

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-178-184



Для цитирования: Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы». Онкоурология 2023;19(1):178–84. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-178-184

For citation: Resolution of the Panel of Experts on “The current approaches to drug therapy in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer”. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):178–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-178-184

Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы»

28 сентября 2022 г.

28 сентября 2022 г. в Санкт-Петербурге состоялся Совет экспертов, на котором ведущими онкоурологами страны обсуждались вопросы лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы, профиль пациентов для назначения тройной комбинации и современные возможности терапии.

Эпидемиология

Рак предстательной железы (РПЖ) является 2-м по распространенности злокачественным новообразованием у мужчин во всем мире. По оценкам, в 2020 г. в мире РПЖ был диагностирован у 1,4 млн мужчин и около 375 тыс. мужчин умерли от этого заболевания [1–4].

В России, как и в других странах, РПЖ занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения. В 2021 г. в России было зарегистрировано 40 137 новых случаев РПЖ. При локализованных формах заболевания 5-летняя выживаемость достигает почти 100 %, однако данный показатель снижается до 34 % при местно-распространенном и метастатическом РПЖ [1, 2].

На момент первичного обращения в большинстве случаев диагностируется неметастатический РПЖ, при котором основой терапии является проведение радикального лечения в варианте хирургического вмешательства или лучевой терапии. Однако почти у каждого 5-го пациента в России уже на момент установки диагноза выявляются отдаленные метастазы. Кроме этого, свой вклад в популяцию пациентов с диссеми-

нированным РПЖ вносит развитие рецидивов заболевания после радикального лечения (биохимического и/или клинического), которые регистрируются у 18–22 % пациентов с первичной неметастатической формой заболевания.

Таким образом, популяция больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ (мГЧРПЖ) многочисленна и неоднородна. Это обуславливает актуальность проблемы лечения данной категории пациентов.

Лечение пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы

Метастатический гормоночувствительный РПЖ является показанием к системной противоопухолевой терапии, основанной на андрогенной депривации (хирургической или медикаментозной) и одном из препаратов комбинации. На основании данных 7 крупных рандомизированных исследований (РКИ) II/III фаз в качестве препаратов комбинации, рекомендованных к применению при мГЧРПЖ, могут использоваться цитостатик доцетаксел, или ингибитор андрогенного сигнала – блокатор стероидогенеза абиратерон* (в комбинации с преднизолоном), или антиандроген 2-го поколения (энзалутамид или апалутамид). Ряду пациентов с мГЧРПЖ также возможно проведение дистанционной лучевой терапии на предстательную железу с андроген-депривационной терапией (АДТ). АДТ в монорежиме следует применять только в случае наличия противопоказаний к комбинированной терапии или при отказе больного от назначения комбинаций.

*Показание мГЧРПЖ препарата абиратерон не зарегистрировано в РФ.

Основным критерием, влияющим на выбор препарата комбинации, является объем метастатического поражения (большой или малый), определение которого заимствовано из РКИ III фазы CHAARTED. Большой объем метастатического поражения соответствует наличию 4 и более костных метастатических очагов (из которых как минимум 1 метастаз локализуется за пределами костей осевого скелета) и/или наличию не менее 1 подтвержденного висцерального метастаза РПЖ. Согласно субанализам данных исследований доцетаксела CHAARTED и STAMPEDE и исследования абиратерона* LATITUDE, как доцетаксел, так и абиратерон* значительно увеличивают общую выживаемость (ОВ) пациентов с мГЧРПЖ только при большом объеме метастатического поражения, и эти препараты целесообразно использовать только у данной категории пациентов. Согласно субанализам данных РКИ III фазы апалутамида (TITAN) и энзалутамида (ENZAMET и ARCHES), влияние антиандроенов 2-го поколения на ОВ не зависит от метастатической нагрузки, в связи с чем эти противоопухолевые агенты могут применяться у всех категорий больных мГЧРПЖ.

Согласно мнению панели экспертов, при выборе оптимальной тактики лечения в клинической практике, помимо объема метастатической нагрузки, во внимание могут приниматься другие факторы, включая характеристики опухоли (сумма баллов по шкале Глисона, наличие симптомов первичной опухоли и метастазов, осложнения опухолевого процесса) и индивидуальные особенности пациента, такие как органые функции, коморбидный фон, стиль и ожидаемая продолжительность жизни.

Несмотря на широкое использование комбинированной терапии в лечении мГЧРПЖ, не у всех пациентов удается достичь удовлетворительных результатов лечения, что делает актуальным внедрение новых, более эффективных режимов в клиническую практику.

Препарат даролутамид

Даролутамид – нестероидный антиандроген 2-го поколения, зарегистрированный в России в феврале 2021 г. Даролутамид характеризуется высоким аффинитетом как к «диким», так и к мутантным андрогенным рецепторам. В доклинических исследованиях установлена низкая способность даролутамида проникать через гематоэнцефалический барьер.

До настоящего времени показанием к назначению даролутамида на территории России являлся неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ у больных группы высокого риска прогрессирования. Однако появление новых данных позволяет рассчитывать на расширение показаний к применению этого антиандрогена 2-го поколения.

Обоснование, дизайн и характеристики пациентов в исследовании ARASENS

На этапе доклинических исследований был доказан синергизм антиандроенов 2-го поколения и доцетаксела и продемонстрировано, что блокада рецепторов андроенов усиливает таксаниндуцированный апоптоз клеток аденокарциномы предстательной железы [5–8]. Эти данные послужили основанием для изучения комбинации даролутамида с доцетакселом на фоне андрогенной депривации при мГЧРПЖ, продемонстрировавшей обнадеживающие результаты в РКИ III фазы ARASENS.

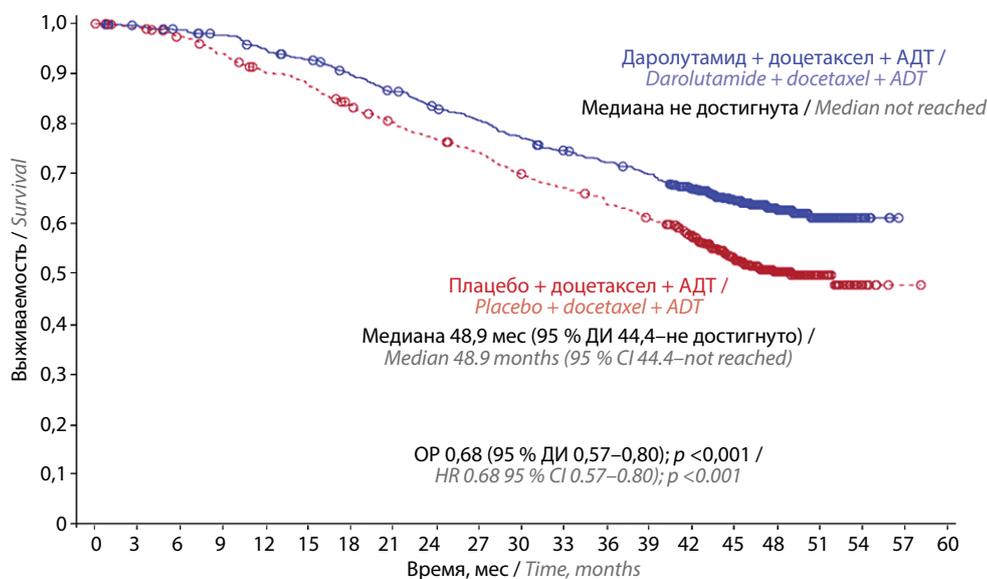
ARASENS – международное двойное слепое исследование III фазы, в которое включали пациентов с мГЧРПЖ и статусом по шкале ECOG 0 или 1 (NCT02799602). После стратификации по стадии TNM и уровню щелочной фосфатазы больных рандомизировали в соотношении 1:1 в основную группу, в которой пациенты получали АДТ в комбинации с доцетакселом и даролутамидом, и контрольную группу, в которой пациентам назначали АДТ с доцетакселом и плацебо. Первичной конечной точкой РКИ являлась ОВ, ключевыми вторичными конечными точками – время до развития кастрационной резистентности, время до прогрессирования боли, время до первого симптомного события со стороны скелета и время до начала последующей системной противоопухолевой терапии.

С ноября 2016 г. по июнь 2018 г. были рандомизированы 1306 пациентов: 651 – в группу даролутамид + доцетаксел + АДТ; 655 – в группу плацебо + доцетаксел + АДТ. Группы больных были хорошо сбалансированы по основным характеристикам. В обеих группах медиана возраста составила 67 лет, у большинства пациентов (71,1 %) соматический статус соответствовал ECOG 0. У 78,2 % больных сумма баллов по шкале Глисона была ≥ 8 . У всех пациентов на момент рандомизации имелись отдаленные метастазы, при этом в 86,1 % случаев диссеминация опухолевого процесса была выявлена уже на момент первичного диагноза. В популяции исследования доминировали больные с костными метастазами (79,5 %), висцеральные очаги поражения имели место в 17,5 % наблюдений.

Эффективность в исследовании ARASENS

Исследование ARASENS достигло первичной конечной точки. На момент первичного среза данных (25 октября 2021 г.) в группе даролутамид + доцетаксел + АДТ достигнуто статистически значимое увеличение показателя ОВ. Введение в схему лечения даролутамида снижало риск смерти на 32,5 % по сравнению с группой доцетаксел + АДТ (отношение рисков (ОР)

*Показание мГЧРПЖ препарата абиратерон не зарегистрировано в РФ.

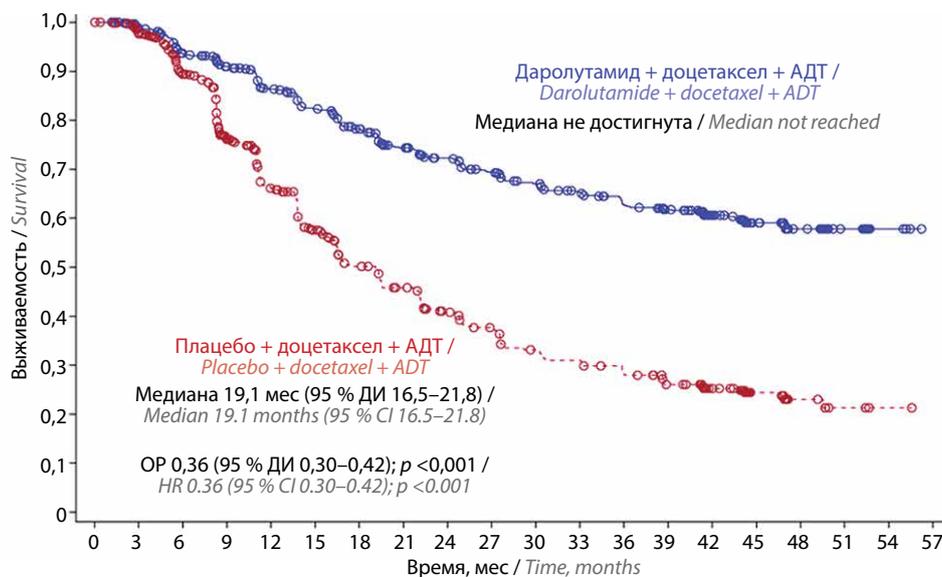


Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Даролутамид / Darolutamide	651	645	637	627	608	593	570	548	525	509	486	468	452	436	402	267	139	56	9	0	0
Плацебо / Placebo	654	646	630	607	580	565	535	510	488	470	441	424	402	383	340	218	107	37	6	1	0

Рис. 1. Результаты показателя общей выживаемости в исследовании ARASENS. Здесь и на рис. 2: АДТ – андрогендепривационная терапия; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков

Fig. 1. Overall survival outcomes in the ARASENS trial. Here and in fig. 2: ADT – androgen deprivation therapy; CI – confidence interval; HR – hazard ratio



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Даролутамид / Darolutamide	651	616	567	537	496	465	433	401	380	358	340	325	308	292	211	132	54	18	5	0
Плацебо / Placebo	654	613	533	425	348	289	242	215	185	165	143	134	120	105	79	38	14	4	1	0

Рис. 2. Время до развития кастрационно-резистентного рака предстательной железы в исследовании ARASENS

Fig. 2. Time to castration-resistant prostate cancer in the ARASENS trial

0,675; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,568–0,801; $p < 0,0001$) (рис. 1).

Преимущество комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ в отношении ОВ достигло статистической значимости во всех заранее определенных

группах пациентов. Следует отметить, что последующая системная противоопухолевая терапия после прогрессирования РПЖ на фоне терапии согласно протоколу исследования проводилась 56,8 % больных основной группы и 75,6 % пациентов контрольной

группы. Однако это не повлияло на значимое увеличение ОВ у больных мГЧРПЖ, получавших даролутамид в составе триплета.

В РКИ ARASENS были получены положительные результаты по вторичным конечным точкам. Даролутамид в комбинации с доцетакселом и АДТ значимо увеличивал время до развития кастрационной резистентности по сравнению с контрольной группой (ОР 0,357; 95 % ДИ 0,302–0,421; $p < 0,0001$) (рис. 2).

Введение в схему лечения даролутамида приводило к значимому увеличению времени до прогрессирования боли (отношение шансов 0,792; 95 % ДИ 0,660–0,950; $p = 0,0058$), времени до первого симптомного события со стороны скелета и времени до начала последующей системной противоопухолевой терапии (табл. 1).

Безопасность в исследовании ARASENS

Профиль безопасности и частота отдельных нежелательных явлений (НЯ) были сопоставимыми между

группами исследования. Частота регистрации НЯ ($\geq 10\%$) ожидаемо оказалась наиболее высокой в период лечения доцетакселом в обеих группах. НЯ III–IV степеней тяжести, ассоциированные с лечением, были отмечены у 66,1 % пациентов группы даролутамид + доцетаксел + АДТ и у 63,5% пациентов группы доцетаксел + АДТ. Частота нейтропении в группах составила 33,7 и 34,2 % соответственно. Частота прекращения лечения, обусловленная НЯ, составила 13,5 % в группе даролутамид + доцетаксел + АДТ и 10,6 % в группе доцетаксел + АДТ (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и приемлемой безопасности комбинации даролутамида с доцетакселом на фоне АДТ у пациентов с мГЧРПЖ и подтверждают целесообразность ее применения у данной категории больных. Показание мГЧРПЖ зарегистрировано 24.03.2023, и соответствующие изменения внесены в инструкцию по медицинскому применению.

Таблица 1. Вторичные конечные точки эффективности (полная популяция для анализа)

Table 1. Secondary efficacy endpoints (full analysis set)

Конечная точка Endpoint	Даролутамид + доцетаксел + АДТ ($n = 651$)* Darolutamide + docetaxel + ADT ($n = 651$)*		Плацебо + доцетаксел + АДТ ($n = 654$)* Placebo + docetaxel + ADT ($n = 654$)*		Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
	Медиана, мес Median, months	n (%)	Медиана, мес Median, months	n (%)		
Время до развития кастрационно-резистентного рака предстательной железы Time to castration-resistant prostate cancer	Н/д NR	225 (35)	19,1	391 (60)	0,36 (0,30–0,42)	<0,001
Время до прогрессирования боли Time to pain progression	Н/д NR	222 (34)	27,5	248 (38)	0,79 (0,66–0,95)	0,01
Выживаемость без симптоматических событий со стороны скелета Symptomatic skeletal event-free survival	51,2	257 (40)	39,7	329 (50)	0,61 (0,52–0,72)	<0,001
Время до первого симптоматического события со стороны скелета Time to first symptomatic skeletal event	Н/д NR	95 (15)	Н/д NR	108 (17)	0,71 (0,54–0,94)	0,02
Время до начала следующей линии системной противоопухолевой терапии Time to initiation of subsequent systemic antineoplastic therapy	Н/д NR	219 (34)	25,3	395 (60)	0,39 (0,33–0,46)	<0,001
Время до нарастания выраженности физических симптомов заболевания Time to worsening of disease-related physical symptoms	19,3	351 (54)	19,4	308 (47)	1,04 (0,89–1,22)	0,59
Время до применения опиоидных анальгетиков в течение ≥ 7 дней подряд Time to initiation of opioid use for ≥ 7 consecutive days	Н/д NR	92 (14)	Н/д NR	117 (18)	0,69 (0,52–0,91)	Не применимо Not applicable

*Один пациент, рандомизированный в группу плацебо, но получавший даролутамид, в полной популяции для анализа был включен в группу даролутамида.

Примечание. АДТ – андрогендепривационная терапия; н/д – не достигнуто.

*One patient who was randomly assigned to the placebo group but received darolutamide was included in the placebo group in the full analysis set.
Note. ADT – androgen deprivation therapy; NR – not reached.

Таблица 2. Нежелательные явления, n (%)

Table 2. Adverse events, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Даролутамид + доцетаксел + АДТ (n = 652)* Darolutamide + docetaxel + ADT (n = 652)*	Плацебо + доцетаксел + АДТ (n = 650)* Placebo + docetaxel + ADT (n = 650)*
Любое нежелательное явление Any adverse event	649 (99,5)	643 (98,9)
Степень тяжести: Severity grade:		
I	28 (4,3)	35 (5,4)
II	162 (24,8)	169 (26,0)
III	248 (38,0)	232 (35,7)
IV	183 (28,1)	181 (27,8)
V	27 (4,1)	26 (4,0)
Серьезное нежелательное явление Serious adverse event	292 (44,8)	275 (42,3)
Нежелательное явление, приведшее к окончательному прекращению лечения исследуемым препаратом: Adverse event leading to permanent discontinuation of trial agent:		
даролутамид или плацебо darolutamide or placebo	88 (13,5)	69 (10,6)
доцетаксел docetaxel	52 (8,0)	67 (10,3)
Отдельные нежелательные явления III или IV степени**: Selected grade III or IV adverse events**:		
нейтропения*** neutropenia***	220 (33,7)	222 (34,2)
фебрильная нейтропения febrile neutropenia	51 (7,8)	48 (7,4)
артериальная гипертензия hypertension	42 (6,4)	21 (3,2)
анемия anemia	31 (4,8)	33 (5,1)
пневмония pneumonia	21 (3,2)	20 (3,1)
гипергликемия hyperglycemia	18 (2,8)	24 (3,7)
повышение активности АЛТ increased ALT level	18 (2,8)	11 (17)
повышение активности АСТ increased AST level	17 (2,6)	7 (11)
увеличение массы тела increased weight	14 (2,1)	8 (12)
инфекции мочевыводящих путей urinary tract infection	13 (2,0)	12 (1,8)

*Три пациента, рандомизированные в группу плацебо, не получали назначенное лечение. Один пациент, рандомизированный в группу плацебо, но получавший даролутамид, при проведении анализа безопасности был включен в группу даролутамида.

**Данные, полученные в группе комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ, включают все нежелательные явления III или IV степени, зарегистрированные не менее чем у 2 % пациентов.

***Категория «нейтропения» включает предпочтительные термины «лейкопения», «нейтропения», «уменьшение количества нейтрофилов» и «уменьшение количества лейкоцитов».

Примечание. АДТ – андрогендепривационная терапия; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

*Three patients who were assigned to the placebo group, never received the assigned trial treatment. One patient who was assigned to the placebo group but received darolutamide was included in the darolutamide group of the safety analysis set.

**Data for the group of darolutamide, ADT, and docetaxel, includes all grade III or IV events that occurred in at least 2 % of the patients.

***The neutropenia category includes the preferred terms of leukopenia, neutropenia, decreased neutrophil count, and decreased white-cell count.

Note. ADT – androgen deprivation therapy; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase.

В связи с вышесказанным участниками Совета экспертов были сделаны следующие выводы:

- Популяция пациентов с мГЧРПЖ многочисленна. Результаты лечения больных с агрессивными формами первичного диссеминированного РПЖ и большим объемом метастатического поражения остаются неудовлетворительными. Существует потребность в улучшении исходов системной противоопухолевой терапии у данной категории пациентов.
- Лечение пациентов с мГЧРПЖ должно быть направлено на увеличение ОВ и времени до развития кастрационной резистентности.
- В РКИ III фазы ARASENS комбинация даролутамида с доцетакселом и АДТ показала преимущество по сравнению со стандартной комбинацией доцетаксела и АДТ по первичной конечной точке – ОВ, а также по вторичным конечным точкам, в том числе времени до развития кастрационной резистентности, которые являются клинически значимыми. Комбинация даролутамида и АДТ с доцетакселом продемонстрировала приемлемый профиль безопасности, а также предсказуемый и управляемый профиль токсичности.
- Кандидатами для проведения терапии даролутамидом с доцетакселом и АДТ являются пациенты с мГЧРПЖ, не имеющие противопоказаний к использованию препаратов комбинации.
- Показание мГЧРПЖ препарата даролутамид зарегистрировано в России 24.03.2023.
- Рекомендовано включение тезиса о назначении комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ при мГЧРПЖ в Клинические рекомендации Минздрава России.

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ**Председатель:**

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, онколог-уролог, ученый секретарь Российского общества онкоурологов, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; заведующий кафедрой онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (Москва)

Участники:

Аверьянова Светлана Владимировна, к.м.н., врач-онколог высшей категории, заместитель главного врача по медицинской части ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (Саратов)

Амдий Рефат Эльдарович, д.м.н., профессор кафедры урологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, заведующий учебной частью кафедры урологии (Санкт-Петербург)

Атдуев Вагиф Ахмедович, д.м.н., член Правления Российского общества онкоурологов, главный внештатный специалист-уролог Минздрава Нижегородской области, профессор кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, врач-онколог, уролог, главный специалист-уролог ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (Нижний Новгород)

Власов Дмитрий Валерьевич, к.м.н., медицинский директор АО «Байер», руководитель медицинского кластера стран СНГ (Москва)

Волкова Мария Игоревна, д.м.н., профессор, кафедра онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, врач-онколог онкологического отделения № 8 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ г. Москвы» (Москва)

Гафанов Рустан Айратович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела комплексной диагностики и лечения заболеваний органов мочеполовой системы у взрослых и детей ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (Москва)

Гладков Олег Александрович, д.м.н., заслуженный врач Российской Федерации, заведующий отделом телемедицинских технологий ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (Челябинск)

Копылов Андрей Валерьевич, заведующий консультативно-диагностической поликлиникой, врач высшей категории, ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (Самара)

Копыльцов Евгений Иванович, к.м.н., заслуженный врач Российской Федерации, член Правления Российского общества онкоурологов, заведующий урологическим отделением БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер» (Омск)

Лутошкина Ольга Анатольевна, врач — клинический фармаколог, врач-онколог ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер» (Пермь)

Матвеев Всеволод Борисович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления, заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Носов Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения противоопухолевой терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, член правления RUSSCO, председатель рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO (Москва)

Нюшко Кирилл Михайлович, д.м.н., профессор, онколог-уролог, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Усынин Евгений Анатольевич, д.м.н., член Правления Российского общества онкоурологов, руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск)

Широкоград Валерий Иванович, д.м.н., член Правления Российского общества онкоурологов, заведующий урологическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ г. Москвы» (Москва)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
3. Mottet N. (Chair), Cornford P. (Vice-chair), van den Bergh R.C.N. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2023. Pp. 108–115.
4. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б. и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России. 2021. С. 42–49.
Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Matveev V.B. et al. Prostate cancer. Clinical Guidelines. Russian Oncology Association. 2021. Pp. 42–49. (In Russ.).
5. Williams S., Mazibuko N., O’Daly O. et al. Significant localized reduction in cerebral blood flow (CBF) in regions relevant to cognitive function with enzalutamide (ENZA) compared to darolutamide (DARO) and placebo (PBO) in healthy volunteers. J Clin Oncol 2020;38:Suppl:abstract 326. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.326.
6. Zurth C., Sandman S., Trummel D. et al. 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:Suppl:abstract 156. Available at: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.156.
7. 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
8. Smith M.R., Hussain M., Saad F. et al. ARA701 Trial Investigators. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2022;386(12):1132–42. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115

Финансирование. Публикация при поддержке АО «Байер».
Funding. Publishing with support of Bayer.

Статья поступила: 24.01.2023. **Принята к публикации:** 23.03.2023.
Article submitted: 24.01.2023. **Accepted for publication:** 23.03.2023.