

Carcinoma microcítico de próstata. Una histología atípica

Small cell carcinoma of the prostate. An unusual histology

A. Fernández Montes, M.A. Núñez Viejo*, M.A. Alonso Bermejo y J. García Gómez

Servicio de Oncología Médica.*Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

Introducción

Los tumores de células pequeñas extrapulmonares son raros. Representan un 0,1-0,4% de todos los tipos tumorales y en torno al 2,5% del total de los de células pequeñas¹. Dentro de los mismos, los localizados en la próstata son especialmente infrecuentes, y suponen el 0,5-2% de todas las tumoraciones prostáticas.² Suelen aparecer a edades más tempranas que el adenocarcinoma, entre la cuarta y la sexta década de la vida, y presentan un comportamiento más agresivo, de forma que la mayoría de los casos se encuentran en fase metastásica en el momento del diagnóstico, lo que implica una supervivencia media de 5-17 meses³. En la actualidad no disponemos de un tratamiento estándar, de forma que por regla general se extrapola su manejo al del carcinoma de células pequeñas de origen pulmonar.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 63 años con antecedentes de hipercolesterolemia y exfumador. Era seguido en consulta de Urología desde 2006 por un síndrome prostático y mantenía cifras

de antígeno prostático específico (PSA) ligera y persistentemente elevadas en sangre, entre 5,26 y 8,36 ng/mL, motivo por el que se le realizaron dos biopsias prostáticas; la primera, en diciembre de 2006, sin datos de malignidad, y la segunda, en septiembre de 2009, en la que se apreciaron células atípicas sugestivas, pero no concluyentes, de proceso neoplásico. En diciembre de 2009 acudió a urgencias por un cuadro súbito de dolor a nivel de la región lumbosacra, así como cervicalgia intensa irradiada a ambos hombros y parestesias en el brazo derecho. Una radiografía simple mostró una destrucción lítica de los cuerpos vertebrales de C3 y C4, con aplastamiento casi completo y pérdida de la alineación cervical, con lo que ante el cuadro de compresión medular se indicó radioterapia urgente e ingreso para estudio. Se llevó a cabo una TC corporal que evidenció la desestructuración de la glándula prostática por una masa que infiltraba el suelo vesical y la pared anterior del recto (figura 1), y afectación masiva a nivel hepático y óseo (figura 2) y pulmonar (figura 3). Como datos analíticos más relevantes se encontró elevación del PSA (6,13 ng/mL), del antígeno carcinoembrionario -CEA- (383 ng/mL) y de la enolasa neuronos-específica -NSE- (370 µg/mL). La biopsia de la masa citada demostró infiltración glandular por

Figura 1. Imagen de TC que muestra un corte horizontal a nivel de la pelvis. Se aprecia la desestructuración tumoral de la glándula prostática y la infiltración de suelo vesical y de la pared anterior del recto.

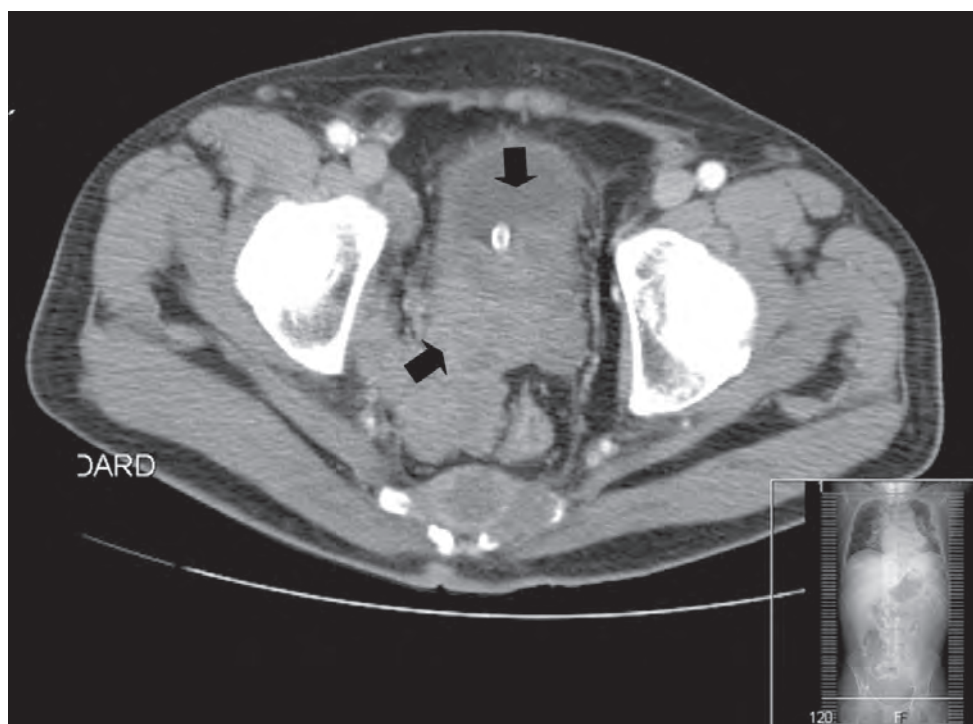
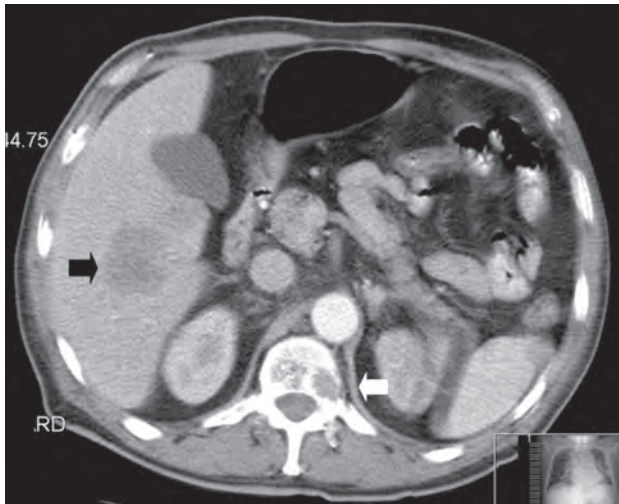


Figura 2. Corte horizontal a nivel abdominal. Puede comprobarse la existencia de un nódulo hepático metastásico de gran tamaño (flecha negra) y la afectación lítica vertebral (flecha blanca).



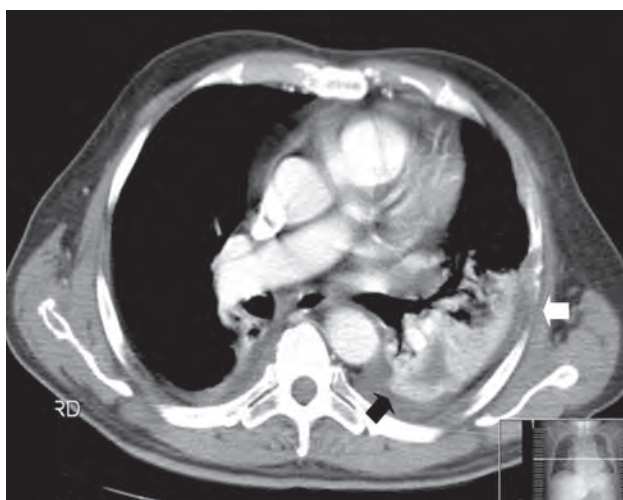
un carcinoma de células pequeñas con rasgos neuroendocrinos. Tras finalización de la radioterapia, el paciente fue valorado por el Servicio de Oncología Médica, decidiéndose administración de quimioterapia con intención paliativa.

Discusión

Los tumores de células pequeñas prostáticos son infrecuentes y a menudo insospechados por el clínico. Además de la anterior tienen otras denominaciones como "oat cell", microcitomas y carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas. La diferenciación neuroendocrina de los tumores prostáticos engloba tres escenarios diferentes: los adenocarcinomas con diferenciación neuroendocrina focal y, dentro de estos, dos subtipos celulares, los tumores carcinoides y los carcinomas indiferenciados de células pequeñas, como ocurrió en nuestro caso. Son tumores muy agresivos, con una diseminación metastásica precoz y podemos verlos, además de en pulmón, en cérvix, esófago y vejiga, entre otros. El verdadero origen del carcinoma microcítico prostático es incierto. Históricamente se le ha considerado derivado de una dediferenciación de las células del adenocarcinoma de próstata, debido a la frecuente coexistencia de estas con células de carcinoma microcítico en las biopsias prostáticas. Por el contrario, otros autores basan su origen en las células neuroendocrinas del sistema retículo endotelial^{5,6}. Sin embargo la teoría más aceptada en la actualidad es la que asienta su origen en una célula madre o stem cell totipotencial del tejido prostático periureteral, que se diferenciaría a este tipo tumoral. Apoyarían este hecho datos como la ausencia de expresión de PSA, de receptores de andrógenos y el elevado nivel de proliferación observado en estas células⁷. Aunque la mayoría de los casos son de novo, hay un pequeño porcentaje de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma que presentan recurrencia

del mismo en forma de carcinoma de células pequeñas tras recibir tratamiento con bloqueo hormonal. Histológicamente⁸ estas células se caracterizan por tener un escaso citoplasma y un núcleo pequeño y oval, inferior al de un linfocito, con un nucleolo ausente o apenas visible. Esta presentación "típica", se encuentra hasta en el 64% de las ocasiones. El resto de los casos lo compondrían formas celulares de tamaño intermedio y con mayor citoplasma, característica esta última que condiciona que a veces estos tumores se tipifiquen erróneamente como carcinomas poco diferenciados. Otros tipos histológicos descritos lo formarían células gigantes, vacuoladas y desmoplásicas. En cuanto a la inmunohistoquímica, hasta en un 60% de las biopsias son negativos tanto el PSA como el factor de transcripción tiroideo-1 (TTF-1), pero existe positividad para la cromogranina (más sensible que la NSE), para la sinaptofisina y para la NSE.^{8,9} Como se comentó antes, hasta en la mitad de las ocasiones existe asociado un componente de adenocarcinoma, encontrándose un 57% de carcinomas neuroendocrinos puros. En ellos también se ha documentado la expresión de factor de crecimiento endotelial (VEGF)⁹, lo que condiciona una mayor dediferenciación celular, así como un comportamiento más agresivo, más aún si además expresan factor estimulante del crecimiento tumoral (TGF). La presencia del componente neuroendocrino se correlaciona en definitiva con la agresividad tumoral y el grado de dediferenciación. Si bien se desconoce el por qué de esta cuestión, se piensa que es debido a los productos de secreción neuroendocrinos, como el factor de crecimiento, y a la ausencia de expresión de receptores androgénicos, hecho que les confiere hormonorretractariedad. En el momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes están sintomáticos. Los más comunes son los síntomas derivados de la obstrucción local tales como la hematuria, el tenesmo rectal, la hematoquecia y el dolor pélvico. Varios autores también describen la macrohematuria, la hidronefrosis y la insuficiencia renal como síntomas asociados a la enfermedad localizada. De la posibilidad de una hipersecreción hormonal (PTH, ADH) se pueden derivar síndromes paraneoplásicos tanto metabólicos (hipercalcemia, Cushing, SIADH) como neurológicos (neuropatía periférica, Eaton-Lambert, miastenia gravis y encefalitis límbica). En el examen físico puede apreciarse una próstata agrandada y signos propios de la enfermedad avanzada: ascitis, caquexia e ictericia cutáneomucosa. Los datos analíticos más habituales son la elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), lactatodeshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina (más aún si existe afectación ósea) y proteína C reactiva (PCR), sobre todo en las fases avanzadas de la enfermedad, y en ocasiones de marcadores neuroendocrinos tales como la cromogranina y la NSE. También se han descrito niveles altos de CEA, mientras que por el contrario no suelen apreciarse aumentos del PSA¹². En los casos en que existe

Figura 3. Corte horizontal torácico perteneciente al mismo estudio. En este caso se pone de manifiesto la afectación pulmonar (flecha negra). Se observa también destrucción del arco costal adyacente (flecha blanca).



hipercalcemia ésta puede deberse tanto a un síndrome paraneoplásico como a la presencia de metástasis óseas líticas¹¹. Estos tumores se estatifican atendiendo al sistema TNM, y se encuentran básicamente dos situaciones: la enfermedad localmente avanzada y la enfermedad metastásica. Las técnicas de imagen más utilizadas son la ecografía transrectal, sobre todo destinada a valorar la afectación localizada, y la TC y la RMN para la enfermedad a distancia. Son habituales las metástasis líticas óseas, hepáticas, pulmonares, vesicales y ganglionares ya en el momento del diagnóstico⁴. Otras afectaciones metastásicas son las glándulas suprarrenales, cerebro y médula espinal, y más raramente testículos, epidídimo, peritoneo, tiroides, páncreas y cuerdas vocales. El tratamiento de estas neoplasias se extrapola por lo general al de los tumores microcíticos de pulmón, es decir, sales de platino, que en la enfermedad extendida alcanzan tasas de respuesta del 72% con una duración de la misma de hasta nueve meses, en combinación con radioterapia. Los tratamientos locales, tales como la radioterapia o la cirugía (prostatectomía radical retropúbica), pueden ser curativos en los casos de enfermedad localizada. La resección transuretral de próstata alivia los síntomas, pero no es curativa, y está indicada siempre que exista clínica obstructiva¹³. Por el contrario no se recomienda en estadios localizados, a diferencia de los adenocarcinomas.

La radioterapia adyuvante debería considerarse en función del estadio (pT3a o márgenes quirúrgicos positivos)¹³ y aún así en estos casos debería asociarse con quimioterapia, pudiendo obtenerse aumentos en la supervivencia¹⁴. La enfermedad metastásica se trata con quimioterapia de inicio y su objetivo es la paliación y un adecuado control de síntomas. El pronóstico de estos tumores va a depender en gran medida del componente de células neuroendocrinas presente en la tumoración¹¹, siendo mejor en las formas mixtas, aunque también influyen la asociación o no de un síndrome paraneoplásico, el nº de metástasis, la calidad de vida del paciente medida según escala ECOG y la albúmina sérica¹². Con todo ello, es raro alcanzar supervivencias mayores de dos años⁴.

Bibliografía

1. Van der Heijden HF, Heijdra YF. Extrapulmonary small cell carcinoma. *South Med J* 2005;98:345-9.
2. Yashi M, Terauchi F, Nukui A, Ochi M, Yuzawa M, Hara Y, et al. Small-cell neuroendocrine carcinoma as a variant form of prostate cancer recurrence: a case report and short literature review. *Urol Oncol* 2006;24:313-7.
3. Tétu B, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Logothetis CJ, Ordonez NG. Small cell carcinoma of the prostate. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987;59:1803-9.
4. Ciszewski A, Shackleton D, Beer TM. Long-term remission of metastatic small cell carcinoma of the prostate. *Urology* 2008;71:546.
5. Di Sant'Agnese PA, Cockett AT. The prostatic endocrine-paracrine (neuroendocrine) regulatory system and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review and future directions in basic research. *J Urol* 1994;152:1927-31.
6. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 1997;79:1729-36.
7. Helpap B, Köllermann J. Undifferentiated carcinoma of the prostate with small cell features: immunohistochemical subtyping and reflections on histogenesis. *Virchows Arch* 1999;434:385-91.
8. Wu JT, Astill ME, Liu GH, Stephenson RA. Serum chromogranin A: early detection of hormonal resistance in prostate cancer patients. *J Clin Lab Anal* 1998;12:20-25.
9. Harper ME, Glynn-Jones E, Goddard L, Thurston VJ, Griffiths K. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in prostatic tumours and its relationship to neuroendocrine cells. *Am J Surg Pathol* 2008;32:65-71.
10. Smith DC, Tucker JA, Trump DL. Hypercalcemia and neuroendocrine carcinoma of the prostate: a report of three cases and a review of the literature. *J Clin Oncol* 1992;10:499-505.
11. Leibovici D, Spiess PE, Agarwal PK, Tu SM, Pettaway CA, Hitzhusen K, et al. Prostate cancer progression in the presence of undetectable or low serum prostate-specific antigen level. *Cancer* 2007;109:198-204.
12. Papandreou CN, Daliani DD, Thall PF, Tu SM, Wang X, Reyes A, et al. Results of a phase II study with doxorubicin, etoposide and cisplatin in patients with fully characterized small-cell carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 2002;20:3072-80.
13. Palmgren JS, Karavadia SS, Wakefield MR. Unusual and underappreciated: small cell carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 2007;34:22-9.
14. Mackey JR, Au HJ, Hugh J, Venner P. Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 1998;159:1624-9.
15. Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinan R, Ro JY, Sella A, Dexeus FH. Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. *J Urol* 1992;147:935-7.
16. Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:65-71.