

# Торемифен в терапії рака молочної залози: 20 лет исследований

**Эндокринная терапия является краеугольным камнем лечения эстроген-рецептор-положительного (ЭР+) рака молочной железы (РМЖ). Открытие более 40 лет назад селективных модуляторов рецептора эстрогена стало революционным прорывом в лечении этого заболевания. Торемифена цитрат создан более 20 лет назад с целью улучшения профиля безопасности терапии по сравнению с тамоксифеном при аналогичной ее эффективности. Рассмотрим обобщенный анализ данных, отражающих возможности применения торемифена при РМЖ.**

Хотя явные преимущества в переносимости торемифена по сравнению с тамоксифеном не выявлены, во всех исследованиях подтверждены эффективность и безопасность торемифена у пациенток с РМЖ в постменопаузе. Фармакокинетический профиль и путь метаболизма торемифена отличаются от таковых для тамоксифена. Выявление генетических различий в метаболизме лекарственных препаратов позволило взглянуть на торемифен по-новому как на значимую терапевтическую опцию для конкретных категорий пациенток. Определение генетического полиморфизма все чаще используется для оценки индивидуальной способности организма усваивать лекарственный препарат. В отличие от тамоксифена торемифен не является пролекарством и не требует преобразования с помощью ферментов семейства цитохрома P450, таких как CYP2D6 (тогда как концентрации активных метаболитов тамоксифена значительно изменяются в зависимости от генотипа CYP2D6). Австрийская исследовательская группа ABCSG-8 обнаружила связь между полиморфизмом CYP2D6 и рецидивированием РМЖ в первые 5 лет терапии тамоксифеном; эта связь отсутствовала, если через 2 года лечения пациенток переводили на анастрозол.

Из-за потенциальных проблем с нарушением метаболизма и лекарственных взаимодействий (например, с ингибиторами CYP2D6) тамоксифен может уступать по эффективности торемифену. Кроме того, в связи с отличиями в профиле побочных эффектов по сравнению с ингибиторами ароматазы торемифен является возможной их альтернативой для некоторых пациенток.

Торемифен утвержден для лечения метастатического РМЖ (мРМЖ) у женщин в постменопаузе с ЭР+ или неизвестным рецепторным статусом. Оценка эффективности и безопасности торемифена по этому показанию проводилась в трех основных проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях. В исследовании North American пациентки в перименопаузе получали торемифен (60 мг/сут) или тамоксифен (20 мг/сут). В исследованиях Eastern European и Nordic пациентки в постменопаузе получали торемифен в стандартной дозе 60 мг или тамоксифен в дозе 40 мг (стандартная доза за пределами США). Параллельно изучали повышенные дозы торемифена – 200 мг в исследовании North American и 240 мг в исследовании Eastern European. Результаты этих исследований представлены в таблице.

Эффективность торемифена по сравнению с тамоксифеном в адъювантной терапии РМЖ у женщин в постменопаузе оценивали 4 масштабных исследования. Два из них проведены в 1990-х гг. международной исследовательской группой IBCSG (их результаты

объединены), еще одно – финской исследовательской группой FBCG. Кроме того, в 2000 г. в США проведено исследование NAFTA.

В первых 2 исследованиях у женщин в перименопаузе и постменопаузе с РМЖ и поражением лимфоузлов сравнивалась эффективность стандартных суточных доз торемифена и тамоксифена в сочетании с химиотерапией. В первом исследовании IBCSG (Trial 12-93) сравнивались 3 адъювантных режима: 4 курса химиотерапии (доксорубин или эпирубин + циклофосфамид) и гормонального препарата одновременно, последовательно либо в качестве монотерапии. Во втором исследовании (Trial 14-93) сравнивали 2 режима (циклофосфамид 4 курса и далее режим CMF 3 курса) с 16-недельным перерывом между курсами и без такового. Общий анализ данных этих исследований (n=1035) показал сходные результаты 5-летней выживаемости без признаков заболевания: 72% для торемифена, 69% для тамоксифена; общая выживаемость (ОВ) составила 85% для торемифена, 81% для тамоксифена. У пациенток с ЭР+ РМЖ (n=773) на фоне торемифена 5-летняя выживаемость без признаков заболевания составила 76% (72% для тамоксифена), а 5-летняя ОВ – 90 и 86% соответственно.

В исследовании FBCG сравнивалась терапия торемифеном (40 мг) и тамоксифеном (20 мг) в течение 3 лет у 1480 женщин с инвазивным, преимущественно ЭР+, РМЖ и поражением лимфоузлов. В этом исследовании не выявлено существенных различий в показателях ОВ между двумя группами.

В исследовании NAFTA включили 1813 пациенток с гормон-рецептор-положительным первичным РМЖ I-II стадии, которые получали торемифен (60 мг) или тамоксифен (20 мг) ежедневно в течение 5 лет; также использовалась адъювантная химио- и лучевая терапия. При медиане наблюдения 59 мес 5-летние показатели существенно не отличались (ОВ 93,7 и 92,7% для торемифена и тамоксифена соответственно).

Метаанализ исследований, включающий данные 3709 женщин, в целом не выявил различий в ОВ (относительный риск – ОР – 1,07; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,97-1,19; p=0,99) или выживаемости без признаков заболевания (ОР 1,05; 95% ДИ 0,95-1,17; p=0,43) между группами торемифена и тамоксифена; авторы заявили об их одинаковой эффективности.

В соответствующих клинических испытаниях торемифен показал равную эффективность с ингибиторами ароматазы при мРМЖ. В одном из исследований сравнивали эффективность торемифена (60 и 240 мг), тамоксифена (20 мг) и летрозолола (2,5 мг) в монорежиме у 451 женщины в постменопаузе с мРМЖ. Примерно 30% пациенток имели гормон-рецептор-отрицательный

статус. Для всех конечных точек исследования было выявлено сходство торемифена и летрозолола в суточных дозах 60 и 2,5 мг соответственно; эффективность лечения была одинаковой независимо от рецепторного статуса. Оба эти препарата показали более высокую эффективность по сравнению с тамоксифеном в суточной дозе 20 мг (p<0,05) (R. Zevalov et al., 2006). Поскольку все пациентки в этом исследовании ранее получали адъювантную гормональную терапию тамоксифеном при лечении первичной опухоли, преимущество других препаратов перед тамоксифеном неудивительно. Тем не менее (по мнению исследователей) сходство в эффективности между торемифеном и летрозололом интригует.

Получены также свидетельства, что высокие дозы торемифена могут быть эффективным и безопасным решением после неудачного лечения ингибиторами ароматазы. В исследовании II фазы Hi-FAIR у 91 пациентки с ИА-резистентным РМЖ, лечение

которых с помощью нестероидных ингибиторов ароматазы оказалось неэффективным, сравнивали воздействие торемифена (120 мг) и экземестана (25 мг). При медиане наблюдения 16,9 мес отмечено значительное преимущество торемифена по сравнению с экземестаном в уровне клинического ответа – 47,5 и 27% соответственно (p=0,046) – и выживаемости без прогрессирования (ВБП) (ОР 0,62; 95% ДИ 0,38-0,99; p=0,047), но не отмечено различий в ОВ. Оба препарата одинаково хорошо переносились.

Y. Yamamoto и соавт. (2010) ретроспективно оценили эффективность торемифена (120 мг) в терапии РМЖ у 83 женщин, перенесших рецидив на фоне ингибиторов ароматазы. Эффект торемифена наблюдался в 45% случаев: 12 пациенток (15%) достигли частичного ответа и 24 (30%) – стабилизации заболевания в течение 24 недель.

Что немаловажно, торемифен может быть эффективен при РМЖ, резистентном к тамоксифену. В исследовании II фазы (28 пациенток с первично-рефрактерным РМЖ, 43 пациентки с рецидивом после терапии тамоксифеном и 31 – с рецидивом на фоне тамоксифена) объективный ответ и стабилизация заболевания достигнуты в 5 и 23%

## ФАРЕСТОН® торемифен таблетки 20 мг, 60 мг



- Висока протипухлинна активність щодо усіх естрогенорецепторів<sup>1,2</sup>
- Покращений прогноз для пацієнтів із судинними ризиками<sup>3</sup>
- Запобігає втраті мінеральної щільності кісткової тканини<sup>4,5,6</sup>
- Доступна вартість лікування

### АНТИЕСТРОГЕНОТЕРАПІЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ДИСГОРМОНАЛЬНИХ ГІПЕРПЛАЗІЙ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Регістраційний номер: UA/4251/01/01, UA/4251/01/02

Література: 1. Kangas L, Nieminen A-L, Blanco G, et al. A new triphenylethylene compound, Fc-1157a, Cancer Chemother Pharmacol 1986; 17: 109-113. 2. Di Salle E et al. Antiestrogenic and antitumor properties of the new triphenylethylene compound, Fc-1157a, J Steroid Biochem Mol Biol 1990; 36: 203-206. 3. Harvey HA, Kimura M, Hajba A. Toremifene: an evaluation of its safety profile. Breast 2006; 15: 142-157. 4. Maittinen MB, Hietanen P, Tiihonen 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: 1153-1162. 5. Maittinen MB, Hietanen P, Tiihonen 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. 6. Tiihonen 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.



ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДІВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ. НЕ Є РЕКЛАМОЮ. БІЛЬШ ДЕТАЛЬНУ ІНФОРМАЦІЮ МОЖНА ОТРИМАТИ ВІД МЕДИЧНОГО ПРЕДСТАВНИКА ОРІОН КОРПОРЕЙШН ТА З ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.

**ORION**

ОРІОН КОРПОРЕЙШН  
Оріонітіе, 1  
02200 Еспоо, Фінляндія  
Тел.: +358 10 426 1  
Факс: +358 10 426 38 15  
www.orionpharma.com

ПРЕДСТАВНИЦТВО В УКРАЇНІ  
04116, Київ, вул. Шолуденка, 3, офіс 309  
Тел.: +380 44 230 4721  
Факс: +380 44 230 4722  
E-mail: office@orionpharma.com.ua  
www.orionpharma.com.ua

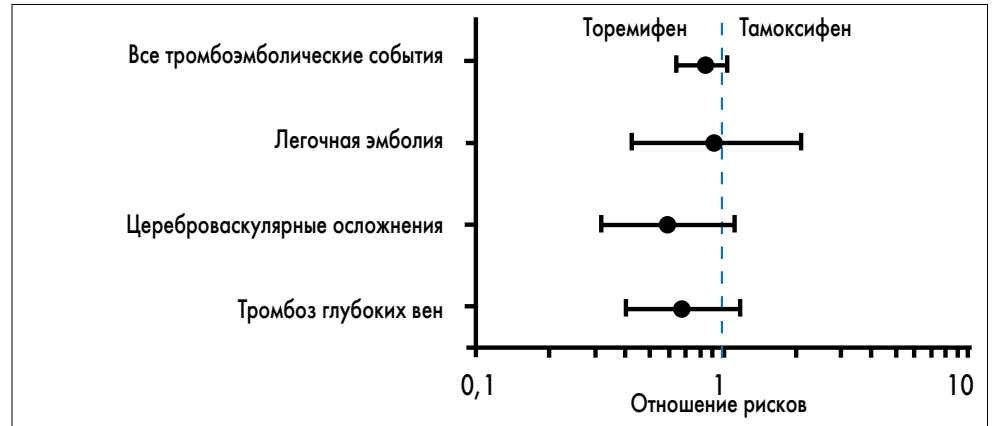
**Таблица. Терапия торемифеном в сравнении с тамоксифеном при метастатическом РМЖ. Обзор основных исследований**

Исследование/ответ	North American 32		Eastern European 31		Nordic 33	
	ТОР60 n=221	ТАМ20 n=215	ТОР60 n=157	ТАМ40 n=149	ТОР60 n=214	ТАМ40 n=201
ПО+ЧО	14+33	11+30	7+25	3+28	19+48	19+56
ОО (ПО+ЧО), %	21,3	19,1	20,4	20,8	31,3	37,3
Отличия в ОО	2,2		-0,4		-6	
95% ДИ для отличий в ОО	-5,8 до 10,2		-9,5 до 8,6		-15,1 до 3,1	
Время до прогрессирования						
Медиана времени до прогрессирования, мес	5,6	5,8	4,9	5	7,3	10,2
ОР, ТАМ/ТОР	1,01		1,02		0,8	
95% ДИ для ОР, %	0,81-1,26		0,79-1,31		0,64-1	
Выживаемость						
Медиана выживаемости, мес	33,6	34	25,4	23,4	33	38,7
ОР, ТАМ/ТОР	0,94		0,96		0,94	
95% ДИ для ОР, %	0,74 до 1,24		0,72 до 1,28		0,73 до 1,22	

Источники: D.F. Hayes et al., 1995; M. Gershanovich et al., 1997; S. Pyrhonen et al., 1997.  
Аббревиатуры: ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; ОО – общий ответ; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ТАМ – тамоксифен; ТОР – торемифен.  
В исследованиях North American и Eastern European также исследовались высокие дозы торемифена – 200 и 240 мг в день соответственно. В обоих исследованиях использование высоких доз не показало преимуществ по сравнению с более низкими дозами.

случаев соответственно. Статистическая обработка данных показала достоверно лучшую выживаемость у пациенток с наличием эффекта торемифена даже в случае стабилизации заболевания (p=0,02). В 2002 г. R. Gams представил обобщенные данные исследований, изучающих эффективность торемифена в повышенных дозах (более 60 мг/день). В первой группе исследований 366 женщин с прогрессирующим РМЖ на фоне тамоксифена получали торемифен в дозах от 120 до 240 мг ежедневно.

Из них 37 (10,1%) достигли объективного ответа; дополнительный эффект у 60 пациенток (16,4%) обуславливался длительной стабилизацией заболевания. В другой группе исследований 146 женщин с мРМЖ, резистентных к тамоксифену, до начала терапии торемифеном получали дополнительное лечение, включая цитотоксические препараты. На фоне торемифена в 3-й линии терапии был достигнут объективный ответ у 17 (11,6%) больных и у 35 (24,0%) наблюдалась стабилизация



**Рис. Метаанализ показал отсутствие статистически значимой разницы в риске тромбозэмболических осложнений на фоне торемифена по сравнению с тамоксифеном при их применении в адьювантном режиме (W.B. Zhou et al., 2011)**

заболевания, обеспечив общее клиническое преимущество у 35,6% пациенток. Профиль токсичности в этих исследованиях был аналогичен таковому при применении стандартных доз тамоксифена или торемифена.

Безопасность торемифена изучалась в целом ряде клинических испытаний, охватывающих более 500000 человеко-лет общего клинического опыта. В исследовании North American для торемифена и тамоксифена установили сходную частоту распространенных токсических эффектов, которые считаются связанными с терапией: приливы (35%), потливость (20%), тошнота (14%), выделения из влагалища (13%), головокружение (9%), отеки (5%), рвота (4%) и вагинальное кровотечение (2%). Около 1% пациенток, получавших торемифен или тамоксифен, прекратили лечение из-за серьезных побочных эффектов. Профиль безопасности этих препаратов похож; только исследование Nordic показало значительную разницу в частоте развития катаракты в группах

торемифена (0%) и тамоксифена (2,5%; p=0,026). Также метаанализ показал отсутствие статистически значимой разницы в риске тромбозэмболических осложнений с незначительной тенденцией в пользу торемифена (рис.).

Таким образом, торемифен (Фарестон®) обладает большой доказательной базой и может считаться актуальной альтернативой тамоксифену у женщин в постменопаузе с ЭР+ метастатическим РМЖ, особенно у определенных категорий пациенток. Дальнейшие исследования могут выявить другие потенциально полезные качества торемифена.

По материалам: Ch.L. Vogel, M.A. Johnston, Ch. Capers, D. Braccia. Toremifene for Breast Cancer: A Review of 20 Years of Data. Clinical Breast Cancer, Vol. 14, 2014.

Подготовила Катерина Котенко

## Анкета читателя

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Онкология, гематология, химиотерапия»

Фамилия, имя, отчество .....

Специальность, место работы .....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. ....

раб. ....

моб. ....

E-mail: .....

\* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторічка». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись .....

## Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли Вам тематический номер

«Онкология, гематология, химиотерапия»? .....

Назовите три лучших материала номера .....

1. ....

2. ....

3. ....

Какие темы, на Ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах? .....

Публикации каких авторов Вам хотелось бы видеть? .....

Хотели бы Вы стать автором статьи для тематического номера

«Онкология, гематология, химиотерапия»? .....

На какую тему? .....

Является ли наше издание эффективным для повышения Вашей врачебной квалификации? .....