



# CÂNCER DE PRÓSTATA NEUROENDÓCRINO DE NOVO: TRATAMENTO MULTIMODAL COMO GANHO DE SOBREVIDA: RELATO DE CASO

ALAN RECHAMBERG ZIROLDO (1), FERNANDA MONTEIRO ORELLANA (2), FABIANA TOLEDO BUENO PEREIRA (3), TATIANA VERI DE ARRUDA MATTOS (3), RONI DE CARVALHO FERNANDES (4), LUIS GUSTAVO MORATO DE TOLEDO (4)

(1) GRADUAÇÃO EM MEDICINA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA SANTA CASA DE SÃO PAULO, SP, BRASIL; (2) UROLOGISTA, SANTA CASA DA MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO, SP, BRASIL; (3) PATOLOGISTA, SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO, SP, BRASIL; (4) PROFESSOR ASSOCIADO, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA SANTA CASA DE SÃO PAULO, SP, BRASIL



ARTIGO  
ANTERIOR

## INTRODUÇÃO ▲

As células neuroendócrinas da Próstata foram inicialmente descritas em 1944 por Pertl (1) e acredita-se que seu surgimento ocorre a partir do endoderma derivado de células tronco pluripotentes (2). A presença de Carcinoma de Pequenas Células da Próstata puro e localizado compreende menos de 1% dos casos sendo comumente encontrada diferenciação neuroendócrina em 5 a 10% dos adenocarcinomas prostáticos, transformando sua letalidade em risco de morte em 1 a 2 anos (4, 10). Em relação à doença metastática, 20 a 30% dos pacientes no cenário de Resistência a Castração (mCRPC) possuem diferenciação neuroendócrina (5). Técnicas diagnósticas como a imuno-histoquímica (3) tiveram um significativo crescimento em acurácia e se tornaram importantes ferramentas para o diagnóstico de tumores com componente neuroendócrino, sendo os principais marcadores a cromogranina, a sinaptofisina, a enolase específica

do neurônio e a CD56. Em estudos recentes, a maioria dos autores correlacionaram a presença de células positivas para marcadores neuroendócrinos ao aumento do grau histológico do tumor (6) e consequente progressão do risco da doença.

Histologicamente, os tumores neuroendócrinos podem ser classificados com base nas suas características morfológicas: carcinoma de pequenas células, neuroendócrino de células grandes, adenocarcinoma de células de Paneth (intenso padrão de coloração eosinofílica com grandes grânulos citoplasmáticos na histologia), tumores carcinóides e adenocarcinoma misturado à diferenciação neuroendócrina, que pode existir na doença primária não tratada ou como um fenômeno emergente do tratamento da terapia hormonal (10).

Em relação aos seus marcadores, a cromogranina A pode ser o marcador mais adequado para diferenciação neuroendócrina, sendo que sua dosagem sérica tem sido usada para indicar o aparecimento ou resistência à terapia

hormonal em carcinomas de próstata. Já a sinaptofisina, uma proteína de ligação ao cálcio (está presente na fase pré-sináptica vesículas do neurônio e nos grânulos neurosecretores das células neuroendócrinas) também é um marcador de diferenciação neuroendócrina, porém há dificuldade no uso de seu anticorpo (15). De qualquer maneira, a avaliação patológica padrão deve pesquisar o nível de expressão de cromogranina, sinaptofisina e enolase específica do neurônio, e determinar se pequenas características de células estão presentes ou não (10).

Clinicamente, as apresentações citadas frequentemente se manifestam com presença de metástases viscerais em mais de 50% dos pacientes ao diagnóstico (10), baixos níveis do Antígeno Prostático Específico (PSA) em relação ao volume de acometimento da doença e baixa resposta à Terapia de Privação Androgênica (TPA), com o desenvolvimento de resistência a castração e progressão da doença mesmo em uso de te-

rapias anti-androgênicas como Abiraterona e Enzalutamida (10).

Atualmente, na literatura, poucas são as evidências de abordagens terapêuticas eficazes para o tratamento do Câncer de Próstata com diferenciação neuroendócrina. Estudos clínicos buscam novas terapias focadas em tais alterações que possam substituir as tradicionais recomendações do uso de quimioterapia baseada em platina que apresenta resposta limitada e de baixa duração. O prognóstico é reservado, com taxas estimadas em 35% sobrevida em 2 anos - versus 97% sem diferenciação (10).

## **RELATO DE CASO**

Homem de 60 anos, caucasiano, procedente da zona rural de São Paulo, antecedentes pessoais de Hipertensão Arterial Sistêmica e ex-tabagista há 10 anos, sem antecedentes familiares, apresentou nódulo de 1cm no lobo direito da próstata e PSA (antígeno prostático específico) de 10.76ng/ml em screening de

câncer de próstata. Submetido à biópsia prostática, a qual revelou adenocarcinoma de próstata Gleason 8 (4+4) (Figuras 1 e 2) em 3 de 12 fragmentos, todos à direita, além de imunohistoquímica positiva para sinaptofisina (Figura 3) e negativa para CD56, configurando diferenciação neuroendócrina. O estadiamento do tumor não revelou sinais de metástases ósseas ou doença localmente avançada na Cintilografia Óssea (CO) e Ressonância Magnética Multiparamétrica de próstata (RM), respectivamente. Proposta Prostatectomia radical e linfadenectomia estendida (PTR+LE) a qual o paciente acordou em realizar. O anatomopatológico pós-operatório revelou upstaging da peça para Gleason 9 (4+5) com acometimento de 25% do lobo direito e 50% do lobo esquerdo, extensão extraprostática, margens livres e ausência de comprometimento linfonodal nos 31 linfonodos dissecados (pT3N0M0). Paciente evoluiu com PSA de 0.33ng/ml após 6 meses de pós-operatório, sendo realizada Radio-terapia Local (RT) + Bloqueio Hormonal (BH)

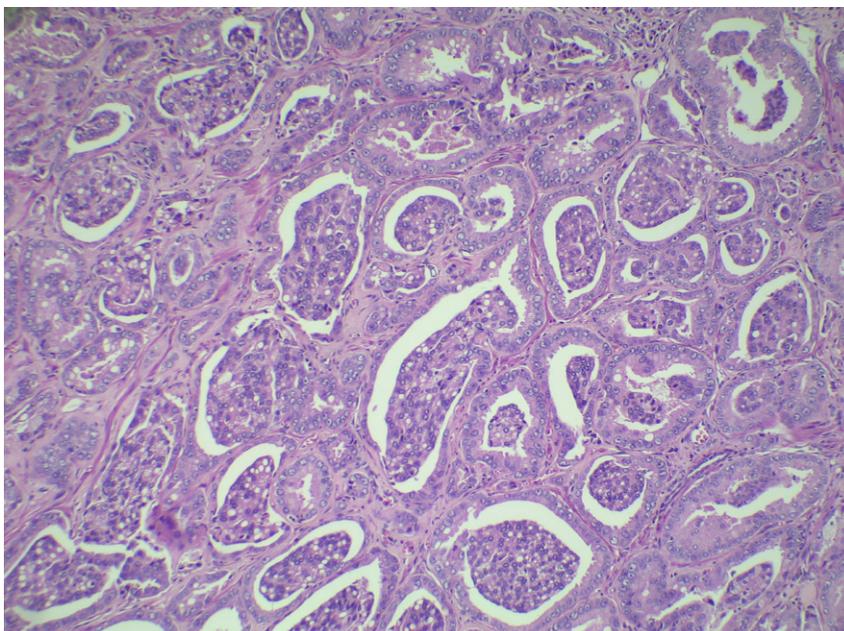
## FIGURA 1 E 2



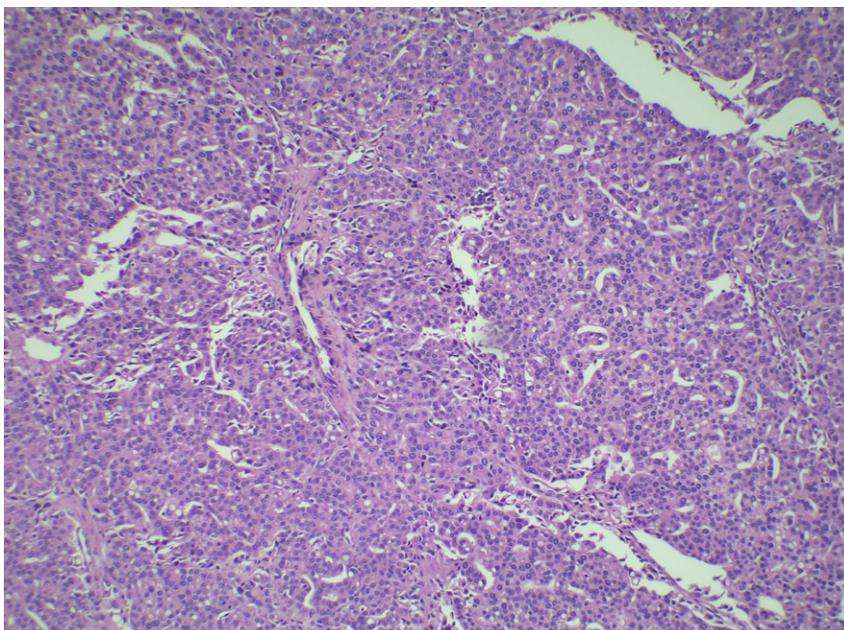
**HE:** Foto do adenocarcinoma de ácinos prostáticos com predominância do padrão morfológico glomeruloide (Gleason 4). HE, 250x;

**HE1:** Foto do adenocarcinoma exibindo áreas menos diferenciadas, caracterizando Gleason 9 (4+5). HE, 250x;

1



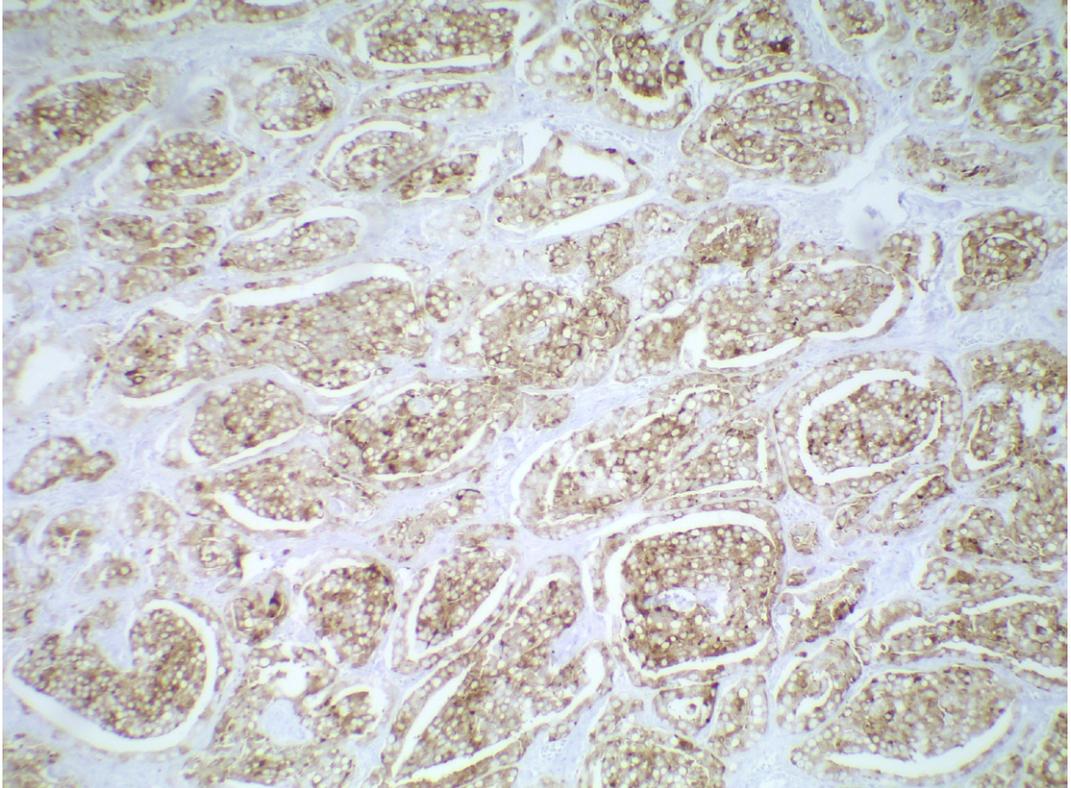
2



### FIGURA 3



Sinaptofisina: Reação imunoistoquímica positiva para sinaptofisina evidenciada pela marcação marrom sépsia. Imunoistoquímica, 250x.



próximos à 1 ano da data da cirurgia, tempo esperado para a otimizar a recuperação da continência urinária. Atualmente em 2021, apresenta-se continente e em pós-operatório recente de prótese peniana, devido à persistência da impotência sexual refratária a medicamentos via oral e injetáveis. Seu PSA atual está em 0.02ng/ml.

## DISCUSSÃO

O câncer de próstata (CaP) constitui a neoplasia mais frequente dentre a população masculina ocidental, excetuando-se os cânceres de pele, com a maior taxa de incidência e a segunda maior taxa de mortalidade. Sabe-se que o CaP com diferenciação neuroendócrina é uma entidade rara, com agressividade alta, mal diagnosticada e com alta taxa de mortalidade em comparação ao CaP típico. Pode-se apresentar, raramente, como doença primária ou como diferenciação tardia do CaP após Terapia de Privação Androgênica (TPA), sendo, por vezes, denominados CaP neuroendócrinos relacionados ao tratamento ou cânceres de próstata variante agressiva (8). Com exceção dos cânceres de próstata neuroendócrinos relacionados ao tratamento, a contribuição da diferenciação neuroendócrina para o comportamento clínico no adenocarcinoma da próstata de novo é incerta. Ainda não está claro se o comportamento agressivo é um reflexo

da diferenciação neuroendócrina ou apenas devido a um alto nível de tumor manifestado. Não é incomum observar a progressão de um adenocarcinoma de próstata típico com diferenciação neuroendócrina mínima ou nenhuma para um carcinoma neuroendócrino ou um carcinoma com diferenciação neuroendócrina que não responde à terapia hormonal (10).

Na literatura, evidencia-se frequentemente a presença de sintomas relacionados a doença localmente avançada como invasão da bexiga, reto e hidronefrose. No cenário da doença metastática, o aparecimento de lesões viscerais pulmonares, hepáticas e no sistema nervoso central fazem-se mais presentes em comparação ao adenocarcinoma de próstata típico, além de alto volume de doença óssea (11). Há relatos inclusive de metástases para o baço (10). Alguns sinais podem indicar a presença de diferenciação neuroendócrina como a baixa resposta ao ADT, nadir do PSA alto em ADT, doença metastática visceral de alto volume com níveis de PSA relativamente bai-

xos em comparação aos achados de lesões metastáticas. Alguns estudos apontam altos níveis de marcadores tumorais séricos como lactato desidrogenase (DHL) e antígeno carcinoembriogênico (CEA) (12, 13). O PET-CT pode ser utilizado para identificar essas metástases ocultas distantes (10). Síndromes paraneoplásicas não são frequentes, mas quando ocorrem, incluem alteração da paratireóide (PTH), hipercalcemia induzida por proteínas relacionadas, doença de Cushing e encefalopatia (10).

No momento, não há evidências suficientes para apoiar o tratamento desses tumores com diferenciação neuroendócrina de maneira diferente do adenocarcinoma prostático típico de alto grau. Atualmente, considerando as altas taxas de metástases viscerais, é recomendado o uso de quimioterápicos a base de platina e etoposídeo (10, 14, 15), porém, a recidiva após tal abordagem terapêutica faz-se presente em grande parte dos casos com o aparecimento de metástases viscerais no fígado, pulmão e sistema nervoso central con-

comitantes ao aparecimento de metástases ósseas de característica osteolíticas (média de sobrevida global menor que 12 meses) (10). Algumas terapias em potencial são direcionadas a hormônios e / ou seus antagonistas, tais como somatostatina, bombesina e serotonina (15). No adenocarcinoma da próstata com diferenciação neuroendócrina extensa (tumor misto), pode-se considerar uso de ADT em combinação com quimioterapia citotóxica (10).

## CONCLUSÃO

O CaP com diferenciação neuroendócrina, mesmo sendo raro, faz-se presente no consultório do urologista. Atualmente, o diagnóstico por meio da imunohistoquímica tem se mostrado um importante aliado para a tomada de decisão terapêutica. Porém, pouco se sabe a respeito da clínica envolvida em tais tumores e estes carecem de estudos sobre terapias focais ou esquemas terapêuticos próprios. Por tratar-se, na maioria das vezes, de tumo-

res de alto risco o tratamento costuma ser o mesmo que o CaP típico de alto grau. O relato de caso exposto traz um caso de CaP com diferenciação neuroendócrina em que a terapia multimodal trouxe um bom prognóstico frente a uma doença notavelmente conhecida pelas altas taxas de mortalidade e mal resposta ao tratamento.

## CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. K. Pretl. Zur Frage der Endokrinie der menschlichen vorsteherdrüse. Virchows Archiv 392, 312 (1944).
2. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K. Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate: simultaneous demonstration of cell-specific epithelial markers. Hum Pathol. 1994; 25:42-6.

3. di Sant'Agnesse PA. Neuroendocrine differentiation and prostatic carcinoma. The concept 'comes of age'. Arch Pathol Lab Med. 1988; 112:1097-9.
4. Mucci NR, Akdas G, Manely S, Rubin MA. Neuroendocrine expression in metastatic prostate cancer: evaluation of high throughput tissue microarrays to detect heterogeneous protein expression. Hum Pathol. 2000; 31:406-14. Erratum in: Hum Pathol 2000; 31:778.
5. Hirano D, Okada Y, Minei S, Takimoto Y, Nemoto N. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. Eur Urol. 2004; 45:586-92.
6. Noordzij MA, van der Kwast TH, van Steenbrugge GJ, Hop WJ, Schröder FH. The prognostic influence of neuroendocrine cells in prostate cancer: results of a long-term follow-up study with patients treated by radical prostatectomy. Int J Cancer. 1995; 62:252-8.
7. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K. Androgen receptor status in endocrine-paracrine cell types of the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1993; 423:291-4.

8. Parimi V, Goyal R, Poropatich K, Yang XJ. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am J Clin Exp Urol*. 2014; 2:273-85.
9. Shah RB, Mehra R, Chinnaiyan AM, Shen R, Ghosh D, Zhou M, et al. Androgen-independent prostate cancer is a heterogeneous group of diseases: lessons from a rapid autopsy program. *Cancer Res*. 2004; 64:9209-16.
10. Aggarwal R, Zhang T, Small EJ, Armstrong AJ. Neuroendocrine prostate cancer: subtypes, biology, and clinical outcomes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014; 12:719-26.
11. Marcus DM, Goodman M, Jani AB, Osunkoya AO, Rossi PJ. A comprehensive review of incidence and survival in patients with rare histological variants of prostate cancer in the United States from 1973 to 2008. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012; 15:283-8.
12. Furtado P, Lima MV, Nogueira C, Franco M, Tavora F. Review of small cell carcinomas of the prostate. *Prostate Cancer*. 2011; 2011:543272.
13. Ather MH, Abbas F, Faruqui N, Israr M, Pervez S. Correlation of three immunohistochemically detected markers of neuroendocrine differentiation with clinical predictors of disease progression in prostate cancer. *BMC Urol*. 2008; 8:21.

- 14.NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 2.2021. <https://www.nccn.org/>
- 15.Fernandes RC, Matsushita MM, Mauad T, Nascimento Saldiva PH. Prostate carcinoma with neuroendocrine differentiation: case report and literature review. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2001; 56:153-8.

## AUTOR CORRESPONDENTE ▲

Alan Rechamberg Zioldo

Graduação em Medicina,

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP)

Endereço: Rua Pitinga, 414, São Paulo, SP, Brasil

CEP: 03146-030

Telefone: + 55 11 980106040

E-mail: arzioldo@gmail.com



PRÓXIMO  
ARTIGO



RETORNAR  
INÍCIO

MENU

IMPRIMIR  
PDF

COMPARTILHAR  
VIA WHATSAPP