DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.1.001>

Волкова М.И.^{1,2} ✉, Калинин С.А.³, Турупаев К.А.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: как выбрать оптимальный режим лечения?

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 20.12.2021

Принята: 23.12.2021

Контакты: mivolkova6@gmail.com

Резюме

После завершения трех позитивных РКИ подходы к лечению нмКРРПЖ группы высокого риска существенно изменились и включили назначение антиандрогенов второго поколения (АА2) в дополнение к продолжающейся андроген-депривационной терапии у пациентов с ВУПСА ≤ 10 месяцев. Все изученные АА2 (апалутамид, энзалутамид и даролутамид) продемонстрировали сопоставимую эффективность в отношении БМВ и ОВ, благоприятный профиль безопасности и отсутствие негативного влияния на качество жизни пациентов. Однако уникальная структура молекулы даролутамида обеспечивает возможность снижения риска развития специфичных для данной группы препаратов НЯ, прежде всего – неврологических. Потенциально наиболее безопасным АА2 у пациентов, получающих комедикацию для коррекции сопутствующих заболеваний, является даролутамид.

Ключевые слова: ингибиторы андрогеновых рецепторов 2-го поколения, неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, биохимическое прогрессирование, ВУПСА (время удвоения простатспецифического антигена), выживаемость без метастазов (ВБМ), общая выживаемость (ОВ), межлекарственные взаимодействия, даролутамид

Volkova M.^{1,2} ✉, Kalinin S.³, Turupaev K.¹

¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,
Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: How to Choose the Optimal Treatment Option?

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 20.12.2021

Accepted: 23.12.2021

Contacts: mivolkova6@gmail.com

Abstract

Upon completion of three positive randomized clinical trials (RCTs), the treatment strategies in high-risk patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) have changed significantly and now include administration of second-generation antiandrogens (SGAAs) in addition to continued androgen deprivation therapy (ADT) in patients with (PSADT) ≤ 10 months. All studied SGAAs (apalutamide, enzalutamide and darolutamide) have shown comparable efficacy in terms of metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS), favorable safety profile and no negative effect on patients' quality of life. However the unique molecular structure of darolutamide makes it possible to decrease the risk of adverse events (AEs) specific for this group of drugs, primarily neurological AEs. Darolutamide is potentially the safest SGAA in patients receiving concomitant treatment for their comorbidities.

Keywords: second-generation androgen receptor inhibitors, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC), prostate cancer (nmCRPC), biochemical progression, prostate-specific antigen doubling time (PSADT), metastatic free survival, overall survival, drug interactions, darolutamide

Рак простаты является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у мужчин [1–3]. Совершенствование методов диагностики и внедрение в широкую клиническую практику оценки уровня простатического специфического антигена (ПСА) привели к постепенной миграции стадии первичного рака предстательной железы в сторону неметастатических форм заболевания, составляющих до 80% всех впервые диагностированных случаев данной опухоли [4]. Первичный неметастатический рак простаты является показанием к радикальному лечению – хирургическому или лучевому. Приблизительно у трети пациентов, подвергнутых радикальной простатэктомии, гормоно-лучевой терапии или брахитерапии, в процессе дальнейшего наблюдения развивается прогрессирование опухолевого процесса, в том числе – местный рецидив рака предстательной железы [5–8]. В ряде случаев пациентам с местным рецидивом опухоли возможно проведение

спасительного локального лечения, после завершения которого в течение 5 лет дальнейшее прогрессирование диагностируется в 15–50% случаев [9, 10]. Именно эта категория лиц составляет большую часть пациентов с неметастатическим гормоночувствительным раком простаты, являющихся кандидатами для системной противоопухолевой терапии. Также самостоятельное лекарственное лечение может рассматриваться в качестве допустимой опции у отдельных пациентов, не имеющих отдаленных метастазов, с противопоказаниями к радикальному местному лечению или отказавшихся от него [11].

Аденокарцинома простаты – опухоль, уникально чувствительная к стимуляции андрогенами, в связи с чем в течение нескольких десятилетий основой для противоопухолевого лечения данного заболевания является андроген-депривационная терапия (АДТ) [12, 13]. В то время как в современные стандарты системной терапии первичного диссеминированного рака предстательной железы вошли комбинации АДТ с доцетакселом или ингибиторами андрогенного сигнала, неметастатический гормоночувствительный рак простаты остается показанием к применению кастрационного лечения в монорежиме [11].

Закономерным следствием длительной андрогенной депривации является развитие кастрационной резистентности. Причиной этого явления служат как нарушения регуляции апоптоза, так и изменения в оси передачи андрогенного сигнала. Опухолевая клетка, длительно находящаяся в условиях искусственного андрогенного дефицита, приобретает способность к интракринному синтезу андрогенов [12–14]. Происходит амплификация андрогенных рецепторов. Гены андрогенных рецепторов мутируют, вследствие чего появляются разветвленные андрогенные рецепторы, рецепторы, лишенные акцептирующего участка (сплайс-варианты), а также рецепторы, способные к кросс-сигналингу. Все перечисленные события приводят к росту и размножению опухолевых клеток и создают благоприятные условия для метастазирования [15, 16].

Неметастатический кастрационно-резистентный рак простаты (нмКРРПЖ) в течение последних лет стал актуальной проблемой. Увеличение частоты применения радикальных методов лечения у пациентов с раком простаты групп высокого и очень высокого риска прогрессирования привело к росту частоты местных рецидивов, являющихся показанием к АДТ, и, как следствие, – эскалации частоты нмКРРПЖ [17].

Критериями диагноза нмКРРПЖ являются кастрационный уровень тестостерона (<20 нг/дл или $<0,7$ нмоль/л) и биохимическое прогрессирование в виде увеличения ПСА на 25% от надира с минимальным повышением на 2 нг/мл, подтвержденное вторым измерением (определение PCWG2), или в виде трех последовательных повышений ПСА на $\geq 50\%$ от надира с разницей во времени не менее недели при ПСА >2 нг/мл (определение EAU) при отсутствии метастазов при сцинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и таза [17–19].

Единственной опцией, ранее применявшейся для лечения пациентов с нмКРРПЖ, являлось продолжение АДТ до появления метастазов. Однако данная группа пациентов крайне неоднородна. Наиболее значимым фактором прогноза при нмКРРПЖ является время удвоения ПСА (ВУПСА). Smith M.R. et al. (2013) продемонстрировали, что ВУПСА ≤ 10 месяцев ассоциировано с резким увеличением риска

метастазирования и смерти. Это свидетельствует о необходимости ранней интенсификации терапии у пациентов с нмКРРПЖ и коротким ВУПСА [20].

Эффективным и безопасным методом улучшения результатов лечения пациентов с нмКРРПЖ группы высокого риска метастазирования и смерти является введение в схему лечения препарата комбинации из группы антиандрогенов второго поколения (AA2), позволяющих подавить связывание избытка андрогенов с рецепторами. Комбинация АДТ с AA2 – апалутамидом, энзалутамидом и даролутамидом – изучалась в трех сходных по дизайну крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы SPARTAN (n=1207), PROSPER (n=1401) и ARAMIS (n=1509) соответственно. Основными критериями включения в данные РКИ являлись биохимическое прогрессирование на фоне кастрационного уровня тестостерона, отсутствие метастазов по данным сканирования костей и КТ трех уровней и ВУПСА ≤ 10 месяцев; в исследования было разрешено включать пациентов с увеличенными тазовыми лимфоузлами < 2 см. Первичной конечной точкой всех РКИ являлась выживаемость без метастазов (БМВ), ключевыми вторичными целями – общая выживаемость (ОВ) и безопасность [21–23].

Все три РКИ оказались положительными. Так, в исследовании SPARTAN апалутамид в комбинации с АДТ обеспечивал значимое преимущество БМВ (медиана 40,5 и 16,2 месяца соответственно (hazard ratio (HR): 0,28; 95% CI 0,23–0,35; $p < 0,001$) и ОВ (медиана 73,9 и 59,9 месяца соответственно (HR: 0,78; 95% CI 0,65–0,96; $p = 0,0161$) по сравнению с АДТ и плацебо [21, 24]. По данным РКИ PROSPER, энзалутамид в комбинации с АДТ достоверно увеличивал как БМВ (медиана 36,6 и 14,7 месяца соответственно (HR: 0,29; 95% CI 0,24–0,35); $p < 0,001$), так и ОВ (медиана 67,0 и 56,3 месяца соответственно (HR: 0,73; 95% CI 0,61–0,89; $p < 0,001$) по сравнению с АДТ и плацебо [25]. Позитивные результаты исследования ARAMIS были опубликованы после регистрации апалутамида и энзалутамида по показанию нмКРРПЖ [26]. Возникает закономерный вопрос: зачем нужен третий препарат, относящийся к той же фармакологической группе и имеющий аналогичные показания к применению?

Даролутамид – AA 2-го поколения, блокирующий рост клеток рака простаты за счет связывания с андрогенными рецепторами и блока их ядерной транслокации. Даролутамид имеет более высокую связывающую способность по сравнению с энзалутамидом и апалутамидом и обладает аффинитетом не только к андрогенным рецепторам дикого типа, но и к мутантным рецепторам, в том числе – при аберрациях, ассоциированных с резистентностью к другим AA2 (E8761, E7411, T877A) [15, 27–29].

Молекула даролутамида отличается от апалутамида и энзалутамида высокой полярностью и более гибкой структурой (рис. 1) [15, 27–29]. Предполагается, что именно эта особенность даролутамида обуславливает низкую способность его молекул к пенетрации гематоэнцефалического барьера и является причиной низкой частоты регистрации неврологических осложнений на фоне приема препарата. В доклинических исследованиях было показано, что соотношение концентрации энзалутамида и апалутамида в головном мозге и крови крыс было в 10 раз выше, чем у даролутамида, а через 8 часов после введения препаратов церебральные концентрации энзалутамида и апалутамида превышали концентрацию даролутамида в 50 и 30 раз соответственно [30].

Даролутамид в комбинации с АДТ сравнивался с АДТ и плацебо в РКИ III фазы ARAMIS, включившем 1509 пациентов с нмКРРПЖ с ВУПСА ≤ 10 месяцев. Пациентов

стратифицировали по ВУПСА (≤ 6 vs >6 месяцев) и применению остеомодифицирующих агентов, после чего рандомизировали в соотношении 2:1 на терапию даролутамидом (1200 мг/сут) или плацебо на фоне продолжающейся андрогенной депривации. Группы пациентов, включенных в исследование, были хорошо сбалансированы по демографическим показателям и соматическому статусу, предшествующей терапии и распространенности опухолевого процесса, а также уровням ПСА и ВУПСА. Введение в схему лечения даролутамида обеспечивало значимое преимущество БМВ по сравнению с плацебо (медиана 40,4 и 18,4 месяца соответственно (HR: 0,41; 95% CI 0,34–0,50); $p < 0,001$), при этом увеличение данного показателя отмечалось во всех подгруппах пациентов, независимо от ПСА и ВУПСА, суммы Глисона и наличия регионарных метастазов (рис. 1) [31].

Даролутамид достоверно увеличивал ОВ пациентов с нмКРРПЖ группы высокого риска по сравнению с АДТ и плацебо (медианы в группах исследования не достигнуты, 3-летняя ОВ – 83% и 77% соответственно (HR: 0,69; 95% CI 0,53–0,88; $p = 0,003$) (рис. 2).

Также в исследовании было продемонстрировано преимущество даролутамида перед плацебо в отношении ряда других вторичных конечных точек, включая время до прогрессирования (медиана 36,8 и 14,8 месяца (HR 0,38; 95% CI: 0,32–0,45), $p < 0,001$), время до прогрессирования ПСА (медиана 33,2 и 7,3 месяца (HR 0,13; 95% CI: 0,11–0,16), $p < 0,001$), время до прогрессирования боли (медиана 40,3 и 25,4 месяца (HR 0,65; 95% CI: 0,53–0,79), $p < 0,001$), время до первого скелетного осложнения (медиана в группах не достигнута (HR 0,43; 95% CI: 0,22–0,84), $p < 0,005$), время до химиотерапии (медиана не достигнута и 38,2 месяца (HR 0,43; 95% CI: 0,31–0,60), $p < 0,001$), время до последующей противоопухолевой терапии (медиана не достигнута и 44 месяца (HR 0,36; 95% CI: 0,27–0,48) и время до первой инвазивной процедуры по поводу рака простаты (медиана не достигнута и 34 месяца (HR 0,42; 95% CI: 0,28–0,62) [26].

Рис. 1. Выживаемость без метастазов у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком простаты в группах даролутамида в комбинации с АДТ и плацебо в комбинации с АДТ (исследование ARAMIS)

Fig. 1. Metastasis-free survival in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer in the darolutamide plus ADT and placebo plus ADT groups (ARAMIS study)

Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком простаты в группах даролутамида в комбинации с АДТ и плацебо в комбинации с АДТ (исследование ARAMIS)

Fig. 2. Overall survival of patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer in the darolutamide in combination with ADT and placebo in combination with ADT groups (ARAMIS study)

Сетевой метаанализ результатов РКИ SPARTAN, PROSPER и ARAMIS показал, что даролутамид не уступает другим АА 2-го поколения в отношении эффективности при нмКРПЖ как в отношении БМВ, так и ОВ [32].

Профиль безопасности даролутамида в регистрационном исследовании оказался благоприятным: частота любых нежелательных явлений составила 85,7% (по сравнению с 79,2% в группе плацебо), включая токсичность 3–4-й степеней тяжести у 26,3% пациентов (по сравнению с 21,8% в группе плацебо). Отмена терапии в связи с непереносимой токсичностью потребовалась 8,9% пациентов в экспериментальной и 8,7% – в контрольной группе. При этом профиль и частота нежелательных явлений были сопоставимы в группах исследования [26].

Согласно результатам сетевого метаанализа, РКИ SPARTAN, PROSPER и ARAMIS, все АА 2-го поколения были сопоставимы по относительному риску развития нежелательных явлений, включая токсичность 3–4-й степеней тяжести [32]. Сходство молекулярной структуры препаратов обуславливает одинаковый спектр нежелательных явлений на фоне терапии АДТ в комбинации с разными АА2, однако частота отдельных видов токсичности при использовании разных агентов этой группы различается. При непрямом сравнении обращает на себя внимание большая частота усталости в экспериментальных группах исследований энзалутамида PROSPER (33%) и апалутамида SPARTAN (30,4%) по сравнению с группой даролутамида в РКИ ARAMIS (13,2%). Аналогично артериальная гипертензия была зарегистрирована у 12% пациентов группы энзалутамида (РКИ PROSPER), 24,8% пациентов группы апалутамида (РКИ SPARTAN) и 7,8% пациентов группы даролутамида (РКИ ARAMIS), а сыпь – у 2%, 23,8% и 3,1% пациентов соответственно (см. таблицу) [33, 34].

Большинство пациентов с нмКРПЖ не имеет клинических проявлений заболевания, поэтому немаловажным фактором, влияющим на выбор тактики лечения, является сохранение качества жизни. По данным регистрационных исследований,

ни один из AA 2-го поколения, включая даролутамид, не ухудшал качества жизни по сравнению с плацебо на фоне продолжающейся АДТ (рис. 3) [24, 26].

Рак простаты – болезнь мужчин пожилого и старческого возраста, поэтому большинство пациентов принимает не менее одного препарата для коррекции коморбидного фона [35, 36]. Лекарственные взаимодействия являются серьезной проблемой современной онкологии, поскольку совместный прием противоопухолевых агентов и препаратов для лечения сопутствующих заболеваний потенциально может привести к изменению системного действия лекарственных средств и оказать негативное влияние как на эффективность, так и на безопасность терапии в целом [37].

Действие лекарственных препаратов зависит от их концентрации, на которую оказывают влияние абсорбция и распределение, преимущественно зависящее от транспортных белков (Р-гликопротеина, OAT, BCRP), а также выведение путем экскреции или разложения, в котором доминирующую роль играют ферменты семейства цитохрома CYP450, прежде всего – CYP3A4 [38, 39].

При необходимости сочетанного назначения AA2 с лекарственным препаратом для коррекции сопутствующих заболеваний наибольшее клиническое значение имеет тот факт, является ли агент комедикации субстратом ферментов разложения и способен ли он индуцировать или, напротив, блокировать действие ферментов [37]. При этом ряд веществ может одновременно проявлять свойства субстратов и ингибиторов. К клиническим субстратам относятся некоторые блокаторы кальциевых

Частота развития отдельных нежелательных явлений у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком простаты, получавших антиандрогены 2-го поколения в комбинации с андроген-депривационной терапией в исследованиях III фазы (непрямое сравнение)

The incidence of selected adverse events in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treated with 2nd generation antiandrogens in combination with androgen deprivation therapy in phase III studies (indirect comparison)

НЯ	PROSPER		SPARTAN		ARAMIS	
	Энзалутамид (N=930), n (%)		Апалутамид (N=803), n (%)		Даролутамид (N=954), n (%)	
	Все степени	Степень ≥3	Все степени	Степень ≥3	Все степени	Степень ≥3
Усталость	303 (33)	27 (3)	244 (30,4)	7 (0,9)	126 (13,2)	4 (0,4)
Гипертензия	111 (12)	43 (5)	199 (24,8)	115 (14,3)	74 (7,8)	33 (3,5)
Сыпь	18 (2)	0	191 (23,8)	45 (5,2)	30 (3,1)	2 (0,2)
Диарея	91 (10)	3 (<1)	163 (20,3)	8 (1,0)	69 (7,2)	0
Тошнота	106 (11)	3 (<1)	145 (18,1)	0	48 (5,0)	2 (0,2)
Снижение веса	89 (6)	2 (<1)	129 (16,1)	9 (1,1)	40 (4,2)	0
Артралгия	78 (8)	1 (<1)	128 (15,9)	0	86 (9,0)	3 (0,3)
Падения	106 (11)	12 (1)	125 (15,6)	14 (1,7)	50 (5,2)	9 (0,9)
Переломы	нд	нд	94 (11,7)	22 (2,7)	52 (5,5)	10 (1,0)
Головокружение	91 (10)	4 (<1)	75 (9,3)	5 (0,6)	43 (4,5)	2 (0,2)
Гипотиреозидизм	нд	нд	65 (8,1)	0	2 (0,2)	0
Судороги	3 (<1)	2 (<1)	2 (0,2)	0	2 (0,2)	0

Рис. 3. Качество жизни пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком простаты в группах даролутамида в комбинации с АДТ и плацебо в комбинации с АДТ (на основании анкетирования с использованием подшкалы для рака предстательной железы PCS-FACT-P опросника функционального исследования терапии рака (FACT-G) в исследовании ARAMIS)

Fig. 3. The quality of patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer in the darolutamide in combination with ADT and placebo groups in the presence of ADT (based on a questionnaire using the PCS-FACT-P Functional Cancer Therapy Study Questionnaire (FACT-G) prostate cancer subscale in the ARAMIS study)

каналов (нифедипин, фелодипин, верапамил, амлодипин), сердечный гликозид дигоксин, ингибитор протонной помпы омепразол, снотворные препараты (диазепам, мидазолам), анальгетик фентанил, антипсихотик галоперидол, статины, а также ряд антитромботических средств (варфарин, дабигатран, ривароксабан). Клиническими ингибиторами ферментов являются некоторые противовирусные средства (ритонавир, индинавир, нелфинавир), антибиотики и антимикотики (эритромицин, телитромицин, кларитромицин, джозамицин, флуконазол, кетоконазол, итраконазол, нефазодон), блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), антиаритмик амиодарон; индукторами – противосудорожные препараты фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, гипнотик фенобарбитал, противовирусные средства эфавиренз, этравирин и невирапин, антибиотик рифампицин и аналептик модафинил.

Сочетанное назначение АА2 с субстратом ферментов разложения потенциально способно изменить концентрацию клинического субстрата в плазме и, как следствие, привести к снижению его активности или повышению риска развития связанных с ним нежелательных явлений. Комбинация АА2 с лекарственным препаратом, являющимся ингибитором ферментов разложения, может являться причиной снижения эффективности антиандрогена за счет снижения его концентрации в плазме. Напротив, сочетанное использование АА2 с агентами-индукторами ферментов способно повысить уровень АА2 в плазме и увеличить риск развития нежелательных явлений, ассоциированных с противоопухолевой терапией [40–47].

Различия в структуре молекул разных АА2 оказывают существенное влияние на метаболизм препаратов и, как следствие, – способность к лекарственным взаимодействиям. Апалутамид и энзалутамид имеют теоретическую способность

к взаимодействию с большинством субстратов, индукторов и ингибиторов ферментов разложения, в то время как для даролутамида список нежелательных препаратов комбинации включает кларитромицин, рифампицин, розувастатин и карбамазепин [40–47]. Более 98% пациентов, включенных в исследование ARAMIS, получали не менее одного препарата комедикации. При этом частота нежелательных явлений, редукции дозы и прекращения терапии в связи с токсичностью была одинакова в группах даролутамида и плацебо. Дополнительный анализ данных пациентов, принимавших статины, потенциально способные вступать во взаимодействие с АА2, не показал различий безопасности даролутамида и плацебо [31].

Таким образом, после завершения трех позитивных РКИ подходы к лечению нмКРРПЖ группы высокого риска существенно изменились и включили назначение АА2 в дополнение к продолжающейся АДТ у пациентов с ВУПСА ≤ 10 месяцев. Все изученные АА2 (апалутамид, энзалутамид и даролутамид) продемонстрировали сопоставимую эффективность в отношении БМВ и ОВ, благоприятный профиль безопасности и отсутствие негативного влияния на качество жизни пациентов. Однако уникальная структура молекулы даролутамида обеспечивает возможность снижения риска развития специфических для данной группы препаратов НЯ, прежде всего – неврологических. Потенциально наиболее безопасным АА2 у пациентов, получающих комедикацию для коррекции сопутствующих заболеваний, является даролутамид.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68 (6), pp. 394–424.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. (2018) Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.*, 68, pp. 7–30.
- Kaprin A., Starinskij V., Shahzadova A. (eds.) (2021) *The state of oncological care to the population of Russia in 2020*. M.: MNIOL im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 239 p.
- Hugosson J., Roobol M.J., Månsson M., Tammela T.L.J., Zappa M., Nelen V., Kwiatkowski M., Lujan M., Carlsson S.V., Talala K.M., Lilja H., Denis L.J., Recker F., Paez A., Puliti D., Villers A., Rebillard X., Kilpeläinen T.P., Stenman U.H., Godtman R.A., Stinesen Kollberg K., Moss S.M., Kujala P., Taari K., Huber A., van der Kwast T., Heijnsdijk E.A., Bangma C., De Koning H.J., Schröder F.H., Auvinen A., ERSPC investigators (2019) A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*, 76 (1), pp. 43–51.
- Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., Cumberbatch M.G., De Santis M. (2017) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 71, pp. 618–29.
- Boorjian S.A., Thompson R.H., Tollefson M.K., Rangel L.J., Bergstralh E.J., Blute M.L. (2011) Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol*, 59, pp. 893–9.
- Moschini M., Sharma V., Zattoni F., Quevedo J.F., Davis B.J., Kwon E. (2016) Natural History of Clinical Recurrence Patterns of Lymph Node-Positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 69, pp. 135–42.
- Simmons M.N., Stephenson A.J., Klein E.A. (2007) Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol*, 51, pp. 1175–84.
- Kaprin A., Ivanov S., Karyakin O. (2020) Salvage high-dose-rate brachytherapy for recurrent prostate cancer. *Onkourologiya*, 16 (4), pp. 112–9.
- Petrovskij N., Krupinov G., Amosov A., Chinenov D., Gerasimenko N., Glybochko P. (2021) Factors of prognosis of locoregional relapse according to data after radical prostatectomy. *UROLOGIYA*, 2, pp. 100–105. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.2.100-105>
- (2022) *NCCN Guidelines Version 2. Prostate cancer*.
- Mostaghel E.A., Marck B.T., Plymate S.R., Vessella R.L., Balk S., Matsumoto A.M., Nelson P.S., Montgomery R.B. (2011) Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration-resistant prostate cancer: induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants. *Clin Cancer Res*, 17 (18), pp. 5913–25.
- Chen C.D., Welsbie D.S., Tran C., Baek S.H., Chen R., Vessella R., Rosenfeld M.G., Sawyers C.L. (2004) Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med*, 10 (1), pp. 33–9.
- Stanbrough M., Bubley G.J., Ross K., Golub T.R., Rubin M.A., Penning T.M., Febbo P.G., Balk S.P. (2006) Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res*, 66 (5), pp. 2815–25.
- Moilanen A.M., Riikonen R., Oksala R. (2015) Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep*, 5, 12007.
- Chen C.D., Welsbie D.S., Tran C., Baek S.H., Chen R., Vessella R., Rosenfeld M.G., Sawyers C.L. (2004) Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med*, 10 (1), pp. 33–9.

17. Mottet N, van den Bergh R.C.N., Briers E., Cornford P., De Santis M., Fanti S., Gillessen S., Grummet J., Henry A.M., Lam T.B. (2020) EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020. *European Association of Urology Guidelines*. European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
18. Hong J.H., Kim I.Y. (2014) Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Korean J Urol*, 55 (3), pp. 153–60. doi: 10.4111/kju.2014.55.3.153. Epub 2014 Mar 13.
19. Scher H.J., Halabi S., Tannock I., Morris M., Sternberg C.N., Carducci M.A., Eisenberger M.A., Higano C., Bubley G.J., Dreicer R., Petrylak D., Kantoff P., Basch E., Kelly W.K., Figg W.D., Small E.J., Beer T.M., Wilding G., Martin A., Hussain M., Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (2008) Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*, 26 (7), pp. 1148–59. doi: 10.1200/JCO.2007.12.4487.
20. Smith M.R., Saad F., Oudard S., Shore N., Fizazi K., Sieber P. (2013) Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol*, 31, pp. 3800–6. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.6716>.
21. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N. (2018) Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*, 378 (15), pp. 1408–1418.
22. Hussain M., Fizazi K., Saad F. (2018) Enzalutamide in men with nonmetastatic, castrate-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*, 378, pp. 2465–74.
23. Fizazi K. (2019) Darolutamide in Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1815671.
24. Smith M.R., Mehra N., Nair S., Lawson J., Small E.J. (2020) Relationship Between Metastasis-free Survival and Overall Survival in Patients With Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 18 (2), pp. 180–189. doi: 10.1016/j.clgc.2019.10.030. Epub 2019 Nov 6.
25. Sternberg C.N., Fizazi K., Saad F., Shore N.D., De Giorgi U., Penson D.F., Ferreira U., Efstathiou E., Madziarska K., Kolinsky M.P., Cubero D.J.G., Noerby B., Zohren F., Lin X., Modelska K., Sugg J., Steinberg J., Hussain M.; PROSPER Investigators (2020) Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 382 (23), pp. 2197–2206. doi: 10.1056/NEJMoa2003892. Epub 2020 May 29.
26. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L., Ulys A., Vjaters E., Polyakov S., Jievaltas M., Luz M., Alekseev B., Kuss I., Le Berre M.A., Petrenciuc O., Snapir A., Saraphoja T., Smith M.R.; ARAMIS Investigators (2020) Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med*, 383 (11), pp. 1040–1049. doi: 10.1056/NEJMoa2001342.
27. National Center for Biotechnology Information (2021) *PubChem Compound Summary for CID 67171867, Darolutamide*. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Darolutamide> (accessed December 19, 2021).
28. National Center for Biotechnology Information (2021) *PubChem Compound Summary for CID 15951529, Enzalutamide*. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Enzalutamide> (accessed December 19, 2021).
29. National Center for Biotechnology Information (2021) *PubChem Compound Summary for CID 24872560, Apalutamide*. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Apalutamide> (accessed December 19, 2021).
30. Zurth C., Sandman S., Trummel D., Seidel D., Nubbemeyer R., Gieschen H. (2019) Higher blood-brain barrier penetration of [14C]apalutamide and [14C]enzalutamide compared to [14C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. *J Clin Oncol*, 37, 7 Suppl: 156–156.
31. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L., Ulys A., Vjaters E., Polyakov S., Jievaltas M., Luz M., Alekseev B., Kuss I., Kappeler C., Snapir A., Saraphoja T., Smith M.R.; ARAMIS Investigators (2019) Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 380 (13), pp. 1235–1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671. Epub 2019 Feb 14.
32. Volkova M. (2021) *Unpub. data*.
33. Saad F., Cella D., Basch E., Hadaschik B.A., Mainwaring P.N., Oudard S., Graff J.N., McQuarrie K., Li S., Hudgens S., Lawson J., Lopez-Gitlitz A., Yu M.K., Smith M.R., Small E.J. (2018) 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*, 19 (10), pp. 1404–1416. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30456-X. Epub 2018 Sep 10.
34. Saad F., Sternberg C.N., Efstathiou E., Fizazi K., Modelska K., Lin X., Sugg J., Steinberg J., Noerby B., Shore N.D., Hussain M. (2020) Prostate-specific Antigen Progression in Enzalutamide-treated Men with Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Any Rise in Prostate-specific Antigen May Require Closer Monitoring. *Eur Urol*, 78 (6), pp. 847–853. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.025. Epub 2020 Oct 1.
35. Mateo J., Fizazi K., Gillessen S., Heidenreich A., Perez-Lopez R., Oyen W.J.G., Shore N., Smith M., Sweeney C., Tombal B., Tomlins S.A., de Bono J.S. (2019) Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*, 75 (2), pp. 285–293. doi: 10.1016/j.eururo.2018.07.035. Epub 2018 Aug 14.
36. Shore N., Zurth C., Fricke R., Gieschen H., Graudenz K., Koskinen M., Ploeger B., Moss J., Prien O., Borghesi G., Petrenciuc O., Tammela T.L., Kuss I., Verholen F., Smith M.R., Fizazi K. (2019) 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*, 14 (5), pp. 527–539. doi: 10.1007/s11523-019-00674-0.
37. Scripture C.D., Figg W.D. (2006) Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 6 (7), pp. 546–58. doi: 10.1038/nrc1887.
38. Zanger U.M., Turpeinen M., Klein K., Schwab M. (2008) Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem*, 392, pp. 1093–1108. doi: 10.1007/s00216-008-2291-6.
39. Zurth C., Koskinen M., Fricke R., Prien O., Korjamo T., Graudenz K., Denner K., Bairlein M., von Bühler C.J., Wilkinson G., Gieschen H. (2019) Drug-Drug Interaction Potential of Darolutamide: In Vitro and Clinical Studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 44 (6), pp. 747–759. doi: 10.1007/s13318-019-00577-5.
40. (2019) *Norvasc® (amlodipine besylate) [prescribing information]*. New York, NY: Pfizer Inc.
41. (2019) *Haldol® (haloperidol) [prescribing information]*. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc.
42. (2016) *Procardia® (nifedipine) [prescribing information]*. New York, NY: Pfizer Inc.
43. (2019) *ERLEADA [SmPC]*. Janssen Pharmaceuticals, Inc.
44. (2019) *Erleada® [prescribing information]*. Horsham, PA: Janssen Pharmaceuticals, Inc.
45. (2018) *Xtandi® [prescribing information]*. New York, NY: Astellas Pharmaceuticals.
46. (2019) *XTANDI [SmPC]*. Astellas Pharmaceuticals.
47. *NUBEQA® (darolutamide) [US package insert]*.