

ARTÍCULO ORIGINAL

El papel pronóstico de la invasión perineural en la biopsia prostática

C. Gutiérrez^{a,*}, F. Terrasa^b, G. Briones^a, G. Conde^a, I. Fuentes^a, F. Hidalgo^a, J. Bestard^a y M. Rebassa^a

^a Servicio de Urología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

Recibido el 25 de octubre de 2010; aceptado el 24 de enero de 2011

Accesible en línea el 23 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Invasión perineural;
Extensión
extraprostática;
Biopsia de próstata;
Prostatectomía
radical;
Pronóstico

Resumen

Introducción: A pesar de que la diseminación celular tumoral a través del sistema nervioso intraprostático se considera un mecanismo de progresión del cáncer prostático, el significado de la invasión perineural en biopsias de próstata para predecir extensión extraprostática y su utilidad como potencial factor pronóstico es controvertido.

Material y métodos: Estudio retrospectivo llevado a cabo en una institución sobre 208 pacientes tratados con prostatectomía radical (enero 2007-julio 2010) en los que se ha determinado la presencia de invasión perineural y el score de gleason en la biopsia preoperatoria, así como el estadio clínico y el PSA prequirúrgico. Clasificamos los pacientes en grupos de riesgo según la clasificación de D'Amico. Realizamos análisis estadístico bivalente y multivalente para establecer la correlación entre las distintas variables.

Resultados: Se objetivó IPN en el 18,3% de las biopsias prostáticas. Presentaron extensión extraprostática el 71% de los especímenes de prostatectomía con invasión perineural en la biopsia previa vs. 23,1% cuando no existía este hallazgo ($p < 0,0001$) y márgenes positivos el 47,4% de los casos con IPN, frente a 18,3% sin invasión perineural ($p < 0,0001$). De hecho, en el análisis multivalente la invasión perineural demostró ser un factor de riesgo independiente para presentar extensión extraprostática y márgenes positivos en la pieza de prostatectomía.

Conclusiones: La presencia de Invasión perineural es un factor pronóstico útil para la predicción de extensión extraprostática y afectación de márgenes quirúrgicos en la pieza de prostatectomía radical. Consideramos que su determinación puede ser una herramienta útil en la mejora del diagnóstico preoperatorio y en la planificación del tratamiento.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas: BNV, Bandeleta NeuroVascular; CP, Cáncer de Próstata; EEP, Extensión Extraprostática; IPN, Invasión Perineural; PSA, Antígeno Prostático Específico; VSS, Vesículas Seminales.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cguierr@hssl.es (C. Gutiérrez).

0210-4806/\$ - see front matter © 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.acuro.2011.01.009

KEYWORDS

Prostate Cancer;
Perineural Invasion;
Extraprostatic
Extension;
Prostate Biopsy;
Radical
Prostatectomy;
Prognosis

Prognostic role of perineural invasion in prostate biopsy**Abstract**

Introduction: Despite tumour cell dissemination through the intraprostatic nervous system being considered as a prostate cancer progression mechanism, the significance of perineural invasion in prostate biopsies to predict extraprostatic extension and its use as a potential prognosis factor is controversial.

Materials and methods: Retrospective study carried out at an institution on 208 patients treated with radical prostatectomy (January 2007 - July 2010) in which the presence of perineural invasion and the Gleason score in the preoperative biopsy were determined, as well as the clinical stage and the pre-surgery PSA. We classified the patients in risk groups in accordance with the D'Amico classification. We performed bivariate and multivariate statistical analyses to establish the correlations between the different variables.

Results: We objectified PNI in 18.3% of the prostate biopsies. 71% of the prostatectomy specimens with perineural invasion presented extraprostatic extension in the previous biopsy against 23.1% when this was not found ($p < 0.0001$) and 47% of the cases showed positive margins with PNI, against 18.3% without perineural invasion ($p < 0.0001$). In fact, in the multivariate analysis, perineural invasion proved to be an independent risk factor in the presentation of extraprostatic extension and positive margins in the prostatectomy specimen.

Conclusions: The presence of perineural invasion is a useful prognostic factor for predicting extraprostatic extension and the involvement of surgical margin in the radical prostatectomy specimen. We believe that determining it may be a useful tool for improving preoperative diagnosis and planning treatment.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La vía vascular y linfática de diseminación tumoral son bien conocidas, pero la vía perineural ha recibido menos atención^{1,2}. La invasión perineural (IPN) de los nervios se considera una ruta metastásica en algunos tumores¹. Se considera que al entrar las células tumorales en las vainas nerviosas encuentran un plano facilitador de la migración, una zona de menor resistencia a la diseminación tumoral², aunque las múltiples capas de colágeno y la membrana basal de la vaina nerviosa realmente no la confieren baja resistencia; por ello, se empieza a considerar que la IPN es más un efecto de invasión que de simple difusión¹. Además, varias neurotrofinas y elementos estromales, como los fibroblastos, seguramente juegan un papel importante en las interacciones complejas que permiten la IPN¹.

Existen varias revisiones amplias sobre IPN y su significación en el pronóstico del paciente^{1,3-8}, que alimentan el tema clave de discusión de si merece tener impacto en la decisión terapéutica por establecer un riesgo de diseminación tumoral antes de la cirugía^{6,7,9-11}. Para muchos la presencia de IPN en la biopsia es un indicador de riesgo de extensión extraprostática (EEP), de afectación de márgenes y de recidiva bioquímica^{5-8,12}. Por todo ello algunos aconsejan no respetar las bandeletas neurovasculares (BNV) en estos pacientes.

En 2009 Liebig et al¹ publicaron una revisión amplia de IPN reflejando que la investigación sobre los mecanismos moleculares implicados es escasa y su prevalencia está sin establecer. Un mejor conocimiento de la IPN podría conducir a mejorar las estrategias terapéuticas, para ello entender la estructura de la vaina nerviosa resulta fundamental¹.

Material y métodos

Se ha evaluado la presencia de IPN de los nervios prostáticos en las biopsias prostáticas realizadas a 226 pacientes intervenidos de prostatectomía radical en nuestro centro desde enero 2007 a julio 2010, descartándose 18 biopsias realizadas en otros hospitales, por lo que el trabajo se centra en 208 pacientes. En los resultados de márgenes y EEP se ha retirado un caso por ser T0. Se evalúa histológicamente Gleason, IPN, invasión vascular, presencia de infiltración grasa, proporción de tejido afecto por el carcinoma y presencia de PIN de alto grado, aunque no todos los datos han sido incluidos en los resultados del estudio. Las biopsias prostáticas se realizaron con aguja 18G guiada por ecografía. Se tomaron generalmente 5 cilindros de cada lóbulo, y en algunos pacientes con 1-3 biopsias previas negativas se realizaron biopsias por saturación (20 muestras). Las biopsias fueron incluidas como máximo 3 cilindros por bloque, realizándose cortes seriados de ellas. Se documentó el número de cilindros de cada muestra y su tamaño. Tres pacientes se diagnosticaron por resección transuretral prostática. En los casos dudosos o con pequeña cantidad de glándulas atípicas inconcluyentes se realizó inmunotinción con citoqueratina 34BE12 y/o P-63 para valorar células basales prostáticas. También se realizó inmunotinción con PSA para la distinción entre cáncer prostático de alto grado y carcinoma urotelial u otra estirpe, cuando se estimó necesario.

Las piezas de prostatectomía se fijaron en formol, pintándose su superficie para valoración de márgenes. Se incluyeron en bloques separados el ápex, el cuello vesical y las vesículas seminales (VVSS) mediante corte sagital a cada una, incluyendo ambas hemisecciones. La próstata se cortó

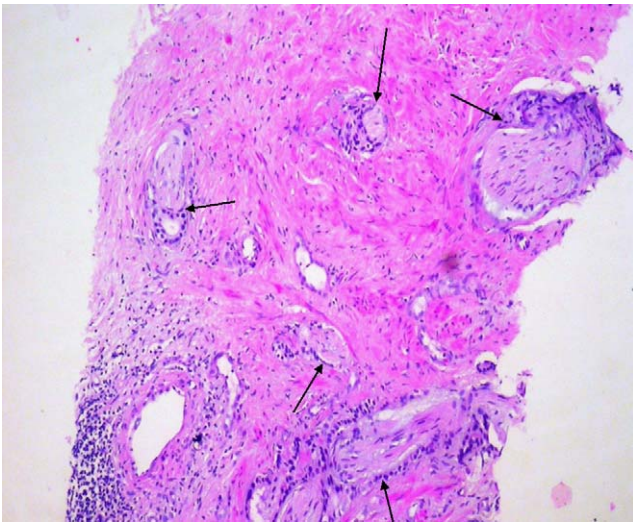


Figura 1 Cilindro prostático con focos de adenocarcinoma y varias imágenes de invasión perineural.

en lonchas de 2-3 mm perpendiculares al eje longitudinal. Cada uno de los cortes se dividió en mitades o cuartos para incluirlos en el bloque de parafina. La próstata se incluyó en su totalidad con una orientación detallada de cada corte reflejado en un esquema ilustrado.

Definimos IPN como presencia de adenocarcinoma dentro del perineuro, dentro del nervio, rodeando al nervio o

invadiendo tejido ganglionario. Este hallazgo resulta factible en la biopsia de cilindros prostáticos (fig. 1). En los casos dudosos la inmunotinción con S-100 permite resaltar el fascículo nervioso y la inmunotinción de citoqueratina mixta (CKAE1/AE3) tiñe nidos de células tumorales, lo que en ocasiones facilita la visibilidad de la invasión intra y perineural del adenocarcinoma (fig. 2).

Se han analizado otros factores, como edad, PSA previo, estadio clínico, y Gleason, así como el estadio definitivo tumoral y la presencia de márgenes en la pieza de prostatectomía. No se ha valorado la recidiva bioquímica por tener un seguimiento corto. Hemos dividido los pacientes en bajo riesgo (PSA ≤ 10 , Gleason ≤ 6 y T1-2a), alto riesgo (PSA > 20 o Gleason 8-10, o T2c o mayor) y el resto en riesgo intermedio (clasificación de D'Amico). Se ha usado la definición de sobreestadiaje (aumento del score Gleason, aparición de grado terciario o cambio en el orden del Gleason primario y secundario a mayor) e infraestadiaje (disminución del score Gleason o cambios del orden del Gleason primario y secundario a menor) al comparar los datos histológicos de la biopsia prostática con los datos del espécimen quirúrgico.

La base de datos y el análisis estadístico se realizaron mediante SPSS v12.0 para Windows. En primer lugar se realizó un análisis univariante utilizando medidas de centralización (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango) para las variables cuantitativas y proporciones o porcentajes para las cualitativas. Después se hizo un análisis bivariado mediante prueba chi-2 o prueba exacta de Fisher para comparación de proporciones y prueba

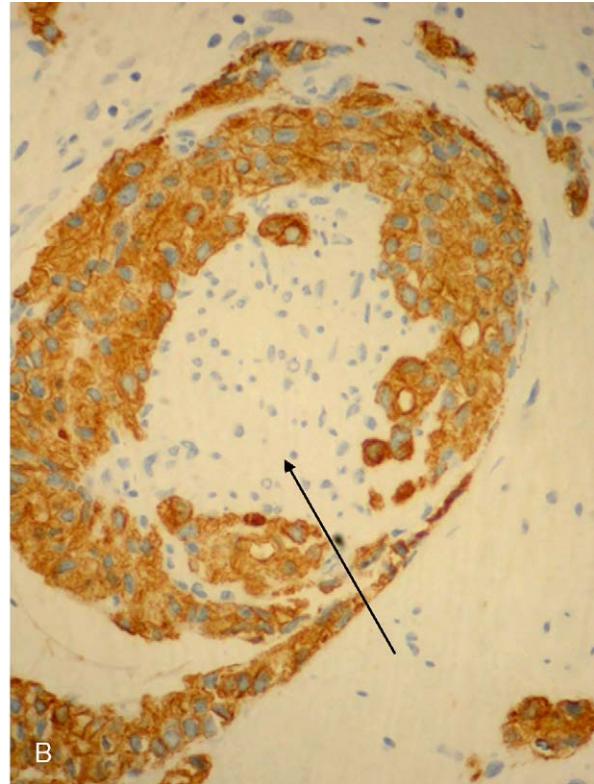
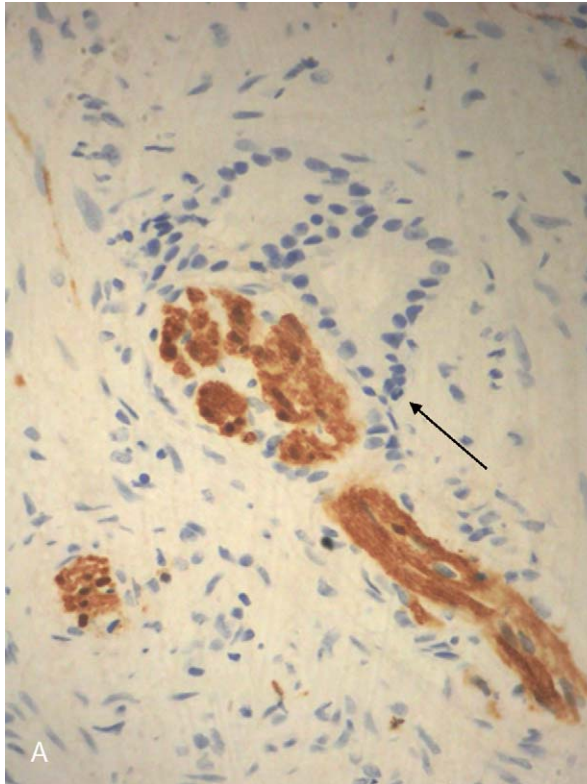


Figura 2 (A) IHQ con S-100 que resalta el fascículo de nervio con invasión perineural por el adenocarcinoma (flecha señala el foco de adenocarcinoma); (B) invasión intra y perineural demostrada con CK AE1/AE3 que tiñe las células tumorales (flecha señala el fascículo nervioso).

Tabla 1 Relación entre algunas variables (Riesgo de D'Amico, IPN, Gleason de la biopsia, estadio clínico y PSA) con probabilidad de márgenes positivos, de EEP y de IPN

	n	% Márgenes +	% EEP	% IPN
RIESGO D'Amico				
Bajo	81	22,2	19,8	2,5
Intermedio	122	24	37,2	25,4
Valor p		N.S.	0,0019	0,000
IPN				
Presente	38	47,4	71,1	
Ausente	169	18,3	23,1	
Valor p		0,000	0,000	
Gleason 6	89	24,7	21,3	2,2
Gleason 7-8	118	22,9	39,8	30,5
Valor p		N.S.	0,005	0,000
CATEGORÍA T				
T1	171	25,1	27,5	12,9
T2-3	36	16,7	52,8	44,4
Valor p		N.S.	0,003	0,000
NIVEL DE PSA				
PSA ≤ 10	181	21,5	28,7	15,5
PSA > 10	27	38,5	53,8	37
Valor p		N.S.	N.S.	0,007

T de Student para la comparación de medias. Finalmente, para los márgenes afectos y EEP como variables dependientes se realizó análisis multivariante mediante modelaje por regresión logística, incluyéndose las variables que mostraron asociación estadísticamente significativa ($p < 0,25$) en el análisis bivariado y las que consideramos posibles factores de confusión (PSA, Gleason, estadio e IPN). Se consideró la asociación estadísticamente significativa si $p < 0,05$, excluyendo la variable del modelo cuando no alcanzaba esa significación y cuando su presencia no modificaba de forma relevante el efecto de las otras variables con lo que se disminuye el sesgo de confusión. No se estudiaron interacciones entre variables por el limitado tamaño muestral. Así mismo, se evitó la inclusión simultánea de variables que presentaron colinealidad manifiesta. La bondad de ajuste del modelo se valoró con la tabla de clasificación correspondiente.

Resultados

La media de edad de la serie fue 63,7 años, el PSA prebiopsia 6,8 (1,1-29,7) y la suma de Gleason 6,6. En biopsias tuvimos enfermedad unilateral en el 68,7% de los casos, pero en la prostatectomía fueron unilaterales sólo 26,4%. Detectamos IPN en la biopsia en 38 casos (18,3%) y en la prostatectomía en 151 (72,6%). Para este trabajo no se ha analizado la IPN de la pieza, que será evaluada en el futuro teniendo en cuenta la evolución clínica y la recidiva tumoral.

Si analizamos la serie según la clasificación por riesgo de D'Amico, 81 pacientes fueron de bajo riesgo (38,9%), 122 intermedio (58,7%) y 5 alto (2,4%). La media de PSA en los casos con IPN ($8,3 \pm 5$) ha sido mayor que la de aquellos sin IPN ($6,4 \pm 2,7$) ($p = 0,000$). De hecho, los pacientes con IPN tenían más frecuentemente PSA > 10 (26,3%) que aquellos sin

IPN (10%) ($p = 0,007$). El estadio clínico ha sido 169 (81,2%) T1c, 3 (1,4%) T1b, 32 (15,4%) T2a, 2 (1%) T2b y 2 (1%) T3a. En la prostatectomía 66 pacientes fueron pT3 (31,7%), y la tasa de márgenes positivos global 23,7%. El porcentaje de pT3 según la clasificación clínica fue 0% para T1b, 28% para T1c, 46,9% en T2a y 100% de los T2b-T3a.

La **tabla 1** muestra el porcentaje de IPN para riesgo de D'Amico, Gleason agrupado (6 vs. 7-8), estadio clínico (T1 vs. T2-3) y PSA agrupado (10 o < vs. > 10), siendo significativa la diferencia en todos. Del grupo Gleason 6 el 2,2% tenían IPN frente al 30,5% del grupo Gleason ≥ 7 ($p = 0,000$). De los estadio T1 el 12,9% tenían IPN frente al 44,4% de los T2-3 ($p = 0,000$). Y de los PSA ≤ 10 el 15,5% tuvo IPN frente al 37% de los que tenían PSA > 10 ($p = 0,007$). Esta tabla también ofrece el estudio bivariante de la EEP y de los márgenes en

Tabla 2 Estudio multivariante de riesgo para Márgenes + y para EEP

MÁRGENES	Valor p
• PSA ≤ 10 vs. PSA > 10	0,058
• Gleason 6 vs. 7-8	0,758
• T1 vs. T2	0,277
• IPN	0,000
EEP (*)	Valor p
• PSA ≤ 10 vs. PSA > 10	0,010
• Gleason 6 vs. 7-8	0,005
• T1 vs. T2	0,003
• IPN	0,000

(*) En EEP todas las variables muestran significación estadística, pero si se saca IPN dejan de serlo (PSA, $p = 0,113$; Gleason, $p = 0,374$; T, $p = 0,179$).

Tabla 3 Sobre e infraestadiaje en grado (cambios en Gleason de biopsia y de espécimen) en toda la serie, y en grupos de riesgo Intermedio y bajo

Gleason Biopsia	N.º	Igual	Reducción (infraestadiaje)	Aumento (sobrestadiaje)
<i>Toda la serie</i>				
6	90	54 (60,7%)		35 (39,3%)
7	115	70 (60,9%)	35 (30,4%)	10 (8,7%)
8	3		3 (100%)	
Total	208	124 (59,9%)	38 (18,4%)	45 (21,7%)
<i>Riesgo intermedio</i>				
6	9	4 (50%)		4 (50%)
7	113	69 (61,1%)	35 (31%)	9 (8%)
Total	122	73 (59,8%)	35 (28,7%)	14 (11,5%)
<i>Bajo riesgo</i>				
6	81	50 (61,7%)		31 (38,3%)

relación con IPN, Gleason, estadio clínico y PSA. Los márgenes sólo fueron significativos en relación con IPN (47,4% en el grupo con y 18,3% sin IPN, $p=0,000$). La EEP se relacionó con IPN, fueron pT3 71% (27/38) con, y 23,1%, (39/169) sin IPN ($p=0,000$), con Gleason agrupado (21,3% en Gleason 6 vs. 39,8% en Gleason 7-8) ($p=0,005$) y con estadio clínico (27,5% en T1 vs. 52,8% en T2-3) ($p=0,003$), pero no con el PSA agrupado ($p=0,10$).

En la *tabla 2* se muestra el análisis multivariante de IPN, PSA, Gleason y estadio clínico como pronóstico de márgenes afectos o de EEP. En márgenes el único significativo resultó IPN y en EEP todos, pero al sacar la IPN ninguno resultó significativo. El único significativo en nuestro estudio en cuanto a EEP y márgenes ha sido la IPN. Existe infra y sobreestadiaje en grado en todos los pacientes y en los grupos de bajo e intermedio riesgo. En el bajo riesgo ha habido un aumento del Gleason en el 38,3% de los casos (31/81), y en el riesgo intermedio del 11,5% (14/122). Globalmente tenemos un sobreestadiaje en grado del 21,7% y un infraestadiaje del 18,4% (*tabla 3*).

Discusión

La vaina nerviosa tiene tres capas: epineuro, perineuro y endoneuro¹. En los trabajos sobre IPN se describen células tumorales dentro de cada una de ellas, pero está por establecer cual es la localización principal de la IPN y qué signos histopatológicos son necesarios para definirla. Se acepta la definición de Batsakis: células tumorales dentro, alrededor o a través de los nervios.

Villers et al mostraron dos zonas donde los nervios de la BNV atraviesan la cápsula prostática, un pedículo neural superior en la base y uno inferior en el ápex; que son las zonas con mayor penetración capsular². Así mismo el ápex prostático es la zona con mayor probabilidad de márgenes afectos, y donde la distancia entre cápsula y BNV es más corta; quizá sea una de las razones de que el ápex sea zona de riesgo de extensión, incluso en pequeños tumores².

Además de valorar la IPN es posible medir el número y porcentaje de nervios afectos¹³, la longitud tumoral, número de cilindros afectos, porcentaje de cada cilindro afecto, máximo porcentaje de cilindro afecto y porcentaje

total del tumor¹³. Son conocidas las clasificaciones de predicción de EEP, afectación de VVSS y ganglionar, como las de Partin^{14,15}, o las del riesgo de recidiva bioquímica de D'Amico basada en el Gleason, PSA y categoría clínica¹⁶⁻¹⁸, aunque hay muchos otros modelos¹⁹. No obstante, no se ha llegado a un consenso total sobre cómo predecir el comportamiento del cáncer, y parámetros presuntamente importantes han quedado fuera de estos intentos de estratificar la enfermedad antes de realizar la cirugía. Entre ellos destaca la IPN.

Hay trabajos dispares sobre IPN en relación con EEP y márgenes. La IPN de la biopsia se ha valorado como pronóstico para la decisión terapéutica, con resultados significativos en diversos estudios^{5-8,10,12,20}. Otros trabajos no consideran que la IPN sea un factor pronóstico importante^{13,21}. Por otro lado, algunos trabajos detectan relación entre IPN y márgenes positivos^{7,12,14}; sugiriendo no preservar las BNV en casos con IPN, con la intención de reducir los márgenes¹⁰. No todos los estudios apoyan la relación entre IPN y márgenes afectos^{5,13,20}. En la literatura hay gran variedad de datos, de definiciones, de criterios variables en la sistemática de búsqueda de la IPN, que impiden una adecuada comparación⁴. Además, muchos de los signos pronóstico de la enfermedad están interrelacionados. Por ello se necesitan estudios neuroanatómicos y moleculares para establecer mejor los mecanismos de crecimiento tumoral²².

Aunque en 1994 el College of American Pathologists recomendó la valoración de IPN en biopsias, posteriormente Bostwick et al consideraron la IPN factor no suficientemente estudiado para demostrar valor pronóstico, y sí al PSA, estadio, Gleason y márgenes²³. Creemos que existe experiencia acumulada, y nuestra propia casuística así lo avala, para considerar la IPN factor pronóstico significativo de EEP y de márgenes.

En la literatura hay IPN en el 7-48% de las biopsias prostáticas^{5-10,12,20,21} y en el 31,9-79% de las prostatectomías^{12,14,24-27}. La problemática de la IPN de la pieza de prostatectomía es diferente, pudiéndose plantear si debe considerarse factor pronóstico de recidiva bioquímica y de supervivencia. Los errores de estadificación no explican del todo estas diferencias. De hecho, existe más sobreestadiaje relacionado con PSA, con menor volumen

de próstata y con mayor volumen tumoral; pero no con IPN²⁸.

La mayoría de los autores consideran que la IPN es factor de riesgo de EEP^{5,11,30}, pero no contraindica la cirugía, y continúan considerando esta opción como la más oportuna, aunque sin respetar la BNV¹¹. En nuestra experiencia la IPN se comporta como factor pronóstico de márgenes afectos y de EEP. Ficarra et al²⁹ y Bastacky et al³⁰ consideran IPN marcador de márgenes y de EEP, respectivamente. Parece asumido también que la IPN en pacientes de bajo riesgo aumenta la recidiva bioquímica a los 5 años, no estando claro su papel pronóstico independiente en los de riesgo intermedio o alto¹⁰. En nuestro estudio no hemos valorado el impacto de la IPN en la recidiva bioquímica, dado nuestro corto seguimiento. Ng et al consideran que IPN en el espécimen de prostatectomía se asocia significativamente a mayor estadio, mayor volumen tumoral, menor peso prostático, mayor Gleason score, más EEP, mayor afectación de VVSS y de márgenes, pero no al PSA, invasión ganglionar, presencia de PIN o recidiva bioquímica²⁵. Quinn et al ven que la IPN de la biopsia se correlaciona con el estadio, Gleason de biopsia y pieza, número de cilindros afectos, EEP, márgenes afectos; pero no con el PSA pretratamiento, ni con la afectación ganglionar¹². Para ellos en el estudio multivariante IPN sólo se relaciona con recidiva bioquímica en pacientes con PSA > 10¹², sugiriendo que la IPN puede ser importante en la biopsia de pacientes de alto riesgo con PSA > 10.

Cannon et al creen que se pueden preservar las BNV aunque haya IPN⁵; y Holmes et al¹¹ observan que la mayoría de las veces la EEP ocurre fuera de las BNV, tengan o no IPN. No proponen por ello la extirpación de BNV en casos de IPN, aunque el conocimiento del riesgo de EEP puede ayudar en la decisión terapéutica, fundamentalmente en si respetar o no BNV, sin ser una contraindicación de la cirugía¹¹. En ocasiones han recomendado reseca la BNV del lado afecto por la IPN¹¹. Otros autores consideran que la IPN aconseja sacrificar la BNV³⁰. En este sentido, D'Amico et al ven que al reseca la BNV del lado afecto se reducen los márgenes, considerando por ello en los de bajo riesgo con IPN reseca la BNV¹⁰.

Posiblemente la identificación de IPN debiera modificar las decisiones terapéuticas, pero estimar el riesgo por este hallazgo exclusivamente es muy difícil, pues la evidencia publicada a menudo es metodológicamente inadecuada o no comparable⁴. Si la IPN supone un factor pronóstico en un grupo de pacientes con mayor riesgo de recidiva bioquímica, puede resultar de ayuda en la identificación de pacientes que precisan un tratamiento más agresivo⁹. Igualmente, mientras no se dilucide la cuestión de si la IPN es una contraindicación absoluta para preservación de BNV conviene buscar otros marcadores que ayuden en este punto.

Posiblemente los pacientes de bajo riesgo con IPN se puedan beneficiar de un tratamiento más dirigido a los de riesgo intermedio, y a los de alto riesgo se les debiera informar de la alta posibilidad de precisar radioterapia postoperatoria⁷.

En resumen, la IPN es un factor pronóstico de riesgo de EEP y de márgenes afectos. Se deben realizar estudios más amplios y prospectivos, para valorar el papel real de este hallazgo en el pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata y en la toma de decisiones terapéuticas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento al Dr Antonio Pareja del Servicio de Epidemiología del Hospital Son Llàtzer por su contribución en el análisis estadístico de la base de datos de este trabajo.

Bibliografía

- Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer. *Cancer*. 2009;115:3379–91.
- Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 1989;142:763–8.
- Freeman A. Perineural and lymphovascular invasion on prostatic biopsy: Pathological assessment and significance. *Surg Oncol*. 2009;18:200–2.
- Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer*. 2007;109:13–24.
- Cannon GM, Pound CR, Landsittel DP, Bastacky SI, Dhir R, Becich MJ, et al. Perineural invasion in prostate cancer biopsies is not associated with higher rates of positive surgical margins. *Prostate*. 2005;63:336–40.
- De la Taille A, Rubin MA, Bagiella E, Olsson CA, Buttyan R, Burchardt T, et al. Can perineural invasion on prostate needle biopsy predict prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy? *J Urol*. 1999;162:103–6.
- Lee IH, Roberts R, Shah RB, Wojno KJ, Wei JT, Sandler HM. Perineural invasion is a marker for pathologically advanced disease in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:1059–64.
- Sebo TJ, Chevillet JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, et al. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen. *Cancer*. 2001;91:2196–204.
- Yu H-HM, Song DY, Tsai Y-Y, Thompson T, Frassica DA, DeWeese TL. Perineural invasion affects biochemical recurrence-free survival in patients with prostate cancer treated with definitive external beam radiotherapy. *Urology*. 2007;70:111–6.
- D'Amico AV, Wu Y, Chen M-H, 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.
- Holmes GF, Walsh PC, Pound CR, Epstein JI. Excision of the neurovascular bundle at radical prostatectomy in cases with perineural invasion on needle biopsy. *Urology*. 1999;53:752–6.
- Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neill GF, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostatic carcinoma treated with radical prostatectomy. Importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer*. 2003;97:1884–93.
- Bismar TA, Lewis JS, Vollmer RT, Humphrey PA. 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;27:432–40.

14. Partin AW, Kattan MW, Subong E, Walsh PC, Wonjo KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA*. 1997;277:1445–51.
15. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001;58:843–8.
16. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969–74.
17. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2001;166:2185–8.
18. Hernández DJ, Nielsen ME, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the D'Amico risk classification of prostate cancer. *Urology*. 2007;70:931–5.
19. Capitanio U, Briganti A, Gallina A, Suardi N, Karakiewicz PI, Montorsi F, et al. Predictive models before and after radical prostatectomy. *Prostate*. 2010;70:1371–8.
20. Vargas SO, Jiroutek M, Welch WR, Nucci MR, D'Amico AV, Renshaw AA. Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens. Correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol*. 1999;111:223–8.
21. Egan AJM, 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;21:1496–500.
22. Powell M, Li R, Dai H, Sayeeduddin M, Wheeler TM, Ayala GE. Neuroanatomy of the normal prostate. *Prostate*. 2005;65:52–7.
23. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond EH, Amin MB, Cohen M, Crawford D, et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:995–1000.
24. Jeon HG, Bae J, Yi J-S, Hwang IS, Lee SE, Lee E. Perineural invasion is a prognostic factor for biochemical failure after radical prostatectomy. *Int J Urol*. 2009;16:682–6.
25. Ng JC, Koch MO, Daggly JK, Cheng L. Perineural invasion in radical prostatectomy specimens: Lack of prognostic significance. *J Urol*. 2004;172:2249–51.
26. Endrizzi J, Seay T. The relationship between early biochemical failure and perineural invasion in pathological T2 prostate cancer. *BJU Int*. 2000;85:696–8.
27. Özcan F. Correlation of perineural invasion on radical prostatectomy specimens with other pathologic prognostic factors and PSA failure. *Eur Urol*. 2001;40:308–10.
28. Moussa AS, Li J, Soriano M, Klein EA, Dong F, Jones JS. Prostate biopsy clinical and pathological variables that predict significant grading changes in patients with intermediate and high grade prostate cancer. *BJU Int*. 2009;103:43–8.
29. Ficarra V, Novara G, Secco S, D'Elia C, Boscolo-Bero R, Gardiman M, et al. Predictors of positive surgical margins after laparoscopic robot assisted radical prostatectomy. *J Urol*. 2009;182:2682–8.
30. 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;17:336–41.