

새로운 유방암 치료제 Toremifene에 대하여

한국임상약학회 편집실
자료제공 : 동아제약(주)

Introduction

유방암은 전세계적으로 여성에서 가장 흔하게 발생하는 악성 질환으로 60%는 estrogen receptor(ER) 양성이고, 40%는 ER 음성이다.¹⁾ ER 양성 종양은 예후가 좋고 호르몬 치료에 좋은 반응을 나타내며 순환 에스트로겐에 의해 증식이 촉진되므로 이 자극 인자를 제거하므로써 증식을 억제할 수 있다.

유방암은 기원전 1600년 고대 이집트인에 의해 발견되었으나 치료의 주된 발전은 지난 100년내에서야 비로소 이루어졌다. 1896년 George Beatson이 유방암이 호르몬에 의해 조절될 수 있음을 발견한 이후 유방암의 진단과 치료에 획기적인 진보가 이루어졌으나 아직도 전 세계적으로 유방암으로 진단받는 환자의 수는 매년 증가하고 있으며, 유방암은 서구 여성들의 주된 사망 원인이 되고 있다. 1990년대 이후 새로운 유방암 치료제를 개발하기 위한 광범위한 연구가 촉진되었으며, 이러한 연구의 결과로서 Tamoxifen의 몇몇 단점들이 개선된 새로운 항에스트로겐제 Toremifene이 개발되었다.

Chemistry

Toremifene citrate는 non-steroidal triphenylethylene 유도체로, 화학식은 4-chloro-1,2-diphenyl-1-{4-[2-(N,N-dimethyl-amino)ethoxy]-phenyl}-1-butene citrate이며, 분자식은 $C_{26}H_{28}NOCl \cdot C_6H_8O_7$ 이다. Toremifene citrate는 분자량 598의 백색 결정성 분말이며 구조식은 아래와 같다(Fig. 1).

Pharmacology

Mode of action

Toremifene은 내인성 에스트로겐에 의한 유방암의 증식을 효과적으로 차단한다. Toremifene은 유방암 조직의 ER에 특이적, 상경적으로 결합하여 약물-수용체

복합체를 형성하고 이 복합체는 세포 핵의 에스트로겐 의존성 유전자의 특이적 에스트로겐 반응요소에 결합한다. 이로써 에스트로겐으로 유도되는 특정 mRNA와 단백질의 합성 조절이 변화되고 세포 분열이 차단된다.

상용량의 Toremifene에 반응을 나타내는 대다수의 환자들은 ER 양성이지만, ER 음성 환자중에서도 5~10%는 반응을 나타낸다. 이는 Toremifene이 항에스트로겐 활성뿐 아니라 어떠한 다른 항종양 활성 기전도 가지고 있음을 의미하는 것이다. 이러한 관점에서 종양을 억제하는 transforming growth factor beta(TGF- β)를 유도하는 특성은 중요할 수 있다.²⁾ Toremifene은 oncogen regulation에 복합적으로 작용하며, 유방암 세포의 apoptosis를 유도한다.^{3,4)}

Toremifene은 1일 60 mg의 용량에서 다른 항에스트로겐제와 같이 종양을 억제하지만 *in vitro* 고농도(> 10^{-6} mol/L)에서는 세포를 파괴한다.⁵⁾ 그러나 이러한 용량 의존적인 효과의 기전은 알려져 있지 않다.

Clinical pharmacology

• Hormonal effects

Toremifene은 정상외 폐경 여성에서 외인성 에스트로겐 효과에 길항하는 항에스트로겐제이다.^{6,7)} Toremifene의 최소유효용량은 20 mg이었으며 이 용량에서 에스트로겐에 의해 유발되는 자궁상피세포의 증식을 56% 억제하였고, 100 mg 이상의 용량에서는 90% 이상 억제하였다.⁸⁾ 비록 유의적인 uterotrophic effect는 관찰되지 않았으나 globulin에 결합하는 성호르몬의 증가로 다른 기관에 대해 약한 에스트로겐 활성을 나타낸다.^{6,8,9)}

*In vitro*에서 Toremifene은 TGF- β , malignant growth inhibitor의 분비를 촉진하는데, 이러한 특성은 일부 ER 음성 및 heterogenous tumor에 대한 Toremifene의 효과를 설명해 줄 수 있으나 보다 많은 연구가 필요하다.^{10,11)}

• Effect on lipids

Tamoxifen은 사람에서 total cholesterol과 LDL cholesterol을 낮춘다고 보고되었는데 Toremifene은 Tamoxifen과 같이 total serum, LDL cholesterol, apo

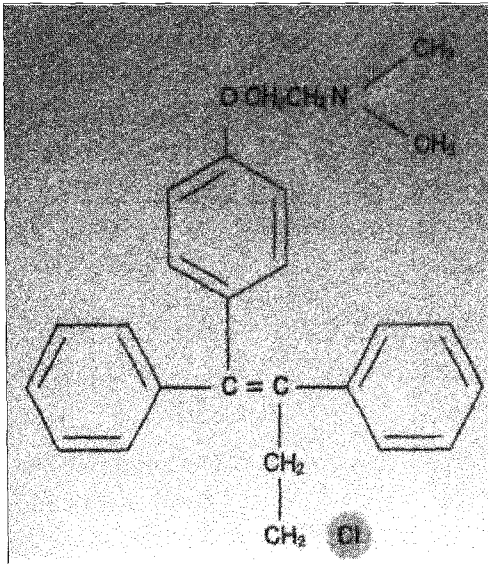


Fig. 1. Toremifene의 구조식.

B level을 유의적으로 감소시킨다. 그러나 Tamoxifen이 HDL level을 5% 감소시키는데 반해 Toremifene은 14% 증가시키는데 이는 Toremifene이 관상심장질환의 위험을 증가시키는 모든 지질단백질을 개선할 수 있는 atherogenic 특성을 갖고 있음을 나타낸다.¹²⁾ Toremifene과 Tamoxifen은 cholesterol 생합성 특히, Δ^8 -cholesterol의 lathosterol로의 전환을 억제하므로써 cholesterol을 저하시키는 작용을 나타낸다.¹³⁾

• Immunological effects

Toremifene은 T 림프구의 기능이나 natural killer cell의 세포독성에 대한 역작용을 나타내지 않으며 실제 유방암 환자에서 세포성 면역을 증강시킬 수 있다.¹⁴⁾

Toremifene은 T8+세포를 억제하므로써 immunoglobulin 분비 세포의 수를 증가시키는데, B세포의 T비의존성 활성화에 유의적인 영향을 미치지 않는다.¹⁵⁾ 또한 Toremifene은 glycoprotein P와 bcl-2 protein은 증가시키나 p53 protein은 감소시킨다. 이러한 효과는 암의 치료에 매우 유용하여 암의 치료와 예방을 위한 장기 투여를 가능하게 한다.¹⁶⁾

• Activity of metabolites

Toremifene의 주된 대사체인 N-demethyltoremifene은 *in vitro*에서 Toremifene과 유사한 특성을 가지나 *in vivo*에서는 암 조직에 대한 분포가 상대적으로 낮아 항종양 활성을 나타내지는 않는다. 4-Hydroxytoremifene은 Toremifene보다 ER에 대한 친화도가 높

지만 Toremifene 1일 100 mg 미만의 용량에서의 작용은 약리학적으로 중요하지 않다.^{17,18)} 또한 Toremifene의 항에스트로겐 효과나 에스트로겐 효과는 측쇄의 산화에 의해 소실되므로 Toremifene의 항종양 활성은 Toremifene 자체의 활성화에 기인하는 것으로 보인다.¹⁷⁾

Clinical Pharmacokinetics

Absorption

Toremifene은 경구 투여시 거의 완전히 흡수되며, 매우 적은 양만이 초회통과대사를 받는다. Toremifene의 흡수는 10~680 mg 범위에서 용량에 따라 증가하며, 투여 3시간 이내에 최고 혈중 농도에 도달한다.^{19,20)} 혈중 농도-시간 곡선하 면적은 용량에 비례하며, 1일 60 mg 이하의 용량에서는 2.5~4주 이내에, 200~400 mg의 용량에서는 2주 이내에 정상 상태에 도달한다.^{19,21)}

Distribution

Toremifene의 초기 반감기는 4시간이며 체조직에 널리 분포하고, 단백 결합율이 99% 이상으로 매우 높아 체내 분포, 소실 경로 및 소실율에 영향을 미친다.^{19,22)}

Metabolism

Toremifene은 주로 간에서 대사되며 소량의(10% 미만) 대사체가 신장으로 배설되나 대부분은 담즙과 변으로 배설되며 장간 순환할 수 있다.^{17,20-21)}

Toremifene은 사람에서 3가지 형태 즉, N-demethylation, 측쇄의 산화, p-hydroxylation에 의한 대사를 받는다. Toremifene 투여 후 사람의 변에서 10개의 대사체가 확인되었는데 혈청에서의 주된 대사체는 N-demethyltoremifene과 (deamino-hydroxy)toremifene이고, 고용량(200 mg 이상)에서는 4-hydroxytoremifene도 확인된다.^{17,21)} 정상 상태에서 혈청 중 N-demethyltoremifene과 (deamino-hydroxy)toremifene의 비율은 각각 Toremifene의 200%, 10%이다.^{17,19)}

Elimination

Toremifene의 후기 반감기는 약 5일이며, 정상 상태에 도달하기 위해서 6주간 연속 투여가 필요하다. 고용량(1일 200 mg 이상)에서는 저용량에서보다 빨리(2주 이내) 정상 상태에 도달된다.²¹⁾ Toremifene 60 mg을 1일 1회 투여시 정상 상태에서의 평균 혈장 농도는 0.8 mg/L이다.¹⁹⁾ Toremifene의 후기 반감기는 5일이므로 약물의 약 98.5%는 마지막 투여 후 30일 이내에 소

실될 수 있으나 N-demethyltoremifene은 보다 천천히 소실되므로($t_{1/2}$: 11일) 체내에 보다 오래 지속된다.¹⁹⁾

Pharmacokinetics in selected patients

젊은 남자보다 나이가 많은 여자에서 서서히 흡수되나 두 구간 흡수정도의 차이는 없으며 나이만을 고려하여 용량을 조정할 필요는 없다. 신기능 손상은 Toremifene의 약물 동태에 영향을 미치지 않으나 간기능 저하나 활성화는 Toremifene의 약물 동태를 유의적으로 변화시키므로 용량 및 용법을 결정할 때 간의 상태를 고려해야 한다.²²⁾

Clinical Experiences

유방암 환자 19명을 대상으로 한 임상시험에서 Toremifene의 최대 내량은 300 mg/m²/day(430~580 mg/day)였다.²³⁾ 자궁상피세포에 대한 에스트로겐 효과를 억제하는 최소유효용량은 20 mg/day였으며, 유방암 환자에 대한 1차 치료 용량은 60 mg/day로 설정되었다.

ER 양성 또는 불명의 폐경기 진행성 유방암 환자 300명에게 1차 치료로 Toremifene 1일 60 mg 용량을 투여했을 때 45~54%의 환자에서 완전 관해나 부분 관해가 나타났으며, 고용량(1일 240 mg)에서는 환자의 2/3 이상에서 반응이 나타났다. Toremifene 1일 60 mg 용량에서는 soft tissue metastases 환자의 약 50%가, 1일 240 mg의 고용량에서는 약 82%가 반응을 나타냈다.^{24,25)} Visceral, lung metastases 환자의 반응율은 50~57%였다.

다른 치료에 실패하여 재발한 유방암 환자에게 2차 치료로 Toremifene 1일 240 mg을 투여하였을 때 25~79%의 환자에서 stable disease가 나타났고 26~84%의 환자에서 효과가 인정되었으며, 이전의 항암화학요법에 불응성인 환자에게 Toremifene 1일 60~300 mg을 투여하였을 때 8~20%의 환자에서 완전 관해나 부분 관해를 나타내었고, 50~69%의 환자에서 stable disease가 나타났으며 64~80%의 환자에서 효과가 인정되었다.

이상과 같이 Toremifene은 폐경기 여성의 진행성 유방암 환자에 유효하며, 내약성도 우수하였다. Toremifene은 초회 치료 뿐만 아니라 다른 호르몬 치료나 항암화학요법에 실패한 환자에 대한 2차 치료에서도 유효하며 내약성도 우수하였다.

Safety and Tolerability

약 3,000명의 환자에서 실시한 phase I, II, III 시험

결과, Toremifene은 일반적으로 내약성이 우수하였다. Toremifene을 투여받은 환자의 50%는 어떠한 이상반응도 발생하지 않았고, 이상반응을 나타낸 환자들도 90% 이상이 경증 및 중등증이었다.²⁵⁾

가장 빈번하게 발생한 이상반응은 gastrointestinal event(nausea and vomiting, abdominal pain or discomfort, anorexia and increased appetite, diarrhea, constipation)와 antiestrogenic event(hot flushes, vaginal discharge, vaginal bleeding)로 항에스트로겐제에서 발생하는 전형적인 이상반응이었다.²⁶⁾ Dizziness, vertigo, insomnia, anxiety, depression, lethargy와 같은 CNS event 및 dry eye가 보고되었다. 대부분의 이상반응은 경미하였으나 이상반응으로 인해 투약이 중지된 경우가 일부 발생하였고, 투약 중지를 야기한 이상반응으로는 bone pain, hypercalcaemia와 관련된 tumor flare, malaise가 있었다.²⁷⁾

Toremifene은 신 또는 간기능에 영향을 미치지 않으며 calcium을 제외한 혈청 중 전해질에도 영향을 미치지 않는다.²⁶⁾

Toremifene은 Tamoxifen과 달리 망막의 변화를 유발하지 않았고, secondary endometrial carcinoma의 발생도 보고되지 않았다.²⁸⁾ 또한 Disease progression 이외의 다른 이유로 인한 투약의 중지는 Toremifene보다 Tamoxifen이 보다 빈번하게(Toremifene(10%)의 2배) 발생하는데 이러한 차이는 통계적으로도 유의하다($p=0.011$).²⁹⁾

Safety Comparison of Toremifene and Tamoxifen

Rat에 대한 장기 투여시험에서 Toremifene과 Tamoxifen은 중요한 차이가 발견되었다. Toremifene과는 달리 Tamoxifen은 hepatocellular carcinoma를 포함한 간의 종양을 일으키는 빈도가 높았으며, Tamoxifen의 총 투여 용량은 hepatocellular carcinoma의 빈도와 상관 관계가 있었다.^{30,34)} Toremifene과 Tamoxifen은 간 조직에 대해 유사한 호르몬 활성을 나타내나 발암성의 기전은 호르몬 활성에 의한 것이 아닐 수 있다.³⁵⁾ Dragan 등은 Tamoxifen의 에스트로겐 활성이 종양 증식 작용에 기인하지 않는다고 하였는데,³⁶⁾ 실제로 Tamoxifen은 rat의 간에서 DNA-adduct를 생성한다.^{37,38)} DNA 변화로 인해 tumor suppressor gene인 p53의 변이가 관찰되었다.³⁹⁾ Toremifene과는 달리 Tamoxifen은 48 mg/kg의 고용량에서 자궁내막의 변화, squa-

mous cell atypia, carcinoma를 일으켰다.⁴⁰⁾ Tamoxifen으로 유도된 자궁내막의 병변은 간의 병변에 비해 그 빈도는 낮았다(<10%). 상용량에서 Toremifene과 Tamoxifen은 유사한 호르몬 활성(자궁의 크기)을 나타내나 병변 형성의 기전은 호르몬에 의한 것이 아닐 수 있다.

104주간의 발암성 시험에서 Tamoxifen이 5 mg/kg의 가장 적은 용량에서도 발암성을 나타낸 것과는 달리 toremifene은 rat에 대해 발암성을 나타내지 않았다.^{41,42)}

세계보건기구의 암 전문가(A working group in the World Health Organization's International Agency for Research on Cancer)들은 다음과 같이 결론지었다. "Tamoxifen이 사람에 대한 발암성으로 인해 자궁내막암을 일으킬 위험성을 증가시킨다는 충분한 근거가 있다."^{43,44)} 이로써 Tamoxifen은 human carcinogen class 1으로 분류되었다. 그러나 이와는 달리 Toremifene의 인체 암 발생의 가능성에 관한 자료는 적절하지 않다고 간주된다.⁴⁵⁾

Clinical Uses

폐경기 여성의 진행성 유방암 치료제인 Toremifene의 표준 용량은 1일 1회 60 mg이며, 특정 환자에게는 240 mg의 고용량도 가능하다. Toremifene은 경구로 투여되며 음식에 의해 그 흡수가 영향을 받지 않으므로 하루 중 어느 때라도 투여가 가능하다. Toremifene으로 야기된 오심은 취침시 약물 투약으로 그 증상이 경감될 수 있으므로, Toremifene으로 오심이 발생한 환자들에게는 취침시 약을 복용하도록 한다.

References

- Lippman ME, Swain SM. Endocrine-responsive cancers of humans. In: Wilson & Foster (Eds) Williams textbook of endocrinology, 8th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992: 1577-97.
- Knabbe C, Lippman ME, Wakefield R, et al. Evidence that transforming growth factor beta is a hormonally regulated negative growth factor in human breast cancer cells. *Cell* 1987; 48: 417-28.
- Warri AM, Laine AM, Majasuo KE, et al. Estrogen suppression of erbB2 expression is associated with increased growth rate of ZR-75-1 human breast cancer cells *in vitro* and in nude mice. *Int J Cancer* 1991; 49: 616-23.
- Warri AM, Huovinen RL, Laine AM, et al. Apoptosis in toremifene-induced growth inhibition of human breast cancer cells *in vivo* and *in vitro*. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1412-18.
- Kangas L, Neiminen A-L, Blanco G, et al. A new triphenylethylene compound, Fc-1157a: II. Antitumor effects. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 1986; 17: 109-13.
- Homesley HD, Shemanol I, Gams RA, et al. Antiestrogenic potency of toremifene and tamoxifen in postmenopausal women. *Am J Clin Oncol* 1993; 16: 117-22.
- Maenpaa JU, Sipila PE-H, Hajba A. Toremifene for recurrent and advanced endometrial carcinoma. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1768.
- Kangas L. Agonistic and antagonistic effects of antiestrogens in different target organs. *Acta Oncologica* 1992; 31: 143-46.
- Szamel I, Hindy I, Vincze B, et al. Influence of antiestrogen drugs on the sex hormone and sex-hormone binding globulin levels in breast cancer patients. *Ann New York Academy of Science* 1988; 538: 265-79.
- Collecta AA, Wakefield LM, Howell FV, et al. Anti-estrogens induce the secretion of active transforming growth factor beta from human fetal fibroblasts. *Bri J Cancer* 1990; 62: 405-09.
- Knabbe C, Zugmaier G, Schmahl M, et al. Induction of transforming growth factor beta by the antiestrogens droloxifene, tamoxifen and toremifene in MCF-7 cells. *Am J Clin Oncol* 1991; 14(Suppl. 2): S15-20.
- Saarto T, Blomqvist C, Enholm C, et al. Antiatherogenic Effects of Adjuvant Anti-estrogens: A Randomized Trial Comparing the Effects of Tamoxifen and Toremifene on Plasma Lipid Levels in Postmenopausal Women With Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 429-33.
- Gylling H, Pyrhonen S, Mantyla E, et al. Tamoxifen and Toremifene Lower Serum Cholesterol by Inhibition of Δ^8 -Cholesterol Conversion to Lathosterol in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2900-5.
- Valavaara R, Tuominen J, Toivanen A. The immunological status of breast cancer patients during treatment with a new antiestrogen, toremifene. *Cancer Immunol Immunotherapy* 1990c; 31: 381-6.
- Paavonen T, Andersson LC. The oestrogen antagonist, toremifene and FC-1157a, display oestrogen like effects on human lymphocyte functions *in vitro*. *Clin. exp. Immunol.* 1985; 61: 467-74.
- Kellen JA. The Effect of Toremifene on the Expression of Some Genes in Human Monomolecular Cells. *in vivo* 1995; 9: 215-8.
- Kangas L. Biochemical and pharmacological effects of toremifene metabolites. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 1990b; 27: 8-12.
- Robinson SP, Parker CJ, Jordan VC. Preclinical studies with toremifene as an antitumor agent. *Breast Cancer Res and Treatment* 1990a; 16 (Suppl):

- S9-17.
19. Anttila M, Valavaara R, Kivinen S, et al. Pharmacokinetics of toremifene. *J Steroid Biochem* 1990; 36: 249-52.
 20. Webster LK, Stokes KH, Crinis NA, et al. Pharmacokinetics of high-dose toremifene in a phase I clinical trial. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990; 17: 84.
 21. Wiebe VJ, Benz CC, Shemano I, et al. Pharmacokinetics of toremifene and its metabolites in patients with advanced breast cancer. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 1990; 25: 247-51.
 22. Anttila M, Laakso S, Nylanden P, Sotaniemi E. Pharmacokinetics of the novel antiestrogenic agent toremifene in subjects with altered liver and kidney function. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 628-35.
 23. Bishop J, Murray R, Webster L, et al. Phase I clinical and pharmacokinetics study of high-dose toremifene in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 1992; 30: 174-8.
 24. Valavaara R, Pyrhonen S, Heikkinen M, et al. Safety and efficacy of toremifene in breast cancer patients. A phase II study. *J Steroid Biochem* 1990a; 36: 229-31.
 25. Hietanen T, Baltina D, Johansson R, et al. High dose toremifene (240 mg/day) is effective as first line hormonal treatment in advanced breast cancer. An ongoing phase II multicenter Finnish-Latvian cooperative study. *Breast Cancer Res and Treatment* 1990; 16(Suppl): S37-40.
 26. Kohler PC, Hamm JT, Wiebe VJ, et al. Phase I study of the tolerance and pharmacokinetics of toremifene in patients with cancer. *Breast Cancer Res and Treatment* 1990; 16 (Suppl): S19-26.
 27. Vogel CL, Shemano I, Schoenfelder J, et al. Multicenter phase II efficacy trial of toremifene in tamoxifen-refractory patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 345-50.
 28. Bishop J, Murray R, Webster L, et al. Phase I clinical and pharmacokinetics study of high-dose toremifene in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 1992; 30: 174-8.
 29. Pyrhonen S, Valavaara R, Modig H, et al. Comparison of toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer: a randomized double blind, the "Nordic" phase III study. Manuscript submitted, 1996.
 30. Hirsimaki P, Hirsimaki Y, Nieminen L, et al. Tamoxifen induces hepatocellular carcinoma in rat liver: a 1-year study with two antiestrogens. *Arch Toxicol* 1993; 67: 49-54.
 31. Watanabe, Tanaka H, Koizumi H, et al. General toxicity studies of tamoxifen in mice and rats. *Jitchuken Zenrishi Kenkyuho* 1980; 6: 1-36.
 32. White INH, Davies A, Smith LL, et al. Induction of CYP2B1 and 3A1, and associated monooxygenase activities by tamoxifen and certain analogues in the livers of female rats and mice. *Biochem Pharmacol* 1993; 45: 21-30.
 33. Hard GC, Iatropoulos MJ, Jordan K, et al. Major Difference in the Hepatocarcinogenicity and DNA Adduct Forming Ability between Toremifene and Tamoxifen in Female Crl: CD (BR) Rats. *Cancer Res* 1993; 53: 4534-41.
 34. Williams GM, Iatropoulos MJ, Djordjevic MV, et al. The triphenylethylene drug tamoxifen is a strong liver carcinogen in the rat. *Carcinogenesis* 1993; 14: 315-7.
 35. Kendall ME, Rose DP. The effects of diethylstilbestrol, tamoxifen, and toremifene on estrogen-inducible hepatic proteins and ER proteins in female rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1992; 114: 127-31.
 36. Dragan YP, Fahey S, Street K, et al. Studies of tamoxifen as a promoter of hepatocarcinogenesis in female Fisher F344 rats. *Breast Cancer Res Treatment* 1994; 31: 11-25.
 37. White INH, de Matteis F, Davies A, et al. Genotoxic potential of tamoxifen and analogues in female Fisher F344/n rats, DBA/2 and C57BL/6 mice and in human MCL-5 cells. *Carcinogenesis* 1992; 13: 2197-203.
 38. Han X, Liehr JG. Induction of Covalent DNA Adducts in Rodents by Tamoxifen. *Cancer Res* 1992; 52: 1360-3.
 39. Vacustem PM, Lazarus P, Williams GM. Frequent and Specific Mutations of the Rat p53 Gene in Hepatocarcinomas Induced by Tamoxifen. *Cancer Res* 1994; 54: 3864-7.
 40. Mantyla E, Nieminen L, Karlsson S. Endometrial Cancer Induction by Tamoxifen in the Rat. *ECCO-8, Paris, France EJC* 31A 1995; 5 (Suppl): S14.
 41. Greaves P, Goodnetilleke R, Nunn G, et al. Two-Year Carcinogenicity Study of Tamoxifen in Alderly Park Wistar-derived Rats. *Cancer Res* 1993; 53: 3919-24.
 42. Karlsson S, Hirsimaki Y, Mantyla E, et al. A two-year dietary carcinogenicity study of the antiestrogen toremifene in sprague-dawley rats. Manuscript submitted, 1996.
 43. World Health Organization, International Agency for Research Cancer, Press release, 21 February, 1996a.
 44. Court C. International group evaluates tamoxifen risk for women. *Brit Med J* 1996; 312: 529.
 45. World Health Organization, International Agency for Research Cancer, Momograph, in press, 1996b.