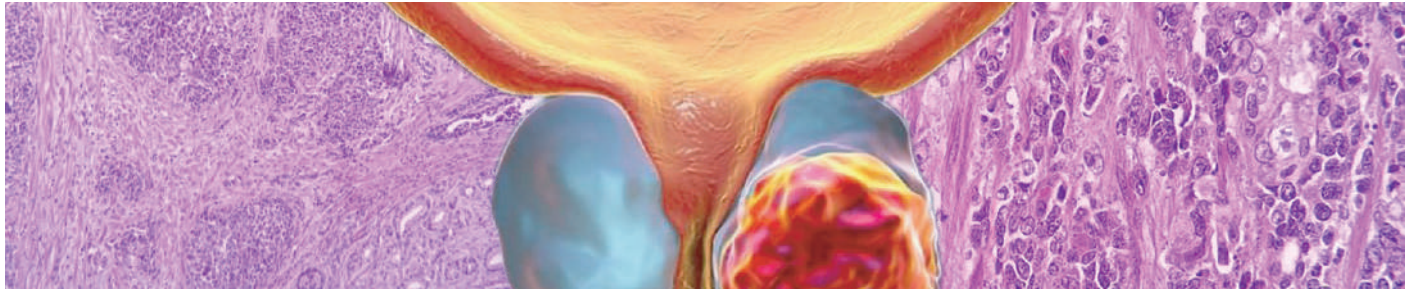


Reporte de casos



Adenocarcinoma de próstata con diferenciación neuroendocrina: una variedad poco frecuente

Prostatic adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation: a rare variety

Dr. Víctor Leonardo Hidalgo Montaña¹; Dra. María Elisa Puertas Bravo²; Md. María de los Ángeles Hidalgo Torres³

¹ Urólogo, Departamento de Urología, Hospital Clínica San Agustín, Loja, Ecuador
² Patóloga, Departamento de Patología, Hospital Clínica San Agustín, Loja, Ecuador
³ Médico general, Loja, Ecuador

Fecha recepción: 12-05-2021

Fecha aceptación: 02-07-2021

Fecha publicación: 10-12-2021

RESUMEN

El cáncer de próstata es uno de los tumores con mayor incidencia en la población masculina y el segundo en mortalidad después del cáncer de pulmón. Es importante destacar que el marcador tumoral antígeno prostático específico total, que consta en la mayoría de los pedidos de los exámenes médicos de la población que sobrepasa la quinta década de la vida, es la ruta a un mayor diagnóstico del cáncer de próstata. Sin embargo, aún vemos retención aguda de orina por esta patología. El 95% se presenta con una variedad histológica de adenocarcinoma de la próstata, el 5% restante puede mostrar variaciones histológicas de tipo neuroendocrina. A continuación, exponemos el caso de un paciente de 64 años de edad, en tratamiento con alfa bloqueantes por hipertrofia prostática benigna, acude a emergencia con retención aguda de orina, se lo somete a una adenomectomía transvesical de la próstata y el resultado histopatológico indica adenocarcinoma acinar de la próstata Grade Group 5 con diferenciación neuroendocrina. El tratamiento no definido y la evolución desfavorable que ocurre en estos pacientes obligan a un análisis clínico minucioso y tratamiento urgente en el área de oncología.

PALABRAS CLAVE:

Adenomectomía, adenocarcinoma, neuroendocrino, próstata, quimioterapia

ABSTRACT

Prostate cancer is one of the tumors with the highest incidence in the male population and the second in mortality after lung cancer. It is important to note that the tumor marker prostate-specific antigen that appears in most of the requests of the medical examinations of the population over the fifth decade of life, is the route to a greater diagnosis of prostate cancer. However, we still see acute urine retention due to this pathology. 95% present with a histological variety of prostatic adenocarcinoma, the remaining 5% may present neuroendocrine-type histological variations. We present a case of a 64-year-old patient treated with alpha blockers

KEY WORDS:

adenomectomy, adenocarcinoma, neuroendocrine, prostate, chemotherapy

E-mail: nnayocorsa2002@gmail.com

1. ORCID iD: 0000-0001-7798-8553

2. ORCID iD: 0000-0002-5242-7546

3. ORCID.iD/0000-0002-2839-1459

for benign prostatic hyperplasia, that attended the emergency room with acute urine retention. He undergoes a transvesical prostate adenectomy and the histopathology result indicates acinar prostatic adenocarcinoma Grade Group 5 with neuroendocrine differentiation. Undefined treatment, bad prognosis and evolution that occurs in these patients require a thorough clinical analysis and an urgent treatment in the oncology area.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el de mayor incidencia en la población masculina en general y el segundo en mortalidad después del cáncer de pulmón a nivel mundial, siendo el primero en incidencia local según las estadísticas de la Agencia Internacional para Investigación en Cáncer(1), el 95% son adenocarcinoma de la próstata, mientras que solo el 5% demuestran variantes histológicas de tipo neuroendocrinas, las cuales no tienen una directriz de tratamiento establecida, debido a su alto grado de agresividad, diseminación y temprana aparición de metástasis óseas, pulmonar o hepático. El diagnóstico se realiza por estudio de patrón histológico y pruebas de inmunohistoquímicas(2-4).

La conducta terapéutica es la administración de quimioterapia sistémica y, cuando existe una combinación con cáncer de próstata tipo adenocarcinoma, se asocia el bloqueo androgénico total y radioterapia. La cirugía radical es controversial. A pesar de los tratamientos el pronóstico es pobre y la supervivencia es de meses desde su diagnóstico(4).

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 64 años, casado, nacido y residente en Loja, con antecedentes patológicos personales de diabetes mellitus 2 en tratamiento con empaglifozina e insulina NPH; hipertrofia prostática en tratamiento con tamsulosina desde hace 3 meses. Consulta en el área de urgencias porque desde hace 24 horas presenta hematuria macroscópica seguida de retención aguda

de orina y dolor abdominal intenso. Al examen físico se presenta diaforético, álgico, afebril; al examen digito-rectal se palpa próstata de consistencia blanda, no dolorosa, cápsula prostática de superficie regular, móvil sin compromiso extraprostático.

Los exámenes complementarios revelan hemoglobina 15, hematocrito 45%, antígeno prostático específico 5.9 ng/ml, ecografía pélvica próstata grado IV: 90 gramos.

Se decide realizar prostatectomía transvesical, el resultado de anatomía patológica informa los siguientes hallazgos: adenocarcinoma acinar con diferenciación neuroendocrina (figura 1), inmunohistoquímica: sinaptofisina positividad citoplasmática granular, cromogranina A positivo paranuclear, en componente con diferenciación neuroendocrina, racemasa positivo citoplasmático granular en componente de adenocarcinoma y con diferenciación neuroendocrina, BCL2 positividad citoplasmática leve en componente neuroendocrino, pancitokeratina AE1/AE3 positivo de membrana en zonas de diferenciación neuroendocrina (figuras 2, 3). Grado histológico Grade Group 5, calificación de Gleason 9 (4+5); con patrón terciario de Gleason 3, cuantificación tumoral 70%; involucra cápsula prostática sin rebasarla, invasión linfática y perineural presentes.

Con este resultado de histopatología, se deriva a paciente a servicio de oncología para inicio de tratamiento, previo exámenes de estadificación tumoral (tomografía contrastada de tórax, abdomen, pelvis; gammagrafía ósea).

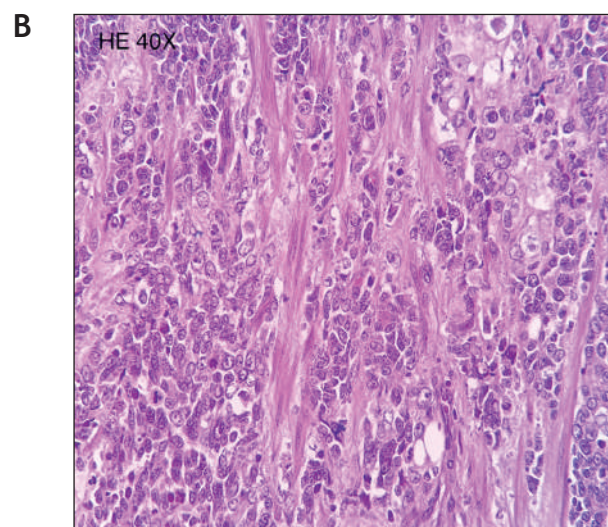
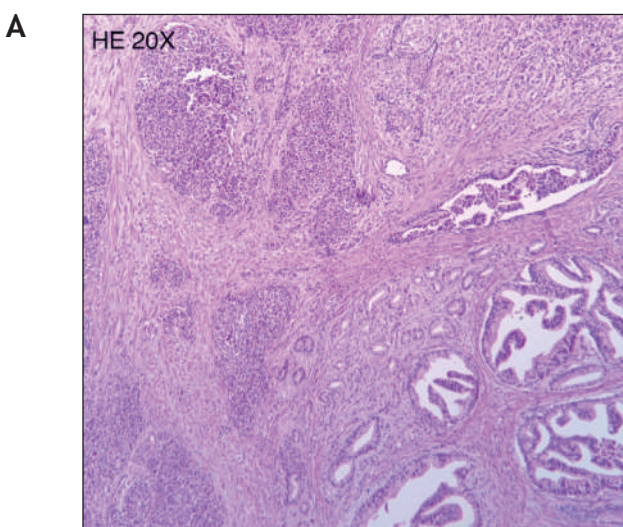


Figura 1. Biopsia de próstata: A. coloración HE 20x; transición de adenocarcinoma a diferenciación neuroendocrina B. HE 40x; áreas sólidas del tumor con diferenciación neuroendocrina

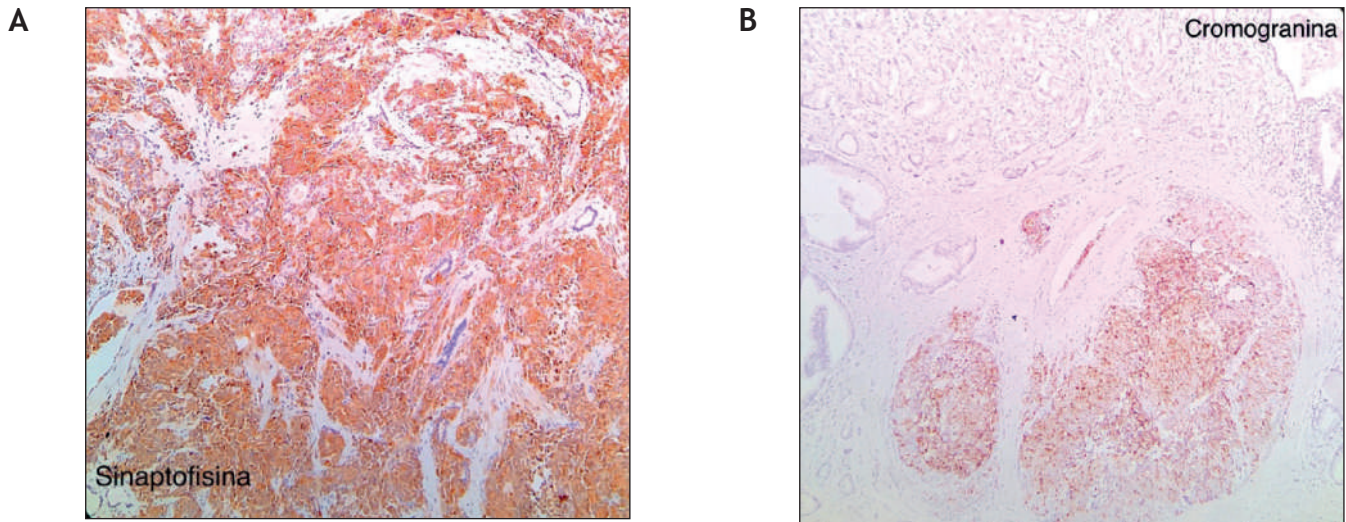


Figura 2. Inmunohistoquímica: A. Sinaptofisina 40x positividad granular citoplasmática en componente neuroendocrino. B. Cromogranina A 20x positividad paranuclear en zona de diferenciación neuroendocrina

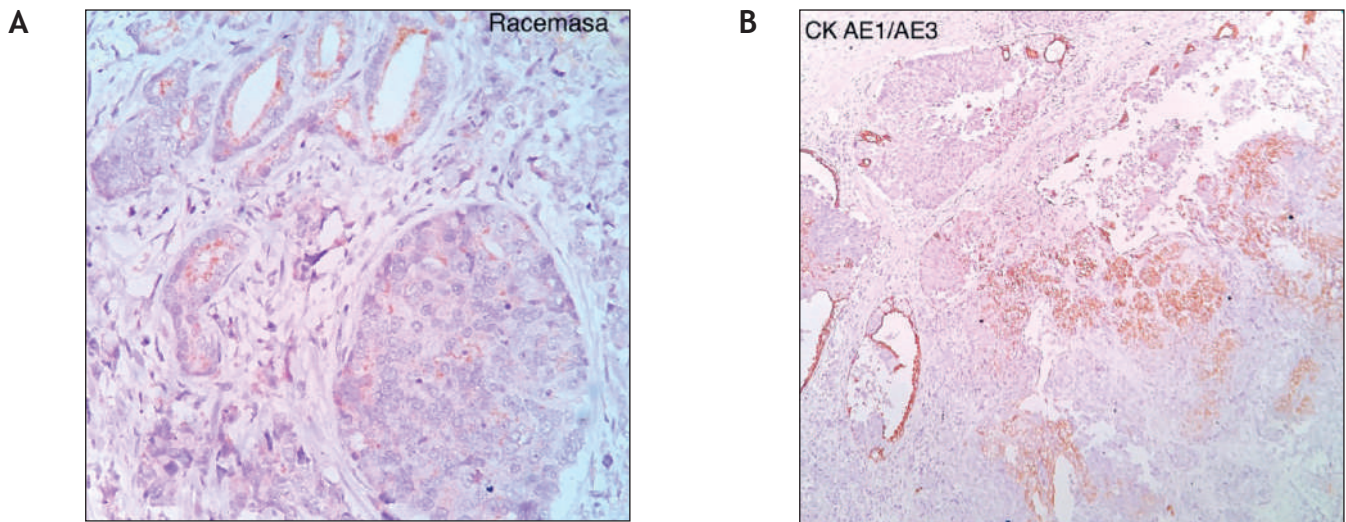


Figura 3. Inmunohistoquímica: A. Racemasa 40x positividad granular citoplasmática. B. Ck AE1/AE3 20x positividad de membrana en componente con diferenciación neuroendocrina

DISCUSIÓN

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente en los hombres después del cáncer de pulmón y, según la International Agency for Research on Cancer, mediante la plataforma GLOBOCAN, es el primero en incidencia en el Ecuador (1). El adenocarcinoma acinar compuesto por células exocrinas que típicamente expresan receptores andrógenos (RA), antígeno prostático específico (PSA) y fosfatasa ácida prostática es el más común, y representa el 95% de casos(2,5,6).

El epitelio prostático se compone de tres líneas celulares principalmente: basales, secretoras y células neuroendócrinas. Estas han ganado interés durante la

última década, pues se conoce que no solo participan en la regulación del crecimiento y diferenciación de la glándula con actividad exocrina, produciendo somatostatina, cromogranina A, B, C, péptido similar a la hormona estimulante tiroides, proteína similar a la hormona paratiroidea, entre otros, sino que también la presencia de células neuroendocrinas similares malignas incide directamente en el pronóstico, progresión y evolución del cáncer de próstata(7,8).

Las células cancerosas NE-like se cree que tienen el mismo origen de las células neuroendocrinas normales, una célula madre del epitelio basal, con la diferencia de que las células cancerosas atraviesan por un proceso de transdiferenciación bajo la influencia de ambientes

patológicos como la supresión androgénica. Es por esta razón que la incidencia del adenocarcinoma de próstata con diferenciación neuroendocrina aumenta generalmente posterior a la terapia de ablación androgénica de un CA próstata común (6,9).

Las células NE-like en los carcinomas prostáticos carecen de características morfológicas específicas, por lo tanto, solo se pueden visualizar ante su sospecha mediante el uso de biomarcadores inmunohistoquímicos que incluyen cromogranina A (CgA), sinaptofisina, Bcl-2, una proteína antiapoptótica relacionada con la pérdida del proceso de muerte celular programada y la resistencia hacia los andrógenos, α -metilacil-CoA racemasa. Todos estos marcadores positivos en el caso descrito. De manera similar, a las NE benignas, las NE-like malignas no secretan PSA y carecen de receptores androgénicos (RA) (5,10-12).

Estos tumores con diferenciación neuroendocrina, al no poseer RA, se convierten en tumores altamente agresivos con completa independencia a la hormonoterapia, rápida progresión de la enfermedad, metástasis con niveles bajos de PSA. Autores como Páez, Wang y otros han demostrado como único factor independiente hasta el momento para desarrollo de carcinoma neuroendocrino un grado histológico alto con calificación de Gleason >8, lo cual coincide con el diagnóstico del paciente presentado, neuroendocrino de novo + Gleason 9 (13), con una presentación ambigua con un valor de PSA total bajo con respecto al peso de la próstata 90 gramos, relación PSA total y libre mayor del 23 % y las características que no impresionaban un origen maligno tanto del examen rectal como ecográfico.

La diferenciación neuroendocrina en el carcinoma prostático es rara y poco establecida, con una incidencia muy baja; se reconocen espectros diferenciales histológicos que incluyen: carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, de células grandes y adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina, siendo este último el más frecuente. De este es excepcional ver un debut (como el presentado), ya que, de manera usual, la mayoría son un CA prostático convencional que se diferencia a un neuroendocrino posterior al tratamiento hormonal (6,14,15).

No existe un protocolo de tratamiento establecido. Independientemente de la terapéutica decidida, el pronóstico de sobrevida es poco alentador, con 12 meses aproximadamente. Una opción es la prostatectomía radical siendo curativa solo en etapas tempranas y si

los tumores son limitados; el uso del bloqueo androgénico es controversial, ciertos estudios lo recomiendan en combinación con quimioterapia, sin embargo, otros indican que puede producir hiperactivación del sistema neuroendocrino en el tejido prostático en los pacientes con tumores mixtos (adenocarcinoma y carcinoma neuroendocrino). Actualmente se ha implementado la quimioterapia con agentes como el cisplatino y etopósido; no obstante, fármacos como los análogos de la somatostatina han demostrado capacidad para contrarrestar la diferenciación NE, impiden la proliferación celular además de inducir apoptosis. Se han probado otros como antagonistas de la bombesina e inhibidores mTor que limitarían la proliferación de las células independientes de andrógenos lo que resulta en una expectativa relevante para el tratamiento de este tipo de neoplasias (4,13,15,16).

La diferenciación neuroendocrina se correlaciona con mayor progresión tumoral, peor pronóstico y escasa respuesta al tratamiento, debe sospecharse histopatológicamente en tumores de alto grado con importante necrosis y en pacientes con rápida progresión de la enfermedad o pacientes con adenocarcinoma de próstata conocido que hayan sido manejados con terapia hormonal y tengan un deterioro significativo. En estos casos, se recomienda estudios con inmunohistoquímica para una oportuna detección, derivación y tratamiento de los pacientes (16-18).

CONCLUSIONES

El carcinoma de próstata de tipo neuroendocrino tiene una incidencia muy baja del 1 al 5 %.

Su importancia clínica radica en su agresividad, con diseminación fugaz, metástasis tempranas sin un esquema terapéutico establecido.

Desde el punto de vista histopatológico, es importante tener presente la diferenciación neuroendocrina en el cáncer de próstata confirmada por inmunohistoquímica, porque este, al constituir un elemento de riesgo, supone así un condicionante para el tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

La cirugía radical de la próstata es controversial, la respuesta al tratamiento es muy pobre con sobrevida de solamente meses luego del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN. Cancer Today [Internet]. World Health Organization / International Agency for Research on Cancer. 2021 [citado el 11 de mayo de 2021]. Disponible en https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=39&type=0&statis-tic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&pro-jection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&-continent=2&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D
2. Yang X. Interpretation of prostate biopsy - UpToDate [Internet]. 2021 [citado el 1 de mayo de 2021]. Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/interpretation-of-prosta-te-biopsy?csi=658af2b5-e9e8-42f3-a78b-aaadc738e47c&source=contentShare>
3. Yuan T-C, Veeramani S, Lin F-F, Kondrikou D, Zelivianski S, Igawa T, et al. Androgen deprivation induces human prostate epithelial neuroendocrine differentiation of andro-gen-sensitive LNCaP cells. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2006;13(1):151-67. Disponible en: www.endocrinology-journals.org
4. Miller DR, Ingersoll MA, Teply BA, Lin M-F. Targeting treatment options for castration-res-istant prostate cancer [Internet]. Vol. 9, *American Journal clinical and experimental urology*. 2021. Disponible en www.ajceu.us/
5. Rimoldi DA, Antonio Costa J, Roveto S, Rivero O, Alberto Rimoldi D. Adenocarcinoma de próstata con diferenciación neuroendocrina de una variante a células pequeñas. *Med (Buenos Aires)*. 2001;3:322-4.
6. So JS, Gordetsky J, Epstein JI. Variant of prostatic adenocarcinoma with Paneth cell-like neuroendocrine differentiation readily misdiagnosed as Gleason pattern 5. *Hum Pathol* [Internet]. 2014;45(12):2388-93. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2014.08.004>
7. Butler W, Huang J. Neuroendocrine cells of the prostate: Histology, biological functions, and molecular mechanisms. *Precis Clin Med* [Internet]. el 3 de abril de 2021 [citado el 2 de mayo de 2021];4(1):25-34. Disponible en [/pmc/articles/PMC8023015/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38023015/)
8. Yuan TC, Veeramani S, Lin MF. Neuroendocrine-like prostate cancer cells: Neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma cells. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(3):531-47.
9. Bellur S, Van der Kwast T, Mete O. Evolving concepts in prostatic neuroendocrine manifestations: from focal divergent differentiation to amphicine carcinoma. *Hum Pathol* [Internet]. 2019;85(2019):313-27. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.11.016>
10. Zhou M, Netto G, Epstein J. Neuroendocrine Cells Involving the Prostate- ClinicalKey. En: *High-Yield Uropathology*, [Internet]. Saunders, Elsevier; 2012 [citado el 9 de mayo de 2021]. p. 46-7. Disponible en <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B978-1437725230000231?scrollTo=%23hl0000033>
11. Iniestares España Moratalla Charcos ES, María L, Navarro P, Vizcaíno C, García O, Manuel J, et al. *Archivos Españoles de Urología*. 2013 [citado el 1 de mayo de 2021];66:368-71. Disponible en <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181043650007>
12. Arenas Reyes NJ, Manuel Moreno LA, Carrillo Rodríguez AP, Fonseca Buitrago CL, Pompilio Daza Almendras F. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: A literature review. *Urol Colomb* [Internet]. el 1 de abril de 2014 [citado el 9 de mayo de 2021];23(1):39-43. Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-uropologia-colombiana-398-articulo-diferenciacion-neuroendocrina-cancer-prostata-revision-S0120789X1450007X>
13. Páez E, Rodríguez A. Adenocarcinoma de próstata con diferenciación neuroendócrina: Reporte de un caso. *Boletín del Colegio Mexicano de Urología* [Internet]. enero de 2015 [citado el 2 de mayo de 2021];37-40. Disponible en <https://cmu.org.mx/wp-content/uploads/2020/04/XXX-2015-1.pdf#page=38>

14. Moratalla Charcos LM, Pastor Navarro T, Cortés Vizcaíno V, Oisca García JM, Gil Salom M. Carcinoma neuroendocrino de célula grande prostático. A propósito de un caso. Arch Españoles Urol. 2013;66(4):368-71.
15. Ezquer A, Rebullida PR, García L, Sanagua C, López R, Cenice F, et al. Carcinoma neuroendocrino de próstata: una variedad poco frecuente Neuroendocrine Carcinoma of Prostate: A Rare Type. Rev Argent Urol. 2015;80(february):175-9.
16. Martínez-Cornelio A, González-Pérez J, De F, Tabares-García J, Ramos-Salgado F, Alvarado-Cabrero I, et al. Bloqueo androgénico total en el manejo del cáncer de próstata neuroendocrino [Internet]. Vol. 77, Cir Ciruj. 2009 [citado el 1 de mayo de 2021]. Disponible en www.medigraphic.org.mx
17. Zael Santana-Ríosa, Santiago Fulda-Grauea, Rodrigo Pérez-Becerra, Alejandro Urdiales-Ortiza, Jorge Morales-Montora, Carlos Pacheco-Gahblera FC-F. Presentación inusual de un cáncer de próstata con diferenciación neuroendocrina | Revista Mexicana de Urología [Internet]. Revista Mexicana de Urología. 2009 [citado el 9 de mayo de 2021]. p. 178-80. Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-urologia-302-articulo-presentacion-inusual-un-cancer-prostata-X200740850949562X>
18. Ramírez-Balderrama L, López-Briones S, Daza-Benítez L, Macías MH, López-Gaytán T, Pérez-Vázquez V, et al. Diferenciación neuroendocrina en adenocarcinoma de próstata Gaceta Médica de México. 2013;149:639-45 ARTÍCULO DE REVISIÓN Correspondencia. 2013.

Como citar el presente artículo:

Hidalgo L, Puertas M, Hidalgo M. Adenocarcinoma de próstata con diferenciación neuroendocrina: una variedad poco frecuente. Reporte de casos. Indexia. Diciembre 2021.