

Запорожская медицинская академия последипломного образования

# ЭНДОКРИНОТЕРАПИЯ РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВСЕ ЛИ АНТИЭСТРОГЕНЫ ОДИНАКОВЫ?



А.А. Ковалев

Адрес:  
Ковалев Алексей Алексеевич  
69096, Запорожье, бульв. Винтера, 20  
Запорожская медицинская академия  
последипломного образования  
Тел.: +38 (066) 714-50-05  
E-mail: kovalev.onco@gmail.com

**Ключевые слова:** рак грудной железы, тамоксифен, торемифен, антиэстрогены, эндокринотерапия.

В обзоре представлены данные о клинической эффективности, осложнениях и особенностях фармакодинамики двух антиэстрогенов — тамоксифена и торемифена. Установлено, что в отношении времени до прогрессирования и общей выживаемости результаты терапии тамоксифеном и торемифеном идентичны при применении препаратов как в адъювантном, так и в паллиативном режиме. В то же время торемифен, в отличие от тамоксифена, не является канцерогеном (отсутствует генотоксичность), а также снижает риск жирового гепатоза, цереброваскулярных тромбозов, тромбоэмболий легочной артерии и тромбозов глубоких вен, улучшает показатели минеральной плотности кости, а также улучшает спектр всех липопротеидов, что ведет к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Торемифен по сравнению с тамоксифеном не требует проведения индивидуальных фармакогенных тестов на выявление индивидуальных полиморфизмов цитохрома P450 (CYP 2D6), то есть является препаратом с более прогнозируемым клиническим эффектом. Перспективы применения торемифена, обусловленные низкой частотой побочных эффектов, связаны с проведением длительной (10 лет) адъювантной эндокринотерапии и гормонопрофилактики рака грудной железы.

Рецепторы эстрогенов выявляют у 60% больных раком грудной железы (РГЖ). В период постменопаузы эта цифра возрастает до 75% [1–4].

Для этой группы пациентов наиболее оправданным методом лечения является эндокринотерапия, которая, в отличие от химиотерапии, обеспечивает максимальный клинический эффект при минимальной токсичности. Антиэстрогены (препараты 1-й линии гормонотерапии) используют в качестве адъювантной терапии при раннем РГЖ, в качестве паллиативного лечения при метастатическом РГЖ, а также с целью химиопрофилактики рака [5, 6].

Для клинического применения разрешены тамоксифен, торемифен и ралоксифен (не зарегистрирован в Украине). Несмотря на общий механизм действия, все три антиэстрогена имеют существенные отличия [7–11].

Цель настоящего обзора — провести анализ двух антиэстрогенов (тамоксифен и торемифен) с точки зрения клинической эффективности, генотоксичности, побочных эффектов и особенностей фармакодинамики.

## СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ (SERM)

Если не считать работ George Thomas Beatson (Lancet, 1896), выполнившего 3 успешные оофорэктомии у женщин с рецидивным и диссеминированным РГЖ, научное обоснование целесообразности

эндокринотерапии при злокачественных опухолях было предложено Charles Brenton Huggins, который получил в 1966 г. Нобелевскую премию за работы по эндокрино-индуцированной регрессии рака [12].

После первых попыток терапии РГЖ эстрогенами Olof H. Pearson (1955) [13] и андрогенами Michael B. Shimkin (1957) [14] появилась гипотеза блокады рецепторов эстрогенов в клетках РГЖ с помощью антиэстрогенов.

Первый антиэстроген — тамоксифен — синтезирован в фармацевтическом дивизионе компании Imperial Chemical Industries (ICI), Cheshire, England — AstraZeneca Pharmaceuticals двумя фармацевтами — докторами Arthur L. Walpole и Dora Richardson. Вначале препарат изучали как посткоитальный контрацептив у крыс, однако после тестирования у женщин оказалось, что тамоксифен больше стимулирует овуляцию, чем супрессирует фертильность. Дальнейшими работами докторов Michael J.K. Harper и V. Craig Jordan на протяжении 1963–1968 гг. был доказан антипролиферативный эффект тамоксифена. В 1971 г. в журнале «British Journal of Cancer» появилась первая статья M.P. Cole и соавторов об использовании тамоксифена для лечения РГЖ «A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer: a nearly clinical appraisal of ICI46474».

Второй антиэстроген — торемифен — синтезирован в корпорации «Orion» в Финляндии и одобрен для лечения РГЖ в Европе в середине 1990-х годов. После регистрации FDA

(1999) препарат разрешен к применению в США и Японии.

Структурно новый антиэстроген (торемифен) отличается от тамоксифена одним атомом хлора (Cl) в положении  $\text{CH}_2\text{ClCH}_2$ , что сообщает ему принципиально новые свойства. Прежде всего, модификация химической структуры торемифена способствует стабилизации молекулы и уменьшению образования агрессивных метаболитов, вызывающих повреждение ДНК в клетке. Кроме этого, изменение формулы препарата обеспечивает ему большую устойчивость к метаболическим изменениям, в том числе — к гипероксидации [15, 16].

## ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ АНТИЭСТРОГЕНОВ

Антиэстрогены конкурентно связываются с внутриклеточными рецепторами эстрогенов, препятствуют димеризации рецепторов и тем самым тормозят эстроген-опосредованную стимуляцию синтеза ДНК и репликацию клеток.

В отличие от тамоксифена, обладающего только антиэстрогенной активностью, противоопухолевый эффект торемифена может реализоваться как на уровне блокады димеризации рецепторов эстрогена (в рекомендуемых дозах), так и независимо от наличия рецепторов эстрогена в клетках. Так, эстроген-независимый цитолитический эффект торемифена (LD50), например при саркоме матки, проявляется при повышении дозы препарата >1000 мг/кг.

Следует отметить, что даже при таких высоких дозах торемифен не токсичен и не оказывает в отличие от тамоксифена, канцерогенного эффекта.

Противоопухолевые эффекты торемифена разнообразны и не ограничиваются только блокадой рецепторов эстрогена. Описаны такие антипролиферативные механизмы влияния на опухолевую клетку, как изменение экспрессии генов, секреция факторов индукции апоптоза, влияние на кинетику клеточного цикла [17–19].

## ГЕНОТОКСИЧЕСКИЙ И КАНЦЕРОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ АНТИЭСТРОГЕНОВ

Известно, что в грудной железе тамоксифен проявляет себя как антагонист, в то время как в эндометрии и других органах реализуется его агонистический эффект.

Агонистическое действие тамоксифена проявляется как в виде генотоксичности и индукции канцерогенеза (гидрооксидация, появление супероксидных радикалов, повреждение хромосом, мутации гена *p53*), так и в виде эпигенетических изменений (экспрессия микро-РНК, метилирование ДНК, модификация гистонов) [20].

Тамоксифеновый аддукт ДНК повышает риск развития рака эндометрия,

колоректального рака, рака желудка и гепатоцеллюлярной карциномы [21–26].

В исследовании, проводившемся в Финляндии на протяжении 1980–1995 гг., методом случай-контроль проанализированы 38 000 больных РГЖ, получавших антиэстрогены. Результаты взяты из базы данных финского реестра онкологических заболеваний. Из 144 случаев выявленного рака эндометрия 59 женщин получали терапию тамоксифеном и только 3 — торемифеном.

Эти обстоятельства позволяют отнести тамоксифен к канцерогенам IA класса, то есть доказанным канцерогенам по классификации MAIR [29, 30].

В литературе этот двойной феномен назван «дилемма тамоксифена» [26].

В отличие от тамоксифена, торемифен не классифицируется как канцерогенный препарат для людей (группа 3 по классификации MAIR) [29, 30].

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИЭСТРОГЕНОВ

По сравнению с химиотерапией, при которой развитие гематологической и негематологической токсичности представляет большую проблему, токсичность во время проведения эндокринотерапии невысока. Так, III и IV степень гематологической токсичности во время эндокринотерапии не превышает 3%, нарушение функции желудочно-кишечного тракта составляет менее 1%, нефротоксичность и кардиотоксичность отсутствуют.

В то же время, по данным исследования EORTC, количество осложнений I и II степени во время терапии тамоксифеном достаточно велико. Среди специфической токсичности следует выделить слабость (35%), диспноэ (13%), тошноту (19%), боль в костях (29%), уменьшение массы тела (15%), вазомоторные симптомы (38%).

Приливы (характерное осложнение терапии тамоксифеном) приводят к нарушению комплайенса и частому самостоятельному прекращению лечения пациентом из-за неприемлемой для него токсичности [31].

Отличается ли токсический профиль двух основных антиэстрогенов? В североамериканском исследовании NAFTA с участием популяции 1813 женщин, получающих адьювантную гормонотерапию антиэстрогенами с медианой наблюдения 59 мес, проведено прямое сравнение эффективности и безопасности терапии тамоксифеном и торемифеном.

Наиболее частыми побочными эффектами тамоксифена в данном исследовании были приливы (>20%), повышенное потоотделение (14%), тошнота (8%), головокружение (4%), периферические отеки (3%), а также рвота, повышенная утомляемость, головная боль, боль в спине, увеличение массы тела, бессонница,

возникновение парезов, тремор в конечностях, анорексия, астения.

При сравнении серьезных побочных эффектов профиль токсичности торемифена выглядел предпочтительней. Так, рак эндометрия при терапии тамоксифеном развился в 2,1% наблюдений, во время применения торемифена — в 1,0%. Катаракта на фоне терапии тамоксифеном возникла у 5,3% больных, при приеме торемифена — у 1,9%. Инсульт в группе тамоксифена наблюдали в 2,9%, в группе торемифена — в 0,5% случаев. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей в группе тамоксифена возник у 5,6%, тромбоэмболия легочной артерии у 2,5% пациентов, в группе торемифена — у 3,3 и 1,2% больных соответственно [30].

Таким образом, долгосрочными последствиями приема тамоксифена, в отличие от торемифена, было повышение риска развития рака эндометрия, первичного рака печени, катаракты и тяжелых тромбоэмболических осложнений [31].

Также был сделан вывод, что по сравнению с тамоксифеном, торемифен снижает риск жирового гепатоза после 3–5 лет приема препарата у женщин в постменопаузальный период, цереброваскулярных тромбозов, тромбоэмболий легочной артерии и тромбозов глубоких вен, улучшает показатели минеральной плотности кости (так же, как при приеме тамоксифена, но лучше, чем при применении ингибиторов ароматазы), а также улучшает спектр всех липопротеидов, что ведет к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [32, 33].

Сделано предупреждение, что торемифен все же не следует назначать больным с врожденным или приобретенным увеличением интервала Q–T, при неконтролируемой гипокалиемии и нескорригированной гипомagneзиемии. Неизвестно, существуют ли подобные ограничения для тамоксифена, поскольку соответствующие исследования не проводились [34, 35].

## РОЛЬ ФАРМАКОДИНАМИКИ В ВОПРОСЕ ВЫБОРА ПРЕПАРАТА

В ближайшее время в связи с развитием методов персонализированной терапии вопросом фармакодинамики лекарственных препаратов, по-видимому, будет придаваться большое значение. Это обусловлено тем фактом, что некоторые генетические полиморфизмы, влияющие на метаболизм лекарств, могут привести либо к увеличению токсичности, либо к уменьшению эффективности терапии.

Уже сегодня хорошо известно влияние индивидуальных генетических полиморфизмов на метаболизм некоторых лекарственных молекул в организме пациента (например клопидогрель и варфарин), что требует проведения индивидуального генетического тестирования перед назначением препарата.

Как известно, тамоксифен является пролекарством. Все биологические эффекты тамоксифена обусловлены действием его двух метаболитов: 4-гидрокси-тамоксифена и 4-гидрокси-N-дисметил-тамоксифена (эндоксифен). Именно эти метаболиты, а не сам тамоксифен, активно конкурентно связывают рецепторы эстрогена, препятствуют их димеризации и транслокации в ядро, следствием чего является ингибирование роста раковой клетки [36–39].

Внутриклеточный метаболизм тамоксифена в эндоксифен регулируется сложной системой цитохрома P450, вернее его некоторыми изоформами, в частности CYP 2D6, CYP 2D4, CYP 3A4 и CYP 3A5. Изменение активности цитохрома CYP 2D6, которое может быть генетически детерминировано или вызвано приемом некоторых антидепрессантов, связано с низкой эффективностью тамоксифена [40–44]. Обычно этот факт не учитывается в ежедневной клинической практике.

Скрытые генетические повреждения могут иметь серьезные последствия для пациента. Так, в австрийском исследовании ABCSG-8 выявлена связь между полиморфизмами CYP 2D6 и рецидивами РГЖ в течение 5 лет на фоне адъювантной терапии тамоксифеном. О влиянии ферментативных конвертаций ферментов цитохрома P450, таких как CYP 2D6, на клинические исходы РГЖ было также обращено внимание в знаменитых исследованиях BIG и АТАС.

Сегодня все чаще появляются призывы к проведению индивидуальных фармакогеномных тестов перед назначением тамоксифена. Пока еще рутинный анализ метаболитов тамоксифена перед терапией не является стандартом, однако следует помнить, что этот механизм может оказаться ведущим в формировании резистентности и при развитии рецидива заболевания.

В отличие от тамоксифена, торемифен не является пролекарством, поскольку для реализации его антиэстрогенного эффекта не требуется ферментативной конвертации цитохрома P450 (CYP 2D6). Это делает антиэстроген торемифен более привлекательным селективным модулятором рецепторов эстрогенов (SERM), не требующим проведения индивидуальных фармакогеномных тестов, то есть препаратом с более прогнозируемым клиническим эффектом.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОРЕМИФЕНА

В I фазе клинических исследований изучена наиболее эффективная доза торемифена от 10 до 680 мг (эффективность/переносимость) при однократном применении препарата.

Во II фазе при выбранной дозе 60 мг наблюдали объективные по-

казатели полного и частичного ответа на уровне 50% при хорошей переносимости терапии.

На основании результатов исследований I и II фазы проведены рандомизированные исследования III фазы, в которых сравнили торемифен с тамоксифеном «face-to-face» [43–51].

#### Паллиативная терапия торемифеном

При метастатическом эстроген-рецептор-положительном РГЖ проведено 3 проспективных рандомизированных клинических исследования. В североамериканском исследовании принимали участие женщины в пре- и постменопаузе, в восточноевропейское и североамериканское были вовлечены женщины только в постменопаузе. Во всех 3 исследованиях пациенты имели по крайней мере 1 измеримый метастатический очаг, в большинстве случаев локализованный в печени, легких, а также костях [52].

Эффективность терапии оценивали по основным критериям: общий ответ, время до прогрессирования заболевания, общая выживаемость. Доверительный интервал (95% ДИ) был рассчитан для относительного риска неблагоприятного события — прогрессирования заболевания или смерти. В исследованиях получены идентичные результаты для обеих групп пациентов.

По результатам клинических исследований III фазы прямого сравнения тамоксифена и торемифена при метастатическом РГЖ проведен метаанализ. Последний включал 1421 большую: группа торемифена — 725 лиц (доза препарата 40–60 мг) и группа тамоксифена — 696 лиц (доза 20–40 мг). Исследования были проведены в США, Германии, Финляндии и Японии.

По данным исследования подтверждена эквивалентность торемифена и тамоксифена по показателям ответа (24,0% против 25,3% соответственно), времени до прогрессирования (4,9 мес против 5,3 мес) и времени выживаемости (31,0 мес против 33,1 мес) [50, 53].

#### Адъювантная терапия торемифеном

В 4 исследованиях проведена оценка эффективности торемифена против тамоксифена у женщин с РГЖ в постменопаузе во время применения адъювантной терапии: североамериканское исследование NAFTA, исследование Международной исследовательской группы IBCSG (2 отдельных испытания с объединенными результатами) и финское исследование FBCG [53–55].

В исследовании NAFTA (данные представлены в публикации [54]) приняли участие 1813 женщин с РГЖ, положительным по рецептору эстрогена, в пре- и постменопаузе из 93 академических и неакадемических североамериканских онкологических центров. Исследование проходило с июля

1998 по декабрь 2002 г. и предполагало проведение прямого сравнения эффективности и безопасности торемифена (60 мг) и тамоксифена (20 мг), назначаемых в адъювантном режиме на протяжении 5 лет. Больные, получавшие химиотерапию, из исследования были исключены. Оценивали выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость.

Медиана наблюдения за больными составила 59 мес. 5-Летняя актуарная выживаемость без прогрессирования не отличалась в группе тамоксифена и торемифена (91,2 и 91,2% соответственно). 5-Летняя актуарная общая выживаемость также была практически одинаковой в обеих группах (92,7% по сравнению с 93,7% соответственно).

В объединенном международном исследовании IBCSG (The International Breast Cancer Study Group) безрецидивная 5-летняя выживаемость и общая выживаемость также оказались одинаковыми (первый показатель составил 72% для торемифена и 69% — для тамоксифена; второй — 85% для торемифена и 81% — для тамоксифена).

В финском масштабном исследовании FBCG (Finnish Breast Cancer Group) при 3-летнем наблюдении в группах торемифена (40 мг ежедневно) и тамоксифена (20 мг ежедневно) различий в показателях общей выживаемости не отмечено [50, 53, 54, 56–61].

#### Высокие дозы торемифена

Хорошая переносимость торемифена при низкой токсичности позволяет применять препарат в дозах, превышающих рекомендуемые (60 мг/сут). После прогрессирования при тамоксифене торемифен в дозе 240 мг/сут показал лучшие результаты, чем ингибиторы ароматазы (препаратом сравнения был летрозол в дозе 2,5 мг). Так, объективный ответ на фоне терапии торемифеном составил 41,5%, при летрозоле — 35,4%, стабилизация — 54,7 и 52,2% соответственно и прогрессирование заболевания — 3,8 и 12,4% соответственно.

Продолжительность ремиссии на фоне терапии торемифеном была сопоставима с группой летрозолом и значительно превосходила данный показатель в группе больных, применявших тамоксифен [62–70].

Высокие дозы торемифена были применены для лечения пациентов с другими локализациями рака.

При метастатическом почечно-клеточном раке торемифен в дозе 300 мг/сут приводил к 17% частичных ответов, а также обладал выраженным анальгезирующим эффектом [71].

При десмоидных опухолях торемифен в дозе 240 мг обуславливал стабилизацию патологического процесса, частичный и полный ответ у 25% больных. В этой

группе также отмечен выраженный анальгезирующий эффект [72–76].

При нерезектабельном раке эндометрия применение торемифена в дозе 200 мг/сут приводило в 35% случаев к стабилизации, частичному и полному ответу [77]. Следует оговориться, что торемифен не должен назначаться у женщин с карциномой эндометрия при условии возможности ее радикального лечения.

## ГОРМОНОПРОФИЛАКТИКА РГЖ

Большие транснациональные исследования с участием десятков тысяч женщин получили доказательства I-го уровня пользы химиопрофилактики РГЖ с помощью селективного модулятора рецепторов эстрогенов (SERM). В Северной Америке и Европе проведено 4 рандомизированных исследования с участием почти 23 000 женщин в пре- и постменопаузе сроком от 5 до 8 лет.

В рамках исследований показано снижение риска развития как инвазивного, так и неинвазивного РГЖ примерно на 1/2 не менее чем на 10 лет, преимущественно для РГЖ, положительного по рецептору эстрогена, у женщин, получавших химиопрофилактику тамоксифеном.

Однако в ходе исследования выявлены проблемы, а именно — нежелание больных долгосрочно изменять свой образ жизни из-за высокой токсичности этого вида терапии. В первую очередь отмечен повышенный риск развития рака эндометрия, тромбоэмболических осложнений, катаракты и приливов.

Сделан вывод, что для длительной химиопрофилактики РГЖ предпочтительным антиэстрогеном является препарат, вызывающий меньшее количество побочных эффектов и осложнений [78].

## Выводы

Таким образом, анализ многочисленных клинических испытаний, в том числе метаанализов, по конкретным аспектам фармакологии торемифена цитрата позволяют прийти к заключению, что данный антиэстроген является столь же эффективным, как и тамоксифен, однако обладает значительно лучшим профилем переносимости и безопасности при терапии как метастатического, так и раннего РГЖ. Об этом свидетельствует более 500 000 человеко-лет коллективного опыта применения торемифена на протяжении 20 лет.

Перспективным, по всей видимости, будет использование препарата в качестве длительной адъювантной гормонотерапии (10 лет) в группах повышенного риска, а также для химиопрофилактики РГЖ.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bentzon N., Düring M., Rasmussen B.B. et al. (2008) Prognostic effect of estrogen receptor status

across age in primary breast cancer. *Int. J. Cancer*, 122(5): 1089–1094.

2. Clark G.M., McGuire W.L. (1988) Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin. Oncol.*, 15(2 Suppl 1): 20–25.

3. Colleoni M., Rotmensz N., Maisonneuve P. et al. (2012) Outcome of special types of luminal breast cancer. *Ann. Oncol.*, 23: 1428–1436.

4. Perou C.M., Sarlie T., Eisen M.B. et al. (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406: 747–752.

5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365: 1687–1717.

6. Osborne C.K. (1998) Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 339: 1609–1618.

7. Valavaara R., Pyrhönen S., Heikkinen M. et al. (1988) Toremifene, a new antiestrogenic compound, for treatment of advanced breast cancer. Phase II study. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 24: 785–790.

8. Modig H., Borgström S., Nilsson I., Westman G. (1990) Phase II clinical study of toremifene in patients with metastatic breast cancer. Preliminary communication. *J. Steroid. Biochem.*, 36: 235–236.

9. Gundersen S. (1990) Toremifene, a new antiestrogenic compound in the treatment of metastatic mammary cancer. A phase II study. *J. Steroid. Biochem.*, 36: 233–234.

10. Pyrhönen S., Valavaara R., Heikkinen M. et al. (1990) Treatment of advanced breast cancer with 20 mg toremifene, a phase II study. Preliminary communication. *J. Steroid. Biochem.*, 36: 227–228.

11. Fareston. Bridgewater NJ: Prostrakan Inc; 2012. Available at: Accessed: June 1, 2013.

12. Huggins C., Hodges C.V. (2002) Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Repr.* 1941. *J. Urol.*, 167(2): 948–951.

13. Pearson O.H., West Ch.D., Min Chiu Li (1955) Endocrine therapy of metastatic breast cancer. *AMA Arch. Intern. Med.*, 95(2): 357–364.

14. Shimkin M.B. (1963) New dimensions in cancer research. *Public Health Rep.*, 78(3): 195–206.

15. Kangas L. (1990) Review of the pharmacological properties of toremifene. *J. Steroid Biochem.*, 36: 191–195.

16. Kangas L., Nieminen A.L., Cantell K. (1985) Additive and synergistic effects of a novel antiestrogen, toremifene (Fc-1157a), and human interferons on estrogen responsive MCF-7 cells *in vitro*. *Med. Biol.*, 63: 187–190.

17. Warri A.M., Huovinen R.L., Laine A.M. et al. (1993) Apoptosis in toremifene-induced growth inhibition of human breast cancer cells *in vivo* and *in vitro*. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85: 1412–1418.

18. Kuramochi H. (1996) 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.*, 39: 2877–2886.

19. Hemminki K., Wlidlak P., Hou S.M. (1995) DNA adducts caused by tamoxifen and toremifene in human microsomal system and lymphocytes *in vitro*. *Carcinogenesis*, 16: 1661–1664.

20. Williams G.M., Iatropoulos M.J., Djordjevic M.V., Kaltenberg O.P. (1993) The triphenylethylene drug tamoxifen is a strong liver carcinogen in the rat. *Carcinogenesis*, 14: 315–317.

21. Greaves P., Goonetilleke R., Nunn G. et al. (1993) Two-year carcinogenicity study of tamoxifen in Alderley Park Wistar-derived rats. *Cancer Res*, 53: 3919–3924.

22. Bernstein L., Deapen D., Cerhan J.R. et al. (1999) Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.*, 91: 1654–1662.

23. Fisher B., Costantino J.P., Redmond C.K. et al. (1994) 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.*, 86: 527–537.

24. Rutqvist L.E., Johansson H., Signomklao T. et al. (1995) Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.*, 87: 645–651.

25. Brown K. (2009) Is tamoxifen a genotoxic carcinogen in women? *Mutagenesis*, 24: 391–404.

26. White I.N. (1999) The tamoxifen dilemma. *Carcinogenesis*, 20: 1153–1160.

27. Hirsimäki P.A.A., Mantyla E. (2002) Toxicity of antiestrogens. *Breast J.*, 8: 92–96.

28. Asaishi K., Tominaga T., Abe O. et al. (1993) Efficacy and safety of high dose NK 622 (toremifene citrate) in tamoxifen failed patients with breast cancer [in Japanese]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 20: 91–99.

29. International Agency for Research on Cancer (IARC) (2015) Agents Classified by the IARC Monographs, V. 1: 114.

30. US Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Toxicology Program. Report on Carcinogens, Thirteenth Edition. 2014.

31. Nayfield S.G., Gorin M.B. (1996) Tamoxifen-associated eye disease. A review. *J. Clin. Oncol.*, 14: 1018–1026.

32. Kusama M., Kaise H., Nakayama S. et al. (2004) Crossover trial for lipid abnormality in postmenopausal breast cancer patients during selective estrogen receptor modulators (SERMs) administrations. *Breast Cancer Res. Treat.*, 88: 9–16.

33. Marttunen M.B., Hietanen P., Tiitinen A. et al. (1998) Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83: 1158–1162.

34. Carnethon M.R., Anthony M.S., Cascio W.E. et al. (2003) A prospective evaluation of the risk of QT prolongation with hormone replacement therapy: the atherosclerosis risk in communities study. *Ann. Epidemiol.*, 13: 530–536.

35. Slovacek L., Ansorgova V., Macingova Z. et al. (2008) Tamoxifen-induced QT interval prolongation. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 33: 453–455.

36. Jin Y., Desta Z., Stearns V. et al. (2005) CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J. Natl. Cancer Inst.*, 97: 30–39.

37. Goetz M.P., Kamal A., Ames M.M. (2008) Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 83: 160–166.

38. Borges S., Desta Z., Li L. et al. (2006) Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 80: 61–74.

39. Borges S., Desta Z., Jin Y. et al. (2010) Composite functional genetic and comedication CYP2D6 activity score in predicting tamoxifen drug exposure among breast cancer patients. *J. Clin. Pharmacol.*, 50: 450–458.

40. Desta Z., Ward B.A., Soukhova N.V., Flockhart D.A. (2004) Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system *in vitro*: prominent roles for CYP 3A and CYP 2D6. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 310: 1062–1075.

41. Ingelman-Sundberg M. (2005) Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.*, 5: 6–13.

42. Goetz M.P., Knox S.K., Suman V.J. et al. (2007) The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res. Treat.*, 101: 113–121.

43. Berthou F., Dreano Y., Belloc C. et al. (1994) Involvement of cytochrome P450 3A enzyme family in the major metabolic pathways of toremifene in human liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.*, 47: 1883–1895.

44. Taras T.L., Wurz G.T., Linares G.R., DeGregorio M.W. (2000) Clinical pharmacokinetics of toremifene. *Clin. Pharmacokinet.*, 39: 327–334.

45. Hayes D.F., Van Zyl J.A., Hacking A. et al. (1995) Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 13: 2556–2566.

46. Zejnalo R.S., Musaev I.N., Giyasbeji S.R. et al. (2006) Comparative analysis of the efficacy of toremifene, tamoxifen and letrozole in treatment of patients with disseminated breast cancer. *Onkologiya*, 8: 1–4.

47. Gershanovich M., Garin A., Baltina D. et al. (1997) 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.*, 45: 251–262.

48. Pyrhönen S., Valavaara R., Modig H. et al. (1997) Comparison of toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind, the 'nordic' phase III study. *Br. J. Cancer*, 76: 270–277.

49. Holli K., Valavaara R., Blanco G. et al. (2000) Safety and efficacy results of a randomized trial comparing adjuvant toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. Finnish Breast Cancer Group. *J. Clin. Oncol.*, 18: 3487–3494.

50. Milla-Santos A., Milla L., Rallo L., Solano V. (2001) Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormone-dependent advanced breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 65: 119–124.

51. Pagani O., Gelber S., Price K. et al. (2004) 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. *Ann. Oncol.*, 15: 1749–1759.

52. Valavaara R. (1990) Phase II trials with toremifene in advanced breast cancer: a review. *Breast Cancer Res. Treat.*, 16: S31–S35.

53. Pyrhonen S., Valavaara R., Modig H. et al. (1997) Comparison of toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind, the 'Nordic' phase III study. *Br. J. Cancer*, 76: 270–277.
54. Lewis J.D., Chaggar A.B., Shaughnessy E.A. et al. (2010) Excellent outcomes with adjuvant toremifene or tamoxifen in early stage breast cancer. *Cancer*, 116: 2307–2315.
55. Valavaara R. (1990) Phase II trials with toremifene in advanced breast cancer: a review. *Breast Cancer Res. Treat.*, 16: S31–S35.
56. Kimura M., Tominaga T., Kimijima I. et al. (2014) Phase III randomized trial of toremifene versus tamoxifen for Japanese postmenopausal patients with early breast cancer. *Breast Cancer*, 21: 275–283.
57. International Breast Cancer Study Group (2004) 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. *Ann. Oncol.*, 15: 1749–1759.
58. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998) Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 351: 1451–1467.
59. Holli K. (2002) The Finnish Breast Cancer Group: tamoxifen versus toremifene in the adjuvant treatment of breast cancer. *Eur. J. Cancer*, 38(suppl 6): S37–S38.
60. Holli K., Finnish Breast Cancer Group (2002) Tamoxifen versus toremifene in the adjuvant treatment of breast cancer. *Eur. J. Cancer*, 38: S37–8.
61. Zhou W.B., Ding Q., Chen L. et al. (2011) 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.*, 128: 625–631.
62. Gams R.A., Hajba A. (2002) High-dose toremifene in the management of advanced breast cancer refractory to tamoxifen and other therapies. Florida, USA: ASCO, Orlando.
63. Pyrhönen S., Valavaara R., Vuorinen J., Hajba A. (1994) High dose toremifene in advanced breast cancer resistant to or reapsed during tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res. Treat.*, 29: 223–228.
64. Hietanen T., Hakala T., Baltina D. et al. (1997) Open phase II study of high-dose toremifene as first-line therapy for advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park)*, 11: 37–40.
65. Yamamoto Y., Kawazoe T., Iwase H. (2005) Experience of high-dose toremifene treatment for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 32: 1415–1419.
66. Ohtake T., Yasuda M., Watanabe K. et al. (2009) Efficacy and safety of high-dose toremifene for hormone-responsive advanced or metastatic breast cancer patients with failed prior treatment by aromatase inhibitors. *Gan To Kagaku Ryoho*, 36: 1459–1463.
67. Sawaki M., Wada M., Sato Y. et al. (2012) High-dose toremifene as first-line treatment of metastatic breast cancer resistant to adjuvant aromatase inhibitor: A multicenter phase II study. *Oncol. Lett.*, 3: 61–65.
68. Tokura H., Fujisaki M., Takahashi T. et al. (2012) A study of the efficacy of high-dose toremifene in advanced and recurrent breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 39: 1071–1073.
69. Koike K., Edo M., Higaki M. et al. (2013) The clinical benefit of high-dose toremifene for metastatic breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 40: 877–880.
70. Ogata H., Okamoto Y., Arima Y. et al. (2013) Phase II clinical trial of high-dose toremifene as primary hormone therapy in aromatase inhibitor-resistant breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 40: 749–753.
71. Gershanovich M.M., Moiseyenko V.M., Vorobjev A.V. et al. (1997) High-dose toremifene in advanced renal-cell carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 39: 547–551.
72. Samuels B.L., Barbour L., Tolzien K. et al. (2002) High-dose toremifene in the treatment of desmoid tumors. Presented at ASCO, Orlando, Florida, USA.
73. Bus P.J., Verspaget H.W., van Krieken J.H. et al. (1999) Treatment of mesenteric desmoid tumours with the antiestrogenic agent toremifene: case histories and an overview of the literature. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 11: 1179–1183.
74. Benson J.R., Mokbel K., Baum M. (1994) Management of desmoid tumours including acase report of toremifene. *Ann. Oncol.*, 5: 173–177.
75. Brooks M.D., Ebbs S.R., Colletta A.A. et al. (1992) Desmoid tumours treated with triphenyl ethylenes. *Eur. J. Cancer*, 28A: 1014–1018.
76. Maseelall P., Robins J.C., Williams D.B. et al. (2005) Stabilization and regression of a recurrent desmoid tumor with the antiestrogen toremifene. *Fertil. Steril.*, 84: 509.
77. Horvath G., Stendahl U., Kalling M. et al. (1990) Antiestrogenic treatment of advanced and recurrent carcinoma corporis uteri — A phase II study of toremifene. *Anticancer Res.*, 10: 323–326.
78. Visvanathan K., Chlebowski R.T., Hurlley P. et al. (2009) American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J. Clin. Oncol.*, 27: 3235.

### Ендокринотерапія раку грудної залози: чи всі антиестрогени однакові?

*О.О. Ковальов*

*Зaporizька медична академія післядипломної освіти*

**Резюме.** В огляді наведено дані про клінічну ефективність, ускладнення і особливості фармакодинаміки двох антиестрогенів — тамоксифену і тореміфену. Встановлено, що стосовно часу до прогресування і загальної виживаності результати терапії тамоксифеном та тореміфеном ідентичні при застосуванні препаратів як в ад'ювантному, так і паліативному режимі. Водночас тореміфен, на відміну від тамоксифену, не є канцерогеном (відсутня генотоксичність), а також знижує ризик жирового гепатозу, цереброваскулярних тромбозів, тромбоемболії легеневої артерії та тромбозів глибоких вен, покращує показники мінеральної щільності кістки, а також поліпшує спектр всіх ліпопротеїдів, що сприяє зниженню ризику серцево-судинних ускладнень. Тореміфен порівняно з тамоксифеном не потребує проведення індивідуальних фармакогеномних тестів на виявлення індивідуальних поліморфізмів цитохрому P450 (CYP 2D6), тобто є препаратом з більш прогнозованим клінічним ефектом. Перспективи застосування тореміфену, зумовлені низькою частотою побічних ефектів, пов'язані з проведенням тривалої (10 років) ад'ювантної ендокринотерапії і гормонопрофілактики раку грудної залози.

**Ключові слова:** рак грудної залози, антиестрогени, тамоксифен, тореміфен, ендокринотерапія.

### Hormonal treatment of breast cancer patients: are all antiestrogens equal?

*O.O. Kovalev*

*Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education*

**Summary.** The review presents data on clinical efficacy, complications and pharmacodynamic features of two antiestrogens — tamoxifen and toremifene. It is found that the results of tamoxifen and toremifene treatment concerning time to progression and overall survival are identical in the application of drugs for adjuvant and for palliative regimen. At the same time, toremifene as compared with tamoxifen isn't carcinogenic (no genotoxicity) and reduces the risk of steatosis, cerebrovascular thrombosis, pulmonary embolism and deep vein thrombosis, improves bone mineral density, as well as improves the spectrum of all lipoproteins, thus reduces the risk of cardiovascular complications. Toremifene compared with tamoxifen doesn't require individual pharmacogenomic tests for the identification of individual polymorphisms of cytochrome P450 (CYP 2D6), that is a drug with more predictable clinical effect. Prospects for the use of toremifene caused by a low incidence of side effects are associated with the long-term (10 years) and adjuvant hormonal therapy and hormonal prevention in breast cancer patients.

**Key words:** breast cancer, antiestrogens, tamoxifen, toremifene, hormonal treatment.