


Сеппо Пюрхёнен
Рикхард Гамс
Алайос Хайба

ФАРЕСТОН®

торемифен



Прошлое,
настоящее
и будущее

м о н о г р а ф и я

Сеппо Пюрхёнен
Рикхард Гамс
Алайос Хайба

ФАРЕСТОН®

торемифен

Прошлое,
настоящее
и будущее

м о н о г р а ф и я

Киев
2016

УДК 615.277.3

ББК 53.52

П98

Материалы предоставлены Орион Корпорейшн — ведущим финским концерном в области здравоохранения в Северной Европе.

Книга издана за счет образовательного гранта Орион Корпорейшн, Финляндия.

Обложка:

скульптура *Navis Amanda*, созданная Вилле Вальгреном в 1906 г., установленная на Рыночной площади в Хельсинки (Финляндия) в 1908 г.

Пюрхёнен С.

П98 Фарестон® (торемифен): прошлое, настоящее и будущее: монография. / С. Пюрхёнен, Р. Гамс, А. Хайба.— К. : РПХ «ФЕРЗЬ», 2016.— 64 с.: ил., табл.

ISBN 978-966-2443-00-4

Монография представляет собой обзор по систематизации 20-летнего клинического опыта применения Фарестона® (торемифена) — оригинального препарата производства компании Орион Корпорейшн. Фарестон® — представитель нового поколения селективных модуляторов рецепторов эстрогена с улучшенным профилем безопасности. Приведены данные о клиническом опыте применения препарата, результаты новейших исследований ученых разных стран мира, данные по сравнению фармакотерапевтических свойств Фарестона® и других препаратов гормонотерапии рака молочной железы. Результаты исследований свидетельствуют, что Фарестон® является эффективной и безопасной альтернативой тамоксифену в качестве адъювантной терапии рака молочной железы.

Результаты монографии рассматриваются как теоретическая основа для совершенствования практической деятельности врачей-маммологов и врачей-онкологов.

УДК 615.277.3
ББК 53.52

ISBN 978-966-2443-00-4

© Орион Корпорейшн, 2016

Содержание

Предисловие.....	5
Введение	7
Характеристики торемифена и обоснование его разработки	11
Фармакология.....	12
Токсикология и формирование аддукций ДНК.....	13
Обзор клинического опыта использования торемифена.....	15
Исследования I фазы.....	15
Исследования II фазы.....	15
Исследования III фазы.....	16
Высокая доза (≥ 120 мг) в лечении поздней стадии рака молочной железы.....	19
Высокая доза при других показаниях	24
Почечно-клеточная карцинома.....	24
Десмоидные опухоли	24
Рак эндометрия.....	24
Адъювантные исследования	
терапия больных раком молочной железы	25
Финская группа по исследованию	
рака молочной железы (FBCG)	25
Международная группа по исследованию рака молочной железы (IBCSG)	27
Североамериканское адъювантное исследование по сравнению Фарестона с тамоксифеном (NAFTA).....	30
Мета-анализ исследований FBCG и IBCSG.....	30
Влияние на липидный профиль и минеральную плотность костной ткани у больных раком молочной железы	31
Липидный профиль	31
Торемифен по сравнению с тамоксифеном.....	31
Торемифен по сравнению с анастрозолом.....	33
Липидный профиль — выводы.....	34
Минеральная плотность костной ткани у больных раком молочной железы.....	34
Переносимость и безопасность торемифена	35
Переносимость стандартных доз	35
Долгосрочная безопасность.....	36
Вторичный рак	37
Тромбоэмболические эффекты	37
Офтальмологические эффекты	39
Функция печени	39

Безопасность селективных модуляторов рецепторов эстрогена по сравнению с другими вариантами лечения рака молочной железы	40
Сочетание селективных модуляторов рецепторов эстрогена и ингибиторов ароматазы	41
Селективные модуляторы рецепторов эстрогена и схемы лечения ингибитором ароматазы.....	41
Выбор селективного модулятора рецепторов эстрогена	43
Торемифен для лечения других заболеваний	44
Показания для женщин.....	44
Масталгия.....	44
Клинические испытания препарата для лечения мужских болезней	46
Предотвращение рака предстательной железы	46
Торемифен для предотвращения и лечения побочных эффектов, связанных с терапией депривации андрогена при раке предстательной железы	46
Остеопороз и переломы.....	46
Сердечно-сосудистые заболевания	48
Прочие побочные эффекты	49
Бесплодие	49
Заключение.....	50
Благодарность	52
Литература.....	53
Список сокращений	63

Предисловие

Создатель торемифена, компания Орион Фарма, отпраздновал свой 90-й юбилей в 2007 г. Основанная в 1917 г. тремя химиками, компания сначала располагалась на территории бывшего маленького и непривлекательного маслозавода в Хельсинки. Компания Орион впервые начала продавать лекарственные препараты в начале 1920-х гг., и на сегодняшний день эта продукция составляет 95% чистых продаж. Ключевыми терапевтическими областями в ассортименте продукции и исследовательской стратегии компании является лечение онкологических и урологических болезней, заболеваний центральной нервной системы, а также кардиология, интенсивная терапия и реанимация. Орион — это единственная финская компания со своей собственной программой разработки лекарств и оригинальными молекулами.

Торемифен (Фарестон®), который был среди первых оригинальных фармацевтических молекул, разработанных в Финляндии, синтезирован в 1981 г., и уже в 1982 г. была проведена I фаза первого исследования. Последующие испытания подтвердили, что это безопасное и эффективное противоопухолевое средство в лечении постменопаузального рака молочной железы. Первое разрешение на продажу было получено в 1988 г. в Финляндии, после чего последовали успешные выведение и продажи препарата на мировом рынке. Торемифен появился на рынке Японии в 1995 г., получил централизованное разрешение на продажу в Европейском Союзе в 1996 г. и был утвержден FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю над продуктами и лекарствами) США в 1997 г. (см. стр. 52 — страны, в которых разрешена продажа торемифена). Основным показанием к применению является поздняя стадия гормон-чувствительного рака молочной железы, кроме того, он разрешен к применению в качестве послеоперационной адъювантной терапии больных раком молочной железы в Японии.

Партнер компании Орион, японская компания Nippon Kayaku, внесла значительный вклад в успех торемифена. Nippon Kayaku была первой компанией, которая подписала соглашение с компанией Орион в отношении торемифена. В отличие от большинства подобных соглашений, которые касались в основном дистрибуции, это было соглашение о взаимной разработке. Хотя Nippon Kayaku не участвовала в фактической селекции молекулы для дальнейшей разработки, значительная часть доклинических фармакологических исследований и большинство токсикологических отчетов были проведены в Японии.

Торемифен теперь доступен для помощи женщинам с раком молочной железы благодаря всемирному сотрудничеству и партнерским взаимоотношениям ученых и клиницистов.

Мы хотим искреннее поблагодарить всех, кто причастен к этому успеху. В ознаменование продолжающегося триумфального шествия торемифена, особенно в Азии, и дальнейшего расширения его показаний, мы издаем эту книгу к 20-й годовщине появления этого препарата на рынке.

Тимо Лаппалайнен,
Президент и Генеральный директор
Орион Корпорейшн

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — это серьезная всемирная проблема здравоохранения. Это основной тип рака среди женщин по всему миру; его ежегодно диагностируют у более чем одного миллиона женщин, что составляет около 10% всех новых заболеваний раком и 23% всех заболеваний раком у женщин.¹ Как показано на рис. 1 и рис. 2, наибольшая заболеваемость зарегистрирована в западных странах, то есть в Европе, США, Канаде и Австралии, наименьшая — в Азии и Африке.^{1,2} Различия заметны также и внутри Европы — в западных и северных странах заболеваемость существенно выше, чем во многих восточно- и южноевропейских странах.

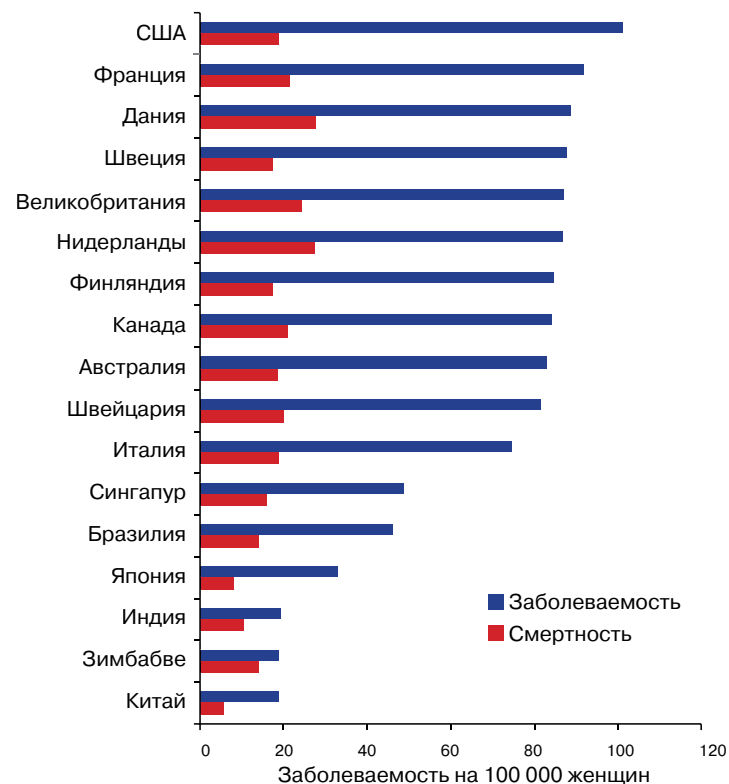


Рис. 1. Заболеваемость и смертность от РМЖ во всем мире (данные за 2002 г.)¹

Однако, люди, мигрирующие из стран с низким риском развития РМЖ в страны с высоким риском, приобретают высокий риск страны своего проживания.^{3, 4, 5} Так, например, у японцев, иммигрировавших в западные страны, наблюдается более высокая заболеваемость РМЖ, чем у японцев, проживающих на своей родине. Это свидетельствует о том, что основную роль играют природные, а не генетические факторы.

Заболеваемость РМЖ постоянно увеличивается во всем мире. В частности, на Дальнем Востоке — регионе, который исторически характеризовался низким показателем заболеваемости РМЖ, сейчас отмечается быстрый рост заболеваемости.^{6, 7} Интересен факт, что в Азии отмечается высокая заболеваемость РМЖ среди женщин пременопаузального возраста. Данные по 1165 женщинам, у которых был диагностирован инвазивный РМЖ в 1990–2002 гг. в Национальной клинике университета Сингапура, показали, что заболевание у них диагностировали в более молодом возрасте на более поздней стадии и с меньшим количеством эстроген-рецептор-позитивных (ЭР⁺) опухолей по сравнению с больными РМЖ на Западе.⁸ Небольшим исключением из этой тенденции роста заболеваемости является недавний отчет об уменьшении заболеваемости среди женщин в возрасте >50 лет в США в 2003 году,⁹ хотя сейчас этот показатель установился на постоянном уровне.¹⁰ Предполагаемые причины такого уменьшения: повсеместное проведение маммографического скрининга, профилактические операции и уменьшение использования гормонозаместительной терапии.^{10, 11}

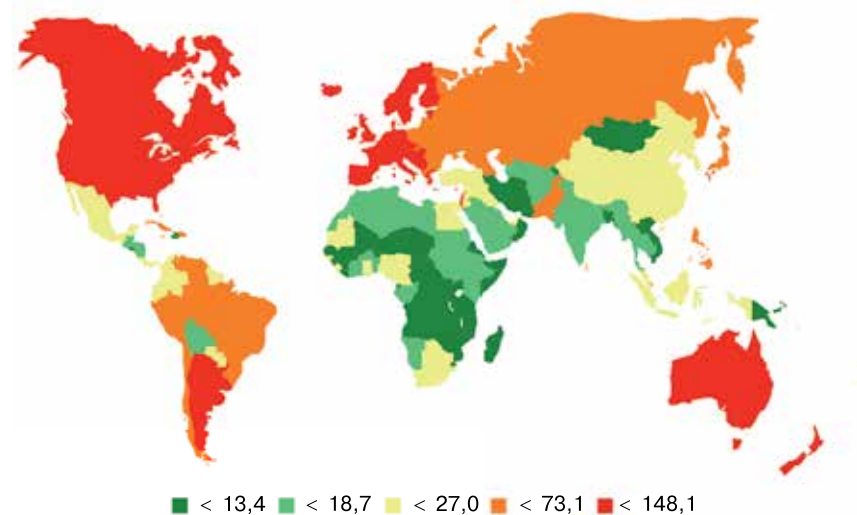


Рис. 2. Различия в заболеваемости РМЖ в мире (приблизительная заболеваемость на 100 000 человек)¹

Хотя общая заболеваемость РМЖ возрастает, с конца 1980-х гг. наблюдается медленное, однако стабильное снижение смертности в западных странах.^{2, 12} На рис. 3 этот процесс продемонстрирован на примере Великобритании.^{13, 14, 15} Смертность снижается за счет ранней диагностики, либо благодаря более агрессивному проведению скрининга, либо улучшенной информированности женщин о симптомах, а также за счет внедрения профилактической стратегии.^{16, 17, 18} Следует отметить, что улучшенный маммографический скрининг привел к росту заболеваемости, наблюдаемому с начала 1980-х гг., потому что большее количество случаев начали диагностировать на ранней стадии. Достижения последних лет в терапии РМЖ также значительно снизили смертность.^{17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24} Тем не менее, все эти факторы зависят от социально-экономического состояния и наличия достаточных средств, хотя следует помнить, что женщины в более высоких социально-экономических группах подвержены более высокому риску заболевания РМЖ. В Японии наблюдается рост как заболеваемости, так и смертности, хотя повышение смертности меньше, чем заболеваемости, что свидетельствует об общем улучшении прогноза.²

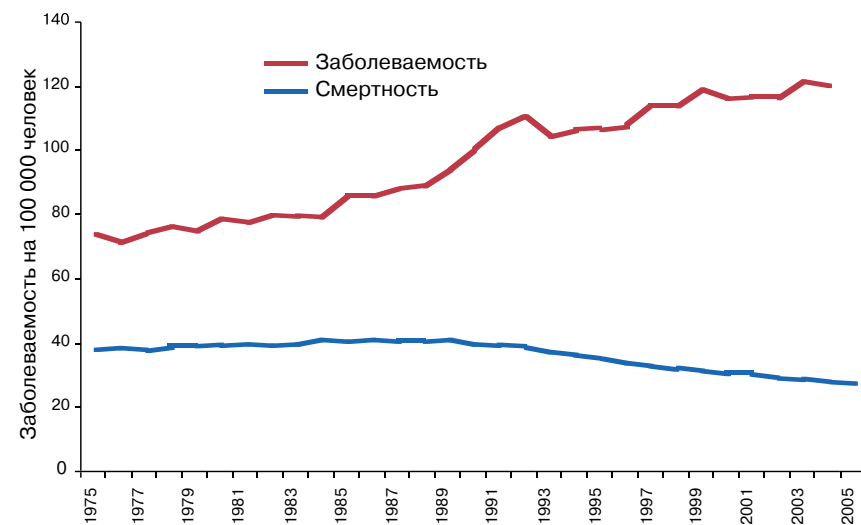


Рис. 3. Заболеваемость и смертность от РМЖ в Великобритании в течение 1975–2005 гг.^{14, 15, 16}

При достаточно ранней диагностике РМЖ является излечимой болезнью. Основные варианты лечения, которые в некоторой степени зависят от стадии болезни, приведены в табл. 1.

Таблица 1. Варианты лечения РМЖ

- Хирургическое вмешательство — лампэктомия или мастэктомия с удалением и без удаления лимфатических узлов
- Рентгенотерапия
- Химиотерапия
- Гормональная терапия
- Биологически направленная (таргетная) терапия, например, герцептином

Что касается гормональной терапии, доказано, что антиэстрогены, или селективные модуляторы рецепторов эстрогена (СЭРМ, SERM — selective estrogen-receptors modulator),²⁵ являются одним из ключевых элементов в победе над РМЖ. Первым из доступных препаратов СЭРМ был тамоксифен, а его использование в качестве адъювантной терапии у женщин с ЭР⁺ опухолями позволило снизить смертность, что наблюдалось в западных странах.^{19, 20, 21, 22, 23, 24} Например, в мета-анализе 55 рандомизированных адъювантных исследований с тамоксифеном, в которых участвовало около 37 000 женщин, было зафиксировано значительное снижение рецидивов и заболеваемости контралатеральным РМЖ в результате 1-, 2- и 5-летней терапии у женщин с ЭР⁺ или с ЭР-неизвестным статусом рецептора (рис. 4).²³

Количество лет адъювантной терапии тамоксифеном

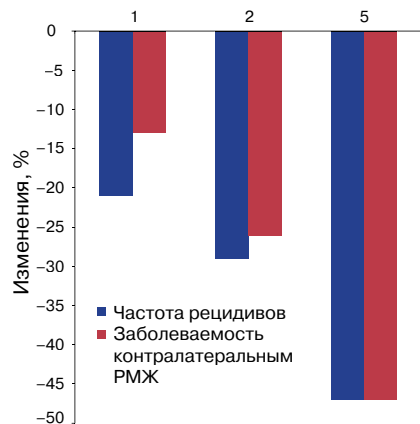


Рис. 4. Снижение рецидивов и заболеваемости контралатеральным РМЖ у женщин, получавших адъювантную терапию тамоксифеном: мета-анализ 55 исследований²³

Торемифен — один из представителей нового поколения СЭРМ. Целью данного обзора является резюмирование 20-летнего клинического опыта использования торемифена в лечении РМЖ.

Характеристики торемифена и обоснование его разработки

Разработка первого СЭРМ — тамоксифена — это создание нового революционного подхода в терапии РМЖ. На сегодняшний день мы имеем более чем 30-летний опыт работы с препаратами СЭРМ, в течение которого они доказали свою эффективность, а врачи научились обращаться с их побочными эффектами. К другим преимуществам СЭРМ относятся присущие этим препаратам эстрогенные свойства, которые уравнивают потенциальные нежелательные антиэстрогенные эффекты, редкость случаев необычных нежелательных явлений (НЯ) и разумная экономическая эффективность. В группе СЭРМ торемифен обладает более высокой эстрогенной активностью, чем тамоксифен, а также лучшим антиэстрогенным/эстрогенным соотношением.²⁶

СЭРМ — это лиганды рецептора эстрогена, действующие как агонисты в некоторых тканях (например, костях) и антагонисты в других (например, в молочной железе). Этот смешанный механизм агонизма/антагонизма несколько различается в зависимости от структуры СЭРМ и связан с отношением белков коактиватора к белкам корепрессора в различных типах клеток и конформационным изменением в рецепторе эстрогена, вызванным СЭРМ, который влияет на его способность взаимодействовать с коактиваторами (агонизм) и корепрессорами (антагонизм). Таким образом, хотя тамоксифен действует в молочной железе в качестве антагониста, он оказывает агонистический эффект в матке. Считается, что это играет роль в повышении риска рака эндометрия, который наблюдался при применении тамоксифена.^{27, 28, 29, 30, 31, 32} Например, среди 2729 женщин, участвовавших в Стокгольмском исследовании РМЖ (Stockholm Breast Cancer Study Group), наблюдалось почти 6-кратное повышение заболеваемости раком эндометрия у больных, получавших адъювантную терапию тамоксифеном, по сравнению с теми, которые такого лечения не получали.³⁰ Сообщалось также об опасности развития других вторичных видов рака у больных РМЖ, в частности рака желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — колоректального рака и рака желудка.^{30, 33, 34} Эксперименты на животных показали, что тамоксифен является инициатором развития гепатоцеллюлярной карциномы,^{35, 36} хотя в клинических условиях повышение риска не наблюдалось.

Торемифен, представитель антиэстрогенов нового поколения, отличается от тамоксифена тем, что атом хлора замещает один из атомов водорода в боковой цепи этила (рис. 5). Одним из назначений атома хлора считается вмешательство в формирование аддукций ДНК, которые могут быть связаны с некоторыми канцерогенными эффектами, наблюдаемыми у тамоксифена (см. раздел «Токсикология и формирование аддукций ДНК»).^{37, 38} Атом хлора является стабильным и не отделяется от молекулы

во время метаболизма, что предотвращает альфа-гидроксилицию боковой цепи и последующую сульфоконъюгацию. Поэтому метаболиты торемифена и тамоксифена не идентичны. Торемифен имеет биологически активные метаболиты, которые обладают гормональными эффектами и могут играть определенную роль в противоопухолевом действии.³⁹

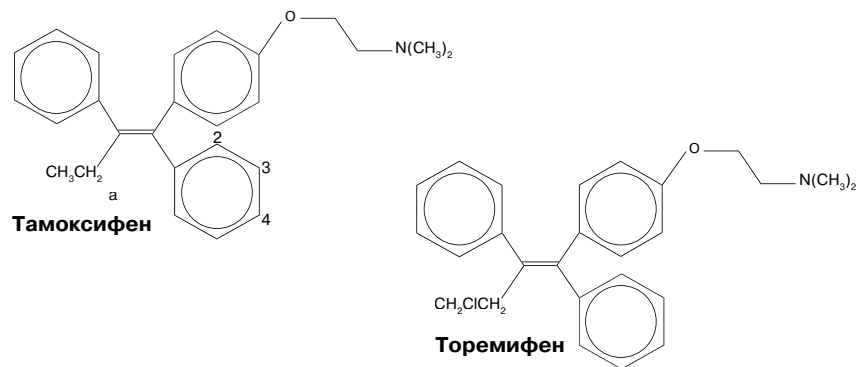


Рис. 5. Молекулярная структура торемифена и тамоксифена

Фармакология

Фармакологические (табл. 2) и токсикологические свойства торемифена обсуждались в ряде публикаций.^{26, 40, 41, 42} Связывание с рецепторами эстрогена конкурирует с эстрадиолом; этот процесс характеризуется высокими специфичностью и аффинностью и сопоставим с тамоксифеном. *In vitro* торемифен продемонстрировал эффект ингибирования роста клеток РМЖ человека MCF-7, зависящий как от времени, так и от концентрации. При концентрации 0,5 М половина клеток погибала в течение 3-х дней, а при более высоких концентрациях погибали все клетки. *In vivo* торемифен (0,1–50 мг/кг) ингибировал рост РМЖ, индуцированный DMBA (диметилбензотраценом) у крыс, что приводило к регрессии опухоли. При низких дозах эффект торемифена был аналогичен эффекту тамоксифена. При высоких дозах тамоксифен имел летальные исходы, тогда как торемифен хорошо переносился и обладал противоопухолевым эффектом в агрессивно растущих опухолях, стойких к низким дозам. Аналогично, высокие дозы торемифена (100 и 200 мг/кг/день) существенно ингибировали саркомы матки у мышей (негативный рецептор эстрогена — ЭР-).⁴⁰ Эти опухоли были стойкими к тамоксифену. Эти исследования свидетельствуют о том, что торемифен при высоких дозах обладает противоопухолевым или цитолитическим действием, что не зависит от его антиэстрогенного действия на рецепторы эстрогена, наблюдаемого при более низких дозах (1–3 мг/кг) (рис. 6).⁴⁰

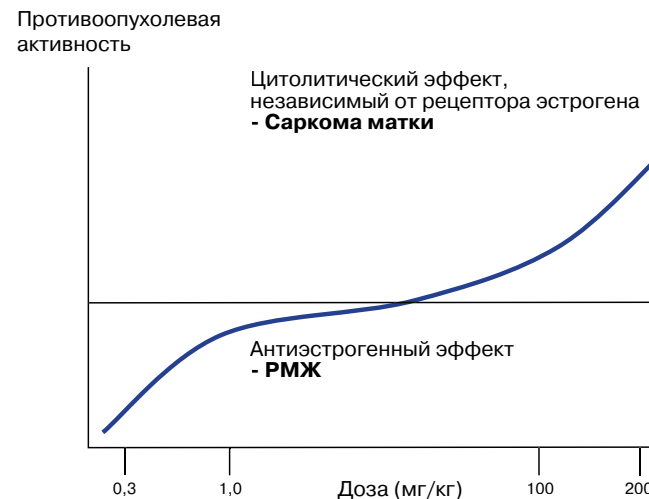


Рис. 6. Дозозависимая противоопухолевая активность торемифена у мышей⁴⁰

Таблица 2. Основные фармакологические характеристики торемифена

- Специфичность, высокая степень аффинности и тропности к рецепторам эстрогена
- Ингибирование роста клеток РМЖ человека MCF-7 *in vitro*
- Противоопухолевая активность при DMBA-индуцированном РМЖ у крыс
- Активность высоких доз при саркоме матки у мышей, в отличие от тамоксифена

Токсикология и формирование аддукций ДНК

Испытания на животных показали, что торемифен не токсичен ($LD_{50} > 1000$ мг/кг для крыс и мышей) и, в отличие от тамоксифена, не оказывает канцерогенного эффекта. Одногодичное сравнительное исследование на крысах показало отсутствие развития опухолей печени у животных, которым давали торемифен (45 мг/кг/день), тогда как у большинства крыс, которым давали тамоксифен (45 мг/кг/день), развивались опухоли печени, а именно — гепатоцеллюлярная карцинома (табл. 3).⁴³ По прошествии 13-недельного восстановительного периода в группе торемифена все еще не наблюдали опухолей печени, тогда как все выжившие крысы в группе высокодозового тамоксифена имели крупные опухоли в печени (диаметром до 2 см).

Таблица 3. Влияние торемифена и тамоксифена на печень крыс после одного года приема препарата⁴³

	Один год приема препарата		13-недельное восстановление	
	Аутопсия	Гистопатология	Аутопсия	Гистопатология
Контроль	0/5	0/5	0/8	0/8
Торемифен				
12 мг/кг	0/5	0/5	0/9	0/9
48 мг/кг	0/5	0/5	0/3	0/3
Тамоксифен				
11,3 мг/кг	0/5	0/5	по массе 1/8	0/8
45 мг/кг	по массе 4/5	гепатоцеллюлярная карцинома 3/5 гиперпластическая зона 1/5	по массе 6/6	гепатоцеллюлярная карцинома 5/6 гиперпластическая зона 1/6

Количество пораженных / количество исследованных единиц печени

Считается, что канцерогенные эффекты тамоксифена вызваны связыванием метаболитов тамоксифена с ДНК. Аддукции ДНК с длительным периодом полужизни оказываются трудно восстанавливаемыми и могут вызывать мутации, приводящие к началу развития злокачественного новообразования. Исследования подтвердили, что тамоксифен вызывает аддукции ДНК в микросомах крыс, в некоторых органах животных, а также в культивированных лимфоцитах человека, микросомах человека и эндометриальной ткани, взятой у больных РМЖ.^{44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52} В отличие от тамоксифена, торемифен вызывает очень мало аддукций ДНК.^{46, 47, 49, 50, 51, 52, 53} Поэтому торемифен может иметь более низкую генотоксичность, чем тамоксифен, и считают, что он с меньшей вероятностью вызывает вторичные злокачественные новообразования. Согласно оценке IARC (International Agency for Research on Cancer, Международное агентство по изучению рака), тамоксифен отнесен к 1-й группе канцерогенности с достаточным доказательством канцерогенности (эндометрия) для людей (табл. 4).⁵⁴ Согласно той же оценке торемифен отнесен к 3-й группе, что указывает на отсутствие адекватных доказательств для определения наличия канцерогенного действия этого препарата на людей (табл. 4).

Таблица 4. Группы канцерогенности (по оценке IARC)

Группа 1	Средство является канцерогенным для людей
Группа 2А	Средство, вероятно, является канцерогенным для людей
Группа 2В	Средство, возможно, является канцерогенным для людей
Группа 3	Средство не классифицируется по своей канцерогенности для людей
Группа 4	Средство, вероятно, не является канцерогенным для людей

Обзор клинического опыта использования торемифена

Исследования I фазы

Исследования с подбором дозы проводили на добровольцах с целью определения оптимального антиэстрогенного эффекта торемифена. Испытывали дозы до 680 мг, принимаемые либо однократно, либо в течение нескольких дней подряд в период до нескольких недель.^{55, 56, 57, 58, 59, 60} Наблюдался дозозависимый эффект блокады эстрогена. Одно исследование I фазы, в котором оценивали 6 уровней дозировки торемифена (10, 20, 40, 60, 200 и 400 мг/день в течение не менее 8 недель) у 107 женщин с трудноизлечимыми злокачественными опухолями поздней стадии, показало низкий уровень блокады эстрогена при дозе 10 мг/день; были также получены данные о меньшей блокаде эстрогена при наивысшей дозе.⁵⁹ В другом исследовании сообщалось, что антиэстрогенную активность торемифена при дозах от 20 до 200 мг/день нельзя отличить от той, которую получали при приеме 20 мг/день тамоксифена.⁶⁰ Сообщалось также о том, что метаболические и кинетические свойства торемифена были аналогичны тамоксифену.⁵⁸ В целом торемифен очень хорошо переносился, даже при высоких дозах, при этом наиболее распространенными НЯ были тошнота, рвота и приливы крови. Значительное головокружение, тошноту и изжогу наблюдали у 2 из 5 больных, которые принимали дозу 680 мг/день в течение 5 дней.⁵⁵ Уровни SHBG (sex-hormone binding globulin, глобулин, связывающий половые гормоны) повышались, а уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) снижались при относительно низких дозах; при дозах 220–680 мг наблюдали снижение почечных ферментов и антитромбина, а также увеличение кортизола.⁵⁵

Исследования II фазы

Выбор 60 мг в качестве рекомендуемой дозы для лечения людей основывался на балансе между антиэстрогенным эффектом и переносимостью. В исследованиях I фазы этой дозы наблюдали максимальную антиэстрогенную активность; кроме этого, были продемонстрированы хорошие переносимость и безопасность. Ряд исследований II фазы, в которых исследовали торемифен в дозах 20–60 мг, подтвердил, что доза 60 мг является эффективной и безопасной для лечения поздних стадий РМЖ,^{61, 62, 63} тогда как результаты при дозе 20 мг были менее обещающими.^{64, 65} При дозе 60 мг наблюдали хорошие объективные показатели полного ответа (ПО) и частичного ответа (ЧО) на уровне около 50%, а также хорошую переносимость лечения.

Проведенное в Японии двойное слепое исследование на 114 женщинах с запущенным или рецидивным РМЖ показало, что доза торемифена 40 мг и тамоксифена 20 мг имеет аналогичные показатели ответа (26,3% против 28,1%) и продолжительность ответа (155 против 154,5 дней).⁶⁶ Однако время наступления ПО было значительно меньше у торемифена, чем у тамоксифена (91 против 169 дней; $p < 0,05$).

Исследования III фазы

На основании многообещающих результатов исследований I и II фазы были проведены рандомизированные исследования III фазы, в которых сравнивали торемифен с тамоксифеном.

В Скандинавском исследовании сравнивали дозу 60 мг торемифена с дозой 40 мг тамоксифена на 415 женщинах в постменопаузе с РМЖ и ЭР⁺ и ЭР⁻ статусом.⁶⁷ В этом двойном слепом исследовании показатели ПО и ЧО был аналогичным для торемифена и тамоксифена (31,5% против 37,3%). Время до терапевтической неудачи и средняя общая выживаемость также были сопоставимы в этих двух исследованиях. Однако процент больных, преждевременно прекративших лечение, был значительно ($p=0,011$) меньше при приеме торемифена, главным образом, из-за меньшего количества НЯ/отказов, выбытия из наблюдения и смерти. В открытом исследовании, проведенном в Восточной Европе, сравнивали две дозы торемифена — 60 и 240 мг — с тамоксифеном 40 мг на 463 женщинах в постменопаузе с поздней стадией РМЖ и ЭР⁺ и ЭР-неизвестным статусом.⁶⁸ По прошествии периода последующего наблюдения продолжительность в среднем 20,5 месяцев для дозы 60 мг торемифена и тамоксифена были достигнуты показатели ответа 20,4% и 20,8%, соответственно. Хотя показатель ответа при более высокой дозе торемифена был несколько выше (28,7%), он существенно не отличался от других видов лечения. Результаты по времени до прогрессирования (ВДП) и общей выживаемости были аналогичны. Особенно интересным результатом этого исследования было значительно большее ($p=0,05$) улучшение качества жизни, оцениваемое по изменениям, согласно шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа), при приеме торемифена 60 мг, чем при приеме тамоксифена (рис. 7).

В другом открытом исследовании, проведенном в США, сравнивали торемифен 60 мг и 200 мг с тамоксифеном 20 мг на 648 женщинах в пост- и перименопаузе, больных метастатическим РМЖ с ЭР⁺ и ЭР-неизвестным статусом.⁶⁹ Как и в предыдущих исследованиях, не было существенной разницы между лечениями в отношении показателей ответа (21%, 23% и 19% при приеме торемифена 60 мг, торемифена 200 мг и тамоксифена, соответственно), ВДП, продолжительности ответа и общей выживаемости. Было указано на то, что доза 60 мг торемифена обеспечивала наибольшее улучшение качества жизни, хотя отличия не были статистически значимыми. По сравнению с тамоксифеном, больше больных, которые получали торемифен 60 мг, сообщали о повышении удовлетворенности от жизни, уменьшении боли и улучшении настроения.

Результаты этих четырех исследований и еще одного меньшего по масштабам исследования, проведенного в Германии, в котором сравнивали торемифен 60 мг и тамоксифен 30 мг, были включены в мета-анализ.⁷⁰ В целом

мета-анализ 5 исследований включал 1421 больную, которые проходили лечение торемифеном 40–60 мг ($n=725$) или тамоксифеном 20–40 мг ($n=696$). Была подтверждена эквивалентность торемифена и тамоксифена по показателю ответа (24,0% против 25,3%, соответственно) (рис. 8), времени до терапевтической неудачи (4,9 против 5,3 месяца) и времени выживаемости (31,0 против 33,1 месяца).

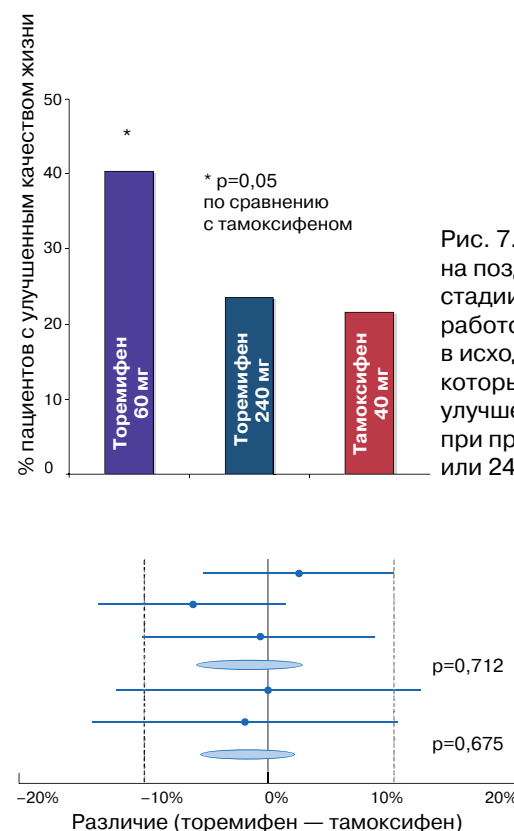


Рис. 7. Процент больных РМЖ на поздней стадии с нарушенной работоспособностью в исходном состоянии (ECOG>0), которые продемонстрировали улучшение качества жизни при приеме торемифена 60 мг или 240 мг или тамоксифена⁶⁸

Рис. 8. Объективный показатель ответа в мета-анализе 5 исследований по сравнению торемифена 40–60 мг с тамоксифеном 20–40 мг при лечении поздней стадии РМЖ⁷⁰

Сначала продемонстрированы результаты исследований из Северной Америки, Скандинавии и Восточной Европы, затем — объединенные результаты этих трех исследований, результаты исследований из Германии и Японии, а после этого — объединенные результаты всех 5 исследований.

Стоит отметить, что существенно больше больных, принимавших тамоксифен, преждевременно прекратили лечение, чем больных, принимавших торемифен (19,6% против 13,7%; $p=0,007$). Как показано в табл. 5, это было вызвано, главным образом, большей неприверженностью и нарушением протокола в группе тамоксифена. Более благоприятный эффект торемифена на качество жизни, отмеченный в 2-х из этих исследований, подтверждает тот факт, что больные с большей вероятностью привержены этому лечению, чем лечению тамоксифеном. Поскольку оба вида лечения были одинаково эффективны, данные исследований были объединены для анализа факторов, прогнозирующих более длительное выживание. Высокая концентрация опухолевого рецептора эстрогена, длительное безрецидивное время, метастазы в мягкие ткани, немногочисленные метастазы и хорошая работоспособность — все это давало возможность прогнозировать более длительное выживание, тогда как предыдущая адьювантная терапия тамоксифеном давала прогнозы на более кратковременное выживание.

Таблица 5. Причины прекращения лечения в мета-анализе 5 исследований, в которых проводилось сравнение торемифена 40–60 мг с тамоксифеном 20–40 мг в терапии поздней стадии РМЖ⁷⁰

	Торемифен (n=592)	Тамоксифен (n=565)	p
Выбытие из наблюдения	16 (2,7%)	16 (2,8%)	1,000
Другое лечение	13 (2,2%)	18 (3,2%)	0,384
Отказ/неприверженность	8 (1,4%)	18 (3,2%)	0,046*
Нарушение протокола	6 (1,0%)	17 (3,0%)	0,019*
Смерть	11 (1,9%)	10 (1,8%)	1,000
Смерть/РМЖ	8 (1,4%)	12 (2,1%)	0,371
Интеркуррентная болезнь	10 (1,7%)	7 (1,2%)	0,628
НЯ	7 (1,2%)	6 (1,1%)	1,000
Прочее	2 (0,3%)	7 (1,2%)	0,101
Итого	81 (13,7%)	111 (19,6%)	0,007*

Три дозы торемифена (20, 40 и 60 мг) сравнивали в рандомизированном открытом исследовании 260 женщин в постменопаузе с поздней стадией РМЖ и ЭР⁺ статусом. Дозы 40 мг и 60 мг подтвердили безопасность и эффективность, причем не было обнаружено существенных различий в их клинических и биохимических эффектах.⁷¹ Объективные показатели ответа составляли соответственно 39,5% и 32,6%, а среднее ВДП — 189 и 196 дней. Доза 20 мг была менее эффективна, в группе объективный показатель ответа составил всего 24,4%. Хотя все три дозы продемонстрировали характерную агонистичную к эстрогену активность путем уменьшения уровня ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), увеличения SHBG, при дозе 20 мг требовалось больше времени для достижения максимального эффекта.

В более недавнем двойном слепом рандомизированном исследовании, опубликованном в 2001 г. и проведенном в Испании на 217 женщинах в постменопаузе с РМЖ на поздней стадии и ЭР⁺ статусом, сообщалось о несколько большем показателе ответа при приеме торемифена 60 мг, чем тамоксифена 40 мг (64% против 52%), хотя разница не была статистически значимой.⁷² Оба лечения имели одинаковое ВДП и общий коэффициент выживаемости.

Высокая доза (≥ 120 мг) в лечении поздней стадии РМЖ

Испытания на животных показали, что высокие дозы торемифена (100 и 200 мг/кг) хорошо переносятся и ингибируют тамоксифен-резистентные саркомы матки у мышей.⁴⁰ Кроме того, в токсикологических исследованиях на макаках-резус было обнаружено, что субтоксичная доза торемифена составляет ≥ 4000 мг. Эти фармакологические и токсикологические результаты были основной причиной выбора 240 мг в качестве высокой дозы торемифена. Максимальная разрешенная доза для людей составляет 1/10 субтоксичной дозы для обезьян, т. е. 400 мг. Следует отметить, что это хорошо согласуется с результатами исследования I фазы, свидетельствующими, что 460 мг/день в течение 5 дней — наивысшая полностью переносимая доза.⁵⁵ При более осторожном подходе в качестве высокой дозы была рекомендована половина этой дозы, т. е. 200 мг. Поскольку производство такой дозы в виде лекарственного средства оказалось затруднительным, было выбрано ближайшее значение дозы, кратное 60 мг, т. е. 240 мг.

В совместном финско-латвийском исследовании использовали торемифен 240 мг для лечения 38 женщин в постменопаузе с РМЖ на поздней стадии.⁷³ Был достигнут объективный показатель ответа 68%, причем вероятность ответа больных с ЭР⁺ или ЭР-неизвестным статусом была одинаковой. Побочные эффекты, большинство из которых были слабыми, наблюдались у половины больных. Высокие дозы торемифена (200 или 240 мг) также изучали в качестве терапии первой линии для лечения РМЖ в Европе и США. Большой мета-анализ результатов двух исследований, одно из которых было проведено в США⁶⁹, а другое в Восточной Европе⁶⁸, в которых участвовало 733 женщины в постменопаузе с РМЖ на поздней стадии и ЭР⁺ и ЭР-неизвестным статусом, подтвердил, что торемифен является безопасным и эффективным средством терапии первой линии.⁷⁴ После среднего периода наблюдения продолжительностью 19 месяцев показатель ответа был несколько выше при приеме торемифена 200 или 240 мг, чем при приеме тамоксифена 20 или 40 мг (25,2% против 19,8%), хотя разница не была статистически значимой. ВДП, время до терапевтической неудачи и выживаемость были аналогичны в обоих видах лечения.

Торемифен 60 мг и 240 мг также сравнивали с тамоксифеном 20 мг и

Таблица 6. Ответ на торемифен 60 мг и 240 мг, тамоксифен 20 мг, летрозол 2,5 мг у женщин с диссеминированным РМЖ⁷⁵

	Торемифен 60 мг (n=115)	Торемифен 240 мг (n=106)	Тамоксифен 20 мг (n=117)	Летрозол 2,5 мг (n=113)
Объективный ответ	33,0%	41,5%	25,6%	35,4%
Стабилизация	49,6%	54,7%	46,2%	52,2%
Прогрессирование	17,4%	3,8%	28,2%	12,4%
Субъективный ответ	69,6%	80,2%	63,2%	72,6%

Таблица 7. Средняя продолжительность ремиссии (в месяцах) в зависимости от локализации метастазов при приеме торемифена 60 мг, 240 мг, тамоксифена 20 мг и летрозолом 2,5 мг у женщин с диссеминированным РМЖ⁷⁵

	Кости	Легкие и плевра	Печень	Сочетание
Торемифен 60 мг	19,5	12,3	7,1	12,1
Торемифен 240 мг	24,3	16,4	10,5	13,3
Тамоксифен 20 мг	14,4	9,8	5,8	8,6
Летрозол 2,5 мг	21,1	14,2	8,0	12,8

летрозолом 2,5 мг на 451 женщине с диссеминированным РМЖ.⁷⁵ Наивысший объективный показатель ответа наблюдали у торемифена 240 мг (41,5%), затем следовал летрозол (35,4%), торемифен 60 мг (33%) и, наконец, тамоксифен (25,6%) (табл. 6). Средняя продолжительность ремиссии составляла 14,5 месяцев для торемифена 240 мг, 13,1 месяцев — для летрозолом, 11,3 месяцев — для торемифена 60 мг, 9,2 месяцев — для тамоксифена. Ответ на высокую дозу торемифена не зависел от статуса рецепторов опухоли или локализации метастазов (табл. 7).

Лечение второй линии, или спасительное лечение, высокой дозой торемифена подтвердило, что это клинически полезный вариант для некоторых больных РМЖ на поздней стадии, лечение которых тамоксифеном закончилось неудачно. Например, хотя лечение торемифеном 240 мг обеспечило показатель ответа на уровне всего 4% среди 50 женщин, невосприимчивых к тамоксифену, подгрупповой анализ показал, что те, кто достиг ПО на определенных патологических изменениях при приеме тамоксифена, имели длительное время без прогрессирования в течение последующего лечения торемифеном (рис. 9).⁷⁶ Эти результаты говорят о том, что для некоторых подгрупп больных лечение второй линии высокими дозами торемифена может быть лучшим вариантом, чем переключение на более токсичные виды лечения.

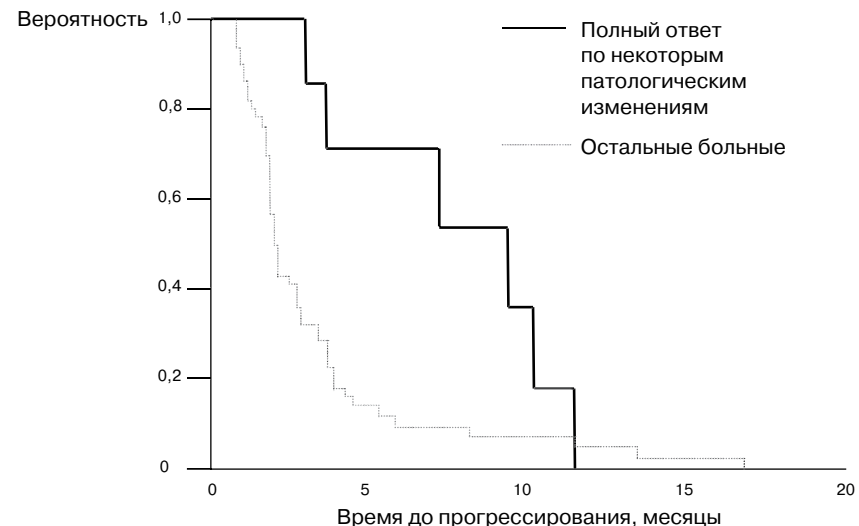


Рис. 9. Выживаемость при высокой дозе торемифена больных РМЖ на поздней стадии, невосприимчивых к тамоксифену⁷⁶

В другом исследовании 102 больных РМЖ на поздней стадии, невосприимчивых к тамоксифену, также сообщалось о низком показателе ответа (5%) при приеме торемифена 200 мг в качестве терапии второй линии.⁷⁷ Однако с тех пор появляется все больше свидетельств о том, что больные, у которых болезнь остается стабильной в течение 6 месяцев и больше, выживают так же, как и те, у которых был объективный ответ. Последующий повторный анализ этого исследования, включающий больных со стабильной болезнью в течение не менее 6 месяцев, выявил фактический показатель благоприятного эффекта на уровне 23% при приеме торемифена.⁷⁸ Выживаемость этих больных была значительно (логарифмический ранг $p=0,02$) больше, чем тех, у которых болезнь прогрессировала в пределах 6 месяцев (рис. 10).

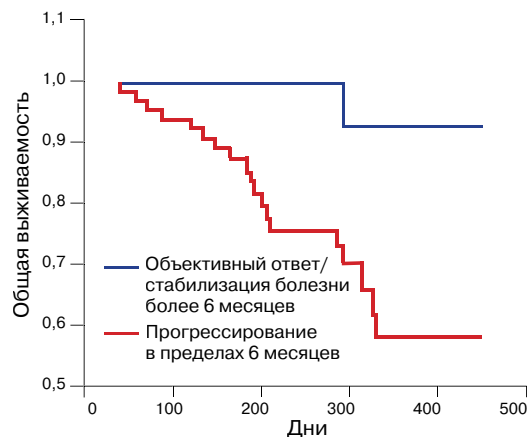


Рис. 10. Время до прогрессирования у больных РМЖ на поздней стадии, невосприимчивых к тамоксифену, у которых был объективный ответ или стабилизация болезни более 6 месяцев при приеме высокой дозы торемифена по сравнению с теми, у которых болезнь прогрессировала в течение 6 месяцев⁷⁸

Оценка результатов 8 исследований, включающих 231 женщину, у которых РМЖ прогрессировал при приеме тамоксифена, показал, что лечение второй линии торемифеном 120–240 мг приводило к объективному ответу у 10,4%, тогда как еще у 15,6% изменений не наблюдалось в течение >6 месяцев; в результате общий показатель благоприятного эффекта составил 26,0%.⁷⁹ В другой группе 5 исследований, проведенных на 234 женщинах, больных РМЖ и невосприимчивых к тамоксифену и последующему дополнительному методу лечения, включая цитотоксические средства, терапия третьей линии торемифеном привела к объективному ответу на уровне 11,1%, а у 18,8% не наблюдалось изменений в течение >6 месяцев.⁷⁹ Таким образом, общий благоприятный эффект составил 29,9%. В табл. 8 собраны результаты одного исследования терапии первой линии, 8 исследований — второй линии, 5 исследований — третьей линии.⁷⁹

Таблица 8. Обзор исследований терапий первой, второй и третьей линий приема высокой дозы торемифена при РМЖ на поздней стадии^{79, *}

	Количество исследований	Количество больных	ПО+ЧО	БИ > 6 месяцев	Общий клинический благоприятный ответ	Медиана ВДП (месяцы)
Первая линия	1	49	61,2%	4,1%	65,3%	12,4
Вторая линия	8	231	10,4%	15,6%	26,0%	3,6
Третья линия	5	234	11,1%	18,8%	29,9%	4,0

* БИ — без изменений.

В Японии клиницисты приняли это обоснование в отношении выбора высокой дозы. В то же время, принимая во внимание меньшие размеры японских пациенток и клинические результаты начальных японских исследований,^{57, 80, 81, 82, 83} в Японии была выбрана доза 120 мг в качестве стандартной высокой дозы торемифена. В японских исследованиях I фазы оценивали дозы до 480 мг, в результате был сделан вывод, что последующие испытания должны определять безопасность и эффективность доз 240 мг и меньше.^{57, 80} Последующие исследования терапий второй и третьей линий РМЖ на поздней стадии после неудачного лечения тамоксифеном и ингибиторами ароматазы (ИА) были сосредоточены на дозе торемифена 120 мг, и они показали, что эта доза является безопасной и эффективной.^{81, 82, 83} По результатам одного исследования, проведенного Асаиши и др. на больных РМЖ, лечение которых тамоксифеном не дало результатов, был получен ответ на лечение торемифеном 120 мг в 1/16 случаев лечения тамоксифеном, не давшего результатов, в 1/9 случаев временного ответа на тамоксифен и в 4/26 случаев неудачной адъювантной терапии тамоксифеном; в тех же группах больных длительный период БИ (>6 месяцев) был получен у 3/16, 2/9 и 2/26 больных соответственно.⁸¹ Средняя продолжительность ответа и длительный период БИ составляли 127 и 238,5 дней соответственно. В исследовании на 10 больных с метастатическим РМЖ сообщалось об объективном ответе в 3 случаях и о клиническом благоприятном эффекте в 7 случаях после лечения торемифеном 120 мг.⁸³ В исследовании с подбором дозы на больных с рецидивирующей или запущенной формой РМЖ были обнаружены в целом аналогичные показатели ответа для доз 240 мг и 120 мг.⁸² У больных с рецидивом во время адъювантной терапии или у тех, кто ранее проходил лечение и/или облучение, ответ (ПО и ЧО) наблюдался у 2/8, 0/4, 5/37 и 4/39, проходивших лечение торемифеном 40, 60, 120 и 240 мг, соответственно. У больных, ранее не проходивших медикаментозного лечения или имеющих рецидив после адъювантной терапии, процент ответа составлял 7/29, 4/29, 1/5 и 2/5 соответственно. Ответы у больных, ранее проходивших лечение, в том числе тамоксифеном, но не медроксипрогестероном, составляли 4/28 и 2/33 при приеме торемифена 120 и 240 мг соответственно. На основании этих результатов Томинага и его коллеги сделали вывод, что торемифен является безопасным средством, эффективным в терапии второй и третьей линий при дозе 120 мг.

Существуют также некоторые данные о том, что торемифен обладает анальгезирующим эффектом при высоких дозах (см. раздел «Высокая доза при других показаниях»).

Высокая доза при других показаниях

Почечно-клеточная карцинома

В предварительном исследовании 36 больных с запущенной почечно-клеточной карциномой торемифен 300 мг позволил достичь показателя ответа 17%, включая один ПО, продолжающийся >121 недель и 5 ЧО продолжительностью от 9 до 74 недель.⁸⁴ Было также 10 случаев отсутствия изменений. Среди больных, которые страдали от боли в исходном состоянии, у 45% боль удалось полностью устранить, а у 20% — устранить частично. Это интересный дополнительный благоприятный эффект высокой дозы торемифена. Эти результаты были подтверждены последующим исследованием 18 больных с локальной запущенной и метастатической почечно-клеточной карциномой, которые проходили лечение торемифеном 360 мг.⁸⁵ Наблюдался один ПО, продолжающийся >10 месяцев, 4 ЧО и 7 случаев БИ, что свидетельствует об общем клиническом благоприятном эффекте 66,3%. Хотя только у 2 больных в этом исследовании наблюдали сильную боль в исходном состоянии, они обе почувствовали полное облегчение при приеме торемифена.

Десмоидные опухоли

Хотя десмоидные опухоли гистологически являются доброкачественными, они могут инфильтрировать и сдавливать окружающие структуры, что может приводить к потенциально опасным для жизни фиброматозным патологическим изменениям. В исследовании 39 больных лечение торемифеном 240 мг дало 3 ПО, 4 ЧО и 25 случаев стабилизации болезни.⁸⁶ Средняя выживаемость без прогрессирования составляла 33,8 месяца. Как уже сообщалось в случае с больными почечно-клеточной карциномой, прием торемифена был связан с ослаблением боли. Из 13 больных, которые жаловались на умеренную или сильную боль в исходном состоянии, 6 почувствовали существенное уменьшение интенсивности боли. Был также ряд случаев успешного излечения этих опухолей при помощи торемифена.^{87, 88, 89, 90}

Рак эндометрия

Предварительное исследование торемифена 200 мг для лечения первичного и рецидивирующего рака эндометрия (РЭ) выявило показатель ответа на уровне 35% (3 ПО и 6 ЧО); средняя продолжительность ответа составила свыше 10 месяцев у больных с ПО и 4 месяца у больных с ЧО.⁹¹ Еще у 6 больных изменений не было обнаружено, а у 11 лечение не дало результатов. Последующее исследование на 18 больных с рецидивирующей и запущенной болезнью показало ответ на уровне 22% (2 ПО и 2 ЧО) при приеме торемифена 200 мг; причем у 3 из этих больных предыдущая гормональная терапия не дала результатов.⁹² Еще у 4 больных не наблюдалось изменений.

Адьювантные исследования терапии больных РМЖ

Наряду с эффективностью в лечении запущенного РМЖ было продемонстрировано, что торемифен является эффективной и безопасной альтернативой тамоксифену в качестве адьювантной терапии после хирургического лечения РМЖ.

Финская группа по исследованию РМЖ (FBCG)

Первое исследование, в котором проводилось прямое сравнение торемифена и тамоксифена в качестве адьювантной терапии, было проведено FBCG (Finnish Breast Cancer Group, Финская группа по исследованию РМЖ).⁹³ В этом открытом рандомизированном многоцентровом исследовании сравнивали торемифен 40 мг с тамоксифеном 20 мг, которые получали в течение 3 лет 1480 больных в постменопаузе после хирургической операции узловой формы РМЖ. Сообщены данные по 899 больным после средней продолжительности наблюдения 3,4 года. Частота рецидивов РМЖ была аналогичной в обеих группах (рис. 11). В целом частота рецидивов составляла 23,1% для торемифена и 26,1% для тамоксифена, а среднее время до рецидива составляло 21,6 и 23,5 месяца соответственно. Частота дистантных и локорегионарных рецидивов была аналогичной в обоих видах лечения, то же касается и смертности от РМЖ.

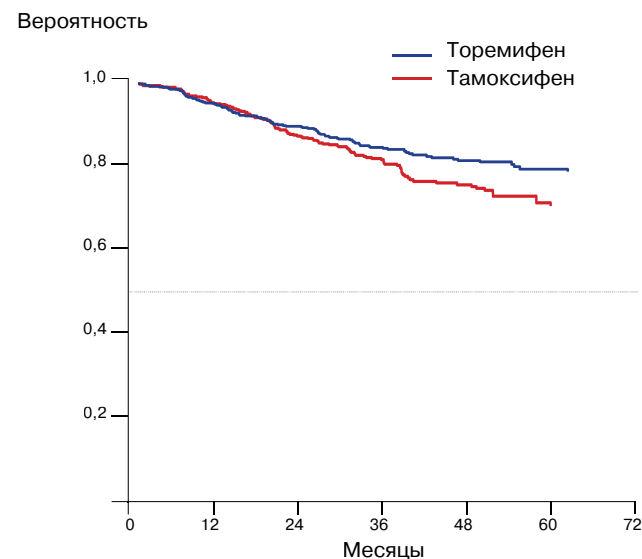


Рис. 11. Время от рандомизации до рецидива у больных, получающих адьювантную терапию торемифеном или тамоксифеном в исследовании FBCG⁹³

Интересно отметить, что когда в анализ были включены больные со статусом ЭР⁺, то относительный риск рецидива РМЖ был меньше, хоть и статистически незначительно, у торемифена, чем у тамоксифена (рис. 12). Частота рецидивов составляла 15,1% у торемифена, 19,6% — у тамоксифена. Больные, проходившие лечение торемифеном, имели значительно меньший уровень смертности от РМЖ (5,3% против 9,6%; $p=0,05$).

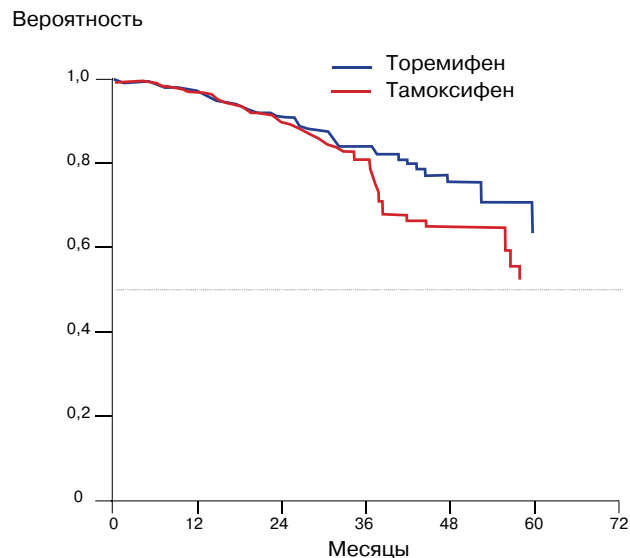


Рис. 12. Время от рандомизации до рецидива у больных со статусом ЭР⁺, получающих адъювантную терапию торемифеном или тамоксифеном в исследовании FBCG⁹³

Международная группа по исследованию РМЖ (IBCSG)

IBCSG (The International Breast Cancer Study Group, Международная группа по исследованию РМЖ) провела два рандомизированных исследования по сравнению торемифена 60 мг и тамоксифена 20 мг у женщин в пери- и постменопаузе, которым было проведено хирургическое лечение ранней стадии узловой формы РМЖ.⁹⁴ По прошествии среднего периода наблюдения 5,5 лет, 1035 больных были отобраны для анализа. Из них 75% имели ЭР⁺ опухоли, а 81% ранее проходили вспомогательную химиотерапию. Торемифен и тамоксифен обеспечили аналогичные уровни безрецидивной выживаемости, как в общей популяции больных (рис. 13), так и среди больных со статусом ЭР⁺ (рис. 14). Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости при приеме торемифена и тамоксифена составлял 72% и 69%, соответственно, в общей популяции, 76% и 72% — в группе со статусом ЭР⁺, соответственно.

Процент выживших без рецидивов

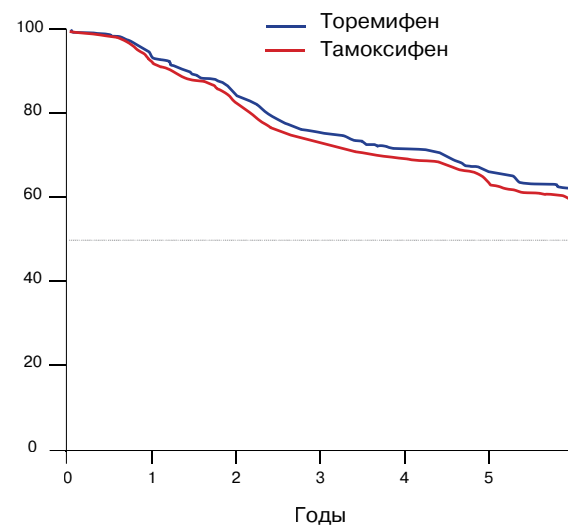


Рис. 13. Безрецидивная выживаемость больных, получающих адъювантную терапию торемифеном или тамоксифеном в исследовании IBCSG⁹⁴

Процент выживших
без рецидивов

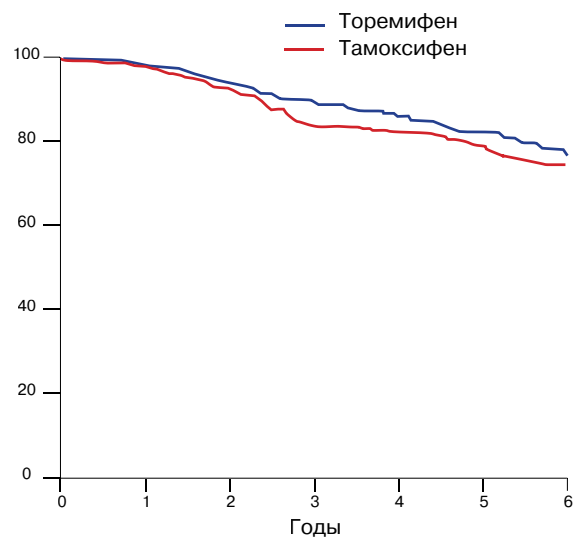


Рис. 14. Безрецидивная выживаемость больных со статусом ЭР+, получающих адъювантную терапию торемифеном или тамоксифеном в исследовании IBCSG⁹⁴

Результаты были аналогичными по общей выживаемости (рис. 15, рис. 16). Общий показатель 5-летней безрецидивной выживаемости при приеме торемифена и тамоксифена составил 85% и 81%, соответственно, для общей популяции, а также 90% и 86%, соответственно, в группе со статусом ЭР+. Типы метастазирования и уровень смертности (от РМЖ и других причин) в этих двух типах лечения существенно не отличались.

Процент выживших

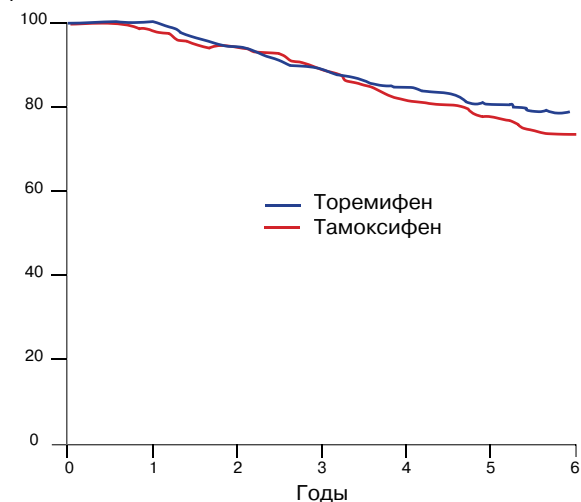


Рис. 15. Общая выживаемость больных, получающих адъювантную терапию торемифеном или тамоксифеном в исследовании IBCSG⁹⁴

Процент выживших

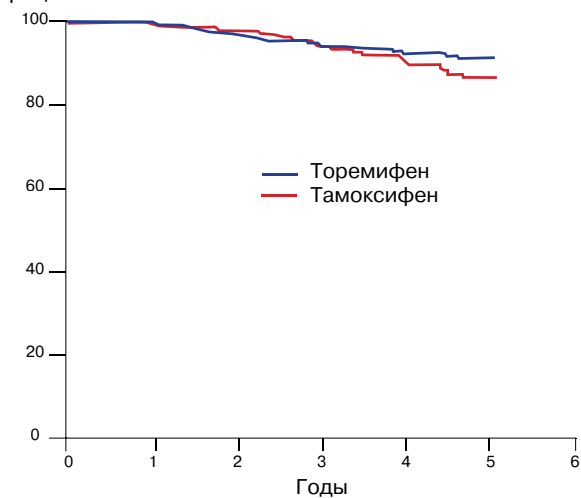


Рис. 16. Общая выживаемость больных со статусом ЭР+, получающих адъювантную терапию торемифеном или тамоксифеном в исследовании IBCSG⁹⁴

Североамериканское адьювантное исследование по сравнению Фарестона с тамоксифеном (NAFTA)

Предварительные данные крупного американского исследования NAFTA (North American Fareston versus Tamoxifen Adjuvant trial, 1813 больных) по сравнению тамоксифена и торемифена подтверждают эффективность и безопасность, о которых сообщалось в исследованиях FBCG и IBCSG.

Мета-анализ исследований FBCG и IBCSG

Был проведен мета-анализ результатов безрецидивной и общей выживаемости исследований FBCG и IBCSG (неопубликованные данные, Орион). Как показано на рис. 17, существуют данные о том, что торемифен может превосходить тамоксифен, особенно у больных с ЭР+ статусом. В этой подгруппе больных объединенные данные показали существенное ($p=0,037$) преимущество торемифена в отношении безрецидивной выживаемости и тенденцию ($p=0,059$) в отношении общей выживаемости.

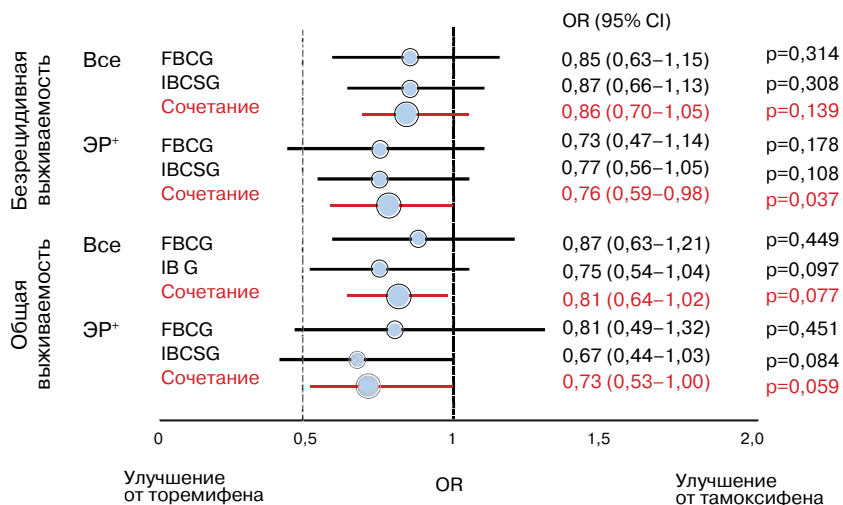


Рис. 17. Безрецидивная и общая выживаемость больных, получающих адьювантную терапию торемифеном или тамоксифеном: мета-анализ исследований FBCG и IBCSG (неопубликованные данные)

Эти данные четко показывают, что торемифен эффективен в качестве адьювантной терапии после хирургической операции РМЖ. Учитывая потенциально высокий риск вторичного рака при приеме тамоксифена, что является существенной проблемой для женщин, проходящих длительное лечение, торемифен может оказаться удобным вариантом лечения. Таким образом, торемифен может позволить продолжать адьювантную антиэстрогенную терапию больных, которые не переносят тамоксифен.

Влияние на липидный профиль и минеральную плотность костной ткани у больных РМЖ

Липидный профиль

Благоприятные изменения липидного и липопротеинового профиля могут помочь снизить сердечно-сосудистый риск.

Торемифен по сравнению с тамоксифеном

Хотя и торемифен, и тамоксифен снижают уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и аполипротеина В, действие торемифена лучше в том, что, как было показано, он повышает уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).^{95, 96, 97, 98, 99, 100} На рис. 18 показаны эти изменения на примере рандомизированного исследования, проведенного на 49 больных РМЖ в постменопаузе, проходивших лечение торемифеном 60 мг или тамоксифеном 20 мг в течение 12 месяцев.⁹⁶ Среди других благоприятных эффектов, наблюдаемых при приеме торемифена, были повышение уровня аполипротеина А-I и соотношения аполипротеина А-I к А-II, а также более выраженное снижение липопротеина (а), чем то, которое достигается при приеме тамоксифена.

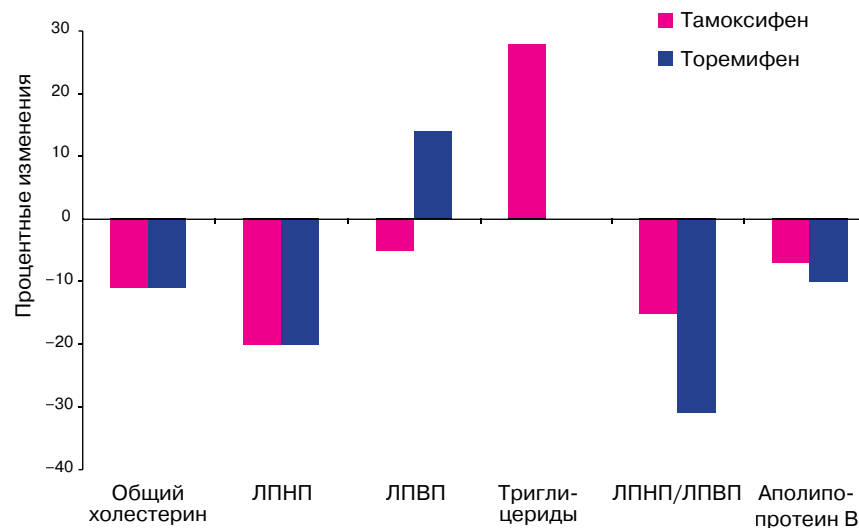


Рис. 18. Процентные изменения липидных параметров после одногодичного приема торемифена и тамоксифена⁹⁶

Аналогичные результаты наблюдались в японском исследовании, в котором 65 женщин в постменопаузе, больных РМЖ, были рандомизированы по приему торемифена 40 мг или тамоксифена 20 мг в течение одного года.⁹⁷ В группе, принимавшей торемифен, по сравнению с группой, принимавшей тамоксифен, наблюдали значительно более высокие уровни холестерина ЛПВП ($p < 0,01$) и значительно более низкие уровни триглицеридов ($p < 0,01$) (табл. 9). В обоих случаях снижались уровни общего холестерина, ЛПНП, липопротеина (а) и аполипопротеина-В (табл. 9). Интересно то, что улучшение аномальных уровней триглицеридов, холестерина ЛПВП и ЛПНП было лучше в случае торемифена, чем тамоксифена.

Таблица 9. Направления изменения липидных параметров после 3, 6 и 12 месяцев терапии торемифеном или тамоксифеном⁹⁷

	Торемифен Месяцы			Тамоксифен Месяцы		
	3	6	12	3	6	12
Триглицериды	→	→	↓*	→	→	↑
Общий холестерин	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Холестерин ЛПНП	↑	↑	↑*	→	→	→
Холестерин ЛПВП	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Аполипопротеин-В	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Липопротеин (а)	↓	↓	↓	↓	↓	↓

* $p < 0,01$ по сравнению с тамоксифеном.

Зеленые стрелки — благоприятные изменения; красные стрелки — отрицательные изменения.

Исходя из этих результатов, Кусамэ и его коллеги провели перекрестное исследование для дополнительного изучения липидных нарушений и их зависимости от приема торемифена или тамоксифена.⁹⁸ В целом 197 больных РМЖ в постменопаузе проходили лечение торемифеном 40 мг или тамоксифеном 20 мг в течение года. Как и в предыдущих исследованиях, общий уровень холестерина снижался в обеих группах, уровень ЛПВП увеличивался при приеме торемифена и уменьшался при приеме тамоксифена ($p < 0,001$ между группами), а уровень триглицеридов уменьшался в случае с торемифеном и повышался — в случае с тамоксифеном ($p < 0,001$ между группами). Те женщины, у которых на этом этапе наблюдались нарушения липидных параметров (57 в группе тамоксифена, 23 в группе торемифена), на следующий год были переведены на прием другого лекарства. У женщин, которые были переведены на торемифен, уровень триглицеридов уменьшился, а уровни ЛПВП и общего холестерина повысились (табл. 10). У тех, кто был переведен на тамоксифен, уровень триглицеридов увеличился, общий холестерин уменьшился, а холестерин ЛПВП остался неизменным (табл. 10).

Таблица 10. Средние липидные параметры у больных с их нарушением после одногодичного лечения тамоксифеном или торемифеном, которые были переведены на противоположное лечение⁹⁸

	Исходные данные	12 месяцев	24 месяца
Тамоксифен → торемифен (n=57)			
Общий холестерин, мг/дл	231,4	219,8**	231,8***
Холестерин ЛПВП, мг/дл	63,1	57,5**	62,3***
Триглицериды, мг/дл	140,9	169,7**	151,1***
Торемифен → тамоксифен (n=23)			
Общий холестерин, мг/дл	240,7	244,6	218,5***
Холестерин ЛПВП, мг/дл	52,8	56,9*	55,8
Триглицериды, мг/дл	169,2	153,5**	162,7***

* $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными; ** $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными; *** $p < 0,001$ по сравнению с 12 месяцами.

Способность торемифена обращать некоторые нежелательные эффекты тамоксифена на липидный профиль также наблюдалась в исследовании 8 больных РМЖ, у которых развилась гипертриглицеридемия во время лечения тамоксифеном 20 мг.⁹⁹ Замена тамоксифена на торемифен привела к существенному снижению уровней триглицеридов через 90 дней (табл. 11).

Таблица 11. Изменение уровней триглицеридов и холестерина у больных, у которых развилась гипертриглицеридемия от тамоксифена и которые были переведены на торемифен⁹⁹

	Средние уровни липидов в сыворотке крови		Изменение		
	Тамокси- фен	Торемифен	Δ	Процент	p
Триглицериды, мг/дл	333,3	239,9	-93	-28,0%	0,042
Холестерин, мг/дл	201,9	211,8	9,9	4,9%	0,084

Торемифен по сравнению с анастрозолом

Торемифен 40 мг также сравнивали с анастрозолом 1 мг в исследовании, проведенном Мицьяма и др. на 69 больных РМЖ.¹⁰¹ Уменьшение уровня общего холестерина, ЛПНП и аполипопротеина-В, а также повышение ЛПВП и аполипопротеина А-1 были существеннее в случае торемифена, чем в случае анастрозола.

Липидный профиль — выводы

Таким образом, можно сделать вывод, что торемифен обладает антиатерогенными свойствами за счет улучшения липопротеинового профиля, связанного с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС). Эти улучшения существенно выражены, чем у тамоксифена. Торемифен также имеет преимущества по сравнению с тамоксифеном в другом факторе риска развития ИБС (эндотелин-1¹⁰²) и так же эффективен в стимулировании лептина в сыворотке, как и тамоксифен.¹⁰³

Минеральная плотность костной ткани у больных РМЖ

Торемифен улучшает минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и помогает предотвратить остеопороз у больных РМЖ в постменопаузе. Этот эффект аналогичен тамоксифену. Сравнительные исследования показали, что и торемифен, и тамоксифен предотвращают уменьшение МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальной части бедренной кости, а также то, что эти эффекты отражаются в виде изменений на широком диапазоне костных биохимических маркеров (пиридинолин, дезоксипиридинолин и мочевой поперечно-связанный аминоконцевой телопептид коллагена I типа).^{104, 105, 106} Торемифен и тамоксифен также успешно использовали в комбинации с клодронатом бисфосфоната без каких-либо существенных различий между их эффектами.^{107, 108}

Некоторые благоприятные эффекты на МПКТ наблюдали у женщин в пременопаузе с высоким риском развития РМЖ, которые принимали торемифен 60 мг в качестве хемопревенции, что делает этот препарат привлекательной альтернативой тамоксифену. В двойном слепом плацебо-контролируемом пробном исследовании 259 здоровых женщин в пред- и постменопаузе с высоким риском развития РМЖ была обнаружена тенденция к устойчивому повышению МПКТ поясничного отдела позвоночника после одногодичной терапии торемифеном у женщин в пременопаузе.¹⁰⁹

Переносимость и безопасность торемифена

Переносимость стандартных доз

Торемифен хорошо переносится. Исследования на женщинах с запущенной формой РМЖ, а также получающих адъювантную терапию, показывают, что профиль побочных эффектов торемифена подобен тамоксифену. Приливы крови, потливость, тошнота и влагалищные выделения — это наиболее распространенные побочные эффекты. Торемифен не оказывает неблагоприятного воздействия на центральную нервную систему (ЦНС).¹¹⁰ Серьезные НЯ случаются редко.

В исследовании адъювантной терапии FBCG,⁹³ в котором в течение 3 лет участвовало 1480 женщин в постменопаузе, торемифен 40 мг и тамоксифен 20 мг одинаково хорошо переносились. Побочные эффекты были подобными в обеих группах: потливость, приливы крови, влагалищные выделения, вагинальная сухость и зуд.

Мета-анализ трех базовых исследований, который охватывал 1157 женщин в постменопаузе с запущенной формой РМЖ, получавших терапию торемифеном 60 мг или тамоксифеном 20–40 мг также подтвердил, что не было статистически значимой разницы между ними в частоте наиболее распространенных побочных эффектов (табл. 12).⁷⁰

Таблица 12. Ожидаемые побочные эффекты у женщин в постменопаузе с поздней стадией РМЖ, которые получают терапию торемифеном 60 мг или тамоксифеном 20 либо 40 мг: мета-анализ трех базовых исследований⁷⁰

	Торемифен (n=592)	Тамоксифен (n=565)	p
Приливы крови	107 (18,1%)	90 (15,9%)	0,348
Потливость	80 (13,5%)	62 (11,0%)	0,210
Тошнота	47 (7,9%)	52 (9,2%)	0,463
Влагалищные выделения	43 (7,3%)	42 (7,4%)	0,911
Головокружение	25 (4,2%)	29 (5,1%)	0,488
Отечность	16 (2,7%)	17 (3,0%)	0,860
Вагинальные кровотечения	11 (1,9%)	12 (2,1%)	0,834
Рвота	13 (2,2%)	8 (1,4%)	0,382

Переносимость высоких доз

Высокие дозы торемифена 200 или 240 мг не связаны с существенным повышением частоты или различным профилем НЯ по сравнению с обычной дозой 60 мг.^{68, 69} Например, в рандомизированном исследовании 648 женщин с метастатическим РМЖ за исключением большей частоты тошноты в группе, принимавшей высокую дозу, частота наиболее распространенных побочных эффектов была аналогична торемифену 60 мг

и 200 мг (табл. 13).⁶⁹ Аналогично не было существенной разницы между частотой побочных эффектов при приеме торемифена 60 мг и 240 мг в рандомизированном исследовании 463 женщин с запущенной формой РМЖ.⁶⁸ В мета-анализе двух исследований, охвативших 733 женщины с запущенной формой РМЖ,⁷⁴ высокая доза торемифена 200 или 240 мг переносилась настолько же хорошо, как и тамоксифен 20 или 40 мг.

Таблица 13. Частота ожидаемых побочных эффектов торемифена 60 мг и 200 мг у женщин с метастатическим РМЖ⁶⁹

	Торемифен 60 мг (n=212)	Торемифен 200 мг (n=212)
Приливы крови	75 (34%)	63 (30%)
Маточные кровотечения	5 (2%)	5 (2%)
Влагалищные выделения	28 (13%)	34 (16%)
Отечность	11 (5%)	16 (8%)
Тошнота	31 (14%)	43 (20%)
Рвота	9 (4%)	6 (3%)
Головокружение	20 (9%)	20 (9%)

Это говорит о том, что использование высоких доз торемифена может быть расширено при более поздних стадиях РМЖ без влияния на его переносимость. Напротив, сообщалось, что высокие дозы тамоксифена вызывают повышение токсичности, главным образом, нейротоксичности, а также офтальмологические эффекты.^{111, 112, 113, 114}

Долгосрочная безопасность

Профиль долгосрочной безопасности торемифена был детально проанализирован в недавнем обзоре всех доклинических и клинических данных безопасности с 1978 г. по 2004 г. и сравнительных данных клинической безопасности в период между октябрём 1995 г. по конец 2004 г.¹¹⁵ Во время составления этого обзора имелась информация на более чем 350 000 пациенто-лет. Полученные факты свидетельствуют о том, что торемифен обладает высокой долгосрочной безопасностью, характеризуется более низкой частотой развития РЭ, инсульта, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), тромбоза глубоких вен и катаракты, чем в случае с тамоксифеном. 3-летнее исследование, проведенное для сравнения гинекологических эффектов торемифена 40 мг и тамоксифена 20 мг у 167 больных РМЖ в постменопаузе, показало, что средняя частота наступления пролиферирующего РЭ повышалась в значительно большей степени ($p < 0,0001$) в случае тамоксифена (с 20,4% до 46,8%), чем в случае торемифена (с 20,0% до 32,2%).¹¹⁶

В табл. 14 собраны имеющиеся данные по частоте серьезных НЯ, наблюдаемых при приеме торемифена и тамоксифена для лечения РМЖ в крупных сравнительных клинических исследованиях.

Таблица 14. Обзор частоты серьезных НЯ при приеме торемифена и тамоксифена в крупных сравнительных клинических исследованиях РМЖ¹¹⁵

	Частота на 1000 пациенто-лет		
	Торемифен	Тамоксифен	Литература
РЭ*	1,0	1,7–2,1	23, 30, 117, 118, 119
Инсульт	0,5	2,9	120, 121
ТЭЛА	1,2	2,5	120, 121
Тромбоз глубоких вен	3,3	5,6	120, 121
Катаракта	1,9	5,3	93

*Исключены больные, проходившие расширенное предварительное лечение тамоксифеном; * данные не из сравнительных клинических исследований.*

Некоторые из вопросов, поднятых в этом обзоре, более подробно обсуждаются ниже.

Вторичный рак

Тамоксифен связывают с повышенным риском появления вторичного рака, особенно РЭ, для чего требуется тщательное наблюдение состояния эндометрия.^{27, 28, 29, 30, 31, 32}

В некоторых отчетах сообщается, что тамоксифен повышает риск рака ЖКТ,^{30, 33, 34} при этом такого риска не наблюдалось в случае с торемифеном или ралоксифеном. Отсутствуют данные о повышенном риске развития вторичного рака печени при приеме торемифена, тамоксифена или ралоксифена.¹¹⁵

Тромбоэмболические эффекты

У женщин с РМЖ наблюдается повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений. Тот факт, что различные СЭРМ отличаются тромбоэмболическими профилями, может играть роль в индивидуальном выборе наиболее подходящего лечения.¹¹⁵

Это особенно важно, потому что ряд исследований показал, что, хотя лечение СЭРМ снижает риск инвазивного РМЖ, отсутствуют какие-либо улучшения в уровне общей выживаемости из-за чрезмерной смертности, например, от тромбоэмболических осложнений и РЭ.^{117, 122} В интервенционном исследовании РМЖ, проведенном на более чем 7000 женщин с повышенным риском развития РМЖ, заболеваемость РЭ, развитие тромбоэмболических осложнений и смертность по любой причине были существенно выше при приеме тамоксифена 20 мг, чем в случае с плацебо при медиане наблюдения 50 месяцев.¹²²

В исследованиях адъювантной терапии было показано, что тамоксифен повышает риск ТЭЛА (в 3,2 раза), инсульта (в 1,75 раза), тромбоза глубоких вен (в 1,7 раза) и поверхностного флебита (в 4,3 раза) по сравнению с плацебо. Сообщалось также о более чем 3-кратном повышении риска ТЭЛА и тромбоза глубоких вен при приеме ралоксифена.¹²³

Опыт показывает, что торемифен может быть связан с меньшим риском подобных тромбоземболических осложнений.¹¹⁵ Ретроспективный анализ исследований торемифена 40 или 60 мг и тамоксифена 20 мг на более чем 2500 женщинах в постменопаузе выявил значительно меньшую частоту ишемического инсульта, цереброваскулярных и тромбоземболических осложнений при приеме торемифена по сравнению с тамоксифеном (рис. 19).

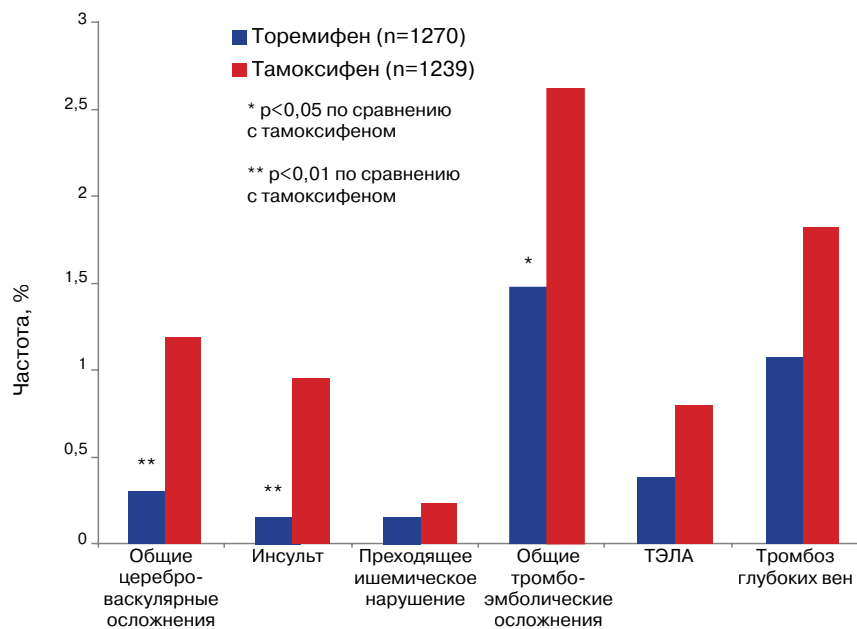


Рис. 19. Частота серьезных тромбоземболических и цереброваскулярных осложнений во время адъювантной терапии торемифеном и тамоксифеном¹¹⁵

Офтальмологические эффекты

Торемифен не связывают с какими-либо серьезными офтальмологическими побочными эффектами.¹²⁴ Продолжительный анализ безопасности показал, что риск развития катаракты меньше в случае приема торемифена, чем тамоксифена (табл. 15).¹¹⁵

Функция печени

Неалкогольный стеатогепатит (жировая инфильтрация печени) может прогрессировать в цирроз печени. Согласно данным Hamada и др., в исследовании 52 больных РМЖ наблюдали меньшую частоту жировой инфильтрации печени, вызванную приемом СЭРМ, в течение продолжительной (3–5 лет) терапии торемифеном 80 мг по сравнению с тамоксифеном (табл. 15).^{125, 126} Кроме этого, жировая инфильтрация печени была заметно менее серьезная при приеме торемифена, а также отсутствовали данные о нарушениях уровня ферментов печени. Было также показано, что торемифен защищает от алкогольного поражения печени у самок крыс.¹²⁷

Таблица 15. Частота и степень жировой инфильтрации печени при приеме торемифена и тамоксифена^{125, 126}

	Частота, %	Степень
		Слабая/умеренная/сильная
Прием торемифена	4/52 (7,7%)	3/1/0
Прием тамоксифена	18/47 (38,3%)	8/6/4

Безопасность СЭРМ

по сравнению с другими вариантами лечения РМЖ

Препараты СЭРМ демонстрируют хорошую эффективность, нетоксичны и достаточно экономически эффективны, кроме этого, они обладают значительным преимуществом продолжительного опыта применения. В отличие от них в настоящее время накоплен незначительный опыт применения ИА в отношении потенциальной долгосрочной опасности, и остается еще выяснить различия в общей выживаемости при ранней форме РМЖ. Также ИА являются относительно дорогим вариантом лечения. Тем не менее, ИА признаны эффективными средствами в качестве терапии первой и второй линий запущенного РМЖ,¹²⁸ кроме этого, они подтвердили несколько большую эффективность по сравнению с тамоксифеном в терапии ранней стадии РМЖ.¹²⁹ Однако эти преимущества являются несущественными, как показано, например, в недавнем отчете по исследованию более 6000 больных РМЖ АТАС (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination trial; Аримидекс, Тамоксифен отдельно и в сочетании), в котором сравнивали ИА анастрозол (торговое название — Arimidex) с тамоксифеном; не было разницы в общей выживаемости после 100 месяцев (629 смертей в случае приема анастрозола, 624 — при приеме тамоксифена, HR=0,97), хотя анастрозол повышал безрецидивное выживание в большей степени, чем тамоксифен (HR=0,85; 95% CI — 0,76–0,94).^{130, 131, 132}

Что касается НЯ, то, хотя ИА характеризуются меньшим количеством жалоб, связанных с эстрогеном (маточные кровотечения, влагалищные выделения, РЭ), они повышают степень остеопороза, что создает риск возникновения переломов.¹³³ Результаты исследования АТАС подтверждают значительно большую ($p < 0,0001$) частоту переломов через 100 месяцев у женщин, которые получали терапию анастрозолом, чем тамоксифеном.¹³⁰ Влияние лечения на МПКТ исследовали в подгруппе из 108 женщин в рамках АТАС. Через 5 лет приема анастрозола МПКТ в поясничном отделе позвоночника уменьшилась на 6,08%, в области бедренной кости — на 7,24%; соответствующие снижения в группе тамоксифена составили 2,77% и 0,74%.¹³⁴ Это — серьезная проблема, поскольку ранний остеопороз у женщин, которые могут перенести РМЖ, приведет к ухудшению качества их последующей жизни или болезненности в пожилом возрасте.

ИА также вызывают такие побочные эффекты, как боль в мышцах и суставах, а также влияют на состояние кожи и волос из-за повышения относительного количества циркулирующих андрогенов. Эти косметические изменения с высокой степенью вероятности могут повлиять на качество жизни больных РМЖ в виде чувства повышенной ранимости и непривлекательности. Артралгия может снизить приверженность к лечению, а врачи могут не захотеть назначать лечение, которое может привести к необратимому повреждению суставов.^{135, 136} Недавнее перекрестное обследова-

дование 200 женщин, получавших адъювантную терапию ИА, выявило, что у 47% наблюдали боль в суставах, а у 44% — тугоподвижность суставов, связанные с лечением.¹³⁷ В другом неклиническом исследовании также сообщали о высокой частоте артралгии и боли в костях (61%), причем 20% больных прекратили лечение из-за боли.¹³⁸ Таким образом, клинический опыт показывает, что артралгия, вероятно, более распространена, чем сообщалось ранее в клинических исследованиях.

Для определения долгосрочного влияния ИА на факторы риска сердечно-сосудистой системы, такие как липидный профиль, требуется дополнительный опыт их применения.

Сочетание СЭРМ и ИА

Рост клеток РМЖ может стимулироваться низкими уровнями эстрогена. Поэтому предполагается, что сочетание СЭРМ и ИА может предотвратить этот эффект путем полной блокады эстрогена.

В исследовании АТАС было показано, что комбинация тамоксифена и ИА анастрозола была менее эффективной, чем анастрозол самостоятельно, и не более эффективна, чем тамоксифен в рамках адъювантной терапии.^{130, 139, 140, 141} Кроме этого, комбинационный режим хуже переносился, чем прием только анастрозола. Исходя из этих результатов, исследование совместного приема было прекращено. Было высказано предположение, что при наличии низких уровней эстрогена в результате применения анастрозола тамоксифен оказывают скорее стимулирующее воздействие, а не действует в качестве антагониста эстрогена.

Было проведено рандомизированное двойное слепое исследование по сравнению комбинации торемифена 60 мг и стероидного ИА атаместана 500 мг с нестероидным ИА летрозолом 2,5 мг на 865 женщинах в постменопаузе с РМЖ на поздней стадии и ЭР⁺ статусом.¹⁴² Группы были сопоставимы по показателям ВДП, времени до терапевтической неудачи, выживаемости, по общему показателю ответа и общему клиническому благоприятному эффекту. Не было отличий в безопасности и переносимости; наиболее распространенными НЯ в обеих группах были астения, увеличение веса и приливы крови. Таким образом, это исследование показало, что добавление торемифена не снижало эффективности ИА и не приводило к ухудшению безопасности и переносимости. Требуются дополнительные исследования, чтобы показать, может ли добавление торемифена помочь предотвратить НЯ, такие как остеопороз, связанные с лечением ИА.

СЭРМ и схемы лечения ИА

В настоящее время проводится исследование BIG (The Breast International Group, Международная группа по изучению РМЖ) для сравнения адъювантной терапии летрозолом и тамоксифеном самостоятельно, а также исследование перехода с летрозолом на тамоксифен и наоборот.^{143, 144}

Первичные данные демонстрируют, что монотерапия летрозолом обеспечивает лучшую безрецидивную выживаемость, чем тамоксифеном, как можно видеть из исследования АТАС. Данные по переходным группам еще ожидаются. Было также показано, что последовательное лечение эксеместаном и анастрозолом после 2–3-летней терапии тамоксифеном также улучшает результаты лечения по прошествии 5 лет,^{145, 146} тогда как летрозол улучшает безрецидивную выживаемость пациентов, проходивших лечение тамоксифеном, в первые 5 лет.¹⁴⁷

Несмотря на эти результаты из ряда крупных, продолжающихся исследований адъювантной терапии РМЖ, все еще остается значительная неопределенность в отношении идеального порядка и продолжительности лечения ИА и/или СЭРМ. Должны ли больные сразу начинать лечение ИА, или же они должны принимать СЭРМ после ИА? Должно ли лечение продолжаться 2–3 года или 5 лет? Противоречащие друг другу данные отражаются в неопределенности текущих основных рекомендаций. Согласно консенсусу, достигнутому в Сент-Галлене в 2005 г., рекомендуется, чтобы адъювантная терапия женщин в постменопаузе с РМЖ и статусом ЭР+ «...включала ИА в качестве начальной терапии или после лечения тамоксифеном. Варианты лечения включают 5 лет лечения ИА или последовательную терапию, состоящую из тамоксифена (в течение 2–3 или 5 лет), а затем ИА в течение 2–3 или 5 лет» (табл. 16).¹⁴⁸ Возможные долгосрочные проблемы с безопасностью при приеме ИА были отмечены в консенсусе, и был сделан вывод, что для больных с низким риском рецидива или беспокоейством по поводу роста частоты сопутствующих заболеваний в связи с безопасностью ИА (например, факторы риска для скелетно-мышечной и сердечно-сосудистой систем) монотерапия препаратами СЭРМ может быть разумной альтернативой и единственным экономически оправданным вариантом во многих ситуациях. Препараты СЭРМ стали рекомендованной терапией для многих женщин в пременопаузе со статусом ЭР+ независимо от уровня риска. Эти общие рекомендации по лечению были отражены в отчете консенсуса Сент-Галлена в 2007 г.¹⁴⁹

Таблица 16. Алгоритм адъювантной терапии больных РМЖ в постменопаузе с ЭР+ статусом; адаптировано консенсусом Сент-Галлена¹⁴⁸

Низкий риск	СЭРМ, или ИА, или ничего
Средний риск	СЭРМ, или ИА, или химиотерапия / СЭРМ или химиотерапия / ИА. Показание для переключения на ИА после СЭРМ: эксеместан или анастрозол после 2–3 лет и летрозол после 5 лет
Высокий риск	Химиотерапия / СЭРМ или химиотерапия / ИА. Показание для переключения на ИА после СЭРМ: эксеместан или анастрозол через 2–3 года и летрозол через 5 лет

Альтернативные варианты лечения в случае медицинских противопоказаний или предпочтений врача или пациента

Оптимальная последовательность комбинации СЭРМ и/или ИА должна использовать все преимущества имеющихся вариантов лечения. Она должна максимизировать эффективность и одновременно минимизировать любые нежелательные последствия. Это особенно касается случаев, когда продолжительность жизни больных РМЖ будет значительной и влияние долгосрочных проблем безопасности терапии будет существенным.

Выбор СЭРМ

Хотя тамоксифен первоначально был единственным возможным препаратом СЭРМ, на сегодняшний день существует несколько вариантов на выбор, в том числе торемифен. Будучи настолько же эффективным, как и тамоксифен, при терапии запущенной формы РМЖ и при адъювантной терапии, торемифен имеет ряд преимуществ по безопасности, включая низкий риск РЭ, тромбоемболических осложнений, жировой инфильтрации печени и катаракты. Улучшение липидного профиля, достигаемое при приеме торемифена, показательнее, чем при приеме тамоксифена, в основном за счет повышения уровня ЛПВП. Существуют также данные о том, что терапия торемифеном может обеспечить лучшее качество жизни, чем тамоксифеном. Особенно интересным показанием для применения торемифена является использование высоких доз для продления эффекта СЭРМ в терапии поздней стадии РМЖ, что позволяет отложить необходимость проведения цитотоксической химиотерапии. Тот факт, что высокая доза торемифена оказывает болеутоляющий эффект — это еще одно преимущество для женщин с запущенной формой болезни, которое также может оказать благоприятное воздействие на качество жизни.

Другим важным аспектом, который следует рассмотреть в терапии РМЖ, является индивидуальный подбор вариантов терапии в зависимости от особенностей пациента. Критерии пациенток, которым терапия торемифеном подходит максимально: период пременопаузы, наличие остеопении, остеопороза, боли в суставах, наличие факторов риска для сердечно-сосудистой системы. Высокие дозы торемифена необходимо рекомендовать больным, терапия которых тамоксифеном и/или ИА завершилась неудачно, и страдающим от боли.

Торемифен для лечения других заболеваний

Показания для женщин

Масталгия

Масталгия — это наиболее распространенное заболевание молочных желез, создающее неудобства в повседневной деятельности, такой как работа, сон и секс; масталгию регистрируют приблизительно у 2/3 всех женщин на определенном этапе жизни.¹⁵⁰ Масталгия протекает циклически, часто она является обычным симптомом предменструального синдрома.

Для лечения масталгии используют такие средства, как даназол, бромкриптин и тамоксифен, при этом тамоксифен продемонстрировал наивысшую эффективность и безопасность. В ряде недавних исследований оценивали использование торемифена в качестве альтернативы тамоксифену. Все женщины с циклической масталгией и 75% с нециклической масталгией поддались лечению торемифеном 60 мг в течение 12 недель в начальном открытом исследовании, которое включало 17 женщин в пременопаузе с умеренной и тяжелой масталгией.¹⁵¹ Эти обнадеживающие результаты были подтверждены в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. В одном из них 195 женщинам с умеренной и тяжелой циклической и нециклической масталгией в случайном режиме была предписана терапия торемифеном 30 мг или плацебо в течение 3-х менструальных циклов.¹⁵² Ответ (>50% случаев уменьшения боли в груди) был достигнут у значительно большего количества женщин, которые получали торемифен, чем в случае с плацебо (69,2% против 31,9%; $p < 0,001$). Процентное уменьшение случаев боли в груди при приеме торемифена было значительно ($p < 0,001$) больше после всех 3-х циклов лечения (рис. 20). Показатель ответа у женщин с циклической масталгией составил 76,7% при приеме торемифена и 34,8% при приеме плацебо ($p < 0,001$); соответствующие показатели ответа для нециклической масталгии — 48,1% и 24%.

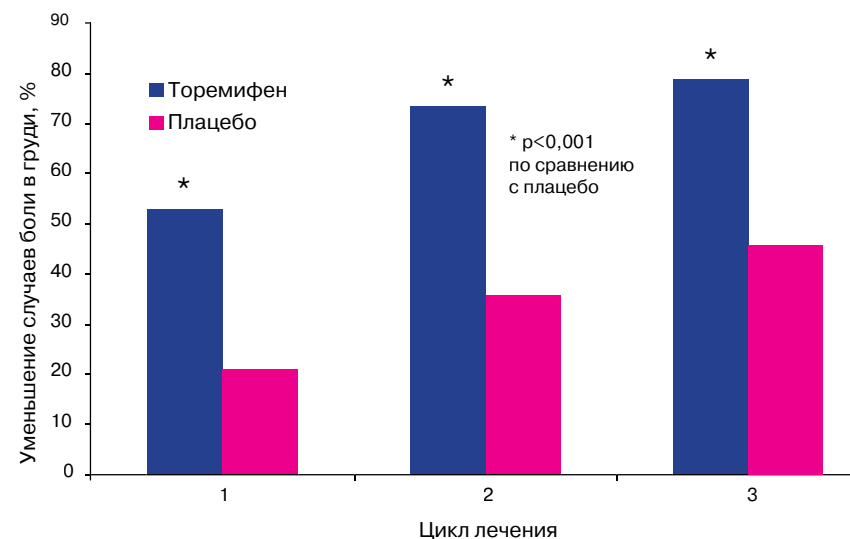


Рис. 20. Процентное уменьшение случаев боли в груди при приеме торемифена и плацебо женщинами, страдающими масталгией¹⁵²

Во втором исследовании 62 женщины в предменструальный период с выраженной предменструальной масталгией в течение, по крайней мере, 3-х предыдущих менструальных циклов получали торемифен 20 мг и плацебо в течение 3-х последующих циклов в перекрестном режиме.¹⁵³ Ослабление циклической боли в груди, оцениваемое по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), зарегистрировано как при приеме торемифена, так и плацебо, однако в случае с торемифеном ($p = 0,004$) уменьшение было более значительным (1,8 по ВАШ для торемифена, 3,7 — для плацебо после 3-х циклов). В целом наблюдали 64% уменьшения среднего количества случаев боли в груди при приеме торемифена по сравнению с 26% снижением при приеме плацебо.

Клинические испытания препарата для лечения мужских болезней

Предотвращение рака предстательной железы

Мужчины с высокой степенью интраэпителиальной неоплазии предстательной железы (ИЭНПЖ) относятся к группе повышенного риска возможного развития рака предстательной железы (РПЖ). Хотя механизм остается неясным, считают, что роль в этом процессе играет эстрадиол. Торемифен блокирует рецепторы эстрогена в простате, а исследования на мышах показали, что он снижает высокую степень ИЭНПЖ и РПЖ и повышает вероятность выживания.¹⁵⁴ Начальное открытое исследование 21 мужчины с признаками высокой степени ИЭНПЖ при биопсии показали, что прием торемифена 60 мг/день снижает заболеваемость, так что у 72% через 4 месяца лечения исчезают признаки высокой степени ИЭНПЖ.¹⁵⁵ После этого было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 514 мужчин с высокой степенью ИЭНПЖ.¹⁵⁶ При лечении торемифена в течение 12 месяцев наблюдалось уменьшение заболеваемости РПЖ. Наиболее эффективной дозой была 20 мг, что обеспечило совокупный риск заболеть РПЖ на уровне 24,4% по сравнению с 31,2% при приеме плацебо ($p < 0,05$). Количество предотвращенных случаев заболеваемости раком в год составило 6,8 случаев на 100 мужчин, получавших лечение. Дозы торемифена 40 и 60 мг/день также снижали заболеваемость РПЖ, однако отличие от плацебо не были статистически значимыми.

Торемифен для предотвращения и лечения побочных эффектов, связанных с терапией деривации андрогена при РПЖ

Терапия депривации андрогена (ТДА) у мужчин, больных РПЖ, имеет ряд существенных побочных эффектов, включая повышенный риск переломов и сердечно-сосудистых заболеваний, а также приливов крови и гинекомастии. Поскольку количество больных, получающих ТДА, значительно увеличилось за последние 15 лет,¹⁵⁷ очень важно снизить распространенность этих побочных эффектов и отыскать пути борьбы с ними.

Остеопороз и переломы

В исследовании 390 мужчин, больных РПЖ, заболели остеопорозом почти 50% из тех, которые получали ТДА в течение 4 лет, и более 80% — из тех, которые получали терапию в течение 10 лет и больше (рис. 21).¹⁵⁸ В то же время процент больных с нормальной МПКТ составил всего 16% после 4 лет и 0% после 10 и более лет лечения. Повышенный риск перелома, связанный с ТДА, также был подтвержден в ретроспективном анализе информации по более чем 50 000 мужчинам с РПЖ.¹⁵⁹ Из мужчин, проживших не менее чем 5 лет после диагностирования болезни, 19,4% из тех, которые получали ТДА, имели переломы, по сравнению с 12,6%, которые не получали ТДА

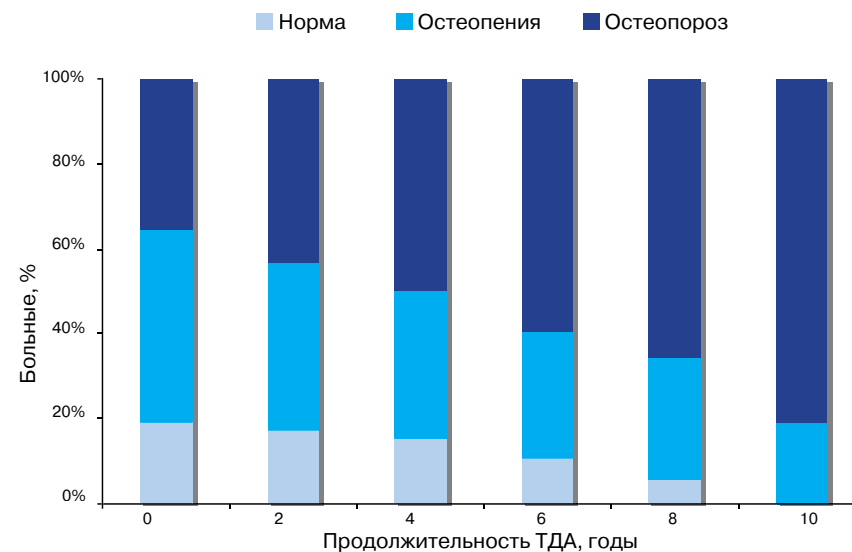


Рис. 21. Распространенность остеопороза, остеопении и нормальной МПКТ в зависимости от продолжительности ТДА¹⁵⁸

($p < 0,001$). Переломы — это независимый и неблагоприятный показатель выживания мужчин, больных РПЖ; мужчины, у которых в истории болезни не было переломов с момента диагностирования рака, живут значительно дольше, чем мужчины, у которых такие переломы имели место.¹⁶⁰

Поскольку торемифен оказывает благоприятный эстрогенный эффект на кости при одновременном антиэстрогенном эффекте на простату, было проведено крупномасштабное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 1392 мужчин (в возрасте ≥ 50 лет) с РПЖ, получающих ТДА.^{161, 162, 163} Это первое исследование по предотвращению переломов у мужчин, проходящих ТДА для лечения РПЖ. Больные в случайном режиме получали торемифен 80 мг или плацебо в течение 2-х лет. Промежуточный анализ 197 больных после 1-го года лечения торемифеном продемонстрировал повышение МПКТ в поясничном отделе позвоночника, бедра и шейки бедра, в то время как при приеме плацебо наблюдали постоянное снижение (рис. 22). Различия между торемифеном и плацебо были статистически значимыми ($p \leq 0,01$). В недавнем объявлении в отношении окончательного 2-годичного анализа сообщалось, что торемифен вызывает 50%-ное снижение морфометрических переломов позвонков и существенное увеличение МПКТ.¹⁶⁴ Наблюдалось также значительное ($p < 0,01$) улучшение при наличии гинекомастии. Интересный субанализ этого исследования мужчин, у которых наблюдалось 6 и более приливов крови в

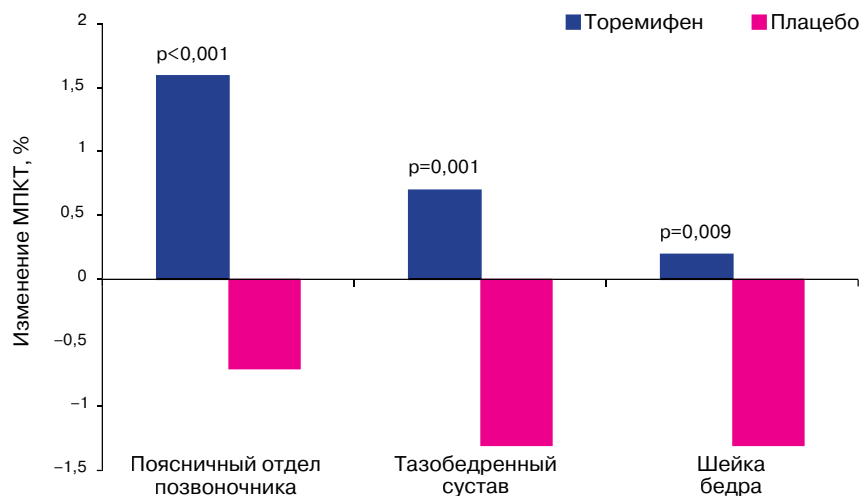


Рис. 22. Процентные изменения МПКТ после одного года приема торемифена и плацебо у мужчин с РПЖ, получающих ТДА¹⁶²

день (и которые не получают мегестрола ацетат), показал, что торемифен снижает количество приливов крови в среднем на 4,7 в день по сравнению со снижением на 1,6 в день в группе плацебо ($p < 0,05$).¹⁶⁵

Сердечно-сосудистые заболевания

ТДА с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний за счет влияния на такие факторы, как липидный профиль, состав липидов и чувствительность к инсулину.^{166, 167} Промежуточный анализ ранее упомянутого двойного слепого плацебо-контролируемого испытания 1392 мужчин с РПЖ, получающих ТДА,¹⁶² показал, что торемифен оказывает благоприятное воздействие на липидный профиль. Оценка 188 мужчин после одногодичного лечения выявила снижение общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, отношения общего холестерина к холестерину ЛПВП, а также повышение ЛПВП при приеме торемифена (рис. 23).¹⁶⁸

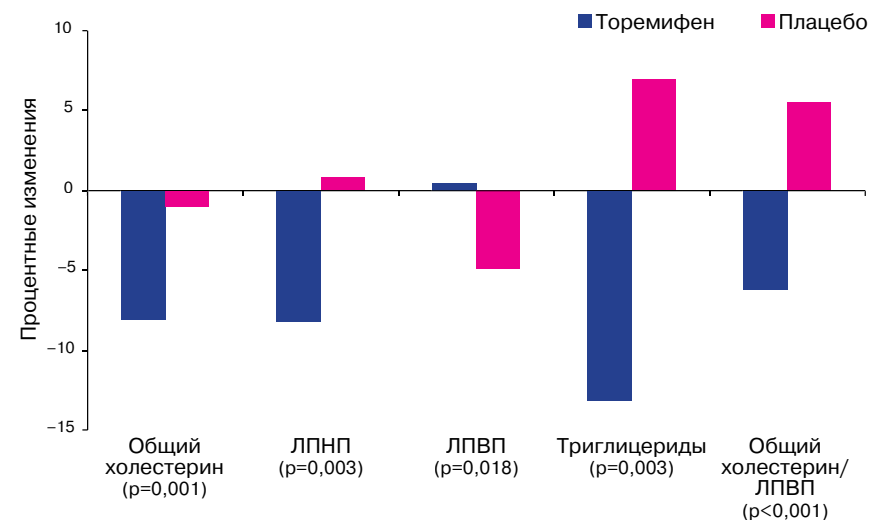


Рис. 23. Процентные изменения липидных параметров после одного года приема торемифена и плацебо у мужчин с РПЖ, получающих ТДА¹⁶⁸

Прочие побочные эффекты

Снижение уровня тестостерона в результате ТДА также связано с ухудшением половой функции¹⁶⁹ и снижением когнитивной функции.^{170, 171} Существуют предварительные свидетельства того, препараты СЭРМ могут иметь благоприятное воздействие на активизацию мозга и когнитивную функцию.¹⁷²

Бесплодие

Некоторые исследования показали, что тамоксифен стимулирует сперматогенез. В этой связи недавно было проведено исследование для определения того, имеет ли торемифен подобный эффект и может ли он повлиять на подвижность и морфологию сперматозоидов.¹⁷³ После лечения торемифеном 60 мг в течение 3 месяцев у 100 мужчин с недостаточной репродуктивной функцией, больных идиопатической олигозоспермией, наблюдали значительное увеличение ($p < 0,001$) концентрации спермы, процента подвижных и нормальных сперматозоидов. Это было связано со значительным ($p < 0,05$) повышением содержания ФСГ в сыворотке, тестостерона, SHBG и ингибина В. Партнерши 22 мужчин забеременели в течение 2-х месяцев после окончания лечения.

Заключение

Торемифен обладает более высокой присущей ему эстрогенной активностью, чем тамоксифен, а также лучшим соотношением антиэстрогенной и эстрогенной активностей. Он отличается от тамоксифена тем, что атом хлора замещает один из атомов водорода в боковой цепи этила. Считают, что это отличие играет роль в том, что он вызывает меньшее количество аддукций ДНК, чем тамоксифен. При низких дозах торемифен ингибирует рост клеток РМЖ человека MCF-7 *in vitro* и РМЖ, индуцированного DMBA, *in vivo*. При высоких дозах, в отличие от тамоксифена, он способен ингибировать рост саркомы матки у мышей. Испытания на животных не выявили каких-либо свидетельств канцерогенного эффекта.

Начальные клинические исследования показали, что торемифен очень хорошо переносился даже при высоких дозах. Стандартная доза 60 мг была выбрана для лечения РМЖ на поздней стадии; обнадеживающие результаты также наблюдались для дозы 40 мг. Исследования III фазы подтвердили, что торемифен был, по меньшей мере, настолько же эффективным, как и тамоксифен; кроме того, были получены данные о большем повышении качества жизни больных, проходивших лечение торемифеном. Это может способствовать приверженности лечению, которая наблюдается в случае с торемифеном. Был также разработан состав высокой дозы: 120 мг в Японии и 240 мг в остальной части мира. Эти дозы эффективны в качестве терапии первой линии для лечения РМЖ на поздней стадии; имеются также данные, что они более эффективны, чем тамоксифен и, по крайней мере, настолько же эффективны, как и летрозол. Высокие дозы препарата могут использоваться также в качестве терапии второй и третьей линий для лечения больных, невосприимчивых к тамоксифену и последующим дополнительным способам лечения. Это расширяет полезность СЭРМ, и тем самым откладывает необходимость проведения цитотоксической химиотерапии. Больные почечно-клеточной карциномой, десмоидной фибромой или РЭ также могут почувствовать благоприятный эффект приема высоких доз торемифена. Одним особенно интересным свойством высокой дозы является анальгезирующий эффект, а это может улучшить качество жизни больных с запущенной формой болезни. Будучи эффективным средством в лечении запущенного РМЖ, торемифен также является эффективной альтернативой тамоксифену в качестве адъювантной терапии РМЖ. По-видимому, он обладает некоторыми преимуществами над тамоксифеном при лечении больных с ER⁺ статусом, а также может обеспечить продолжение адъювантной терапии препаратами СЭРМ у больных, не переносящих тамоксифен.

Торемифен оказывает существенно лучший эффект, чем тамоксифен, на липидный профиль, что приводит к увеличению уровня холестерина ЛПВП, и при этом не повышает уровня триглицеридов. Он также может обратить некоторые неблагоприятные последствия воздействия тамок-

сифена на липиды. В отличие от ИА как торемифен, так и тамоксифен предотвращают уменьшение МПКТ.

Торемифен хорошо переносится. Профиль его побочных эффектов подобен тамоксифену, при этом к наиболее распространенным осложнениям относятся приливы крови, потливость, тошнота, влагалищные выделения; кроме того, он также хорошо переносится, как и тамоксифен, при использовании в качестве стандартной средства и при высоких дозах. Серьезные НЯ случаются редко, препарат обладает хорошей долгосрочной безопасностью. РЭ, инсульт, ТЭЛА, тромбоз глубоких вен и катаракта — все они реже встречаются при приеме торемифена, чем тамоксифена. При его приеме также реже развивается жировая инфильтрация печени, чем при приеме тамоксифена.

К другим показаниям, в которых торемифен подтвердил свою эффективность, относят масталгию, предотвращение РПЖ у мужчин с ИЭНПЖ, а также предотвращение побочных эффектов, связанных с ТДА у мужчин, больных РПЖ (например, предотвращение остеопороза и переломов, а также неблагоприятных изменений липидного профиля).

В заключение следует отметить, что с момента появления торемифена на рынке 20 лет назад он доказал свою эффективность, безопасность и хорошую переносимость в лечении РМЖ на поздней стадии, а также в качестве адъювантного средства лечения. Он особенно полезен для женщин в пременопаузе, женщин с остеопенией/остеопорозом, а также с факторами риска сердечно-сосудистой системы. При высоких дозах он играет важную роль для больных, невосприимчивых к другим видам лечения, а также страдающих от боли.

Благодарность

Мы хотели бы искренне поблагодарить всех, кто участвовал в разработке и последующем успехе торемифена за последние 20 лет, а также всех пациентов, которые принимали торемифен. Мы хотели бы поблагодарить за поддержку в подготовке этой книги Джейн Айронз, Пяйви Невала и доктора Эррки Хейнонена.

Оригинальные иллюстрации и таблицы были взяты с разрешения соответствующих журналов.



Страны, в которых разрешена продажа Фарестона®

Литература

1. Ferlay J., Bray F., Pisani P., et al. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Globescan 2002. IARC CancerBase No 5. Version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004.
2. Bray F., McCarron P., Parkin D.M. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res.* 2004; 6: 229–239.
3. Ziegler R.G., Hoover R.N., Pike M.C., et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1993; 85: 1819–1827.
4. Katanoda K., Qiu D. Comparison of time trends in female breast cancer incidence (1973–1997) in East Asia, Europe and USA, from Cancer Incidence in Five Continents, Vols IV–VIII. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2007; 37: 638–639.
5. Marugame T., Katanoda K. International comparisons of cumulative risk of breast and prostate cancer, from Cancer Incidence in Five Continents, Vol VIII. 2006.
6. Leung G.M., Thach T.Q., Lam T.H., et al. Trends in breast cancer incidence in Hong Kong between 1973 and 1999: an age-period-cohort analysis. *Br. J. Cancer* 2002; 87: 982–988.
7. Nagata C., Kawakami N., Shimizu H. Trends in the incidence rate and risk factors for breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res. Treat.* 1997; 44: 75–82.
8. Lim S.E., Back M., Quek E., et al. Clinical observations from a breast cancer registry in Asian women. *World J. Surg.* 2007; 31: 1387–1392.
9. Jemal A., Siegel R., Ward E., et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J. Clin.* 2007; 57: 43–66.
10. Ravdin P.M., Cronin K.A., Howlader N., et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1670–1674.
11. Lester J. Breast cancer in 2007: incidence, risk assessment, and risk reduction strategies. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2007; 11: 619–622.
12. Lacey J.V., Devesa S.S., Brinton L.A. Recent trends in breast cancer incidence and mortality. *Environ. Mol. Mutagen.* 2002; 39: 82–88.
13. Office for National Statistics, Cancer Statistics registrations: Registrations of cancer diagnosed in 2004, England. Series MB1 no.35. 2007, National Statistics: London.
14. ISD Online. Information and Statistics Division, NHS Scotland, 2007.
15. Welsh Cancer Intelligence and Surveillance Unit. Cancer Incidence in Wales. 2007.
16. Shapiro S., Coleman E.A., Broeders M., et al. Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. International Breast Cancer Screening Network (IBSN) and the European Network of Pilot Projects for Breast Cancer Screening. *Int. J. Epidemiol.* 1998; 27: 735–742.
17. Hakama M., Pukkala E., Heikkila M., et al. Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: population based cohort study. *BMJ* 1997; 314: 864–867.
18. Blanks R.G., Moss S.M., McGahan C.E., 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.
19. Louwman W.J., Voogd A.C., van Dijck J.A., et al. On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975–2004: a long-term population-based study in southeastern Netherlands. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 97–106.
20. Peto R., Boreham J., Clarke M., et al. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20–69 years. *Lancet* 2000; 355: 1822.

21. Jatoi I., Miller A.B. Why is breast-cancer mortality declining? *Lancet Oncol* 2003; 4: 251–254.
22. Chlebowski R.T., Collyar D.E., Somerfield M.R., et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on breast cancer risk reduction strategies: tamoxifen and raloxifene. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1939–1955.
23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451–1467.
24. Chu K.C., Tarone R.E., Kessler L.G., et al. Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival, and mortality rates. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996; 88: 1571–1579.
25. Riggs B.L., Hartmann L.C. Selective estrogen-receptor modulators — mechanisms of action and application to clinical practice. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 618–629.
26. Di Salle E., Zaccheo T., Ornati G. Antiestrogenic and antitumor properties of the new triphenylethylene compound, Fc-1157a. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1990; 36: 203–206.
27. Bernstein L., Deapen D., Cerhan J.R., et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 1654–1662.
28. Fisher B., Costantino J.P., Redmond C.K., et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994; 86: 527–537.
29. Rutqvist L.E., Cedermark B., Glas U., et al. Contralateral primary tumors in breast cancer patients in a randomized trial of adjuvant tamoxifen therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 1991; 83: 1299–1306.
30. Rutqvist L.E., Johansson H., Signomklao T., et al. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87: 645–651.
31. Matsuyama Y., Tominaga T., Nomura Y., et al. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer in Japan. *Ann. Oncol.* 2000; 11: 1537–1543.
32. Pukkala E., Kyronen P., Sankila R., et al. Tamoxifen and toremifene treatment of breast cancer and risk of subsequent endometrial cancer: a population-based case-control study. *Int. J. Cancer* 2002; 100: 337–341.
33. Wilking N., Isaksson E., von Schoultz E. Tamoxifen and secondary tumours. An update. *Drug Saf.* 1997; 16: 104–117.
34. Braithwaite R.S., Chlebowski R.T., Lau J., et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J. Gen. Intern. Med.* 2003; 18: 937–947.
35. Williams G.M., Iatropoulos M.J., Djordjevic M.V., et al. The triphenylethylene drug tamoxifen is a strong liver carcinogen in the rat. *Carcinogenesis* 1993; 14: 315–317.
36. Greaves P., Goonetilleke R., Nunn G., et al. Two-year carcinogenicity study of tamoxifen in Alderley Park Wistar-derived rats. *Cancer Res.* 1993; 53: 4534–4541.
37. Hellmann-Blumberg U., Cartner M.G., Wurz G.T., et al. Intrinsic reactivity of tamoxifen and toremifene metabolites with DNA. *Breast Cancer Res. Treat.* 1998; 50: 135–141.
38. Kuramochi H. Conformational studies and electronic structures of tamoxifen and toremifene and their allylic carbocations proposed as reactive intermediates leading to DNA adduct formation. *J. Med. Chem.* 1996; 39: 2877–2886.
39. Kangas L. Biochemical and pharmacological effects of toremifene metabolites. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990; 27: 8–12.
40. Kangas L., Nieminen A.-L., Blanco G., et al. A new triphenylethylene compound, Fc-1157a. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1986; 17: 109–113.

41. Kangas L. Review of the pharmacological properties of toremifene. *J. Steroid Biochem.* 1990; 36: 191–195.
42. Kangas L. Development and pharmacology of toremifene. *Magyar Onkologia* 1997; 41: 107–110.
43. Hirsimäki P., Hirsimäki Y., Nieminen L., et al. Tamoxifen induces hepatocellular carcinoma in rat liver: a 1-year study with two antiestrogens. *Arch. Toxicol.* 1993; 67: 49–54.
44. Shibutani S., Shaw P.M., Suzuki N., et al. Sulfation of α -hydroxytamoxifen catalyzed by human hydroxysteroid sulfotransferase results in tamoxifen-DNA adducts. *Carcinogenesis* 1998; 19: 2007–2011.
45. Shibutani S., Ravindernath A., Suzuki N., et al. Identification of tamoxifen DNA-adducts in the endometrium of women treated with tamoxifen. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1461–1467.
46. Shibutani S., Ravindernath A., Terashima, et al. Mechanism of lower genotoxicity of toremifene compared with tamoxifen. *Cancer. Res.* 2001; 61: 3925–3931.
47. Hemminki K., Widlak P., Hou S.M. DNA adducts caused by tamoxifen and toremifene in human microsomal system and lymphocytes in vitro. *Carcinogenesis* 1995; 16: 1661–1664.
48. Hemminki K., Rajaniemi H., Lindahl B., et al. Tamoxifen-induced DNA adducts in endometrial samples from breast cancer patients. *Cancer Res.* 1996; 56: 4374–4377.
49. da Costa G.G., Pereira P.C., Churchwell M.I., et al. DNA adduct formation in the livers of female Sprague-Dawley rats treated with toremifene or alpha-hydroxytoremifene. *Chem. Res. Toxicol.* 2007; 20: 300–310.
50. Hachisuga T., Tsujioka H., Horiuchi S., et al. K-ras mutation in the endometrium of tamoxifen-treated breast cancer patients, with a comparison of tamoxifen and toremifene. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 1098–1103.
51. Williams G.M., Ross P.M., Jeffrey A.M., et al. Genotoxicity studies with the antiestrogen toremifene. *Drug Chem. Toxicol.* 1998; 21: 449–476.
52. Williams G.M., Iatropoulos M.J., Karlsson S. Initiating activity of the anti-estrogen tamoxifen, but not toremifene, in rat liver. *Carcinogenesis* 1997; 18: 2247–2253.
53. Umemoto A., Lin C.X., Ueyama Y., et al. Absence of DNA adduct in the leukocytes from breast cancer patients treated with toremifene. *Chem. Res. Toxicol.* 2006; 19: 421–425.
54. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. IARC Press 66. Lyon, France. 1996.
55. Kivinen S., Mäenpää J. Effect of toremifene on clinical chemistry, hematology and hormone levels at different doses in healthy postmenopausal volunteers: phase I study. *J. Steroid Biochem.* 1990; 36: 217–220.
56. Kohler P.C., Hamm J.T., Wiebe V.J., et al. Phase I study of the tolerance and pharmacokinetics of toremifene in patients with cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 1990; 16 Suppl: S19–S26.
57. Tominaga T., Abe O., Izuo M. et al. A phase I study of toremifene. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 16 Suppl: S27–S29.
58. Wiebe V.J., Benz C.C., Shemano I., et al. Pharmacokinetics of toremifene and its metabolites in patients with advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990; 25: 247–251.
59. Hamm J.T., Tormey D.C., Kohler P.C., et al. Phase I study of toremifene in patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 2036–2041. Erratum in: *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 674.

60. Homesley H.D., Shemano I., Gams R.A., et al. Antiestrogenic potency of toremifene and tamoxifen in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Oncol.* 1993; 16: 117–122.
61. Valavaara R., Pyrhönen S., Heikkinen M., et al. Toremifene, a new antiestrogenic compound, for treatment of advanced breast cancer. Phase II study. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1988; 24: 785–790.
62. Modig H., Borgstrom S., Nilsson I., et al. Phase II clinical study of toremifene in patients with metastatic breast cancer. Preliminary communication. *J. Steroid Biochem.* 1990; 36: 235–236.
63. Gundersen S. Toremifene, a new antioestrogenic compound in the treatment of metastatic mammary cancer. A phase II study. *J. Steroid Biochem.* 1990; 36: 233–234.
64. Pyrhönen S., Valavaara R., Heikkinen M., et al. Treatment of advanced breast cancer with 20 mg toremifene, a phase II study. Preliminary communication. *J. Steroid Biochem.* 1990; 36: 227–228.
65. Valavaara R., Pyrhönen S. Low-dose toremifene in the treatment of estrogen-receptor-positive advanced breast cancer in postmenopausal women. *Curr. Ther. Res.* 1989; 46: 966–973.
66. Nomura Y., Tominaga T., Abe O., et al. [Clinical evaluation of NK 622 (toremifene citrate) in advanced or recurrent breast cancer — a comparative study by a double blind method with tamoxifen] *Gan To Kagaku Ryoho* 1993; 20: 247–258.
67. Pyrhönen 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: 270–277.
68. Gershanovich M., Garin A., Baltina D., et al. A phase III comparison of two toremifene doses to tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Eastern European Study Group. *Breast Cancer Res. Treat.* 1997; 45: 251–262.
69. Hayes D.F., Van Zyl J.A., Hacking A., et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2556–2566.
70. 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.
71. 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.
72. 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: 119–124.
73. Hietanen T., Baltina D., Johansson R., et al. High dose toremifene (240 mg daily) is effective as first line hormonal treatment in advanced breast cancer. An ongoing phase II multicenter Finnish-Latvian cooperative study. *Breast Cancer Res. Treat.* 1990; 16 Suppl: S37–S40.
74. Gershanovich M., Hayes D.F., Ellmen J., et al. High-dose toremifene vs tamoxifen in postmenopausal advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 1997; 11(5 Suppl 4): 29–36.
75. Zejnalov R.S., Musaev I.N., Giyasbejli S.R., 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.

76. Pyrhönen S., Valavaara R., Vuorinen J., et al. High dose toremifene in advanced breast cancer resistant to or relapsed during tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res. Treat.* 1994; 29: 223–228.
77. Vogel C.L., Shemano I., Schoenfelder J., et al. Multicenter phase II efficacy trial of toremifene in tamoxifen-refractory patients with advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 345–350.
78. Gams R.A., Vogel C.L. Toremifene: an active agent in the management of postmenopausal women with advanced breast cancer refractory to tamoxifen. *ASCO Proceedings* 1999; 18: Abstract 504.
79. Gams R.A., 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.
80. Tominaga T., Hayashi K., Hayasaka A., et al. [Phase I study of NK 622 (toremifene citrate)]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1992; 19: 2363–2372.
81. Asaishi K., Tominaga T., Abe O., et al. [Efficacy and safety of high dose NK 622 (toremifene citrate) in tamoxifen failed patients with breast cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1993; 20: 91–99.
82. Tominaga T., Abe O., Izuo M., et al. [Phase II study of NK 622 (toremifene citrate) in advanced breast cancer, a multicentral cooperative dose finding study]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1993; 20: 79–90.
83. 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: 1415–1419.
84. Gershanovich M.M., Moiseyenko V.M., Vorobjev A.V., et al. High-dose toremifene in advanced renal-cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997; 39: 547–551.
85. Gershanovich M.M., Gorelov A.I., Hajba 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.
86. Samuels B.L., Barbour L., Tolzien K., et al. High-dose toremifene in the treatment of desmoid tumors. Presented at ASCO, Orlando, Florida, USA. May 18–21 2002.
87. Bus P.J., Verspaget H.W., van Krieken J.H., et al. Treatment of mesenteric desmoid tumours with the antioestrogenic agent toremifene: case histories and an overview of the literature. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11: 1179–1183.
88. Benson J.R., Mokbel K., Baum M. Management of desmoid tumours including a case report of toremifene. *Ann. Oncol.* 1994; 5: 173–177.
89. Brooks M.D., Ebbs S.R., Colletta A.A., et al. Desmoid tumours treated with triphenylethylenes. *Eur. J. Cancer* 1992; 28A: 1014–1018.
90. Maseelall P., Robins J.C., Williams D.B., et al. Stabilization and regression of a recurrent desmoid tumor with the antiestrogen toremifene. *Fertil. Steril.* 2005; 84: 509.
91. Horvath G., Stendahl U., Kalling M., et al. Antiestrogenic treatment of advanced and recurrent carcinoma corporis uteri — A phase II study of toremifene. *Anticancer Res.* 1990; 10: 323–326.
92. Mäenpää J.U., Sipilä PEH, Hajba A. Toremifene for recurrent and advanced endometrial carcinoma. *Eur. J. Cancer.* 1992; 28A: 1768.
93. Holli K., Valavaara R., Blanco G., et al. Safety and efficacy results of a randomized trial comparing adjuvant toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3487–3494.

94. 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. *Annals Oncol.* 2004; 15: 1749–1759.
95. Gylling H., Pyrhönen S., Mantyla E., et al. Tamoxifen and toremifene lower serum cholesterol by inhibition of $\Delta 8$ cholesterol conversion to lathosterol in women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2900–2905.
96. Saarto T., Blomqvist C., Ehnholm C., 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: 429–433.
97. Kusama M., Miyauchi K., Aoyama H., et al. Effects of toremifene (TOR) and tamoxifen (TAM) on serum lipids in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2004; 88: 1–8.
98. Kusama M., Kaise H., Nakayama S., et al. Crossover trial for lipid abnormality in postmenopausal breast cancer patients during selective estrogen receptor modulators (SERMs) administrations. *Breast Cancer Res. Treat.* 2004; 88: 9–16.
99. Chishima R.T., Suda. 1st Congress of the World Society for Breast Health; Istanbul, PP114, 2001.
100. Joensuu H., Holli K., Oksanen H., et al. Serum lipid levels during and after adjuvant toremifene or tamoxifen therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2000; 63: 225–234.
101. Mitsuyama S., Yanagida Y., Doihara H., et al. A multicentre study of the effects of toremifene and anastrozole on serum lipids and bone metabolism in postmenopausal patients with estrogen receptor positive cancer: interim report. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (Supplement): 645.
102. Marttunen M.B., Hietanen P., Tiitinen A., et al. Antiestrogens reduce plasma levels of endothelin-1 without affecting nitrate levels in breast cancer patients. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 55–59.
103. Marttunen M.B., Andersson S., Hietanen P., et al. Antiestrogenic tamoxifen and toremifene increase serum leptin levels in postmenopausal breast cancer patients. *Maturitas* 2000; 35: 175–179.
104. Marttunen M.B., Hietanen P., Tiitinen A., et al. Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 1158–1162.
105. Marttunen M.B., Hietanen P., Tiitinen A., et al. Effects of tamoxifen and toremifene on urinary excretion of pyridinoline and deoxypyridinoline and bone density in postmenopausal patients with breast cancer. *Calcif Tissue Int.* 1999; 65: 365–368.
106. Tiitinen A., Nikander E., Hietanen P., et al. Changes in bone mineral density during and after 3 years' use of tamoxifen or toremifene. *Maturitas* 2004; 48: 321–327.
107. Saarto T., Blomqvist C., Valimäki M., et al. Clodronate improves bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients treated with adjuvant antiestrogens. *Br. J. Cancer* 1997; 75: 602–605.
108. Saarto T., Vehmanen L., Elomaa I., et al. The effect of clodronate and antiestrogens on bone loss associated with oestrogen withdrawal in postmenopausal women with breast cancer. *Br. J. Cancer* 2001; 84: 1047–1051.
109. Erkkola R., Mattila L., Powles T., et al. Bone mineral density and lipid changes during 5 years of follow-up in a study of prevention of breast cancer with toremifene in healthy, high-risk pre- and post-menopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93: 277–287.

110. Szamel I., Hindy I., Budai B., et al. Endocrine mechanism of action of toremifene at the level of the central nervous system in advanced breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1998; 42: 241–246.
111. Bourla D.H., Sarraf D., Schwartz S.D. Peripheral retinopathy and maculopathy in high-dose tamoxifen therapy. *Am. J. Ophthalmol.* 2007; 144: 126–128.
112. Chow P.K., Tai B.C., Tan C.K., et al. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 2002; 36: 1221–1226.
113. Trump D.L., Smith D.C., Ellis P.G., et al. High-dose oral tamoxifen, a potential multi-drug-resistance-reversal agent: phase I trial in combination with vinblastine. *J. Natl. Cancer Inst.* 1992; 84: 1811–1816.
114. Bergan R.C., Reed E., Myers C.E., et al. A Phase II study of high-dose tamoxifen in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5: 2366–2373.
115. Harvey H.A., Kimura M., Hajba A. Toremifene: an evaluation of its safety profile. *Breast* 2006; 15: 142–157.
116. Marttunen M.B., Cacciatori B., Hietanen P., et al. Prospective study on gynaecological effects of two antiestrogens tamoxifen and toremifene in postmenopausal women. *Br. J. Cancer* 2001; 84: 897–902.
117. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 1371–1388.
118. Matsuyama Y., Tominaga T., Nomura Y., et al. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer in Japan. *Ann. Oncol.* 2000; 11: 1537–1543.
119. Erkkola R., Nevala P., Mantyla E. Toremifene and breast cancer therapy: incidence of secondary endometrial cancers. *Breast Cancer Res. Treat.* 2002; 76 (suppl 1): 156 (abstract 636).
120. Dignam J.J., Fisher B. Occurrence of stroke with tamoxifen in NSABP B-24. *Lancet* 2000; 355: 848–849.
121. Orion data on file.
122. Cuzick J., Forbes J., Edwards R., et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360: 817–824.
123. Cummings S.R., Eckert S., Krueger K.A., et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281: 2189–2197.
124. Parkkari M., Paakkala A.M., Salminen L., et al. Ocular side-effects in breast cancer patients treated with tamoxifen and toremifene: a randomized follow-up study. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2003; 81: 495–499.
125. Hamada N., Ogawa Y., Saibara T., et al. Toremifene-induced fatty liver and NASH in breast cancer patients with breast-conservation treatment. *Int. J. Oncol.* 2000; 17: 1119–1123.
126. Ogawa Y., Murata Y., Nishioka A., et al. Tamoxifen-induced fatty liver in patients with breast cancer. *Lancet* 1998; 351: 725.
127. Jarvelainen H.A., Lukkari T.A., Heinaro S., et al. The antiestrogen toremifene protects against alcoholic liver injury in female rats. *J. Hepatol.* 2001; 35: 46–52.
128. Gibson L.J., Dawson C.K., Lawrence D.H., et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD003370.

129. Goss P., von Eichel L. Summary of aromatase inhibitor trials: the past and future. *J. Steroid. Biochem.* 2007; 106: 40–48.

130. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes J.F., Cuzick J., et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 45–53.

131. Ucci G. Inappropriate ATAC on tamoxifen. *Lancet* 2008; 9: 314–315.

132. Joy A.A. San Antonio Breast Cancer Symposium 2007 — adjuvant endocrine therapy update: ATAC 100 highlights. *Curr. Oncol.* 2008; 15: 68–69.

133. Mincey B.A., Duh M.S., Thomas S.K., et al. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin Breast Cancer* 2006; 7: 127–132.

134. Eastell R., Adams J.E., Coleman R.E., et al. Effect of anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1051–1058.

135. Coleman R.E., Bolten W.W., Lansdown M., et al. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: Clinical experience and treatment recommendations. *Cancer Treat. Rev.* 2007 Dec 12 [Epub ahead of print].

136. Burstein H.J. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *Breast* 2007; 16: 223–234.

137. Crew K.D., Greenlee H., Capodice J., et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3877–3883.

138. Presant C.A., Bosserman L., Young T., et al. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. *Clin. Breast Cancer* 2007; 7: 775–778.

139. Baum M., Buzdar A., Cuzick J., et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802–1810.

140. Baum M., Budzar A.U., Cuzick J., et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131–2139.

141. The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trialists' Group, Buzdar A, Howell A, et al. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 633–643.

142. Goss P., Bondarenko I.N., Manikhas G.N., et al. Phase III, double-blind, controlled trial of atamestane plus toremifene compared with letrozole in postmenopausal women with advanced receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4961–4966.

143. Coates A.S., Keshaviah A., Thurlimann B., et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1–98. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 486–492.

144. Koeberle D., Thuerlimann B. Letrozole as upfront endocrine therapy for postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer: BIG 1–98. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 105 Suppl 1: 55–66.

145. Coombes R.C., Hall E., Gibson L.J., et al. A randomised trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1081–1092.

146. Jakesz R., Kaufmann M., Gnant M., et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormonesensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. *Breast Cancer Res.* 2004; 88: 7.

147. Goss P.E. The rise and current status of aromatase inhibitors in breast cancer treatment. *Breast Cancer. Res. Treat.* 2004; 88: 1.

148. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D., et al. Meeting highlights: International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol.* 2005; 16: 1569–1583.

149. Harbeck N., Jakesz R. St. Gallen 2007: breast cancer treatment consensus report. *Breast Care* 2007; 2: 130–134.

150. Ader D.N., Browne M.W. Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 177: 126–132.

151. Hamed H., Kotheri A., Beechey-Newman N., et al. Toremifene, a new agent for treatment of mastalgia: an open study. *Int. J. Fertil. Womens Med.* 2004; 49: 278–280.

152. Gong C., Song E., Jia W., et al. A double-blind randomized controlled trial of toremifene therapy for mastalgia. *Arch. Surg.* 2006; 141: 43–47.

153. Oksa S., Luukkaala T., Mäenpää J. Toremifene for premenstrual mastalgia: a randomised, placebocontrolled crossover study. *BJOG* 2006; 113: 713–718.

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

155. Steiner M.S., Pound C.R. Phase IIA clinical trial to test the efficacy and safety of Toremifene in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Clin Prostate Cancer* 2003; 2: 24–31.

156. 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 IIB clinical trial. *J. Urol.* 2006; 176: 965–970; discussion 970–971.

157. Shahinian V.B., Kuo Y.F., Freeman J.L., et al. Increasing use of gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of localized prostate carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1615–1624.

158. Morote J., Morin J.P., Orsola A., et al. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2007; 69: 500–504.

159. Shahinian V.B., Kuo Y.F., Freeman J.L. et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 154–164.

160. Oefelein M.G., Ricchiuti V., Conrad W, et al. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J. Urol.* 2002; 168: 1005–1007.

161. Smith M.R. Treatment-related osteoporosis in men with prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 6315s–6319s.

162. Smith M.R., Malkowicz S.B., 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.

163. Nierengarten M.B. Toremifene might improve side effects of ADT. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 287.

164. <<http://investor.biospace.com/biospace?Page=QUOTE&Ticker=GTXI>>

165. [http://investor.biospace.com/biospace?GUID=4777486&Page=MediaViewer&Tic](http://investor.biospace.com/biospace?GUID=4777486&Page=MediaViewer&Ticker=GTXI)

166. Keating N.L., O'Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4448–4456.
167. Smith M.R., Finkelstein J.S., McGovern F.J., et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 599–603.
168. Smith M.R., Malkowicz S.B., Chu F., et al. Toremifene improves lipid profiles in men receiving androgendeprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multi-center phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1824–1829.
169. Alibhai S.M., Gogov S., Allibhai Z. Long-term side effects of androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer: a systematic literature review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol* 2006; 60: 201–215.
170. Salminen E.K., Portin R.I., Koskinen A., et al. Associations between serum testosterone fall and cognitive function in prostate cancer patients. *Clin. Cancer. Res.* 2004; 10: 7575–7582.
171. Salminen E.K., Portin R.I., Koskinen A.I., et al. Estradiol and cognition during androgen deprivation in men with prostate cancer. *Cancer* 2005; 103: 1381–1387.
172. Goekoop R., Barkhof F., Duschek E.J., et al. Raloxifene treatment enhances brain activation during recognition of familiar items: a pharmacological fMRI study in healthy elderly males. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1508–1518.
173. 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.

Список сокращений

БИ	— без изменений
ВАШ	— визуально-аналоговая шкала
ВДП	— время до прогрессирования
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг гормон
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИА	— ингибитор ароматазы
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИЭНПЖ	— интраэпителиальная неоплазия предстательной железы
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
МПКТ	— минеральная плотность костной ткани
НЯ	— нежелательные явления
ПО	— полный ответ
РМЖ	— рак молочной железы
РПЖ	— рак предстательной железы
РЭ	— рак эндометрия
СЭРМ	— селективный модулятор рецепторов эстрогена (SERM — selective estrogen-receptors modulator)
ТДА	— терапия депривации андрогена
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ЦНС	— центральная нервная система
ЧО	— частичный ответ
ЭР	— эстроген-рецептор
АТАС	— Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination trial, Аримидекс, Тамоксифен отдельно и в сочетании
BIG	— The Breast International Group, Международная группа по изучению РМЖ
CI	— confidence interval, доверительный интервал
DMBA	— диметилбензатрацен
ECOG	— Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа
FBCG	— Finnish Breast Cancer Group, Финская группа по исследованию РМЖ
FDA	— Food and Drug Administration, Управление по контролю над продуктами и лекарствами
HR	— hazard ratio, отношение опасности
IBCSG	— The International Breast Cancer Study Group, Международная группа по исследованию РМЖ
IARC	— International Agency for Research on Cancer, Международное агентство по изучению рака
NAFTA	— North American Fareston versus Tamoxifen Adjuvant trial, Североамериканское адьювантное исследование по сравнению Фарестона с тамоксифеном
OR	— odds ratio, отношение шансов
SHBG	— sex-hormone binding globulin, глобулин, связывающий половые гормоны

Монографія являє собою огляд з систематизації 20-річного клінічного досвіду застосування Фарестону® (тореміфену) — оригінального препарату виробництва компанії Орион Корпорейшн. Фарестон® — представник нового покоління селективних модуляторів рецепторів естрогену з поліпшеним профілем безпеки. Наведені дані щодо клінічного досвіду застосування препарату, результати новітніх досліджень учених різних країн світу, дані щодо порівняння фармакотерапевтичних властивостей Фарестону® й інших препаратів гормонотерапії раку грудної залози. Результати досліджень свідчать, що Фарестон® є ефективною і безпечною альтернативою тамоксифену в якості ад'ювантної терапії раку грудної залози. Результати монографії розглядаються як теоретична основа для вдосконалення практичної діяльності лікарів-маммологів і лікарів-онкологів.

НАУКОВЕ ВИДАННЯ

ПЮРХЕНЕН СЕППО

ГАМС РІКХАРД

ХАЙБА АЛАЙОС

ФАРЕСТОН® (ТОРЕМІФЕН)

МИНУЛЕ, СУЧАСНЕ І МАЙБУТНЄ

МОНОГРАФІЯ

РЕДАКТОР *ОЛЕНА СКВОРЦОВА*

КОРЕКТОР *АННА КАШЛЄВА*

ФОРМАТ 60x90/16.

Ум.-ДРУК. АРК. 4,77.

ТИРАЖ 1000 ПРИМ. ЗАМ. 31678.

ВИДАВЕЦЬ:

ТОВ «ЛЮДИ В БІЛОМУ».

АДРЕСА: 03190, м. Київ, вул. Толбухіна, 43

ТЕЛ.: (044) 400-95-11, ФАКС: (044) 400-80-91.

СВІДОЦТВО СУБ'ЄКТА ВИДАВНИЧОЇ СПРАВИ ДК № 4069 від 18.05.2011.

Орион: ИННОВАЦИОННЫЙ ВКЛАД В ОНКОЛОГИЮ



Качество
создает успех
Мы создаем Качество

Превосходное Качество подобно бриллианту — драгоценно и достойно стремления к нему, и недостижимо без упорного труда.

Для нас в Орионе, Качество — ежедневная забота. Мы и наши решения основаны на нем. Мы построили серьезную основу для Качества в деятельности наших команд и быстрого и правильного выполнения процессов.

Мы в Орионе полагаемся на наше Качество, также как наши Партнеры и Клиенты.



Качество — наиболее значимо



Смолянка Иван Иванович, доктор медицинских наук, профессор, главный онкохирург МЗ Украины, заведующий отделением опухолей грудной железы и её реконструктивной хирургии Национального института рака.

«Прошло уже более десяти лет с того момента, как я впервые назначил Фарестон® пациентке с раком молочной железы. Улучшенный профиль безопасности применения нового антиэстрогена сразу вызвал доверие к нему. Сегодня в Украине накоплен значительный опыт применения этого оригинального препарата финской корпорации «Орион».

Представляю вашему вниманию монографию, систематизирующую 20-летний клинический опыт применения Фарестона® (торемифена), во всем мире.

Со своей убедительной доказательной базой, Фарестон® сегодня является общепризнанным препаратом для лечения гормонозависимого рака молочной железы как в странах Европы (в ЕС он имеет централизованную регистрацию, что говорит само за себя), так и в США и Японии. В Украине Фарестон® применяют с 1999 г. Как антиэстрогенный препарат он утвержден протоколом лечения больных раком молочной железы МЗ Украины.»



ISBN 978-966-2443-00-4



9 789662 443004