



Терапевтически индуцированный нейроэндокринный рак предстательной железы

© Михаил П. Корчагин, Константин А. Фирсов, Александр С. Крылов,
Всеволод Б. Матвеев

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина [Москва, Россия]

Аннотация

Терапевтически индуцированный нейроэндокринный рак предстательной железы (т-НЭРПЖ) относится к редким агрессивным формам заболевания, в основе которой заложен адаптивный ответ опухоли на стандартную андроген-депривационную терапию (АДТ). Несмотря на низкую частоту первичной диагностики, на долю т-НЭРПЖ, согласно данным крупных международных исследований, приходится до 30% случаев прогрессирования рака предстательной железы (РПЖ). Однако даже с учётом значительного роста числа публикаций в последние годы многие вопросы, касающиеся диагностики и лечения т-НЭРПЖ, остаются дискуссионными и требуют подтверждения в рамках крупных исследований. В данной статье представлен клинический случай т-НЭРПЖ, а также обобщены современные данные, посвящённые молекулярно-генетическим механизмам и ключевым сигнальным путям, лежащим в основе нейроэндокринной дифференцировки. Целью публикации служит расширение доказательной базы и углубление понимания клинических проявлений, диагностики и терапевтических стратегий при этом редком заболевании.

Ключевые слова: рак предстательной железы; нейроэндокринная дифференцировка; кастрационно-резистентный рак предстательной железы; молекулярная генетика; терапевтически индуцированный нейроэндокринный рак предстательной железы; андроген-депривационная терапия; аденокарцинома предстательной железы

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Раскрытие интересов.** Автор статьи Всеволод Борисович Матвеев является членом редакционной коллегии журнала «Вестник урологии». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли. **Информационное согласие.** Пациент подписал информированное согласие на обработку персональных данных и публикацию медицинской информации, включая иллюстративный материал. **Вклад авторов:** М.П. Корчагин – разработка дизайна исследования, обзор публикаций, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи; К.А. Фирсов – разработка дизайна исследования, анализ данных, критический обзор, научное редактирование; А.С. Крылов – разработка дизайна исследования, анализ данных; В.Б. Матвеев – научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Михаил Павлович Корчагин; mihailsun@mail.ru

Поступила в редакцию: 25.01.2026. **Принята к публикации:** 14.05.2026. **Опубликована:** 26.06.2026.

Для цитирования: Корчагин М.П., Фирсов К.А., Крылов А.С., Матвеев В.Б. Терапевтически индуцированный нейроэндокринный рак предстательной железы. *Вестник урологии*. 2026;14(3):110-118. DOI: 10.21886/2308-6424-2026-14-3-110-118.

Therapy-induced neuroendocrine prostate cancer

© Mikhail P. Korchagin, Konstantin A. Firsov, Alexander S. Krylov,
Vsevolod B. Matveev

Blokhin National Medical Research Centre for Oncology [Moscow, Russia]

Annotation

Treatment-induced neuroendocrine prostate cancer (t-NEPC) is a rare and aggressive form of the disease, driven by the tumor's adaptive response to standard androgen deprivation therapy (ADT). Although its primary detection rate is low, t-NEPC accounts for up to 30% of cases of progressive prostate cancer (PCa), according to large-scale international studies. However, despite a significant increase in publications in recent years, many aspects of t-NEPC diagnosis and treatment remain controversial and require validation through large-scale research. This article presents a clinical case of t-NEPC and reviews current data on the molecular-genetic mechanisms and key signaling pathways underlying neuroendocrine differentiation. The aim of this publication is to expand the evidence base and improve the understanding of the clinical manifestations, diagnostic challenges, and therapeutic strategies for this rare disease.

Keywords: prostate cancer; neuroendocrine differentiation; castration-resistant prostate cancer; molecular genetics; treatment-induced NEPC; androgen deprivation therapy; prostate adenocarcinoma

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The author of this article Vsevolod B. Matveev is a member of the Editorial Board of the journal «Urology Herald / Vestnik Urologii». The article underwent the journal's established peer-review process. The authors declared no other conflicts of interest. **Informed consent.** Patient signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

Author contributions: M.P. Korchagin – study design development, literature review, data collection, data analysis, manuscript drafting; K.A. Firsov – study design development, data analysis, critical review, scientific editing; A.S. Krylov – study design development, data analysis; V.B. Matveev – scientific supervision.

✉ **Corresponding author:** Mikhail P. Korchagin; mihailsun@mail.ru

Received: 26.01.2025. **Accepted:** 14.05.2026. **Published:** 26.06.2026.

For citation: Korchagin M.P., Firsov K.A., Krylov A.S., Matveev V.B. Therapy-induced neuroendocrine prostate cancer. *Urology Herald*. 2026;14(3):110-118. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2026-14-3-110-118.

Введение

История изучения нейроэндокринных клеток (НЭК) предстательной железы (ПЖ) берёт свое начало в 1944 году с работы K. Pretl. Эти клетки, являющиеся частью диффузной APUD-системы (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), происходят из тех же эндодермальных плюрипотентных стволовых клеток, что и секреторные клетки ПЖ. В здоровой ткани ПЖ их количество не превышает 1% [1, 2].

НЭК секретируют ряд нейрональных маркеров, таких как хромогранин А, нейрон-специфическая енолаза, синаптофизин и CD56 [3]. Они участвуют в андроген-независимой регуляции роста и дифференцировки эпителия ПЖ, а также в поддержании гомеостатического баланса секреторной функции [4]. В первичной аденокарциноме ПЖ в 30 – 100% случаев обнаруживаются НЭК, которые при световой микроскопии могут быть морфологически сходны с опухолевыми ацинарными клетками. Это явление наблюдается как в первичной опухоли, так и в метастатических очагах. Верификация НЭК проводится иммуногистохимическим (ИГХ) методом с использованием маркера хромогранин А. В свою очередь, НЭК способны экспрессировать простат-специфические маркеры, такие как простатический специфический антиген (ПСА), что отражает их двойственный биологический потенциал. В связи с этим вопрос о прогностическом значении фокальных НЭК в аденокарциноме ПЖ остаётся дискуссионным [5].

Очаги НЭК со светлыми ядрами и крупными эозинофильными гранулами в цитоплазме могут обнаруживаться в ПЖ как в норме, так и при злокачественном процессе. Эта морфологическая особенность, известная как изменение по «типу клеток Paneth», обусловлена их сходством с одно-

имёнными клетками желудочно-кишечного тракта [6]. Фактически данные клетки гистогенетически ближе к кишечным НЭК, поскольку экспрессируют нейроэндокринные маркеры и не содержат лизоцим, в отличие от истинных клеток Paneth [7]. Клинико-морфологическое значение данного феномена заключается в том, что данные изменения по «типу клеток Paneth» встречаются при различных степенях злокачественности РПЖ, а также в образцах опухоли, ранее подвергшейся андроген-депривационной терапии (АДТ).

Данные, полученные в ходе серии клинических наблюдений, подтверждают, что наличие очаговой нейроэндокринной дифференцировки (включая изменения по «типу клеток Paneth») не является самостоятельным прогностическим фактором и не должно влиять на определение группы по шкале Gleason. Оценку степени злокачественности следует проводить исключительно на участках ацинарной аденокарциномы. Во избежание терминологической путаницы, которая может исказить клинико-терапевтическую интерпретацию находок, термин «нейроэндокринная дифференцировка» целесообразно применять только к высокозлокачественным нейроэндокринным карциномам ПЖ с диффузной экспрессией специфических маркеров, избегая его использования при описании очаговых нейроэндокринных элементов [8].

Терапевтически индуцированный нейроэндокринный рак предстательной железы (т-НЭРПЖ) — это общепринятый в международной онкологической практике термин, обозначающий развитие резистентности к стандартной АДТ с последующей трансформацией аденокарциномы в опухоль с нейроэндокринной дифференцировкой [9]. Распространённость т-НЭРПЖ закономерно возрастает по мере проведе-

ния лекарственной терапии, и, по данным крупных исследований, на его долю может приходиться до 30% случаев прогрессирующего заболевания, что делает изучение этой формы критически важным для понимания механизмов резистентности [10 – 13]. Несмотря на значительный рост числа публикаций, посвящённых нейроэндокринным опухолям ПЖ, в особенности т-НЭРПЖ, эта область онкоурологии остаётся недостаточно изученной. Дефицит данных, обусловленный редкостью описания патологии, подчёркивает актуальность детального анализа отдельных клинических наблюдений. В данной статье представлено такое наблюдение, цель которого в оптимизации диагностического алгоритма и терапевтической тактики при т-НЭРПЖ.

Цель исследования — провести анализ текущей практики на примере пациента с т-НЭРПЖ для иллюстрации возможностей оптимизации диагностического алгоритма и терапевтической тактики.

Клиническое наблюдение

У пациента Л., 1960 г.р., в феврале 2018 года в рамках планового амбулаторного обследования был выявлен уровень ПСА до 100 нг/мл. В марте 2018 года в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, по результатам мультифокальной биопсии предстательной железы, диагностирована ацинарная аденокарцинома (Grade Group 5, индекс Gleason 5 + 5 = 10). При КТ трёх зон и остеосцинтиграфии были выявлены множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах и остеобластические метастазы в костях таза.

С апреля 2018 года была начата комбинированная АДТ: агонист, лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (а-ЛГРГ) в сочетании с антиандрогеном 1-го поколения (бикалутамид 50 мг/сут.). В качестве профилактики костных осложнений на фоне метастатического поражения ежемесячно вводили бисфосфонаты. Динамический контроль уровня ПСА проводили с трёхмесячными интервалами.

Согласно рекомендации онкологического консилиума, в июне 2018 года пациенту на фоне АДТ были проведены 6 курсов химиотерапии доцетакселом. Динамика уровня ПСА демонстрировала ответ на терапию: снижение до 0,3 нг/мл к декабрю 2018 года, впоследствии был зафиксирован устойчивый ежемесячный рост показате-

ля (0,5 нг/мл (02.2019), 1,0 нг/мл (07.2019), 2,5 нг/мл (09.2019), 3,3 нг/мл (02.2020) и 9,2 нг/мл (04.2020)).

В связи с прогрессированием РПЖ на фоне продолжающейся АДТ в июне 2020 года было решено выполнить реиндукцию доцетаксела (4 курса). Однако при контрольном обследовании в августе 2020 года зафиксирован дальнейший рост уровня ПСА до 24,4 нг/мл, что свидетельствовало о резистентности опухоли к данной линии терапии. С сентября 2020 года начата терапия абиратероном ацетатом (1000 мг/сутки перорально) в комбинации с преднизолоном (10 мг/сутки). В дальнейшем была отмечена положительная динамика в виде снижения уровня ПСА: 19,8 нг/мл (10.2020), 10,1 нг/мл (12.2020) и 8,6 нг/мл (05.2021). Однако с августа 2021 года вновь отмечен прогрессивный рост показателя ПСА: 11,7 нг/мл (08.2021), 19,2 нг/мл (10.2021) и 24,7 нг/мл (12.2021).

В декабре 2021 года, по данным КТ, отмечено минимальное увеличение в размерах метастатического тазового лимфоузла справа. К марту 2022 года отмечена тенденция к негативной динамике. Уровень общего ПСА составил 34,1 нг/мл (03.2022) и 46,3 нг/мл (04.2022). В августе 2022 года отмечено дальнейшее увеличение тазового лимфоузла справа, а также появление образования в мягких тканях грудной стенки слева. Биопсия последнего не выявила структур опухоли.

Учитывая прогрессивный рост уровня ПСА (41,6 нг/мл — 05.2022, 44,1 нг/мл — 06.2022), в июле 2022 года вновь была назначена реиндукция доцетаксела на фоне продолжающейся АДТ. Однако уже к октябрю 2022 года после проведения 3 курсов химиотерапии диагностировано прогрессирование: увеличение метастазов в тазовых лимфоузлах с обеих сторон, появление новых костных метастазов в позвонках Th11 – Th12 и метастаза в мягких тканях передней брюшной стенки. Уровень ПСА на тот момент составил 39 нг/мл (10.2022).

В ноябре 2022 года начата терапия кабацитакселом (2 курса). В январе 2023 года уровень ПСА составил 44 нг/мл, и в этом же месяце была начата терапия энзалутамидом. В марте 2023 года зафиксировано прогрессирование с увеличением количества и размеров костных и лимфогенных метастазов. Уровень ПСА от мая 2023 года

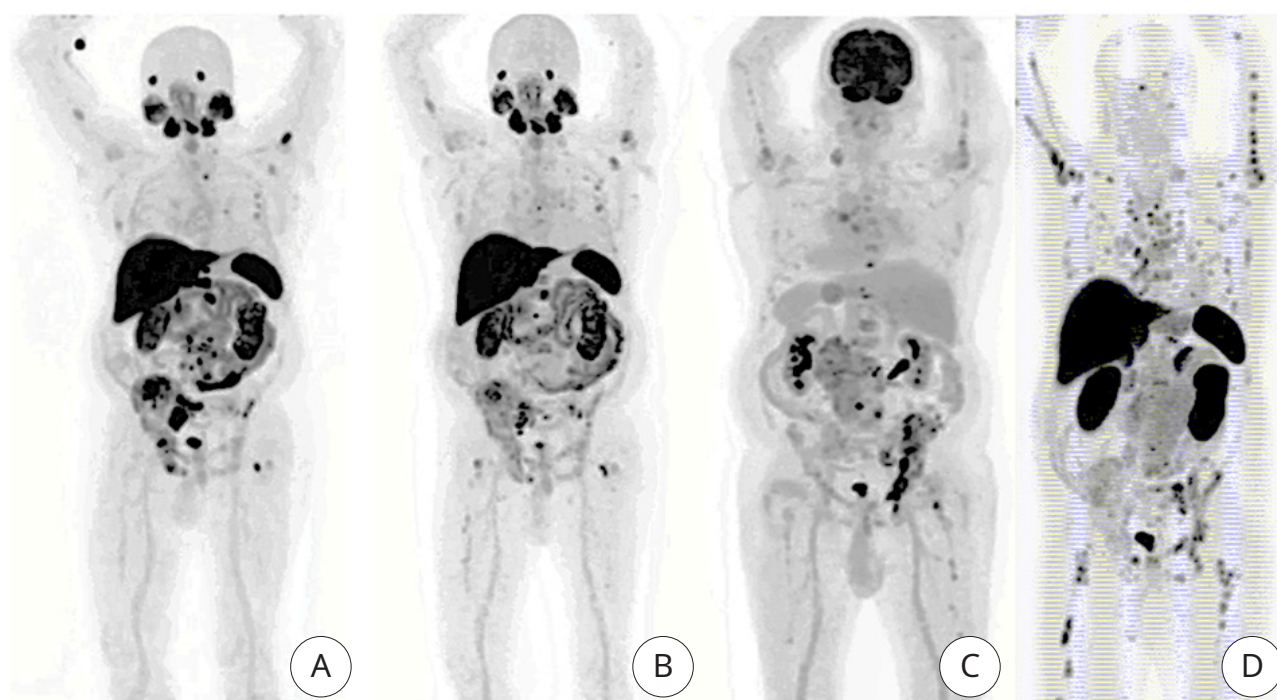


Рисунок 1. ПЭТ/КТ (MIP-реконструкция): А) с ^{18}F -PSMA-1007, 25.05.2023; В) с ^{18}F -PSMA-1007, 31.08.2023; С) с ^{18}F -ФДГ, 06.09.2023; D) с ^{68}Ga -DOTA-TATE, 22.09.2023

Figure 1. a) PET / CT (MIP reconstruction): A) ^{18}F -PSMA-1007, 25.05.2023; B) ^{18}F -PSMA-1007, 31.08.2023; C) ^{18}F -FDG, 06.09.2023; D) ^{68}Ga -DOTA-TATE, 22.09.2023

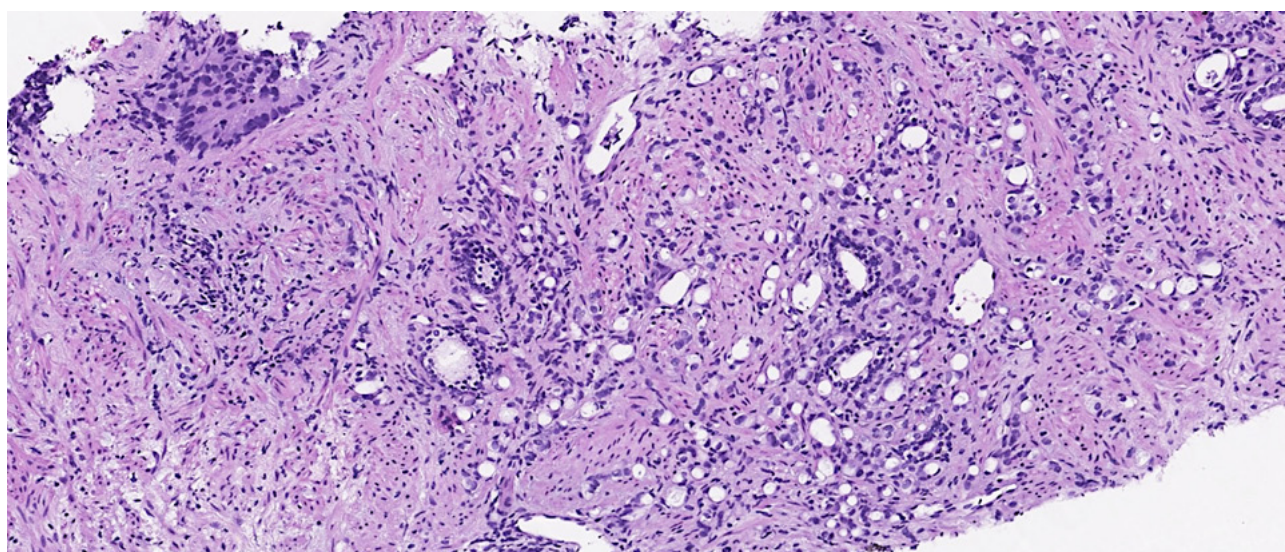


Рисунок 2. Микропрепарат ткани предстательной железы после трансректальной биопсии: опухолевые структуры ацинарной аденокарциномы предстательной железы, индекс Gleason 5 + 5 = 10 (Grade Group 5), с признаками перинеуральной и лимфоваскулярной инвазии и врастанием в мышечный слой (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Figure 2. Micrograph of prostate tissue obtained by transrectal biopsy showing acinar adenocarcinoma of the prostate, Gleason score 5 + 5 = 10 (Grade Group 5), with perineural and lymphovascular invasion and involvement of the muscular layer (H & E stain, $\times 100$)

— 71,2 нг/мл. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 подтвердила наличие метаболически активной опухолевой ткани в забрюшинных и тазовых лимфоузлах, костях скелета, а также выявила изменения в нижнем яремном

лимфоузле слева и в предстательной железе (рис. 1А).

В июне 2023 года была выполнена повторная биопсия предстательной железы. Гистологическое исследование всех 16 об-

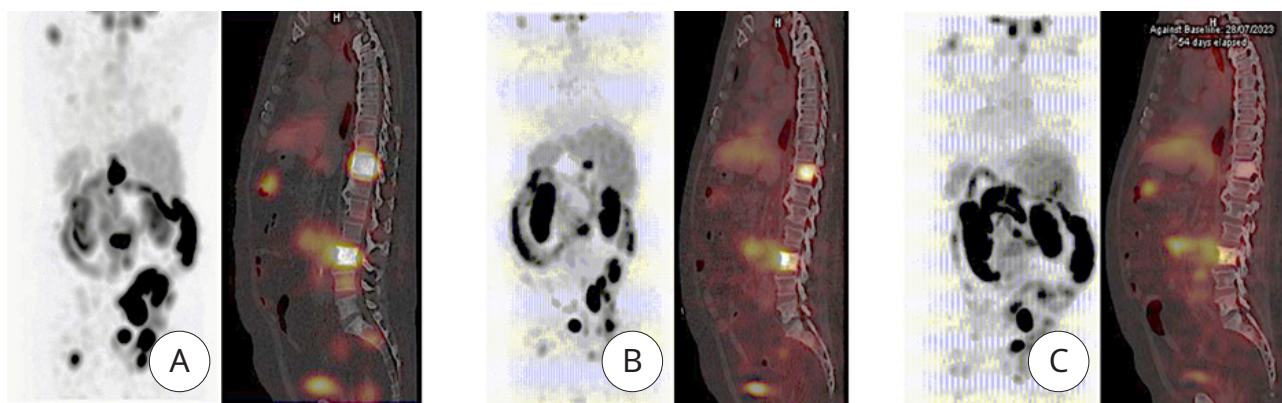


Рисунок 3. ОФЭКТ / КТ с ^{177}Lu -ПСМА-617 (MIP-реконструкция) и совмещённые сагиттальные срезы: А) 17.06.2023; В) 28.07.2023; С) 20.09.2023

Figure 3. Post-therapy SPECT / CT with ^{177}Lu -PSMA-617 (MIP reconstruction) and combined sagittal scans: А) 17.06.2023; В) 28.07.2023; С) 20.09.2023

разцов выявило низкодифференцированную аденокарциному с индексом Gleason 5 + 5 = 10 (Grade Group 5). Опухолевая инфильтрация составила от 10% до 100% площади фрагментов, с признаками периневральной и лимфоваскулярной инвазии, а также врастанием в мышечный слой (рис. 2). В ДНК лейкоцитов периферической крови не выявлено герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 (метод ПЦР и NGS). Уровень общего ПСА на июнь 2023 года составил 73,8 нг/мл.

С учётом наличия ПСМА-экспрессирующей опухолевой ткани при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ (мКРРПЖ) (по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА) и прогрессировании заболевания на фоне всех предшествующих линий терапии 16 июня 2023 года пациенту был проведён первый курс таргетной радиолигандной терапии препаратом ^{177}Lu -ПСМА-617 в отделении радионуклидной терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Введённая активность препарата составила 7540 МБк.

Данные посттерапевтического ОФЭКТ / КТ-сканирования (17.06.2023) продемонстрировали патологическую гипераккумуляцию радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) в костных структурах: в отдельных позвонках, костях таза, рёбрах, лопатках, груди, а также проксимальных отделах плечевых и левой бедренной костей. Часть очагов соответствовала зонам бластической деструкции. Наиболее крупный очаг с тотальной деструкцией локализовался в правой подвздошной кости на уровне вертлужной впадины ($\text{SUV}_{\text{max}} = 16,4$). Контрольный очаг в теле Th11 имел размер до 33 мм ($\text{SUV}_{\text{max}} = 18,2$).

Экстраоссальное накопление было выявлено в проекции множественных забрюшинных лимфатических узлов (вдоль аорты, нижней полой вены и общих подвздошных сосудов), крупнейший из которых размером до 53 мм располагался паравертебрально слева ($\text{SUV}_{\text{max}} = 3,3$). Интенсивное накопление отмечалось также в правом наружном/запирательном лимфоузле (44 × 35 мм, $\text{SUV}_{\text{max}} = 30,5$) и в предстательной железе (30 × 28 мм, $\text{SUV}_{\text{max}} = 0,9$) (рис. 3). При последующем лабораторном контроле зафиксирована следующая динамика уровня ПСА: 61,5 нг/мл (03.07.2023) и последующее снижение до 39,3 нг/мл (17.07.2023).

Второй курс таргетной радиолигандной терапии РФЛП ^{177}Lu -ПСМА-617 с активностью 7540 МБк был проведён 27 июля 2023 года. Посттерапевтическое сканирование после второго курса (рис. 3В) и контрольное исследование ПЭТ / КТ с ^{18}F -ПСМА от 31 августа 2023 года выявило сложную динамику. Были диагностированы новые метастазы в медиастинальных, ретрокуральных лимфоузлах без повышенного накопления РФЛП, увеличение размеров ранее определяемых метастазов в забрюшинных и нижнем яремном слева лимфоузлах без существенного роста накопления РФЛП в них. В то же время в тазовых лимфоузлах фиксация РФЛП сохранялась на прежнем уровне при уменьшении их размеров. Большинство костных очагов демонстрировало снижение метаболической активности, хотя были выявлены и единичные новые поражения (менее 5) (рис. 1В). Уровень общего ПСА на 08 сентября 2023 года снизился до 22,6 нг/мл.

С учётом разнонаправленной динамики со стороны метастатических очагов в сентябре 2023 года выполнена ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ. Несмотря на значительное снижение уровня ПСА и отсутствие клинических признаков прогрессирования после двух курсов терапии, сравнительный анализ ПЭТ/КТ с двумя радиофармпрепаратами (^{18}F -ПСМА-1007 и ^{18}F -ФДГ) показал неоднородную картину. Были обнаружены ^{18}F -ФДГ-позитивные, но ^{18}F -ПСМА-1007-негативные очаги в медиастинальных и ретрокуральных лимфоузлах, а также в отдельных костных структурах. В забрюшинных и шейном лимфоузлах накопление ^{18}F -ФДГ было значимо выше по сравнению с ^{18}F -ПСМА-1007. При этом в подвздошных лимфоузлах и части костных очагов интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ была сопоставимой или ниже. Также в динамике зафиксировано увеличение размеров подвздошных, забрюшинных и ретрокуральных лимфатических узлов (рис. 1С).

С учётом этих данных 18 сентября 2023 года был выполнен третий курс терапии ^{177}Lu -ПСМА-617 активностью 7534 МБк. Результаты посттерапевтического сканирования показали дальнейшее снижение уровня аккумуляции РФЛП в таргетных очагах с увеличением размеров отдельных лимфатических узлов (рис. 3С).

Для исключения нейроэндокринной дифференцировки 22 сентября 2023 года проведено ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE, которое выявило: ^{68}Ga -DOTA-TATE-позитивные / ^{18}F -ПСМА-1007-негативные очаги (медиастинальные, ретрокуральные лимфоузлы и отдельные костные очаги, также общий подвздошный лимфоузел справа; очаги патологического накопления в тех же анатомических областях, что и в предыдущих исследованиях; появившиеся новые лимфоузлы, а также отдельные костные очаги (шейно-надключичный лимфоузел слева и левая подвздошная кость — доступны для верификации) (рис. 1D).

Далее планировалось выполнение биопсии наиболее доступного метастаза, накапливающего данный РФЛП, для окончательного морфологического подтверждения нейроэндокринной дифференцировки и проведения соответствующей противоопухолевой терапии. Однако состояние пациента начало прогрессивно ухудшаться. В ноябре 2023 года диагностирована смерть на фоне прогрессирования основного онко-

логического заболевания, осложнившегося полиорганной недостаточностью.

Обсуждение

Развитие резистентности к АДТ обусловлено несколькими молекулярными механизмами. К ним относятся активация сигнального пути сплайс-варианта андрогенного рецептора, его лиганд-независимая активация, а также амплификация, сверхэкспрессия или мутации в гене андрогенного рецептора [14]. Важную роль играет феномен клеточной пластичности и генетического репрограммирования, которые могут придавать клеткам опухоли свойства, сходные со стволовыми, и способствовать их трансдифференцировке в нейроэндокринный фенотип, устойчивый к АДТ [15, 16]. В частности, исследование Z. Li et al. (2015) продемонстрировало, что мутация гена TP53 в НЭК нарушает клеточный баланс и ускоряет трансдифференцировку части клеток аденокарциномы предстательной железы в НЭК. Этот процесс сопровождается увеличением популяции НЭК, развитием резистентности к АДТ и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [17].

Многоцентровое исследование II фазы, посвящённое оценке эффективности энзалутамида при мКРРПЖ, выявило ключевые механизмы резистентности на основе анализа циркулирующих опухолевых клеток. Из 65 включённых пациентов 33,8% ранее получали терапию абиратероном. Генетический анализ первичных опухолей показал высокую частоту нарушений: изменения в гене андрогенного рецептора были обнаружены в 73,1% случаев, а мутации в генах-супрессорах опухолевого роста (PTEN, RB1, TP53) — в 92,3 % случаев. На момент прогрессирования заболевания повторные биопсии выявили существенные изменения в профиле резистентности. Так, амплификация гена андрогенного рецептора была обнаружена у 64,7% пациентов (против 53,9% в первичной опухоли), а частота нарушений в гене BRCA2 возросла с 38,5% до 64,7%. Сравнительный анализ генетического профиля циркулирующих опухолевых клеток в динамике продемонстрировал при прогрессировании значимое увеличение количества сплайс-вариантов андрогенного рецептора, усиление экспрессии генов, регулируемых андрогенным рецептором, а также повышение уровня

нейроэндокринных маркеров [18].

Кроме того, ряд исследований указывает на то, что на фоне АДТ (абиратероном или энзалутамидом) может происходить экспрессия глюкокортикоидных рецепторов. Их активация позволяет опухоли обойти блокаду андрогенного рецептора благодаря функциональному сходству этих сигнальных путей [19, 20]. Это подтверждается данными рандомизированного исследования II фазы, в котором сравнивали дексаметазон и преднизолон у мужчин с мКРПЖ, ранее не получавших лекарственного лечения. Частота снижения уровня ПСА в группе дексаметазона составила 47% по сравнению с 24% в группе преднизолона ($p = 0,05$) [21].

Ключевым фактором, регулирующим развитие т-НЭРПЖ, считается повышение уровня цАМФ. Показано, что АДТ активирует CREB (cAMP response element binding protein) и опосредует дифференцировку через GRK3 (G protein-coupled receptor kinase 3) [22]. Этот механизм был подтвержден в работе Y. Zhang et al. (2018), где АДТ индуцировала активацию онкогенного белка CREB как в андроген-зависимых клеточных линиях (LNCaP, VCaP), так и в клетках нейроэндокринного рака (NCI-H660, 144-13). Авторы продемонстрировали, что CREB усиливает ангиогенез и нейроэндокринную дифференцировку посредством активации фермента EZH2 (Enhancer of Zeste Homologue 2). Важным звеном этого процесса является подавление EZH2 экспрессии тромбоспондина-1 (TSP1) — ингибитора ангиогенеза, что подтверждает роль оси CREB/EZH2 в патогенезе НЭРПЖ [23]. Таким образом, EZH2 представляет собой потенциальную терапевтическую мишень: его ингибирование может подавлять нейроэндокринную дифференцировку, способствуя реверсии клеточного фенотипа и восстановлению чувствительности к АДТ. Энзим EZH2 действует синергически с другими эпигенетическими регуляторами (например, DNMT), изменяя состояние хроматина и повышая клеточную пластичность, что в итоге облегчает трансдифференцировку [24].

Известно, что сигнальный путь Notch регулирует ключевые клеточные процессы, включая пролиферацию, дифференцировку, ангиогенез и апоптоз. Его дерегуляция (затрагивая рецепторы Notch 1 – 4, лиганды Jagged-1, Jagged-2, Delta-подобные белки 1, 3, 4 и гены-мишени HEY1, HES1) ча-

сто наблюдается при РПЖ [25]. Интересно, что Notch может функционировать как онкоген на ранних стадиях заболевания, способствуя метастазированию, однако в ряде работ предполагается его онкосупрессорная роль на поздних этапах прогрессии [26]. Исследование G. Danza et al. (2012) показало, что гипоксия индуцирует нейроэндокринную дифференцировку посредством подавления экспрессии Notch1 и Notch2, а также снижения уровней их мишеней Hes1 и Hey1 как в андроген-зависимых (LNCaP), так и в андроген-независимых (PC3, DU145) клеточных линиях [27].

Гипоксия и гипоксия-индуцибельные факторы (HIF) играют важную роль в прогрессии многих злокачественных опухолей. H. Guo et al. (2019) выявили связь между гипоксией и фактором транскрипции ONECUT2 (one cut homeobox 2) — ключевым драйвером нейроэндокринной дифференцировки. ONECUT2 подавляет андрогеновую сигнализацию и, активируя SMAD3 (ко-фактор HIF-1 α), создает синергию с гипоксическим ответом, способствуя формированию нейроэндокринного фенотипа [28].

Важную роль в развитии резистентности играет и потеря функции гена-супрессора RB1, который регулирует клеточный цикл через ингибирование транскрипционного фактора E2F1. C. McNair et al. (2018) показали, что прямая утрата RB1 (в отличие от его инактивации) ассоциирована с развитием агрессивной кастрационно-резистентной формы РПЖ (CRPC) и приводит к расширению цистрома E2F1 с измененной специфичностью связывания [29]. Примечательно, что сочетанная потеря RB1 и TP53 обнаруживается в 53,3 % биопсий т-НЭРПЖ по сравнению лишь с 13,7% при мКРПЖ без нейроэндокринной дифференцировки [30].

Многочисленные данные подтверждают ключевую роль протоонкогена N-MYC в лекарственной устойчивости и нейроэндокринной трансдифференцировке через механизмы клеточной пластичности [31, 32]. Этот фенотипический переход часто ассоциирован с ко-амплификацией генов N-MYC и AURKA, которая встречается в 40% случаев т-НЭРПЖ, в отличие от 5% при аденокарциноме. Эксперименты *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали, что ингибирование AURKA приводит к значимому уменьшению объема опухолей т-НЭРПЖ и снижению уровня нейроэндокринных маркеров [33].

В связи с этим трансдифференцировка и прогрессирование мКРРПЖ в так называемый т-НЭРПЖ — это результат воздействия сразу нескольких молекулярных агентов и их посредников. Согласно модели, описанной в работе R. Chen et al. (2018), гены N-MYC, RB1 и TP53 способствуют развитию резистентности к АДТ посредством линейной пластичности; гены SRRM4, REST, BRN2 и FOXA1 / 2 играют решающую роль в специфической нейроэндокринной дифференцировке опухоли, медиаторы PEG10, MEAF6, AURKA и Cyclin D1 позволяют т-НЭРПЖ подвергаться клональной экспансии и вырабатывать резистентность к лечению [34].

Заключение

Феномен т-НЭРПЖ, связанный с утратой чувствительности РПЖ к стандартной АДТ, всё чаще рассматривается как адаптивный механизм, позволяющий популяциям клеток опухоли преодолевать действие различных видов терапии. В связи с этим луч-

шее понимание молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов, посредством которых развивается нейроэндокринная дифференцировка РПЖ, является важным направлением для разработки терапевтических схем для пациентов с подобным видом рака.

Клинический случай продемонстрировал, что мКРРПЖ с нейроэндокринной дифференцировкой часто не диагностируется из-за сложности получения биопсийного материала, интерпретации материала морфологами, а также ввиду тяжести состояния пациента в связи с распространённостью заболевания и предлеченностью пациента.

На данный момент в клинической практике имеется дефицит неинвазивных маркеров для надёжного выявления нейроэндокринной дифференцировки при РПЖ. Пожалуй, ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE является перспективным методом диагностики агрессивных форм РПЖ и оценки их прогноза.

Список литературы | References

1. Pretl K. Zur Frage der Endokrinie der menschlichen vorsteherdrüse. Virchows Arch. path Anat. 1944;312:392–404. (In German). DOI: 10.1007/BF02655955
2. Kazzaz BA. Argentaffin and argyrophil cells in the prostate. J Pathol. 1974;112(3):189–193. DOI: 10.1002/path.1711120310
3. 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. Experimental and Clinical Urology. 2024;17(1):75–85. (In Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2024-17-1-75-85
4. Sciarra A, Mariotti G, Gentile V, Voria G, Pastore A, Monti S, Di Silverio F. Neuroendocrine differentiation in human prostate tissue: is it detectable and treatable? BJU Int. 2003;91(5):438–445. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.03066.x
5. Fine SW. Neuroendocrine tumors of the prostate. Mod Pathol. 2018;31(S1):S122–132. DOI: 10.1038/modpathol.2017.164
6. 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;16(1):62–68. DOI: 10.1097/0000478-199201000-00009
7. di Sant'Agnese PA, De Mesy Jensen KL. Endocrine-paracrine cells of the prostate and prostatic urethra: an ultrastructural study. Hum Pathol. 1984;15(11):1034–1041. DOI: 10.1016/s0046-8177(84)80246-4
8. So JS, Gordetsky J, Epstein JI. Variant of prostatic adenocarcinoma with Paneth cell-like neuroendocrine differentiation readily misdiagnosed as Gleason pattern 5. Hum Pathol. 2014;45(12):2388–2393. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.08.004
9. Patel GK, Chugh N, Tripathi M. Neuroendocrine Differentiation of Prostate Cancer-An Intriguing Example of Tumor Evolution at Play. Cancers (Basel). 2019;11(10):1405. DOI: 10.3390/cancers11101405
10. Abrahamsson PA. Neuroendocrine cells in tumour growth of the prostate. Endocr Relat Cancer. 1999;6(4):503–519. DOI: 10.1677/erc.0.0060503
11. Mucci NR, Akdas G, Manely S, Rubin MA. Neuroendocrine expression in metastatic prostate cancer: evaluation of high throughput tissue microarrays to detect heterogeneous protein expression. Hum Pathol. 2000;31(4):406–414. Erratum in: Hum Pathol. 2000;31(6):778. DOI: 10.1053/hp.2000.7295
12. Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, Zhang L, Feng FY, Thomas GV, Weinstein AS, Friedl V, Zhang C, Witte ON, Lloyd P, Gleave M, Evans CP, Youngren J, Beer TM, Rettig M, Wong CK, True L, Foye A, Playdle D, Ryan CJ, Lara P, Chi KN, Uzunangelov V, Sokolov A, Newton Y, Beltran H, Demichelis F, Rubin MA, Stuart JM, Small EJ. Clinical and Genomic Characterization of Treatment-Emergent Small-Cell Neuroendocrine Prostate Cancer: A Multi-institutional Prospective Study. J Clin Oncol. 2018;36(24):2492–2503. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6880
13. Beltran H, Tomlins S, Aparicio A, Arora V, Rickman D, Ayala G, Huang J, True L, Gleave ME, Soule H, Logothetis C, Rubin MA. Aggressive variants of castration-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res. 2014;20(11):2846–2850. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3309
14. Tucci M, Zichi C, Buttiglieri C, Vignani F, Scagliotti GV, Di Maio M. Enzalutamide-resistant castration-resistant prostate cancer: challenges and solutions. Onco Targets Ther. 2018;11:7353–7368. DOI: 10.2147/OTT.S153764
15. Vlachostergios PJ, Puca L, Beltran H. Emerging Variants of Castration-Resistant Prostate Cancer. Curr Oncol Rep. 2017;19(5):32. DOI: 10.1007/s11912-017-0593-6

16. Davies AH, Beltran H, Zoubeidi A. Cellular plasticity and the neuroendocrine phenotype in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2018;15(5):271-286. DOI: 10.1038/nrur.2018.22
17. Li Z, Sun Y, Chen X, Squires J, Nowroozizadeh B, Liang C, Huang J. p53 Mutation Directs AURKA Overexpression via miR-25 and FBXW7 in Prostatic Small Cell Neuroendocrine Carcinoma. *Mol Cancer Res*. 2015;13(3):584-591. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0277-T
18. McKay RR, Kwak L, Crowdis JP, Sperger JM, Zhao SG, Xie W, Werner L, Lis RT, Zhang Z, Wei XX, Lang JM, Van Allen EM, Bhatt RS, Yu EY, Nelson PS, Buble GJ, Montgomery RB, Taplin ME. Phase II Multicenter Study of Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer to Identify Mechanisms Driving Resistance. *Clin Cancer Res*. 2021;27(13):3610-3619. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4616
19. Pühr M, Hoefer J, Eigentler A, Ploner C, Handle F, Schaefer G, Kroon J, Leo A, Heidegger I, Eder I, Culig Z, Van der Pluijm G, Klocker H. The Glucocorticoid Receptor Is a Key Player for Prostate Cancer Cell Survival and a Target for Improved Antiandrogen Therapy. *Clin Cancer Res*. 2018;24(4):927-938. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0989
20. Shah N, Wang P, Wongvipat J, Karthaus WR, Abida W, Armenia J, Rockowitz S, Drier Y, Bernstein BE, Long HW, Freedman ML, Arora VK, Zheng D, Sawyers CL. Regulation of the glucocorticoid receptor via a BET-dependent enhancer drives antiandrogen resistance in prostate cancer. *Elife*. 2017;6:e27861. DOI: 10.7554/elife.27861
21. Venkitaraman R, Lorente D, Murthy V, Thomas K, Parker L, Ahiabor R, Dearnaley D, Huddart R, De Bono J, Parker C. A randomised phase 2 trial of dexamethasone versus prednisolone in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;67(4):673-679. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.004
22. Sang M, Hulsurkar M, Zhang X, Song H, Zheng D, Zhang Y, Li M, Xu J, Zhang S, Ittmann M, Li W. GRK3 is a direct target of CREB activation and regulates neuroendocrine differentiation of prostate cancer cells. *Oncotarget*. 2016;7(29):45171-45185. DOI: 10.18632/oncotarget.9359
23. Zhang Y, Zheng D, Zhou T, Song H, Hulsurkar M, Su N, Liu Y, Wang Z, Shao L, Ittmann M, Gleave M, Han H, Xu F, Liao W, Wang H, Li W. Androgen deprivation promotes neuroendocrine differentiation and angiogenesis through CREB-EZH2-TSP1 pathway in prostate cancers. *Nat Commun*. 2018;9(1):4080. DOI: 10.1038/s41467-018-06177-2
24. Viré E, Brenner C, Deplus R, Blanchon L, Fraga M, Didelot C, Morey L, Van Eynde A, Bernard D, Vanderwinden JM, Bollen M, Esteller M, Di Croce L, de Launoit Y, Fuks F. The Polycomb group protein EZH2 directly controls DNA methylation. *Nature*. 2006;439(7078):871-874. Erratum in: *Nature*. 2007;446(7137):824. DOI: 10.1038/nature04431
25. Marignol L, Rivera-Figueroa K, Lynch T, Hollywood D. Hypoxia, notch signalling, and prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2013;10(7):405-413. DOI: 10.1038/nrur.2013.110
26. Puca L, Gavyert K, Sailer V, Conteddu V, Dardenne E, Sigouros M, Isse K, Kearney M, Vosoughi A, Fernandez L, Pan H, Motanagh S, Hess J, Donoghue AJ, Sboner A, Wang Y, Dittamore R, Rickman D, Nanus DM, Tagawa ST, Elemento O, Mosquera JM, Saunders L, Beltran H. Delta-like protein 3 expression and therapeutic targeting in neuroendocrine prostate cancer. *Sci Transl Med*. 2019;11(484):eaav0891. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav0891
27. Danza G, Di Serio C, Rosati F, Lonetto G, Sturli N, Kacer D, Pennella A, Ventimiglia G, Barucci R, Piscazzi A, Prudovsky I, Landriscina M, Marchionni N, Tarantini F. Notch signaling modulates hypoxia-induced neuroendocrine differentiation of human prostate cancer cells. *Mol Cancer Res*. 2012;10(2):230-238. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0296
28. Guo H, Ci X, Ahmed M, Hua JT, Soares F, Lin D, Puca L, Vosoughi A, Xue H, Li E, Su P, Chen S, Nguyen T, Liang Y, Zhang Y, Xu X, Xu J, Sheahan AV, Ba-Alawi W, Zhang S, Mahamud O, Vellanki RN, Gleave M, Bristow RG, Haibe-Kains B, Poirier JT, Rudin CM, Tsao MS, Wouters BG, Fazli L, Feng FY, Ellis L, van der Kwast T, Berlin A, Koritzinsky M, Boutros PC, Zoubeidi A, Beltran H, Wang Y, He HH. ONECUT2 is a driver of neuroendocrine prostate cancer. *Nat Commun*. 2019;10(1):278. DOI: 10.1038/s41467-018-08133-6
29. McNair C, Xu K, Mandigo AC, Benelli M, Leiby B, Rodrigues D, Lindberg J, Gronberg H, Crespo M, De Laere B, Dirix L, Visakorpi T, Li F, Feng FY, de Bono J, Demichelis F, Rubin MA, Brown M, Knudsen KE. Differential impact of RB status on E2F1 reprogramming in human cancer. *J Clin Invest*. 2018;128(1):341-358. DOI: 10.1172/JCI93566
30. Beltran H, Prandi D, Mosquera JM, Benelli M, Puca L, Cyrta J, Marotz C, Giannopoulou E, Chakravarthy BV, Varambally S, Tomlins SA, Nanus DM, Tagawa ST, Van Allen EM, Elemento O, Sboner A, Garraway LA, Rubin MA, Demichelis F. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. *Nat Med*. 2016;22(3):298-305. DOI: 10.1038/nm.4045
31. Dardenne E, Beltran H, Benelli M, Gayvert K, Berger A, Puca L, Cyrta J, Sboner A, Noorad Z, MacDonald T, Cheung C, Yuen KS, Gao D, Chen Y, Eilers M, Mosquera JM, Robinson BD, Elemento O, Rubin MA, Demichelis F, Rickman DS. N-Myc Induces an EZH2-Mediated Transcriptional Program Driving Neuroendocrine Prostate Cancer. *Cancer Cell*. 2016;30(4):563-577. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.09.005
32. Lee JK, Phillips JW, Smith BA, Park JW, Stoyanova T, McCaffrey EF, Baertsch R, Sokolov A, Meyerowitz JG, Mathis C, Cheng D, Stuart JM, Shokat KM, Gustafson WC, Huang J, Witte ON. N-Myc Drives Neuroendocrine Prostate Cancer Initiated from Human Prostate Epithelial Cells. *Cancer Cell*. 2016;29(4):536-547. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.001
33. Beltran H, Rickman DS, Park K, Chae SS, Sboner A, MacDonald TY, Wang Y, Sheikh KL, Terry S, Tagawa ST, Dhir R, Nelson JB, de la Taille A, Allory Y, Gerstein MB, Perner S, Pienta KJ, Chinnaiyan AM, Wang Y, Collins CC, Gleave ME, Demichelis F, Nanus DM, Rubin MA. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discov*. 2011;1(6):487-495. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0130
34. Chen R, Dong X, Gleave M. Molecular model for neuroendocrine prostate cancer progression. *BJU Int*. 2018;122(4):560-570. DOI: 10.1111/bju.14207

Сведения об авторах | Information about the authors

Михаил Павлович Корчагин | Mikhail P. Korchagin
<https://orcid.org/0000-0001-8060-6691>; mihailsun@mail.ru

Константин Андреевич Фирсов — канд. мед. наук | Konstantin Andreyevich Firsov — Cand.Sc. (Med)
<https://orcid.org/0000-0002-4626-1295>; leneror@yandex.ru

Александр Сергеевич Крылов — канд. мед. наук | Alexander Sergeyevich Krylov — Cand.Sc. (Med)
<https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>; a.s.krylov@ronc.ru

Всеволод Борисович Матвеев — д-р мед. наук, профессор, акад. РАН | Vsevolod B. Matveev — Dr.Sc.(Med), Full Prof., Acad. the RAS
<https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>; vsevolodmatveev@mail.ru