

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

## Το πρωτοπαθές μικροκυτταρικό καρκίνωμα του προστάτη και η προέλευσή του

Κ. Σταματίου<sup>1</sup>, Α. Μπλέμπελ<sup>1</sup>, Γ. Βαλάσης<sup>1</sup>, Γ. Σιμάτος<sup>1</sup>, Αικ. Τσαβαρή<sup>2</sup>, Κ. Κούλια<sup>2</sup>, Ν. Μούρμουρας<sup>1</sup>, Κ. Κεφάλας<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ουρολογικό Τμήμα και <sup>2</sup> Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα προέρχεται από νευροενδοκρινικά κύτταρα και είναι ένας ασυνήθιστος όγκος που σπάνια εμφανίζεται στον αδένα του προστάτη. Στις μισές περίπου περιπτώσεις συνυπάρχει κοινό αδenoκαρκίνωμα προστάτη. Αυτή η υψηλή αναλογία μαζί με μια σειρά κοινών κλινικών χαρακτηριστικών με κοινό αδenoκαρκίνωμα έθεσε ερωτήματα ως προς την προέλευσή του. Σε αυτό το άρθρο παρουσιάζουμε τα χαρακτηριστικά αυτού του σπάνιου καρκινώματος και συζητάμε τις θεωρίες της προέλευσής του.

*Λέξεις κλειδιά:* νευροενδοκρινικά κύτταρα, καρκινώματα προστάτη, μικροκυτταρικό καρκίνωμα, αδenoκαρκίνωμα

---

Κ. Σταματίου, Α. Μπλέμπελ, Γ. Βαλάσης, Γ. Σιμάτος, Αικ. Τσαβαρή, Κ. Κούλια, Ν. Μούρμουρας, Κ. Κεφάλας. Το πρωτοπαθές μικροκυτταρικό καρκίνωμα του προστάτη και η προέλευσή του. *Επιστημονικά Χρονικά* 2021; 26(4): 599-605

---

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα προέρχεται από νευροενδοκρινικά κύτταρα και είναι ένας ασυνήθιστος όγκος με σημαντικά και διακριτά κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά [1]. Το πρωτοπαθές μικροκυτταρικό καρκίνωμα εμφανίζεται σπάνια στον προστάτη αδένα. Είναι εξαιρετικά επιθετικό και για αυτό τον λόγο παρουσιάζεται συνήθως με μεταστάσεις την στιγμή της διάγνωσης. Η επίπτωσή του κυμαίνεται μεταξύ 0,3% και 1% όλων των καρκινωμάτων του προστάτη [2,3]. Περίπου στις μισές περιπτώσεις πρόκειται για αμιγές

μικροκυτταρικό καρκίνωμα ενώ στο άλλο μισό των περιπτώσεων πρόκειται για μικτό μικροκυτταρικό και κοινό αδenoκαρκίνωμα του προστάτη [2,3]. Η υψηλή αυτή αναλογία καθώς μια σειρά από κοινά χαρακτηριστικά του μικροκυτταρικού με κοινό αδenoκαρκίνωμα εγείρει ερωτήματα ως προς την προέλευσή του. Στο άρθρο αυτό παρουσιάζουμε τα χαρακτηριστικά του σπάνιου αυτού καρκινώματος και συζητάμε τις θεωρίες προέλευσής του.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Διεξήχθη έρευνα στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων MEDLINE της Εθνικής Βιβλιοθήκης Ιατρικής, Pubmed, Cochrane Library και άλλων βιβλιοθηκών με μη αυτόματη αναζήτηση στην αγγλική γλώσσα χρησιμοποιώντας τις λέξεις-κλειδιά «νευροενδοκρινικά κύτταρα», «καρκινώματα προστάτη», «μικροκυτταρικό καρκίνωμα», «αδενοκαρκίνωμα» σε διάφορους συνδυασμούς με τους όρους «πρόγνωση», «θεραπεία» «ιστολογία». Οι βιβλιογραφικές πληροφορίες στις επιλεγμένες δημοσιεύσεις ελέγχθηκαν για σχετικές δημοσιεύσεις που δεν περιλαμβάνονται στην αρχική αναζήτηση.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Λόγω της σπανιότητας του μικροκυτταρικού καρκινώματος του προστάτη είναι δύσκολο να προσδιοριστούν αξιόπιστα επιδημιολογικά στοιχεία. Γενικά, η μέση ηλικία εμφάνισης κυμαίνεται μεταξύ 65 και 72 ετών. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν αιφνίδια έναρξη ή επίταση -προϋπαρχόντων- συμπτωμάτων ούρησης (μειωμένη ροή, διστακτικότητα, σταγονοειδή τελική ούρηση και μειωμένη αποβολή ούρων) λόγω της ταχείας ανάπτυξης του όγκου και της συνεπακόλουθης απόφραξης. Σε λίγες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί εκδηλώσεις παρανεοπλασματικών συνδρόμων [4,5]. Αυτή μάλιστα η ιδιαιτερότητα παρατηρείται μόνο στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα και για αυτό τον λόγο η παρουσία παρανεοπλασματικού συνδρόμου σε ασθενή με προστατικό καρκίνωμα σημαίνει ανάπτυξη μικροκυτταρικού καρκινώματος [6,7].

Όπως συμβαίνει με το κλασικό αδενοκαρκίνωμα στην φυσική εξέταση ο προστάτης είναι συχνά ύποπτος για κακοήθεια με διευρυμένη, ανώμαλη και πετρώδη υφή. Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών έχουν αυξημένα επίπεδα PSA ορού (ακόμα και στις περιπτώσεις αμιγούς μικροκυτταρικού καρκινώματος). Όπως συμβαίνει στα επιθετικά αδενοκαρκινώματα, στον απεικονιστικό έλεγχο είναι συχνά ορατές οι εξωπροστατικές εντοπίσεις όπως η διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων, των περιπροστατικών μαλακών ιστών και της ουροδόχου κύστης. Το 92% των ασθενών έχουν προχωρημένη νόσο κατά τη στιγμή της διάγνωσης και στα τρία τέταρτα αυτών οι μεταστατικές εστίες είναι περισσότερες από μία. Οι θέσεις της μετάστασης είναι διαφορετικές από εκείνες του κλασικού αδενοκαρκινώματος καθότι το μικροκυτταρικό καρκίνωμα μεθίσταται κυρίως στο ήπαρ και τον πνεύμονα ενώ δεν είναι σπάνια η ανεύρεση εκτεταμένων μεταστάσεων σε ασυνήθιστες θέσεις (π.χ. μαλακά μόρια), χωρίς μάλιστα συνοδό αύξηση στο PSA του ορού [8,9]. Η πρόγνωση τόσο των μικτών όσο και των αμιγών μικροκυτταρικών καρκινωμάτων του προστάτη είναι πολύ πτωχή δεδομένου ότι ανταποκρίνονται λίγο στην χημειοθεραπεία αλλά δεν ανταποκρίνονται καθόλου στην ορμονοθεραπεία. Η μέση επιβίωση είναι λιγότερη από 12 μήνες μετά τη διάγνωση. Αν και η αμιγής μορφή φαίνεται να έχει ελαφρώς χειρότερη εξέλιξη, στην πραγματικότητα κανένας ιστολογικός ή γενετικός παράγοντας δεν σχετίζεται με την πρόγνωση [6,7].

Μακροσκοπικά, τόσο στο αμιγές όσο και στο μικτό μικροκυτταρικό καρκίνωμα

υπάρχει συνήθως εκτενής διήθηση του αδένου από το νεόπλασμα. Η επιφάνεια του όγκου είναι γκριζόφαιη και έχει λοβώδες σχήμα. Μικροσκοπικά, τα καρκινώματα αυτά αποτελούνται από επιμήκεις αναστομωμένες ομάδες καρκινικών κύτταρων (δοκιδώδεις βλάστες) που έχουν συνήθως χαλαρή συνοχή σπανιότερα όμως μπορεί να είναι συμπαγείς. Συχνή είναι και η νέκρωση που μπορεί να παρατηρηθεί τόσο σε μεμονωμένα κύτταρα όσο και σε εκτεταμένες περιοχές του όγκου και αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα.

Σε κυτταρικό επίπεδο, το μικροκυτταρικό καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από μικρά, υποστρογγυλά κύτταρα με ελάχιστο κοκκιώδες κυτταρόπλασμα. Σε ορισμένες περιπτώσεις βρίσκονται ενδιάμεσες μορφές κυττάρων (πολυγωνικά ή πλασματοκυτταροειδή, ατρακτόμορφα ή τύπου σφραγιστήρα δακτυλίου) μικρού ή μέσου μεγέθους με περισσότερο κυτταρόπλασμα. Σε όλες τις μορφές, οι πυρήνες είναι υποστρόγγυλοι, μεγάλου μεγέθους και συχνά αλληλοεπικαλύπτονται. Λόγω της παρουσίας άφθονης, κοκκιώδους χρωματίνης είναι υπερχρωματικοί. οι μιτώσεις και τα αποπτωτικά σώματα είναι πολύ συχνά ενώ εξίσου [8,10].

Η παρουσία του αδενοκαρκινώματος στους μικτούς όγκους ποικίλλει και μπορεί άλλοτε να είναι εστιακή και άλλοτε να αποτελεί το 70% του όγκου. Στα δύο τρίτα των περιπτώσεων τα δύο συστατικά συγχωνεύονται σταδιακά το ένα με το άλλο, ενώ στο υπόλοιπο ένα τρίτο διαχωρίζονται σαφώς τα δυο στοιχεία [8]. Στις περιπτώσεις όπου η διάγνωση του αδενοκαρκινώματος προηγείται της διάγνωσης του

μικροκυτταρικού καρκινώματος, το αδενοκαρκίνωμα είναι χαμηλού βαθμού κακοήθειας ενώ στην ταυτόχρονη συνύπαρξη είναι σχεδόν πάντα υψηλού βαθμού κακοήθειας (Gleason pattern 4 και 5) [11,12]. Σε μεταστατικές εντοπίσεις που προέρχονται από μικτούς όγκους, το μικροκυτταρικό καρκινωματικό στοιχείο βρίσκεται συχνότερα, ωστόσο, πολλές φορές διακρίνονται και τα δύο στοιχεία [13].

Ανοσοϊστοχημικά το αδενοκαρκινωματώδες στοιχείο είναι πάντοτε θετικό στις PSA και PSAP, αντίθετα, οι δείκτες αυτοί ανευρίσκονται θετικοί μόνο σε ένα μικρό ποσοστό τόσο στο μικροκυτταρικό στοιχείο των μικτών όγκων όσο και στο αμιγές μικροκυτταρικό καρκίνωμα του προστάτη. Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα είναι θετικό για τον TTF-1 (thyroid transcription factor-1) και τουλάχιστον ένα νευροενδοκρινικό δείκτη που μπορεί να είναι είτε η χρωμογρανίνη Α, είτε η συναπτοφουσίνη είτε η ειδική των νευρώνων ενολάση ή τέλος η CD56 σε ποσοστό άνω του 90%. Είναι επίσης θετικό στις Cytokeratin 7+, Cytokeratin 5- Cytokeratin 20- και σε ένα μικρότερο ποσοστό μπορεί να αντιδρά θετικά στην Cytokeratin 8/18 [14].

Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση τίθεται με το απλό μικροσκόπιο και δεν χρειάζεται επιβεβαίωση με ανοσοϊστοχημεία ή ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Ενίοτε μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης είτε με το δευτεροπαθές μικροκυτταρικό καρκίνωμα (ιδιαίτερα όταν προέρχεται από την ουροδόχο κύστη) είτε με το κακόηθες λέμφωμα.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η προαναφερόμενη συχνή συνύπαρξη μικροκυτταρικού και κοινού αδενοκαρκινώματος καθώς και το γεγονός ότι στο ένα τρίτο των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνωμα έχει προηγηθεί διάγνωση αδενοκαρκινώματος ακολουθούμενη από ορμονοθεραπεία, εγείρει την υπόνοια κάποιας συσχέτισης των δύο νεοπλασμάτων [15-17]. Στην πραγματικότητα νευροενδοκρινικά κύτταρα σε ακανόνιστη κατανομή εμπεριέχονται τόσο στον φυσιολογικό προστάτιο ιστό όσο και στο αδενοκαρκίνωμα. Ωστόσο, η παρουσία των κυττάρων αυτών είναι έντονη στο τυπικό αδενοκαρκίνωμα του προστάτη [18]. Σε μια μελέτη όλα τα τυπικά αδενοκαρκινώματα που μελετήθηκαν ανοσοϊστοχημικά περιείχαν κύτταρα που αντιδρούν θετικά στη χρωμογρανίνη όπως ακριβώς το μικροκυτταρικό καρκίνωμα [19]. Είναι λοιπόν πιθανό, καθώς ο καρκίνος του προστάτη είναι ένα δυναμικό φαινόμενο, σε ορισμένες περιπτώσεις, εξαλλαγμένα κύτταρα αυτού του τύπου να επικρατούν και τα αδενοκαρκινώματα να εξελίσσονται προς την κατεύθυνση των μικτών όγκων. Προς επίρρωση των παραπάνω, μια άλλη μελέτη κατά τη διάρκεια της ενεργού επιτήρησης ασθενών με χαμηλού κινδύνου καρκίνο του προστάτη διαπίστωσε αναβάθμιση στο 31,3% των περιπτώσεων [20]. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι αυτό συμβαίνει σε όγκους υψηλής κινητικότητας (υψηλότερο κλινικό στάδιο, υψηλότερο ειδικό προστάτιο αντιγόνο και υψηλότερο ποσοστό θετικών βιοψιών). Δεδομένου μάλιστα ότι το πιο συχνό κλινικό σενάριο σε ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του προστάτη που βρίσκονται στην συνέχεια με μικροκυτταρικό

καρκίνωμα είναι η ανάπτυξη νέων -αμιγώς οστεολυτικών- οστικών μεταστάσεων δεν μπορεί να αποκλειστεί η ανάπτυξη κλώνων κυττάρων μικροκυτταρικού καρκινώματος σε μια διαδικασία μετεξέλιξης του αδενοκαρκινώματος που θυμίζει την ανάπτυξη ορμονοαπόδοξης νόσου [7].

Σήμερα θεωρείται βέβαιο πως η ορμονοθεραπεία είναι το σημείο κλειδί για τον ιστολογικό μετασχηματισμό σε μικροκυτταρικό καρκίνο του προστάτη ο οποίος με την σειρά του είναι ένας ολοένα και πιο αναγνωρισμένος μηχανισμός αντίστασης στη θεραπεία στον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη [11,21]. Ορισμένοι ερευνητές διερεύνησαν τα πιθανά παθογενετικά μονοπάτια της νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης από το συμβατικό αδενοκαρκίνωμα του προστάτη και συμπέραναν ότι συγκεκριμένες γονιδιακές αλλοιώσεις, σε συνδυασμό με την στέρηση των ανδρογόνων προάγουν την προσαρμοστικότητα του προστάτιου ιστού στις αλλαγές, ώστε ένα σημαντικό υποσύνολο όγκων που υποβάλλονται σε ορμονική θεραπεία να επανεμφανίζονται ως μικροκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα [12,22,23]. Από την άλλη πλευρά δεδομένου ότι αποτελούν ένα τύπο όγκων που δεν αποκρίνεται στις θεραπευτικές επιλογές υπάρχει διχογνωμία εάν τα νεοπλάσματα πρέπει να εντάσσονται στο σύστημα βαθμολόγησης Gleason (Gleason pattern 5) - τουλάχιστον- στην μικτή μορφή τους και ορισμένοι ερευνητές πρότειναν μια ξεχωριστή μορφολογική ταξινόμηση του καρκίνου του προστάτη με νευροενδοκρινική διαφοροποίηση [24,25]

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αν και έχει αναγνωριστεί από καιρό ότι τα νευροενδοκρινικά κύτταρα είναι παρόντα στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη, η υποκείμενη λειτουργία τους στους μοριακούς

μηχανισμούς που συμβάλλουν στην εξέλιξη του αδενοκαρκινώματος βρίσκεται υπό διερεύνηση. Δεδομένου ότι αποτελούν ένα τύπο όγκων που δεν αποκρίνεται στις υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές συνιστάται η ξεχωριστή μορφολογική ταξινόμηση τους.

---

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 1995;46:617-30
2. Losi L, Di Gregori C, Brausi M, Fante R, Hurlimann J. Expression of p53 protein in prostate cancers of different histologic types. *Pathol Res Pract*. 1994;190:384-8
3. Têtu B, Ro JY, Ayala AB, Logothetis CJ, Ordonez NG. Small cell carcinoma of the prostate. Part 1. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer*. 1987;59:1803-9
4. Rianza Montes M, Arredondo Calvo P, Gallego Sánchez JA. Small cell metastatic prostate cancer with ectopic adrenocorticotrophic hormone hypersecretion. *Ann Palliat Med*. 2021 Aug 5:apm-21-656.
5. Fernandes R, Dos Santos J, Reis F, Monteiro S. Cushing Syndrome as a Manifestation of Neuroendocrine Prostate Cancer: A Rare Presentation Within a Rare Tumor. *Cureus*. 2021;13(9):e18160
6. 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(14):3072-80.
7. Rubenstein JH, Katin MJ, Mangano MM, Dauphin J, Salenius SA, Dosoretz DE, Blitzer PH. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: seven new cases, review of the literature, and discussion of a therapeutic strategy. *Am J Clin Oncol*. 1997;20:376-380.
8. Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali Z, Montironi R. Rare and unusual histological variants of prostatic carcinoma: clinical significance. *BJU Int*. 2008;102(10):1369-74.
9. Bell PD, Huber AR, Agostini-Vulaj D. Clinicopathologic features of metastatic small cell carcinoma of the prostate to the liver: a series of four cases. *Diagn Pathol*. 2021;16(1):35.
10. Hansum T, Hollemans E, Verhoef EI, Bangma CH, Rietbergen J, Osanto S, et al. Comedonecrosis Gleason pattern 5 is associated with worse clinical outcome in operated prostate cancer patients. *Mod Pathol*. 2021;34(11):2064-2070
1. Hindson DA, Knight LL, Ocker JM. Small-cell carcinoma of prostate. Transient complete remission with chemotherapy. *Urology*. 1985;26:182-4

2. Xiao GQ, Ho G, Suen C, Hurth KM. Comparative study of neuroendocrine acquisition and biomarker expression between neuroendocrine and usual prostatic carcinoma. *Prostate*. 2021;81(8):469-477.
3. Kise H, Shiraishi T. A Case of de novo Neuroendocrine Prostate Cancer. *Hinyokika Kiyo*. 2021;67(3):113-118.
4. 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
5. Nadal R, Schweizer M, Kryvenko ON, Epstein JI, Eisenberger MA. Small cell carcinoma of the prostate. *Nat Rev Urol*. 2014;11(4):213-9.
16. Prendeville S, Al-Bozom I, Compérat E, Sweet J, Evans AJ, Ben-Gashir M, et al. Prostate carcinoma with amphicrine features: further refining the spectrum of neuroendocrine differentiation in tumours of primary prostatic origin? *Histopathology*. 2017;71(6):926-933.
7. Galea LA, Mow C, Fine SW, Manohar P. Primary Prostatic Carcinoma With De Novo Diffuse Neuroendocrine Differentiation. *Int J Surg Pathol*. 2021 Aug 2:10668969211035844.
8. Adlakha K, Bostwick DG. Paneth cell-like change in prostatic adenocarcinoma represents neuroendocrine differentiation: report of 30 cases. *Hum Pathol*. 1994;25:135-139.
9. Di Sant' Agnese PA. Divergent neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 2000;17:149-161.
20. Jain S, Loblaw A, Vesprini D, Zhang L, Kattan MW, Mamedov A, Jethava V, et al. Gleason Upgrading with Time in a Large Prostate Cancer Active Surveillance Cohort. *J Urol*. 2015;194(1):79-84.
21. Beltran H, Demichelis F. Therapy considerations in neuroendocrine prostate cancer: what next? *Endocr Relat Cancer*. 2021;28(8):T67-T78.
22. Lu X, Gao W, Zhang Y, Wang T, Gao H, Chen Q, Shi X, et al. Case Report: Systemic Treatment and Serial Genomic Sequencing of Metastatic Prostate Adenocarcinoma Progressing to Small Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:732071.
23. Butler W, Huang J. Neuroendocrine cells of the prostate: Histology, biological functions, and molecular mechanisms. *Review Precis Clin Med*. 2021;4(1):25-34.
24. Epstein JI, Yang XJ. *Prostate Biopsy Interpretation*. Lippincott, Williams & Wilkins 2002.
25. Epstein JI, Amin MB, Beltran H, Lotan TL, Mosquera JM, Reuter VE, et al. Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(6):756-67.

REVIEW

## *Primary small cell carcinoma of the prostate and its origin*

K. Stamatiou<sup>1</sup>, A. Bleibel<sup>1</sup>, G. Valasis<sup>1</sup>, G. Simatos<sup>1</sup>, E. Tsavari<sup>2</sup>, K. Koulia<sup>2</sup>, N. Mourmouras<sup>1</sup>, K. Kefalas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology and <sup>2</sup>Department of Pathology, Tzaneio General Hospital, Piraeus, Greece

### ABSTRACT

Small cell carcinoma originates from neuroendocrine cells and is an unusual tumor which rarely occurs in the prostate gland. In about half of the cases coexist with common prostate adenocarcinoma. This high proportion along with a number of common clinical features with common adenocarcinoma raised questions as to its origin. In this article we present the characteristics of this rare carcinoma and discuss the theories of its origin.

*Keywords:* neuroendocrine cells, prostate carcinomas , small cell carcinoma, adenocarcinoma

---

K. Stamatiou, A. Bleibel, G. Valasis, G. Simatos, E. Tsavari, K. Koulia, N. Mourmouras, K. Kefalas. Primary small cell carcinoma of the prostate and its origin. *Scientific Chronicles* 2021; 26(4): 599-605

---