

Prostat Karsinomunda Nöroendokrin Differansiyasyon

Dr. Kısmet BİLDİRİCİ

Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

- ✓ Prostatik nöroendokrin hücreler (APUD ya da endokrin-parakrin hücreler olarak da bilinir), bazal ve ekzokrin sekretuar hücrelerle birlikte prostatik glandın üçüncü bir özel epitelyal hücrelerini oluşturur. Nöroendokrin hücreler değişik metodlarla saptanabilir (özellikle gümüşleme ve immünohistokimyasal yöntemler gibi). Prostat karsinomlarında nöroendokrin diferansiyasyon insidensi %10-%100 oranında tanımlanmıştır. Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren prostat karsinomu olgularında tümörün daha fazla agresif davrandığı, daha kötü prognozlu ve hormonal tedaviye daha az duyarlı olduğu bildirilmektedir. Bu tümörlerin tedavisinde yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Prostat, nöroendokrin, karsinom

- ✓ **Neuroendocrine Differentiation in Carcinoma of The Prostate**
Neuroendocrine cells of the prostate (also known as APUD or endocrine-paracrine cells) constitute, in addition to the basal and exocrine secretory cells, a third population of highly specialized epithelial cells in the prostate gland. Neuroendocrine cells have been identified by various methods, predominantly silver stains and immunohistochemistry. The incidence of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma has varied considerably from 10 to 100%. Prostatic carcinoma with neuroendocrine features seems to behave more aggressively, where by the prognosis worsens the larger the neuroendocrine cell fraction. The neuroendocrine compartment is probably less sensitive to hormonal therapy. New therapeutic strategies need to be developed to treat these tumors.

Key words: Prostate, neuroendocrine, carcinoma

Prostat karsinomu (PCa), ABD'nde erkeklerde en sık görülen kanser şekli olup kansere bağlı ölümlerde akciğer karsinomundan sonra ikinci sıradadır. PCa vakalarında öykünün ve prognozun değişken olması, prognostik faktörlerin ve bu arada nöroendokrin diferansiyasyon (NED) varlığının araştırılmasına neden olmuştur.

PROSTATİK NÖROENDOKRİN HÜCRELER

Prostatik nöroendokrin (NE) hücreler (endokrin-parakrin hücreler ya da APUD (amine precursor uptake and decarboxylation cells)

hücreler olarak da bilinir) nöral, endokrin ve epitelyal özellik gösteren regülatör fonksiyonu olan intraepitelyal hücrelerdir⁽¹⁻³⁾. İlk kez 1944 yılında Pretl tarafından tanımlanmıştır. 1938 yılında Feyrter tarafından nöroendokrin regülatör sistemin yapısal bir parçası olduğu tarif edilmiş, daha sonra Pearse tarafından bu hücrelerin APUD sistemde yer aldığı ve amin prekürsör uptake ve dekarboksilasyon yaptıkları tanımlanmıştır^(1,2,4).

Bu hücrelerin orijin olarak migratör nöral krestten kaynaklandığına dair düşünceler var ise de lokal endodermal orijinli olduğuna dair deliller de bulunmaktadır. Prostatik NE

hücrelerin gelişimsel orijini hakkında yapılmış bir çalışma yoktur^(2,5). NE hücreler kadın ve erkek genitoüriner sisteminde değişik lokalizasyonlarda rapor edilmiştir. Bu hücreler erkeklerde bol miktarda olup prostatta en fazladır. NE hücreler, prostatın normal bir komponenti olup sekretuar ve bazal hücrelerle birlikte normal prostat duktus ve asinus epitelinin oluşturur^(1-3,5,6-8). NE hücrelerin morfolojik olarak açık ve kapalı tipleri vardır. Hücreler yakınlarındaki epitelyal hücrelerin arasına ya da altına doğru genişleyen uzun bir dendritik uzantı gösterirler. Açık hücre tipinde lümen sekresyonu çıkaracak apikal yüzeyde mikrovilli yapısıyla lümen doğru genişleyen uzun bir apikal sitoplazmik uzantı vardır. Ultrastrüktürel çalışmalarda prostatik NE hücrelerde belirgin oranda granül yapısı izlenmiştir. Ayrıca hem afferent hem de efferent sinirlerle ilgili innervasyon delilleri vardır. Bu da nöroendokrin bir yolla sekresyon ihtimalini arttırmaktadır^(2,3,6,7,9-13).

İnfanlarda yapılan çalışmalarda prostatın bir ucundan diğer ucuna kadar düzensiz olarak dağılmış NE hücreler görülmüştür. Fakat zaman içinde periferik zonda bu hücreler kaybolmakta, periüretral glandlarda ve duktuslarda kaybolmamaktadır. Pubertede ise periferik zonda yeniden görülmektedir. NE hücreler her yaşta en yoğun olarak periüretral bölge ve prostatik duktuslarda bulunur^(3,6-8,12). Kobaylarda yapılan bir çalışmada NE hücrelerin yaşla birlikte belirgin olarak arttığı rapor edilmiştir^(1,11). NE hücreler büyük periüretral prostatik duktuslarda en fazla sayıda bulunurken, prostatik üretra ve küçük duktuslarda daha azdır. Periferik asinilerde ise genellikle az sayıdadır^(7,9,10,14). NE hücreler duktus ve asinusların kolumnar epitelinde tek ya da yamâ tarzında gözlenirken fibromüsküler stroma, vezikula seminalis ya da ejakulatör duktuslarda bulunmaz^(7,9).

Tiroid C hücreleri hariç APUD sistemdeki birçok NE hücre muhtemelen migratör nöral krest orjinli olmaktan ziyade lokal endodermal orjinlidir. Prostat spesifik antijen (PSA) ve NE belirleyicilerin birlikte salınımı, prostattaki bazal, sekretuar ve NE hücre tiplerinin orjininin "stem cell" olduğunu desteklemektedir^(1,15). PCA'ndaki NE hücrelerin postmitotik hücreler olduğu bildirilmiştir. Normal, hiperplazik ve neoplastik insan prostat dokusunda NE hücreleri çevreleyen NE olmayan hücrelerin artmış bir mitotik aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir. Bir proliferasyon belirleyicisi olan Ki-67 ile yapılan çalışmalarda NE hücrelerin aktif olarak proliferasyon olmayan hücreler olduğu saptanmıştır^(1,16,17).

Prostatik NE hücrelerin fonksiyonel rolü kesin olarak bilinmemektedir. Bu hücrelerin matür glandın sekretuar fonksiyonlarının regülasyonunda, glandın büyüme ve diferansiyasyonunda muhtemel bir rolü olduğu gösterilmiştir^(1,2,6,7,9,10,12). NE hücrelerin bölgesel dağılımı farklı alanlarda farklı fonksiyonel rollere bağlı olabilir. NE hücrelerin prostatın kontraktil aktivitesinde ve sekresyonlarında lokal modülatör gibi çok önemli bir rol oynadığı hipotezi de öne sürülmüştür^(3,5,6,10,14). Prostatik NE hücreler benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatik intraepitelyal hiperplazi (PİN) ve PCA patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu konuda yapılacak çalışmalar benign prostat hiperplazisi ve karsinomunun büyüme, gelişmesindeki problemlerin bir çoğuna cevap sağlayabilecektir^(1,6,7,9,10,12).

NE hücrelerde birçok biyolojik aminler, hormonlar ve nöropeptidlerin sekresyonu ve sentezi olur. Serotonin, kromogranin A, tiroid stimulan hormon (TSH) benzeri peptid, kalsitonin, katekalsin, kalsitonin genine bağlı peptid, bombesin/gastrin serbestleştirici peptid, somatostatin, adrenokortikotropik hor-

mon (ACTH), nörotensin, pankreastatin, β -endorfin, parathormon, leu-enkefalin, glukagon NE hücrelerde saptanmıştır^(1-3,5,6, 11,13).

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ VE PROSTATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLERDE NED

BPH'nde NE hücreler belirgin olarak azalmaktadır. BPH'nde büyük nodüllere oranla küçük nodül ve proliferasyon merkezlerinde NE hücrelerin daha yoğun olması; NE hücrelerin BPH'nin gelişim ve büyümesindeki muhtemel rolünü desteklemektedir^(1,6,7, 10,12).

PİN'ler invaziv karsinomaya geçiş formudur. PİN'de NED görülmesi PCa patogenezinde rol oynayabilir fakat bu henüz spekülatifdir. Bu konunun daha iyi araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır⁽³⁾. 1994 yılında David ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada yüksek grade PİN'deki NE hücrelerin sayısını karsinom ve benign epiteldeki sonuçlarla karşılaştırdılar. PİN'de karsinomdan daha fazla NE hücre immünoreaktivitesi göstermişlerdir. Hem karsinomda hem de PİN'de benign epitelde daha az immünoreaktif hücre izlemişlerdir. Bu bulgular PİN'in adenokarsinomun bir prekürsörü olduğunu düşündürmüştür⁽¹⁴⁾.

PROSTAT KARSİNOMUNDA NED

Nöroendokrin maligniteler erkek ve kadınlarda genitoüriner sistemde farklı yerlerde oluşabilir. NED gösteren maligniteler en fazla prostatta görülür. Bu tüm genito-üriner organlar arasında prostatta çok fazla miktarda NE hücrelerin bulunduğu gerçeğinin bir yansımasıdır^(2,6). Prostatik karsinomda NED üç formda görülür. Bunlar: 1) Küçük hücreli nöroendokrin karsinoma, 2) Karsinoid benzeri tümörler, 3) Fokal NED gösteren konvansiyonel prostatik adenokarsinoma^(2,3,12).

Prostatın küçük hücreli karsinomu prostat malignensilerinin %1-%2'sini oluşturur.

Yüksek agresif davranışlıdır ve tedaviye cevabı değişebilir. Tedavide radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapi kullanılmaktadır. Küçük hücreli karsinomda prognoz kötü olup teşhisten sonra yaşam süresi ortalama 5 aydır^(3,11). Karsinoid benzeri tümörler prostatta nadir görülmektedir. Nöroendokrin belirleyiciler ile kuvvetli boyanır ve çok agresif seyrederek. Az sayıda vaka tanımlanmıştır. Karsinoid tümörler, diğer organlarda genellikle düşük grade'li tümörler gibi davranış gösterirken prostatta agresif davranış izlenir^(3,7,11,18). Fokal NED gösteren konvansiyonel prostatik adenokarsinom, NE hücrelerin yular halinde ya da tek tek dağıldığı herhangi bir grade'deki prostatik adenokarsinomdur⁽²⁾.

PCa'nda NE hücreler tümör boyunca dağılım göstermekte olup dağılımda spesifik bir patern saptanmamıştır. Elektron mikroskopik çalışmalarda malign NE hücrelerin çok sayıda nörosekretuar granül içerdiği görülmüştür. PCa'larında izlenen NE hücrelerin gerçek neoplazik hücreler olmadıkları karsinom hücrelerinden salgılanan hücre büyüme faktörlerine proliferasyon olarak cevap verdikleri düşünülebilir. Ancak metastaz odaklarında primer tümördekine benzer NE hücrelerin gösterilmesi bu hücrelerin gerçek neoplazik hücreler olduklarını kanıtlamaktadır^(6,7,17).

PCa'larının araştırılmasında ve takibinde NE sekretuar ürünler kullanılmaktadır. Nöron spesifik enolaz (NSE), kromogranin, kalsitonin ve bombesine bağlı peptid diğer organların nöroendokrin maligniteleri için de bir belirleyici olarak kullanılmaktadır. Bu belirleyiciler, PCa'nda hormonal süpresyondan kaçışı erken olarak tespit için ya da hormonal terapiye dirençli olma ihtimali olan tümörlerin araştırılması için duyarlı bir metod olarak kullanılabilir⁽⁶⁾.

Malign NE hücreler, androjen reseptörlerinden yoksundur ve anti-androjen tedaviden

sonra da devam ederler. Androjen reseptörleri sekretuar epitelyal hücrelerin nukleusunda bulunur, bazal hücre tabakasında yoktur. Uzun süre anti-androjen tedavi uygulanan hastalarda tümör hücre popülasyonunda NE hücrelerin zenginleştiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle endokrin tedaviden sonra minor NE popülasyonlu PCa'ları pür NE popülasyona değişim göstermektedir. NED gösteren PCa'ları hormonal tedaviye dirençli olduğundan terapötik yaklaşımların farklı olması gerekmektedir (1,2,6,12-15).

PCa'nda NED insidensi, kullanılan gümüşleme boyası, immünohistokimyasal yöntemler, doku fiksasyon metodları ve doku örneği sahasına bağlı olarak farklı çalışmalarda %10-%100 oranında bildirilmiştir. 1971'de Azzopardi ve Evans tarafından bu oran %10, 1973'de Kazzas tarafından %16, 1981'de Cappella ve arkadaşları tarafından %32.5 ve 1987'de Abrahamsson tarafından %100 oranında tespit edilmiştir. Tespitteki bu artışın nedeni gümüşleme tekniklerine oranla çok sensitif yöntemlerin geliştirilmesi ve NE belirleyiciler ile yapılan immünohistokimyasal çalışmalardaki ilerlemedir. NE hücrelerin tespitinde gümüşleme tekniklerinin kullanılması, kromogranin A, NSE gibi nöropeptidlerin kullanılmasına oranla daha az duyarlıdır. NED gösteren adenokarsinomların oranı, tespit yöntemlerinin sensitivitesi arttıkça progresif olarak artmaktadır. Tek metod NED gösteren tüm hücreleri ortaya çıkaramadığından metod sayısı arttıkça NED oranı artmaktadır. Ayrıca fiksatif olarak Bouin's solüsyonu kullanılmasıyla daha fazla oranda NE hücre saptanmıştır (2,5,6,13-15).

Glezerson ve Cohen'in yaptıkları bir çalışmada 82 PCa olgusunun 41'inde (%50) NED saptamışlar ve bu vakaları uzun süre takip etmişlerdir. NED gösteren olgularda 2 yıllık yaşam süresi %35, 6 yıllık yaşam süresi %0 saptanırken NED göstermeyen PCa olgularında

2 yıllık yaşam süresi %97, 6 yıllık yaşam süresi ise %94 oranında bulunmuştur. Bu nedenle NED gösteren tüm PCa olgularının prognozlarının kötü olduğunu ifade etmişlerdir⁽²⁾.

NED gösteren PCa'larında fokal NED derecesi tümörün agresivitesi ve tümör grade'i ile direkt korelasyon göstermeye eğilimlidir. Agresif davranışın direkt NED'un bir yansıması mı yoksa yalnızca tümörün yüksek grade'i ile ilgili bir olay olup olmadığı açık değildir. Bazı çalışmalarda NED gösteren PCa olgularının genellikle yüksek grade PCa olguları olduğu belirtilirken^(3,6), NED ile grade arasında açık bir korelasyonun bulunmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır^(5,16). NED gösteren PCa'larının bazı çalışmalarda daha yüksek evredeki tümörlerde görüldüğü rapor edilmiştir^(5,7,19,20). Ayrıca NED'un evreden bağımsız olduğu ve grade ile korelasyonunun daha önemli olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır^(6,3). NED'un, prognostik indikatörlerden (evre, grade gibi...) bağımsız kötü bir prognostik faktör olduğunu öne süren yayınlar da bulunmaktadır (1,2,5,6,11,13,14).

PCa tanısı verilen patoloji raporlarında NED'un özenle belirtilmesi gerekmektedir. Özellikle hormonal tedaviden sonra alınan doku örneklerinde NED araştırılmalıdır. PCa takibinde, NE peptidlerin PCa ile ilişkisini araştırarak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır^(2,3,6-9,12,17). Sonuç olarak PCa olgularında NED'un hastaların yaşam süresinde önemli bir etkisi vardır. Tüm çalışmalarda NED ile kötü prognoz ve tümör agresivitesi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. NED gösteren PCa olguları hormonal tedaviye daha az duyarlıdır. Genellikle daha yüksek grade ve evredeki tümörlerde görülmektedir. NED gösteren PCa olgularında farklı takip yöntemleri ve terapötik yaklaşımların uygulanması gerekmektedir. Yeni te-

davi yöntemleri saptanarak bu karsinomların daha efektif tedavisi yapılabilir.

NE hücrelerin karsinogenezisin başlangıç evresinde rol aldıkları bilinmektedir. Daha sonra üretilen maddeler ve büyüme faktörleri aracılığıyla NE olmayan hücrelerin artışına neden olmaktadır. Akciğerin küçük hücreli karsinomunda gösterildiği gibi prostatik NE hücrelerin prostatta erken dönemde karsinogenezisi düzenledikleri düşünülmektedir (1,2,13). NE hücrelerin komşu benign ve malign NE olmayan hücreler üzerine olan etkileri NE hücrelerin sekretuar ürünleriyle olmaktadır. Birçok nöropeptidler hücre biyolojisinde büyümeyi ve diferansiyasyonu destekleyici ajanlar gibi tanımlanmıştır. Nöropeptidler, hem tümör büyümesini süprese edebilmekte hem de epidermal büyüme faktör reseptörlerinin regülasyonunu yapabilmektedir. İlginç bir şekilde epidermal büyüme faktörleri yoğun olarak prostatik NE hücrelerde salgılanmaktadır (1,5,6). NE sekretuar ürünlerin bazıları büyümeyi stimüle eder, bir kısmı inhibitör etkilidir, diğerleri ise nötraldir. Örneğin; somatostatin büyümeyi inhibe ederken, parathormon serbestleştirici peptit (PTHrP) ve bombesin büyümeyi uyarılmaktadır (1). Sonuç olarak NED gösteren prostatik tümörlerin ağırsif klinik davranışı ve hızlı ilerlemesi, NE peptidlerin PCa hücrelerinin invaziv potansiyellerini arttırmasıyla meydana gelmektedir (1,21).

İmmünoterapi (interferon, büyümeyi uyarıcı peptid/nöropeptidlere karşı antikorlar ya da bu peptid/nöropeptidlerin reseptörlerine karşı antikor), endokrin terapi (peptid/nöropeptid büyüme faktörleri antagonist analogları ve/veya sekresyon ve büyümeyi inhibe eden peptidlerin agonist analogları) ve NED'a etkili spesifik ajanların kullanılması NED gösteren PCa'larında başlıca tedavi yöntemleridir (1). Yakın zamanlarda PCa hücre dizilerinde somatostatin

ve bombesin/gastrin serbestleştirici peptid için reseptörlerin olduğuna dair deliller bulunmuştur ve tedavi rejimleri spesifik olarak bu reseptörlere yönlendirilmiştir. Somatostatin analogu RC-160 ve bombesin/gastrin serbestleştirici peptid antagonisti RC-3015'in hem in vitro hem de in vivo olarak PCa hücre dizilerinde büyümeyi inhibe ettiği gösterilmiştir. Somatostatinin bu etkisi kompleks olup ya hipofizer büyüme hormonu ve prolaktinin salınımının inhibe edilmesiyle ya da epidermal büyüme faktörü gibi endojen büyüme faktörlerinin olumsuz şekilde etkilenmesiyle lokal olarak oluşabilir (1,2,12). Bombesine karşı geliştirilen monoklonal antikorların (2A11) kullanımıyla yapılan bir çalışmada bu antikorların küçük hücreli karsinom hücre dizilerinde büyümeyi inhibe ettiği gösterilmiştir. Bombesine karşı kompetitif inhibitörlerin geliştirilmesi PCa'nun farmakolojik tedavisinde kullanımını sağlayacaktır (1,2). Substans P direkt olarak G proteinini aktive eder ve substans P antagonistleri otokrin/parakrin Ca^{++} mobilizasyon sistemini bozar. Substans P antagonistlerinin, yoğun NED gösteren PCa'larında etkisi araştırılmalıdır (1). Paradoksal bir yaklaşım da PCa'nda NED'u indükleyerek tedavi temektir. Fosfodiesteraz inhibitörleri ya da cAMP analogları aracılığıyla cAMP aktivitesinin arttırılmasıyla NED'un indüklenebileceği gösterilmiştir (1). Streptozotosin, Langerhans adacıklarındaki β hücreleri üzerine toksik etkiye sahip bir maddedir. Streptozotosine karşı prostatik NE hücrelerin duyarlılığı bilinmemektedir. Bu konu araştırılmalı ve NED gösteren PCa tedavisinde değeri ortaya çıkarılmalıdır (2). Akciğerin küçük hücreli NE karsinomlarına karşı etkili olan birçok konvansiyonel kemoterapi prostatın NE küçük hücreli karsinomlarında da etkili olabilir. Klinik deneyimlerle bu ihtimal ayrıntılı olarak

araştırılmalıdır⁽²⁾. Gelecekte NE peptidlerin büyüme faktörü olarak etkilerini bloke edecek antagonist peptid analoglarının ya da NE büyüme faktörlerine karşı veya onların reseptörlerine karşı antikorların fokal NED gösteren karsinomlarda ve NE karsinom tedavisinde kullanılması mümkündür⁽¹²⁾. NE peptid ürünlerin PCa takibinde yeni bir belirleyici olarak kullanılması ve bu ürünlerin PCa ile ilişkisini araştırarak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. NED gösteren PCa'nda yeni tedavi stratejileri saptanarak daha efektif tedavisi yapılabilecektir^(6,12).

Geliş tarihi : 12.02.2001

Yayına kabul tarihi : 12.03.2001

Yazışma adresi:

Dr. Kısmet BİLDİRİCİ

Akarbaşı Mah. Arısoy Sok.

Ayşe Ana Sitesi B Blok No: 19 D. 8

26020 ESKİŞEHİR

KAYNAKLAR

1. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Cancer* 1995; 75: 1850-1859.
2. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 254-268.
3. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in the precursors of prostate cancer. *Eur Urol* 1996; 30: 185-190.
4. Ataizi Ç, Çelikel A, Eren F, ve ark. Radikal prostatektomilerde nöroendokrin diferansiyasyon. *Tr Patol Derg* 1994; 10: 25-26.
5. Seçkin S, Kulaçoğlu S, Aksoy F. Prostat karsinomunda nöroendokrin hücreler. *Tr Patol Derg* 1994; 10: 27-28.
6. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. *Hum Pathol* 1992; 23: 287-296.
7. Abrahamsson A, Wadstram LB, Alumets J, et al. Peptide hormone and serotonin immunoreactive cells in normal and hyperplastic prostate glands. *Path Res Pract* 1986; 181: 675-683.
8. Falkmer S, Askensten U, Grimelius L. Cytochemical markers and DNA content of neuroendocrine cells in carcinoma of the prostate gland during tumour progression. *Acta Histochem* 1990; 38: 127-132.
9. Cohen RJ, Gleason G, Taylor LF, et al. The neuroendocrine cell population of the human prostate gland. *J Urol* 1993; 150: 365-368.
10. Di Sant'Agnese PA, De Mesy Jensen KL, Churukian CJ, et al. Human prostatic endocrine-paracrine (APUD) cells. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 607-612.
11. Turbat-Herrera EA, Herrera GA, Gore I, et al. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 1100-1105.
12. Di Sant'Agnese PA, Cockett ATK. The prostatic endocrine-paracrine (neuroendocrine) regulatory system and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *J Urol* 1994; 152: 1927-1931.
13. Weaver MG, Abdul-Karim FW, Srigley JR. Paneth cell-like change and small cell carcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 1013-1016.
14. Bostwick DG, Dousa MK, Crawford BG, et al. Neuroendocrine differentiation in PIN and adenocarcinoma. *Am. J Surg Pathol* 1994; 18: 1240-1246.
15. Aprikian AG, Cordon-Cardo C, Fair WR, et al. Neuroendocrine differentiation in metastatic prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1994; 151: 914-919.
16. Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, et al. Relation of endocrine-paracrine cells to cell proliferation in normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. *Prostate* 1991; 19: 91-98.
17. Segal NH, Cohen RJ. Bcl-2 proto-oncogene expression in prostate cancer and its relationship to the prostatic neuroendocrine cell. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 616-618.
18. Iwamura M, Wu G, Abrahamsson PA, Cockett ATK et al. Parathyroid hormone related protein: A potential autocrine growth regulator in human prostate cancer cell lines. *Urology* 1994; 43: 675-679.

19. Allen FJ, Van Velden DJ, Heyns CF. Are neuroendocrine cells of practical value as an independent prognostic parameter in prostate cancer? *Br J Urol* 1995; 75: 751-754.
20. Nakada SY, Di Sant'Agnese PA, Moynes RA, et al. The androgen receptor status of neuroendocrine cells in human benign and malignant prostatic tissue. *Cancer Res* 1993; 53: 1967-1970.
21. Hoosain NM, Logothetis CJ, Chung LWK. Differential effects of peptide hormones bombesin, vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin analog RC-160 on the invasive capacity of human prostatic carcinoma cells. *J Urol* 1993; 149: 1209-1213.

