



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

10 (72) 2024

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

10 (72)

2024

октябрь

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 616.65-002-006

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ: НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

^{1,2}Хакимов Г.А. <https://orcid.org/0009-0009-0237-0463>

^{1,2}Хакимова Г.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4970-5429>

^{1,2}Кодиров Ш.Ш. <https://orcid.org/0009-0003-0953-6645>

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, 100140, Узбекистан Ташкент, ул. Богишамол, 223, тел: 8 71 260 36 58 E.mail: interdep@tashpmi.uz

²Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан;

✓ Резюме

Нейроэндокринная опухоль предстательной железы представляет собой редкий и агрессивный вариант рака с неблагоприятным прогнозом. Этот вид рака часто диагностируется на поздних стадиях и характеризуется быстрой резистентностью к стандартным терапевтическим методам. С учетом низкой встречаемости этой патологии приводится описание низкодифференцированного нейроэндокринного (мелкоклеточного) рака предстательной железы с крайне агрессивным течением.

Ключевые слова: нейроэндокринный рак, предстательная железа, гормонорезистентность.

CLINICAL CASE: NEUROENDOCRINE PROSTATE CANCER.

^{1,2}Khakimov G.A. <https://orcid.org/0009-0009-0237-0463>

^{1,2}Khakimova G.G. <https://orcid.org/0000-0002-4970-5429>

^{1,2}Qodirov Sh.Sh. <https://orcid.org/0009-0003-0953-6645>

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan 100140, Tashkent, 223 Bogishamol St, tel: 8 71 260 36 58 E.mail: interdep@tashpmi.uz

²Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan;

✓ Resume

Neuroendocrine prostate cancer is a rare and aggressive cancer with a poor prognosis. This type of cancer is often diagnosed at an advanced stage and exhibits rapid resistance to standard therapeutic methods. Taking into account the low occurrence of this phenomenon, a description of poorly differentiated neuroendocrine (small cell) prostate cancer with extremely aggressive forms is given.

Keywords: neuroendocrine cancer, castration-resistant cancer, prostate, hormone resistance

Актуальность

Нейроэндокринный рак предстательной железы (НЭРПЖ) относится к так называемым мелкоклеточным нейроэндокринным формам рака. По данным международных исследований, НЭРПЖ является редким заболеванием (<1 %) с частотой 35 случаев на 10 тыс. человек в год [1]. Отмечается отчетливый тренд на увеличение распространенности данной формы заболевания.

Согласно данным литературы, можно выделить следующие типы НЭРПЖ: мелкоклеточный и крупноклеточный НЭРПЖ, аденокарцинома с клетками Панета, карциноидные опухоли и смешанные – аденокарцинома с нейроэндокринной дифференцировкой [2].

Несмотря на то что клинические проявления мелкоклеточного НЭРПЖ *de novo* встречаются редко (<2 %), у 15–20% пациентов, у которых ранее диагностирована аденокарцинома предстательной железы, могут развиваться нейроэндокринные признаки на более поздних стадиях прогрессирования кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) в результате резистентности к лечению [3–6].

Клетки аденокарциномы на фоне гормональной терапии приобретают множественные геномные (например, RB1 (белок ретинобластомы 1) и TP53 (белок- супрессор опухоли p53) и эпигеномные (например, метилирование ДНК и высокий уровень EZH2 (фермент гистон-лизин-N-метилтрансфераза) изменения, вызывающие активацию различных сигнальных путей. Регулятор сплайсинга SRRM4 (серин/аргининовая повторяющаяся матрица 4) приводит к альтернативному сплайсингу и ингибированию фактора транскрипции REST [7]. Клетки приобретают стволовые и нейрональные характеристики, связанные с активацией факторов транскрипции N-MYC, PEG10 и BRN2, SOX2 и SOX1. Происходит переход клеток в мезенхимальное состояние с повышенной регуляцией белков VIM (vimentin) и SNAI1, резко снижая экспрессию рецепторов андрогенов и генов, регулируемых андрогенами, таких как простатический специфический антиген (ПСА) и повышая регуляцию классических нейроэндокринных маркеров (например, синаптофизина, хромогранина А и нейроспецифической эналазы) [8].

Основные клинические проявления НЭРПЖ включают низкий уровень ПСА, высокую метастазирующую нагрузку опухоли и быструю резистентность к АДТ [9–11].

Учитывая редкость данной патологии (1-2%) и свойственное ему крайне агрессивное течение, ниже мы приводим клинический случай осложненного течения нейроэндокринного рака предстательной железы болевым синдромом.

Клиническое наблюдение. Пациент К., 1963г.р. обратился в апреле 2023 года с жалобами на боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, кровь при мочеиспускании и общую слабость. Самостоятельно выполнил ПЭТ-исследование. По данным ПЭТ-КТ от 05.04.2023г.: Предстательная железа увеличена в размерах, вдавливая основание мочевого пузыря. Гетерогенно усиливающееся узловое поражение размером приблизительно 5,0x3,8 см с гетерогенным поглощением ФДГ (SUVmax-6,8) отмечено с вовлечением обеих долей предстательной железы, спереди примыкает к задней стенке мочевого пузыря, сверху вовлекает левый семенной пузырек, сзади примыкает к передней стенке прямой кишки с потерей жировой плоскости. Несколько субсантиметровых пресакральных лимфатических узлов размером 9x8 мм, периректальные лимфатические узлы размером 7x7 мм с минимальным поглощением ФДГ у немногих. Отмечается небольшое склеротическое поражение левой бедренной кости, левой седалищной кости и правой подвздошной кости. 03.05.2023г. выполнена биопсия образования. Патоморфологическое заключение №334/23: рак предстательной железы (мелкоклеточный- 90%, аденокарцинома-10%). Gleason score 3+4=7. Иммуногистохимическое исследование от 04.05.23: P63 - отрицательный; хромогранин/синаптофизин -положительные; Ki-67: 50-55%, перинеуральная инвазия - отсутствует. ПСА от 05.05.2023г. - 2,01 нг/мл. Состояние после 7 курсов химиотерапии (ХТ) - Этопозид+Цисплатин, 6 введений иммунотерапии -Атезолизумаб, антагонисты гонадотропин релизинг гормонов (анГРГ) (09.05.2023г., 16.09.2023г.). Прогрессирование. ПЭТ-КТ от 13.07.2023г.: Предстательная железа увеличена в размерах, вдавливая основание мочевого пузыря. Гетерогенно усиливающееся узловое поражение размером приблизительно 5,0 x 3,4 см с гетерогенным поглощением ФДГ (SUVmax-10,3) с вовлечением обеих долей предстательной железы, спереди примыкает к задней стенке мочевого пузыря, сверху вовлекает левый семенной пузырек, сзади прилегает к передней стенке прямой кишки с потерей жировой плоскости. Отмечается латеральная потеря жировой плоскости с прилегающей левой запирающей пластиной. 05.10.2023г. на основании данных МРТ ОМТ с в/в контрастированием- тотальное замещение опухолевой тканью ложа предстательной железы с прорастанием в мочевой пузырь, прямую кишку и мышцы тазового дна и выраженного болевого синдрома (9 балл) пациенту рекомендовано хирургическое лечение с паллиативной целью.14.10.2023г.- выполнена условно радикальная простатэктомия (РПЭ), с формированием сигмостомы и эпицистостомы. Гистологическое заключение №142019 от 21.10.2023г.: нейроэндокринный рак предстательной железы, G-5. Gleason score 10 (5+5). Опухоль занимает

4/6 столбцов. Интраваскулярная и периневральная инвазия – не имеется. (рис. 1) Иммуногистохимическое исследование №2224/23 от 03.11.2023г. показало положительную мембранную экспрессию маркеров Chromogranin и CD56, что характерно для нейроэндокринных опухолей. В то же время, отрицательная экспрессия с маркерами P63, СКН, АМАСR указывает на отсутствие эпителиального компонента. Индекс пролиферативной активности Ki67 составил 40%, что свидетельствует о высокой активности клеточного деления в опухоли.

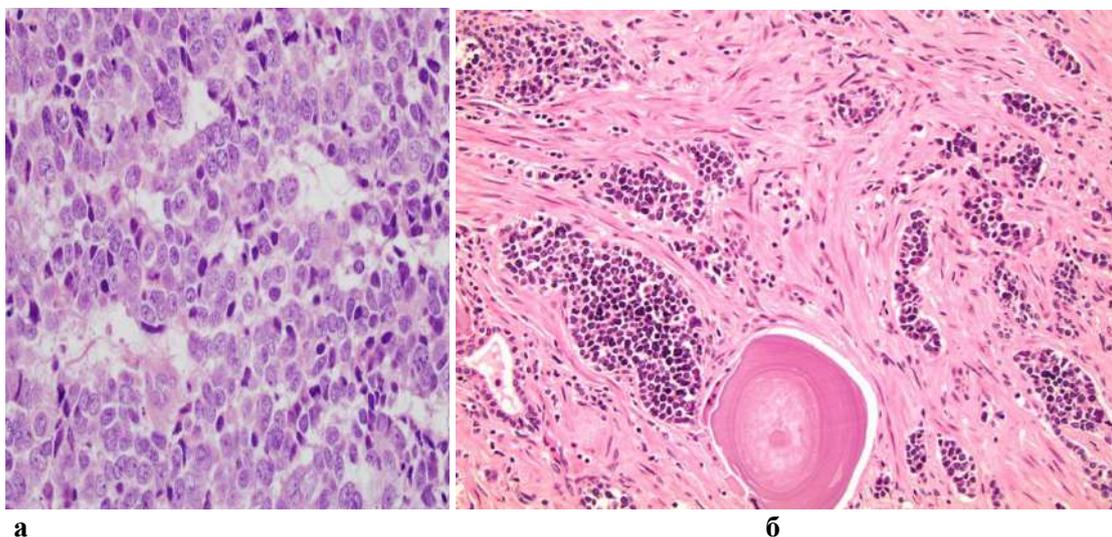


Рис. 1. Нейроэндокринная карцинома предстательной железы. Н&Е

а) В ткани предстательной железы обнаружен инфильтративный рост опухоли, состоящей из монотипных клеток с гиперхромными ядрами и тонким цитоплазматическим ободком. X200.
б) Опухоль продемонстрировала интраваскулярный и периневральный рост, а также врастание в капсулу предстательной железы без зафиксированных признаков распространения за ее пределы.

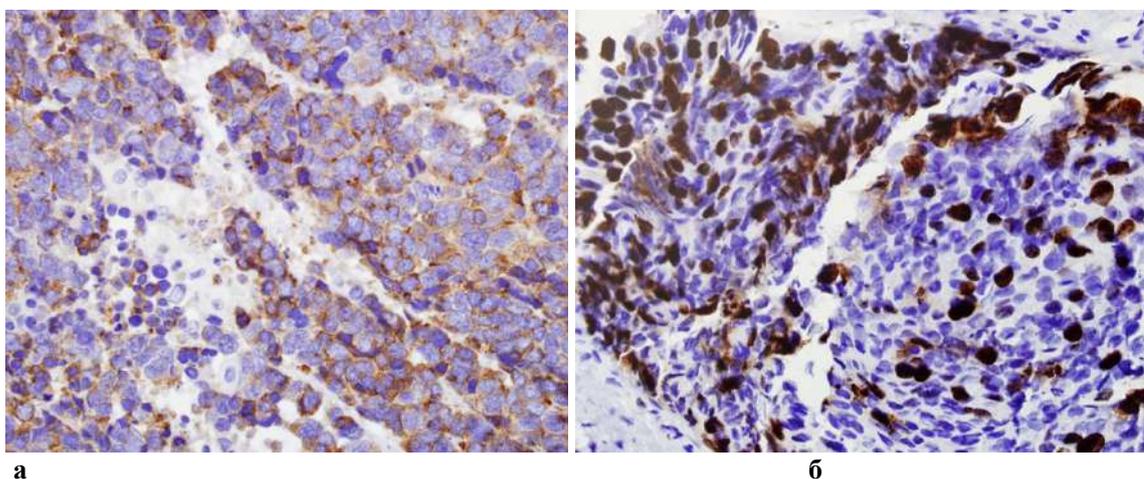


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование нейроэндокринного рака предстательной железы.

а) мембранная экспрессия маркера Chromogranin X200. **б)** Индекс пролиферативной активности Ki67-40%, X200.

Состояние пациента в послеоперационном периоде осложнилось развитием выраженного болевого синдрома. Уровень болевой восприятия регистрировался по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) после окончания операции и далее в течении всего периода наблюдения. Болевое восприятие оценивалось по баллам, где число баллов оценивалось как: 0-2 балла - боли нет, от 2-4 баллов – слабая боль, 4-6 баллов - умеренная боль, 6-8 баллов - сильная боль, от 8-10 баллов - очень сильная боль. Весь послеоперационный период число баллов по ВАШ у пациента был 3-4 с

введением непрерывной инфузии через эпидуральный катетер Sol. Bupivacaini. С целью дополнительного послеоперационного обезболивания назначали введение нестероидных противовоспалительных средств (кеторолака, кеторола) и наркотических анальгетиков (промедола, морфина гидрохлорида) по требованию, с учетом степени болевого восприятия по ВАШ. Установлено, что в послеоперационном периоде на фоне гемодинамической стабильности (АД ср 98 ± 3 мм. рт. ст, ЧСС 82 ± 4 в мин, SpO₂- $98 \pm 2\%$) в течение первых суток пациент нуждался в проведении обезболивания ненаркотическими анальгетиками, и однократно наркотическими препаратами. Наблюдения показали, что в первые дни после операции на фоне проводимого обезболивания, число баллов по ВАШ было от $2,4 \pm 2,0$ до $3,06 \pm 2,1$. Через неделю эпидуральный катетер был удален. В последующие часы наблюдения появились жалобы на боли, которые соответствовали $4,13 \pm 2,5$ до $6,1 \pm 2,2$ баллов, что потребовало введение дополнительного количества опиоидов. Обезболивание наркотическими анальгетиками снизило болевые ощущения до $4,27 \pm 2,3$ баллов по ВАШ. Среднее АД и ЧСС было стабильным и находились в пределах от $90,04 \pm 0,89$ до $91,41 \pm 1,08$ мм.рт.ст. и $72,88 \pm 1,93$ до $73,32 \pm 1,62$ уд. в мин. соответственно.

Учитывая нарастание жалоб на боли и дискомфорт в ощущениях пациента, а также нарастание потребности в опиоидах до 3-4 раз в сутки повторно установлен эпидуральный катетер на уровне на уровне L2-L3. Введение дозы Sol. Bupivacaini в дозе 2 мг/кг/час не приводили к должному эффекту. Число баллов по ВАШ не снижалось $6,5 \pm 2,2$ баллов несмотря на повышение дозы Bupivacaini. Принято решение перевести на обезболивание пациента непрерывным введением с помощью помпы со скоростью 2-3 мл в час. Содержимое помпы (Sol. Bupivacaini 250 мг с добавлением 0,3 мг Sol.Morphyny 1%-0,3). На фоне данного обезболивания число баллов по ВАШ было от $2,15 \pm 2,5$ до $4,1 \pm 2,2$. Через 2 недели катетер был удален. Проведена лечебно-диагностическая блокада (Ganglion Impar block). введением местного анестетика и стероида под контролем R-скопии. После проведенной блокады болевые ощущения снизились незначительно и число баллов по ВАШ составило $6,5 \pm 2,0$, что привело к введению опиоидов до 3-4 раз в сутки Sol.Morphyny 1%-1.0. Учитывая повышенную потребность в опиоидах, больному вновь установлен эпидуральный катетер на уровне L3-L4 с продленным введением (Sol. Bupivacaini 250 мг с добавлением 0,3 мг Sol.Morphyny 1%-0,3), со скоростью 2-3 мл в час. 15 января 2024 года пациент скончался по месту жительства.

Этот клинический случай подчеркивает сложность и агрессивность нейроэндокринного рака предстательной железы, а также необходимость разработки более эффективных методов его лечения, особенно в случае метастатического распространения.

Обсуждение: Нейроэндокринный рак предстательной железы представляет собой агрессивный вариант карциномы предстательной железы с плохим прогнозом. Он обычно диагностируется на поздних стадиях из-за отсутствия четкой корреляции между тяжестью патологического процесса и уровнем ПСА [12,13]. В клинических проявлениях заболевания преобладают симптомы инфравезикальной обструкции (в 50% случаев), боли в костях, неврологические расстройства, уретерогидронефроз или боли в животе (в 33% случаев) [14].

Андрогендепривационная терапия (АДТ) может ингибировать пролиферацию клеток аденокарциномы предстательной железы и облегчать клинические симптомы, но при нейроэндокринном раке предстательной железы она может быть неэффективной из-за быстрой резистентности и высокой метастазирующей нагрузки опухоли [15].

Поскольку заболевание быстро метастазирует, подавляющее большинство пациентов с НЭРПЖ на момент постановки диагноза уже имеют позднюю стадию. Поэтому требуется системное лечение. Из-за того, что НЭРПЖ очень плохо отвечает на АДТ, основными методами лечения считаются лучевая терапия и ХТ [16,17].

Основной целью остается обеспечение высокого качества жизни пациентов, что достигается сочетанием противоопухолевой терапии и симптоматического лечения.

Химиотерапия для рака предстательной железы долгое время оставалась не очень эффективной и применялась лишь в случае, когда другие методы лечения были неэффективны [15]. В целом подходы к лечению больных НЭРПЖ схожи с таковыми у пациентов с мелкоклеточным раком легкого. Для лечения пациентов с НЭРПЖ обычно используется ХТ на основе цисплатина [18,19]. Сравнение схем химиотерапии карбоплатина и доцетаксела в 1-й линии и этопозидом и цисплатина во 2-й линии свидетельствует о высокой частоте ответа ($65,4$ и $33,8$ % соответственно), но медиана общей выживаемости составила всего 16 мес [20]. В исследовании доксорубицина в комбинации с цисплатином и этопозидом частота ответа составила 61 %, но с учетом высокой токсичности

(нейтропения III или IV степени – 100 %, тромбоцитопения – 66 %, мукозит – 21 % и инфекция – 68 %) данная схема не была рекомендована для рутинного назначения [20]. Комбинация карбоплатина с таксанами прописывается в рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN) в качестве варианта для пациентов с агрессивными клиническими характеристиками или неблагоприятной геномикой (потеря функции изменений, затрагивающих по меньшей мере два из PTEN, TP53 и RB1) [21]. Одним из пилотных исследований по НЭРПЖ является анализ пациентов американского госпиталя Princess Margaret в период с 1988 по 2004 г. ретроспективно наблюдалось 14 пациентов с нейроэндокринным РПЖ. Средний возраст пациентов составлял 72 (23–82) года. У пациентов отмечались симптомы дизурических расстройств и тазовые боли. Средний уровень ПСА составлял 7 (1–30) нг/мл. Лучевую терапию (ЛТ) с суммарной очаговой дозой (СОД) 60 Гр проводили 7 больным. Такому же числу пациентов выполнена трансуретральная резекция (ТУР) ПЖ, при этом ни одному пациенту не проведена РПЭ. Десять больных получали ХТ на основе платины в неадьювантном и адьювантном режимах, в среднем 4 курса. У всех пациентов проявлялись как системные (печень, легкие, кости), так и местные (инфильтрация в прямую кишку) рецидивирующие (распространенные) процессы. Все, кроме 1 пациента, умерли от прогрессирования болезни. Средняя продолжительность жизни составила 12 мес, 1-летняя выживаемость – 50 %, а 2-летняя – 29 % [22]. В другом исследовании Американской академии наук изучали данные 30 пациентов с локализованным и распространенным (метастатическим) нейроэндокринным РПЖ. Лечение больных предусматривало ХТ с цисплатином в основе и ЛТ на область таза. У 2 больных с ранней стадией заболевания была достигнута полная ремиссия продолжительностью от 19 до 22 мес. У 3 пациентов с запущенной стадией заболевания полная ремиссия достигла 6–7 мес. У 25 пациентов не отмечено ответа на проводимую терапию [23]. Доступных публикаций по нейроэндокринным опухолям в ткани все еще ПЖ немного. В 2023г. отечественные авторы проанализировали 454 первичных пациента с диагнозом «рак предстательной железы» и 3 из них выставлен диагноз НЭРПЖ. Ввиду тяжелого соматического статуса и сопутствующей патологии 2 пациента не подлежали специализированному лечению, период наблюдения за ними составил 2,5 мес. У третьего пациента НЭРПЖ IV стадии (T4NxM1) с метастазами в забрюшинные, внутрибрюшинные, подвздошные лимфатические узлы. По данным ИГХ опухолевые клетки экспрессируют СКран, CD56, b-синаптофизин; Ki-67 около 60 %. Уровень ПСА составил 0,55 нг/мл, CGA – 257,55 нг/мл, NSE – 19,34 нг/мл. Пациенту проведено 9 курсов полихимиотерапии по схеме этопозид + цисплатин. Пациент скончался через 12 мес после постановки диагноза в связи с прогрессированием заболевания. [24].

Общая выживаемость пациентов с НЭРПЖ схожа с таковой у пациентов с мелкоклеточным раком других локализаций. При этом средняя выживаемость больных составляет 5–17 мес. Менее чем в 5 % случаев она может достигать более 24 мес [25]. Большинство пациентов умирают в течение первых 2 лет после постановки диагноза, что составляет примерно 25 % смертей от КРРПЖ [26]. При анализе показателей выживаемости на основе базы данных наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) было установлено, что медиана общей выживаемости в когорте пациентов с НЭРПЖ составила 9 мес (95% доверительный интервал 8–10 мес) [17].

Таким образом, необходимость проведения проспективных рандомизированных исследований для нейроэндокринного рака предстательной железы об эффективности этой стратегии лечения остается актуальной.

Заключение

Нейроэндокринный рак предстательной железы, особенно мелкоклеточного строения, является редким заболеванием. Доступная в последнее время литература в основном включает серии клинических случаев. Данная проблема заключается в отсутствии проспективных исследований, а стандартные методы лечения основаны на терапии мелкоклеточного рака легких.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Aggarwal R, Zhang T, Small EJ, Armstrong AJ. Neuroendocrine prostate cancer: subtypes, biology, and clinical outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(5):719-26. DOI: 10.6004/jnccn.2014.0073
2. Hirano D, Okada Y, Minei S. et al. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 2004;45(5):586–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2003.11.032
3. Aggarwal R., Huang J., Alumkal J.J. et al. Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: a multi-institutional prospective study. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2492–503. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6880

4. Abida W, Cyrta J, Heller G. et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116(23):11428-36. DOI: 10.1073/pnas.1902651116
5. Bluemn E.G., Coleman I.M., Lucas J.M. et al. Androgen receptor pathway-independent prostate cancer is sustained through FGF signaling. *Cancer Cell* 2017;32(4):474-89. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.09.003
6. Beltran H., Prandi D., Mosquera J.M. et al. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. *Nat Med* 2016;22(3):298–305. DOI: 10.1038/nm.4045
7. Zhang Y., Zheng D., Zhou T. et al. Androgen deprivation promotes neuroendocrine differentiation and angiogenesis through CREB- EZH2-TSP1 pathway in prostate cancers. *Nat Commun* 2018;9(1):4080. DOI: 10.1038/s41467-018-06177-2
8. Puca L., Vlachostergios P.J., Beltran H. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: emerging biology, models, and therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019;9(2):30593. DOI: 10.1101/cshperspect.a030593
9. Montironi R., Cimadamore A., Lopez-Beltran A. et al. Morphologic, molecular and clinical features of aggressive variant prostate cancer. *Cells* 2020;9(5):1073. DOI: 10.3390/cells9051073
10. Mahal B.A., Yang D.D., Wang N.Q. et al. Clinical and genomic characterization of low-prostate-specific antigen, high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2018;74(2):146–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.01.043
11. Wang J., Xu W., Mierxiati A. et al. Low-serum prostate-specific antigen level predicts poor outcomes in patients with primary neuroendocrine prostate cancer. *Prostate* 2019;79(13):1563–71. DOI: 10.1002/pros.23878
12. Helpap B, Köllermann J, Oehler U. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: histogenesis, biology, clinical relevance, and future therapeutical perspectives. *Urol Int.* 1999;62(3):133-8.
13. Stenman UH, Abrahamsson PA, Aus G, Lilja H, Bangma C, Hamdy FC, et al. Prognostic value of serum markers for prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2005(216):64-81.
14. Nadal R, Schweizer M, Kryvenko ON, Epstein JI, Eisenberger MA. Small cell carcinoma of the prostate. *Nat Rev Urol.* 2014;11(4):213-9.
15. Conteduca V, Oromendia C, Eng KW, Bareja R, Sigouros M, Molina A, et al. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2019;121:7-18.
16. Apostolidis L., Nientiedt C., Winkler E.C. et al. Clinical characteristics, treatment outcomes and potential novel therapeutic options for patients with neuroendocrine carcinoma of the prostate. *Oncotarget* 2019;10(1):17–29. DOI: 10.18632/oncotarget.26523
17. Zhu J., Liang X., Wu D. et al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes in neuroendocrine prostate cancer: a population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(15):25237. DOI: 10.1097/MD.00000000000025237
18. 29. Vlachostergios P.J., Papandreou C.N. Targeting neuroendocrine prostate cancer: molecular and clinical perspectives. *Front Oncol* 2015;5:6. DOI: 10.3389/fonc.2015.00006
19. 30. Papandreou C.N., Daliani D.D., Thall P.F. et al. Results of a phase II study with doxorubicin, etoposide, and cisplatin in patients with fully characterized small-cell carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3072–80. DOI: 10.1200/JCO.2002.12.065
20. Culine S., El Demery M., Lamy P.J. et al. Docetaxel and cisplatin in patients with metastatic androgen independent prostate cancer and circulating neuroendocrine markers. *J Urol* 2007;178:844–8. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.044
21. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, et al. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(10):1067-96.
22. Duran I., Berthold D.R., Pond G.R. et al. Meeting: 2007 Prostate Cancer Symposium. Abstract No:253 Neuroendocrine carcinoma of the prostate: Review of 14 cases at a single institution from 1988–2004.
23. Stein M., Bernstein Z., Abacioglu U. et al. Small cell (neuroendocrine) carcinomas of the prostate: etiology, diagnosis, prognosis and therapeutic implications – a retrospective study of 30 patients from rare cancer network. *Am J Med Sci* 2008;336(6):478-88.
24. Сафина С.З., Исянгулова А.З. Нейроэндокринный рак предстательной железы. *Онкоурология* 2023;19(2):94-100. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-94-100
25. Umar S.A., Maclenna G.T. Small cell carcinoma of the prostate. *J Urol* 2009;181(2):838-9. DOI: 10.1038/nrurol.2014.21
26. Conteduca V., Oromendia C., Eng K.W. et al. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. *Eur J Cancer* 2019;121:7-18. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.011

Поступила 20.09.2024

