

הפרמקוגנטיקה ככלי לאופטימיזציה של טיפול בסרטן השד - CYP2D6 וטמוקסיפן

חשיבות הבדיקה הגנטית של CYP2D6 במסגרת ההחלטה לטיפול בטמוקסיפן בנשים שחלו בסרטן שד מסוג Estrogen receptor חיובי

ד"ר עדינה בר חיים, ד"ר פטריציה בנבניסט-לבקוביץ, פרופ' מתי ברקוביץ, ד"ר אילנה הררי, ד"ר דוד גורביץ

בגוף לתוצר אנדוקסיפן אשר נקשר לקולטנים לאסטרוגן הנמצאים בתאי שד תקינים או ממאירים וחוסם את הקישור של האסטרוגן לקולטנים אלה. בניגוד לאסטרוגן, קישור של אנדוקסיפן לקולטן אינו גורם להפעלת הקולטנים ועל ידי חסימת פעולת האסטרוגן התרופה מונעת את חלוקת תאי השד התקינים או הממאירים. התרופה משמשת גם למניעה ראשונית של סרטן שד בנשים הנמצאות בסיכון גבוה, בעיקר נשים עם נטייה גנטית לסרטן השד עקב מוטציות בגנים BRCA-1 או BRCA-2. התרופה יעילה בכל שלבי המחלה ובחולות לפני ובזמן גיל הבלות²⁻⁵.

כאמור, הפעילות הפרמקולוגית של טמוקסיפן תלויה בשפעולו לתוצר (מטבוליט) אנדוקסיפן⁶, האחראי לפעילות הביולוגית וליעילותה המלאה של

טמוקסיפן היא תרופה הורמונית המשמשת כ-30 שנה לטיפול בסרטן השד. השפעת הטמוקסיפן קיימת בגידולים מסוג ER (Estrogen receptor) חיובי, המאופיינים על ידי ביטוי רמות גבוהות של קולטנים להורמון אסטרוגן על פני תאי סרטן השד של האישה. כשני שלישי ממקרי סרטן השד הם מסוג זה. סרטן השד "זוכה" לחשיבות ציבורית גדולה. למעלה ממיליון מקרים חדשים אוכחזו בעולם בשנת 2002¹ ולמעלה מ-4,000 מקרים חדשים מאובחנים בארץ כל שנה. מדי שנה נפטרות בארץ כ-900 חולות. עד לפני שנים אחדות, סברו שטמוקסיפן הוא החומר הפעיל האחראי לפעילות הביולוגית של התרופה. בעקבות מחקרים חדשים מקבוצתו של דיווד פלוקהארט מאוניברסיטת אינדיאנה בארה"ב, מסתבר כי הטמוקסיפן הופך



התרופה. כלומר, טמוקסיפן מהווה prodrug ולכן אינו פעיל בצורה זו. לצורך שפעולו, נחוצה פעילות של האנזים CYP2D6. אנזים זה מבטא בעיקר ברקמת הכבד ומשתתף במטבוליזם של כרבע מהתרופות הנמצאות כיום בשימוש. בנשים עם פעילות נמוכה של האנזים CYP2D6, הן כתוצאה מפרופיל גנטי-תורשתי⁷ או כתוצאה מנטילת תרופות נוספות המעכבות את פעילות האנזים, כמו התרופות האנטי-דיכאונות פרוזאק (פלוואקסטין) או סרוקסט (פרוקסטין), טמוקסיפן הינו בעל יעילות פחותה בהרבה⁸. במקרים שאינם גנטיים יש להחליף את התרופה המעכבת את האנזים. לדוגמה, במקום התרופות האנטי-דיכאונות פלוואקסטין או פרוקסטין ניתן לטפל בציפרלקס (אסילופורם) או אפקסור (ונלפקסין).

במקרים של חוסר פעילות של האנזים CYP2D6 על רקע גנטי יש לשקול טיפול על ידי תרופה חלופית בעזרת תרופות המעכבות את ייצור האסטרוגן בגוף, מעכבי ארומאטאז, כמו anastrozole, letrozole, exemestane. הבעיה היא שתרופות מעכבות ארומאטאז מתאימות רק לנשים בגיל הבלות שלהן רמת אסטרוגן נמוכה. הניסיון הקליני מוכיח כי התרופה מצליחה להאריך את תוחלת החיים ולהפחית את מידת הסיכון להישנות המחלה, אלא ש-6-10 אחוזים מהנשים החולות בסרטן השד ומטופלות בתרופה, הן בעלות פרופיל גנטי העלול לפגוע ביתרונות התרופה, כאשר היא ניתנת באופן דומה לכולן.

כאשר בודקים את שיעור היעילות של תרופות כאלה (כלי קשר לטמוקסיפן) רואים כי בנוגע לתרופות למחלות כרוניות, רק 30-70 אחוז ממוצע מהחולים מגיבים בצורה יעילה לטיפול התרופתי אותו הם מקבלים. חלק ניכר מהחולים סובלים מתופעות לוואי משמעותיות הגורמות לתחלואה ולתמותה גבוהה. תופעות לוואי מתרופות הן הסיבה הרביעית בשכיחותה לאשפוזים בארה"ב: לפי סקר של המכון לבקרת התחלואה באטלנטה (CDC) כמעט 7 אחוזים מהאשפוזים נגרמים כתוצאה מתופעות לוואי של תרופות כסיבת האשפוז העיקרית. חלק ניכר מתופעות הלוואי תלוי במינון הניתן למטופל. לעיתים, מתן התרופה במינון המומלץ בספרות הרפואית אינו יעיל ויש צורך להעלות את מינון התרופה מעבר למומלץ בספרות.

מטבוליזם של תרופות נעשה בכבד על ידי מערכות אנזימטיות המערבות שני שלבי פעולה: Phase 1 כולל בעיקר תהליכי חימצון, ו-Phase 2 הכולל בעיקר תהליכים של קישור לקבוצות הידרופיליות כמו גלוקורונידציה. מערכת הציטוכרום P450 שייכת לקבוצת Phase 1. אחת ההתפתחויות המשמעותיות בעולם הרפואה והטיפול התרופתי בעשור האחרון היא פיתוח בדיקות גנטיות לאיפיון השונות לתגובה לטיפול תרופתי. הבדיקה הגנטית של הגן המקודד לאנזים CYP2D6 לצורך הנחיית הטיפול בטמוקסיפן מהווה דוגמא לשימוש בבדיקה פרמקוגנטית לשם השגת יעילות מירבית של הטיפול בתרופה.

פירוק הטמוקסיפן

הטמוקסיפן ניתן בצורה פומית ומהווה את הטיפול המועדף למניעת הישנות

של סרטן שד מסוג ER (Estrogen receptor) חיובי. החומר אנדרוקסיפן, הנוצר מפירוק בכבד של טמוקסיפן, נקשר לקולטנים לאסטרוגן, חוסם את פעולתם ובכך מעכב חלוקה של התאים הממאירים ברקמת השד. הטמוקסיפן עובר פירוק על ידי קומפלקס חלבוני בכבד (תמונה 1) בשם CYP450 מקבוצת CYPs שבמהלכו מיוצרים בפלסמה המטבוליטים הראשוניים N-desmethyltamoxifen ו-4-hydroxytamoxifen על ידי האנזימים המקודדים ע"י CYP3A4, CYP3A5 ו-CYP2D6. חמצון חומרים אלה נותן את התוצר העיקרי והפעיל פרמקולוגית-האנדרוקסיפן. מחקרים אחרונים מראים שפעילות האנדרוקסיפן גורמת לדגרדציה של הקולטנים לאסטרוגן שעל פני התאים וכן, שרמות האנדרוקסיפן בפלסמה גבוהות פי 10-5 ביחס ל-4-hydroxytamoxifen. כל אלה מצביעים על המטבוליט אנדרוקסיפן כאחראי העיקרי לפעילות הפרמקולוגית של הטמוקסיפן in vivo.

טמוקסיפן ו-CYP2D6

ה-CYPs הם אנזימים ממברנליים בעלי קבוצת heme, המשתתפים בתהליכי חמצון של תרופות. אופיינו 57 גנים אנזימיים שונים לאנזימים מקבוצת ה-CYP, כל גן מקודד לתוצר חלבוני אחר⁹. האנזים CYP2D6 מבטא בעיקר בכבד ומעורב בחילוף חומרים של כרבע מתרופות המרשם. בין התרופות המפורקות על ידי CYP2D6 ניתן למצוא תרופות פסיכו-אקטיביות, טריציקלים אנטי-דפרסנטים, beta blockers וטמוקסיפן. הגן נמצא על כרומוזום 22. זהו אחד הגנים הפולימורפיים ביותר המוכרים לנו. ידועים כ-33 אללים פולימורפיים, וכ-75 מוטציות שונות המרכיבות אותם. חלקם משפיעים על הפעילות האנזימטית¹⁰.

רוב האללים הם "silent" – אללים המבטאים חלבונים עם פעילות תקינה של האנזים CYP2D6, ונקראים EM (Extensive metabolizers alleles). Null alleles – הנקראים גם PM (Poor Metabolizers), נפוצים פחות ונושאים gene deletion או חסר בפעילות שלו. ווריאנט נפוץ מסוג זה באוכלוסיות אירופאיות ובמזרח-התיכון הוא CYP2D6*4. קבוצה נוספת של אללים מבטאת פעילות מופחתת של האנזים ושייכת לקבוצת ה-IM (Intermediate metabolizers). ווריאנט נפוץ מסוג זה באוכלוסיות אסיאתיות הוא CYP2D6*10. באוכלוסיות אירופאיות *41, ובאוכלוסיות אפריקאיות *17. טבלה מס' 1 מתארת את הווריאנטים השונים ופעילות האנזים CYP2D6.

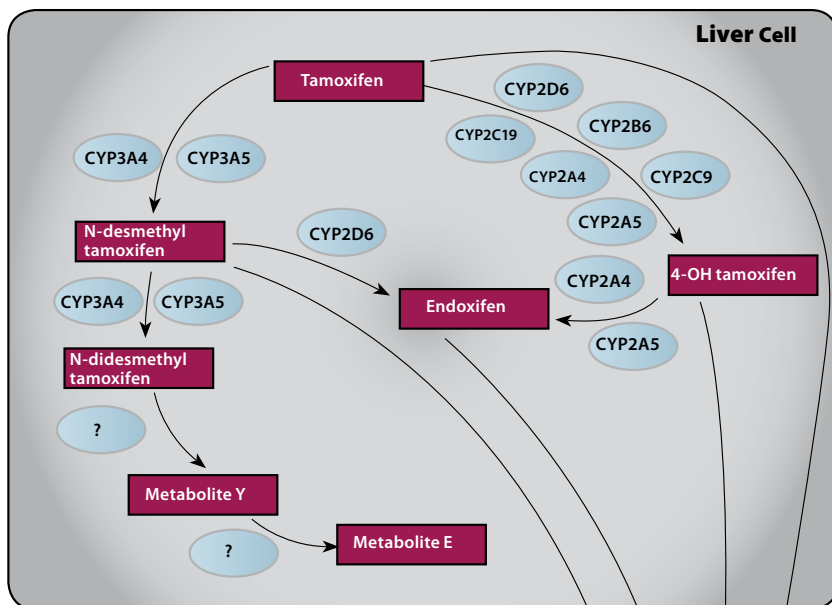
מטופלים/ות בעלי שני אללים מסוג PM, מאובחנים כ-PM. מטופלים/ות בעלי גנוטיפים PM/EM או EM/EM יבטאו פעילות תקינה של האנזים ויאובחנו כ-EM. IM/IM או IM/PM הם בעלי פעילות מופחתת של האנזים (IM).

בכל האוכלוסיות שנבדקו, נמצאו פרטים שבגנום שלהם עותקים פעילים נוספים של הגן CYP2D6 (Gene duplication). אצל אנשים אלה יש רמות ביטוי גבוהות יותר של האנזים CYP2D6 בכבד ולכן פירוק של תרופות על ידי אנזים זה יהיה מהיר מהרגיל. במקרים של תרופות רבות, המשמעות תהיה

טבלה 1. אללים של ציטוכרום P450 2D6 (CYP2D6) והשפעתם על פעילות אנזים CYP2D6

CYP2D6 alleles	Alleles designation	Enzyme activity	Allele abbreviation
35* 33* 2* 1*	Normal or wild type	Normal	EM
40* 38* 36* 21* 18* 16* 11* 8* 6* 5* 4* 3* 62* 56* 44* 42*	Null	No protein, inactive or negligible	PM
59* 41* 29* 17* 10* 9*	Reduced activity	Decreased	IM
55* 45* 43* 39* 37* 34* 32* 30* 28* 22*	Unknown activity	Unknown	Not applicable
Duplicated alleles			
1xN *2xN *35xN*	Multiplication of normal alleles	Increased	UM
10xN *17xN *29xN *41xN*	Multiplication of reduced activity alleles	Decreased	IM
4xN *6xN *36xN*	Multiplication of null alleles		
43Xn *45xN*	Multiplication of alleles of unknown activity		

From: CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer . Janelle M.Hoskins, Lisa A. Carey and Howard L.Mcleod. Nature Reviews Cancer 586-576, 9 (August 2009) with modifications.



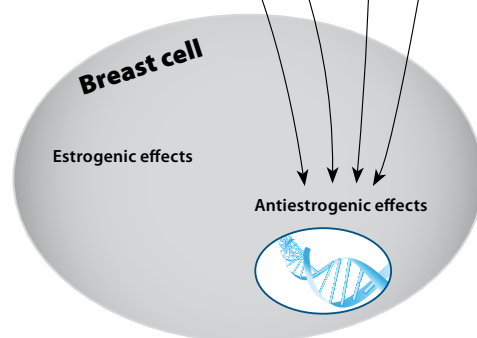
הגנוטיפ של CYP2D6 והמשמעות הקלינית

Goetz וחב¹⁴ בדקו את הנחת המחקר הקושרת בין הגנוטיפ של CYP2D6 ויעילות הטיפול בטמוקסיפן בקבוצת נשים אחרי תקופת הבלות עם סרטן השד מסוג ER (Estrogen receptor) חיובי שעברו ניתוח לכריתת הגידול. נשים עם פנוטיפ מסוג PM של CYP2D6 הראו RFT (Relapse-free time) DFS-1 (Disease-free survival) קצרים יותר (כלומר גרועים יותר) - כמעט פי 2 בהשוואה לקבוצות אחרות. עבודות נוספות בארה"ב, בריטניה, הולנד, יפן וסין אישרו את הקשר שבין הגנוטיפ של CYP2D6 ושיעור הטמוקסיפן. עם זאת יש לציין שכל המחקרים של מעקב ארוך טווח שפורסמו עד כה הם רטרוספקטיביים והבריקות הגנטיות נעשו על דגימות שנשמרו מהמטופלות. חלק מהביקורת על מחקרים אלה נובע מכך שהנתונים מתייחסים לתקופות בהן הטיפול בסרטן שד היה פחות יעיל, למשל בשל העובדה כי בחלקם טרם נעזרו בתרופה הרספטין. המסקנה המתבקשת היא שנשים החולות בסרטן השד עם גנוטיפ PM/PM יזכו להגנה מופחתת מהטיפול בטמוקסיפן ונמצאות ברמות סיכון גבוהות להישנות הגידול הסרטני, ביחס לנשים בעלות גנוטיפ EM/EM. בעבודות נוספות נמצא שמטופלות עם גנוטיפ $10^*/10^*$ CYP2D6 הגיבו בצורה מופחתת משמעותית לטמוקסיפן: מחקר פרוספקטיבי על קבוצת נשים קוריאניות לפני ואחרי הבלות עם סרטן שד גרורתי, הראה שמטופלות עם גנוטיפ IM/IM (גנוטיפ נפוץ בקבוצה אתנית זו), הן בעלות משך זמן קצר להישנות המחלה ביחס לחולות אחרות¹⁵. בקבוצת נשים יפניות בעלות מבנה גנטי 10 $10^*/10^*$ CYP2D6 המקבלות טיפול בטמוקסיפן, נמצא כי הסיכוי להישנות המחלה היה גבוה ביחס למטופלות אחרות¹⁶. מחקר רטרוספקטיבי על קבוצת נשים סיניות המקבלות טיפול בטמוקסיפן ושייכות לקבוצת ה-IM (המפריקים לאט מהרגיל), הראה DFS נמוך.

לעומת זאת, ארבע עבודות רטרוספקטיביות על מטופלות בטמוקסיפן לא הצליחו להראות קשר בין המבנה הגנטי של CYP2D6 ויעילות התרופה בטמוקסיפן^{17,18}.

חשוב לציין כי למחקרים שבוצעו מספר בעיות:

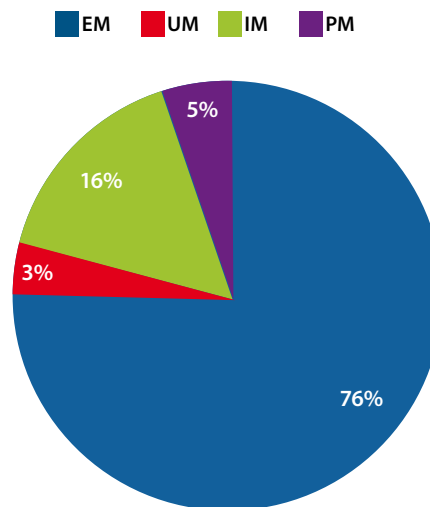
1. לא נבדקה רמת האנדוקסיפן בפלסמה.
2. הוריאנטים הגנטיים שנבדקו שונים בקבוצות אתניות שונות וברוב המחקרים נבדקו הוריאנטים העיקריים בלבד.
3. לא צויין המינן התרופתי שניתן. למרות ההנחה שמינן התרופה טמוקסיפן



שהן לא תהיינה יעילות כיוון שהרמות בדם יהיו נמוכות מהרצוי בשל הפרוק המהיר. לעומת זאת, במקרה של טמוקסיפן, אשר כפי שצוין הינה קדם-תרופה (PRO-DRUG), יתכן ודרושים מינונים נמוכים יותר של התרופה על מנת להפחית את הסיכון לתופעות לוואי (נושא זה נמצא עדיין בבדיקה עבור טמוקסיפן, אך הוכח בוודאות עבור קדם-התרופה קודאין ההופכת למורפין ע"י האנזים CYP2D6). קבוצת האנשים בעלי יותר משני עותקים המקודרים לחלבון CYP2D6 פעיל נקראים Ultra-rapid metabolizers (UM).

CYP2D6 לטמוקסיפן תופעות לוואי הדומות לסימפטומים של גיל המעבר: גלי חום, הפרעות במערכת העיכול ובהילות קלות, החולפות עם הזמן. במטרה להקל על תופעות הלוואי, המטופלות נוטלות לעיתים מעכבי דיכאון וחרדה מקבוצת על תופעות הלוואי, המטופלות נוטלות לעיתים מעכבי דיכאון וחרדה מקבוצת ממשפחה זו ובעיקר פלואוקסטין ופרוקסטין, מעכבות את פעילות האנזים SSRI's (Selective serotonin reuptake inhibitors). תרופות מסוימות מאששות את ההנחה שהאנזים CYP2D6 אחראי על ייצור המטבוליט הפעיל אנדוקסיפן¹². גם בעבודה אחרת שבדקה את רמות האנדוקסיפן בנשים שטופלו התרופה סרוקסט (paroxetine) נמצאה נמוכה משמעותית (פי 2). עובדה זו מאששת את ההנחה שהאנזים CYP2D6 אחראי על ייצור המטבוליט הפעיל אנדוקסיפן¹². גם בעבודה אחרת שבדקה את רמות האנדוקסיפן בנשים שטופלו התרופה סרוקסט (paroxetine) נמצאה נמוכה משמעותית ביחס לנשים שלא נטלו תרופות המעכבות את הפעילות^{12,13}.

Drug metabolism phenotypes of CYP2D6 in 376 patients tested in the Israeli population at the Assaf Harofe Hospital



אינו משנה את יעילותה, יתכן שבקבוצת המפרקים האיטיים PM, ואולי גם אצל קבוצת IM, המינן הרגיל אינו מספיק.

מהמחקרים הקליניים והפרמקוקינטיקה של האנזים ניתן להסיק כי בנשים עם פעילות מופחתת של החלבון CYP2D6 ריכוז האנדוקסיפן בדם נמוך ב-45-75 אחוז לעומת נשים עם פעילות תקינה של האנזים. קיים סיכון מוגבר להישנות המחלה בנשים עם פעילות לא תקינה של האנזים ובנשים הנוטלות במקביל תרופות כמו פלואוקסטין (פרוזאק) ופרוקסטין (סרוקסט) אשר מעכבות את פעילות האנזימים.

רפואה מותאמת אישית בטיפול האנטי-אסטרואגני בסרטן השד עשויה לשפר באופן ניכר את יעילות הטיפול בטמוקסיפן. כאמור, קיים גם טיפול חלופי על ידי מעכבי ארומטז המותאם לחולות סרטן השד בגיל הבלות בלבד. בדיקה

..... (רשימה ביבליוגרפית)

לכירור הפולימורפיזם של הגן CYP2D6 מאפשרת להתאים למטופלת את התרופה היעילה ביותר עבורה.

במרכז הרפואי "אסף הרופא" פועל מרכז לבדיקות פרמקוגנטיות-התאמת תרופות למבנה הגנטי. המרכז הוא פרוייקט משותף של הצוות הרפואי והמעבדתי של "אסף הרופא" בשיתוף עם חברת דין מו"פ.

במעבדה זו נבדק מבנה הגן של האנזים CYP2D6 בטכנולוגיה חדישה. הטכנולוגיה מבוססת על שכבי ד.נ.א. בשנת 2005 אושרה הטכנולוגיה לשימוש על ידי ה-FDA (הרשות האמריקאית למונן ותרופות) עבור בדיקה גנטית של CYP2D6. ה-Amplichip CYP450 הינה הבדיקה הראשונה בעולם, ובינתיים אחת הבודדות, שקבלו אישור של ה-FDA בתחום הפרמקוגנטיקה.

הפולימורפיזם של הגן CYP2D6 שונה בקבוצות אתניות בעולם. במרכז לבדיקות פרמקוגנטיות ב"אסף הרופא" בוצעו עד כה (אוגוסט 2009) קרוב ל-400 בדיקות לאפיון השונות הגנטיות בקרב נשים חולות סרטן השד (תרשים 1) המועמדות לטיפול בטמוקסיפן או במעכבי ארומטזאז כדי לאפשר לרופא המטפל לבחור בשילוב התרופות המתאים. בין הנבדקות נמצאו 5% PM, 16% IM, 3% UM ו-76% EM לאנזים CYP2D6. נתונים אלה מתאימים למדווח בספרות לגבי אוכלוסיות אירופאיות.

בחדש אוקטובר 2006 הורה ה-FDA האמריקאי על פרוסום המלצה על התווית התרופה טמוקסיפן תוך ציון שנשים בתקופת הבלות החיוביות לקולטן לאסטרוגן, החולות בסרטן השד ובעלות מוטציה בגן CYP2D6, הינן בסיכון גבוה להישנות הסרטן.

כוונתנו במאמר זה להגביר את מודעות הרופאים בישראל לחשיבות הבדיקה הגנטית של CYP2D6 במסגרת ההחלטה לטיפול בטמוקסיפן בנשים שחלו בסרטן שד מסוג ER (Estrogen receptor) חיובי. כמו כן חשוב להימנע משימוש בתרופות המעכבות את פעילות האנזים CYP2D6 בנשים המקבלות טיפול בטמוקסיפן.

ד"ר עדינה בר חיים, מנהלת אגף מעבדות, מעבדה לביוכימיה ופרמקוגנטיקה;
 ד"ר פטריציה בנניסט-לבקוביץ, מנהלת היחידה לאימונולוגיה ופרמקוגנטיקה; פרופ' מתי ברקוביץ, מנהל היחידה לפרמקולוגיה קלינית וטוקסיקולוגיה, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין
 ד"ר אילנה הררי, מנהלת המעבדה לפרמקוגנטיקה, דין מו"פ
 ד"ר דוד גורביץ, החוג לגנטיקה מולקולרית וביוכימיה, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקל, אוניברסיטת ת"א

- Parkin, d. M., Bray, F., Ferlay, J. & Pisani, P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J. Clin. 55, 74-108 (2005).
- Coombes, R. C. et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N. Engl. J. Med. 350, 1081-1092 (2004).
- Howell, A. et al. Results of the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 365, 60-62 (2005).
- Kaufmann, M. et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNo 95 Study. J. Clin. Oncol. 25, 2664-2670 (2007).
- Thurlimann, B. et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N. Engl. J. Med. 353, 2747-2757 (2005).
- Wu, X. et al. The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that targets estrogen receptor α for degradation in breast cancer cells. Cancer Res. 69, 1722-1727 (2009).
- Ingelman-Sundberg, M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2d6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. Pharmacogenomics J. 5, 6-13 (2005).
- Jin, Y. et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. J. Natl Cancer Inst. 97, 30-39 (2005).
- nelson, d. R. et al. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. Pharmacogenetics 14, 1-18 (2004).
- Ingelman-Sundberg, M., Sim, S. C., Gomez, A. & Rodriguez-Antona, C. Influence

- of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. Pharmacol. Ther. 116, 496-526 (2007).
- Hemeryck, A. & Belpaire, F. M. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. Curr. Drug Metab. 3, 13-37 (2002).
- Stearns, V. et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. J. Natl Cancer Inst. 95, 1758-1764 (2003).
- Borges, S. et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. Clin. Pharmacol. Ther. 80, 61-74 (2006).
- Goetz, M. P. et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. J. Clin. Oncol. 23, 9312-9318 (2005).
- Lim, H. S. et al. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol. 25, 3837-3845 (2007).
- Kiyotani, K. et al. Impact of CYP2D6*10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy. Cancer Sci. 99, 995-999 (2008).
- nowell, S. A. et al. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. Breast Cancer Res. Treat. 91, 249-258 (2005).
- Wegman, P. et al. Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. Breast Cancer Res. 7, R284-R290 (2005).