

Торемифен — ефективна і безпасна альтернатива тамоксифену в адьювантній ендокринній терапії раку молочної желези

В отличие от тамоксифена, эффективность и побочные эффекты торемифена в адьювантной терапии рака молочной железы (РМЖ) не были изучены в полной мере. С целью более точной оценки эффективности и вероятности возникновения серьезных побочных эффектов торемифена в сравнении с тамоксифеном был проведен метаанализ, объединивший результаты четырех рандомизированных исследований. Было показано, что торемифен является убедительной и безопасной альтернативой тамоксифену в адьювантной эндокринной терапии.

В метаанализ были включены в общей сложности данные 1890 пациенток с РМЖ, получавших терапию торемифеном, и 1857 пациенток, принимавших тамоксифен. По сравнению с пациентками, принимающими тамоксифен, в группе торемифена не было статистически значимой разницы в общей выживаемости — ОВ (относительный риск — ОР — 1,07; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,97-1,19; $p=0,994$) или выживаемости без болезни — ВББ (ОР 1,05; 95% ДИ 0,95-1,17; $p=0,431$). Показатели количества тромбоэмболических событий в группе торемифена, включающих тромбоз глубоких вен (ОР 0,68; 95% ДИ 0,40-1,17; $p=0,926$), нарушения мозгового кровообращения (ОР 0,59; 95% ДИ 0,32-1,09; $p=0,438$) и эмболию легочной артерии (ОР 0,91; 95% ДИ 0,42-2,01; $p=0,618$), незначительно отличались от таковых в группе тамоксифена. Количество осложнений в виде полипов и рака эндометрия в двух группах было почти одинаковым. Результаты данного метаанализа позволили авторам

утверждать, что торемифен столь же эффективен в адьювантной терапии перименопаузального РМЖ, как тамоксифен, и имеет аналогичный профиль серьезных осложнений.

Тамоксифен, антиэстрогенный препарат, который используется в адьювантной эндокринной терапии РМЖ, может значительно улучшить показатели ВББ и ОВ (С.К. Osborne, 1998; EBCTCG, 2005). Торемифен, другой нестероидный селективный модулятор рецептора эстрогена, показал равноценные эстроген-рецептор-связывающий и противоопухолевый эффекты в доклинических исследованиях (S. Kallio et al., 1986). Торемифен оказывает эстрогенные или антиэстрогенные эффекты в зависимости от органа-мишени, дозы препарата и длительности лечения. Этот препарат в основном используется у больных с прогрессирующим РМЖ. По данным предыдущего метаанализа, торемифен и тамоксифен в равной степени эффективны и хорошо переносятся при лечении

прогрессирующего РМЖ у женщин в постменопаузе. Однако эффективность торемифена в адьювантной эндокринной терапии не была достаточно изучена. До сих пор лишь немногие рандомизированные клинические исследования (K. Holli et al., 2000; O. Pagani et al., 2004; J.D. Lewis et al., 2010) сообщали об эффективности торемифена в адьювантной терапии по сравнению с тамоксифеном. В то же время тамоксифен способен вызывать серьезные побочные эффекты, такие как тромбоэмболические события, гинекологические осложнения и осложнения со стороны органов зрения, которые могут представлять угрозу жизни пациенток. Важно отметить, что торемифен, хлорированное производное тамоксифена, может иметь другую фармакокинетику и более благоприятный профиль переносимости (J.D. Lewis et al., 2010; P. Hirsimäki et al., 2002). Данные о побочных эффектах, представленные в предыдущих исследованиях, были противоречивыми. По результатам исследований Международной группы по изучению рака молочной железы (IBCSG), большее количество нарушений мозгового кровообращения и гинекологических осложнений были зарегистрированы у пациенток, получавших терапию торемифеном, но в двух других исследованиях продемонстрированы прямо противоположные результаты.

Данный метаанализ был проведен с целью более точного определения эффективности торемифена в качестве адьювантной терапии по сравнению с тамоксифеном. Более серьезные побочные эффекты от приема торемифена по сравнению с тамоксифеном также были оценены в данном исследовании. Установлено, что торемифен был эффективной и безопасной альтернативой тамоксифену в адьювантной гормонотерапии РМЖ.

В метаанализ были включены результаты четырех рандомизированных мультицентровых исследований, описанные в трех публикациях (K. Holli et al., 2000; O. Pagani et al., 2004; J.D. Lewis et al., 2010). Это исследование, проведенное Финской исследовательской группой по изучению РМЖ, Международной группой по изучению РМЖ, а также Североамериканское исследование сравнительной эффективности тамоксифена и торемифена (North American Fareston versus Tamoxifen Adjuvant — NAFTA) соответственно. Для оценки эффективности препаратов в метаанализ были включены 1890 случаев использования торемифена и 1857 случаев лечения тамоксифеном. Кроме того, были оценены побочные эффекты путем сопоставления 1864 случаев в группе торемифена и 1845 случаев в группе тамоксифена.

По сравнению с группой тамоксифена, у пациенток в группе торемифена не было существенной разницы в ОВ за период наблюдения (ОР 1,07; 95% ДИ 0,97-1,19; $p=0,994$ для гетерогенности) (рис.). Данные о ВББ были приведены только в двух исследованиях. По аналогии, показатели ВББ существенно не отличались в обеих группах (ОР 1,05; 95% ДИ 0,95-1,17; $p=0,431$ для гетерогенности) (рис.).

Торемифен и тамоксифен могут вызывать такие побочные явления, как потливость,

приливы, слабость, а также тромбоэмболические и гинекологические осложнения. Тяжелые неблагоприятные осложнения, в том числе тромбоэмболии, полипы и рак эндометрия, оказывают серьезное влияние на качество жизни пациенток. Показатели уровня тромбоза глубоких вен в группе торемифена существенно не отличались от таковых в группе тамоксифена (ОР 0,68; 95% ДИ 0,40-1,17; $p=0,926$). Также не было значительных отличий между показателями возникновения острых нарушений мозгового кровообращения в группе торемифена по сравнению с группой тамоксифена (ОР 0,59; 95% ДИ 0,32-1,09; $p=0,438$ для гетерогенности). Кроме того, показатели эмболии легочной артерии в обеих группах не отличались (ОР 0,91; 95% ДИ 0,42-2,01; $p=0,618$ для гетерогенности). В целом у пациенток, получавших торемифен, не было зафиксировано существенной разницы в количестве тромбоэмболических событий по сравнению с группой тамоксифена (ОР 0,81; 95% ДИ 0,66-1,01; $p=0,799$ для гетерогенности). Показатели возникновения полипов эндометрия в двух группах были почти такими же (ОР 1,03; 95% ДИ 0,61-1,73; $p=0,831$ для гетерогенности). Кроме того, не было значительной разницы в заболеваемости раком эндометрия (ОР 0,99; 95% ДИ 0,36-2,73; $p=0,297$ для гетерогенности). Стоит отметить, что осложнения со стороны органов зрения были освещены только в исследовании NAFTA.

Проведенный метаанализ, который объединил результаты четырех рандомизированных исследований, позволяет дать более точную оценку эффективности и серьезных побочных эффектов торемифена в качестве адьювантной терапии по сравнению с тамоксифеном. Доказано, что пациентки в группе приема торемифена имели сходные показатели ОВ и ВББ с таковыми в группе приема тамоксифена. Кроме того, не было продемонстрировано значительной разницы в количестве тромбоэмболических событий у пациенток групп торемифена и тамоксифена. Гинекологические осложнения возникали почти в равной степени в обеих группах. Результаты исследования позволяют предположить, что торемифен является эффективной и безопасной альтернативой тамоксифену в адьювантной эндокринной терапии РМЖ у пациенток в перименопаузе. И торемифен и тамоксифен, связываясь с рецептором эстрогена, оказывают эстрогенные или антиэстрогенные эффекты (S. Kallio et al., 1986). Данные препараты достаточно эффективны в эндокринной терапии РМЖ, но в то же время имеют множество побочных эффектов (S. Pyrhonen et al., 1999). Данный метаанализ показал, что торемифен является таким же эффективным антиэстрогенным препаратом, как и тамоксифен. Несмотря на то что существенных различий в выживаемости выявлено не было, в обеих группах зафиксированы различные показатели ОВ и ВББ. Необходимы дальнейшие широкие клинические испытания, чтобы подтвердить этот предварительный вывод.

Тамоксифен до настоящего времени используется в качестве адьювантной эндокринной терапии, особенно у пациенток в перименопаузе и пожилых пациенток с низким риском рецидива (J.D. Lewis et al., 2010). К сожалению, не у всех пациенток с гормон-рецептор-положительными опухолями отмечается позитивный эффект после терапии тамоксифеном. В некоторых исследованиях (M.P. Goetz et al., 2007;

ФАРЕСТОН®
торемифен
таблетки 20 мг, 60 мг № 30
таблетки 60 мг № 60*



- ✓ Висока протипухлинна активність щодо усіх естрогенорецепторів^{1,2}
- ✓ Покращений прогноз для пацієнтів із судинними ризиками³
- ✓ Запобігає втраті мінеральної щільності кісткової тканини^{4,5,6}
- ✓ Доступна вартість лікування

* Відтепер ще більш доступна вартість лікування в українській упаковці Фарестон 60 мг №60

**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, Halja A. Toramifene: an evaluation of its safety profile. Breast 2006; 15: 142-157. 4. Marttunen 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: 1152-1162. 5. Marttunen MB, Hietanen P, Tiihonen A, et al. Effects of tamoxifen and toremifene on urinary excretion of pyridoline and deoxypyridoline and bone density in postmenopausal patients with breast cancer. Calcif Tissue Int 1999; 65: 385-388. 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 ЗАКЛАДІ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СІМПОЗІУМАХ 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

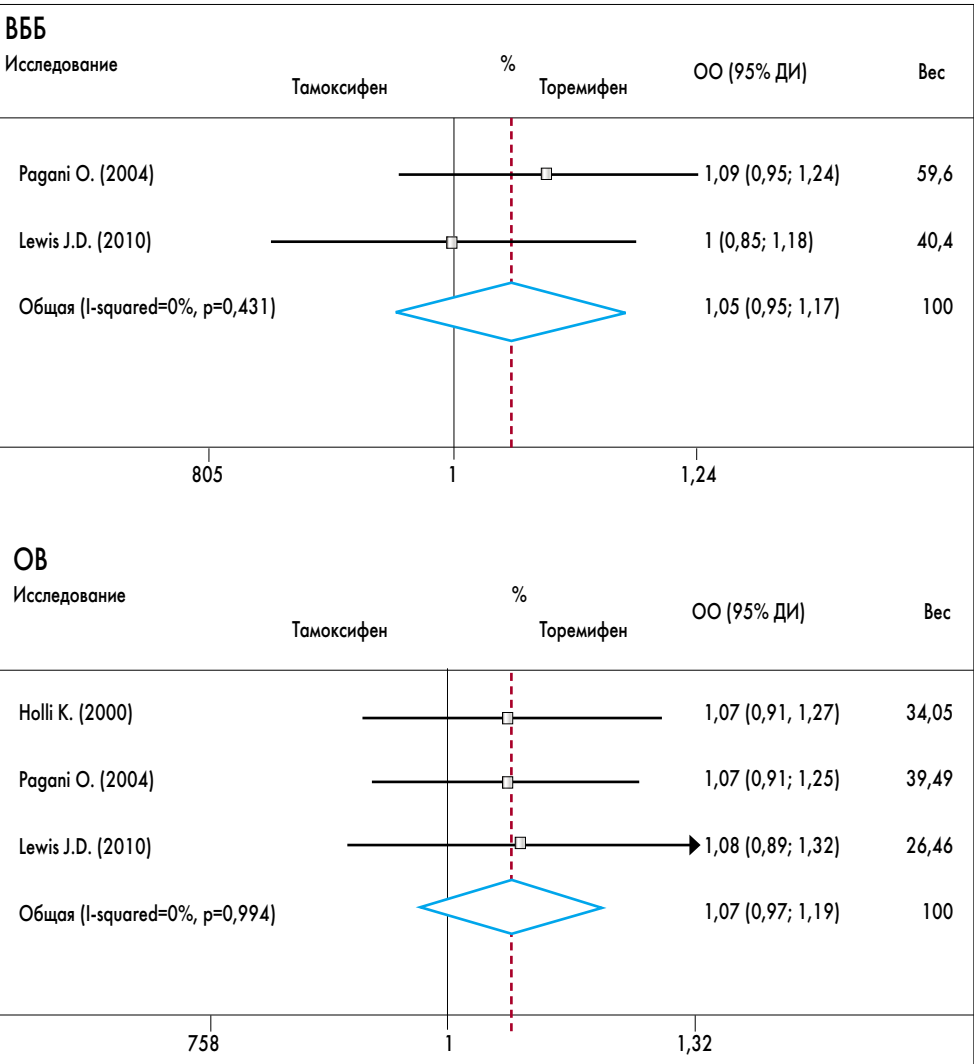


Рис. Сравнительная характеристика ВББ и ОВ в группах торемифена и тамоксифена

М. Ingelman-Sundberg, 2005; R. Carpenter, 2008) сообщается, что полиморфизм гена CYP2D6 цитохрома Р450 оказывает влияние на метаболизм тамоксифена, что может ухудшить результаты. Хотя метаболизм торемифена не изучен в достаточной степени, торемифен может потенциально быть альтернативой тамоксифену в этой ситуации.

Тромбоэмболические и гинекологические осложнения серьезно влияют на качество жизни больных. Обнаружено, что частота тромбоэмболических осложнений у пациенток, получавших торемифен, не отличалась от таковой у пациенток, получавших тамоксифен. В соответствии с данными предыдущего метаанализа

(S. Pyrhonen, 1999), частота тромбоэмболических событий была одинаковой в двух группах. Тем не менее по-прежнему является необходимым проведение больших клинических испытаний с фокусом на тромбоэмболических событиях, вызванных применением торемифена и тамоксифена. Два гинекологических осложнения, рассмотренных в метаанализе, возникали почти в равной степени в обеих группах. Предыдущие исследования (О. Pagani et al., 2004; J.D. Lewis et al., 2010; T. Saarto et al., 1996) показали, что серьезная окулотоксичность возникала очень редко в обеих группах. Более низкая генотоксичность (S. Shibutani et al., 2001) может быть потенциальным преимуществом для торемифена по сравнению с тамоксифеном (S. Shibutani et al., 2000). Следовательно, торемифен является достойной заменой тамоксифену. Некоторые исследования сообщают о более низком эстрогенно-антиэстрогенном соотношении у торемифена, чем у тамоксифена, что могло бы объяснить различия в количестве тромбоэмболических событий, вызванных двумя препаратами. В случае возникновения тяжелых побочных эффектов при использовании тамоксифена в качестве альтернативного варианта может быть рассмотрен торемифен. Однако проведение дальнейших клинических исследований с целью систематизации побочных эффектов этих двух препаратов является крайне необходимым.

С другой стороны, данный метаанализ имеет некоторые недочеты. Во-первых, доза торемифена 40 мг/сут, которую принимали пациентки в течение 3 лет в Финской исследовательской группе (К. Holli et al., 2000), отличалась от таковой в остальных трех рандомизированных исследованиях. Во-вторых, многие пациентки не завершили лечение или проверку исполнения в исследовании NAFTA. В-третьих, в то время когда было начато исследование NAFTA, химиотерапия не входила

в стандарты лечения больных с гормон-рецептор-положительными опухолями молочной железы, и, следовательно, часть пациенток не получали лечения цитостатиками. В-четвертых, результаты исследования были основаны на нескорректированных статистических показателях, и более точная оценка может быть дана с учетом таких факторов, как возраст пациенток, индекс массы тела и менопаузальный статус.

Результаты представленного метаанализа подтверждают, что торемифен столь же эффективен, как и тамоксифен, в адъювантной терапии пациенток в пери- или в постменопаузе и характеризуется сходным уровнем побочных эффектов. Таким образом, торемифен представляет собой действенную и безопасную альтернативу тамоксифену в адъювантной эндокринной терапии РМЖ. Дальнейшие рандомизированные клинические исследования с большим размером выборки крайне необходимы для более точной оценки эффективности и побочных эффектов торемифена по сравнению с тамоксифеном.

Статья печатается в сокращении.
Zhou W.-B., Ding Q., Chen L., Liu X.-A., Wang S. Toremifene is an effective and safe alternative to tamoxifen in adjuvant endocrine therapy for breast cancer: results of four randomized trials. Breast Cancer Res Treat (2011), 128: 625-631.
Перевела с англ. Мария Стафейчук

Прогресивний підхід до соціальної реклами в онкології

Як зробити соціальну рекламу максимально інформативною та дієвою – тобто змусити її стимулювати людей до проходження профілактичних оглядів? У цьому здатний допомогти зарубіжний досвід.

В Україні традиційно інформування громадськості про проблеми онкологічних захворювань було прерогативою лікарів та організаторів охорони здоров'я. Фраза «МОЗ попереджає» навіть стала крилатим висловом. Темі онкологічних захворювань присвячували прес-конференції, публікації в пресі та програми на телебаченні. Інформація подавалася грамотно, але складною науковою мовою. Згодом до цього завдання (за закордонним зразком) підключилися громадські організації та представники шоу-бізнесу. Сьогодні креативний підхід розширює межі застосування, проникаючи в ті сфери, з якими раніше вважався несумісним, у тому числі – у медицину. Фахівці світу все більше наголошують: при інформуванні громадськості на медичні теми важливе нестандартне подання інформації, яке

народжується на стику художньої творчості, традиційної реклами, дизайну і сучасних технологій. Щоб широкі маси населення звернули увагу на медичну інформацію, а не відвернулися від неї, як від зайвого або негативного подразника, вона повинна бути подана грамотно. Яскравий приклад тому – акція Worldwide Breast Cancer*. Це соціальна реклама, в якій прояви раку молочної залози (РМЗ) наочно представлені на прикладі... лимонів. Закордонна реклама, спрямована на раннє виявлення раку самими жінками, супроводжувалася небувалим успіхом і швидко набула форм «вірусної» (тобто такої, яка миттєво й самостійно поширюється в медійному просторі). Протягом кількох тижнів після появи в мережі інтернет картинка була переглянута більше 3 млн разів, крім того,

40 тис. користувачів з власної ініціативи поділилися нею в соціальних мережах. Картинка викликала неабиякий ажіотаж і неодноразово демонструвалася в ЗМІ, у тому числі на провідних каналах**. Зображення звичайних лимонів, кожен з яких демонструє певну ознаку РМЗ, виявилось неймовірно успішним засобом донести до широких мас інформацію про захворювання. Багато жінок повідомили в соціальних мережах, що саме ця інформація змусила їх звернутися до лікаря, завдяки чому вдалося виявити пухлину. Творець реклами – молодий дизайнер, дівчина, сім'я якої неодноразово стикалася з найгіршими наслідками РМЗ. Успіх Worldwide Breast Cancer говорить про те, що в поширенні інформації серед населення роль повинна належати простим, зрозумілим і естетичним засобам переконання, які використовуються і вдосконалюються індустрією звичайної (не медичної) реклами.

Як може виглядати та відчуватися рак молочної залози

Відчуття важкості, Вдавлення, Ерозія шкіри, Почервоніння, печіння, Неочікувані виділення рідини, Поява лунок, Гулі, Прихована гуля, Збільшені вени, Втягнутий сосок, Зміна форми/розміру, Виникнення «апельсинової скоринки».

Виявили щось? Не панікуйте, деякі зміни є нормальними. Але якщо вони не зникають – зверніться до лікаря

Злоякісні пухлини часто відчуються як тверді та нерухомі, немов кісточка лимона

Відчуття при пальпаторному обстеженні

Лімфовузли відчуються як м'які боби, Шкіра, Жирова тканина, Жир та сполучна тканина, Сосок, Ареола, Проток молочної залози, Молочні часточки відчуються як м'який горох, Ребро, Злоякісна пухлина відчувається як тверда кісточка лимона.

Найліпший час для обстеження – кілька днів після закінчення менструального циклу (або будь-коли в менопаузі)

* www.worldwidebreastcancer.org
** edition.cnn.com/2017/01/16/health/lemons-breast-cancer-campaign
Підготувала Катерина Котенко