

## · 讲座 ·

## 托瑞米芬治疗乳腺疾病的临床研究进展

王明浩 姜军

他莫昔芬(tamoxifen)是一种选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators SERMs),1977 年在美国被批准用于雌激素阳性的乳腺癌患者。临床研究显示,对激素受体阳性的乳腺癌患者使用他莫昔芬辅助治疗 5 年能显著提高患者的 DFS 和总生存率<sup>[1-2]</sup>。值得注意的是,长期使用他莫昔芬会增加血栓栓塞、视觉衰退和子宫内膜癌等风险<sup>[1-2]</sup>。托瑞米芬(toremifene)是继他莫昔芬后被美国 FDA 批准用于乳腺癌治疗的 ER 调节剂。荟萃分析表明,托瑞米芬和他莫昔芬在治疗绝经后晚期乳腺癌显示出同样的有效性和很好的耐受性<sup>[3]</sup>。然而,到目前为止只有少数几项随机临床试验对托瑞米芬和他莫昔芬的疗效进行对比,托瑞米芬辅助内分泌治疗的疗效依然不是很清楚<sup>[4]</sup>。所以,本文对以往文献进行复习,简要地阐明托瑞米芬治疗乳腺疾病的临床研究进展。

## 1 托瑞米芬的结构、性质和特点

托瑞米芬是一种非甾体三苯乙烯选择性 ER 调节剂,分子式为  $C_{26}H_{28}ClNO$ ,相对分子质量为 405.96,结构式为 2-[4-(4-氯-1,2-二苯基-1-丁烯基)苯氧基]-N,在肝脏中代谢并通过肠肝循环,以粪便形式排除体外<sup>[5]</sup>。文献报道,托瑞米芬的药物代谢动力学与他莫昔芬非常相似<sup>[6]</sup>,托瑞米芬口服后能被迅速吸收,3 h(介于 2~5 h)内血清浓度达峰值。血清浓度曲线分为两动相方程式,第 1 相(分布)半衰期为 4 h(介于 2~12 h),第 2 相(排泄)半衰期为 5 d(介于 2~10 d)。由于缺少静脉给药的研究,体内基本分布数据(全身清除率及分布容积)无法估计。托瑞米芬在人体内能被广泛代谢,但主要在肝脏通过细胞色素 P450 酶系转化。人血清中主要代谢产物为 N-去甲基托瑞米

芬[N-desmethyl toremifene ( $m/z$  392)],平均半衰期为 11 d(介于 4~20 d)。其稳态浓度是原化合物的 2 倍,具有相似的抗雌激素作用,血清中检测次要产物主要包括 4-氢化托瑞米芬[4-hydroxy toremifene ( $m/z$  422)]和 N-氧化托瑞米芬[N-oxide toremifene ( $m/z$  422)]<sup>[7]</sup>。托瑞米芬及其代谢产物能像他莫昔芬一样竞争性与乳腺癌细胞质内 ER 相结合,阻止雌激素诱导的癌细胞 DNA 合成及增殖,抑制乳腺癌细胞进入有丝分裂,诱导细胞凋亡,同时还能抑制子宫内膜组织的细胞增殖<sup>[8-9]</sup>。但是对比发现,托瑞米芬与他莫昔芬的不同之处在于其中一个乙基由一个氯离子代替氢离子,这导致其与他莫昔芬的药物代谢和潜在的药物疗效不完全等同<sup>[10]</sup>。

## 2 托瑞米芬治疗乳腺疼痛

有超过 70% 的妇女会在一定时间内由于乳腺增生而产生乳腺疼痛。这种疼痛来源于乳房或者胸壁,可分为周期性疼痛(与月经有关)和非周期性疼痛(与月经无关)。在周期性乳房疼痛的妇女中,20%~30% 的妇女会自行缓解,但有高达 60% 的妇女复发;在非周期性疼痛的妇女中,超过 50% 的妇女能够自行缓解,而不能缓解者治疗效果不佳<sup>[11-12]</sup>。总体而言,乳腺疼痛可以利用心理理疗或者饮食控制得到缓解<sup>[13]</sup>;而对于少数患者(大约 5%~20%),疼痛会影响其正常生活,例如干扰正常的睡眠、工作和学习等,需要给予积极治疗<sup>[14]</sup>。研究表明,激素失调可能是乳腺疼痛的致病因素<sup>[15]</sup>。SERMs 对周期性疼痛的疗效是肯定的。据文献报道,他莫昔芬可使乳腺疼痛的缓解率达到 71%~96%<sup>[15]</sup>,远远高于其他药物如达那唑(65%~88%<sup>[16]</sup>)和溴隐亭(47%~88%<sup>[17]</sup>)等。尽管如此,在治疗乳腺疼痛的同时,他莫昔芬会使 36% 的患者出现不明原因的潮热,22% 的患者月经受到干扰,并促使子宫肌瘤和卵巢囊肿的形成和生长<sup>[18]</sup>。绝经后的妇女长期使用他莫昔芬会

使子宫内膜癌发生率提高 2 ~ 3 倍<sup>[19]</sup>。

另一种 SERMs 药托瑞米芬,虽然像他莫昔芬一样能够影响绝经后妇女的子宫内膜,但其毒性和诱变潜力远远低于他莫昔芬<sup>[20]</sup>。Oksa 等<sup>[21]</sup>将 56 例乳腺疼痛较重的妇女随机分成两组,其中 29 例患者接受托瑞米芬治疗,而另外 27 例患者给予安慰剂。从月经周期第 15 天开始,患者接受托瑞米芬或者安慰剂 20 mg/d,直至月经来潮时停止给药,连续服用 3 个月经周期。并在停药 3 个月经周期后,在月经黄体晚期采用视觉模拟评分标准进行疼痛评分。随访 8 个月后,29 例接受托瑞米芬治疗者的疼痛比安慰剂组明显减轻,托瑞米芬组 3 例患者出现轻微头痛,但同时安慰剂组也出现 2 例轻微头痛( $P>0.05$ )。因此,这并不能证明托瑞米芬有致头痛的不良反应。并且,在治疗期间,两组患者均未出现不明原因的潮热和月经紊乱。不仅如此,Oksa 等<sup>[22]</sup>同时发现,女性黄体中期和经前期的乳腺疼痛,使用托瑞米芬不会改变血清抑制素 A、B 水平,使得托瑞米芬在治疗经前期乳房疼痛时不会刺激或抑制卵巢抑制素产生。这可能是托瑞米芬不会影响月经周期的机制之一。

Gong 等<sup>[23]</sup>对托瑞米芬治疗中、重度乳腺疼痛患者的不良事件进行了研究,给予患者托瑞米芬或安慰剂治疗 30 mg/d,持续 3 个月经周期,然后,随访患者并进行乳房疼痛评分和记录不良事件。结果显示,104 例接受托瑞米芬治疗的患者中 72 例(69.2%)缓解,缓解率 $>50\%$ ,而安慰剂组 91 例仅缓解 29 例(31.9%),两组间差异有统计学意义( $P<0.001$ )。在治疗期间,对于周期性疼痛患者,托瑞米芬组的缓解率为 76.7% (59/77),而安慰剂组为 34.8% (23/66) ( $P<0.001$ )。与此同时,对于非周期性疼痛患者,托瑞米芬组的缓解率为 48.1% (13/27),而安慰剂组 24.0% (6/25),两组之间差异无统计学意义( $P=0.09$ ),但是作者认为,造成托瑞米芬对于非周期性疼痛患者的疗效与安慰剂组无差异的原因在于入组病例数太少,若增大样本量,托瑞米芬对于非周期疼痛依然是有效的。此外,托瑞米芬组相对于安慰剂组并不会增加不良事件[主要包括月经紊乱、恶心、阴道分泌物增加和头晕;51.0% (53/104) 比 42.9% (39/91),  $\chi^2=2.67$ ,  $P=0.45$ ]。并且,与安慰剂组相比,托瑞米芬组的阴道分泌物明显增多,但差

异无统计学意义( $P=0.05$ )。研究表明,托瑞米芬能有效的缓解中、重度周期性乳腺疼痛,同时对非周期乳腺疼痛也能产生积极的治疗效果。在治疗乳腺疼痛期间不会增加其他难以耐受的不良事件,是一种治疗乳腺疼痛的可行方案,特别是周期性乳腺疼痛。

### 3 托瑞米芬治疗乳腺癌

#### 3.1 托瑞米芬治疗绝经前乳腺癌

对于绝经前雌激素阳性的乳腺癌患者,他莫昔芬和(或)卵巢抑制是内分泌辅助治疗的主要方式。Goldhirsch 等<sup>[24]</sup>在 2009 年 St. Gallen 会议上指出:他莫昔芬(或者他莫昔芬加卵巢抑制)是乳腺癌内分泌治疗的金标准。和他莫昔芬一样同属于 SERMs 的托瑞米芬可以与 ER 结合,产生雌激素样作用或者抗雌激素作用,并且对 ER- $\alpha$  的亲合力要高于 ER- $\beta$  (与雌二醇约有 5% 的亲合力)<sup>[25]</sup>。Gu 等<sup>[26]</sup>进行了一项前瞻性研究,从 810 例乳腺癌患者中筛选出 452 例 ER 阳性的绝经前患者进行分析,其中托瑞米芬组 212 例,他莫昔芬组 240 例。中位和平均随访时间分别为 57.3 个月和 50.8 个月。结果显示,托瑞米芬和他莫昔芬具有同样的总生存价值,5 年生存率分别为 100% 和 98.4% ( $P=0.087$ )。然而,对于无复发生存率,托瑞米芬组高于他莫昔芬组( $P=0.022$ );多变量因素分析表明,托瑞米芬能独立改善无复发生存率( $HR=0.385$ , 95%  $CI=0.154 \sim 0.961$ ,  $P=0.041$ )。而在治疗期间,两组均未发生严重不良事件。该研究表明,对于绝经前期雌激素阳性的乳腺癌患者,托瑞米芬可能是一个替代他莫昔芬的安全而有效的药物。Erkkola 等<sup>[27]</sup>进行了一项双盲随机安慰剂对照研究,用以评估托瑞米芬(60 mg/d)治疗绝经前乳腺癌患者的风险。在入组的 259 例患者中,116 例口服托瑞米芬 60 mg/d,116 例接受安慰剂 60 mg/d 治疗,27 例接受他莫昔芬 20 mg/d 治疗。治疗后第 12、24、36、48 和 60 个月测量骨密度、血清总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白和甘油三酯。结果显示,对于雌激素阳性的绝经前乳腺癌患者,托瑞米芬并不会对骨密度和血脂产生负面影响,并且可能会小幅度降低心血管意外的发生。

#### 3.2 托瑞米芬治疗绝经后乳腺癌

绝经后妇女雌激素主要来自卵巢以外的组



织,他莫昔芬主要通过体内雌激素竞争乳腺癌细胞的 ER,从而达到抑制肿瘤细胞的生长。化疗结束后 5 年他莫昔芬为主的内分泌辅助治疗依然是 ER 阳性患者的一项重要治疗措施。但是,对于绝经后的妇女,长期服用他莫昔芬会使子宫内膜癌发生的概率提高 2.70 倍<sup>[28]</sup>。一般认为,他莫昔芬在乳腺、子宫及骨骼中均能产生抗雌激素作用,并且能部分激活子宫内膜 ER<sup>[29]</sup> 和竞争外源性 ER,从而可能诱发子宫内膜肿瘤的发生<sup>[30]</sup>。另有研究表明,他莫昔芬可通过使子宫内膜癌的基因突变密码子 12 突变而诱发子宫内膜癌<sup>[31]</sup>。而在切除卵巢的老鼠实验中,托瑞米芬没有导致子宫内膜癌发病风险增加。研究发现托瑞米芬可以通过减少细胞原癌基因 *c-fos*、白细胞介素-1 $\alpha$ 、ER- $\alpha$  信使核糖核苷酸 (mRNAs) 和雌二醇-17 $\beta$  (E2) 诱导蛋白的表达,从而降低 ER- $\alpha$  和 ER- $\beta$  的表达,避免雌激素对老鼠子宫内膜的致癌作用<sup>[32]</sup>。

针对绝经后早期乳腺癌 SERMs 内分泌辅助治疗,Tominaga 等<sup>[33]</sup> 对日本 253 例绝经后早期乳腺癌患者进行了托瑞米芬和他莫昔芬治疗的 III 期临床试验。结果显示:治疗后中位随访 24 个月,托瑞米芬不但能与他莫昔芬一样显著降低患者的总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇,还能显著增加高密度脂蛋白胆固醇水平,这可能使得托瑞米芬比他莫昔芬对心血管疾病患者更有优势<sup>[33]</sup>;中位随访 66.5 个月,托瑞米芬 5 年 OS 并不亚于他莫昔芬(97.0% 比 96.9%,95% CI: -3.9 ~ 4.1),两者累积 OS(97.5% 比 97.3%,时序检验  $P=0.9458$ ) 和累积 DFS(88.4% 比 90.6%,时序检验  $P=0.3359$ ) 也无明显差异<sup>[34]</sup>。

在绝经后晚期乳腺癌患者中,大约 75% ER 为阳性<sup>[35]</sup>。托瑞米芬是 ER 阳性患者内分泌治疗的一线药物,其对 ER 阳性患者的疗效明显优于 ER 阴性而未进行内分泌治疗的患者<sup>[36]</sup>。Yamamoto 等<sup>[37]</sup> 系统回顾了 80 例转移性乳腺癌患者接受托瑞米芬内分泌治疗的情况,其客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 15.0% (12/80),临床获益 (clinical benefit, CB) 率为 45.0% (36/80),中位治疗失败时间 (time to failure, TTF) 为 7.8 个月;患者口服托瑞米芬 (120 mg/d) 治疗至少 4 周直至肿瘤进展。结果显示托瑞米芬作为晚期乳腺癌一、二、三线药物使用时,其 CB

率为 57% (32/56),而作为四线或者解救用药时,其 CB 率为 17% (4/24);对于曾经使用他莫昔芬治疗的患者,出现复发转移后改行托瑞米芬治疗 (120 mg/d),ORR 和 CB 率分别为 12% 和 29%,因此,作者认为对于已经接受他莫昔芬治疗而出现复发转移的患者,再次治疗时不会影响托瑞米芬的疗效<sup>[37]</sup>。而在不良事件方面,有 10 例患者出现潮热,12 例患者出现夜间盗汗,不过这些都属于 I 类不良事件。该研究结果显示,托瑞米芬 (120 mg/d) 治疗绝经后晚期乳腺癌不仅可以达到他莫昔芬同样的疗效,而且还可能成为他莫昔芬治疗失败后解救治疗的一种新方案。在另一项多中心 II 期临床研究中,研究者对乳腺癌手术后用 AI 治疗 >1 年以上出现复发转移的绝经后 ER 阳性患者给予口服托瑞米芬治疗 (120 mg/d),研究的主要终点为 ORR,次要终点为 CB 率、无进展生存率 (progression-free survival, PFS) 和药物毒性反应<sup>[38]</sup>。共有 13 例 ER 阳性复发转移的乳腺癌患者入组,ORR 为 7.7% (1/13) (95% CI: 0.2% ~ 36.0%)。其中,7 例 (53.8%) 患者病情稳定,5 例患者疾病进展。CB 率 46.2% (6/13) (95% CI: 19.2% ~ 74.9%),PFS 的中位时间为 5.9 个月,所有患者均未出现严重不良事件。

托瑞米芬除了运用于内分泌辅助治疗外,还可用于化疗后辅助治疗。Okita 等<sup>[39]</sup> 对 15 例平均年龄为 53 岁的转移性乳腺癌患者在 1、8、15、32、39 d 给予紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup>,从第 18 天开始口服托瑞米芬 120 mg/d,连续进行 3 个周期的紫杉醇治疗,每周期间隔 1 周,托瑞米芬连续每日口服不间断(图 1),然后,评估不良事件、有效率和 TTF。所有患者均完成整个治疗方案,其中,紫杉醇单独治疗后发生 3 级白细胞减少症 2 例,整个治疗方案结束后有 1 例患者发生 3 级中性粒细胞减少和发热,但是,均未出现 3 级以上非血液学毒性。在 15 例患者中,1 例 (6.7%) 缓解,4 例 (26.7%) 病情稳定 6 个月以上,而有 10 例 (66.7%) 对治疗没有反应;有 5 例 (33.3%) 得到 CB。中位 TTF 为 2.7 个月。该研究结果显示,对转移性乳腺癌患者给予紫杉醇合并托瑞米芬不仅是安全、有效的治疗方案,而且有可能降低紫杉醇对骨髓粒细胞的抑制。

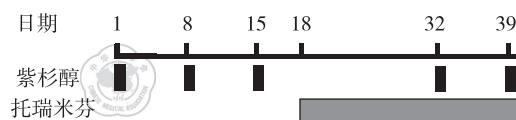


图 1 紫杉醇联合托瑞米芬的治疗方案

#### 4 结语

新一代 SERMs 药物托瑞米芬能调节机体内源性雌激素水平,缓解女性乳腺增生疼痛,替代不能耐受他莫昔芬的早、晚期乳腺癌患者的内分泌辅助治疗,还能用于术后复发和转移性乳腺癌的治疗。总之,对于乳腺癌患者,托瑞米芬是一种相对安全的治疗药物,与传统的抗雌激素治疗相比具有潜在的安全优势。但是,已有的研究病例数较少,缺少大样本、多中心对照研究,缺少与他莫昔芬的比较研究,缺少相关机制及差异的研究,有必要加强相关研究和验证。

【关键词】 托瑞米芬;他莫昔芬;乳腺疼痛;乳腺肿瘤

【中图分类号】 R655.8 【文献标志码】 A

#### 参考文献

- [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 randomised trials[J]. *Lancet*, 2005,365(9472):1687-1717.
- [2] Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 1998,339(22):1609-1618.
- [3] Pyrhönen S, Ellmén J, Vuorinen J, et al. Meta-analysis of trials comparing toremifene with tamoxifen and factors predicting outcome of antiestrogen therapy in postmenopausal women with breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1999, 56(2):133-143.
- [4] Zhou WB, Ding Q, Chen L, et al. Toremifene is an effective and safe alternative to tamoxifen in adjuvant endocrine therapy for breast cancer: results of four randomized trials[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011,128(3):625-631.
- [5] Gennari L, Merlotti D, Stokakis K, et al. Pharmacokinetic evaluation of toremifene and its clinical implications for the treatment of osteoporosis[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012,8(4):505-513.
- [6] Lewis JD, Chagpar AB, Shaughnessy EA, et al. Excellent outcomes with adjuvant toremifene or tamoxifen in early stage breast cancer[J]. *Cancer*, 2010,116(10):2307-2315.
- [7] Kusama M, Miyauchi K, Aoyama H, et al. Effects of toremifene(TOR) and tamoxifen (TAM) on serum lipids in postmenopausal patients with breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2004,88(1):1-8.
- [8] Wäri AM, Huovinen RL, Laine AM, et al. Apoptosis in toremifene-induced growth inhibition of human breast cancer cells *in vivo* and *in vitro*[J]. *J Natl Cancer Inst*,1993,85(17):1412-1418.
- [9] 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[J]. *Breast Cancer Res Treat*,1997, 45(3):251-262.
- [10] Hirsimäki P, Aaltonen A. Toxicity of antiestrogens[J]. *Breast J*,2002,8(2):92-96.
- [11] Davies EL, Gateley CA, Miers M, et al. The long-term course of mastalgia[J]. *J R Soc Med*, 1998,91(9):462-464.
- [12] Ader DN, Shriver CD. Cyclical mastalgia: prevalence and impact in an outpatient breast clinic sample[J]. *J Am Coll Surg*,1997,185(5):466-470.
- [13] Ader DN, Browne MW. Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample[J]. *Am J Obstet Gynecol*,1997,177(1):126-132.
- [14] Hindle WH. Breast care: a clinical guidebook for women's primary health care providers[M]. New York: Springer,1999:152-165.
- [15] Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain[J]. *Mayo Clin Proc*, 2004,79(3):353-372.
- [16] Kontostolis E, Stefanidis K, Navrozoglou I, et al. Comparison of tamoxifen with danazol for treatment of cyclical mastalgia[J]. *Gynecol Endocrinol*,1997,11(6):393-397.
- [17] Millet AV, Dirbas FM. Clinical management of breast pain: a review[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2002,57(7):451-461.
- [18] Duffy S, Jackson TL, Lansdown M. et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: baseline endometrial sub-protocol data on the effectiveness of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy[J]. *Hum Reprod*,2005,20(1):294-301.
- [19] Braithwaite RC, Chlebowski RT, Lau J, et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen[J]. *J Gen Intern Med*, 2003,18(11):937-947.
- [20] Marttunen MB, Cacciatore B, Hietanen P, et al. Prospective study on gynaecological effects of two antioestrogens tamoxifen and toremifene in postmenopausal women[J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(7):897-902.
- [21] Oksa S, Luukkaala T, Mäenpää J. Toremifene for premenstrual mastalgia: a randomised, placebo-controlled crossover study[J]. *BJOG*,2006,113(6):713-718.
- [22] Oksa S, Luukkaala T, Mäenpää JU. Toremifene use does not alter serum inhibin A and B levels during mid-luteal phase in women with premenstrual mastalgia[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2010,26(2):114-117.
- [23] Gong C, Song E, Jia W, et al. A double-blind randomized controlled trial of toremifene therapy for mastalgia[J]. *Arch Surg*,2006,141(1):43-47.
- [24] Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(8):1319-1329.
- [25] Gennari L, Merlotti D, Valleggi F, et al. Selective estrogen receptor modulators for postmenopausal osteoporosis: current state of development[J]. *Drugs Aging*, 2007,24(5):361-379.
- [26] Gu R, Jia W, Zeng Y, et al. A comparison of survival

- outcomes and side effects of toremifene or tamoxifen therapy in premenopausal estrogen and progesterone receptor positive breast cancer patients: a retrospective cohort study[J]. BMC Cancer, 2012, 12:161.
- [27] Erkkola R, Mattila L, Powles T, et al. Bone mineral density and lipid changes during 5 years of follow-up in a study of prevention of breast cancer with toremifene in healthy, high-risk pre- and post-menopausal women [J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 93(3):277-287.
- [28] Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen[J]. J Gen Intern Med, 2003, 18(11):937-947.
- [29] Sasaki H, Nishii H, Takahashi H, et al. Mutation of the Ki-ras protooncogene in human endometrial hyperplasia and carcinoma [J]. Cancer Res, 1993, 53(8):1906-1910.
- [30] Deligdisch L. Effects of hormone therapy on the endometrium [J]. Mod Pathol, 1993, 6(1):94-106.
- [31] Wallén M, Tomás E, Visakorpi T, et al. Endometrial K-ras mutations in postmenopausal breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen or toremifene [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2005, 55(4):343-346.
- [32] Niwa K, Hashimoto M, Lian Z, et al. Inhibitory effects of toremifene on N-methyl-N-nitrosourea and estradiol-17 $\beta$ -induced endometrial carcinogenesis in mice[J]. Jpn J Cancer Res, 2002, 93(6):626-635.
- [33] Tominaga T, Kimijima I, Kimura M, et al. Effects of toremifene and tamoxifen on lipid profiles in post-menopausal patients with early breast cancer: interim results from a Japanese phase III trial[J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(7):627-633.
- [34] Kimura M, Tominaga T, Kimijima I, et al. Phase III randomized trial of toremifene versus tamoxifen for Japanese postmenopausal patients with early breast cancer [EB/OL]. [2013-01-02]. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12282-012-0394-6#page-1>.
- [35] Rugo HS. The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors[J]. Ann Oncol, 2008, 19(1):16-27.
- [36] Colleoni M, Gelber S, Coates AS, et al. Influence of endocrine-related factors on response to perioperative chemotherapy for patients with node-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(21):4141-4149.
- [37] Yamamoto Y, Masuda N, Ohtake T, et al. Clinical usefulness of high-dose toremifene in patients relapsed on treatment with an aromatase inhibitor[J]. Breast Cancer, 2010, 17(4):254-260.
- [38] Sawaki M, Wada M, Sato Y, et al. High-dose toremifene as first-line treatment of metastatic breast cancer resistant to adjuvant aromatase inhibitor: A multicenter phase II study [J]. Oncol Lett, 2012, 3(1):61-65.
- [39] Okita A, Saeki T, Aogi K, et al. Efficacy and tolerability of weekly paclitaxel in combination with high-dose toremifene citrate in patients with metastatic breast cancer[J]. Acta Med Okayama, 2009, 63(4):187-194.
- (收稿日期:2013-01-24)  
(本文编辑:罗承丽)

王明浩, 姜军. 托瑞米芬治疗乳腺疾病的临床研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(2):130-134.