

# Нейроэндокринная дифференцировка рака предстательной железы, ЧТО НОВОГО?

## Neuroendocrine differentiation of prostate cancer. Any news?

A. V. Sivkov, N. G. Keshishev, G. D. Efremov, G. A. Kovchenko, E. Z. Rabinovich, A. A. Trudov, L. M. Nikonova, F. D. Romih

Neuroendocrine differentiation (NED) of the prostate cancer (PCa) is a carcinoma of prostate containing neuroendocrine (NE) component. According to evidence, NED is present in approximately 40% of cases; sole NE prostate cancer is a case in 0.5-2% of patients. The most reliable marker for NED to time is Chromogranin A (ChA).

Serum increases in ChA are typical for castration-refractory PCa (CRPC). Given the evidence, ChA is single non-invasive and significant test for NED, therefore it should be accounted for in patients with CRPC. The prognosis in patients with high levels of ChA is significantly worse compared to patients without NED in tumor.

In course of our study of somatostatin analogues we have obtained the results similar to other scientific groups. Using the somatostatin analogues in patients with CRPC with increased level of ChA would be pathogenetically grounded and allows to reach a PSA-response in ca. 70% of patients. Drawing a conclusion, accounting for NED as a strategic biomarker would be an important scientific direction in studies related to the CRPC. NED-status based good planned studies to CRPC are necessary for further investigation of efficacy and safety of somatostatin analogues.

*А.В. Сивков, Н.Г. Кешисhev, Г.Д. Ефремов, Г.А. Ковченко, Э.З. Рабинович, А.А. Трудов, Л.М. Никонова, Ф.Д. Ромих*  
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

**В** предыдущих работах, посвященных нейроэндокринной дифференцировке (НЭД) рака предстательной железы (РПЖ), мы попытались осветить наиболее значимые проблемы диагностики и лечения РПЖ с учетом нейроэндокринного (НЭ) статуса опухоли [1, 2, 3, 4]. В 2014 году интерес к этой теме резко возрос: по данным базы данных медицинских и биологических публикаций PubMed в 2014 году опубликовано не менее 93 статей, а только за 1 квартал 2015 года – уже 26. В данном обзоре мы предлагаем рассмотреть новые актуальные данные по НЭД РПЖ, которые появились в литературе за последние несколько лет.

## **СУЩЕСТВУЮТ ЛИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ?**

В первую очередь нейроэндокринные клетки (НЭК) присутствуют в органах, которые взаимодействуют с внешней средой, например желудочно-кишечный тракт, органы дыхания, мочеполовая система, а также кожа (клетки Меркеля и меланоциты). Тем не менее, их также обнаруживают в эндокринных железах и тканях, таких как гипоталамус, передняя доля гипофиза, эпифиз, щитовидная железа, тимус, молочная железа, поджелудочная железа и островки Лангерганса [5-7].

В норме НЭК присутствуют во всех отделах предстательной железы (ПЖ) при рождении. Располагаясь рассеянно в ткани железы, число НЭК

значительно увеличивается во время пубертатного периода, после чего остается относительно неизменным в возрастном интервале 25 – 54 года [8]. НЭК встречаются во всех отделах ПЖ, однако прослеживается общая тенденция к их большему скоплению в области крупных протоков железы, и меньшему – в ацинарной ткани [9]. Таким образом, отмечается некая неравномерность распределения НЭК, в том числе и в здоровой ткани ПЖ [10].

Для понимания терминологии стоит сказать, что понятие “нейроэндокринный” (НЭ) может относиться и к доброкачественному и к опухолевому процессу, в то время как НЭД – относится исключительно к злокачественному заболеванию. Существующая неточность терминологии несколько затрудняет поиск материала по рассматриваемой теме [11].

НЭД РПЖ – термин, который подразумевает наличие злокачественного новообразования предстательной железы с НЭ проявлениями [12]. НЭК проявляют свойства как нейронов, так и эндокринных клеток, при этом само понятие НЭ не имеет ничего общего с раковым процессом в целом. Оно возникло в конце 1920-х годов, когда было обнаружено, что некоторые нейроны гипоталамуса секретируют свои продукты не только в синаптические щели, описанные Montuenga, а непосредственно в кровотоки [5]. Впоследствии клетки, обладающие подобным (гибридным) механизмом передачи были названы НЭ, а теория получила широкое распространение [11].

Присутствие НЭ компонента при РПЖ представлено двумя основными

морфологическими видами: нейроэндокринный (мелкоклеточный) рак ПЖ, когда РПЖ имеет истинно НЭ генез и НЭД при РПЖ, когда наряду с обычной аденокарциномой (АК), по тем или иным причинам, в опухолевой ткани ПЖ появляется пул НЭК. Ниже будет представлена классификация профессора J.I. Epstein и соавт., в которой перечислены возможные морфологические проявления подобных новообразований [13].

**КАКОВЫ  
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ  
КРИТЕРИИ НЭК?**

НЭК характеризуется наличием плотных цитоплазматических гранул. Ультраструктурные исследований показали: морфология этих органелл очень неоднородна по форме и размерам, что свидетельствует о существовании нескольких вариантов НЭ клеток. Тем не менее, еще в 1986 г. P.A. Abrahamsson описал общие критерии, присущие всем НЭК [14, 15]:

- НЭК содержат секреторные гранулы;
- НЭК обладают эндокринной секрецией;
- НЭК часто обладают свойством аргинофильной и даже аргентофильной окраски;
- НЭК экспрессируют нейроэндокрин-

ные маркеры (хромогранин А, синаптофизин и т.д.)

- НЭК не содержат андрогеновых рецепторов.

Согласно морфологическому представлению существует два типа НЭК ПЖ: клетки «закрытого» типа, которые обладают дендритоподобными отростками, но не достигают просвета протоков ПЖ и клетки «открытого» типа, которые имеют колбообразную форму, также обладают дендритоподобными отростками и достигают просвета протоков ПЖ. Клетки закрытого типа окружены эпителиальными клетками, однако функция подобного расположения последних не ясна. Клетки обоих типов имеют сложное строение и сообщаются с соседними эпителиальными клетками при помощи дендритоподобных отростков [16, 17].

Важной характерной особенностью НЭК является отсутствие андрогенных рецепторов (АР) [18]. Это аспект интересен еще тем, что андрогены считаются наиболее важным фактором для поддерживающим роста и размножения клеток ПЖ [19]. На моделях животных доказано, что число НЭК клеток не изменяется под влиянием кастрации, либо денервации ПЖ и пока остается неясным, какие факторы влияют на НЭК в ПЖ [20, 21].

Интересен факт, что НЭК обнару-


живаются в меньшем количестве у afroамериканцев, у которых, в свою очередь, согласно статистическим данным РПЖ встречается чаще. Подобные доводы служат основой для гипотезы о протективной роли НЭК в отношении РПЖ [22]. Как и прочие НЭК, НЭК ПЖ обычно не видны при стандартной световой микроскопии с применением обычных методов окрашивания. Для их идентификации применяется иммуногистохимическое (ИГХ) исследование [23].

Основополагающие вопросы НЭД РПЖ были рассмотрены на заседании Prostate Cancer Foundation (PCF) 31 июля 2013 года. Итоги освещены в журнале The American Journal of Surgical Pathology 2014 года [13].

Одним из предметов обсуждения стала новая классификация нейроэндокринных опухолей (НЭО) ПЖ. Существующая классификация была предложена в 2004 году, утверждена ВОЗ и включает следующие пункты: 1) фокальная НЭД в обычной аденокарциноме ПЖ; 2) карциноидный рак (высокодифференцированная НЭО); 3) мелкоклеточная НЭ карцинома (низкодифференцированная НЭО).

На заседании PCF были сделаны выводы, что данная классификация несет в себе основу классификации общепринятой для всех НЭО, однако не отражает уникальных аспектов присутствующих только НЭО при РПЖ. Были предложены дополнения и уточнения к существующей классификации, которая приобрела следующий вид:

1. Обычная АК ПЖ с фокусами НЭД;
2. АК в НЭД клетках подобных клеткам Панета;
3. Карциноидная опухоль;
4. Мелкоклеточная НЭ карцинома;
5. Крупноклеточная НЭ карцинома;
6. Смешанная НЭ карцинома – ацинарная АК.

Новая классификация НЭД при РПЖ вносит дополнения и уточнения к существующей и, вероятнее всего, будет принята в качестве основной. Согласно новой классификации, НЭО ПЖ варьируют от обычной НЭД, до смешанных форм НЭ карциномы (рис.1). Кроме того, 

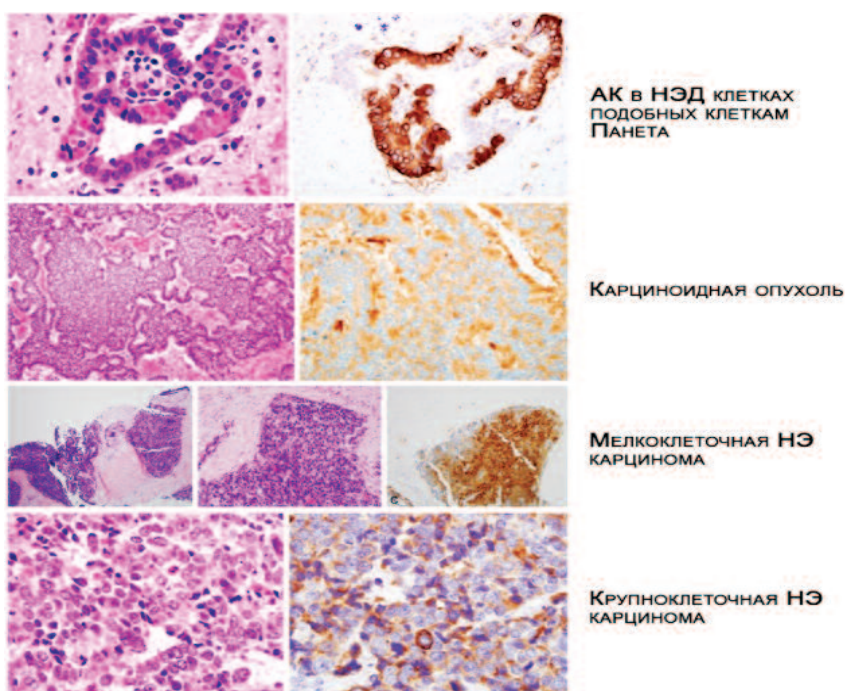


Рис. 1. ИГХ определение НЭД при РПЖ [24]

отдельным пунктом выделена аденокарцинома с НЭД в клетках, подобных клеткам Панета (КПКП). Данный термин был впервые использован для описания эозинофильных НЭК, которые обнаруживаются в виде отдельных островков или диффузно расположены в ПЖ [25, 26, 27, 12]. Клетки Панета обычно встречаются в кишечном тракте. КПКП морфологически напоминают клетки Панета, за что и получили такое название [28].

Появились рекомендации, касающиеся оценки НЭД и ее интерпретации. Согласно выводам, нет достоверных данных о корреляции между наличием НЭД в ПЖ и неблагоприятным клиническим прогнозом. Следовательно, пока не рекомендуется рутинно применять ИГХ наряду со стандартным патоморфологическим исследованием [12].

НЭ РПЖ, то есть карцинома РПЖ состоящая только из НЭК, является примерно в 1% случаев РПЖ. Этому, как правило, сопутствует характерная мелкоклеточная недифференцированная морфологическая картина при световой микроскопии, аналогичная мелкоклеточному раку легких [29]. Уровень ПСА при таких опухолях иногда не превышает 2 нг/мл, что становится причиной позднего выявления новообразований уже на распространенных стадиях. В подобных случаях маркеры специфичные для НЭО, например ХгА, – это, пожалуй, единственный неинвазивный способ позволяющий выявить злокачественный процесс [30].

Существует несколько работ, где представлены клинические случаи пациентов с чисто НЭО ПЖ. Такие пациенты, как правило, отличаются невысоким ПСА. Н.О. Не и соавт. представили двух таких пациентов, у которых заболевание было выявлено на метастатической стадии при уровнях ПСА 0,2 и 0,73 нг/мл [31].

Известно, что наиболее распространенными органами-мишенями при метастазировании РПЖ – это абдоминальные лимфоузлы, кости и легкие. Однако, в случае НЭО ПЖ, наиболее часто метастазы поражают головной мозг, то есть также как НЭО дру-

гих органов [30, 32, 33]. Так, в ходе ретроспективного исследования, включившего 16280 больных РПЖ с метастазами в головной мозг, было показано, что при НЭО ПЖ метастазы в головной мозг встречаются чаще, чем при обычной АК: 16 и 0,8% соответственно [34].

Частота смешанных опухолей АК/НЭО значительно выше, чем первичного НЭ РПЖ: в среднем 40% против 0,5-2%, соответственно. Поэтому смешанные новообразования вызывают наибольший интерес, так как, обладая свойствами НЭО, несут и типичные морфологические и клинические признаки РПЖ [35, 36, 37, 38].

### КАКОВА ФУНКЦИЯ НЭК В ПЖ?

В здоровом организме нормальные НЭК выполняют комплексную регуляторную роль на тканевом уровне. Например, НЭК желудочно-кишечного тракта, которые известны как энтероэндокринные клетки, регулируют секрецию, моторику, а также рост и дифференцировку клеток в кишечнике. Для реализации подобных целей указанные клетки используют эндокринный, аутокринный, паракринный и нейрокринный механизмы, разумеется, под контролем симпатической и парасимпатической иннервации [39]. НЭК дыхательных путей контролируют морфогенез бронхиального ствола, рост и созревание клеток, и считается, что они выполняют защитную роль для стволовых клеток [7].

Роль НЭК в ПЖ окончательно не ясна, но говорить об их функциональной активности можно по тем субстанциям, которые эти клетки экспрессируют в кровь. Кроме основных трех широко известных маркеров – хромогранина А (ХгА), синаптофизина и нейронспецифической энолазы (НСЭ), НЭК синтезируют другие агенты семейства хромогранина (хромогранин В и хромогранин С), а так же различные гормон-ассоциированные субстанции: серотонин, гистамин, тиреоид-стимулирующий гормон-подобный пептид, кальцитонин,  $\alpha$ -человеческий хорионический гонадотропин, соматоста-

тин, бомбесин, паратиреоидный гормон-связанный белок; вазоактивный интестинальный пептид, нейропептид, холецистокинин, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), глюкагон,  $\beta$ -эндорфин, лей-энкефалин и аденомедуллин. Способны ли НЭК ПЖ синтезировать все перечисленные агенты или хотя-бы большинство? – пока не ясно [5, 6, 23, 40, 41].

ХгА, который является одним из основных среди экспрессируемых агентов НЭК, участвует в регуляции гомеостаза кальция и сопровождает катехоламины в секреторных везикулах симпатической и аденомедулярной системы [42], однако о специфической роли ХгА в ПЖ практически ничего не известно. Аналогично и с другими нейропептидами – их роль мало изучена. Если говорить в общем о функции НЭК в ПЖ, известно, что они играют ключевую роль в дифференциации клеток железы [43].

### КАК ОПРЕДЕЛИТЬ НАЛИЧИЕ НЭД В ПЖ?

Наиболее достоверным способом, позволяющим выявить или исключить наличие НЭД, является биопсия ПЖ с последующим ИГХ анализом ткани на наличие экспрессии ХгА, синаптофизина, КИ-67, экспрессии гена ХгА и т.д. [44, 45]. В своих наблюдениях di Sant'Agnes [6] и В. Helpar [46] обнаружили, что ИГХ определение маркеров НЭД в ткани ПЖ может не всегда быть достаточным для достоверной идентификации "истинной" НЭД. Обнаружение этих продуктов при ИГХ анализе может означать лишь хранение этих субстратов в клетке, а не обязательную их экскрецию в кровь. Поэтому считается, что наиболее специфичным методом обнаружения активности НЭК является анализ экспрессии гена к хромогранину А в ПЖ путем ПЦР [45, 47].

Относительно новым методом, разработанным для определения НЭО и их метастазов, является скинтиграфия соматостатиновых рецепторов (ССР). Данный метод позволяет выявить гиперэкспрессию соматостатиновых рецепторов II типа на поверх-

ности клеток НЭО. Некоторые авторы считают, что положительная экспрессия ССР определенно коррелирует с НЭД [48]. В последнее время в литературе появляются работы по исследованию диагностической ценности ПЭТ КТ (позитронно-эмиссионной компьютерной томографии) для оценки экспрессии ССР у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ). Так G. Savelli и соавт. в исследовании III фазы оценивали накопление препарата GA-DOTATOC с применением ПЭТ КТ у 6 пациентов с КРРПЖ. В результате из 6 пациентов у двух было выявлено накопление радиофармпрепарата в костях или легких. Авторы делают вывод, что ПЭТ КТ является многообещающим методом, но требуется проведение широкомасштабных исследований [49].

В 2008 году нами было проведено исследование диагностической значимости Октреотида  $^{111}\text{In}$  («Фарм Синтез», Россия) – синтетического аналога природного нейропептида соматостатина, меченного  $^{111}\text{In}$ . В основе метода лежит связывание Октреотид  $^{111}\text{In}$  с соматостатиновыми рецепторами (S2, S5) НЭК ПЖ, что позволяет визуализировать их методами радионуклидной диагностики. В исследование было включено 5 пациентов КРРПЖ в стадии T3-4N1M1. У 3 пациентов из 5 было выявлено накопление Октреотида  $^{111}\text{In}$  в предстательной железе, у одного – в отдаленных метастатических

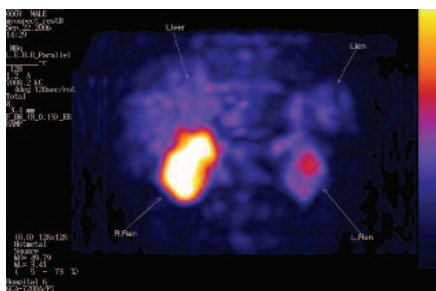


Рис. 2А. Выделение препарата Октреотида  $^{111}\text{In}$

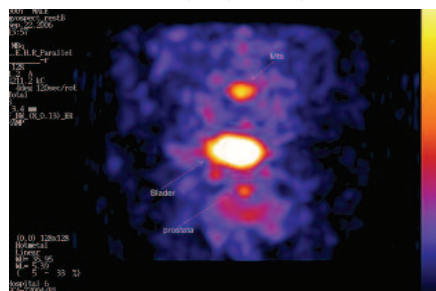


Рис. 2Б. Накопление препарата Октреотида  $^{111}\text{In}$  в ПЖ и МТС лимфоузлах

лимфатических узлах (рис. 2А, 2Б).

Однако, выполнение биопсии ПЖ возможно не каждому больному, прежде всего, по экономическим причинам, а также из-за соматического состояния большинства больных, особенно если речь идет о кастрационно-резистентном раке предстательной железы (КРРПЖ). Поэтому актуальным является внедрение в клиническую практику сывороточных маркеров, использование которых даст возможность неинвазивным путем определить НЭД при РПЖ [50, 51].

В 2012 мы показали, что ХгА это наиболее значимый маркер НЭД при РПЖ. И сегодня, по-прежнему, ХгА остается наиболее применимым маркером НЭД. Его чувствительность составляет 60-90% [52], специфичность, по некоторым данным, равна 10-35% [53-55].

ХгА является представителем гранинов – кислых секреторных белков. Продуцирование и накопление ХгА происходит в секреторных гранулах НЭК [56]. Функция ХгА окончательно не установлена [57]. Считается, что ХгА может иметь внеклеточную биологическую активность и действовать как аутокринно-паракринный регулятор в секреторных процессах. Кроме того, ХгА способен модулировать процессинг гормональных пептидов, потому что в нем имеется несколько двухосновных участков, которые, возможно, служат конкурентоспособными основаниями для протеолитических ферментов [57].

D. Kadmon и соавт. представили работу, в которой указали на то, что ХгА – это основной нейроэндокринный белок, в 48% продуцируемый метастатическими опухолями [58]. Позже были опубликованы данные, согласно которым определение этого маркера в крови больного РПЖ указывает на НЭД не только метастатической опухоли, но и первичного РПЖ [59]. Некоторые авторы утверждают, что ХгА выступает как независимый прогностический маркер при клиническом стадировании РПЖ [60], в то время как другие не согласны с данным утверждением [61].

Повышение ХгА в сыворотке кро-

ви чаще встречается у пациентов с КРРПЖ. Кроме того, существует достоверная корреляция между экспрессией ХгА и наличием отдаленных метастазов [62]. Пациенты РПЖ с высоким уровнем ХгА имеют достоверно худший прогноз, по сравнению с пациентами, у которых НЭД опухоли не выявлена [62].

A. Angelsen и соавт. выявили корреляцию между тканевым ХгА и сывороточным ХгА у пациентов РПЖ, где повышение тканевого ХгА соответственно сопровождалось повышением сывороточного ХгА [63].

M. Tarján провел исследование, в которое вошло 40 пациентов в равных пропорциях с метастатическим и неметастатическим РПЖ. Во всех 40 случаях проводили ИГХ анализ ХгА при пересмотре гистологического материала. Повышение ХгА было выявлено в 14 (78%) из 20 случаев РПЖ с метастазами. Интересен факт, что при неметастатическом РПЖ тканевой экспрессии ХгА ни в одном случае выявлено не было. По итогам работы был сделан вывод, что НЭД при РПЖ, очевидно, является признаком агрессивного и неблагоприятного течения заболевания [64].

C. Chuang и соавт. показали, что ХгА может на ранних этапах указывать на неэффективность гормональной терапии, в то время как уровень ПСА сохраняется на низком уровне [65].

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ХгА

В последнее время в мировой литературе было представлено несколько работ, посвященных изучению прогностической ценности ХгА. С. De Nunzio и соавт. выполнили биопсию ПЖ 1018 мужчинам с ПСА ниже 10 нг/мл. При этом у всех пациентов был проведен анализ крови на ХгА. По данным исследования ХгА коррелировал только с возрастом пациентов, но не был связан с низкой дифференцировкой РПЖ ( $p=0,74$ ). Авторы считают, что ХгА сыворотки крови не является обязательным маркером среди пациентов с ПСА ниже 10 нг/мл [66].

Прогностическую роль ХгА оценили L. Masieri и соавт., уровень ХгА

они определяли перед проведением радикальной простатэктомии (РПЭ). В исследование вошло 306 больных РПЖ. Средний уровень ХгА составил 68 нг/мл. По данным исследования, единственный критерий с которым коррелировал ХгА, оказался возраст пациентов ( $p < 0,001$ ). Авторы пришли к выводу, что ХгА не является необходимым маркером на начальных стадиях РПЖ [67].

В ряде исследований оценивали ХгА, как потенциальный маркер эффективности лечения КРРПЖ. Так, V. Contedusa и соавт. изучали роль определения ХгА крови при лечении 35 пациентов КРРПЖ энзалутамидом после химиотерапии (ХТ). В зависимости от уровня ХгА пациенты были распределены на 3 группы: группа А – ХгА ниже 120 нг/мл ( $n=10$ ); группа В – ХгА 120-360 нг/мл ( $n=17$ ); группа С – ХгА более 360 нг/мл ( $n=8$ ). Авторы не выявили корреляции между уровнем ХгА и ПСА ( $p=0,4648$ ). Однако, при сравнении группы «С» с группами «А» и «В» было установлено, что ХгА является предиктором общей выживаемости ( $p=0,0029$  и  $p=0,0025$ , соответственно). В то же время корреляции ХгА с медианой времени до прогрессии заболевания получено не было ( $p=0,0628$  и  $p=0,0772$ , соответственно) [68].

Похожая работа, но с препаратом абиратерон ацетат, проведена S.L. Burgio и соавт. Как и в предыдущем исследовании, 48 пациентов с КРРПЖ после определения ХгА сыворотки крови были распределены на 3 группы: группа А – ХгА ниже 120 нг/мл ( $n=16$ ); группа В – ХгА 120-360 нг/мл ( $n=16$ ); группа С – ХгА более 360 нг/мл ( $n=16$ ). На фоне лечения снижение ПСА  $\geq 50\%$  было отмечено у 26 (54%) пациентов. Ответ по ПСА не коррелировал с группами, однако в группе «С» раннее прогрессирование по данным лучевой диагностики произошло у 11 пациентов (73%). Медиана общей выживаемости относительно указанных групп составила 19,0, 18,8, и 10,8 месяцев соответственно ( $p=0,2092$ ). При сравнении группы «С» с «А» и «В», ХгА показал себя как предиктор выживаемости без прогрессии, в то время как ПСА коррелировал только с общей выживаемостью [69].

В исследовании S.S. Jeetele и соавт., в которое вошли 806 мужчин с локализованным РПЖ (ЛРПЖ). Пациентов наблюдали в течение 10 лет, применяя консервативную тактику. Во время биопсии была определена экспрессия тканевого ХгА, которая, как оказалось, коррелировала с суммой баллов по шкале Глисона ( $p < 0,001$ ), а также со смертностью от РПЖ ( $p=0,001$ ). Также ХгА был достоверно выше у пациентов, которым проводили гормональную терапию (ГТ). Несмотря на все это, согласно мультивариантному анализу, ХгА не проявил себя как независимый предиктор выживаемости ( $p=0,083$ ). Согласно полученным данным, авторы сделали вывод, что определение НЭД не играет роли в моделировании течения и прогноза исхода ЛРПЖ [70].

Таким образом, выводы авторов относительно диагностической ценности ХгА при РПЖ неоднозначны. Некоторые из них рассматривают ХгА как маркер, имеющий важное прогностическое значение, наряду с суммой баллов по шкале Глисона, уровнем ПСА и стадией заболевания. Другие, наоборот, приводят данные, показывающие лишь корреляцию ХгА с возрастом.

В опубликованном нами в 2014 году эпидемиологическом исследовании были продемонстрированы средние значения ХгА крови у пациентов ( $n=304$ ) с различными неонкологическими и онкологическими заболеваниями ПЖ (рис. 3). Удалось достоверно продемонстрировать, что средний уровень ХгА при КРРПЖ был выше, чем у пациентов с локализованным

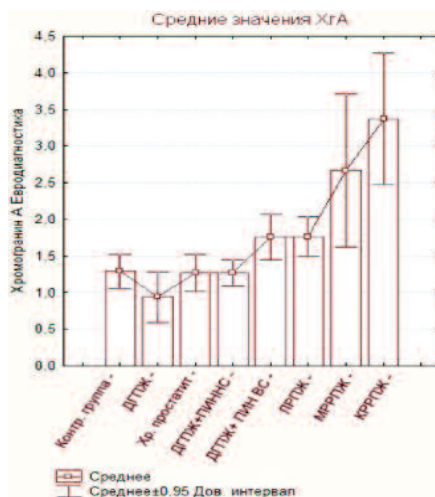


Рис. 3. Средние уровни ХгА крови (нмоль/л), в зависимости от диагноза.

(1,8 нмоль/л) и местнораспространенным (2,7 нмоль/л) РПЖ ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ , t-критерий). Число пациентов, имеющих уровень ХгА более 3 нмоль/л, при КРРПЖ также оказалось выше, чем среди пациентов с местнораспространенным и локализованным РПЖ и составило 34,0%; 29,0% и 11,5% соответственно ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ , ТМФ-критерий) [3].

A. Berruti и соавт. получили похожие данные: максимальная концентрация ХгА наблюдается у 45% больных КРРПЖ. Таким образом, можно сделать вывод, что максимальный уровень ХгА характерен именно для больных КРРПЖ. Вероятнее всего это связано с развитием у них НЭД на фоне гормонального лечения [71].

## НЭД – ТРАНСДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ КЛЕТОК

В последнее время в литературе развивают теорию о НЭ трансдифференциации (ТДФ) клеток ПЖ, как возможного механизма адаптации клеточной популяции с целью выживания в неблагоприятных условиях гормональной терапии. Клетки подвергаются НЭ ТДФ в ситуации недостатка андрогенов, а в случае восстановления андрогенов НЭ ТДФ подавляется [72].

Доказательства НЭ ТДФ были выявлены как *in vitro*, так и *in vivo*. В условиях кастрационного уровня тестостерона, клетки ПЖ приобретают фенотипические признаки нейронов, форма их становится более вытянутой, в цитоплазме появляются секреторные гранулы, далее рост останавливается. Данный процесс сопровождается увеличением экспрессии НЭ маркеров, снижением маркеров AP и уровня ПСА. Процесс ТДФ не просто подавить, как было описано ранее, но он является обратимым при повышении уровня андрогенов. В ходе исследования при кастрации мышей с ксено-трансплантом РПЖ увеличивалось количество опухолевых клеток, экспрессирующих НЭ маркеры. В другом исследовании проводили имплантацию опухолевых тканей, взятых у пациентов с первичным РПЖ, под капсулу почек кастрированных мышей.

В результате была выявлена массивная НЭ ТДФ [73, 74, 75].

Согласно одной из гипотез, НЭК опухолевой ткани ПЖ посредством паракринных и эндокринных сигналов могут стимулировать рост раковых клеток ПЖ не НЭ природы [76, 77]. Как следствие, стимуляция опухолевых клеток не НЭ природы способствует выделению собственных андрогенов (рис. 4 А-Б). В свою очередь, как было сказано ранее, количество НЭ клеток растет по мере ГТ [77].

В подтверждении данного предположения приводим несколько работ. В исследовании G. Ahlgren было включено 103 больных РПЖ, которым выполнили РПЭ. В группу I вошли пациенты, получившие неoadъювантную ГТ в течение 3 мес., в группу II – пациенты без неoadъювантной ГТ. Анализ послеоперационного материала показал статистически достоверное ( $p < 0,003$ ) пре-

валирование тканевого ХгА у больных группы I [78].

D. Hirano и соавт. в 2004 г. исследовали 72 ПЖ после РПЭ, а также 21 ПЖ, полученную при аутопсии пациентов, умерших от РПЖ, после проведения андроген-депривационной терапии. Проводили ИГХ с ХгА. Гистологический материал был разделен на 3 группы: I группа – ПЖ пациентов без неoadъювантной ГТ ( $n=38$ ); II группа – ПЖ пациентов с предшествующей (менее 1 года) неoadъювантной ГТ ( $n=34$ ) и группа III – ПЖ взятые при аутопсии ( $n=21$ ) от пациентов, умерших от РПЖ и получавших ГТ более года [78]. НЭД выявлена в 49 (53%) случаях. Авторы достоверно выявили, что степень НЭД становилась все более выраженной, по мере увеличения продолжительности ГТ ( $p < 0,0001$ ) [79].

Ранее S. Monti и соавт. доказали, что экспрессия гена ХгА при

РПЖ на фоне гормонального лечения (от 3 до 6 мес.) достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов, не получающих гормональную терапию [45].

D.V. Matei с соавт. обнаружили НЭД среди 45 пациентов с КРРПЖ в 85,1% случаев. Одновременно с этим повышение ХгА в сыворотке крови зарегистрировали у 54% больных, повышение тканевого ХгА – у 67% и наличие рецепторов к соматостатину – у 58% [80].

В исследовании Y. Mitsui оценивался уровень тканевого ХгА до и после химиотерапии у пациентов с КРРПЖ. У 16 пациентов была проведена биопсия ПЖ до АДТ (андроген-депривационной терапии), в процессе АДТ в момент наступления кастрационной рефрактерности (КР) и после 2 курсов ХТ доцетакселом. Полученный материал изучался на предмет экспрессии ХгА, при этом опухолевая ткань ПЖ с наличием экспрессии ХгА оценивалась в процентном соотношении. Были получены следующие результаты: до АДТ, в ходе АДТ, в момент наступления кастрационной рефрактерности (КР) и после 2 курсов ХТ доцетакселом процент клеток с наличием экспрессии ХгА в ткани составил 7,2%, 11%, 18,3% и 11,1%, соответственно. Таким образом экспрессия ХгА в ткани значительно возросла в по мере наступления КР и далее снизилась в ходе ХТ. Авторы сделали вывод, что НЭД играет большую роль в наступлении КР. Также авторы пришли к мнению, что лечение пациентов с КРРПЖ будет более эффективным при мониторинге ХгА, что, однако требует более масштабного исследования [81].

Таким образом, по данным мировой литературы и по результатам нашего исследования становится очевидным, что НЭД чаще выявляют при КРРПЖ, т.е. у больных, которые длительное время получали андрогенную депривацию (от 18 до 24 мес.).

### ЛЕЧЕНИЕ РПЖ С УЧЕТОМ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО СТАТУСА ОПУХОЛИ

Патогенетически оправданным лечением НЭД при РПЖ, является

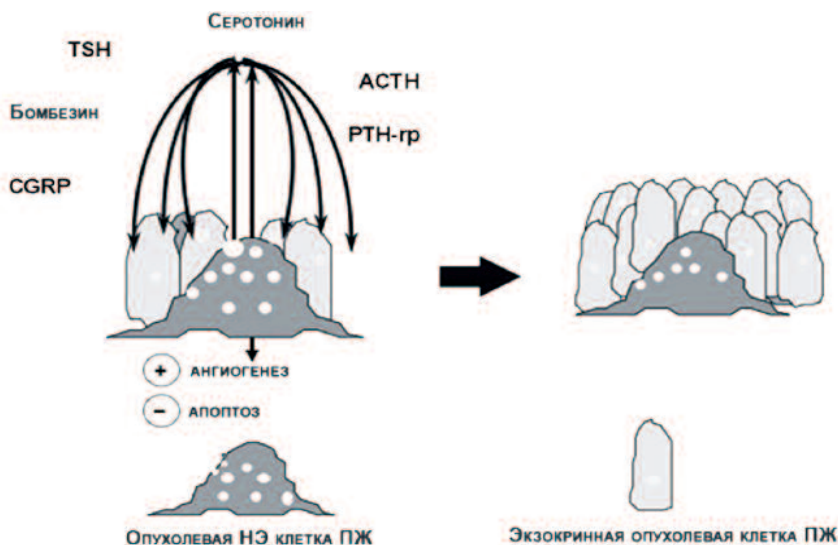


Рис. 4А. Опухолевая НЭК может стимулировать пролиферацию клеток РПЖ [70]

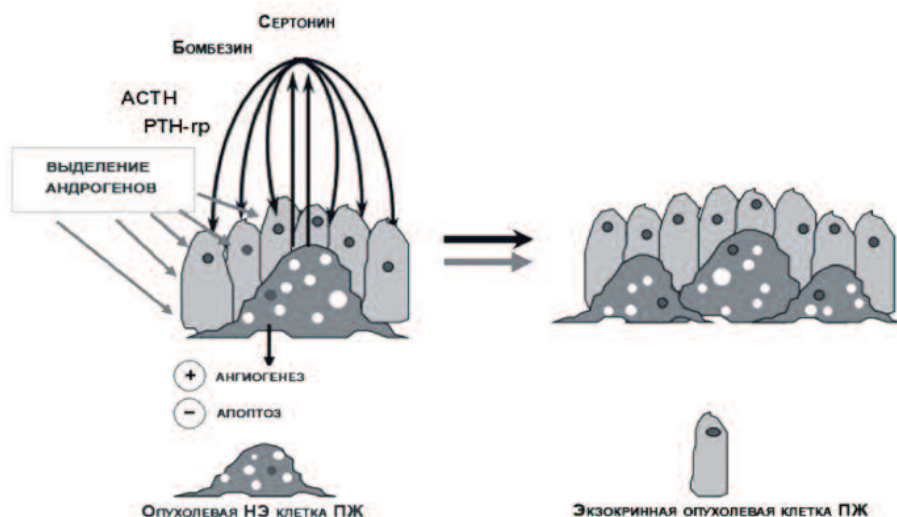


Рис. 4Б. ГТ стимулирует увеличение количества НЭК [70].

использование аналогов соматостатина (АС). Известно, что аденокарцинома с фокусами НЭД экспрессирует рецепторы к соматостатину, которые возможно ингибируют секрецию и рост НЭК при взаимодействии с АС [82]. Изначально считалось, что АС обладают непрямым механизмом воздействия на клетки нейросекреторного типа, однако сравнительно недавно было показано, что АС обладают и прямым воздействием на рецепторы соматостатина, находящиеся в ПЖ.

Известны два основных механизма действия АС [83]:

- Прямое действие – ингибирование внутриклеточных тирозинкиназ за счет связывания с рецепторами SSTR-2 и SSTR-5 и снижение пролиферации опухолевых клеток.

- Непрямое действие – ингибирование инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), который способствует «выживанию» опухолевых клеток за счет угнетения апоптоза, а также стимуляции пролиферации опухолевых клеток и остеобластов.

Потенциальный противоопухолевый эффект АС может быть связан с торможением клеточного роста и ангиогенеза в опухоли, а также с увеличением интенсивности апоптоза опухолевых клеток. Считается, что ингибирующие эффекты на клеточном опухолевом уровне, основаны на прямом действии, зависящем от экспрессии опухоли рецепторов к соматостатину, и непрямым, имеющим значение в регуляции нормальных клеток, экспрессирующих рецепторы к соматостатину [84].

Б.Я. Алексеев и соавт. в 2010 году опубликовали результаты мультицентрового исследования (МНИОИ им. П.А. Герцена, НИИ урологии России и РНЦПР) с участием 66 больных КРРПЖ. Оценивалась эффективность комбинации октреотида 20 мг с дексаметазоном у больных до 1-й линии химиотерапии (n=36) и больных, прогрессирующих после химиотерапии доцетакселом (n=30). Среднее количество курсов в 1-й группе – 6,8 (1-15); во 2-й группе – 5,9 (2-16). Снижение уровня ПСА >50% и >80% в 1-й группе составило соответственно 38,9% и

16,7%. Во 2-й группе – 26,7% и 6,7%, соответственно. Стабилизация уровня ПСА составила 41,7% и 53,3% соответственно в 1-й и 2-й группах лечения. Большой клинический эффект наблюдали у больных, ранее не получавших цитотоксическую терапию [84].

В наше исследование от 2013 года было включено 49 мужчин с КРРПЖ. Пациенты были разделены на 2 группы. В группу I вошли 21 пациент с повышенным уровнем Хромогранина А (5,9 нмоль/л), в группу II – 28 больных с нормальным уровнем Хромогранина А (1,6 нмоль/л). Комбинированная терапия включала назначение Октреотида Депо в дозе 20-30 мг каждые 28 дней в комплексе с дексаметазоном 4 мг в течение 1 месяца, затем доза была постепенно снижена до 1 мг в день. Также пациенты принимали аналоги ГнРГ, за исключением тех, у кого ранее была выполнена хирургическая кастрация. Каждые 28 дней мы определяли уровень ПСА и ХгА у всех пациентов до проведения инъекции Октреотида депо. Были получены следующие результаты: в группе I (21 пациент) было отмечено снижение ПСА  $\geq 25\%$  у 15 (71%) пациентов, у 11 (52%) снижение ПСА составило  $\geq 50\%$ , и у 6 (29%) пациентов ответ на лечение отсутствовал. Во II группе снижение ПСА  $\geq 25\%$  было выявлено у 10 (36%) пациентов, снижение  $\geq 50\%$  отмечено у 4 (14%) пациентов и у 18 (64%) пациентов наблюдался рост ПСА на фоне проводимого лечения ( $p < 0,05$ ). В своем исследовании мы смогли продемонстрировать, что ХгА является важным показателем выбора, прогнозирования и контроля эффекта лечения больных КРРПЖ, направленного на подавление НЭД с использованием пролонгированной формы Октреотида-депо. Назначение АС у больных КРРПЖ с повышенным ХгА сыворотки крови является патогенетически обоснованным и позволяет добиться снижения ПСА у 71% пациентов. Таким образом, включение ХгА в алгоритм обследования больных КРРПЖ является целесообразным и клинически обоснованным [4].

Д.И. Ганов, С.А. Варламов в 2011 году опубликовали результаты терапии по аналогичной схеме 15 больных

КРРПЖ. Снижение уровня ПСА отмечено в 60% случаев, стабилизация – в 26,7%. Прогрессирование зафиксировано у 13,3% больных. Снижение градации боли отмечено у 80% больных. Общая средняя продолжительность времени до прогрессирования составила 8 мес. Следует отметить, что данный режим терапии отличают весьма удовлетворительная переносимость, отсутствие тяжелых токсических побочных эффектов. В связи с этим особенно оправдано применение данного режима у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом [85].

C.S. Mitsiades и соавт. в рандомизированном исследовании с участием 38 пациентов кастрационно-резистентным метастатическим РПЖ сравнивали эффективность золедроновой кислоты (зомета) с сочетанным применением депо октреотида (20 мг) и дексаметазона (группа I) против использования золедроновой кислоты в режиме монотерапии (группа II). Все пациенты получали аналоги ГнРГ. Клинический ответ на лечение (снижение ПСА на 50% и более) имел место у 13 из 20 больных (65%) группы I. В группе II снижение ПСА не отмечено. Таким образом, комбинированная терапия оказалась более эффективной [86].

Одно из недавних исследований, которое также показало эффективность АС в лечении КРРПЖ, включало 10 пациентов. Пациентам с КРРПЖ и повышенным ХгА назначались АС в комплексе с медикаментозной кастрацией. Каждые 2 месяца всем пациентам определяли уровень ХгА и ПСА. Согласно результатам, снижение ХгА зафиксировано у 9 пациентов из 10, в то время как снижение ПСА было отмечено у 8 пациентов [87].

Таким образом, комплексная терапия АС более чем в 50% случаев позволила добиться ответа или стабилизации онкологического процесса при КРРПЖ.

К менее изученным препаратам, потенциально способным найти свое место в лечении НЭО, находящимся на стадии клинических исследований, относятся энзалутамид, ингибиторы mTOR (Эверолимус) и блокаторы сосу-

дистого эндотелиального фактора роста (Сунитиниб). В частности, в исследовании 1 фазы в 2015 года препарата эверолимус в комбинации с доцетакселом из 12 пациентов у 5 снижение ПСА составило  $\geq 50\%$ . Сунитиниб позволил увеличить время до прогрессии заболевания до 11,4 месяцев по сравнению с плацебо (5,5 месяцев) ( $p < 0,001$ ) [88-91].

Существуют также сообщения о возможности лечения НЭД при РПЖ с применением антагонистов бомбезина [92], а также ингибиторов серотонина [93].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагностика и учет наличия НЭД при построении

стратегии лечения КРРПЖ являются перспективным потенциально клинически значимым направлением исследований. Необходимо проведение новых более масштабных рандомизированных исследований эффективности и безопасности применения аналогов соматостатина при КРРПЖ с учетом нейроэндокринного статуса опухоли. ■

### Резюме:

Нейроэндокринная дифференцировка (НЭД) при раке предстательной железы (РПЖ) подразумевает наличие злокачественного новообразования предстательной железы (ПЖ) с нейроэндокринным (НЭ) компонентом. По данным мировой литературы присутствие НЭД при РПЖ встречается в среднем в 40% случаев, в то время как РПЖ состоящий исключительно из НЭ компартамента встречается примерно в 0,5-2%. До настоящего времени единственным надежным маркером выявления НЭД является ХгА.

Повышение ХгА в сыворотке крови чаще встречается у пациентов с кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ). По данным многочисленных исследований ХгА по-прежнему остается единственным неинвазивным и достаточно достоверным тестом на наличие НЭД, поэтому уровень данного маркера должен учитываться при выборе тактики лечения пациентов с КРРПЖ. Пациенты РПЖ с высоким уровнем ХгА имеют достоверно худший прогноз, по сравнению с больными, у которых НЭД опухоли не выявлена.

В ходе изучения противоопухолевого эффекта аналогов соматостатина, мы получили результаты, которые схожи с данными большинства исследований. Мы подтвердили, что назначение аналогов соматостатина у больных КРРПЖ с повышенным уровнем ХгА сыворотки крови является патогенетически обоснованным и позволяет добиться снижения ПСА в среднем у 70% пациентов.

Таким образом, диагностика и учет наличия НЭД при построении стратегии лечения КРРПЖ являются перспективным потенциально клинически значимым направлением исследований. Необходимо проведение новых более масштабных рандомизированных исследований эффективности и безопасности применения аналогов соматостатина при КРРПЖ с учетом нейроэндокринного статуса опухоли.

**Ключевые слова:** кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, хромогранин А, нейроэндокринная дифференцировка, аналоги соматостатина.

**Key words:** castrate resistant prostate cancer, chromogranin A, neuroendocrine differentiation, somatostatin analogues.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Сивков А.В., Кешишев Н.Г., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., Ковченко Г.А. Роль хромогранина А в диагностике рака предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. N 3. С. 68-70
2. Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., Кешишев Н.Г., Ковченко Г.А., Прохоров С.А. Опыт применения аналогов соматостатина при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. N 3. С. 28-34
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., Кешишев Н.Г., Ковченко Г.А., Прохоров С.А., Соков Д.Г., Никонова Л.М. Показатели хромогранина-А сыворотки крови при различных заболеваниях предстательной железы. // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. N 1. С. 25-30
4. Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., Кешишев Н.Г., Ковченко Г.А., Прохоров М.А., Соков Д.Г., Никонова Л.М. Определение тактики лечения больных РПЖ с доказанным нейроэндокринным статусом. // Эффективная фармакотерапия гематология и радиология. 2014. N 3. С. 30-33
5. Montuenga LM, Guehme L, Burrell MA, Bodegas ME, Calvo A, Sola JJ, Sesma P, Villaro AC. The diffuse endocrine system: from embryogenesis to carcinogenesis. // ProgHistochemCytochem. 2003. Vol. 38, N 2. P. 155-272
6. di Sant'Agnes PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate: diagnostic, prognostic and therapeutic implications. // Cancer. 1992. Vol. 70, Suppl. 1. P. 254-268.
7. Linnoila RL. Functional facets of the pulmonary neuro endocrine system. // Lab Invest. 2006. Vol. 86, N 5. P. 425-444.
8. Sciarra A, Innocenzi M, Ravazoli M, Minisola F, Alfaroni A, Cattarino S, Panebianco V, Buonocore V, Gentile V, Di Silverio F. Role of neuroendocrine cells in prostate cancer progression. // Urologia. 2011. Vol. 78, N 2. P. 126-131.
9. Denis L, Griffiths K, Khoury S, Cockett ATK., McConnell J, Chatelain C, Murphy G, Yoshida O. Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Paris. 1997. P. 95-96.
10. Battaglia S, Casali AM, Botticelli AR. Age-related distribution of endocrine cells in the human prostate: a quantitative study // Virchows Arch. 1994. Vol. 424, N 2. P. 165-168.
11. Grigore AD, Ben-Jacob E, Farach-Carson MC. Prostate cancer and neuroendocrine differentiation: more neuronal, less endocrine? // Front Oncol. 2015. Vol. 5, N 37. P. 1-19
12. Tezel E, Nagasaka T, Nomoto S, Sugimoto H, Nakao A. Neuroendocrine-like differentiation in patients with pancreatic carcinoma. // Cancer. 2000. Vol. 89, N 11. P. 2230-2236.
13. Epstein JI, Amin MB, Beltran H, Lotan TL, Mosquera JM, Reuter VE, Robinson BD, Troncoso P, Rubin MA. Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation. // Am J Surg Pathol. 2014. Vol. 38, N 6. P. 756-767.
14. Abrahamsson PA, Waldstrom LB, Almmets J. Peptide-hormone and serotonin-immunoreactive cells in normal and hyperplastic glands. // Pathol Res Prat. 1986. Vol. 181. P. 675 - 683.
15. Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation and hormone-refractory prostate cancer. // Prostate (Suppl). 1996. Vol. 6. P. 3 - 8
16. Abrahamsson PA. Neuroendocrine cells in tumour growth of the prostate. // Endocrine-Related Cancer. 1999. Vol. 6. P. 503-519.
17. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K. Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate: simultaneous demonstration of cell-specific epithelial markers. // Hum Pathol. 1994. Vol. 25, N 1. P. 42-46.
18. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K. Androgen receptor status in endocrine-paracrine cell types of the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. // Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1993. Vol. 423, N 4. P. 291-294.
19. McVary KT, McKenna KE, Lee C. Prostate innervation. // Prostate (Suppl) 1998. Vol. 8. P. 2-13.
20. Acosta S, Dizzevi N, Pierzynowski S, Alm P, Abrahamsson PA. Neuroendocrine cells and nerves in the prostate of the Guinea pig: effects of peripheral denervation and castration. // Prostate. 2001. Vol. 46, N 3. P. 191-199.
21. Vashchenko N, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: implications for new treatment modalities. // Eur Urol. 2005. Vol. 47, N 2. P. 147-155.
22. Daneshmand S, Dorff TB, Quek ML, Cai J, Pike MC, Nichols PW, Pinski J. Ethnic differences in neuroendocrine cell expression in normal human prostatic tissue. // Urology 2005. Vol. 65, N 5. P. 1008-1012.
23. Sun Y, Niu J, Huang J. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. // Am J Transl Res. 2009. Vol. 1, N 2. P. 148-162.
24. Parimi V, Goyal R, Poropatich K, Yang XJ. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. // Am J Clin Exp Urol. 2014. Vol. 2, N 4. P. 273-285.
25. Weaver MG, Abdul-Karim FW, Srigley J, Bostwick DG, Ro JY, Ayala AG. Paneth cell-like change of the prostate gland. A histological, immunohistochemical, and electron microscopic study. // Am J Surg Pathol. 1992. Vol. 16, N 1. P. 62-68.
26. Tamas EF, Epstein JI. Prognostic significance of paneth cell-like neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate. // Am J Surg Pathol. 2006. Vol. 30. P. 980-985.
27. Adlakha H, Bostwick DG. Paneth cell-like change in prostatic adenocarcinoma represents neuroendocrine differentiation: Report of 30 cases. // Hum Pathol. 1994. 25. P. 135-139.
28. Klimstra DS, Beltran H, Lilienbaum R, Bergsland E. The spectrum of neuroendocrine tumors: histologic classification, unique features and areas of overlap. // Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015. Vol. 35. P. 92-103.
29. Yao JL, Madeb R, Bourne P, Lei J, Yang X, Tickoo S, Liu Z, Tan D, Cheng L, Hatem F, Huang J, Anthony di Sant'Agnes P. Small cell carcinoma of the prostate: an immunohistochemical study. // Am J Surg Pathol. 2006. Vol. 30, N 6. P. 705-712.
30. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate.



- // Urology. 1995. Vol. 46, N 5. 617–630.
31. Hai-Qing He, Shu-Feng Fan, Qiong Xu, Zhen-Jing Chen, Zheng Li. Diagnosis of prostatic neuroendocrine carcinoma: Two cases report and literature review. // World J Radiol. 2015. Vol. 7, N 5. P.104-109.
  32. Spiess PE, Pettaway CA, Vakar-Lopez F, Kassouf W, Wang X, Busby JE, Do KA, Davuluri R, Tannir NM. Treatment outcomes of small cell carcinoma of the prostate: a single-center study. // Cancer. 2007. Vol. 110, N 8. P. 1729–1737.
  33. Rubenstein JH, Katin MJ, Mangano MM, Dauphin J, Salenius SA, Dosoretz DE, Blitzer PH. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: seven new cases, review of the literature, and discussion of a therapeutic strategy. // Am J Clin Oncol. 1997. Vol. 20, N 4. P. 376–380.
  34. Tremont-Lukats JW, Bobustuc G, Lagos GK, Lolas K, Kyritsis AP, Puduvali VK. Brain metastasis from prostate carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center experience. // Cancer. 2003. Vol. 98, N 2. 363–368.
  35. Helpap B, Köllermann J, Oehler U. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: histogenesis, biology, clinical relevance, and future therapeutical perspectives. // Urol Int. 1999. Vol. 62, N 3. 133–138.
  36. Stein ME, Bernstein Z, Abacioglu U, Sengoz M, Miller RC, Meirovitz A, Zouhair A, Freixa SV, Poortmans PH, Ash R, Kuten A. Small cell (neuroendocrine) carcinoma of the prostate: etiology, diagnosis, prognosis, and therapeutic implications – a retrospective study of 30 patients from the rare cancer network. // Am J Med Sci. 2008. Vol. 336, N 6. P. 478–488.
  37. Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. // American Journal of Surgical Pathology Vol. 32, N 1. P. 65–71.
  38. Turbat-Herrera EA, Herrera GA, Gore I, Lott RL, Grizzle WE, Bonnin JM. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. A retrospective autopsy study. Arch Pathol Lab Med. 1988. Vol. 112, N 11. P. 1100–1105.
  39. Gunawardene AR, Corfe BM, Staton CA. Classification and functions of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract. // Int J Exp Pathol. 2011. Vol. 92, N 4. P. 219–231.
  40. Sion-Vardy N, Tzikovskiy A, Bolotyn A, Segal S, Fishman D. Augmented expression of chromogranin A and serotonin in peri-malignant benign prostate epithelium as compared to adenocarcinoma. // Pathol Res Pract. 2004. Vol. 200, N 7-8. P. 493–499.
  41. Angelsen A, Syversen U, Haugen OA, Stridsberg M, Mjølnerød OK, Waldum HL. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the prostate: do neuroendocrine serum markers reflect immunohistochemical findings? // Prostate. 1997. Vol. 30, N 1. P. 1–6.
  42. di Amico MA, Ghinassi B, Izzicupo P, Manzoli L, DiBaldassarre A. Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides. // Endocr Connect. 2014. Vol. 3, N 2. P. 45–54.
  43. Xue Y, Smedts F, Verhofstad A, Debruyne F, de la Rosette J, Schalken J. Cell kinetics of prostate exocrine and neuroendocrine epithelium and their differential interrelationship: new perspectives. // Prostate Suppl. 1998. Vol. 8. P. 62–73.
  44. Sun Y, Niu J, Huang J. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. // Am J Transl Res. 2009. Vol. 1, N 2. P. 148–162.
  45. Monti S, Sciarra A, Falasca P, Di Silverio F. Serum concentrations and prostatic gene expression of chromogranin A and PSA in patients affected by prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. // J Endocrin Invest. 2000. Vol. 23, Suppl. 8. P. 53
  46. Helpap B, Köllermann J. Immunohistochemical analysis of the proliferative activity of neuroendocrine tumors from various organs. Are there indications for a neuroendocrine tumor carcinoma sequence? // Virchows Arch. 2001. Vol. 438, N 1. P.86–91
  47. Cohen MK, Arber DA, Coffield KS, Keegan GT, McClintock J, Speights VO Jr. Neuroendocrine differentiation in prostatic adenocarcinoma and its relationship to tumor progression. // Cancer. 1994. Vol. 74, N 7. P. 1899–1903.
  48. Schillaci O, Annibale B, Scopinaro F, Delle Fave GF, Centi Colella A. Somatostatin receptor scintigraphy of malignant somatostatinoma with indium-111-pentetreotide. // J Nucl Med. 1997. Vol. 38. P. 886–887
  49. Savelli G., Muni A., Falchi R., Zamboni A., Barbieri R., Valmadre G., Rossini P. Somatostatin receptors over-expression in castration resistant prostate cancer detected by PET/CT: preliminary report of six patients. Annals of Translational Medicine. 2015. Vol. 3. № 10. P. 145.
  50. Angelsen A, Mecsset R, Sandvik AC, Waldum HL. Neuroendocrine cells in the prostate of rat, guinea pig, cat, and dog. // Prostate. 1997. Vol. 33. P. 18–25.
  51. Cussenot O, Villette JM, Valeri A, Cariou G, Desgrandchamps F, Le Duc A. Plasma neuroendocrine markers in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. // J Urol. 1996. Vol. 155. P. 1340–1343.
  52. Marotta V, Nuzzo V, Ferrara T, Zuccoli A, Masone M, Nocerino I, Del Prete M, Marciello F, Ramundo V, Lombardi G, Vitale M, Colao A, Faggiano A: Limitations of chromogranin A in clinical practice. // Biomarkers 2012. Vol. 17. P. 186–191.
  53. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzsniakowski P, Sundin A: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. // Lancet Oncol. 2008. Vol. 9. P. 61–72.
  54. Modlin IM, Latic I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. // J Clin Gastroenterol. 2006. Vol. 40. P. 572–582.
  55. Kanakis G, Kaltsas G: Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012. Vol. 26. P. 791–802.
  56. Sciarra A, Cardì A, Dattilo C. New perspective in the management of neuroendocrine differentiation in prostate adenocarcinoma. // Int J Clin Pract. 2006. Vol. 60, N 4. P. 462–470.
  57. Huttner WB, Gerdes HH, Rosa P. The granin (chromogranin/secretogranin) family // TIBS. 1991. Vol. 16. P. 27–30.
  58. Kadmon D, Thompson TC, Lynch GR, Scardino PT. Elevated plasma chromogranin A concentrations in prostatic carcinoma. // J Urol. 1991. Vol. 146, N 2. P. 358–361.
  59. Ischia R, Hobisch A, Bauer R, Weiss U, Gasser RW, Horninger W, Bartsch G, JrFuchs D, Bartsch G, Winkler H, Klocker H, Fischer-Colbrie R, Culig Z. Elevated levels of serum secretoneurin in patients with therapy resistant carcinoma of prostate. // Urol. 2000. Vol. 163, N 4. P. 1161–1165.
  60. Ferrero-Pois M, Hersant AM, Pecking A, Brésard-Leroy M, Pichon MF. Serum chromogranin A in advanced prostate cancer. // BJU Int. 2001. Vol. 88, N 7. P. 790–796.
  61. Sciarra A, Voria G, Monti S. Clinical understaging in patients with prostate adenocarcinoma submitted to radical prostatectomy: predictive value of serum Chromogranin A. // Prostate. 2004. Vol. 58, N 4. P. 421–428.
  62. Fracalanza S, Prayer-Galetti T, Pinto F, Navaglia F, Sacco E, Ciaccia M, Plebani M, Pagano F, Basso D. Plasma neuroendocrine markers in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma // J Urol. 1996. Vol. 155, N 4. P. 1340–1343.
  63. Angelsen A, Syversen U, Stridsberg M. Use of neuroendocrine serum markers in the follow-up of patients with cancer of the prostate. // Prostate. 1997. Vol. 31, № 2. P. 110–117.
  64. Tarján M. Prognostic significance of focal neuroendocrine differentiation in prostate cancer: Cases with autopsy-verified cause of death // Indian J Urol. 2010. Vol. 26, N 1. P. 41–45.
  65. Chuang CK, Wu TL, Tsao KC. Elevated serum chromogranin A precedes prostate-specific antigen elevation and predicts failure of androgen deprivation therapy in patients with advanced prostate cancer. // J Formos Med Assoc. 2003. Vol. 102, N 7. P. 480–485.
  66. De Nunzio C, Albinssi S, Presicce F, Lombardo R, Cancrini F, Tubaro A. Serum levels of chromogranin A are not predictive of high-grade, poorly differentiated prostate cancer: results from an Italian biopsy cohort. // Urol Oncol. 2014. Vol. 32, N 2. P. 80–84.
  67. Masieri L, Lanciotti M, Gontero P, Marchioro G, Mantella A, Zaramella S, Minervini A, Lapini A, Carini M, Serni S. The prognostic role of preoperative chromogranin A expression in prostate cancer after radical prostatectomy. // Arch Ital Urol Androl. 2012. Vol. 84, N 1. P. 17–21.
  68. Conteduca V, Burgio SL, Menna C, Carretta E, Rossi L, Bianchi E, Masini C, Amadori D, De Giorgi U. Chromogranin A is a potential prognostic marker in prostate cancer patients treated with enzalutamide. // Prostate. 2014. Vol. 74, N 16. P. 1691–1696.
  69. Burgio SL, Conteduca V, Menna C, Carretta E, Rossi L, Bianchi E, Kopf B, Fabbri F, Amadori D, De Giorgi U. Chromogranin A predicts outcome in prostate cancer patients treated with abiraterone. // Endocr Relat Cancer. 2014. Vol. 21, N 3. P. 487–493.
  70. Jeetle SS, Fisher G, Yang ZH, Stankiewicz E, Möller H, Cooper CS, Cuzick J, Berney DM; Trans-Atlantic Prostate Group. Neuroendocrine differentiation does not have independent prognostic value in conservatively treated prostate cancer. // Virchows Arch. 2012. Vol. 461, N 2. P. 103–107.
  71. Berruti A, Vignani F, Russo L, Bertaglia V, Tullio M, Tucci M, Poggio M, Dogliotti L. Prognostic role of neuroendocrine differentiation in prostate cancer, putting together the pieces of the puzzle. // Open Access J Urol. 2010. Vol. 2. P. 109–124.
  72. Terry S, Beltran H. The many faces of neuroendocrine differentiation in prostate cancer progression. // Front Oncol. 2014. Vol. 25, N 4. P. 60.
  73. Nouri M, Rattner E, Stylianou N, Nelson CC, Hollier BG, Williams ED. Androgen-targeted therapy-induced epithelial mesenchymal plasticity and neuroendocrine transdifferentiation in prostate cancer: an opportunity for intervention. // Front Oncol. 2014. Vol. 23, N 4. P. 370.
  74. Lin D, Wyatt AW, Xue H, Wang Y, Dong X, Haegert A, et al. High fidelity patient-derived xenografts for accelerating prostate cancer discovery and drug development. // Cancer Res. 2014. Vol. 74. P. 1272–1283.
  75. Yuan TC, Veeramani S, Lin FF, Kondrikou D, Zelivianski S, Igawa T, Karan D, Batra SK, Lin MF. Androgen deprivation induces human prostate epithelial neuroendocrine differentiation of androgen-sensitive LNCaP cells. // Endocr Relat Cancer. 2006. Vol. 13, N 1. P. 151–167.
  76. Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, Remberger K. Relation of endocrine-paracrine cells to cell proliferation in normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. // Prostate. 1991. Vol. 19, N 2. P. 91–98.
  77. Bonkhoff H. Neuroendocrine differentiation in human prostate cancer. Morphogenesis, proliferation and androgen receptor status. // Ann Oncol. 2001. Vol. 12, Suppl. 2. P. 141–144.
  78. Ahlgren G, Pedersen K, Lundberg S, Aus G, Hugosson J, Abrahamsson PA. Regressive changes and neuroendocrine differentiation in prostate cancer after neoadjuvant hormonal treatment. // Prostate. 2000. Vol. 42, N 4. P. 274–279.
  79. Hirano D, Okada Y, Minei S, Takimoto Y, Nemoto N. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. // Eur Urol. 2004. Vol. 45, N 5. P. 586–592.
  80. Matei DV, Renne G, Pimentel M, Sandri MT, Zorzino L, Botteri E, De Cicco C, Musi G, Brescia A, Mazzoleni F, Tringali V, Detti S, de Cobelli O. Neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer: a systematic diagnostic attempt. // Clin Genitourin Cancer. 2012. Vol. 10, N 3. P. 164–173.
  81. Mitsui Y, Arichi N, Hiraki M, Harada Y, Yasumoto H, Shiina H. Tissue Chromogranin A Expression during Prostate Cancer Progression: Prediction of Chemosensitivity. Urol J. 2015 Jul 1. Vol. 12, № 3. P. 2165–2172.
  82. Wnyk D, Bloom SR. The use of long-acting somatostatin analog octreotide in the treatment of gut neuroendocrine tumors. // J Endocrin Metab. 1991. Vol. 73, N 1. P. 1–3
  83. Pollak, M.N., Schally, A.V. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. // Proc Soc Exp Biol Med. 1998. Vol. 217. P. 143–152.
  84. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. // Онкоурология. 2011, N 2. С. 84 – 88
  85. Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. // Онкоурология. 2011, N 4. С. 71 – 73
  86. Mitsiades CS, Bogdanos J, Karamanolakis D, Milathianakis C, Dimopoulos T, Koutsilieris M. Randomized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer // Anticancer Res. 2006. Vol. 26, N 5B. P. 3693–3700.
  87. D'Angelillo RM, Greco C, Fiore M, Ippolito E, Eolo Trodella L, Iurato A, Molfese E, Ramella S, Trodella L. Somatostatin analogs and disease control in castration-resistant prostate cancer: different biological behavior? Case series and review of the literature. // Tumori. 2014. Vol. 100, N 3. P. 249–253.
  88. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzsniakowski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. // N Engl J Med. 2011. Vol. 364, N 6. P. 501–513.
  89. Conteduca V, Burgio SL, Menna C, Carretta E, Rossi L, Bianchi E, Masini C, Amadori D, De Giorgi U. Chromogranin A is a potential prognostic marker in prostate cancer patients treated with enzalutamide. // Prostate. 2014. Vol. 74, N 16. P. 1691–1696.
  90. Courtney KD, Manola JB, Elfiky AA, Ross R, Oh WK, Yap JT, Van den Abbeele AD, Ryan CW, Beer TM, Loda M, Priolo C, Kantoff P, Taplin ME. A phase I study of everolimus and docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer. // Clin Genitourin Cancer. 2015. Vol. 13, N 2. P.113–123.
  91. Dang Q, Li L, Xie H, He D, Chen J, Song W, Chang LS, Chang HC, Yeh S, Chang C. Anti-androgen enzalutamide enhances prostate cancer neuroendocrine (NE) differentiation via altering the infiltrated mast cells → androgen receptor (AR) → miRNA32 signals. // Mol Oncol. 2015. Vol. 9, N 7. 1241–1251.
  92. Mahmoud S, Staley J, Bogden A, Moreau JP, Coy D. Bombesin analogues inhibit growth of small cell lung cancer in vitro and in vivo. // Cancer Res. 1991. Vol. 51. P. 1798 – 1802
  93. Hoosen NM, Logothetis CJ, Chung LWK. Differential effects of peptide hormones bombesin, vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin analog RC-160 on the invasive capacity of human prostatic carcinoma cells. // J Urol. 1993. Vol. 149. P. 1209 – 1213

№1\*

\*Первый российский аналог соматостатина

# Октреотид • депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы<sup>1</sup>

## Будь уверен!

Эффективность и безопасность Октреотид-депо доказана клиническими исследованиями, подтверждена практикой

**60%\*** снижение уровня ПСА<sup>2</sup>

**88%\*** отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес.<sup>2</sup>

**80%\*** уменьшение или отсутствие болевого синдрома<sup>2</sup>

**85%\*** объективный положительный ответ на лечение<sup>1</sup>

Способ применения и дозы: Октреотид-депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2-х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

\* – % количества пациентов.

1. А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Гафранов, С.В. Фастовец ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий». Новая медицинская технология: "Октреотид-депо в комбинированной терапии больных с гормонорезистентным раком предстательной железы". Москва, 2009

2. И.Г. Русаков, А. А. Грицкевич «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Практическая онкология» т. 13 №3, 2012/ Д.И. Ганов, С.А. Варламов «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы. Опыт применения». Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н.Блохина РАМН г. Барнаул 2012 г.



ДЕПО  
ФОРМА  
в/м 1 раз  
в 28 дней

ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ  
115419 Москва, 2-ой Рощинский проезд, 8  
Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34  
E-mail: info@pharm-sintez.ru  
www.pharm-sintez.ru



Ф А Р М  
С И Н Т Е З

РУ №ЛС-001945-03811