

Когда повторная биопсия кардинально меняет тактику лечения при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы с нейроэндокринной трансформацией: клинический случай и обзор литературы

И.С. Усольцева¹, Э.Л. Парсаданова¹, Ю.К. Ким²

¹ГБУЗ «Сахалинский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;

²ГБУЗ «Сахалинское областное патологоанатомическое бюро»; Россия, 693004 Южно-Сахалинск, пр-кт Мира, 430

Контакты: Инесса Станиславовна Усольцева inessau1984@gmail.com

Нейроэндокринная неоплазия предстательной железы – достаточно редкая нейроэндокринная карцинома, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом. При нетипичном течении аденокарциномы предстательной железы в определенных случаях возможно заподозрить развитие вторичного нейроэндокринного рака. Своевременная повторная биопсия и верный диагноз способны повлиять как на продолжительность, так и на качество жизни пациента.

Ключевые слова: нейроэндокринный рак, мелкоклеточный рак, предстательная железа, клинические рекомендации, лекарственная терапия

Для цитирования: Усольцева И.С., Парсаданова Э.Л., Ким Ю.К. Когда повторная биопсия кардинально меняет тактику лечения при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы с нейроэндокринной трансформацией: клинический случай и обзор литературы. Онкоурология 2024;20(2):122–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-122-128>

When repeated biopsy dramatically changes treatment tactics in metastatic castration-refractory prostate cancer with neuroendocrine transformation: clinical case and literature review

I.S. Usoltseva¹, E.L. Parsadanova¹, Yu.K. Kim²

¹Sakhalin Regional Clinical Oncological Dispensary; 3 Gorky St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;

²Sakhalin Regional Pathologoanatomical Bureau; 430 Mira Prospekt, Yuzhno-Sakhalinsk 693004, Russia

Contacts: Inessa Stanislavovna Usoltseva inessau1984@gmail.com

Neuroendocrine neoplasia of the prostate gland is a rather rare neuroendocrine carcinoma characterized by poor prognosis. With an atypical course of prostate adenocarcinoma in certain cases, it is possible to suspect development of secondary neuroendocrine cancer. A timely repeat biopsy and correct diagnosis can affect both the patient's life expectancy and his quality of life.

Keywords: neuroendocrine cancer, small cell cancer, prostate gland, clinical the patient's life expectancy and his quality of life, anticancer drug therapy

For citation: Usoltseva I.S., Parsadanova E.L., Kim Yu.K. When repeated biopsy dramatically changes treatment tactics in metastatic castration-refractory prostate cancer with neuroendocrine transformation: clinical case and literature review. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(2):122–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-122-128>

Введение

Нейроэндокринная неоплазия предстательной железы — достаточно редкая нейроэндокринная карцинома, составляющая около 0,5–1 % всех злокачественных новообразований предстательной железы [1]. Чаще всего такие опухоли выявляют у пациентов неонатального и постпубертатного возраста, что, наиболее вероятно, обусловлено уровнем андрогенных гормонов [2]. Нейроэндокринные клетки присутствуют во всех отделах предстательной железы. Считается, что в норме они играют важную роль в нейрональной и эндокринной регуляции предстательной железы, однако их точная функция не установлена.

На микроскопическом уровне при обычном окрашивании гематоксилином и эозином нейроэндокринные клетки не всегда можно визуализировать. Наиболее эффективен в их выявлении иммуногистохимический метод с использованием специфических маркеров (хромогранин, синаптофизин, нейронспецифическая энолаза и CD56). Ацинарная аденокарцинома иммуногистохимически демонстрирует нейроэндокринные клетки в 10–100 % случаев в зависимости от количества срезов и используемых антител, однако их наличие не влияет на прогноз заболевания, в связи с чем Всемирная организация здравоохранения не рекомендует проведение рутинного иммуногистохимического исследования с маркерами нейроэндокринных клеток [3, 4].

Такие клетки андрогеннезависимы и не вызывают повышения концентрации простатического специфического антигена (ПСА). Наличие у пациента нейроэндокринного рака предстательной железы (РПЖ) ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, и, как правило, данные опухоли выявляют уже на стадии местно-распространенного или диссеминированного процесса. Так, по данным литературы, средняя продолжительность жизни пациентов с нейроэндокринным РПЖ — менее 1 года [5].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2016), нейроэндокринные опухоли предстательной железы имеют следующие гистологические формы [4]:

1. Аденокарцинома с очаговой нейроэндокринной дифференцировкой. Может быть первичной опухолью, или, чаще, результатом андрогендепривационной терапии, или феноменом резистентности к препаратам, нацеленным на рецепторы андрогенов. В настоящее время считается, что степень нейроэндокринной дифференцировки возрастает с прогрессированием РПЖ и в ответ на гормонотерапию сопровождается повышением уровня нейронспецифической энолазы или хромогранина А, что наблюдается у пациентов на фоне проведения длительной андрогендепривационной гормональной терапии [6, 7].

2. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль. На сегодняшний день, по данным раз-

личных источников, зарегистрировано всего 5–8 случаев истинной нейроэндокринной опухоли предстательной железы [3, 8]. Эта крайне редкая патология является первичным нейроэндокринным раком в отсутствие сопутствующей аденокарциномы и сходна по морфологической структуре с нейроэндокринными новообразованиями других локализаций.

3. Нейроэндокринный РПЖ. Редкое новообразование, которое может проявляться в чистой нейроэндокринной форме или в виде смешанной нейроэндокринной/нейроэндокринной неоплазии в сочетании с аденокарциномой предстательной железы. Примерно в половине случаев новообразование возникает у пациентов с ранее диагностированной аденокарциномой предстательной железы, получавших андрогендепривационную терапию, которая стала резистентной к кастрации, хотя может возникать и *de novo* [9]. Нейроэндокринный РПЖ имеет 2 подтипа:

- мелкоклеточный: впервые описан R. Wenk и соавт. в 1977 г. Составляет от 1 до 2 % среди всех мелкоклеточных типов рака. Данный вид опухоли отличается агрессивным клиническим течением, и около 75–100 % пациентов при первичном обращении имеют распространенную стадию заболевания [4];
- крупноклеточный: крайне редкий в чистом виде, как правило, возникает на фоне длительной гормонотерапии РПЖ. A. Evans и соавт. приводят единственное исследование, в котором описаны 7 случаев данного рака, 6 из которых возникли после гормонотерапии. Все описанные случаи характеризовались быстрым прогрессированием и метастазированием, медиана выживаемости составила 7 мес [4].

Доступных публикаций по нейроэндокринным опухолям предстательной железы немного. В последние годы число сообщений заметно увеличилось, тем не менее заболевание остается малоизученным и четкие алгоритмы лечения и диагностики не разработаны, что усложняет работу практикующего врача-клинициста с подобными пациентами. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России по диагностике и лечению РПЖ (2020) не содержат указаний о тактике ведения пациентов с нейроэндокринным РПЖ.

В практических рекомендациях по лечению РПЖ RUSSCO (2023) содержится информация о том, что первичный нейроэндокринный (мелкоклеточный) РПЖ встречается казуистически редко [9]. Как правило, нейроэндокринная дифференцировка опухоли является признаком кастрационной резистентности и должна быть верифицирована до назначения терапии. Выделяют следующие клинические и лабораторные признаки, косвенно указывающие на нейроэндокринную дифференцировку: литический характер поражения костей, низкий уровень ПСА при большом объеме метастатического поражения, высокий уровень лактатдегидрогеназы, наличие только висцеральных

метастазов. Рекомендованными режимами лечения являются комбинации этопозид + цисплатин, карбоплатин + этопозид, доцетаксел + карбоплатин.

Руководства NCCN по лечению РПЖ (2023) более содержательны. Помимо упоминания о редкости *de novo* мелкоклеточной/нейроэндокринной карциномы предстательной железы сообщается, что чаще данный гистологический тип вторичен и возникает на фоне андрогендепривационной терапии метастатического кастрационно-резистентного РПЖ. Результаты многоцентрового проспективного исследования с участием 202 пациентов с данным РПЖ показали, что повторная биопсия метастатического очага подтвердила мелкоклеточную/нейроэндокринную гистологию у 17 % больных [10]. Заподозрить мелкоклеточный/нейроэндокринный РПЖ возможно у пациентов с кастрационно-рефрактерным заболеванием, которые имеют низкий уровень ПСА, несмотря на большой объем метастатических очагов, в том числе висцеральных. Выше риск у пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 9 или 10 (5-я группа градации РПЖ). В качестве 1-й линии системной терапии рекомендованы комбинации цисплатин + этопозид, карбоплатин + этопозид, доцетаксел + карбоплатин, кабазитаксел + карбоплатин. Также возможно использование рекомендаций по системному лечению мелкоклеточного рака легких, так как поведение мелкоклеточного/нейроэндокринного РПЖ аналогично данному раку [11].

Существуют исследования, доказывающие эффективность комбинации этопозид + платина для пациентов с нейроэндокринным РПЖ. В исследовании II фазы, проведенном Y. Loriot и соавт., 40 пациентов после неэффективного стандартного лечения доцетакселом получили в среднем 3 цикла комбинации карбоплатина (площадь под кривой 5) в 1-й день и этопозид внутривенно (80 мг/м²/сут) в течение 3 дней подряд [12]. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) составила 2,1 и 19 мес соответственно.

В исследовании II фазы, проведенном A. Fléchon и соавт., 55 пациентов получали в среднем 4 цикла карбоплатина (площадь под кривой 4) в 1-й день и этопозид внутривенно (100 мг/м²/сут) в течение 3 дней подряд [13]. Медиана ВБП и ОВ составила 2,9 и 9,6 мес соответственно. В исследовании II фазы M. Saubet и соавт. медиана ВБП составила 3,3 мес, а медиана ОВ — 8,1 мес [14]. В исследовании Y. Loriot и соавт. только у 10 % пациентов наблюдались висцеральные метастазы, и больные получали лечение карбоплатином + этопозидом только после 1 цикла химиотерапии 1-й линии на основе доцетаксела, что может объяснить длительную выживаемость (19 мес).

В рандомизированном исследовании I–II фаз P.G. Cogn и соавт. изучалась эффективность добавления карбоплатина к кабазитакселу в сравнении с ис-

пользованием только кабазитаксела у мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ [15]. Пациенты были стратифицированы по наличию или отсутствию клинико-патологических критериев агрессивного варианта РПЖ. Добавление карбоплатина к кабазитакселу у пациентов с такими опухолями увеличивало медиану ВБП до 7,5 (4,4–9,6) мес при лечении комбинацией ($p = 0,017$) против 1,7 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,3–не достигнуто) при лечении кабазитакселом. Предполагаемая медиана ОВ составила 8,5 (4,8–не достигнуто) против 20,2 (13,3–37,2) мес ($p = 0,0002$).

Имеются данные, что и другие схемы лекарственной терапии показывают результаты, аналогичные схеме этопозид + карбоплатин, включая метрономную дозу винорелбина 40 мг: средняя ВБП составляет 4 мес (33,0 %; 95 % ДИ 15,6–55,3) [16]. При использовании эрибулина медиана ВБП составила 1,9 мес (95 % ДИ 0,03–9,9), а медиана ОВ — 20,8 мес (95 % ДИ 2,2–32,4) [17]. Комбинация карбоплатин + этопозид, по-видимому, превосходит другие препараты, такие как трабектедин (медиана ВБП 1,5 мес; 95 % ДИ 0,9–1,8) [18]. При метрономной терапии циклофосфамидом перорально медиана ВБП составила 5 мес (95 % ДИ 3–8), а медиана ОВ — 19 мес (95 % ДИ 8–28) [19].

Учитывая редкость данной патологии, приводим клинический случай крупноклеточного нейроэндокринного РПЖ.

Клинический случай

Пациент А., 1967 года рождения, поступил в онкоурологическое отделение Сахалинского онкологического диспансера в сентябре 2020 г. с жалобами на затруднение мочеиспускания в течение 3 мес, повышенный уровень ПСА (до 118 нг/мл).

Результаты предварительных исследований: предстательная железа крупных размеров, неоднородная, правая доля каменистой плотности. Результаты трансректального ультразвукового исследования: дифференцировка на центральные и периферические отделы отсутствует, справа гипэхогенное узловое образование размерами 12 × 11 мм, нельзя исключить инвазию семенных пузырьков. По данным биопсии и гистологического исследования 07.09.2020 обнаружена недифференцированная ацинарная аденокарцинома предстательной железы. Сумма баллов по шкале Глисона 10 (5 + 5). Иммуногистохимическое исследование не проводилось. По другим органам и системам при дообследовании (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки, пояснично-крестцового отдела позвоночника, костей таза, остеосцинтиграфия с технецием) патологических изменений не выявлено. С учетом результатов обследования в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения установлен диагноз: ацинарная аденокарцинома предстательной железы с Т3N0M0 III стадии.

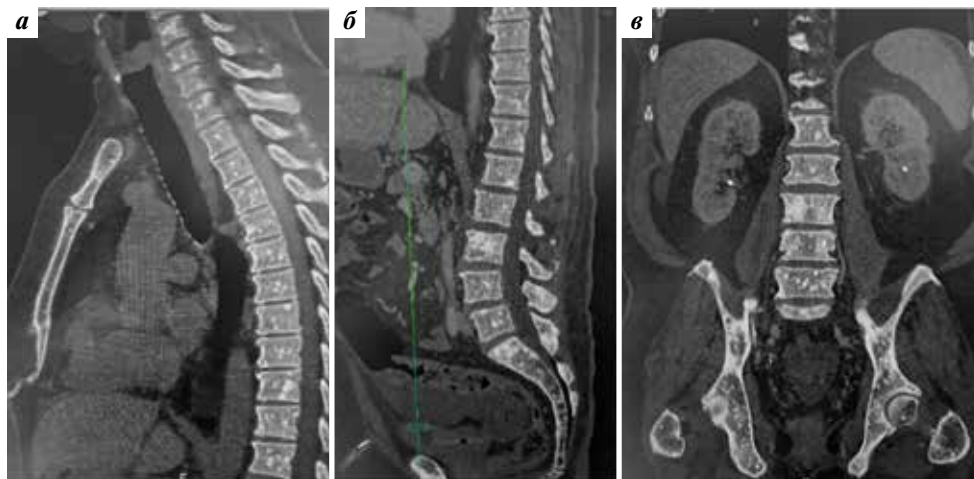


Рис. 1. Компьютерные томограммы: множественные бластические метастатические очаги в позвоночнике (а, б) и костях скелета (в)
Fig. 1. Computed tomography: multiple blastic metastatic foci in the spine (а, б) and the skeletal bones (в)

С сентября 2020 г. начата терапия аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона в монорежиме. От предложенных радиотерапии и оперативного лечения пациент категорически отказался. На фоне терапии отмечалось снижение уровня ПСА с 145,1 нг/мл (04.09.2020) до 17,24 нг/мл (30.11.2020).

В марте 2021 г. у больного появились жалобы на боли в поясничной области. По данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости выявлены множественные остеобластические метастазы в костях скелета (рис. 1). По данным остеосцинтиграфии метастазы не выявлены.

Выявленные с помощью компьютерной томографии изменения сложно однозначно расценивать как новые, так как высока вероятность, что поражение костей скелета было изначально: ранее пациенту не выполнялась компьютерная томография, а диагноз сТ3N0M0 III стадии был установлен по рентгенографии органов грудной клетки, пояснично-крестцового отдела позвоночника и костей таза, ультразвуковому исследованию органов брюшной полости, трансректальному ультразвуковому исследованию и остеосцинтиграфии.

В связи с отсутствием накопления радиофармпрепарата (по данным сцинтиграфии), тотальным бластическим поражением костей скелета (по данным спиральной компьютерной томографии) (см. рис. 1, рис. 2) решением консилиума изменения в костях расценены как явно метастатические, не накапливающие радиофармпрепарат. С учетом полученных данных, кастрационного уровня тестостерона, а также снижения уровня ПСА в динамике (уровень ПСА от 11.01.2021 — 19,38 нг/мл (тестостерон 0,03 нг/мл); от 12.02.2021 — 8,99 нг/мл; от 12.03.2021 — 10,35 нг/мл; от 29.03.2021 — 8,08 нг/мл (тестостерон <0,025 нг/мл)) заболевание расценено как метастатический гормоночувствительный РПЖ.

С апреля 2021 г. начата гормонотерапия 2-й линии апалутамидом + деносуабом. Уровень ПСА от 20.05.2021 — 0,517 нг/мл.

С декабря 2021 г. отмечены появление болей в промежности (100 % по визуально-аналоговой шкале), ухудшение мочеиспускания, гематурия III степени. Уровень ПСА от 10.12.2021 составил 0,568 нг/мл. По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза выявлено увеличение размеров предстательной железы на 300 % за 4 мес (см. рис. 1, 2); по данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости новых патологических очагов не выявлено. С учетом расхождения лабораторных, инструментальных и объективных данных (низкий уровень ПСА, прогрессирование заболевания по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза) и явного

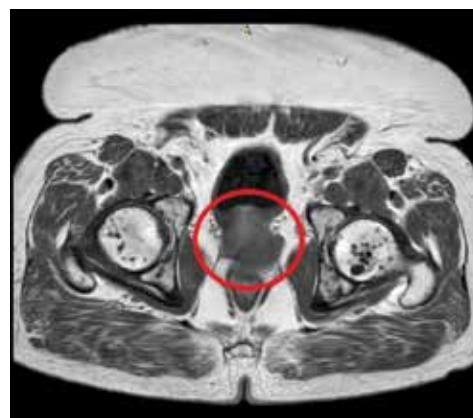


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма: опухолевый узел предстательной железы с вовлечением семенных пузырьков
Fig. 2. Magnetic resonance imaging: prostate tumor involving the seminal vesicles

клинического ухудшения заподозрена трансформация злокачественной опухоли предстательной железы в нейроэндокринный гистологический вариант.

Выполнена повторная биопсия предстательной железы. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований с использованием антител CD56, синаптофизина, хромогранина А показали положительное окрашивание на опухолевых клетках; маркеры ПСА и рацемазы отрицательные, индекс Ki-67 95–100 %. Заключение: крупноклеточная нейроэндокринная карцинома предстательной железы, G3.

С учетом уникальности случая для диспансера проведено иммуногистохимическое исследование первичного материала, подтверждена ацинарная низкодифференцированная аденокарцинома предстательной железы. С помощью сервиса HistoScan получена консультация по гистологическим стеклам от патоморфолога Ю.И. Андреевой, д.м.н., профессора кафедры патологической анатомии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Подтвержден «классический» крупноклеточный нейроэндокринный рак, трансформировавшийся у пациента из аденокарциномы предстательной железы на фоне андрогендепривационной терапии.

С апреля по август 2022 г. проведено 6 курсов паллиативной химиотерапии 3-й линии (этопозид + цисплатин). По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза, на фоне химиотерапии по схеме EP отмечены частичный регресс первичной опухоли (рис. 3), а также клиническое улучшение. Заключение консилиума с учетом результатов иммуногистохимического исследования, ответа на химиотерапию и роста уровня ПСА после отмены апалутамида (уровень ПСА от 24.08.2022 — 44,72 нг/мл): диморфный морфологический вариант РПЖ.

После окончания паллиативной химиотерапии начата терапия абиратероном + ланреотидом. С учетом

отмеченного ранее уменьшения болевого синдрома в ответ на введение деносуида, а также усиления болей после отмены препарата терапия деносуидом возобновлена.

В динамике выявлено незначительное снижение уровня ПСА: от 11.10.2022 — 90,35 нг/мл; от 08.11.2022 — 82,7 нг/мл; от 06.12.2022 — 75,65 нг/мл. Клинически выявлены усиление болей и ухудшение соматического статуса. При контрольном обследовании выявлены признаки прогрессирования в виде перитонеального канцероматоза. Результаты магнитно-резонансной томографии органов малого таза от 04.12.2022 показали картину РПЖ в процессе лечения, размеры предстательной железы до $3,4 \times 2,9 \times 4,2$ см (ранее до $3,5 \times 2,8 \times 6$ см); метастазы в костях таза; малый выпот в полости малого таза. Магнитно-резонансная картина стабильная.

По данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки от 12.12.2022 картина стабильная. Результаты спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости показали злокачественное новообразование предстательной железы в процессе лечения; картину множественных остеобластических метастазов в костях скелета; пиелэктазию слева; состояние после установки эпицистостомы, нефростом с обеих сторон; инфильтрацию большого сальника, слабовыраженный асцит (появились в динамике). Полученная картина не противоречит проявлениям перитонеального канцероматоза.

Смерть наступила 22.12.2022.

Обсуждение

С учетом неблагоприятного прогноза нейроэндокринного рака своевременно поставленный верный диагноз способен повлиять как на продолжительность, так и на качество жизни пациента. Поэтому необходима разработка отечественных стандартов лекарственной терапии нейроэндокринного РПЖ, в том числе терапии смешанных гистологических вариантов, на основании результатов имеющихся клинических исследований. При гистологическом подтверждении нейроэндокринной дифференцировки РПЖ и сохранении повышенного уровня ПСА встает вопрос о необходимости лекарственного воздействия и на нейроэндокринные клетки опухоли.

А.М. Араги́о и соавт. отметили, что пациенты с подтвержденной гистологией мелкоклеточного/нейроэндокринного РПЖ имеют хороший ответ на химиотерапию на основе платины, но в случае прогрессирования заболевания при повторной биопсии морфологически часто выявляют только аденокарциному предстательной железы. Это говорит о необходимости воздействия на оба гистологических компонента, которые нередко сосуществуют при этом заболевании. В одногрупповом исследовании II фазы А.М. Араги́о и соавт. изучали эффективность последовательного

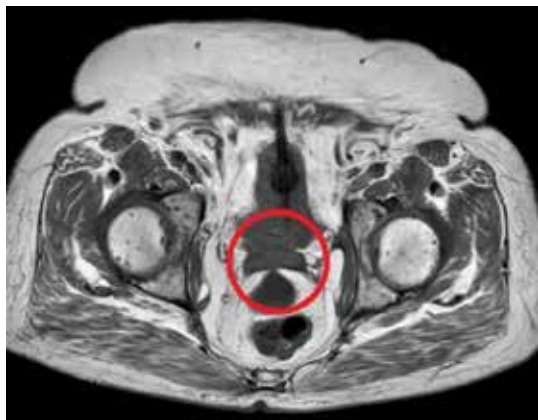


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма: частичный регресс опухолевого узла предстательной железы с вовлечением семенных пузырьков
Fig. 3. Magnetic resonance imaging: partial regression of prostate tumor involving the seminal vesicles

назначения комбинаций доцетаксел + карбоплатин в 1-й линии и этопозид + цисплатин во 2-й линии при прогрессировании у пациентов с агрессивным РПЖ [20]. У 74 (65,4 %) из 113 и 24 (33,8 %) из 71 пациента прогрессирования не было после 4 циклов CD и EP соответственно, медиана ОВ составила 16 мес (95 % ДИ 13,6–19,0).

При клинической ситуации, описанной выше, возможно, более обоснованно назначение с платиной не этопозид, а таксанов. Также необходимы клинические исследования эффективности комбинированной терапии антиандрогенами 2-го поколения в сочетании с химиотерапией при нейроэндокринном РПЖ.

Очевидна необходимость корректировок и дополнений российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению РПЖ. Учитывая, что 10–20 % случаев метастатического кастрационно-резистентного РПЖ могут иметь нейроэндокринную трансформацию, необходимо расширение показаний для повторной биопсии предстательной железы и/или метастатических очагов всем пациентам (при технической возможности), если планируется дальнейшее специальное лечение. Повторную биопсию необходимо выполнять не только при наличии низкого уровня ПСА при большом объеме метастатических очагов, но и при расхождении клинической картины и лабораторных показателей: врача должен насторожить низкий уровень ПСА при одновременном ухудшении соматического статуса пациента, появлении дизурических симптомов или усилении болевого синдрома.

Повышенная концентрация сывороточных маркеров может помочь в постановке диагноза. В исследовании А.М. Арагисю и соавт. отмечено, что большую прогностическую ценность имели уровни лактатдегидрогеназы и ракового эмбрионального антигена по сравнению с уровнями циркулирующего хромогранина А, а также иммуногистохимическая позитивность хромогранина А либо синаптофизина [20]. Интересно, что аномальные уровни ракового эмбрионального антигена свидетельствуют о плохой выживаемости ($p < 0,0001$), но не о более быстром прогрессировании ($p = 0,150$), а повышенный уровень лактатдегидрогеназы является надежным предиктором снижения ОВ и быстрого прогрессирования. Нейроэндокринные маркеры не предсказывали исход или ответ на терапию: из 6 исследуемых маркеров (хромогранин А, кальцитонин, соматостатин, адренокортикотропный гормон, антидиуретический гормон, гастрин-релизинг пептид) только уровень кальцитонина, по-видимому, был значимо связан с ВБП и ОВ.

Заключение

Перечисленные методы позволяют своевременно диагностировать трансформацию дифференцировки опухоли и дать возможность пациенту получить более эффективную лекарственную терапию. Немаловажен обмен опытом между врачами, встретившимися с первичным или вторичным нейроэндокринным РПЖ и другими редкими клиническими ситуациями, а также авторами клинических рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abbas F., Civantos F., Benedetto P., Soloway M.S. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 1995;46(5):617–30. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)80290-8
2. Cohen R.J., Gleason G., Taylor L.F. et al. The neuroendocrine cell population of the human prostate gland. *J Urol* 1993;150(2 Pt 1): 365–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35484-8
3. Аббасова Д.В., Поликарпова С.Б., Козлов Н.А. и др. Нейроэндокринный рак предстательной железы (обзор литературы). *Современная онкология* 2019;21(3):52–5. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190673
4. Abbasova D.V., Polikarpova S.B., Kozlov N.A. et al. Neuroendocrine carcinoma of the prostate (review of the literature). *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2019;21(3):52–5. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190673
5. Франк Г.А., Андреева Ю.Ю., Москвина Л.В. и др. Новая классификация ВОЗ опухолей предстательной железы. *Архив патологии* 2016;78(4):32–42. DOI: 10.17116/patol201678432-42
6. Frank G.A., Andreeva Yu.Yu., Moskvina L.V. et al. A new WHO classification of prostate tumors. *Arkhiv patologii = Russian Journal of Archive of Pathology* 2016;78(4):32–42. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol201678432-42
7. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124(5):1011–7.
8. Gilani S., Guo C.C., Li-Ning E.M. et al. Transformation of prostatic adenocarcinoma to well-differentiated neuroendocrine tumor after hormonal treatment. *Hum Pathol* 2017;64:186–90. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.01.006
9. Terry S., Beltran H. The many faces of neuroendocrine differentiation in prostate cancer progression. *Front Oncol* 2014;4:60. DOI: 10.3389/fonc.2014.00060
10. Priemer D.S., Montironi R., Wang L. et al. Neuroendocrine tumors of the prostate: emerging insights from molecular data and updates to the 2016 World Health Organization Classification. *Endocr Pathol* 2016;27(2):123–35. DOI: 10.1007/s12022-016-9421-z
11. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO* 2023;13(3s2):640–60. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660
12. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines on treatment of prostate cancer. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines* 2023;13(3s2):640–60. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660
13. 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

11. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate cancer. Version 4.2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
12. Lorient Y., Massard C., Gross-Goupil M. et al. Combining carboplatin and etoposide in docetaxel-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer: a prospective study evaluating also neuroendocrine features. *Ann Oncol* 2009;20(4):703–8. DOI: 10.1093/annonc/mdn694
13. Fléchon A., Pouessel D., Ferlay C. et al. Phase II study of carboplatin and etoposide in patients with anaplastic progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with or without neuroendocrine differentiation: results of the French Genito-Urinary Tumor Group (GETUG) P01 trial. *Ann Oncol* 2011;22(11):2476–81. DOI: 10.1093/annonc/mdr004
14. Caubet M., Dobi E., Pozet A. et al. Carboplatin-etoposide combination chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: A retrospective study. *Mol Clin Oncol* 2015;3(6):1208–12. DOI: 10.3892/mco.2015.628
15. Corn P.G., Heath E.I., Zurita A. et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(10):1432–43. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30408-5
16. Briasoulis E., Aravantinos G., Kouvatsas G. et al. Dose selection trial of metronomic oral vinorelbine monotherapy in patients with metastatic cancer: a hellenic cooperative oncology group clinical translational study. *BMC Cancer* 2013;13:263. DOI: 10.1186/1471-2407-13-263
17. De Bono J.S., Molife L.R., Sonpavde G. et al. Phase II study of eribulin mesylate (E7389) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer stratified by prior taxane therapy. *Ann Oncol* 2012;23(5):1241–9. DOI: 10.1093/annonc/mdr380
18. Michaelson M.D., Bellmunt J., Hudes G.R. et al. Multicenter phase II study of trabectedin in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2012;23(5):1234–40. DOI: 10.1093/annonc/mdr399
19. Yashi M., Nishihara D., Mizuno T. et al. Metronomic oral cyclophosphamide chemotherapy possibly contributes to stabilization of disease in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a prospective analysis of consecutive cases. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(5):e197–203. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.02.007
20. Aparicio A.M., Harzstark A.L., Corn P.G. et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(13):3621–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3791

Благодарность. Авторы выражают благодарность К.М. Ньюшко и Ю.Ю. Андреевой за научную консультацию и помощь в подготовке статьи, а также главному врачу ГБУЗ «Сахалинский областной клинический онкологический диспансер» С.С. Старцеву за поддержку.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to K.M. Nyushko and Yu.Yu. Andreeva for scientific advice and assistance in preparation of the article, as well to doctor of the Sakhalin Regional Clinical Oncology Dispensary S.S. Startsev for support.

Вклад авторов

И.С. Усольцева, Э.Л. Парсаданова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи; Ю.К. Ким: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

I.S. Usoltseva, E.L. Parsadanova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing; Yu.K. Kim: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Усольцева / I.S. Usoltseva: <https://orcid.org/0009-0003-8857-3275>

Э.Л. Парсаданова / E.L. Parsadanova: <https://orcid.org/0009-0001-5470-0219>

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.

Статья поступила: 20.09.2023. Принята к публикации: 12.07.2024. Опубликовано онлайн: 12.08.2024.

Article submitted: 20.09.2023. Accepted for publication: 12.07.2024. Published online: 12.08.2024.