

Р.С. Зейналов
И.Н. Мусаев
С.Р. Гиясбейли
Н.Р. Дадашева
Д.А. Гасанзаде
А.И. Юсифов
Н.А. Ахадова

Онкологический научный
центр Министерства
здравоохранения
Азербайджанской Республики,
Баку, Азербайджан

Ключевые слова: молочная
железа, рак, гормонотерапия,
тамоксифен, торемифен,
летрозол.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТОРЕМИФЕНА, ТАМОКСИФЕНА И ЛЕТРОЗОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Целью проведенного рандомизированного клинического исследования являлось сравнительное изучение эффективности и токсических проявлений тамоксифена (Тамоксифен), торемифена (Фарестон®) и летрозолола (Фемара®) в лечении при диссеминированном раке молочной железы (РМЖ) у женщин с установленным рецепторным статусом. В исследование включена 451 пациентка. Участниц рандомизировали на 4 группы: 117 (25,9%) больных получали тамоксифен 20 мг (Там 20); 115 (25,5%) – торемифен 60 мг (Тор 60); 106 (23,5%) – торемифен 240 мг (Тор 240) и 113 (25,1%) – летрозол 2,5 мг (Лет 2,5). Основными критериями эффективности являлись: объективный эффект и медиана продолжительности ремиссии. Второстепенными критериями эффективности являлись: субъективный эффект, токсические проявления. Частота объективного ответа на лечение (полная + частичная регрессия) составила для Там 20 – 25,6, для Тор 60 – 33,0, для Тор 240 – 41,5 и для Лет 2,5 – 35,4% соответственно. Медиана продолжительности ремиссии в исследуемых группах соответственно составила 9,2 (Там 20), 11,3 (Тор 60), 14,5 (Тор 240) и 13,1 (Лет 2,5) мес. Лечение во всех группах оказалось хорошо переносимым. Результаты исследования были презентованы автором на 9-м Съезде маммологов Японии 21 января 2006 г. в городе Фукуока, Япония

Несмотря на появление новых тенденций в подходах к гормонотерапии (ГТ) при раке молочной железы (РМЖ) (включая прежде всего все более широкое использование ингибиторов ароматазы), во многих странах мира применение антиэстрогенов оправдано остается наиболее популярным, доступным и главное — эффективным средством лечения [3, 8]. Эффективность тамоксифена (Там) и торемифена (Тор) доказана, в то время как всем их реальным «конкурентам» (начиная от ингибиторов ароматазы и заканчивая «чистыми» антиэстрогенами типа фазлодекса) еще предстоит утвердиться в этом качестве [6]. Помимо хорошо известных плюсов Там (снижение частоты рецидивов, смертности и опасности развития рака в контралатеральной молочной железе), у него имеется ряд не менее хорошо известных недостатков [5, 9–11]. К числу наиболее серьезных из них принадлежит развитие резистентности к этому препарату, которое у части больных с опухолями, экспрессирующими рецепторы эстрогенов (ER+), проявляется сразу (первичная резистентность) или выявляется после определенного периода (приобретенная резистентность) [7]. Тор относится ко второму поколению антиэстрогенов и так же, как Там, является трифенилэтиленовым производным. Тор действует преимущественно как антиэстроген у человека. Ключевым

элементом механизма его действия является блокирование ER, что в конечном счете обуславливает подавление избыточной эстрогенной стимуляции опухоли [12].

Доказано, что Тор проявляет *in vitro* активность в отношении РМЖ и эндометрия человека и *in vivo* — ингибирует рост индуцированных (ER+) — опухолей молочной железы [1]. В низких дозах (1–3 мг/кг массы тела) противоопухолевое действие Тор, вероятнее всего, осуществляется через ER, а в очень высоких (100–200 мг/кг) — наблюдается прямой онколитический эффект в отношении саркомы матки у мышей [13]. На основании этих экспериментальных данных Тор в высоких дозах (240 мг/сут) изучен в качестве метода лечения при диссеминированном РМЖ у женщин в постменопаузальный период. При этом объективный терапевтический эффект отмечали в 68% случаев, т. е. значительно чаще, чем при применении препарата в обычных дозах [2, 4].

Цель настоящего исследования — сравнительное изучение эффективности и токсических проявлений Там, Тор в разных дозах и летрозолола (Лет) в лечении при диссеминированном РМЖ у женщин с установленным рецепторным статусом опухоли.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили в Онкологическом научном центре Министерства здравоохранения (МЗ) Азербайджанской Республики на основе протокола, предложенного группой исследователей, с соблюдением всех требований ВОЗ. Протокол исследования утвержден Комитетом по биоэтике МЗ Азербайджанской Республики. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведено рандомизированное исследование, в которое включена 451 пациентка с диссеминированным РМЖ, которой ранее по поводу операбельного или местно-распространенного РМЖ проводили комбинированное лечение. Пациентки считались пригодными для участия в исследовании, если на момент начала проведения лечения у них была менопауза не менее 1 года. При этом менопауза могла быть возрастной или результатом ранее проводимых лечебных мероприятий (лучевая или хирургическая кастрация, химиотерапия (ХТ)) по поводу первичной опухоли. Кроме того, руководствовались следующими критериями для включения в исследование: не менее чем 5-летний период от завершения гормонотерапии Там по поводу первичной опухоли; гистологически подтвержденный РМЖ; установленный рецепторный статус опухоли; субъективный статус больных ≤ 2 по классификации ВОЗ; возможность идентификации метастазов с помощью различных диагностических методов (рентгенологический, эндоскопический, УЗИ, КТ, МРТ и др.) и последующий их динамический контроль.

Критериями исключения больных из исследования являлись: тяжелые формы паренхиматозного гепатита; нарушение функции почек; тяжелые формы сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, перенесенный менее 1 года назад, артериальная гипертензия III–IV степени); метастазы в головном мозге; психические отклонения и другие заболевания центральной нервной системы; тромбоэмболические заболевания в анамнезе; сопутствующее применение противоопухолевых и других препаратов; наличие в анамнезе других злокачественных опухолей, имевшихся ранее или в момент начала исследования.

Рандомизированное распределение пациенток по группам лечения осуществляли с помощью метода конвертов. До начала лечения больных осматривали с учетом анамнестических данных, выполняли биохимические исследования и общий анализ крови. Кроме того, в начале исследования фиксировали информацию об имевшихся в анамнезе больных переломах костей, остеопорозе или сердечно-сосудистых заболеваниях.

Каждый месяц по телефону оценивали общее состояние пациентки, проверяли соблюдение ею схемы лечения и наличие возможных токсических эффектов. Клиническое обследование, стандартные анализы крови и объективную оценку токсических

эффектов проводили каждые 8 нед. Обо всех вновь диагностированных в период проведения исследования сопутствующих заболеваниях пациентки сообщали во время контрольных визитов.

Режим лечения по рандомизации заключался в приеме внутрь ежедневно 1 таблетки Там 20 мг (Там 20), Тор 60 мг (Тор 60), Тор 60 мг по 2 таблетки 2 раза в сутки (Тор 240), Лет 2,5 мг (Лет 2,5).

Лечение прекращали при наличии явных признаков прогрессирования заболевания, проявлении серьезных сопутствующих заболеваний, выраженных токсических эффектах или по просьбе пациентки. В случае явных признаков прогрессирования заболевания больным назначали другие методы лечения. Прогрессирование заболевания выявляли на основании данных клинических или инструментальных методов обследований. Датой появления прогрессирования считали день их первого выявления.

Характер объективного ответа на лечение и побочные эффекты регистрировали соответственно критериям ВОЗ. Сбор и анализ данных, а также управление данными проводили в Онкологическом научном центре МЗ Азербайджанской Республики группой по проведению клинических исследований.

Полученные данные о 451 пациентке статистически обрабатывали. Оценка эффективности базировалась на двух величинах — частоте объективного ответа и медиане продолжительности ремиссии, исчисляемых с момента регистрации ремиссии до появления новых очагов. Статистически достоверной считалась разница при $p \leq 0,05$ для обеих величин или $p = 0,025$ для одной из них в случае, если отличия для другой оказались недостоверными. Качественные различия в действии сравнивали с помощью χ^2 -теста по Пирсону, количественные — по Wilcoxon rank sum test. Log-rank test был использован для сравнения медианы продолжительности ремиссии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С октября 2000 по январь 2003 г. в исследование была включена 451 пациентка. 117 (25,9%) больных получали Там 20; 115 (25,5%) — Тор 60; 106 (23,5%) — Тор 240 и 113 (25,1%) — Лет 2,5 мг. Во всех исследуемых группах были сбалансированы основные исходные параметры. Анализ эффективности использованных вариантов лекарственной ГТ приведен на основании изучения результатов лечения по состоянию на 30.06.2005 г.

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, приведена в табл. 1. В зависимости от ранее проводимого лечения первичной опухоли больные распределились следующим образом: (неoadъювантную ХТ + радикальную мастэктомию + адъювантную ХТ + ГТ) проводили у 152 (33,7%) пациенток; (радикальную мастэктомию + адъювантную ХТ + ГТ) — у 151 (33,5%); (радикальную мастэктомию + ГТ) — у 148 (32,8%).

Результаты ГТ во всех исследуемых группах представлены в табл. 2. Наивысшая эффективность лечения больных отмечена в группе Тор 240. Объективный эффект (ОЭ) в этой группе выявлен у 44 (41,5%) пациенток, субъективный эффект (СЭ) — у 85 (80,2%). В группе Лет 2,5 результаты лечения были менее эффективными. ОЭ отмечали у 40 (35,4%) пациенток, СЭ — у 82 (72,6%). В группе Тор 60 результаты лечения оказались сопоставимыми с результатами лечения больных, получавших Лет 2,5. ОЭ в этой группе наблюдали у 38 (33,0%) пациенток, СЭ — у 80 (69,6%). Результаты лечения Там были статистически достоверно худшими ($p \leq 0,05$) по сравнению с тремя предыдущими группами.

Таблица 1
Характеристика больных с диссеминированным РМЖ, включенных в исследование (n = 451)

Характеристика	Гормонотерапия			
	Там 20 (n = 117)	Тор 60 (n = 115)	Тор 240 (n = 106)	Лет 2,5 (n = 113)
Средний возраст, лет (возрастной диапазон в каждой группе)	61,9 (41,0–75,0)	60,2 (39,0–72,0)	60,7 (38,0–73,0)	59,6 (36,0–70,0)
Локализация метастазов, n (%):				
Кости	28 (23,9)	25 (21,7)	24 (22,6)	25 (22,1)
Легкие и плевра	27 (23,1)	26 (22,6)	25 (23,6)	27 (23,9)
Печень	24 (20,5)	26 (22,6)	23 (21,7)	23 (20,4)
Сочетанные	38 (32,5)	38 (33,1)	34 (32,1)	38 (33,6)
Рецепторный статус, n (%):				
ER+PR+	28 (23,9)	29 (25,2)	28 (26,4)	30 (26,5)
ER+PR-	31 (26,6)	29 (25,2)	28 (26,4)	30 (26,5)
ER-PR+	28 (23,9)	27 (23,5)	26 (24,5)	27 (23,9)
ER-PR-	30 (25,6)	30 (26,1)	24 (22,7)	26 (23,1)

Таблица 2
Эффективность ГТ у больных с диссеминированным РМЖ

Показатель	Вариант ГТ, n (%)			
	Там 20 (n = 117)	Тор 60 (n = 115)	Тор 240 (n = 106)	Лет 2,5 (n = 113)
ОЭ	30 (25,6 ± 4,0)	38 (33,0 ± 4,4)	44 (41,5 ± 4,8)	40 (35,4 ± 4,5)
Стабилизация	54 (46,2 ± 4,6)	57 (49,6 ± 4,7)	58 (54,7 ± 4,8)	59 (52,2 ± 4,7)
Прогрессирование	33 (28,2 ± 4,2)	20 (17,4 ± 3,5)	4 (3,8 ± 1,9)	14 (12,4 ± 3,1)
СЭ	74 (63,2 ± 4,5)	80 (69,6 ± 4,3)	85 (80,2 ± 3,9)	82 (72,6 ± 4,2)

Эффективность исследуемых вариантов лекарственной ГТ в зависимости от рецепторного статуса опухоли представлена в табл. 3. При любом рецепторном статусе опухоли результаты лечения в группе Тор 240 превосходили таковые в группах Тор 60 и Там 20. Эффективность Тор 240 была сопоставима с результатами лечения в группе Лет 2,5 при опухолях с рецепторным статусом ER+PR+, ER+PR-, ER-PR-. При опухолях с рецепторным статусом ER-PR+ эффективность Тор 240 была достоверно выше эффективности Лет 2,5.

Таблица 3
Частота ОЭ ГТ у больных с диссеминированным РМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухоли (%)

Вариант ГТ	Рецепторный статус опухоли			
	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-
Там 20	64,3 ± 9,1	22,6 ± 7,5	17,9 ± 7,2	0,0
Тор 60	75,9 ± 7,9	24,1 ± 7,9	22,2 ± 8,0	10,0 ± 5,5
Тор 240	82,1 ± 7,2	32,1 ± 8,8	30,8 ± 9,1	16,7 ± 7,6
Лет 2,5	80,0 ± 7,3	26,7 ± 8,1	14,8 ± 6,8	15,4 ± 7,1

В табл. 4 приведены данные о частоте ОЭ исследуемых вариантов лекарственной ГТ при диссеминированном РМЖ в зависимости от локализации метастазов. При изолированном метастатическом поражении костей, печени, легких и плевры частота ОЭ у больных, получавших Тор 240, была выше, чем в других группах (Там 20, Тор 60, Лет 2,5). При сочетанных метастазах эффективность Тор 240, Тор 60 и Лет 2,5 была приблизительно равной, но достоверно превосходила эффективность Там 20. Необходимо отметить, что результаты лечения Там 20 при всех локализациях метастазов были достоверно хуже по сравнению с Тор 240, Тор 60 и Лет 2,5.

Таблица 4
Частота ОЭ ГТ у больных с диссеминированным РМЖ в зависимости от локализации метастазов (%)

Вариант ГТ	Локализация метастазов			
	Кости	Легкие и плевра	Печень	Сочетанные
Там 20	35,7 ± 9,1	29,6 ± 8,8	12,5 ± 6,8	23,7 ± 6,9
Тор 60	40,0 ± 9,8	38,5 ± 9,5	23,1 ± 8,3	31,6 ± 7,5
Тор 240	58,3 ± 10,1	44,0 ± 9,9	34,8 ± 9,9	32,3 ± 8,0
Лет 2,5	48,0 ± 10,0	37,3 ± 9,3	26,1 ± 9,2	31,6 ± 7,5

В табл. 5 представлены данные о продолжительности ремиссии у исследуемых больных с учетом локализации метастазов. При изолированном метастатическом поражении костей, печени, легких и плевры медиана продолжительности ремиссии у больных группы Тор 240 была существенно выше, чем в других исследуемых группах (Там 20, Тор 60, Лет 2,5). При сочетанных метастазах медиана продолжительности ремиссии в группах Тор 240, Тор 60 и Лет 2,5 была приблизительно одинаковой, но достоверно превосходила таковую в группе Там 20. Следует также отметить, что медиана продолжительности ремиссии у больных, получавших Там 20, при всех локализациях метастазов была достоверно меньше по сравнению с Тор 240, Тор 60 и Лет 2,5.

Таблица 5
Медиана продолжительности ремиссии у больных, получавших ГТ

Вариант ГТ	Медиана продолжительности ремиссии (мес) в зависимости от локализации метастазов			
	Кости	Легкие и плевра	Печень	Сочетанные
Там 20	14,4	9,8	5,8	8,6
Тор 60	19,5	12,3	7,1	12,1
Тор 240	24,3	16,4	10,5	13,3
Лет 2,5	21,1	14,2	8,0	12,8

Наиболее мягкий токсический профиль проводимой ГТ отмечен в группе Тор 60. Повышенные дозы Тор до 240 мг не приводило к существенному увеличению выраженности токсических эффектов. При этой дозировке спектр и частота развития побочных эффектов практически не отличались от таковых при применении Лет 2,5. Токсический профиль Там 20 по сравнению с Тор и Лет был значительно выраженнее.

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные свидетельствуют о достоверно более высокой эффективности Тор по сравнению с Там при диссеминированном РМЖ. При этом Тор оказался эффективнее Там при использо-

вании как в высоких (240 мг), так и в стандартных (60 мг) дозах. Преимущество Тор над Там было выявлено и при подробном анализе эффективности лечения в зависимости от рецепторного статуса опухоли и от локализации метастазов. Токсический профиль и частота развития побочных эффектов Тор, даже при использовании его в высоких дозах, свидетельствуют о его более высокой безопасности по сравнению с Там.

2. Следует также отметить, что Тор 60 продемонстрировал сравнительно одинаковую эффективность с Лет 2,5. В то же время эффективность Тор 240 оказалась незначительно выше эффективности Лет независимо от рецепторного статуса опухоли и локализации метастазов.

3. Полученные данные дают возможность рекомендовать Тор для использования в качестве ГТ первой линии у больных с диссеминированным РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anttila M, Valavaara R, Kivinen S, *et al.* J. Pharmacokinetics of toremifene. J. Steroid Biochem 1990; **36**: 249–51.
2. Bishop J, Murray R, Webster L, *et al.* Phase I clinical and pharmacokinetic study of high-dose toremifene in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1992; **30**: 174–8.
3. Bratherton D, Brown C, Buchanan R, *et al.* A comparison of two doses of tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer: 10 mg versus 20 mg. Brit J Cancer 1984; **50**: 199–205.
4. Buzdar A, Hortobagyi G. Tamoxifen and toremifene in breast cancer: comparison of safety and efficacy. J Clin Oncol 1998; **16**: 348–53.
5. Carthew P, Martin E, White I, *et al.* Tamoxifen induces short-term cumulative DNA damage and liver tumors in rats: promotion by Phenobarbital. Cancer Res 1995; **55**: 544–7.
6. Comings S, Eckert S, Krueger KA, *et al.* The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the more randomized trial. JAMA 1999; **281**: 2189–97.
7. DeGregorio M, Ford J, Benz C, Wiebe V. Toremifene: Pharmacological and pharmacokinetic basis of reversing multidrug resistance. J Clin Oncol 1989; **7**: 1359–64.
8. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998; **351** (9114): 1451–67.
9. Fisher B, Costantino J, Redmond C, *et al.* Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the national surgical adjuvant breast and bowel projects (NSABP) B-14. J Nat Cancer Inst 1994; **86**: 527–37.
10. Fornander T, Hellstrom A, Moberger B. Descriptive clinicopathologic study of 17 patients with endometrial cancer during or after adjuvant tamoxifen in early breast cancer. J Nat Cancer Inst 1993; **85**: 1850–5.
11. Fornander T, Rutqvist L, Cedermarck B, *et al.* Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. Lancet 1989; 117–20.
12. Kangas L. Review of the pharmacological properties of toremifene. J Steroid Biochem 1990; **36**: 191–5.

13. Watanabe N, Koyama M, Yamashita K, Tominaga T. Metabolism of toremifene in the rat. Antibiot Chemother (Japanese) 1996; **12**: 287–96.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF TOREMIFENE, TAMOXIFEN, AND LETROZOLE IN TREATMENT OF PATIENTS WITH DISSEMINATED BREAST CANCER

R.S. Zejnalov, I.N. Musaev, S.R. Giyasbejli,
N.R. Dadasheva, D.A. Gasanzade, A.I. Yusifov,
N.A. Akhadova

Summary. *The findings are reported to a randomized clinical study aiming to compare the efficiency and toxicity levels of tamoxifen (Tamoxifen), toremifene (Fareston®), and letrozole (Femara®) in treatment of disseminated breast cancer in women with the established receptor status. The study involved 451 patients who were randomized into four groups: 117 (25.9%) were treated with tamoxifen 20 mg (Tam 20); 115 (25.5%) with toremifene 60 mg (Tor 60); 106 (23.5%) with toremifene 240 mg (Tor 240), and 113 (25.1%) with letrozole 2.5 mg (Let 2.5). The main criteria of the efficiency included objective effect and median of the remittance duration. The subjective effect and toxicity signs were used as addition criteria. The frequency of the objective response to treatment (full + partial regression) was 25.6 for Tam 20; 33.0 for Tor 60; 41.5 for Tor 240; and 35.4% for Let 2.5 respectively. The median of the remittance duration in the groups was 9.2 months (Tam 20), 11.3 months (Tor 60), 14.5 months (Tor 240), and 13.1 months (Let 2.5). The treatment was well tolerated in all the groups. Results of studies were presented on 9th Congress of Japanese mammologist at January 21, 2006 in Fukuoka, Japan.*

Key Words: breast, cancer, hormonotherapy, tamoxifen, toremifene, letrozole.

Адрес для переписки:

Зейналов Р.С.
E-mail: rzeynalov@yandex.ru
Мусаев И.Н.
E-mail: ilgarmn@yandex.ru

Публикация предоставлена «Orion Corporation» «ORION PHARMA»

Представительство в Киеве:
04116, Киев, ул. Шолуденко 3, офис 309
E-mail: alexander.rostokin@orionpharma.com
Tel.: +38 (044) 230-47-21
Fax: +38 (044) 230-47-22
Александр Ростокин
<http://www.orionpharma.com.ua>