

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**Invasión perineural como factor de riesgo para extensión extracapsular
en pacientes con cáncer de próstata**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

M.C. OLGA MERCEDES VIVIANA BURGOS GARCIA

Asesor:

Díaz Lozano, Lita

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2842-369X>

TRUJILLO - PERU

2022

I. DATOS GENERALES:

1. TÍTULO Y NOMBRE DEL PROYECTO:

Invasión perineural como factor de riesgo para extensión extracapsular en pacientes con cáncer de próstata

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN:

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada.

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítica.

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO

Escuela Profesional de Medicina Humana - Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

5. EQUIPO INVESTIGADOR:

5.1. Autor:

Dra. Olga Mercedes Viviana Burgos García

Residente de Tercer Año de la especialidad de Anatomía Patológica de la Unidad de Segunda Especialización de la Universidad Privada Antenor Orrego

5.2. Asesor:

Dra. Lita Díaz Lozano

Profesor ordinario de la Cátedra de Anatomía Patológica en Universidad Privada Antenor Orrego

6. INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, Trujillo, Perú.

7. DURACIÓN DEL PROYECTO:

a. **Fecha de inicio:** Mayo del 2022.

b. **Fecha de término:** Enero del 2023.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

Se realizará la siguiente investigación para lograr determinar si la invasión perineural es un factor de riesgo para la presencia de extensión extracapsular en pacientes con cáncer de próstata en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray 2020-2021 con la ayuda de un diagnóstico analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles; incluyendo a pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata diagnosticados en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray a través de su sistema ANATPAT. Se empleará la prueba estadística chi cuadrado de Pearson para la invasión perineural como factor de riesgo para la extensión extracapsular, reportando odds ratio (OR) con su correspondiente intervalo de confianza de 95%; así mismo serán incluidas las variables intervinientes empleando regresión logística. Se considerará la significancia estadística al 5%.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de próstata, a nivel mundial, es la neoplasia con más frecuencia en varones y la segunda causa de muerte entre los tipos de cáncer en los estadounidenses; representando una incidencia de 131.5 por cada 100000 habitantes, con 123 por cada 100000 habitantes de raza blanca y 208 por cada 100000 de raza negra. En países como Dinamarca, Suecia y Noruega se incrementó el diagnóstico en 8.2% anual, pero con mortalidad descendiendo desde el 2000 en 3.1%; en cambio en países en vías de desarrollo la mortalidad ha ido incrementando¹.

Nuestro país posee una proporción de incidencia y mortalidad de 37.74%, a comparación de Colombia con 28.6%, Ecuador con 40.41% y Cuba en 46.65%². En nuestro medio, el cáncer de próstata posee relevancia clínica debido al aumento de su prevalencia anual. En el 2018 fue la neoplasia con mayor incidencia y mortalidad, teniendo tasas de 47.8 y 15.6 por 100 000 habitantes respectivamente³. En comparación a las tasas del registro entre los años 2010-2012 en el que se reportó 48.6 por cada 100000 pacientes y mortalidad de 15.7

por cada 100000⁴. La mortalidad por cáncer de próstata fue la segunda causa más frecuente en estudio durante 8 años, siendo precedida por el cáncer de estómago⁵.

A pesar que los casos van en aumento, no necesariamente es un mal indicador ya que también han aumentado los casos diagnosticados precozmente, en un estadio muy inicial, lo cual contribuye a incremento de la esperanza de vida y han disminuido los casos de enfermedad avanzada. Se reportaron que entre 2006 y 2010 el 21% de casos fueron estadio I-II; 42% estadio III y 37% los avanzados⁶.

Varios patólogos están decidiendo no reportar el estado de invasión perineural en sus reportes diagnósticos debido a que empiezan a imitar el ejemplo que dejan algunos estudios donde minimizan su importancia, tal es el caso de Vargas S, et al; que manifiestan la poca relevancia de informar la presencia o ausencia de invasión perineural en las muestras de biopsia y a su vez recomiendan que todos los factores pronósticos deben evaluarse e interrelacionarse en el estudio de prostatectomías radicales⁷.

Teniendo en cuenta que un adecuado reporte patológico es fundamental para la toma de decisiones en el tratamiento quirúrgico, clínico y evaluación pronóstica del paciente, el presente proyecto busca precisar la utilidad de la invasión perineural como predictor de extensión extracapsular en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray; considerando que hay controversia en nuestro medio y no hay estudios recientes en el mismo, se plantea la siguiente interrogante:

Enunciado del problema:

¿Es la invasión perineural factor de riesgo para extensión extracapsular en pacientes con cáncer de próstata en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray, en el período 2020-2021?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Griffiths L, et al (Canadá, 2021); evaluaron la asociación entre invasión perineural y la extensión extracapsular en pacientes con cáncer de próstata y su asociación con desenlaces adversos por medio de un estudio de casos y

controles por medio de revisión retrospectiva de la base de datos de prostatectomía, se realizó un análisis de regresión multivariable, en donde se incluyeron un total de 191 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión; observando asociación entre las variables en estudio ($p < 0.05$) y además que los pacientes con extensión extracapsular ($OR = 4,84$; $p = 0,045$) y los pacientes con invasión perineural ($OR = 2,25$; $p = 0,048$) se asociaron con desenlaces adversos en pacientes con cáncer de próstata⁸.

Amar S, et al (Reino Unido, 2018); evaluaron la influencia de la invasión perineural respecto a la presencia de extensión extracapsular en pacientes con cáncer de próstata por medio de un estudio de casos y controles retrospectivo en el que se incluyeron a 988 casos de cáncer de próstata con biopsia (6522 núcleos de biopsia) fueron centralmente revisados por tres uropatólogos. De 988 pacientes, la invasión perineural estuvo presente en 288 pacientes y la extensión extracapsular estuvo presente en 23. En el análisis multivariado la invasión perineural fue factor asociado a extensión extracapsular ($OR 2,28$, IC del 95 %: 1,68; $p < 0.05$)⁹.

Chang K, et al (China, 2015), evaluaron los factores predictores de extensión extracapsular en pacientes con cáncer de próstata localizado por medio de un estudio retrospectivo de casos y controles en el que se incluyeron a 167 pacientes que se sometieron a cirugía, por medio de análisis univariados y multivariados encontrando que 23 (13,8%) pacientes tenían extensión extracapsular; en el análisis multivariado se encontró que la invasión perineural fue factor de riesgo para el desenlace de interés ($OR = 5.679$; IC 95% 1.266–25.47; $p < 0.05$)¹⁰.

Gutiérrez C, et al (España, 2013); evaluaron si la invasión perineural en biopsias de próstata tiene utilidad para identificar extensión extracapsular y su utilidad como potencial factor pronóstico, en un estudio retrospectivo llevado a cabo en una institución sobre 208 pacientes tratados con prostatectomía radical, se encontró que presentaron extensión extraprostática el 71% de los especímenes de prostatectomía con invasión perineural en la biopsia previa comparado con 23,1% en el grupo sin invasión perineural ($p < 0,0001$)¹¹.

Ramos N, et al (2020), evaluaron el impacto clínico de la invasión perineural en la biopsia rosada en pacientes sometidos a prostatectomía radical y en vigilancia activa, mediante el estudio de cohorte retrospectiva en 107 pacientes, 57 de los cuales presentaron invasión perineural. Los hallazgos clínicos e histopatológicos de los especímenes de las biopsias prostáticas fueron proporcionados, haciendo pruebas comparativas de los hallazgos entre pacientes con y sin presencia de invasión perineural empleando el test chi-cuadrado de Pearson. En cuanto a la extensión extraprostática estuvo presente en el 36.8% de los pacientes con invasión perineural y en el 8% sin tal invasión ($p=0.001$), también se encontró diferencias en riesgo D'Amico ($p=0.002$), score de Leason ($p=0.001$), etapa patológica ($p=0.001$) y BCR ($p=0.032$). Los datos proporcionados de la extensión extraprostática, que la invasión perineural está presente en el 84% de ellos y en el 48% los que no presentan tal extensión. Los autores concluyen que la presencia de invasión perineural está relacionada a factores anatomopatológicos, siendo un posible predictor de recurrencias bioquímicas.¹²

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO (IMPORTANCIA, BENEFICIARIOS, RESULTADOS ESPERADOS)

En nuestro medio, el cáncer de próstata posee relevancia clínica debido al aumento de su incidencia anual, por lo que se ha convertido desde hace varios años en una patología frecuente vista en el servicio de Anatomía Patológica, la cual se ve asociada a alta morbilidad y mortalidad en el caso de estadios avanzados, probablemente debido al no uso de un correcto informe patológico, que es vital para estimar el momento exacto de la enfermedad, tratamiento y pronóstico que estimará el médico oncólogo.

Diferentes protocolos se han venido utilizando, con un común denominador como lo es: el tipo de cáncer reportado, localización, invasión linfovascular, invasión perineural y escala de Gleason. En el Hospital Víctor Lazarte Echegaray, los patólogos informan en base a protocolo del Colegio Americano de Patólogos con algunas modificaciones sugeridas por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de nuestro país; los cuales continúan considerando el parámetro de invasión perineural.

En algunas instituciones de otros países han propuesto y vienen poniendo en práctica la omisión de este parámetro, ya que consideran controversial y de poca ayuda para el informe patológico.

El presente estudio pretende encontrar evidencias para que la invasión perineural siga siendo considerado como uno de los indicadores a tener en cuenta para la evaluación del pronóstico del paciente diagnosticado con cáncer de próstata, permitiendo formando parte de los protocolos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray, que permita definir adecuadamente el grado de enfermedad y pronóstico del paciente para su oportuno tratamiento.

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar si la invasión perineural es factor de riesgo para extensión extracapsular en pacientes con cáncer de próstata en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray, en el período 2020-2021.

Objetivos específicos

Determinar la prevalencia de la invasión perineural en pacientes con cáncer de próstata con extensión extracapsular.

Determinar la prevalencia de la invasión perineural en pacientes con cáncer de próstata sin extensión extracapsular.

6. MARCO TEÓRICO

El cáncer de próstata es el más frecuente en Estados Unidos y destaca como segunda causa de fallecimientos en las neoplasias malignas de varones, a diferencia de México que ha incrementado su mortalidad en las últimas décadas siendo esta la principal causa de fallecimientos en varones¹³. Se ha demostrado que a medida que avanza la edad, avanza la incidencia; aumentando a partir de la quinta década de la vida y el riesgo es mayor a partir de la octava¹⁴.

La mayoría de estas neoplasias son diagnosticadas en varones mayores de 65 años (90%) y tiene relación con diferentes factores como estilos de vida, antecedente familiar, factores genéticos y ambientales¹⁵.

En 2018 en Perú, fue considerada la neoplasia maligna con mayor mortalidad e incidencia con tasas de 47.8 y 15.6 por 100000 habitantes respectivamente. Siendo considerado como otros países en vías de desarrollo, que existe mayor incidencia que en los países industrializados³.

Se puede realizar una detección precoz del cáncer de próstata por medio de exámenes bioquímicos como PSA, examen clínico de tacto rectal y el apoyo imagenológico de ecografía prostática. Teniendo mucho en cuenta como parámetro principal los valores de PSA, los cuales deben ser analizados adecuadamente según el contexto clínico y asociación a otros criterios ya que pueden existir falsos positivos o falsos negativos, los cuales son descartados al realizar la biopsia prostática¹⁶.

El cáncer se origina cuando las células epiteliales del parénquima prostático empiezan a proliferar sin control normal, teniendo además atipia y formando una masa tumoral; algunos de ellos pueden no causar síntomas e incluso pueden crecer lentamente y ser pequeños por mucho tiempo. La mayoría de estas neoplasias son adenocarcinomas (95%), es decir, la neoplasia se origina en el epitelio glandular¹⁷.

El punto de corte utilizado para realizar una biopsia prostática (transrectal, percutánea o RTU) es 4 ng/ml, aunque en otros países se difiere ligeramente con los valores, existiendo un limbo entre 4-10 ng/dl¹⁸.

Las guías proponen que se deben biopsiar 8 -12 muestras de trucut, que incluyen ápex, próstata medio lobar, glándula parasagital y base, aunque algunos médicos aun utilizan la biopsia de próstata sextante. Se ha demostrado que 8 -12 punciones la tasa de detección neoplásica aumenta del 8-15% reduciendo así los falsos negativos desde la primera toma de biopsia, evitando así reintervenir al paciente ante la sospecha clínica. Algunos médicos han demostrado que las biopsias dirigidas más lateralmente a la zona periférica prostática que es donde se origina la mayoría de carcinomas prostáticos, pueden incrementar la detección neoplásica en un 9-30%, disminuyendo así los falsos negativos¹⁹.

Según la literatura, un factor para la progresión del cáncer de próstata depende del desarrollo de los nervios autónomos en el microambiente del tumor. Los nervios simpáticos activan una neuroseñalización adrenérgica y el posterior cambio angiogénico, mientras que los nervios parasimpáticos activan una señalización colinérgica lo cual promueve la diseminación del tumor y la

metástasis. Todo este proceso aparenta ser iniciado por factores de crecimiento neutrófico (precursor del factor de crecimiento nervioso secretado por las células tumorales)²⁰. La cápsula prostática es considerada una expansión del estroma fibromuscular compuesta por fibras de músculo liso según el área anatómica. Dicha cápsula, es ausente en el ápex y base. Varía entre 0.5 a 2 mm de espesor. Debido a su pequeño grosor es difícil identificarla ecográficamente²¹.

La extensión extraprostática se refiere a la presencia de tumor más allá de los límites de las glándulas prostáticas, considerado de pronóstico adverso que debe ser reportado en el informe de Anatomía Patológica de una Resección Radical de próstata. El tumor mezclado con grasa o que involucra tejido conectivo laxo en el plano de la grasa o más allá, e incluso en ausencia de contacto directo entre el tumor y los adipocitos, indica extensión extraprostática. En países industrializados se suele utilizar resonancia magnética para la determinación de estimación de la extensión extracapsular y la decisión del tipo de tratamiento quirúrgico. En países como el nuestro, al diagnosticarse Cáncer de próstata en la biopsia, se decide realizar siempre Prostatectomía Radical; y es en el muestreo de la pieza quirúrgica y la posterior evaluación microscópica, en la que se estima definitivamente la extensión extraprostática. Los casos de extensión extraprostática pueden ser focales, en las cuales las glándulas neoplásicas fuera de la próstata involucran menos de 1 campo de alta potencia; o no focales, cuando la neoplasia se extiende más extensamente más allá de la próstata. La supervivencia libre de progresión a los 5 años es de 73% para los casos con extensión extraprostática focal y 42% para la no focal²².

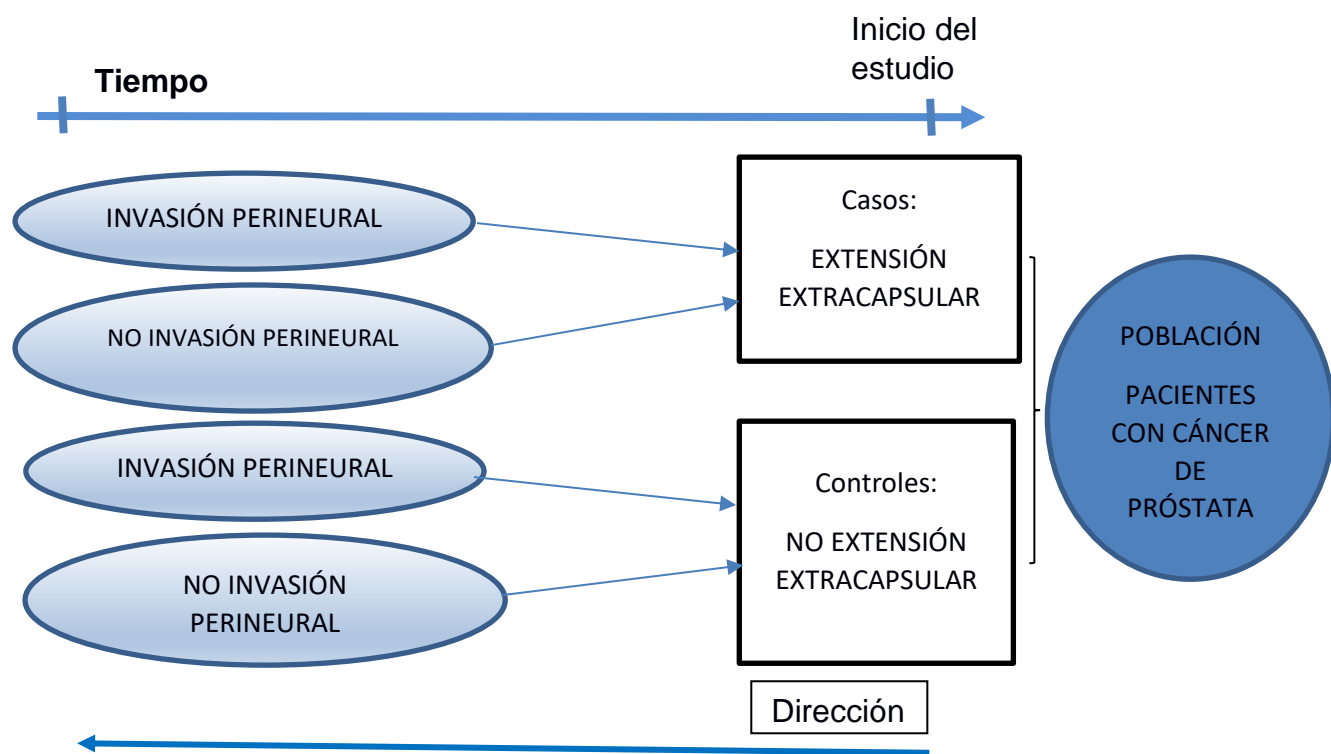
7. HIPÓTESIS

La invasión perineural es factor de riesgo para extensión extracapsular en pacientes con cáncer de próstata en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray, en el período 2020-2021.

8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

a. Diseño de estudio

Se realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles.



b. Población, muestra y muestreo

Población:

El presente estudio tendrá como población a pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2020-2021 con diagnóstico de cáncer de próstata.

Casos: Pacientes con diagnóstico de extensión extracapsular

Controles: Pacientes sin diagnóstico de extensión extracapsular

Criterios de inclusión

- Pacientes a los que haya sido necesario solicitar marcadores de inmunohistoquímica para determinar la presencia de invasión perineural.
- Pacientes con datos clínicos completos únicamente de la institución

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de extensión extracapsular previa
- Pacientes con diagnóstico extrainstitucional que no tengan reporte completo de la Prostatectomía radical.

- Pacientes con otras neoplasias primarias coexistentes diagnosticadas.
- Pacientes con diagnóstico incidental de cáncer de próstata menor a 1 cm.

Muestra:

Unidad de análisis:

Estuvo conformado por cada paciente atendido en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2020-2021 con diagnóstico de cáncer de próstata y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

Unidad de muestreo:

La historia clínica de los pacientes.

Tipo de muestreo

El muestreo será aleatorio simple en cada grupo de estudio.

Tamaño de la muestra:

Para la delimitación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para estudios de casos y controles²³:

$$n = \frac{[Z_{\alpha/2}\sqrt{(r+1)p(1-p)} + Z_{\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

$$p = \frac{p_2 + rp_1}{1+r}$$

n	Número de caso
m	Número de controles
$Z_{\alpha/2} = 2.576$	Valor normal con error tipo I del 1%.
$Z_{\beta} = 1.645$	Valor normal con potencia de la prueba del 95%
r = 2	Número de controles por caso

$p_1 = 0.84$ Proporción de pacientes con invasión perineural en los casos¹²

$p_2 = 0.44$ Proporción de pacientes con invasión perineural en los controles¹²

Reemplazando se tiene:

$$p = \frac{0.44 + 2(0.84)}{3} = 0.573$$

n

$$= \frac{\left[2.576\sqrt{3 * 0.573(1 - 0.573)} + 1.645\sqrt{0.84(1 - 0.84) + 0.44(1 - 0.44)} \right]^2}{(0.84 - 0.44)^2}$$

$n = 36$ casos (pacientes con extensión extracapsular)

$m = 72$ controles (pacientes sin extensión extracapsular)

c. Definición operacional de variables:

Extensión extracapsular: infiltración de la cápsula prostática por células tumorales o presencia de estas en el tejido adiposo periprostático⁸.

Invasión perineural: Evidencia de células cancerosas en torno a o alineadas a lo largo de una fibra nerviosa dentro de la próstata⁹.

VARIABLE INDEPENDIENTE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	ÍNDICES
DEPENDIENTE				
Extensión extracapsular	Cualitativa	Nominal	Reporte anatomopatológico	Si – No

INDEPENDIENTE				
Invasión perineural	Cualitativa	Nominal	Reporte anatomopatológico	Si – No
INTERVINIENTES				
Edad	Cuantitativa	Discreta	Fenotipo	Años
Antígeno prostático	Cuantitativa	Nominal	Dosaje de PSA	Mg/dl
Diabetes	Cualitativa	Nominal	Glucemia	Si – No
Escala de Gleason	Cuantitativa	Ordinal	Reporte anatomopatológico	Puntaje
Obesidad	Cualitativa	Nominal	Índice de masa corporal	Si – No

d. Procedimientos y técnicas:

Ingresarán al estudio los pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2020-2021 con diagnóstico de cáncer de próstata; solicitando autorización al director del hospital.

Se identificará los números de historias clínicas de los pacientes con cáncer de próstata que hayan sido diagnosticados en la institución durante el periodo de estudio correspondiente, según el código CIE 10 de esta patología registrado en el sistema informático.

Se procederá a solicitar la historia para su revisión a fin de identificar los exámenes complementarios y a su vez, revisar el sistema ANATPAT (en el que se registran los informes del servicio de Anatomía Patológica- EsSalud)

los reportes de estudio anatomopatológico y asignar a los pacientes al grupo de casos o controles.

Una vez identificados los pacientes que formarán parte del estudio, se revisarán las historias clínicas con cada reporte anatomopatológico para identificar la presencia de invasión perineural en el reporte correspondiente; así como de las variables intervinientes consideradas en el estudio: edad, PSA, Diabetes mellitus, escala de Gleason, obesidad (Ver Anexo 1).

Luego se procederá a evaluar la presencia o no de extensión extracapsular por medio de las mismas fuentes de datos ya mencionadas.

Es importante recalcar que, tras establecerse el tamaño muestral, la recolección de ellas será de manera aleatoria. Finalmente se procederá al llenado de datos en las hojas de recolección de datos.

e. Plan de análisis de datos:

Los datos procesados en IBM SPSS Statistics 26 y serán presentados en tablas de frecuencias comparativas de los pacientes con y sin extensión extracapsular.

La invasión perineural como factor de riesgo para la extensión extracapsular será evaluada empleando el test Chi-cuadrado de Pearson, reportando el odds ratio (OR), con sus correspondientes intervalos al 95% de confianza. Las variables intervinientes también serán incluidas en el análisis empleando la regresión logística, ajustando el efecto de la invasión perineural.

La significancia estadística será considerada al 5%.

f. Aspectos éticos

El presente estudio será examinado por el comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Además, se considerará las consideraciones de anonimato precisados en la Ley General de Salud²⁴ y de protección de datos personales²⁵.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

ACTIVIDADES	2022			2023
	MAYO- JULIO	AGOSTO- SETIEMBRE	OCTUBRE- NOV.	DICIEMBRE- ENERO
Elección del tema de investigación	X			
Búsqueda primaria de información	X			
Planteamiento del problema, título, hipótesis y objetivos	X			
Elaboración de la justificación, diseño de investigación y métodos		X		
Elaboración del presupuesto y obtención de la población a experimentar		X		
Presentación del proyecto al Comité de investigación		X		
Presentación del proyecto a los Comités de Ética Institucional		X		
Trabajo de campo y recolección de información			X	
Procesamiento de datos			X	
Análisis e interpretación de datos				X
Elaboración del informe de investigación				X

Presentación del informe de investigación				X
Sustentación y envío a publicación				X

10. PRESUPUESTO DETALLADO

DE INFORMÁTICA:

- Cartucho de tinta de impresora 100
- Mantenimiento 80
- Memorias USB 40

DE ESCRITORIO:

- Papel Bond A4 22
- Lapiceros, lápices, borradores, grapadora, grapas, corrector 70

SERVICIOS:

- Movilidad 100
- Empastado 100
- Estadística 500
- Internet 50

11. BIBLIOGRAFÍA

1. García H, Zapata J, Sánchez A. Una mirada global y actualizada del cáncer de próstata. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):429-37. <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v66n3/0120-0011-rfmun-66-03-429.pdf>
2. Center M, Jemal A, Lortet J, Ward E, Ferlay J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur. Urol. 2012;61(6):1079-92. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283812003053?via%3Dihub>
3. Astigueta J. El cáncer de próstata y su tamizaje en el Perú. Rev Perú Investig en Salud. 2019;3(4):147-9. <https://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/503/437>
4. Vidaurre T, Abugattas J, Santos C, Payet E. Registro de cáncer de Lima Metropolitana incidencia y mortalidad 2010-2012. 2017; 5:173. https://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registr_o%20de%20C%C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012_02092016.pdf
5. Albújar-Baca P. Mortalidad por cáncer en Trujillo:2013-2010. Acta Med Per. 2014; 31(3): 150-156. <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v31n3/a03v31n3.pdf>
6. Merrilees A, Bethwaite P, Russell G, Robinson R y Delahunt B. Parameters of perineural invasion in radical prostatectomy specimens lack prognostic significance. Mod. Pathol 2008; 21:1095–1100. <https://www.nature.com/articles/modpathol200881>
7. Vargas O, Jiroutek M, Welch W, Nucci M, D'Amico A, et al. Perineural Invasion in Prostate Needle Biopsy Specimens. Anat Path. 1999;111(223-228). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9930144/>
8. Griffiths L, Kotamarti S, Mikhail D, et al. Extracapsular extension on multiparametric magnetic resonance imaging better predicts pT3 disease at radical prostatectomy compared to perineural invasion on biopsy. Can Urol Assoc J 2021;15(8):261-6. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.690>.
9. Amar S. Should reporting of peri-neural invasion and extra prostatic extension be mandatory in prostate cancer biopsies? correlation with

outcome in biopsy cases treated conservatively. *Oncotarget*, 2018; 9(29): 20555-20562. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29755671/>

10. Chang K. Diffusion-Weighted MRI as a Predictor of Extracapsular Extension in Prostate Cancer. *AJR* 2015; 202: 4-8. <https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.13.11333>
11. Gutiérrez C. El papel pronóstico de la invasión perineural en la biopsia prostática. *Actas Urol Esp* 2013; 35(6):347-53. https://www.researchgate.net/publication/50850171_Prognostic_role_of_perineural_invasion_in_prostate_biopsy.
12. Ramos N, Macedo A, Rosa J, Carvalho M. Perineural invasión in prostate needle biopsy: Prognostic value on radical prostatectomy and active surveillance. *Arch Ital Urol Androl* 2020;92(4): 330-334. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33348961/>
13. Castiñeiras Fernández J, Cozar Olmo JM, Fernández-Pro A, Martín JA, Brenes Bermúdez FJ, Naval Pulido E, et al. Criterios de derivación en hiperplasia benigna de próstata para atención primaria. *Actas Urol Esp*. 2010;34(1):24-34. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062010000100007
14. Islas Laura, Martínez Jorge, Ruiz A, Ruvalcaba J, Benítez A, Beltrán M, et al. Epidemiología del cáncer de próstata, sus determinantes y prevención. *JONNPR*. 2020;5(9):1010-1022. <https://scielo.isciii.es/pdf/jonnpr/v5n9/2529-850X-jonnpr-5-09-1010.pdf>
15. Ruiz A, Pérez J, Cruz Y, González L. Actualización sobre cáncer de próstata. *CCM*. 2017;21(3): 876-887. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000300021

16. American Cancer Society. Detección temprana, diagnóstico y clasificación por etapas. Cancer.org. 2019:1-51.
<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8959.00.pdf>
17. American Society of Clinical Oncology. Guía de cáncer de próstata, Cancer.Net. ASCO.2010:1-28.
https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/vignette/Cancer.Net_Guide_to_Prostate_Cancer_PDF_ESP.pdf
18. Hernández C, Morote J, Miñana B, Cózar JM. Papel del antígeno prostático específico ante las nuevas evidencias científicas. Actas Urol Espan. 2013; 37:324-9. <https://medes.com/publication/81952>
19. March B, Faulkner S, Jobling P, Steigler A, Blatt A, et al. Tumour innervation and neurosignalling in prostate cancer. Nat Rev Urol. 2020;17(2):119-130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31937919/>
20. Herranz F, Verdú F, Martínez J. Cáncer de próstata y ecografía transrectal. Arch Esp Urol. 2006;59(4):361-375.
<https://scielo.isciii.es/pdf/urol/v59n4/original5.pdf>
21. Paner G, Srigley J, Pettus J, Giannico G, Sirintrapun J, et al. Protocol for the examination of Radical Prostatectomy specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. CAP Lab. 2021;4(2).
https://documents.cap.org/protocols/Prostate_4.2.0.0.REL_CAPCP.pdf
22. Sturgeon C, Diamandis E. Guías de práctica del laboratorio clínico: Uso de marcadores tumorales en cáncer de testículo, próstata, colorrectal, mama y ovario. Acta Bioquím Clín Latinoam.2013;47(2):435-452.
<https://www.redalyc.org/pdf/535/53529349012.pdf>
23. Ruiz A, Morillo L. Epidemiología Clínica. Investigación Clínica Aplicada. Bogotá D.C. Colombia: Edit Med Panamericana; 2015
<https://books.google.com.pe/books?id=2UN-khOULAkC&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>
24. Gobierno del Perú. Reglamento de la Ley N° 29889, Ley que modifica el artículo 11 de la Ley 26842, Ley General de Salud, y garantiza los derechos de las personas con problemas de salud mental [Internet]. Diario Oficial El Peruano, Decreto Supremo No 033-2015-SA 2015. Disponible en:
<https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-el-reglamento->

[de-la-ley-n-29889-ley-que-modifica-decreto-supremo-n-033-2015-sa-1296283-1/](https://www.minjus.gob.pe/wp-content/uploads/2012/09/PROYECTO-REGLAMENTO-LEY-29733.pdf)

25. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. Reglamento de la Ley No 29733 Ley de protección de datos personales [Internet]. Perú; 2012. Disponible en: <https://www.minjus.gob.pe/wp-content/uploads/2012/09/PROYECTO-REGLAMENTO-LEY-29733.pdf>

12. ANEXOS

Anexo N° 01:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N.º Historia Clínica.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Edad:años

1.2. Nombres (iniciales):

II. VARIABLE INDEPENDIENTE

Invasión perineural (De informe Patológico-biopsia): Sí () No ()

III. VARIABLE DEPENDIENTE:

Extensión extracapsular (De informe Patológico-PR): Sí () No ()

IV. INTERVINIENTES:

Valor de PSA: _____

Escala de Gleason: _____

Obesidad: _____

Diabetes mellitus: _____