

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“EXPERIENCIA MÉDICA Y QUIRÚRGICA CON EL CARCINOMA DE PRÓSTATA  
NEUROENDÓCRINO”**

**TESIS QUE PRESENTA**

**DR JUVENTINO GONZÁLEZ PÉREZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA  
DE LA ESPECIALIDAD EN  
UROLOGÍA**

**Asesor Titular de Tesis: Dr. Andrés Martínez Cornelio.**

---

México D.F. Febrero 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

---

DR. EDUARDO ALONSO SERRANO BRAMBILA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE UROLOGÍA  
JEFE DE SERVICIO DE UROLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

---

DR. ANDRES MARTÍNEZ CORNELIO  
ASESOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE UROLOGÍA ONCOLÓGICA  
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SXXI

## **DEDICATORIA**

**A DIOS QUE NOS DIO EL CONOCIMIENTO PARA DESCUBRIR LO CORRECTO, LA VOLUNTAD PARA ELEGIRLO, Y LA FUERZA PARA HACER QUE PERDURE.**

**“TÚ ME PROTEGES Y ME SALVAS; TU BONDAD ME HA HECHO PROSPERAR, HAS HECHO FÁCIL MI CAMINO Y MIS PIES NO HAN RESBALADO”**

**2 Samuel 22. 36, 37**

**QUÉ SATISFACCIÓN MAS GRANDE PUEDE HABER PARA UN HOMBRE QUE LA GLORIA DE TENER UN HIJO. NO SÉ CÓMO SEAS NI DÓNDE ESTÉS AHORA, PERO YA TE AMO, TÚ ERES MI RAZÓN, ERES TODAS MIS RAZONES.**

**A MI FAMILIA, MI APOYO INCONDICIONAL EN TODO EL CAMINO QUE HE RECORRIDO Y QUE HE DE RECORRER.**

**A MIS MAESTROS, POR TEMPLAR MI ALMA Y MI ESPÍRITU PARA LAS DIFICULTADES DE LA VIDA.**

### 1. Datos del Alumno

(Autor)

---

Apellido paterno: González  
Apellido materno: Pérez  
Nombre (s): Juventino  
Telefono: 53.17.27.11.  
Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad o Escuela: Facultad de Medicina  
Carrera: Subespecialidad en Urología  
No. de Cuenta: 505025850

---

---

---

### 2. Datos del Asesor

---

Apellido paterno: Martínez  
Apellido Materno: Cornelio  
Nombre: Andrés

---

### 3. Datos de la Tesis:

Titulo: “EXPERIENCIA MÉDICA Y QUIRÚRGICA CON EL CARCINOMA DE PRÓSTATA  
NEUROENDÓCRINO”

No. de Páginas: 18

**Año:**

**2009**

## INDICE

I.	RESUMEN	1
II.	INTRODUCCIÓN	4
III.	MATERIAL Y MÉTODOS	5
IV.	RESULTADOS	6
V.	DISCUSIÓN	12
VI.	CONCLUSIONES	16
VII.	BIBLIOGRAFÍA	17

## **I. RESUMEN:**

El carcinoma de próstata neuroendócrino constituye menos del 1% de todas las neoplasias prostáticas, se han reportado hasta la fecha menos de 200 casos en la literatura.

**Objetivo:** Describir la experiencia en el manejo del carcinoma neuroendócrino de próstata en nuestro centro hospitalario.

**Material y Métodos:** Bajo un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, se realizó una revisión de los expedientes clínicos de los pacientes con sospecha de cáncer de próstata el periodo comprendido de Enero del 2000 a Diciembre del 2007 que fueron sometidos a Biopsia Transrectal (BTR), o Resección Transuretral de Próstata (RTUP), se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma neuroendócrino en sus variantes pura y mixta. Se analizaron aspectos tales como: edad, estadio clínico, estado funcional utilizando el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Antígeno Prostático Específico (APE), estudios de gabinete, método de inmunohistoquímica utilizados para el diagnóstico, tratamiento y sobrevida.

**Resultados:** Fueron incluidos en el estudio 10 casos. La edad media de presentación fue de 66.5 años. La sintomatología clínica que se observó al momento del diagnóstico estaba asociada plenamente a la invasión metastásica a otros órganos, siendo el síntoma principal del dolor óseo presente en el 100% de los casos. En 3 (30%) pacientes el APE fue francamente sospechoso de neoplasia prostática con más de 50 ng/ml, y en 6 (60%) pacientes el APE se encontraba en valores normales para la edad. La telerradiografía de tórax fue positiva en 3 (30%) pacientes para metástasis bilaterales, la tomografía abdominopélvica fue positiva para actividad regional ganglionar en 8 (80%) pacientes, y 2 (20%) pacientes presentaron actividad metastásica hepática múltiple. La Centellografía ósea (GMO), resultó positiva en 9 (90%) de los pacientes en múltiples zonas. En 6 (60%) pacientes se documentó la variante mixta, y en 4 (40%) se documentó carcinoma neuroendócrino en forma pura. Los pacientes con carcinoma neuroendocrino puro, tuvieron una sobrevida promedio de 7 meses, mientras que los pacientes con variante mixta tuvieron una sobrevida promedio de 11.6 meses.



**Conclusiones:**

El carcinoma neuroendócrino de la próstata forma parte del 5% de las neoplasias prostáticas, es extremadamente infrecuente y muy agresivo.

El carcinoma neuroendócrino en su variante pura o mixta se diagnostica generalmente en etapa clínica III y IV, la evidencia médica ha demostrado que la quimioterapia y el BAT son tratamientos con baja respuesta obteniéndose sobrevividas posteriores al diagnóstico de 5 a 17 meses.

En la era del APE no debemos omitir la existencia de neoplasias de la próstata que no la expresan, y por lo tanto no se puede confiar solo en este marcador tumoral para sospechar una neoplasia de este órgano.

## **ABSTRACT**

Neuroendocrine prostate cancer represents less than 1% of all prostatic tumors, up to now there have been reported less than 200 cases in the literature.

**Objective:** To describe the experience in the management of neuroendocrine prostate cancer in our institution.

**Materials and Methods:** This was a retrospective, observational and descriptive study of all the cases suspicious of prostatic cancer seen from January 2000 to December 2007. All of them were submitted to transrectal biopsy or transurethral resection only ten cases of neuroendocrine differentiation with variants pure or mixed of the prostate cancer were found. The following clinical aspects were found out: age, clinical condition and functional status according to the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Prostate Specific Antigen (PSA), computed tomography, bone scan, immunohistochemical studies to the surgical specimen utilized for diagnosis, treatment and survival analysis.

**Results:** All the 10 cases of neuroendocrine prostatic cancer were included. The mean age of presentation was 66.5 years. The clinical symptoms at the moment of diagnosis were associated with those of metastatic advanced disease, being bone pain the main feature presenting a 100% of the cases. Three patients (30%) had high levels of PAS , ( more than 50 ng/ml). In six patients (60%) the PAS was normal for their age. Three patients (30%) had bilateral pulmonary metastasis. Eight patients (80%) were found with nodal metastasis in the pelvis, and only two patients (20%) had multiple liver metastasis. Of the ten patients, six ( 60%) had a pathology specimen corresponding to the mixed variant, whereas only four patients (40%) had the pure variant. Those patients of the pure variant had a 7 months survival, whereas those of the mixed type had an 11.6 months survival.

### **Conclusions.**

Neuroendocrine carcinoma of the prostate comprises 5% of the prostatic cancers. It is very uncommon and extremely aggressive. Neuroendocrine prostatic carcinoma in either variants is diagnosed in advanced stages, III, or IV. Medical experience has demonstrated that chemotherapy and total androgenic blockage have only poor results with a mean survival of 5 to 17 months.

In the PAS era we must not omit the existence of prostatic neoplasias that are not expressed by the antigen, and therefore we can not trust only on this tumor marker to suspect a prostatic neoplasm.

## II. INTRODUCCIÓN.

El cáncer de próstata constituye la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres en el mundo y sigue manteniendo una alta incidencia. <sup>1</sup> El carcinoma de próstata en su variante neuroendócrina forma parte del 5% de las neoplasias prostáticas es infrecuente y muy agresivo, reportándose hasta la fecha menos de 200 casos en la literatura mundial. <sup>2</sup>

El carcinoma de próstata neuroendócrino también llamado carcinoma de células pequeñas es muy poco común y puede presentarse principalmente de dos formas características: Carcinoma neuroendócrino puro, o en su forma mixta cuando está asociado a adenocarcinoma acinar de la próstata. El diagnóstico temprano es difícil ya que la sintomatología obstructiva urinaria no es lo más característico, tal y como sucede en el cáncer de próstata convencional. Con gran frecuencia el antígeno prostático específico se encuentra dentro de rangos normales para la edad de los pacientes, sin embargo el diagnóstico se hace presente debido a síntomas originados en otros órganos secundarios a la presencia de metástasis a distancia, <sup>3</sup> por lo que el tacto rectal además de ser un paso clave en la exploración en todos los pacientes, en estos casos en particular constituye la principal herramienta de sospecha diagnóstica.

El material para estudio histopatológico se obtiene a través de Biopsia Transrectal guiada por Ultrasonido (BTR), Resección Transuretral Prostática (RTUP), o por Prostatectomía Radical Retropúbica (PRR), en cualquiera de sus dos modalidades, abierta o laparoscópica. El diagnóstico definitivo se puede realizar por inmunohistoquímica o por la presencia de un patrón característico que no de lugar a dudas.

Basados en la experiencia de cáncer neuroendócrino en otros sitios del cuerpo se ha normado como conducta de tratamiento la utilización de Quimioterapia Sistémica (QS), y en cáncer de próstata se asocia a Bloqueo Androgénico Total (BAT) y Radioterapia (RT) siendo hasta el momento controversial la mejor opción terapéutica. <sup>4</sup>

En la actualidad sabemos que el pronóstico de estos pacientes es pobre reportándose una supervivencia global de 7 meses. Pocas series han sido publicadas en el mundo por lo que consideramos importante publicar nuestra experiencia obtenida en nuestra institución.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS.**

Presentamos la experiencia en el manejo adquirida en el Hospital de Oncología del centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS) con el carcinoma neuroendócrino de próstata.

El estudio fue de tipo retrospectivo, descriptivo y observacional. Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de todos los pacientes con sospecha de cáncer de próstata que fueron sometidos a BTR, o RTUP en el periodo comprendido de enero del 2000 a diciembre del 2007 seleccionándose solo a aquellos pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma neuroendócrino de próstata, en forma pura o en su variante mixta.

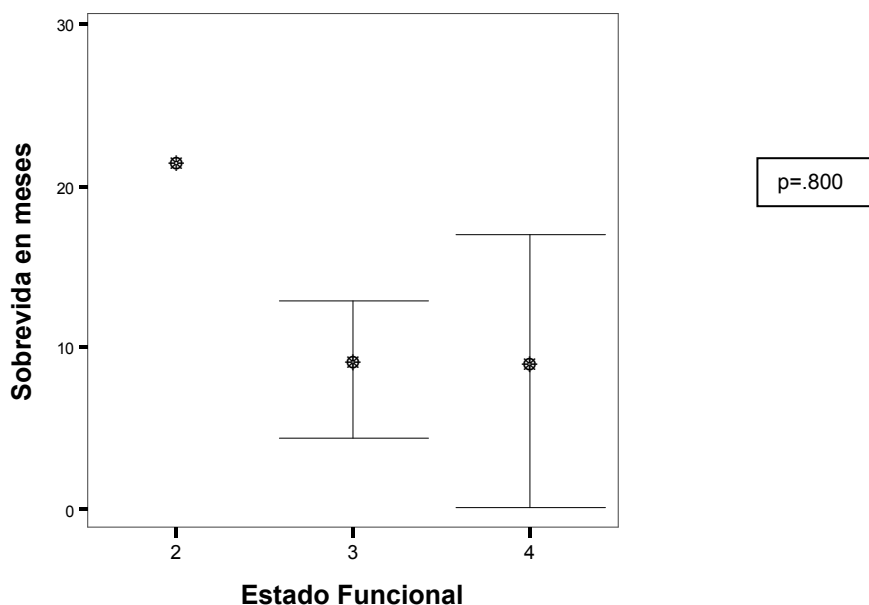
Los especímenes fueron revisados por el grupo de uropatólogos de nuestro hospital y el diagnóstico se realizó por observación directa de patrones característicos o utilización de inmunohistoquímica con (cromogranina A y sinaptofisina ).

Se analizaron aspectos tales como: edad, estadio clínico, estado funcional utilizando el ECOG, Antígeno Prostático Específico , estudios de gabinete, método de inmunohistoquímica utilizados para el diagnóstico, tratamiento y sobrevida, se aplicó para el análisis estadístico la prueba de Chi cuadrada y la prueba exacta de Fisher.

#### IV. RESULTADOS:

Fueron incluidos en el estudio 10 casos con reporte histopatológico de carcinoma de próstata neuroendócrino en el periodo de enero del 2000 a diciembre del 2007.

La edad media de presentación fue de 66.5 años, con un rango de edad de (57-77), con estado funcional adverso en la mayoría de los pacientes, documentándose de acuerdo al ECOG un valor funcional de II en 1 (10%) paciente, III en 5 (50%) pacientes, y IV en 4 (40%) pacientes. La sobrevida en relación al estado funcional fue no significativa. (Gráfica 1)



Gráfica 1. Sobrevida de los pacientes en relación a su estado funcional ( ECOG).

La sintomatología clínica que se observó al momento del diagnóstico en este grupo de pacientes estaba asociada plenamente a la invasión metastásica a otros órganos, siendo el síntoma principal del dolor óseo referido en la mayoría de los casos a columna dorsolumbar y presente en el 100% de los casos, asimismo se documentó linfedema en 1 o ambos miembros pélvicos en 6 (60%) pacientes secundario a obstrucción por actividad ganglionar y dolor abdominal en 3 (30%) pacientes de los cuales 1 presentó sangrado de tubo digestivo bajo y 2 con ascitis.

El tacto rectal fue fundamental en el estudio de estos pacientes detectándose un tacto sospechoso y en etapa avanzada en todos los pacientes, documentándose T4 en 9 (90%) pacientes, y T2c solo en uno de ellos situación clínica que llevó al estudio histopatológico en el grupo de estudio.

El APE se comportó de manera muy diferente al encontrado en el cáncer de próstata convencional observando que solo en 3 (30%) pacientes el APE fue francamente sospechoso de neoplasia prostática siendo en estos casos mayor de 50 ng/ml, y en 6 (60%) pacientes el APE se encontraba en valores de referencia normales para la edad de los pacientes.

La telerradiografía de tórax fue positiva en 3 (30%) pacientes para metástasis bilaterales, la tomografía abdominopélvica fue positiva para actividad regional ganglionar en el 80% de los pacientes y 2 (20%) pacientes presentaron actividad metastásica hepática múltiple, siendo imposible realizar el estudio en 2 de los casos por el estado funcional de inicio, asimismo se realizó GGO en todos los pacientes resultando positiva en 9 (90%) de los pacientes en múltiples zonas ( columna cervical, dorsal, lumbar, arcos costales y cintura pélvica) (Figura 1), resultando normal solo en 1 de los pacientes, concluyéndose en todos los casos etapa clínica IV de inicio.

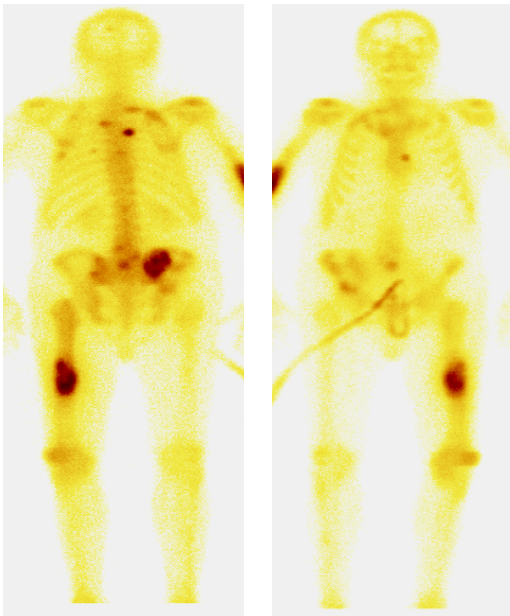
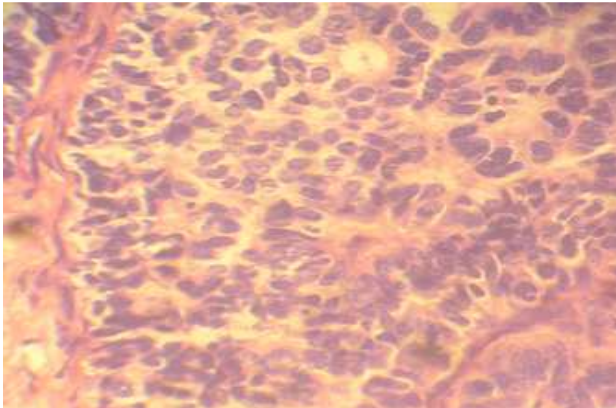


Figura 1 Centellografía ósea que muestra múltiples zonas hipercaptantes en relación a metástasis de carcinoma neuroendócrino de próstata.

El material para estudio de histopatología fue obtenido en 7 (70%) pacientes mediante BTR y en 3 (30%) pacientes el diagnóstico se realizó por RTUP.

En 6 (60%) pacientes se documentó la variante mixta ( adenocarcinoma acinar más carcinoma neuroendócrino ) y en 4 (40%) de los pacientes se documentó carcinoma neuroendócrino en forma pura, siendo necesario realizar inmunohistoquímica con cromogranina A y sinaptofisina en 5 pacientes. (Figura 2)

**a**



**b**

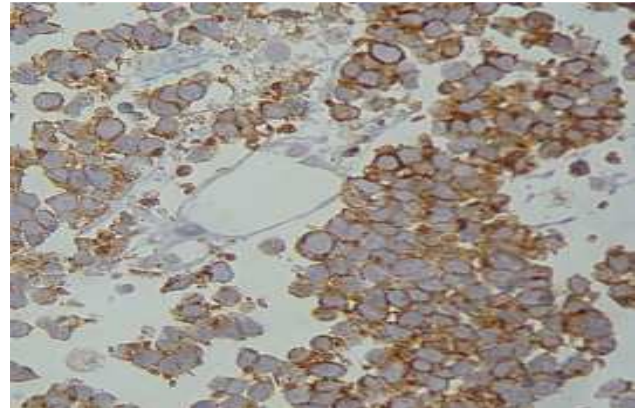


Figura 2 a. Células pequeñas, con escaso citoplasma, núcleo de bordes bien definidos con cromatina gruesa, formando pseudotúbulos, característico de carcinomas con diferenciación neuroendócrina. b. Positividad intensa en membrana citoplasmática en el 95% de las células neoplásicas para sinaptofisina.

El tratamiento inicial consistió en BAT en todos los pacientes sin posibilidad de ofrecer QS a ninguno de los pacientes por un estado funcional adverso e insuficiencia renal concomitante, por lo que se optó por RT paliativa en 2 de los casos.

Hasta el momento el 100% de los pacientes han fallecido a causa de la enfermedad. Uno de los factores directamente relacionados con el pronóstico de estos pacientes fue el valor del APE ya que en 3 de ellos este valor superaba los 50 ng/ml y los tres respondieron al BAT reportándose un nadir a los 3 meses de iniciado el bloqueo de 3 a 10 ng/ml alcanzando una sobrevida global de 12.3 meses, al ser comparado con aquellos pacientes que se presentaron con APE de menor de 50 ng/ml. (Tablas 1 y 2).

Otro de los factores pronósticos fue la variante pura de carcinoma neuroendócrino que tuvieron una sobrevida promedio de 7 meses y los pacientes con variante mixta tuvieron una sobrevida promedio de 11.6 meses. Aunque estadísticamente no fue significativo  $p = .262$  hay una clara tendencia hacia un pronóstico desfavorable en aquellos pacientes con la variante pura del carcinoma neuroendócrino (Gráfica 2)



**TABLA 1** ETAPA CLÍNICA Y PRESENTACIÓN DE LOS PACIENTES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

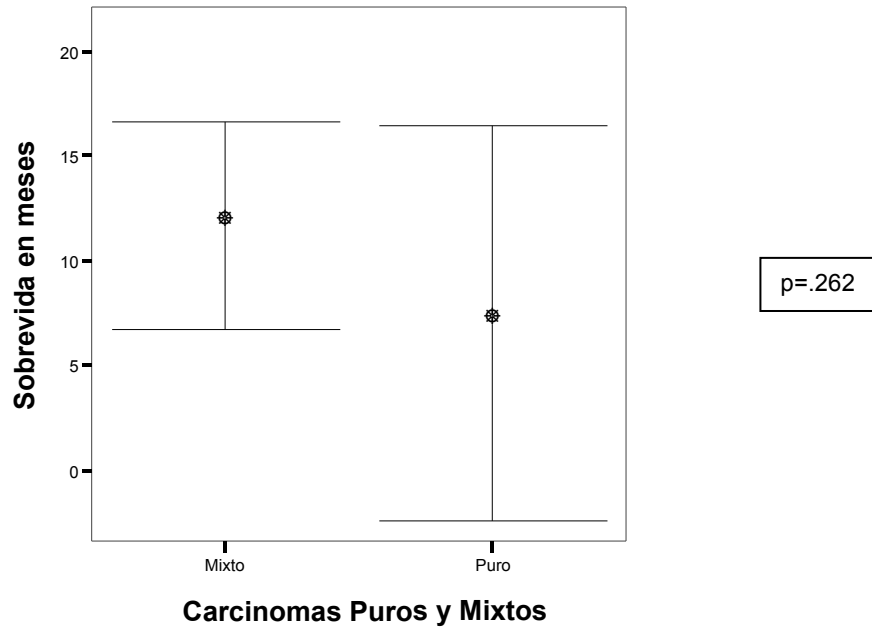
Caso	Edad	ECOG	APE	TT	TC AP	GGO	TNM
1	71	2	4.5	NI	Adenopatías regionales	Normal	T2c N1 M0
2	57	3	> de 150	NI	Crecimiento ganglionar que condiciona uropatía obstructiva	METS en C2-C3 y arcos costales anteriores.	T4 N1 M1b
3	66	3	0.37	METS bilaterales	METS hepáticas múltiples adenopatías bilaterales	Múltiples METS en columna lumbar y torácica.	T4 N1 M1c
4	61	3	69	Normal	NR	METS en fémur izquierdo.	T4 Nx M1b
5	75	4	5	METS bilaterales	Adenopatías regionales	METS cervicales y torácicas	T4 N1 M1c
6	77	4	99.8	METS bilaterales	Adenopatías regionales	METS cervicales y dorsolumbares	T4 N1 M1c
7	60	4	1.39	Normal	Adenopatías regionales Y METS hepáticas	METS columna cervical cadera y fémur derecho	T4 N1 M1c
8	56	3	3.7	Normal	Múltiples adenopatías regionales	METS columna cervical y arcos costales derechos	T4 N1 M1b
9	65	4	4.5	Normal.	NR	METS columna cervical y torácica	T4 Nx M1b
10	77	3	12	Normal	Adenopatías regionales	METS columna torácica.	T4 N1 M1b

APE. Antígeno próstático específico expresado en ng/ml, TT. Tële de tórax, TC AP. Tomografía computada abdominopélvica, GGO. Centellografía óseá, NI. Normal, NR. No reportado, METS: Metástasis.

**TABLA 2 ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO, TRATAMIENTO Y SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA NEUROENDOCRINO.**

Caso	Método Dx	RHP	Método de IMH	TTO inicial BAT/RT	Sobrevida posterior al diagnóstico.
1	BTR	Adenocarcinoma acinar poco diferenciado Gl: 5+4 (9) con focos de diferenciación neuroendócrina	NR	BAT/RT paliativa	21 meses
2	BTR	Adenocarcinoma acinar poco diferenciado Gl: 4+4 (8) con áreas de diferenciación neuroendócrina presentes en el 100% del material estudiado	NR	BAT	10 meses
3	RTUP	Adenocarcinoma acinar poco diferenciado GL: 5+4(9), con componente neuroendócrino en más del 30% del material estudiado	CMG-SNF	BAT	10 meses
4	BTR	Adenocarcinoma acinar poco diferenciado GL 5+5 (10) con diferenciación neuroendócrina en más del 40% del tejido estudiado	NR	BAT/RT paliativa	12 meses
5	BTR	Carcinoma poco diferenciado con áreas de Componente neuroendócrino en los 2 lóbulos	CMG-SNF	BAT	8 meses
6	RTUP	Carcinoma indiferenciado con áreas extensas de carcinoma neuroendócrino.	CMG-SNF	BAT	15 meses
7	BTR	Carcinoma indiferenciado con características neuroendócrinas	CMG-SNF	BAT	2 meses
8	RTUP	Adenocarcinoma acinar con GL: 4+3 (7) en el 98% del material estudiado, con focos de carcinoma neuroendócrino	NR	BAT	8 meses
9	BTR	Adenocarcinoma acinar con GL 5+5 (10), en el 80% del material enviado con áreas de diferenciación neuroendócrina	CMG-SNF	BAT	9 meses
10	BTR	Carcinoma indiferenciado con áreas extensas de carcinoma neuroendócrino.	NR	BAT	3 meses

DX. Diagnóstico, RHP: Reporte de histopatología, IMH. Inmunohistoquímica, TTO: Tratamiento, GL: Gleason, BAT/RT: Bloqueo Androgénico Total/ Radioterapia, BTR: Biopsia transrectal, RTUP: Resección transuretral de próstata, CMG-SFT: Cromogranina-sinaftofisina, NR. No reportado.



Gráfica 2. Sobrevida en meses de los pacientes con tumores mixtos y de aquellos con carcinoma puro

## V. DISCUSIÓN.

El cáncer de próstata usualmente se presenta después de los 50 años de edad, con una alta incidencia después de los 70 años. <sup>5</sup> Es la más común de las neoplasias en los hombres y es la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres en los estados unidos, solo por debajo del cáncer de pulmón. <sup>6</sup>

La información epidemiológica mexicana, indica que el cáncer de próstata y los tumores malignos en general se encuentran en segundo lugar como causas de muerte, desde 1999, el cáncer de próstata se ha convertido en el segundo cáncer con mayores tasas de mortalidad con un estimado de más de 3500 muertes por año. <sup>7</sup> No se cuenta con literatura mexicana que reporte el comportamiento del carcinoma neuroendócrino de próstata en nuestro medio.

El curso clínico de los pacientes con cáncer de próstata permanece difícil de predecir. Las variables como el grado histopatológico, y el estadio clínico se correlacionan con la conducta biológica de estos tumores y son considerados los parámetros pronósticos más útiles. <sup>8</sup>

Las células neuroendócrinas pueden ser encontrados en los ductos prostáticos benignos así como en el adenocarcinoma pero el papel funcional es poco claro. La mayoría de los carcinomas prostáticos con diferenciación neuroendócrina son adenocarcinomas con células neuroendócrinas dispersas. <sup>9</sup> Los carcinomas anaplásicos de células pequeñas puros de la próstata son raros, pero altamente agresivos, representa menos del 1% de todos los tumores prostáticos. <sup>10</sup>

En contraste al adenocarcinoma de próstata, el antígeno prostático específico no es un marcador tumoral confiable para la estirpe de células pequeñas en su modalidad pura, y se presenta usualmente con cifras normales incluso cuando existe enfermedad metastásica.

La presentación clínica en el momento del diagnóstico de estos pacientes en la mayoría de los casos que se reportan en la literatura es con síndrome constitucional, dolor óseo en los sitios de metástasis y

sintomatología urinaria obstructiva baja, mientras en la exploración física es común encontrar una próstata pétrea y fija y un APE dentro de límites normales para la edad.<sup>11</sup>

En nuestra serie de pacientes todos se presentaron en una etapa clínica IV de la enfermedad y con un cuadro clínico de enfermedad avanzada en donde las manifestaciones de enfermedad metastásica predominaban como el dolor óseo y el síndrome constitucional, coincidiendo con lo reportado en la literatura.

En años recientes se han publicado un número creciente de estudios relacionados al adenocarcinoma de próstata con diferenciación neuroendócrina. Al menos un foco de diferenciación neuroendócrina está presente en todos los adenocarcinomas de próstata convencionales.

La actividad neuroendócrina es considerada uno de los factores involucrados en la progresión de un estado de hormodependencia a uno de hormonoindendencia en el cáncer de próstata. El componente neuroendócrino del adenocarcinoma de próstata es hormonoindependiente y por lo tanto no produce antígeno prostático específico. El uso continuo de la terapia de ablación androgénica puede producir hiperactivación del sistema neuroendócrino en el tejido prostático en los pacientes con tumores mixtos (adenocarcinoma y carcinoma neuroendócrino).<sup>12</sup> Los productos del sistema neuroendócrino pueden actuar como factores que inhiben la apoptosis en las células neoplásicas y de este modo inducir independencia androgénica y por lo tanto progresión de la enfermedad. Existen marcadores neuroendócrinos séricos, tales como la cromogranina A, y la enolasa neuronal específica que se incrementan cuando el carcinoma de próstata se vuelve hormonorrefractario.<sup>13</sup> Al hacer la correlación en nuestro grupo de pacientes es interesante comentar que de los 4 pacientes diagnosticados como carcinoma neuroendócrino puro, 2 de ellos tuvieron APE mayor a 10 ng/ml, situación que atribuimos a la falta de material histológico para estudio ya que el tejido se obtuvo por BTR en uno y RTUP en otro.

Histológicamente el carcinoma de células pequeñas de la próstata es caracterizado por un patrón similar al carcinoma de células pequeñas del pulmón.<sup>14</sup> Han sido propuestas tres teorías que explican la histogénesis. La primera sugiere que el carcinoma de células pequeñas de la próstata aparece de un precursor amino en respuesta a la descarboxilación celular que se origina en las células locales de origen

endodérmico. Otra teoría propone que el carcinoma prostático de células pequeñas aparece de la diferenciación de adenocarcinomas de próstata, sugiriendo que los carcinomas de células pequeñas son parte de un espectro de los mismos adenocarcinomas y no una entidad diferente. Debido a las similitudes histológicas entre el carcinoma de células pequeñas del pulmón y de la próstata y a la presentación de síndromes paraneoplásicos similares en ambos tumores, la opinión más aceptada es que el carcinoma de células pequeñas de la próstata aparecen de células madres totipotenciales de la próstata, las cuales tienen la habilidad de diferenciarse en carcinomas de tipo neuroendócrino o epiteliales. 15

La mayoría de estos tumores que presentan diferenciación neuroendócrina puede ser puesta de manifiesto mediante un estudio inmunohistoquímico, en el estudio de Epstein 16, de 95 pacientes se reportó positividad en el 75% de sus pacientes para cromogranina A, 84% para sinaptofisina, 85% para enolasa específica neuronal y 92% para CD 56. Sin embargo en algunos casos no presentan reactividad frente a ningún marcador específico y en estos casos el diagnóstico se establece con la morfología típica de estos tumores.17 En nuestra serie en 5 casos se realizó estudio de inmunohistoquímica, siendo positivos para cromogranina y sinaptofisina.

El carcinoma de células pequeñas puro a menudo está asociada a enfermedad metastásica temprana debido a su naturaleza agresiva.18 Como los adenocarcinomas, los tumores de células pequeñas aparecen en la periferia de la próstata y por lo tanto causan pocos síntomas urinarios en algunos casos. La enfermedad se caracteriza por generar metástasis a órganos como hígado, hueso, pulmón, sistema nervioso central, pericardio, recto, vejiga y localmente a los ganglios linfáticos pélvicos. 3

Los agentes quimioterapéuticos activos sobre el cáncer pulmonar (vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida) son menos eficaces en su homólogo prostático, y son pocos los casos donde se ha conseguido alguna remisión completa transitoria. 19 Cuando la presentación es de un tumor mixto con adenocarcinoma el tratamiento también incluye BAT.

La supervivencia reportada en la literatura de estos pacientes va de los 5 a los 17.5 meses 10 a pesar de las diferentes modalidades de tratamiento implementados, en nuestra serie la supervivencia media en los pacientes

con forma pura fue de 7 meses. Estos datos reflejan el pobre pronóstico en estos pacientes y también que no existe un método de tratamiento claramente establecido.

Aunque todavía no están bien definidas las razones que causan el pobre pronóstico de este subtipo histológico, pueden incluirse productos celulares neuroendócrinos activos, tales como el factor de crecimiento y la falta de receptores androgénicos en las células neuroendócrinas. <sup>20</sup>

Wu estudió 14 casos de carcinoma prostático neuroendócrino que fueron resistentes al tratamiento hormonal. Altos niveles de cromogranina A fueron detectados en 10 casos, mientras que el antígeno prostático específico se encontraba normal, y la enolasa neuronal no fue detectada. La temprana detección de altos niveles de cromogranina A en el suero puede ser un indicador para cambiar a una terapia más agresiva en estos pacientes. <sup>21</sup> Jiborn sugirió que la terapia de ablación androgénica puede aumentar la selección y progresión de células neuroendócrinas neoplásicas. <sup>22</sup>

Los tumores con diferenciación neuroendócrina pueden ser un blanco terapéutico. Algunos de los análogos y antagonistas de las hormonas neuroendócrinas, como somatostatina, bombesina y serotonina han sido estudiados in vitro y en vivo. La somatostatina es un inhibidor de la secreción de hormonas neuroendócrinas. <sup>23, 24</sup> Recientemente análogos de la somatostatina de liberación prolongada han sido utilizados en pruebas clínicas en combinación con otros agentes para cáncer de próstata hormono independiente. Estos estudios han revelado que los análogos de la somatostatina combinados con ablación androgénica estándar producen respuestas clínicas objetivas y mejoría sintomática en pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario. <sup>25, 26</sup>

## **VI. CONCLUSIONES:**

El carcinoma neuroendócrino de la próstata forma parte del 5% de las neoplasias prostáticas, es extremadamente infrecuente y muy agresivo.

El carcinoma neuroendócrino en su variante pura o mixta se diagnostica generalmente en etapa clínica III y IV, la evidencia médica ha demostrado hasta la fecha que la quimioterapia y el BAT son tratamientos con baja respuesta obteniéndose sobrevidas posteriores al diagnóstico de 5 a 17 meses.

Debido a que el APE es un marcador con poca utilidad en los pacientes con carcinoma neuroendócrino, el tacto rectal constituye el pilar diagnóstico en estos pacientes con el fin de realizar una detección en una etapa clínica más temprana que le permitiera al paciente ser tratado en forma radical ( prostatectomía radical o radioterapia).



## VII. BIBLIOGRAFÍA:

1. Catalona, W. J.: Management of cancer of the prostate. *New Engl. Med.*, 1994;331:996
2. Novak J, Hanus T, Dvoracek J. Small-Cell carcinoma of the prostate. *Cas Lek Cesk* 1998; 137:522-524
3. Nadig SN, Deibler AR, El Salomony TM, Hull GW, Bissada NK. Small cell carcinoma of the prostate: an underrecognized entity. *Can J Urol* 2001; 8:1207-10
4. Sakai H, Tsuruta T, Wajiki M. Small cell carcinoma of the prostate: a case report. *Hinyokika Kiyō* 2004; 50 (4): 269-71
5. Patel A, Ball J, Cahappell M. Pure small cell carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1993; 72:380-1
6. Bonkhoff H, Wernert N, Dhon G, Remberger K. Relation of endocrine-paracrine cells to cell proliferation in normal, hiperplastic and neoplastic human prostate. *Prostate* 1991;19:91-98.
7. M.A. Jiménez Ríos, F.J. Ochoa Carrillo. Firts Nacional consensus Meeting on T3 Prostate cancer management. *Gamo* vol, 4 Num. 4 Jul-Agos 2005. 36-38
8. Partin, A.W., Steinberg, G. D., Pitcock, R.V., Et. al. Use of nuclear morphometry, Gleason histologic scoring, clinical stage, and age to predict disease- free survival among patients with prostate cancer. *Cancer* 70 :161, 1992.
9. Di Sant'Agnes PA. And Cockett, A. T. K The Prostatic endocrine-paracrine (neuroendocrine) relagulatory system and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review and future directions in Basic research. *J Urol.*, 152:1927, 1994.
10. Oesterling, J., Hauzeur , C . Farrow, G.: Small cell anaplastia carcinoma of the prostate: a clinical pathological and inmunohistological study of 27 patients. *J. Urol.*, 147: 804, 1992
11. Alapont J, Montaner M, Pontones J, et al: Carcinoma prostático de células pequeñas. *Actas Urol Esp.*2002, 26 (8): 585-588.
12. Sciarra A, Monti S, Gentile V, Mariotti G, Voria, et. al. Variation in chromogranin A serum levels during intermittent versus continuous androgen deprivation therapy for prostate adenocarcinoma. *Prostate* 2003; 55: 168-79.
13. Kadmon, D., Thompson, T., Lynch, G. and Scardino, P. Elevated plasma chromogranin –A concentrations in prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 1991,146:358.
14. Sarma DP, Weilbaecher TG. Small-cell carcinoma of the prostate. *Urology* 1989; 33: 332-5
15. Aygun C, Small cell carcinoma of the prostate: a case report and review of the literature. *Md Med J* 1997; 46: 353-6
16. Wenle W, Jonathan I. Epstein. Small cell carcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32 (1): 65-70
17. Ro J, Teru B, Alaya A, et al. Small cell carcinoma of the prostate II: Inmunohistochemical and electron microscopic studies of 18 cases. *Cancer* 1987; 59: 977-982.
18. Patel A, Ball J, Cahappell M. Pure small cell carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1993; 72:380-1
19. Tetu B, Ro J, Alaya A, et al. Small cell carcinoma of the prostate. Part I: A clinicalpathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987; 59 : 1. 803-1.809
20. Di Sant'Agnes PA, Abraham TKC. Neuroendocrine differentiation in prostatic malignancy. *Cancer* 1996; 78(2): 357-361.

21. Wu JT, Astill ME, Liu GH et al. Serum Chromogranin A: early Detection of hormonal resistance in prostate cancer patients. *J Clin Lab Anal* 1998;12 (1): 20-25
22. Jiborn T, Bjartell A, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma during hormonal treatment. *Urology* 1998; 51 (4): 585-9.
23. Abrahamsson PA, Neuroendocrine cells in tumour growth of the prostate. *Endocr. Relat. Cancer* 1999; 6: 503-19
24. Pinski J, Halmos G, Schally AV. Somatostatin analog RC-160 and bombesin/gastrin releasing peptide antagonist RC-3095 inhibit the growth of androgen independent DU-145 human prostate cancer line in nude mice. *Cancer lett* 1993; 71:189-96
25. Di Silverio F, Sciarra A. Combination therapy of ethinylestradiol and somatostatin analogue reintroduces objective clinical responses and decreases chromogranin a in patients with androgen ablation refractory prostate cancer. *J Urol* 2003; 170: 1812-6
26. Dimopoulos MA, Kiamouris C, Gika D, Deliveliotis C, Giannopoulos A, Zervas A, et al. Combination of LHRH analog with somatostatin analog and dexamethasone versus chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study. *Urology* 2004;63: 120-5.