

В.Ф. Чехун
В.М. Пивнюк

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ТОРЕМИФЕНА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ключевые слова: гормональная терапия, селективные модуляторы рецепторов эстрогенов, торемифен (Фарестон®), тамоксифен, рак молочной железы, рак предстательной железы, почечно-клеточный рак, десмоидные опухоли, рак эндометрия, масталгия, бесплодие мужчин.

Резюме. Проанализированные данные исследований эффективности и безопасности применения торемифена (Фарестон®) при раке молочной железы, злокачественных новообразованиях иной локализации, а также некоторых заболеваниях предопухолевой и неопухолевой природы. Торемифен эффективен у больных раком молочной железы (как при рецептор-положительном, так и неизвестном рецепторном статусе опухоли) в различных схемах и режимах использования. Препарат не обладает генотоксичеким и канцерогенным эффектами при длительном применении, имеет преимущества (по сравнению с тамоксифеном) в спектре и выраженности побочных эффектов, существенно повышает качество жизни пациенток, в высоких дозах обладает анальгезирующим действием.

Рак молочной железы (РМЖ) — серьезная всемирная проблема здравоохранения. Во всем мире это основной тип рака среди женщин: ежегодно РМЖ диагностируют более чем у 1 млн женщин, что составляет около 10% всех первично установленных злокачественных новообразований и 23% заболеваний раком у женщин. Наибольшая заболеваемость РМЖ отмечается в Европе, США, Канаде и Австралии, наименьшая — в Азии и Африке. Различия заметны также внутри Европы: в западных и северных странах заболеваемость существенно выше, чем во многих восточно- и южноевропейских странах. Заболеваемость РМЖ постоянно растет во всем мире. В частности, в некоторых регионах (например, Дальний Восток, Сингапур), которые исторически характеризовались низкой заболеваемостью РМЖ, в последние десятилетия зафиксирован его рост; при этом отмечается преимущественная тенденция развития РМЖ у женщин в предклимактерический период [1–4].

Следует отметить, что хотя общая заболеваемость РМЖ возрастает, с конца 80-х годов XX ст. отмечают медленное, но стабильное снижение смертности в западных странах [5] за счет ранней диагностики, а также благодаря более эффективной политике скрининга, улучшенной информированности женщин о симптомах РМЖ, за счет применения возможных стратегий профилактики. Значительно снизили смертность больных РМЖ достижения в лечении при этом заболевании [6–9]. В настоящее время при РМЖ используют различные варианты комплексного лечения, включающие: хирургическое вмешательство (лампэктомию или мастэктомию, с удалением или без удаления лимфатических узлов), лучевую терапию, химиотерапию (ХТ), гормональную терапию (ГТ), терапию препаратами целенаправленного молекулярного действия.

Одним из ключевых элементов ГТ при РМЖ являются антиэстрогены или селективные модулято-

ры рецепторов эстрогенов (SERM). SERM — это лиганды рецептора эстрогена, действующие как агонисты в одних тканях (например, в костях, эндометрии) и антагонисты — в других (например, в молочной железе). Этот смешанный механизм агонизма/антагонизма несколько различается в зависимости от структуры SERM, а также связан с отношением белков коактиваторов (агонизм) и корепрессоров (антагонизм) в различных типах тканей, дозой препарата и длительностью терапии. На сегодняшний день уже имеется 30-летний опыт работы с этой группой препаратов, в течение которого была подтверждена их эффективность и разработана терапия сопровождения для снижения их побочных эффектов. К преимуществам SERM относятся также присущие этим препаратам эстрогенные свойства (которые уравнивают потенциальные антиэстрогенные эффекты), редкость необычных побочных проявлений, разумная экономическая эффективность.

Первым препаратом SERM был тамоксифен (Там), использование которого в качестве адъювантной терапии у женщин с эстроген-рецептор-положительными (ER+) опухолями позволило снизить смертность, улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости. В проведенном Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) метаанализе 55 рандомизированных клинических исследований, в которых участвовало около 37 000 женщин, зафиксировано значительное снижение частоты рецидивов и заболеваемости контралатеральным РМЖ в результате 1-, 2- и 5-годичного приема Там пациентками с ER+ РМЖ или РМЖ с неизвестным рецепторным статусом (рис. 1) [10–12]. К сожалению, одновременно были накоплены данные о том, что длительное применение Там повышает риск развития ряда серьезных побочных эффектов: тромбэмболических явлений (инсульта, тромбоза легочной артерии, тромбоза глубоких вен), глазных измене-

ний (катаракты), рака эндометрия [12–16]. Сообщалось также об опасности развития других вторичных видов рака у больных, длительно принимавших Там: рака ободочной и прямой кишки, рака желудка [17, 18]. По оценке Международного агентства по изучению рака (IARC) Там отнесен к 1-й группе канцерогенности (в эту группу включают вещества и соединения, канцерогенность которых для людей имеет достаточный уровень доказательств).

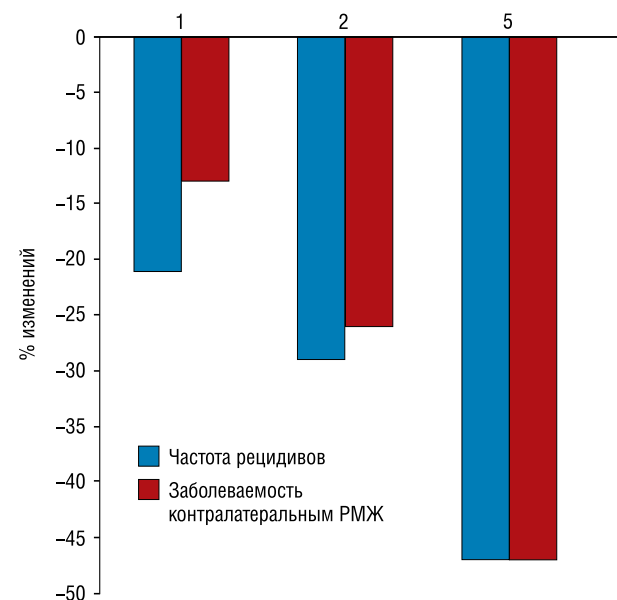


Рис. 1. Изменение частоты рецидивов и заболеваемости контралатеральным РМЖ пациенток, получавших адъювантную ГТ Там в течение 1, 2, 5 лет [11].

В последние десятилетия в адъювантном лечении гормоночувствительного РМЖ используют несколько альтернативных препаратов для ГТ, в том числе оригинальный SERM торемифен (Фарестон, Orion Corporation, Espoo, Финляндия). Торемифен (Фарестон®) был синтезирован в 1981 г., I фаза испытаний проведена в 1982 г., первое разрешение на продажу получено в 1988 г. в Финляндии, после чего последовали разрешения и успешная продажа препарата по всему миру (в Японии — с 1995 г., в странах ЕС (централизованное разрешение) — с 1996 г., в США (разрешение Управления по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США) — с 1997 г.).

Торемифен — хлорированный Там, отличается от последнего тем, что один из атомов водорода в боковой цепи этила замещен на атом хлора. Считается, что это отличие играет ключевую роль в уменьшении образования аддуктов ДНК (которые могут быть связаны с канцерогенным эффектом) при действии торемифена по сравнению с Там. Атом хлора является стабильным и не отделяется от молекулы, поэтому метаболиты Там и торемифена не идентичны. Последние имеют большую биологическую активность, обладают гормональными эффектами и могут играть определенную роль в противоопухолевом действии. В целом, торемифен обладает более высокой внутренней эстрогенной активностью, чем

Там, а также лучшим соотношением антиэстрогенного/эстрогенного эффектов. Торемифен не токсичен ($LD_{50} > 1000$ мг/кг) для крыс и мышей, в отличие от Там индуцирует очень мало аддуктов ДНК, имеет низкую генотоксичность. В низких дозах он ингибирует *in vitro* рост клеток MCF-7 (РМЖ человека) и рост индуцированного ДМБА РМЖ у крыс (соответственно 0,5 М или 0,1–50 мг/кг). В высоких дозах (100–200 мг/кг в день) способен (в отличие от Там) ингибировать рост саркомы матки (ER–) у мышей. Таким образом, показано, что высокие дозы торемифена обладают противоопухолевым и цитолитическим воздействием, не зависящим от антиэстрогенного действия на ER [19]. Испытания на животных не выявили каких-либо свидетельств канцерогенного эффекта [20, 21]; по оценке IARC торемифен отнесен к 3-й группе (отсутствуют адекватные доказательства наличия канцерогенного действия на человека).

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТОРЕМИФЕНА ПРИ РМЖ

Начальные клинические исследования (I и II фаза испытаний) показали, что торемифен очень хорошо переносился даже при высоких дозах (оценивали дозы до 680 мг/день, принимаемые либо однократно, либо в течение нескольких дней подряд; максимальный период — до 6–8 нед). Наиболее распространенными побочными эффектами были тошнота, изжога, рвота, приливы крови. Стандартная доза 60 мг для лечения больных РМЖ поздних стадий была обоснована балансом между антиэстрогенным эффектом и переносимостью; обнадеживающие результаты выявлялись и для дозы 40 мг. Для дозы 60 мг объективный эффект (полный и частичный) составил около 50%, для 40 мг — 26,3%; продолжительность ответа в среднем — 155–169 сут.

На основании этих многообещающих результатов были проведены рандомизированные исследования III фазы, в которых сравнивали **эффективность торемифена (40–60 мг)** и Там (в разных исследованиях 20–40 мг) у больных (в пост- и перименопаузе) с ER+ или ERx (статус неизвестен) **РМЖ на поздней стадии**. Скандинавское исследование, Восточно-европейское исследование, исследования в США, Германии, Японии. Метаанализ этих 5 исследований включал 1421 больную, из которых лечение торемифеном проходили 725 пациенток, Там — 696. Было подтверждено, что торемифен настолько же эффективен, как и Там (объективный ответ — 24 против 25,3% соответственно, время до прогрессирования заболевания — 4,9 против 5,3 мес, общая продолжительность жизни — 31,0 против 33,1 мес). Кроме того, были получены данные о значительно более выраженном при приеме торемифена ($p = 0,05$ по сравнению с Там) улучшении качества жизни пациенток по шкале EOCG [22]. Как следствие, отмечена большая приверженность пациенток к лечению торемифеном, чем Там: преждевременно прекратили лечение соответствен-

но 13,7 и 19,6% ($p = 0,0007$). Аналогичные результаты были продемонстрированы еще в нескольких исследованиях III фазы [23, 24].

В качестве терапии 1-й линии для лечения больных ER+ и ERx РМЖ на поздних стадиях были испытаны также **высокие дозы торемифена (120 мг в Японии и 240 мг в Европе и США)**. Метаанализ восточно-европейского и американского исследований, в которых участвовало в целом 733 пациентки, показал, что при наблюдении продолжительностью 19 мес показатель ответа на прием торемифена — 25,2% (при приеме Там — 19,8%), время до прогрессирования заболевания и выживаемость были одинаковы при обоих видах лечения [25]. Сравнивали также эффективность торемифена (60 и 240 мг), Там (20 мг) и ингибитора ароматазы — летрозолола (2,5 мг) у больных диссеминированным РМЖ [26]. Наивысший показатель ответа отмечали при использовании торемифена 240 мг (41,5%), при использовании летрозолола — 35,4%, торемифена 60 мг — 33%, Там — 25,6%. Средняя продолжительность ремиссии составила соответственно 14,5, 13,1, 11,3 и 9,2 мес. Ответ на высокую дозу торемифена не зависел от рецепторного статуса РМЖ и локализации метастазов [26]. Иными словами, было показано, что высокие дозы торемифена в качестве терапии 1-й линии более эффективны, чем Там, и настолько же эффективны, как и летрозол.

Высокие дозы торемифена могут быть эффективно использованы также в качестве терапии 2- и 3-й линии для лечения больных, невосприимчивых к Там и последующим дополнительным способам лечения (табл. 1) [27].

Таблица 1
Эффективность высоких доз торемифена в 1-, 2- и 3-й линии терапии больных РМЖ на поздней стадии [27]

Линия терапии	Количество исследований	Количество больных, n	CR+ PR, %	Стабилизация > 6 мес, %	Общий клинический благоприятный эффект, %	Время до прогрессирования, мес
1-я	1	49	61,2	4,1	65,3	12,4
2-я	8	231	10,4	15,6	26,0	3,6
3-я	5	234	11,1	18,8	29,9	4,0

CR — полный ответ, PR — частичный ответ.

Аналогичный вывод был сделан на основании нескольких исследований, проведенных в Японии, с использованием торемифена (120 мг) у больных РМЖ поздней стадии или имеющих рецидив заболевания после неудачного лечения Там, ингибиторами ароматазы, лучевой терапии [28, 29]. Эти данные расширяют показания к эффективному использованию торемифена у больных с поздними стадиями РМЖ, позволяющему откладывать необходимость проведения цитотоксической ХТ. Одним из особенно перспективных свойств высоких доз торемифена является анальгезирующий эффект, который может дополнительно улучшить качество жизни больных с запущенной формой РМЖ, а также при других злокачественных заболеваниях.

Торемифен является также эффективной альтернативой Там **в качестве адъювантной терапии при ранних стадиях РМЖ**. Первое исследование такого рода было проведено финской группой по исследованию РМЖ (FBCG). Сравнивали безопасность и эффективность 3-летнего лечения торемифеном (40 мг) или Там (20 мг) 1480 пациенток в постклимактерическом периоде после хирургической операции по поводу ER+ и ERx РМЖ (с поражением подмышечных лимфоузлов). При средней продолжительности наблюдения 3,4 года частота рецидивов составила соответственно 23,1 и 26,1%, средняя длительность безрецидивного периода — 21,6 и 23,5 мес; частота дистантных и локорегионарных рецидивов в обеих группах не различалась, то же касается показателей смертности от прогрессирования болезни. При анализе данных об эффективности лечения только у ER+ пациенток обеих групп частота рецидивов составила 15,1% при использовании торемифена, 19,6% — Там. Смертность от прогрессирования заболевания — 5,3 против 9,6% ($p = 0,05$) [30]. Международная группа по исследованию РМЖ (IBCSG) провела 2 рандомизированных исследования для сравнения эффективности адъювантной терапии торемифеном (60 мг) и Там (20 мг) у пациенток в пери- и постменопаузе (75% ER+ РМЖ, 81% получали адъювантную ХТ). Сравниваемые препараты обеспечили практически одинаковую 5-летнюю безрецидивную выживаемость как для общей популяции больных (72% при приеме торемифена, 69% — Там), так и при ER+ РМЖ (соответственно 76 и 72%). Общая 5-летняя выживаемость составила соответственно 85 и 81% для общей популяции, 90 и 86% — в подгруппе с ER+ РМЖ [31]. В северо-американском исследовании NAFTA сравнивали эффективность, безопасность лечения, а также качество жизни 1813 пациенток с ER+ инвазивным РМЖ, рандомизированных для адъювантной терапии (ежедневно в течение 5 лет) 60 мг торемифена ($n = 906$) или 20 мг Там ($n = 907$). Средний период наблюдений составил 59 мес. Общая 5-летняя выживаемость составила $(93,7 \pm 1,0)\%$ при лечении торемифеном и $(91,2 \pm 1,1)\%$ — Там. При мультивариантном Cox-анализе с учетом возраста пациенток, размера опухоли, стадии заболевания существенной разницы между группами также не выявлено (общая выживаемость — OR = 0,951, 95% CI = 0,623–1,451, $p = 0,951$; безрецидивная выживаемость — OR = 1,037, 95% CI = 0,721–1,491, $p = 0,846$). Аналогичные результаты были получены и при исключении пациенток, у которых было отмечено нарушение протокола лечения. Не было выявлено существенной разницы между группами лечения в зависимости от причин смерти пациенток (от РМЖ или от других причин). Частота, спектр и степень побочных эффектов также существенно не отличались, за исключением лихорадки и/или озноба (в группе торемифена — $n = 25$, Там — $n = 44$, $p = 0,03$). Однако в совокупности переносимость торе-

мифена, а также приверженность пациенток к лечению этим препаратом превосходили таковые при лечении Там, что позволило авторам сделать заключение об эквивалентной выживаемости с улучшенным профилем побочного эффекта и, следовательно, о более высокой общей терапевтической эффективности торемифена [12].

По совокупности результатов клинических испытаний торемифен обладает преимуществом перед Там при лечении больных с ER+ РМЖ, а также может обеспечить продолжение терапии препаратами SERM у больных, не переносящих Там, и в случае неэффективности последнего. Недавние исследования свидетельствуют, что при определенном полиморфизме гена P450 CYP2D6 или при приеме лекарств, ингибирующих этот ген, возможно нарушение метаболизма Там, что приводит к снижению терапевтического эффекта [32]. Метаболизм торемифена связан, в основном, с P450 CYP3A4 [33]. Различия метаболических путей позволяют полагать, что торемифен может быть альтернативным средством лечения пациенток, у которых по тем или иным причинам нарушен метаболизм Там [12].

При изучении влияния препаратов, используемых при ГТ больных РМЖ, на *липидный профиль периферической крови* показано, что торемифен оказывает существенно более благоприятное (чем Там или анастрозол) действие на липопротеиновый профиль (повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL) без повышения уровня триглицеридов). Он может также обращать некоторые неблагоприятные последствия воздействия Там на липидный состав крови. Торемифен имеет преимущества по сравнению с Там и в воздействии на уровень такого фактора риска развития ишемической болезни сердца, как эндотелин 1. Таким образом, торемифен снижает риск развития (или прогрессирования) сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца, что особенно важно у пациенток пожилого и старческого возраста [34–36].

Исследование влияния торемифена и Там на *минеральную плотность костной ткани* (BMD) показало, что в отличие от ингибиторов ароматазы оба препарата предотвращают снижение этого параметра и помогают предотвратить остеопороз у больных РМЖ в постклимактерический период [35, 37]. Благоприятное воздействие на костную ткань отмечали и у женщин в пери- и постменопаузе, с высоким риском развития РМЖ, которые принимали торемифен (60 мг) с профилактической целью, что делает этот препарат перспективной альтернативой Там.

Торемифен хорошо переносится. Профиль его побочных эффектов подобен Там, при этом к наиболее распространенным относятся приливы крови, потливость, тошнота, влагалищные выделения. Торемифен не связан с неблагоприятным воздействием на центральную нервную систему. Кроме того, он хорошо переносится при использовании в высоких дозах. *Серьезные побочные эффекты отмечаются редко,*

препарат обладает хорошей долговременной безопасностью. Инсульты, эмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, катаракта и рак эндометрия — все эти осложнения значительно реже выявляются при приеме торемифена, чем Там [12, 18, 21, 38, 39]. В некоторых исследованиях сообщалось, что Там повышает риск развития вторичного рака желудочно-кишечного тракта, при приеме торемифена такого риска не отмечали. При приеме торемифена также реже выявляется жировая инфильтрация печени (которая может прогрессировать в цирроз печени), чем при приеме Там. Показано также, что торемифен защищает от алкогольного поражения печени у крыс [40]. Таким образом, будучи настолько же эффективным, как и Там (как при лечении запущенных стадий РМЖ, так и при адьювантной терапии ранних стадий), *торемифен имеет ряд преимуществ по безопасности, включая низкий риск рака эндометрия, тромбозомболических осложнений, жировой инфильтрации печени и катаракты.* Улучшение липидного профиля, достигаемое при приеме торемифена, выше, чем при приеме Там. Существует также ряд свидетельств того, что лечение торемифеном может обеспечить лучшее качество жизни, чем Там. Особенно интересным показанием для применения торемифена является использование его высоких доз для продления полезности SERM в лечении больных РМЖ поздней стадии, что позволяет отложить необходимость проведения цитотоксической ХТ. Тот факт, что *высокая доза торемифена имеет болеутоляющий эффект* — еще одно преимущество для женщин с запущенной формой болезни, и это также может оказать *благоприятное воздействие на качество жизни.*

Важный аспект современных подходов к лечению больных РМЖ — это индивидуализация вариантов лечения в зависимости от характеристик пациента. Больные, которые особенно хорошо подходят для лечения торемифеном, — это женщины в постклимактерическом периоде, страдающие от остеопении (остеопороза), боли в суставах, а также с факторами риска для сердечно-сосудистой системы. Применение препарата может быть эффективной альтернативой терапией пациенток, которые имеют противопоказания к лечению ингибиторами ароматазы или не толератны к ним. Высокие дозы торемифена необходимо рекомендовать больным, лечение которых Там и/или ингибиторами ароматазы завершилось неудачно, а также страдающим от боли.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТОРЕМИФЕНА ПРИ ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Применение высоких доз торемифена (300–360 мг) сопровождалось достаточно стойким объективным ответом (17%), а также обезболивающим эффектом (45% полное устранение боли, 20% — частичное устранение боли) у больных с *местно-распространенным и метастатическим почечно-клеточным раком* [41, 42]. Объективный ответ на лечение торемифеном (240 мг) и ослабление боли отмечали и у больных с *десмоидны-*

ми опухолями (десмоидной фибромой) [43], а также у больных первичным запущенным и рецидивирующим *раком эндометрия* (доза торемифена 200 мг) [44]. К заболеваниям, при которых торемифен подтвердил свою эффективность, относится также *масталгия и дисгормональная гиперплазия молочной железы* [18, 45].

Кроме того, использование торемифена (20–60 мг) показало хорошие результаты в предотвращении *рака простаты* у мужчин из группы повышенного риска (с внутриэпителиальной неоплазией предстательной железы высокой степени (PIN)) [46, 47], а также в предотвращении побочных эффектов, связанных с терапией депривации андрогена (ADT), у больных раком простаты (например, предотвращение остеопороза и переломов, а также неблагоприятных изменений липидного профиля крови и сердечно-сосудистых заболеваний) [48]. Существуют предварительные данные, что торемифен может иметь благоприятное воздействие на половую и когнитивную функцию, сниженные в результате ADT [49].

Показано также, что после 3-месячного лечения торемифеном (60 мг) у 100 *мужчин с недостаточной репродуктивной функцией* (с идиопатической олигозооспермией) отмечалось значительное повышение ($p < 0,001$) концентрации спермы, процента подвижных и нормальных сперматозоидов; партнерши 22 мужчин забеременели в течение 2 мес после окончания лечения [50].

В заключение следует отметить, что с момента появления на рынке 20 лет назад торемифен подтвердил свою эффективность, безопасность и хорошую переносимость в лечении больных РМЖ. Он особенно полезен для женщин с остеопенией/остеопорозом, а также с факторами риска сердечно-сосудистой системы. В высоких дозах он играет важную роль для больных, невосприимчивых к другим видам лечения, а также страдающих от боли. Перспективны первые результаты применения торемифена при некоторых других злокачественных новообразованиях, а также заболеваниях неопухолевой природы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Globescan 2002. IARC CancerBase № 5. Version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004.
2. Билинский БТ. Рак груди как общеврачебная проблема. Междунар мед ж 2002; 8 (4): 111–7.
3. Leung GM, Thach TQ, Lam TH, et al. Trends in breast cancer incidence in Hong Kong between 1973 and 1999: an age-htri-od-cohort analysis. Br. J. Cancer 2002; 87: 982–988.
4. Lim SE, Back M, Qiek E, et al. Clinical observations from a breast cancer registry in Asian women. World J. Surg. 2007; 31: 1387–1392.
5. Bray F, McCarron P, Parklin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. Breast Cancer Res. 2004; 6: 229–239.
6. Hakama M, Pukkala E, Heeikilla M, et al. Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: population based cohort study. BMJ 1997; 314: 864–867.
7. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, et al. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990–8: comparison of observed with predicted mortality. BMJ 2000; 321: 665–669.

8. Пономарева ОВ. Трансляционные исследования и эволюция подходов к лечению больных раком молочной железы. Онкология 2010; 12 (4 (46)): 369–76.

9. Білінський БТ. Еволюція клінічних підходів до проблеми раку грудної залози на фоні прогресу онкологічної науки. Онкологія 2010; 12 (3 (45)): 282–5.

10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687–717.

11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351: 1451–1467.

12. Lewis JD, Chagpar AB, Shaughnessy EA, et al. Excellent outcomes with adjuvant toremifene or tamoxifen in early stage breast cancer. Cancer 2010; 116 (10): 2307–15.

13. Pyrhonen S, Valavaara R, Modig H, et al. Comparison of toremifene and tamoxifen in post-menopausal patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind, the “Nordic” phase III study. Br J Cancer 1997; 76: 270–7.

14. Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, et al. Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2001; 65: 119–24.

15. Nayfield SG, Gorin MB. Tamoxifen-associated eye disease. A review. J Clin Oncol 1996; 14: 1018–26.

16. White IN. The tamoxifen dilemma. Carcinogenesis. 1999; 20: 1153–60.

17. 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.

18. Тарутинов ВИ. Фарестон® (торемифен): многогранность эффекта при предопухолевой и опухолевой патологии. Онкология 2009; 11 (1): 65–9.

19. Warri AM, Huovinen RL, Laine AM, et al. Apoptosis in toremifene-induced growth inhibition of human breast cancer cells in vivo and in vitro. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1412–8.

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

21. Hirsimaki PAA, Mantyla E. Toxicity of antiestrogens. Breast J 2002; 8: 92–6.

22. Pyrhönen S, Ellmen J, Vuorinen J, et al. Meta-analysis of trials comparing toremifene with tamoxifen and factors predicting outcome of antiestrogen therapy in postmenopausal women with breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 1999; 56: 133–143.

23. Ellmen J, Werner D, Hakulinen P, et al. Dose-dependent hormonal effects of toremifene in postmenopausal breast cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2000; 45: 402–408.

24. Milla Santos A, Milla L, Rallo L, et al. Phase III randomised trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 2001; 65: 119–124.

25. Gershanovich M, Hayes DF, Ellmen J, et al. High-dose toremifene vs tamoxifen in postmenopausal advanced breast cancer. Oncology(Williston Park). 1997; 11(5 Suppl 4): 29–36.

26. Zeinalov RS, Musaeu IN, Giyasbeji SR, et al. Comparative analysis of the efficacy of toremifene, tamoxifen and letrozole in the treatment of patients with disseminated breast cancer. Onkologiya 2006; 8: 1–4.

27. Gams RA, Hajba A. High-dose toremifene in the management of advanced breast cancer refractory to tamoxifen and other therapies. Presented at ASCO, Orlando, Florida, USA. May 18–21 2002.

28. Tominaga T, Abe O, Izuo M, et al. [Phase II study of NK 622(toremifene citrate) in advanced breast cancer, a multicentric cooperative dose finding study]. Gan To Kagaku Ryoho 1993; 20: 79–90.

29. Yamamoto Y, Kawazoe T, Iwase H. [Experience of high-dose toremifene treatment for postmenopausal women with metastatic breast cancer]. Gan To Kagaku Ryoho 2005; 32: 1315–1419.

30. **Holli K, Valavaara R, Blanco G, et al.** Safety and efficacy of a randomized trial comparing adjuvant toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 3487–94.

31. **International Breast Cancer Study Group.** Toremifene and tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer: First Results of International Breast Cancer Study Group Trials 12–93 and 14–93. *Ann Oncol* 2004; **15**: 1749–59.

32. **Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, et al.** The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007; **101**: 113–21.

33. **Taras TL, Wurz GT, Linares GR, et al.** Clinical pharmacokinetics of toremifene. *Clin Pharmacokinet* 2000; **39**: 327–34.

34. **Холли К.** Растущая роль торемифена в адьювантной терапии. Фарестон – новые перспективы антиэстрогенной терапии. Симпозиум. Москва, 1997: 55–64.

35. **Хайба А.** Фарестон – новые перспективы эстрогенной терапии. Фарестон – новые перспективы антиэстрогенной терапии. Симпозиум. Москва, 1997: 1.

36. **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.

37. **Tiitinen A, Nikander E, Heitanen P, et al.** Changes in bone mineral density during and after 3 years' use of tamoxifen or toremifene. *Maturitas* 2004; **48**: 321–327.

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

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

40. **Jarvelainen HA, Lukkari TA, Heinara S, et al.** The antiestrogen toremifene protects against alcoholic liver injury in female rats. *J. Hepatol.* 2001; **35**: 46–52.

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

42. **Gershanovich MM, Gorelov AI, Haiba A.** High-dose toremifene (HDT) for the treatment of locally advanced and metastatic renal cell carcinoma. Presented at ASCO, Orlando, Florida, USA. May 18–21 2002.

43. **Maseelall P, Robins JC, Williams DB, et al.** Stabilization and regression of a recurrent desmoid tumor with the antiestrogen toremifene. *Fertil. Steril.* 2005; **84**: 509.

44. **Менпраа JU, Sipila PEH, Hajba A.** Toremifene for recurrent and advanced endometrial carcinoma. *Eur. J. Cancer.* 1992; **28A**: 1768.

45. **Балашова ОИ, Антоновская ЯВ, Антонов СМ и др.** Опыт применения препарата фарестон в комплексном лечении дисгормональных гиперплазии молочной железы у женщин с сохраненной менструально-овариальной функцией. *Онкология* 2004; **6** (3): 89–192.

46. **Raghow S, Hooshdaran MZ, Katiyar S, et al.** Toremifene prevents prostate cancer in the transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model. *Cancer Res.* 2002; **62**: 1370–1376.

47. **Price D, Stein B, Sieber P, et al.** Toremifene for the prevention of prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: results of a double-blind, placebo controlled, phase I-IB clinical trial. *J. Urol.* 2006; **176**: 965–970; discussion 970–971.

48. **Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, et al.** Toremifene increases bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase 3 clinical study. *J. Urol.* 2008; **179**: 152–155.

49. **Goekoop R, Barkof, Duschek EJ, et al.** Raloxifene treatment enhances brain activation during recognition of a familiar items: a pharmacological fMRI study in healthy elderly males. *Neuropsychopharmacology* 2006; **31**: 150821518.

50. **Farmakiotis D, Farmakis C, Rousso D, et al.** The beneficial effects of toremifene administration on the hypothalamic-pituitary-testicular axis and sperm parameters in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil. Steril.* 2007; **88**: 847–853.

ТHERAPEUTIC EFFICACY OF TORAMIFEN IN BREAST CANCER AND OTHER DISEASES

V.F. Chekhun, V.M. Pivnyuk

Summary. *Data of efficiency and safety of the use of toremifene (Fareston) at the breast cancer, malignant tumor of other localization, and some diseases of pre-cancer and nontumor nature are analysed. Toremifene is efficient for patients with breast cancer (both at receptor-positive and unknown receptor status of tumor) in different schedules and treatment regimen. The drug does not possess genotoxic and carcinogenic effects at the long term using, gain an advantage (compared to tamoxifen) in a spectrum of side effects, substantially promotes quality of life of patients, in high doses possesses an analgetic action.*

Key Words: hormonal therapy, selective modulators of estrogen receptors, toremifene, tamoxifen, breast cancer, prostate cancer, kidney-cell cancer, desmoid tumors, endometrial cancer, mastalgia, man's infertility.

Адреса для переписки:

Представительство Орион Фарма в Украине
04116, Киев, ул. Шолуденко, 3, офис 309
www.orionpharma.com.ua

Пивнюк В.М.

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