

В.И. Тарутинов

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

ФАРЕСТОН® (ТОРЕМИФЕН): МНОГОГРАННОСТЬ ЭФФЕКТА ПРИ ПРЕДОПУХОЛЕВОЙ И ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ

Ключевые слова: рак молочной железы, дисгормональная гиперплазия молочных желез, гормонотерапия, торемифен (Фарестон), тамоксифен, эффективность, безопасность.

Резюме. Проанализированы данные научной литературы и результаты собственных исследований эффективности и безопасности использования торемифена (Фарестона) при предопухолевой и опухолевой патологии молочных желез. Торемифен эффективен в различных схемах и режимах использования у больных раком молочной железы (как при рецепторположительном, так и при рецепторотрицательном статусе опухолевых клеток), а также при дисгормональных гиперплазиях молочных желез. У данного препарата отсутствуют генотоксический и канцерогенный эффекты. Совокупность данных позволяет рекомендовать Фарестон в качестве стандарта лечения при раке молочной железы, в том числе в схемах полигормонотерапии.

Эра применения блокаторов рецепторов эстрогенов (РЭ) была открыта препаратом тамоксифен в 70-е годы XX ст.: первые данные о его положительном эффекте при раке молочной железы (РМЖ) представлены Н. Leis (1977). Но уже в 1980 г. Т. Palshof и соавторы сообщили, что у женщин в пременопаузальный период тамоксифен не улучшает результаты лечения независимо от статуса рецепторов. Дальнейшие исследования показали, что тамоксифен проявляет эстрогенную активность (соотношение его агонистической и антагонистической активности — 45/55). Поэтому у больных с сохраненной менструальной функцией применение тамоксифена может стимулировать пролиферативные изменения в органах женской половой сферы, развитие рака эндометрия, а также рак печени. Вопросы онкогенного эффекта тамоксифена привлекли внимание врачей с 1986 г., когда впервые были описаны 3 случая рака эндометрия на фоне приема этого препарата. В Royal Marsden Hospital было проведено плацебо-контролируемое исследование тамоксифена у пациентов с прогрессирующим РМЖ, в котором принимали участие 2350 пациенток; у 16% развивалась атипичная гиперплазия эндометрия, у 8% — полипы, а у 3 женщин развился рак эндометрия [36]. Повышение риска развития рака эндометрия в 2–7 раз отмечали многие авторы; группа EBCSG определила, что частота рака эндометрия удваивается после 1–2-летнего приема тамоксифена и увеличивается в 4 раза при 5-летнем его приеме, особенно выражен этот эффект у больных репродуктивного периода [25–28, 32]. В связи с выявлением рака эндометрия у больных, получавших тамоксифен, рекомендован более частый осмотр гинекологом женщин при приеме этого препарата [33].

В ряде исследований продемонстрировано, что тамоксифен генотоксичен и инициирует развитие рака печени [24, 30, 35, 42]. В частности, тамоксифен в дозе 22,6 мг/кг массы тела в сутки индуцировал

100% развития рака печени у крыс в течение 12 мес [43]. Генотоксичность и онкогенность тамоксифена обусловлены гидрооксидацией, появлением супероксидных радикалов, повреждением хромосом [8, 39]. При гепатоканцерогенезе, вызванном тамоксифеном, выявлены мутации гена *p53* [41]; повышение частоты мутации этого гена наблюдали и в клетках рака эндометрия человека, вызванного приемом тамоксифена [8]. Показано также, что выраженная гепатоканцерогенность тамоксифена реализуется и через эпигенетические изменения: не кодирующую белок экспрессию РНК (микро-РНК), метилирование ДНК, модификацию гистонов [35].

Выявлено также повышение риска опухолей желудочно-кишечного тракта, особенно рака прямой кишки и желудка при приеме тамоксифена [37]. Проведен анализ 5-летних результатов лечения 2000 пациенток Стокгольма, получавших адъювантно тамоксифен. Отмечено уменьшение развития контрлатерального РМЖ, но достоверно нарастает количество случаев рака эндометрия. Метаанализ Стокгольмского и Датского исследований, а также Северошведского и NSABP B-14 (>7000 пациенток) показал, что длительная тамоксифенотерапия повышает не только частоту рака эндометрия, но и рака желудочно-кишечного тракта. Риск развития вторичного рака разных локализаций зависит от общей дозы тамоксифена и повышается как по мере продолжительности терапии, так и на протяжении многих лет после окончания лечения [6].

В дополнение к изложенному о недостатках назначения тамоксифена с «ориентировкой» только на рецепторный статус свидетельствуют такие данные: в 20% случаев при РЭ(–)-статусе имеется положительный эффект тамоксифена, а в 30% — при РЭ(+)-статусе такой эффект отсутствует, то есть около 50% пациенток не получают адекватную патогенетическую терапию; определяют рецепторный статус удаляемой опухоли, а в метастазах он может

быть иным; рецепторный статус опухоли мозаичен, не всегда данные пункции, взятой из одного места, соответствуют характеристике иных участков опухоли; рецепторный статус не стабилен, меняется в зависимости от многих факторов, имеется первичная резистентность к тамоксифену при рецепторположительных опухолях [22].

Как видно, применение тамоксифена имеет много отрицательных аспектов, которые перевешивают возможный положительный эффект. После публикаций результатов международных многоцентровых исследований АТАС, МА 17, IES адъювантное лечение тамоксифеном как золотой стандарт подверглось большому сомнению клиницистов. А Международное агентство по изучению рака пришло к заключению, что «...имеется достаточно оснований считать тамоксифен канцерогеном, повышающим риск возникновения рака эндометрия у человека» [44].

В связи с вышесказанным проводились и проводятся поиски менее опасных препаратов для гормонотерапии при РМЖ. Созданы ралоксифен, идоксифен и т.д. В настоящее время наибольшего внимания заслуживает неканцерогенный антиэстроген торемифен (Фарестон®, «Ogion Corporation», Финляндия), синтезированный в 1981 г. [21]. Его клинические испытания проведены в 90-х годах XX ст. Препарат имеет ряд преимуществ. Благодаря «укреплению» формулы тамоксифена, присоединением атома хлора достигается большая устойчивость молекулярной структуры препарата к метаболическим перестройкам (в том числе оксидации) в организме. Многие работы посвящены, в первую очередь, доказательству лучшей переносимости Фарестона по сравнению с тамоксифеном и сопоставлению их канцерогенной опасности.

Показано, что использование торемифена (60 мг/сут) и тамоксифена (20 мг/сут) определяло практически одинаковое время до прогрессирования — 5,6–5,8 мес, при лучшей переносимости торемифена [11]. При распространенном РМЖ у женщин в постменопаузальный период назначение торемифена (60 мг/сут) позволило достичь большей медианы общей выживаемости по сравнению с тамоксифеном (40 мг/сут): 25,4 против 23,4 мес. При этом отмечалось и меньшее количество побочных эффектов — потливости, головокружений, вагинальных кровотечений и др [4]. Торемифен прошел испытания преимущественно в качестве средства терапии при распространенном РМЖ. Анализ, проведенный при медиане сроков наблюдения 18 мес, дал сходные результаты по частоте рецидивов и побочных явлений в группах торемифена и тамоксифена. В то же время было показано, что торемифен обладает более выраженным благоприятным действием на липидный обмен, чем тамоксифен: в частности, повышение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) холестерина у пациенток, при-

нимавших торемифен, было более выраженным, чем у принимавших тамоксифен [21].

В исследовании [29] оценивали активность, токсичность, побочные эффекты применения тамоксифена и торемифена у больных в постменопаузальный период с прогрессирующим РМЖ. При приеме тамоксифена общий и частичный эффект был в 19% случаев, торемифена в дозе 60 мг — в 21%, в дозе 200 мг — 23%. Торемифен явился не менее эффективным, чем тамоксифен при меньшем количестве побочных эффектов и отсутствии генотоксичности. Хотя и отмечали подъем щелочной фосфатазы, аспартат трансаминазы при приеме торемифена, все остальные побочные эффекты аналогичны таковым при приеме тамоксифена, достоверных различий не выявлено. Авторы отметили канцерогенный эффект тамоксифена и отсутствие такового при приеме торемифена и заключили, что торемифен может быть альтернативой тамоксифену при лечении больных с прогрессирующим РМЖ. Результаты 3 сравнительных клинических испытаний тамоксифена и торемифена III фазы, проведенных в Северной Америке и Европе, легли в основу заявки, поданной в Администрацию по пищевым продуктам и лекарствам США (FDA) на получение одобрения препарата Фарестон. FDA было отмечено, что торемифен в дозе 60 мг/сут является безопасным и эффективным средством терапии при РМЖ у женщин в постменопаузальный период; по противоопухолевому действию и безопасности торемифен по меньшей мере эквивалентен тамоксифену и может иметь определенные долгосрочные преимущества [9].

Показано, что торемифен может индуцировать апоптоз *in vitro* (в MCF-7-клетках) и *in vivo* (при DMBA-индуцированном раке печени); не гепатоканцерогенен, снижает уровень холестерина и LDL-холестерола, действует на эстрогеннегативную саркому, при его метаболизме не образуются (в отличие от тамоксифена) эпоксидные элементы. В то время как тамоксифен действует как сильный канцероген в печени крыс, вызывает образование аддуктов ДНК у крыс и человека, торемифен не повреждает ДНК и не проявляет канцерогенного действия на крысах [6, 31]. Различие в канцерогенности торемифена и тамоксифена четко продемонстрировано при испытании разных дозировок препаратов на двух линиях крыс — F344 и S-D (доза торемифена — 42,4 мг/кг массы тела в сутки; тамоксифен — 40 мг/кг массы тела в сутки) [43]. При сравнении риска развития рака печени и рака почек при назначении тамоксифена и торемифена в разных дозах отмечено, что только очень высокие дозы торемифена (750 мг/кг массы тела животных) могут вызывать рак печени или гипернефрому, тамоксифен значительно более часто и в существенно более низких дозах индуцирует данную патологию [24]. В то время как тамоксифен вызывает рак эндометрия у крыс, Фарестон не обладает таким свойством [8].

В настоящее время нет данных о том, что Фарестон в применяемых в клинике дозах способен вызывать вторичный рак [8].

Проведен анализ антиатерогенного эффекта торемифена в сравнении с тамоксифеном у 49 женщин в постменопаузальный период с метастазами в лимфатических узлах при РМЖ. Выявлены более благоприятные антиатерогенные изменения, снижающие риск кардиальных осложнений при приеме торемифена: повышение уровня ЛПВП на 14%, в то время как при назначении тамоксифена ЛПВП уменьшаются на 5%. Кроме того, отмечено через 12 мес приема препарата большее снижение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) при лечении торемифеном, что патогенетически значимо [38]. Заключение о благоприятном влиянии торемифена на липидный метаболизм при адъювантном лечении больных РМЖ сделаны и в исследовании [20], автор которого указал, что Фарестон обладает уникальным «профилем безопасности», снижает уровень холестерина-ЛПВП, оказывает положительное влияние на плотность костной ткани; таким образом, является идеальным препаратом для продолжительной адъювантной терапии при РМЖ. Результаты исследований, полученных в последние годы, подтвердили это заключение. В 2004 г. оценены данные 48 институтов Японии о липидном метаболизме при 5-летнем применении торемифена. Сравнение с тамоксифеном проведено у пациенток с РЭ(+)- или с неизвестным статусом. Тамоксифен назначали по 20 мг/сут; торемифен — 40 мг/сут. Изучали общий холестерин, низкой и высокой плотности липопротеиновый холестерин, триглицериды на протяжении 6 мес. Общий холестерин уменьшался в обеих группах, так же как и липопротеины низкой плотности, но происходило увеличение ЛПВП. Отмечалась тенденция к уменьшению триглицеридов при приеме торемифена, но они увеличивались от приема тамоксифена [40].

Таким образом, результаты многочисленных исследований позволили заключить, что Фарестон (60 мг/сут *per os*) является не менее эффективным, чем тамоксифен, и безопасным средством лечения пациенток с местно-распространенным и диссеминированным РМЖ в постменопаузальный период, при положительном и неизвестном эстрогенрецепторном статусе.

Длительный период сопоставления эффектов тамоксифена и торемифена привел к тому, что среди антиэстрогенов этой группы наибольшего внимания достоин Фарестон. Его выгодно выделяет среди других подобных средств способность проявлять эффект как при рецепторположительном статусе опухолей, так и при рецепторотрицательном статусе, особенно при применении в высоких дозах, когда он проявляет самостоятельный цитотоксический эффект. При применении Фарестона не отмечен онкогенный и гепатотоксический эффект. Выявлена многогранность эффектов этого препа-

рата, в частности антиатерогенный эффект [20, 38, 40], а также возможна эффективность при лечении местно-распространенного и метастатического рака почки [7].

Положительные качества торемифена позволили использовать его и при предопухоловой патологии молочных желез (МЖ), о чем впервые нами доложено на Конгрессе в Иерусалиме в 1999 г. [18]. Была проведена не только клиническая оценка Фарестона, но и осуществлен ряд гормональных исследований (определение ФСГ, эстрадиола, прогестерона и пролактина) для выяснения, чем же объясняется эффективность препарата не только у больных РМЖ, но и у пациенток с дисгормональными гиперплазиями МЖ. Показано, что при приеме Фарестона нарастает уровень прогестерона в плазме крови, имеется тенденция к снижению пролактина, что оказывает благоприятный эффект при лечении [18]. На этом же Конгрессе был представлен и другими исследователями положительный опыт лечения Фарестоном при фиброзно-кистозной мастопатии 24 больных. У 12 из них полностью прошли все симптомы, только в 1 больной не было эффекта. Эти данные были представлены без изучения гормонального гомеостаза [23]. В последующем были опубликованы [2] результаты исследования, проведенного у 20 больных в возрасте 37–48 лет с диффузно-фиброзными мастопатиями с сохраненными менструальными циклами (МЦ), которые были распределены на 2 группы в зависимости от вида терапии: 1-я — 11 женщин, получавших Фарестон в дозе 20 мг/сут с 5-го по 25-й день МЦ; 2-я — 9 женщин, получавших Фарестон в дозе 30 мг/сут, начиная с 5-го дня МЦ в течение 6 мес постоянно, а также линестренол в дозе 5 мг/сут с 16-го по 24-й день МЦ на протяжении 6 циклов. До начала лечения уровень гипофизарных и половых гормонов, по мнению авторов, существенно не отличался от соответствующих возрастных показателей нормы, за исключением сниженного уровня прогестерона, что свидетельствует о значительном дефиците этого гормона у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией на фоне сохраненной функции яичников. С таким мнением нельзя полностью согласиться, так как из их данных видна резкая диспропорция в соотношении уровня эстрадиола и прогестерона — эстрадиол у пациенток ($0,82 \pm 0,02$ ммоль/л) хотя и не намного, но выше верхнего уровня нормы ($0,2–0,8$ ммоль/л), в то время, как уровень прогестерона ($21,7 \pm 4,6$ ммоль/л) более чем в 2 раза ниже нижней границы нормального уровня ($58,0–78,0$ ммоль/л на 21-й день МЦ). При предложенном авторами режиме приема Фарестона в течение 6 мес в 1-й группе выявлено увеличение размеров яичников, возникновением кисты яичника. В группе женщин, получавших Фарестон в постоянном режиме на фоне линестренола во 2-ю фазу цикла (2-я группа), размеры яичников не изменялись, менструации были регулярными необильными и безболезненными. Авторы делают заключе-

ние, что Фарестон активно блокирует РЭ в тканях МЖ, благодаря чему за короткий срок (6 мес) удаётся ликвидировать болезненное нагрубание МЖ, предотвратить появление новых кистозных и/или фиброзных образований, достичь уменьшения или рассасывания уже имеющихся. В то же время отмечают, что высокая эффективность Фарестона сочетается с хорошей переносимостью и отсутствием побочных реакций. Предлагаемая схема даёт возможность физиологично скорректировать опасное влияние эстрогенов на МЖ и восполнить «гестагенную брешь», обеспечивая таким образом профилактику гиперпластических изменений в эндометрии и индуцируя регулярные необильные безболезненные менструации, но на фоне приема прогестинов.

Проведено комплексное лечение с использованием Фарестона у 30 женщин в возрасте 41–50 лет с дисгормональными гиперплазиями МЖ [1]. Отмечена высокая эффективность препарата у пациенток с пролиферативными формами дисгормональных гиперплазий МЖ по сравнению с традиционной фитотерапией: констатированы более выраженные уменьшения болевого и предменструального синдромов, плотности МЖ и размеров пальпируемых уплотнений, что подтверждено данными маммографии и ультразвукового исследования.

Авторы исследования [34] использовали торемифен во время фазы лютеинизации, при этом нежелательные эффекты были минимальными и не отличались от нежелательных эффектов при приеме плацебо; выявлено достоверно более существенное ослабление предменструальной масталгии при приеме торемифена (Фарестона) в сравнении с плацебо при небольшом количестве слабых нежелательных эффектов.

При исследовании эффективности Фарестона у больных РМЖ нами перед началом использования препарата проведено изучение его влияния на гормональный гомеостаз [12, 19]. Сопоставление с изменениями гормонального гомеостаза при приеме тамоксифена показало, что при его приеме отмечается стабильная тенденция к повышению уровня эстрадиола через 3 и 6 мес при практически неизменяемых уровнях прогестерона, тенденция к снижению уровня пролактина и нарастанию содержания ФСГ через 3 мес со снижением его уровня через 6 мес. При приеме же Фарестона отмечается аналогичная направленность сдвигов уровня гормонов в сыворотке крови больных, но колебания выражены в меньшей степени, кроме существенного уменьшения уровня ФСГ (почти в 4 раза). Индивидуальный анализ показал, что при приеме тамоксифена уровень эстрогенов в сыворотке крови 77% больных повышался в 3–4 раза, а тенденция к снижению уровня прогестерона и пролактина была только у половины больных. При приеме Фарестона также повышался уровень эстрадиола, но это сопровождалось повышением содержания прогестерона в сыворотке крови 70% больных. К тому же отмечалась

тенденция к снижению уровня пролактина. Таким образом, прием тамоксифена и Фарестона в адьювантном режиме больными РМЖ в течение 6 мес без перерыва вызывает заметные сдвиги в гормональном балансе, но при приеме Фарестона эти сдвиги патогенетически более благоприятны: наблюдается тенденция к снижению уровня пролактина, повышению содержания прогестерона у большего количества пациенток (70%) и, что особенно важно, к большему снижению уровня ФСГ в плазме крови ($p < 0,05$). Положительные эффекты применения Фарестона описаны нами и в более поздних публикациях [13–15, 17].

Опубликованы данные наблюдения 19 больных РМЖ, которым проводили терапию Фарестоном, причем у больных с сохраненной менструальной функцией осуществлена тубовариоэктомия [5]. Динамическое наблюдение за пациентками в сроки от 9 до 12 мес побочных эффектов, характерных для тамоксифена, на фоне приема Фарестона не выявило. Авторы считают, что использование Фарестона может быть рекомендовано в адьювантном, неоадьювантном и паллиативном режимах в комплексном лечении больных РМЖ. При длительном применении препарата отмечена его хорошая переносимость. Побочные реакции не зарегистрированы. Применение Фарестона сочетанно с внутривенной селективной полихимиотерапией (ПХТ) и лучевой терапией позволило достичь полной и частичной регрессии у пациентов с местнораспространенным РМЖ [5].

При применении Фарестона не отмечали значительных побочных явлений, таких как приливы, потливость, вагинальные выделения, вагинальные кровотечения, тошнота, рвота, головокружение, которые, согласно данным литературы, могут отмечать у такого контингента женщин под влиянием тамоксифена [3]. Торемифен, сохраняя положительные качества тамоксифена, не имеет его канцерогенного действия.

Приведем данные собственного исследования, в котором использовали принцип полигормональной коррекции с учетом патогенетической формы заболевания у больных с распространенными формами РМЖ. В нем приняли участие 45 пациенток, из которых у 7 диагностировали внутрикожные метастазы, у 2 — метастазы в надключичных лимфоузлах, у 1 — в легких, у остальных — первичную опухоль T2-3N1-2M0, но с серьезными сопутствующими заболеваниями, из-за тяжести сопутствующих факторов комплексное лечение не могло быть выполнено в полном объеме. У 23 больных при инволютивной патогенетической форме применяли сочетание Фарестона и летрозола; у 22 при надпочечниковой и яичниковой патогенетической формах — трипторелина или гозерелина и анастрозола. У 17 больных опухолевые очаги уменьшились более чем на 50%, у остальных — <50% или отмечали стабилиза-

цию, при этом эффективность Фарестона сочетанно с летрозолом определяли при любом рецепторном статусе. Длительность наблюдений — 12–24 мес. Лечение сопровождалось снижением уровня эстрогенов и, особенно, ФСГ (в 4 раза) [15].

При оценке эффективности гормонотерапии у больных с резистентностью к химиотерапии, нами установлена возможность исключения ПХТ с ее заменой аутовакцинотерапией и приемом Фарестона [16]. Так, у больных с инволютивной патогенетической формой РМЖ выделена группа, которой проводили иммунотерапию (аутовакцинотерапию) сочетанно с Фарестоном без ПХТ (1-я группа). Применяли противоопухолевую вакцину, изготовленную из аутологичного операционного материала, обработанного цитотоксичным лектином *B. subtilis 7025* [10]. В контрольную группу (2-я группа) вошли больные, которые получили ПХТ на фоне тамоксифена (таблица). При наблюдении пациенток с 2000 по 2004 г. у больных 1-й группы отмечена тенденция (с достоверностью >70%) к повышению выживаемости по сравнению с группой контроля. Таким образом, сочетание гормоно- и иммунотерапии может быть эффективно использовано в лечении больных РМЖ, которым по разным причинам не показана ПХТ или резистентным к ней.

Таблица

Выживаемость больных старше 65 лет (период 2000–2004 гг.), не получавших ПХТ, которым проводили аутовакцинотерапию с Фарестоном

Группа больных	Всего больных, n	Из них умерло	
		n	%
1-я группа (аутовакцина + Фарестон)	33	2	6,06 ± 4,20
2-я группа (ПХТ + тамоксифен)	54	7	12,40 ± 4,48

ВЫВОДЫ

1. Торемифен (Фарестон) эффективен при различных патологиях МЖ: РМЖ, дисгормональных гиперплазиях.

2. У больных РМЖ торемифен (Фарестон) эффективен при различном рецепторном статусе опухоли, в том числе и при РЭ(–)-статусе.

3. Торемифен (Фарестон) может быть успешно применен как в нео-, так и в адьювантных режимах, в сочетании с ПХТ и/или иммунотерапии.

4. У данного препарата, в отличие от тамоксифена, отсутствует генотоксический и канцерогенные эффекты.

5. Торемифен (Фарестон) должен быть стандартом при лечении больных РМЖ, в том числе и в схемах полигормонотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашова ОИ, Антоновская ЯВ, Антонов СМ и др. Опыт применения препарата Фарестон в комплексном лечении дисгормональных гиперплазий молочной железы у женщин с сохраненной менструально-овариальной функцией. *Онкология* 2004; **6** (3): 189–92.

2. Бондаренко ЛИ, Иващенко ЕВ. Пути оптимизации назначения Фарестона пациенткам с диффузной фиброзно-кистозной мастопатией на фоне сохраненной функции яичников. *Онкология* 2004; **6** (4): 61–4.

3. Білінський БТ. Сучасні можливості гормонального лікування раку грудної залози. *Здоров'я України* 2004; (7): 2.

4. Гершанович МЛ, Гарин АМ, Балтиня Д и др. Результаты клинического изучения по III фазе Тамоксифена и Торемифена в двух различных дозах при распространенном раке молочной железы у женщин в постменопаузе. *Вопр онкол* 1997; **43** (6): 587–95.

5. Думанский ЮВ, Седаков ИЕ, Алиева СО. Антиэстрогенная терапия больных раком молочной железы с использованием Фарестона. *Онкология* 2004; **6** (1): 1–3.

6. Кангас Л. Фармакологическая характеристика фарестона и тамоксифена. Фарестон — новые перспективы антиэстрогенной терапии. Симпозиум. Москва, 1997: 34–6.

7. Моисеенко ВМ. Роль фарестона в лечении местнораспространенного и метастатического рака почки. Фарестон — новые перспективы антиэстрогенной терапии. Симпозиум. Москва, 1997: 65–9.

8. Мянгила Е. Токсикологическая характеристика и канцерогенные свойства фарестона и тамоксифена. Фарестон — новые перспективы антиэстрогенной терапии. Симпозиум. Москва, 1997: 37–9.

9. Пирхонен С. Сравнительные клинические испытания (III фаза) торемифена и тамоксифена. Фарестон — новые перспективы антиэстрогенной терапии. Симпозиум. Москва, 1997: 41–54.

10. Потєбня ГП, Восйкова ІМ, Черемшенко НЛ та ін. Підвищення ефективності протипухлинної вакцини пробіотичним препаратом Субалін. *Онкология* 2008; **10** (2): 246–51.

11. Стенина МБ. Фарестон: результаты клинических исследований у больных диссеминированным раком молочной железы. Фарестон — новые перспективы антиэстрогенной терапии. Симпозиум. Москва, 1997: 3–6.

12. Тарутинов ВИ. Фарестон в лечении больных с предраком и раком молочной железы. *Онкология* 1999; (2): 157–9.

13. Тарутинов ВИ, Лигирда ОФ, Досенко ИВ и др. Опыт использования Фарестона для лечения больных раком и предопухолевыми заболеваниями молочной железы. *Онкология* 2001; **3** (1): 51–4.

14. Тарутинов ВИ. Вопросы и перспективы гормонотерапии больных раком молочной железы. *Онкология* 2005; **7** (2): 121–4.

15. Тарутинов ВИ, Ковалева ЛЮ. Гормонотерапия при раке молочной железы, современное состояние проблемы. *Онкология* 2007; **9** (2): 125–8.

16. Тарутинов ВИ и др. Аутовакцинотерапия с фарестоном — адекватная адьювантная терапия больных раком молочной железы старше 65 лет. Тез V съезда онкологов СНГ. Ташкент, 2008: 258.

17. Tarutinin V. Toremifene as a reference drug in the treatment of breast cancer. 5th Int Conf Cancer prevention. St Gallen, 2008: 47, 18.

18. Tarutinin VI, Nosa PP. Fareston with praecancer (fibroadenomatose) of the mamma gland. Sixth Int Congress on Hormones and cancer. Jerusalem, 1999: 93.

19. Tarurinov VI, Dosenko IV. Fareston and endocrine homeostasis for treatment of breast cancer. *Cancer Res.* 6th Congress on Senology. Alexandropolis, 1997: 58.

20. Хайба А. Фарестон — новые перспективы эстрогенной терапии. Фарестон — новые перспективы антиэстрогенной терапии. Симпозиум. Москва, 1997: 1.

21. Холли Л. Растущая роль торемифена в адьювантной терапии. Фарестон — новые перспективы антиэстрогенной терапии. Симпозиум. Москва, 1997: 55–64.

22. Baum M. Use of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 1999; **6**: 231–4.

23. Baltina D, Kaul D, Kromi V, et al. Antiestrogens (Serms) for the treatment of benign breast disease: a pilot study on toremifene. Sixth international congress en hormones and cancer. Jerusalem, 1999: 59.

24. **Dragan VP, Vaughan J, Jordan VC, et al.** Comparison of the effects of tamoxifen and toremifene on liver and Kidney tumor promotion in female rat. *Carcinogenesis* 1995; **16**: 2733–41.

25. **Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al.** Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the national surgical adjuvant breast and bowel projects (NSABP) B-14. *J Nat Cancer Inst* 1994; **86**: 527–37.

26. **Fornander T, Hellstrom AC, Moberger B.** Descriptive clinicopathologic study of 17 patients with endometrial cancer during of after adjuvant tamoxifen in early breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1993; **83**: 1850–5.

27. **Ganz PA.** Tamoxifen: A Drug for All Seasons of Breast Cancer. *Ann Soc Clin Oncol* 2002: 667–72.

28. **Guenca RE, Giachino J, Arrendondo MA, et al.** Endometrial carcinoma associated with breast carcinoma: Low incidence with tamoxifen use. *Cancer* 1996; **77** (10): 2058–63.

29. **Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, et al.** Randomized Comparison of Tamoxifen and two separate doses of Toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast Cancer. *Jof Clin Oncol* 1995; **13** (10): 2556–66.

30. **Hirsimaki P, Hirsimaki Y, Niemenan L, et al.** Tamoxifen induces hepatocellular carcinoma in rat liver. A one-year study with two antiestrogens. *Arch Toxicol* 1993; **67**: 49–54.

31. **Kangas I.** Pharmacology of toremifene. In *Fareston. Adding safety to antiestrogen therapy.* Abstr Sympos. Amsterdam, 1994: 4–5.

32. **Van Leeuwen FE, Bemraadt J, Coebergh JW, et al.** Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; **343**: 448–52.

33. **Mignotte H, Sasco AJ, Lasset C, et al.** Traitement adjuvant du cancer du sein par tamoxifene et cancer de rendometre. *Bull Cancer* 1992; **79**: 969–77.

34. **Oksa S, Luukkaala T, Maenpaa J.** Toremifen in treatment premenstrual mastalgia. *Jnt J Obs Gynecol* 2006; (5): 713–9.

35. **Pogribny I.** Epigenetic aspects of liver carcinogenesis. Lecture from National Center for toxicological Research, 2007: 1–7.

36. **Powles T.** Chemoprevention in breast cancer. Abstr Sym. Adding Safety to Antiestrogen Therapy. Amsterdam, 1994: 10–1.

37. **Rutqvist LE, Johansson H, Signomkiao T, et al.** Adjuvant tamoxifen therapy for early Stage breast cancer and second primary malignancies. *J Nat Cancer Inst* 1995; **87**: 645–51.

38. **Saarto T, Blomqvist C, Ehnholm, et al.** Antiatherogenic Effects of adjuvant antiestrogens: A randomized trial comparing the effects of Tamoxifen and Toremifene on plasma Lipid levels in postmenopausal Women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; **14** (2): 429–33.

39. **Styles JA, Davies A, Lim CK, et al.** Genotoxicity of tamoxifen, tamoxifen epoxide and toremifene in human lymphoblastoid cells containing human cytochrome. *Carcinogenesis* 1994; **15** (1): 5–9.

40. **Tominaga T, Kimijima I, Kimura M, et al.** Effects of Toremifene and Tamoxifen on lipid metabolism in postmenopausal breast cancer: interim report of Toremifene Randomized Controlled Trial Gapan Toremifene Cooperative Study group. Abstr 29th ESMO Congres. Vienna, 2004: 62–241.

41. **Vancutsem PM, Lazarus P, Williams GM.** Frequent and specific mutations of the rat p 53 geno in hepatocarcinomas induced by tamoxifen. *Cancer (Philad)* 1994; **54**: 3864–7.

42. **Williams GM, Iatropoulos MJ, Djordjevic MJ, et al.** The triphenylethylene drug tamoxifen is a strong liver cascinogen in the rat. *Carcinogenesis* 1993; **14** 315–7.

43. **Williams GM, Iatropoulos MJ, Karlsson S.** Initiating activity of the anti-estrogen Tamoxifen, but not Toremifene in rat liver. *Carcinogenesis* 1997; **18**: 2247–53.

44. **Court C.** International group evaluates tamoxifen risks for women. *B M J* 1996; (312): 529.

FARESTON® (TOREMIFENE): MULTIPLE EFFECTS IN PRE-CANCER AND CANCER

V.I. Tarutinov

Summary. *The paper reviews literature and own findings dealing with the efficacy and safety of Toremifene (Fareston) in breast pre-cancer and cancer. Toremifene is efficient in various schedules and regimens when used in breast cancer patients (regardless of the receptor status of tumor cells) as well as in dishormonal mammary dysplasia. The drug does not possess genotoxic and carcinogenic effects. Based on the extensive data available, Fareston can be recommended as standard treatment for breast cancer, including in polyhormonotherapy regimens.*

Key Words: breast cancer, dishormonal mammary dysplasia, hormonotherapy, Toremifene (Fareston), Tamoxifen, efficacy, safety.

Адрес для переписки:

Тарутинов В.И.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины