

Linfoma secundario de próstata. Revisión de la literatura

Secondary lymphoma. Review of the literature

Leandro Reina Alcaina¹, Bogdan Nicolae Pietricica¹, Mariana Fernández Caballero², Elena Pérez Ceballos²,
Antonio Rosino Sánchez¹, Tomás Fernández Aparicio¹, Bernardino Miñana López¹

¹Servicio de Urología, ²Servicio de Hematología – Oncología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. España.

INTRODUCCIÓN

El linfoma de origen tanto primario como secundario de próstata es extremadamente infrecuente. A nivel prostático, los tumores más frecuentes son adenocarcinomas (90%). Representan el 0,2 a 0,8% de linfomas extranodales y el 0,1% de todas las neoplasias de próstata¹⁻³. Hasta ahora han sido descritos menos de 200 casos de linfoma primario de próstata en la literatura⁴.

Presentamos el caso de un paciente de 71 años diagnosticado de Linfoma Difuso de Células Grandes secundario de próstata a partir de la realización de una adenomectomía prostática por sintomatología obstructiva del tracto urinario inferior.

CASO CLÍNICO

Presentamos a un paciente de 71 años con antecedentes de Diabetes Mellitus tipo 2 en tratamiento combinado con antidiabéticos orales e insulina, Hipertensión Arterial bien controlada mediante tratamiento diurético, insuficiencia renal crónica (Estadio 3) de probable origen multifactorial en seguimiento por nefrología, con anemia crónica secundaria (Hb. 10,7) en tratamiento con eritropoyetina. Además, mantenía revisiones periódicas por parte de Hematología por gammapatía monoclonal de significado incierto.

En marzo de 2013 consulta en Urgencias por estreñimiento. El tacto rectal muestra una próstata muy aumentada de tamaño por lo que se deriva a consultas de Urología. En la anamnesis, el paciente refería sinto-

matología del tracto urinario inferior (STUI) de dos años de evolución, predominando los síntomas obstructivos (polaquiuria, nicturia, pérdida de fuerza del chorro miccional). También presentaba un cuadro de estreñimiento de 6 meses de evolución y había presentado un episodio de retención aguda de orina (RAO) previo a la consulta de Urología.

Ante la clínica referida se solicita ecografía del aparato urinario objetivando un importante aumento de tamaño prostático (350 cc, 10 cm x 9 cm x 7,5 cm) muy heterogénea y con contorno bien definido, que impronta en la vejiga pero sin infiltrarla (**Figura 1**). No se llega a visualizar la parte distal del recto por el gran tamaño de la próstata. Los riñones presentaban tamaño normal (el riñón izquierdo 10 cm de diámetro longitudinal y el derecho 10,5 cm, con adecuada diferenciación córticomedular), con una leve ectasia pielocalicial en ambos riñones. No se visualizaron masas retroperitoneales, y el hígado y el bazo presentaron una morfología normal. Anterior a éste, el paciente dispone de un estudio ecográfico del aparato urinario realizado en 2008 (solicitado por el Servicio de Endocrinología debido a su insuficiencia renal) donde se objetivó un volumen prostático de 42-44 cc.

Se solicitó Antígeno prostático específico (PSA), con resultado de 2,09 ng/ml. Ante la sintomatología del paciente se decidió realizar intervención quirúrgica tipo adenomectomía siguiendo la técnica retropúbica reglada de Terence Millin. Durante la cirugía llamó la atención el gran volumen prostático, la consistencia al tacto desmembrada y el aspecto totalmente desestruc-



Figura 1. Imagen de ecografía prostática. 350 cc, 10 cm x 9 cm x 7,5 cm.

turado del tejido prostático. Desde el punto de vista quirúrgico, la cirugía transcurrió con total normalidad, sin complicaciones anestésicas y sin necesidad de transfusión intraoperatoria.

Se remitió la pieza de adenomectomía en 4 fragmentos, que midieron agrupados 12x12x7 cm. Y en conjunto pesaron 400 gr. El aspecto macroscópico era tejido prostático blanquecino que se desmenuzaba con facilidad a la manipulación. No objetivamos la presencia de nodulaciones relacionadas con el parénquima prostático ni áreas de consistencia pétreas.

El estudio inmunohistoquímico mostró positividad en células tumorales para CD 20, MUM-1, bcl-2 (en menor medida), bcl-6. Negatividad para CD3, CD30, C5 y CD10. El índice de proliferación Ki67 fue del 70%. El diagnóstico fue Linfoma B Difuso de Células Grandes (LDCG). Tras esto se solicitó valoración por el Servicio de Hematología de nuestro Hospital.

El paciente presentó un postoperatorio tórpido. Se objetivó la salida de material fecaloideo (bajo débito) por el sondaje vesical al 4º día postcirugía. Tras esto, se realizó exploración física mediante tacto rectal apreciándose un defecto en cara anterior de recto, de

aspecto fusiforme, siendo el eje mayor transversal de aproximadamente 2-3 cm y el eje menor de aproximadamente 1 cm.

Tras la sospecha de fistulización digestivo-urinaria se solicitó estudio de imagen cistografía por tomografía computada. En el estudio realizado se confirmó la existencia de una fuga de contraste que desde la unión uretrovesical se dirigía posteriormente y se distribuía a modo de colección laminar en el lecho de la cirugía prostática previa y perirrectal, sobre todo en el lado perirrectal izquierdo (**Figura 2**). El contraste penetró también en la luz del recto a través de su pared anterior y lo opacificó retrógradamente hasta alcanzar el sigma. Se confirmó por tanto la sospecha de fístula recto-uretral.

Tras esto se contactó con el Servicio de Cirugía General Digestiva de nuestro Hospital. Se decidió por tanto una derivación digestiva mediante una colostomía izquierda temporal (colon descendente) con pretensión de un cierre secundario del trayecto fistuloso. Desde el punto de vista urológico, para esta intención derivamos la orina mediante sondaje vesical temporal.

En la analítica destacaba una B2 microglobulina de 8,75 mg/L, una velocidad de sedimentación globu-



Figura 2. Imagen de CistoTC. Fuga de contraste desde la unión uretrovesical.

lar 54 mm/1^ah y lactado deshidrogenasa (LDH) de 306 u.int/L. En el proteinograma no se observaba banda monoclonal. Se realizó estudio de extensión con Tomografía Computarizada de tórax-abdomen-pelvis con contraste. En el área de tórax no se objetivó imágenes concluyentes de adenopatías mediastínicas. En el área de abdomen se apreció una proliferación adenopática retroperitoneal que comenzaba en torno a los grandes vasos inmediatamente por debajo de las venas renales, siendo la mayor de 4,2 cm de diámetro máximo por debajo de la bifurcación aortoiliaca, y que se extendía a ambas cadenas ilíacas comunes, interna y externa izquierda conformando conglomerados pélvicos bilaterales de hasta 5,3 cm.

Se realizó aspirado y biopsia de médula ósea siendo ésta normocelular con plasmocitosis reactiva y ausencia de infiltración por linfoma. Además se realizó punción lumbar donde se descartó afectación del sistema nervioso central.

Por tanto, se trataría de un linfoma difuso de células grandes secundario estadio IVA según la clasificación de Ann Arbor, con probable origen primario ganglionar retroperitoneal.

El 04/06/13 inició el 1º ciclo de poliquimioterapia con rituximab 375 mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m², adriamicina liposomal 25 mg/m² (a mitad de dosis por deterioro clínico), vincristina 1,4 mg/m² el día 1 del ciclo y prednisona 60 mg/m² los días 1-5 del ciclo, con buena tolerancia. Posteriormente recibió cada 21 días, 6 ciclos más a dosis completas de adriamicina liposomal (50 mg/m²).

Se ha usado adriamicina liposomal por el menor riesgo cardiotoxico de esta formulación. La reevalua-

ción se realizó mediante TAC intermedio tras recibir 4 ciclos con mejoría radiológica de la afectación ganglionar retroperitoneal e ilíaca y resolución de la hidronefrosis derecha y el derrame pleural izquierdo presentes en el previo. En remisión parcial, recibió 2 ciclos más tras lo que se realizó reevaluación con PET-TAC sin evidencia de enfermedad maligna macroscópica. El paciente logró remisión completa tras finalizar la quimioterapia, a los 11 meses del tratamiento se mantuvo libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

Los Linfomas no Hodgkin de alto grado se originan en células linfoides detenidas en diferentes estadios madurativos, lo que explica la gran heterogeneidad biológica y clínica. La afectación prostática puede ser una manifestación en el caso de estadios avanzados, sin embargo la afectación primaria es muy rara representando el 0,2 a 0,8% de linfomas extranodales y 0,1% de todas las neoplasias de próstata, siendo la mayoría de tumores malignos prostáticos adenocarcinomas (90%).

Para clasificar un Linfoma como primario de próstata debe cumplir los criterios establecidos por Bostwick y cols. que se definen como: i) No debe haber afectación nodal, ni hepática, esplénica o de médula ósea al menos en un mes tras el diagnóstico. ii) Hay afectación predominante de próstata o estructuras adyacentes. iii) La mayoría de los síntomas son debidos a dicha afectación⁵. En caso de no cumplirse se denominarían secundarios.

Dentro de los Linfomas primarios de próstata, el LDCG es el más frecuente (ya que su frecuencia en todas las series en general también es superior), pero otros linfomas han sido comunicados como por ejemplo linfoma linfocítico, linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfomas MALT, linfoma de células del manto⁶.

Nuestro caso se trata de Linfoma secundario, ya que disponemos de un estudio de extensión en menos de un mes tras el diagnóstico donde se confirma la afectación nodal.

La media de edad es de 62 años y, en cuanto a la presentación clínica, la mayoría debuta con síntomas de obstrucción del tracto urinario inferior, fallo renal mientras otros síntomas menos frecuentes pueden ser la hematuria, el dolor y raramente pérdida de peso o síntomas B. El tacto rectal puede poner en evidencia una próstata anormal, que puede ser hiperplásica, nodular o de consistencia aumentada. Por tanto, pue-

den ser diagnosticados inicialmente de forma errónea como hiperplasia benigna de próstata o confundirse con otra patología tumoral más frecuente como el adenocarcinoma^{7,8,9}. Sin embargo, el PSA normalmente se encuentra en rango normal¹⁰. Debería tenerse en cuenta su diagnóstico diferencial en pacientes jóvenes que presenten STUI, pacientes con rápido crecimiento prostático, pacientes con grandes volúmenes prostáticos y niveles bajos de PSA (como el ejemplo de nuestro paciente) y paciente con síntomas que no respondan al tratamiento de manera adecuada.

Tanto la Tomografía Computada como la Resonancia Magnética Nuclear pueden revelar una masa heterogénea o lesiones infiltrativas que causan obstrucción urinaria sin presentar características definitorias aunque ayudan al estadiaje. Finalmente, el diagnóstico definitivo se obtiene de biopsias obtenidas a partir de resección transuretral, otras veces a partir de prostatectomía radical o incluso a veces en los ganglios resecaados.

Una vez obtenido el diagnóstico se debe completar el estudio con analítica completa, con determinación de LDH por su importante impacto pronóstico. Siempre debemos tener en cuenta la probable afectación sistémica, por lo que un estadiaje correcto debería incluir Tomografía Computarizada de tórax, abdomen y pelvis con contraste oral e intravenoso y biopsia de médula ósea¹¹.

Normalmente se realiza punción lumbar para excluir afectación meníngea en casos con afectación testicular, epidural o de senos, aunque esto es controvertido¹².

Los factores pronósticos de mayor impacto se definen según el Índice Pronóstico Internacional (IPI), el cual establece 5 factores pronósticos adversos¹⁴: edad de 60 años o mayor, niveles serológicos elevados de lactato deshidrogenasa (normales frente a elevados), estadio III o IV de Ann Arbor (frente a I-II) y afectación de más de un área extranodal (menos 2 frente a 2 o más).

Diversas modalidades han sido descritas en la literatura como por ejemplo cirugía radical, quimioterapia, radioterapia o radio-quimioterapia concurrente. Entre los 23 casos de linfoma prostático descritos en un estudio japonés, 3 de los 5 casos tratados con radioterapia o prostatectomía radical acabaron progresando o falleciendo. Por otra parte, 11 de los 16 casos (69%) que recibieron quimioterapia solo o en combinación con otros tratamientos tuvieron respuesta completa. En él se describe que la mejor opción sería

quimioterapia basada en esquemas que incluyan antracíclicos¹³.

Según la literatura, el tratamiento y pronóstico del linfoma primario de próstata es el mismo que para otras localizaciones nodales.

El esquema de elección en linfomas B difusos de célula grande en estadio avanzado se basa en la combinación con ciclofosfamida, antracíclicos, vincristina y prednisona (CHOP). Aunque otros esquemas de tratamiento han sido desarrollados, ninguna ha presentado eficacia superior¹¹. En los últimos años, los resultados han mejorado con la adición de un anticuerpo monoclonal contra los antígenos CD20 de superficie de los linfocitos B, conocido como rituximab. Se han desarrollado varios estudios demostrando aumentos hasta de un 20% en la eficacia.

Tras 4 ciclos de quimioterapia se aconseja reevaluar con prueba de imagen con la intención de administrar otros 2 ciclos más si se ha obtenido al menos respuesta parcial o en caso contrario considerar refractario y cambiar de línea¹¹. El trasplante autólogo no ha demostrado ser superior a la quimioterapia en 1º línea, pero debería ser considerado en casos de recaída o refractariedad¹¹.

Podemos concluir que los linfomas primarios y secundarios de próstata a pesar de infrecuentes deben incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes con sintomatología urinaria y con sospecha de patología tumoral, sobre todo en aquellos con próstata aumentada de tamaño y PSA en valores normales, aunque solo un buen análisis histológico nos dará el diagnóstico definitivo. La quimioterapia basada en esquemas que incluyan antracíclicos como R-CHOP es el tratamiento de elección.

La complicación fistulosa surgida en el postoperatorio pudo venir a consecuencia de una disección agresiva en el plano capsular posterior debido al gran tamaño prostático o a la debilitación de los planos tisulares posteriores a la próstata (cápsula prostática y fascia de Denonvilliers compuesta por lámina anterior, lámina posterior y entre ambas espacio retroprostático de Proust) bien por inflamación circundante debido al linfoma prostático o bien por infiltración de estos. Las fistulas rectouretrales constituyen una rara entidad, pero representan un trascendental problema para el individuo que las padece. Las series presentadas son cortas. Se han descrito múltiples clasificaciones aunque tal vez la más utilizada sea la de Peña¹⁵, que describe la totalidad de las variantes observadas (fístula rectovesical, rectouretral prostática, rectoure-

tral membranosa y rectoperineal). La inmensa mayoría de las fistulas rectouretrales adquiridas están relacionadas con el cáncer de próstata, bien por invasión tumoral o, lo más frecuente, como consecuencia de su tratamiento. Se ha estimado que acontece en torno al 1-2% de los pacientes tratados por esta patología¹⁶⁻¹⁷.

Actualmente, el paciente permanece con colostomía de descarga y sondaje vesical hasta conseguir la estabilidad evolutiva de la enfermedad durante un año y tras esto se le realizará fistulectomía más reconstrucción de tránsito digestivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez CÁ, Rodríguez BI, Perez LA. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the prostate in a young patient. *International Brazilian Journal of Urology*. 2006;32(1):64-65.
2. Tissier F, Badoual C, Saporta F, y cols. Prostatic lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: an uncommon location. *Histopathology*. 2002;40 (1):111-113.
3. Rosai J, editor. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 9th edition. Mosby; 2004
4. Masroor HM, Zein-el-Amir MAS, Ashfaq A, y cols. Incidental primary B-cell lymphoma prostate. *JRMC*. 2011;15:127-128.
5. Bostwick DG, Iczkowski KA, Amin MB, y cols. Malignant lymphoma involving the prostate: report of 62 cases. *Cancer*. 1998;83(4):732-738.
6. AminaTaleb y cols. Primary lymphoma of the prostate treated with rituximab- and review of the literature. *Cases J*. 2009; 2:8875.
7. Bostwick DG, Iczkowski KA, Amin MB, y cols. Malignant lymphoma involving the prostate: report of 62 cases. *Cancer*. 1998;83:732-738);
8. Fang T. Clinical analysis of 29 cases with primary malignant lymphoma of the prostate. *Chin J Clin Oncol*. 2007;4:129-132.
9. Ochoa Undargarain O, Hermida Pérez JA, Ochoa Montes de Oca J, y cols. Well-differentiated lymphocytic lymphoma of the prostate. Case report and bibliographic review. *Arch Esp Urol*. 2006; 59: 538-541.
10. Bostwick DG, Mann RB: Malignant lymphomas involving the prostate. A study of 13 cases. *Cancer*. 1985;56:2932-8.
11. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007 110: 29-36.
12. Fletcher CD, Kahl BS. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell-lymphoma: analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55(10):2228-40.
13. Fukutani K, Koyama Y, Fujimori M, y cols: Primary malignant lymphoma of the prostate: report of a case achieving complete response to combination chemotherapy and review of 22 Japanese cases. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2003;94:621-5.
14. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329:987-994.
15. Bailez M^a M y Prieto FR. Malformaciones anorrectales. *Cirugía Digestiva* 2009;364:1-19.
16. Elliot SP, McAninch JW, Chi T, Doyle SM, y cols. Management of severe urethral complications of prostate cancer therapy. *J Urol*. 2006;176:2508-13.
17. Buckley JC. Complications after radical prostatectomy: anastomotic stricture and rectourethral fistula. *Curr Urol* 2011;21:461-64.