

Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы: эффективность, безопасность и качество жизни пациентов при применении даролутамида

Б.Я. Алексеев^{1,2}, В.М. Перепухов¹, К.М. Нюшко^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Кирилл Михайлович Нюшко Kirandja@yandex.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной онкоурологии. Радикальное лечение больных локализованным и местно-распространенным РПЖ, включая хирургическое и лучевое лечение, зачастую не приводит к излечению ряда пациентов от данной патологии, особенно в когорте с высоким риском прогрессирования заболевания, при этом риск развития биохимического рецидива в этой группе пациентов может достигать 40–60 %. Широкое распространение методов радикального лечения позволило существенно увеличить выживаемость пациентов данной группы. Тем не менее в случае возникновения биохимического рецидива заболевания большинство пациентов будут нуждаться в проведении длительной андроген-депривационной терапии, направленной на супрессию нативного уровня тестостерона. У части этих больных при отсутствии признаков радиологического прогрессирования заболевания при длительной кастрационной терапии со временем развивается неметастатический кастрационно-рефрактерный РПЖ (КРРПЖ). Результаты крупных рандомизированных исследований свидетельствуют о необходимости стратификации этих пациентов на группу высокого риска прогрессирования заболевания с учетом короткого периода удвоения уровня простатического специфического антигена и реализации отдаленных метастазов. Основной концепцией терапии данной группы больных является применение ингибиторов андрогенового сигнала новой генерации в целях увеличения времени до возникновения метастазов КРРПЖ и общей продолжительности жизни. В статье представлены результаты крупных исследований, проведенных в данном направлении у больных неметастатическим КРРПЖ, охарактеризована роль одного из наиболее эффективных препаратов, даролутамида, применяемого для лечения этой когорты пациентов.

Ключевые слова: даролутамид, неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, время удвоения уровня простатического специфического антигена, высокий риск прогрессирования, безметастатическая выживаемость

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Перепухов В.М., Нюшко К.М. Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы: эффективность, безопасность и качество жизни пациентов при применении даролутамида. Онкоурология 2021;17(3):78–84. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-78-84.

Current capabilities in treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: effectiveness, safety, and quality of life of patients taking darolutamide

B. Ya. Alekseev^{1,2}, V.M. Perepukhov¹, K.M. Nyushko^{1,2}

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Kirill Mihaylovich Nyushko Kirandja@yandex.ru

Prostate cancer is an important disease in current oncological urology. Radical treatment of patients with localized and locally advanced prostate cancer, including surgical and radiological treatments, often does not cure patients from this pathology, especially in the group with high risk of disease progression; the risk of biochemical recurrence in this patient group can be up to 40–60 %. Widespread application of radical treatment allowed to significantly increase survival of patients from this group. However, in case of biochemical recurrence, the majority of patients require long-term androgen-depriving therapy for suppression of natural testosterone level. In some of these patients during long-term castration therapy, non-metastatic castration-resistant prostate cancer develops (CRPC) in the absence of signs of radiological disease progression. Results of large randomized trials show the necessity of stratification of these patients in the group with high risk of progression considering short doubling period of prostate-specific antigen and realization of distant metastases. The main therapy concept for this patient group is use of new-generation inhibitors of androgen signal to increase time to CRPC metastases and overall life expectancy. The article presents results of large trials performed in patients with non-metastatic CRPC and characterizes the role of one of the most effective drugs, darolutamide, used for treatment in this patient cohort.

Key words: darolutamide, non-metastatic castration-resistant prostate, prostate-specific antigen doubling time, high risk of progression, metastases-free survival

For citation: Alekseev B.Ya., Perepukhov V.M., Nyushko K.M. Current capabilities in treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: effectiveness, safety, and quality of life of patients taking darolutamide. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):78–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-78-84.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — 2-е по распространенности злокачественное заболевание среди мужчин. По данным Международного агентства по изучению рака, в 2020 г. было выявлено почти 1,4 млн (7,3 %) случаев РПЖ, а число смертельных исходов составило около 375 тыс. (GLOBOCAN 2020) [1].

Андрогенная депривационная терапия (АДТ), направленная на супрессию нативного уровня тестостерона в организме больного, является частью стандарта лечения пациентов, у которых РПЖ рецидивирует после первичного лечения. Несмотря на то что почти все пациенты первоначально имеют ответ на АДТ, у большинства из них в конечном итоге развивается кастрационно-рефрактерный РПЖ (КРРПЖ), определяемый как повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА), несмотря на постоянную АДТ [2]. КРРПЖ при отсутствии обнаруживаемых метастазов классифицируется как неметастатический. В большинстве случаев неметастатический КРРПЖ (нмКРРПЖ) прогрессирует в метастатический КРРПЖ, что ассоциировано со значительным снижением общей выживаемости. Средний возраст пациентов с нмКРРПЖ, как правило, ≥ 73 лет (в исследованиях ARAMIS, SPARTAN и PROSPER). Как правило, у пациентов с нмКРРПЖ отсутствуют симптомы заболевания и, по сравнению с пациентами с более поздней стадией заболевания, обычно они имеют удовлетворительное качество жизни (КЖ) [3–5].

Даролутамид — нестероидный ингибитор рецепторов андрогенов новой генерации, который блокирует рост клеток РПЖ, связываясь с андрогенными рецепторами, что приводит к ингибированию передачи сигнала ядерной транслокации. Даролутамид менее токсичен, чем апалутамид и энзалутамид, за счет более

низкой способности проникать через гематоэнцефалический барьер [6–8], а также за счет более низкой способности связываться с рецепторами γ -аминомасляной кислоты типа A [9]. Даролутамид имеет низкий потенциал лекарственного взаимодействия с препаратами, обычно принимаемыми пациентами с КРРПЖ для терапии сопутствующих заболеваний [10].

Применение даролутамида при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

Безопасность, фармакокинетику и активность даролутамида оценивали в исследовании ARADES, которое проводилось на базе 23 центров в США и Европе. В I фазе клинических испытаний подбирали дозу с повышением с 200 до 1800 мг ежедневно, оценивая показатели безопасности и переносимости. Ни у одного из 24 пациентов, включенных в исследование, не была достигнута максимально переносимая доза, побочные эффекты III–IV степеней тяжести отсутствовали. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями были усталость (12 %), приливы жара (5 %) и анорексия (4 %). Во II фазе клинических испытаний для расчета наиболее эффективной дозы препарата, при которой уровень ПСА снижается на ≥ 50 %, были в случайном порядке распределены различные дозы даролутамида (200, 400, 1400 мг/сут). Ответ на применение даролутамида был получен у 17 (81 %) из 21 пациента с известными уровнями ПСА. В другой части II фазы исследования с участием 110 пациентов в группах с применением 200, 400 и 1400 мг препарата было достигнуто снижение уровня ПСА ≥ 50 % в 29, 33 и 33 % случаев соответственно. В исследовании ARADES использовалась лекарственная форма в виде капсул по 100 мг, что создавало неудобства для пациентов,

которые принимали высокие дозы. Для удобства применения была разработана таблетированная форма даролутамида по 300 мг, испытание которой проводилось в исследовании ARAFOR [11].

В I фазе исследования ARAFOR сравнили фармакокинетику даролутамида в виде капсул 100 мг и таблеток 300 мг, изучали безопасность и противоопухолевую эффективность препарата в дозе 600 мг 2 раза в сутки у 30 пациентов, получавших химиотерапию по поводу метастатического КРППЖ. Были получены следующие результаты: медиана времени без отрицательной динамики по уровню ПСА составила 54 нед, до появления рентгенологических признаков прогрессирования заболевания — 66 нед; в 25 (83 %) случаях наблюдалось снижение уровня ПСА ≥ 50 % в течение 12 нед. Концентрация препарата была выше у пациентов при приеме таблеток во время еды (удвоение площади под кривой для максимальной концентрации ($AUC C_{max}$) при употреблении жирной пищи), в отличие от приема натощак. У 22 (73 %) пациентов были зарегистрированы нежелательные явления, 91 % из них — I–II степени тяжести, при этом только 20 % нежелательных явлений были связаны с применением даролутамида. Среди нежелательных явлений I степени тяжести были зафиксированы усталость, анорексия, головные боли, боль в животе, шум в ушах и солнечный дерматит. Прекращения приема препарата по причине развития побочных действий не отмечалось [12].

Применение даролутамида при неметастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

На основании полученных результатов в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ARAMIS [13] даролутамид оценивался для лечения нмКРППЖ у пациентов группы высокого риска прогрессирования с временем удвоения уровня ПСА < 10 мес. Суточная доза составила 600 мг (по 1 таблетке 2 раза в сутки во время еды). В III фазу клинических испытаний в период с 2014 по 2018 г. вошли 409 центров в 36 странах. В соотношении 2:1 1509 пациентов были рандомизированы на 2 группы: 955 испытуемых получали даролутамид, 554 — плацебо. Участие пациентов в исследовании проводилось до прогрессирования, определенного протоколом, появления непереносимых побочных эффектов терапии или отзыва информированного согласия. Характеристики пациентов по клиническим и демографическим показателям были сопоставимы в обеих группах.

Первичный анализ результатов исследования проведен 3 сентября 2018 г. (среднее время наблюдения составило 17,9 мес). К этому моменту было зафиксировано появление метастазов или смерть у 437 пациентов (табл. 1).

Обновленные результаты исследования получены 15 ноября 2019 г. (табл. 2). При приеме даролутамида значительно увеличилось время до прогрессирования

Таблица 1. Результаты исследования ARAMIS на 3 сентября 2018 г.

Table 1. Results of the ARAMIS study as of September 3, 2018

Результат исследования Outcome measure	Даролутамид, мес Darolutamide, months	Плацебо, мес Placebo, months	Отношение рисков (доверительный интервал) Hazard ratio (confidence interval)	p
Средняя продолжительность терапии Mean duration of therapy	40,3	25,4		
Медиана выживаемости без метастазирования Median metastasis-free survival	40,4	18,4	0,41 (0,34–0,50)	<0,001
Медиана времени до повышения уровня простатического специфического антигена Median time to PSA progression	33,2	7,3	0,13 (0,11–0,16)	<0,001

Таблица 2. Результаты исследования ARAMIS на 15 ноября 2019 г.

Table 2. Results of the ARAMIS study as of November 15, 2019

Результат исследования Outcome measure	Даролутамид, мес Darolutamide, months	Плацебо, мес Placebo, months	Отношение рисков (доверительный интервал) Hazard ratio (confidence interval)	p
Медиана общей выживаемости Median overall survival	40,3	25,4	0,65 (0,53–0,79)	<0,001
Медиана выживаемости без прогрессирования Median progression-free survival	36,8	14,8	0,38 (0,32–0,45)	<0,001

боли по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) 0,65; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,79; $p < 0,001$). Риск наступления летального исхода при применении даролутамида снижался на 31 % (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,53–0,88; $p = 0,003$).

Побочные эффекты были отмечены у 83,2 % пациентов, принимавших даролутамид, и у 76,9 % пациентов, получавших плацебо. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 24,8 и 20,0 % пациентов соответственно. Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением стала утомляемость с частотой более 10 % в группе даролутамида (13,2 % по сравнению с 8,3 % в группе плацебо) [13, 14]. Прекратили назначенную терапию 8,9 % пациентов, получавших даролутамид, и 8,7 %, получавших плацебо. Частота нежелательных явлений значимо не различалась (артериальная гипертензия, судорожные припадки, головокружение, когнитивные расстройства).

Средний возраст пациентов, принимавших участие в III фазе исследования ARAMIS, составил 74 года, большинство больных нмКРРПЖ имели сопутствующие заболевания, которые требовали применения различных лекарственных средств. Среди сопутствующих патологий чаще всего встречались сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет, остеоартроз. Препараты, назначавшиеся при сопутствующих патологиях (действующие на сердечно-сосудистую систему, анальгетики, гастропротективные препараты, анксиолитики, церебропротекторы), существенного влияния на фармакокинетику даролутамида не оказывали [15]. Тем не менее даролутамид оказывал существенное влияние на экспрессию розувастатина [16].

Одной из конечных точек исследования ARAMIS явилась оценка КЖ пациентов при приеме даролутамида. В сентябре 2021 г. опубликованы данные по влиянию даролутамида на КЖ, связанное со здоровьем. Оценивалось время до ухудшения КЖ с использованием опросника функционального исследования терапии рака FACT-G, в частности подшкала для РПЖ (PCS) – FACT-P, и опросника по КЖ Европейской организации по исследованию и лечению рака для пациентов с РПЖ (EORTC QLQ-PR25).

Пациенты заполняли опросник FACT-P в 1-й день и на 16-й неделе лечения, а также при каждом последующем посещении в течение двойного слепого периода исследования ARAMIS до окончания лечения (рис. 1). Опросник содержит 12 вопросов, оцениваемых по шкале типа Лайнера от 0 до 4. Баллы объединяются для получения суммы от 0 до 48, где более высокие баллы соответствуют лучшему КЖ. Полный опросник FACT-P из 39 пунктов (физическое, социальное, семейное, эмоциональное и функциональное благополучие в дополнение к PCS) также использовался во время скрининга в 1-й день, на 16-й неделе и в конце лечения; 86 % пациентов ответили на все вопросы. На основании оценки результатов терапии с помощью опросников даролутамид значительно отсрочил время до ухудшения КЖ по шкале FACT-P на 3,2 мес больше, чем плацебо (в группе даролутамида медиана 11,1 мес, в группе плацебо – 7,9 мес; ОР 0,80; 95 % ДИ 0,70–0,91; $p = 0,0005$).

Опросник EORTC QLQ-PR25 использовался в 1-й день, на 16-й неделе, затем каждую 16-ю неделю до окончания лечения или смерти пациента; 82 % пациентов ответили на все вопросы. Опросник состоит

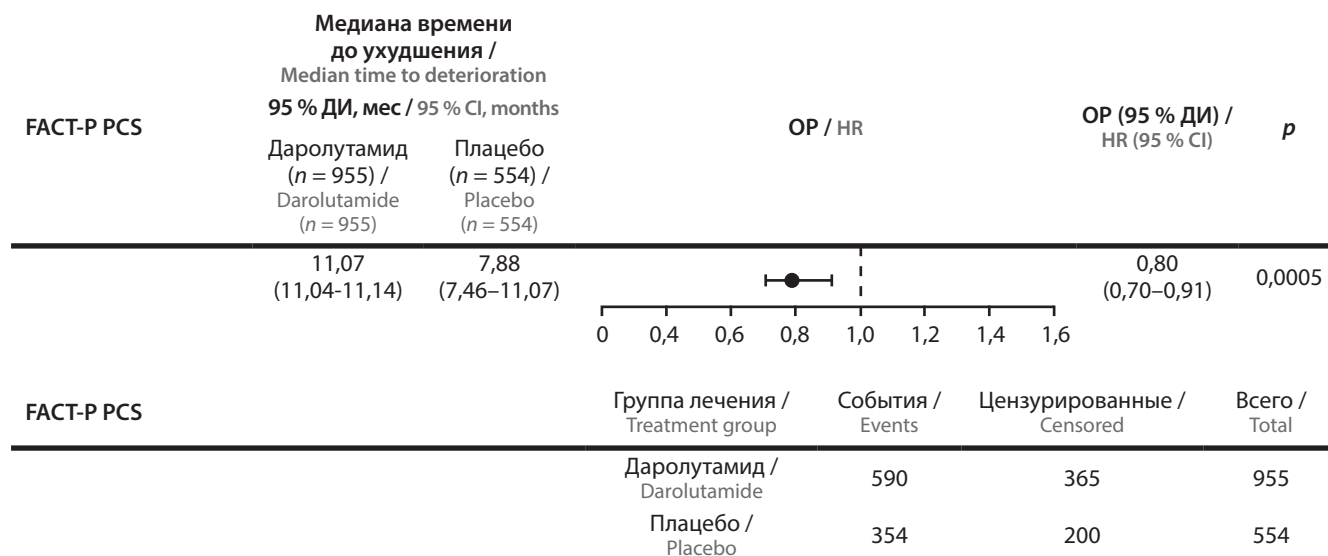


Рис. 1. Результаты опросника функционального исследования терапии рака (FACT-G), подшкала для рака предстательной железы (PCS) – FACT-P. Здесь и на рис. 2: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 1. Results the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Prostate Cancer Subscale (PSC) questionnaire – FACT-P. Here and in fig. 2: HR – hazard ratio; CI – confidence interval

из 25 пунктов и оценивает влияние симптомов, связанных с мочеиспусканием (8 пунктов), симптомов со стороны кишечника (4 пункта), симптомов, связанных с гормональным лечением (6 пунктов), использования вспомогательных средств при недержании мочи (1 пункт), сексуальную активность (2 пункта) и КЖ в отношении полового статуса (4 пункта). Более высокий

функциональный балл соответствует лучшему КЖ (для сексуальной активности и функции), при этом более высокая сумма баллов по симптомам РПЖ отражает ухудшение КЖ. EORTC QLQ-PR25 использует шкалу Лайкерта от 1 до 4 для ответов на вопросы. Эти баллы линейно преобразуются и суммируются в общую шкалу от 0 до 100 [17].

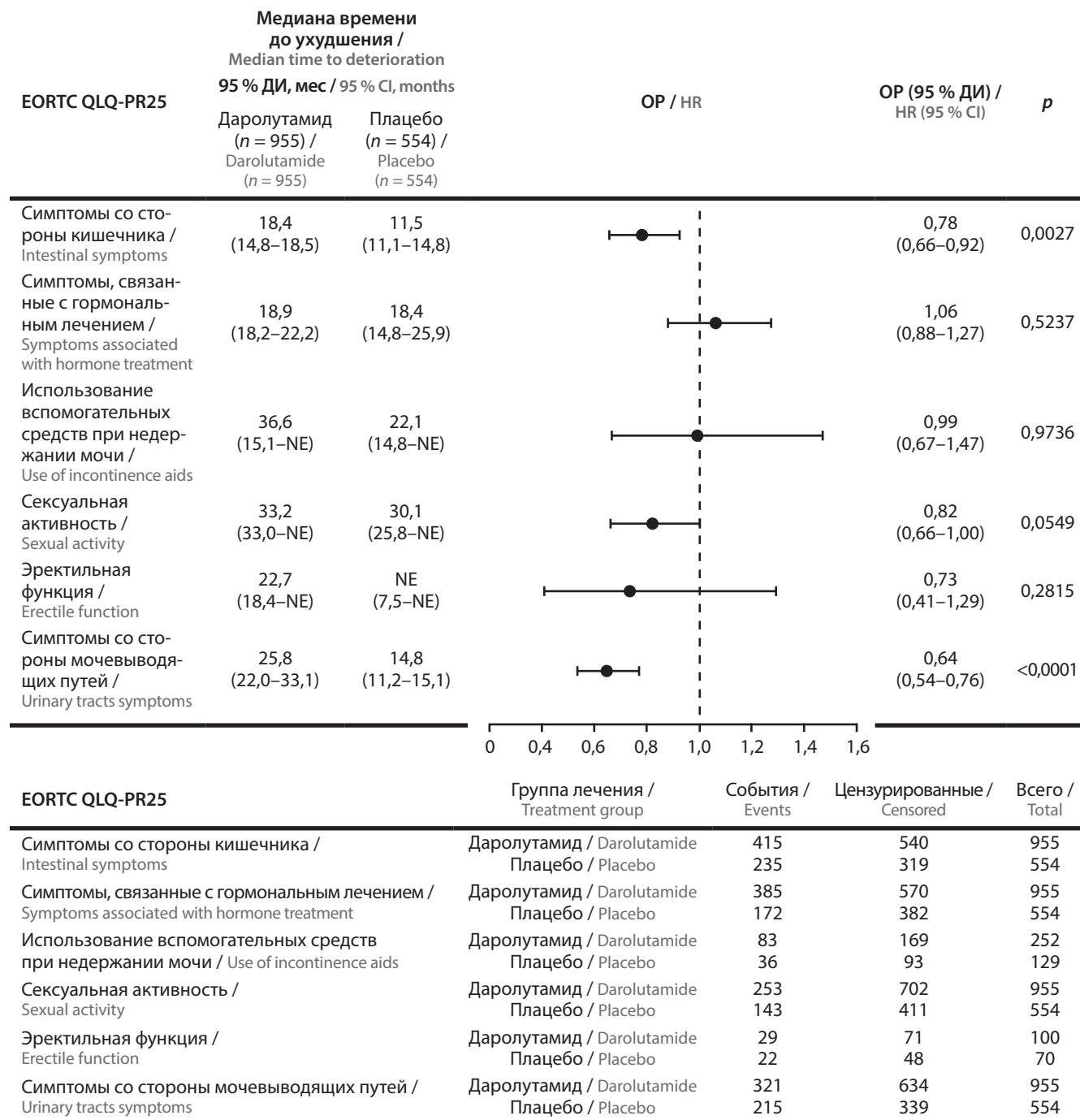


Рис. 2. Результаты опросника по качеству жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака для пациентов с раком предстательной железы (EORTC QLQ-PR25). NE – не определяется
 Fig. 2. Results of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, Prostate Cancer Module (EORTC QLQ-PR25). NE – not estimable

Анализ шкалы EORTC QLQ-PR25 показал статистически значимое увеличение времени до прогрессирования симптомов, связанных с мочеиспусканием и функцией кишечника, при приеме даролутамида по сравнению с плацебо: среднее время до ухудшения составило 25,8 и 14,8 мес (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,54–0,76; $p < 0,0001$) для мочевых симптомов; 18,4 и 11,5 мес соответственно (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,66–0,92; $p = 0,0027$) для симптомов со стороны кишечника. Не выявлено значимых различий во времени до ухудшения симптомов, связанных с гормональным лечением (приливы, проблемы, связанные со снижением или увеличением массы тела и др.) (рис. 2).

Кроме этого, при приеме даролутамида частота возникновения инфекций мочевыводящих путей ниже, чем при приеме плацебо (4,9 % против 5,1 %), задержка мочеиспускания наблюдалась значительно реже (3,5 % против 6,5 %) [13]. В исследовании ARAMIS с учетом приема АДТ не наблюдалось статистически значимых различий в КЖ пациентов, не было различий в частоте симптомов, связанных с приемом АДТ, в подгруппах больных, получавших даролутамид и плацебо.

Анализ КЖ, проведенный с помощью опросника EORTC QLQ-PR25 в исследованиях ARAMIS и PROSPER, показал, что для даролутамида и энзалутамида соответственно время до появления симптомов со стороны мочевыводящих путей и кишечника было одинаковым

[4], что было связано с лучшим контролем над заболеванием в подгруппах пациентов, получавших активное лечение, по сравнению с группой плацебо [18]. При этом время до усиления симптомов, связанных с применением АДТ, было одинаковым для даролутамида и плацебо в исследовании ARAMIS, тогда как в PROSPER при использовании энзалутамида симптомы, связанные с АДТ, развивались быстрее, чем при применении плацебо [4].

Заключение

Таким образом, на основании результатов крупных рандомизированных исследований прием даролутамида по сравнению с плацебо в комбинации с АДТ достоверно увеличивает выживаемость без метастазирования [13], общую выживаемость [14], а также время до прогрессирования боли [14]. Результаты исследования ARAMIS демонстрируют, что при терапии больных нмКРПЖ даролутамидом существенно увеличивается время до ухудшения КЖ, специфичного для пациентов с РПЖ, а также до симптомов, связанных с заболеванием. Даролутамид имеет хороший профиль безопасности, а вероятность взаимодействия с другими лекарственными средствами, чаще всего используемыми при сопутствующих заболеваниях, ниже, чем у апалутамида и энзалутамида. Данные выводы говорят о возможности широкого применения даролутамида для лечения больных нмКРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCA Nestimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Gillessen S., Attard G., Beer T.M. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the advanced prostate cancer consensus conference 2019. *Eur Urol* 2020;77(4):508–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.01.012.
3. Saad F., Cella D., Basch E. et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(10):1404–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30456-X.
4. Tombal B., Saad F., Penson D. et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(4):556–69. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30898-2.
5. Mateo J., Fizazi K., Gillessen S. et al. Managing nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2019;75(2):285–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.07.035.
6. Zurth C., Trummel D., Sandman S., Trummel D. Higher blood-brain barrier penetration of [14C] apalutamide and [14C] enzalutamide compared to [14C] darolutamide in rats using whole-body autoradiography. *J Clin Oncol* 2019;37(7_suppl):156. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.156.
7. Zurth C., Trummel D., Sandman S., Seidel D. Blood-brain barrier penetration of [14C] darolutamide compared with [14C] enzalutamide in rats using whole body autoradiography. *J Clin Oncol* 2018;36(6_suppl):345. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.345.
8. Moilanen A.M., Riikonen R., Oksala R. et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep* 2015;5:12007. DOI: 10.1038/srep12007.
9. Moilanen A. ODM-201-New Generation Androgen Receptor Inhibitor with Excellent Antiandrogenic and Antitumor Activity in Nonclinical Models of CRPC. Poster P376 presented at the European Cancer Congress 2013.
10. Shore N., Zurth C., Fricke R. et al. Evaluation of clinically relevant drug–drug interactions and population pharmacokinetics of darolutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: results of pre-specified and post hoc analyses of the phase III ARAMIS trial. *Target Oncol* 2019;14(5):527–39. DOI: 10.1007/s11523-019-00674-0.
11. Fizazi K., Massard C., Bono P. et al. Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation and randomised phase 2 dose expansion trial. *Lancet Oncol*

- 2014;15(9):975–85.
DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70240-2.
12. Massard C., Penttinen H.M., Vjaters E. et al. Pharmacokinetics, antitumor activity, and safety of ODM-201 in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: an open-label phase 1 study. *Eur Urol* 2016;69(5):834–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.09.046.
13. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671.
14. Fizazi K. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383(11):1040–9.
15. Zurth C., Koskinen M., Fricke R. et al. Drug-drug interaction (DDI) of darolutamide: *in vitro* and clinical studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019;44(6):747–59. DOI: 10.1007/s13318-019-00577-5.
16. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Nubeqa (darolutamide) US prescribing information. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212099Orig1s000lbl.pdf. Accessed 31.07.2019.
17. Van Andel G., Bottomley A., Fosså S.D. et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2008;44(16):2418–24. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.030.
18. Saad F., Ivanescu C., Morlock R.J., Sugg J. Association between urinary, bowel, and hormonal treatment-related symptoms and clinical outcomes in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): PROSPER study. *J Clin Oncol* 2019;37(7_suppl):233. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.233.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи, написание текста рукописи;
В.М. Перепухов, К.М. Ньюшко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev: developing the research design, article writing;
V.M. Perepukhov, K.M. Nyushko: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>
К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 18.09.2021. Принята к публикации: 07.10.2021.

Article submitted: 18.09.2021. Accepted for publication: 07.10.2021.