

13. Прохоров С.Н., Кочергина Н.В., Рыжков А.Д., Крылов А.С., Блудов А.Б. Сравнение эффективности остеосцинтиграфии, рентгенографии, ОФЭКТ/КТ и МРТ в диагностике метастазов солидных опухолей различной природы в костях. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022; 67 (6): 74–78.
14. Prokhorov S.N., Kochergina N.V., Ryzhkov A.D., Krylov A.S., Bludov A.B. Comparison of the effectiveness of bone scintigraphy, radiography, SPECT/CT and MRI in the diagnosis of metastases of solid tumors of various origins in bones. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022; 67 (6): 74–78. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-6-74-78
15. Messiou C, Hillengass J, Delorme S, Lecouvet FE, Mouloupoulos LA, Collins DJ, Blackledge MD, Abildgaard N, Østergaard B, Schlemmer HP, Landgren O, Asmussen JT, Kaiser MF, Padhani A. Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). Radiology. 2019 Apr; 291 (1): 5–13. DOI: 10.1148/radiol.2019181949. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30806604.
16. Zhou M, Lu B, Lv G, Tang Q, Zhu J, Li J, Shi K. Differential diagnosis between metastatic and non-metastatic lymph nodes using DWI-MRI: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. J. Cancer Res Clin. Oncol. 2015 Jun; 141 (6): 1119–30. DOI: 10.1007/s00432-014-1895-9. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25515409.
17. Donners R, Yin RSZ, Blackledge M, Koh DM. Whole-body diffusion-weighted MRI of normal lymph nodes: prospective apparent diffusion coefficient histogram and nodal distribution analysis in a healthy cohort. Cancer Imaging. 2021 Nov 27; 21 (1): 64. DOI: 10.1186/s40644-021-00432-4. PMID: 34838136; PMCID: PMC8627090.
18. Mytsyk YO, Pasichnyk SM, Kobilyuk YS, Borzhievskiy OA, Lychkovskyy OE, Kowal P, Pietrus M, Matskevych VM, Dats RI, Blavatska OM, Stakhovskiy OE, Gazhenko AI, Borzhievskiy AI. Significance of ADC measurements as radiological MRI marker in detection of metastatic lymph node involvement in patients with prostate cancer. Exp Oncol. 2022 Aug; 44 (2): 142–147. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17810. PMID: 35964652.
19. Marija C, Kresimir D, Ognjen B, Iva P, Nenad K, Matija B. Estimation of colon cancer grade and metastatic lymph node involvement using DWI/ADC sequences. Acta Radiol. 2023 Apr; 64 (4): 1341–1346. DOI: 10.1177/02841851221130008. Epub 2022 Oct 5. PMID: 36197524.
20. Atallah D, Moubarak M, Arab W, El Kassir N, Chahine G, Salem C. MRI-based predictive factors of axillary lymph node status in breast cancer. Breast J. 2020 Nov; 26 (11): 2177–2182. DOI: 10.1111/tbj.14089. Epub 2020 Oct 18. PMID: 33073463.
21. Meier-Schroers M, Homs R, Skowasch D, Buermann J, Zipfel M, Schild HH, Thomas D. Lung cancer screening with MRI: results of the first screening round. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2018 Jan; 144 (1): 117–125. DOI: 10.1007/s00432-017-2521-4. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28932985.

Статья поступила / Received 22.04.2024  
Получена после рецензирования / Revised 26.06.2024  
Принята в печать / Accepted 02.09.2024

## Сведения об авторах

**Прохоров Сергей Николаевич**, врач-рентгенолог отделения радионуклидной диагностики № 1<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-8668-0945

**Кочергина Наталия Васильевна**, д.м.н., научный консультант отделения рентгенодиагностики<sup>1</sup>, проф. кафедры рентгенологии и радиологии<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0003-3381-0862

**Рыжков Алексей Дмитриевич**, д.м.н., проф., врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 1<sup>1</sup>, ведущий научный сотрудник, врач-радиолог<sup>2</sup>. E-mail: adryzhkov60@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9571-801X

**Крылов Александр Сергеевич**, к.м.н., доцент, зав. отделением радионуклидной диагностики № 1<sup>1</sup>. E-mail: krilovas@rambler.ru. SPIN-код: 4254–3930. Author ID: 723683. Scopus ID: 57192816516. ORCID: 0000-0002-8476-7879

**Блудов Александр Борисович**, к.м.н., научный сотрудник<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-0970-6144

**Николаева Екатерина Андреевна**, аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 1<sup>1</sup>. E-mail: nikola1901@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7954-2560

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

**Автор для переписки:** Прохоров Сергей Николаевич. E-mail: s89158456042@gmail.com

## About authors

**Prokhorov Sergey N.**, radiologist at Dept of Radionuclide Diagnostics No. 1<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-8668-0945

**Kochergina Natalia V.**, DM Sci (habil.), scientific consultant at Dept of Radionuclide Diagnostics<sup>1</sup>, professor at Dept of Roentgenology and Radiology<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0003-3381-0862

**Ryzhkov Aleksey D.**, DM Sci (habil.), professor, radiologist at Dept of Radionuclide Diagnostics No. 1<sup>1</sup>, leading researcher, radiologist<sup>2</sup>. E-mail: adryzhkov60@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9571-801X

**Krylov Aleksandr S.**, PhD Med, associate professor, head of Dept of Radionuclide Diagnostics No. 1<sup>1</sup>. E-mail: krilovas@rambler.ru. SPIN-code: 4254–3930. Author ID: 723683. Scopus ID: 57192816516. ORCID: 0000-0002-8476-7879

**Bludov Alexander B.**, PhD Med, research fellow<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-0970-6144

**Nikolaeva Ekaterina A.**, postgraduate student, radiologist at Dept of Radionuclide Diagnostics No. 1<sup>1</sup>. E-mail: nikola1901@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7954-2560

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Prokhorov Sergei N. E-mail: s89158456042@gmail.com

**Для цитирования:** Прохоров С.Н., Кочергина Н.В., Рыжков А.Д., Крылов А.С., Блудов А.Б., Николаева Е.А. Возможности МРТ всего тела в оценке распространенности злокачественного опухолевого процесса. Медицинский алфавит. 2024; (27): 49–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-27-49-55>

**For citation:** Prokhorov S.N., Kochergina N.V., Ryzhkov A.D., Krylov A.S., Bludov A.B., Nikolaeva E.A. Possibilities of whole body MRI in assessing the prevalence of malignant tumor process. Medical alphabet. 2024; (27): 49–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-27-49-55>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-27-55-59

# Нейроэндокринный рак предстательной железы (клинический случай)

Г.А. Хакимов<sup>1,2</sup>, Г.Г. Хакимова<sup>1,2,4</sup>, С.Ф. Далло<sup>1</sup>, Ш.Г. Хакимова<sup>1,3</sup>, А.М. Хакимов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup> Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

<sup>3</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», Москва, Россия

<sup>4</sup> Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

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

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нейроэндокринный рак, предстательная железа, гормонорезистентность.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Neuroendocrine prostate cancer (clinical case)

G. A. Khakimov<sup>1,2</sup>, G. G. Khakimova<sup>1,2,4</sup>, S. F. Dallo<sup>1</sup>, Sh. G. Khakimova<sup>1,3</sup>, A. M. Khakimov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup> Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup> Moscow Research Oncology Institute P. A. Herzen – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Moscow Institute of Clinical Medicine N. V. Sklifosovsky, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## SUMMARY

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

**KEYWORDS:** neuroendocrine cancer, castration-resistant cancer, prostate, hormone resistance.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

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

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

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

Клетки аденокарциномы на фоне гормональной терапии приобретают множественные геномные (например, RB1 [белок ретинобластомы 1] и TP53 [белок – супрессор опухоли p53]) и эпигеномные (например, метилирование ДНК и высокий уровень EZH2 [фермент гистон-лизин-N-метилтрансфераза]) изменения, вызывающие активацию различных сигнальных путей. Регулятор сплайсинга SRRM4 (серин/аргининовая повторяющаяся матрица 4) приводит к альтернативному сплайсингу и ингибированию фактора транскрипции REST [7]. Клетки приобретают стволовые и нейрональные характеристики, связанные с активацией факторов транскрипции N-MYC, PEG10 и BRN2, SOX2 и SOX1. Происходит переход клеток в мезенхимальное состояние с повышенной регуляцией белков VIM (vimentin) и 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 и нейроспецифической энolahзы) [8].

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

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

## Клиническое наблюдение

Пациент К., 1963 г.р., обратился в апреле 2023 года с жалобами на боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, кровь при мочеиспускании и общую слабость. Самостоятельно выполнил ПЭТ-исследование. По данным ПЭТ-КТ от 05.04.2023: предстательная железа увеличена в размерах, вдавливая основание мочевого пузыря. Гетерогенно усиливающееся узловое поражение размером приблизительно 5,0×3,8 см с поглощением ФДГ (SUV<sub>max</sub>-6,8) отмечено вовлечением обеих долей предстательной железы, спереди примыкает к задней стенке мочевого пузыря, сверху вовлекает левый семенной пузырек, сзади примыкает к передней стенке прямой кишки с потерей жировой плоскости. Несколько субсантиметровых пресакральных лимфатических узлов размером 9×8 мм, периректальные лимфатические узлы размером 7×7 мм с минимальным поглощением ФДГ у немногих. Отмечается небольшое склеротическое поражение левой бедренной кости, левой седалищной кости и правой подвздошной кости. 03.05.2023 выполнена биопсия образования. Патоморфологическое заключение № 334/23: рак предстательной железы (мелкоклеточный – 90 %, аденокарцинома – 10 %). Gleason score 3+4=7. Иммуногистохимическое исследование от 04.05.2023: P63 – отрицательный; хромогранин/синаптофизин – положительные; Ki-67: 50–55 %, периневральная инвазия отсутствует. ПСА от 05.05.2023 – 2,01 нг/мл. Состояние после 7 курсов химиотерапии (ХТ) – этопозид+цисплатин, 6 введений иммунотерапии – атезолизумаб, антагонисты гонадотропин релизинг гормонов (аГРГ) (09.05.2023, 16.09.2023). Прогрессирование. ПЭТ-КТ от 13.07.2023: предстательная

железа увеличена в размерах, вдавливает основание мочевого пузыря. Гетерогенно усиливающееся узловое поражение размером приблизительно  $5,0 \times 3,4$  см поглощением ФДГ ( $SUV_{max} - 10,3$ ) с вовлечением обеих долей предстательной железы спереди примыкает к задней стенке мочевого пузыря, сверху вовлекает левый семенной пузырек, сзади прилегает к передней стенке прямой кишки с потерей жировой плоскости. Отмечается латеральная потеря жировой плоскости с прилегающей левой запирающей пластиной. 05.10.2023 на основании данных МРТ ОМТ с в/в контрастированием – тотальное замещение опухолевой тканью ложа предстательной железы с прорастанием в мочевой пузырь, прямую кишку и мышцы тазового дна и выраженного болевого синдрома (9 баллов) – пациенту рекомендовано хирургическое лечение с паллиативной целью. 14.10.2023 выполнена условно радикальная простатэктомия (РПЭ) с формированием сигмостомы и эпицистостомы. Гистологическое заключение № 142019 от 21.10.2023: нейроэндокринный рак предстательной железы, G-5. Gleason score 10 (5+5). Опухоль занимает 4/6 столбца. Интраваскулярная и перинеуральная инвазия – не имеется (рис. 1). Иммуногистохимическое исследование № 2224/23 от 03.11.2023 показало положительную мембранную экспрессию маркеров Chromogranin и CD56, что характерно для нейроэндокринных опухолей. В то же время отрицательная экспрессия с маркерами P63, СКН, АМАСР указывает на отсутствие эпителиального компонента. Индекс пролиферативной активности Ki67 составил 40%, что свидетельствует о высокой активности клеточного деления в опухоли.

Состояние пациента в послеоперационном периоде осложнилось развитием выраженного болевого синдрома. Уровень болевого восприятия регистрировался по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) после окончания операции и далее в течение всего периода наблюдения. Болевое восприятие оценено по баллам: 0–2 балла – боли нет, от 2 до 4 баллов – слабая боль, 4–6 баллов – умеренная боль, 6–8 баллов – сильная боль, 8–10

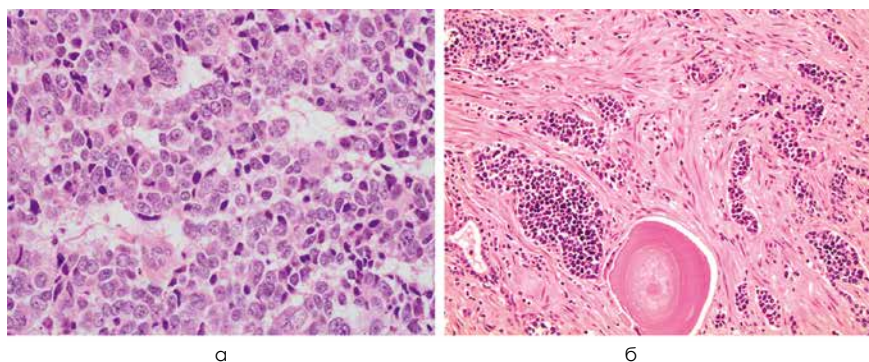


Рисунок 1. Нейроэндокринная карцинома предстательной железы. Н&Е: а) в ткани предстательной железы обнаружен инфильтративный рост опухоли, состоящей из мономорфных клеток с гиперхромными ядрами и тонким цитоплазматическим ободком,  $\times 200$ ; б) опухоль продемонстрировала интраваскулярный и перинеуральный рост, а также врастание в капсулу предстательной железы без зафиксированных признаков распространения за ее пределы

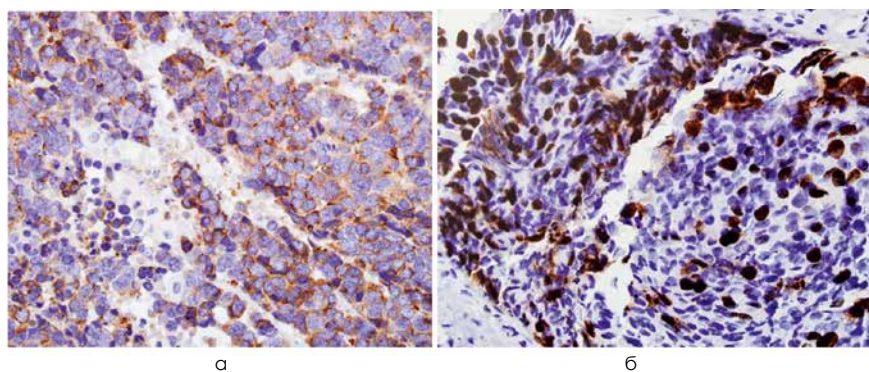


Рисунок 2. Иммуногистохимическое исследование нейроэндокринного рака предстательной железы: а) мембранная экспрессия маркера Chromogranin,  $\times 200$ ; б) индекс пролиферативной активности Ki67–40%,  $\times 200$

баллов – очень сильная боль. Весь послеоперационный период число баллов по ВАШ у пациента был 3–4 с введением непрерывной инфузии через эпидуральный катетер Sol. Bupivacaini. С целью дополнительного послеоперационного обезболивания назначали введение нестероидных противовоспалительных средств (кеторолак, кеторол) и наркотических анальгетиков (промедол, морфина гидрохлорид) по требованию с учетом степени болевого восприятия по ВАШ. Установлено, что в послеоперационном периоде на фоне гемодинамической стабильности (АД ср  $98 \pm 3$  мм рт. ст., ЧСС  $82 \pm 4$  в мин.,  $SpO_2 - 98 \pm 2\%$ ) в течение первых суток пациент нуждался в проведении обезболивания ненаркотическими анальгетиками и однократно наркотическими препаратами. Наблюдения показали, что в первые дни после операции на фоне проводимого обезболивания число баллов по ВАШ было от  $2,4 \pm 2,0$  до  $3,06 \pm 2,1$ . Через неделю эпидуральный катетер был удален. В последующие часы наблюдения появились жалобы на боли, которые соответствовали  $4,13 \pm 2,5 - 6,1 \pm 2,2$  балла, что потребовало введения дополнительного количества опиоидов. Обезболивание наркотическими анальгетиками снизило болевые ощущения до  $4,27 \pm 2,3$  балла по ВАШ. Среднее АД и ЧСС было стабильным и находились в пределах от  $90,04 \pm 0,89$  до  $91,41 \pm 1,08$  мм рт. ст. и от  $72,88 \pm 1,93$  до  $73,32 \pm 1,62$  уд. в мин. соответственно.

Учитывая нарастание жалоб на боли и дискомфорт в ощущениях пациента, а также нарастание потребности в опиоидах до 3–4 раз в сутки, повторно установлен эпидуральный катетер на уровне L2-L3. Введение Sol. Bupivacaini в дозе 2 мг/кг/час не приводило к должному эффекту. Число баллов по ВАШ не снижалось ( $6,5 \pm 2,2$ ), несмотря на повышение дозы Bupivacaini. Принято решение перевести на обезболивание пациента непрерывным введением с помощью помпы со скоростью 2–3 мл в час. Содержимое помпы – Sol. Bupivacaini 250 мг с добавлением 0,3 мг Sol. Morphyny 1% – 0,3. На фоне данного обезболивания число баллов по ВАШ было от  $2,15 \pm 2,5$  до  $4,1 \pm 2,2$ . Через 2 недели катетер был удален. Проведена лечебно-диагностическая блокада (Ganglion Impar block) введением местного анестетика и стероида

под контролем R-скопии. После проведенной блокады болевые ощущения снизились незначительно и число баллов по ВАШ составило  $6,5 \pm 2,0$ , что привело к введению опиоидов до 3–4 раз в сутки (Sol. Morphyny 1 % – 1,0). Учитывая повышенную потребность в опиоидах, больному вновь установлен эпидуральный катетер на уровне L3-L4 с продленным введением (Sol. Bupivacaini 250 мг с добавлением 0,3 мг Sol. Morphyny 1 % – 0,3) со скоростью 2–3 мл в час. 15 января 2024 г. пациент скончался по месту жительства.

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

## Обсуждение

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

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

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

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

Химиотерапия для рака предстательной железы долгое время оставалась не очень эффективной и применялась лишь в случае, когда другие методы лечения были неэффективны [15]. В целом подходы к лечению больных НЭРПЖ схожи с таковыми у пациентов с мелкоклеточным раком легкого. Для лечения пациентов с НЭРПЖ обычно используется ХТ на основе цисплатины [18, 19]. Сравнение схем химиотерапии карбоплатином и доцетакселом в 1-й линии и этопозидом и цисплатином во 2-й линии свидетельствует о высокой частоте ответа (65,4 и 33,8 % соответственно), но медиана общей выживаемости составила всего 16 мес. [20]. В исследовании доксорубицина в комбинации с цисплатином и этопозидом частота ответа составила 61 %, но с учетом высокой токсичности (нейтропения III или IV степени – 100 %, тромбоцитопения – 66 %, мукозит – 21 % и инфекция – 68 %) данная схе-

ма не была рекомендована для рутинного назначения [20]. Комбинация карбоплатина с таксанами прописывается в рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN) в качестве варианта для пациентов с агрессивными клиническими характеристиками или неблагоприятной геномикой (потеря функции изменений, затрагивающих, по меньшей мере, два из PTEN, TP53 и RB 1) [21]. Одним из пилотных исследований по НЭРПЖ является анализ пациентов американского госпиталя Princess Margaret. В период с 1988 по 2004 г. ретроспективно наблюдались 14 пациентов с нейроэндокринным РПЖ. Средний возраст пациентов составлял 72 (23–82) года. У пациентов отмечались симптомы дизурических расстройств и тазовые боли. Средний уровень ПСА составлял 7 (1–30) нг/мл. Лучевую терапию (ЛТ) с суммарной очаговой дозой (СОД) 60 Гр проводили 7 больным. Такому же числу пациентов выполнена трансуретральная резекция (ТУР) ПЖ, при этом ни одному пациенту не проведена РПЭ. Десять больных получали ХТ на основе платины в неоадьювантном и адьювантном режимах, в среднем 4 курса. У всех пациентов проявлялись как системные (печень, легкие, кости), так и местные (инфильтрация в прямую кишку) рецидивирующие (распространенные) процессы. Все, кроме 1 пациента, умерли от прогрессирования болезни. Средняя продолжительность жизни составила 12 мес., 1-летняя выживаемость – 50 %, а 2-летняя – 29 % [22]. В другом исследовании Американской академии наук изучали данные 30 пациентов с локализованным и распространенным (метастатическим) нейроэндокринным РПЖ. Лечение больных предусматривало ХТ с цисплатином в основе и ЛТ на область таза. У 2 больных с ранней стадией заболевания была достигнута полная ремиссия продолжительностью от 19 до 22 мес. У 3 пациентов с запущенной стадией заболевания полная ремиссия достигла 6–7 мес. У 25 пациентов не отмечено ответа на проводимую терапию [23]. Доступных публикаций по нейроэндокринным опухолям в ткани ПЖ все еще немного. В 2023 г. отечественные авторы проанализировали 454 первичных пациента с диагнозом «рак предстательной железы», и 3 из них выставлен диагноз НЭРПЖ. Ввиду тяжелого соматического статуса и сопутствующей патологии 2 пациента не подлежали специализированному лечению, период наблюдения за ними составил 2,5 мес. У третьего пациента НЭРПЖ IV стадии (T4NxM1) с метастазами в забрюшинные, внутрибрюшинные, подвздошные лимфатические узлы. По данным ИГХ: опухолевые клетки экспрессируют СКран, CD 56, b-синаптофизин; Ki-67 около 60 %. Уровень ПСА составил 0,55 нг/мл, CGA – 257,55 нг/мл, NSE – 19,34 нг/мл. Пациенту проведено 9 курсов полихимиотерапии по схеме этопозид + цисплатин. Пациент скончался через 12 мес. после постановки диагноза в связи с прогрессированием заболевания [24].

Общая выживаемость пациентов с НЭРПЖ схожа с таковой у пациентов с мелкоклеточным раком других локализаций. При этом средняя выживаемость больных составляет 5–17 мес. Менее чем в 5 % случаев она может достигать более 24 мес. [25]. Большинство пациентов уми-

рают в течение первых 2 лет после постановки диагноза, что составляет примерно 25 % смертей от КРРПЖ [26]. При анализе показателей выживаемости на основе базы данных наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) было установлено, что медиана общей выживаемости в когорте пациентов с НЭРПЖ составила 9 мес. (95 % доверительный интервал 8–10 мес.) [17].

Таким образом, необходимость проведения проспективных рандомизированных исследований при нейроэндокринном раке предстательной железы, характеризующих эффективность этой линии лечения, остается актуальной.

## Заключение

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

## Список литературы / References

- 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
- 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
- Aggarwal R., Huang J., Alunkal 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
- 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
- Blumen 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
- 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
- Zhang Y., Zheng D., Zhou T. et al. Androgen deprivation promotes neuroendocrine differentiation and angiogenesis through CREB- E2H2-TSP1 pathway in prostate cancers. *Nat. Commun.* 2018; 9 (1): 4080. DOI: 10.1038/s41467-018-06177-2

- 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
- 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
- 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
- Wang J., Xu W., Mierxiti 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
- Helppa B., Köllermann J., Oehler U. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: histogenesis, biology, clinical relevance, and future therapeutic perspectives. *Urol. Int.* 1999; 62 (3): 133–8.
- Stenman UH, Abrahamsson PA, Aus G, Lilja H, Bangma C, Hamdy FC, et al. Prognostic value of serum markers for prostate cancer. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* 2005; (216): 64–81.
- Nadal R., Schweizer M., Kryvenko O. N., Epstein J. I., Eisenberger M. A. Small cell carcinoma of the prostate. *Nat. Rev. Urol.* 2014; 11 (4): 213–9.
- Conceduca V., Oromendia C., Eng K. W., Baraja R., Sigouros M., Molina A. et al. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. *Eur. J. Cancer.* 2019; 121: 7–18.
- 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 (11): 17–29. DOI: 10.18632/oncotarget.26523
- 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.0000000000002527
- 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
- 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
- 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
- Schaeffer E. M., Srinivas S., Adra N., An Y., Barajas D., Bittner R. et al. Prostate Cancer, Version 4.2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2023; 21 (10): 1067–96.
- Duran I., Berthold D. R., Pond G. R. et al. Meeting: 2007 Prostate Cancer Symposium. Abstract No. 253. Neuroendocrine carcinoma of the prostate: Review of 14 cases at a single institution from 1988–2004.
- Stein M., Bernstein Z., Abacioglu U. et al. Small cell (neuroendocrine) carcinomas of the prostate: etiology, diagnosis, prognosis and therapeutic implications – a retrospective study of 30 patients from rare cancer network. *Am. J. Med. Sci.* 2008; 336 (6): 478–88.
- Safina S. Z., Isyngulova A. Z. Neuroendocrine prostate cancer. *Cancer Urology.* 2023; 19(2):94–100. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-94-100
- 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
- Conceduca 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

Статья поступила / Received 06.05.2024  
Получена после рецензирования / Revised 16.06.2024  
Принята в печать / Accepted 21.06.2024

## Сведения об авторах

**Хакимов Голиб Абдуллаевич**, д.м.н., проф., зав. кафедрой детской онкологии, паллиативной помощи<sup>1</sup>; директор<sup>2</sup>. E-mail: golib\_khakimov@mail.ru. ORCID: 0009-0007-8377-9601

**Хакимова Гулноз Голибовна**, к.м.н., доцент кафедры детской онкологии, паллиативной помощи<sup>1</sup>, врач-онколог<sup>2</sup>, стажер кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии<sup>4</sup>. E-mail: hgg\_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429

**Далло Сальва Фаековна**, ассистент кафедры онкологии, онкогематологии, радиационной онкологии<sup>1</sup>. E-mail: salva.dallo\_1996@icloud.com. ORCID: 0009-0005-9984-6907

**Хакимова Шахноз Голибовна**, д.м.н., доцент кафедры детской онкологии, паллиативной помощи<sup>1</sup>, врач-онколог отделения онкологии и реконструктивной хирургии молочной железы и кожи<sup>3</sup>. E-mail: shahnoz\_hakimova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9491-0413

**Хакимов Абдулгяс Мейлиевич**, врач-онколог<sup>2</sup>. E-mail: khakimov\_a@mail.ru. ORCID: 0009-0006-7480-1689

## About authors

**Khakimov Golib A.**, DM Sci (habil.), prof., head of Dept of Pediatric Oncology, Palliative Care<sup>1</sup>, director<sup>2</sup>. E-mail: golib\_khakimov@mail.ru. ORCID: 0009-0007-8377-9601

**Khakimova Gulnoz G.**, PhD Med, associate prof. at Dept of Pediatric Oncology, Palliative Care<sup>1</sup>, oncologist<sup>2</sup>, intern of Dept of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery<sup>4</sup>. E-mail: hgg\_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429

**Dallo Salva F.**, assistant at Dept of Oncology, Oncohematology, Radiation Oncology<sup>1</sup>. E-mail: salva.dallo\_1996@icloud.com. ORCID: 0009-0005-9984-6907

**Khakimova Shakhnoz G.**, DM Sci (habil.), associate prof. at Dept of Pediatric Oncology, palliative care<sup>1</sup>, oncologist<sup>3</sup>. E-mail: shahnoz\_hakimova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9491-0413

**Khakimov Abdugiyaz M.**, oncologist<sup>2</sup>. E-mail: khakimov\_a@mail.ru. ORCID: 0009-0006-7480-1689

<sup>1</sup> Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup> Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup> Moscow Research Oncology Institute P. A. Herzen – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Moscow Institute of Clinical Medicine N. V. Sklifosovsky, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Автор для переписки:** Хакимова Гулноз Голибовна. E-mail: hgg\_doc@mail.ru

**Corresponding author:** Khakimova Gulnoz Golibovna. E-mail: hgg\_doc@mail.ru

**Для цитирования:** Хакимов Г. А., Хакимова Г. Г., Далло С. Ф., Хакимова Ш. Г., Хакимов А. М. Нейроэндокринный рак предстательной железы (клинический случай). Медицинский алфавит. 2024; (27): 55–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-27-55-59>

**For citation:** Khakimov G. A., Khakimova G. G., Dallo S. F., Khakimova Sh. G., Khakimov A. M. Neuroendocrine prostate cancer (clinical case). *Medical alphabet.* 2024; (27): 55–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-27-55-59>

