



Presentación inusual de un cáncer de próstata con diferenciación neuroendocrina

Santana-Ríos Zael, Fulda-Graue Santiago, Pérez-Becerra Rodrigo, Urdiales-Ortiz Alejandro, Morales-Montor Jorge, Pacheco-Gahbler Carlos, Calderón-Ferro Francisco.



■ RESUMEN

La diferenciación neuroendocrina en el cáncer de próstata ha cobrado importancia por las implicaciones pronósticas y terapéuticas. Algunos autores han relacionado el grado de diferenciación con pobre diferenciación celular, progresión e independencia a andrógenos.

Objetivo: Presentar el caso de un paciente con diagnóstico de cáncer de próstata en remisión, con diferenciación neuroendocrina y enfermedad metastásica múltiple.

Caso clínico: Paciente del sexo masculino de 78 años de edad que cursó con adenocarcinoma de próstata, Gleason 4+4, antígeno prostático específico inicial de 79ng/mL y gammagrama óseo positivo en mayo de 2003 (T2bN0M1). El paciente recibió tratamiento hormonal con fármacos antiandrogénicos y se le practicó orquiectomía. Presentó remisión del cuadro clínico, documentada por medio de: antígeno prostático específico de 0.0 ng/mL en junio 2004, lo que motivó suspender el tratamiento antiandrogénico. En enero de 2008 ingresó al servicio por presentar obstrucción intestinal, la determinación de antígeno prostático específico fue de 1.7 ng/mL. Se le practicó laparotomía exploradora encontrando nódulos hepáticos, masa en pelvis dependiente de próstata con infiltración a vejiga y recto. Se le realizó colostomía derivativa. La evolución no fue

■ ABSTRACT

Neuroendocrine differentiation (NED) in prostate cancer has gained in importance due to its prognostic and therapeutic implications. Some authors have related NED degree with poor cellular differentiation, disease progression and androgen-independence.

Objective: The case of a patient diagnosed with prostate cancer in remission with neuroendocrine differentiation and multiple metastatic disease is presented.

Clinical case: The 78-year-old patient presented with prostate adenocarcinoma, Gleason 4+4, 79ng/ml initial PSA and positive scintiscan in May, 2003 (T2bN0M1). He received anti-androgen hormonal treatment and underwent orchiectomy. Patient went into clinical remission with 0.0ng/ml PSA in June 2004 and so anti-androgen was suspended. In January 2008, patient presented with intestinal obstruction and 1.7ng/ml PSA. He underwent exploratory laparoscopy which revealed hepatic nodules and prostate-dependent pelvic mass infiltrating bladder and rectum. Diversion colostomy was performed. Progression was not favorable and the patient died 5 days later. Post-mortem histopathological report stated prostate adenocarcinoma, Gleason 5+5, significant neuroendocrine differentiation and rectum and bladder invasion.

Divisiones de Urología y Anatomía Patológica, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D. F.

Correspondencia: Dr. Zael Santana Ríos. Lorenzo Rodríguez No. 77 Colonia San José Insurgentes, Benito Juárez 03900, México, D.F. Teléfono: 91162104. Celular: 04455-5433-2683. Correo electrónico: zaelsantanar@yahoo.com

favorable y falleció 5 días después. En el reporte histopatológico *postmortem* reportó adenocarcinoma de próstata, Gleason 5 + 5 y diferenciación neuroendocrina importante, invasión a recto y vejiga.

Discusión: Se ha observado que los pacientes con cáncer de próstata con niveles altos de marcadores de diferenciación neuroendocrina (cromogranina A), tienen peor pronóstico y pueden ser tumores poco diferenciados y hormono-resistentes. En el tratamiento a largo plazo con fármacos antiandrogénicos se eleva la presencia de células neuroendocrinas, lo que sugiere que la privación hormonal acelera el proceso.

Conclusiones: La diferenciación neuroendocrina se relaciona con mal pronóstico en cáncer de próstata.

Palabras clave: Diferenciación neuroendocrina, cromogranina A, cáncer de próstata, México.

Discussion: Prostate cancer patients with high NED marker levels (chromogranin A) appear to have poor prognosis and can present with poorly differentiated, hormone-resistant tumors. In long-term anti-androgen treatment there is an elevation of neuroendocrine cells, suggesting that hormonal deprivation accelerates the process.

Conclusions: Neuroendocrine differentiation is related to poor prostate cancer prognosis.

Key words: Neuroendocrine differentiation, chromogranin A, prostate cancer, Mexico.



■ ANTECEDENTES

El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada en el hombre. La historia natural de la enfermedad está influenciada principalmente por factores como la etapa clínica y el grado de diferenciación del tumor. Los CaP detectados en etapa temprana y de bajo grado tienen buen pronóstico con o sin tratamiento, a diferencia del CaP en estadio avanzado y con alto grado de diferenciación.

La diferenciación neuroendocrina (NE) ha cobrado importancia por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas.^{1,2} Las células neuroendocrinas tienen una función reguladora en el crecimiento, la diferenciación celular y otros procesos biológicos. La cromogranina A es de gran utilidad en la caracterización de los tumores neuroendocrinos. El grado de diferenciación neuroendocrina se ha relacionado con pobre diferenciación celular, progresión y resistencia a andrógenos.³⁻⁵

■ CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 78 años con antecedentes hereditarios de cáncer de próstata (padre), con los siguientes antecedentes patológicos: hipertensión de tres años de evolución, tabaquismo y alcoholismo intenso. Acude al servicio de urgencias por un cuadro de 48 horas de evolución con dolor abdominal intenso, distensión abdominal, constipación. El paciente refiere

sintomatología urinaria de tipo obstructiva de cinco años de evolución, IPSS de 25 puntos, antígeno prostático específico (APE) inicial de 79 ng/ml. A la exploración presenta distensión abdominal, dolor a la palpación sin datos de irritación peritoneal; durante el tacto rectal se encuentra: ampulla rectal vacía, hipertrofia prostática grado III de consistencia adenomatosa, con estadificación T2b, por lo que se realizaron biopsias transrectales de próstata guiadas por ultrasonido, el reporte histopatológico fue adenocarcinoma prostático con Gleason de 4 + 4 = 8 en 9/9 fragmentos. El gammagrama óseo fue positivo para enfermedad metastásica en L1-L5 y esternón. Se inició manejo con bloqueo androgénico máximo con orquiectomía simple bilateral y un antiandrogénico: flutamida.

El paciente presentó deterioro de la sintomatología obstructiva hasta llegar a la retención urinaria aguda, que requirió de resección transuretral de próstata (RTUP), el informe histopatológico fue adenocarcinoma, Gleason 3 + 4 = 7 y APE de control de 2.7 ng/ml.

El paciente dejó de acudir durante 3 años, hasta que regresó por presentar obstrucción intestinal, asociada a hematuria macroscópica.

La obstrucción intestinal fue manejada conservadoramente; sin embargo persistió. Se realizó tomografía de abdomen que mostró imágenes sugestivas de enfermedad metastásica en hígado y retroperitoneo, así

como una próstata aumentada de volumen, heterogénea y obstructiva.

El cuadro obstructivo persistió y el paciente presentó deterioro clínico, por lo que se indicó la realización de laparotomía exploradora, los hallazgos quirúrgicos fueron: ganglios mesentéricos crecidos, múltiples nódulos hepáticos, masa tumoral en hueco pélvico con infiltración a vejiga y recto, y obstrucción casi total de la luz rectal, que ameritó realizar colostomía derivativa.

En el postoperatorio el paciente presentó deterioro progresivo y generalizado: falla cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, distensión abdominal y choque refractario, pobre respuesta a tratamiento con aminas vaso-activas y falleció cuatro días después.

El informe de la necropsia describió la presencia de adenocarcinoma de próstata poco diferenciado, con un patrón de Gleason 5 + 5 y diferenciación neuroendocrina con invasión a recto y vejiga. También presentó metástasis a ganglios peri-aórticos, peri-tráqueo-bronquiales, peri-pancreáticos, hígado, vesícula biliar, pulmón, vértebras y costilla.

■ DISCUSIÓN

Las células neuroendocrinas han sido identificadas hasta en 92% del tejido prostático, sin embargo se ha visto que los pacientes con cáncer de próstata con mayores niveles de marcadores de diferenciación neuroendocrina, pueden deberse a tumores poco diferenciados, con pronóstico desfavorable y hormono-resistentes. Algunos autores han cuestionado esta relación, ya que la diferenciación neuroendocrina se observa más en tumores poco diferenciados, lo cual puede ser un factor independiente de mal pronóstico.⁶ Se ha observado mayor presencia de células neuroendocrinas posterior a la

deprivación hormonal y posterior a tratamiento a largo plazo con bloqueo androgénico (ya que puede reducir la degradación enzimática de productos neuroendocrinos), lo que sugiere que la deprivación hormonal puede acelerar el proceso.⁷

■ CONCLUSIONES

La diferenciación neuroendocrina en cáncer de próstata, se relaciona con pronóstico malo, asociada al grado de indiferenciación y la etapa clínica. Asimismo, el bloqueo androgénico puede activar el proceso de progresión, extensión y diseminación (por aumento en el número de células neuroendocrinas). Es discutible la relación observada entre la diferenciación neuroendocrina, metástasis y extensión de la enfermedad.

Por ello es necesario continuar con el análisis, la asociación directa entre el cáncer de próstata y la diferenciación neuroendocrina para establecer estrategias terapéuticas tempranas y predecir el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duran S, Morales G. Significado pronóstico de la diferenciación neuroendocrina en cáncer localizado de próstata. *Rev Mex Urol*. 2002; 62(6):266-270.
2. Shariff AH, Ather MH. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Urology*. 2006; 68(1):2-8. Review.
3. Fixemer T, Remberger K, Bonkhoff H. Apoptosis resistance of neuroendocrine phenotypes in prostatic Adenocarcinoma. *Prostate*. 2002; 53(2):118-23.
4. Hirano D, Okada Y, Minei S, Takimoto Y, Nemoto N. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. *Eur Urol*. 2004; 45(5):586-92; discussion 592.
5. Yu DS, Hsieh DS, Chang SY. Modulation of prostate carcinoma cell growth and apoptosis by chromogranin A. *J Urol*. 2003; 170(5):2031-5.
6. Deftos LJ. Chromogranin A. Its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocr Rev*. 1991; 12(2):181-7.
7. Hvamstad T, Jordal A, Hekmat N, Paus E, Fosså SD. Neuroendocrine serum tumor markers in hormone-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2003; 44(2):215-21.