

Современные основы диагностики и лечения пациентов с нейроэндокринной карциномой предстательной железы

В.Ю. Старцев¹, Е.В. Шпоть², Д.И. Кривоносов³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2;

³СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 19»; Россия, 192238 Санкт-Петербург, ул. Пражская, 11

Контакты: Владимир Юрьевич Старцев doc.urolog@gmail.com

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) признан 2-й ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований среди мужского населения развитых стран. Один из вариантов заболевания – нейроэндокринная карцинома предстательной железы (НЭКП) – проявляется в форме кастрационно-резистентного РПЖ. К отличительным проявлениям НЭКП относят низкий уровень сывороточного простатического специфического антигена (ПСА), высокую потенциальную скорость метастазирования и резистентность к проведению заместительной гормональной терапии. Публикаций о возможностях диагностики и терапии данного вида опухолей в медицинской литературе крайне мало.

Цель исследования – провести обзор современных основ патогенеза, методов диагностики и лечения пациентов с НЭКП.

Материалы и методы. Изучены данные современной медицинской литературы из архивов PubMed/Crossref, из баз Elsevier и Scopus за 1991–2020 гг. Обобщены материалы по эпидемиологии и этиопатогенезу НЭКП, а также о методах диагностики и лечения пациентов с этой патологией. Проведен сравнительный анализ уровней нейроэндокринных маркеров при кастрационно-резистентном и локализованных формах РПЖ. Рассмотрены схемы комбинированной терапии НЭКП с использованием аналогов соматостатина.

Результаты. Частота обнаружения НЭКП снижена из-за стертой клинической картины и морфологических характеристик, сходных с низкодифференцированной карциномой. Основой диагностики НЭКП служит определение уровней нейрональных маркеров – хромогранина А, нейронспецифической енолазы и ряда потенциально митогенных гормонов, включая РТНгР, NT, серотонин, бомбезин, кальцитонин и тиреотропный гормон. Худший прогноз отмечен у пациентов с исходно высокими уровнями хромогранина А, что подчеркивает высокую значимость показателя для мониторинга НЭКП. Препаратом выбора при лечении пациентов с данной патологией признан аналог соматостатина октреотид-депо, использование которого в комбинации с заместительной гормональной терапией приводит в 50 % случаев к стабилизации РПЖ. При проведении терапии аналогом соматостатина в самостоятельном режиме или в случаях прогрессии опухоли на фоне химиотерапии отмечают снижение уровня ПСА в 50–60 % случаев, а стабилизацию уровня ПСА – в 41,7–53,3 %.

Заключение. Отмечено недостаточное количество рандомизированных клинических исследований НЭКП, поэтому прогноз развития данной патологии остается не до конца понятным. Использование аналогов соматостатина, наряду с таргетной терапией, является основным выбором терапии НЭКП, но требует дополнительного изучения в программе рандомизированных исследований. При получении положительного результата появится возможность шире использовать аналоги соматостатина для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов с НЭКП.

Ключевые слова: нейроэндокринная карцинома предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, хромогранин А, октреотид-депо

Для цитирования: Старцев В.Ю., Шпоть Е.В., Кривоносов Д.И. Современные основы диагностики и лечения пациентов с нейроэндокринной карциномой предстательной железы. Онкоурология 2021;17(3):110–20. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-110-120.

Modern principles of diagnosis and treatment of patients with neuroendocrine carcinoma of the prostate

V. Yu. Startsev¹, E.V. Shpot'², D.I. Krivosov³

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint-Petersburg 194100, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

³City Polyclinic No. 19; 11 Prazhskaya St., Saint-Petersburg 192238, Russia

Contacts: Vladimir Yurievich Startsev doc.urolog@gmail.com

Background. Prostate cancer (PCa) is well-known as the 2nd leading cause of death from malignant neoplasms among the males from developed countries. One of the variants of the disease – neuroendocrine carcinoma of the prostate (NECP) – manifests itself as the form of castration-resistant PCa. Distinctive manifestations of NECP include a low level of serum prostate specific antigen (PSA), a high potential rate of metastasis, and resistance to hormone replacement therapy. There are very few medical publications on the possibilities of diagnosis and therapy of this type of tumor.

The objective of the study is to review the current foundations of pathogenesis, methods of diagnosis and treatment of patients with NECP.

Materials and methods. The data of modern medical literature from the PubMed/Crossref archives, from the Elsevier and Scopus databases for 1991–2020 were studied. The materials on the epidemiology and pathogenesis of NECP, as well as the methods of diagnosis and treatment of patients with this pathology are summarized. A comparative analysis of the levels of neuroendocrine markers in castration-resistant and localized forms of PCa was carried out. The schemes of combination therapy of NECP with the use of somatostatin analogs are considered.

Results. The detection rate of NECP is reduced due to the blurred clinical picture and morphological characteristics similar to poorly differentiated carcinoma. The basis for the diagnosis of NECP is the determination of the levels of neuronal markers – chromogranin A, neuron-specific enolase, and a number of potentially mitogenic hormones, including PTHrP, NT, serotonin, bombesin, calcitonin, and thyroid-stimulating hormone. The worst prognosis was observed in patients with initially high levels of chromogranin A, which emphasizes the high significance of this indicator for monitoring NECP. The drug of choice in the treatment of patients with this pathology is the somatostatin analogue octreotide-depot, the use of which in combination with hormone replacement therapy leads to stabilization of PCa in 50 % of cases. During therapy with an analogue of somatostatin alone or in cases of tumor progression against the background of chemotherapy, a decrease in PSA level is noted in 50–60 % of cases, and PSA level stabilization – in 41.7–53.3 %.

Conclusion. We founded an insufficient number of randomized clinical trials of NECP, therefore, the prognosis of the development of this pathology remains completely unclear. The use of somatostatin analogues, along with targeted therapy, is the main choice of therapy for NECP, but requires further study in the program of randomized trials. If a positive result is obtained, it will be possible to use somatostatin analogs more widely to improve the quality and increase the life expectancy of patients with NECP.

Key words: neuroendocrine carcinoma of the prostate, castrate-resistant prostate cancer, chromogranin A, octreotide depot

For citation: Startsev V.Yu., Shpot' E.V., Krivosov D.I. Modern principles of diagnosis and treatment of patients with neuroendocrine carcinoma of the prostate. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):110–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-110-120.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) признан 2-й ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований среди мужского населения развитых стран [1]. Темпы заболеваемости РПЖ у пациентов пожилого и старческого возраста за последние 10–15 лет возросли, в том числе в России, где в 2019 г. карцинома предстательной железы впервые была верифицирована почти у 41 тыс. мужчин и лишь в 33 % случаев выявлена активно [2]. Около 50 % случаев этой патологии регистрируют у мужчин старше 60 лет только при аутопсии [3].

Большинство летальных исходов происходит из-за прогрессирующего локализованной карциномы,

резистентной к кастрации (кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ)) [4]. Нейроэндокринная карцинома предстательной железы (НЭКП) чаще проявляется в форме КРРПЖ как результат трансформации ацинарного РПЖ после депривационной заместительной гормональной терапии [5]. Основные клинические проявления НЭКП включают низкий уровень сывороточного простатического специфического антигена (ПСА), высокую потенциальную скорость метастазирования и быструю резистентность к заместительной гормональной терапии [6]. Таким образом, НЭКП относится к агрессивному варианту КРРПЖ с неблагоприятным прогнозом.

Большинство пациентов с НЭКП умирают в течение 1–2 лет после постановки диагноза, что составляет примерно 25 % в структуре смертности от КРРПЖ [7, 8]. Клиническая осведомленность врачей о трансформации в НЭКП явно недостаточна. Кроме этого, повторные биопсии предстательной железы после постановки диагноза, как правило, не выполняются, что приводит к поздней диагностике НЭКП.

В настоящее время не достигнут единый консенсус среди патоморфологов в отношении НЭКП: ее морфологические характеристики сходны с низкодифференцированным РПЖ, поэтому частота обнаружения этой формы снижена [9]. В связи с распространением новых высокоэффективных лекарственных препаратов, воздействующих на андрогенные рецепторы (например, энзалутамида, MDV3100), частота НЭКП также может возрасти. Это связано с доказанным увеличением вероятности НЭКП на фоне длительного гормонального лечения.

Известно, что НЭКП нечувствительна к заместительной гормональной терапии и терапия этой формы рака существенно отличается от традиционного лечебного подхода при аденокарциноме предстательной железы [10]. При НЭКП необходимо скорейшее начало системной химиотерапии на основе этопозида с цисплатином или карбоплатином, лучевой терапии и другого потенциально эффективного лечения, включая таргетные препараты (ингибиторы киназы *Aurora A*, анти-EGFR или mTOR) [11, 12].

Имеется очевидный недостаток рандомизированных клинических исследований НЭКП, поэтому прогноз развития данной патологии остается не до конца понятным. Каковы же современные данные о клинкопатологических характеристиках и исходах НЭКП? Описаны ли иные, кроме общепринятых, лечебные подходы при этой форме заболевания? Для ответов на эти вопросы проведен анализ современной медицинской литературы в архивах PubMed/Crossref, в базах Elsevier и Scopus за 1991–2020 гг.

Этиопатогенез нейроэндокринной карциномы предстательной железы

В 1992 г. установлено, что эндокринно-паракринные (в англоязычной литературе — APUD) клетки расположены в протоковом и ацинарном эпителии предстательной железы. Это клетки открытого или закрытого типа, имеющие дендритные отростки [13]. Определены клетки, вырабатывающие секреторные иммунореактивные пептиды: серотонин, кальцитонин (и родственные пептиды), соматостатин (семейства бомбезина и тиреотропного гормона из бета-цепи). Эти клетки могут функционировать за счет воздействия эндокринных, паракринных, нейрокринных механизмов и играют важную регулируемую роль в период роста и дифференцировки предстательной

железы, а также в секреторном процессе зрелой железы.

Нейроэндокринные клетки встречаются в виде рассеянных очагов в структуре опухоли предстательной железы, подобно их распределению в протоковых эпителиальных клетках нормальной железы [14]. Наглядно процесс формирования НЭКП представлен на рис. 1.

Нейроэндокринные клетки распределены в структуре предстательной железы в виде морфологически гетерогенных клеток с нейритоподобными отростками между эпителиальными клетками, проникающими через их мембраны. Плотность нейроэндокринных клеток часто выше в РПЖ, чем в нормальной ткани, а их частота коррелирует со степенью злокачественности опухоли, потерей чувствительности к андрогенам, APUD-активностью и неблагоприятным прогнозом. Нейроэндокринные клетки признаны немитотическими, пролиферирующие клетки обнаруживаются в непосредственной близости от них. Это позволяет предположить, что нейроэндокринные клетки обеспечивают паракринные химические реакции для окружающих клеток РПЖ.

Нейроэндокринные клетки идентифицируются по наличию нейросекреторных гранул и по их способности экспрессировать широкий спектр нейрональных маркеров, таких как хромогранин А, нейронспецифическая енолаза и ряд потенциально митогенных гормонов, включая РТНгР, NT, серотонин, бомбезин, кальцитонин и тиреотропный гормон [15, 16].

Различные факторы (клеточные, молекулярные и терапевтические), участвующие в развитии НЭКП, представлены на рис. 2.

Факторы, влияющие на клетки РПЖ, включают депривацию андрогенов, лучевую и химиотерапию. Клетки микроокружения опухоли, в том числе тучные клетки, ассоциированные с РПЖ фибробласты, макрофаги и стромальные клетки костного мозга, способствуют развитию НЭКП (см. рис. 2). Кроме этого, каналы иона кальция и изменение гомеостаза ионов кальция играют решающую роль в устойчивости к традиционной лекарственной терапии и развитию НЭКП. Экзосомы, секретируемые клетками РПЖ, также связаны с НЭКП.

Нейроэндокринные клетки чаще встречаются в РПЖ, чем в карциноме других органов мочеполовой системы. Среди НЭКП различают:

- аденокарциному с нейроэндокринной дифференцировкой (8574/3) (около 90 % случаев);
- высокодифференцированную нейроэндокринную опухоль (8240/3) (новая для урологии, ранее называлась карциноидом);
- мелкоклеточный нейроэндокринный рак (8041/3);
- крупноклеточный нейроэндокринный рак (8013/3) [17].

Система гистологической градации НЭКП представлена в табл. 1.

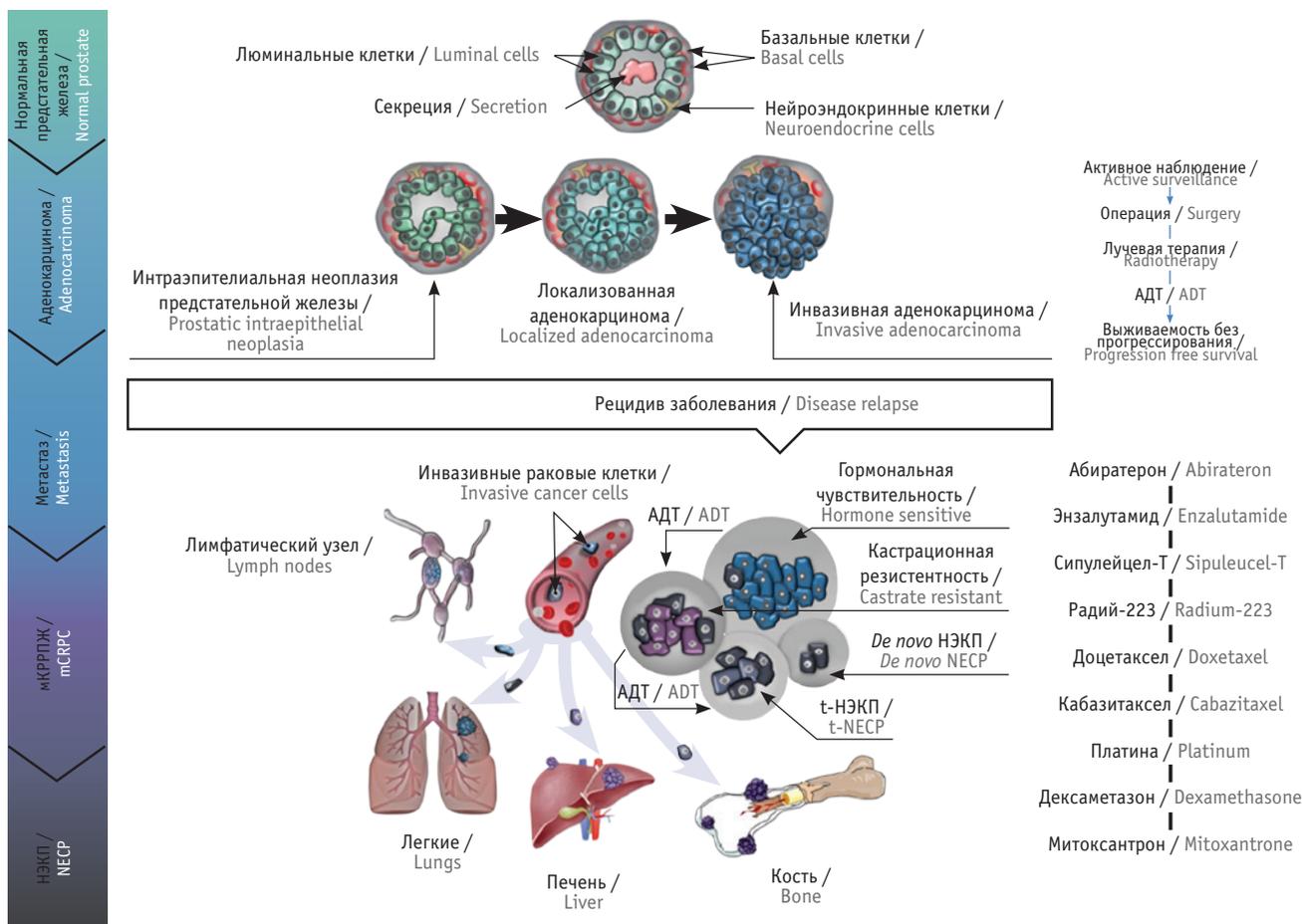


Рис. 1. Схематический вариант развития НЭКП. Представлено развитие рака предстательной железы от нормальных эпителиальных клеток (базальных, люминальных и нейроэндокринных) до интраэпителиальной неоплазии предстательной железы, локализованной и инвазивной аденокарциномы (адаптировано из [5] с разрешения авторов). АДТ – андроген-депривационная терапия; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; НЭКП – нейроэндокринная карцинома предстательной железы
Fig. 1. Schematic variant of the development of NECP. The development of prostate cancer from normal epithelial cells (basal, luminal and neuroendocrine) to intraepithelial neoplasia of the prostate, localized and invasive adenocarcinoma is presented (adapted from [5] with permission of the authors). ADT – androgen deprivation therapy; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer; NECP – neuroendocrine carcinoma of the prostate

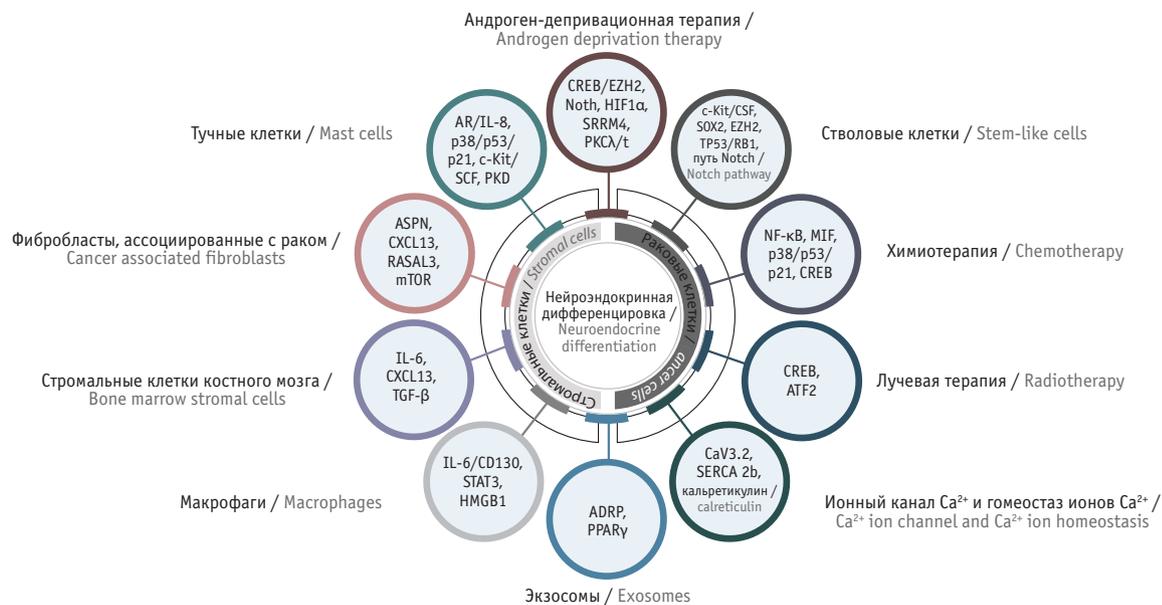


Рис. 2. Молекулярные пути развития нейроэндокринной карциномы предстательной железы: факторы (клеточные, молекулярные, терапевтические), участвующие в нейроэндокринной дифференцировке при раке предстательной железы (адаптировано из [5] с разрешения авторов)
Fig. 2. Molecular pathways for the development of neuroendocrine carcinoma of the prostate: factors (cellular, molecular, therapeutic) involved in neuroendocrine differentiation in prostate cancer (adapted from [5] with permission of the authors)

Таблица 1. Система гистологической градации нейроэндокринных опухолей [18]

Table 1. System of histological gradation of neuroendocrine tumors [18]

Степень дифференцировки нейроэндокринных клеток Degree of differentiation of neuroendocrine cells	Степень злокачественности (grade) Degree of malignancy (grade)	Митотическая активность (×10 полей зрения) Mitotic activity (×10 fields of view)	Ki-67, %
Высокая High	1	<2 митозов; некроз отсутствует <2 mitosis; there is no necrosis	≤2
	2	2–20 митозов; небольшие очаги некроза 2–20 mitosis; small foci of necrosis	3–20
Низкая (мелко- и крупноклеточная карцинома) Low (small- and large-cell carcinoma)	3	>20 митозов; обширные некрозы >20 mitosis; extensive necrosis	≥20

Морфологические изменения клеток предстательной железы при нейроэндокринной карциноме

Установлено, что НЭКП может быть индуцирована агентами, увеличивающими внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата [19]. В процессе изучения НЭКП в 2009 г. был проведен ряд исследований по воздействию эпидермального фактора роста (EGF) на клетки DU145 и PC-3 КРРПЖ [20]. После стимуляции EGF эти группы клеток проявляли более высокую устойчивость к цисплатину, существенно снижалась доля клеток DU145 в фазе G₁ и возрастала экспрессия нейронспецифической енолазы, маркера индукции НЭКП. Таким образом, сделан вывод о том, что НЭКП участвует в химиорезистентности, индуцированной EGF.

Мелкоклеточные НЭКП, как правило, теряют экспрессию андрогеновых рецепторов, могут терять гены-супрессоры опухолей RB1, TP53 и PTEN и связаны с плохим прогнозом. Н. Кауг и соавт. показали, что дифференцировка нейроэндокринных клеток при первичном РПЖ («первичная нейроэндокринная дифференцировка») морфологически и клинически различается с мелкоклеточной НЭКП [20].

В 2020 г. проведена оценка уровней хромогранина А и нейронспецифической енолазы и их изменения на разных стадиях РПЖ [16]. Проанализированы 1095 образцов сыворотки ($n = 395$) в 3 группах: локализованный РПЖ после радикальной простатэктомии ($n = 157$); терапия доцетакселом и абиратероном/энзалутамидом (95 и 143 пациентов с метастатическим КРРПЖ и КРРПЖ соответственно). Повышение уровней нейроэндокринных маркеров при КРРПЖ в 2–3 раза по сравнению с локализованными формами РПЖ

подтвердило наличие НЭКП. Был отмечен худший прогноз у пациентов с исходно высокими уровнями хромогранина А с дальнейшим его повышением во время лечения абиратероном и энзалутамидом, что подчеркивает высокую прогностическую значимость маркера для мониторинга КРРПЖ [16].

В 2019 г. ретроспективно исследованы данные 449 пациентов с НЭКП (352 случая с «чистой» нейроэндокринной дифференцировкой и 97 случаев НЭКП по сравнению с 408 629 случаями РПЖ за период лечения 2010–2015 гг.) [21]. При НЭКП отмечена более высокая частота висцерального метастазирования (в головной мозг, легкие и печень – 4,58; 26,72 и 36,64 % соответственно), но меньшая частота традиционного костного поражения (65,65 %) по сравнению со случаями РПЖ. У пациентов с НЭКП продемонстрировано уменьшение показателя общей выживаемости (ОВ) (медиана 10 мес) по сравнению с больными РПЖ (медиана не достигнута). Отношение рисков для ПСА ≤4,0 нг/мл составило 2,24 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,11–4,55; $p = 0,025$) в группе «чистой» нейроэндокринной дифференцировки и 1,57 (95 % ДИ 1,11–2,23; $p = 0,011$) в группе НЭКП.

В другом исследовании у пациентов с НЭКП ($n = 476$) было отмечено снижение показателя ОВ до 17,6 мес (95 % ДИ 15,3–19,9 мес), у пациентов с КРРПЖ этот показатель составил 23,6 мес (95 % ДИ 21,3–25,9 мес; \log -rank $p = 0,001$), при наличии метастазов – 15,7 мес (95 % ДИ 13,3–18,0 мес) и у пациентов с компонентом НЭКП – 9,7 мес. Отмечен более высокий риск смерти пациентов с НЭКП в возрасте 65 лет и старше (отношение рисков 1,35; 95 % ДИ 1,08–1,69) и с уровнем ПСА ≤2,5 нг/мл [22].

Возможности лекарственного воздействия на нейроэндокринную карциному предстательной железы с позиции доказательной медицины

Описаны возможности лечения РПЖ при наличии нейроэндокринной дифференцировки клеток с применением антагонистов бомбезина [22] и ингибиторов серотонина [23]. К менее изученным препаратам, потенциально способным найти свое место в лечении НЭКП, относятся энзалутамид, ингибиторы mTOR (эверолимус) и блокаторы сосудистого эндотелиального фактора роста (сунитиниб). В 2015 г. в исследовании I фазы при использовании комбинации эверолимус + доцетаксел у 5 из 12 пациентов удалось добиться снижения уровня ПСА ≥ 50 %. Применение сунитиниба позволило увеличить время до прогрессирования заболевания до 11,4 мес по сравнению с плацебо (5,5 мес) ($p < 0,001$) [24, 25].

В дополнение к традиционно широко используемой химиотерапии при НЭКП рассматривают варианты применения абиратерона при НЭКП, резистентной к химиотерапии, с оценкой показателей хромогранина А и нейронспецифической енолазы. В исследовании В. Dong и соавт. четкой корреляции использования абиратерона и ОВ пациентов не получено [26]. Опубликовано недостаточно данных о лечении пациентов с НЭКП путем подавления иммунных контрольных точек. Так, в исследовании IV фазы KEYNOTE-158 не были включены пациенты с НЭКП [27].

В 1991 г. отмечено, что патогенетически оправданным лечением НЭКП служит использование аналогов соматостатина. Аденокарцинома предстательной железы с фокусами нейроэндокринной дифференцировки экспрессирует рецепторы к соматостатину, которые, возможно, ингибируют секрецию и рост НЭКП [28]. В свете современных представлений о терапии НЭКП определены несколько типов лекарственных агентов, применяемых в данной области.

Аналоги соматостатина подавляют гормональную секрецию НЭКП, позволяют избежать гормональных всплесков до, во время и после хирургического вмешательства, воздействуют на темпы роста опухоли благодаря антипролиферативному эффекту. Рассматривают 2 основные лечебные формы аналогов соматостатина: короткодействующие (вводятся каждые несколько часов подкожно (октреотид)) и с эффектом длительного действия (вводятся каждые 4 нед внутримышечно (сандостатин ЛАР, октреотид-депо) или глубоко внутримышечно (ланреотид)).

Интерферон реализуется за счет комбинации с аналогами соматостатина или в качестве 2-й степени воздействия. Воздействие интерферона сопровождается перечнем побочных реакций, что ограничивает применение препаратов. Подобный подход разделяют не все специалисты.

Соматостатин — нейропептид, продуцируемый паракринными клетками слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта и различных участков нервной системы, играет важную роль в контроле аутокринных, паракринных и эндокринных функций [29]. Помимо контроля гормональной секреции на уровне гипоталамуса он контролирует секрецию гормонов гипофиза, поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта (тиреотропного гормона, инсулина, глюкагона, желудочной кислоты). Подавляет перистальтику и абсорбцию в кишечнике, сократимость сосудов и пролиферацию клеток, а также является нейротрансмиттером, регулирующим локомоторную активность и когнитивные функции человека [30]. Особые рецепторы на нормальных клетках-хозяевах позволяют аналогам соматостатина проявлять биологическую активность посредством 5 подтипов рецепторов (SSTR1–5) с учетом специфических рецепторов (табл. 2).

Противоопухолевая активность соматостатина *in vivo* и *in vitro* проявляется посредством реакции с G-белком, воздействующим на рецепторы клеток-мишеней [30] и рецепторы SSTR опухолевых клеток [31]. Основные внутриклеточные эффекты — ингибирование аденилатциклазы; активация каналов калия/кальция, белковых фосфатаз и внутриклеточной тирозинфосфатазы; косвенное антипролиферативное действие на опухоли за счет ингибирования факторов роста и ангиогенеза. Антипролиферативная активность аналогов соматостатина продемонстрирована в исследованиях злокачественных новообразований молочной железы, почек, легкого, предстательной железы, шейки матки и толстой кишки *in vitro* [30], что непосредственно связано с ингибированием сигнальных путей роста клеток или косвенно с воздействием через SSTR на нормальные клетки-хозяева.

Экспрессия SSTR при РПЖ продемонстрирована *in vivo* и *in vitro* в ряде исследований [32–36]. Прямые и косвенные механизмы противоопухолевой активности аналогов соматостатина описаны в литературе [33, 37] и приведены в табл. 3.

Единственным аналогом соматостатина, рекомендованным для использования при КРППЖ, является октреотид-депо. С.С. Mitsiades и соавт. рандомизировали 38 больных метастатическим КРППЖ стадии D3 с резистентностью к аналогам гонадотропин-рилизинг гормона на 2 группы: 1) терапия комбинацией золедроновая кислота + октреотид + дексаметазон; 2) монотерапия золедроновой кислотой. Безрецидивная выживаемость в группах составила 7 и 1 мес, ОВ — 12 и 9 мес соответственно [36]. В 2014 г. R.M. D'Angelillo и соавт. сообщили об эффективности аналога соматостатина в комплексе с заместительной гормональной терапией при КРППЖ ($n = 10$): снижение уровня хромогранина А зафиксировано у 9, снижение уровня

Таблица 2. Использование аналогов соматостатина в соответствии с чувствительностью рецепторов и специфичностью тканей [32]

Table 2. Use of somatostatin analogs, according to receptor sensitivity and tissue specificity [32]

Аналоги соматостатина Somatostatin analogs	Подтипы рецепторов Receptor subtypes	Органы-мишени Target-organs
Октреотид, RC-160 (вапреотид), ланреотид (BIM23014) Octreotide, RC-160 (vapreotide), lanreotide (BIM23014)	SSTR2, SSTR5	Кора головного мозга, гипофиз, надпочечники, гипоталамус Cortex, pituitary gland, adrenal glands, hypothalamus
SOM230	SSTR1–3, SSTR5	Кора головного мозга, миндалина, желудочно-кишечный тракт, мозг, мозжечок, гипофиз, гипоталамус Cortex, amygdala, gastrointestinal tract, brain, cerebellum, pituitary gland, hypothalamus
Woc-4D, JDL, BIM23066	SSTR2	Кора головного мозга, гипофиз, надпочечники Cortex, pituitary gland, adrenal glands
CH-275, TT2–32	SSTR1	Кора головного мозга, миндалина, желудочно-кишечный тракт Cortex, amygdala, gastrointestinal tract
BIM23056	SSTR3	Мозг, мозжечок, гипофиз Brain, cerebellum, pituitary gland
BIM23052, L-362855	SSTR5	Мозг, гипоталамус, гипофиз Brain, hypothalamus, pituitary gland
KE108	Все SSTR All SSTR	Дополнительно – сердце, островки Лангерганса Additional – heart, islands of Langerhans

Таблица 3. Механизмы противоопухолевого эффекта аналогов соматостатина

Table 3. Mechanisms of antitumor effect somatostatin analogs

Прямой механизм Direct mechanism	Непрямой механизм Indirect mechanism
Активация фосфотирозинфосфатазы Activation of phosphotyrosine phosphatase	Ингибирование факторов роста экзокринной и эндокринной секреции (эпидермальный фактор роста, базальный фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста 1–2, инсулиноподобный белок, связывающий фактор роста) Inhibition of exocrine and endocrine growth factors (epidermal growth factor, basal fibroblast growth factor, insulin-like growth factor 1–2, insulin-like protein binding growth factor)
Ингибирование тирозинкиназы Tyrosine kinase inhibition	Иммуномодулирующие эффекты: пролиферация лимфоцитов, синтез иммуноглобулина, ингибирование кластеров дифференцировки 4 + Т-клеток, осуществляющих синтез интерферона γ Immunomodulatory effects: proliferation of lymphocytes, synthesis of immunoglobulin, inhibition of clusters of differentiation-4 + T cells that synthesize interferon- γ
Торможение G1 в клеточном цикле путем снижения регуляции фосфорилирования Inhibition of G1 in the cell cycle by reducing the regulation of phosphorylation	Ингибирование ангиогенеза опухоли (этот эффект опосредуется преимущественно через SSTR2 и в меньшей степени SSTR1 и SSTR4) Inhibition of tumor angiogenesis (this effect is mediated mainly through STR2 and to a lesser extent SSTR1 and SSTR4)
Приостановление клеточного цикла за счет активации Ras/митогенактивированной протеинкиназы Suspension of the cell cycle due to the activation of Ras/mitogen-activated protein kinase	Ингибирование миграции и адгезии фибробластов и моноцитов Inhibition of migration and adhesion of fibroblasts and monocytes
Апоптоз раковых клеток путем внутриклеточной ацидификации, активации эндонуклеазы и индуцирования p53-Bax Cancer cell apoptosis by intracellular acidification, endonuclease activation, and p53-Bax induction	
Ингибирование митогенных гормонов, факторов роста и цитокинов за счет подавления образования циклического аденозинмонофосфата и кальция Inhibition of mitogenic hormones, growth factors, and cytokines by inhibiting the formation of cyclic adenosine monophosphate and calcium	

ПСА – у 8 пациентов, полный или частичный ответ/стабилизация КРРПЖ достигнут более чем в 50 % случаев [38]. Результаты исследования PROMID продемонстрировали четкое влияние октреотида-депо на время прогрессии опухоли и стабилизацию НЭКП по сравнению с плацебо [39].

Важная роль в вопросе изучения механизма воздействия октреотида-депо принадлежит российским ученым. В многочисленных публикациях и метаанализах продемонстрирована эффективность пролонгированных форм октреотида в клинической практике у больных КРРПЖ [40–42].

Б.Я. Алексеев и соавт. использовали комбинацию октреотид-депо 20 мг + дексаметазон у больных до 1-й линии химиотерапии ($n = 36$; 1-я группа) и у больных с прогрессированием после химиотерапии доцетакселом ($n = 30$; 2-я группа). Среднее количество курсов в 1-й группе составило 6,8 (1–15), во 2-й – 5,9 (2–16). Получено снижение уровня ПСА >50 и >80 % в 1-й группе в 38,9 и 16,7 % случаев, во 2-й группе – в 26,7 и 6,7 % случаев соответственно. Стабилизация уровня ПСА наблюдалась у 41,7 и 53,3 % пациентов 1-й и 2-й групп соответственно с наибольшим клиническим эффектом у больных 1-й группы [40].

Д.И. Ганов и С.А. Варламов при использовании аналогичной схемы терапии ($n = 15$) отмечали снижение уровня ПСА у 60 % больных, стабилизацию – у 26,7 %, прогрессирование – у 13,3 %. Болевой синдром купирован в 80 % случаев, токсичность не превысила степень тяжести категории 3, а средний период времени до прогрессирования КРРПЖ составил 8 мес [42].

А.В. Сивков и соавт. использовали октреотид-депо у 13 пациентов с КРРПЖ. Ответ на комбинированную терапию отмечен у 8 (61,5 %) пациентов: у 4 пациентов (1-я группа) наблюдалось снижение уровня ПСА ≥ 50 %, у 4 пациентов (2-я группа) – снижение уровня ПСА <50 % или его стабилизация. У 5 (38,5 %) пациентов ответа на лечение не зафиксировано. Уровень сывороточного хромогранина А снизился у 12 (92 %) пациентов: в 1-й группе – на 57 %, во 2-й – на 27 % ($p < 0,01$). На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы: 1) уровень сывороточного хромогранина А снижается у всех пациентов с КРРПЖ, получающих комбинированную терапию октреотидом-депо, что указывает на адекватность лечения КРРПЖ с учетом статуса нейроэндокринных клеток; 2) у пациентов 2-й группы с меньшим ответом по степени и длительности снижения уровня ПСА отмечена меньшая степень снижения уровня хромогранина А; 3) сывороточный хромогранин А – важный показатель выбора, прогнозирования и контроля эффекта лечения больных КРРПЖ, направленного на подавление активности НЭКП, с использованием пролонгированной формы октреотида-депо [43].

В наиболее крупном российском исследовании (2014 г.) была проведена оценка эффективности комбинации октреотид-депо + дексаметазон после кастрации (хирургической или медикаментозной) у 66 больных КРРПЖ. В 1-ю группу включены 36 пациентов с бессимптомным КРРПЖ (средний возраст $68,8 \pm 7,7$ года; уровень ПСА $120,3 \pm 200,9$ нг/мл), которым химиотерапия не проводилась. Во 2-ю группу вошли 30 больных КРРПЖ (средний возраст $66,3 \pm 5$ года; уровень ПСА $414,5 \pm 801,4$ нг/мл) с прогрессией опухоли после лечения доцетакселом. В группах наблюдались достоверные различия только по уровню ПСА ($p = 0,0014$) [44]. Больные обеих групп получали октреотид-депо 20 г внутримышечно через 28 дней + дексаметазон 4 г (со снижением дозы ежемесячно на 1 г) с продолжением заместительной гормональной терапии (агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона или орхидэктомия) до прогрессирования заболевания (увеличение размеров метастатических очагов, или появление новых, или 3 последовательных повышений уровня ПСА). В 1-й и 2-й группах медиана до прогрессирования заболевания составила 7 (2–13) и 5 (1–10) мес соответственно ($p = 0,43$). Снижение уровня ПСА ≥ 50 % отмечено у 14 (38,9 %) и 8 (26,7 %) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ($p = 0,29$). У 6 (16,7 %) больных 1-й группы и у 2 (6,7 %) пациентов 2-й группы наблюдалась редукция уровня ПСА ≥ 80 % ($p = 0,22$). Различия медианы времени до биохимического прогрессирования были статистически незначимы. Стабилизация (снижение уровня ПСА <50 %) и прогрессирование (рост уровня ПСА) заболевания отмечены у 15 (41,7 %) и 7 (19,4 %) пациентов 1-й группы и у 16 (53,3 %) и 6 (20 %) больных 2-й группы соответственно ($p > 0,05$). Прием октреотида-депо не сопровождался серьезными токсическими реакциями: транзиторная гипергликемия наблюдалась у 3 пациентов [44].

При использовании октреотида-депо у 52 пациентов с НЭКП получены результаты, позволившие заключить, что применение аналога соматостатина пролонгированного действия (октреотид-депо) на фоне заместительной гормональной терапии приводит к достижению объективного ответа, позволяя отодвинуть сроки начала химиотерапии или других дорогостоящих методов лечения КРРПЖ. Отмечена большая эффективность октреотида-депо 30 г: почти у 80 % больных зафиксирован положительный ответ на лечение (снижение или стабилизация уровня ПСА, симптоматический эффект) с удовлетворительным профилем переносимости [45].

Обсуждение

Применение антиандрогенов для гормональной депривации у больных РПЖ способно усиливать нейроэндокринную дифференцировку и распространение раковых клеток, что может проявляться посредством различных механизмов, включая изменение пула

стволовых клеток в структуре опухоли предстательной железы [46].

Исследования по применению пептидов привлекают все больший интерес в клинической практике. Эти молекулы могут быть адаптированы в целях биосовместимости с одновременным избирательным и мощным терапевтическим эффектом. Несмотря на проблемы, связанные с расширением масштабов и лицензированием пептидных продуктов, их обширный клинический потенциал отражается в уже существующих на рынке терапевтических препаратах на основе 60 пептидных формул, а также 500 продуктов, проходящих различные этапы внедрения [47, 48].

Часть современных исследований направлена на улучшение биостабильности пептидов, что достигается с помощью ряда механизмов, таких как замена естественных энантиомеров L-аминокислот на формы D-аминокислот, изменение структуры липидов, создание новых пептидомиметиков, проведение N-метилирования, циклизации и эксплуатации систем-носителей клеток. Разработка самоорганизующихся пептидов прокладывает путь для пептидных композиций с замедленным высвобождением, что позволяет вывести на рынок один из лицензированных продуктов, эффективный при КРРПЖ, — октреотид-депо [49]. Универсальность и перестраиваемость продуктов на основе пептидов приводит к увеличению их применения на практике, однако их более широкое внедрение пока под большим вопросом в связи с отсутствием результатов рандомизированных исследований [50].

По результатам большинства исследований о влиянии аналогов соматостатина при КРРПЖ с небольшой выборкой пациентов с поздней стадией заболевания или с метастатическим процессом отмечен ограниченный противоопухолевый эффект [51]. Спектр терапии НЭКП не ограничивается использованием аналогов

соматостатина, особенно при метастатическом КРРПЖ. Повышение уровней сывороточных маркеров (хромогранина А, нейронспецифической енолазы) до начала лечения при метастатическом РПЖ может указывать на перспективы использования абиратерона [49]. Однако статистически значимое уменьшение костных болей и повышение статуса Карновского у пациентов с метастатическим КРРПЖ позволяют говорить о комбинированном лечении с октреотидом-депо как о привлекательном варианте терапии [51].

В настоящее время активно проводится изучение молекулярного статуса НЭКП с принятием решения о выборе терапии на основе выявленных нарушений репарации генома [52].

Заключение

Использование аналогов соматостатина остается основным выбором симптоматической терапии НЭКП. При воздействии этой группы препаратов отмечаются улучшение контроля над клиническими проявлениями и стабилизация заболевания и в небольшом числе случаев — уменьшение размера опухоли. Указанные эффекты пептидов весьма привлекательны, особенно для пациентов с КРРПЖ, у которых возможности применения терапевтических опций сведены к минимуму.

Целесообразно проведение рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности аналогов соматостатина при НЭКП. Положительные результаты дадут возможность говорить об этом классе препаратов как о методе выбора при НЭКП и включить их в список клинических рекомендаций. Дальнейшее развитие данного научно-практического направления и рандомизация наблюдений позволят более широко использовать аналоги соматостатина для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов с НЭКП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R., Desantis C., Virgo K. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(4):220–41. DOI: 10.3322/caac.21149.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
3. Kvåle R., Auvinen A., Adami H.O. et al. Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality in the five Nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(24):1881–7. DOI: 10.1093/jnci/djm249.
4. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology EAU, 2017. 146 p.
5. Patel G.K., Chugh N., Tripathi M. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer—an intriguing example of tumor evolution at play. *Cancers (Basel)* 2019;11(10):1405. DOI: 10.3390/cancers11101405.
6. Старцев В.Ю., Воробьев Н.В., Беспалова Е.В. и др. Нейроэндокринные опухоли предстательной железы: от морфологии к современному лечебному подходу. М.: Фарм-синтез, 2018. 51 с. [Startsev V.Yu., Vorobyov N.V., Bepalova E.V. et al. Neuroendocrine prostate tumors: from morphology to a modern treatment approach. Moscow: Farm-sintez, 2018. 51 p. (In Russ.)].
7. Conteduca V., Oromendia C., Eng K. et al. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. *Eur J Cancer* 2019;121:7–18. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.011.
8. Hu J., Han B., Huang J. Morphologic spectrum of neuroendocrine tumors

- of the prostate: an updated review. Arch Pathol Lab Med 2020;144(3):320–5. DOI: 10.5858/arpa.2019-0434-RA.
9. Zhang Q., Han Y., Zhang Y. et al. Treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 94 cases. Front Oncol 2021;10:571308. DOI: 10.3389/fonc.2020.571308.
 10. 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):a030593. DOI: 10.1101/cshperspect.a030593.
 11. 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.
 12. Sant'Agnese P.A. di Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. Hum Pathol 1992;23(3):287–96. DOI: 10.1016/0046-8177(92)90110-o.
 13. Cox M.E., Deeble P.D., Lakhani S., Parsons S.J. Acquisition of neuroendocrine characteristics by prostate tumor cells is reversible: implications for prostate cancer progression. Cancer Res 1999;59(15):3821–30.
 14. Humez S., Monet M., Legrand G. et al. Epidermal growth factor-induced neuroendocrine differentiation and apoptotic resistance of androgen-independent human prostate cancer cells. Endocr Relat Cancer 2006;13(1):181–95. DOI: 10.1677/erc.1.01079.
 15. Szarvas T., Csizmarik A., Fazekas T. et al. Comprehensive analysis of serum chromogranin A and neuron-specific enolase levels in localized and castration-resistant prostate cancer. BJU Int 2021;127(1):44–55. DOI: 10.1111/bju.15086.
 16. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P. et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th edn. Lyon: IARC, 2016. Pp. 172–175.
 17. Ischroon D.S., Gipson T., Mendelsohn G. The histogenesis of small cell carcinoma of the prostate. An immunohistochemical study. Cancer 1984;53(11):2478–80. DOI: 10.1002/1097-0142(19840601)53:11<2478:aid-cnrcr2820531119>3.0.co;2-q.
 18. Yuan T.C., Veeramani S., Lin F.F. et al. Androgen deprivation induces human prostate epithelial neuroendocrine differentiation of androgen-sensitive LNCaP cells. Endocr Relat Cancer 2006;13(1):151–67. DOI: 10.1677/erc.1.01043.
 19. Li Y., Chen H.Q., Chen M.F. et al. Neuroendocrine differentiation is involved in chemoresistance induced by EGF in prostate cancer cells. Life Sci 2009;84(25–26):882–7. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.03.021.
 20. Kaur H., Samarska I., Lu J. et al. Neuroendocrine differentiation in usual-type prostatic adenocarcinoma: molecular characterization and clinical significance. 2020;80(12):1012–23. DOI: 10.1002/pros.24035.
 21. 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.
 22. Mahmoud S., Staley J., Bogden A. et al. Bombesin analogues inhibit growth of small cell lung cancer *in vitro* and *in vivo*. Cancer Res 1991;51(7):1798–802.
 23. Hoosein N.M., Logothetis C.J., Chung L.W. 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(5):1209–13. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36349-8.
 24. Courtney K.D., Manola J.B., Elfiky A.A. et al. A phase I study of everolimus and docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer. Clin Genitourin Cancer 2015;13(2):113–23. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.08.007.
 25. Dang Q., Li L., Xie H. et al. Anti-androgen enzalutamide enhances prostate cancer neuroendocrine (NE) differentiation via altering the infiltrated mast cells → androgen receptor (AR) → miRNA32 signals. Mol Oncol 2015;9(7):1241–51. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.02.010.
 26. Dong B., Fan L., Wang Y. et al. Influence of abiraterone acetate on neuroendocrine differentiation in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate 2017;77(13):1373–80. DOI: 10.1002/pros.23397.
 27. Strosberg J.R., Mizuno N., Doi T. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced neuroendocrine tumors: results from the phase II KEYNOTE-158 study. Clin Cancer Res 2020;26(9):2124–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3014.
 28. Wyrnik D., Bloom S.R. The use of long-acting somatostatin analog octreotide in the treatment of gut neuroendocrine tumors. J Endocrinol Metab 1991;73(1):1–3. DOI: 10.1210/jcem-73-1-1.
 29. Weckbecker G., Raulf F., Stolz B., Bruns C. Somatostatin analogs for diagnosis and treatment of cancer. Pharmacol Ther 1993;60(2):245–64. DOI: 10.1016/0163-7258(93)90009-3.
 30. Patel Y.C. Somatostatin and its receptor family. Front Neuroendocrinol 1999;20(3):157–98. DOI: 10.1006/frne.1999.0183.
 31. O'Byrne K.J., Schally A.V., Thomas A. et al. Somatostatin, its receptors and analogs, in lung cancer. Chemotherapy 2001;47(Suppl 2):78–108. DOI: 10.1159/000049163.
 32. Vainas I.G. Octreotide in the management of hormone-refractory prostate cancer. Chemotherapy 2001;47(Suppl 2):109–126. DOI: 10.1159/000049164.
 33. Koutsilieris M., Mitsiades C., Dimopoulos T. et al. A combination therapy of dexamethasone and somatostatin analog reintroduces objective clinical responses to LHRH analog in androgen ablation-refractory prostate cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(12):5729–36. DOI: 10.1210/jcem.86.12.8119.
 34. Gonzalez-Barcelona D., Schally A.V., Vadillo-Buenfil M. et al. Response of patients with advanced prostatic cancer to administration of somatostatin analogue RC-160 (vapreotide) at the time of relapse. Prostate 2003;56(3):183–91. DOI: 10.1002/pros.10232.
 35. Dimopoulos M.A., Kiamouris C., Gika D. 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(1):120–5. DOI: 10.1016/j.urology.2003.08.041.
 36. Mitsiades C.S., Bogdanos J., Karamanolakis D. et al. Randomized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer. Anticancer Res 2006;26(5B):3693–700.
 37. Dasgupta P. Somatostatin analogues: multiple roles in cellular proliferation, neoplasia, and angiogenesis. Pharmacol Ther 2004;102(1):61–85. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2004.02.002.
 38. D'Angelillo R.M., Greco C., Fiore M. et al. Somatostatin analogs and disease control in castration-resistant prostate cancer: different biological behavior? Case series and review of the literature. Tumori 2014;100(3):249–53. DOI: 10.1700/1578.17192.
 39. Imhof A., Brunner P., Marincek N. et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. J Clin Oncol 2011;29(17):2416–23. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7873.
 40. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормоно-рефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология 2011;(2):84–88 [Alekseev B.Ya., Kaprin A.D., Nyushko K.M. The role of somatostatin analogues in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2011;2:84–8. (In Russ.)].

41. Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Русаков И.Г. Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Эффективная фармакотерапия 2013;19(2):22–6. [Gritskovich A.A., Mishulin S.V., Rusakov I.G. Somatostatin analogues in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2013;19(2):22–6. (In Russ.)].
42. Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология 2011;(4):71–3. [Ganov D.I., Varlamov S.A. Experience of using octreotide in patients with castration-refractory prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2011;(4):71–3. (In Russ.)].
43. Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З. и др. Определение тактики лечения больных РПЖ с доказанным нейроэндокринным статусом. Эффективная фармакотерапия 2013;24:3–6. [Sivkov A.V., Efremov G.D., Rabinovich E.Z. et al. Determination of treatment tactics for patients with prostate cancer with a proven neuroendocrine status. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2013;24:3–6. (In Russ.)].
44. Андрианов А.Н., Калпинский А.С., Крашенинников А.А. и др. Новые возможности терапии больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Эффективная фармакотерапия 2014;37:6–10. [Andrianov A.N., Kalpinsky A.S., Krashennnikov A.A. et al. New possibilities of therapy of patients with castration-refractory prostate cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2014;37:6–10. (In Russ.)].
45. Мишугин С.В., Мордовин А.А., Грицкевич А.А. и др. Аналог соматостатина пролонгированного действия октреотид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы: 20 или 30 мг? Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;(5):52–5. [Mishugin S.V., Mordovin A.A., Gritskovich A.A. et al. Prolonged-acting somatostatin analog octreotide in patients with castration-resistant prostate cancer: 20 or 30 mg? *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal* 2014;(5):52–5. (In Russ.)].
46. Niu Y., Guo C., Wen S. et al. ADT with antiandrogens in prostate cancer induces adverse effect of increasing resistance, neuroendocrine differentiation and tumor metastasis. *Cancer Lett* 2018;439:47–55. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.09.020.
47. Rafferty J., Nagaraj H., McCloskey A.P. et al. Peptide therapeutics and the pharmaceutical industry: barriers encountered translating from the laboratory to patients. *Curr Med Chem* 2016;23(37):4231–59. DOI: 10.2174/0929867323666160909155222.
48. Zhu S., Oremo J.A., Li S. et al. Synergistic antitumor activities of docetaxel and octreotide associated with apoptotic upregulation in castration-resistant prostate cancer. *PLoS One* 2014;9:e91817. DOI: 10.1371/journal.pone.0091817.
49. Alshalalfa M., Liu Y., Wyatt A.W. et al. Characterization of transcriptomic signature of primary prostate cancer analogous to prostatic small cell neuroendocrine carcinoma. *Int J Cancer* 2019;145(12):3453–61. DOI: 10.1002/ijc.32430.
50. Fan L., Yang Y., Chi C. et al. Neuroendocrine differentiation markers guide treatment sequence selection in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2019;79(6):567–73. DOI: 10.1002/pros.23762.
51. Русаков И.Г., Грицкевич А.А. Возможности аналогов соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2012;(1):73–6. [Rusakov I.G., Gritskovich A.A. The possibilities of somatostatin analogues in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal* 2012;(1):73–6. (In Russ.)].
52. Brown L.C., Halabi S., Schonhoft J.D. et al. Circulating tumor cell chromosomal instability and neuroendocrine phenotype by immunomorphology and poor outcomes in men with mCRPC treated with abiraterone or enzalutamide. *Clin Cancer Res* 2021;27(14):4077–88. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3471.

Вклад авторов

В.Ю. Старцев: генерация идеи исследования, постановка задачи исследования, написание текста статьи;
 Е.В. Шпот: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
 Д.И. Кривоносов: выполнение рутинной работы по систематизации материала, написание текста статьи.

Authors' contributions

V.Yu. Startsev: generating of research idea, setting a research problem, article writing;
 E.V. Shpot: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
 D.I. Krivososov: performing routine work to organize the material, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Ю. Старцев / V.Yu. Startsev: <https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>
 Е.В. Шпот / E.V. Shpot: <https://orcid.org/0000-0003-1121-9430>
 Д.И. Кривоносов / D.I. Krivososov: <https://orcid.org/0000-0001-7687-8205>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.06.2021. Принята к публикации: 30.08.2021.

Article submitted: 08.06.2021. Accepted for publication: 30.08.2021.