

Мелкоклеточный рак предстательной железы: случай из клинической практики

А.М. Иванов¹, И.Я. Скворцов², В.В. Делекторская², В.А. Горбунова²

¹АО «Группа компаний «МЕДСИ», Клиническая больница 2; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Алексей Михайлович Иванов doc-ivanov@bk.ru

Мелкоклеточный рак предстательной железы является очень редким заболеванием. На сегодняшний день нет обоснованных рекомендаций по лечению пациентов с данной патологией. В настоящей статье представлено клиническое наблюдение больного мелкоклеточным раком предстательной железы, приводится обсуждение возможных подходов к лечению таких пациентов с использованием собственных результатов и данных литературы.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак, нейроэндокринная опухоль, мелкоклеточный рак предстательной железы

Для цитирования: Иванов А.М., Скворцов И.Я., Делекторская В.В., Горбунова В.А. Мелкоклеточный рак предстательной железы: случай из клинической практики. Онкоурология 2019;15(1):131–6.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-131-136

Small cell prostate cancer: a clinical case

A.M. Ivanov¹, I.Ya. Skvortsov², V.V. Delektorskaya², V.A. Gorbunova²

¹MEDSI group, Clinical Hospital 2; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Small cell cancer of the prostate is extremely rare. No sound on the research recommendations for the treatment of patients with small cell cancer of the prostate. The article gives its own observation of the patient's small cell cancer of the prostate. A discussion of possible methods to treat such patients using own results and literature data.

Key words: small cell cancer, neuroendocrine tumor, small cell cancer of the prostate

For citation: Ivanov A.M., Skvortsov I.Ya., Delektorskaya V.V., Gorbunova V.A. Small cell prostate cancer: a clinical case. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(1):131–6.

Мелкоклеточный рак является наиболее злокачественным низкодифференцированным подтипом в группе эпителиальных нейроэндокринных новообразований. Наиболее часто мелкоклеточный рак выявляется в легких. Внелегочные локализации опухоли составляют около 5 % случаев мелкоклеточного рака и могут вовлекать различные ткани [1]. Органы мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта относятся к самым частым внелегочным локализациям мелкоклеточного рака.

Предстательная железа (ПЖ) является наиболее частой внелегочной локализацией мелкоклеточного рака у мужчин. Мелкоклеточный рак ПЖ (МРПЖ), по данным литературы, составляет около 2 % всех случаев рака ПЖ (РПЖ) и около 10 % мелкоклеточного рака внелегочных локализаций [2, 3]. Первое наблюдение МРПЖ было описано в 1977 г. R. E. Wenk и соавт. [4]. Чаше в литературе встречаются описания

единичных случаев или небольших серий наблюдений больных МРПЖ [5–7].

Важно отметить, что МРПЖ может являться самостоятельным заболеванием или сочетаться с аденокарциномой ПЖ. Развитие МРПЖ характеризуется бурным ростом, ранним метастазированием и плохим прогнозом. У большинства пациентов на момент постановки диагноза уже выявляются отдаленные метастазы. Клинические проявления МРПЖ неспецифичны и могут включать боль внизу живота, в промежности, затрудненное мочеиспускание, вплоть до полной задержки, гематурию и другие симптомы, характерные для опухолей ПЖ. Надо отметить, что у таких больных нет корреляции распространенности опухоли с уровнем простатического специфического антигена (ПСА), который остается низким в отличие от пациентов с аденокарциномой ПЖ. В то же время существуют специфические маркеры

нейроэндокринных опухолей, которые могут помочь в постановке диагноза и дальнейшем наблюдении за больными. В первую очередь к ним относятся хромогранин А и нейронспецифическая енолаза, а также в меньшей степени серотонин. Мы настоятельно рекомендуем определять их уровень у всех больных с подозрением на нейроэндокринные опухоли, в частности на МРПЖ. К сожалению, несмотря на все успехи современной диагностики, подходы к лечению этой категории больных остаются весьма ограниченными. Их нельзя признать удовлетворительными, так как продолжительность жизни больных МРПЖ после установления диагноза составляет от 5 до 17,5 мес [8].

Окончательный диагноз должен основываться на результатах морфологического исследования, которое включает изучение гистологических особенностей опухоли и иммуногистохимический (ИГХ) анализ с использованием специфических белковых маркеров [9].

В связи с редкостью МРПЖ не существует общепринятых стандартов и рекомендаций по его лечению. Большинство авторов склоняются к использованию тех же подходов, которые рекомендованы для больных мелкоклеточным раком легкого. Чаще всего применяют комбинированную химиотерапию препаратами платины и этопозидом, лучевую терапию и хирургическое лечение на ранних стадиях. К сожалению, очень часто заболевание диагностируют на поздней стадии.

Приводим собственное наблюдение больного МРПЖ.

Клинический случай

У пациента С., 1986 года рождения, в августе 2015 г. появились жалобы на ослабленное мочеиспускание, учащенные позывы к мочеиспусканию, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. Урологом по месту жительства установлен диагноз: простатит; назначено и проведено консервативное лечение без эффекта. Вышеуказанные жалобы нарастали, самочувствие пациента ухудшалось. В октябре 2015 г. больной был экстренно госпитализирован в городскую клиническую больницу г. Москвы с клинической картиной острой задержки мочи. При обследовании по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза выявлена опухоль ПЖ: массивное кистозно-солидное образование гетерогенной структуры с четкими неровными контурами, субтотально инфильтрирующее ПЖ и семенные пузырьки, размером 8,9 × 5,2 × 5,1 см. Самостоятельное мочеиспускание консервативно восстановить не удалось. Больному 26.10.2015 была выполнена троакарная эпицистостомия, 27.10.2015 – биопсия ПЖ.

При гистологическом исследовании биоптатов в ПЖ на фоне склероза и атрофии выявлены очаговые разрастания опухоли, состоящей из мономорфного вида клеток с гиперхромными ядрами с нежнотдисперсным

хроматином. Отмечалась выраженная митотическая активность опухолевых клеток, в просвете сосудов – опухолевые эмболы. Дифференциальный диагноз проводили между недифференцированным раком и опухолью неэпителиальной природы.

В целях верификации диагноза проведено ИГХ-исследование с использованием следующих антител: PLAP, α -fetoprotein, PSA, p63, AMACR, PanCK (AE1/3), EMA, LCA (CD45), CD56, chromagranin A, synaptophysin, Ki-67. В клетках опухоли отмечена слабо выраженная фокальная экспрессия хромогранина А и синаптофизина. Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 составил 50 %. Специфическая иммунореактивность с остальными антителами в клетках опухоли не выявлена. На основании гистологической картины и клеточного иммунофенотипа поражение ПЖ расценили как опухоль с нейроэндокринной дифференцировкой и высоким потенциалом злокачественности.

В ноябре 2015 г. пациент обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. При обращении предъявлял жалобы на тянущие боли в промежности, слабость, утомляемость. Карциноидный синдром отсутствовал.

При пересмотре гистологических препаратов биоптатов ПЖ выявлено разрастание злокачественной опухоли из мелких клеток со слабо развитой цитоплазмой и овальными гиперхромными ядрами без ядрышек, с очагами некроза и фигурами митозов. Опухоль ПЖ была классифицирована как низкодифференцированный рак, наиболее вероятно, нейроэндокринный. При дополнительном ИГХ-исследовании выявлена слабая точечная (dot-like) экспрессия общего цитокератина (AE1/3) и цитокератина 18, а также основных нейроэндокринных маркеров, включая CD56, хромогранин А и синаптофизин. Кроме того, клетки опухоли демонстрировали фокальную экспрессию рецепторов соматостатина 2А и 5 типов в виде неполной слабой мембранной иммунореактивности. В клетках опухоли отсутствовала экспрессия TTF-1, CD99, CD45, CD20, S100, виментина. Индекс пролиферации Ki-67 (клон MIB-1) составлял не менее 50 % окрашенных ядер опухолевых клеток. С учетом результатов дополнительного ИГХ-исследования установлен диагноз МРПЖ (рис. 1).

Проведены биохимическое исследование и анализ сывороточных маркеров нейроэндокринных опухолей: уровни серотонина 235 нг/мл (норма <200 нг/мл), хромогранин А 46,4 нг/мл (норма <108 нг/мл).

На момент исследования результаты сканирования и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/компьютерной томографии с ¹¹¹In-октреотидом свидетельствуют о наличии опухолевой ткани нейроэндокринной природы с неравномерной повышенной активностью рецепторов соматостатина в опухолевом образовании левых отделов малого таза (экспрессия рецепторов наиболее выражена в верхнем полюсе образования). Отдаленные метастазы не выявлены.

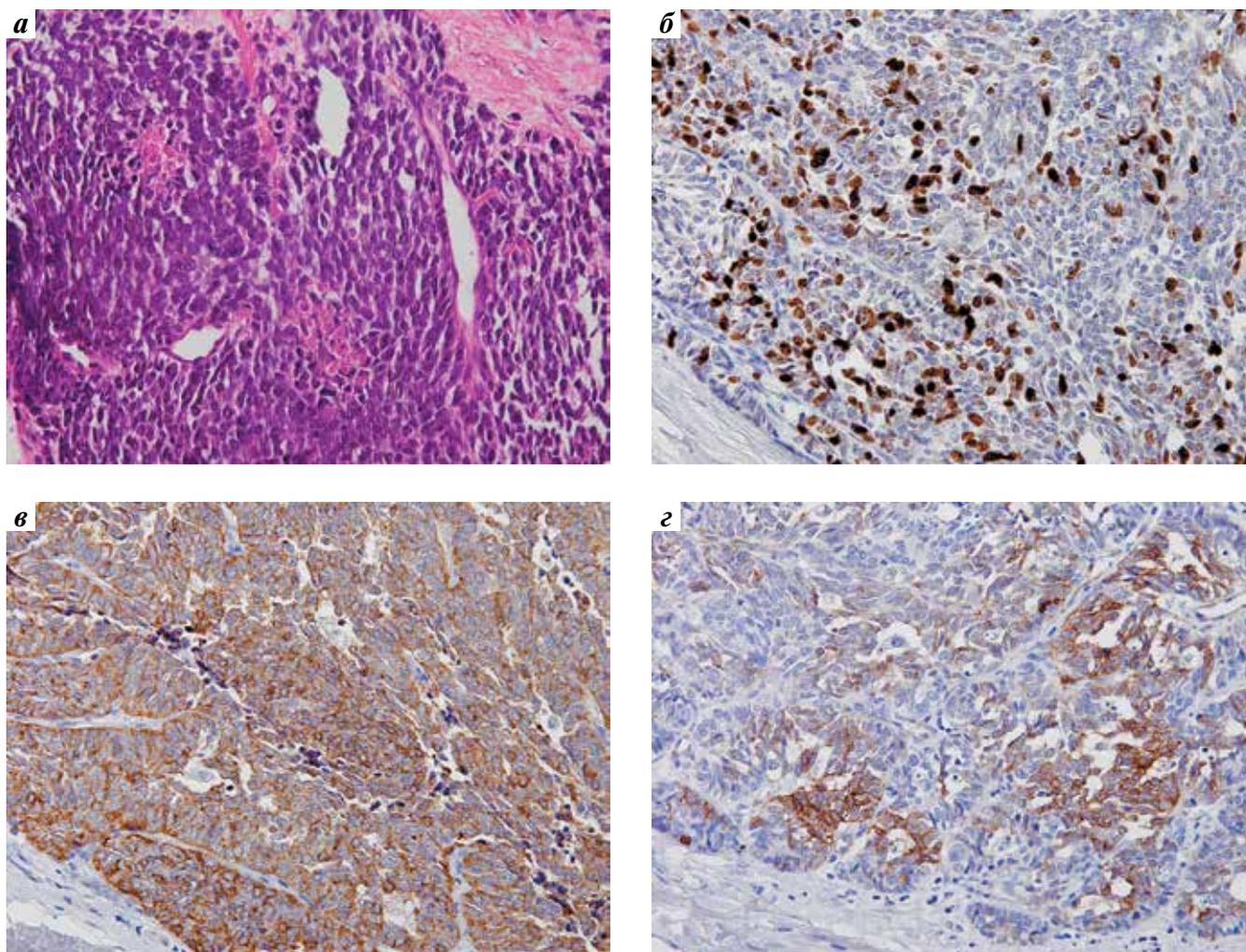


Рис. 1. Гистологические и иммуногистохимические особенности мелкоклеточного рака предстательной железы: а – опухоль представлена солидным ростом мелких вытянутых клеток с гиперхромными ядрами, с участками некроза (окраска гематоксилином и эозином); б – высокая пролиферативная активность клеток опухоли, индекс Ki-67 составляет 50 %; в – диффузная экспрессия хромогранина А в цитоплазме клеток опухоли; з – фокальная слабая мембранная экспрессия рецепторов соматостатина 2А в клетках опухоли (б–з – иммуногистохимическое исследование; ядра клеток докрасены гематоксилином Майера; $\times 400$)

Fig. 1. Histological and immunohistochemical features of small cell prostate cancer: а – the tumor presents as a solid growth consisting of small elongated cells with hyperchromic nuclei, necrosis areas (hematoxylin and eosin staining); б – high proliferative activity of the tumor cells, Ki-67 index is 50 %; в – diffuse expression of chromogranin A in tumor cell cytoplasm; з – weak focal membrane expression of somatostatin 2A receptors in the tumor cells (б–з – immunohistochemical study; cell nuclei stained with Mayer's hematoxylin; $\times 400$)

По данным МРТ органов малого таза в малом тазу определяется массивное многокамерное кистозно-солидное образование гетерогенной структуры с четкими, неровными контурами, субтотально инфильтрирующее ПЖ и семенные пузырьки, суммарным размером до $8,9 \times 5,2 \times 5,1$ см. Опухоль достигает стенок таза. Стенки мочевого пузыря неравномерно утолщены до 1,1 см, в его просвете определяется катетер, выходящий на кожные покровы передней брюшной стенки. Мочеточники на уровне исследования не расширены. В полости таза по ходу подвздошных артерий определяется группа плотных лимфатических узлов, размером до 17×22 мм. Костные структуры на уровне сканирования со склеротическими изменениями, без

достоверной визуализации очагов литического характера.

По результатам сканирования костей скелета (пирфотех ^{99m}Tc) четких скинтиграфических данных о вторичном поражении костей скелета не получено.

С 21.12.2015 по 06.02.2016 больному было выполнено 3 курса химиотерапии 1-й линии по схеме EP (этопозид в дозе $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1, 2, 3-й дни, цисплатин в дозе $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й день, цикл 21 день) на фоне проведения андрогендепривационной терапии (АДТ) препаратами гозерелин в дозе 3,8 мг подкожно (цикл 28 дней) и бикалутамид в дозе 50 мг/сут.

При контрольном обследовании после проведенного лечения в феврале 2016 г. отмечена отрицательная



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, сагиттальный срез: массивное кистозно-солидное образование гетерогенной структуры, субтотально инфильтрирующее предстательную железу и семенные пузырьки; отмечается увеличение опухолевого образования на 30 % при сравнении с исследованием от октября 2015 г.
Fig. 2. Magnetic resonance imaging of pelvic organs, sagittal projection: massive cystic-solid growth with heterogenous structure subtotally infiltrating the prostate and seminal vesicles; the tumor has grown 30 % compared to examination in October of 2015

динамика: увеличение опухолевого образования в малом тазу до 12,3 × 8,2 × 7,5 см, конгломераты лимфатических узлов по ходу общих подвздошных сосудов: слева 2,68 × 1,8, справа 4,2 × 2,45 (рис. 2). Отдаленные метастазы не выявлены.

Проведение хирургического лечения на данном этапе было признано нецелесообразным.

Больному рекомендовано проведение химиотерапии 2-й линии препаратом доцетаксел в дозе 75 мг/м² в 1-й день, каждый 21 день, терапии октреотидом в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней и продолжение АДТ.

С 22.03.2016 по 25.05.2016 больному было проведено 3 курса химиотерапии 2-й линии препаратом доцетаксел. По данным МРТ отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размера опухоли в ПЖ и конгломерата тазовых лимфатических узлов.

Пациенту рекомендована 3-я линия химиотерапии по схеме темозоломид в дозе 150 мг/м² внутрь с 10-го по 14-й день, капецитабин в дозе 2000 мг/м² внутрь с 1-го по 14-й день (цикл 21 день) на фоне продолжения АДТ и терапии аналогами соматостатина. С июня 2016 г. проведен 1 курс химиотерапии 3-й линии. Клинически отмечалась положительная динамика: уменьшение болей в поясничной области, улучшение общего состояния, снижение количества применяемых анальгетиков. Однако к концу 2-го курса 3-й линии химиотерапии вновь появились жалобы на слабость, отеки нижних конечностей, боли в поясничной области.



Рис. 3. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, сагиттальный срез: массивное многокамерное кистозно-солидное образование гетерогенной структуры; отмечаются выраженная субтотальная инфильтрация ПЖ, семенных пузырьков, мезоректальной фасции и клетчатки таза со сдавлением мочеточников, увеличение опухолевого образования на 30 % при сравнении с исследованием от февраля 2016 г.
Fig. 3. Magnetic resonance imaging of pelvic organs, sagittal projection: massive multichamber cystic-solid growth with heterogenous structure; pronounced subtotal infiltration of the prostate, seminal vesicles, mesorectal fascia and pelvic tissue with compression of the ureters is observed; the tumor has grown 30 % compared to examination in February of 2016

По результатам контрольного обследования в августе 2016 г., после 3 курсов 3-й линии химиотерапии, у больного отмечено прогрессирование заболевания: увеличение первичного очага со сдавлением мочеточников и, как следствие, развитие хронической почечной недостаточности (рис. 3), появление метастазов в легких. Состояние больного соматически ухудшалось. Пациенту 18.08.2016 выполнена двусторонняя нефростомия для восстановления оттока мочи из почек. На фоне проводимого лечения наблюдалась положительная динамика: рост уровня гемоглобина, снижение уровней креатинина и мочевины, улучшение общего состояния больного.

С учетом нарастания болевого синдрома в области промежности, плохо купирующегося анальгетиками, и неэффективности химиотерапии было рекомендовано проведение курса паллиативной лучевой терапии на опухоль ПЖ. С 06.10.2016 по 11.11.2016 проведен курс лучевой терапии в режиме разовой очаговой дозы 2,5 Гр, суммарной очаговой дозы 45 Гр с положительным эффектом в виде купирования болевого синдрома.

При контрольном обследовании в декабре 2016 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде роста первичного очага с прорастанием семенных пузырьков и мочевого пузыря, появления метастазов в костях таза. С 13.01.2017 по 24.01.2017 проведен курс паллиативной лучевой терапии на кости таза и поясничный отдел

позвоночника в режиме фракционирования 1 раз в день, 5 раз в неделю, разовой очаговой дозы 5 Гр, суммарной очаговой дозы 25 Гр. Больной лечение перенес удовлетворительно. Достигнут положительный эффект в виде уменьшения болевого синдрома. Несмотря на проводимую гемостимулирующую терапию эритропоэтином и препаратами железа, у пациента сохранялась анемия III степени, что не позволяло возобновить системную химиотерапию. Несмотря на проводимую симптоматическую терапию, состояние больного ухудшалось.

Больной 04.04.2017 умер от прогрессирования заболевания. Продолжительность жизни с момента появления клинических симптомов до смерти составила 21 мес.

У больного оказался МРПЖ, не чувствительный к стандартным схемам терапии мелкоклеточного рака легкого. Таким образом, не оправдались надежды на эффективность терапии, показанной для лечения мелкоклеточного рака легкого, и выявлена высокая агрессивность опухоли, не отвечавшей ни на одну линию химиотерапии. Продолжительность химиотерапевтического лечения составила 9 мес (с декабря 2015 г. по август 2016 г.).

Обсуждение

У большинства пациентов МРПЖ опухоль диагностируется на стадии метастатической болезни. Средняя продолжительность жизни больных МРПЖ составляет от 5 до 17,5 мес с момента установления диагноза [8]. Важным аспектом в выборе тактики лечения больных МРПЖ является ответ на вопрос, развивается ли опухоль *de novo* или в сочетании с аденокарциномой ПЖ.

Основным методом лечения такой категории больных является системная химиотерапия, часто в сочетании с лучевой терапией. До сих пор не существует общепринятых рекомендаций по лечению МРПЖ. Выбор тактики лечения зависит от клинической ситуации (первичное заболевание или проявившееся в ходе лечения) и гистологических особенностей (МРПЖ или очаговая нейроэндокринная дифференцировка РПЖ). Истинный МРПЖ составляет около 2 % всех случаев РПЖ и его следует лечить с использованием комбинации этопозида и препаратов платины, как мелкоклеточный рак легкого [1, 10].

Наиболее часто нейроэндокринная дифференцировка и развитие нейроэндокринных опухолей ПЖ наблюдаются в ходе лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ после лечения их с использованием АДТ. Данный феномен выявляется у 30–40 % пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ, включая 10–15 % больных истинным мелкоклеточным раком и около 25 % пациентов со смешанными опухолями, демонстрирующими фенотип аденокарциномы и мелкоклеточного рака [1]. В повседневной клинической практике заподозрить развитие нейроэндокринной дифференцировки

у больного, уже получавшего лечение по поводу аденокарциномы ПЖ, можно по несоответствию увеличения объема опухолевой массы и неменяющимся или незначительно меняющимся уровнем ПСА на фоне проводимой АДТ или химиотерапии. В такой ситуации рекомендованы проведение биопсии наиболее быстро растущих опухолевых очагов и определение в сыворотке крови нейроэндокринных маркеров (хромогранин А, нейронспецифическая энолаза, серотонин и т.д.).

Несмотря на относительно большую частоту, диагностика нейроэндокринных опухолей ПЖ остается сложной проблемой. Сывороточные нейроэндокринные маркеры, такие как хромогранин А и нейронспецифическая энолаза, имеют низкую чувствительность. Циркулирующие опухолевые клетки, как было недавно показано, могут помочь в установке диагноза, но остаются пока исследовательским методом [11]. Биопсия пораженных опухолью органов на сегодняшний день является основным методом диагностики нейроэндокринных опухолей ПЖ.

В случае МРПЖ, подтвержденного биопсией, с одновременным присутствием андрогенных рецепторов (высокий уровень ПСА, наличие экспрессии андрогенных рецепторов по данным ИГХ-исследования) карбоплатин и доцетаксел являются обоснованным выбором для лечения пациентов, которые способны перенести химиотерапию [12].

В случаях, когда нет зависимости от андрогенов (очень низкий уровень ПСА, отсутствие экспрессии андрогенных рецепторов по данным ИГХ-исследования и первичная резистентность к АДТ), использование этопозида и препаратов платины является обоснованным выбором 1-й линии химиотерапии [1].

Для пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ, у которых при биопсии выявлена высокодифференцированная аденокарцинома с фокусами нейроэндокринной дифференцировки, или для пациентов с промежуточным фенотипом без явных признаков мелкоклеточного рака могут быть использованы стандартные рекомендации [10], которые включают химиотерапию и/или ингибиторы андрогенов. Доцетаксел в сочетании с карбоплатином может применяться для пациентов, которые перенесут лечение, однако результаты клинических исследований не показали преимущества данной схемы над монотерапией доцетакселом [1].

В случаях с локализованным раком хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии может существенно улучшить прогноз таких больных, особенно в сочетании с адьювантной химиотерапией.

К сожалению, прогноз для группы больных диссеминированным МРПЖ остается неблагоприятным. Требуются дальнейшие исследования для определения механизмов развития заболевания и выработки на их основе эффективных подходов к лечению МРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Small E.J., Huang J., Youngren J. et al. Characterization of neuroendocrine prostate cancer in patients with metastatic castration resistant prostate cancer resistant to abiraterone or enzalutamide: preliminary results from the SU2C/PCF/AACR West Coast Prostate Cancer Dream Team. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl):abstr 5003.
- Galanis E., Frytak S., Lloyd R.V. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 1997;79(9):1729–36. PMID: 9128989.
- Helpap B., Köllermann J., Oehler U. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: histogenesis, biology, clinical relevance, and future therapeutical perspectives. *Urol Int* 1999;62(3):133–8. DOI: 10.1159/000030376. PMID: 10529661.
- Wenk R.E., Bhagavan B.S., Levy R. et al. Ectopic ACTH, prostatic oat cell carcinoma, and marked hypernatremia. *Cancer* 1977;40(2):773–8. PMID: 196743.
- Скворцов И.Я., Камолов Б.Ш., Хафизов К.О. и др. Нейроэндокринный рак предстательной железы (описание клинического случая). *Онкоурология* 2011;(2):92–5. [Skvortsov I.Ya., Kamolov B.Sh., Khafizov K.O. et al. Neuroendocrine carcinoma of the prostate: a case report. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2011;(2):92–5. (In Russ.)].
- Oesterling J.E., Hauzeur C.G., Farrow G.M. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: a clinical, pathological and immunohistological study of 27 patients. *J Urol*;147(3 Pt 2):804–7. PMID: 1311395.
- Têtu B., Ro J.Y., Ayala A.G. et al. Small cell carcinoma of the prostate. Pt I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987;59(10):1803–9. PMID: 3030528.
- Palmgren J.S., Karavadia S.S., Wakefield M.R. Unusual and underappreciated: small cell carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 2007;34(1):22–9. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2006.10.026. PMID: 17270662.
- Cristopher M.E., Seftel A.D., Sorenson K., Resnick M.I. Small cell carcinoma of the genitourinary tract: an immunohistochemical, electron microscopic and clinicopathological study. *J Urol* 1991;146(2):382–8. PMID: 1713277.
- NCCN Clinical Practice Guidelines: Prostate Cancer. Version 1.2016.
- Aparicio A.M., Harzstark A.L., Corn P.G. et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(13):3621–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3791. PMID: 23649003.
- Aggarwal R., Huang J., Alumkal J.J. et al. Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: a multi-institutional prospective study. *Clin Oncol* 2016;34(suppl 2S):abstr 288. DOI: org/10.1200/JCO.2017.77.6880.

Вклад авторов

А.М. Иванов: получение данных для анализа, анализ данных, написание текста рукописи;

И.Я. Скворцов: написание текста рукописи, анализ данных;

В.В. Делекторская: получение материала ИГХ-исследования, гистологическое исследование, изображение ИГХ-препаратов;

В.А. Горбунова: разработка дизайна исследования, редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.M. Ivanov: obtaining data for analysis, analysis of the data, article writing;

I.Ya. Skvortsov: article writing, analysis of the data;

V.V. Delektorskaya: receipt of the material immunohistochemical study, histological study, image immunohistochemical drugs;

V.A. Gorbunova: developing the research design, article editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 04.09.2018. Принята к публикации: 22.01.2019.

Article received: 04.09.2018. Accepted for publication: 22.01.2019.