

С.К. Азатян
Н.А. Зализняк

Городской онкологический
центр, Днепрпетровск,
Украина

ТОРЕМИФЕН (ФАРЕСТОН) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ

Ключевые слова:

метастатическая меланома,
иммуно-гормонотерапия,
торемифен (Фарестон).

Резюме. Медиана выживаемости при установлении диагноза метастатическая меланома (ММ) составляет 6–9 мес. Для локализованных форм меланомы стандартом лечения является операция; для ММ консенсуса по системной терапии нет, поскольку последняя позволяет получить объективный ответ у 15–23% больных, не влияя на общую выживаемость. Для оценки эффективности иммуно-гормонотерапии (ИГТ) рандомизировано две группы больных с ММ: 25 больных 1-й группы получали интерферон-альфа2b (ИФ), левамизол (Л) и тамоксифен (20 мг/сут), 2-й (основная группа — 18 человек) — ИФ, Л и торемифен (120 мг/сут). В 1-й группе частота полных регрессий составила 0,0%, частичных — 20,0% (общий ответ — 20%), во 2-й — соответственно 5,5 и 27,8% (33,3%). Медиана времени до прогрессирования составила соответственно 3,1 и 5,7 мес. Данные по общей выживаемости пока отсутствуют.

Заболеваемость злокачественной меланомой кожи повышается из года в год как во всем мире, так и в Украине. В 2003 г. заболеваемость в мире составила 3,4 на 100 000 населения, в Украине — 4,7, а в 2004 г. — 3,7 и 5,0 соответственно. Причем в Украине около 24% первичных случаев выявляют уже при III–IV стадии [1]. 10-летняя выживаемость для III стадии составляет до 20, для IV — до 3%. [1, 2] Медиана выживаемости при установлении диагноза метастатическая меланома (ММ) составляет 6–9 мес [2, 3]. Для локализованных форм меланомы стандартом лечения является операция. Для распространенных и метастатических форм заболевания консенсуса относительно терапии нет, что делает разработку принципов системного лечения особенно актуальной [4]. По данным Национального института рака США [5] после паллиативного иссечения всех операбельных очагов (или вместо операции, когда она невозможна) применение системных методов (химио-, гормоно-, иммунотерапии) позволяет получить объективный ответ максимум у 20% больных, без особого влияния на общую выживаемость. В связи с чем рекомендуется максимально предлагать таким пациентам участие в клинических испытаниях новых препаратов и вакцин. Европейское общество мультидисциплинарной онкологии ESMO [6] допускает применение в монорежиме (при удовлетворительном самочувствии и переносимости) дакарбазина и других химиопрепаратов. Проведенные в США и ЮАР исследования [7–9] не выявили преимуществ схем Dartmouth по сравнению с комбинацией дакарбазин с тамоксифеном и монорежимом дакарбазина. Канадское исследование J.J. Rusthoven и соавторов [10] показало неэффективность эскалации дозы тамоксифена — режим 160 мг/сут не отличался по эффективности от 20 мг/сут. В то же время, по данным

Национального Института рака США [5], добавление в схему лечения больных с ММ интерферона позволяет на 53% улучшить непосредственный эффект, хотя и не существует комбинации, существенно влияющей на общую выживаемость (медиана — до 9 мес). Применение левамизола позволяло на 29% снизить частоту рецидивов [11].

Планируя исследование, мы исходили из того, что торемифен практически не отличается по структуре молекулы (присоединен 1 атом хлора) от тамоксифена и тоже относится к селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов (SERM). Однако установлено, что торемифен обладает неизученным цитолитическим эффектом и эффективен при опухолях с множественной лекарственной резистентностью (рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, меланома) [12, 13]. Также есть данные исследований, подтверждающие эффективность применения торемифена в высокодозовых режимах [14]. Японские исследователи доказали антиангиогенную и, соответственно, антиметастатическую активность торемифена *in vitro* и на животных [15]. Относительно эффектов применения торемифена при лечении пациентов со злокачественной меланомой проведено немного исследований (гораздо больше их по тамоксифену), но они отражают все фазы клинических испытаний (2-я фаза проходила под эгидой EORTC, протокол № 18891) [16]. Кроме того, есть интересные клинические наблюдения американских исследователей о перспективности топического использования геля торемифена [17].

Учитывая изложенное, цель нашей работы — сравнение эффективности амбулаторной комбинированной иммуно-гормонотерапии (ИГТ) с применением тамоксифена или торемифена при ММ с эстрогенположительным рецепторным статусом (ER+).

В дослідження включені 43 хворих, рандомізованих на дві групи: контрольна (1-я) — отримували інтерферон-альфа2b, левамизол і тамоксифен, основна (2-я) — отримували інтерферон-альфа2b, левамизол і тореміфен. Діагноз у всіх хворих був підтверджено морфологічно, проводили імуногістохімічне дослідження експресії рецепторів естрогенів в пухли. Метастази меланоми були підтверджені шляхом рентгенологічного (комп'ютерна томографія), сонологічного, клінічного обстеження.

Для дотримання етичності в 2-ю групу включали хворих, у яких виявлені прогресування захворювання при хіміотерапії (ХТ) з дакарбазином, або тих, призначити ХТ яким було неможливо. Терапію проводили до виснаження клінічного ефекту. Контрольну (1-ю) групу набирали шляхом аналізу амбулаторних карт (приведена схема ІГТ не суперечить даним літератури і часто застосовується в Дніпропетровському онкологічному центрі). Ввиду невеликої кількості «охоронених» (ЕСОГ 0–2) пацієнтів з ММ після ХТ дакарбазином вибірка отримала невелику — 25 хворих в 1-й і 18 в 2-й групі.

Хворі 1-ї групи (14 жінок і 11 чоловіків) отримували інтерферон-альфа2b по 3 млн МЕ щодня 3 рази в тиждень, левамизол — по 150 мг *per os* 2 рази в тиждень, тамоксифен — по 20 мг/сут. В 2-й групі (8 жінок і 10 чоловіків) застосовували інтерферон-альфа2b, левамизол в аналогічному режимі і тореміфен (Фарестон) — 120 мг/сут.

Лікування проводили амбулаторно, всі хворі перенесли його задовільно. Частота виникнення побічних ефектів (гіпертермія — до 38,5 °С, послаблення стільця, «приливи» у жінок) була практично однаковою в обох групах, додаткових призначень для корекції побічних ефектів і скасування лікування не було.

В 1-й групі повних регресій (ПР) не отримано, частинну регресію (ЧР) виявили у 5 (20%) хворих, стабілізацію процесу (СтП) — у 8 (32%). У решти хворих відзначали прогресування (П) на фоні лікування, через 1–2 міс з початку їх переводили на симптоматичну терапію. В 2-й групі у 1 (5,5%) хворого досягнута ПР (продовжена 2 міс, потім з'явилися нові осередки), ЧР — у 5 (27,8%), СтП — у 8 (44,4%). Медіана часу до прогресування захворювання склала 3,1 міс в 1-й і 5,7 міс — в 2-й групі. Дані про загальну виживаність в 2-й групі поки немає.

Таким чином, безпосередні результати показують певне переваження застосування ІГТ хворих з ММ тореміфену порівняно з такою ж з тамоксифеном, однак для остаточного аналізу необхідно оцінити результати загальної виживаності хворих 2-ї групи. Оскільки ефективність дослідження схем ІГТ при ММ настільки ж невисока, як і ефективність ХТ, цілком доцільно дослідити високодозові режими то-

реміфену (240–300 мг/сут) або нові схеми лікування, зокрема комбінацію тореміфену (з хіміопрепаратами, інтерлейкінами).

ЛІТЕРАТУРА

1. Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Горох ЄЛ та ін. Рак в Україні, 2003–2004. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Націон канцер-реєстру України. Київ, 2004. 95.
2. Balch CM. Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide. *Semin Surg Oncol* 1992; **8**: 400–14.
3. Справочник по онкології/Под ред НН Трапезникова, ИВ Поддубной/ Москва: КАППА, 1996. 620 с.
4. Демидов ЛВ, Харкевич ГЮ. Адьювантне лікування хворих меланоми шкіри. *Практ онкологія* 2001; **8** (4): 42–9.
5. Офіційний сайт Національного інституту рака США <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
6. Офіційний сайт ESMO <http://www.esmo.org>
7. Chapman PB, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Darthmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; **17** (9): 2745–51.
8. Huncharek M, et al. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis. *Melanoma Res* 2001; **11** (1): 75–81.
9. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; **16** (5): 1743–51.
10. Rusthoven JJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1996; **4** (7): 2083–90.
11. Dickler MN, et al. Adjuvant therapy of malignant melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1997; **6** (4): 793–812.
12. Гершанович МЛ і др. Гормонотерапія розповсюдженого рака нирки високими дозами тореміфену (Фарестона). *Вопр онкології* 1996; **42** (5): 105–9.
13. Sharan Raghov, et al. Toremifene prevents prostate cancer in the transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model. *Cancer Research* 2002; **62**: 1370–6.
14. Purhonen S, Valavaara R, Vuorinen J, Hajba A. High dose toremifene in advanced breast cancer resistant to or relapsed during tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat* 1994; **29** (3): 223–8.
15. Okada M, Ogasawara A, Sekine K, et al. Antiangiogenic and antimetastatic effects of toremifene citrate. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001; **28** (8): 1099–104.
16. Kleeborg UR, Engel E, Brocker EB, et al. Effect of Toremifene in patients with metastatic melanoma: a phase II study of the EORTC melanoma Cooperative Group. *Melanoma Res* 1993; **3** (2): 123–6.
17. Maenpaa J, Dooley T, Wurz G, et al. Topical toremifene: a new approach for cutaneous melanoma? *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; **32** (5): 392–5.

TOREMIFENE (FARESTON) IN TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC MELANOMA

S.K. Azatyan, N.A. Zaliznyak

Summary. *The median survival at the diagnosing of metastatic melanoma (MM) is 6 to 9 months. For localized forms of melanoma, the standard treatment method is surgery. As regards MM, there is no consensus about the system therapy, because an objective response*

is achieved in 15 to 23% patients, the overall survival rate being not affected. To assess the efficacy of immunohormonotherapy (IHT), two groups of MM patients were randomized: the first group (25 patients) was treated with interferon-alpha-2b (IF), levamisole (L), and tamoxifen (20 mg/day), patients of the second, i.e. main group (18 patients) were treated with IF, L, and toremifene (120 mg/day). In the first group, the frequency of full regression was 0.0; that of partial regression was 20.0% (overall response being 20%). In the second group, these rates were 5.5% and 27.8% (33.3%) respectively. The median of time before progression was

3.1 and 5.7 months respectively. The data on the overall survival is not yet available.

Key Words: metastatic melanoma, immunohormonotherapy, toremifene (Fareston).

Адрес для переписки:

Азатян С.К.
49100, Днепропетровск, ул. Космическая, 21
Городской онкологический центр,
Городская клиническая больница № 19
E-mail: azatyan@ukr.net