

Carcinoma neuroendocrino de próstata: una variedad poco frecuente

Neuroendocrine Carcinoma of Prostate: A Rare Type

**Aníbal Ezquer, Pablo Roggia Rebullida, Luis García, Carlos Sanagua, Raúl López,
Fernando Cenice, Alberto Fernández, Franco Veglia, Francisco Veglia**

Instituto Urológico Privado. Prof. Dr. Ronald Parada Parejas, San Miguel de Tucumán. Argentina.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el tumor maligno más común luego del de piel y constituye la segunda causa de muerte por cáncer en el hombre luego del cáncer de pulmón¹. La gran mayoría de los tumores de próstata aparecen en la forma de adenocarcinoma, un tipo de tumor que derivaría de la transformación de las células glandulares de la próstata. Al igual que la glándula prostática normal, cuyo desarrollo y función se encuentra bajo la influencia de los andrógenos, el adenocarcinoma de próstata también debe su crecimiento a la acción de los andrógenos, que trabajan a través del receptor de andrógenos (RA). Esta es la base del uso terapéutico para bloquear la síntesis de andrógenos (por ejemplo, química y/o castración quirúrgica) o inhibir la función (por ejemplo, antagonistas de RA), como las terapias estándares para pacientes con enfermedades avanzadas^{2,3}. Aunque estos tratamientos proporcionan para la mayoría de los pacientes una respuesta clínica y alivio sintomático, debido en parte a un bloqueo eficaz de la proliferación y la inducción de la muerte celular en una proporción de las células tumorales, rara vez puede erradicar todas las poblaciones celulares, y en última instancia, la mayoría de los pacientes desarrolla resistencia a estos tratamientos, así como un desarrollo casi uniformemente fatal. Para muchos científicos y médicos, la manifestación de la “diferenciación neuroendocrina” o un “fenotipo neuroendocrino” se asocia con la progresión de la enfermedad para desarrollar cáncer de próstata resistente a la castración⁴.

El carcinoma neuroendocrino (NE) representa un raro subtipo de tumor maligno de próstata. El carcinoma de células pequeñas es el cáncer de próstata NE más común, mientras que los de variedad de células grandes y carcinoides son extremadamente raros^{5,6}. Los estudios de inmunohistoquímica suelen mostrar positividad para ciertos marcadores (antígeno prostático específico [*prostate-specific antigen*, PSA], citoqueratina 7, sinaptofisina, entre otros)⁷. Los casos de presentación inicial como forma NE son muy poco frecuentes, ya que en la mayoría de las publicaciones esta variedad de presentación tiene lugar en pacientes que ya se encuentran bajo tratamiento hormonal por diagnóstico previo de adenocarcinoma de próstata metastásico⁸.

Considerando su presentación poco frecuente, los objetivos de este trabajo son los siguientes, a saber:

1. Presentación de un caso clínico de carcinoma NE de próstata como presentación inicial en nuestro Servicio de Urología.
2. Revisión de la bibliografía disponible acerca del tema tratado.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 65 años de edad, con los siguientes antecedentes personales: hipertensión arterial (HTA) en tratamiento médico, 2 cirugías por fistula perianal en los años 2002 y 2008. Derivado a nuestro Servicio de Urología por presentar un laboratorio

de sangre con PSA total de 190 ng/ml. Durante la anamnesis el paciente manifiesta dolor en zona lumbar y miembros inferiores; no refiere antecedentes familiares directos de neoplasia prostática. El examen físico general no revela particularidades. Se realiza examen dígito rectal cuya realización resulta dificultosa debido a que el paciente presenta marcada estrechez anal, constatándose próstata de consistencia dura pétrea, sin límites definidos, indolora, impresionando compromiso extraprostático. Se decide realizar biopsia prostática, que se lleva a cabo mediante guía digital, ya que resulta imposible introducir el transductor transrectal debido a la estrechez de ano que padece el paciente. La toma de muestra del tejido prostático se efectúa con una aguja marca HISTO tipo Biocore II MG, calibre 18 gauges, de 25 cm de longitud, utilizando un disparador automático para agujas tipo TRU-CUT con penetración de 2,2 cm (marca HISTO sistema DANA 2,2 MG). Posterior al procedimiento, el paciente queda en observación durante unas horas y luego recibe el alta médica. Presenta episodios recurrentes de hematuria y dolor en hipogastrio durante las siguientes 48 horas, sin referir otro tipo de complicación.

El resultado de la anatomía patológica informa los siguientes hallazgos: *carcinoma infiltrante poco diferenciado con presencia de algunas pequeñas estructuras glanduliformes, con compromiso perineural (de muy probable origen prostático), constatándose un fragmento de intestino grueso. Se debe realizar inmunomarcación con PSA, fosfatasa alcalina (FAL), citoqueratina 7, citoqueratina 20 y sinaptofisina, para confirmar el origen prostático de este carcinoma infiltrante poco diferenciado.*

Con estos hallazgos se envía el material para inmunomarcación, que informa *positividad para dos marcadores (PSA y sinaptofisina). Estos resultados, correlacionados con la imagen histológica, corresponden a un carcinoma NE de próstata.*

Los estudios imagenológicos para la estadificación mostraron lo siguiente:

Tomografía computarizada de tórax-abdomen-pelvis: Adenomegalias mesentéricas retroperitoneales, ilíacas e inguinales. Modificación de la densidad del tejido graso perirrectal.

Gammagrafía ósea total: Se detectan múltiples áreas focales hiperactivas irregularmente distribuidas

en esqueleto. Impresión diagnóstica: lesiones óseas compatibles con implantes secundarios (Ver Imagen 1).

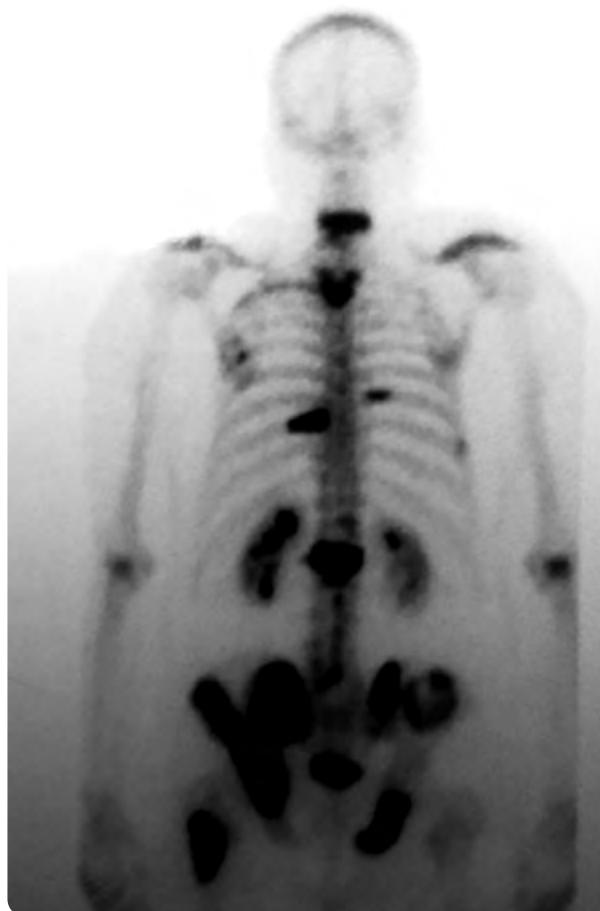


Imagen 1. La gammagrafía ósea muestra múltiples áreas focales hiperactivas irregularmente distribuidas en esqueleto.

Se decide iniciar tratamiento con bloqueo androgénico combinado mediante acetato de leuprolida (22,5 mg por vía subcutánea) cada 3 meses y bicalutamida (50 mg diarios); además se indica tratamiento con ácido zoledrónico (4 mg por vía endovenosa) cada 28 días. Al momento de la elaboración de este artículo, el paciente cumple 4 meses de iniciado el tratamiento, con un primer laboratorio de control con testosterona total sérica en niveles de castración y PSA total de 15 ng/ml. Por otra parte, el paciente refiere franca mejoría del dolor a nivel lumbar y miembros inferiores. No obstante, se efectúa su derivación a un Servicio de Oncología para valorar otras opciones terapéuticas ante la probabilidad de una mala evolución de la enfermedad.

DISCUSIÓN

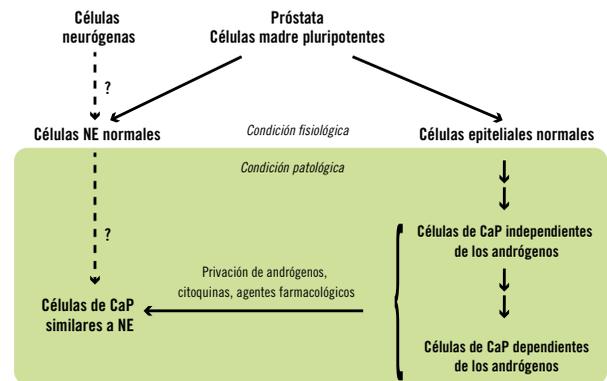
El 95% de los tumores malignos de próstata corresponden a adenocarcinomas. Dependiendo de la técnica utilizada para detectar células neuroendocrinas, se las puede encontrar en el 10% al 100% de los casos de cáncer de próstata^{9,10}. De acuerdo con las publicaciones más importantes, las formas histopatológicas de la variedad NE son las siguientes:

- Carcinoma NE de células pequeñas^{11,12}
- Variedad carcinoide¹³
- Focos de células neoplásicas NE en un adenocarcinoma de próstata^{11,14}

Es importante considerar que el cáncer de próstata con diferenciación NE tiene un pronóstico pobre (sobrevida del 35% a los 2 años) en comparación con los casos en que no hay células NE (sobrevida del 97% a los 2 años)^{15,16}. De acuerdo con lo expuesto por diferentes autores, en la mayoría de los casos la aparición de un componente NE ocurre durante el tratamiento con bloqueo androgénico en un paciente con adenocarcinoma de próstata diseminado^{17,18}. La evolución hacia la resistencia a la castración del adenocarcinoma de próstata se conoce desde el año 1941. Con la terapia de privación de andrógenos se logra una regresión durante un determinado período de tiempo, para luego evolucionar hacia el fenómeno de la resistencia a la castración (o anteriormente denominado hormonorresistencia)^{19,20}. Parece ser que las células NE muestran una actividad apoptótica de sólo el 0,16%; en otras palabras, constituyen una población celular inmortal en pacientes con cáncer de próstata^{9,21,22}. Producen sustancias tales como somatostatina, bombesina y serotonina, que participan en el crecimiento celular y de las metástasis. Entre los marcadores de tejido y suero característicos, los más importantes son la cromogranina A^{16,23}, la serotonina y la sinaptofisina^{24,25}. Yuan y colaboradores propusieron un modelo para graficar la diferenciación celular NE en un adenocarcinoma de próstata (Ver Figura 1)²¹.

Sin embargo, al parecer esto no siempre ocurre así. En el caso que se presenta en este trabajo, la diferenciación NE se observa desde un primer momento, sin haber recibido el paciente ningún tipo de tratamiento previo. Azad y colaboradores publicaron recientemente una presentación de dos casos clínicos de carcinoma NE de próstata, en el cual uno de ellos era, como en el presente caso, un paciente con presentación de novo

con esta variante histológica. Los autores refieren una buena evolución clínica del paciente mediante bloqueo androgénico combinado²⁶.



Adaptado de: Yuan TC, Veeramani S, Lin MF. Neuroendocrine-like prostate cancer cells: neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma cells. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Sep; 14 (3): 531-47.

Figura 1. Diferenciación celular NE en adenocarcinoma de próstata, según Yuan y colaboradores²¹.

Hasta el día de hoy no se dispone de un protocolo de tratamiento definido para la variante NE. Cualquiera sea la terapéutica que se utilice, los resultados de supervivencia son muy pobres, con menos de 12 meses en todos los casos^{5,27,28}. Sin embargo, la respuesta sostenida al bloqueo androgénico combinado en el contexto de un diagnóstico de adenocarcinoma de próstata mezclado con diferenciación NE es sorprendente, dado que sería de esperar una continua proliferación de células diferenciadas NE “resistentes a la castración”. La variante NE se caracteriza típicamente por la pérdida de la expresión de RA y sus genes reguladores, así como también secreción baja o ausente del PSA^{11,29}. En nuestro paciente, el motivo de derivación a nuestro servicio fue la franca elevación del PSA (190 ng/ml), que fortalece más la idea de un tumor mixto (componente adenocarcinoma y NE) que pueda responder, al menos en un primer momento, a la terapia hormonal convencional.

Está claro que se requiere de investigaciones más profundas con cohortes más amplias, pero, mientras tanto, creemos que es razonable para los médicos urólogos que enfrenten el escenario poco común de un carcinoma NE de próstata de novo (especialmente en el contexto de un adenocarcinoma de próstata concurrente) considerar el bloqueo androgénico combinado como la estrategia terapéutica inicial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013 Jan; 63 (1): 11-30.
2. Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. *Oncogene.* 2013 Dec 5; 32 (49): 5501-11.
3. Toren PJ, Gleave ME. Evolving landscape and novel treatments in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian J Androl.* 2013 May; 15 (3): 342-9.
4. Wu C, Wyatt AW, Lapuk AV, y cols. Integrated genome and transcriptome sequencing identifies a novel form of hybrid and aggressive prostate cancer. *J Pathol.* 2012 May; 227 (1): 53-61.
5. Evans AJ, Humphrey PA, Belani J, van der Kwast TH, Srigley JR. Large cell neuroendocrine carcinoma of prostate: a clinicopathologic summary of 7 cases of a rare manifestation of advanced prostate cancer. *Am J Surg Pathol.* 2006 Jun; 30 (6): 684-93.
6. Sun Y, Niu J, Huang J. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Am J Transl Res.* 2009 Feb 5; 1 (2): 148-62.
7. Hansel DE, Nakayama M, Luo J, y cols. Shared TP53 gene mutation in morphologically and phenotypically distinct concurrent primary small cell neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma of the prostate. *Prostate.* 2009 May 1; 69 (6): 603-9.
8. Wong YN, Jack RH, Mak V, Henrik M, Davies EA. The epidemiology and survival of extrapulmonary small cell carcinoma in South East England, 1970-2004. *BMC Cancer.* 2009 Jun 29; 9: 209.
9. Mosca A, Berruti A, Russo L, Torta M, Dogliotti L. The neuroendocrine phenotype in prostate cancer: basic and clinical aspects. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28 (Suppl International): 141-5.
10. Di Sant'Agnesse PA. Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. *Hum Pathol.* 1992 Mar; 23 (3): 287-96.
11. Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008 Jan; 32 (1): 65-71.
12. Demirtaş A, Sahin N, Oztürk F, y cols. Small cell prostate carcinoma: a case report and review of the literature. *Case Rep Urol.* 2013; 2013: 387931.
13. Molenaar JP, Baten A, Blokx WA, Hoogendam A. Development of carcinoid tumour in hormonally treated adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol.* 2009 Nov; 56 (5): 874-7.
14. Cohen RJ. Neuroendocrine carcinoma of the prostate gland. *Pathology.* 2005 Aug; 37 (4): 326-7.
15. Gleason G. Prognostic value of neuroendocrine cells in prostatic adenocarcinoma. *J Urol.* 1991; 145: 296.
16. Ranno S, Motta M, Rampello E, Risino C, Bennati E, Malaguarnera M. The chromogranin-A (CgA) in prostate cancer. *Arch Gerontol Geriatr.* 2006 Jul-Aug; 43 (1): 117-26.
17. Martínez-Cornelio A, González-Pérez J, Tabares-García Fde J, Ramos-Salgado F, Alvarado-Cabrero I, Hernández-Toriz N. [Androgen-deprivation therapy in the management of neuroendocrine prostate cancer] [Artículo en español]. *Cir.* 2009 Jul-Aug; 77 (4): 293-9; 273-8.
18. Uphoff J, Wozniowski J, Schattka SO, Kollias A. [Loss of differentiation of a prostate adenocarcinoma after hormone therapy: the example of a metastasis in the spongy body of the penis] [Artículo en alemán]. *Aktuelle Urol.* 2008 Sep; 39 (5): 373-7.
19. Nelson EC, Cambio AJ, Yang JC, Ok JH, Lara PN Jr, Evans CP. Clinical implications of neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007; 10 (1): 6-14.
20. Yuan TC, Veeramani S, Lin FF, y cols. Androgen deprivation induces human prostate epithelial neuroendocrine differentiation of androgen-sensitive LNCaP cells. *Endocr Relat Cancer.* 2006 Mar; 13 (1): 151-67.
21. Yuan TC, Veeramani S, Lin MF. Neuroendocrine-like prostate cancer cells: neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma cells. *Endocr Relat Cancer.* 2007 Sep; 14 (3): 531-47.
22. Slovin SF. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: a sheep in wolf's clothing? *Nat Clin Pract Urol.* 2006 Mar; 3 (3): 138-44.
23. Sciarra A, Di Silverio F, Autran AM, y cols. Distribution of high chromogranin A serum levels in

patients with nonmetastatic and metastatic prostate adenocarcinoma. *Urol Int.* 2009; 82 (2): 147-51.

24. Ather MH, Abbas F, Faruqui N, Israr M, Pervez S. Correlation of three immunohistochemically detected markers of neuroendocrine differentiation with clinical predictors of disease progression in prostate cancer. *BMC Urol.* 2008; 8: 21.

25. Leiblich A, Cross SS, Catto JW, Pesce G, Hamdy FC, Rehman I. Human prostate cancer cells express neuroendocrine cell markers PGP9.5 and chromogranin A. *Prostate.* 2007 Dec 1; 67 (16): 1761-9.

26. Azad AA, Jones EC, Chi KN. Metastatic large-cell neuroendocrine prostate carcinoma: successful treatment with androgen deprivation therapy. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2014.03.006>

27. Fernandes RC, Matsushita MM, Mauad T, Nascimento Saldiva PH. Prostate carcinoma with neuroendocrine differentiation: case report and literature review. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2001 Sep-Oct; 56 (5): 153-8.

28. Wynn SS, Nagabundi S, Koo J, Chin NW. Recurrent prostate carcinoma presenting as omental large cell carcinoma with neuroendocrine differentiation and resulting in bowel obstruction. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jul; 124 (7): 1074-6.

29. Beltran H, Rickman DS, Park K, et cols. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discov.* 2011 Nov; 1 (6): 487-95.