

Нейроэндокринный рак предстательной железы

С.З. Сафина, А.З. Исянгулова

ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала»; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29

Контакты: Алина Зулфатовна Исянгулова a.isyangulova@rambler.ru

Рак предстательной железы в России является распространенной патологией с высокими показателями темпов роста заболеваемости. У абсолютного большинства больных раком предстательной железы, получающих гормональную терапию, в среднем через 18–36 мес после начала лечения развивается рефрактерность к андрогенной аблации. У 15–20 % пациентов могут развиваться признаки нейроэндокринной дифференцировки.

Нейроэндокринный рак предстательной железы – агрессивный вариант кастрационно-резистентного рака предстательной железы с плохим прогнозом и низкой выживаемостью.

Ввиду редкости этих видов опухолей специфические алгоритмы диагностики и лечения не разработаны. Как правило, они аналогичны методам других злокачественных форм рака предстательной железы и нейроэндокринных опухолей.

Ключевые слова: нейроэндокринный рак, кастрационно-резистентный рак, предстательная железа, гормонорезистентность

Для цитирования: 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

Neuroendocrine prostate cancer

S.Z. Safina, A.Z. Isyangulova

Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan 420029, Russia

Contacts: Alina Zulfatovna Isyangulova a.isyangulova@rambler.ru

In Russia, prostate cancer is a common disease with fast increasing incidence. In the vast majority of prostate cancer patients receiving hormone therapy, on average 18–36 months after the start of treatment refractoriness to androgen ablation develops. In 15–20 % of patients, signs of neuroendocrine differentiation may develop.

Neuroendocrine prostate cancer is an aggressive variant of castration-resistant prostate cancer with poor prognosis and low survival.

Due to the rarity of these types of tumors, specific diagnostic and treatment algorithms have not been developed. As a rule, they are similar to the methods for other malignant forms of prostate cancer and neuroendocrine tumors.

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

For citation: Safina S.Z., Isyangulova A.Z. Neuroendocrine prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(2): 94–100. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-94-100

По данным 2020 г., в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак предстательной железы находился на 2-м месте и составил 14,9 %. В Республике Татарстан заболеваемость составила 1,34 на 100 тыс. населения и имеет тенденцию к росту (среднегодовой темп прироста составляет 0,47 %) [1].

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 [2]. Отмечается отчетливый тренд на увеличение распространенности данной формы заболевания.

Локальная нейроэндокринная дифференцировка наблюдается практически во всех карциномах предстательной железы. Полагается, что появление нейроэндокринных клеток в урогенитальном эпителии является иницирующим сигналом для развития предстательной железы, успех которого окончательно определяется андрогенами. Следует отметить, что андрогены необходимы для инициации развития, эмбриогенеза и последующего нормального развития секреторной деятельности предстательной железы в пубертатном периоде. В период взрослой жизни андрогены поддерживают нормальную архитектуру железы. При их отсутствии секреторная активность органа угасает, а простатические клетки погибают путем апоптоза.

В классификации Всемирной организации здравоохранения 2019 г. нейроэндокринные новообразования пищеварительной системы были разделены на 2 категории в зависимости от числа митозов и индекса пролиферации Ki-67: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (НЭО) и низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома (НЭК). НЭО включает НЭО G₁, G₂ и G₃, которые сохраняют высокие дифференциальные морфологические признаки, а НЭК – крупноклеточную и мелкоклеточную карциному [3].

Однако по сравнению с опухолями пищеварительной системы количество митозов и индекс Ki-67 при раке предстательной железы в целом низкие. Поэтому его нельзя стратифицировать в соответствии со стандартной классификацией нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта. В некоторых исследованиях показано, что Ki-67 является независимым прогностическим предиктором рака предстательной железы. Из-за небольшого числа случаев пороговое значение для определения индекса пролиферации НЭРПЖ различной степени не было установлено и потребовались дальнейшие исследования [4]. Гистопатологические характеристики НЭРПЖ аналогичны таковым других НЭО.

Согласно данным литературы, можно выделить следующие типы НЭРПЖ: мелкоклеточный и крупноклеточный НЭРПЖ, аденокарцинома с клетками Панета, карциноидные опухоли и смешанные – аденокарцинома с нейроэндокринной дифференцировкой [5].

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 [6–9]. Приобретенный нейроэндокринный фенотип КРРПЖ – это клonalная эволюция аденокарциномы при применении

ингибиторов андрогенного пути. Типично приобретенный нейроэндокринный фенотип характеризуется сниженной экспрессией андрогенных рецепторов или же их полным отсутствием [10, 11]. Кроме этого, патоморфологи выявляют и описывают другие подтипы, которые различаются по молекулярным и морфологическим характеристикам, а также могут отличаться и генетическими альтерациями (см. рисунок). При этом для каждого подтипа характерно определенное клиническое течение.

Несмотря на общие клинические, гистологические и некоторые молекулярные особенности с другими НЭК, включая мелкоклеточный рак легкого, НЭРПЖ является клonalным производным от аденокарциномы предстательной железы [12–15].

Андрогендепривационная терапия (АДТ) может ингибировать пролиферацию обычных клеток аденокарциномы предстательной железы и облегчать клинические симптомы пациентов, сохраняя нейроэндокринные опухолевые клетки. Типичные аденокарциномы предстательной железы с участками нейроэндокринных клеток являются низкодифференцированными опухолями [16]. Использование мощных ингибиторов передачи сигналов андрогеновых рецепторов может способствовать клonalной эволюции аденокарциномы в КРРПЖ и НЭРПЖ [14] отчасти из-за развития резистентности и более широкого применения гормонотерапии [5].

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) (также известный как нейрон-рестриктивный фактор глушения (NRSF)) [17]. 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 SNAIL, 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 (CGA) и нейроспецифической энolahзы (NSE)) [18].

Основные клинические проявления НЭРПЖ включают низкий уровень ПСА, высокую метастазизирующую нагрузку опухоли и быструю резистентность к АДТ [4, 19–21].

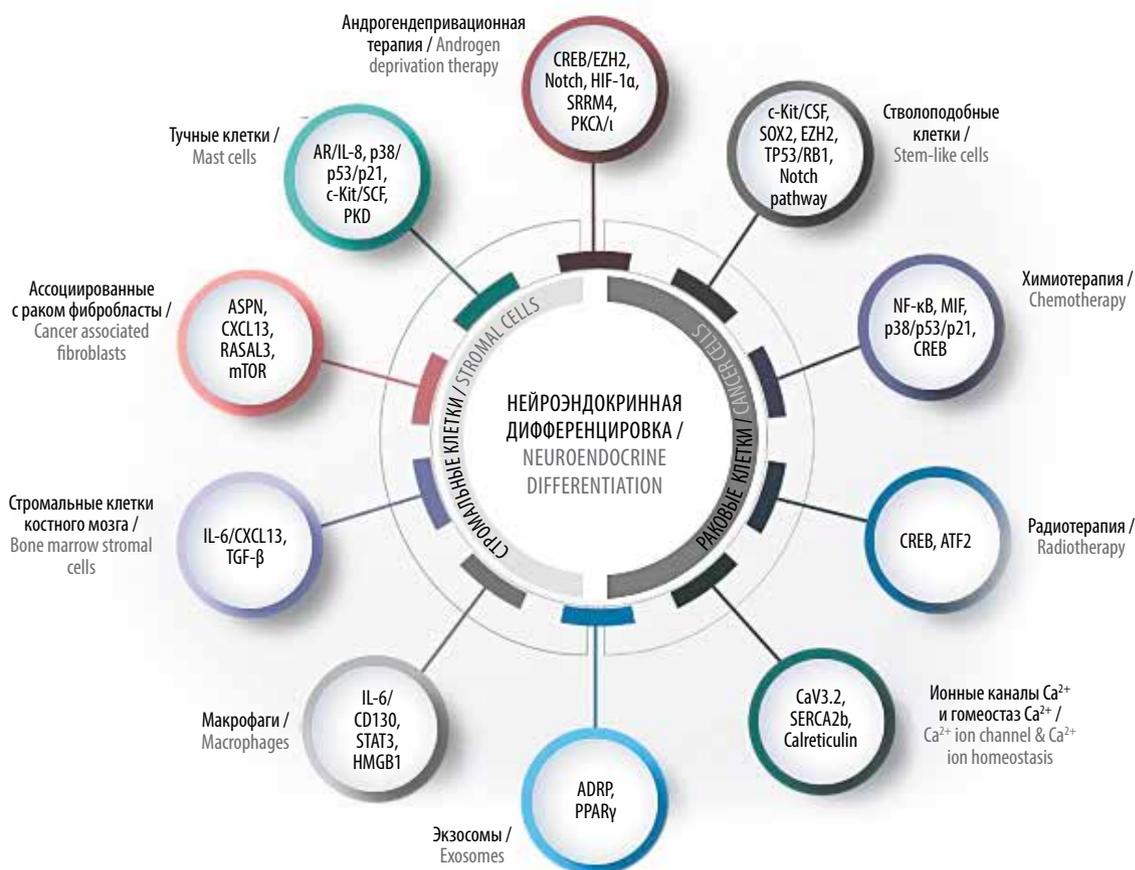


Схема изменений в клетках рака предстательной железы, ведущих к нейроэндокринной дифференцировке (адаптировано из [15] с разрешения авторов). CREB – белок, связывающий ответный элемент цАМФ; EZH2 – фермент гистон-лизин-N-метилтрансфераза; SRRM4 – серин/аргининовая повторяющаяся матрица 4; PKCλ/ι – протеинкиназа Cλ/ι; c-Kit – рецептор тирозинкиназы; TP53 – белок-супрессор опухоли p53; RB1 – белок ретинобластомы 1; MIF – ингибитор миграции макрофагов; ADRP – белок, связанный с дифференцировкой адипоцитов; HMGB1 – белок группы высокой подвижности B1; mTOR – активатор мишени рапамицина; SCF – фактор стволовых клеток; PKD – протеинкиназа D
Diagram of changes in prostate cancer tumor cells leading to neuroendocrine differentiation (adapted from [15] with permission from the authors). CREB – cAMP response element binding protein; EZH2 – enhancer of zeste homolog 2; SRRM4 – serine/arginine repetitive matrix 4; PKCλ/ι – protein kinase C λ/ι; c-Kit – tyrosine kinase receptor; TP53 – tumor suppressor protein p53; RB1 – retinoblastoma protein 1; MIF – migration inhibitory factor; ADRP – the adipocyte differentiation-related protein; HMGB1 – high mobility group protein B1; mTOR – mammalian target of rapamycin; SCF – stem-cell factor; PKD – protein kinase D

Нейроэндокринный рак предстательной железы – агрессивный вариант КРПЖ с плохим прогнозом. Этот тип рака чаще всего диагностируется на поздних стадиях из-за отсутствия четкой корреляции тяжести патологического процесса с повышением уровня ПСА [22]. Основные клинические проявления заболевания представлены симптомами инфравезикальной обструкции (в 50 % случаев), болями в костях, неврологическими расстройствами, гидронефрозом или болями в животе (в 33 % случаев) [10]. Чаще всего НЭРПЖ метастазирует в кости, печень, регионарные и отдаленные лимфатические узлы [11].

Картина конверсии в НЭРПЖ после резистентности к эндокринной терапии при аденокарциноме предстательной железы недостаточно изучена, а вторичные биопсии рутинно не выполняются. Это приводит к неправильной постановке диагноза. В то же время редкость, агрессивный характер и особенности течения

НЭРПЖ значительно затрудняют выбор алгоритма лечения пациентов данной группы.

Следует выделить следующие клинические особенности НЭРПЖ: отсутствие ответа на гормональную терапию, остеолитические поражения, быстрое прогрессирование заболевания, висцеральные метастазы и увеличение предстательной железы, что играет непропорциональную роль в лечении метастатических заболеваний [23]. Поэтому при появлении у пациентов с раком предстательной железы клинической устойчивости к гормональной терапии и таких признаков, как карциноидный синдром, метастазы в костях, висцеральные метастазы, следует заподозрить нейроэндокринную перестройку [24]. Кроме этого, возможно повышение уровней сывороточных нейроэндокринных маркеров CGA и NSE или низкий уровень ПСА [25].

Поскольку заболевание быстро метастазирует, подавляющее большинство пациентов с НЭРПЖ на момент

Исследования нейроэндокринного рака предстательной железы (адаптировано из [26] с разрешения авторов)
Studies of neuroendocrine prostate cancer (adapted from [26] with permission from the authors)

Номер исследования Trial ID	Дизайн Design	Число пациен- тов Number of patients	Препарат Drug	Основные конечные точки Primary endpoints	Основные вторичные конечные точки Main secondary endpoints
NCT03582475	Фаза I Phase I	30	Пембролизумаб + химиотерапия на основе препаратов платины Pembrolizumab + platinum-based chemotherapy	ЧО, ПО, ОВ, ВБП RR, FA, OS, PFS	Безопасность Safety
NCT03910660	Фаза Ib/II Phase Ib/II	40	Пембролизумаб + талабостата мезилат (ингибитор дипептидилпептидазы) Pembrolizumab + talabostat mesylate (dipeptidyl peptidase inhibitor)	Суммарная скорость отклика Total time to response	ВБП, ОВ, ПО, безопасность PFS, OS, FA, safety
NCT02834013	Фаза II Нерандомизированное исследование Phase II Non-randomized trial	818	Ипилимумаб + ниволумаб или только ниволумаб Ipilimumab + nivolumab or nivolumab only	ЧО RR	ВБП, ОВ, безопасность PFS, OS, safety
NCT03866382	Фаза II Phase II	186	Ипилимумаб + ниволумаб + кабозантиниб Ipilimumab + nivolumab + cabozantinib	ЧО RR	ВБП, ОВ, ПО, безопасность PFS, OS, FA, safety
NCT03179410	Фаза II Phase II	18	Авелумаб Avelumab	ЧО RR	ВБП, ОВ, безопасность PFS, OS, safety
NCT03551782	Фаза I Нерандомизированное исследование Phase I Non-randomized trial	98	Цетрелимаб + апалутамид Centreliumab + apalutamide	Безопасность, ответ по уровню ПСА Safety, response per PSA	Ответ по уровню циркулирующих опухолевых клеток Circulating tumor cells response
NCT03263650	Фаза II Рандомизированное исследование Phase II Randomized trial	96	Кабазитаксел + карбоплатин с последующей поддерживающей терапией олапарибом по сравнению с наблюдением Cabazitaxel + carboplatin with subsequent Olaparib maintenance therapy compared with observation	ВБП PFS	ЧО, ОВ, геномные DDR-изменения RR, OS, genomic DDR changes
NCT04179864	Фаза I Нерандомизированное исследование Phase I Non-randomized trial	48	Таземетостат (ингибитор EZH2) + абиратерон или энзалутамид Tazemetostat (EZH2 inhibitor) + abiraterone or enzalutamide	Безопасность, рекомендуемая доза фазы II Safety, recommended dose for phase II	Ответ по уровню ПСА, конверсия циркулирующих опухолевых клеток Response per PSA, conversion of circulating tumor cells
NCT03696186	Фаза II Рандомизированное исследование Phase II Randomized trial	300	Доцетаксел по сравнению с доцетакселом + карбоплатином (в группе нейроэндокринных опухолей) Docetaxel compared to docetaxel + carboplatin (in neuroendocrine tumor group)	Операционные системы Operative systems	ВБП, ответ по уровню ПСА PFS, response per PSA

Примечание. ЧО – частота ответа; ПО – полный ответ; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ПСА – простатический специфический антиген; DDR – ответ на повреждение ДНК.

Note. RR – response rate; FA – full answer; OS – overall survival; PFS – progression-free survival; PSA – prostate-specific antigen; DDR – DNA damage response.

постановки диагноза уже имеют позднюю стадию. Поэтому требуется системное лечение [27, 28]. Из-за того что НЭРПЖ очень плохо отвечает на АДТ, общепризнанными методами лечения считаются лучевая терапия и химиотерапия [28]. В целом подходы к лечению больных НЭРПЖ схожи с таковыми у пациентов с мелкоклеточным раком легкого. Для лечения пациентов с НЭРПЖ обычно используется комбинированная химиотерапия на основе цисплатина [29, 30]. Сравнение схем химиотерапии карбоплатина и доцетаксела в 1-й линии и этопозида 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 [31]. 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 [30]. Топотекан является стандартом 2-й линии терапии мелкоклеточного рака легкого. Однако активность топотекана при внелегочной НЭК очень ограничена [32]. Блокада иммунных контрольных точек показала многообещающую активность при нескольких типах НЭК, включая мелкоклеточный рак легкого [33], карциному из клеток Меркеля [34, 35], а также НЭК поджелудочной железы [36] и шейки матки [37]. Хороший ответ на комбинированную блокаду иммунных контрольных точек ипилимумабом и ниволумабом в течение более 6 мес наблюдался и у пациентов с НЭРПЖ [27].

Данные исследуемые группы были немногочисленными, а частота нежелательных явлений – высокой. Поэтому четких рекомендаций назначения 1-й и последующих линий химиотерапии не установлено.

В связи с ограниченной возможностью выбора лекарственной терапии проводились клинические исследования по эффективности применения иммунотерапии при НЭО различных локализаций, в том числе предстательной железы. В рамках исследования II фазы (NCT03179410) в Университете Дьюка изучалась эффективность авелумаба с ингибитором PD-L1 при НЭРПЖ. Установлено, что при лечении рака предстательной железы ингибиторы иммунных контрольных точек малоэффективны.

Рак предстательной железы является гетерогенным заболеванием, при котором эффективность применения только одного вида лекарственного препарата очень низкая. Поэтому исследуются новые подходы к подбору комбинированного лечения. Следует отметить, что некоторые из них еще проходят клинические испытания, такие как кабазитаксел + карбоплатин + преднизолон + олапариб. Препараты, которые в настоящее время исследуются, включают моноклональное антитело к DLL3 рокальпитузумаб, ингибитор AURKA алисертиб и ингибитор EZH2 таземетостат. Несколько комбинаций приведены в таблице.

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 [10]. Большинство пациентов умирают в течение первых 2 лет после постановки диагноза, что составляет примерно 25 % смертей от КРРПЖ [38]. 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) [28].

Клинический случай

В условиях Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала (Казань) в 2021 г. были выявлены 454 первичных пациента с диагнозом «рак предстательной железы», у 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 пациента А., 1963 года рождения, был диагностирован НЭРПЖ IV стадии (T4NxM1) с метастазами в забрюшинные, внутрибрюшинные, подвздошные лимфатические узлы. Результат иммуногистохимического исследования: опухолевые клетки экспрессируют СКран, CD56, b-синаптофизин; Ki-67 около 60 %. Выставлен диагноз: мелкоклеточный рак предстательной железы. Уровень ПСА составил 0,55 нг/мл, CGA – 257,55 нг/мл, NSE – 19,34 нг/мл.

Пациент получил 9 курсов полихимиотерапии по схеме этопозид + цисплатин. На фоне проведенного лечения наблюдалась стабилизация процесса. Однако ввиду поздней стадии и прогрессирования заболевания пациент скончался через 12 мес после постановки диагноза.

Нейроэндокринный рак предстательной железы является агрессивным типом рака предстательной железы, который может возникать *de novo* или проявляться на более поздних стадиях заболевания как механизм резистентности к проводимой гормонотерапии.

Имеющиеся в настоящее время данные показывают, что при определенных условиях, таких как получение новых высокоэффективных препаратов, нацеленных на рецепторы, клетки аденокарциномы могут приобретать маркеры НЭО и терять экспрессию рецепторов андрогена, тем самым трансдифференцируясь в клетки НЭРПЖ [39]. Эти новообразования, как правило, являются более агрессивными, диагностируются на поздних стадиях и плохо поддаются гормональной терапии [40, 41].

Механизм, с помощью которого клетки аденокарциномы приобретают фенотип НЭО, до сих пор полностью не изучен. Необходимы дополнительные исследования, чтобы улучшить понимание этой тенденции и тактику лечения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Aggarwal R., Zhang T., Small E.J., Armstrong A.J. Neuroendocrine prostate cancer: subtypes, biology, and clinical outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(5):719–26. DOI: 10.6004/jnccn.2014.0073
3. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76(2):182–8. DOI: 10.1111/ero.13975
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. Barcons L.A.L. Small cell neuroendocrine carcinoma of the prostate: are heterotransplants a better experimental model? *Asian J Androl* 2010;12(3):308–14. DOI: 10.1038/aja.2009.68
12. Beltran H., Tagawa S.T., Park K. et al. Challenges in recognizing treatment-related neuroendocrine prostate cancer. *Clin Oncol* 2012;30(36):386–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.5166
13. Beltran H., Rickman D.S., Park K. et al. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discov* 2011;1(6):487–95. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0130
14. Hu C.D., Choo R., Huang J. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: a mechanism of radioresistance and treatment failure. *Front Oncol* 2015;5:90. DOI: 10.3389/fonc.2015.00090
15. 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
16. Аничков Н.М., Плотникова Н.А. О морфологии и классификации опухолеподобных поражений и рака предстательной железы. *Архив патологии* 2001;(5):44–50. Anichkov N.M., Plotnikova N.A. About morphology and classification of tumor-like and malignant prostatic lesions. *Arkhiv patologii* = *Pathology Archive* 2001;(5):44–50. (In Russ.).
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
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. Helpap B., Kollermann J., Oehler U. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: histogenesis, biology, clinical relevance, and future therapeutic perspectives. *Urol Int* 1999;62:133–8. DOI: 10.1159/000030376
23. Marcus D.M., Goodman M., Jani A.B. et al. A comprehensive review of incidence and survival in patients with rare histological variants of prostate cancer in the United States from 1973 to 2008. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15(3):283–8. DOI: 10.1038/pcan.2012.4
24. Shimamura T., Kurauchi T., Sakanaka K. et al. Clinical investigation of neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:138. DOI: 10.1200/jco.2020.38.6_suppl.138
25. Hvamstad T., Jordal A., Hekmat N. et al. Neuroendocrine serum tumour markers in hormone-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(2):215–6. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00257-4
26. Spetsieris N., Boukvala M., Patsakis G. et al. Neuroendocrine and aggressive-variant prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3792. DOI: 10.3390/cancers12123792
27. 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
28. 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
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
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
31. 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
32. Apostolidis L., Bergmann F., Jäger D., Winkler E.C. Efficacy of topotecan in pretreated metastatic poorly differentiated extrapulmonary neuroendocrine carcinoma. *Cancer Med* 2016;5(9):2261–7. DOI: 10.1002/cam4.807
33. Antonia S.J., Lopez-Martin J.A., Bendell J. et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):883–95. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5
34. Kaufman H.L., Russell J., Hamid O. et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma:

- a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1374–85. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3
35. Nghiem P.T., Bhatia S., Lipson E.J. et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374(26):2542–52. DOI: 10.1056/NEJMoa1603702
36. Ugwu J.K., Nwanyanwu C., Shelke A.R. Dramatic response of a metastatic primary small-cell carcinoma of the pancreas to a trial of immunotherapy with nivolumab: a case report. *Case Rep Oncol* 2017;10(2):720–5. DOI: 10.1159/000479315
37. Paraghamian S.E., Longoria T.C., Eskander R.N. Metastatic small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix treated with the PD-1 inhibitor, nivolumab: a case report. *Gynecol Oncol Res Pract* 2017;4:3. DOI: 10.1186/s40661-017-0038-9
38. 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
39. Wang Z.A., Toivanen R., Bergren S.K. et al. Luminal cells are favored as the cell of origin for prostate cancer. *Cell Rep* 2014;8(5):1339–46. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.08.002
40. Mosca A., Berruti A., Russo L. et al. The neuroendocrine phenotype in prostate cancer: basic and clinical aspects. *J Endocrinol Invest* 2005;28(11 Suppl):141–5.
41. Komiya A., Suzuki H., Imamoto T. et al. Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. *Int J Urol* 2009;6(2):37–44. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02175.x

Вклад авторов

С.З. Сафина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;

А.З. Исянгулова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

S.Z. Safina: developing the research design, obtaining data for analysis;

A.Z. Isyangulova: developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.З. Исянгулова / A.Z. Isyangulova: <https://orcid.org/0000-0001-8570-9921>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.