK, Joanne KD, Liang C. Perineural invasion in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic significance. *J Urol.* 2004 Dec;172(6):2249–2251.
 45. Bostwick D, Giorgmon D, Hammond M, et al. Prognostic factor in prostate cancer. Collage of American Pathologists Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jul;24(7):995-1000.
 46. Endrizzi, J. and Seay, T. The relationship between early biochemical failure and perineural invasion in pathological T2 prostate cancer. *BJU Int.* 2000;85(6):696-698.
 47. Ozcan, F. Correlation of perineural invasion on radical prostatectomy specimens with other pathologic prognostic factors and PSA failure. *Eur Urol.* 2001;40(3):308-312.
 48. Maru N, Ohori HM, Kattan MW, Scardino PT and Wheeler TM. Prognostic significance of the diameter of perineural invasion in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol.* 2001 ;;32(2):828-33.
 49. Shariat SF, Khoddam SM, Saboorian H, Koeneman KS, Sagalowsky AI, Cadeddu JA, et al. Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1122-7.
 50. Lee JT, Lee S, Yun CJ, Jeon BJ, Kim JM, et al. Prediction of Perineural Invasion and Its Prognostic Value in Patients with Prostate Cancer. *Korean J Urol.* 2010;51:745-751.
 51. Miyake H, Sakai I, Harada K, Eto H, Hara I. Limited value of perineural invasion in radical prostatectomy specimens as a predictor of biochemical recurrence in Japanese men with clinically localized prostate cancer. 2005;51:241-6.

ANEXO I

Clasificación del TNM de cáncer de próstata según la AJCC 2010

TX	El tumor no puede ser evaluado
T0	No existe evidencia de tumor
T1	Tumor que no es evidente clínicamente, no palpable ni visible por técnicas de imagen.
T1a	Tumor detectado incidentalmente en 5% o menos del producto de una RTUP
T1b	Tumor detectado incidentalmente en más del 5% del producto de una RTUP
T1c	Tumor detectado por biopsia prostática (debido a incremento del APE)
T2	Tumor confinado a la próstata
T2a	Tumor que abarca menos de la mitad de un lóbulo prostático
T2b	Tumor que abarca más de la mitad de un lóbulo prostático
T2c	Tumor que abarca ambos lóbulos prostáticos
T3	Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática
T3a	Extensión extracapsular uni o bilateral
T3b	Extensión a vesículas seminales
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes a las vesículas seminales por ejemplo: vejiga, músculos elevadores o la pared pélvica.

T patológica

pT2	Órgano confinado
pT2a	Unilateral, que involucra la mitad o menos de un lóbulo
pT2b	Unilateral, que involucra más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos
pT2c	Enfermedad bilateral
pT3	Extensión extraprostática
pT3a	Extensión extraprostática o invasión microscópica del cuello de la vejiga
pT3b	Invasión a la vesícula seminal.
pT4	Invasión a la vejiga y el recto

Los márgenes quirúrgicos positivos se indican como R1 (enfermedad residual).

No existe clasificación T1 patológica.

ANEXO 2

Clasificación del riesgo de recurrencia del cáncer de próstata según *D'Amico*

RIESGO	APE	ETAPA	GLEASON
Bajo	10 o menor	T1a - T2a	6 o menor
Intermedio	Más de 10, menor a 20	T2b	7
Alto	Más de 20	T2c	8 – 10

ANEXO 3**HOJA DE CAPTURA DE DATOS**

Variables.	
Número de pacientes.	
Edad (años)	
APE sérico preoperatorio (ng/ml)	
TNM clínico preoperatorio T1c T2a T2b T2c	
Puntuación de Gleason en BTR 6 7 8-10	
Grupo de riesgo para recurrencia CaP (D'amico) Bajo Intermedio Alto	
Invasión perineural en pieza quirúrgica Si No	
Nadir posterior a prostatectomía radical Si (< 0.2 ng/ml) No (\geq 0.2 ng/ml)	
Tiempo en que se presenta la recurrencia de APE sérico	