

# Diferenciación neuroendocrina en adenocarcinoma de próstata

Lázaro Ramírez-Balderrama<sup>1</sup>, Sergio López-Briones<sup>2</sup>, Leonel Daza-Benítez<sup>3</sup>, Maciste H. Macías<sup>2</sup>, Teresa López-Gaytán<sup>1</sup> y Victoriano Pérez-Vázquez<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) T1, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), León, Guanajuato, México; <sup>2</sup>Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, Campus León, León, Guanajuato, México; <sup>3</sup>Unidad de Investigación UMAE 48, IMSS, León, Guanajuato, México

## Resumen

La próstata es una glándula compuesta por diferentes tipos celulares y componentes extracelulares con funciones definidas. El compartimento estromal incluye tejido nervioso, fibroblastos, linfocitos, macrófagos, células endoteliales (CE) y músculo liso. El compartimento epitelial está compuesto de células epiteliales luminales, basales y neuroendocrinas, escasas en número pero importantes en la regulación del crecimiento, diferenciación y función secretora. En el adenocarcinoma prostático, las células neuroendocrinas se multiplican en los casos de alto grado y en estadios avanzados, especialmente aquellos tratados hormonalmente que adquieren resistencia al tratamiento supresor hormonal. Los receptores androgénicos intervienen en la génesis tumoral del adenocarcinoma prostático. El tratamiento supresor hormonal inhibe los receptores androgénicos en el epitelio prostático. Las células neuroendocrinas carecen de estos receptores, su crecimiento es independiente y el tratamiento supresor hormonal no elimina las células neoplásicas neuroendocrinas, por el contrario proliferan después de la terapia y establecen una red paracrína estimulando la proliferación de células neoplásicas independientes de andrógenos y conducen a recurrencia tumoral. En este trabajo describimos la función de las células neuroendocrinas en tejido normal, así como en adenocarcinoma prostático, incluyendo la estimulación de la proliferación neoplásica, invasión, resistencia a la apoptosis y angiogénesis, y describimos algunas vías moleculares involucradas en la diferenciación neuroendocrina.

**PALABRAS CLAVE:** Próstata. Adenocarcinoma. Diferenciación neuroendocrina.

## Abstract

The human prostate is a gland composed of many types of cells and extracellular components with specific functions. The stromal compartment includes nerve tissue, fibroblasts, lymphocytes, macrophages, endothelial cells, and smooth muscular cells. The epithelial compartment is composed of luminal epithelial cells, basal cells, and a lesser number of neuroendocrine cells, which are transcendental in growth regulation, differentiation, and secretory function. In prostate cancer, neuroendocrine cells replicate especially in high grade and advanced stage, and hormonally treated tumoral cells adopt characteristics that make them resistant to hormonal deprivation. Androgen receptors have a crucial role in tumorigenesis of prostate adenocarcinoma. Deprivation hormone therapy blocks the expression of androgen receptors in the prostatic epithelial cells. Neuroendocrine cells lack androgen receptors; their growth is hormonally independent and that is why deprivation hormonal therapy does not eliminate the neoplastic neuroendocrine cells. In contrast, these types of cells proliferate after therapy and make a paracrine network, stimulating the proliferation of androgen-independent neoplastic cells, which finally lead to tumoral recurrence. In this work we describe the neuroendocrine function in

## Correspondencia:

\*Victoriano Pérez Vázquez  
Departamento de Ciencias Médicas  
División de Ciencias de la Salud  
Universidad de Guanajuato  
Campus León. 20 de Enero 929  
Col. Obregón, C.P. 37320, León, Guanajuato, México  
E-mail: vicpe@live.com.mx  
vpvazquez@ugto.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 01-05-2013  
Fecha de aceptación: 25-10-2013

*normal tissue and in prostatic adenocarcinoma, including neoplastic proliferation stimulation, invasion, apoptosis resistance, and angiogenesis, and describe some molecular pathways involved in this neuroendocrine differentiation.*  
(Gac Med Mex. 2013;149:639-45)

**Corresponding autor:** Victoriano Pérez-Vázquez, vicpe@live.com.mx; vpvazquez@ugto.mx

**KEY WORDS:** Prostate. Adenocarcinoma. Neuroendocrine differentiation.

## Anatomía de la próstata

La próstata es una glándula mixta tubuloalveolar que rodea el cuello de la vejiga y de la uretra, y está cubierta por una capa fibrosa y muscular. Se divide anatómicamente en cinco lóbulos (anterior, medio, posterior y dos laterales). Una división que correlaciona mejor con las características fisiológicas y patológicas divide la próstata en regiones periférica, central, transicional y periuretral<sup>1</sup>. La próstata humana normal es considerada un complejo glandular tubuloalveolar dividido en dos compartimentos, el estromal y el epitelial. El compartimento estromal consiste en una matriz de tejido conectivo formado por una amplia variedad celular, como tejido nervioso, fibroblastos, linfocitos, macrófagos, CE y células de músculo liso, con funciones estructurales e inmunológicas definidas.

El compartimento epitelial está formado por un complejo glandular epitelial inmerso en una matriz de tejido conectivo organizado por glándulas que se ramifican desde la uretra hasta los acinos secretores<sup>1</sup>. El epitelio está integrado por tres variedades celulares, las epiteliales luminales, las epiteliales basales y las neuroendocrinas. Las células epiteliales luminales son las más numerosas, están diferenciadas y secretan antígeno prostático específico y fosfatasa ácida a la luz glandular. Además, expresan elevados niveles de receptores androgénicos; por lo tanto, son dependientes de andrógenos para su sobrevida<sup>2</sup>. Las células epiteliales basales, por el contrario, están poco diferenciadas, no tienen actividad secretora, están distribuidas en la membrana basal, y su número es menor. Estas células morfológicamente se caracterizan por ser pequeñas, con formas aplanas a cuboides, expresan bajos niveles de receptores androgénicos y son independientes de andrógenos para su sobrevida. Sin embargo, pueden expresar receptores β de estrógenos y proliferar durante la terapia estrogénica<sup>2,3</sup>. Es probable que este efecto se deba a la vía de señalización de receptores estrogénicos a través del estroma. El tercer tipo celular consiste en células neuroendocrinas

que se ubican entre las células del compartimento basal. Se han identificado en el epitelio de los acinos y conductos de todas partes de la glándula, están terminalmente diferenciadas y el tipo celular posmitótico es insensible a los andrógenos<sup>4</sup>. En estudios fisiológicos, esta variedad celular tiene un papel fundamental en el crecimiento, mantenimiento y proliferación celular a través de mecanismos paracrinos, y su importancia se incrementa en procesos patológicos específicos, por lo que merecen consideraciones especiales para su estudio.

## Mecanismos de regulación neuroendocrina

Las células neuroendocrinas fueron caracterizadas en 1980<sup>5</sup>. Esta variedad celular tiene propiedades duales de células endocrinas y neuronas, cuya principal característica es la función secretora autocrina y paracrina; se distribuyen a través de los conductos y acinos prostáticos normales. Estudios recientes indican que estas células se originan de células tallo pluripotenciales, compartiendo el origen de las células basales y las luminales secretoras<sup>6</sup>. La expresión del antígeno prostático determinado en estudios previos ha desatado controversia sobre el origen de estas células, debido a que se ha planteado un origen común de la célula tallo con sus contrapartes epiteliales. Aumüller describió las células neuroendocrinas como de origen neurogénico y, por lo tanto, distinto a las células derivadas del seno urogenital como las células basales y las secretoras<sup>7</sup>.

Se han identificado dos tipos de células neuroendocrinas, las abiertas y las cerradas. Las células abiertas presentan extensiones en el ápice que se conecta con la luz. Las células neuroendocrinas cerradas tienen procesos semejantes a las dendritas que se extienden hacia las células adyacentes, localizadas en la lámina basal y topográficamente relacionadas con terminaciones nerviosas<sup>5</sup>.

Las células neuroendocrinas forman una red de comunicación que, a través de una gran variedad de

productos secretados, regula las funciones celulares, la secreción y la diferenciación prostática. Las células neuroendocrinas tienen gran cantidad de gránulos cito-plásmicos que se detectan usando los anticuerpos correspondientes. Estos gránulos contienen proteínas como cromogranina A (CrA) y B (CrB), sinaptofisina y enolasa neuronal específica, somatostatina, gonadotrofina coriónica humana, hormona estimulante de la tiroídes, hormona relacionada con la hormona paratiroides, bombesina, varias proteínas relacionadas con la familia de la calcitonina, adrenomedulina y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)<sup>5</sup>.

Interesantemente, se han reportado niveles relativamente elevados de estos péptidos en el líquido seminal y la mayoría de estos productos pueden ser medidos en suero<sup>8-10</sup>. De estos productos, la CrA y la enolasa neuronal específica son los más estudiados y se han utilizado como marcadores de diferenciación neuroendocrina prostática<sup>11</sup>. Los péptidos son liberados por exocitosis como hormonas o prohormonas de las células neuroendocrinas por fusión de los gránulos con la membrana celular, alcanzando a las células blanco a través de distintos mecanismos, endocrino, paracrino, autocrino o neuroendocrino. Así, estas células regulan la secreción, diferenciación, desarrollo, crecimiento prostático y muerte celular<sup>12</sup>.

Se ha visto que las células neuroendocrinas pierden los antígenos Ki-67 y MIB-1 asociados a la proliferación, y de esta manera se consideran como células posmitóticas plenamente diferenciadas sin expresión de receptores androgénicos, lo que indica que no responden a los andrógenos<sup>5</sup>. En estados patológicos como la hiperplasia prostática benigna y el adenocarcinoma de próstata, se han encontrado receptores para algunos de estos productos neuroendocrinos, entre los cuales se incluyen la serotonina (5HT1a), la bombesina/péptido liberador de gastrina/GRP (GRPR), la neuropeptidina, la somatostatina, la colecistocinina, la calcitonina y el neuropeptido Y.

La regulación de las células neuroendocrinas en el tejido prostático normal y neoplásico no depende de andrógenos; sin embargo, sí expresan receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y C-Erb B-2, como describió Iwamura en 1998<sup>13</sup>, sugiriendo que el EGFR-1 está involucrado en la regulación de estas células<sup>14</sup>. La regulación de las células neuroendocrinas es modulada por algunos factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico [EGF], factor de crecimiento transformador  $\alpha$  [TGF- $\alpha$ ]) y no por hormonas; sin embargo, no se descarta la influencia de las secreciones de las células epiteliales basales y luminales

a través de la señalización cruzada, por lo que dentro de las vías reguladoras también están involucrados los productos celulares, neuropeptidos y serotonina<sup>15</sup>.

La expresión de CrA como marcador de diferenciación neuroendocrina se ha reportado en las líneas celulares LNCaP y DU-145, así como la regulación de su expresión por citocinas como interleucina 1 (IL-1), 6 (IL-6) y 2 (IL-2). En particular, la IL-6 induce el crecimiento celular prostático modulando la actividad de las células neuroendocrinas en la glándula prostática. También induce la formación de extensiones neuríticas e influye en las características morfológicas asociadas a la diferenciación neuroendocrina, así como en la expresión de marcadores neuronales<sup>16</sup>. Se ha reportado que en las células neuroendocrinas prostáticas hay terminaciones nerviosas provenientes de nervios eferentes autonómicos, sugiriendo su regulación por parte del sistema nervioso<sup>7</sup>.

## Células neuroendocrinas en la hiperplasia prostática

Se han identificado escasas células neuroendocrinas y sus productos de secreción en los nódulos maduros de hiperplasia prostática benigna. Sin embargo, también se han descrito pequeños nódulos de proliferación hiperplásica que parecen crecer junto a grandes nódulos, conteniendo abundantes células neuroendocrinas<sup>17</sup>. Estudios complementarios muestran una correlación en la expresión del marcador de proliferación celular Ki-67 en las células prostáticas no neuroendocrinas y también en células neuroendocrinas de tejido con hiperplasia prostática benigna<sup>17,18</sup>, lo que sugiere que las células neuroendocrinas tienen importancia en la homeostasis de la estructura glandular en la primera fase del desarrollo de la hiperplasia prostática.

## Diferenciación neuroendocrina en el adenocarcinoma de próstata

El adenocarcinoma de próstata es la segunda causa de mortalidad por neoplasias malignas en hombres mayores de 40 años. La incidencia de cáncer de próstata continúa en aumento, con variaciones importantes en el pronóstico individual. Los principales indicadores pronósticos incluyen el estadio clínico, la presencia del antígeno prostático específico, el porcentaje de afectación neoplásica y el grado histológico de Gleason en la biopsia central. El grado histológico del tumor corrige la relación con el potencial invasivo local y metastásico<sup>19</sup>.

Sin embargo, es importante establecer indicadores pronósticos válidos que ayuden al diseño del tratamiento personalizado adecuado<sup>20</sup>.

A diferencia de las células epiteliales, las neuroendocrinas, en condiciones tanto fisiológicas como patológicas, no expresan receptores de andrógenos ni antígeno prostático específico<sup>21</sup>; estas son consideradas terminalmente diferenciadas y posmitóticas<sup>22</sup>. Por otro lado, se ha descrito que las células neuroendocrinas son positivas para citoqueratina 18, un marcador de células luminales secretoras<sup>21</sup>. Además de otras enzimas como la  $\alpha$ -metil-acil-CoA racemasa, involucrada en la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos, estas pueden encontrarse en los casos de adenocarcinoma de próstata; sin embargo, no se expresan en células neuroendocrinas de la próstata normal, lo que sugiere que esta variedad celular en el cáncer de próstata es parte de la neoplasia maligna<sup>23</sup>.

Las características morfológicas celulares en el adenocarcinoma de próstata también se modifican visiblemente, pierden los procesos dendríticos que se extienden a las células adyacentes volviéndose similares a las células neoplásicas circundantes<sup>24</sup>. Se ha sugerido que las células neoplásicas en el adenocarcinoma sufren un proceso de transdiferenciación a células neuroendocrinas, presentando un fenotipo neuroendocrino normal y expresando los marcadores de diferenciación neuroendocrina. Apoyando esta teoría, se encontró en la línea celular LNCaP un potencial para adquirir diferenciación neuroendocrina *in vitro*, al ser privadas de andrógenos, a pesar de que estas son células neoplásicas andrógeno dependientes<sup>25</sup>, o bien con agentes que incrementan los niveles intracelulares de AMPc. Adicionalmente, se ha demostrado que la diferenciación neuroendocrina es más frecuente en las metástasis óseas que en el foco del tumor primario, sugiriendo que durante el proceso de metástasis ocurre transdiferenciación de las células del adenocarcinoma<sup>26</sup>.

En el contexto neoplásico existen tumores compuestos exclusivamente de células neuroendocrinas, como el carcinoma de células pequeñas y carcinoides, que son poco frecuentes (menos del 1% de todas las neoplasias de próstata), generalmente están asociados a síndromes paraneoplásicos<sup>27</sup> y son más agresivos. De manera similar al carcinoma de células pequeñas de otros órganos, es necesario diferenciarlos de los adenocarcinomas convencionales con un componente de células pequeñas que son más frecuentes. El término diferenciación neuroendocrina se refiere a células aisladas o grupos pequeños de células neuroendocrinas

en adenocarcinoma de próstata convencional<sup>3</sup>. Lo más frecuente es que la diferenciación neuroendocrina se presente de manera focal en el adenocarcinoma de próstata convencional.

El carcinoma de células pequeñas muestra un patrón de crecimiento difuso, con abundantes células en mitosis y cuerpos de apoptosis. Las células neoplásicas tienen escaso citoplasma, cromatina granular fina con moldeamiento nuclear y pérdida de la relación núcleo/citoplasma, y pueden identificar con marcadores neuroendocrinos. La CrA es el marcador más utilizado; algunos investigadores han encontrado que tiene mayor sensibilidad y especificidad. Se ha reportado que todos los adenocarcinomas de próstata tienen algunas células neuroendocrinas, mientras que solo el 5-10% de los adenocarcinomas de próstata contienen abundantes células neuroendocrinas, las cuales también están presentes en la neoplasia intraepitelial prostática y en adenocarcinoma de próstata metastásico<sup>28</sup>. La diferenciación neuroendocrina se incrementa en los casos de alto grado en la escala de Gleason y estadios avanzados, particularmente en los casos tratados hormonalmente y tumores refractarios a tratamiento supresor hormonal<sup>29</sup>.

De forma consistente con los hallazgos morfológicos, los niveles séricos de CrA están más elevados en pacientes con adenocarcinoma de próstata que en aquellos con procesos benignos y la elevación de la CrA sérica correlaciona con el estadio tumoral y la resistencia neoplásica a la terapia hormonal. Esto sugiere que los niveles séricos de CrA son un factor pronóstico independiente de la progresión neoplásica maligna. Por lo anterior, los niveles elevados de CrA predicen un peor pronóstico independientemente de las concentraciones de antígeno prostático específico en suero<sup>19,30</sup>. Otros marcadores séricos como la CrB, la secretoneurina y el péptido liberador de gastrina/proGRP son útiles como marcadores diagnósticos o pronósticos adicionales, pero son poco utilizados<sup>31,32</sup>.

Las células neoplásicas neuroendocrinas no expresan receptores de andrógenos; por lo tanto, son andrógeno independientes, pueden sobrevivir y continuar funcionando en un ambiente libre de andrógenos debido a que establecen redes autocrinas y paracrinas que regulan el crecimiento y diferenciación independiente de estímulo androgénico<sup>33</sup>. En presencia de andrógenos, las células neuroendocrinas incrementan la migración y metástasis de las células de adenocarcinoma de próstata<sup>34</sup>. Por otro lado, los neuropéptidos estimulan el crecimiento andrógeno independiente y la

invasividad en las líneas celulares de adenocarcinoma prostático. En estudios *in vitro*, tanto la vía de la proteína tirosina cinasa como la proteína cinasa C son requeridas para la actividad de los neuropéptidos. Además, la bombesina tiene una función mitogénica en las células de adenocarcinoma de próstata, gracias a la activación de los factores de transcripción Elk-1 y el gen *c-fos* de activación temprana<sup>35</sup>.

Yang, et al. desarrollaron un modelo experimental autocrino sobreexpresando el GRP en la línea celular LNCaP, generando la línea celular LNCaPGRP, que mostró crecimiento dependiente de andrógenos con incremento en la movilidad *in vitro*<sup>36</sup>. Cuando esta línea se implantó en ratones castrados, se produjeron tumores agresivos que expresaron GRP, antígeno prostático específico y receptores de andrógenos localizados a nivel nuclear. Los estudios de inmunoprecipitación de cromatina sugieren que el GRP recluta y activa al promotor de receptores de andrógenos en ausencia de estos. La actividad de la metaloproteasa de matriz collagenasa (MMP) de tipo 4 está regulada e incrementada por la acción de neuropéptidos<sup>37</sup>. La MMP-4 está asociada con diversas actividades biológicas, como la invasión tumoral, la metástasis y la angiogénesis. La proteína MMP-MT1 y su ARN mensajero (ARNm) están expresados en las células andrógено independientes tales como PC-3, DU-145 y TSUpr1, pero no en la línea andrógeno dependiente LNCaP. El péptido liberador de gastrina induce la expresión de la proteína MT1-MMP en las células DU-145 y también incrementa la capacidad de invasión de estas células<sup>38</sup>. Los tumores de alto grado en la escala de Gleason son más propensos a expresar MMP-9 y bombesina que los tumores de bajo grado. La bombesina incrementa la expresión de la enzima proteolítica activadora del plasminógeno tipo urocinasa y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), y también estimula la secreción y activación de las MMP-9<sup>37</sup>.

La calcitonina afecta al crecimiento y migración de ciertas líneas celulares de cáncer de próstata y desempeña un papel importante en la regulación del crecimiento y metástasis del hueso<sup>39</sup>. El hecho de que la línea celular LNCaP sufra alteraciones similares en el metabolismo del calcio puede deberse a un incremento en la resistencia a la apoptosis o a sobreexpresión de Bcl-2, como resultado de la diferenciación neuroendocrina. Esto sugiere que dichas alteraciones crean un ambiente favorable para el funcionamiento de mecanismos que inhiben la apoptosis, ya que estos son un prerequisito para que la célula regule exitosamente el estímulo proapoptótico.

## Enfoque terapéutico para inhibir la diferenciación neuroendocrina

### Análogos de la somatostatina

La somatostatina contrarresta la diferenciación neuroendocrina y regula otros mecanismos del crecimiento celular, a través de receptores de somatostatina (SSRT) expresados en todas las células del compartimento epitelial y estromal. Entre los mecanismos potenciales antitumorales de los SSRT se incluyen la inhibición de la angiogénesis, la proliferación y la inducción de apoptosis<sup>40,41</sup>. Los efectos secundarios reportados son de naturaleza gastrointestinal, incluyendo náuseas, constipación y diarrea. La somatostatina es la única sustancia neuroendocrina que inhibe la diferenciación neuroendocrina. Hay dos análogos de somatostatina disponibles de uso clínico. Octreotide no ha tenido resultados satisfactorios<sup>42</sup>. El adenocarcinoma de próstata refractario a tratamiento hormonal presentó una menor respuesta a la monoterapia, mientras que en combinación con dexametasona se reportó una disminución del antígeno prostático específico y respuesta sintomática en el 90% de los pacientes refractarios a tratamiento supresor hormonal con siete meses de sobrevida libre de progresión<sup>43-45</sup>. La terapia de análogos de somatostatina en combinación con otros agentes tiene buen efecto en los casos de adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas<sup>44</sup>.

### Antagonistas de bombesina

Los efectos fisiológicos del péptido liberador de gastrina/bombesina (GRP) están relacionados con el potencial metastásico de invasión y crecimiento dependiente de andrógenos y la presencia de sus receptores en las vías de señalización intracelular de células con adenocarcinoma de próstata<sup>46</sup>. La mayoría de los estudios de adenocarcinoma humano expresaron ARNm para el receptor de GRP, sugiriendo que la bombesina/GRP tiene un papel significativo en la progresión del adenocarcinoma de próstata convencional. Se reportó que el antagonista de bombesina/GRP RC-3940-II tiene un marcado efecto inhibidor en el crecimiento de la línea celular de adenocarcinoma de próstata PC-3 injertada en ratones<sup>47</sup>. Strangelbergere A. desarrolló un poderoso análogo citotóxico de la bombesina AN-215 capaz de disminuir el índice de la expresión de Bcl-2/Bax en DU-145n y del oncogén antiapoptótico Bcl-2 en LNCaP. Por lo tanto, se ha sugerido que

los antagonistas a la bombesina son una opción terapéutica en esta variedad de neoplasias<sup>48</sup>.

### Antagonistas de serotonina

Las células neuroendocrinas producen y secretan 5 hidroxitriptamina (5-HT), un neurotransmisor y potente mitógeno asociado al crecimiento del adenocarcinoma de próstata. Se ha demostrado que los receptores de 5-HT están sobreexpresados en tejidos con cáncer de próstata refractario a tratamiento hormonal y en líneas celulares de cáncer de próstata. Dizeyi, et al. demostraron que la 5-HTR está presente en varios estadios tumorales y que los antagonistas a estos receptores inhiben la actividad proliferativa de las líneas celulares del cáncer de próstata independientes de andrógenos<sup>49</sup>.

### Inhibidores de mammalian target of rapamycin (mTOR)

La proteína mTOR es una cinasa reguladora de la transducción proteica que controvertidamente estimula el crecimiento celular y la apoptosis. Las alteraciones en la vía de regulación mTOR se presentan en varias neoplasias malignas sólidas que incluyen próstata, vejiga y riñón. Los modelos experimentales *in vivo* e *in vitro* de cáncer de próstata han establecido la importancia de la vía mTOR en el control de la progresión neoplásica y la metástasis. La diferenciación neuroendocrina es activada a través de la vía PI3K-Akt-mTOR. La rapamicina, un inhibidor de mTOR, inhibe significativamente la expresión de la enolasa neuronal específica en las células LNCaP bajo la supresión de andrógenos. La sobrevida y proliferación de la línea celular DU-145 y PC-3 se inhibieron de una manera dosis dependiente con el análogo de la rapamicina CCI-779<sup>50</sup>. Este agente también disminuyó el crecimiento de los injertos derivados de ambas líneas con un efecto mayor contra la neoplasia de la línea PC-3 que contra DU-145<sup>49</sup>.

### Conclusiones

El estudio de los mecanismos celulares de diferenciación neuroendocrina del adenocarcinoma de próstata es útil para entender aspectos relevantes sobre la progresión y falta de respuesta al tratamiento hormonal. Identificando las vías de comunicación y retroalimentación celular, será posible describir las características celulares morfológicas y moleculares que permitan dirigir adecuadamente el tratamiento. Al evaluar el

significado pronóstico de la diferenciación neuroendocrina en el adenocarcinoma de próstata, los criterios de mayor trascendencia hasta el momento son la selección de casos basándose en la escala de Gleason y la terapia hormonal previa o concomitante. Sin embargo, el tipo, la duración y la consistencia del tratamiento también pueden ser relevantes. En el manejo terapéutico con deprivación hormonal en el adenocarcinoma de próstata, debe evaluarse detalladamente la diferenciación neuroendocrina, principalmente en estadios avanzados y con un antígeno prostático específico relativamente bajo. La vía neuroendocrina es uno de los mecanismos clave en el adenocarcinoma de próstata refractario a tratamiento hormonal y la terapia en sí induce diferenciación neuroendocrina. Las mediciones de CrA, enolasa neuronal específica y proGRP previas al tratamiento pueden ser predictores pronósticos después de la terapia hormonal. La cuantificación sérica de CrA es recomendable y se trata de una herramienta útil. Aunque las terapias dirigidas a la diferenciación neuroendocrina como análogos de serotonina o bombesina aún están en desarrollo, las terapias combinadas con análogos de la somatostatina son promisorias.

Es necesario realizar aún más estudios para evaluar los factores pronósticos, así como los nuevos tratamientos específicos contra el adenocarcinoma de próstata, principalmente aquellos dirigidos contra el componente neuroendocrino. En el futuro el tratamiento con antagonistas peptídicos, factores de crecimiento, anticuerpos contra factores de crecimiento neuroendocrino o sus receptores podría ser de gran utilidad para el manejo terapéutico, y será necesario, durante la evaluación inicial, la identificación cuidadosa de factores pronósticos relevantes que permitan una mejor respuesta terapéutica ante neoplasias más agresivas.

### Bibliografía

1. Aumüller G. Morphologic and endocrine aspects of prostatic function. Prostate. 1983;4:195-214.
2. Bonkhoff H, Remberger K. Widespread distribution of nuclear androgen receptors in the basal cell layer of the normal and hyperplastic human prostate. Virchows Arch Pathol Anat Histopathol. 1993;422:35-8.
3. Sun Y, Niu J, Huang J. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. Am J Transl Res. 2009;1:148-62.
4. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K. Endocrine-paracrine cell types in the prostate and prostatic adenocarcinoma are postmitotic cells. Hum Pathol. 1995;26:167-70.
5. Komiya A, Suzuki H, Imamoto T, et al. Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. Int J Urol. 2009;16(1):37-44.
6. Huss WJ, Gray DR, Werdin ES, Funkhouser WK, Smith GJ. Evidence of pluripotent human prostate stem cells in a human prostate primary xenograft model. Prostate. 2004;160:77-90.
7. Aumüller G, Leonhardt M, Janssen M, Konrad L, Bjartell A, Abrahamsson PA. Neurogenic origin of human prostate endocrine cells. Urology. 1999; 53:1041-8.
8. Angelsen A, Syversen U, Haugen OA, Stridsberg M, Mjølnnerød OK, Waldum HL. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the prostate:

- do neuroendocrine serum markers reflect immunohistochemical findings? *Prostate.* 1997;30:1-6.
9. Kamiya N, Akakura K, Suzuki H, et al. Pretreatment serum level of neuron specific enolase (NSE) as a prognostic factor in metastatic prostate cancer patients treated with endocrine therapy. *Eur Urol.* 2003;44:309-14.
  10. Isshiki S, Akakura K, Kamiya A, Suzuki H, Kamiya N, Ito H. Chromogranin a concentration as a serum marker to predict prognosis after endocrine therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2002;167:512-5.
  11. Sasaki T, Kamiya A, Suzuki H, et al. Changes in chromogranin a serum levels during endocrine therapy in metastatic prostate cancer patients. *Eur Urol.* 2005;48:224-9.
  12. Cussenot O, Villette JM, Cochand-Priollet B, Berthon P. Evaluation and clinical value of neuroendocrine differentiation in human prostatic tumors. *Prostate Suppl.* 1998;8:43-51.
  13. Iwamura M, Koshiba K, Cockett AT. Receptors for BPH growth factors are located in some neuroendocrine cells. *Prostate Suppl.* 1998;8:14-7.
  14. Dasilva JO, Amorino GP, Casarez EV, Pemberton B, Parsons SJ. Neuroendocrine-derived peptides promote prostate cancer cell survival through activation of IGF-1R signaling. *Prostate.* 2013;73(8):801-12.
  15. Diaz M, Abdul M, Hoosein N. Modulation of neuroendocrine differentiation in prostate cancer by interleukin-1 and -2. *Prostate Suppl.* 1998;8:32-6.
  16. Spiotto MT, Chung TD. STAT3 mediates IL-6-induced neuroendocrine differentiation in prostate cancer cells. *Prostate.* 2000;42:186-95.
  17. 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;19:91-8.
  18. Sciarra A, Mariotti G, Gentile V, et al. Neuroendocrine differentiation in human prostate tissue: is it detectable and treatable? *BJU Int.* 2003;91:438-45.
  19. Tarján M. Prognostic significance of focal neuroendocrine differentiation in prostate cancer: cases with autopsy-verified cause of death. *Indian J Urol.* 2010;26:41-5.
  20. Vashchenko N, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: implications for new treatment modalities. *Eur Urol.* 2005;47:147-55.
  21. Huang J, Yao JL, di Sant'Agnese PA, Yang Q, Bourne PA, Na Y. Immunohistochemical characterization of neuroendocrine cells in prostate cancer. *Prostate.* 2006;66:1399-406.
  22. van Bokhoven A, Varella-Garcia M, Korch C, et al. Molecular characterization of human prostate carcinoma cell lines. *Prostate.* 2003;57:205-25.
  23. Shah RB, Tadros Y, Brummell B, Zhou M. The diagnostic use of ERG in resolving an «atypical glands suspicious for cancer» diagnosis in prostate biopsies beyond that provided by basal cell and  $\alpha$ -methylacyl-CoA-racemase markers. *Hum Pathol.* 2013 May;44(5):786-94.
  24. Xing N, Qian J, Bostwick D, Bergstrahl E, Young CY. Neuroendocrine cells in human prostate over-express the anti-apoptosis protein survivin. *Prostate.* 2001;48:7-15.
  25. Wang X, Kruithof-de Julio M, Economides KD, et al. A luminal epithelial stem cell that is a cell of origin for prostate cancer. *Nature.* 2009;461:495-500.
  26. Cheville JC, Tindall D, Boelter C, et al. Metastatic prostate carcinoma to bone: clinical and pathologic features associated with cancer-specific survival. *Cancer.* 2012;95:1028-36.
  27. Sacco E, Pinto F, Sasso F, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int.* 2009;83:1-11.
  28. Bostwick DG, Dousa MK, Crawford BG, Wollan PC. Neuroendocrine differentiation in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1994;18:1240-6.
  29. Puccetti L, Supuran CT, Fasolo PP, et al. Skewing towards neuroendocrine phenotype in high grade or high stage androgen-responsive primary prostate cancer. *Eur Urol.* 2005;48:215-21.
  30. Taplin ME, George DJ, Halabi S, et al. Prognostic significance of plasma chromogranin a levels in patients with hormone-refractory prostate cancer treated in Cancer and Leukemia Group B 9480 study. *Urology.* 2005;66:386-91.
  31. Angelsen A, Syversen U, Stridsberg M, Haugen OA, Mjølnérød OK, Waldum HL. Use of neuroendocrine serum markers in the follow-up of patients with cancer of the prostate. *Prostate.* 1997;31:110-7.
  32. Lilleby W, Paus E, Skovlund E, Fosså SD. Prognostic value of neuroendocrine serum markers and PSA in irradiated patients with pN0 localized prostate cancer. *Prostate.* 2001;46:126-33.
  33. Jin RJ, Wang Y, Masumori N, et al. NE-10 neuroendocrine cancer promotes the LNCaP xenograft growth in castrated mice. *Cancer Res.* 2004;64:5489-95.
  34. Uchida K, Masumori N, Takahashi A, et al. Murine androgen-independent neuroendocrine carcinoma promotes metastasis of human prostate cancer cell line LNCaP. *Prostate.* 2006;66:536-45.
  35. Xiao D, Qu X, Weber HC. GRP receptor-mediated immediate early gene expression and transcription factor Elk-1 activation in prostate cancer cells. *Regul Pept.* 2002;109:141-8.
  36. Yang JC, Ok JH, Busby JE, Borowsky AD, Kung HJ, Evans CP. Aberrant activation of androgen receptor in a new neuropeptide-autocrine model of androgen-insensitive prostate cancer. *Cancer Res.* 2009;69:151-60.
  37. Ishimaru H, Kageyama Y, Hayashi T, Nemoto T, Eishi Y, Kihara K. Expression of matrix metalloproteinase-9 and bombesin/gastrin-releasing peptide in human prostate cancers and their lymph node metastases. *Acta Oncol.* 2002;41:289-96.
  38. Nagakawa O, Murakami K, Yamaura T, et al. Expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) on prostate cancer cell lines. *Cancer Lett.* 2000;155:173-9.
  39. Vanoverberghen K, Vanden Abeele F, Mariot P, et al. Ca<sup>2+</sup> homeostasis and apoptotic resistance of neuroendocrine-differentiated prostate cancer cells. *Cell Death Differ.* 2004;11:321-30.
  40. Hansson J, Bjartell A, Gadaleanu V, Dizeyi N, Abrahamsson PA. Expression of somatostatin receptor subtypes 2 and 4 in human benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer. *Prostate.* 2002;53:50-9.
  41. Mazzucchelli R, Scarpaelli M, Lopez-Beltran A, et al. Immunohistochemical expression and localization of somatostatin receptors in normal prostate, high grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer and its many faces. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26:181-92.
  42. Vainas G, Pasaitou V, Galaktidou G, et al. The role of somatostatin analogues in complete antiandrogen treatment in patients with prostatic carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 1997;16:119-26.
  43. Koutsilieris M, Mitsiades C, Dimopoulos T, Ioannidis A, Ntounis A, Lambrou T. A combination therapy of dexamethasone and somatostatin analog reintroduces objective clinical responses to LHRH analog in androgen ablation-refractory prostate cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5729-36.
  44. Koutsilieris M, Mitsiades CS, Bogdanas J, et al. Combination of somatostatin analog, dexamethasone, and standard androgen ablation therapy in stage D3 prostate cancer patients with bone metastases. *Clin Cancer Res.* 2004;10:4398-405.
  45. Verhelst J, De Longueville M, Ongena P, Denis L, Mahler C. Octreotide in advanced prostatic cancer relapsing under hormonal treatment. *Acta Urol Belg.* 1994;62:83-8.
  46. Sun B, Halmos G, Schally AV, Wang X, Martinez M. Presence of receptors for bombesin/gastrin-releasing peptide and mRNA for three receptor subtypes in human prostate cancers. *Prostate.* 2000;42:295-303.
  47. Hansson J, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2003;212:28-36.
  48. Levine L, Lucci JA, Pazdrak B, et al. Bombesin stimulates nuclear factor kappa B activation and expression of proangiogenic factors in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2003;63:3495-502.
  49. Dizeyi N, Bjartell A, Hedlund P, Taskén KA, Gadaleanu V, Abrahamsson PA. Expression of serotonin receptors 2B and 4 in human prostate cancer tissue and effects of their antagonists on prostate cancer cell lines. *Eur Urol.* 2005;47:895-900.
  50. Wu L, Birle DC, Tannock IF. Effects of the mammalian target of rapamycin inhibitor CCI-779 used alone or with chemotherapy on human prostate cancer cells and xenografts. *Cancer Res.* 2005;65:2825-31.