

## Отличные результаты применения торемифена и тамоксифена в качестве средств адъювантной терапии при ранних стадиях рака молочной железы

Jaime D. Lewis<sup>1</sup>, Anees B. Chagpar<sup>2</sup>, Elizabeth A. Shaughnessy<sup>1</sup>,  
Jacob Nurko<sup>3</sup>, Kelly McMasters<sup>2</sup>, Michael J. Edwards<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинский колледж при Университете Цинциннати, штат Огайо, США;

<sup>2</sup>кафедра общей хирургии медицинской школы при Университете Луисвилла, штат Кентукки, США;

<sup>3</sup>кафедра общей хирургии медицинской школы при Университете Арканзаса, Литл-Рок, штат Арканзас, США

**Контакты:** Michael J. Edwards michael.edwards@uc.edu

**Автор перевода:** Александр Александрович Периллов

Фарестон (торемифен) и Тамоксифен (действующее вещество тамоксифен) — селективные модуляторы рецепторов эстрогенов — обладают эквивалентной терапевтической эффективностью при метастатическом раке молочной железы (РМЖ). Мы предположили, что применение торемифена в качестве средства адъювантной терапии при ранних стадиях РМЖ обеспечит эквивалентные тамоксифену показатели выживаемости, но с улучшенным профилем побочных эффектов, обеспечивая таким образом более высокую терапевтическую эффективность.

**Материалы и методы.** В Североамериканское исследование сравнительной эффективности Фарестона и Тамоксифена, используемых в качестве адъювантной терапии, были включены 1813 женщин в пери- или постменопаузальном периоде с инвазивным гормон-рецептор-позитивным (HR-позитивным) РМЖ. Главными критериями оценки были безрецидивная выживаемость (БРВ) и общая выживаемость (ОВ).

**Результаты.** Медиана длительности наблюдения составила 59 мес. Исходные (в начале исследования) характеристики 2 групп лечения были хорошо сбалансированы. Показатели 5-летней актуаральной БРВ, рассчитанные по принципу ИТТ (intent-to-treat — «было намерение лечить»), в группах тамоксифена и торемифена достоверных различий не имели: 91,2 % (стандартная ошибка (SE) среднего значения — 1,2 %) в сравнении с 91,2 % (SE — 1,1 %) соответственно. Показатели 5-летней актуаральной ОВ в группах тамоксифена и торемифена также достоверно не отличались: 92,7 % (SE — 1,1 %) в сравнении с 93,7 % (SE — 1,0 %) соответственно. Результаты статистической обработки таких параметров, как возраст пациентки, размер опухоли и степень ее злокачественности, проводимой с помощью многовариантного анализа выживаемости по Коксу, не выявили различий между больными, рандомизированно распределенными в группы тамоксифена и торемифена, в отношении показателя ОВ (отношение шансов 0,951; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,623–1,451;  $p = 0,951$ ) и БРВ (отношение шансов 1,037; 95 % ДИ 0,721–1,491;  $p = 0,846$ ). Нежелательные явления в обеих группах лечения были сопоставимы.

**Выводы.** У женщин, получавших адъювантную гормональную терапию, достигнуты отличные показатели БРВ и ОВ. Каких-либо достоверных различий между результатами лечения с назначением тамоксифена или торемифена обнаружено не было. Лечение пациенток с HR-позитивным РМЖ тамоксифеном и торемифеном является адекватным.

**Ключевые слова:** торемифен, тамоксифен, рак молочной железы, селективный модулятор эстрогенных рецепторов, выживаемость

### Excellent outcomes with adjuvant toremifene or tamoxifen in early stage breast cancer

Jaime D. Lewis<sup>1</sup>, Anees B. Chagpar<sup>2</sup>, Elizabeth A. Shaughnessy<sup>1</sup>, Jacob Nurko<sup>3</sup>,  
Kelly McMasters<sup>2</sup>, Michael J. Edwards<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Cincinnati College of Medicine, Ohio, USA;

<sup>2</sup>Department of Surgery, University of Louisville School of Medicine, Kentucky, USA;

<sup>3</sup>Department of Surgery, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, USA

Fareston (toremifene) and tamoxifen, both selective estrogen receptor modulators, are therapeutically equivalent treatments for metastatic breast cancer. We hypothesized that toremifene as compared with tamoxifen given as adjuvant therapy for early stage breast cancer would result in equivalent survival with an improved side effect profile, therefore, providing superior therapeutic efficacy.

**Subjects and methods.** The North American Fareston versus Tamoxifen Adjuvant trial assigned 1813 perimenopausal or postmenopausal women with hormone receptor (HR) — positive invasive breast cancer to adjuvant treatment with either tamoxifen or toremifene. The primary outcomes evaluated were disease-free survival (DFS) and overall survival (OS).

**Results.** Median follow-up was 59 months. The baseline characteristics of the 2 treatment groups were well-balanced. On the basis of intent-to-treat, 5-year actuarial DFS was not significantly different between tamoxifen and toremifene (91.2 % (standard error of the mean (SE) 1.2 %) vs 91.2 % (SE 1.1 %), respectively). Similarly, 5-year actuarial OS was not significantly different between tamoxifen and toremifene (92.7 % (SE 1.1 %) vs 93.7 % (SE 1.0 %), respectively). Controlling for patient age, tumor size, and tumor grade, a Cox multivariate survival analysis found no difference between patients randomized to toremifene versus tamoxifen in terms of OS (OR 0.951; 95 % confidence interval (CI), 0.623–1.451,  $p = 0.951$ ) or DFS (OR 1.037; 95 % CI, 0.721–1.491,  $p = 0.846$ ). Adverse events were similar in the 2 groups.

*Conclusions.* Women treated with adjuvant hormonal therapy enjoyed excellent DFS and OS. No significant differences were found between treatment with either tamoxifen or toremifene. Treatment of HR-positive patients with either tamoxifen or toremifene is appropriate.

*Key words:* toremifene, tamoxifen, breast cancer, selective estrogen-receptor modulator, survival

### Введение

Тамоксифен, одобренный для использования в фармацевтических целях в США в 1977 г., оказался значимым в лечении пациенток с гормон-рецептор-положительным (HR-положительным) раком молочной железы (РМЖ). Применение адъювантного лечения тамоксифеном в течение 5 лет продемонстрировало преимущество с точки зрения улучшения безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) [1, 2]. К сожалению, как было обнаружено, использование тамоксифена также увеличивает риск развития некоторых существенных побочных эффектов, а именно – тромбоемболических событий, изменений зрения и рака эндометрия [1, 2]. Недавно в качестве адъювантной терапии РМЖ стали доступны несколько альтернативных гормональных типов лечения.

Торемифен (Фарестон; производство Orion Corporation, Эспоо, Финляндия), как и тамоксифен, является нестероидным трифенилэтиленовым селективным модулятором рецепторов эстрогенов (SERM), который связывается с рецепторами эстрогенов (ER), оказывая либо эстрогенное, либо антиэстрогенное воздействие в зависимости от органа-мишени, дозы препарата и длительности лечения [3]. Предыдущие исследования показывают, что торемифен ингибирует пролиферацию клеток как в тканях молочной железы, так и в эндометрии [4]. Как и тамоксифен, торемифен действует как антиэстроген в ткани молочной железы, индуцируя апоптоз и препятствуя вступлению в митоз клеток в культурах РМЖ человека [5]. В отличие от тамоксифена в молекуле торемифена дополнительно есть ион хлорида в боковой цепи, благодаря чему имеет место иной метаболизм препарата и потенциально более благоприятный профиль токсичности [6].

Выводы из доклинических исследований, а также первоначальный клинический опыт вызвали озабоченность по поводу долгосрочных последствий применения SERM. В доклинических исследованиях тамоксифен оказался намного более генотоксичным и канцерогенным, чем торемифен, из-за создания аддуктов ДНК и индукции рака печени и эндометрия у крыс [6, 7]. Клинические исследования фазы II тамоксифена и торемифена у больных метастатическим РМЖ подтвердили безопасность и эффективность торемифена, но не смогли подтвердить превосходство одного из SERM [8, 9].

Исходя из этих результатов, было выдвинуто предположение, что при продолжении наблюдения у па-

циенток, получающих торемифен, по сравнению с тамоксифеном может наблюдаться эквивалентная выживаемость со значительными преимуществами в токсичности.

Таким образом, мы предположили, что торемифен может иметь более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с тамоксифеном в качестве адъювантной терапии, проводимой при I и II стадиях РМЖ по классификации Американского объединенного онкологического комитета (AJCC) у женщин в пери- и постменопаузе.

### Материалы и методы

#### Дизайн исследования

С июля 1998 по декабрь 2002 г. женщины с HR-положительным РМЖ были рандомизированы для приема торемифена в дозе 60 мг или тамоксифена в дозе 20 мг ежедневно в течение 5 лет в рамках адъювантного Североамериканского исследования по сравнению Фарестона и Тамоксифена (NAFTA). В это проспективное рандомизированное контролируемое исследование включили больных из 93 академических и частных центров на всей территории США. Дизайн исследования был одобрен советом по внутреннему контролю каждой участвующей организации. Каждой пациентке перед регистрацией и рандомизацией была предоставлена информация, необходимая для получения информированного согласия.

Данные, собиравшиеся во время включения в исследование, содержали демографические сведения, гистологические заключения, данные о рецепторном статусе, протоколы операций, планы лучевой и химиотерапии (если эти методы применялись). Институциональные отчеты о гистологическом исследовании получали и использовали для проверки или получения информации, недостающей в форме данных исследователя. Чтобы данные этого исследования были по возможности более применимыми для пациенток, наблюдаемых в различных клиниках, централизованный пересмотр препаратов для подтверждения результатов, полученных из отдельных гистологических заключений, не проводился. Кроме того, масштаб нашего исследования и ресурсные ограничения сделали нежелательным проведение централизованного пересмотра гистологических исследований. Катамнез собирали во время контрольных визитов каждые полгода, и он включал в себя результаты физикального обследования и ежегодных маммографических и гинекологических обследований.

## Отбор больных

При разработке критериев включения было принято решение привлечь к участию в исследовании группу пациенток с показателями, часто встречаемыми в общественной практике, чтобы результаты были наиболее клинически применимыми. Таким образом, пациентки не исключались из-за преклонного возраста или сопутствующих медицинских заболеваний. К подходящим пациенткам относились женщины в пери- или постменопаузальном периоде с диагнозом HR-позитивного первичного инвазивного РМЖ I или II стадии по классификации AJCC. Должно было быть произведено радикальное оперативное вмешательство для определения стадии первичной опухоли, а для уточнения состояния подмышечных лимфатических узлов (ЛУ) — биопсия сторожевого ЛУ и/или подмышечная лимфодиссекция в течение 84 дней до начала адъювантной системной или лучевой терапии. Гормональная и лучевая терапия могли проводиться одновременно.

В период, когда было начато исследование NAFTA (в 1998 г.), стандартом медицинской помощи пациенткам в постменопаузе с ER-позитивным РМЖ была адъювантная терапия с применением исключительно тамоксифена. Таким образом, пациентки, которым требовалась цитотоксическая химиотерапия, не могли быть включены в данное исследование. В ходе настоящего исследования в стандарт медицинской помощи в дополнение к гормональной терапии для все большего числа пациенток с высоким риском была включена цитотоксическая химиотерапия. После этого изменения имело место значительное замедление включения больных в исследование, выявилась значительная тенденциозность выборки, приводившая к участию в исследовании преимущественно пациенток с лучшим прогнозом заболевания, а также пожилых пациенток с более высоким риском осложнений, вызванных химиотерапией. Признав эту ошибку, исследователи расширили критерии отбора в июне 2002 г. и включили больных, подлежащих химиотерапии. В результате небольшое число пациенток, проходящих сопутствующую химиотерапию, было привлечено в последние месяцы исследования.

Становление методики выявления сторожевого ЛУ как приемлемого способа определения состояния подмышечных ЛУ по времени пришлось на период проведения данного исследования. Было установлено, что результаты этой методики по крайней мере так же эффективны, как подмышечная лимфодиссекция [10]. Поэтому состояние подмышечных ЛУ этих пациенток определялось либо при помощи подмышечной лимфодиссекции, либо за счет биопсии сторожевого ЛУ.

Чтобы пациентка подлежала гормональной терапии, требовалось, чтобы опухоль экспрессировала ER или рецепторы прогестерона (PR). Рецепторопозитив-

ность определяли как концентрацию  $> 10$  фмоль/мг белка цитозоля или с помощью иммуногистохимии в соответствии с институциональными стандартами. Если присутствовал хотя бы один из рецепторов, то пациентки включались в исследование, даже если статус другого рецептора был отрицательным или неизвестным. Пациентки не включались в исследование, если статус обоих рецепторов был неизвестен или если они имели предшествующий анамнез рака иного типа, чем излеченный базально-клеточный или ороговевающий рак кожи, рак шейки матки *in situ*, интрадуктальный РМЖ *in situ* (DCIS) или лобулярный РМЖ *in situ* (LCIS). Мы, однако, не собирали данные об имевшихся ранее заболеваниях DCIS или LCIS среди наших пациенток. Пациентки также не включались в исследование, если они ранее получали цитостатическую химиотерапию или гормональную терапию РМЖ или ранее возникшего типа рака.

## Статистика

Первичными критериями оценки были БРВ, определяемая как период времени от регистрации до местного и/или системного рецидива, и ОВ, определяемая как время от регистрации до смерти от любой причины. Вторичной конечной точкой были различия в проявлении побочных эффектов. Данное исследование имело достаточную статистическую мощьность, чтобы определить, обеспечивает ли торемифен БРВ и ОВ, эквивалентные тамоксифену (различие  $< 5\%$ ). Ожидаемая 5-летняя БРВ для тамоксифена варьировала от 86 до 91%. Ожидаемая 5-летняя выживаемость при использовании тамоксифена у больных из популяций, схожих с исследуемой нами группой, составляет 90%. Размер выборки был рассчитан для обнаружения различия в 5% с мощностью 90% и уровнем достоверности 5% для 2-стороннего теста.

Исходные демографические и клинические характеристики регистрировались с использованием описательной статистики. Однофакторный анализ был проведен с использованием точного критерия Фишера для дихотомических переменных, отношения правдоподобия для категориальных переменных с 3 или более категориями и U-критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных. БРВ и ОВ сравнивались с помощью анализа вероятностной выживаемости и многомерного анализа Кокса.

Все анализы были проведены в соответствии с принципом ИТТ (intent-to-treat — «было намерение лечить»), если не указано иное, и для их проведения использовалось программное обеспечение SPSS 16.0 (Кэри, Северная Каролина).

## Результаты

### Больные

В исследование NAFTA включены 1813 женщин с HR-позитивным инвазивным РМЖ, рандомизиро-

Таблица 1. Характеристики пациенток на дату рандомизации в ходе исследования NAFTA

Характеристика	Препараты гормональной терапии	
	тамоксифен*	торемифен*
Общее число пациенток	907	906
Средний возраст на дату включения в исследование (стандартное отклонение), годы	68 (9,9)	67 (9,9)
<b>Менопаузальный статус</b>		
Перименопаузальный период	47 (5,2 %)	42 (4,6 %)
Постменопаузальный период	860 (94,8 %)	864 (95,4 %)
<b>Расовая принадлежность пациенток</b>		
Белые, не латиноамериканского происхождения	800	790
Латиноамериканки	11	22
Азиатки/жительницы Тихоокеанских островов	3	3
Черные	48	35
Коренные американки/коренные жительницы Аляски	3	1
Другая раса	3	5
Нет сведений	39	50

*Примечание.* \* – отсутствие статистически достоверных различий в исходных характеристиках пациенток обеих групп лечения.

Таблица 2. Характеристики опухолей и пораженных ЛУ

Характеристика	Группа тамоксифена*	Группа торемифена*
Средний размер первичной опухоли (см)	1,3	1,2
<b>Первичный гистологический подтип</b>		
Инфильтративно-протоковая карцинома	728	748
Инвазивная дольковая карцинома	137	121
Другие	42	37
<b>Степень гистологической дифференцировки</b>		
Низкая	246	282
Промежуточная	401	381
Высокая	144	123
Не указано/нет данных	116	120
<b>Степень ядерного полиморфизма</b>		
Низкая	165	182
Промежуточная	322	337
Высокая	90	78

Характеристика	Группа тамоксифена*	Группа торемифена*
Не указано/нет данных	330	309
<b>Лимфоваскулярная инвазия</b>		
Присутствует	56	46
Отсутствует	575	568
Не указано/нет данных	276	292
<b>Статус подмышечных ЛУ</b>		
Среднее число удаленных ЛУ	9,1	8,8
Среднее число пораженных ЛУ	0,25	0,20
<b>Число пораженных ЛУ</b>		
0	816	817
1–3	81	80
4–9	6	7
≥ 10	4	2

*Примечание.* \* – отсутствие статистически достоверных различий в исходных характеристиках пациенток обеих групп лечения.

**Таблица 3.** Причины окончания участия в исследовании

Причины	Группа тамоксифена	Группа торемифена
Окончание 5-летнего курса гормональной терапии и полного наблюдения	442	464
Смерть	40	34
Неполное наблюдение	378	351
Нарушение протокола/лечение не начато	47	57

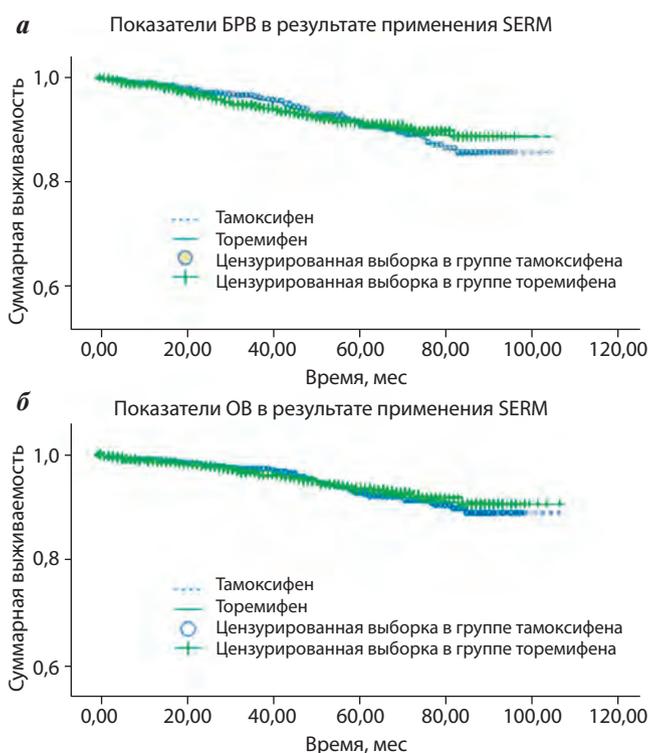
ванных для адъювантной терапии тамоксифеном ( $n = 907$ ) или торемифеном ( $n = 906$ ). Медиана срока наблюдения составила 59 мес. Исходные характеристики обеих групп лечения были сбалансированными, хотя пациентки в группе тамоксифена были чуть старше (средний возраст 68 лет против 67 лет,  $p = 0,096$ ), с более крупными опухолями (средний размер опухоли 1,3 см против 1,2 см,  $p = 0,086$ ) и более высокой степенью дифференцировки (доля III степени 18,3 % против 15,7 %,  $p = 0,081$ ) (табл. 1, 2). В наше исследование были включены только 15 больных, получавших сопутствующую химиотерапию.

Из 1813 пациенток 906 приняли участие в исследовании и прошли все 5 лет гормональной терапии и назначенного наблюдения (табл. 3). Причины, по которым пациентки не прошли исследование до конца, были равномерно распределены между группами тамоксифена и торемифена. Из-за большого числа учреждений, участвующих в данном исследовании, многие пациентки прошли неполное последующее наблюдение. Число этих пациенток было равномерно распределено между группами тамоксифена и торемифена (41,7 % против 38,7 % соответственно,  $p = 0,394$ ). К сожалению, многочисленные попытки собрать эту информацию оказались безрезультатны.

### Эффективность лечения

На основе генеральной совокупности пациенток (ИТТ) установлено, что 5-летняя статистическая ОВ в группах тамоксифена и торемифена существенно не отличалась (92,7 % (стандартная ошибка (SE) 1,1 %) против 93,7 % (SE 1,0 %) соответственно). Точно так же для тамоксифена и торемифена существенно не отличалась 5-летняя статистическая БРВ (91,2 % (SE 1,2 %) против 91,2 % (SE 1,1 %) соответственно). Кривые выживаемости Каплана–Мейера также показывают очень схожие результаты (рис. 1).

При использовании возраста пациенток, размера опухоли и степени ее злокачественности в качестве независимых переменных многомерный анализ выживаемости Кокса не показал никакой разницы между пациентками, рандомизированными в группу торемифена по сравнению с группой тамоксифена, с точки



**Рис. 1.** Кривые БРВ (а) и ОВ (б) (по Каплану–Мейеру), построенные по обобщенным показателям всех пациенток (анализ по принципу ИТТ), рандомизированных в группу с назначением тамоксифена или в группу с назначением торемифена в ходе Североамериканского исследования сравнительной эффективности Фарестона и Тамоксифена, используемых в качестве средств адъювантной терапии. Медиана наблюдения составила 59 мес

зрения ОВ (отношение шансов (OR) 0,951; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,623–1,451;  $p = 0,951$ ) или БРВ (OR 1,037; 95 % ДИ 0,721–1,491;  $p = 0,846$ ). Без учета пациенток, протокол которых был нарушен или которые так и не начали принимать исследуемый препарат, выживаемость снова была схожей между группами тамоксифена и торемифена (5-летняя статистическая ОВ 92,8 % (SE 1,1 %) против 93,8 % (SE 1,0 %) соответственно; 5-летняя статистическая БРВ 91,3 % (SE 1,1 %) против 91,3 % (SE 1,1 %) соответственно). Модель пропорциональных рисков Кокса для ОВ ( $p = 0,951$ ) и БРВ ( $p = 0,843$ ) не продемонстрировала значимого различия между двумя группами лечения в анализе соответствия с протоколом.

### Рецидивы и летальный исход

Из пациенток, принимавших участие в исследовании, у 48 (2,6 %) женщин произошел рецидив РМЖ в течение среднего периода наблюдения 59 мес. Из этих пациенток у 22 (2,4 %), принимавших тамоксифен, и у 26 (2,9 %), принимавших торемифен, наблюдался местный, региональный, системный или множественный рецидив (табл. 4). Не было обнаружено статистически значимых различий рецидива в анатомическом аспекте между 2 группами. Умерли в течение периода исследования 74 (4,1 %) женщины,

Таблица 4. Распределение рецидивов по локализации

Вид рецидива	Группа тамоксифена*	Группа торемифена*
Локальный рецидив	22	26
Локально, в молочной железе	3	9
Грудная стенка	5	3
Подмышечная область	1	0
Надключичная область	1	1
<b>Отдаленные метастазы</b>		
Кости	6	13
Печень	8	5
Легкие	4	3
Головной мозг	2	1
ЛУ	1	0
Другое	2	1
Нет сведений	0	2

Примечание. \* – различия статистически недостоверны.

из них 40 (4,4 %) входили в группу тамоксифена и 34 (3,8 %) – в группу торемифена (см. табл. 3). Из числа женщин, умерших в течение периода исследования, 21 (28 %) летальный исход был связан с РМЖ, 11 (28 %) женщин входили в группу тамоксифена и 10 (29 %) – в группу торемифена.

### Побочные эффекты

Наше исследование выявило тенденцию к схожим темпам развития тромбоэмболических, гинекологических и офтальмологических побочных эффектов у женщин, проходивших лечение тамоксифеном или торемифеном (табл. 5). Хотя значительно большее число пациенток испытывало лихорадку и/или озноб в группе тамоксифена по сравнению с группой торемифена (44 против 25 соответственно,  $p = 0,03$ ). Не было значительного различия в числе женщин, страдавших от ночной потливости, среди тех, кто принимал тамоксифен, в сравнении с торемифеном (143 против 165 соответственно,  $p = 0,08$ ). Лихорадка и озноб были единственными побочными эффектами, при сравнении которых было выявлено статистически значимое различие между 2 группами пациенток.

### Обсуждение

Это многоцентровое исследование было разработано для сравнения эффективности адъювантной терапии с назначением тамоксифена (20 мг) и торемифена (60 мг) в течение 5 лет женщинам, находящимся

Таблица 5. Распространенность тромбоэмболических, гинекологических и офтальмологических нежелательных явлений

Нежелательные явления	Тамоксифен*	Торемифен*
<b>Общие</b>		
Слабость	134	134
Снижение массы тела	104	90
Лихорадка/озноб	44**	25**
Ночная потливость	143	165
<b>Тромбоэмболические</b>		
Тромбофлебит	9	8
Острое нарушение мозгового кровообращения	9	14
Эмболия легочной артерии	7	8
Тромбоз глубоких вен	18	13
Применение антикоагулянтов	20	20
Другое	39	26
<b>Гинекологические</b>		
Рак эндометрия	2	1
Вагинальные кровотечения/«мажущие» кровянистые выделения	97	69
Полипы матки	19	20
Миома матки	11	11
Киста матки	4	6
«Приливы»	364	374
Гистерэктомия	76	93
Сухость слизистой оболочки влагалища	91	84
Другие	154	128
<b>Офтальмологические</b>		
Катаракта	93	72
Хирургическое вмешательство по поводу катаракты	64	56
Кератопатия роговицы	1	2
Глаукома	10	22
Ретинопатия	5	7
Другие	92	90

Примечание. \* – отсутствие статистически достоверных различий в исходных характеристиках пациенток обеих групп лечения (если не указано иное); \*\* –  $p = 0,029$ .

в перименопаузальном и постменопаузальном периодах, с ранними стадиями HR-позитивного РМЖ, экспрессирующего ER или PR. Это единственное в Северной Америке крупномасштабное исследование по сравнению результатов применения этих SERM при лечении пациенток с ранними стадиями РМЖ. Первичными показателями эффективности лечения, оцениваемыми в течение 5 лет, являлись БРВ и ОВ. Профили токсичности были оценены как вторичные показатели.

Хотя применение тамоксифена характеризуется существенной частотой ответа на терапию у женщин с гормонально-зависимым РМЖ, препарат обладает рядом побочных эффектов. Результаты доклинических и ранее проведенных клинических исследований свидетельствуют о том, что применение торемифена — хлорзамещенного производного тамоксифена — может вызывать значительно меньше побочных эффектов при сохранении терапевтических преимуществ тамоксифена [6, 11].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что при лечении пациенток с ранними стадиями HR-позитивного РМЖ с применением тамоксифена и торемифена между этими 2 препаратами не наблюдалось различий в показателях терапевтической эффективности. В процессе наблюдения с медианой длительности, составляющей 59 мес, не было обнаружено различий в показателях БРВ, ОВ или частоты возникновения рецидивов между 2 группами пациенток, включенных в исследование NAFTA.

При анализе особенностей возникновения рецидивов заболевания мы отметили большее число локальных рецидивов, а также отдаленных метастазов в кости у женщин, принимавших торемифен (см. табл. 4). Однако эти результаты не являлись статистически достоверными. Аналогичным образом финская группа ученых провела исследование по сравнению безопасности и эффективности тамоксифена в дозе 20 мг/день и торемифена в дозе 40 мг/день, принимаемых в течение 3 лет пациентками, находящимися в постменопаузальном периоде, с РМЖ и позитивными подмышечными ЛУ. В ходе этого исследования не было обнаружено никаких различий в количественных показателях локорегионарных, отдаленных или тотальных рецидивов [12]. Многие очаги отдаленных рецидивов не подлежали определению [12]. У женщин, включенных в исследования 12-93 и 14-93, проводимые Международной группой по исследованию РМЖ (IBCSG), в ходе которых сравнивали результаты применения торемифена в дозе 60 мг/день и тамоксифена в дозе 20 мг/день, принимаемых пациентками в возрасте  $\leq 70$  лет, находящимися в перименопаузальном и постменопаузальном периодах, с РМЖ и с позитивными подмышечными ЛУ, были получены сопоставимые результаты БРВ [13].

Статистический анализ показателей сравнения количества опухолевых очагов, не отвечающих на терапию, по результатам этих исследований не проводили [13].

Мы должны учитывать сведения о том, что значительная часть пациенток, включенных в исследование, не закончили терапию и наблюдение. Мы считаем, что это произошло из-за чересчур обширной сети центров, в которых происходило включение пациенток в исследование, поскольку в дальнейшем ряд этих центров не смог обеспечить должным образом проведение наблюдения. Судя по всему, мы совершили тактическую ошибку, попытавшись включить пациенток в исследование через многочисленные исследовательские центры, поскольку некоторые из них не располагали квалифицированным персоналом, подготовленным к проведению клинических исследований и способным грамотно осуществлять сбор и пересылку данных. Эти факторы могли внести определенную ошибку в результаты нашего исследования. Следует отметить, что у пациенток, полностью прошедших исследование и наблюдение, отмечены более высокие результаты. Очевидно, что данные результаты были достигнуты благодаря высокому уровню комплаентности этих пациенток и неусыпным заботам медицинских специалистов, о чем свидетельствует тот факт, что эти пациентки полностью прошли многолетнее исследование. Не исключено, однако, что у тех пациенток, которые не прошли наблюдение полностью, возникали достаточно серьезные побочные эффекты, связанные с применением исследуемого препарата, и поэтому они решили досрочно прервать свое участие или вернуться к нему позднее. Кроме того, мы должны учитывать возможное влияние обширной популяции пациенток, не прошедших наблюдение полностью, на достоверность результатов оценки различий в соответствующих группах лечения. Несомненно, это повлияло на статистическую мощность исследования. Однако нам немало помог тот факт, что у пациенток, досрочно прервавших свое участие в исследовании, в обеих группах регистрировались сопоставимые показатели. В связи с этим мы провели анализ с использованием метода формирования выборочной совокупности, который помог исправить эти пробелы. Кроме того, наши результаты согласуются с результатами предыдущих исследований, в ходе которых проводилась оценка эффективности и безопасности торемифена и тамоксифена, назначаемых в качестве средств адьювантной терапии пациенткам с распространенным и местнораспространенным РМЖ. D.F. Hayes et al., сравнивая результаты применения тамоксифена в дозе 20 мг/день и торемифена в дозах 60 и 200 мг/день у пациенток с метастатическим РМЖ с HR-позитивным или HR-неизвестным статусом опухоли, обнаружили, что у больных, принимавших эти SERM, среднее зна-

чение ОВ составляло 31,2; 37,6 и 29,7 мес соответственно [8]. Эти различия не были статистически достоверными. Нордическая фаза III исследования включала рандомизированно распределенных пациенток, находящихся в постменопаузальном периоде, с РМЖ и ER-позитивным или ER-неизвестным статусом опухоли, которые принимали либо тамоксифен (в дозе 40 мг/день), либо торемифен (в дозе 60 мг/день). В ходе нордического исследования медиана времени ОВ у пациенток, принимавших торемифен, составила 33,0 мес, а у пациенток, принимавших тамоксифен, – 38,7 мес ( $p = 0,65$ ) [14]. А. Milla-Santos et al. сравнивали результаты применения тамоксифена в дозе 40 мг/день и торемифена в дозе 60 мг/день у пациенток, находящихся в постменопаузальном периоде, с распространенным ER-позитивным РМЖ. Медиана выживаемости составила 15,4 мес у тех пациенток, которые принимали торемифен, и 12,3 мес у тех, кто принимал тамоксифен ( $p = 0,20$ ) [15].

Ранее также были проведены 2 исследования в целях оценки эффективности тамоксифена и торемифена, применяемых в качестве средств адъювантной терапии у пациенток с РМЖ и с позитивными подмышечными ЛУ. Ученые из финской группы исследователей РМЖ обнаружили, что средние значения продолжительности интервала времени до рецидива заболевания (23,5 и 21,6 мес соответственно;  $p = 0,38$ ) и 5-летняя ОВ (65,6 и 70,3 % соответственно;  $p = 0,15$ ) были сопоставимыми в обеих группах [12]. Результаты исследований 12-93 и 14-93, проведенных IBCSG, продемонстрировали показатели 5-летней БРВ, составляющие 76 и 76 % соответственно ( $p = 0,42$ ) и 5-летней ОВ, составляющие 90 и 86 % соответственно ( $p = 0,73$ ) в ER-позитивной когорте пациенток [13]. Наиболее впечатляющим открытием нашего исследования были прекрасные результаты этих пациенток, о чем свидетельствует низкая частота рецидивов и летальных исходов. Чтобы проанализировать их в перспективе, мы сравнили наши результаты с результатами, полученными EBCTCG. Эта группа провела метаанализ 37000 пациенток с ранними стадиями РМЖ, которые были включены в 55 рандомизированных исследований, проведенных до 1990 г. В ходе этих исследований проводилось сравнение тамоксифена и других препаратов (табл. 6) [16]. Когорта пациенток из этого исследования, которая сравнивалась с пациентками, принимавшими участие в нашем исследовании, включает 3738 женщин с РМЖ и ER-позитивным или ER-неизвестным гормональным статусом опухоли, принимавших тамоксифен в среднем в течение 5 лет [16]. Показатель БРВ в ходе исследований РМЖ был неизменно короче показателя ОВ.

Когда ОВ короче БРВ, это означает, что летальные случаи возникают по причинам, отличным от РМЖ. В исследовании NAFTA БРВ и ОВ были практически

**Таблица 6.** Сравнение характеристик пациенток, включенных в исследование NAFTA и в обзорное исследование Объединенной группы ученых ранних стадий РМЖ (EBCTCG)

Показатели	Исследование NAFTA	Исследование EBCTCG
	тамоксифен и торемифен	тамоксифен в течение 5 лет
Число больных	1813	3738
Средний возраст (лет)	68	1
HR-позитивная форма РМЖ	2	3
<b>Негативные ЛУ</b>		
Число больных (%)	1636 (90 %)	2611 (70 %)
5-летняя БРВ	92,5 %	87,4 %
5-летняя ОВ	94 %	91,8 %
<b>Позитивные ЛУ</b>		
Число больных (%)	178 (10 %)	1127 (30 %)
5-летняя БРВ	80,3 %	75,6 %
5-летняя ОВ	81,4 %	80,1 %

**Примечание.** Исследование NAFTA: показатель среднего возраста в этой группе остался невыясненным. Возрастные показатели пациенток в этой группе были распределены следующим образом: < 50 лет – 18%; от 50 до 59 лет – 34%; от 60 до 69 лет – 43% и ≥ 70 лет – 5%; у всех пациенток в этой группе был диагностирован РМЖ с ER-позитивными и/или PR-позитивными опухолями; по оценкам, у 94% из числа этих пациенток, был диагностирован РМЖ с ER-позитивными опухолями.

эквивалентными, это вызвало предположение, что многие случаи летального исхода могли быть связаны не с раком, а с другими заболеваниями, что и было подтверждено данными исследования, показывающими, что только 28 % всех случаев летального исхода произошли из-за РМЖ. Это реалистичный результат, связанный с преклонным возрастом многих пациенток, принимавших участие в нашем исследовании. Схожие результаты также наблюдались в исследовании EBCTCG, когда результаты лечения были стратифицированы в соответствии с возрастом больных. Среди пациенток моложе 60 лет случаи рецидива как первого события происходили чаще, чем летальный исход по какой-либо причине. С увеличением возраста пациенток случаи летального исхода по каким-либо причинам возникали чаще, чем рецидив как первое событие. Рецидив как первое событие и случаи летального исхода по какой-либо причине у пациенток в возрасте 60–69 лет составляли 21,4 % и 23,5 % соответственно, а у пациенток в возрасте 70 лет и старше – 25,8 % и 45,7 % соответственно [16]. Таким образом, и в исследовании EBCTCG, и в испытании NAFTA смерть пациенток старшего возраста (особенно в возрасте 70 лет

и старше) часто была вызвана причинами, не связанными с РМЖ, в результате чего смертность была непропорциональной по сравнению с рецидивами.

Одним из факторов, способствовавших впечатляющим показателям выживаемости, полученным в нашем исследовании, по сравнению с результатами исследования EBCSG был статус ЛУ. Девяносто процентов пациенток, привлеченных к исследованию NAFTA, и 70 % тех, кто принимал участие в исследовании EBCSG, имели отрицательный статус подмышечных ЛУ. Кроме того, биопсия сторожевого ЛУ для оценки состояния подмышечных ЛУ возникла в годы, когда проводился набор пациенток для проведения испытания NAFTA. Благодаря тщательности, с которой осматриваются сторожевые ЛУ, есть гораздо больше шансов выявить в них микрометастазы [17]. Пациентки, у которых были обнаружены положительные ЛУ с помощью биопсии сторожевых ЛУ, а методом подмышечной лимфодиссекции мог быть установлен негативный статус ЛУ, классифицируются на более высоком уровне. Такие пациентки, более вероятно, пройдут курс химиотерапии, что лишает их возможности принять участие в испытании NAFTA и создает смещение отбора. Кроме того, путем выявления пациенток с микрометастазами в подмышечных ЛУ (в частности тех, чье состояние по подмышечной лимфодиссекции скорее всего было бы классифицировано как отрицательные ЛУ) прогнозы больных, статус которых был определен как негативные или позитивные ЛУ, улучшились. Исключение пациенток с микрометастазами, обнаруженными с помощью биопсии сторожевых ЛУ, улучшило прогноз популяции пациенток с негативными ЛУ.

Кроме того, у пациенток, у которых были выявлены позитивные ЛУ с помощью биопсии сторожевых ЛУ, была обнаружена меньшая опухолевая масса подмышечных ЛУ, чем та, которая, вероятно, будет выявлена после подмышечной лимфодиссекции, и, следовательно, у группы пациенток с позитивными ЛУ

прогноз лучше. Это явление чаще называют феноменом Уилла Роджерса.

Дальнейшее смещение отбора было вызвано первоначальным включением в исследование только тех пациенток, которым была показана только гормональная терапия, что, скорее всего, улучшило общие результаты лечения у больных, включенных в исследование NAFTA. Расширение показаний к проведению химиотерапии в качестве адъювантной терапии у группы пациенток с HR-позитивным раком в постменопаузе произошло в период включения больных в исследование NAFTA (1998–2002). Некоторые из пациенток, которые соответствовали критериям исследования и в начальный период должны были быть включены в него, начали получать химиотерапию, что вызвало смещение в сторону более пожилых пациенток с потенциально лучшим прогнозом, чем у тех, кого включали в предыдущие исследования. Наконец, на основании экспертного мнения считалось, что включенные в исследование пациентки имели лучший прогноз, так что даже получение дополнительного выигрыша от химиотерапии представляется маловероятным.

Результатом влияния этих факторов стало включение в NAFTA пациенток, подавляющее большинство которых были в постменопаузе и не имели поражения подмышечных ЛУ (что все чаще выявляется за счет биопсии сторожевых ЛУ), и соответственно, имели значительно лучший прогноз, чем ожидалось в 1996 г., когда проведение исследования было впервые предложено. Соответственно, у этих пациенток независимо от методики лечения возникало меньше рецидивов, было меньше летальных исходов и, как следствие, лучшие исходы.

В нашем исследовании не было никаких различий между 2 группами в зарегистрированной частоте возникновения серьезных тромбоземболических осложнений. Предыдущие исследования показывают сходные результаты (табл. 7). Хотя есть некоторые

Таблица 7. Сравнение частоты возникновения тромбоземболических осложнений в ходе проведения различных исследований

Исследование	Тромбоз глубоких вен*		Эмболия легочной артерии*		Острое нарушение мозгового кровообращения*	
	группа торемифена	группа тамоксифена	группа торемифена	группа тамоксифена	группа торемифена	группа тамоксифена
Исследование NAFTA	2,0 %	1,4 %	0,8 %	0,9 %	1,5 %	1,0 %
Финская группа исследователей РМЖ [14]	2,5 %	1,7 %	0,7 %	0,7 %	2,7 %	1,1 %
Международная группа исследователей РМЖ (исследования 12-93 и 14-93) [15]	0,8 %	0,4 %	0,6 %	0,2 %	0,6 %	0,4 %
Исследование Harvey и Najra [27]	1,9 %	1,1 %	0,8 %**	0,4 %**	1,0 %**	0,2 %

**Примечание.** \* — отсутствие статистически достоверных различий между результатами (если не указано иное); \*\* — различия в частоте возникновения тромбоземболических осложнений между этими группами достигали уровня статистической достоверности ( $p < 0,01$ ).

расхождения в частоте возникновения токсичности между этими исследованиями, это, вероятно, проистекает из различий в том, как эти случаи определялись, трактовались и регистрировались. Например, в некоторых из этих исследований регистрировались данные по всем случаям, тогда как в других анализировались только тяжелые случаи или интоксикации III или IV степени. Проведя анализ и исходя из контекста нашего собственного клинического исследования, авторы настоящей статьи делают вывод о том, что эти данные указывают на одинаковую частоту возникновения тромбоэмболических осложнений среди пациенток, принимавших тамоксифен или торемифен.

В нашем испытании не было обнаружено различий между группами, получавшими торемифен или тамоксифен, в частоте возникновения рака эндометрия. В Финской группе по исследованию РМЖ не было зарегистрировано существенных различий в частоте возникновения вторичного рака, включая рак эндометрия, выявленный у 2 пациенток в группе тамоксифена и не возникший в группе торемифена [12]. В исследовании IBCSG с медианой срока наблюдения 5,5 года было выявлено 8 случаев рака эндометрия: 6 в группе торемифена и 2 в группе тамоксифена [13]. В общем эти исследования не предполагают различий между 2 SERM в частоте возникновения рака эндометрия как очевидно нечасто происходящего события в первой декаде наблюдения.

Применение тамоксифена изредка связывали с нарушением зрения и изменением сетчатки глаза [18]. Частота ретинопатии и катаракты, а также необходимости хирургического вмешательства при катаракте была схожей у пациенток, принимавших тамоксифен и торемифен (см. табл. 5). Возможность развития этих побочных явлений у пациенток, принимающих какой-либо из данных SERM, необходимо контролировать.

Вазомоторные симптомы относятся к числу наиболее часто встречающихся побочных эффектов у пациенток, принимающих SERM, и также часто встречались в нашем исследовании [8, 12, 14, 15, 19]. Повышение температуры тела и ознобы наблюдались у большинства больных, рандомизированных в группу тамоксифена, по сравнению с группой торемифена (44 против 25 соответственно;  $p = 0,03$ ). Необъяснимым образом ночная потливость чаще наблюдалась у пациенток, принимавших торемифен, по сравнению с пациентками, принимавшими тамоксифен (165 против 143 соответственно;  $p = 0,08$ ). Такая явная разница может проистекать из субъективности воспоминаний пациенток о симптомах, имевшихся за несколько месяцев до каждого посещения клиники.

Мы допустили бы небрежность, если бы не обсудили роль данных SERM в нынешнюю эру ингибиторов ароматазы. К сожалению, данное исследование по времени предвосхищает широко распространенное ис-

пользование ингибиторов ароматазы, и у нас нет данных для сопоставления 3 данных видов гормональной терапии. Однако недавние исследования показали, что ингибиторы ароматазы в сравнении с тамоксифеном увеличивают БРВ пациенток с HR-позитивным РМЖ, однако в обеих группах ОВ была одинаковой [20, 21]. И хотя роль SERM в лечении РМЖ за последние годы снизилась, модуляторы продолжают сохранять свою клиническую эффективность, в особенности среди пациенток с непереносимостью или противопоказаниями к приему ингибиторов ароматазы.

Хотя в лечении РМЖ торемифен применялся ограниченно, особенно из-за широкого применения ингибиторов ароматазы, тамоксифен остается единственным гормональным препаратом, применимым для пациенток в перименопаузе с HR-позитивным заболеванием. Данные недавних исследований показывают, что у пациенток с определенным полиморфизмом гена *P450 CYP2D6* или тех, кто принимает препараты, способные ингибировать этот ген, может наблюдаться пониженный метаболизм тамоксифена до его более мощных метаболитов [22, 23]. Соответственно, у этих пациенток могут быть худшие результаты [24]. Хотя метаболиты торемифена известны, у нас нет данных касательно каких-либо специальных ферментов, вовлеченных в его метаболизм, кроме *P450 CYP3A4* [25, 26]. Хотя вполне возможно, что *P450 CYP2D6* также участвует в метаболизме торемифена до его наиболее активных метаболитов, это достойный внимания момент. Если метаболизм действительно идет по иному пути, то торемифен может стать приемлемой альтернативой для пациенток с генетическим полиморфизмом, снижающим их способность метаболизировать тамоксифен, а также для тех, кто не может найти альтернативный способ лечения, который не интерферировал бы с метаболизмом тамоксифена.

В заключение отметим, что наше исследование представляет дополнительные доказательства того, что торемифен является безопасной и эффективной альтернативой тамоксифену при адъювантном лечении HR-позитивного РМЖ у пациенток в перименопаузе и постменопаузе. Тамоксифен и торемифен показали одинаково хороший результат, и можно продолжать применять их в качестве адъювантной терапии, особенно в лечении пожилых пациенток с HR-позитивным РМЖ на ранней стадии. Кроме того, из-за легкого различия профилей побочных эффектов данных SERM можно ставить вопрос о применении альтернативного препарата, если острота побочных эффектов делает необходимым изменение терапии.

*Данное исследование проводилось на средства гранта, предоставленного компанией Orion Corporation Orion Pharma (Орион Корпорейшн Орион Фарма).*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687–717.
2. Osborne C.K. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339(22):1609–18.
3. Kallio S., Kangas L., Blanco G. et al. A new triphenylethylene compound, Fc-1157a. I. Hormonal effects. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;17(2):103–8.
4. Gershanovich M., Garin A., Baltina D. et al. 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* 1997;45(3):251–62.
5. Warri A.M., Huovinen R.L., Laine A.M. et al. Apoptosis in toremifene-induced growth inhibition of human breast cancer cells in vivo and in vitro. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(17):1412–8.
6. Hirsimäki P., Aaltonen A., Mäntylä E. et al. Toxicity of antiestrogens. *Breast J* 2002;8(2):92–6.
7. White I.N. The tamoxifen dilemma. *Carcinogenesis* 1999;20(7):1153–60.
8. Hayes D.F., Van Zyl J.A., Hacking A. et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2556–66.
9. Valavaara R. Phase II trials with toremifene in advanced breast cancer: a review. *Breast Cancer Res Treat* 1990;16 Suppl:S31–5.
10. Krag D., Weaver D., Ashikaga T. et al. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339(14):941–6.
11. Kangas L., Nieminen A.L., Blanco G. et al. A new triphenylethylene compound, Fc-1157a. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;17(2):109–13.
12. Holli K., Valavaara R., Blanco G. et al. Safety and efficacy of a randomized trial comparing adjuvant toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. Finnish Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3487–94.
13. International Breast Cancer Study Group; Pagani O., Gelber S., Price K. 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* 2004;15(12):1749–59.
14. Pyrhonen S., Valavaara R., Modig H. et al. Comparison of toremifene and tamoxifen in post-menopausal patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind, the 'nordic' phase III study. *Br J Cancer* 1997;76(2):270–7.
15. Milla-Santos A., Milla L., Rallo L., Solano V. Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65(2):119–24.
16. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351(9114):1451–67.
17. Jatoi I., Hilsenbeck S.G., Clark G.M., Osborne C.K. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2334–40.
18. Nayfield S.G., Gorin M.B. Tamoxifen-associated eye disease. A review. *J Clin Oncol* 1996;14(3):1018–26.
19. Holli K.; Finnish Breast Cancer Group. Tamoxifen versus toremifene in the adjuvant treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38 Suppl 6:S37–8.
20. Carpenter R. Choosing early adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer: Aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(7):746–55.
21. Perez E. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18 Suppl 8:viii26–35.
22. Desta Z., Ward B.A., Soukhova N.V., Flockhart D.A. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310(3):1062–75.
23. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005;5(1):6–13.
24. Goetz M.P., Knox S.K., Suman V.J. et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101(1):113–21.
25. Berthou F., Dreano Y., Belloc C. et al. Involvement of cytochrome P450 3A enzyme family in the major metabolic pathways of toremifene in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1994;47(10):1883–95.
26. Taras T.L., Wurz G.T., Linares G.R., DeGregorio M.W. Clinical pharmacokinetics of toremifene. *Clin Pharmacokinet* 2000;39(5):327–34.