

А.М. Гарин, С.А. Жарков, Т.М. Надеждина,
З.В. Кузьмина, Н.Ю. Сидорова

ТОРЕМИФЕН — НОВЫЙ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ АНТИЭСТРОГЕН

НИИ клинической онкологии

Торемифен — новый антиэстроген, синтезированный в лаборатории фирмы "Фармос" (Финляндия).

Торемифен связывает эстрогенные рецепторы опухолевых клеток и таким образом мешает пролиферативному действию эндогенных эстрогенов [1]. Имеются экспериментальные данные, доказывающие возможность реверсии множественной лекарственной устойчивости под влиянием этого препарата [2]. В отличие от тамоксифена для торемифена не доказано канцерогенное действие [4].

При исследовании препарата по I фазе было установлено, что торемифен в дозах до 680 мг не вызывал серьезных побочных явлений. В течение курса лечения и после введения препарата не было отмечено отклонений гематологических, гемодинамических и клинико-биохимических параметров [3].

Во II фазе исследований было показано, что торемифен обладает выраженным противоопухолевым действием, особенно как препарат первой линии у постменопаузальных больных с распространенным раком молочной железы (РМЖ).

В отделении клинической фармакологии ОНЦ РАМН с 1987 г. по настоящее время проводится III фаза клинических испытаний двух дозовых режимов торемифена в сравнении с тамоксифеном при лечении больных неоперабельным РМЖ.

Цель исследования — сравнение торемифена в дозах 60 и 240 мг/сут с тамоксифеном в дозе 40 мг/сут.

Так как упомянутое исследование является кооперированным и международным, следовательно, итоги его окончательно не подведены, в настоящем сообщении мы остановимся только на результатах применения торемифена в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ОНЦ РАМН.

Материалы и методы. Торемифен применялся для лечения 78 больных диссеминированным РМЖ. 40 больных (1-я группа) получали препарат в дозе 240 мг/сут, 38 больных (2-я группа) — 60 мг/сут. В 1-й группе оценке подлежат 36 больных, во 2-й — 35 больных. Критерии включения в исследование: постменопаузальные больные; распространенный РМЖ; гистологически верифицированный диагноз; положительные или неизвестные рецепторы эстрогенов в опухоли; измеряемая или оцениваемая (только метастазы в кости) болезнь; ранее не проводившаяся гормональная терапия; статус Карновского больше 50; предполагаемая продолжительность жизни более 3 мес.

Важно подчеркнуть, что никто из пациентов ранее не подвергался гормональной терапии (химиотерапия была ранее только адъювантной). Таким образом, торемифен назначался как препарат первой линии при лечении распространенного РМЖ. Принципиально в исследование не включались больные с отрицательными рецепторами эстрогенов. Все больные имели диссеминированные опухолевые процессы или неоперабельную опухоль (табл. 1).

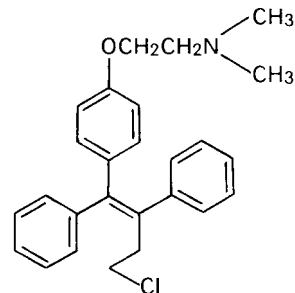
Торемифен в дозе 60 мг/сут применялся по 1 таблетке 1 раз утром, в дозе 240 мг/сут — по 2 таблетки 2 раза в день.

А.М. Гарин, С.А. Жарков, Т.М. Надеждина,
З.В. Кузьмина, Н.Ю. Сидорова

TOREMIFENE — A NEW PROMISING ANTIESTROGEN

Research Institute of Clinical Oncology

Toremifene is a new antiestrogen synthesized at Pharmos (Finland).



Toremifene binds estrogen receptors of tumor cells and thereby prevents proliferative action of endogenous estrogens [1]. There are experimental data supporting the possibility of reversion of multidrug resistance under the effect of this drug [2]. Toremifene's carcinogenic activity is not proven, unlike tamoxifen's [4].

In phase I clinical trial toremifene at doses up to 680 mg did not induce serious side effects. There were no deviations in hematological, hemodynamical and clinical biological parameters on therapy and after administration of the drug [3].

Phase II trial showed marked antitumor effect of toremifene, especially as first line therapy of postmenopausal patients with advanced breast cancer (BC).

Since 1987 the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of the CRC, RAMS has been conducting phase III clinical study of two dose regimens of toremifene in comparison with tamoxifen in therapy for inoperable BC.

The purpose of our investigation is to compare the effect of toremifene at 60 and 240 mg/d with tamoxifen at 40 mg/d.

The investigation is cooperative and international. Its results are interim and this report deals with outcomes of clinical application of toremifene alone at the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of the CRC, RAMS, only.

Materials and Methods. Toremifene was applied in therapy of 78 patients with disseminated BC. 40 patients (group 1) received the drug at 240 mg/d, 38 patients (group 2) at 60 mg/d. 36 patients in group 1 and 35 patients in group 2 were evaluable. Criteria of inclusion in the study were: postmenopausal patients, advanced BC, histologically verified diagnosis, positive or unknown tumor estrogen receptor status, measurable or evaluable (bone metastases only) disease, no previous hormonal therapy, Karnofsky performance status more than 50, expected life time more than 3 mo.

It should be emphasized that none of the patients had undergone hormonal therapy previously (previous chemotherapy being adjuvant only). Therefore, toremifene was given as first line therapy for ad-

Таблица 1

Характеристика больных
Patients' characteristics

Table 1

Показатель		1-я группа (доза 240 мг/сут)	2-я группа (доза 60 мг/сут)
Средний возраст, годы	Mean age, years	66,5	62,3
Средний постменопаузальный период, годы	Mean postmenopausal period, years	13,1	10,3
Местно-распространенный процесс	Locally advanced disease	15	11
Метастазы в мягкие ткани	Soft tissue metastases	8	6
Метастазы во внутренние органы	Visceral metastases	6	9
Метастазы в кости	Bone metastases	6	10
Эстрогены меньше 30 фмоль на 1 мг белка	Estrogens less than 30 fmol per mg protein	17	15
Эстрогены больше 30 фмоль на 1 мг белка	Estrogens more than 30 fmol per mg protein	14	13
Неизвестные рецепторы	Unknown receptors	4	8
Всего больных...	Total	35	36
Characteristic		Group 1 (dose 240 mg/d)	Group 2 (dose 60 mg/d)

Таблица 2

Сроки прогрессирования болезни при применении обоих дозовых режимов торемифена в зависимости от распространенности процесса
Progressive disease onset with respect to disease advance in both toremifene regimens

Table 2

Распространенность болезни		Число обследо- ванных	Срок прогрессирования, мес					
			до 3	до 6	до 9	до 12	до 15	до 18
Местно-распространенный процесс	Locally advanced disease	26	8	7	2	3	4	2
			42,3%					
Метастазы в мягкие ткани	Soft tissue metastases	14	4	6	1	1	2	—
			28,6%					
Метастазы во внутренние органы	Visceral metastases	15	7	3	3	2	—	—
			33,3%					
Метастазы в кости	Bone metastases	16	8	8	—	—	—	—
Всего больных...	Total	71	27	24	6	6	6	2
			(38%)	(33,8%)	28,2%			
Disease advance		No of cases	within 3	within 6	within 9	within 12	within 15	within 18
			Progression onset, mo					

Пациенты обследовались регулярно с интервалом 2 мес. Оценивались все измеряемые проявления болезни. Проводились лабораторные тесты (общий и биохимический анализы крови, анализы мочи, определение гормонов крови). Костные метастазы оценивались с интервалом 3 мес, по данным сканирования скелета и рентгенографии костей.

Результаты исследования. Поскольку основным механизмом действия антиэстрогенов является цитостатический (прекращение роста), а не цитотоксический (гибель клеток) эффект, акцент в анализе противоопухолевого действия торемифена будет сделан на сроках от начала лечения до прогрессирования болезни.

Поскольку существенной зависимости цитостатического эффекта от дозы торемифена мы не выявили, последующий анализ будет сделан для всей группы в целом в зависимости от распространенности опухолевого процесса (табл. 2).

Средняя длительность стабилизации в обеих группах сравнима и составляет 6,5 мес для торемифена в

vanced BC. We did not enter into the study patients with negative estrogen receptors on principle. All the patients had disseminated tumor disease or inoperable tumors (table 1).

Toremifene in the 60 mg/d regimen was given at 1 tablet once in the morning, in the 240 mg/d regimen at 2 tablets 2 times daily.

Regular examinations of the patients were performed at a 2 mo interval and included evaluation of all measurable lesions. The laboratory tests consisted of complete blood count, determination of blood biochemical profile, blood hormones, urinalysis. Bone metastases were evaluated at a 3 mo interval by bone isotopic scan and X-ray.

Results. The main mechanism of action of antiestrogens is cytostatic (growth inhibition) rather than cytotoxic (cell destruction) effect. That is why the emphasis in the study of toremifene antitumor activity was put on time from treatment to disease progression.

We failed to discover any remarkable dose-effect dependence for toremifene, therefore, the analysis to follow concerns all the patients as a whole and is performed with respect to tumor disease advance (table 2).

Таблица 3

Table 3

Сроки прогрессирования у больных с высоким и низким уровнем рецепторов в опухоли
Progressive disease onset in patients with high and low tumor receptor levels

Уровень рецепторов эстрогенов, фмоль/мг		Число обследо- ванных	Срок прогрессирования, мес					
			до 3	до 6	до 9	до 12	до 15	до 18
Меньше 30	Less than 30	32	10	8	8	4	1	1
30 и выше	30 and more	27	12	6	43,7%			—
Неизвестен	Unknown	12	5	3	2	1	1	—
Estrogen receptor level, fmol/mg		No of cases	within 3	within 6	within 9	within 12	within 15	within 18
								more than 18
Progression onset, mo								

дозе 60 мг/сут и 6,7 мес для торемифена 240 мг/сут.

У 42,3% больных с местно-распространенным процессом применение торемифена привело к остановке роста опухоли более чем на полгода (в среднем 12,1 мес). При метастазах по коже и в лимфоузлах стабилизация более 6 мес отмечена у 28,6% (в среднем 11,2 мес). При висцеральных метастазах задержка роста опухоли более чем на 6 мес отмечена у 5 (33,3% в среднем 8,7 мес) из 15 пациентов. При метастазах в кости у всех больных спустя 6 мес зарегистрировано прогрессирование. В целом лишь у 38% больных (27 из 71) прогрессирование роста опухоли продолжалось в первые 3 мес применения торемифена, еще у 33,8% — в течение 6 мес, у 28,2% — более 6 мес (в среднем 11,1 мес).

Анализ уровня рецепторов эстрогенов и эффективности лечения представлен в табл. 3, из которой видно, что нам не удалось выявить каких-либо закономерностей.

В обеих группах больных побочные эффекты выражены слабо. Только у 1 больной, получавшей торемифен в дозе 240 мг/сут, лечение пришлось прекратить в связи с выраженной тошнотой, болями в области желудка, рвотой. Эти симптомы прошли после отмены препарата.

У 4 больных отмечались умеренно выраженные выделения из влагалища и у 8 больных — приливы различной степени интенсивности.

В данной работе мы акцентировали внимание на влиянии торемифена на длительность периода от начала лечения до прогрессирования опухолевого процесса. Из табл. 2 видно, что применение препарата у больных с неоперабельным местно-распространенным процессом и метастазами в мягкие ткани позволяет достичь стабилизации процесса до 15—18 мес. Менее эффективен торемифен при метастазах во внутренние органы и кости. Зависимость от уровня рецепторов эстрогенов выражена нечетко. Мы не отметили зависимости продолжительности стабилизации от наличия или отсутствия рецепторов прогестерона. Торемифен

The mean stable disease duration was compatible in both groups: 6.5 mo for toremifene at 60 mg/d and 6.7 mo for toremifene at 240 mg/d.

In 42.3% of patients with locally advanced disease toremifene therapy resulted in more than half year disease stabilization (mean 12.1 mo). Stabilization of more than 6 mo was also achieved in 28.6% of patients with skin and lymph node metastases (mean 11.2 mo), and in 5 of 15 (33.3%, mean 8.7 mo) patients with visceral metastases. All patients with bone metastases developed progressive disease 6 mo following treatment. As a whole tumor growth continued during the first 3 mo of therapy with toremifene in 38% (27/71), during 6 mo in 33.8% and more than 6 mo (mean 11.1 mo) following treatment in 28.2% of the patients.

The analysis of treatment effectiveness with respect to estrogen receptor level is presented in table 3. As is seen we failed to find any regularities here.

The side effects were mild in both groups. 1 patient receiving toremifene at 240 mg/d developed markable nausea, stomach pain, vomiting, which required treatment discontinuation. The symptoms disappeared after the drug was withdrawn.

4 patients presented moderate vaginal discharge, 8 patients had affluxes of various intensity.

In this investigation we focussed on toremifene effect on time from treatment to tumor disease progression. Table 2 shows that therapy with toremifene for inoperable locally advanced disease with soft tissue metastases resulted in stabilization upto 15—18 mo. The drug was less effective in cases with visceral and bone metastases. There is no clear dependence of the effect on estrogen receptor level. We failed to correlate duration of stable disease and progesterone receptor status. Toremifene also took direct antitumor effect. Objective (complete+partial) response was 30% in both dosage regimens. The side effects were mild. None of the patients developed thrombophlebitis, changes in the blood profile. Afflux was rare.

оказывает также непосредственное противоопухолевое действие. По нашим данным, объективный эффект (полная + частичная ремиссия) составляет для обоих дозовых уровней 30%. Побочные эффекты препарата слабо выражены. Ни у одной больной мы не наблюдали тромбофлебитов, изменений показателей крови. Редко отмечались приливы.

Торемифен является эффективным препаратом, позволяющим достичь длительной стабилизации у больных с положительными рецепторами эстрогена в опухоли. Препарат не имеет серьезных побочных эффектов. Дальнейший анализ всех данных и сравнение торемифена с тамоксифеном позволят определить его место в гормональной терапии распространенного рака молочной железы. Несомненно, в будущем препарат будет применяться в комплексном и комбинированном лекарственном лечении РМЖ. Предстоит оценка адъювантного применения лекарства у менопаузных больных РМЖ после хирургического лечения.

© Коллектив авторов, 1994
УДК 618.19-006.6-085.28

В.А. Горбунова, Н.Ф. Орел, Е.М. Рощин

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАКСОЛА И ТАКСОТЕРА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии ОНЦ РАМН

Новый препарат растительного происхождения таксол в последние годы интенсивно изучается за рубежом при раке молочной железы (РМЖ). Его активность у больных РМЖ была показана в процессе II фазы клинического изучения [3, 5]. В ходе этих исследований уже было высказано предположение, что таксол по активности приближается к адриамицину и эффективен в случаях возникновения резистентности к адриамицину. Дальнейшее изучение таксола при РМЖ [7, 9, 10] подтвердило, что объективный эффект при приеме таксола наблюдается у 28—30% больных РМЖ, резистентных к антрациклам. Подобные же результаты были получены и F. Holmes и соавт. [5]. Основным режимом использования таксола при РМЖ были 3- и 24-часовые внутривенные инфузии каждые 3 нед с обязательной премедикацией, включающей дексаметазон, димедрол и циметидин. Премедикация применялась для предупреждения реакций гиперчувствительности, которые наблюдаются при использовании таксола, обусловленных либо лекарством, либо растворителем кремафором (полидезоксипропилированное касторовое масло). Представляет значительный интерес, что последний, как показали экспериментальные исследования [16], восстанавливает р-гликопротеин-обусловленную лекарственную резистентность. Можно предположить, что этим обусловлена активность таксола при резистентности к антрациклам. В исследованиях с повышением дозы таксола до 200—250 мг использовались гематогормоны (преимущественно Г-КСФ) для поддержки числа нейтрофи-

Toremifen is an effective drug that allows long-term disease stabilization in patients with positive estrogen receptors. The drug does not induce serious adverse reactions. Further analysis of all data and comparison of the drug with tamoxifen will determine the scope of application of toremifene in hormonal therapy for advanced breast cancer. The drug will undoubtedly be used in complex and combined therapy for BC. It is planned to evaluate toremifene as applied in adjuvant therapy of menopausal BC patients after surgery.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kangas L. // New Approaches in the Therapy of Oncological Diseases: Symposium. — Moscow, 1986. — P. 36—41.
2. Kivinen S., Maenpaa J. // A New Antitumor Antioestrogen Conference. — Budapest, 1986.
3. Harris A. et al. // International Congress on hormones and cancer, 4th. — Amsterdam, 1991.
4. Hietanen T., Hajba A. // Ibid. — P. 10.

Поступила 26.11.92 / Submitted 26.11.92

V.A. Gorbunova, N.F. Orel, E.M. Roschin

EFFICACY OF TAXOL AND TAXOTERE IN BREAST CANCER

Research Institute of Clinical Oncology

Taxol, a new drug of vegetable origin, has been studied comprehensively abroad as a therapeutic for breast cancer (BC). Phase II clinical study showed its activity in BC patients [3, 5]. Taxol is supposedly similar to adriamycin in efficacy and can be used in adriamycin-refractory cancer. Objective response to taxol in anthracycline-refractory BC was 28—30% [7, 9, 10]. Similar results were obtained by F. Holmes et al. [5]. The main route of taxol administration in BC was 3- and 24-hour intravenous infusions repeated at 3 weeks with obligatory premedication with dexamethazone, dimedrol and cimetidine. The premedication was to prevent hypersensitivity reactions observed during therapy with taxol which were either due to the drug itself or to the solvent cremophor (polydesoxyethylated castor oil). Of note that the latter is shown experimentally [16] to restore p-glycoprotein drug resistance. This may account for taxol activity in anthracycline resistant tumors. Hematohormones (mainly G-CSF) were used in studies of taxol with dose escalation upto 200—250 mg to maintain neutrophil level. Taxol's hematologic toxicity mainly as leukopenia was dose limiting. As well as peripheral neuropathy and mucositis. Other adverse reactions were nausea, vomiting, local irritation, myalgia and arthralgia, alopecia and allergic reactions as flush and skin rash.

In further investigations taxol was administered to BC patients in combined regimens, particularly with