



REVISIÓN

Diferenciación neuroendocrina en cáncer de próstata. Revisión de la literatura

Néstor Julián Arenas Reyes^{a,*}, Leonardo Antonio Manuel Moreno^a,
Adriana Patricia Carrillo Rodríguez^a, Carmen Liliana Fonseca Buitrago^a
y Fabián Pompilio Daza Almendrales^b

^aResidente de Urología, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

^bUrólogo, jefe del Servicio de Urología, Hospital Universitario de La Samaritana. Coordinador Posgrado Urología, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Recibido el 24 de marzo de 2014; aceptado el 29 de abril de 2014

PALABRAS CLAVE

Diferenciación
neuroendocrina;
Cáncer de próstata

Resumen El cáncer de próstata es la neoplasia sólida más frecuente en la población masculina. Debido al aumento en la expectativa de vida y la tamización con antígeno prostático, la incidencia de este ha aumentado tanto en naciones desarrolladas como en vías de desarrollo. Sin embargo, su historia natural aún es variable y difícil de predecir, puesto que hay discrepancia entre los nuevos casos diagnosticados y las tasas de mortalidad, de allí que surja la necesidad de entender mejor su comportamiento biológico. La diferenciación neuroendocrina, por ejemplo, ha recibido especial atención en los últimos años por las implicaciones pronósticas y terapéuticas, dada la progresión de la enfermedad a pesar de los tratamientos convencionales. El objetivo de esta revisión es definir de forma general la diferenciación neuroendocrina en cáncer de próstata.

© 2014 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Neuroendocrine
differentiation;
Prostate cancer

Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a literature review

Abstract Prostate cancer is the most common solid neoplasia in the male population. Due to the rise in life expectancy and the screening with prostate antigen, the incidence of this tumor has increased in developed nations as well as in countries with poor resources. Nevertheless, the natural history of the disease varies greatly and is difficult to predict, since there is discrepancy between the new cases and the mortality rate. A better understanding of the

Diseño del estudio: artículo de revisión

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: julianarenas88@gmail.com (N.J. Arenas Reyes).

biological behavior of this tumor is required. The neuroendocrine differentiation has received great attention in the last few years, due to its prognostic and therapeutic yield, as well as because it demonstrates the clinical progression of disease in spite of conventional treatment. With this review, an attempt is made to define the neuroendocrine differentiation in prostate cancer.

© 2014 Sociedad Colombiana de Urología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En la actualidad, el creciente número de casos diagnosticados de cáncer de próstata (CP) sumado al aumento de aquellos resistentes a los tratamientos hormonales y por tanto a una mayor mortalidad ha sido objetivo de muchas investigaciones en el mundo para entender diversos factores pronósticos relacionados con el comportamiento biológico tumoral; uno de ellos es la diferenciación neuroendocrina en el momento del diagnóstico primario o en aquellos casos con progresión a pesar de bloqueo hormonal con castración química. Diversos tratamientos se encuentran en proceso de investigación con resultados prometedores pero aún con falta de seguimiento a largo plazo. La presente revisión tiene como objetivo resumir de forma general la literatura actual en torno a la diferenciación neuroendocrina en CP.

Materiales y métodos

Se hizo una revisión general de la literatura sobre la fisiopatología del CP neuroendocrino mediante la búsqueda de términos *medical subject headings* apropiados. Después, se realizó una revisión de la literatura sobre el diagnóstico y propuesta de tratamiento en las bases de datos PubMed, Scielo y Biblioteca Virtual de la Salud, encontrando artículos desde el año 1999 hasta la actualidad.

No se tuvo en cuenta el idioma como límite ni el período de publicación, solo se incluyó el límite humano.

Se utilizaron los siguientes términos *medical subject headings*: “Prostatic Neoplasms”, “Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant”, “Androgen-Independent Prostatic Neoplasm”, “Prostatic Neoplasms, Hormone Refractory”, “Neuroendocrine Cells”, “Neuropeptides”.

En total se escogieron 52 artículos. No se encontraron artículos en idiomas diferentes al inglés; se identificaron artículos duplicados, los cuales fueron excluidos.

Células neuroendocrinas de la próstata

El tejido prostático contiene diferentes tipos celulares, divididos por sus características morfológicas y funcionales. El primero está compuesto por las células columnares altas, que se encuentran ubicadas en la región luminal; el segundo, por las células cuboidales, que se encuentran cercanas a la membrana basal, y el tercero se caracteriza por la secreción de gránulos neurosecretorios y neuropéptidos hormonales, conocidos como las células neuroendocrinas^{1,2}.

Estas últimas, también descritas en pulmones, tracto gastrointestinal y glándulas endocrinas como el páncreas,

tienen actividad autocrina y paracrina y se caracterizan porque no contienen citoqueratinas a diferencia del resto de las células previamente mencionadas, de ahí que se considere que tienen un origen embriológico distinto al resto de la población celular prostática³.

Están presentes en todo el tejido prostático en el nacimiento, y desaparecen con rapidez hasta la pubertad; luego, muestran nuevamente un incremento progresivo entre los 25 y los 50 años⁴.

A través del microscopio electrónico, las células neuroendocrinas son categorizadas en 2 tipos: abierto y cerrado. Las del tipo abierto se caracterizan por presentar una comunicación del citoplasma con el lumen glandular; las del tipo cerrado se encuentran alrededor de las otras células epiteliales y no tienen contacto directo con el lumen glandular⁵.

A pesar de ser la menor población celular, juegan un papel importante en la regulación, crecimiento, diferenciación y secreción del epitelio glandular³, que realizan a través de la producción de diferentes neuropéptidos, entre ellos la familia de la cromogranina, péptidos relacionados con la calcitonina, y la gonadotropina coriónica humana, bombesina, gastrina, somatostatina y la proteína relacionada con la hormona paratiroidea⁶. Desarrollan su actividad reguladora con independencia de la activación del receptor androgénico; en otras palabras, son insensibles a los andrógenos³.

Uno de los neuropéptidos principales es la cromogranina A (CgA), que forma parte de la familia de las proteínas ácidas; su función está relacionada con las actividades reguladoras de la glándula, sin embargo se requieren más estudios al respecto. Al ser posible su medición sérica y tisular, se considera el marcador más común de la actividad de las células neuroendocrinas en la próstata⁷, principalmente de las asociadas a carcinoma.

Células neuroendocrinas y diferenciación en el cáncer de próstata

Algunos tumores prostáticos están conformados por células neuroendocrinas, como es el caso de los tumores carcinoides y los carcinomas de células pequeñas. Sin embargo, algunos adenocarcinomas que tienen contenido mínimo de células neuroendocrinas se convierten en tumores de pobre pronóstico por la fácil y rápida progresión; sin embargo, hasta ahora no se conocen por completo los mecanismos biológicos que generan dichas variables⁵.

La diferenciación neuroendocrina es común en los adenocarcinomas de próstata y, usualmente, se determina por inmunorreactividad tisular para marcadores neuroendocrinos como CgA, somatostatina y serotonina (5-HT)⁵.

Estas células se caracterizan por la sobreexpresión del oncogén Bcl-2 relacionado con la pérdida del proceso de muerte celular programada y la resistencia hacia los andrógenos, que requiere también de la expresión del gen c-myc para desarrollarse⁸.

Adicionalmente comparten la no expresión del receptor de andrógenos, junto con la supresión androgénica como factores que generan la diferenciación de las células hacia neuroendocrinas⁹.

Se consideran células posmitóticas, diferenciadas, y su crecimiento se da por los receptores asociados a factores de crecimiento tanto epidérmico como de crecimiento transformante $\alpha^{10,11}$.

Los factores de crecimiento como IGF-1, KGF, interleucina 6 y ciclina E, entre otros, reemplazan la función de la dihidrotestosterona e imitan los efectos de los andrógenos en estas células^{12,13}.

La transformación del fenotipo por células neuroendocrinas en el adenocarcinoma permite expresar características moleculares diferentes, entre ellas la alteración del proceso de apoptosis y la independencia androgénica, asociada a la presencia de bombesina y gastrina como factores proangiogénicos^{5,14,15}.

La CgA se correlaciona con el estadio tumoral, y la resistencia neoplásica a la terapia hormonal, se considera un factor pronóstico independiente a las concentraciones de antígeno prostático específico (PSA)¹⁰.

La diferenciación neuroendocrina se asocia a pobre pronóstico como primera posibilidad por su aparición asociada a tumores de alto grado y a la asociación con la resistencia hormonal caracterizada por la recaída en el tratamiento hormonal^{10,16}.

Diagnóstico

La mayoría de los carcinomas prostáticos con diferenciación neuroendocrina son adenocarcinomas con células neuroendocrinas dispersas¹⁷. Los carcinomas anaplásicos de células pequeñas puros de la próstata son raros, pero, altamente agresivos y representan menos de 1% de todos los tumores prostáticos¹⁸.

En los carcinomas de próstata, la diferenciación neuroendocrina se manifiesta de 3 formas: 2 de ellas con diferenciación masiva, y asociadas a un patrón morfológico característico, que son el carcinoma de células pequeñas y el carcinoide, y una tercera que corresponde a los adenocarcinomas acinares con una diferenciación focal neuroendocrina¹⁷.

Los hallazgos macroscópicos no son característicos, pero al tratarse de tumores más grandes y difusos que los adenocarcinomas tienden a visualizarse más claramente¹⁹.

Microscópicamente, este tipo de tumores tiende a crecer en patrón de cordones difusos y células únicas. Las células son de tipo intermedio (*oat-cell*). Tienen mínimo citoplasma, cromatina en sal y pimienta, amoldamiento nuclear y ausencia de nucléolos¹⁷.

Los factores de mal pronóstico incluyen el grado cuantitativo de la diferenciación neuroendocrina, especialmente en los tipos mixtos, que puede estar directamente relacionado con el grado de agresividad, la carga tumoral alta (extensión de la enfermedad metastásica), la presencia de síndrome paraneoplásico y la falta total de respuesta a la hormonoterapia²⁰.

Los focos de necrosis son frecuentes. Estos tumores demuestran su diferenciación neuroendocrina presentando inmunotinción intensa con enolasa neuroespecífica, cromogranina o sinaptofisina en más del 50% de los casos. El antígeno carcinoembrionario y la citoqueratina AE1-AE3 pueden mostrar respuesta variable pero, usualmente, presentan inmunorreacción intensa perinuclear en las células neoplásicas²¹.

La tinción inmunohistoquímica se utiliza a menudo para detectar PSA, enolasa neuroespecífica, ProGRP, sinaptofisina y CgA en el CP neuroendocrino, aunque otros marcadores también se han reportado. Yao et al.²² reportaron que el CP neuroendocrino exhibe un porcentaje de PSA positivo de 17%, y sugirieron que la transcripción de PSA, factor-1 tiroideo y CD56 fue útil para distinguir CP neuroendocrino.

También informaron que numerosas células del CP neuroendocrino fueron positivas para la bombesina/GRP, c-kit, Bcl-2 y EGFR. La mayoría (80%) de las células de carcinoma de células pequeñas fueron positivas para al menos un marcador neuroendocrino. Sin embargo, la inmunotinción negativa para estos marcadores no excluye el diagnóstico de carcinoma de células pequeñas^{2,18,22,23}.

El diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma de próstata convencional del CP con diferenciación neuroendocrina se realiza fácilmente por sus características histológicas, ya que en este hay células pequeñas con citoplasma eosinófilo granular que recuerdan a las células de Paneth, pero sin las características arquitecturales ni citológicas del carcinoma de células pequeñas^{17,18,23}.

Estos tumores presentan inmunotinción positiva para marcadores neuroendocrinos como la cromogranina y el CD56²⁴. Estos hallazgos indican que las células son de naturaleza neuroendocrina. Además, las células del adenocarcinoma de próstata convencional presentan inmunotinción intensa para PSA y fosfatasa ácida prostática, a diferencia del carcinoma de células pequeñas, que es positivo solo en un 10%²⁰.

Cabe resaltar que el patrón sólido del carcinoma de células pequeñas presenta arquitectura similar a los adenocarcinomas de próstata con patrón 5 combinado de Gleason, con lo cual se debe realizar el diagnóstico diferencial mediante la realización de un perfil inmunohistoquímico adecuado.

Respecto al cuadro clínico típico de la diferenciación neuroendocrina en CP, la información en la literatura es limitada, debido a la variabilidad de presentaciones clínicas en los reportes de casos publicados; sin embargo, todos comparten como factor común la progresión clínico-radiológica temprana desde el momento del diagnóstico, comportamiento que algunos autores semejan al del CP resistente a la castración.

Tratamiento

El tratamiento más curativo para el CP neuroendocrino es la prostatectomía radical, aunque solo se indica en etapas tempranas y en tumores limitados^{21,25}.

Sin embargo, el CP neuroendocrino es una enfermedad extremadamente agresiva y la mayoría de los casos presentan lesiones metastásicas y una gran masa en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, no existe un tratamiento establecido estándar para este tipo de neoplasia²⁶.

El método más eficaz para el CP neuroendocrino limitado es la quimio-radioterapia, usando la quimioterapia sistémica con cisplatino y etopósido en combinación con radioterapia de haz externo que implica una dosis total de 45 Gy; el método más eficaz es realizar de 4 a 6 ciclos de quimioterapia sistémica de cisplatino y etopósido o cisplatino e irinotecán²⁷.

El esquema de quimioterapia con docetaxel aún demuestra limitada actividad sobre este tipo de tumores, medida en niveles de cromogranina sérica²⁷.

La radioterapia adyuvante es polémica, la decisión de realizarla debe basarse en consideraciones patológicas, como pT3a (extensión extracapsular) y márgenes quirúrgicos involucrados²⁷. Spiess et al.²⁸ y Asmis et al.²⁹ creen que la resección quirúrgica con o sin terapia de radiación, en combinación con la quimioterapia, se debe considerar como estrategia de tratamiento en estadio local o temprano. Esta modalidad puede proporcionar un mejor control local y un beneficio potencial de supervivencia.

En la actualidad, se están probando en ensayos clínicos tempranos que incluyen inhibidores de la angiogénesis, terapias inmunológicas, la terapia génica y terapias de diferenciación; otros de los agentes en estudio para el manejo del carcinoma neuroendocrino de la próstata son:

Análogos de la somatostatina

Recientemente desarrollados, también pueden ser agentes útiles en el tratamiento de CP³⁰. Los posibles mecanismos de acción antitumoral incluyen la supresión de los niveles circulantes de hormonas tróficas y factores de crecimiento, así como efectos directos en el tumor, lo que potencialmente involucra mecanismos autocrinos/paracrinos^{25,31}.

El papel de la somatostatina en la fisiopatología y el tratamiento del cáncer ha sido explorado³². La somatostatina es una familia de péptidos reguladores producidos por células neuroendocrinas, inflamatorias y células inmunes en todo el sistema nervioso central y en la mayoría de los órganos periféricos principales. Además, muchas células tumorales, cuando se activan, producen la somatostatina^{29,33}.

La somatostatina administrada exógenamente produce una amplia gama de efectos, ya que activa múltiples sitios diana de acción. Por lo tanto, un número de análogos de péptidos selectivos de somatostatina se han desarrollado para el uso clínico²⁹.

Impide la proliferación celular mediante la inducción de la detención del ciclo celular y la apoptosis. Se cree que estos efectos están mediados por los receptores *target* que inhiben la secreción de hormonas y factores de crecimiento implicados en la promoción del crecimiento de células tumorales, la inhibición de la angiogénesis, la promoción de la vasoconstricción y la modulación de la función de células inmunes²⁹.

Antagonistas de la serotonina

Las células neuroendocrinas producen y secretan serotonina, una amina biogénica, neurotransmisor y potente mitógeno asociada con el crecimiento tumoral.

Se ha demostrado que los receptores de serotonina (5-HT₁), por ejemplo, 5-HT₁ y 5-HT₄, se sobreexpresan en los tejidos de CP hormonorrefractarios y en líneas celu-

lares de CP. Investigaciones recientes muestran resultados prometedores^{30,24}.

Antagonistas de la bombesina

La bombesina induce el crecimiento y la invasividad de las células del CP dependiente de andrógenos; de igual manera, conlleva potencial metastásico en CP hormonorrefractario. Por lo tanto, los antagonistas de bombesina podrían llegar a ser una opción de tratamiento eficaz de cara al futuro³⁰.

Inhibidores mTOR

La mTOR es una proteinkinasa que regula la traducción de las proteínas, el crecimiento celular y la apoptosis. La diferenciación neuroendocrina es activada por la vía PI3K-AKT-mTOR; la rapamicina, un inhibidor de esta vía, puede disminuir este proceso, especialmente en las células tumorales que están bajo efecto supresor androgénico; sin embargo, *in vivo* faltan más datos que permitan validar su utilidad clínica³⁰.

Conclusión

En el contexto de progresión tumoral en CP en manejo hormonal, la diferenciación neuroendocrina debe considerarse como una posible vía de explicación fisiopatológica. La medición sérica de la CgA puede ser útil para predecir el pronóstico posterior al inicio de la hormonoterapia. Si se identifica la presencia de diferenciación neuroendocrina, el esquema de intermitencia hormonal y la quimio-radioterapia basada en cisplatino son las alternativas de manejo, sin embargo, agentes como los análogos de somatostatina o los inhibidores de la serotonina pueden llegar a ser prometedores.

Nivel de Evidencia

III.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nelson EC, Cambio AJ, Yang JC, Ok JH, Lara PN, Evans CP. Clinical implications of neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10:6-14.
2. Yin S, Junyang N, Jiaoti H. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Am J Transl Res.* 2009;1:148-62.
3. Sauer CG, Roemer A, Grobholz R. Genetic analysis of neuroendocrine tumor cells in prostatic carcinoma. *Prostate.* 2006;66:227-34.
4. Yin S, Junyang N, Jiaoti H. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Am J Transl Res.* 2009;1:148-62.

5. Nadezda V, Per-Anders A, Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer: Implications for New Treatment Modalities. *European Urology*. 2005;47:147-55.
6. Di Sant'Agnese PAD. Neuroendocrine cells of the prostate and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review of morphologic aspects. *Urology*. 1998;51:121-4.
7. Heinrich E, Trojan L, Friedrich D, Voss M, Weiss C, Michel MS, et al. Neuroendocrine tumor cells in prostate cancer: evaluation of the neurosecretory products serotonin, bombesin, and gastrin – impact on angiogenesis and clinical follow-up. *Prostate*. 2011;71:1752-8.
8. Fine SW. Variants and Unusual Patterns of Prostate Cancer. *Surgical Pathology Clinics*. 2008;1:77-104.
9. Giordano S, Tolonen T, Hirsimäki S, Kataja V. A pure primary low-grade neuroendocrine carcinoma (carcinoid tumor) of the prostate. *Int Urol Nephrol*. 2010;42:683-7.
10. Ramírez-Balderrama L, López-Briones S, Daza-Benítez L, Macías MH, López-Gaytán T, Pérez-Vázquez V. Neuroendocrine differentiation in prostate adenocarcinoma. *Gac Med Mex*. 2013;149:639-45.
11. 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.
12. Yuan TC, Veeramani S, Lin MF. Neuroendocrine-like prostate cancer cells: neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma cells. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14:531-47.
13. Nelson EC, Cambio AJ, Yang JC, Ok JH, Lara Jr PN, Evans CP, et al. Clinical implications of neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2007;10:6-14.
14. Marcu M, Radu E, Sajin M. Neuroendocrine transdifferentiation of prostate carcinoma cells and its prognostic significance. *Rom J Morphol Embryol*. 2010;51:7-12.
15. Berruti A, Vignani F, Russo L, Bertaglia V, Tullio M, Tucci M, et al. Prognostic role of neuroendocrine differentiation in prostate cancer, putting together the pieces of the puzzle. *Open Access J Urol*. 2010;2:109-24.
16. Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Prostate*. 1999;39:135-48.
17. Di Sant'Agnese PA, Cockett AT. The prostatic endocrine-paracrine (neuroendocrine) regulatory system and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review and future directions in basic research. *J Urol*. 1994; 152(5 Pt 2):1927-31.
18. Marchiani S, Tamburrino L, Nesi G, Paglierani M, Gelmini S, Orlando C, et al. Androgen-responsive and -unresponsive prostate cancer cell lines respond differently to stimuli inducing neuroendocrine differentiation. *Int J Androl*. 2010; 33:784-93.
19. Aparicio A, Tzelepi V, Araujo JC, Guo CC, Liang S, Troncoso P, et al. Neuroendocrine prostate cancer xenografts with large-cell and small-cell features derived from a single patient's tumor. Morphological, immunohistochemical, and gene expression profiles. *Prostate*. 2011;71:846-56. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pros.21301/abstract>
20. De la Hoz-Herazo H, et al. Carcinoma de próstata con componente de células pequeñas. Diagnóstico inicial en metástasis ganglionar con patrón de carcinoma neuroendocrino de células grandes. Descripción de un caso. *Rev Esp Patol*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2012.12.004>.
21. Yao JL, Mardeb R, Bourne P. Small cell carcinoma of the prostate: an immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:705-12.
22. Kouhei N, Norihito S, Kenichiro I, Manabu K, Yoichi I, Yasuhide H, et al. Manserin as a novel histochemical neuroendocrine marker in prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2013;31:787-95.
23. Frigo DE, McDonnell DP. Differential effects of prostate cancer therapeutics on neuroendocrine transdifferentiation. *Mol Cancer Ther*. 2008;7:659-69.
24. Matei DV, Renne G, Pimentel M, Sandri MT, Zorzino L, Botteri E, et al. Neuroendocrine Differentiation in Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Diagnostic Attempt. *Clin Genitourin Cancer*. 2012;10:164-73.
25. Kaoru N, Yuji T. Neuroendocrine differentiation of localized prostate cancer during endocrine therapy. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2007;41:558-60.
26. Uemura K, Nakagawa G, Chikui K, Moriya F, Nakiri M, Hayashi T, et al. Mixed-type small cell neuroendocrine carcinoma of the prostate. *Oncology Letters*. 2013;5:793-6.
27. Marcu M, Radu E, Sajin M. Neuroendocrine transdifferentiation of prostate carcinoma cells and its prognostic significance. *Rom J Morphol Embryol*. 2010;51:7-12.
28. Spiess PE, Pettaway CA, Vakar-Lopez F, Kassouf W, Wang X, Busby JE, et al. Treatment outcomes of small cell carcinoma of the prostate: a single-center study. *Cancer*. 2007;110: 1729-37.
29. Asmis TR, Reaume MN, Dahrouge S, Malone S. Genitourinary small cell carcinoma: a retrospective review of treatment and survival patterns at The Ottawa Hospital Regional Cancer Center. *BJU Int*. 2006;97:711-5.
30. Dimopoulos MA, Kiamouris C, Gika D, Deliveliotis C, Giannopoulos A, Zervas A, et al. Combination of LHRH analog with somatostatin analog and dexamethasone versus chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study. *Urology*. 2004;63:120-5.
31. Abrahamsson PA. Neuroendocrine cells in tumour growth of the prostate. *Endocrine-Related Cancer*. 1999;6:503-19.
32. Stein ME, Berstein Z, Abacioglu U, Sengoz M, Miller RC, Meirovitz A, et al. Small cell (neuroendocrine) carcinoma of the prostate: etiology, diagnosis, prognosis, and therapeutic implications - a retrospective study of 30 patients from the rare cancer network. *Am J Med Sci*. 2008;336:478-88.
33. Hansson J, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostate carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37(Suppl 212): 28-36.
34. Dizeyi N, Bjartel A, Nilsson E, Hansson J, Gadaleanu V, Cross N, et al. Expression of serotonin receptors in human prostate cancer tissue and cell lines. *Prostate*. 2004;59:328-36.