

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра урологии и нефрологии

Н.И. Доста Д.Т. Тарендь

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Минск, БелМАПО
2020

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра урологии и нефрологии

Н.И. Доста Д.Т. Тарендь

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере
дополнительного образования взрослых по профилю образования
«Здравоохранение»

Минск, БелМАПО
2020

УДК 616.65-006.6-06(075.9)

ББК 56.9я73

Д 70

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 6 от 29.09.2020

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере дополнительного
образования взрослых по профилю образования «Здравоохранение»
от 07 октября 2020 года (протокол № 6)

Авторы:

Доста Н.И., доцент кафедры урологии и нефрологии БелМАПО, кандидат
медицинских наук

Тарендь Д.Т., заведующий кафедрой урологии и нефрологии БелМАПО,
кандидат медицинских наук, доцент

Рецензенты:

Масанский И.Л., заведующий онкоурологическим отделением № 3 УЗ
«Минский городской клинический онкологический диспансер»

*Лаборатория онкоурологической патологии хирургического отдела РНПЦ
онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова*

Д 70

Доста, Н.И.

Нейроэндокринный рак предстательной железы : учеб.-
метод. пособие / Н.И. Доста., Д.Т. Тарендь. – Минск : БелМАПО,
2020. – 16 с.

ISBN 978-985-584-503-5

В учебно-методическом пособии подробно изложена биологическая суть нейроэндокринно рака предстательной железы. К сожалению, в классических изданиях по раку простаты, этому виду рака уделяется крайне мало внимания, или он вообще не упоминается. В какой-то степени это объяснимо малой распространенностью данной формы рака. Однако, в связи с ростом заболеваемости раком предстательной железы, будет увеличиваться встречаемость и этой, как бы редкой формы. Имеются особенности диагностики этой формы рака, а также в последние годы разрабатываются новые методы его лечения.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Урология», повышения квалификации врачей-урологов, врачей-онкологов, врачей-онкоурологов, врачей-химиотерапевтов, врачей-радиологов, врачей-морфологов.

УДК 616.65-006.6-06(075.9)

ББК 56.9я73

ISBN 978-985-584-503-5

© Доста Н.И., Тарендь Д.Т., 2020

© Оформление БелМАПО, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Нейроэндокринный рак предстательной железы	6
Физиологическая суть нейроэндокринного рака простаты	6
Эпидемиология, молекулярная биология нейроэндокринного рака простаты	6
Аденокарцинома простаты с нейроэндокринной дифференцировкой	7
Аденокарцинома с гранулоцитоклеточной дифференцировкой	8
Мелкоклеточный рак простаты	8
Крупноклеточный нейроэндокринный рак простаты	9
Карциноид простаты	9
Смешанный нейроэндокринно-ацинарный рак простаты	10
Диагностика	10
Лечение	11
Химиотерапия	11
Таргетные методы лечения	13
<i>Рекомендации для практики</i>	13
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	14

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы является самой частой злокачественной опухолью у мужчин 60 лет и старше. В последние годы достигнуты большие успехи в ранней диагностике этого заболевания, а также в его лечении. Как известно успех лечения любой болезни зависит от своевременности ее диагностики. Этот принцип имеет очень важное значение в онкологии, поскольку с одной стороны при ранней диагностике рака сегодня возможно его радикальное лечение, с другой стороны, рак диагностированный в поздней (метастатической) стадии становится почти неизлечимым, да и стоимость лечения уже только для продления жизни возрастает в сотни раз. К чести нашего здравоохранения и, в частности, онкологической службы, за последние годы значительно увеличилась ранняя диагностика рака простаты. Это достижение связано с тем, что благодаря большому энтузиазму некоторых белорусских онко-урологов, помноженному на глубокое понимание сути рака простаты, в стране была разработана и введена система ранней диагностики (скрининга) рака простаты. Введение данной системы позволило увеличить диагностику рака простаты в ранних стадиях в 2-3 раза, а стало быть, улучшить результаты его лечения и уменьшить смертность мужчин от этого грозного заболевания на 20% и более. Однако, эффективность лечения рака предстательной железы зависит не только от ранней его диагностики, но и от морфологической принадлежности опухоли. Известно, что абсолютное большинство раков предстательной железы гистологически относятся к аденокарциноме, которая наиболее изучена. Однако, 1-2% раков простаты относятся к нейроэндокринному раку. В большинстве своем это мелкоклеточный рак, который развивается первично в этой форме. Но, более часто встречается \нейроэндокринный рак простаты, развивающийся в случае прогрессирования аденокарциномы простаты при антиандрогенной терапии на стадии развития резистентности к проводимому лечению. Это очень агрессивно протекающая опухоль, которая имеет свою биологическую сущность, клинические проявления и особенности лечения.

Вместе с тем, публикаций по данной разновидности рака простаты мало, а еще меньше клинических данных, да и большинство из них пока еще размещаются в иностранных изданиях.

В последние 10 лет благодаря разработанной и апробированной системе ПСА-скрининга, в Республике Беларусь удалось значительно увеличить выявляемость РП в ранних стадиях, когда возможно радикальное лечение. Однако, остается высоким уровень диагностики этого заболевания в стадии III-IV (до 30%), когда проводится антиандрогенная терапия и другие альтернативные методы лечения. Именно на этой стадии больше всего появляется пациентов с нейроэндокринной формой рака.

Все вышеизложенное явилось поводом для написания этой работы и издания ее в виде учебно-методического пособия, которое по мнению авторов окажется полезным и интересным не только для молодых специалистов, но и опытных онкологов, урологов, морфологов и других специалистов, занимающихся диагностикой и лечением онко-урологических заболеваний.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Цель написания:

- представить обзор по классификации и морфологии нейроэндокринного рака (НЭРП) простаты.
- Осветить влияние различных морфологических вариантов данного вида опухоли на прогноз у пациентов.
- Показать возможности современной системной терапии при (НЭРП).

Физиологическая суть нейроэндокринного рака простаты

Железистый эпителий предстательной железы состоит из базальных, переходных и поверхностных (секреторных) клеток. В нормальном эпителии здоровой предстательной железы нейроэндокринные клетки находятся вблизи секреторных и базальных клеток. Их присутствие обнаруживается в гистологических срезах при иммуногистохимическом исследовании с классическими нейроэндокринными маркерами, такими, как хромогранин (ХГ), нейронспецифическая энолаза (НСЭ), или синаптофизином СФ). Хотя точная функция нейро-эндокринных клеток не известна, но они связаны с нейрональным и эндокринным регулированием в предстательной железе. Свое значение они получили в связи с наличием клинических проявлений при возникновении НЭРП.

Эпидемиология, молекулярная биология нейроэндокринного рака простаты

Прежде всего, нейроэндокринный рак предстательной железы (НЭРП) соответствует мелкоклеточному раку и встречается крайне редко (1-2% всех раков простаты; [1,2]). Заметно более часто мы встречаемся с нейроэндокринным раком простаты в случае прогрессирования аденокарциномы простаты при антиандрогенной терапии (т-НЭРП). Примерно, у 30-40% всех метастатических раков простаты имеется т-НЭРП [3]. При этом имеется корреляция между длительностью антиандрогенного лечения и выраженностью нейроэндокринной дифференцировки [4,5]. Точная распространенность НЭРП и т-НЭРП не известна и является предметом сегодняшних исследований. По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Национального института рака (NCI) США возрастозависимая распространенность НЭРП в 2004-2011 г.г. ежегодно увеличивалась на 6,8% [6].

Результаты геномного анализа последовательных биопсий простаты указывают на не линейное, клональное, а не на разбросанное развитие одной или многих линий аденокарциномы.

НЭРП – представляет собой нейроэндокринный, дифференцированный вариант эпителиальной неоплазии простаты. В большинстве случаев речь идет о возникающей в результате лечения (т-НЭРП) с развитием нейроэндокринного участка после антигормонального лечения, как выражение кастратрезистентной ситуации. Гистологически единичные нейроэндокринные участки можно видеть в смешанных полях с указанием на наличие фокальных нейроэндокринных участков, граничащих с участками аденокарциномы [7]. Основой для такого разграничения является морфологическая картина появления таких участков, из грейд- и индекс-пролиферации. Классификация ВОЗ от 2004 г. нейроэндокринных опухолей простаты, которая развивается по аналогии с нейроэндокринными опухолями других органов, каких-либо специфических характеристик этих опухолей в предстательной железе не рассматривает. Поэтому в 2014 году Международным экспертным комитетом была представлена альтернативная классификация, Таб.1 [8].

Ниже приводится краткая характеристика ее отдельных форм:

Классификация нейроэндокринного рака простаты
Аденокарцинома простаты с нейроэндокринной дифференцировкой
Аденокарцинома с <u>гранулоклеточной</u> дифференцировкой
Мелкоклеточный рак простаты
Крупноклеточный рак простаты
Карциноид простаты
Смешанный <u>нейрокринно-ацинарный</u> рак простаты

Аденокарцинома простаты с нейроэндокринной дифференцировкой

Аденокарцинома простаты с нейроэндокринной дифференцировкой является классической карциномой простаты, которая может быть подтверждена при гистологическом или иммуногистохимическом исследовании. Такого рода проявления при данных методиках наблюдаются в 10-100% случаев. При этом эти нейроэндокринные дифференцированные клетки могут быть и как обычные клетки рака простаты при повышенном ПСА. Клиническое значение этих находок не понятно и большинство исследований о влиянии этой дифференцировки не находят достоверного ухудшения прогноза [8].

Аденокарцинома с гранулоцитоклеточной дифференцировкой

Аденокарцинома с гранулоцитоклеточной дифференцировкой гистологически характеризуется, как классическая карцинома простаты с дополнительным наличием клеток, которые содержат эозинофильно цитоплазматические гранулы. Эти клетки являются хромогранин позитивными и соответствуют нейроэндокринным клеткам. Эти клетки могут располагаться по отдельности или собираться в большие группы и при определении показателя Глисона соответствуют степени Глисон 5. В противоположность этому, клиническое протекание болезни, а также прогноз этого пациента зависит от обычных показателей ацинарного рака простаты и не зависят от наличия гранулоцитоподобных клеток [9].

Мелкоклеточный рак простаты

Мелкоклеточная карцинома простаты (“small cell carcinoma”, SCC) является редкой эпителиальной опухолью с высоким грейдом. Наряду с маленькими клетками с небольшим количеством цитоплазмы, гистологически определяются участки некроза опухоли и апоптоза, а также высокого уровня митозы. Гистохимически определяется хромогранин-, синаптофизин- и CD56 позитивные участки с высокой экспрессией Ki67 (Рис1).

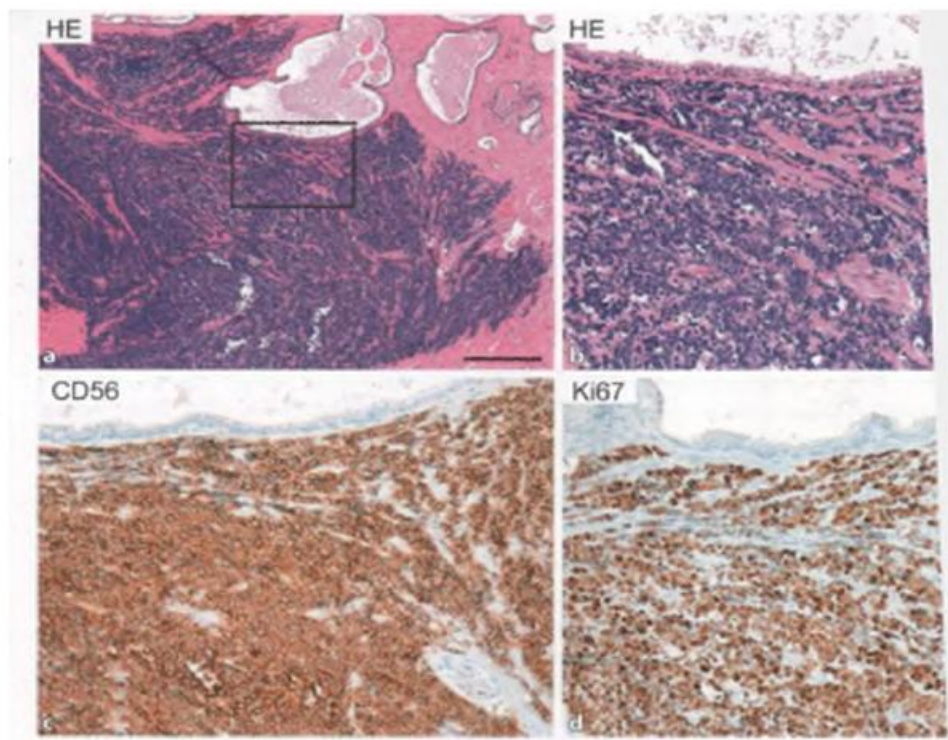


Рис.1.а) Гистологически нейроэндокринный рак простаты. Окраска гематоксилин-эозином и иммунологическая окраска указывают на наличие CD56 и Ki67. б). Показано большое разрешение при увеличении 400 и 100µм.

Подавляющее количество случаев пациентов с данным диагнозом приходится на возрасте старше 70 лет. Исторически ровно 50% пациентов встречаются с мелкоклеточным раком (SCC), но с увеличением числа пациентов с длительным антигормональным лечением увеличивается доля пациентов с предисторией классической аденокарциномы простаты. В среднем проходит 25 месяцев от классической аденокарциномы до развития мелкоклеточного рака (SCC). В программе SEER наблюдается достоверное, скорректированное по возрасту увеличение распространенности SCC на протяжении 2004-2011 г.г. с ежегодным приростом 7%, что возможно связано с повышением диагностической настороженности, не зависимо от фактического роста распространенности. Клинически, типично, имеет место раннее метастазирование в легкие, без увеличения показателей ПСА. Прогноз неблагоприятный, со средней длительностью жизни 19 месяцев [10].

Крупноклеточный нейроэндокринный рак простаты

Крупноклеточный нейроэндокринный рак простаты (large cell neuroendocrine carcinoma, LCNC) является гистологически характерным раком, благодаря большим гнездам частоколовидных клеток с выраженными митозами. Также определяются картообразные некрозы, что является типичным позитивом для нейроэндокринных маркеров (Синаптофизин, Хромогранин и т.п.). Эти особенности являются очень редкими и встречаются только небольшие количества таких пациентов [11].

Карциноид простаты

Карциноид простаты является исключительно редкой, хорошо дифференцированной нейроэндокринной опухолью паренхимы простаты без гистологической характеристики ткани простаты (нет повышения ПСА) и без ассоциации с аденокарциномой простаты. В сравнении с мелкоклеточным раком (SCC) и крупноклеточным нейроэндокринным раком (LCNC), карциноид имеет незначительную степень пролиферации. Как правило, он возникает у молодых взрослых мужчин и имеет благоприятный прогноз, SCC и LCNC [8].

Смешанный нейроэндокринно-ацинарный рак простаты

Смешанный нейроэндокринно-ацинарный рак простаты является наиболее частой в повседневной жизни диагностируемой формой НЭРП. Как правило, он обычно диагностируется у пациентов после длительного антигормонального лечения (т-НЭРП). Нейроэндокринная дифференцировка в раке простаты увеличивается с увеличением длительности антигормональной терапии. Поэтому отсюда можно сделать вывод, что большинство нейроэндокринных опухолей образуются из клеток аденокарциномы в рамках процесса трансдифференцировки. У 10-15% пациентов с т-НЭРП обнаруживается гистологически чистая мелкоклеточная карцинома, в то время, как ровно в 25% нейроэндокринных участков встречаются различной степени выраженности между мелкоклеточной карциномой и аденокарциномой заселившиеся промежуточные фенотипы [9]. Показатель Глисона в ацинарной части опухоли в большинстве случаев равен 8 и более. При молекулярногенетических исследованиях по сравнению с другими мелкоклеточными опухолями у 32-45% т-НЭРП определяется перегруппировка раковоспецифических для простаты TMPRSS2-ERG-генов.

При анализе 54 исследований медиана времени от установления диагноза рака простаты и появлением признаков т-НЭРП проходит 20 месяцев. При этом указывается, что величина показателя Глисона, является единственным независимым фактором риска для развития т-НЭРП. Клинически т-НЭРП необходимо принимать во внимание, когда к быстрому прогрессированию предполагает диспропорциональный уровень ПСА [14]. Индикатором развития андрогенрезистентности могут являться повышенный уровень NSE и/или хромогранина А, а также они могут являться меняющимися параметрами и очень полезными при управлении лечением.

Диагностика

Диагноз с т-НЭРП пациентам устанавливается преимущественно в метастатической стадии (m-CPRC). Клиническое течение андрогенрезистентности и/или повышение нейроэндокринных маркеров в сыворотке при низком уровне ПСА свидетельствует о нейроэндокринной дифференцировке. Верификация диагноза проводится с помощью биопсии, как правило, из хорошо доступных метастазов. Диагностическая ценность не инвазивных биомаркеров, как циркулирующих опухолевых клеток или циркулирующих опухоль-ДНК комплексов все еще остается не ясной [20]. Если подтверждение с помощью биопсии невозможно, как диагностическими критериями можно воспользоваться нейроэндокринными маркерами

сыворотки крови (NSE, хромографин А) в совокупности с повышением лактатдегидрогеназы (LDH) при сниженном ПСА.

⁶⁸Gallium-DOТА-TATE-PET/CT зарекомендовала себя при диагностике нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы и легких, а в диагностике т-НЭРП пока еще не изучена. Как позитронимитирующий аналог соматостатина, который привязан высокой чувствительностью к рецептору соматостатина 2 (SSR2), который похож на ⁶⁸Gallium-DOТА-TATE, как радиоактивный индикатор в PET/CT представляется для изображения соматостатин-выражающейся системы NET. Чтобы более точно определить ценность ⁶⁸Gallium-DOТА-TATE-PET/CT в диагностике НЭРП необходимы дальнейшие исследования с большим числом случаев. Для сегодняшней клинической рутинной имеющиеся данные не достаточны.

ЛЕЧЕНИЕ

Локальная терапия первичного нейроэндокринного рака простаты.

Данные о возможностях локальной терапии исключительно редко диагностируемого первичного НЭРП очень ограничены. В последнем анализе банка данных SEER было идентифицировано 309 пациентов с первичным НЭРП [17]; при чем у 64% при первичной диагностике уже имелись метастазы. Средняя выживаемость пациентов составила 10 месяцев. У пациентов без признаков метастазирования удалось увеличить продолжительность жизни, выполнив радикальную простатэктомию, но не благодаря облучению. Дальнейшие структурированные данные об онкологической ценности локального лечения не доступны. Поэтому при НЭРП пациентам необходимо рекомендовать радикальную простатэктомию.

Химиотерапия

Лечение первичного НЭРП похоже на лечение мелкоклеточного бронхиального рака и заключается, в основном, в химиотерапии цисплатиной и этопосидом [1]. Прежде всего, существуют ограничения для терапевтических рекомендаций, поскольку среди многочисленных результатов по отдельным случаям, только некоторые из них соответствуют исследованиям фазы II преимущественно пациентов, леченных гормонаблативными методами, у которых развился гормонрезистентный рак [18-21]. В одном исследовании, опубликованном в 2002 году, было подвергнуто анализу 36 леченых пациентов комбинацией доксорубицина, цисплатины и этопосида с целью достичь соответствия такого, как ранее при цисплатине/этопосиде [21]. Степень соответствия составила 61%. Особого

внимания заслуживает наблюдение, при котором лечение боли у 21 из 25 симптоматических пациентов привело у 84% пациентов к уменьшению боли. Медиана времени от начала прогрессирования составила 5,8 месяцев, а общая выживаемость 10,5 месяцев. Из-за выраженной токсичности такого режима терапии (степень токсичности 3-4: нейтропения 100%, тромбоцитопения 66%, инфекции 68%), а также 3 случаев токсической смерти можно говорить о существенном преимуществе назначения доксирубина по сравнению с комбинацией цисплатина/этопосид. И наоборот, комбинация из цисплатины и этопосида в другом исследовании II фазы у пациентов с НЭРП, у 75% из которых повышенные уровни нейроэндокринных маркеров (CGA или NSE) указывали, что такое лечение менее эффективно [22]. Информативность NSE составила 31%, а CGA 9%, объективная информативность составила всего 8,9%. В дальнейшем исследовании II фазы у пациентов с гормон-резистентным раком простаты и повышенными нейроэндокринными маркерами (NSE или CGA) комбинация из доцетаксела и цисплатины приводила к соответствию динамики нейроэндокринных маркеров, или ПСА в 33% и соответственно в 48%, а при объективной оценке пациентов – 41%. [19].

В прошлом очень большом проспективном исследовании пациентов с т-НЭРП у 120 пациентов, у которых гистологически выявлялся или мелкоклеточный рак, или этот диагноз устанавливался на основании клинического течения [18]. Поскольку не было гистологической верификации, по условиям исследования требовалось наличие хотя бы одного из 6 критериев:

- *исключительно висцеральные метастазы
- *преимущественно литические костные метастазы
- * наличие очагов опухоли > 5см
- *низкий уровень ПСА в соотношении к размеру опухоли
- *повышение нейроэндокринных маркеров (плюс повышение LDH или раковоэмбрионального антигена (СЕА) или гиперкальциемия
- *кратковременный ответ (< 6 месяцев) на антиандрогенную терапию.

У 25,4% пациентов было выявлено подтверждение мелкоклеточной карциномы. Пациенты лечились карбоплатиной/доцетакселом (CD), а в случае прогрессирования, переходили на цисплатин/этопосид (PE). Ответ на схему CD равнялся 34% после двух циклов и началом прогрессирования через 5,1 месяц. Из-за прогрессирования процесса 70,5% пациентов получали PE, среди которых 30% ответили на лечение после проведенных 2 циклов. Общая выживаемость среди 113 лечившихся пациентов составила 16 месяцев [28]. Хотя из 74 пациентов, которые получили обе схемы лечения 37 (50%) показали, по меньшей мере, стабилизацию процесса, подтверждая четко ограниченную эффективность базирующейся на платине терапии.

Благодаря этим, в целом отрезвляющим результатам, проведенная химио- или химиолучевая терапия, по сравнению только с симптоматической терапией, достоверно приводит к увеличению продолжительности жизни [19].

Таким образом, можно сказать, что химиотерапия карбоплатиной и доцетакселом, при иммуногистохимическом исследовании, доказывающем НЭРП вместе с ПСА или подтверждением наличия андрогенрецепторов (AR), обосновывают целесообразность вышеописанных терапевтических опций [18,22]. Пока не исчезнут AR или ПСА не станет отрицательной, схема терапии цисплатина/этопосид будут методом выбора.

Таргетные методы лечения

Новые таргетные методы лечения, которые используются при хорошо дифференцированных формах (G1-2) других локализаций при НЭРП не играют никакой роли. Современные усилия нацелены на то, чтобы развивать целенаправленную терапию против молекулярно-определенных целей [23]. В этом отношении, как целесообразная может рассматриваться

схема **Aurora-A-Kinase**, которая при НЭРП часто применяется. Результаты II фазы исследования лечения с помощью ингибитора Aurora-A-Kinase препарата **Alisertib** (MLN8237) пока еще не выложены в документ для практического применения. По применению против рецепторов соматостатина, радионуклидной терапии с помощью ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE опубликованных данных пока нет. В настоящее время и ингибиторам конечных целей для лечения нейроэндокринного рака простаты пока еще не дана оценка.

Рекомендации для практики

* Первичные нейроэндокринные карциномы простаты отличаются своей редкостью, который составляют 1%-2% от всех опухолей предстательной железы, значительно чаще встречается нейроэндокринный рак простаты после лечения антиандрогенами (т-НЭРП), который в 30-40% встречается в метастатической стадии рака предстательной железы.

* Клинически т-НЭРП должен приниматься во внимание, когда быстрое прогрессирование процесса не соответствует показателям ПСА. Повышение нейроэндокринных маркеров, таких как NSE или хромогранина А в большой степени указывает на нейроэндокринный рак простаты.

* При отрицательном ПСА и гистологическом отсутствии адренорецепторов, методом выбора является химиотерапия с помощью цисплатины и этопосида. Терапевтический ответ составляет 30-60%, медиана выживаемости - менее одного года.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer; a review / V. Parimi, R. Goyal, K. Poropatich [et al.] // *Am. J. Clin. Exp. Urol.*, 2014. – Vol. 2. – P. 273–285.

2. Small cell carcinoma of the prostate / R. Nadal, M. Schweizer, O.N. Kryenko [et al.] // *Nat. Rev. Urol.*, 2014. – Vol. 1. – P. 213–219.

3. Characterization of neuroendocrine prostate cancer (NEPC) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) resistant to abiraterone (Abi) or enzalutamide (Enz): preliminary results from the SU2C/PCF/AACR West Coast Prostate Cancer Dream Team (WCDDT) / E.J. Small, J. Youngren [et al.] // *J. Clin. Oncol.*, 2015. – Vol. 33 : abstr 5003.

4. Chromogranin A expression in patients with hormone naïve prostate cancer predict the development of hormone refractory disease / A. Berruti, A. Mosca, F. Porpiglia [et al.] // *J. Urol.*, 2007. – Vol. 178. – P. 838-843 (quiz 1129).

5. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy / D. Hirano, Y. Okada, S. Minei [et al.] // *Eur. Urol.*, 2004. – Vol. 45. – P. 586-592 (discussion 592).

6. Contemporary incidence and mortality rates of neuroendocrine prostate cancer / S. Alane, A. Moore, M. Nutt [et al.] // *Anticancer. Res.* – Vol. 35. – P. 4145–4150.

7. Aggarwal, R.R. Emerging categories of disease in advanced prostate cancer and their therapeutic implications / R.R. Aggarwal, F.Y. Feng, E.J. Small // *Oncology*, 2017. – Vol. 31. – P. 467–474.

8. Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation / J.I. Epstein, M.B. Amin, H. Beltran [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.*, 2014. – Vol. 38. – P. 756–767.

9. Tamas, E.F. Prognostic significance of paneth celllike neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate / E.F. Tamas, J.I. Epstein // *Am. J. Surg. Pathol.*, 2006. – Vol. 30. – P. 980–985.

10. Wang, W. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases / W. Wang, J.I. Epstein // *Am. J. Surg. Pathol.* 2008. – Vol. 32. – P. 65–71.

11. Large cell neuroendocrine carcinoma of prostate: a clinicopathologic summary of 7 cases of a rare manifestation of advanced prostate cancer / A.J. Evans, P.A. Humphrey, J. Belani [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.*, 2006. – Vol. 30. – P. 684–693.

12. Wang, W. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases / W. Wang, J.I. Epstein // *Am. J. Surg. Pathol.*, 2008. – Vol. 32. – P. 65–71.

13. Large cell neuroendocrine carcinoma of prostate: a clinicopathologic summary of 7 cases of a rare manifestation of advanced prostate cancer / A.J. Evans, P.A. Humphrey, J. Belani [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.*, 2006. – Vol. 30. – P. 684–693.

14. Beltran, H Update on the biology and management of neuroendocrine prostate cancer / H. Beltran // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.*, 2016. – Vol. 14. – P. 513–515.

15. Visualization of somatostatin receptors in prostate cancer and its bone metastases with Ga-68-DOTATOC PET/CT / W. Luboldt, K. Zophel, G. Wunderlich [et al.] // *Mol. Imaging. Biol.*, 2010. – Vol. 12. – P. 78–84.

16. In vivo visualization of somatostatin receptor expression with Ga-68-DOTA-TATE PET/CT in advanced metastatic prostate cancer / O. Alonso, J.P. Gambini, G. Lago [et al.] // *Clin. Nucl. Med.*, 2011. – Vol. 36. – P. 1063–1064.

17. Contemporary incidence and cancer control outcomes of primary neuroendocrine prostate cancer: a SEER database analysis / E. Zaffuto, R. Pompe, M. Zanaty [et al.] // *Clin. Genitourin. Cancer.*, 2017 : <https://doi.org/10.1016/j.dgc.2017.04.006>.

18 Platinum-based chemotherapy for variant castrateresistant prostate cancer / A.M. Aparicio, A.L. Harzstark, P.G. Corn [et al.] // *Clin Cancer Res.*, 2013. – Vol. 19. – P. 3621–3630.

19. Docetaxel and cisplatin in patients with metastatic androgen independent prostate cancer and circulating neuroendocrine markers / S. Culine, EI Demery M. P.J. Lamy [et al.] // *J. Urol.*, 2007. – Vol. 178. – P. 844-848 (discussion 848).

20. Phase II study of carboplatin and etoposide in patients with anaplastic progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with or without neuroendocrine differentiation: results of the French Genito-Urinary Tumor Group (GETUG) P01 trial / A. Flechon, D. Pouessel, C. Ferlay [et al.] // *Ann. Oncol.*, 2011. – Vol. 22. – P. 2476–2481.

21. Results of a phase II study with doxorubicin, etoposide, and cisplatin in patients with fully characterized small-cell carcinoma of the prostate / C.N. Papandreou, D.D. Daliani, P.F. Thall [et al.] // *J. Clin. Oncol.*, 2002. – Vol. 20. – P. 3072–3080.

22. Tagawa, S.T. Neuroendocrine prostate cancer after hormonal therapy: knowing is half the battle / S.T.Tagawa // *J. Clin. Oncol.*, 2014. – Vol. 32. – P. 3360–3364.

23. Vlachostergios, P.J. Targeting neuroendocrine prostate cancer: molecular and clinical perspectives / P.J. Vlachostergios, C.N.Papandreou // *Front. Oncol.*, 2015. – Vol. 5. – P 6.

Учебное издание

Доста Николай Иванович
Тарендь Дмитрий Тадеушевич

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 07.10.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,0. Уч.- изд. л. 0,76. Тираж 120 экз. Заказ 154.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.