

Diferenciación neuroendocrina en el carcinoma de próstata.

Revisión bibliográfica

Neuroendocrine differentiation in prostate carcinoma.

Review

Dra. Gabriela Marraco*

RESUMEN: Las células neuroendocrinas de la próstata se localizan en el compartimiento epitelial junto a otros tipos celulares y secretan una amplia variedad de hormonas peptídicas que regulan el crecimiento, la diferenciación y la homeostasis del tejido prostático.

Sus productos de secreción actúan a través de mecanismos exocrino, paracrino, autocrino, endocrino y neurocrino.

La diferenciación neuroendocrina en el carcinoma de próstata reviste significado diagnóstico y pronóstico. Su expresión puede darse en forma completa, como en el carcinoma de células pequeñas o tumor tipo carcinoide, o focalmente en un adenocarcinoma convencional. Los marcadores más representativos de diferenciación neuroendocrina son la cromogranina A y la serotonina.

Los productos de secreción y sus receptores, la relación con las células exocrinas adyacentes, los factores de crecimiento y la ausencia de receptores androgénicos adquieren importancia en la progresión tumoral.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de próstata; Neuroendocrino; Cromogranina A; Serotonina.

SUMMARY: Neuroendocrine cells of the prostate are localized into the epithelial compartment in addition to other cellular types and secrete a wide variety of peptide hormones that regulate growth, differentiation and homeostasis of prostatic tissue.

These peptides regulate via exocrine, paracrine, autocrine, endocrine and neurocrine mechanisms. Neuroendocrine differentiation in prostate carcinoma has diagnostic and prognostic significance and may occur as a pure neuroendocrine tumor, that is, small cell carcinoma or carcinoid-like tumor, or as focal individual cell neuroendocrine differentiation in a conventional adenocarcinoma. The best general markers for neuroendocrine differentiation are chromogranin A and serotonin.

The secretory products and receptors, the relationship with adjacent exocrine cells, the expression of growth factors and the lack of androgen receptors play an important role in tumor progression.

KEY WORDS: Prostate carcinoma; Neuroendocrine; Chromogranin A; Serotonin.

* Médica de Planta. División Patología, Hospital Carlos Durand, Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de próstata es el tumor maligno más frecuente en la población masculina adulta en occidente.¹ Esta neoplasia representa la causa más común de muerte por cáncer en Europa del Norte¹ y la segunda causa de deceso por cáncer, luego del carcinoma de pulmón, en EE.UU.² y Argentina.³

Su incidencia anual está en incremento y se estima que un varón tiene 10% de probabilidad de desarrollar un carcinoma prostático y un 3-4% de fallecer por causas directamente relacionadas con la enfermedad.¹

La importancia de los mecanismos de progresión tumoral relacionados con factores de crecimiento celular, secreción hormonal, regulación autocrina y paracrina e interacción entre células epiteliales y estromales han sido exhaustivamente estudiados y es en este contexto donde adquiere importancia la diferenciación celular neuroendocrina en el carcinoma prostático dadas sus implicancias clínicas en cuanto al pronóstico y tratamiento.

LAS CÉLULAS NEUROENDOCRINAS EN LA PRÓSTATA

Las células neuroendocrinas (NE) de la próstata forman parte del sistema neuroendocrino difuso^{4,5} el cual se caracteriza por la síntesis y secreción de polipéptidos con actividad biológica, ya sea localmente o a través del torrente sanguíneo donde logran concentraciones suficientes para actuar como hormonas circulantes.

Estas células se localizan en el SNC (hipotálamo, hipófisis y glándula pineal) y en tejidos periféricos (fundamentalmente en tubo digestivo, páncreas, pulmón y tiroides).

La próstata contiene mayor número de células NE que cualquier otro órgano del aparato genitourinario masculino o femenino⁶ y conjuntamente con las células basales y secretoras forman el tercer tipo epitelial en la próstata normal. Su distribución es irregular en ductos y acinos, hallándose generalmente en mayor concentración en el sistema ductal;⁷ su número varía considerablemente entre diferentes individuos.

Desde el punto de vista morfológico, en los cortes coloreados con técnicas de rutina, las células NE no muestran rasgos distintivos, por lo cual resulta difícil su identificación.

El citoplasma se tiñe poco y en ocasiones puede ser marcadamente eosinófilo en la zona basal al núcleo como expresión de los gránulos que almacena.⁸

Mediante microscopía electrónica se identifican dos tipos celulares: abierto y cerrado.⁹ Ambos poseen pro-

cesos dendríticos que se extienden entre y por debajo de las células epiteliales adyacentes.¹⁰ Las células de tipo abierto poseen prolongaciones citoplasmáticas en la superficie apical con microvellosidades que protruyen en la luz glandular. Las células de tipo cerrado no contactan con la luz.⁷

El análisis ultraestructural revela una amplia diversidad de gránulos neurosecretorios que sugieren una variedad de subtipos funcionales diferentes.¹¹

Los productos de secreción incluyen: serotonina¹²⁻¹³ y péptidos como cromograninas,¹⁴⁻¹⁵ calcitonina, calcitonina, péptido relacionado con el gen de calcitonina,¹⁶ enolasa neuronal específica, bombesina, péptido liberador de gastrina¹⁷ y somatostatina¹⁸ entre otros.

Asimismo, las células NE expresan el receptor de calcitonina¹⁹ y no expresan receptor de andrógenos.²⁰

Estos productos regularían el crecimiento, la diferenciación y la homeostasis del tejido prostático normal y patológico a través de mecanismos paracrina, auto-crina, endocrino, exocrino y neurocrino.²¹

La distribución de los procesos dendríticos en contacto con las células epiteliales adyacentes sugiere la regulación paracrina; las microvellosidades de los procesos apicales actuarían como sensores del contenido luminal y enviarían señales para regular las secreciones.

De la misma manera, el contacto mutuo entre los procesos conjuntamente con la expresión de receptores para calcitonina en subgrupos de células NE, sugiere regulación paracrina y autocrina.

La presencia de péptidos en el contenido luminal indicaría la posibilidad de secreción exocrina y a través de ésta la regulación de las células que revisten el tracto genital masculino e inclusive el femenino.²² La regulación homeostática podría ocurrir a nivel local o sistémico a través de mecanismos endocrinos o neurocrinos, éste último a través de señales reflejas del SNA que regularían las secreciones glandulares.

Las células NE en la próstata humana aparecen en el epitelio uretral en la semana 10-11 de gestación y posteriormente migran hacia la periferia.²³

En el nacimiento están presentes en todas las regiones y posteriormente disminuyen en número hasta la pubertad.²⁴ A partir de este momento el número se incrementa hasta llegar a una cantidad que persiste entre los 25 a 54 años.²⁵ Su actividad mitótica y su remoción por apoptosis parece ser extremadamente baja.²⁶

Las hipótesis sobre su origen son diversas; algunos autores proponen una célula pluripotencial indiferenciada como progenitora de todas las células del epitelio prostático.²⁷⁻²⁸⁻²⁹ Sin embargo, esta teoría no podría explicar completamente aspectos cinéticos de estas células.

La hipótesis del sistema dual de células progenitoras²³ que propone una línea neurogénica que daría origen a las células NE y una derivada del seno urogenital que daría origen a las células epiteliales restantes, podría explicar aspectos relacionados con la cantidad, su distribución asimétrica y la ausencia de respuesta a los andrógenos.

DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA EN EL CARCINOMA PROSTÁTICO

La diferenciación NE en el carcinoma prostático puede manifestarse de dos formas: a) como un tumor neuroendocrino puro con dos variantes de presentación: (1) carcinoma de células pequeñas, similar al pulmonar, de comportamiento agresivo y poca respuesta a la terapia de ablación hormonal, (2) tumor tipo carcinoide, poco diferenciado y generalmente agresivo o b) como un adenocarcinoma convencional con focos de diferenciación neuroendocrina.³⁰⁻³¹⁻³²

El primer grupo representa un pequeño porcentaje de los tumores malignos prostáticos (<5%) considerando inclusive las formas mixtas (adenocarcinoma convencional con focos de células pequeñas o tipo carcinoide).

El segundo grupo es la forma de presentación más frecuente; se demuestra mediante técnicas inmunohistoquímicas que la diferenciación neuroendocrina ocurre prácticamente en todos los adenocarcinomas prostáticos, ya sea como células individuales o formando pequeños grupos inmersos entre células malignas exocrinas.²⁸⁻³⁴

Los marcadores más representativos de diferenciación neuroendocrina son la cromogranina A y la serotonina.¹²⁻³¹⁻³² Se ha demostrado que los niveles séricos de cromogranina A, enolasa neuronal específica y otros péptidos podrían tener cierto valor diagnóstico y pronóstico.³⁵

Actualmente no existe una evidencia concluyente que certifique que las células NE neoplásicas se originan de células NE transformadas de las glándulas benignas. Estudios inmunohistoquímicos demuestran que los focos de células NE en el adenocarcinoma prostático incluyen un número significativo de células anficrinas que expresan conjuntamente marcadores neuroendocrinos (cromogranina A) y exocrinos (PSA).³⁶ Estos hallazgos indicarían la posibilidad de una diferenciación bidireccional entre células NE y no NE con presencia de tipos celulares intermedios o híbridos.³⁷

Las células NE ejercen efecto paracrino a través de la liberación de hormonas sobre las células adyacentes en tejido prostático normal y neoplásico. Algunos de estos productos pueden comportarse como factores de

crecimiento y otros pueden estimular o ser activados por oncogenes.

Se demostró que la serotonina y otros neuropéptidos estimulan el crecimiento en diversos tejidos, incluyendo la próstata.³⁸ El agregado de GRP, calcitonina, serotonina y VIP *in vitro* sobre líneas celulares andrógeno dependientes e independientes evidenció crecimiento variable.³⁹

Estudios realizados sobre tumores andrógeno-independientes con extensa diferenciación neuroendocrina⁴⁰ mostraron que la proliferación celular se detectó solamente en células exocrinas localizadas alrededor de células NE, lo que sugiere que estas últimas producen factores de crecimiento que actúan sobre las células adyacentes.

La bombesina no sólo ha demostrado estimular el crecimiento⁴¹ y la invasión⁴² en líneas celulares de cultivo, sino también la inducción en la expresión de oncogenes como *c-fos* y *c-myc* en fibroblastos quiescentes.⁴³

La calcitonina, conjuntamente con la bombesina y la neurotensina, regula los niveles de secreción de ciertos tipos de colagenasas que promueven la angiogénesis, la invasión y las metástasis en líneas celulares de cultivo.⁴⁴ Estos hallazgos indican que la inducción del crecimiento celular no neuroendocrino por parte de neuropéptidos podría representar un papel importante para las células NE en la progresión tumoral.³⁷

El mecanismo de acción de las hormonas no sólo involucraría efectores (neuropéptidos) sino también receptores para esos efectores.¹⁹

La somatostatina ha sido identificada en un subgrupo de células NE mediante técnicas inmunohistoquímicas. Esta hormona inhibe la secreción celular y la proliferación en células normales y neoplásicas,⁴⁵ deteniendo el ciclo celular y promoviendo la apoptosis.

Sus efectos serían mediados en forma directa a través de receptores específicos sobre células tumorales e indirectamente sobre receptores localizados en células no neoplásicas (ej. fibroblastos) en las que inhibiría la secreción de diversos factores comprometidos en el crecimiento tumoral. Estas funciones le otorgan una función importante en la biología de estas neoplasias, ya que en el futuro existiría un papel potencial para sus análogos en el tratamiento del carcinoma prostático.⁴⁶

Otro proceso que reviste importancia en la progresión tumoral es la angiogénesis. Mediante este proceso, los vasos sanguíneos generan brotes capaces de formar nuevas estructuras vasculares; así las células neoplásicas crecen y proliferan.

En el cáncer prostático, la angiogénesis puede ser en parte inducida por oncogenes como HER-1 y HER-2/neu que se encuentran sobreexpresados en células

tumorales neuroendocrina⁴⁷ y por la presencia de VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) presente en la misma población celular.⁴⁸ El compromiso directo de las células NE en la angiogénesis ha sido demostrado recientemente en un estudio que evidenció marcada neovascularización en tumores prostáticos de alto grado con numerosas células NE en contraste con tumores de las mismas características con escasas células NE.⁴⁹

La próstata es una glándula sujeta a la regulación androgénica por lo que las neoplasias que en ella se desarrollen deberían ser controladas o inhibidas mediante la supresión hormonal. La expresión de receptores androgénicos está restringida a las células epiteliales exocrinas mientras que las células NE no lo expresan en las neoplasias primarias ni en la enfermedad recurrente.²⁰⁻⁵⁰ La ablación androgénica induce la apoptosis de un alto porcentaje de células epiteliales malignas, pero no siempre las elimina completamente y con el tiempo algunos clones persistentes pueden emerger como una población con características de células NE,²⁸ sin expresión de receptores androgénicos, escapando así del control hormonal y convirtiéndose en resistentes a la hormonoterapia. Estas células transformadas también son más resistentes a la apoptosis y podrían conferir capacidad antiapoptótica a las células exocrinas adyacentes.⁴⁶

Las células epiteliales malignas próximas a las células NE expresan la proteína bcl-2, inhibidora de la apoptosis, mientras las células NE normales y transformadas expresan el producto de un gen que codifica otra proteína inhibidora de la apoptosis llamada survivina, incrementando así su resistencia a la muerte celular.⁵¹

En cuanto al significado de la diferenciación NE en el carcinoma prostático, los estudios muestran resultados muy variables. Algunos autores han demostrado correlación con factores de riesgo como el grado o el estadio⁵²⁻⁵³ y otros la proponen como factor de pronóstico independiente.⁵⁴⁻⁵⁵ Estudios más recientes indican que la diferenciación NE en la evaluación inicial de la neoplasia reviste menor importancia para el pronóstico que en los tumores avanzados, particularmente aquellos resistentes a la terapia hormonal.⁵⁶ Los casos con diferenciación neuroendocrina completa constituyen una excepción, ya que son de mal pronóstico y presentan un promedio de supervivencia menor de un año.³⁰

CONCLUSIÓN

La revisión y análisis de los estudios realizados sobre la diferenciación neuroendocrina en el carcinoma de próstata demuestran la complejidad de las funciones e

interrelaciones de las células NE en el tejido prostático normal y tumoral.

El conocimiento en profundidad de las interacciones entre péptidos, receptores y factores de crecimiento tiene potenciales implicancias clínico-terapéuticas. El desarrollo de agonistas y/o antagonistas de estos elementos constituye una expectativa importante para el tratamiento de estas neoplasias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murphy G, Griffiths K, Denis L, Khoury S, Chatelain C, Cockett ATK (eds), 1997: Epidemiology and natural history of prostate cancer. Proceedings of the First International Consultation on Prostate Cancer. June 20, 1997. Paris: Manchecourt Scientific Communication International.
2. Bostwick DG: *Neoplasms of the prostate*. Bostwick DG. Urologic Surgical Pathology. St. Louis, Mosby-Year book, 1997, p 343.
3. Matos E, Loria D.: Epidemiología del cáncer. *Ciencia hoy* 2003; 13 (74): 24-29.
4. Feyrter F.: *Über diffuse endokrine epithaliale organe*. Leipzig, Germany: Barth; 1938.
5. Polak JM, Bloom SR.: Peripheral localization of regulatory peptides as a clue to their function. *J Histochem Cytochem* 1980; 28: 918-924.
6. di Sant' Agnese PA.: Neuroendocrine differentiation in human prostate carcinoma. *Hum Path* 1992; 23 (3):287-96.
7. di Sant' Agnese, de Mesy Jensen KL: Human prostatic endocrine-paracrine APUD cells: Distributional analysis with a comparison of serotonin in NSE immunoreactivity and silver stains. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 607-612.
8. Finn Geneser.: *Histología* (3ª edición), 2000. Editorial Panamericana. p 497.
9. Feyrter F: Über das urogenitale helle-zellen- system des menschen. *Mikr Anat Forsch* 1951; 57: 324-344.
10. di Sant' Agnese P.: Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Cancer* 1992; 70: 254-268.
11. di Sant' Agnese P, de Mesy Jensen K.: Endocrine-paracrine cells of the prostate and prostate urethra ; an ultrastructural study. *Hum Pathol* 1984; 15: 1034- 1041.
12. Fetisoff F, Dubois MP, Arbeille- Brassart B, y col.: Endocrine cells in the prostate gland, urothelium and Brenner tumors: immunohistological and ultrastructural studies. *Virchows Arch* 1983; 42: 53-64.
13. Abrahamsson PA, Wadstrom LB, Alumets J, y col.: Peptide hormone and serotonin- immunoreactive cells in normal and hyperplastic prostate glands. *Path Res Pract* 1986; 181: 675-683.
14. Abrahamsson PA, Falkmer S, Falt K, Grimelius L. The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: an immunohistochemical study testing chromogranin A as an endocrine marker. *Path Res Pract* 1989; 185: 373- 380.
15. Schmidt K; Helpap B, Totsch M, Kirchmair M, Dockhorn, Dworniczak B, Bucker W, y col.: Immunohisto-

- chemical localization of chromogranin A and B and secretogranin II in normal, hyperplastic and neoplastic prostate. *Histopathology* 1994; 24: 233-239.
16. di Sant' Agnese PA, de Mesy Jensen K.: Calcitonin, calcitonin and calcitonin gene-related peptide in the human prostate: an immunocytochemical and immunoelectron microscopic study. *Arch Pathol Lab Med*, 1989; 113: 790-796.
 17. di Sant' Agnese PA.: Calcitonin-like immunoreactive and bombesin-like immunoreactive endocrine- paracrine cells in the human prostate. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:412-415.
 18. di Sant' Agnese P, de Mesy Jensen K.: Somatostatin and /or somatostatin-like immunoreactive endocrine- paracrine cells in the human prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 693-696.
 19. Wu G, Burzon T, di Sant' Agnese P, Schoen S, Defetos L, Gershagen S, Cockett A.: Calcitonin receptor mRNA expression in the human prostate. *Urology* 1996; 47: 376-381.
 20. Bonkhoff H, Stein W, Remberger K.: Androgen receptor status in endocrine- paracrine cells types of the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 423: 291- 294.
 21. di Sant' Agnese P. Neuroendocrine cells of the prostate and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review of morphologic aspects. *Urology* 1998; 51: 121-124.
 22. Sasaki L, Yonishaga K.: Immunoreactive somatostatin in male reproductive system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 996-999.
 23. Aumuller G, Leonhardt M, Rennenberg Heiner, von Radhen B, Bjartella, Abrahamsson P.: Semiquantitative morphology of human prostatic development and regional distribution of prostatic neuroendocrine cells. *Prostate* 2001; 46: 108-115.
 24. Cohen R, Glezeron G, Taylor L, Grundle H, Naude J.: The neuroendocrine cell population of the human prostate gland. *J Urol* 1993; 150: 365-368.
 25. Battaglia S, Casali AM, Botticelli AR.: Age related distribution of endocrine cells in the human prostate: a quantitative study. *Virch Arch* 1994; 424: 165-168.
 26. Bierhoff E, Walljasper U, Hofmann D, Weinert N, Pfeifer U.: Morphological analogies of fetal prostate stroma and stromal nodules in BPH. *Prostate* 1997; 31: 234-240.
 27. Bonkhoff H, Remberger K.: Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. *Prostate* 1996; 28: 98-106.
 28. Bonkhoff H.: Neuroendocrine cells in benign and malignant prostate tissue: morphogenesis, proliferation and androgen receptor status. *Prostate* 1998; Suppl. 8: 18-22.
 29. Xue Y, Smedt F, Verhofstad A, Debryne F, de la Rosette S, Scholben S.: Cell kinetics of prostate exocrine and neuroendocrine epithelium and their differential interrelationship: new perspectives. *Prostate* 1998; Suppl 8: 62-73.
 30. Epstein JI.: *Neuroendocrine differentiation in the benign and malignant prostate in Prostate Biopsy Interpretation* (2° edition). Epstein edit. Lippincott- Raven Publishers, 1995.
 31. di Sant' Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in the prostatic carcinoma. Recent findings and new concepts. *Cancer* 1995; 75: 1850- 1859.
 32. di Sant' Agnese P, de Mesy Jensen K.: Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Hum Path* 1987; 18: 849-56.
 33. Abbas F, Civanto F, Benedetto P, y col.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 1995; 46: 617-630.
 34. Abrahamsson PA: Neuroendocrine differentiation and hormone refractory prostate cancer. *Prostate* 1996; suppl 6: 3-8.
 35. Kadmon D, Thompson T, Lynch G.: Elevated plasma chromogranin A concentrations in prostatic carcinoma. *J Urol* 1991; 146: 358-361.
 36. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K.: Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. Simultaneous demonstration of cell specific epithelial markers. *Hum Path* 1994; 25: 42-46.
 37. di Sant' Agnese PA.: Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: An update on recent developments. *Ann Oncol* 2001; 12(suppl 2) S135- S140.
 38. Julius D, Livelli TJ, Jessell TM, Axel R.: Ectopic expression of the serotonin 1c receptor and the triggering of malignant transformation. *Science* 1989; 244: 1057-1062.
 39. Jongasma J, Ooman M, Noordij M y col.: Androgen independent growth is induced by neuropeptides in human prostate cell lines. *Prostate* 2000; 42: 34 -44.
 40. Bonkhoff H, Fixemer T, Hursicker I, Remberger K.: Simultaneous detection of DNA fragmentation (apoptosis), cell proliferation (Mib-1) and phenotype markers in routinely processed tissue sections. *Virch Arch* 1999; 434: 71-73.
 41. Bologna M, Festuccia C, Muzi P, Biordi L, Ciomei L, Ciomei M.: Bombesin stimulates growth of human prostate cancer cells *in vitro*. *Cancer* 1989; 63: 1714-1720.
 42. Hoosein NM, Logothetis CJ, Chung L WK.: Differential effects of peptide hormones bombesin, vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin analog RC- 160 on the invasive capacity of the human prostatic carcinoma cells. *J Urol* 1993; 149: 1209-1213.
 43. Rozengut E, Sinnott-Smith J.: Early signals underlying the induction of *c-fos* and *c-myc* genes in quiescent fibroblasts: studies with bombesin and other growth factors. *Prog Nucl Acid Res Mol Biol* 1988; 35: 261-295.
 44. Sehgal A, Thompson TC.: Neuropeptides induce Mr 92.000 Type IV collagenase (matrix metalloproteinase-9) activity in human prostate cell lines. *Cancer Res* 1998; 58: 4288-4291.
 45. Brevini TA, Bianchi R, Motta M.: Direct inhibitory effect of somatostatin on the growth of the human prostatic cancer cell line LNCaP : Possible mechanisms of action. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(3): 626-631.
 46. Hansson A, Abrahamsson P.: Neuroendocrine pathogenesis in adenocarcinoma of the prostate. *Ann Oncol* 2001; 12 (suppl 2): S145- S152.
 47. Iwamura M, di Sant' Agnese P, Wu G y col.: Overexpression of human epidermal growth factor receptor and *c-erbB2* by neuroendocrine cells in normal prostatic tissue. *Urology* 1994; 43: 838-843.
 48. Harper ME, Glynne Jones E, Goddard L y col.: Vascular

- endothelial growth factor (VEGF) expression in prostatic tumors and its relationship to neuroendocrine cells. *Br J Cancer* 1996; 74: 910-916.
49. Grobholz R, Bohrer MH, Siegsmund M y col.: Correlation between neovascularization and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Path Res Pract* 2000; 196 (5): 277-284.
 50. Krijnen J, Janssen P, Ruizeveld de Winter JA y col.: Do neuroendocrine cells in human prostate cancer express androgen receptor? *Histochemistry* 1993; 100: 393-398.
 51. Xing N, Quian J, Bostwick D, Bergstralh E, Young CY. : Neuroendocrine cells in human prostate over- express the anti apoptosis protein survivin. *Prostate* 2001; 48(1): 7-15.
 52. Allen F, Van Velden D, Heyns C.: Are neuroendocrine cells of practical value as an independent prognostic parameter in prostate cancer? *Br J Urol* 1995; 107-110.
 53. Bollito E, Berrutti A, Bellina M, Mosca A, Leonardo E, Tarabuzzi R y col.: Relation between neuroendocrine features and prognostic parameters in human prostate adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl2): S159-S164.
 54. Weinstein M, Partin A, Veltri R, y col.: Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: Enhanced prediction of progression after radical prostatectomy. *Hum Path* 1996; 27: 683-687.
 55. Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC y col.: Cathepsin D and chromogranin A as predictors of longterm disease specific survival after radical prostatectomy for localized carcinoma of the prostate. *Cancer* 1997; 80: 2109-2019.
 56. di Sant´Agnese PA.: Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: An update. *Prostate* 1998; (suppl 8): 74-79.