

Czy u leczonych tamoksyfenem kobiet chorych na raka piersi w Polsce stężenie aktywnego metabolitu leku w osoczu osiąga poziom skuteczny terapeutycznie?

Ewa E. Hennig

Tamoksyfen jest najczęściej stosowanym lekiem u chorych na raka piersi wykazujących ekspresję receptorów steroidowych. Głównym aktywnym metabolitem tamoksyfenu jest (Z)-endoksyfen i to z jego stężeniem wiązana jest ostateczna skuteczność terapii. Opisana została wartość progowa stężenia (Z)-endoksyfenu w osoczu, powyżej której obserwowano istotne obniżenie częstości nawrotu choroby. Zasadniczy wpływ na osiągnięte w leczeniu stężenie (Z)-endoksyfenu ma polimorfizm genów, głównie cytochromu P450 2D6 (*CYP2D6*), decydujący o aktywności kodowanych przez nie enzymów metabolizujących tamoksyfen do aktywnych metabolitów. Istotny wpływ modyfikujący na metabolizm leku mogą mieć równocześnie przyjmowane leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, będące inhibitorami *CYP2D6*. Wyniki ostatnio opublikowanych badań wskazują, że u większości kobiet chorych na raka piersi i leczonych tamoksyfenem w Polsce stężenie (Z)-endoksyfenu w osoczu nie osiąga leczniczej wartości progowej. Na podstawie dotychczasowych obserwacji można zakładać, że personalizacja i optymalizacja leczenia w oparciu o bezpośrednie monitorowanie aktualnego stężenia tamoksyfenu i jego metabolitów w osoczu leczonych kobiet może w tych przypadkach w istotny sposób poprawić skuteczność terapii.

Are plasma concentrations of tamoxifen active metabolites sufficient to ensure therapeutic efficacy for tamoxifen treated women with breast cancer in Poland?

Tamoxifen is the most commonly used drug for treating those patients with breast cancer who are oestrogen receptor positive. The main active metabolite of tamoxifen is (Z)-endoxifen whose therapeutic efficacy depends on its plasma concentration. A therapeutically effective threshold level has indeed been defined for (Z)-endoxifen above which the breast cancer relapse rate is significantly reduced. Such steady-state concentrations are conditional on gene polymorphism, principally cytochrome P450 2D6 (*CYP2D6*), that modulates the activity of the encoded enzymes that convert tamoxifen to its active metabolites. This drug's metabolism however may become significantly altered when other medication is concomitantly taken, such as selective serotonin reuptake inhibitors, which inhibit *CYP2D6*. A recent study have demonstrated that the majority of tamoxifen treated women with breast cancer in Poland, may not in fact attain the therapeutic threshold levels of (Z)-endoxifen. In such cases, personalising optimal treatment should be based on direct monitoring of steady-state plasma concentrations of tamoxifen and its metabolites, which can thereby significantly improve therapeutic efficacy.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2016; 1, 1: 35–39

Słowa kluczowe: tamoksyfen, genotyp *CYP2D6*, stężenie endoksyfenu, rak piersi

Key words: tamoxifen, *CYP2D6* genotype, endoxifen concentration, breast cancer

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Zakład Genetyki, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Artykuł w wersji pierwotnej:

Hennig EE. Are plasma concentrations of tamoxifen active metabolites sufficient to ensure therapeutic efficacy for tamoxifen treated women with breast cancer in Poland? *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66: 307–311.

Należy cytować wersję pierwotną.

Wstęp

Tamoksyfen jest jednym z najczęściej stosowanych leków u chorych na raka piersi wykazujących ekspresję receptorów steroidowych, zarówno w terapii podstawowej, jak i w leczeniu uzupełniającym. Zalecany jest także w profilaktyce raka piersi u nosicielek mutacji wysokiego ryzyka w genach *BRCA1* i *BRCA2* [1]. Lek ten należy do grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego, których działanie prowadzi do zahamowania progresji nowotworu poprzez blokowanie wiązania estrogenów z receptorem. Leczenie tamoksyfenem w terapii uzupełniającej przez okres 5 lat prowadzi do obniżenia ryzyka nawrotu choroby oraz ryzyka zgonu w ciągu pierwszych 15 lat odpowiednio o blisko 40% i 30% [2]. Wydłużenie terapii do 10 lat wydaje się być jeszcze korzystniejsze, dodatkowo obniżając ryzyko zgonu o 29% i ryzyko nawrotu choroby o 25% [3]. Skuteczność leczenia jest jednak bardzo zróżnicowana i u ok. 30–50% chorych otrzymujących tamoksyfen jako terapię uzupełniającą następuje nawrót choroby [2].

Czysty tamoksyfen, występujący w wyjściowej postaci leku, ma znikome powinowactwo do receptora estrogenowego, dlatego też o jego terapeutycznej skuteczności w dużej mierze decyduje aktywność enzymów, które przekształcają lek do pochodnych o nawet 100-krotnie wyższej aktywności antyestrogenowej [4, 5]. Do metabolizmu leku dochodzi w wątrobie, w pierwszym rzędzie przez enzymy należące do licznej rodziny cytochromu P450 (CYP), z których najważniejszą rolę odgrywają: CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 i CYP2C19. Enzymy sprzęgające II fazy, jak sulfo-transferazy (SULT) i UDP-glukuronylotransferazy (UGT), prowadzą dalsze przemiany do pochodnych hydrofilowych, które mogą być wydalone z organizmu. Aktywność szeregu enzymów metabolizujących tamoksyfen wykazuje znaczne zróżnicowanie osobnicze, związane głównie z obecnością polimorficznych wariantów sekwencji kodujących je genów.

Aktywne metabolity tamoksyfenu

Jak dotąd opisano co najmniej 36 metabolitów tamoksyfenu I fazy [6, 7]. Dwa główne szlaki metabolizmu prowadzą do powstania *N*-desmetylo-tamoksyfenu, metabolitu, który występuje w osoczu leczonych pacjentek w największych ilościach, oraz 4-hydroksy-tamoksyfenu. Oba pierwszorzędowe metabolity są dalej przekształcane do 4-hydroksy-*N*-desmetylo-tamoksyfenu, zwanego endoksyfenem [8]. Zarówno 4-hydroksy-tamoksyfen, jak i endoksyfen wykazują od 30 do 100 razy większe powinowactwo do receptora estrogenowego oraz zdolność do hamowania zależnej od estrogeny proliferacji ludzkich komórek raka piersi linii MCF7 niż *N*-desmetylo-tamoksyfen czy wyjściowy tamoksyfen [4, 5]. Pod względem chemicznym tamoksyfen występuje w czystej postaci (*Z*)-izomeru, stąd metabolity leku produkowane są głównie w takiej formie [9]. Spośród pochodnych tamoksyfenu najsilniejsze hamowanie recep-

tora estrogenowego charakteryzowało (*Z*)-izomery endoksyfenu i 4-hydroksy-tamoksyfenu, a otrzymane dla nich wartości połowy maksymalnego stężenia hamującego (IC50) wyniosły odpowiednio 3 nmol/l i 7 nmol/l [6].

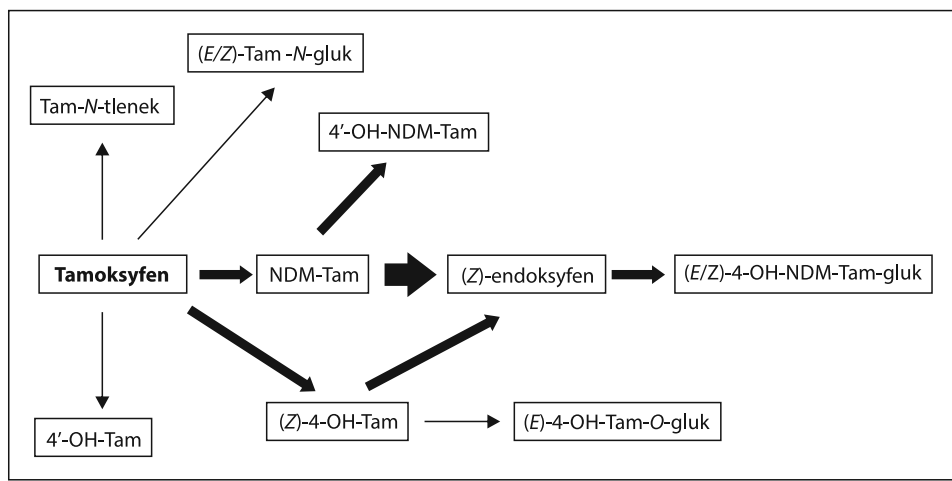
Polimorfizm CYP2D6 a metabolizm tamoksyfenu

Głównym enzymem odpowiedzialnym za przekształcenie tamoksyfenu w 4-hydroksy-tamoksyfen i endoksyfen jest CYP2D6 [8]. On też wykazuje największe zróżnicowanie polimorficzne wśród enzymów odpowiedzialnych za metabolizm tamoksyfenu. Opisano dotąd ponad 140 wariantów genetycznych (alleli) *CYP2D6*, z których znaczna część wiąże się z brakiem lub obniżoną aktywnością kodowanego przez nie enzymu (na podstawie <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>). Ostateczna aktywność CYP2D6 (fenotyp CYP2D6) wynika ze specyficznej kombinacji obu alleli kodującego go genu (genotyp *CYP2D6*). Na podstawie posiadanego genotypu *CYP2D6* każdą osobę w populacji można zaliczyć do jednej z czterech grup fenotypowych: słabo metabolizujące lek (PM — *poor metabolizer*), metabolizujące go w sposób pośredni (IM — *intermediate metabolizer*), standardowy (EM — *extensive metabolizer*) lub nadzwyczaj szybki (UM — *ultra-rapid metabolizer*) [10]. Częstość występowania poszczególnych alleli *CYP2D6* wykazuje znaczne zróżnicowanie etniczne, zależne od regionu geograficznego i populacji [11].

Wykazano, że u leczonych tamoksyfenem kobiet o fenotypie IM lub PM stężenie (*Z*)-endoksyfenu w osoczu może być nawet o 75% niższe niż u chorych metabolizujących lek standardowo [12–15]. Ponadto obserwuje się wyraźną zależność wzrostu stężenia tego metabolitu wraz z rosnącą liczbą alleli *CYP2D6*, kodujących funkcjonalny enzym [6, 15]. Także skuteczność terapeutyczna leku, mierzona jako długość okresu wolnego od choroby, wskazywała, że osoby o upośledzonym metabolizmie tamoksyfenu mogą nie odnosić aż takich korzyści z leczenia jak te, które produkują enzym w pełni aktywny [16]. Konsekwentnie podjęte próby zastosowania oznaczania genotypu *CYP2D6* do prognozowania efektywności leczenia nie przyniosły jednak w pełni jednoznacznych wyników i nadal nie jest ono zalecane do rutynowego prowadzenia [17–19].

Terapeutyczne stężenie endoksyfenu

Powszechnie uznaje się, że to (*Z*)-endoksyfen jest głównym aktywnym metabolitem tamoksyfenu i odpowiada za ostateczną skuteczność terapeutyczną leku. Wykazuje on podobną do (*Z*)-4-hydroksy-tamoksyfenu aktywność antyestrogenową, jednak jego stężenie w osoczu kobiet leczonych tamoksyfenem jest kilkakrotnie wyższe [5, 12, 20]. Obserwowano zależny od stężenia wpływ endoksyfenu na degradację receptora estrogenowego [21], globalną ekspresję genów indukowanych przez estrogen w ludzkich komórkach raka piersi MCF7 [22], a także hamowanie wzrostu



Rycina 1. Zależny od CYP2D6 metabolizm tamoksyfenu, ukierunkowany na produkcję aktywnego metabolitu — (Z)-endoksyfenu. Zmodyfikowano według [15]. Tam — tamoksyfen; NDM — N-desmetylo-; gluk — glukuronid

guza wywołanego wszczepieniem komórek MCF7 w modelu mysich ksenograftów [23]. Co ważne, efekty te nie były wcale lub jedynie w niewielkim stopniu były zauważalne dla endoksyfenu w stężeniach odpowiadających obserwowanym u kobiet o fenotypie PM CYP2D6.

Pośród szeregu badanych dotąd metabolitów tamoksyfenu jedynie w przypadku endoksyfenu obserwowano związek pomiędzy jego stężeniem w osoczu leczonych kobiet a odpowiedzią na leczenie [13, 24, 25]. Wykazano, że częstość nawrotu choroby była o 26% niższa u chorych, u których stężenie (Z)-endoksyfenu w osoczu było wyższe niż 5,97 ng/ml, w porównaniu z chorymi o niższym stężeniu, wyznaczając w ten sposób po raz pierwszy wartość progową terapeutycznego stężenia tego metabolitu [13]. Podobnie w ostatnio opublikowanym badaniu: niskie stężenie (Z)-endoksyfenu (< 14,15 nM; 5,29 ng/ml) wiązało się z krótszym okresem wolnym od choroby i zgonu niż wysokie stężenie tego metabolitu (> 35 nM; 13,07 ng/ml), a wzrost ryzyka wyrażony jako współczynnik hazardu wynosił 1,94 [24]. Na tej podstawie szacowano, że ponad 20% kobiet leczonych tamoksyfenem w standardowej dawce 20 mg dziennie może nie odnosić spodziewanych korzyści z zastosowanej terapii [13, 26]. Jednocześnie wykazano, że u kobiet o fenotypie PM i IM zwiększenie dziennej dawki leku do 30–40 mg prowadzi do wzrostu stężenia (Z)-endoksyfenu w osoczu do wartości wyższych lub zbliżonych do wartości progowej 5,97 ng/ml [26–29]. Tym samym można zakładać, że możliwe jest zwiększenie efektywności leczenia dzięki wyborowi chorych, u których stężenie (Z)-endoksyfenu potencjalnie nie osiągnie poziomu leczniczego i dostosowaniu terapii (rodzaj leku i/lub jego dawka) do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Wyniki badań prowadzonych w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie, z udziałem blisko 280 chorych na raka piersi, wykazują, że mierzone z użyciem spektrometrii mas stężenie (Z)-endoksyfenu w osoczu kobiet leczonych

tamoksyfenem w standardowej dawce 20 mg dziennie wynosi średnio 5,55 ng/ml [15] i jest jednym z najniższych z dotąd opisanych w innych badaniach. Jednocześnie wykazano, że u nadspodziewanie dużej grupy kobiet (60% biorących udział w badaniu) osiągnięte w trakcie leczenia stężenie (Z)-endoksyfenu było niższe niż opisana lecznicza wartość progowa 5,97 ng/ml. Grupa ta obejmowała także ponad 30% chorych posiadających oba allele genu CYP2D6, kodujące w pełni aktywny enzym. Może to wskazywać, że większość kobiet leczonych w Polsce z powodu raka piersi standardową dawką leku nie osiąga odpowiednio wysokiego stężenia (Z)-endoksyfenu, a tym samym leczenie może nie przynosić u nich oczekiwanych efektów terapeutycznych. Ponadto wyniki te dowodzą, że określanie genotypu CYP2D6, szczególnie w przypadku naszej populacji, może mieć jedynie znikome znaczenie prognostyczne w odniesieniu do osiąganego stężenia (Z)-endoksyfenu.

Monitorowanie i personalizacja leczenia

Szacuje się, że genetyczna zmienność w CYP2D6 może tłumaczyć jedynie 26–40% międzysobniczej zmienności w osiąganym stężeniu (Z)-endoksyfenu w osoczu kobiet leczonych tamoksyfenem [6, 15, 30]. Natomiast, stopień ukierunkowania metabolizmu leku na produkcję (Z)-endoksyfenu (ryc. 1), wyrażony jako stosunek stężenia (Z)-endoksyfenu do sumy stężeń tamoksyfenu i jego pozostałych metabolitów, w ponad 50% zależy od genotypu CYP2D6 [15]. Wykazano także, że inne czynniki genetyczne (w tym polimorfizm CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A5) oraz pozagenetyczne, jak wskaźnik masy ciała (BMI — *body mass index*) i wiek, w sumie mogą w ok. 3% odpowiadać za efektywność przekształcania N-desmetylo-tamoksyfenu w endoksyfen, podczas gdy genotyp CYP2D6 ma w tym 53% udziału [24]. Szereg obserwacji wskazuje, że związany z szybszą eliminacją aktywnych związków z organi-

zmu polimorfizm genetyczny enzymów II fazy, jak SULT i UGT, może również wpływać modyfikująco na metabolizm leku i ostateczne stężenie (Z)-endoksyfenu [17].

Obecnie wiadomo, że także jednocześnie przyjmowane inne leki mogą mieć istotny wpływ na końcowe stężenie aktywnych metabolitów tamoksyfenu. Ponad 30% chorych leczonych tamoksyfenem jest jednocześnie leczona z powodu depresji czy uderzeń gorąca, będących najczęstszym niepożądanym skutkiem tej terapii [17]. Wykazano, że niektóre z leków przeciwdepresyjnych, jak np. paroksetyna i fluoksetyna, należące do grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, są silnymi inhibitorami aktywności CYP2D6, znacząco obniżającymi stężenie (Z)-endoksyfenu w osoczu [14, 17, 20]. Szczególnie dotyczy to chorych o fenotypie EM, gdzie stężenie tego metabolitu może się obniżyć nawet do wartości odpowiadających fenotypowi PM. Wpływ inhibitorów CYP2D6 może częściowo tłumaczyć tak niskie stężenie (Z)-endoksyfenu w osoczu chorych leczonych w Polsce, gdzie informacja o stosowaniu dodatkowych leków zwykle jest fragmentaryczna, najczęściej pochodzi od pacjenta i nie jest systematycznie monitorowana.

Drugim z ważnych czynników mających istotny wpływ na ostateczne stężenie (Z)-endoksyfenu w osoczu jest przestrzeganie schematu terapii. Wykazano, że aż połowa leczonych tamoksyfenem chorych na raka piersi przerywa leczenie przed upływem 5 lat [31]. Niestosowanie się do terapii jest częściej obserwowane w przypadku kobiet posiadających aktywny enzym CYP2D6 niż pozbawionych tej aktywności. Przypuszcza się, że powodem jest częstsze występowanie u tych kobiet dokuczliwych skutków ubocznych leczenia [32].

Przytoczone fakty i obserwacje wskazują, że personalizacja leczenia mogłaby znacząco zwiększyć liczbę chorych odpowiadających na leczenie tamoksyfenem oraz ograniczyć skutki uboczne terapii. W tym celu najkorzystniejsze wydaje się bezpośrednie monitorowanie stężenia tamoksyfenu i jego metabolitów w osoczu leczonych kobiet. Takie podejście pozwala nie tylko na stwierdzenie, czy stężenie (Z)-endoksyfenu osiąga próg efektywny terapeutycznie, ale także na ocenę, czy ewentualne niskie stężenie tego metabolitu może wynikać z niekorzystnie ukierunkowanego metabolizmu leku (niska wartość stosunku stężenia endoksyfenu do sumy stężeń tamoksyfenu i pozostałych metabolitów) czy też z innych przyczyn, jak przyjmowanie leków modyfikujących aktywność enzymów lub odstępianie od terapii (niskie stężenie tamoksyfenu). Chore o efektywnym metabolizmie, obciążone niższym ryzykiem nawrotu choroby, powinny być nakłaniane do ścisłego przestrzegania terapii, natomiast chorym ze stężeniem (Z)-endoksyfenu poniżej leczniczej wartości progowej i z niekorzystnym metabolizmem leku powinna być proponowana indywidualizacja leczenia poprzez zwiększenie dziennej dawki tamoksyfenu lub, w miarę możliwości, zmiana leku. Aktualnie trwają także prace nad

ewentualnym suplementowaniem standardowej dawki leku czystym (Z)-endoksyfenem [33]. Ostateczne stwierdzenie, czy możliwa będzie personalizacja leczenia tamoksyfenem, wymaga osobnych, dobrze kontrolowanych i wielośrodkowych badań. Jednak w świetle przedstawionych powyżej obserwacji w pełni uzasadnionym staje się apel o podjęcie takich badań.

Podsumowanie

Dotychczasowe badania, w szczególności te przeprowadzone wśród Polek chorych na raka piersi, wskazują, że znaczna część kobiet leczonych standardową dawką tamoksyfenu nie osiąga odpowiednio wysokiego stężenia (Z)-endoksyfenu w osoczu i potencjalnie może nie odnosić odpowiedniej korzyści z zastosowanego leczenia. Proponowane wcześniej ustalanie genotypu *CYP2D6* leczonych kobiet ma jedynie ograniczone znaczenie dla prognozowania skuteczności leczenia lub choćby możliwości osiągnięcia leczniczego progu stężenia (Z)-endoksyfenu w osoczu. Z punktu widzenia personalizacji leczenia i użyteczności klinicznej korzystniejsze wydaje się bezpośrednie monitorowanie aktualnego stężenia tamoksyfenu i jego metabolitów.

Lista stosowanych skrótów

CYP — cytochrom P450

SULT — sulfotransferaza

UGT — UDP-glukuronylotransferaza

PM (*poor metabolizer*) — słabo metabolizujący

IM (*intermediate metabolizer*) — metabolizujący w sposób pośredni

EM (*extensive metabolizer*) — metabolizujący standardowo

UM (*ultra-rapid metabolizer*) — metabolizujący nadzwyczaj szybko

Konflikt interesów: nie zgłoszono

prof. nadzw. dr hab. n. med. Ewa E. Hennig

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

tel. (22) 546 25 93

e-mail: hennige@coi.waw.pl

Otrzymano: 1 marca 2016 r.

Przyjęto do druku: 14 kwietnia 2016 r.

Piśmiennictwo

1. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N i wsp. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 727–737.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R i wsp. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771–784.

3. Davies C, Pan H, Godwin J i wsp. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of estrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–816.
4. Cozy E, Borgna JL, Rochefort H. Tamoxifen and metabolites in MCF7 cells: correlation between binding to estrogen receptor and inhibition of cell growth. *Cancer Res* 1982; 42: 317–323.
5. Johnson MD, Zuo H, Lee K-H i wsp. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85: 151–159.
6. Mürdter TE, Schroth W, Bacchus-Gerybadze L i wsp. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 708–717.
7. Teunissen SF, Rosing H, Seoane MD i wsp. Investigational study of tamoxifen phase I metabolites using chromatographic and spectroscopic analytical techniques. *J Pharm Biomed Anal* 2011; 55: 518–526.
8. Desta Z, Ward BA, Soukhova NV i wsp. 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: 1062–1075.
9. Robertson DW, Katzenellenbogen JA, Long DJ i wsp. Tamoxifen antiestrogens. A comparison of the activity, pharmacokinetics, and metabolic activation of the cis and trans isomers of tamoxifen. *J Steroid Biochem* 1982; 16: 1–13.
10. Rebsamen MC, Desmeules J, Daali Y i wsp. The AmpliChip CYP450 test: cytochrome P450 2D6 genotype assessment and phenotype prediction. *Pharmacogenomics J* 2009; 9: 34–41.
11. Sistonen J, Sajantila A, Lao O i wsp. CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 93–101.
12. Stearns V, Johnson MD, Rae JM i wsp. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1758–1764.
13. Madlensky L, Natarajan L, Tchu S i wsp. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 718–725.
14. Borges S, Desta Z, Li L i wsp. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 61–74.
15. Hennig EE, Piatkowska M, Karczmarski J i wsp. Limited predictive value of achieving beneficial plasma (Z)-endoxifen threshold level by CYP2D6 genotyping in tamoxifen-treated Polish women with breast cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 570.
16. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P i wsp. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5187–5193.
17. Binkhorst L, Mathijssen RH, Jager A i wsp. Individualization of tamoxifen therapy: much more than just CYP2D6 genotyping. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 289–299.
18. de Vries Schultink AH, Zwart W, Linn SC i wsp. Effects of pharmacogenetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamoxifen. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54: 797–810.
19. Kiyotani K, Mushiroda T, Zembutsu H i wsp. Important and critical scientific aspects in pharmacogenomics analysis: lessons from controversial results of tamoxifen and CYP2D6 studies. *J Hum Genet* 2013; 58: 327–333.
20. Jin Y, Desta Z, Stearns V i wsp. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 30–39.
21. Wu X, Hawse JR, Subramaniam M i wsp. The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that targets estrogen receptor alpha for degradation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2009; 69: 1722–1727.
22. Hawse JR, Subramaniam M, Cicek M i wsp. Endoxifen's molecular mechanisms of action are concentration dependent and different than that of other anti-estrogens. *PLoS One* 2013; 8: e54613.
23. Gong IY, Teft WA, Ly J i wsp. Determination of clinically therapeutic endoxifen concentrations based on efficacy from human MCF7 breast cancer xenografts. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139: 61–69.
24. Saladores P, Mürdter T, Eccles D i wsp. Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer. *Pharmacogenomics J* 2015; 15: 84–94.
25. Love RR, Desta Z, Flockhart D i wsp. CYP2D6 genotypes, endoxifen levels, and disease recurrence in 224 Filipino and Vietnamese women receiving adjuvant tamoxifen for operable breast cancer. *Springerplus* 2013; 2: 52.
26. Jager NG, Rosing H, Schellens JH i wsp. Tamoxifen dose and serum concentrations of tamoxifen and six of its metabolites in routine clinical outpatient care. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143: 477–483.
27. Irvin WJ, Walko CM, Weck KE i wsp. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3232–3239.
28. Martinez de Dueñas E, Ochoa Aranda E, Blancas Lopez-Barajas I i wsp. Adjusting the dose of tamoxifen in patients with early breast cancer and CYP2D6 poor metabolizer phenotype. *Breast* 2014; 23: 400–406.
29. Kiyotani K, Mushiroda T, Imamura CK i wsp. Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 137–145.
30. Antunes MV, Linden R, Santos TV i wsp. Endoxifen levels and its association with CYP2D6 genotype and phenotype: evaluation of a southern Brazilian population under tamoxifen pharmacotherapy. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 422–431.
31. van Herk-Sukel MP, van de Poll-Franse LV, Voogd AC i wsp. Half of breast cancer patients discontinue tamoxifen and any endocrine treatment before the end of the recommended treatment period of 5 years: a population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 843–851.
32. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ i wsp. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9312–9318.
33. Dickschen K, Eissing T, Mürdter T i wsp. Concomitant use of tamoxifen and endoxifen in postmenopausal early breast cancer: prediction of plasma levels by physiologically-based pharmacokinetic modeling. *Springerplus* 2014; 3: 285.