

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-62-67>

Терапевтически индуцированная нейроэндокринная дифференцировка рака предстательной железы

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Г.А. Ковченко¹, А.В. Сивков¹, Г.Д. Ефремов¹, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 4, ул. Королева, Калужская область, Обнинск, 249036, Россия

³ МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-ой Боткинский проезд, Москва, 125284, Россия

⁴ Российский университет дружбы народов; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Ковченко Григорий Александрович, gkovchenko@mail.ru

Аннотация:

Введение. Применение селективных высокоэффективных антиандрогенных препаратов при кастрационно-резистентном раке предстательной железы (КРПЖ) постепенно ведет к клеточной трансформации.

Цель работы: изучить современные представления о распространенности нейроэндокринной дифференцировки (НЭД) у больных КРПЖ, а также лечение данного агрессивного варианта РПЖ.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных PubMed, по научной электронной библиотеке eLibrary.ru по следующим запросам и ключевым словам: *treatment-induced neuroendocrine prostate cancer, treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer* (терапевтически-индуцированная нейроэндокринная дифференцировка рака предстательной железы), *androgen receptor resistance PCa therapy* (резистентность рецепторов андрогенов к терапии РПЖ), *neuroendocrine prostate cancer treatment* (лечение нейроэндокринного РПЖ). Найдено более 100 научных работ, опубликованных в последние 10 лет, из них, исходя из задачи обзора, отобрано 38 исследований.

Результаты. В ряде публикаций линейная пластичность аденокарциномы предстательной железы (ПЖ) в нейроэндокринную опухоль (НЭО) получила обозначение терапевтически-индуцированной карциномы предстательной железы (t-NEPCs). Число наблюдений НЭД РПЖ растет, в том числе и в связи с широким использованием мощных ингибиторов ароматазы. По данным ряда исследований, НЭД РПЖ наблюдают у 10-20% пациентов с метастатическим КРПЖ, выявляемым после андроген-депривационной терапии и терапии антиандрогенами нового поколения, а состояние характеризуется высокоагрессивным течением и сопровождается низкими показателями выживаемости.

Заключение. Высокая распространенность НЭД у больных КРПЖ, как и отсутствие эффективных методов лечения, свидетельствуют о необходимости концентрации усилий по изучению этого клинически актуального, но недостаточно изученного состояния. Поиск новых вариантов лечения НЭД РПЖ, основанных на патогенетическом комплексном подходе, является перспективным и востребованным.

Ключевые слова: терапевтически индуцированная нейроэндокринная дифференцировка рака предстательной железы; резистентность рецепторов андрогенов к терапии РПЖ; лечение нейроэндокринного рака предстательной железы.

Для цитирования: Ковченко Г.А., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Каприн А.Д. Терапевтически индуцированная нейроэндокринная дифференцировка рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):62-67; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-62-67>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-62-67>

Therapeutic induced neuroendocrine differentiation of prostate cancer

LITERATURE REVIEW

G.A. Kovchenko¹, A.V. Sivkov¹, G.D. Efremov¹, A.D. Kaprin^{2,3,4}

¹ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

² National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, st. Koroleva, Kaluga region, Obninsk, 249036, Russia

³ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

⁴ RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Contacts: Kovchenko A. Grigory, gkovchenko@mail.ru

Summary:

Introduction. The use of selective highly effective antiandrogen drugs in castration-resistant prostate cancer (CRPC) gradually leads to cellular transformation.

Objective. To study current concepts of the prevalence of neuroendocrine differentiation (NED) in patients with CRPC, as well as the treatment of this aggressive variant of PCa.

Materials and methods. The results of a search in the scientific databases PubMed, in the scientific electronic library eLibrary.ru were analyzed for the following queries - keywords: treatment-induced neuroendocrine prostate cancer, treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer, androgen receptor resistance PCa therapy, neuroendocrine prostate cancer treatment. More than 100 scientific papers published in the last 10 years were found, of which 38 were selected for this review based on the objective of the review.

Results. In a number of publications, the linear plasticity of prostate adenocarcinoma (PG) in NE tumor was designated as therapy-induced prostate carcinoma (t-NEPCs). The number of observations of NED PCa is growing, including due to the widespread use of powerful aromatase inhibitors. According to a number of studies, NED PCa is observed in 10-20% of patients with metastatic CRPCa, detected after androgen deprivation therapy and therapy with newgeneration antiandrogens, and the condition is characterized by a highly aggressive course and is accompanied by low survival rates.

Conclusion. The high prevalence of NED in patients with CRPC, as well as the lack of effective treatment methods, indicate the need to concentrate efforts on studying this clinically relevant, but insufficiently studied condition. The search for new treatment options for NED PCa based on a pathogenetic complex approach is promising and in demand.

Key words: treatment-induced neuroendocrine prostate cancer; treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer; androgen receptor resistance PCa therapy; neuroendocrine prostate cancer treatment.

For citation: Kovchenko G.A., Sivkov A.V., Efremov G.D., Kaprin A.D. Therapeutic induced neuroendocrine differentiation of prostate cancer. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):62-67; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-62-67>

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно первой линией терапии распространенной стадии рака предстательной железы (РПЖ) является гормональная или андроген-депривационная терапия (АДТ) с целью снижения уровня тестостерона до кастрационных значений (<20 нг/дл) и торможения дальнейшего роста и распространения опухоли [1, 2]. АДТ с использованием агонистов или антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и сегодня является основой лечения распространенного гормоночувствительного РПЖ. Однако способность опухолевых клеток ПЖ к адаптации неизбежно ведет к развитию резистентности к андрогенам и АДТ соответственно [3]. Опухолевые клетки предстательной железы (ПЖ) восстанавливают поступление к себе андрогенов из других источников и/или их внутриклеточную активность. Трансформация андрогензависимого РПЖ в кастрационно-резистентный (КРРПЖ), в среднем, наступает за 2-3 года [4]. В свою очередь, антиандрогены последнего поколения (абиратерон, энзалутамид, апалутамид, даролутамид) способны блокировать синтез «собственного» клеточного тестостерона, продлевая жизнь пациентам. Однако, и это лечение также обречено на постепенное развитие резистентности [1]. Одним из механизмов возникновения резистентности к АДТ является нейроэндокринная дифференцировка (НЭД) опухоли [5]. В данном обзоре мы рассматриваем современные представления о распространенности НЭД РПЖ у больных КРРПЖ, а также лечение данного агрессивного варианта РПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научных исследований проводился в базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary по состоянию на сентябрь 2024 года. Поисковый запрос включал следующие термины: treatment-induced neuroendocrine

prostate cancer, treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer (терапевтически-индуцированный нейроэндокринный рак предстательной железы), androgen receptor resistance PCa therapy (резистентность рецепторов андрогенов к терапии РПЖ), neuroendocrine prostate cancer treatment (лечение нейроэндокринного рака предстательной железы). В обзор включены публикации, посвященные нейроэндокринной дифференцировке РПЖ и оценке новых данных по распространенности данного варианта рака у пациентов по мере наступления кастрационной резистентности. Публикации с первичным нейроэндокринным раком предстательной железы были исключены из обзора.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Терапевтически индуцированная НЭД РПЖ

Применение селективных высокоэффективных антиандрогенных препаратов при КРРПЖ постепенно снижает зависимость опухолевой клетки от андрогенных рецепторов (АР), что ведет к клеточной трансформации: потере первоначальной люминальной эпителиальной идентичности и приобретению нейроэндокринного (НЭ) фенотипа [6]. Такая фенотипическая трансформация является проявлением линейной пластичности, представляющей собой биологический процесс, посредством которого раковые клетки изменяются из одного морфологического и функционального типа клеток в другой под влиянием окружающей среды [7, 8]. В ряде публикаций линейная пластичность аденокарциномы ПЖ в НЭ опухоль получила обозначение терапевтически-индуцированной карциномы предстательной железы (t-NEPCs), поскольку НЭ фенотип опухоли был приобретен de novo и является причиной длительной АДТ [9]. В гистопатологической классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения (пятое издание, 2022 г.) в

главе «Опухоли предстательной железы» этому патологическому состоянию посвящен отдельный раздел: «Treatment-related neuroendocrine prostatic carcinoma». В нем t-NEPCs определяют как «опухоли, демонстрирующие полную или частичную нейроэндокринную дифференцировку аденокарциномы после андроген-депривационной терапии» (код ICD-O 8574/3) [10]. Во многих других работах то же состояние обозначают, как нейроэндокринную дифференцировку РПЖ (НЭД РПЖ), связанную с лечением, чтобы разграничить его с первично нейроэндокринным мелкоклеточным РПЖ, встречающимся менее, чем в 1% случаев РПЖ, тогда как НЭД РПЖ достигает 20% случаев КРРПЖ [11-14]. В своей практике мы, как и большинство авторов, используем именно этот термин.

Считают, что НЭД РПЖ исходит из базальных или НЭ клеток, которые присутствуют в ткани нормальной ПЖ в виде немногочисленных колоний и скоплений [15]. Гистологически опухоли с НЭД РПЖ, обусловленные проводимой АДТ, могут демонстрировать как чистую мелкоклеточную морфологию, так и смешанную картину, включающую и мелкоклеточные участки, и клетки аденокарциномы [16-18]. Опухолевые клетки НЭД РПЖ характеризуются плохой дифференциацией и представлены спиралевидными или органоидными клетками (рис. 1) [10, 19, 20].

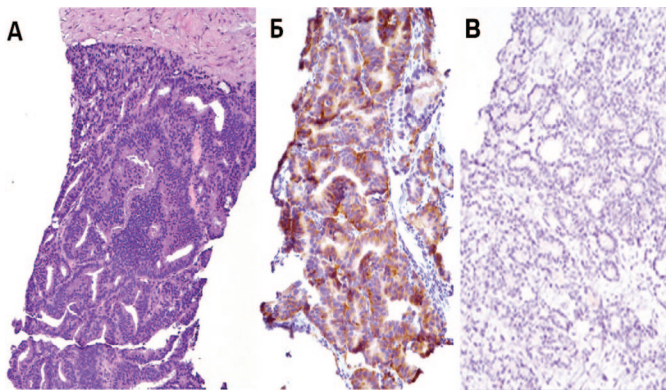


Рис 1. Больной М. НЭД РПЖ (гематоксилин и эозин) (А), тот же участок – иммуногисто-химическое исследование (синаптофизин) (Б), хромогранин (В)

Fig. 1. Patient M. NED prostate cancer (hematoxylin and eosin) (A), the same area – immuno-histochemical study (synaptophysin) (Б), chromogranin (B)

Опухоли с НЭД РПЖ экспрессируют маркеры НЭ клеток, такие как нейронспецифическая енолаза (НСЕ), хромогранин А (ХгА), синаптофизин и ряд других, а также демонстрируют АР-независимое состояние, характеризующееся снижением или отсутствием экспрессии АР [18, 21, 22]. Такая особенность «новых» клеточных колоний подчеркивает необходимость поиска мишеней для лекарственной терапии этого летального заболевания. Тем не менее, доступные варианты ограничены, поскольку молекулярная основа, лежащая в основе образования НЭД РПЖ из клеток аденокарциномы, остается неясной [16, 23]. То

есть механизмы и пути, лежащие в основе НЭД РПЖ, до сих пор плохо изучены, а эффективных методов лечения по-прежнему не существует [24].

Число наблюдений НЭД РПЖ растет, в том числе и в связи с широким использованием мощных ингибиторов АР [6]. По данным ряда исследований, НЭД РПЖ наблюдают у 10–20% пациентов с метастатическим КРРПЖ, выявляемым после АДТ и терапии анти-андрогенами нового поколения, а состояние характеризуется высокоагрессивным течением и сопровождается низкими показателями выживаемости [25].

Общие механизмы резистентности к дефициту андрогенов включают: изменения сигнального пути АР, обходные механизмы передачи сигналов АР, а также независимую от АР эволюцию клеточных клонов. Считают, что именно последний механизм, возникающий в ходе АДТ, у части больных вызывает НЭД РПЖ и летальную форму КРРПЖ [17].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что линейная пластичность, связанная с НЭД, обусловлена эпигенетическими изменениями, которые возникают в определенном геномном контексте [26, 27]. Исследования показали, что у пациентов с подтвержденным НЭ фенотипом отмечают низкие уровни ПСА, быструю прогрессию с развитием костных и висцеральных метастазов. Это происходит на фоне частой потери генов ретинобластомы 1 (*Rb1*) и супрессора опухоли *p53* (*Trp53*) [15, 18, 19, 28]. Появляется все больше свидетельств, подтверждающих идею о том, что эпигенетические события играют важнейшую роль в механизме трансдифференцировки РПЖ в АР-индифферентное состояние при определенных геномных условиях, включая потерю *p53*, *Rb1* и *Pten* [27]. Вызывают интерес данные, полученные на генно-инженерных мышинных моделях РПЖ с комбинированной потерей *p53* и *Pten*, демонстрирующие, что НЭ опухолевые клетки могут возникать непосредственно из ранее существовавших клеток ацинарной аденокарциномы, а не только из параллельной, независимой популяции НЭ клеток [29].

Ранее Х.С. Zhang и соавт. в лабораторных условиях, имитируя клиническое состояние длительной андрогенной депривации, успешно создали НЭ-подобные субклонированные клетки из популяции клеток чувствительной к андрогенам аденокарциномы ПЖ (LNCaP). Характеристика этих клеток показала не только то, что АДТ может индуцировать дифференцировку андроген-чувствительных клеток эпителия ПЖ человека в НЭ клетки, но также и то, что полученные НЭ клетки подавляют экспрессию АР и уровень простатспецифического антигена (ПСА). Данный факт обуславливает потенциальную уязвимость современного терапевтического подхода с использованием антиандрогенов нового поколения, который предполагает воздействие на «собственные» АР [30].

Кроме того, показано, что появление НЭ фенотипа при РПЖ, отчасти, опосредовано транскрипционным фактором плюрипотентности SOX2 и сопровождается клеточной пролиферацией, метастазированием и лекарственной устойчивостью, то есть ростом агрессивности опухоли и плохим прогнозом [9, 16].

Н.Т. Wang и соавт. проанализировали время развития НЭД РПЖ и выживаемость у 123 пациентов с КРРПЖ. Медианное время от первоначального диагноза РПЖ до развития НЭД РПЖ составило 20 месяцев, при этом высокий балл по шкале Gleason (≥ 8) при первичной диагностике являлся фактором риска раннего развития НЭД ($p=0,032$). Медианная выживаемость после установки диагноза НЭД РПЖ составила 7 месяцев ($p=0,001$) [7].

Позже анализ 87 клинических случаев показал, что больные с первичным (*de novo*) нейроэндокринным РПЖ имеют худший прогноз, чем пациенты с НЭД РПЖ. Общая выживаемость была существенно ниже при НЭРПЖ выявленном *de novo* (8,9 месяцев), против 26,1 месяцев при НЭД РПЖ ($p<0,001$). При этом медиана от диагностирования аденокарциномы до развития НЭД РПЖ составила 39,7 (24,5–93,8) месяцев. При этом, существенных молекулярных различий между первичным НЭРПЖ и НЭД РПЖ выявлено не было [18].

В другом более крупном исследовании 202 больных КРРПЖ, 148 пациентов ранее получали абиратерон и/или энзалутамид. Частота выявления НЭД РПЖ по результатам проведенной биопсии из метастатических очагов и по данным генетического анализа составила 17%. Повышение уровня нейрогенспецифической энolahзы (НСЕ) ($> 6,05$ нг/мл) и ХгА ($> 3,1$ нг/мл) в сыворотке крови наблюдали у 55% пациентов. Данные маркеры продемонстрировали: чувствительность – 95%; специфичность – 50%; отрицательную и положительную прогностическую значимость – 98% и 22% соответственно. Авторы отметили, что общая выживаемость пациентов с НЭД РПЖ была значительно ниже, чем у пациентов с метастатическим КРРПЖ без НЭД, что составило 36,6 и 44,5 месяцев соответственно (ОР – 2,02; 95% ДИ 1,07-3,82) [21].

Х.Т. Weng и соавт. в случае неэффективности терапии КРРПЖ и клинической прогрессии рекомендуют повторную биопсию из новых быстро прогрессирующих метастатических очагов с последующим иммуногистохимическим анализом, а также применение рутинного использования НЭД маркеров для выявления НЭД РПЖ [31].

В том числе, именно поэтому в клинических рекомендациях Объединенной национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) посчитали целесообразным рассматривать биопсию метастатического очага у всех пациентов с КРРПЖ для выявления НЭД РПЖ [32].

Продолжается дискуссия относительно эффективных методов лечения НЭД РПЖ, которому до сих пор уделяют недостаточно внимания. Так, в рекомендациях Европейской Ассоциации Урологов (EAU 2024) нет раздела, посвященного лечению первичного НЭ РПЖ, равно как и данных о тактике лечения НЭД РПЖ [33]. В Российских Клинических Рекомендациях 2022 г. присутствует раздел о лечении первичного НЭ РПЖ, где в качестве рекомендованных режимов химиотерапии предложены: комбинации этопозиды и цисплатина, карбоплатина и этопозиды, доцетаксела и карбоплатина [34]. Согласно Национальному онкологическому руководству NCCN 2023 года (версии 4.0), основу терапии первичного НЭ РПЖ составляют препараты платины в различных комбинациях: цисплатин/этопозид, карбоплатин/этопозид, доксорубин/карбоплатин и кабазитаксел/карбоплатин, несмотря на короткую медиану до возникновения резистентности [32]. Прогноз эффективности далек от удовлетворительного со средней общей выживаемостью с момента постановки диагноза нейроэндокринного рака 8,9 месяцев для мелкоклеточной карциномы и 26,1 месяца для опухоли смешанного типа [16]. И хотя в последнее время мы встречаем все больше доказательств того, что фенотипически КРРПЖ с НЭД не отличается от такового при первичном НЭ РПЖ, однако и сегодня в главных руководствах не описано единой установленной схемы первой линии терапии для КРРПЖ с НЭД [14, 35].

ОБСУЖДЕНИЕ

Недавно мы представили ретроспективные данные пилотного исследования, где была показана эффективность аналога соматостатина (октреотид-депо) у пациентов с выявленной НЭД при КРРПЖ. Целевая группа была стратифицирована в зависимости от сывороточного уровня ХгА. Примененная на том этапе схема комбинированной терапии (Октреотид-Депо 20 мг каждые 28 дней в сочетании с дексаметазоном и агонистами ГнРГ) позволила достичь наибольшей эффективности в группе с уровнем ХгА в крови 3-7 нг/мл, то есть с умеренной выраженностью НЭД по уровню маркера. В данной группе положительного результата в виде стабилизации процесса и снижения ПСА удалось достичь у 56% больных, в том числе у 44,4% на 50% и более. При этом снижение медианы ПСА составило 73,6% ($p=0,004$), а ХгА – 47,2% ($p=0,02$). Что примечательно, общая доля больных КРРПЖ, ответивших на терапию, составила всего 28% [5].

Попытка применения аналогов соматостатина при НЭД КРРПЖ имеет патогенетическое обоснование и достаточно длительную историю. Известно, что предшествовавшие исследования не продемонстрировали значимой эффективности, однако ни в одном

из них не проводили стратификацию больных по уровню маркеров НЭД (ХгА) [36, 37]. Появление антиандрогенов второго поколения переключило внимание клиницистов на новый объект. Однако проблема НЭД РПЖ никуда не исчезла, а накопление опыта применения подобных антиандрогенов привело к росту резистентности уже и на эту терапию, часть которой реализуется через механизмы НЭД [35, 38]. По нашему мнению, полученные в ходе исследования данные [26], как и информация о многообразии путей развития НЭД, подтверждают целесообразность дальнейшего изучения комплексного терапевтического подхода, включая использование аналогов соматоста-

тина в комбинации с новыми методами антиандрогенной и иной противоопухолевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность НЭД у больных КРРПЖ, как и отсутствие эффективных методов лечения, свидетельствуют о необходимости концентрации усилий по изучению этого клинически актуального, но недостаточно исследованного состояния. Поиск новых вариантов лечения НЭД РПЖ, основанных на патогенетическом комплексном подходе, является перспективным и востребованным. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б., Митин Т., Попов А.М. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли* 2022;12(3S2-1):607-26. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Karabina E.V., Krylov V.V., Matveev V.B., Mitin T., Popov A.M. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours* 2022;12(3S2-1):607-26. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-607-626>.
- Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б. и др. Клинические рекомендации: Рак предстательной железы 2021:1-175. [Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Matveev V.B. et al. Clinical guidelines: Prostate cancer 2021:1-175. (In Russian)].
- Vellky JE, Ricke WA. Development and prevalence of castration-resistant prostate cancer subtypes. *Neoplasia* 2020;22(11):566-75. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.09.002>.
- Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(6):1665-71. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0067>.
- Ковченко Г.А., Сивков А.В., Каприн А.Д. Роль определения хромогранина А в лечении больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2024;17(1):75-85. [Kovchenko G.A., Sivkov A.V., Kaprin A.D. The role of chromogranin A determination in the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):75-85. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-75-85>.
- Niu Y, Guo C, Wen S, Tian J, Luo J, Wang K, et al. ADT with antiandrogens in prostate cancer induces adverse effect of increasing resistance, neuroendocrine differentiation and tumor metastasis. *Cancer Lett* 2018;439:47-55. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.09.020>.
- Wang HT, Yao YH, Li BG, Tang Y, Chang JW, Zhang J. Neuroendocrine Prostate Cancer (NEPC) progressing from conventional prostatic adenocarcinoma: factors associated with time to development of NEPC and survival from NEPC diagnosis systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2014;32(30):3383-90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.3553>.
- Beltran H, et al. The role of lineage plasticity in prostate cancer therapy resistance. *Clin Cancer Res* 2019;25:6916-24. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1912>.
- Chen R, Dong X, Gleave M. Molecular model for neuroendocrine prostate cancer progression. *BJU Int* 2018;122:560-70. <https://doi.org/10.1111/bju.14207>.
- Kench JG, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Cree IA, Gill AJ, et al. WHO Classification of tumours fifth edition: evolving issues in the classification, diagnosis, and prognostication of prostate cancer. *Histopathology* 2022;81(4):447-58. <https://doi.org/10.1111/his.14711>.
- Сивков А.В., Кешишев Н.Г., Ефремов Г.Д., Ковченко Г.А., Рабинович Э.З., Трудов А.А., и соавт. Нейроэндокринная дифференцировка рака предстательной железы, что нового? *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(3):22-30. [Sivkov A.V., Keshishev N.G., Efremov G.D., Kovchenko G.A., Rabinovich E.Z., Trudov A.A., et al. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer, what's new? *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2015;(3):22-30. (In Russian)].
- Xie Y, Ning S, Hu J. Molecular mechanisms of neuroendocrine differentiation in prostate cancer progression. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022;148(7):1813-23. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04061-7>.
- Puca L, Vlachostergios PJ, Beltran H. Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer: Emerging Biology, Models, and Therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019;9(2):a030593. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030593>.
- Zamora I, Freeman MR, Encío JJ, Rotinen M. Targeting Key Players of Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer. *Int J Mol Sci* 2023;24(18):13673. <https://doi.org/10.3390/ijms241813673>.
- Wishahi M. Treatment-induced neuroendocrine prostate cancer and de novo neuroendocrine prostate cancer: Identification, prognosis and survival, genetic and epigenetic factors. *World J Clin Cases* 2024;12(13):2143-6. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i13.2143>.
- Long Z, Deng L, Li C, He Q, He Y, Hu X, et al. Loss of EHF facilitates the development of treatment-induced neuroendocrine prostate cancer. *Cell Death Dis* 2021;12(1):46. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03326-8>.
- Dhavalé M, Abdelaal MK, Alam ABMN, Blazin T, Mohammed LM, Prajapati D, et al. Androgen receptor signaling and the emergence of lethal neuroendocrine prostate cancer with the treatment-induced suppression of the androgen receptor: a literature review. *Cureus* 2021;13(2):e13402. <https://doi.org/10.7759/cureus.13402>.
- Conteduca V, Oromendia C, Eng KW, Bareja R, Sigouros M, et al. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. *Eur J Cancer* 2019;121:7-18. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.011>.
- Akoto T, Bhagirath D, Saini S. MicroRNAs in treatment-induced neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Cancer Drug Resist* 2020;3(4):804-18. <https://doi.org/10.20517/cdr.2020.30>.
- Patel GK, Chugh N, Tripathi M. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: an intriguing example of tumor evolution at play. *Cancers (Basel)* 2019;11. <https://doi.org/10.3390/cancers11101405>.
- Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, Zhang L, Feng FY, Thomas GV, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6880>.
- Fine SW. Neuroendocrine tumors of the prostate. *Mod Pathol* 2018;31(S1):S122-S132. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.164>.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Med 2014;371(5):424-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405095>.
24. Kaarijärvi R, Kaljunen H, Ketola K. Molecular and Functional Links between Neurodevelopmental Processes and Treatment-Induced Neuroendocrine Plasticity in Prostate Cancer Progression. *Cancers (Basel)* 2021;13(4):692. <https://doi.org/10.3390/cancers13040692>.
25. Abida W, Cyrta J, Heller G, Prandi D, Armenia J, Coleman I, et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116(23):11428-36. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902651116>.
26. Mu P, Zhang Z, Benelli M, Karthaus WR, Hoover E, Chen CC, et al. SOX2 promotes line-age plasticity and antiandrogen resistance in TP53- and RB1-deficient prostate cancer. *Science* 2017;355(6320):84-8. <https://doi.org/10.1126/science.aah4307>.
27. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017;23(8):1004. <https://doi.org/10.1038/nm0817-1004c>.
28. Beltran H, Rickman DS, Park K, Chae SS, Sboner A, MacDonald TY, et al. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discov* 2011;1:487. <https://doi.org/10.1158/2159-8290>.
29. Zou M, Toivanen R, Mitrofanova A, Floch N, Hayati S, Sun Y, et al. Transdifferentiation as a mechanism of treatment resistance in a mouse model of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Discov* 2017;7(7):736-49. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1174>.
30. Zhang XQ, Kondrikov D, Yuan TC, Lin FF, Hansen J, Lin MF. Receptor protein tyrosine phosphatase alpha signaling is involved in androgen depletion-induced neuroendocrine differentiation of androgen-sensitive LNCaP human prostate cancer cells. *Oncogene* 2003;22(43):6704-16. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206764>.
31. Weng XT, Lin WL, Pan QM, Chen TF, Li SY, Gu CM. Aggressive variant prostate cancer: A case report and literature review. *World J Clin Cases* 2023;11(26):6213-22. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i26.6213>.
32. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, Barocas D, Bitting R, Bryce A, et al. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(10):1067-96. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0050>.
33. Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part II-2024 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2024;86(2):164-82. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.04.010>.
34. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли* 2022;12(3S2):607-26. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Karabina E.V., Krylov V.V., Matveev V.B. et al. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2022;12(3S2):607-26. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-607-626>.
35. Yamada Y, Beltran H. Clinical and Biological Features of Neuroendocrine Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep* 2021;23(2):15. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-01003-9>.
36. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2011;(2):84-8. [Alekseev B.Y., Kaprin A.D., Nyushko K.M. The role of somatostatin analogues in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2011;(2):84-8. (In Russian)].
37. 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;26(5B):3693-700.
38. Ge R, Wang Z, Montironi R, Jiang Z, Cheng M, Santoni M, et al. Epigenetic modulations and lineage plasticity in advanced prostate cancer. *Ann Oncol* 2020;31(4):470-9. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.002>.

Сведения об авторах:

Ковченко Г.А. – м.н.с. инновационного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 694464

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Ефремов Г.Д. – к.м.н., заведующий научно-лабораторным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 637962, <https://orcid.org/0000-0002-8822-8119>

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ имени П.А. Герцена, зав. кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко РУДН, главный внештатный онколог Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 96775, <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Вклад авторов:

Ковченко Г.А. – поиск и анализ литературы, написание текста статьи, 40%
Сивков А.В. – разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи, 40%
Ефремов Г.Д. – редактирование текста статьи, 10%
Каприн А.Д. – общее руководство работой, 10%

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 17.02.24

Результаты рецензирования: 14.04.24

Исправления получены: 19.05.24

Принята к публикации: 30.06.24

Information about authors:

Kovchenko G.A. – junior researcher Innovation Department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 694464

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Efremov G.D. – PhD, head of scientific laboratory department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 637962, <https://orcid.org/0000-0002-8822-8119>

Kaprin A.D. – Dr. Sci., professor, academician of RAS, general director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, director of P.A. Herzen Institution, Head of Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko of RUDN University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 96775, <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Authors' contributions:

Kovchenko G.A. – search and analysis of literature, writing the article text, 40%
Sivkov A.V. – development of research design, editing the article text, 40%
Efremov G.D. – editing the article text, 10%
Kaprin A.D. – general management of the work, 10%

Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Financing. The article was made without financial support.

Received: 17.02.24

Peer review: 14.04.24

Corrections received: 19.05.24

Accepted for publication: 30.06.24