



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

Plan Único de Especialidades Médicas

“INCIDENCIA DE DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA EN CARCINOMA DE PRÓSTATA POCO  
DIFERENCIADO EN EL MATERIAL DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA DEL HOSPITAL GENERAL DE  
MÉXICO DEL 2010-2014”

TESIS

Que para obtener el título de:

**ANATOMOPATÓLOGA**

Presenta:

**BEATRIZ LORENA GARCÍA ROMERO**

ASESOR DE TESIS:

**Dra. María Mercedes Hernández González**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

**Dr. Marco Antonio Durán Padilla**

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

México, D.F. Julio, 2015



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.

# Índice

---

	NO. de página (s)
1. Resumen	1
2. Introducción	
a) Anatomía normal de la próstata	2
b) Epidemiología del carcinoma de la próstata	2
c) Carcinoma de próstata: Rasgos histopatológicos generales	4
d) Sistema de gradación de Gleason	5
e) Diferenciación neuroendocrina en carcinoma de próstata	7
f) Rasgos clínicos	8
g) Pronóstico	9
h) Tratamiento	10
3. Antecedentes	11
4. Justificación	13
5. Objetivos	14
6. Material y métodos	15
7. Resultados	18
8. Discusión	20
9. Conclusiones	23
10. Anexos	
a) Tablas y gráficas	24
b) Fotos	30
11. Bibliografía	41

## **1. RESÚMEN**

**ANTECEDENTES:** En México una de las principales causas de morbilidad hospitalaria por cáncer se debió a neoplasias en órganos genitales. El riesgo de carcinoma de próstata se eleva abruptamente con la edad. En todo el mundo, alrededor de tres cuartas partes de los casos se presentan en hombres de 65 años o más. El 70% de los casos de cáncer de próstata se presentan en hombres de países desarrollados. Los carcinomas de próstata pueden ser divididos en dos categorías mayores: 1) Adenocarcinoma de ductos y acinos periféricos, y 2) Carcinoma de ductos grandes. El adenocarcinoma acinar es el tipo histológico más frecuente; puede variar de bien diferenciado hasta tumores poco diferenciados. El sistema de gradación usado para adenocarcinomas prostáticos es la escala de Gleason, esta se basa en la arquitectura glandular y es un importante factor pronóstico. Los carcinomas de próstata con diferenciación neuroendocrina se categorizan en tres grupos según la Organización Mundial de la Salud: I. Diferenciación neuroendocrina focal en adenocarcinoma prostático convencional. II. Tumor neuroendocrino bien diferenciado. III. Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. El primer caso es el más frecuente. Se ha observado que la diferenciación neuroendocrina tiene implicaciones clínicas importantes tanto en pronóstico como en tratamiento y supervivencia.

**OBJETIVOS:** El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de diferenciación neuroendocrina en los adenocarcinomas catalogados como poco diferenciados en el material de patología quirúrgica del Hospital General de México de los años 2010 al 2014, demostrando su presencia con la ayuda de las características histopatológicas y marcadores de inmunohistoquímica.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se estudiaron 166 biopsias de adenocarcinomas acinares poco diferenciados de próstata pertenecientes a pacientes del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

**RESULTADOS:** El número total de biopsias analizadas fue de 166. El rango de edad varió de 50 a 91 años con una media de 70.1 años. Del total de biopsias solo 35 (21%) tuvieron características histopatológicas sugerentes de diferenciación neuroendocrina focal o difusamente. 23 casos (13.9% ) tuvieron positividad para al menos un marcador de inmunohistoquímica y por tanto diferenciación neuroendocrina focal y/o difusa. 21 muestras (12.6%) mostraron diferenciación neuroendocrina focal y 2 casos (1.2%) fueron catalogados como carcinomas neuroendocrinos

**CONCLUSIONES:** Se encontraron pocas discrepancias entre los resultados de este trabajo y los datos disponibles en la literatura. La diferenciación NE focal se correlaciona con mal pronóstico y una neoplasia más agresiva, particularmente en pacientes que reciben terapia hormonal. Por lo anterior, es de fundamental seguir estudiando y actualizando nuestro conocimiento sobre las implicaciones e importancia de identificar, confirmar y mencionar los focos de diferenciación neuroendocrina en los adenocarcinomas acinares de próstata.

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **ANATOMÍA NORMAL DE LA PRÓSTATA**

La próstata es un órgano glandular piriforme que pesa hasta 20 g en el adulto normal. La división anatómica que se correlaciona mejor con los rasgos fisiológicos y patológicos del órgano divide a la próstata en zona interna (periuretral) y externa (cortical). Tradicionalmente se divide en región anterior, media, posterior y dos lóbulos laterales. La zona periuretral es el sitio principal donde ocurre la hiperplasia nodular (y carcinomas de ductos grandes), mientras que la zona externa es el sitio predilecto del adenocarcinoma ordinario que crece de los ductos periféricos y acinos. Otro esquema divide el tejido prostático en regiones glandulares: periférica, central, transicional y periuretral. Si usamos este último sistema, las regiones uroteliales y periuretrales son los sitios donde ocurre la hiperplasia nodular, mientras que la zona periférica es una de las regiones más susceptibles al carcinoma (1).

El componente glandular del órgano está compuesto de acinos y ductos, estos últimos divididos en grandes y periféricos. Ambos, acinos y ductos contienen células secretoras, células basales y células neuroendocrinas. Las células secretoras están localizadas en el lado luminal de la glándula, contribuyen a la secreción de gran variedad de productos que constituyen el líquido seminal. Producen fosfatasa ácida prostática y antígeno específico prostático, ambos pueden ser identificados inmunohistoquímicamente lo cual es de gran ayuda para el diagnóstico de patologías originadas en la próstata. Las células basales forman una capa continua y delgada que separa a las células lumbales de la membrana basal. Estas células expresan citoqueratinas de alto peso molecular (34βE12, CK 14) y p63, una característica que es de utilidad en el diagnóstico diferencial entre carcinomas de próstata y condiciones benignas que lo simulan. Las células neuroendocrinas están distribuidas a lo largo de toda la glándula y expresan cromogranina A y B, varias hormonas peptídicas y coexpresan antígeno específico prostático (1)(2). De estas últimas células se hablará a profundidad en las siguientes páginas de este trabajo.

El estroma prostático se caracteriza por su gran cantidad de fibras musculares lisas, cuya función es ayudar a la secreción prostática cuando es debidamente estimulada. Se ha encontrado que las células estromales prostáticas tienen receptores de andrógenos. Los nervios periféricos se encuentran distribuidos en el ápice, glándula media y base, estas estructuras son importantes para el patólogo debido a la frecuencia e importancia de la invasión perineural en el adenocarcinoma. Los vasos linfáticos prostáticos drenan a los ganglios linfáticos pélvicos y de ahí a la cadena retroperitoneal (1).

### **EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA**

En México, en 2011, la principal causa de morbilidad hospitalaria por cáncer se debió a neoplasias en órganos digestivos (23.9%); le siguieron tumores en órganos genitales (12.2%), siendo el de próstata el más frecuente. La morbilidad hospitalaria por cáncer en el caso de tumores malignos

en órganos genitales afecta principalmente al grupo de edad de 65 y 74 años (35%) y 80 años y más (17.9%).(3)

Con respecto a la mortalidad en México, en 2010, el carcinoma de próstata ocupó un lugar importante como causa de muerte por cáncer; en 2012, la principal causa de defunciones por tumores malignos fue por tumores en órganos digestivos (33.18 por cada 100 mil habitantes de 20 años y más); seguida por las neoplasias en órganos genitales (15.08 por cada 100 mil habitantes).(3)

La probabilidad de desarrollar carcinoma de próstata clínicamente detectable aumentó de 1 en 39 en hombres entre 40 y 59 años de edad, a 1 en 14 para hombres entre 60 y 69 años y 1 de cada 7 hombres de 70 años o más. En general, la probabilidad global fue de 1 en 6.1. A pesar de la prevalencia en autopsias de hasta 80% en hombres de 80 años, la incidencia clínica es mucho menor, lo anterior indica que la mayoría de los hombres mueren con el carcinoma más que de carcinoma de próstata.(2)

El riesgo de carcinoma de próstata se eleva abruptamente con la edad. En todo el mundo, alrededor de tres cuartas partes de los casos se presentan en hombres de 65 años o más. El 70% de los casos de cáncer de próstata se presentan en hombres de países desarrollados.

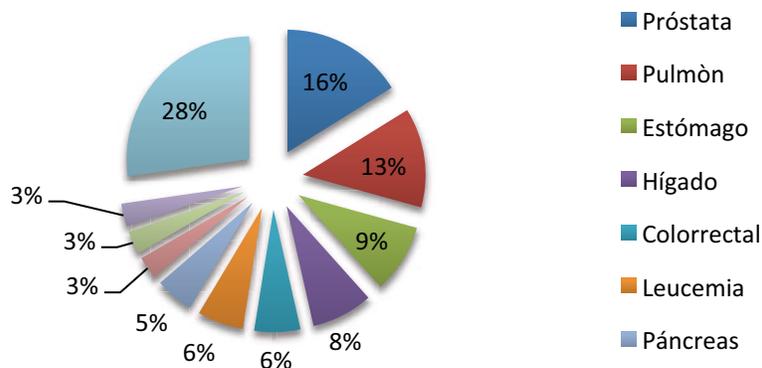
Estadísticas mundiales del año 2000 arrojaron 513 000 casos de carcinoma de próstata; esta cifra representó 9.7% de los carcinomas en hombres. Fue una causa menos importante de muerte por cáncer, registrándose 201 000 casos fatales, 5.6% de muertes por cáncer en hombres. La baja mortalidad refleja que muchos hombres están vivos después del diagnóstico de cáncer de próstata, un estimado de 1.5 millones a 5 años en el año 2000, siendo así la forma más prevalente de cáncer en hombres.(4)

En el 2014 se diagnosticaron alrededor de 233 000 nuevos casos, de los cuales 29 480 serán mortales. Aproximadamente 1 de cada 7 hombres será diagnosticado con cáncer de próstata en el transcurso de su vida. La edad promedio en la que se diagnostica es de 67 años (5).

Distribución porcentual de morbilidad hospitalaria de la población de 20 años y más, por principales tumores malignos según grupo de edad y sexo (3). 2011							
Principales tumores malignos.	Grupo de edad						
	30 a 39	40 a 49	50 a 59	60 a 64	65 a 74	75 a 79	80 +
<b>Hombres</b>							
Órganos digestivos	6.0	13.2	22.3	14.1	24.1	8.9	8.3
Órganos genitales	1.4	4.6	12.7	12.6	35.0	14.7	17.9
Órganos hematopoyéticos	15.4	14.1	18.1	7.9	14.4	5.8	4.4
Órganos respiratorios e intratorácicos	3.4	9.0	18.3	13.4	30.7	11.9	10.5
Tejido linfático y afines	11.3	17.1	19.9	9.8	18.4	6.4	4.7
<b>Mujeres</b>							
Mama	10.7	28.0	29.2	11.6	13.4	3.0	2.2
Órganos genitales	16.6	25.2	23.6	10.0	13.7	3.7	3.1
Órganos digestivos	6.9	14.6	23.5	13.4	22.1	8.3	8.8
Ovario	13.2	24.1	26.2	10.3	13.2	3.6	2.2
Órganos hematopoyéticos	15.7	18.3	19.8	6.7	12.7	3.7	4.1

Nota. Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10).  
Fuente: SSA (2012) Base de Egresos Hospitalarios 2011. Procesó INEGI.

## Perfil de mortalidad por cáncer: 2010(3)



Tasa de mortalidad en población de 20 años y más, por principales tumores malignos según sexo (3). 2012

Por 100 mil habitantes para cada sexo.

Principales tumores malignos	Total	Hombres	Mujeres
Órganos digestivos	33.18	35.04	31.49
Órganos genitales	15.08	18.42	13.43
Órganos respiratorios e intratorácicos	10.72	15.16	6.68
Mama	8.13	0.15	15.38
Órganos hematopoyéticos	5.79	6.29	5.34
Vías urinarias	4.07	5.42	2.85
Ovario	5.43	NA	5.43

Nota. Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10).

NA: No aplica.

Fuente: INEGI (2013). *Estadísticas de mortalidad*. Base de datos; y CONAPO (2013). *Proyecciones de la población de México 2010-2050*. Proceso INEGI.

El carcinoma de próstata es el sexto tumor de mayor frecuencia en el mundo (tomando en cuenta el número de casos nuevos) y es el tercero más común en hombres. Es una importante causa de muerte por cáncer en países occidentales, la segunda, después del carcinoma de pulmón, seguido por el carcinoma colorrectal. (4)

### CARCINOMA DE PRÓSTATA: RASGOS HISTOPATOLÓGICOS GENERALES

Los carcinomas de próstata pueden ser divididos en dos categorías mayores: 1) Adenocarcinoma de ductos y acinos periféricos, y 2) Carcinoma de ductos grandes.

El adenocarcinoma acinar es el tipo histológico más frecuente; puede variar de bien diferenciado, con formación de estructuras glandulares definidas y dificultado la distinción con glándulas

prostáticas benignas, hasta tumores poco diferenciados, en los cuales la dificultad diagnóstica radica en la reconocimiento del origen prostático.

Otro subtipo común de neoplasia maligna en próstata son los adenocarcinomas ductales, los cuales están formados por glándulas de mayor tamaño revestidas por células columnares altas pseudoestratificadas. Antes se conocían como carcinomas endometrioides debido a su parecido con el endometrio, se creía que derivaban de una estructura Mülleriana denominada utrículo prostático.

De forma pura, los adenocarcinomas ductales representan 0.2-0.8% de todos los tumores prostáticos. Frecuentemente se observan con componente de adenocarcinoma acinar.

Además de las células lumbales secretoras y de las células basales, existen células con diferenciación neuroendocrina presentes de manera normal en acinos y ductos de la próstata, como las describió originalmente Pretl en 1944 (6); el papel fisiológico de estas células es aún desconocido pero se cree que estas células con propiedades duales endocrinas y neuronales, están involucradas en la secreción, regulación y diferenciación prostática (7).

## **SISTEMA DE GRADACIÓN DE GLEASON**

Los adenocarcinomas de próstata pueden ser desde bien diferenciados formadores de glándulas, en los cuales el reto principal es distinguirlos de tejido prostático benigno, hasta tumores muy poco diferenciados en los que es difícil identificarlos como de origen prostático. Una característica común en casi todos los carcinomas de próstata es la presencia de una sola capa de células, y no la clásica bicapa celular, estando ausente la capa de células basales. La histopatología del carcinoma de próstata, y su distinción de glándulas benignas, yace en una serie de características arquitecturales, nucleares, citoplásmicas e intraluminales. La mayoría de estas características se ven con mayor frecuencia en el carcinoma, sin embargo, también se observan en ciertas patologías benignas que pueden, para el ojo inexperto, simular carcinoma. Las tres características de mayor utilidad y signos de malignidad son: Invasión perineural, fibroplasia mucinosa (micronódulos colagenosos) y glomerulización (4). Una característica importante para el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata es el patrón en el que se disponen las glándulas o células neoplásicas; estas características arquitecturales son la base del sistema de gradación del carcinoma de próstata: sistema de gradación de Gleason (4).

El sistema de gradación de Gleason se basa en la arquitectura glandular; no se evalúan otras características celulares (como atipia nuclear), debido a que no existe evidencia contundente de su valor como factores pronósticos independientes. El sistema de Gleason define cinco patrones histológicos o grados con diferenciación decreciente. En los patrones 1 a 3 se conserva la polaridad celular con formación de luces en virtualmente todas las glándulas. En el patrón 4, hay una pérdida parcial de la polaridad celular y en el patrón 5, hay una ausencia total de polaridad con una escasa diferenciación glandular evidente. Hay que tomar en cuenta que el adenocarcinoma de próstata tiene una importante heterogeneidad y por lo general puede estar presente más de un patrón histológico de los mencionados. Para obtener la suma de Gleason se debe sumar el patrón primario más un patrón secundario, por ejemplo: se suman el patrón más prevalente más el segundo patrón que se identifica en el tejido neoplásico para obtener una suma y reportarse de la siguiente forma: Suma de Gleason 3+4=7. La sumas de Gleason 6 y 7 son las más comúnmente reportadas (4)(2).

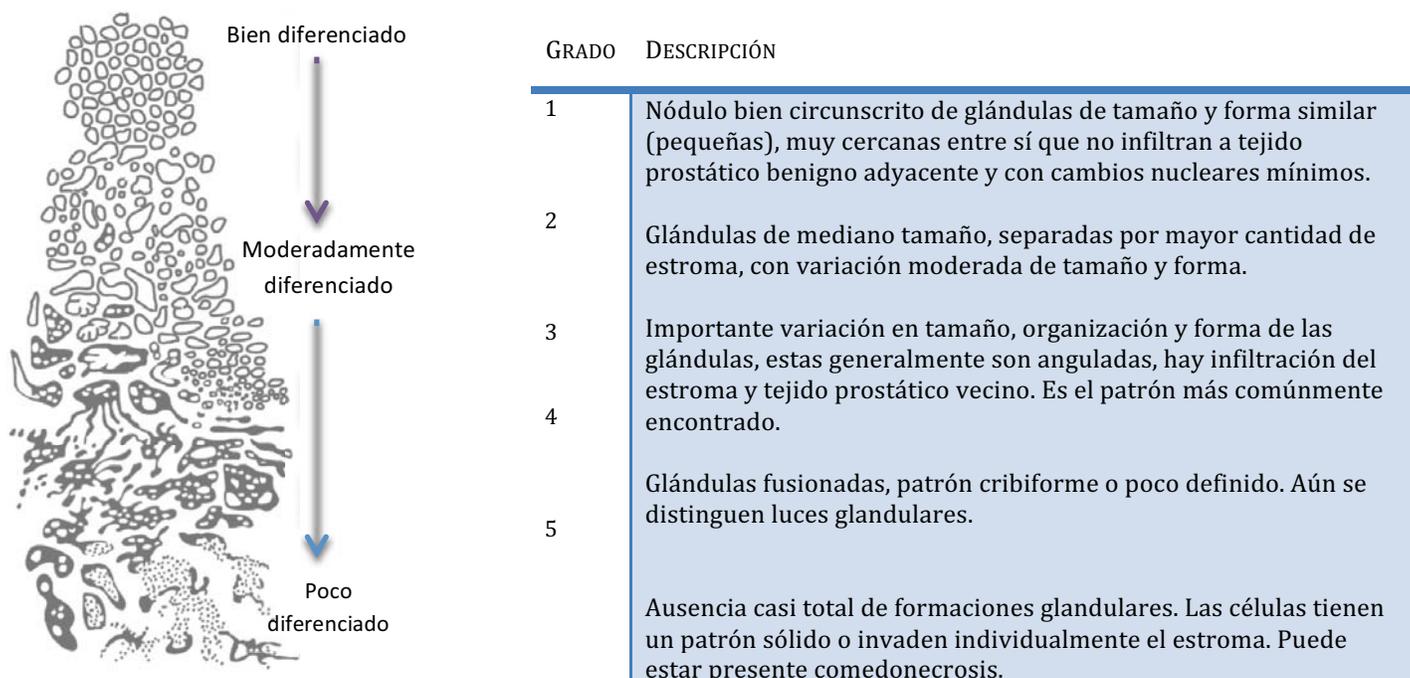


Figura 1. Sistema de gradación de Gleason (4) (2).

Múltiples estudios han confirmado que el sistema de clasificación de Gleason es un importante factor pronóstico en todas las muestras de tejido neoplásico prostático; predice la historia natural del carcinoma prostático y ayuda a evaluar el riesgo de recurrencia después de prostatectomía total o radioterapia. Se han propuesto varios esquemas para agrupar las puntuaciones de Gleason en categorías pronósticas. Según la OMS puntuaciones de Gleason 2 a 4 tienen un comportamiento similar y pueden agruparse; del mismo modo, puntuaciones de Gleason 8-10 pueden agruparse por razones similares. Hay evidencia que postula que la puntuación de Gleason 7 es una entidad distinta debido a que tiene un pronóstico intermedio entre Gleason 5-6 y 8-10, respectivamente (4)(8). Aunque la presencia y cantidad de adenocarcinoma de alto grado (patrones 4 y 5) se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad, reportar el porcentaje de patrón 4/5 no es una práctica habitual. La suma de Gleason 7 con un patrón primario 4 tiene un peor pronóstico que aquel con un patrón primario 3 (9).

<b>GRADACIÓN HISTOPATOLÓGICA DEL ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA (4)</b>	
GX	No puede valorarse el grado.
G1	Bien diferenciado (Gleason 2-4)
G2	Moderadamente diferenciado (Gleason 5-6)
G3	Moderadamente a poco diferenciado (Gleason 7)
G4	Poco diferenciado / Indiferenciado (Gleason 8-10)
Modificado de: <i>Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs</i> . World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 2004	

## **DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA EN CARCINOMA DE PRÓSTATA**

Las células neuroendocrinas prostáticas contienen gránulos citoplásmicos densos que almacenan hormonas y pro-hormonas peptídicas. Por lo anterior dichas células pueden ser detectadas mediante tinciones de inmunohistoquímica. Los gránulos citoplasmáticos contienen uno o la mezcla de varios productos como cromogranina A, enolasa neurona específica, cromogranina B, somatostatina, gonadotropina coriónica humana, hormona estimulante de tiroides, bombesina y proteínas relacionadas con calcitonina. Entre todas estas sustancias, cromogranina y enolasa neurona específica son las más estudiadas y se cree que son los mejores marcadores de células neuroendocrinas prostáticas. (7)

Los carcinomas de próstata con diferenciación neuroendocrina se categorizan en tres grupos según la Organización Mundial de la Salud: I. Diferenciación neuroendocrina focal en adenocarcinoma prostático convencional. II. Tumor carcinoide (Tumor neuroendocrino bien diferenciado). III. Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas (Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado). Los últimos dos casos son muy raros y se limitan a reportes de casos o series de casos pequeñas. (10)

El origen de las células neuroendocrinas-like en los carcinomas prostáticos aún es motivo de controversia; las células neuroendocrinas que aparecen en los carcinomas pueden ser distintas en su expresión proteica a las células neuroendocrinas prostáticas normales. Múltiples vías pueden estar involucradas en el fenómeno de diferenciación neuroendocrina, pero estas vías aún permanecen poco claras. La evidencia sugiere que varios factores ambientales desencadenantes inducen la diferenciación neuroendocrina en el cáncer de próstata, conduciendo a la adaptación del carcinoma de próstata a su entorno con el objetivo de mantener la proliferación celular. Por lo tanto, la diferenciación neuroendocrina, un fenómeno independiente de andrógenos, permite el crecimiento de células tumorales aún bajo la terapia de privación de andrógenos y puede representar una opción viable para escapar de la terapia hormonal y, por lo tanto, contribuir a la progresión del cáncer, principalmente en la fase resistente a la castración. La red funcional entre células de adenocarcinoma y células neuroendocrinas puede jugar un papel importante y se ha propuesto como el mecanismo clave en la terapia y la resistencia a la castración, que conduce a progresión de la enfermedad.(10)

El incremento constante del conocimiento sobre la fisiopatología del cáncer de próstata ha llevado a la identificación de nuevos mecanismos de independencia de andrógenos y progresión que, han permitido a su vez, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas sobre todo para casos en etapas avanzadas. A pesar de estos avances, la tasa de supervivencia no ha tenido cambios significativos, y algunos aspectos del carcinoma de próstata siguen siendo desconocidos. En los últimos años se ha puesto especial atención en los carcinomas de próstata con diferenciación neuroendocrina, sobre todo en pacientes con carcinomas resistentes a la castración, en los cuales, la identificación de esta diferenciación podría ser útil para adaptar las estrategias terapéuticas, aumentar la tasa de supervivencia y/o mejorar la calidad de vida. (11)

Como ya se comentó en párrafos anteriores, la diferenciación neuroendocrina en el carcinoma de próstata se puede presentar en tres formas(4):

1. Diferenciación neuroendocrina focal en un adenocarcinoma prostático convencional.
2. Tumor carcinoide (Tumor neuroendocrino bien diferenciado)
3. Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas (Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado)

#### Diferenciación neuroendocrina focal en un adenocarcinoma prostático convencional.

Todos los carcinomas de próstata pueden mostrar diferenciación neuroendocrina focal, la mayoría muestra células neuroendocrinas individuales escasas, las cuales se demuestran mediante marcadores neuroendocrinos.

El componente neuroendocrino coexiste con las zonas sin esta diferenciación variando entre 5% y 30% de la masa tumoral.

En aproximadamente 5-10% de los carcinomas de próstata existen áreas con un gran número de células neuroendocrinas individuales o agrupadas. (11)(4)

#### Tumores carcinoides

Carcinomas neuroendocrinos prostáticos puros y carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas, representan tumores muy raros y agresivos. Los tumores carcinoides puros también son raros pero generalmente no son de curso tan agresivo.

Estos tumores muestran características citológicas clásicas y diferenciación neuroendocrina difusa. Deben ser esencialmente negativos para antígeno prostático específico. El pronóstico en estos casos es incierto debido a los pocos casos reportados. (4)

#### Carcinoma de células pequeñas

La mayoría de los pacientes tiene historia previa de adenocarcinoma acinar de próstata con tratamiento hormonal. El componente de carcinoma de células pequeñas predomina por lo que los niveles séricos de Antígeno Prostático Específico caen y pueden ser indetectables.

Histológicamente son idénticos a carcinomas de células pequeñas pulmonares. En aproximadamente 50% de los casos el tumor se mezcla con un componente de adenocarcinoma acinar. Inmunohistoquímicamente son negativos para APE.

La supervivencia media de los pacientes es menor a un año. No hay diferencia pronóstica en aquellos casos que tienen componente glandular mezclado con carcinoma de células pequeñas. La aparición de componente de células pequeñas en el curso de un adenocarcinoma de próstata generalmente indica una fase terminal agresiva. (4)

## **RASGOS CLÍNICOS**

Antes de que el antígeno prostático específico (APE) en suero llegara a ser de uso común hace más de una década, la mayoría del carcinoma prostático era asintomático, detectado por examen rectal digital (4). A pesar del auge de la detección en suero del APE, la exploración rectal permanece como un método eficiente de detección de carcinoma prostático; sin embargo la confirmación histopatológica siempre es necesaria debido a que los carcinomas tempranos no pueden ser distinguidos con seguridad de focos de hiperplasia nodular, prostatitis, infarto o litiasis (1). Las pruebas de cribado con detección de APE han disminuído el porcentaje de tumores sintomáticos. El APE es secretado por todos los tumores prostáticos, menos en los carcinomas poco diferenciados. La prueba tiene una alta sensibilidad y especificidad, es rápida y económica, además de mínimamente invasiva (12). Las elevaciones leves en suero pueden interpretarse como hiperplasia nodular, pero niveles mayores de 4 mg/ml deben alertar al médico sobre la posible

existencia de una neoplasia maligna prostática, debiendo estudiar al paciente y descartar otras causas de elevación como prostatitis, infarto y trauma secundario o no a biopsias con aguja o transuretrales. Casi la mitad de los pacientes con carcinoma prostático tienen niveles mayores de 10 mg/ml (1).

La mayoría de los carcinomas se presentan en la zona periférica y rara vez resultan en obstrucción urinaria, la estadística indica que un 8.0% de las muestras tomadas mediante resección transuretral revelan carcinoma. En la actualidad es menos frecuente observar carcinomas de próstata con extensión local importante pero pueden presentar un cuadro clínico caracterizado por dolor pélvico, sangrado transrectal u obstrucción.

El adenocarcinoma prostático metastásico puede presentarse como dolor óseo, principalmente en huesos pélvicos y de la columna, donde puede causar compresión medular. El crecimiento de ciertos ganglios linfáticos, generalmente los pélvicos y rara vez supraclaviculares o axilares, puede ser el primer síntoma. El acúmulo de líquido de ascitis o pleural pocas veces son el síntoma de presentación en el adenocarcinoma de próstata (13).

El ultrasonido transrectal con transductores de alta frecuencia es un estudio útil en el abordaje de pacientes con problemas prostáticos, puede detectar carcinomas tan pequeñas como de 5mm de diámetro; sin embargo no ha sido probada como una herramienta diagnóstica aislada; su aplicación principal reside en la toma de biopsias transrectales guiadas por ultrasonido (1)(4).

La combinación de examen transrectal digital, ultrasonografía transrectal y determinación de APE en suero, representan una triada diagnóstica importante para la detección de carcinoma prostático temprano (14).

## PRONÓSTICO

El Colegio Americano de Patólogos (CAP) ha clasificado los factores pronósticos en tres categorías:

### CLASIFICACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS (4)

Categoría I	Factores de importancia pronóstica probada y útiles en el manejo clínico del paciente.	APE preoperatorio, grado histológico (Gleason), estadio (TNM) y márgenes quirúrgicos.
Categoría II	Factores ampliamente estudiados biológica y clínicamente, pero cuya importancia debe ser validada con mayores estudios.	Volúmen tumoral, tipo histológico y ploidia del ADN.
Categoría III	El resto de factores que no han sido estudiados lo suficiente para demostrar su valor pronóstico.	Invasión perineural, diferenciación neuroendocrina, características nucleares, marcadores de proliferación celular y otros marcadores moleculares.

Esta clasificación fue aprobada por una reunión de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se centró principalmente en los factores derivados de la biopsia.

Otros factores pronósticos mencionados en la literatura son: edad, raza, método de diagnóstico inicial, inmunorreactividad para APE, neovascularización, estroma reactivo prominente, estatus del receptor de andrógenos, células tumorales circulantes, etc (1).

## **TRATAMIENTO**

Las opciones de tratamiento para el carcinoma prostático son diversas y este dependerá del estadio de la enfermedad y del resto de factores pronósticos mencionados. Para el manejo de carcinoma de próstata localizado las opciones son: prostatectomía radical, radioterapia externa y tratamiento expectante, esta última opción se utiliza en pacientes seleccionados con características muy específicas (15)(16).

Se han realizado varios estudios con el fin de optimizar el tratamiento del carcinoma de próstata y se ha encontrado que la supervivencia media en pacientes con enfermedad localizada a 10 años fue de 93% cuando son tratados con prostatectomía radical, 83% en el tratamiento expectante y 74% en pacientes con radioterapia externa. Se ha visto que el manejo conservador inicial con tratamiento hormonal posterior es una opción viable para pacientes con carcinoma prostático bien diferenciado localizado, sobre todo aquellos con una expectativa de vida de 10 años o menos (1).

La prostatectomía radical (PR) ha sido mejorada técnicamente, con reducción importante de morbilidad. Los resultados de esta opción terapéutica están ligados directamente con la extensión del tumor y el grado de diferenciación histológica. La PR y la radioterapia (RT) son tratamientos de carcinoma localizado y ambos están experimentando cambios y avances significativos. La PR es altamente efectiva y la incorporación de cirugía robótica ha reducido complicaciones como incontinencia urinaria e impotencia sexual (17). La RT moderna permite aplicar una dosis mayor dirigida al tumor y menos dosis a los tejidos adyacentes, lo anterior reduce la toxicidad. La terapia hormonal (antiandrógenos, estrógenos, hormona liberadora de hormona luteinizante) ha reemplazado a la orquiectomía como medida terapéutica en los tumores localmente avanzados o metastásicos (1) (18).

Una decisión importante y difícil es el manejo de pacientes con carcinoma incidental (encontrado inesperadamente en especímenes quirúrgicos); los tumores de este tipo, pequeños y bien diferenciados (Gleason 2-4) generalmente no reciben terapia adicional (19).

Con respecto a la terapia hormonal se debe recordar que la sensibilidad a esta no es un fenómeno presente universalmente y varía tanto en la lesión primaria como en las metástasis. El análisis de receptores esteroides puede predecir el valor de la terapia endocrina; sin embargo, no hay correlación aparente entre el contenido de andrógenos, estrógenos o receptores de progesterona y el grado microscópico del tumor. La quimioterapia sistémica no ha probado ser de mayor beneficio en los carcinomas prostáticos metastásicos refractarios a terapia hormonal (1) (19).

### 3. ANTECEDENTES

En el organismo sano, las células neuroendocrinas tienen un papel de regulación local a nivel tisular bastante complejo. Por ejemplo, las células neuroendocrinas del tracto gastrointestinal regulan la secreción, motilidad, crecimiento y diferenciación. Para dicho propósito, las células emplean distintos mecanismos de señalización: autocrina, paracrina y neurocrina. Procesos similares ocurren en pulmón y próstata (20).

Las células neuroendocrinas pueden demostrarse en tejido prostático normal, hiperplásico y neoplásico (21). En la próstata normal, se encuentran distribuidas en todas las áreas anatómicas de dicha glándula, incluyendo los ductos prostáticos, el epitelio acinar, el urotelio, pero se ha observado una localización preferente en los ductos mayores (22)(23). Comprenden menos del 1% del epitelio prostático y difícilmente se reconocen en cortes teñidos con hematoxilina y eosina (HE) en tejido prostático benigno. Debido a su aspecto poco aparente en cortes de rutina HE, las células neuroendocrinas se reconocen mejor usando inmunohistoquímica (IHQ) con marcadores específicos (24).

---

#### MARCADORES NEUROENDOCRINOS (24)

##### MÁS USADOS EN LA PRÁCTICA MÉDICA:

Cromogranina  
Sinaptofisina  
Enolasa neurona específica  
CD56

##### NO UTILIZADOS COMÚNMENTE EN LA PRÁCTICA MÉDICA:

Citocromo b561  
Proteína 2 de vesícula sináptica (SV2)  
Transportadores monoamina vesicular (VMAT)  
Sinaptobrevina  
Sintaxina  
SNAP-25  
Rab3 Proteínas de membrana asociadas a vesícula

---

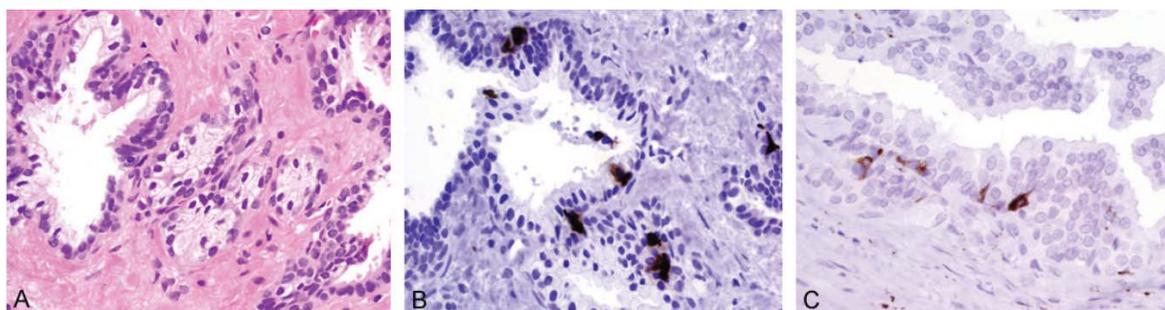


Figura 2. Por lo general, en tejido prostático benigno, las células neuroendocrinas se reconocen con dificultad en cortes histológicos convencionales teñidos con HE (A). Para su identificación se utilizan marcadores de IHQ como CgA (B) o Sinaptofisina (C). Las células neuroendocrinas (NE) se sitúan típicamente en el compartimiento de las células basales, mostrando proyecciones hacia la capa de células luminales (24).

A pesar que las células neuroendocrinas fueron descritas por primera vez en tejido prostático normal por Pretl en 1944 (21)(25), pocos estudios se han dirigido a explicar con precisión su función tanto en próstata normal como en las neoplasias malignas que afectan la glándula. Representan un tercer tipo de células epiteliales en la glándula prostática además de las células basales y las células secretoras (10).

Muchas preguntas han surgido de los trabajos realizados respecto al tema: ¿Las células neuroendocrinas prostáticas realmente secretan todos aquellos compuestos que sintetizan? ¿Las células neuroendocrinas regulan funciones en otras células? Y si lo hacen ¿Cuáles son esos mecanismos regulatorios? ¿Cuál es el papel exacto de todas las sustancias halladas en la próstata, si es que la glándula las secreta? Las preguntas anteriores son solo algunas de las que permanecen a la espera de respuestas, la mayoría de los datos disponibles provienen de extrapolación. Por ejemplo, la Cromogranina A (CgA), uno de los marcadores neuroendocrinos más importantes, tiene la función de regular la secreción de vesículas y la homeostasis del calcio, además, se unen a las catecolaminas en las vesículas secretoras en los sistemas simpático y adrenomedular (26), sin embargo, no existen suficientes evidencias sobre las funciones específicas de este péptido en la próstata. Esta falta de entendimiento no es exclusivo de la CgA, de manera similar, el papel de muchos otros neuropéptidos es aún un tema poco comprendido. Sin embargo, se conoce su influencia en la despolarización, en la modulación de corrientes iónicas, en la liberación de calcio de los depósitos intracelulares, estimulan la síntesis de ATP, la fosforilación oxidativa y regulan la transcripción de mRNA. En general, se cree que las células neuroendocrinas en próstata tienen un papel central en el crecimiento y diferenciación de dicha glándula (27).

Algunos estudios han comprobado que el papel de las células NE es regular el crecimiento celular y la actividad secretora por medio de vías paracrinas (28). Sin embargo, las vías exactas subyacentes a esta regulación, así como el origen exacto (neurogénico o de células madre) de las células NE, sigue estando en discusión (10).

La diferenciación neuroendocrina en próstata y sus mecanismos se han estudiado ampliamente en la literatura (29)(30). Sin embargo, las múltiples vías involucradas en el fenómeno de diferenciación neuroendocrina permanecen aún poco claras tanto en tejido prostático benigno, las neoplasias malignas con focos de diferenciación NE y carcinomas neuroendocrinos.

La evidencia sugiere que varios factores ambientales desencadenantes inducen la diferenciación NE en el carcinoma de próstata, conduciendo a la adaptación del carcinoma a su entorno cercano con el fin de mantener la proliferación celular. Por lo anterior, la diferenciación neuroendocrina, un fenómeno independiente de andrógenos, permite el crecimiento de las células tumorales bajo la terapia de privación de andrógenos y puede representar una opción viable para eludir la terapia hormonal y, por lo tanto, contribuir a la progresión tumoral, principalmente en etapas resistentes a la castración. La red funcional entre las células de adenocarcinoma y neuroendocrinas puede jugar un papel importante y ser el mecanismo clave en la terapia y la resistencia a la castración, lo que conduce a progresión de la enfermedad (10).

La diferenciación NE en el carcinoma prostático es clasificado en tres grupos según la Organización Mundial de la Salud (OMS): (a) Adenocarcinoma de próstata con focos de diferenciación neuroendocrina, (b) Tumor neuroendocrino bien diferenciado clasificado como tumor carcinoide, y (c) Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado clasificado como carcinoma neuroendocrino de células pequeñas (4). El adenocarcinoma de próstata convencional con focos de diferenciación neuroendocrina es, por mucho, el más frecuente de los tres, los otros son raros y la literatura actual se limita a reporte de caso o a pequeñas series de casos.

El origen de las células NE en el carcinoma de próstata es controversial. Se ha observado que dichas células pueden ser diferentes a las células NE del tejido prostático normal respecto a expresión de proteínas (31). Estas células NE no expresan receptores de andrógenos o marcadores de proliferación celular como Ki-67. Se ha visto que las células NE se localizan preferentemente cerca de células positivas para Ki-67 lo que puede indicar el papel de las células NE en el control de la proliferación celular a través de un mecanismo paracrina (32).

#### 4. JUSTIFICACIÓN

En el servicio de patología quirúrgica del Hospital General de México se reciben un gran número de especímenes quirúrgicos cada año, entre los cuales las biopsias prostáticas, tanto guiadas por ultrasonido, como resecciones transuretrales, y en menor cantidad prostatectomías radicales, representan un número significativo .

Del total de biopsias prostáticas, un porcentaje importante son diagnosticadas como adenocarcinomas acinares poco diferenciados, sin embargo, de éstos se desconoce qué porcentaje tienen diferenciación neuroendocrina. Además en los años que abarca este estudio (2010-2014) se reportaron sólo tres casos de carcinoma neuroendocrino.

AÑO	TOTAL DE QUIRÚRGICOS	ADENOCARCINOMAS DE PRÓSTATA	ADENOCARCINOMAS POCO DIFERENCIADOS DE PRÓSTATA	ADENOCARCINOMAS POCO DIFERENCIADOS CON COMPONENTE DE DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA	CARCINOMA NEUROENDOCRINO
2010	22 089	253	23	X	0
2011	22 200	268	42	2	3
2012	22 210	254	35	X	0
2013	22 574	278	59	X	0
2014	22 845	339	35	X	0
<b>Total</b>	111 918	1 392	194	X	2

## **5. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de diferenciación neuroendocrina en los adenocarcinomas catalogados como poco diferenciados en el material de patología quirúrgica del Hospital General de México de los años 2010 al 2014, demostrando su presencia con la ayuda de las características histopatológicas y marcadores de inmunohistoquímica.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar histopatológicamente los posibles focos de diferenciación neuroendocrina en los adenocarcinomas poco diferenciados de próstata (suma de Gleason 8-10).
- Determinar el número de carcinomas neuroendocrinos en el material analizado.
- Comprobar la diferenciación neuroendocrina con el uso de marcadores de inmunohistoquímica (Cromogranina, Sinaptofisina y Enolasa Neurona Especifica) en los cortes histológicos con focos sospechosos de tener dicha diferenciación.
- Conocer los rangos de edad de los pacientes con adenocarcinoma poco diferenciado de próstata.
- Describir los patrones de Gleason y la suma de Gleason más frecuentes en los adenocarcinomas poco diferenciados de próstata.
- Determinar el diagnóstico clínico de envío de las biopsias estudiadas.
- Conocer en qué especímenes quirúrgicos se hace el diagnóstico de adenocarcinoma poco diferenciado de próstata.
- Conocer si existen hallazgos histológicos adicionales en las biopsias con diagnóstico de adenocarcinoma poco diferenciado de próstata.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se realizó un estudio descriptivo, no experimental, retrospectivo, transversal y observacional. En el estudio se utilizaron laminillas teñidas con hematoxilina y eosina de biopsias disponibles en el archivo del Servicio de Patología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Además, se solicitaron y realizaron reacciones de inmunohistoquímica para cromogranina, sinaptofisina y enolasa neurona específica de biopsias seleccionadas.

### **DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE ESTUDIO.**

Se tomaron laminillas teñidas con hematoxilina y eosina del archivo de la Unidad de Patología Quirúrgica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" de biopsias de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma poco diferenciado de próstata con suma de Gleason 8-10. A algunas biopsias que presentaron características histológicas focales o difusas sospechosas de diferenciación neuroendocrina, se les realizó estudio de inmunohistoquímica (cromogranina, sinaptofisina y enolasa neurona específica)

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MÉTODO DE MUESTREO.**

Se solicitó la base de datos del archivo de la Unidad de Patología Quirúrgica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" de las biopsias con diagnóstico de adenocarcinoma poco diferenciado de próstata durante los años 2010 al 2014. La muestra inicial fue de 199 biopsias, de las cuales se excluyeron 33 debido a que algunas biopsias, durante la revisión, tuvieron suma de Gleason menor a la requerida para clasificarse como adenocarcinoma poco diferenciado, otras no correspondían al diagnóstico de adenocarcinoma poco diferenciado de próstata o debido a que no se contaba con el material en el archivo de laminillas y/o bloques, dejando un total de 166 casos. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

### **DEFINICIÓN OPERATIVA DE LOS SUJETOS OBSERVADOS.**

#### *Criterios de inclusión:*

- Biopsias de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma poco diferenciado de próstata.
- Registrados en la Base de datos del archivo de la Unidad de Patología Quirúrgica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".
- Género masculino.
- Edad de 0 a 99 años.

#### *Criterios de exclusión:*

- Biopsias de pacientes con diagnóstico clínico de adenocarcinoma de próstata y diagnóstico anatomopatológico diferente.

-Biopsias con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma moderadamente y bien diferenciado de próstata.

*Criterios de eliminación:*

-Biopsias de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma poco diferenciado de próstata que en la revisión resultaron neoplasias prostáticas distintas del adenocarcinoma.

-Biopsias con suma de Gleason menor o igual a 7.

-Laminillas inadecuadas para estudio

-Ausencia de laminillas en el archivo

**DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.**

1. Edad.
  - a. Categoría: Cuantitativa
  - b. Escala de medición: Numérica
  - c. Unidad de medición: Años cumplidos al momento del diagnóstico anatomopatológico.
2. Diagnóstico clínico de envío.
  - a. Categoría: Cualitativa
  - b. Escala de medición: Nominal
  - c. Unidad de medición: Probable carcinoma, carcinoma, hiperplasia nodular, no especificado, otros.
3. Pieza quirúrgica.
  - a. Categoría: Cualitativa
  - b. Escala de medición: Nominal
  - c. Unidad de medición: Biopsias transrectales, resección transuretral, prostatectomía, laminillas y bloques de revisión, otros.
4. Diagnóstico anatomopatológico
  - a. Categoría: Cualitativa
  - b. Escala de medición: Nominal
  - c. Unidad de medición: Adenocarcinoma acinar de próstata, adenocarcinoma poco diferenciado de próstata, adenocarcinoma acinar poco diferenciado de próstata, carcinoma neuroendocrino de próstata.
5. Suma de Gleason.
  - a. Categoría: Cualitativa
  - b. Escala de medición: Numérica
  - c. Unidad de medición: Los dos patrones principales de Gleason, ej. 4+5.
6. Gleason.
  - a. Categoría: Cualitativa
  - b. Escala de medición: Numérica
  - c. Unidad de medición: El resultado de la suma de los dos patrones principales de Gleason, ej. 4+5= 9.
7. Características histopatológicas sugerentes de diferenciación neuroendocrina.
  - a. Categoría: Cualitativa
  - b. Escala de medición: Nominal (dicotómica)

- c. Unidad de medición: Si/No
- 8. Marcadores de inmunohistoquímica (Cromogranina, Sinaptofisina y Enolasa Neurona Específica)
  - a. Categoría: Cualitativa
  - b. Escala de medición: Nominal
  - c. Unidad de medición: No aplica (NA), Positivo focal, Positivo difuso, Negativo.
- 9. Otros hallazgos histológicos.
  - a. Categoría: Cualitativa.
  - b. Escala de medición: Nominal
  - c. Unidad de medición: Neoplasia intraepitelial prostática de bajo o alto grado (PIN), necrosis extensa, prostatitis, comedonecrosis, con componente de células claras, de células en anillo de sello, de células espumosas, mucinoso, otros.

## **PROCEDIMIENTO.**

Se solicitó autorización del Jefe de la Unidad de Patología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” para acceder a la base de datos y al archivo de laminillas de la Unidad de Patología Quirúrgica.

Las biopsias se seleccionaron de la Base de datos del archivo de la Unidad de Patología Quirúrgica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” de acuerdo a los criterios antes descritos.

Se realizó una tabla de Excel con las variables a analizar (Ver anexo 1)

Se revisaron cada una de las laminillas de las biopsias seleccionadas con el asesor de tesis en un microscopio de luz óptica multicabezal (Labomed).

Todos los datos obtenidos de la investigación fueron tabulados y analizados conforme a los objetivos planteados.

Se tomaron fotografías de casos representativos (Ver anexo 2).

## 7. RESULTADOS

Se evaluaron 199 biopsias con el diagnóstico de adenocarcinoma poco diferenciado de próstata, la muestra final fue de 166 biopsias. Todas las biopsias analizadas, al ser prostáticas, fueron de pacientes del sexo masculino. El rango de edad varió de 50 a 91 años con una media de 70.1 años. En cuanto a grupos de edad, el rango con el mayor número de casos fue 70-79 años con un total de 63 casos (37.9%) seguido por el rango de 60-69 años con 56 casos (33.7%), 50-59 años y 80-89 años cada uno con 22 casos (13.2%) y por último 90-99 años con 3 casos (1.8%) (Anexo 1. Ver tabla y gráfico 1).

El diagnóstico clínico de envío de las 166 biopsias analizadas no se especificó en 9 casos (5.4%); en 43.3% de las biopsias (72 casos) el diagnóstico clínico de sospecha fue adenocarcinoma de próstata. En el 31.9% de los casos (53 biopsias) el diagnóstico clínico fue hiperplasia prostática obstructiva. En 30 casos (18%) se sospechó malignidad y fueron enviados con el diagnóstico de probable adenocarcinoma de próstata (Anexo 1. Ver tabla y gráfico 2).

Los diagnósticos histopatológicos emitidos para los 166 casos fueron: En 155 biopsias el diagnóstico fue adenocarcinoma acinar poco diferenciado, en 9 casos no se asignó grado de diferenciación y se consignó como adenocarcinoma acinar de próstata. Dos casos (1.20%) se diagnosticaron como carcinoma neuroendocrino en próstata (Anexo 1. Ver tabla y gráfico 3).

El material analizado fue en su mayoría producto de biopsias transrectales (111 casos, 66.8%), 33 casos (19.8%) fueron resecciones transuretrales prostáticas, 5 (3.01%) fueron prostatectomías radicales, en 15 casos (9.03%) el material evaluado fueron laminillas y bloques de revisión y en 2 casos (1.2%) sólo se refirió como biopsia sin especificar sitio de toma (Anexo 1. Ver tabla y gráfico 4).

Cabe recordar que como criterio de inclusión se estipuló que las biopsias diagnosticadas como adenocarcinoma acinar de próstata tuvieran un grado poco diferenciado, lo anterior según la escala de Gleason. Con respecto a lo anterior se observó que la suma de patrones de Gleason más frecuente fue 4+5 con 77 casos (46%), seguido de la suma de los patrones 5+4 con 42 casos (25%), 35 casos tuvieron una suma de patrones 4+4 (21%), 11 casos (7%) 5+5 y por último un caso (0.6%) con suma 3+5 (Anexo 1. Ver tabla y gráfico 5). En consecuencia el Gleason más frecuente fue 9 el cual se obtuvo en 120 (72.2%) de los adenocarcinomas acinares poco diferenciados, en 35 casos (21%) el Gleason fue de 8 y en 11 biopsias (6.6%) fue 10 (Anexo 1. Ver tabla y gráfico 6).

Uno de los objetivos de este trabajo fue evaluar las características histológicas de las biopsias diagnosticadas como adenocarcinoma poco diferenciado de próstata, identificar en cortes de rutina (teñidos con hematoxilina y eosina) aquellas con elementos que sugirieran diferenciación neuroendocrina, focal o difusa y corroborar esta sospecha mediante marcadores de inmunohistoquímica (cromogranina, sinaptofisina y enolasa neurona específica). De las 166 biopsias solo 35 (21%) tuvieron características histopatológicas sugerentes de diferenciación neuroendocrina focal o difusamente. En el resto de los casos, 131 (79%), a pesar de ser poco diferenciados, la arquitectura acinar fue evidente y las características celulares no eran sugestivas de diferenciación neuroendocrina (Anexo 1. Ver tabla y gráfico 7. Anexo 2). Con el fin de comprobar, en las 35 biopsias, la diferenciación neuroendocrina, se realizaron reacciones de

inmunohistoquímica con tres marcadores: Cromogranina, sinaptofisina y enolasa neurona específica. Este estudio se omitió en las 131 biopsias con arquitectura acinar universal franca.

De las 35 biopsias a las que se les realizó inmunohistoquímica, 12 (34.3%) fueron negativas para los tres marcadores utilizados y 23 casos (65.7%) tuvieron de uno a tres marcadores positivos. En 6 casos (17.1%) sólo resultó positivo uno de los tres marcadores utilizados, en 14 casos (40%) fueron positivos dos de los marcadores, en 3 biopsias (8.6%) los tres marcadores fueron positivos y, como ya se comentó, en 12 biopsias los tres marcadores se apreciaron negativos (Anexo 1. Ver gráfico 8). Se analizó por separado el resultado de cada marcador de inmunohistoquímica y se observó que el marcador con el mayor número de casos positivos fue la sinaptofisina con 22 casos (62.8%) de los 35 a los que se realizó este estudio. Le siguió la enolasa neurona específica que fue positiva focal en 16 casos y positiva difusa en 2 casos, resultando positiva en 18 casos (51.4%). En 9 (25.7%) casos la cromogranina fue positiva. El marcador de inmunohistoquímica con más casos negativos fue la cromogranina con 26 biopsias (74.3%), la sinaptofisina fue negativa en 22 casos (62.9%) y la enolasa neurona específica fue negativa en 17 casos (48.6%) (Anexo 1. Ver gráfico 9).

Con los resultados de inmunohistoquímica se identificó diferenciación neuroendocrina focal en 21 de los 35 casos sospechosos (60%). En 12 casos (34.3%) no se observó indicio de positividad para algún marcador neuroendocrino por lo que no pudo demostrarse diferenciación neuroendocrina a pesar de las características histológicas. En 2 de los casos (5.7%) al menos uno de los marcadores de inmunohistoquímica que resultaron positivos lo hicieron de manera difusa e intensa, lo anterior más las características histológicas observadas en cortes de rutina teñidos con hematoxilina y eosina apoyan el diagnóstico particular de carcinoma neuroendocrino (Anexo 1. Ver gráfico 10. Anexo 2).

La incidencia de diferenciación neuroendocrina (focal o difusa) en los carcinomas poco diferenciados de próstata resultó de 0.21 año.

Del total de casos analizados (166), 78.9% (131 casos) no mostraron características histológicas de diferenciación neuroendocrina, 21.08% (35 casos) mostraron características que sugerían focos de diferenciación neuroendocrina, 23 casos (13.9%) tuvieron positividad para al menos un marcador de inmunohistoquímica y por tanto diferenciación neuroendocrina focal y/o difusa. 21 muestras (12.6%) mostraron diferenciación neuroendocrina focal y 2 casos (1.2%) fueron catalogados como carcinomas neuroendocrinos (Anexo 1. Ver tabla 8).

Mientras se evaluaban las biopsias se observaron algunos hallazgos histológicos adicionales (Anexo 1. Ver tabla 9. Ver Anexo 2).

## 8. DISCUSIÓN

Aunque en la actualidad la mayoría de los tumores prostáticos se diagnostican en estadios I y II (enfermedad localizada o regional), el adenocarcinoma de próstata sigue siendo una importante causa de morbimortalidad en el mundo (4)(33). A pesar de no existir suficientes datos estadísticos se sabe que el adenocarcinoma acinar poco diferenciado representa aún un importante número de los casos diagnosticados como puede observarse en este estudio en el que se encontraron 166 casos en los cinco años que abarca el estudio.

La diferenciación neuroendocrina (NE) en próstata es un hallazgo histopatológico frecuente que va de 31 a 100% de las neoplasias primarias (20); puede encontrarse en tres formas: 1: Diferenciación neuroendocrina focal en un adenocarcinoma prostático. 2: Tumor carcinoide (Tumor neuroendocrino bien diferenciado) y 3: Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas (Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado). Lo más frecuente es la diferenciación NE focal en adenocarcinomas de tipo acinar(4)(2). En este trabajo también se encontraron adenocarcinomas acinares poco diferenciados con focos de diferenciación NE como la forma más frecuente, 35 casos tenían características histológicas que sugerían una posible diferenciación NE (escaso o nulo patrón acinar, células pequeñas con poco citoplasma, núcleo redondo hiper cromático, cromatina fina y granular, patrón sólido, formación de estructuras "rosetoides" y presencia de necrosis)(34); esta se pudo corroborar en 23 casos dos de los cuales presentaron reacción de inmunohistoquímica (IHQ) difusa y fuerte para enolasa neuronal específica (ENE) y/o sinaptofisina (SIN), corroborándose el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de próstata. La literatura reporta la frecuencia de esta última entidad como el 1% de todas las neoplasias malignas prostáticas, lo anterior en concordancia con esta tesis (11)(24).

Se ha reportado que los neuropéptidos más frecuentemente expresados son ENE (hasta en un 77%) y cromogranina A (CgA) en un 59% (20), lo anterior concuerda en parte con el material evaluado en este trabajo en el que se observó expresión de SIN (62.85%) y ENE (45.7%) en un mayor número, de hecho, la CgA fue el marcador de IHQ con menor número de casos positivos (25.7%) y mayor número de casos negativos (74.28%). Lo anterior puede deberse a múltiples factores tanto primarios del tumor como propios del paciente (los más importantes son aspectos clínicos y el hecho de haber recibido o no terapia previa). Cabe destacar que la literatura apoya la utilidad de los tres marcadores empleados en este trabajo (SIN, ENE, CgA). Además de emplear IHQ se está innovando en los métodos diagnósticos de adenocarcinomas con diferenciación NE, lo anterior responde al hecho de la frecuencia con que ésta característica es focal, lo que implica un riesgo de obtener falsos negativos a causa del muestreo. Se han propuesto algunos marcadores séricos, sin embargo también tienen la desventaja de expresarse por células no NE prostáticas además de que sus niveles parecen depender más del volumen de tejido prostático más que del número específico de células NE.

Nuestro interés por describir y reportar la incidencia de diferenciación NE en estas neoplasias, radica en la falta de estadística local e intrahospitalaria de una entidad compleja y poco estudiada como esta. La mayoría de los datos disponibles no son obtenidos de población mexicana y no incluyen datos estadísticos específicos de los adenocarcinomas con focos de diferenciación NE y muchos menos de los carcinomas neuroendocrinos (CNE).

En este trabajo se describen y detallan varios datos estadísticos, algunos de ellos concuerdan con los publicados para adenocarcinomas acinares con y sin diferenciación NE, tal es el caso de los rangos de edad: de 70-79 años 63 casos (37.9%), de 60-69 años 56 casos (33.7%), 50-59 años y 80-89 años cada uno con 22 casos (13.2%) y por último 90-99 años con 3 casos (1.8%) (1)(4).

El resto de los datos estadísticos descritos en los resultados de esta tesis no han sido clasificados o descritos en ninguna publicación nacional.

Al ser un trabajo con material de un solo hospital y que abarca solamente cinco años, no pretende ser más que un estudio descriptivo que destaque ciertas características de interés que pudieran ser de utilidad en un futuro a nuevos trabajos más extensos y con mayor impacto.

La mayor parte de las biopsias analizadas fueron enviadas con diagnóstico clínico de adenocarcinoma: en 43.3% de las biopsias (72 casos) el diagnóstico clínico de sospecha fue específicamente adenocarcinoma de próstata y en 30 casos (18%) se sospechó malignidad y fueron enviados con el diagnóstico literal de probable adenocarcinoma de próstata. Los datos anteriores agregados al hecho de que todos son adenocarcinomas poco diferenciados y algunos con diferenciación NE, sugieren que el paciente presenta, tal vez, enfermedad sintomática con elevada frecuencia lo que permite la correlación clínica con el diagnóstico anatomopatológico.

El Gleason es considerado un importante factor pronóstico, tanto antes como después del tratamiento y se ha tratado de asociar con el resultado de ciertos marcadores de IHQ; por ejemplo, en biopsias transrectales con aguja de pacientes con adenocarcinoma de próstata y un Gleason de 8-10 que reciben radioterapia como tratamiento inicial, la marcación de CgA en >1% se correlaciona con un control bioquímico menos favorable, falla clínica, metástasis a distancia y tasas de supervivencia menores comparadas con biopsias en las que la CgA es negativa o positiva en <1%. Algunos autores están en desacuerdo con este y otros aspectos que se encuentran en investigación sobre el complejo tema de las células NE y su presencia tanto en próstata normal como neoplásica. Este es sólo un ejemplo de la implicación pronóstica que puede tener el saber identificar, diagnosticar y confirmar focos de diferenciación NE en un adenocarcinoma acinar de próstata (30)(22)(35)(11)(10).

En artículos de revisión y diversos estudios se habla de la terapia hormonal y su relación con el adenocarcinoma acinar con diferenciación NE. Existen datos contrarios sobre la relación entre la morfología NE de un adenocarcinoma y la privación de andrógenos. Varios estudios han demostrado que la privación prolongada de andrógenos en carcinomas de próstata metastásicos lleva a un incremento de diferenciación NE en el tumor prostático primario. Otros estudios han propuesto que la resistencia a andrógenos (20-30% de los adenocarcinomas prostáticos metastásicos) en adenocarcinomas primarios incrementa la diferenciación NE (24).

Como se puede adivinar con los resultados descritos y con la información de pocos de los muchos estudios que se realizan sobre el tema, la diferenciación NE en el carcinoma de próstata tiene diversas implicaciones clínicas, pronósticas y de tratamiento, de ahí lo fundamental del diagnóstico (23)(11).

En el siguiente esquema se resumen las distintas implicaciones clínicas de la diferenciación NE en un adenocarcinoma de próstata(11):

### **IMPORTANCIA PRONÓSTICA**

- \*Mayor grado histológico
- \*Estadio avanzado
- \*Comportamiento más agresivo
- \*Progresión tumoral incrementada
- \*Disminución de la sobrevida

### **IMPORTANCIA PREDICTIVA**

- \*Reducción de la respuesta a:
  - Terapia hormonal (endocrina)
  - Quimioterapia
  - Radioterapia

## **DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA EN CARCINOMA PROSTÁTICO**

### **PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS**

- \*Actuales
  - Historia clínica
  - Biopsia
  - Estudios de inmunohistoquímica
  - Marcadores séricos (NE: CgA, ENE)
- \*Potenciales
  - Tomografía por emisión de positrones
  - Hibridación in situ con fluorescencia
  - Tomografía con marcajes (bombesina)

### **BLANCOS TERAPÉUTICOS**

- \*Actuales
  - Quimioterapia
  - Radioterapia
  - Análogos de somatostatina
- \*Potenciales
  - Análogos de somatostatina radiomarcados
  - Antagonistas de serotonina y bombesina
  - Inhibidores de mTOR
  - Agentes antiangiogénicos
  - Ácido Zolendrónico
  - Supresores del receptor de relaxina (RXFP1)

Modificado de: 12 V. Conteduca et al. / Critical Reviews in Oncology/Hematology 92 (2014) 11–24.

## 9. CONCLUSIONES

En el Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga, los adenocarcinomas de próstata representan unas de las neoplasias más frecuentes.

Se encontraron pocas discrepancias entre los resultados de este trabajo y los datos disponibles, sin embargo consideramos importante realizar este estudio debido a la falta de estadísticas en población mexicana sobre ciertas características del adenocarcinoma acinar poco diferenciado de próstata y, en especial, aquellos con diferenciación neuroendocrina focal o difusa (carcinomas neuroendocrinos) .

La existencia y función de las células neuroendocrinas en tejidos normales, incluyendo próstata, y en ciertas neoplasias malignas , como el adenocarcinoma poco diferenciado de próstata, ha sido y continúa siendo motivo de amplias investigaciones. Lo que se sabe hasta este momento es que: 1. La diferenciación NE focal o universal se correlaciona con una pobre respuesta al tratamiento y mal pronóstico. 2. Los carcinomas neuroendocrinos con una familia de neoplasias con características histológicas, clínicas y pronósticas especiales que varían según el órgano primario; además en próstata representan menos del 1% de las neoplasias malignas. 3. La diferenciación NE focal se correlaciona con mal pronóstico y una neoplasia más agresiva, particularmente en pacientes que reciben terapia hormonal. 4. Según la literatura los marcadores de IHQ de mayor utilidad para el diagnóstico son : CgA, SIN y ENE.

Debido a lo anterior es de suma importancia seguir estudiando y actualizando nuestro conocimiento sobre las implicaciones e importancia de identificar, confirmar y mencionar los focos de diferenciación neuroendocrina en los adenocarcinomas acinares de próstata.

Este trabajo, además de reportar la experiencia del Hospital General de México en casos de adenocarcinoma acinar poco diferenciado de próstata con diferenciación neuroendócrina,espera servir de base para análisis y trabajos posteriores sobre el tema.

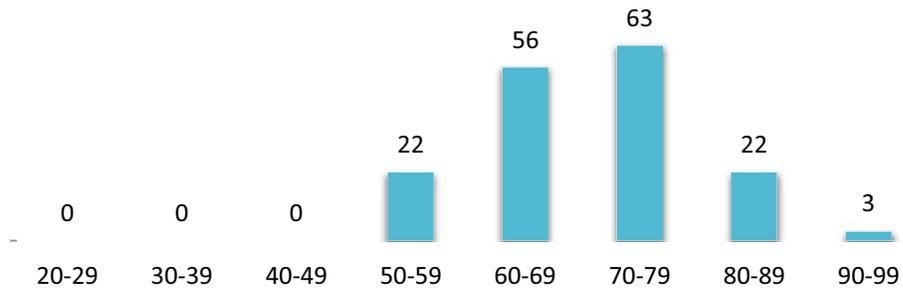
## 10. ANEXOS

### ANEXO 1: TABLAS Y GRÁFICOS.

Edad	Número de casos
20-29	0
30-39	0
40-49	0
50-59	22
60-69	56
70-79	63
80-89	22
90-99	3

□

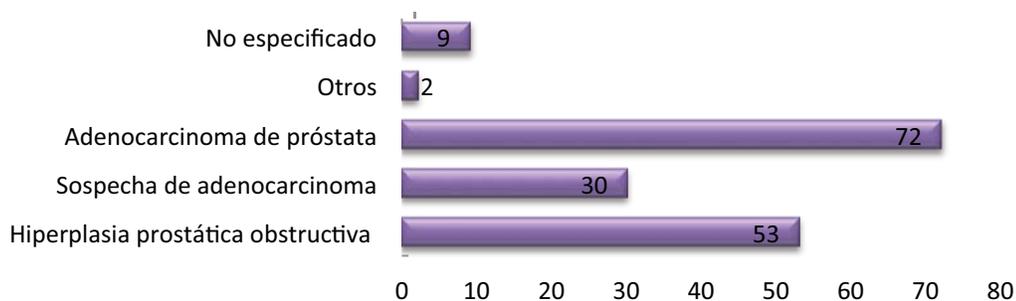
**GRÁFICO 1. RANGOS DE EDAD**



**TABLA 2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ENVÍO**

Diagnóstico clínico de envío	Número de casos
Hiperplasia prostática obstructiva	53
Sospecha de adenocarcinoma	30
Adenocarcinoma de próstata	72
Otros	2
No especificado	9

## GRÁFICO 2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ENVÍO



**TABLA 3. NÚMERO DE CASOS POR DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO**

Diagnóstico anatomopatológico emitido	Número de casos
Adenocarcinoma acinar	9
Adenocarcinoma acinar poco diferenciado	155
Carcinoma neuroendocrino	2

## GRÁFICO 3. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO EMITIDO

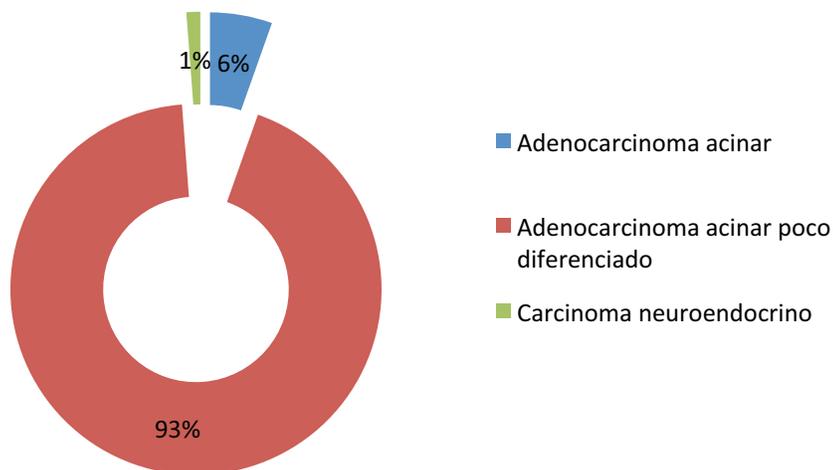


TABLA 4. MATERIAL EVALUADO.

Pieza Quirúrgica/Material enviado	Número de casos
Material de revisión	15
Biopsia	2
Biopsias transrectales	111
Resección transuretral prostática	33
Prostatectomía radical	5

Gráfico 4. Material evaluado

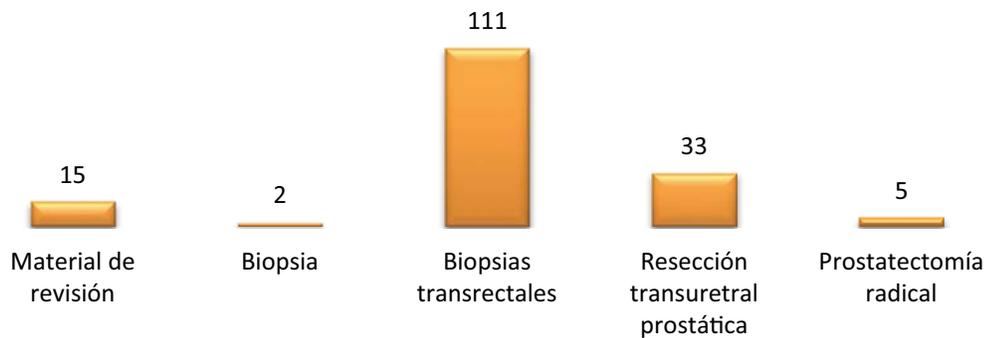
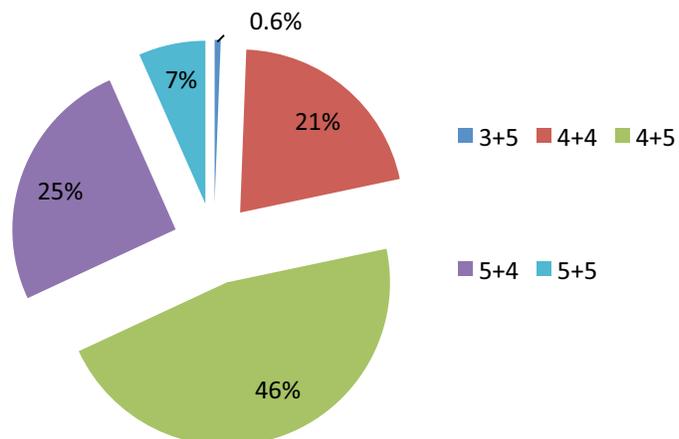


TABLA 5. NÚMERO DE CASOS SEGÚN SUMA DE PATRONES DE GLEASON	
Suma de Gleason	Número de casos
3+5	1
4+4	35
4+5	77
5+4	42
5+5	11

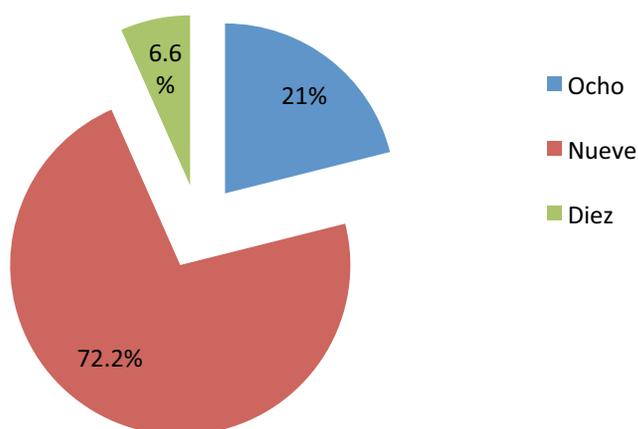
Gráfico 5. Porcentaje de casos según suma de Gleason



**TABLA 6. NÚMERO DE CASOS SEGÚN ESCALA DE GLEASON**

Gleason	Número de casos
8	35
9	120
10	11

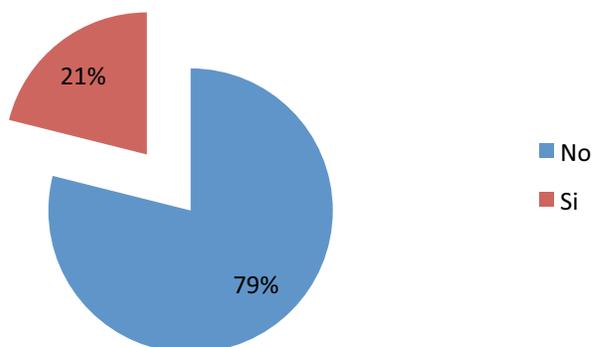
**GRÁFICO 6. PORCENTAJE DE CASOS SEGÚN GLEASON**



**TABLA 7. NÚMERO DE CASOS SEGÚN PRESENCIA DE CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS SUGESTIVAS DE DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA**

Características histológicas sugerentes de diferenciación neuroendocrina	Número de casos
No	131
Si	35

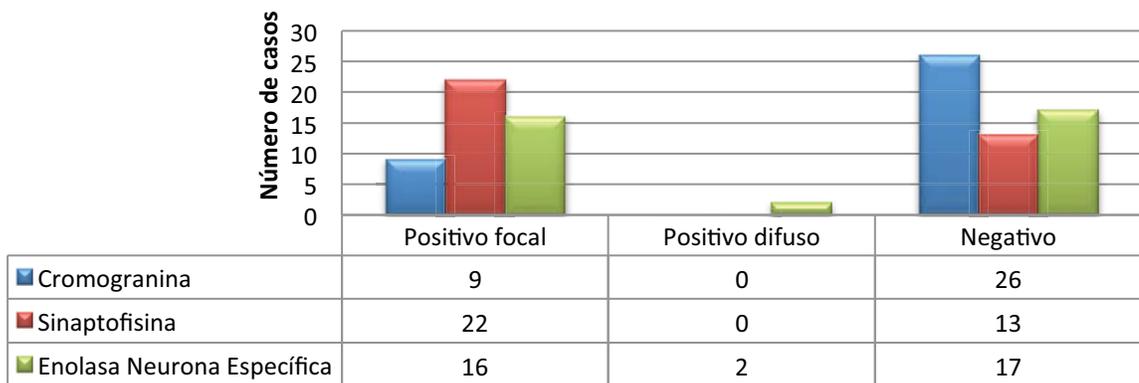
**GRÁFICO 7. PORCENTAJE DE CASOS SEGÚN LA PRESENCIA DE CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS SUGERENTES DE DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA**



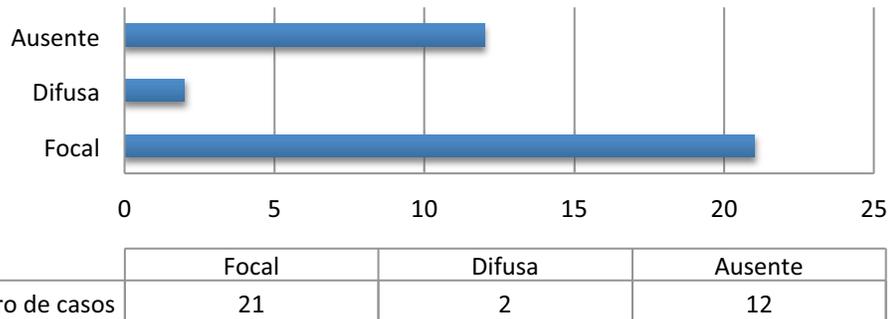
**Gráfico 8. Número de casos según resultado de marcadores de inmunohistoquímica**



**Gráfico 9. Casos según resultado de cada marcador de inmunohistoquímica**



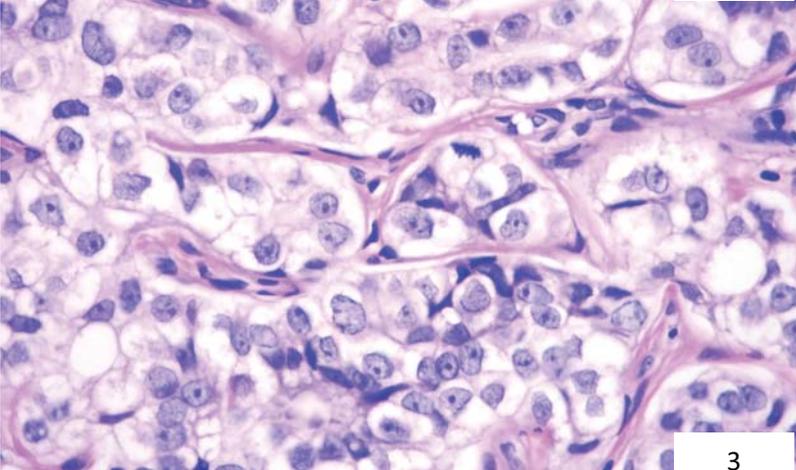
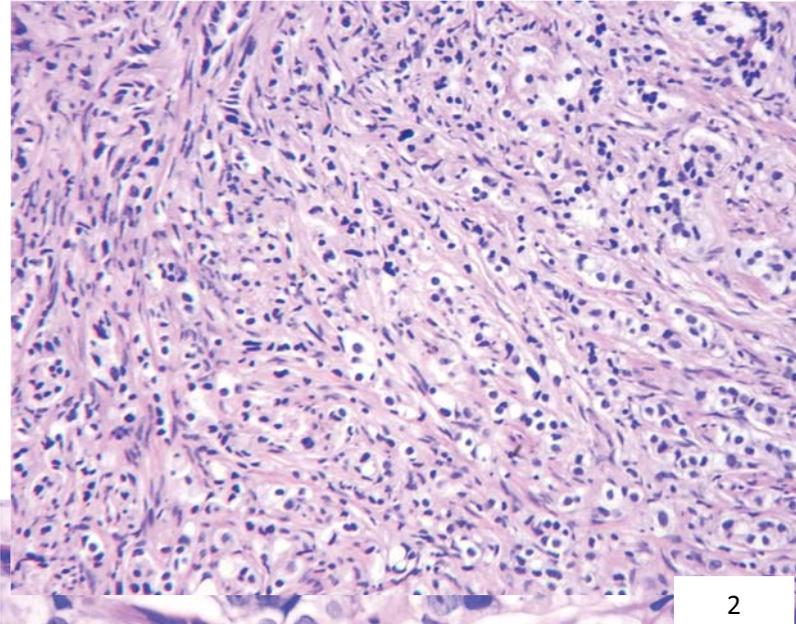
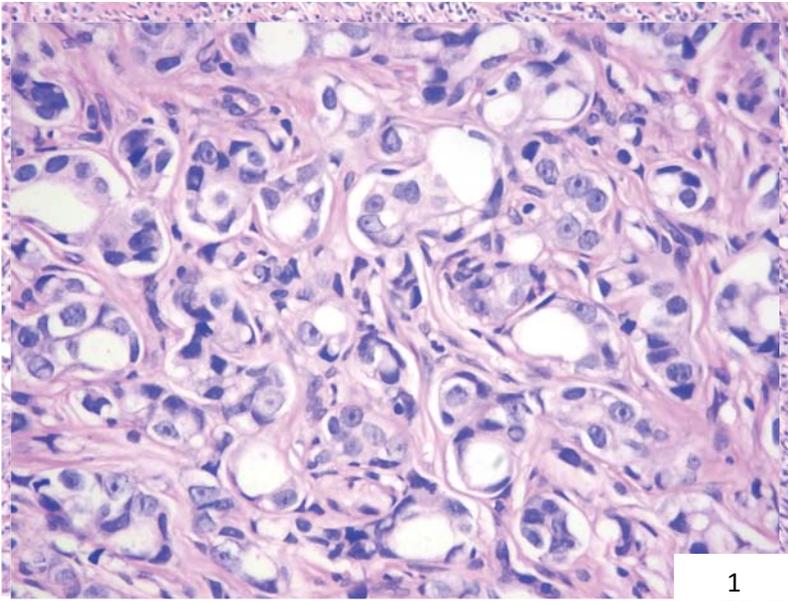
**GRÁFICO 10. PRESENCIA INMUNOHISTOQUÍMICA DE DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA**



<b>TABLA 8. ADENOCARCINOMA POCO DIFERENCIADO DE PRÓSTATA Y PORCENTAJE DE DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA (NE)</b>		
<b>Diferenciación neuroendocrina</b>	<b>Número de casos/166</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Sin características histológicas sugestivas</b>	131	78.90%
<b>Con características histológicas</b>	35	21.08%
<b>Con diferenciación NE por inmunohistoquímica</b>	23	13.90%
<b>Con diferenciación NE focal</b>	21	12.60%
<b>Carcinoma neuroendocrino</b>	2	1.20%

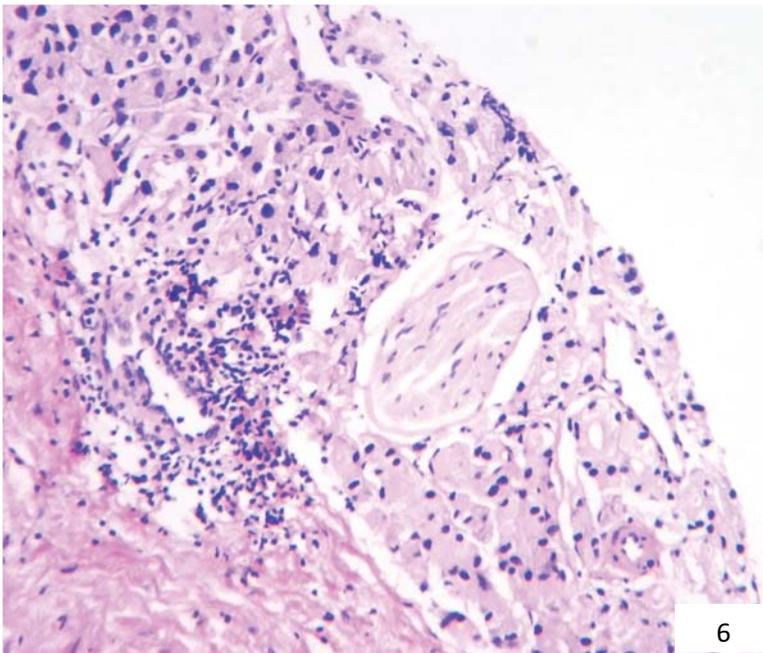
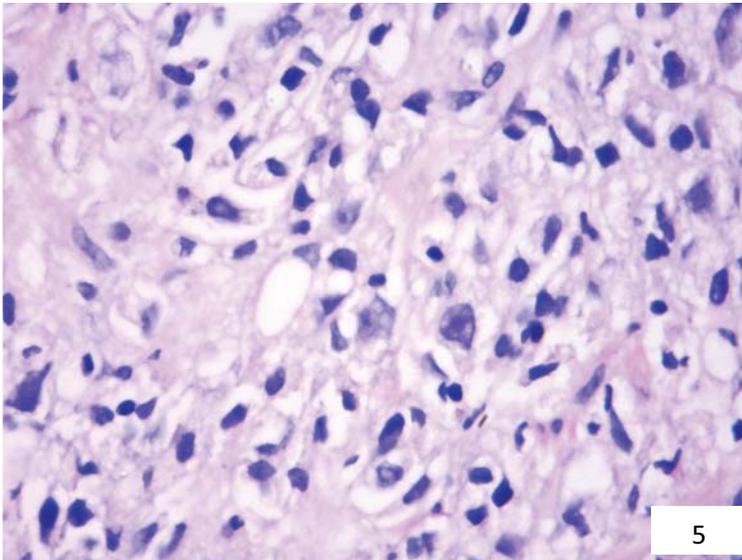
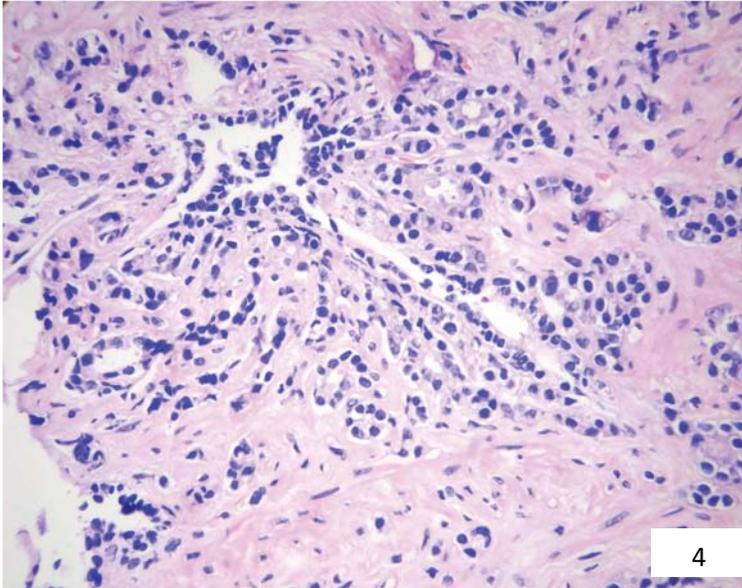
<b>TABLA 9. HALLAZGOS HISTOLÓGICOS ADICIONALES</b>		
<b>Hallazgos histológicos</b>	<b>Número de casos/166</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Necrosis/ Comedonecrosis</b>	12	7.22%
<b>Componente de adenocarcinoma mucinoso</b>	1	0.60%
<b>Componente de células en anillo de sello</b>	3	1.80%
<b>Neoplasia intraepitelial prostática</b>	67	40.36%
<b>Componente de células claras</b>	7	4.21%
<b>Prostatitis marcada</b>	12	7.22%

## ANEXO 2: FOTOS.

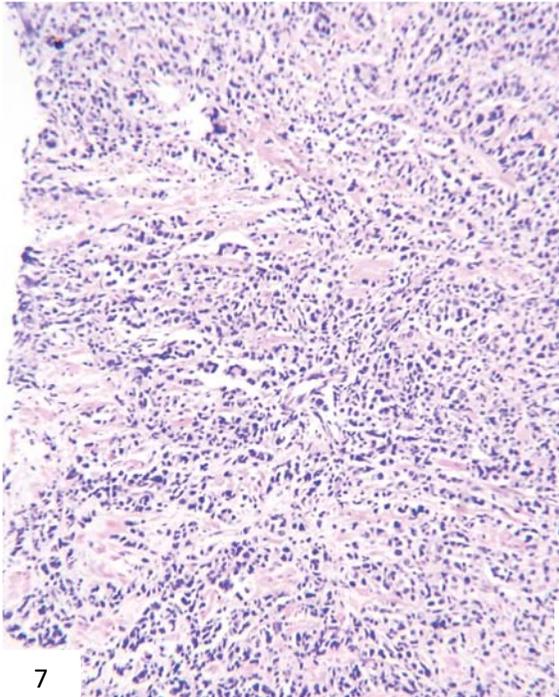


Fotos 1-3. Se muestran tres ejemplos de adenocarcinoma acinar de próstata con suma de Gleason 4+5.

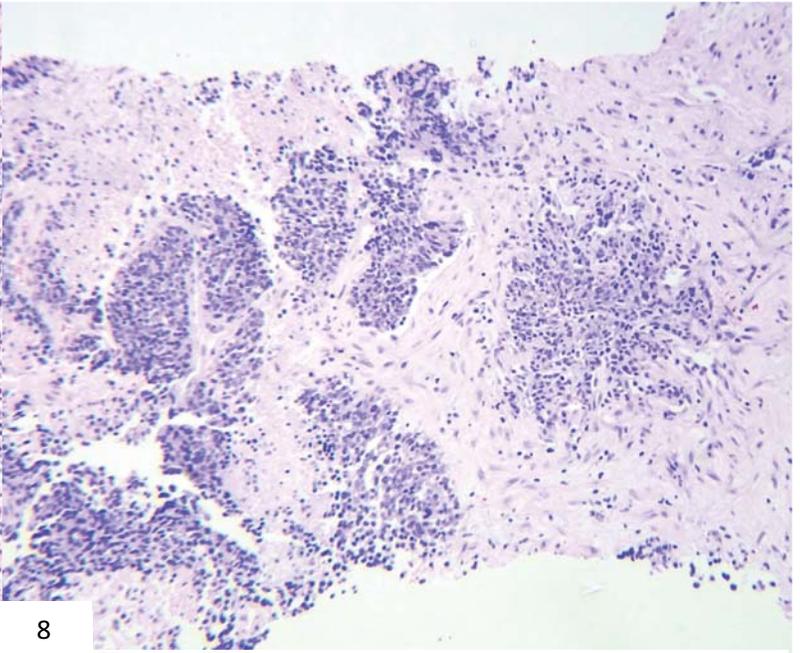
Nótese la formación de luces, “filas indias”, nucleolos prominentes y en la figura 3 una mitosis.



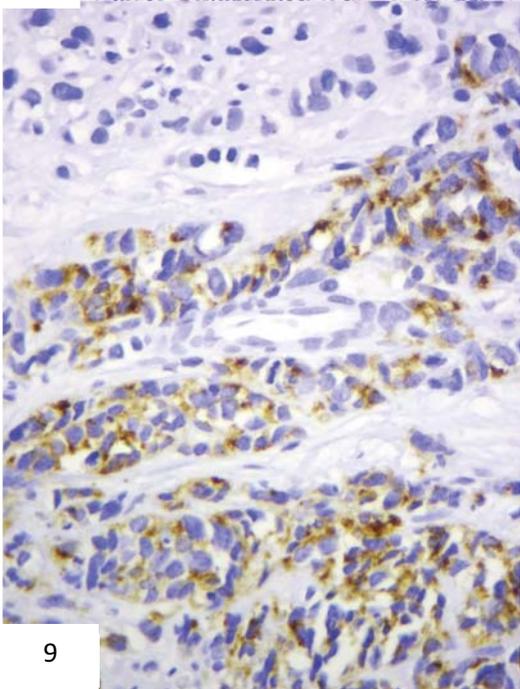
Figuras 4-6. Se muestran características peculiares del adenocarcinoma acinar prostático. En la figura 4 resalta el estroma desmoplásico. En la figura 5 el agrandamiento nuclear y nucleolar. En la figura 6 la distribución perineural de células neoplásicas.



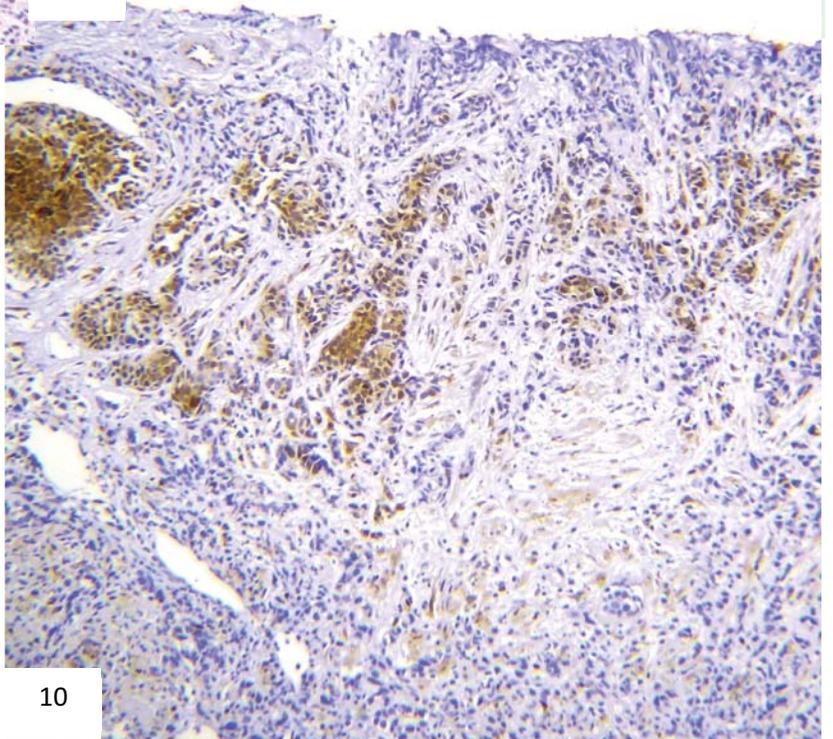
7



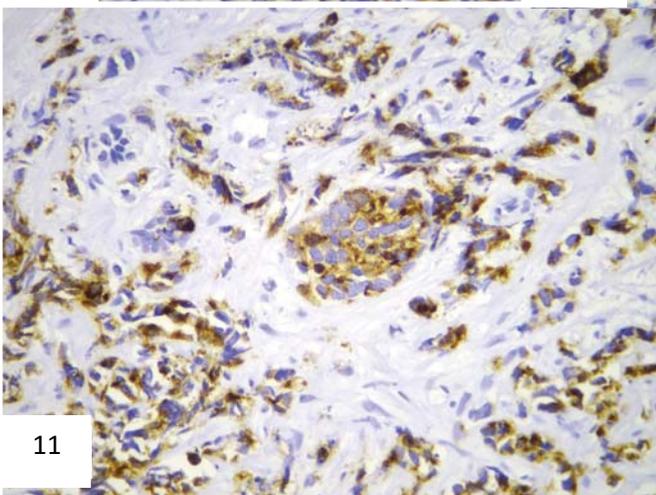
8



9

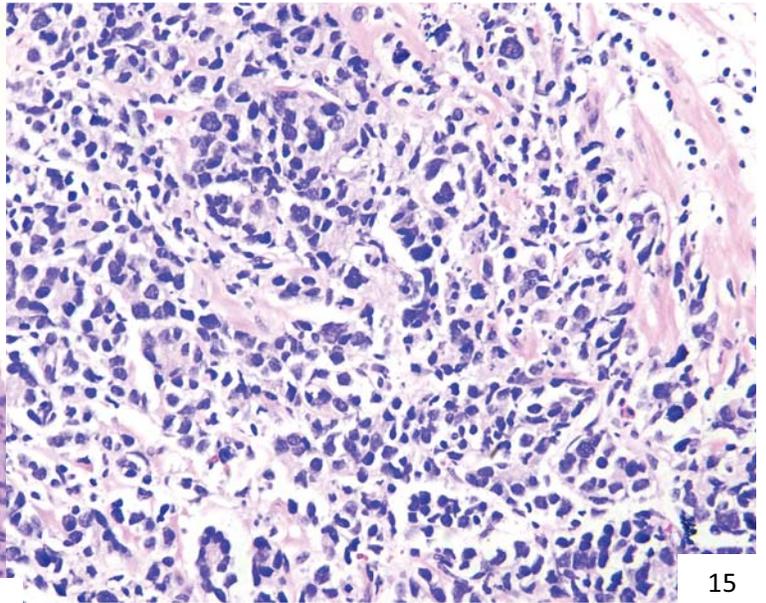
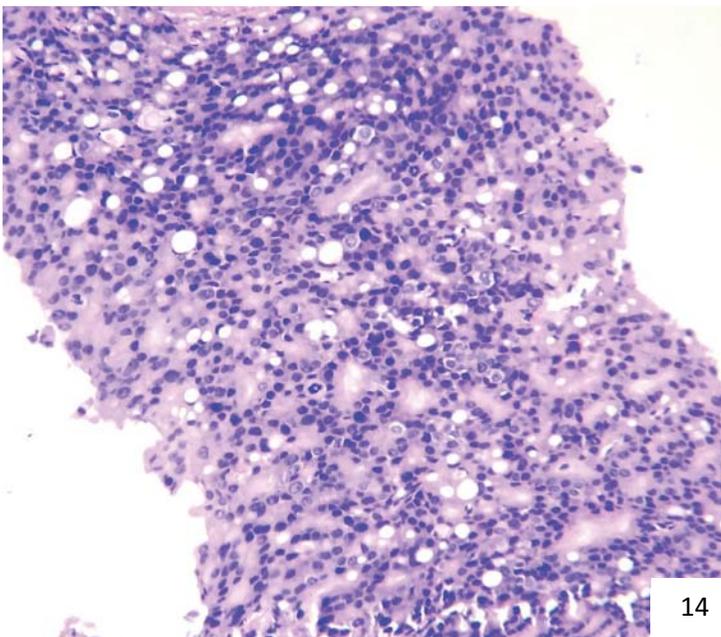
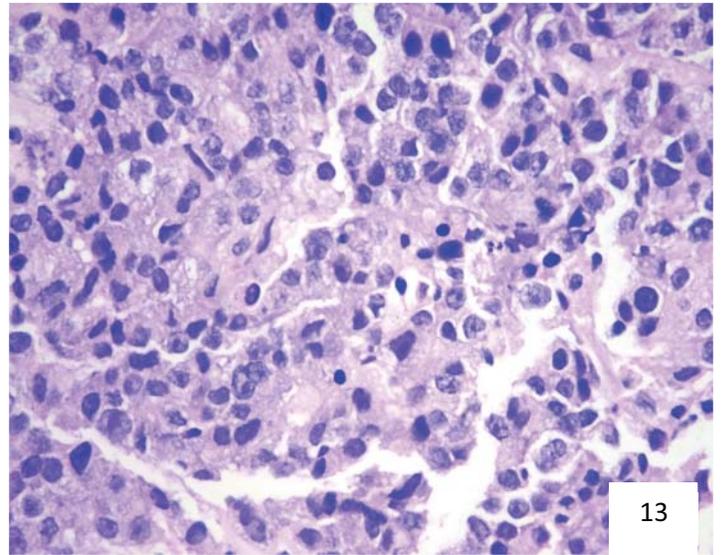
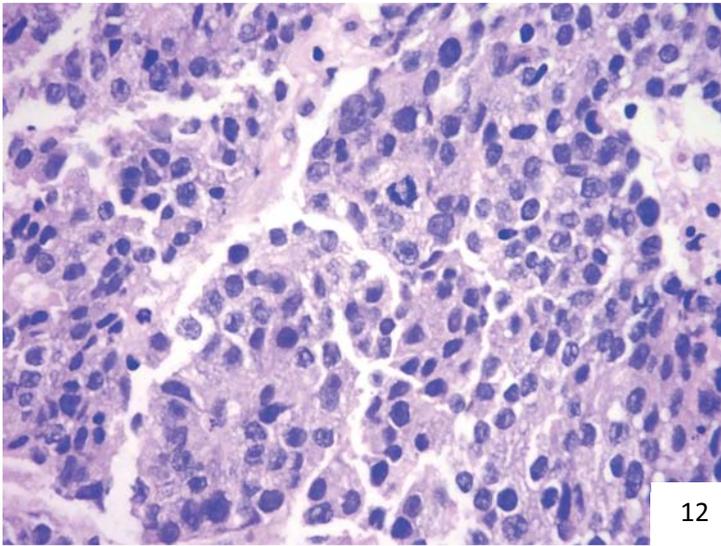


10

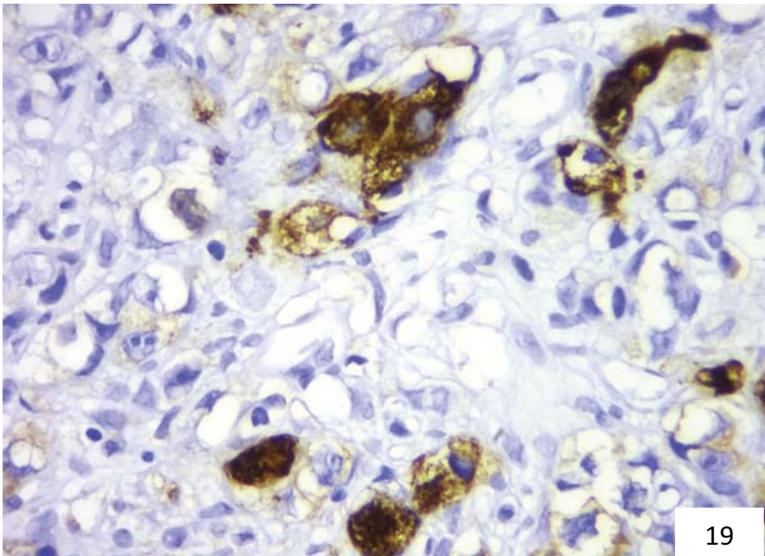
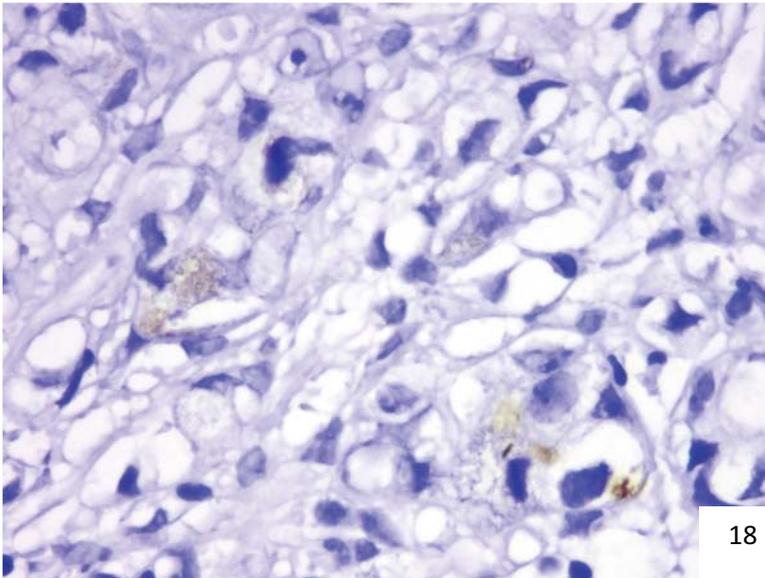
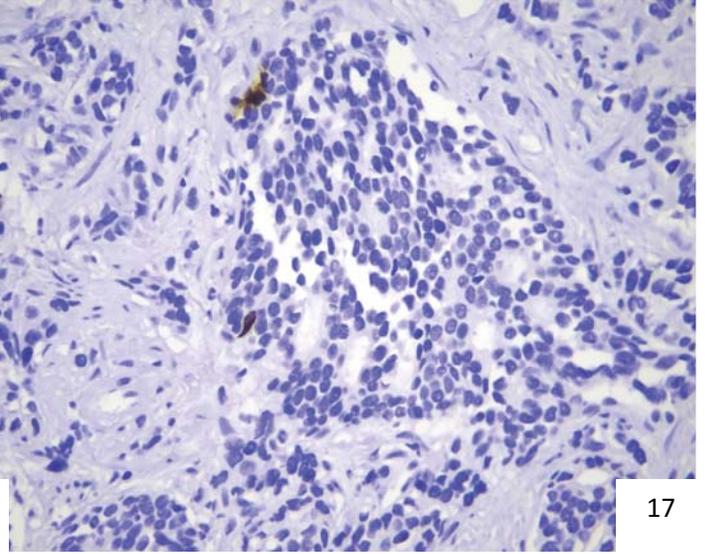
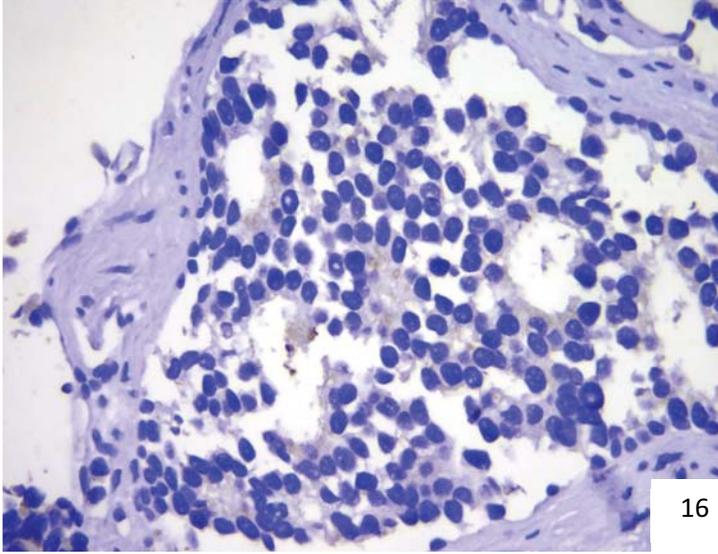


11

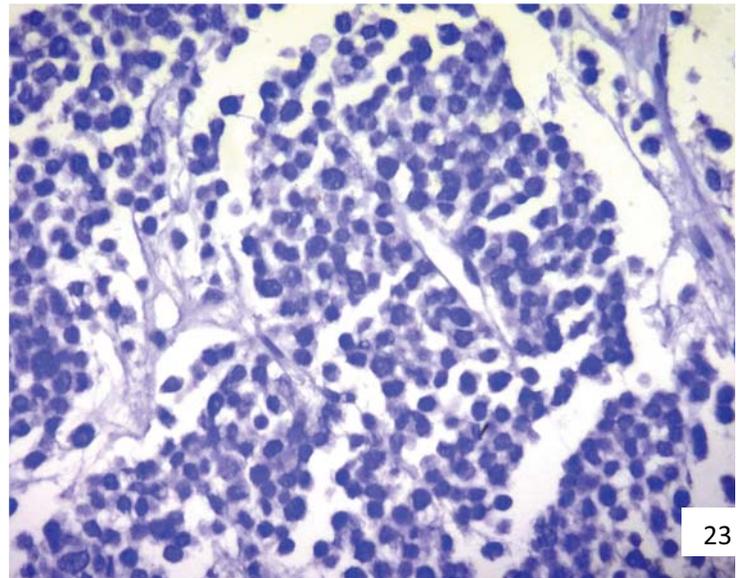
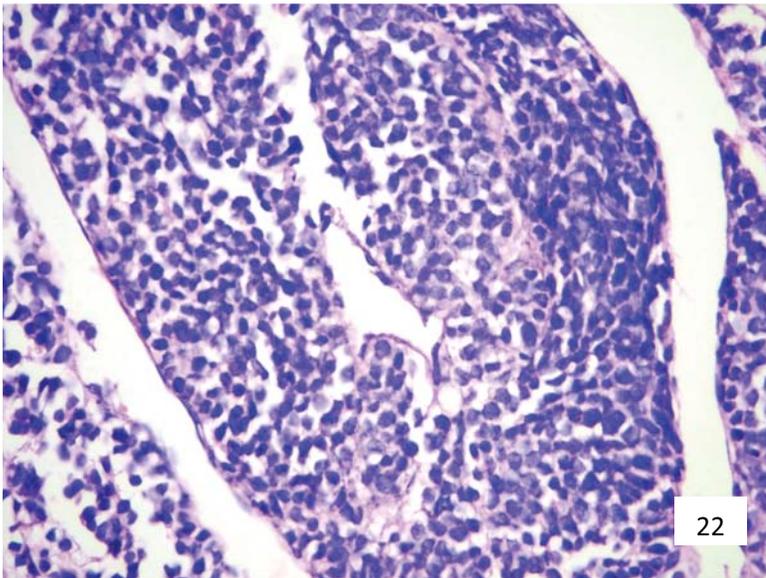
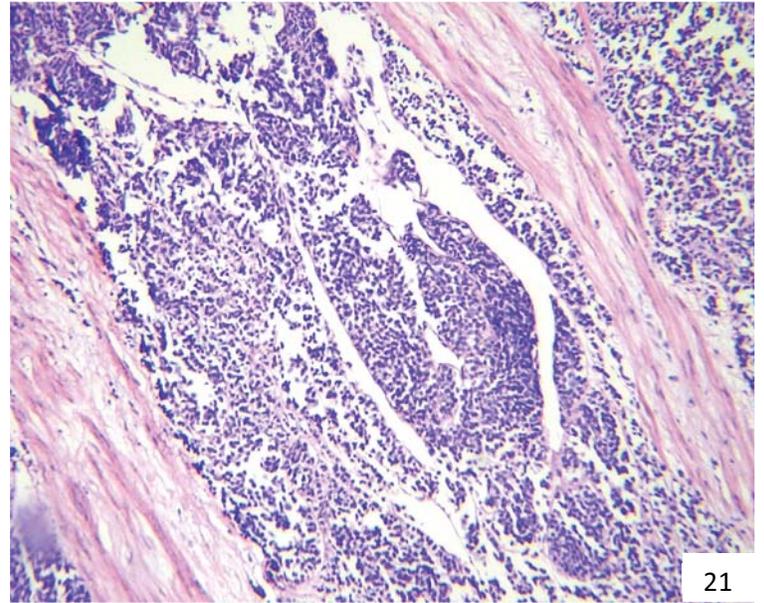
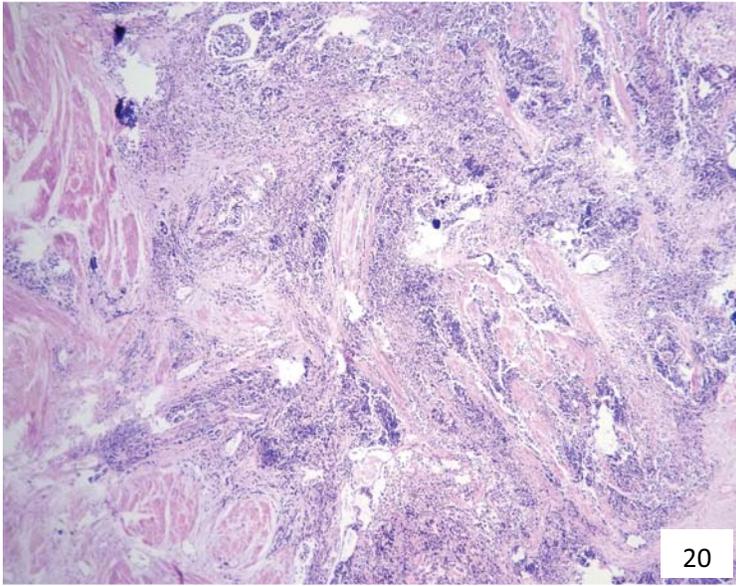
Figuras 7-11. Se muestran adenocarcinomas con patrón de Gleason 5. En las figuras 7 y 8 características histológicas que sugieren diferenciación neuroendocrina (NE) las cual se confirma focalmente con Cromogranina (9), sinaptofisina (10) y enolasa neurona específica (11).



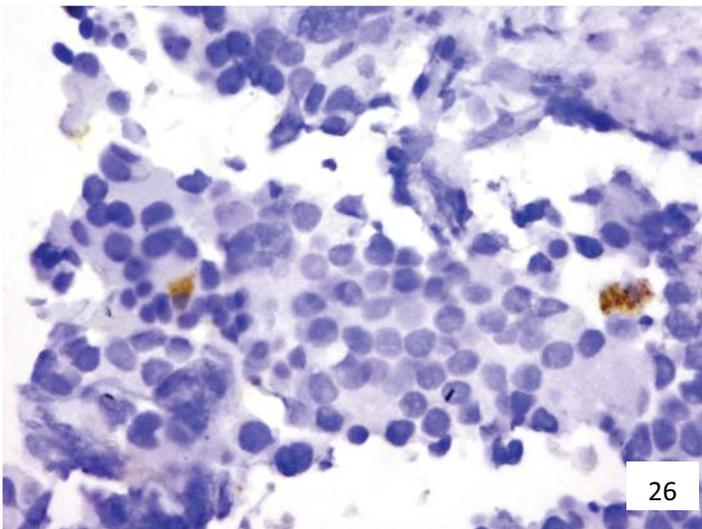
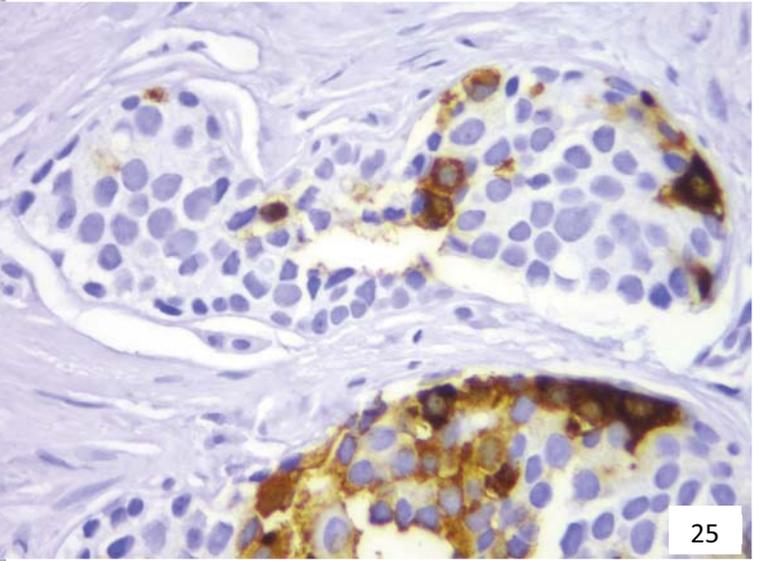
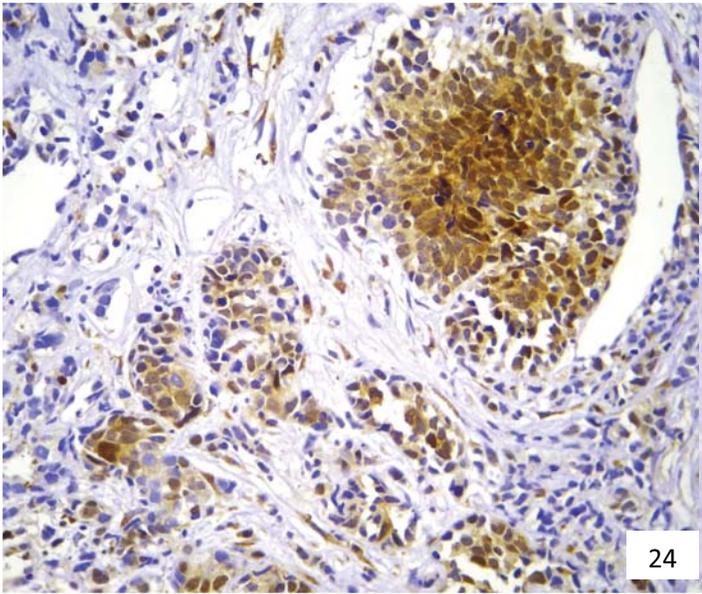
Figuras 12-15. Se muestran adenocarcinomas con patrón de Gleason 4 y 5. Se pueden identificar células con moderado citoplasma, núcleo hiper cromático y formación de algunas “filas indias” y estructuras en forma de roseta.



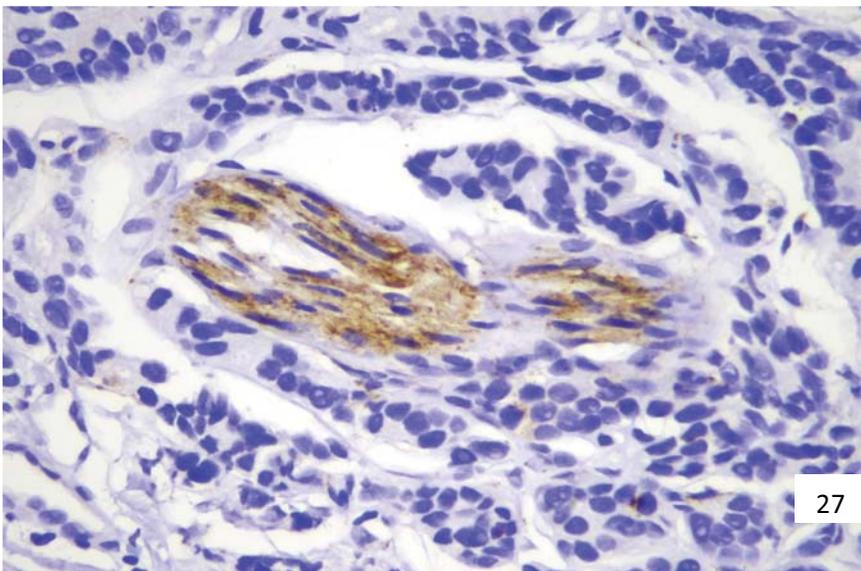
Figuras 16-19. Se muestran reacciones de inmunohistoquímica de algunos de los adenocarcinomas que exhibían en cortes histológicos de rutina teñidos con hemotoxilina y eosina (HE) características sugestivas de diferenciación NE. 16: Sinaptofisina. 17: Cromogranina. 18: Enolasa neurona específica y 19: Sinaptofisina.

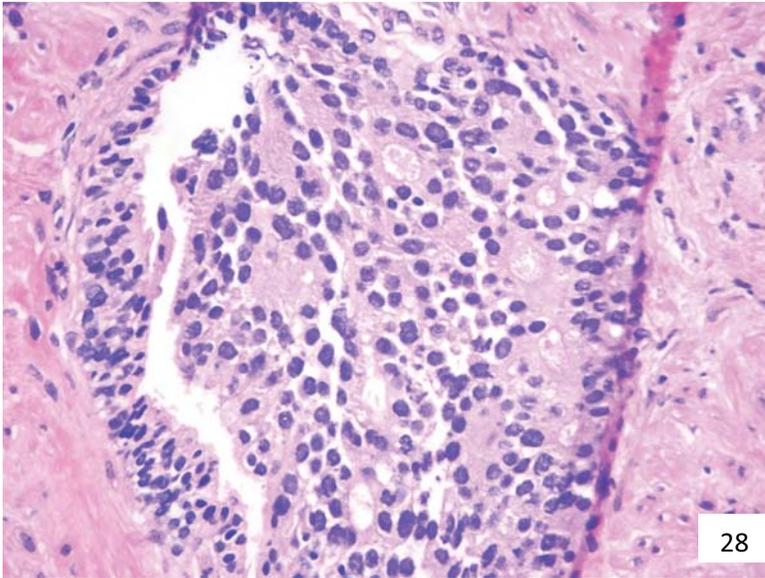


Figuras 20-23. Se identifican a diversos aumentos adenocarcinoma poco diferenciado con características que sugieren una posible diferenciación neuroendocrina. En la figura 23 se muestra reacción de inmunohistoquímica (IHQ) para cromogranina.

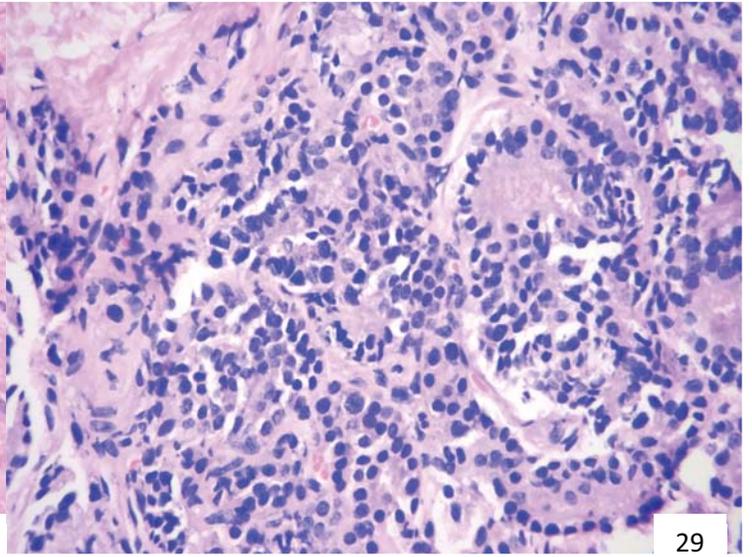


Figuras 24-27. Se muestran más reacciones de IHQ en casos de adenocarcinomas poco diferenciados con focos de diferenciación NE. 24 y 25: Enolasa neurona específica. 26 y 27: Cromogranina. En la figura 27 se identifica como control interno un nervio con invasión alrededor de este.

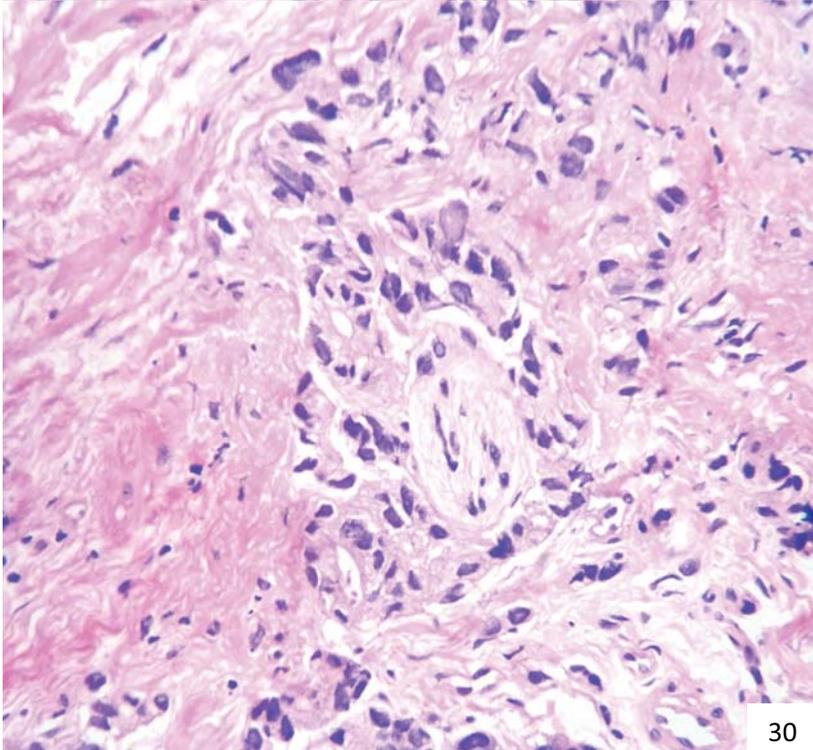




28

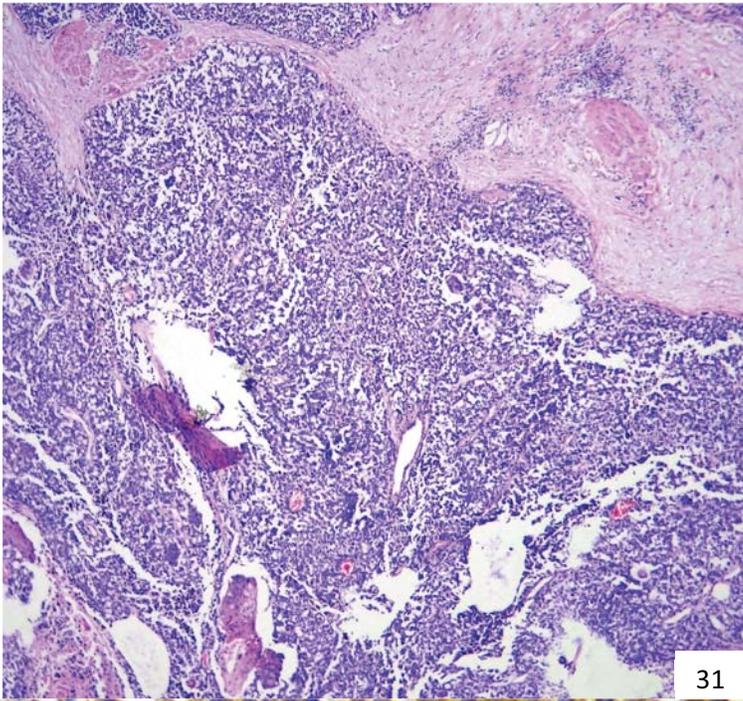


29

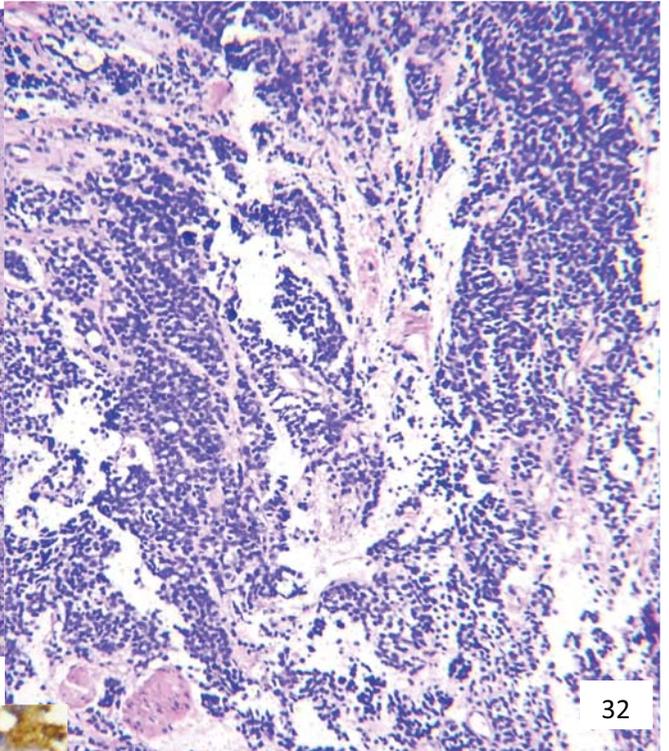


30

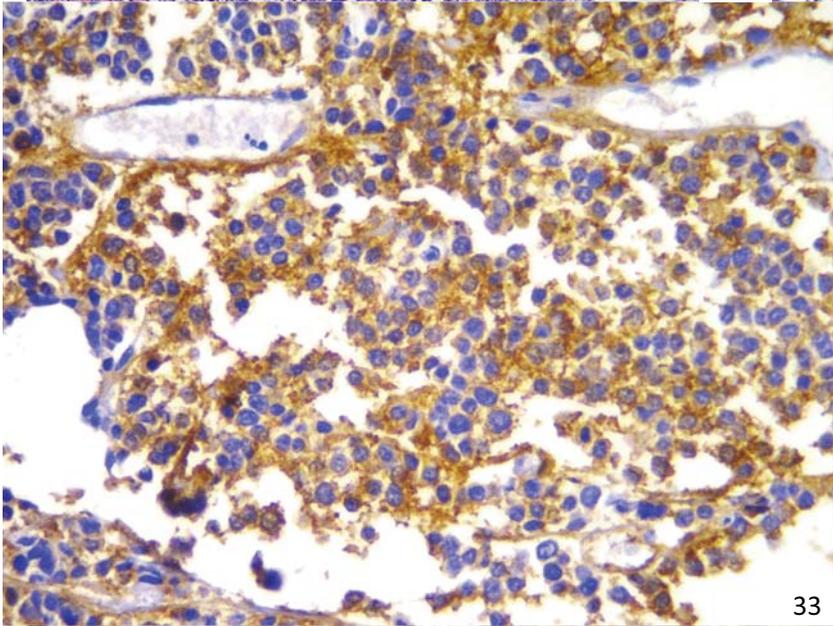
Figuras 28-30. Imágenes de adenocarcinomas poco diferenciados. 28 y 28 con estructuras acinares y formación de "rosetas". La figura 30 muestra invasión perineural.



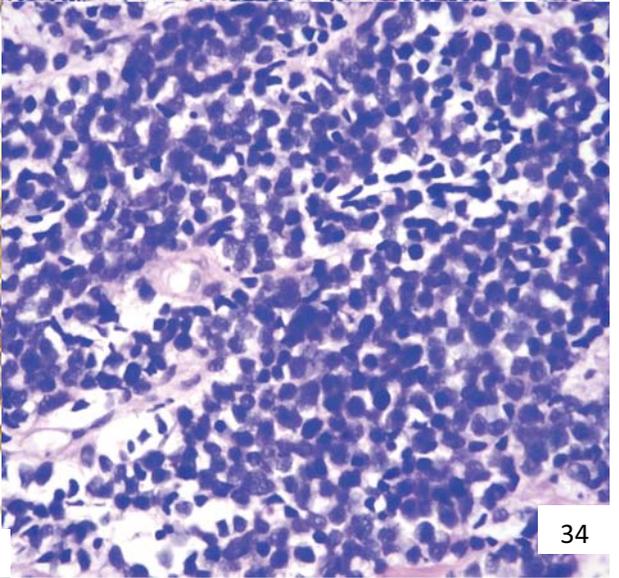
31



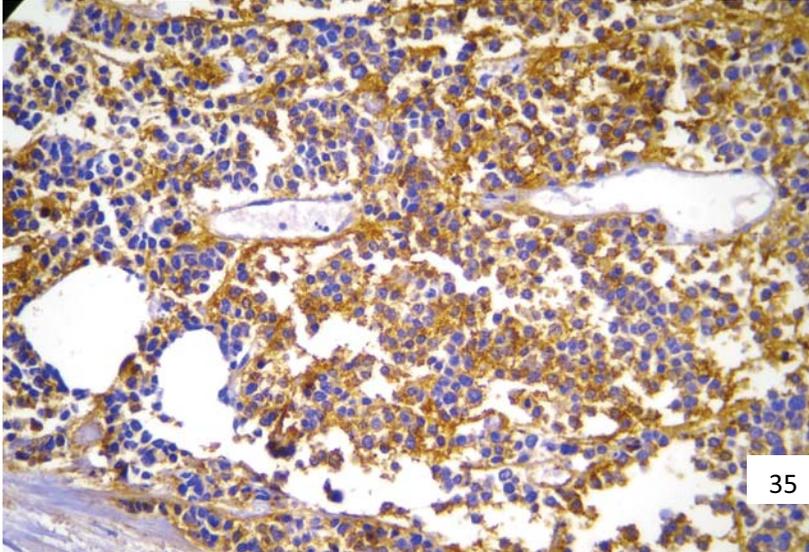
32



33

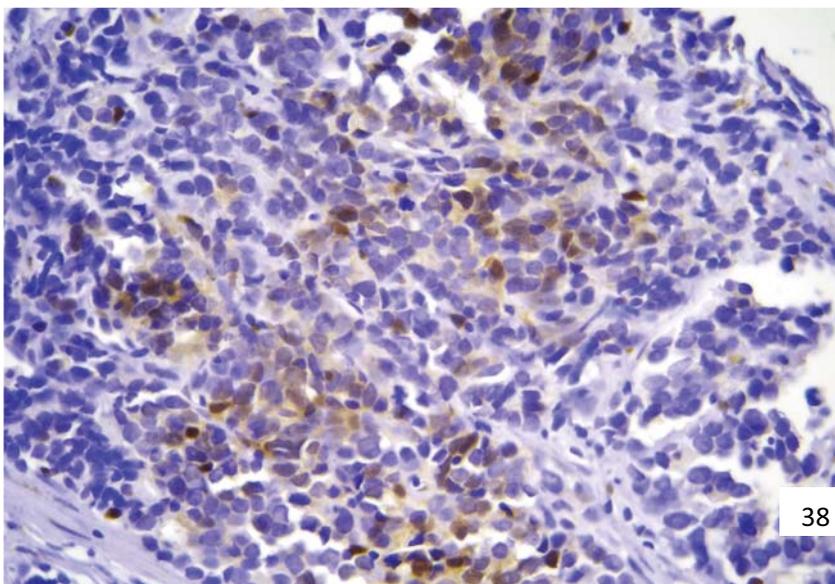
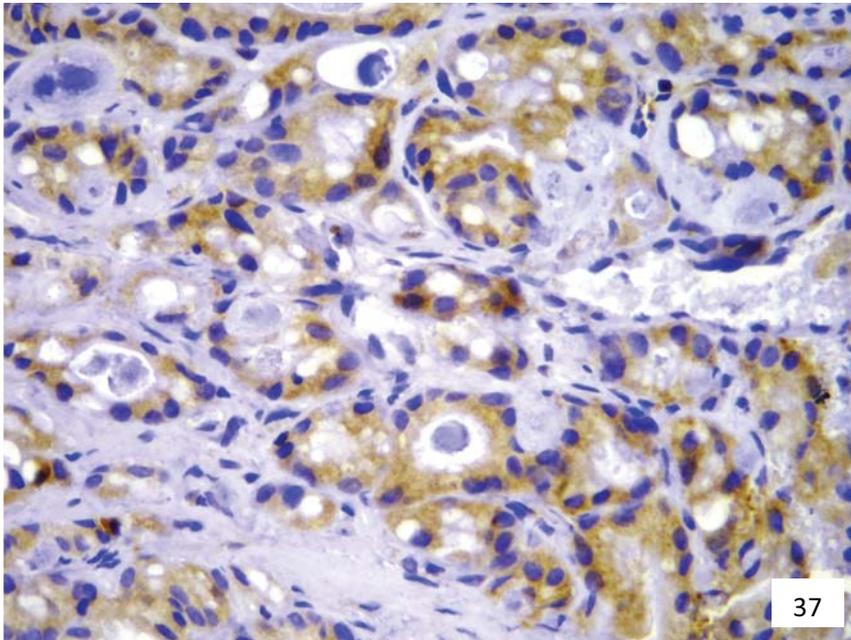
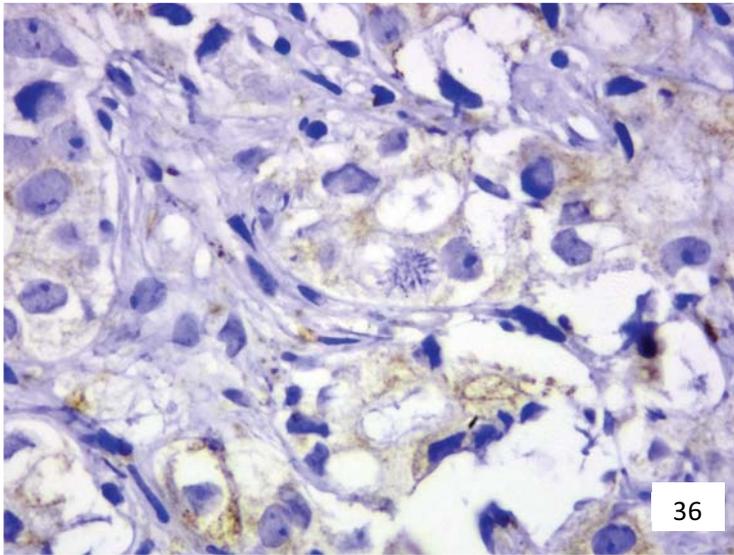


34

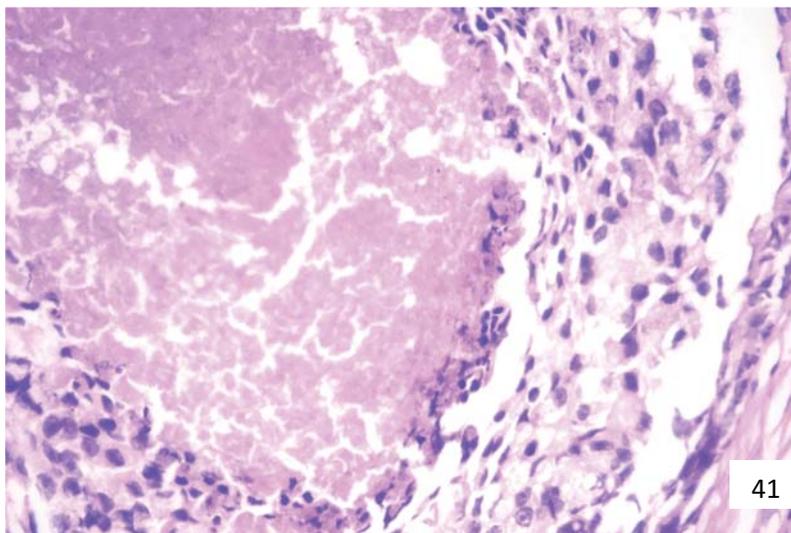
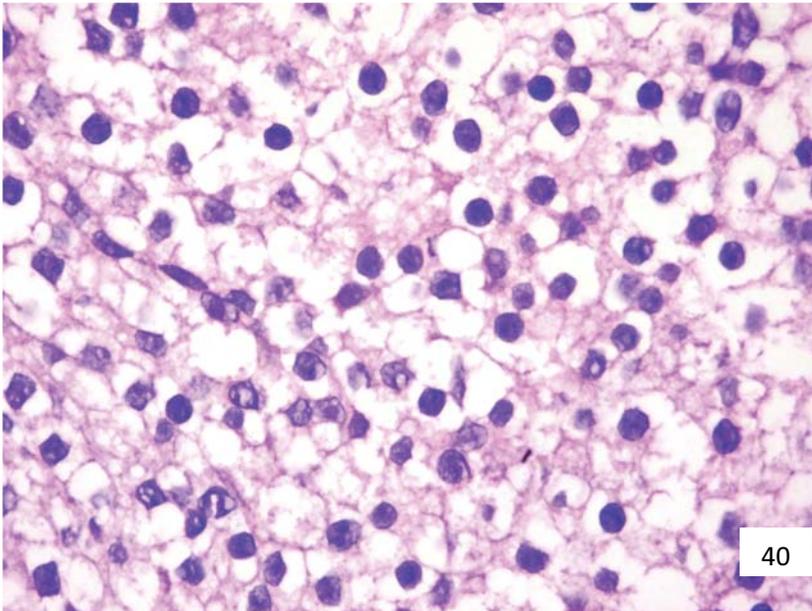
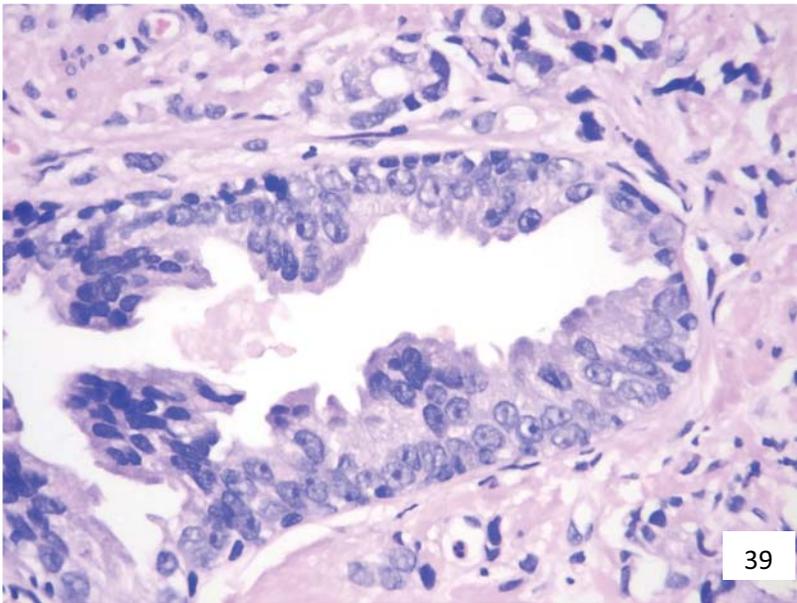


35

Figuras 31-35. Carcinoma neuroendocrino. Se observa suma de Gleason 5+5, células de pequeño tamaño, poco citoplasma, núcleo hiper cromático. 33 y 35: Reacciones de IHQ para Sinaptofisina y Enolasa neurona específica : nótese que son positivas difusas.



Figuras 36-38. Reacciones de IHQ. 36: Adenocarcinoma acinar con focos de diferenciación NE, se muestra sinaptofisina. 37: Enolasa neurona específica positiva focal en adenocarcinoma poco diferenciado Gleason 9. 38: Sinaptofisina en adenocarcinoma poco diferenciado.



Figuras 39: Se observa campo con neoplasia intraepitelial prostática donde resaltan los cambios citológicos y nucleares. 40: Adenocarcinoma con componente de células claras. 42: Se muestra adenocarcinoma poco diferenciado con foco de comedonecrosis.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10<sup>a</sup> ed. Edit. Elsevier. México; 2013.
2. Bostwick, L. Cheng D. Urologic Surgical Pathology. 2<sup>a</sup> ed. Mosby, Elsevier. 2008.
3. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Datos nacionales. 2014;1–11.
4. Eble JN, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein IAS. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 2004. 281-298 p.
5. Instituto Mexicano del Seguro Social. Cáncer de próstata. 2015. Available from: <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/cancer-prostata>
6. Pretl K. Zur Frage der Endokrinie der menschlichen Vorsteherdrüse. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med. Springer-Verlag; 1944;312(1-3):392–404.
7. Komiya A, Suzuki H, Imamoto T, Kamiya N, Nihei N, Naya Y, et al. Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. Int J Urol. 2009;16(1):37–44.
8. Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A, Stattin P. Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer. BJU Int. 2002;89(6):538–42.
9. Rasiah KK, Stricker PD, Haynes A-M, Delprado W, Turner JJ, Golovsky D, et al. Prognostic significance of Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate carcinoma. Cancer. 2003;98(12):2560–5.
10. Surcel CI, van Oort IM, Sooriakumaran P, Briganti A, De Visschere PJJ, Fütterer JJ, et al. Prognostic effect of neuroendocrine differentiation in prostate cancer: A critical review. Urol Oncol Semin Orig Investig. Elsevier; 2014;1–7.
11. Conteduca V, Aieta M, Amadori D, De Giorgi U. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: Current and emerging therapy strategies. Crit Rev Oncol Hematol. Elsevier Ireland Ltd; 2014;92(1):11–24.
12. Barry MJ. Prostate-Specific Antigen Testing for Early Diagnosis of Prostate Cancer. N Engl J Med. Massachusetts Medical Society; 2001 May 3;344(18):1373–7.
13. Stattin P, Bergh A, Karlberg L, Tavelin B, Damber JE. Long-term outcome of conservative therapy in men presenting with voiding symptoms and prostate cancer. Eur Urol. 1997;32(4):404–9.

14. Babaian RJ, Mettlin C, Kane R, Murphy GP, Lee F, Drago JR, et al. The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography: Findings of the American cancer society national prostate cancer detection project. *Cancer*. 2010;69(5):1195–200.
15. Jr WW. Expectant management of clinically localized prostatic cancer. *Semin Oncol*. 1994;21:560–8.
16. Klotz L. Expectant management with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2002;7(5):175–9.
17. Faria EF, Chapin BF, Muller RL, Machado RD, Reis RB, Matin SF. Radical Prostatectomy for Locally Advanced Prostate Cancer: Current Status. *Urology*. 2015;86(1):10–5.
18. Morote J, Maldonado X, Morales-Bárrera R. [Prostate cancer.]. *Med Clin (Barc)*. 2015 Feb 26; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25727526>
19. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Jul 22. Available from: <http://annonc.oxfordjournals.org.pbid.unam.mx:8080/content/early/2015/07/22/annonc.mdv222.long>
20. Grigore AD, Ben-Jacob E, Farach-Carson MC. Prostate Cancer and Neuroendocrine Differentiation: More Neuronal, Less Endocrine? *Front Oncol*. 2015;5(March):1–19.
21. Noordzij MA, van Steenbrugge GJ, van der Kwast TH, Schröder FH. Neuroendocrine cells in the normal, hyperplastic and neoplastic prostate. *Urol Res*. 1995;22(6):333–41.
22. Di Sant’Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer*. 1992;70(1 Suppl):254–68.
23. Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation and hormone-refractory prostate cancer. *Prostate Suppl*. 1996;6:3–8.
24. Parimi V, Goyal R, Poropatich K, Yang XJ. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am J Clin Exp Urol*. 2014;2(4):273–85.
25. Aprikian AG, Cardon-Cardo C, Fair WR, Reuter VE. Characterization of neuroendocrine differentiation in human benign prostate and prostatic adenocarcinoma. *Cancer*. 1993;71(12):3952–65.
26. D’amico MA, Ghinassi B, Izzicupo P, Manzoli L, Di Baldassarre a. Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides. *Endocr Connect*. 2014;3(2):R45–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24671122>

27. Xue Y, Smedts F, Verhofstad A, Debruyne F, de la Rosette J, Schalken J. Cell kinetics of prostate exocrine and neuroendocrine epithelium and their differential interrelationship: new perspectives. *Prostate Suppl.* 1998;8:62–73.
28. Cindolo L, Cantile M, Vacherot F, Terry S, De La Taille A. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: From lab to bedside. *Urol Int.* 2007;79(4):287–96.
29. Sagnak L, Topaloglu H, Ozok U, Ersoy H. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in prostate adenocarcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* Elsevier; 2011;9(2):73–80.
30. Komiya A, Suzuki H, Imamoto T, Kamiya N, Nihei N, Naya Y, et al. Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. *Int J Urol.* 2009;16(1):37–44.
31. Sun Y, Niu J, Huang J. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Am J Transl Res.* 2009;1(2):148–62.
32. Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, Remberger K. Relation of endocrine-paracrine cells to cell proliferation in normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. *Prostate.* 1991;19(2):91–8.
33. International Agency for Research on Cancer. Globocan | UICC/ WHO]. Available from: <http://www.uicc.org/resources/globocan>
34. Santoni M, Conti A, Burattini L, Berardi R, Scarpelli M, Cheng L, et al. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: Novel morphological insights and future therapeutic perspectives. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer.* Elsevier B.V.; 2014;1846(2):630–7.
35. Li Z, Chen CJ, Wang JK, Hsia E, Li W, Squires J, et al. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer. *Asian J Androl.* 2013;15(3):328–32.