

## ADENOCARCINOMA DE PROSTATA CON DIFERENCIACION NEUROENDOCRINA DE UNA VARIANTE A CELULAS PEQUEÑAS

DANIEL A. RIMOLDI, JUAN ANTONIO COSTA, SILVANA ROVETO, OSCAR RIVERO

*Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*

**Resumen** Los adenocarcinomas constituyen más del 90% de las neoplasias malignas de próstata. La diferenciación neuroendócrina (NE) es un hecho a considerar por sus implicancias diagnósticas y terapéuticas. Tal diferenciación puede establecerse por proliferación de células NE, tipo carcinoide, o la variante a células pequeñas (CP). Se presenta un paciente con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata realizado 5 años antes de su internación, con rápido deterioro de su estado general en los últimos tres meses de vida coincidiendo con la normalización de los valores del antígeno prostático sérico (PSA).

**Palabras claves:** adenocarcinoma de próstata, diferenciación neuroendócrina, PSA.

**Abstract** *Prostatic adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation of the Small Cell type.* Adenocarcinomas (AC) account for more than 90% of the prostatic malignant neoplasias; a neuroendocrine differentiation (NE) component is to be considered in cases of atypical evolution for its diagnostic and therapeutic relevance. The (NE) originates by proliferation of the NE cells of the acinar epithelium and may develop into two different histologic patterns, a "Carcinoid" type and a "Small Cell" type. We report a patient with a prostatic AC diagnosed 5 years before his death with worsening of the disease together with a return of the prostatic specific antigen (PSA) to normal values and the presence of hepatic metastases of a tumor (NE) of the small cell type. The autopsy confirmed the presence of a prostatic tumor with areas of (AC) type and (NE) small cell type and multiple hepatic metastases (NE).

**Key words:** prostatic adenocarcinoma, neuroendocrine differentiation, PSA

La próstata está constituida por un complejo sistema acino-ductal con diferentes grupos celulares en su epitelio<sup>1</sup>. En el mismo, se encuentran células secretoras o luminales con poca actividad proliferativa que sintetizan y liberan a la circulación sistémica PSA y fosfatasa ácida entre otros productos de secreción.

Las células basales por el contrario tienen alto índice proliferativo, se localizan en la periferia glandular, cercanas a la membrana basal. Se las considera como células totipotenciales o de reserva, reemplazando en forma continua a las secretoras<sup>2</sup>.

Hay autores que consideran a un tercer grupo celular a las que llaman intermedias, las que tendrían características morfológicas y funcionales comunes a los grupos anteriores (que adquieren mayor relevancia en diversas condiciones fisiopatológicas)<sup>3</sup>.

Por último las células neuroendocrinas que no se identifican con técnicas de tinción de rutina, son reguladoras intraepiteliales que controlan procesos de crecimiento y diferenciación, además de tener una función homeostática en la actividad exocrina<sup>2, 4, 5, 6</sup>.

### Caso clínico

Paciente de 69 años, internado en el IDIM en Noviembre de 1998. Se le había diagnosticado cáncer de próstata en 1993; fue tratado con radioterapia local, antiandrógenos y análogos de factor liberador de gonadotropinas.

Estudios ecotomográficos (Diciembre 1998/Enero 1999) evidenciaron hígado con múltiples imágenes nodulares, sin otras evidencias de compromiso metastásico. Se le realizó punción biopsia hepática (protocolo IDIM B 36551) en la que se observó carcinoma de células pequeñas con diferenciación neuroendócrina (NE) (Foto: C) La inmunohistoquímica (IH) efectuada en el Hospital Roffo fue negativa para PSA, cromogranina y vimentina, siendo positiva para sinaptofisina y antígeno carcino embrionario (CEA).

Desde Marzo de 1998 los dosajes de PSA (Irma - DPC) fueron 17, 15, 20, 30, 4 y 4 ng/ml (los 2 últimos durante su internación). Figura 1. Falleció en Marzo de 1999. Sólo fue autorizado el estudio necrópsico de órganos pélvicos y fragmentos hepáticos.

Recibido: 27-X-2000

Aceptado: 20-IV-2001

**Dirección postal:** Dr. Daniel Alberto Rimoldi, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Av. Combatientes de Malvinas 3150, Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4514-8708 e-mail: dasilva@ciudad.com.ar

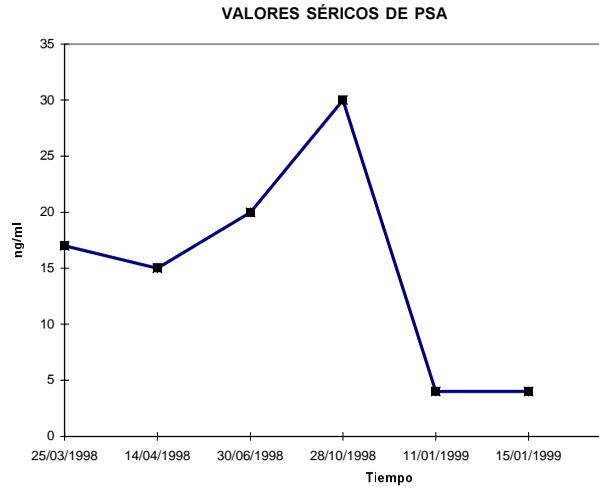


Fig. 1.- Evolución temporal del marcador sérico específico (PSA). Nótese el significativo descenso del mismo, cercano al fallecimiento del paciente.

La autopsia (protocolo IDIM A 3173) evidenció tumor prostático con áreas de adenocarcinoma y otras de carcinoma de células pequeñas con diferenciación NE (Fotos A y B). En las metástasis solamente se observó el segundo tipo histológico.

La IH del tumor NE fue (Foto: D) positiva para cromogranina (4/4) y sinaptofisina (1/4), siendo negativa para PSA. En las áreas de tipo adenocarcinoma la IH fue positiva para PSA (2/4).

**Discusión**

La determinación sérica de PSA, se ha convertido en una valiosa herramienta en el monitoreo terapéutico de los adenocarcinomas de próstata. Esta glicoproteína de PM 34.000, es una serín- proteasa que contribuye a la licuefacción seminal. El aumento de los niveles séricos son proporcionales tanto al crecimiento prostático intracapsular como a la expansión extracapsular infiltrando órganos adyacentes o metastatizando a distancia<sup>7</sup>.

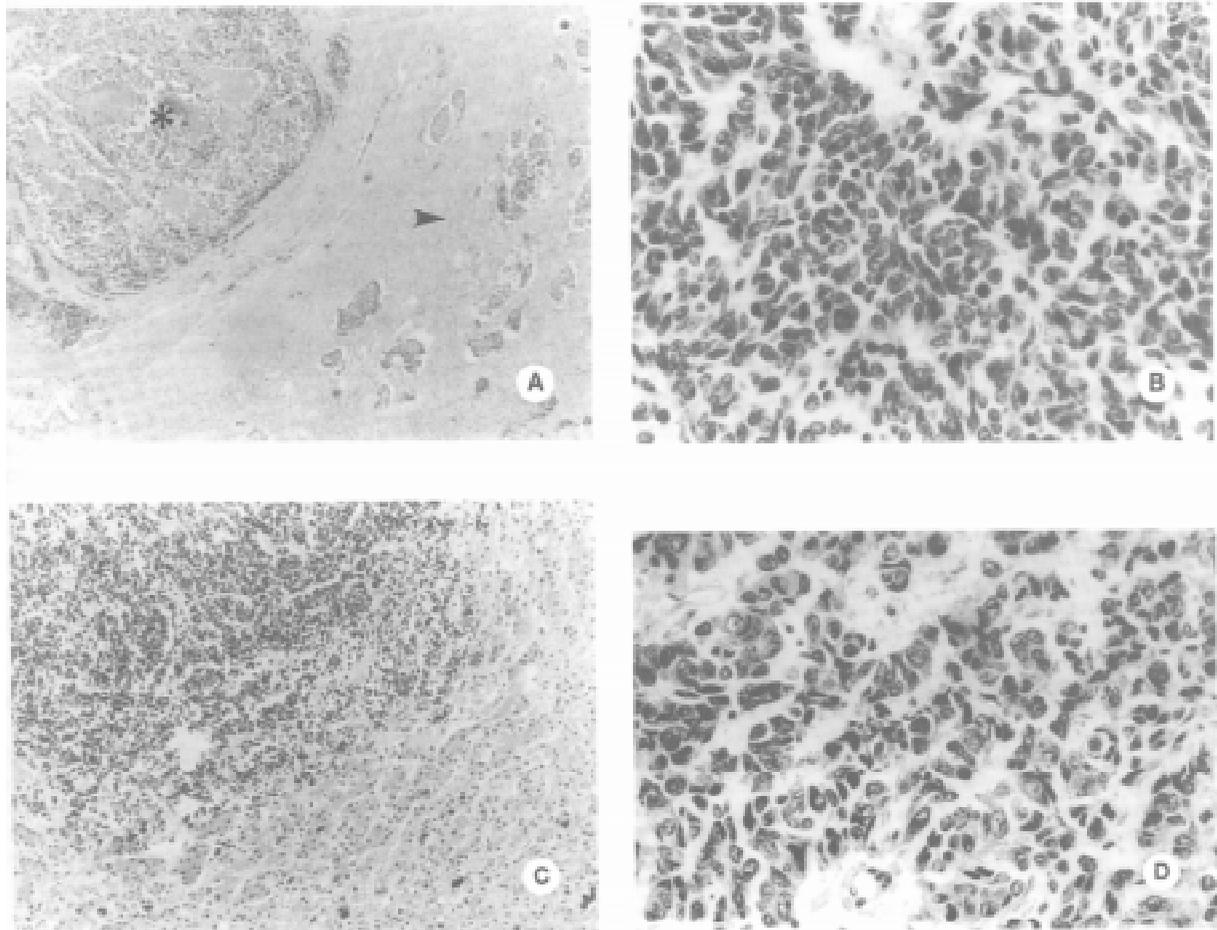


Fig. 2.- A. PRÓSTATA: Áreas de tumor típico (punta de flecha) y de tumor neuroendócrino a células pequeñas (asterisco) en un mismo campo H. E. 40x B. PRÓSTATA: Área de tipo neuroendócrino a células pequeñas. H.E. 100x C. HÍGADO: Metástasis de tumor neuroendócrino a células pequeñas H. E. 250x. D. PRÓSTATA: Área de tumor neuroendócrino, inmunohistoquímica: cromogranina (+) 400x

La regulación de su producción depende de la actividad androgénica, por lo tanto pacientes bajo terapia hormonal reducen la síntesis y liberación de PSA<sup>8-9</sup>.

Varios trabajos refieren que la diferenciación NE se produce en grado variable en el carcinoma de próstata. Tal diferenciación se corresponde con progresión tumoral, peor pronóstico y escasa respuesta al tratamiento antiandrogénico<sup>10</sup>. Se postula un rol paracrino de la célula NE estimulando la proliferación neoplásica<sup>11</sup>.

El caso que presentamos 5 años después del diagnóstico y bajo tratamiento hormonal, presentó una evolución clínica desfavorable, metástasis demostradas y disminución del nivel de PSA.

Tanto la biopsia hepática pre-mortem como los tejidos no prostáticos estudiados en la autopsia (subserosa intestinal, pared vesical y fragmentos de hígado), mostraron carcinoma de células pequeñas con diferenciación NE. En la próstata el tumor neuroendócrino coexistía con áreas de adenocarcinoma típico; no observándose áreas de transición entre ambas formas tumorales, pese a ello se considera más probable una diferenciación NE, que la coexistencia de dos tumores diferentes.

Esta variante histológica tiene marcada actividad proliferativa, carece de receptores androgénicos, siendo negativa la IH para PSA. Según su grado de diferenciación positivizan marcadores neuroendocrinos: cromogranina, vimentina, enolasa neuronal específica, sinaptofisina y otros<sup>12</sup>.

La ausencia de receptores androgénicos los hace hormono-independientes y explicaría en parte su propagación clonal a pesar del tratamiento antiandrogénico.

Esta posibilidad en el contexto de la no correlación, como en el caso que presentamos, entre evolución clínica y niveles séricos del marcador tumoral, debe tenerse en cuenta.

Focalizar a las células NE como nuevo objetivo terapéutico será la premisa, ya que estas neoplasias no responden a las modalidades corrientes de terapia.

**Agradecimientos:** Se agradece al Instituto de Oncología A. Roffo, los estudios de IH realizados en el tejido de la biopsia hepática.

## Bibliografía

1. Bostwick DG, Dundore PA. *Biopsy Pathology of the Prostate*. London: Chapman and Hall Medical 1997; 6-8.
2. Bonkhoff H, Wernert N, Dhon G, Remberger K. Relation of endocrine – paracrine cells to cell proliferation in normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. *Prostate* 1991; 19: 91-98.
3. Xue Y, Smedts F, Verhofstad A, et al. Cell kinetics of prostate exocrine and neuroendocrine epithelium and their differential interrelationship: New perspectives. *Prostate* 1998; 8 Suppl: 62-73
4. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. *Cancer* 1992; 70 (Suppl.): 254-268.
5. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine cells of the prostate and neuroendocrine differentiation in prostate carcinoma: a review of morphologic aspect. *Urology* 1998; 51 (Suppl.): 121-4.
6. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. *Hum Pathology* 1992; 23: 287-296.
7. Stamey TA, Dietrick DD, Issa MM, Large. Organ confined, impalpable transition zone prostate cancer: association with metastatic levels of prostate specific antigen. *J Urology* 1993; 249: 510-5.
8. Bidart JM, Thuillier F., Augereau C., et al.. Kinetics of serum Tumor Marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clinical Chemistry* 1999; 45: 1696-8.
9. Tetu B, Ro JY, Ayala AG, Johusam DE, Logothetis CJ, Ordonez NG. Small cell carcinoma of the prostate, Part. I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987; 59: 1803- 1809.
10. Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Prostate* 1999; 39: 135-48
11. Cox M.E., Deeble P.D., Lakhani, Parsons S. D.: Acquisition of neuroendocrine characteristic by prostate tumors cells is reversible: implications for prostate cancer progression. *Cancer Res* 1999; 59: 3821-30.
12. Helpap B, Kollerman J. Undifferentiated carcinoma of the prostate with small cell features: immunohistochemical subtyping and reflections on histogenesis. *Virchows Arch* 1999; 434: 385-91

----

*Nadie puede cambiar su pasado; pero todo el mundo puede contarlo al revés.*

Noel Clarasó (1905-1985)