

Bloqueo androgénico total en el manejo del cáncer de próstata neuroendocrino

Andrés Martínez-Cornelio,* Juventino González-Pérez,** Felipe de Jesús Tabares-García,**
Francisco Ramos-Salgado,** Isabel Alvarado-Cabrero,*** Narciso Hernández-Toriz[&]

Resumen

Introducción: El carcinoma prostático neuroendocrino constituye menos de 1 % de las neoplasias prostáticas, con menos de 200 casos en la literatura. El objetivo de esta investigación fue describir la experiencia en el manejo del carcinoma neuroendocrino de próstata con bloqueo androgénico total.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, en el que se revisaron los expedientes de pacientes con sospecha de cáncer de próstata sometidos a biopsia transrectal o resección transuretral de próstata, de enero de 2000 a diciembre de 2007. Fueron seleccionados pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma neuroendocrino en sus variantes pura y mixta. Se analizó edad, estadio clínico, antígeno prostático específico, estudios de gabinete, tratamiento y sobrevida.

Resultados: Se incluyeron 10 casos con edad media de 66.5 años; los síntomas al momento del diagnóstico estaban asociados a invasión metastásica a distancia, siendo el principal el dolor óseo. Se identificó un tacto sospechoso en todos los pacientes y solo en tres (30 %) el antígeno prostático específico fue sospechoso de cáncer. Los estudios de extensión determinaron actividad metastásica ósea, locoregional, pulmonar y hepática. En seis (60 %) se documentó la variante mixta (adenocarcinoma acinar más carcinoma neuroendocrino), con una sobrevida promedio de 11.6 meses, y en cuatro (40 %) se registró carcinoma neuroendocrino puro, con una sobrevida promedio de siete meses.

Conclusiones: El carcinoma neuroendocrino de próstata es infrecuente, agresivo y un ejemplo de neoplasia prostática que no expresa el antígeno prostático específico, con mala respuesta al bloqueo androgénico total en etapa avanzada.

Palabras clave: Cáncer de próstata, carcinoma neuroendocrino de próstata, antígeno prostático específico, bloqueo androgénico total.

Summary

Background: Prostatic neuroendocrine carcinomas comprise <1% of all prostate neoplasms, and ~200 cases have been reported in the literature. We undertook this study to describe the experience in the management of prostatic neuroendocrine carcinoma with androgen-deprivation therapy (ADT).

Methods: We designed a retrospective, descriptive and observational study. In patients with suspicion of prostate cancer, transrectal ultrasonography-guided biopsy (TRUS) or transurethral resection of prostate (TURP) was carried out during the period from January 2000 to December 2007. Patients were selected by anatomopathological diagnostic study of neuroendocrine carcinoma including pure and mixed variants. Characteristics analyzed were age, clinical stage, prostate-specific antigen (PSA), imaging studies, treatment and survival.

Results: Ten cases were included with a median age of 66.5 years. Symptoms at diagnosis were associated with metastasis to other organs, one with bone metastasis, and presenting pain in 100% of the cases. A suspicious rectal digital examination was detected in 100% of the patients. In three (30%) patients, PSA was suspicious for prostate cancer. The extension studies showed bone, locoregional, lung and hepatic metastases. In six (60%) patients mixed variant was documented (acinar adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma) with a median survival of 11.6 months. In four patients (40%), pure neuroendocrine carcinoma was documented with a median survival of 7 months.

Conclusions: Prostatic neuroendocrine carcinoma is uncommon, aggressive and represents a prostatic neoplasia without PSA expression. In advanced disease, very low response is reached with ADT.

Key words: Prostate cancer, prostatic neuroendocrine carcinoma, prostate-specific antigen, androgen-deprivation therapy.

* Servicio de Urología Oncológica, Hospital de Oncología.

** Residente de Urología, Hospital de Especialidades.

*** Servicio de Patología, Hospital de Oncología.

[&] Servicio de Urología, Hospital de Oncología.

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

Andrés Martínez-Cornelio. Servicio de Urología Oncológica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México, D. F. Tel. (55) 5627 6900, extensión 22781. E-mail: andres2424@yahoo.com

Recibido para publicación: 26-09-2008

Aceptado para publicación: 28-04-2009

Introducción

El cáncer de próstata constituye la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres en el mundo y sigue manteniendo una alta incidencia.¹ El carcinoma de próstata en su variante neuroendocrina forma parte de 5 % de las neoplasias prostáticas, es infrecuente y muy agresivo; hasta la fecha se han informado menos de 200 casos en la literatura mundial.²

El carcinoma de próstata neuroendocrino, también llamado carcinoma de células pequeñas, es muy poco común y puede presentarse principalmente en su forma pura o en su forma mixta, asociado a adenocarcinoma acinar de la próstata. El diagnóstico temprano es difícil ya que la sintomatología obstructiva urinaria no es característica, tal como sucede en el cáncer de próstata convencional. Con gran frecuencia, el antígeno prostático específico se encuentra dentro de rangos normales para la edad de los pacientes, sin embargo, el diagnóstico se hace presente debido a síntomas originados en otros órganos secundarios a metástasis a distancia,³ por lo que el tacto rectal, además de ser un paso clave en la exploración en todos los pacientes, en estos casos en particular constituye la principal herramienta de sospecha diagnóstica.

El material para estudio histopatológico se obtiene a través de biopsia transrectal, resección transuretral de próstata o prostatectomía radical retropúbica, abierta o laparoscópica. El diagnóstico definitivo se puede realizar por inmunohistoquímica o por un patrón característico que no dé lugar a dudas.

Basados en la experiencia de cáncer neuroendocrino en otros sitios del cuerpo, se ha normado como conducta terapéutica la utilización de quimioterapia sistémica, y en cáncer de próstata se asocia a bloqueo androgénico total y radioterapia, siendo hasta el momento controversial la mejor opción.⁴

En la actualidad sabemos que el pronóstico de estos pacientes es pobre, en quienes se informa una sobrevida global de siete meses. Pocas series han sido publicadas en el mundo, por lo que consideramos importante reseñar la experiencia obtenida en nuestra institución.

Material y métodos

Presentamos la experiencia en el manejo adquirido en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, con el carcinoma neuroendocrino de próstata.

El estudio fue retrospectivo, descriptivo y observacional. Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de todos los pacientes con sospecha de cáncer de próstata sometidos a biopsia transrectal o resección transuretral de próstata entre enero de 2000 y diciembre de 2007, seleccionando a los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma neuroendocrino de próstata, en su forma pura o en su variante mixta.

Los especímenes fueron revisados por el grupo de uropatólogos del hospital y el diagnóstico se formuló por observación directa de patrones característicos o utilización de inmunohistoquímica con cromogranina A y sinaptofisina.

Se analizó edad, estadio clínico y estado funcional, por lo cual se utilizó la clasificación de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), antígeno prostático específico, estudios de gabinete, métodos de inmunohistoquímica utilizados para el diagnóstico, tratamiento y sobrevida; para el análisis estadístico se aplicó χ^2 y la prueba exacta de Fisher.

Resultados

Fueron incluidos 10 casos con reporte histopatológico de carcinoma de próstata neuroendocrino en el periodo referido.

La edad media de presentación fue de 66.5 años, con un rango de edad de 57 a 77 años, estado funcional adverso en la mayoría de los pacientes, documentándose de acuerdo al ECOG un valor funcional de II en uno (10 %), III en cinco (50 %) y IV en cuatro (40 %). La sobrevida según el estado funcional se muestra en la figura 1.

La sintomatología clínica que se observó al momento del diagnóstico en este grupo de pacientes estaba asociada plenamente a la invasión metastásica a otros órganos, siendo el síntoma principal el dolor óseo referido en la mayoría de los casos a columna dorso lumbar y presente en 100 % de los casos, así mismo se documentó linfedema en uno o ambos miembros pélvicos en seis pacientes (60 %), secundario a obstrucción por actividad ganglionar y dolor abdominal en tres (30 %), de los cuales uno presentó sangrado de tubo digestivo bajo y dos, ascitis.

El tacto rectal fue fundamental, detectándose un tacto sospechoso y en etapa avanzada en todos los pacientes, documentándose T4 clínico en nueve (90 %) y T2c en uno de ellos, situación que originó el escrutinio y diagnóstico.

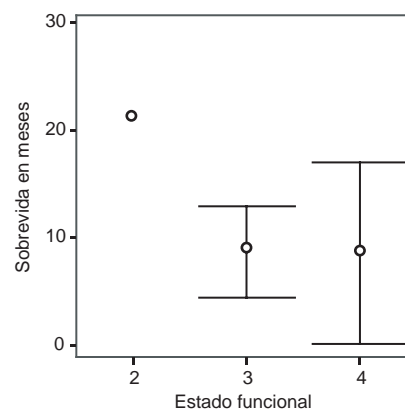


Figura 1. Sobrevida de los pacientes en meses según su estado funcional (ECOG).

El antígeno prostático específico se comportó de manera muy diferente al encontrado en el cáncer de próstata convencional, observando que solo en tres pacientes (30 %) fue francamente sospechoso de neoplasia prostática, siendo en éstos mayor de 50 ng y en seis (60 %) se encontraba en valores de referencia normales para la edad.

La telerradiografía de tórax fue positiva para metástasis bilaterales en tres pacientes (30 %), la tomografía abdominopélvica fue positiva para actividad regional ganglionar en 80 % de los pacientes y dos (20 %) pacientes presentaron actividad metastásica hepática múltiple, siendo imposible realizar el estudio en dos casos por el estado funcional de inicio adverso por ECOG; así mismo, se efectuó gammagrafía ósea en todos los pacientes, resultando positiva en nueve (90 %) en múltiples zonas (columna cervical, dorsal, lumbar, arcos costales y cintura pélvica) (figura 2), resultando normal solo uno, concluyéndose en todos etapa clínica IV de inicio.

El material para estudio histopatológico fue obtenido en siete pacientes (70 %) mediante biopsia transrectal y en tres (30 %) el diagnóstico por resección transuretral de próstata.

En seis pacientes (60 %) se documentó la variante mixta (adenocarcinoma acinar más carcinoma neuroendocrino) y en cuatro (40 %), carcinoma neuroendocrino en forma pura, siendo necesario realizar inmunohistoquímica con cromogranina A y sinaptosina en cinco (figura 3).

El tratamiento inicial consistió en bloqueo androgénico total en todos los pacientes, sin posibilidad de ofrecer quimioterapia sistémica a ninguno por un ECOG adverso e insuficiencia renal concomitante, por lo que se optó por radioterapia paliativa en dos.

Hasta el momento de este informe, todos los pacientes habían fallecido a causa de la enfermedad. Un factor directamente relacionado con la sobrevida fue el valor del antígeno prostático específico, ya que en tres pacientes este valor superaba los 50 ng y los tres respondieron al bloqueo androgénico total, informándose un nadir a los tres meses de iniciado el bloqueo de 3 a 10 ng, alcanzando una sobrevida global de 12.3. Los pacientes que se presen-

taron con antígeno prostático específico menor de 50 ng/ml no respondieron adecuadamente al bloqueo androgénico total de inicio y su sobrevida global fue de 8.7 meses (cuadros I y II). Otro factor pronóstico fue la variante pura de carcinoma neuroendocrino; los pacientes tuvieron una sobrevida promedio de siete meses. Quienes presentaron variante mixta alcanzaron una sobrevida promedio de 11.6 meses (figura 4).

Discusión

El cáncer de próstata por lo general se presenta después de los 50 años de edad, con alta incidencia después de los 70 años.⁵ Es la más común de las neoplasias en los hombres y es la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres en Estados Unidos, solo por debajo del cáncer de pulmón.⁶

La información epidemiológica mexicana indica que el cáncer de próstata y los tumores malignos en general se encuentran en segundo lugar como causas de muerte; desde 1999, el cáncer de próstata se ha convertido en el segundo cáncer con mayor tasa de mortalidad, con un estimado de más de 3500 muertes por año.⁷ No se cuenta con literatura mexicana que informe el comportamiento del carcinoma neuroendocrino de próstata en nuestro medio.

El curso clínico de los pacientes con cáncer de próstata permanece difícil de predecir. Las variables como el grado histopatológico y el estadio clínico se correlacionan con la conducta biológica de estos tumores y son considerados los parámetros pronósticos más útiles.⁸

Las células neuroendocrinas pueden ser encontradas en los ductos prostáticos benignos, así como en el adenocarcinoma, pero el papel funcional es poco claro. La mayoría de los carcinomas prostáticos con diferenciación neuroendocrina son adenocarcinomas con células neuroendocrinas dispersas.⁹ Los carcinomas anaplásicos de células pequeñas puros de la próstata son raros, pero altamente agresivos, representan menos de 1 % de todos los tumores prostáticos.¹⁰

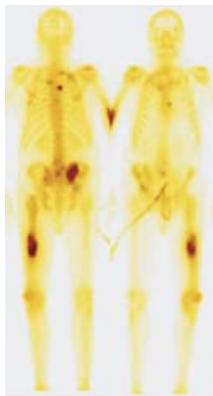


Figura 2. Gammagrafía ósea con múltiples áreas hipercaptantes sugestivas de metástasis.

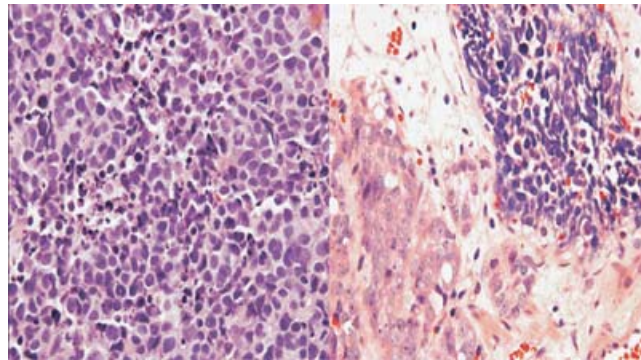


Figura 3. Carcinoma neuroendocrino de próstata con morfología típica, células con escaso citoplasma, núcleo hipercromático con cromatina en sal y pimienta.

En contraste al adenocarcinoma de próstata puro, el antígeno prostático específico no es un marcador tumoral útil para la estirpe de células pequeñas y se presenta por lo general con cifras normales, incluso cuando existe enfermedad metastásica.

La presentación clínica al momento del diagnóstico en la mayoría de los casos inicia con astenia, adinamia y pérdida ponderal de peso, asociadas a dolor óseo en los sitios de metástasis y sintomatología urinaria obstructiva baja; en la exploración física es común encontrar una próstata pétreo y fija, y un antígeno prostático específico dentro de límites normales para la edad.¹¹

En nuestra serie, todos los pacientes se presentaron en una etapa clínica IV de la enfermedad y con un cuadro clínico caracterizado por dolor óseo y abdominal que reflejaba la diseminación metastásica a distancia, coincidiendo con lo informado en la literatura.

En años recientes se ha publicado un número creciente de estudios relacionados al adenocarcinoma de próstata con diferenciación neuroendocrina. Al menos un foco de diferenciación neuroendocrina está presente en todos los adenocarcinomas de próstata convencionales, sin embargo, no hay que confundir el hecho de poseer células neuroendocrinas en un tejido prostático normal y la degeneración maligna de dichas células, que le confiere la agresividad y características propias a esta neoplasia.

La actividad neuroendocrina es uno de los factores involucrados en la progresión de un estado de hormonodependencia a uno

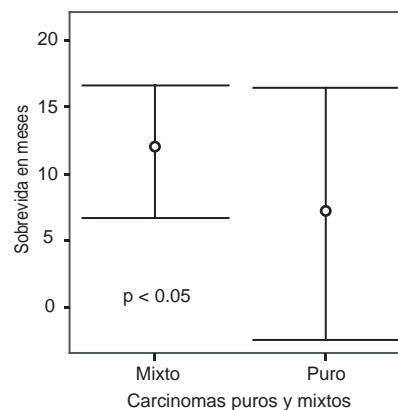


Figura 4. Supervivencia en meses de los pacientes con tumores mixtos (adenocarcinoma y carcinoma neuroendocrino) y de los pacientes con carcinoma neuroendocrino puro.

de hormonoindependencia en el cáncer de próstata. El componente neuroendocrino del adenocarcinoma de próstata es hormonoindependiente y, por lo tanto, no produce antígeno prostático específico. El uso continuo de la terapia de ablación androgénica puede producir hiperactivación del sistema neuroendocrino en el tejido prostático en los pacientes con tumores mixtos (adenocarcinoma y carcinoma neuroendocrino).¹² Los productos del

Cuadro I. Etapa clínica y presentación de los pacientes al momento del diagnóstico

Caso	Edad	ECOG	APE	TT	TAC	GO	TNM
1	71	2	4.5	N1	Adenopatías regionales	Normal	T2c N1 M0
2	57	3	> 150	N1	Crecimiento ganglionar y uropatía obstructiva	METS en C2-C3 y arcos costales anteriores	T4 N1 M1b
3	66	3	0.37	METS bilaterales	METS hepáticas múltiples, adenopatías bilaterales	Múltiples METS en columna lumbar y torácica	T4 N1 M1c
4	61	3	69	Normal	NR	METS en fémur izquierdo	T4 Nx M1b
5	75	4	5	METS bilaterales	Adenopatías regionales	METS cervicales y torácicas	T4 N1 M1c
6	77	4	99.8	METS bilaterales	Adenopatías regionales	METS cervicales y dorsolumbares	T4 N1 M1c
7	60	4	1.39	Normal	Adenopatías regionales y METS hepáticas	METS columna cervical, cadera y fémur derecho	T4 N1 M1c
8	56	3	3.7	Normal	Múltiples adenopatías regionales	METS columna cervical y arcos costales derechos	T4 N1 M1b
9	65	4	4.5	Normal	NR	METS columna cervical y torácica	T4 Nx M1b
10	77	3	12	Normal	Adenopatías regionales	METS columna torácica	T4 N1 M1b

ECOG = clasificación de Eastern Cooperative Oncology Group, APE = antígeno prostático específico en ng, expresado en ng/ml, TT = telerradiografía de tórax, TAC = tomografía abdominopélvica computarizada, GO = gammagrafía ósea, N1 = normal, NR = no reportado, METS = metástasis.

sistema neuroendocrino pueden actuar como factores que inhiben la apoptosis en las células neoplásicas y de este modo inducir independencia androgénica y, por consiguiente, progresión de la enfermedad. Existen marcadores neuroendocrinos séricos tales como la cromogranina A y la enolasa neuronal específica, que se incrementan cuando el carcinoma de próstata se vuelve hormonorrefractario.¹³

Histológicamente el carcinoma de células pequeñas de la próstata es caracterizado por un patrón similar al carcinoma de células pequeñas del pulmón.¹⁴ Han sido propuestas tres teorías que explican la histogénesis. La primera sugiere que el carcinoma de células pequeñas de la próstata aparece de un precursor amino en respuesta a la descarboxilación celular que se origina en las células locales de origen endodérmico. Otra teoría propone que el carcinoma prostático de células pequeñas aparece de la diferenciación de adenocarcinomas de próstata, sugiriendo que los carcinomas de células pequeñas son parte de un espectro de los mismos adenocarcinomas y no una entidad diferente. Debido a las similitudes histológicas entre el carcinoma de células peque-

ñas del pulmón y de la próstata y a la presentación de síndromes paraneoplásicos similares en ambos tumores, la opinión más aceptada es que el carcinoma de células pequeñas de la próstata se origina de células madre totipotenciales de la próstata, las cuales tiene la habilidad de diferenciarse en carcinomas de tipo neuroendocrino o epiteliales.¹⁵

En su mayoría, estos tumores que presentan diferenciación neuroendocrina pueden ser puestos de manifiesto mediante un estudio inmunohistoquímico. En el estudio de Wenle y colaboradores¹⁶ de 95 pacientes se informó positividad en 75 % de los pacientes para cromogranina A, 84 % para sinaptofisina, 85 % para enolasa específica neuronal y 92 % para CD56, sin embargo, en algunos casos no presentaban reactividad frente a ningún marcador específico;¹⁷ en estos casos, el diagnóstico se establece con la morfología típica de estos tumores. En nuestra serie, en cinco pacientes se realizó inmunohistoquímica, la cual fue positiva para cromogranina y sinaptofisina.

Mientras los carcinomas de células pequeñas mixtos con adenocarcinoma por lo general tienen recurrencias agresivas de un

Cuadro II. Análisis histopatológico, tratamiento y sobrevida de los pacientes con cáncer de próstata neuroendocrino

Caso	Método Dx	RHP	Tx inicial Método de IMH	BAT/RT	Sobrevida posterior al diagnóstico
1	BTR	Adenocarcinoma acinar poco diferenciado GL: 5 + 4 (9) con focos de diferenciación neuroendocrina.	NR	BAT/RT paliativa	21 meses
2	BTR	Adenocarcinoma acinar poco diferenciado GL: 4 + 4 (8) con áreas de diferenciación presentes en 100 % del material estudiado.	NR	BAT	10 meses
3	RTUP	Adenocarcinoma acinar poco diferenciado GL: 5 + 4 (9), con componente neuroendocrino en más de 30 % del material estudiado.	CMG-SNF	BAT	10 meses
4	BTR	Adenocarcinoma acinar poco diferenciado GL: 5 + 5 (10) con diferenciación neuroendocrina en más de 40 % del tejido estudiado.	NR	BAT/RT paliativa	12 meses
5	BTR	Carcinoma poco diferenciado con áreas de componente neuroendocrino en los dos lóbulos.	CMG-SNF	BAT	8 meses
6	RTUP	Carcinoma indiferenciado con áreas extensas de carcinoma neuroendocrino.	CMG-SNF	BAT	15 meses
7	BTR	Carcinoma indiferenciado con características neuroendocrinas.	CMG-SNF	BAT	2 meses
8	RTUP	Adenocarcinoma acinar con GL: 4 + 3 (7) en 98 % del material estudiado, con focos de carcinoma neuroendocrino.	NR	BAT	8 meses
9	BTR	Adenocarcinoma acinar con GL: 5 + 5 (10), en 80 % del material enviado con áreas de diferenciación neuroendocrino.	CMG-SNF	BAT	9 meses
10	BTR	Carcinoma indiferenciado con áreas extensas de carcinoma neuroendocrino.	NR	BAT	3 meses

Dx = diagnóstico, RHP = reporte de histopatología, IMH = inmunohistoquímica, BAT/RT = bloqueo androgénico total/radioterapia, BTR = biopsia transrectal, NR = no reportado, RTUP = resección transuretral de próstata, CMG-SNF = cromogranina-sinaptofisina.

adenocarcinoma primario, el carcinoma de células pequeñas puro a menudo está asociado a enfermedad metastásica temprana debido a su naturaleza agresiva. Como los adenocarcinomas, los tumores de células pequeñas aparecen en la periferia de la próstata y, por lo tanto, causan pocos síntomas urinarios; en ocasiones la enfermedad se caracteriza por generar metástasis a órganos como hígado, hueso, pulmón, sistema nervioso central y pericardio y localmente a los ganglios linfáticos pélvicos, recto y vejiga.⁵

Los agentes quimioterapéuticos activos sobre el cáncer pulmonar (vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida) son menos eficaces en su homólogo prostático, y son pocos los casos donde se ha conseguido alguna remisión completa transitoria.¹⁸ Cuando la presentación es de un tumor mixto con adenocarcinoma, el tratamiento también incluye bloqueo androgénico total.

La supervivencia va de cinco a 17.5 meses,¹⁰ a pesar de las diferentes modalidades de tratamiento; en nuestra serie, la supervivencia media en los pacientes con forma pura fue de siete meses. Estos datos reflejan el pobre pronóstico y que no existe un método de tratamiento claramente establecido.

Aunque todavía no están bien definidas las razones que causan el pobre pronóstico de este subtipo histológico, pueden incluirse productos celulares neuroendocrinos activos tales como el factor de crecimiento y la falta de receptores androgénicos en las células neuroendocrinas.¹⁹

Wu estudió 14 casos de carcinoma prostático resistentes al tratamiento hormonal. Altos niveles de cromogranina A fueron detectados en 10, mientras que el antígeno prostático específico se encontraba normal y la enolasa neuronal no fue identificada. La temprana detección de altos niveles de cromogranina A en el suero puede ser un indicador para cambiar a una terapia más agresiva.²⁰ Jiborn y colaboradores sugirieron que la terapia de ablación androgénica puede aumentar la selección y progresión de células neuroendocrinas neoplásicas.²¹

Los tumores con diferenciación neuroendocrina pueden ser un blanco terapéutico. Algunos análogos y antagonistas de las hormonas neuroendocrinas, como somatostatina, bombesina y serotonina, han sido estudiados *in vitro* y *in vivo*. La somatostatina es un inhibidor de la secreción de hormonas neuroendocrinas.^{22,23} Recientemente han sido utilizados análogos de la somatostatina de liberación prolongada en pruebas clínicas en combinación con otros agentes para cáncer de próstata hormono independiente. Estos estudios han revelado que los análogos de la somatostatina combinados con ablación androgénica estándar producen respuestas clínicas objetivas y mejoría sintomática en pacientes con cáncer de próstata hormono refractario.^{24,25}

Conclusiones

El carcinoma neuroendocrino de la próstata forma parte de menos de 1 % de todas las neoplasias prostáticas, es raro, agresivo, silencioso y diagnosticando generalmente en etapas avanzadas.

A pesar del tratamiento con bloqueo androgénico total o quimioterapia sistémica, el pronóstico del carcinoma de células pequeñas de la próstata es pobre y la supervivencia media es de alrededor de siete meses.

En la era del antígeno prostático específico no debemos omitir la existencia de neoplasias de la próstata que no la expresan y, por lo tanto, no se puede confiar solo en este marcador tumoral para sospechar una neoplasia de este órgano.

Referencias

- Catalona WJ. Management of cancer of the prostate. *N Engl J Med* 1994;331:996-1004.
- Novak J, Hanus T, Dvoracek J. Small-cell carcinoma of the prostate. *Cas Lek Cesk* 1998;137:522-524.
- Nadig SN, Deibler AR, El Salomony TM, Hull GW, Bissada NK. Small cell carcinoma of the prostate: an underrecognized entity. *Can J Urol* 2001;8:1207-1210.
- Sakai H, Tsuruta T, Wajiki M. Small cell carcinoma of the prostate: a case report. *Hinyokika Kiyo* 2004;50:269-271.
- Patel A, Ball J, Cahappell M. Pure small cell carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1993;72:380-381.
- 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;19:91-98.
- Jiménez R, Ochoa C. First National Consensus Meeting on T3 Prostate Cancer Management. *Gamo* 2005;4:36-38.
- Partin AW, Steinberg GD, Pitcock RV, Wu L, Piantadosi S, Coffey DS, et al. Use of nuclear morphometry, Gleason histologic scoring, clinical stage, and age to predict disease free survival among patients with prostate cancer. *Cancer* 1992;70:161-168.
- 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):1927-1931.
- Oesterling JE, Hauzeur CG, Farrow GM. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: a clinical pathological and immunohistological study of 27 patients. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):804-807.
- Alapont J, Montaner M, Pontones J. Carcinoma prostático de células pequeñas. *Acta Urol Esp* 2002;26:585-588.
- Sciarrà A, Monti S, Gentile V, Mariotti G, Cardì A, Voria G, et al. Variation in chromogranin A serum levels during intermittent versus continuous androgen deprivation therapy for prostate adenocarcinoma. *Prostate* 2003;55:168-179.
- Kadmon D, Thompson TC, Lynch GR, Scardino PT. Elevated plasma chromogranin A concentrations in prostatic carcinoma. *J Urol* 1991;146:358-361.
- Sarma DP, Weilbaecher TG. Small-cell carcinoma of the prostate. *Urology* 1989;33:332-335.
- Aygun C. Small cell carcinoma of the prostate: a case report and review of the literature. *Md Med J* 1997;46:353-356.
- Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:65-70.
- Ro JY, Tetu B, Ayala AG, Ordóñez NG. Small cell carcinoma of the prostate. II: Immunohistochemical and electron microscopic studies of 18 cases. *Cancer* 1987;59:977-982.
- Tetu B, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Logothetis CJ, Ordóñez NG. Small cell carcinoma of the prostate. I: A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987;59:1803-1809.

19. Di Sant'Agnese PA, Abraham TK. Neuroendocrine differentiation in prostatic malignancy. *Cancer* 1996;78:357-361.
20. Wu JT, Astill ME, Liu GH, Stephenson RA. Serum chromogranin A: early detection of hormonal resistance in prostate cancer patients. *J Clin Lab Anal* 1998;12:20-25.
21. Jiborn T, Bjartell A, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma during hormonal treatment. *Urology* 1998;51:585-589.
22. Abrahamsson PA. Neuroendocrine cells in tumour growth of the prostate. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:503-519.
23. Pinski J, Halmos G, Schally AV. Somatostatin analog RC-160 and bombesin/gastrin releasing peptide antagonist RC-3095 inhibit the growth of androgen independent DU-145 human prostate cancer line in nude mice. *Cancer Lett* 1993;71:189-196.
24. Di Silverio F, Sciarra A. Combination therapy of ethinylestradiol and somatostatin analogue reintroduces objective clinical responses and decreases chromogranin. A in patients with androgen ablation refractory prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1812-1816.
25. 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;63:120-125.