

Роль даролутамида в интенсификации лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы: кому нужна тройная комбинация?

М.И. Волкова^{1,2}, К.А. Турупаев³

¹Онкологический центр № 1 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Статья представляет собой обзор результатов регистрационного исследования даролутамида в комбинации с андрогендепривационной терапией (АДТ) и доцетакселом ARASENS. Это единственный триплет, зарегистрированный в России для терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы. Триплет, основанный на даролутамиде, продемонстрировал значимые преимущества в показателях общей выживаемости и беспрогрессивной выживаемости по сравнению с гормонохимиотерапией в рандомизированном исследовании III фазы ARASENS, а также выигрыш в беспрогрессивной выживаемости по сравнению с дуплетами АДТ и ингибиторов андрогенного сигнала в метаанализах рандомизированных исследований III фаз. Наибольшую клиническую пользу от назначения даролутамида с АДТ и доцетакселем получают пациенты с *de novo* метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы, имеющие большую метастатическую нагрузку. Триплет, основанный на даролутамиде, продемонстрировал хороший профиль безопасности, сопоставимый с двойной комбинацией АДТ и доцетаксела.

Ключевые слова: метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, ARASENS, даролутамид, доцетаксел, андрогендепривационная терапия

Для цитирования: Волкова М.И., Турупаев К.А. Роль даролутамида в интенсификации лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы: кому нужна тройная комбинация? Онкоурология 2025;21(2):89–103.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-89-103>

Role of darolutamide in intensification of treatment of patients with hormone-sensitive prostate cancer: who needs the triplet combination?

M.I. Volkova^{1,2}, K.A. Turupaev³

¹Oncology Center No. 1, Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department; Build. 7, 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Mariya Igorevna Volkova mivolkova@rambler.ru

The article presents a review of the results of the ARASENS registration study of darolutamide in combination with androgen-deprivation therapy (ADT) and docetaxel. This is the only triplet registered in Russia for treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Darolutamide-based triplet showed significant benefits in overall survival and progression-free survival compared to hormone and chemotherapy combination in randomized phase III

trial ARASENS, as well as better progression-free survival compared to ADT and androgen signal inhibitor duplets in meta-analyses of phase III randomized trials. Patients with *de novo* metastatic hormone-sensitive prostate cancer and high metastatic load receive the highest clinical benefit from darolutamide in combination with ADT and docetaxel. Darolutamide-based triplet demonstrated good safety profile comparable to duplet combination of ADT and docetaxel.

Keywords: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, ARASENS, darolutamide, docetaxel, androgen-deprivation therapy

For citation: Volkova M.I., Turupaev K.A. Role of darolutamide in intensification of treatment of patients with hormone-sensitive prostate cancer: who needs the triplet combination? *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):89–103. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-89-103>

Постоянная длительная андрогендепривационная терапия (АДТ) в течение долгих лет оставалась единственным подходом к лечению метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ), обеспечивая увеличение времени до развития кастрационной резистентности приблизительно до 12 мес, а общей продолжительности жизни — до ~3 лет [1–10]. Появление результатов ряда исследований, доказавших, что комбинированная терапия снижает риск смерти на 24–37 % по сравнению с моно-АДТ, в корне изменило подходы к лечению больных этой категории. Текущие рекомендации предусматривают необходимость назначения комбинированной терапии, включающей АДТ в сочетании с доцетакселем и/или ингибитором андрогенного сигнала (ИАС), всем пациентам с мГЧРПЖ, не имеющим противопоказаний к препаратам комбинации [11–13]. В 2 из 3 завершённых рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы доцетаксел в сочетании с АДТ по сравнению с моно-АДТ обеспечивал значимое увеличение общей выживаемости (ОВ) больных мГЧРПЖ [2, 14, 15]. Последующие РКИ III фазы продемонстрировали преимущества АДТ в сочетании с ИАС, включая абиратерона ацетат [5, 6] и антиандрогены 2-го поколения (АА2) (апалутамид и энзалутамид) [7, 8], по сравнению с АДТ и плацебо в отношении ОВ и выживаемости без радиологического прогрессирования при мГЧРПЖ.

В РКИ III фазы, изучавших эффективность тройных комбинаций, основанных на АДТ с доцетакселем и ИАС при мГЧРПЖ, результаты оказались противоречивыми. В исследовании PEACE-1, сравнивавшем комбинацию АДТ, доцетаксела и абиратерона ацетата с комбинацией АДТ и доцетаксела только у пациентов с впервые выявленным мГЧРПЖ, триплет обеспечивал значимое увеличение ОВ [9]. В открытом не регистрационном исследовании ENZAMET, включившем пациентов с мГЧРПЖ, стартовавших терапию доцетакселем до рандомизации в группы АДТ с энзалутамидом или АДТ с антиандрогеном 1-го поколения (АА1), подгрупповой анализ не выявил значимых преимуществ триплета с АА2 по сравнению с АДТ, доцетакселем и АА1 [1].

Последним РКИ III фазы, направленным на изучение эффективности тройной комбинации при мГЧРПЖ, является позитивное исследование ARASENS, сравнивавшее АА2 даролутамид + доцетаксел с плацебо у пациентов, получающих только АДТ с доцетакселем [16, 17].

Даролутамид — АА2, молекула которого имеет структурные отличия от других нестероидных антиандрогенов. Особенности молекулярного строения даролутамида обуславливают его низкую способность к пенетрации гематоэнцефалического барьера и ограниченный потенциал для клинически значимых межлекарственных взаимодействий [18–21]. Даролутамид изучался в 3 позитивных РКИ III фазы: ARAMIS (исследование даролутамида с АДТ при неметастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (КРРПЖ) группы высокого риска), ARANOTE (исследование даролутамида при мГЧРПЖ в составе двойной комбинации с АДТ; схема терапии, изучаемая в РКИ ARANOTE, не зарегистрирована в России) и ARASENS (исследование даролутамида при мГЧРПЖ в составе тройной комбинации с АДТ и доцетакселем). Во всех исследованиях был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности даролутамида, характеризующийся низкой частотой нежелательных явлений (НЯ), специфичных для АА2, и редкой отменой терапии из-за побочных реакций [10, 16, 17, 22].

Исследование ARASENS, сфокусированное на проблеме интенсификации терапии у пациентов с мГЧРПЖ, представляет особый интерес. ARASENS — международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование. Ключевым критерием включения являлся верифицированный мГЧРПЖ у взрослого мужчины со статусом работоспособности Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 или 1, являющегося кандидатом для лечения АДТ с доцетакселем. В критерии исключения входили метастазы только в регионарных лимфатических узлах, предшествующая АДТ более чем за 12 нед до рандомизации, ИАС, химиотерапия или иммунотерапия мГЧРПЖ в анамнезе, а также лучевая терапия в течение 2 нед до рандомизации. Всех больных стратифицировали

по категории М (M1a, M1b или M1c), а также сывороточному уровню щелочной фосфатазы (нормальный или выше нормального) и рандомизировали в соотношении 1:1 на терапию даролутамидом (600 мг/сут) или плацебо. Всем пациентам проводилась АДТ (агонистом или антагонистом лютеинизирующего гормона-рилизинг-гормона или путем хирургической кастрации в течение 12 нед до рандомизации) в комбинации с химиотерапией доцетакселом (75 мг/м² в 1-й день цикла, каждый 21 день, 6 циклов) в сочетании с преднизолоном или без него (по решению врача). Пациенты получали даролутамид или плацебо до симптомного прогрессирования заболевания, смены противоопухолевой терапии, непереносимых осложнений, решения пациента или врача, смерти или несоблюдения режима лечения [16].

Первичной конечной точкой исследования ARASENS являлась ОВ, вторичные точки включали время до развития КРПЖ, прогрессирования боли, выживаемость без симптомных скелетных событий, время до первого симптомного скелетного события, время до начала последующей системной противоопухолевой терапии, время до усиления выраженности физических симптомов, связанных с заболеванием, время до начала лечения опиоидами в течение 7 или более последовательных дней, а также безопасность.

В исследование были включены 1306 пациентов: 651 — в группу даролутамида, 655 — в группу плацебо. Медиана возраста популяции исследования составила 67 лет, большинство пациентов (71,1 %) имели статус по шкале ECOG 0, доминировали больные с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 8 (78,2 %) и метастазами *de novo* (86,1 %). Костные метастазы были выявлены в 79,5 % наблюдений, висцеральные очаги диагностированы в 17,5 % случаев. Лечебные группы были хорошо сбалансированы по демографическим признакам и исходным характеристикам (табл. 1).

На момент окончания сбора данных в группе даролутамида по сравнению с группой плацебо медиана продолжительности лечения была больше (41,0 мес против 16,7 мес соответственно) и была выше доля пациентов, продолжавших получать исследуемую терапию (45,9 % против 19,1 % соответственно). Все 6 запланированных циклов доцетаксела были завершены у 87,6 % больных группы даролутамида и у 85,5 % пациентов группы плацебо. Медиана последующего наблюдения в группах составила 43,7 и 42,4 мес соответственно.

В РКИ ARASENS была достигнута первичная конечная точка: даролутамид значительно снижал риск смерти на 32,5 % по сравнению с плацебо (отношение шансов (ОШ) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,57–0,80; $p < 0,001$) (рис. 1, а). Четырехлетняя ОВ составила 62,7 % (95 % ДИ 58,7–66,7) в группе даролутамида и 50,4 % (95 % ДИ 46,3–54,6) в группе плацебо (см. рис. 1, а) [16].

Преимущество даролутамида в отношении ОВ реализовалось в большинстве подгрупп пациентов (рис. 1, б). Для выделения популяции больных мГЧРПЖ, получивших наибольший выигрыш от тройной комбинации с включением даролутамида, в исследовании ARASENS был проведен подгрупповой анализ зависимости результатов лечения пациентов от объема опухолевой нагрузки и группы риска. Опухолевая нагрузка оценивалась по критериям РКИ CHAARTED, считалась большой при наличии более 3 костных метастазов с не менее чем одним очагом за пределами осевого скелета и/или при висцеральных метастазах или малой у пациентов с отсутствием данных признаков [2]. Риск оценивался по критериям РКИ LATITUDE, считался высоким при наличии не менее 2 из 3 неблагоприятных признаков (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , не менее 3 метастазов в костях скелета, наличие висцеральных метастазов) и низким у больных

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в рандомизированное исследование ARASENS

Table 1. Characteristics of the patients included in the ARASENS trial

Характеристика Characteristic	Даролутамид + АДТ + доцетаксел (n = 651) Darolutamide + ADT + docetaxel (n = 651)	Плацебо + АДТ + доцетаксел (n = 654)* Placebo + ADT + docetaxel (n = 654)*
Медиана возраста (min–max), лет Median age (min–max), years	67 (41–89)	67 (42–86)
Возрастная группа, n (%): Age group, n (%):		
<65 лет <65 years	243 (37,3)	234 (35,8)
65–74 лет 65–74 years	303 (46,5)	306 (46,8)
75–84 лет 75–84 years	102 (15,7)	110 (16,8)
≥ 85 лет ≥ 85 years	3 (0,5)	4 (0,6)

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	Даролутамид + АДТ + доцетаксел (n = 651) Darolutamide + ADT + docetaxel (n = 651)	Плацебо + АДТ + доцетаксел (n = 654)* Placebo + ADT + docetaxel (n = 654)*
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG performance-status score, n (%): 0 1	466 (71,6) 185 (28,4)	462 (70,6) 190 (29,1)
Раса, n (%): Race, n (%): европеоидная white монголоидная asian негроидная black другое other нет данных no reported	345 (53,0) 230 (35,3) 26 (4,0) 7 (1,1) 43 (6,6)	333 (50,9) 245 (37,5) 28 (4,3) 2 (0,3) 46 (7,0)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%): <8 ≥8 нет данных data missing	122 (18,7) 505 (77,6) 24 (3,7)	118 (18,0) 516 (78,9) 20 (3,1)
Метастазы на момент диагноза, n (%): Metastasis stage at initial diagnosis, n (%): M1 M0 Mx	558 (85,7) 86 (13,2) 7 (1,1)	566 (86,5) 82 (12,5) 6 (0,9)
Метастазы на момент скрининга, n (%): Metastasis stage at screening, n (%): M1a (только метастазы в нерегионарных лимфатических узлах) M1a (nonregional lymph-node metastases only) M1b (метастазы в костях с/без поражения нерегионарных лимфатических узлов) M1b (bone metastases with or without lymph-node metastases) M1c (висцеральные метастазы с/без поражения костей и/или нерегионарных лимфатических узлов) M1c (visceral metastases with or without lymph-node or bone metastases)	23 (3,5) 517 (79,4) 111 (17,1)	16 (2,4) 520 (79,5) 118 (18,0)
Медиана уровня простатического специфического антигена (min– max), нг/мл Median serum prostate-specific antigen level (min–max), ng/mL	30,3 (0,0–9219,0)	24,2 (0–11947,0)
Медиана сывороточной ЩФ (min–max), Ед/л Median serum ALP level (min–max), IU/L	148 (40–4885)	140 (36–7680)
ЩФ <ВГН ALP <ULN	290 (44,5)	291 (44,5)
ЩФ ≥ВГН ALP ≥ULN	361 (55,5)	363 (55,5)

*Один пациент, рандомизированный в группу плацебо, но получал даролутамид, в полном анализе был включен в группу плацебо.
Примечание. АДТ – андрогендепривационная терапия; ECOG – Восточная кооперативная онкологическая группа; ЩФ – щелочная фосфатаза; ВГН – верхняя граница нормы.
*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; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; ALP – alkaline phosphatase; ULN – upper limit of normal range.

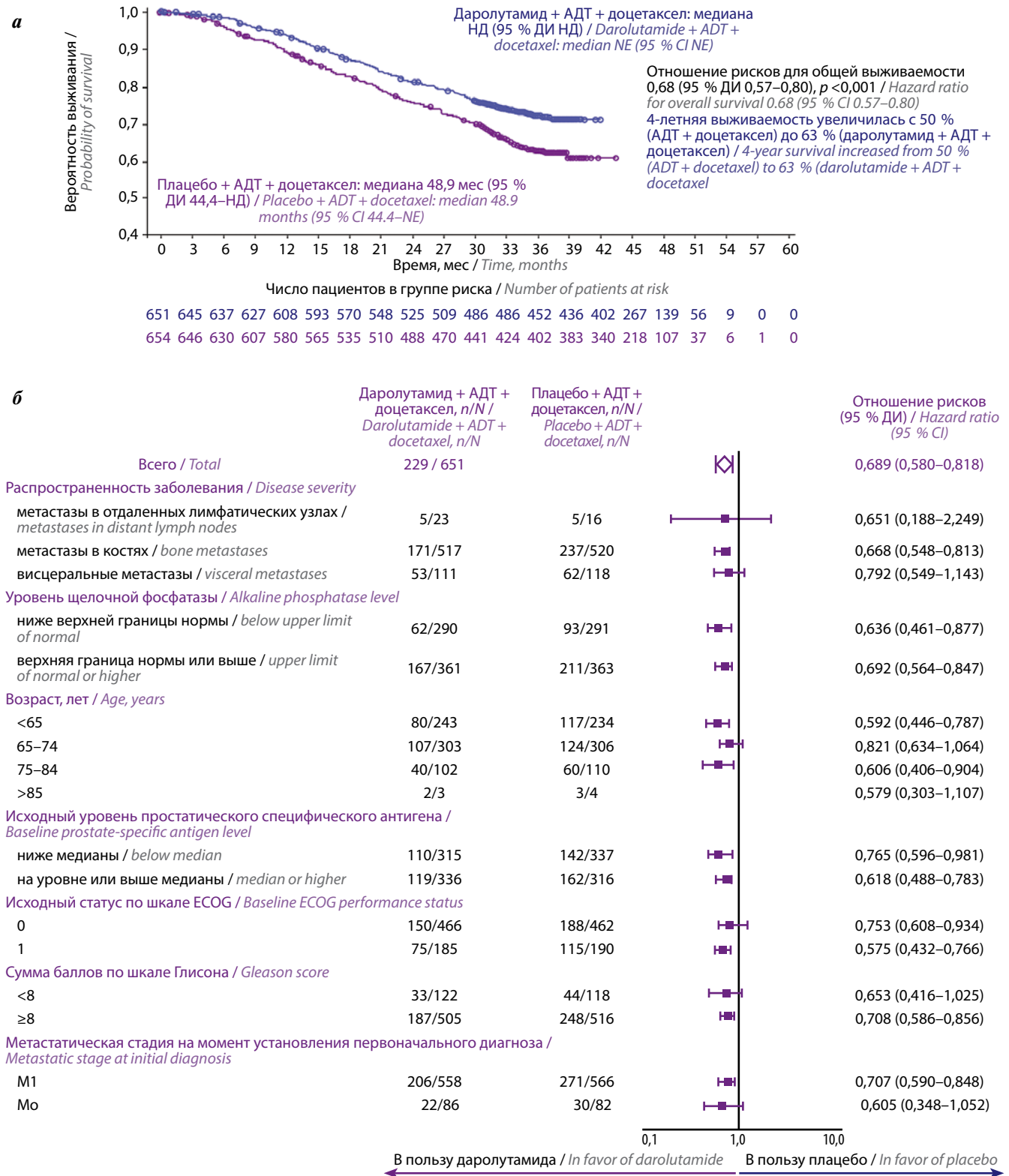


Рис. 1. Общая выживаемость больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы в зависимости от режима противоопухолевой терапии в рандомизированном исследовании ARASENS: а – кривые Каплана–Майера; б – подгрупповой анализ (форест-плот). АДТ – андрогендепривационная терапия; ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнуто; ECOG – Восточная кооперативная онкологическая группа
Fig. 1. Overall survival of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer depending on antitumor therapy regimen in the ARASENS randomized trial: а – Kaplan–Meier curves; б – subgroup analysis (forest plot). ADT – androgen-deprivation therapy; CI – confidence interval; NE – not estimable; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

с 0–1 неблагоприятным признаком [5]. Из 1305 пациентов, включенных в субанализ, 1005 (77 %) больных имели большую и 300 (23 %) — малую метастатическую нагрузку; 912 (70 %) пациентов были классифицированы в группу высокого и 393 (30 %) — низкого риска. Пациенты подгрупп большой опухолевой нагрузки и высокого риска имели большую частоту диссеминации *de novo*, однако были сходны по остальным характеристикам с подгруппами малой опухолевой нагрузки и низкого риска (табл. 2) [23, 24].

Даролутамид по сравнению с плацебо значимо увеличивал ОВ в подгруппе с большой метастатической нагрузкой (ОШ 0,69; 95 % ДИ 0,57–0,82) (рис. 2, а),

в малочисленной когорте пациентов с малым объемом метастатического поражения разница результатов в пользу тройной комбинации не достигла статистической значимости (ОШ 0,68; 95 % ДИ 0,41–1,13) (рис. 2, б). Преимущество ОВ в группе даролутамида сохраняло статистическую значимость независимо от группы риска (в подгруппе высокого риска ОШ 0,71; 95 % ДИ 0,58–0,86; в подгруппе низкого риска ОШ 0,62, 95 % ДИ 0,42–0,90) (рис. 2, в, г) [23, 24].

Из 1305 пролеченных пациентов 315 из 651, получавших даролутамид, и 495 из 654, получавших плацебо, были включены в последующее наблюдение, и 57 и 76 % этих пациентов соответственно получили по-

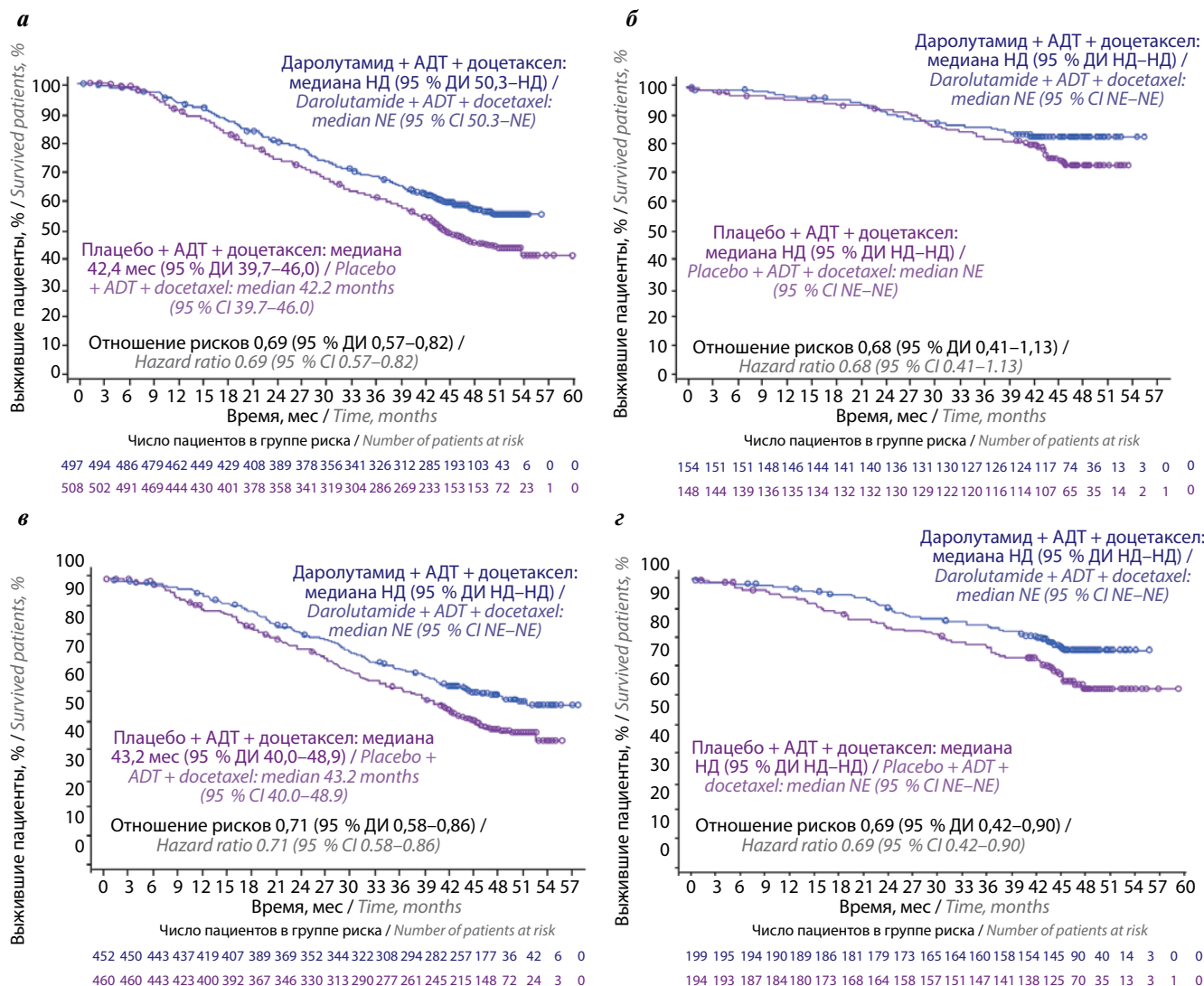


Рис. 2. Общая выживаемость больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы в зависимости от режима противоопухолевой терапии в рандомизированном исследовании ARASENS (кривые Каплана–Майера): а — группа большой метастатической нагрузки CHAARTED; б — группа малой метастатической нагрузки CHAARTED; в — группа высокого риска LATITUDE; г — группа низкого риска LATITUDE. АДТ — андрогендепривационная терапия; ДИ — доверительный интервал; НД — не достигнуто

Fig. 2. Overall survival of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer depending on antitumor therapy regimen in the ARASENS randomized trial (Kaplan–Meier curves): а — CHAARTED high metastatic load group; б — CHAARTED low metastatic load group; в — LATITUDE high risk group; г — LATITUDE low risk group. ADT — androgen-deprivation therapy; CI — confidence interval; NE — not estimable

Таблица 2. Характеристики пациентов, включенных в рандомизированное исследование ARASENS, в зависимости от объема опухолевой нагрузки (CHAARTED) и группы риска (LATITUDE)

Table 2. Characteristics of the patients included in the randomized ARASENS trial depending on tumor load (CHAARTED) and risk group (LATITUDE)

Характеристика Characteristic	Объем опухолевой нагрузки (CHAARTED) Tumor load (CHAARTED)				Группа риска (LATITUDE) Risk group (LATITUDE)			
	большой ¹ high ¹		малый ² low ²		высокий ³ high ³		низкий ⁴ low ⁴	
	Даролутамид (n = 497) Darolutamide (n = 497)	Плацебо (n = 508) Placebo (n = 508)	Даролутамид (n = 154) Darolutamide (n = 154)	Плацебо (n = 146) Placebo (n = 146)	Даролутамид (n = 452) Darolutamide (n = 452)	Плацебо (n = 460) Placebo (n = 460)	Даролутамид (n = 199) Darolutamide (n = 199)	Плацебо (n = 194) Placebo (n = 194)
Медиана возраста (min–max), лет Median age (min–max), years	67,0 (41–89)	67,0 (44–86)	67,0 (41–84)	67,5 (42–81)	67,0 (41–86)	67,0 (44–86)	67,0 (41–89)	67,0 (42–85)
Сумма баллов по шкале Глисона ≥8, n (%) Gleason score ≥8, n (%)	381 (76,7)	403 (79,3)	124 (80,5)	113 (77,4)	428 (94,7)	440 (95,7)	77 (38,7)	76 (39,2)
Метастазы исходно, n (%): Baseline metastases, n (%): <i>de novo</i> рецидив recurrence	432 (86,9) 58 (11,7)	445 (87,6) 59 (11,6)	126 (81,8) 28 (18,2)	121 (82,9) 23 (15,8)	416 (92,0) 33 (7,3)	419 (91,1) 39 (8,5)	142 (71,4) 53 (26,6)	147 (75,8) 43 (22,2)
Исходная локализация метастазов, n (%): Baseline location of metastases, n (%): только нерегистральные лимфатические узлы only non-regional lymph nodes кости с/без нерегистральных лимфатических узлов bones with/without non-regional lymph nodes висцеральные с/без поражения костей и/или нерегистральных лимфатических узлов visceral with/without lesions in the bones and/or non-regional lymph nodes	0 386 (77,7) 111 (22,3)	0 390 (76,8) 118 (23,2)	23 (14,9) 131 (85,1) 0	15 (10,3) 131 (89,7) 0	0 345 (76,3) 107 (23,7)	0 354 (77,0) 106 (23,0)	23 (11,6) 172 (86,4) 4 (2,0)	15 (7,7) 167 (86,1) 12 (6,2)
Медиана исходного уровня простатического специфического антигена (min–max), нг/мл Median baseline prostate-specific antigen level (min– max), ng/mL	38,7 (0–9219,0)	27,9 (0–11947,0)	11,7 (0–3771,0)	14,5 (0–3372,9)	34,0 (0–9219,0)	30,0 (0–11947,0)	19,2 (0–4173,0)	12,4 (0–3372,9)

¹Большой объем — есть висцеральные метастазы и/или ≥4 метастазов в костях, включая ≥1 костного очага за пределами осевого скелета.

²Малый объем — нет висцеральных метастазов, <4 метастазов в костях осевого скелета.

³Высокий риск — наличие не менее 2 из 3 неблагоприятных признаков: сумма баллов по шкале Глисона ≥8, не менее 3 метастазов в костях скелета, наличие висцеральных метастазов.

⁴Низкий риск — наличие 0–1 неблагоприятного признака: сумма баллов по шкале Глисона ≥8, не менее 3 метастазов в костях скелета, наличие висцеральных метастазов.

¹High load — visceral metastases and/or ≥4 metastatic bone lesions including ≥1 bone lesion beyond the axial skeleton.

²Low load — no visceral metastases, <4 metastases in the axial skeleton.

³High risk — presence of at least 2 of 3 unfavorable signs: Gleason score ≥8, at least 3 metastases in the bones, visceral metastases.

⁴Low risk — 0–1 unfavorable sign: Gleason score ≥8, at least 3 metastases in the bones, visceral metastases.

следующую противоопухолевую терапию с доказанным влиянием на ОВ. Самым частым режимом последующей терапии в группе даролутамида была терапия ИАС абиратерона ацетатом и кабазитакселом (35,6 и 18,1 %), а в группе плацебо — ИАС абиратерона ацетатом и энзалутамидом (46,9 и 27,5 %) (табл. 3).

Для изучения влияния последующей терапии на продолжительность жизни цензурированных пациентов был проведен апостериорный анализ чувствительности ОВ, который подтвердил результаты первичного анализа ОВ (ОШ 0,68; 95 % ДИ 0,57–0,81; $p < 0,0001$) [25, 26].

Также было продемонстрировано преимущество комбинации с даролутамидом по сравнению с плацебо + доцетаксел по большинству вторичных конечных точек (табл. 4), протестированных иерархически в вышеперечисленном порядке. Даролутамид значительно увеличивал время до развития КРРПЖ (ОШ 0,36; 95 % ДИ 0,30–0,42; $p < 0,001$) (рис. 3), время до прогрессирования боли (ОШ 0,79; 95 % ДИ 0,66–0,95; $p = 0,01$) (рис. 4), выживаемость без симптомных скелетных событий (ОШ 0,61; 95 % ДИ 0,52–0,72; $p < 0,001$), время до первого симптомного скелетного события (ОШ 0,71; 95 % ДИ 0,54–0,94; $p = 0,02$) и время до последующей противоопухолевой терапии (ОШ 0,39; 95 % ДИ 0,33–0,46; $p < 0,001$) [16].

Даролутамид обеспечивал преимущество результатов по сравнению с плацебо в отношении клинически значимых вторичных конечных точек (время до прогрессирования боли, первого симптомного скелетного события, последующей терапии) независимо от объема метастатической нагрузки и риска, с ОШ, соответствующим диапазону, зарегистрированному в общей популяции исследования ARASENS [23, 24].

Частота НЯ любой степени, НЯ III–V степеней и серьезных НЯ в лечебных группах была схожей (табл. 5). Наиболее распространенные НЯ, зарегистрированные у ≥ 10 % пациентов, являлись хорошо известными осложнениями терапии доцетакселом, имели наибольшую частоту в период проведения индукционной химиотерапии и регистрировались гораздо реже на этапе лечения АДТ с даролутамидом или плацебо. Частота НЯ III–IV степеней тяжести достигла 66,1 % в группе даролутамида и 63,5 % в группе плацебо. Самыми частыми НЯ были алоpecia (40,5 % в группе даролутамида и 40,6 % в группе плацебо), нейтропения (39,3 и 38,8 % соответственно), усталость (33,1 и 32,9 % соответственно) и анемия (27,8 и 25,1 % соответственно). Самым частым НЯ III–IV степеней тяжести оказалась нейтропения (33,7 и 34,2 % соответственно). Серьезные НЯ зарегистрированы у 44,8 % пациентов в группе даролутамида и у 42,3 % — в группе плацебо. Частота

Таблица 3. Последующая противоопухолевая терапия, имеющая влияние на общую выживаемость у пациентов, завершивших лечение по протоколу рандомизированного исследования ARASENS

Table 3. Subsequent antitumor therapy affecting overall survival in patients who completed treatment per the ARASENS randomized trial protocol

Показатель Characteristic		Даролутамид + АДТ + доцетаксел ($n = 315$) Darolutamide + ADT + docetaxel ($n = 315$)	Плацебо + АДТ + доцетаксел ($n = 495$) Placebo + ADT + docetaxel ($n = 495$)
Пациенты, получавшие последующую системную терапию, продлевающую жизнь, n (%) Patients who received subsequent systemic therapy increasing lifespan, n (%)		179 (56,8)	374 (75,6)
Первая последующая терапия, n (%) First subsequent therapy, n (%)	Абиратерон Abiraterone	83 (46,4)	193 (51,6)
	Энзалутамид Enzalutamide	29 (16,2)	97 (25,9)
	Абиратерон/энзалутамид Abiraterone/enzalutamide	112 (62,6)	290 (77,5)
	Кабазитаксел Cabazitaxel	26 (14,5)	26 (7,0)
	Доцетаксел Docetaxel	26 (14,5)	45 (12,0)
	Кабазитаксел/доцетаксел Cabazitaxel/docetaxel	52 (29,1)	71 (19,0)
	Радий-223 Radium-223	10 (5,6)	8 (2,3)

Примечание. АДТ — андрогендепривационная терапия.
Note. ADT — androgen-deprivation therapy.

Таблица 4. Эффективность терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы в группах исследования ARASENS (вторичные конечные точки)

Table 4. Efficacy of therapy of metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the ARASENS trial groups (secondary endpoints)

Вторичные конечные точки Secondary endpoints	Даролутамид + АДТ + доцетаксел (n = 651) Darolutamide + ADT + docetaxel (n = 651)		Плацебо + АДТ + доцетаксел (n = 654) Placebo + ADT + docetaxel (n = 654)		Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	p
	Медиана, мес Median, months	n (%)	Медиана, мес Median, months	n (%)		
Время до кастрационной резистентности Time to castration-resistant prostate cancer	НД NR	225 (35)	19,1	391 (60)	0,36 (0,30–0,42)	<0,001
Время до прогрессирования боли Time to pain progression	НД NR	222 (34)	27,5	248 (38)	0,79 (0,66–0,95)	0,01
Выживаемость без симптомного скелетного события Symptomatic skeletal event-free survival	51,2	257 (40)	39,7	329 (50)	0,61 (0,52–0,72)	<0,001
Время до первого симптомного скелетного события Time to first symptomatic skeletal event	НД NR	95 (15)	НД NR	108 (17)	0,71 (0,54–0,94)	0,02
Время до последующей противоопухолевой терапии Time to initiation of subsequent systemic antineoplastic therapy	НД NR	219 (34)	25,3	395 (60)	0,39 (0,33–0,46)	<0,001
Время до ухудшения связанных с болезнью физических симптомов 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 старта опиатов ≥7 последовательных дней Time to initiation of opioid use for ≥7 consecutive days	НД NR	92 (14)	НД NR	117 (18)	0,69 (0,52–0,91)	—

Примечание. АДТ – андрогендепривационная терапия; НД – не достигнуто.

Note. ADT – androgen-deprivation therapy; NR – not reached.

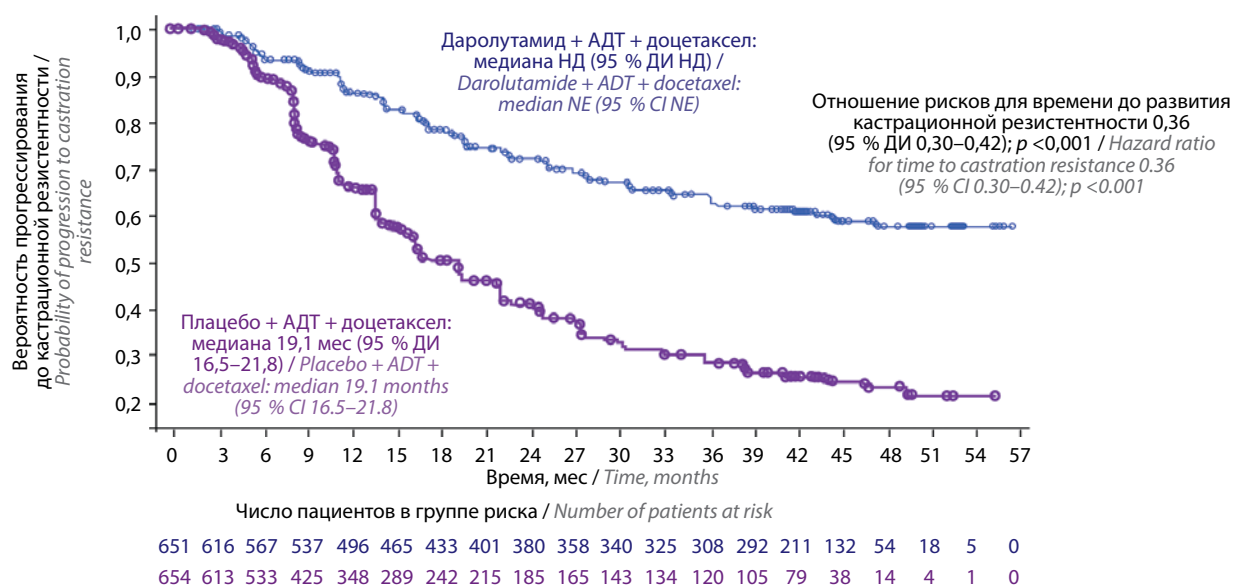


Рис. 3. Время до кастрационной резистентности в зависимости от режима противоопухолевой терапии в рандомизированном исследовании ARASENS (кривые Каплана–Майера). АДТ – андрогендепривационная терапия; ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнуто

Fig. 3. Time to castration resistance depending on antitumor therapy regimen in the ARASENS randomized trial (Kaplan–Meier curves). ADT – androgen-deprivation therapy; CI – confidence interval; NE – not reached

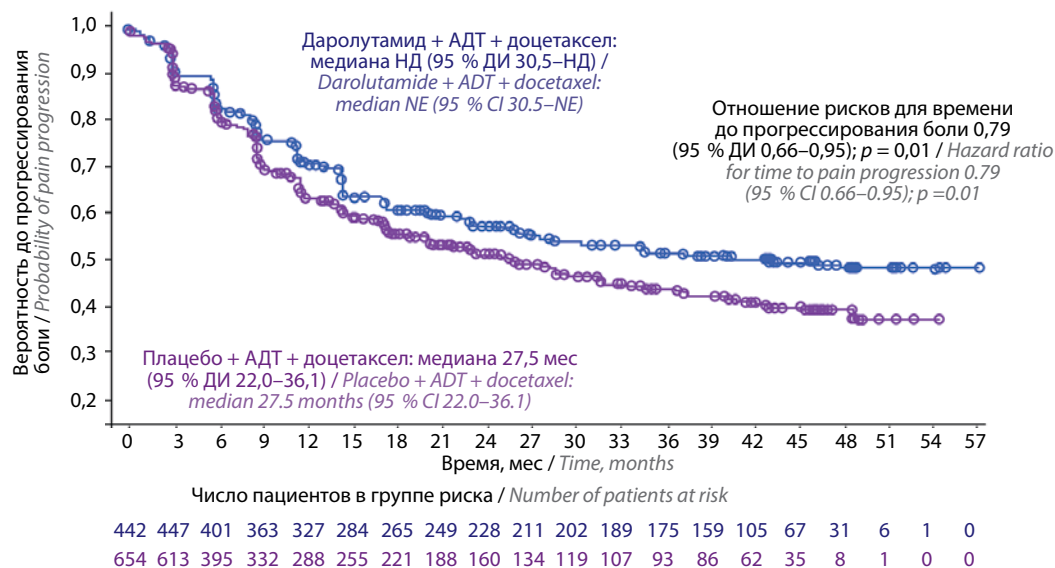


Рис. 4. Время до прогрессирования боли в зависимости от режима противоопухолевой терапии в рандомизированном исследовании ARASENS (кривые Каплана–Майера). АДТ – андрогендепривационная терапия; ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнуто
Fig. 4. Time to pain progression depending on antitumor therapy regimen in the ARASENS randomized trial (Kaplan–Meier curves). ADT – androgen-deprivation therapy; CI – confidence interval; NE – not estimable

та смерти из-за НЯ была низкой и не различалась между лечебными группами (4,1 % в группе даролутамида и 4,0 % в группе плацебо). Прекращение приема даролутамида репортировано в 13,5 %, что сопоставимо с группой плацебо – в 10,6 % случаев.

Характерные для АА2 НЯ включают усталость, падения, переломы, умственные нарушения, сыпь, артериальную гипертензию и сердечно-сосудистые НЯ. В ARASENS частота большинства этих НЯ была одинакова для групп даролутамида и плацебо с разбросом частот в лечебных группах не более 2 %. Исключение составляли сыпь (16,6 % в группе даролутамида и 13,5 % в группе плацебо) и артериальная гипертензия (13,7 и 9,2 % соответственно) [16]. Частота НЯ не зависела от объема метастатической нагрузки и группы риска [23, 24].

Значимых изменений фармакокинетики даролутамида или доцетаксела при использовании тройной комбинации в рамках РКИ ARASENS не выявлено [27, 28].

Подходы к лечению мГЧРПЖ за последние годы претерпели значительные изменения. Триплетная терапия, включающая АДТ с ИАС и доцетакселом, стала новым стандартом терапии для пациентов с мГЧРПЖ, обеспечивающим увеличение ОБ по сравнению с АДТ и доцетакселом [9, 17, 29]. Однако ни одно завершённое исследование пока не ответило на вопрос, дает ли введение доцетаксела в комбинацию АДТ и ИАС дополнительные преимущества. В последнем метаанализе, включившем 12 РКИ ($n = 11\,954$), триплеты обеспечивали значимое увеличение беспрогрессивной

выживаемости по сравнению с двойными комбинациями на основе ИАС (ОШ 0,74; 95 % ДИ 0,59–0,93; $p = 0,01$), для ОБ разница результатов не достигла статистической значимости (ОШ 0,82; 95 % ДИ 0,67–1,01; $p = 0,059$) [30].

Складывается впечатление, что триплетная терапия обеспечивает клинический выигрыш не всем пациентам с мГЧРПЖ.

Несмотря на несомненный прогресс, лечение мГЧРПЖ по-прежнему основано на обобщенном подходе без учета индивидуальных особенностей пациентов. В целом факторами, которые учитываются при выборе лечебного режима, остаются такие клинические характеристики, как сроки появления метастазов и объем метастатической нагрузки.

В настоящее время объем метастатической нагрузки является наиболее значимым фактором, который следует учитывать при выборе между АДТ с ИАС и триплетной схемой лечения. РКИ III фазы ARASENS и PEACE-1, а также субанализ данных исследования ENZAMET продемонстрировали статистически и клинически значимое увеличение ОБ при использовании триплетов по сравнению с дуплетом доцетаксела у пациентов с большим объемом опухолевого поражения, однако при малой метастатической нагрузке разница результатов в пользу тройных схем оказалась недостоверна [9, 17, 29]. Примечательно, что в метаанализе STOPCAP, включившем индивидуальные данные пациентов из исследований GETUG-15, CHAARTED и STAMPEDE, дуплет АДТ с доцетакселом также достоверно увеличивал ОБ только у больных с большой

Таблица 5. Безопасность терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы в лечебных группах исследования ARASENS, n (%)

Table 5. Safety of therapy of metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the ARASENS trial groups, n (%)

НЯ AE	Даролутамид + АДТ + доцетаксел (n = 652)* Darolutamide + ADT + docetaxel (n = 652)*	Плацебо + АДТ + доцетаксел (n = 650)* Placebo + ADT + docetaxel (n = 650)*	НЯ AE	Даролутамид + АДТ + доцетаксел (n = 652)* Darolutamide + ADT + docetaxel (n = 652)*	Плацебо + АДТ + доцетаксел (n = 650)* Placebo + ADT + docetaxel (n = 650)*
Любые Any	649 (99,5)	643 (98,9)	Гипертензия Hypertension	42 (6,4)	21 (3,2)
I степени Grade I	28 (4,3)	35 (5,4)	Анемия Anemia	31 (4,8)	33 (5,1)
II степени Grade II	162 (24,8)	169 (26,0)	Пневмония Pneumonia	21 (3,2)	20 (3,1)
III степени Grade III	248 (38,0)	232 (35,7)	Гипергликемия Hyperglycemia	18 (2,8)	24 (3,7)
IV степени Grade IV	183 (28,1)	181 (27,8)	Повышение уровня АЛТ Increased ALT level	18 (2,8)	11 (1,7)
V степени Grade V	27 (4,1)	26 (4,0)	Повышение уровня АСТ Increased AST level	17 (2,6)	7 (1,1)
Серьезные Serious	292 (44,8)	275 (42,3)	Увеличение массы тела Increased weight	14 (2,1)	8 (1,2)
Окончательная отмена даролутамида или пла- цебо из-за НЯ Final cessation of darolutamide or placebo due to AEs	88 (13,5)	69 (10,6)	Мочевая инфекция Urinary tract infection	13 (2,0)	12 (1,8)
Окончательная отмена доцетаксела из-за НЯ Final cessation of docetaxel due to AEs	52 (8,0)	67 (10,3)	*Три рандомизированных пациента не получили лечения; все 3 пациента находились в группе плацебо. Один пациент, рандомизированный в группу плацебо, но получавший даролутамид, был включен в группу даролутамида в выборку анализа безопасности. Примечание. НЯ – нежелательное явление; АДТ – андрогендепривационная терапия; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза. *Three patients who underwent randomization never received the assigned trial treatment; all three patients were in the placebo group. One patient who was assigned to the placebo group but received darolutamide was included in the darolutamide group of the safety analysis set. Note. AE – adverse event; ADT – androgen-deprivation therapy; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase.		
Отдельные НЯ III–IV степеней Specific grade III–IV AEs					
Нейтропения Neutropenia	220 (33,7)	222 (34,2)			
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	51 (7,8)	48 (7,4)			

метастатической нагрузкой, но не улучшал результаты при малом объеме опухолевого поражения [31]. В то же время в исследованиях дуплетов АДТ с ИАС подобной закономерности не наблюдалось, и двойные комбинации значимо увеличивали ОВ по сравнению с моно-АДТ независимо от метастатической нагрузки [32]. В метаанализе данных 12 РКИ триплеты по сравнению с двухкомпонентной терапией на основе ИАС продемонстрировали значимое увеличение выживаемости без прогрессирования у пациентов с большим объемом метастатической нагрузки (ОШ 0,64; 95 % ДИ 0,47–0,88; $p < 0,01$), тогда как у пациентов с малым объемом существенной разницы между режимами терапии не наблюдалось (ОШ 0,86; 95 % ДИ 0,45–1,67; $p = 0,7$) [30].

Исследование PEACE-1 включало только пациентов с синхронным мГЧРПЖ и предоставило убедительные доказательства преимущества эффективности триплетной терапии по сравнению с дуплетом, основанном на доцетакселе, у больных данной категории [9]. В исследовании ARASENS триплет увеличивал ОВ пациентов с синхронными (рис. 5, а) и метасинхронными (рис. 5, б) метастазами. Однако когорта больных рецидивным мГЧРПЖ была малочисленна, разница результатов в пользу триплета при метасинхронных метастазах не достигла статистической значимости [16, 17]. Два метаанализа также подтвердили преимущества ОВ при использовании тройных схем по сравнению с АДТ и ИАС при метастазах, выявленных *de novo*,

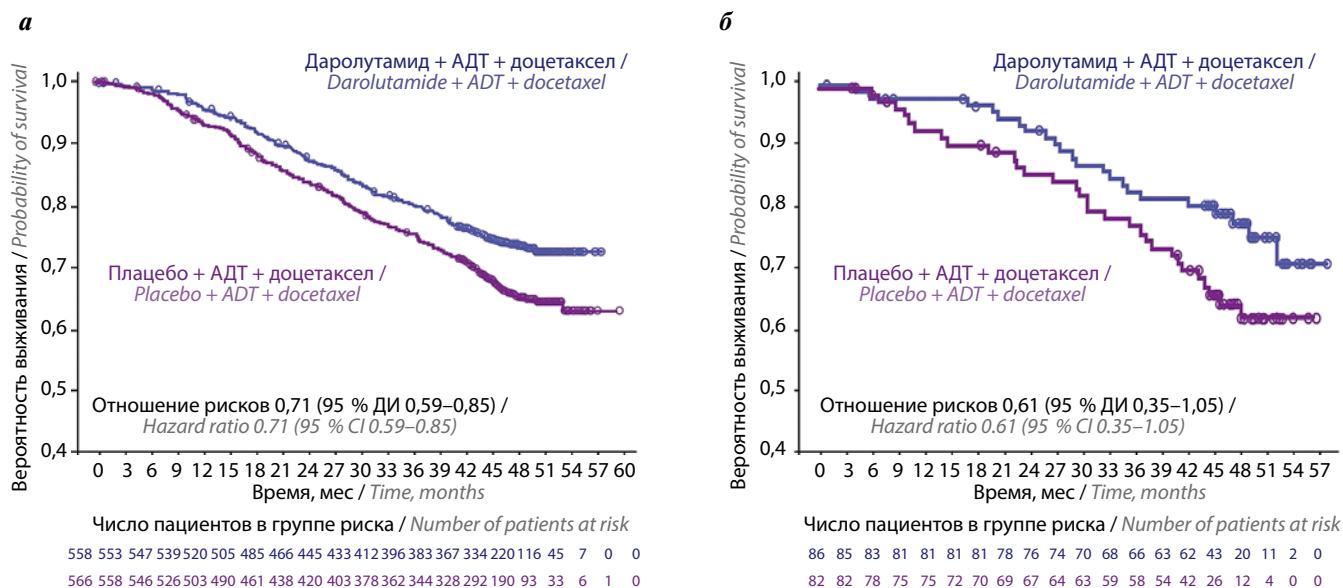


Рис. 5. Общая выживаемость больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы в зависимости от режима противоопухолевой терапии в рандомизированном исследовании ARASENS (кривые Каплана–Мейера): а – пациенты с синхронными метастазами (M1 на момент постановки диагноза; 86,1 % пациентов); б – пациенты с метастазами (M0 на момент постановки диагноза; 12,9 % пациентов). АДТ – андрогендепривационная терапия; ДИ – доверительный интервал

Fig. 5. Overall survival of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer depending on antitumor therapy regimen in the ARASENS randomized trial (Kaplan–Meier curves): а – patients with synchronous metastases (M1 at diagnosis; 86.1 % of patients); б – patients with metachronous metastases (M0 at diagnosis; 12.9 % of patients). ADT – androgen-deprivation therapy; CI – confidence interval

в то время как у больных рецидивным мГЧРПЖ значимых различий в ОВ при назначении триплетов или дуплетов, основанных на ИАС, не отмечено [32, 33]. Объединенный анализ STOPCAP показал, что дуплет АДТ с доцетакселом по сравнению с АДТ обеспечивает наибольший выигрыш ОВ при синхронных метастазах ($p = 0,08$), особенно при большой метастатической нагрузке [31].

Еще одним фактором, имеющим значение при выборе лечебной тактики, является соматический и функциональный статус пациента, связанный как с мГЧРПЖ, так и с коморбидным фоном, который может обуславливать противопоказания к назначению доцетаксела, способного индуцировать нейтропению, периферическую нейропатию и усталость. Кроме того, у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями применение большого количества лекарственных препаратов может привести к нежелательным межлекарственным взаимодействиям.

Хотя в целом риск развития любых НЯ при использовании тройных комбинаций оказался сопоставим с дуплетами, основанными на ИАС или доцетакселе, добавление доцетаксела к комбинации АДТ и ИАС увеличивало частоту тяжелых НЯ [30]. Добавление ИАС к комбинации АДТ с доцетакселом не увеличило частоту фебрильной нейтропении и тяжелой нейтропении, но приводило к росту риска развития тяжелой гипертензии (отношение рисков (ОР) 1,96; 95 % ДИ

1,42–2,70; $p < 0,001$). Различий рисков развития других отдельных НЯ при использовании двойных и тройных комбинаций не выявлено [32].

Безопасность тройных комбинаций различается, что связано как с меньшей безопасностью абиратерона по сравнению с даролутамидом, так и с необходимостью введения постоянного приема преднизолона в схему комбинации, основанной на ингибиторе стероидогенеза. Абиратерона ацетат с АДТ и доцетакселом увеличивал риск развития НЯ III степени или выше по сравнению с АДТ в комбинации с доцетакселом (ОР 1,22; 95 % ДИ 1,07–1,39), абиратерона ацетатом (ОР 1,23; 95 % ДИ 1,04–1,47), апалутамидом (ОР 1,45; 95 % ДИ 1,18–1,78) и энзалутамидом (ОР 1,80; 95 % ДИ 1,39–2,34). Терапия триплетом, основанном на даролутамиде оказалась ассоциирована с более низким риском тяжелых НЯ (ОР 2,2; 95 % ДИ 1,6–3,1) по сравнению с тройной комбинацией с абиратероном (ОР 3,0; 95 % ДИ 2,1–4,4) [32].

Безопасность комбинаций имеет особое значение для пациентов с тяжелым коморбидным фоном, более характерным для больных пожилого и старческого возраста, и отражается на различиях эффективности в разных возрастных подгруппах. Так, ретроспективный анализ данных РКИ PEACE-1 продемонстрировал, что наибольшее преимущество ОВ от абиратерона в составе тройной комбинации получали мужчины моложе 70 лет. Пациенты старшего возраста получали

меньший клинический выигрыш от введения в схему лечения абиратерона, что было связано с токсичностью терапии [34]. В субанализе данных ARASENS преимущество ОВ от назначения тройной комбинации зарегистрировано во всех возрастных подгруппах, включая больных 75 лет и старше (ОШ 0,61; 95 % ДИ 0,41–0,91), которые имели снижение риска смерти, сопоставимое с таковым у пациентов моложе 65 лет (ОШ 0,59; 95 % ДИ 0,45–0,79) [16, 35]. Эти данные служат косвенным подтверждением лучшего профиля безопасности триплета, основанного на даролутамиде, и подтверждает возможность его применения у больных 75 лет и старше.

Тем не менее необходимо подчеркнуть, что основное бремя тяжелой токсичности тройных комбинаций обусловлено доцетакселом, а основной причиной отмен терапии являются гематологические НЯ [36]. В связи с этим, принимая клинические решения, следует взвешенно оценивать ожидаемую пользу от интенсификации терапии и потенциальные риски, обусловленные лечением у каждого конкретного пациента с учетом распространенности и проявлений опухолевого процесса, коморбидных состояний и комедикации, личных предпочтений больных и финансового бремени [37].

Заключение

Тройная комбинация даролутамида и АДТ в сочетании с доцетакселом — единственный триплет, зарегистрированный в России для терапии мГЧРПЖ. Триплет, основанный на даролутамиде, продемонстрировал значимые преимущества ОВ и беспрогрессивной выживаемости по сравнению с гормонохимиотерапией в РКИ III фазы ARASENS, а также выигрыш в беспрогрессивной выживаемости по сравнению с дуплетами АДТ и ИАС в метаанализах РКИ III фазы. Наибольшую клиническую пользу от назначения даролутамида с АДТ и доцетакселом получают пациенты с *de novo* мГЧРПЖ, имеющие большую метастатическую нагрузку. Триплет, основанный на даролутамиде, продемонстрировал хороший профиль безопасности, сопоставимый с двойной комбинацией АДТ и доцетаксела. Даролутамид, обладающий низкой способностью к пенетрации гематоэнцефалического барьера и межлекарственным взаимодействием, является прекрасным препаратом-компаньоном для пациентов, в том числе 75 лет и старше, с тяжелым коморбидным фоном и интенсивной комедикацией, обладающим низким потенциалом к индукции риска тяжелых НЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835
2. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
3. Gravis G., Boher J.M., Joly F. et al.; GETUG. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel *versus* ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70(2):256–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.11.005
4. James N., Sydes M., Clarke N. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5
5. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:686–700. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8
6. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R. et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4):338–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900
7. Chi K.N., Chowdhury S., Bjartell A. et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol* 2021;39(20):2294–303. DOI: 10.1200/JCO.20.03488
8. Armstrong A.J. Final overall survival analysis from ARCHES: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide + ADT in men with mHSPC. 2021 European Society for Medical Oncology (ESMO) Annual Congress, 2021.
9. Fizazi K., Foulon S., Carles J. et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in *de novo* metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet* 2022;399(10336):1695–707. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1
10. Saad F., Vjaters E., Shore N. et al. ARANOTE Study Investigators. Darolutamide in combination with androgen-deprivation therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer from the phase III ARANOTE trial. *J Clin Oncol* 2024;42(36):4271–81. DOI: 10.1200/JCO-24-01798
11. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О. и др. Рак предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):242–69. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Prostate cancer. RUSSCO practical guidelines, part 1.2. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):242–69. (In Russ.).
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer. Version 1.2025. December 4, 2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
13. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris, 2024.
14. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747
15. Clarke N.W., Ali A., Ingleby F.C. et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results

- from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019;30(12):1992–2003. DOI: 10.1093/annonc/mdz396
16. Smith M.R., Hussain M., Saad F. et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2022;386(12):1132–42. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115
17. Hussain M., Tombal B., Saad F. et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the phase III ARASENS trial. *J Clin Oncol* 2023;41(20):3595–607. DOI: 10.1200/JCO.23.00041
18. Zurth C., Koskinen M., Fricke R. et al. Drug-drug interaction potential of darolutamide: *in vitro* and clinical studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019;44(6):747–59. DOI: 10.1007/s13318-019-00577-5
19. 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
20. 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:326.
21. 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:156.
22. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383(11):1040–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342
23. Hussain M., Tombal B., Saad F. et al. Efficacy and safety of darolutamide (DARO) in combination with androgen-deprivation therapy (ADT) and docetaxel (DOC) by disease volume and disease risk in the phase 3 ARASENS study. *J Clin Oncol* 2023;41(6):suppl. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.15
24. Hussain M., Tombal B.F., Saad F. et al. Efficacy and safety of darolutamide in combination with ADT and docetaxel by disease volume and disease risk in the phase 3 ARASENS study. 2023 Genitourinary (GU) American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, San Francisco, Thurs, 2023.
25. Shore N.D. Overall survival with darolutamide *vs* placebo in combination with androgen-deprivation therapy (ADT) and docetaxel: A sensitivity analysis from ARASENS accounting for subsequent therapy. *J Clin Oncol* 2024;42:166. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.166
26. Shore N.D. Overall survival with darolutamide *versus* placebo in combination with androgen deprivation therapy and docetaxel: a sensitivity analysis from ARASENS accounting for subsequent therapy 2024 American Society of Clinical Oncology Genitourinary (ASCO GU) Cancers Symposium, San Francisco, CA, 2024. Available at: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2024/asco-gu-2024-prostate-cancer/149314-asco-gu-2024-overall-survival-with-darolutamide-versus-placebo-in-combination-with-androgen-deprivation-therapy-and-docetaxel-a-sensitivity-analysis-from-arasens-accounting-for-subsequent-therapy.html>
27. Rezazadeh A., Tombal B.F., Hussain M.H.A. et al. Dosing, safety, and pharmacokinetics (PK) of combination therapy with darolutamide (DARO), androgen-deprivation therapy (ADT), and docetaxel (DOC) in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in the ARASENS study. *J Clin Oncol* 2023;41:148.
28. Rezazadeh A.R. Dosing, safety, and pharmacokinetics of combination therapy with darolutamide, ADT, and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in the ARASENS study. 2023 Genitourinary (GU) American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, San Francisco, Thurs, 2023. Available at: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2023/asco-gu-2023-prostate-cancer/142481-asco-gu-2023-dosing-safety-and-pharmacokinetics-of-combination-therapy-with-darolutamide-adt-and-docetaxel-in-patients-with-metastatic-hormone-sensitive-prostate-cancer-mhspc-in-the-arasens-study.html>
29. Sweeney C.J., Martin A.J., Stockler M.R. et al; ENZAMET trial investigators and Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Testosterone suppression plus enzalutamide *versus* testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(4):323–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00063-3
30. Matsukawa A., Litterio G., Cormio A. et al. An updated systematic review and network meta-analysis of first-line triplet *vs* doublet therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2025;17(2):205. DOI: 10.3390/cancers17020205
31. Vale C.L., Fisher D., Godolphin P. et al. Defining more precisely the effects of docetaxel plus ADT for men with mHSPC: meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *J Clin Oncol* 2022;40:16s (suppl; abstr 5070).
32. Yanagisawa T., Rajwa P., Thibault C. et al. Androgen receptor signaling inhibitors in addition to docetaxel with androgen deprivation therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2022;82(6):584–98. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.08.002
33. Riaz I.B., Naqvi S.A.A., He H. et al. First-line systemic treatment options for metastatic castration-sensitive prostate cancer: a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol* 2023;9(5):635–45. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.7762
34. Mourey L., Boyle H.J., Roubaud G. et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone and androgen deprivation therapy *+/-* docetaxel in older patients (≥ 70 years), with *de novo* metastatic-castration sensitive prostate cancer, compared with younger patients (< 70 years): the PEACE-1 trial. *J Clin Oncol* 2023;41:6s (suppl; abstr 20).
35. Carles J. Age-related efficacy and safety of darolutamide plus androgen-deprivation therapy (ADT) and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): a subgroup analysis of ARASENS. *J Clin Oncol* 2025;43:143.
36. Swami U., Sinnott J.A., Haaland B. et al. Treatment pattern and outcomes with systemic therapy in men with metastatic prostate cancer in the real-world patients in the United States. *Cancers (Basel)* 2021;13(19):4951. DOI: 10.3390/cancers13194951
37. Martini A., Mottet N., Montorsi F. et al. A plea for economically sustainable evidence-based guidelines. *Eur Urol* 2022;82(5):449–51. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.08.001

Вклад авторов

М.И. Волкова, К.А. Турупаев: написание текста статьи.

Authors' contributions

M.I. Volkova, K.A. Turupaev: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Волкова / M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 31.03.2025. **Принята к публикации:** 15.04.2025. **Опубликована онлайн:** 22.07.2025.

Article submitted: 31.03.2025. **Accepted for publication:** 15.04.2025. **Published online:** 22.07.2025.