

УДК 618.19-006.6-08:575.174.015.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-53-57



Фармакогенетическая оценка эффективности цитостатической терапии в зависимости от полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз T1 и M1 у пациенток с раком молочной железы

И.С. Гулян^{1,3}, Е.П. Быстрицкая², Н.Ю. Отставных², Г.С. Гулян³, Е.В. Худченко⁴,
Е.В. Елисеева¹, М.П. Исаева²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Россия

³ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

⁴ Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

Цель. Изучить влияние делеционного полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз (*GSTT1*, *GSTM1*), на эффективность химиотерапии (ХТ) у пациенток с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) в Приморском крае. **Материалы и методы.** Обследовано 132 пациентки с диагнозом РМЖ в возрасте от 23 до 79 лет (средний возраст – 48 ± 13 лет), получивших химиотерапевтическое лечение. Генотипирование полиморфных вариантов *GSTM1* и *GSTT1* проводили с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции с последующим анализом кривых плавления продуктов реакции. **Результаты.** Безрецидивная выживаемость (БРВ) больных РМЖ с «нулевым» генотипом *GSTT1* была статистически значимо выше (116,7 месяца (9,6 года) против 75,8 месяца (6,2 года)), чем у пациенток с «нормальным» генотипом *GSTT1*. Так, в случае «нулевого» генотипа *GSTT1* риск рецидива заболевания снижался в 2,4 раза ($OR = 0,418$, $DI = 0,191-0,915$, $p = 0,024$). Как и в случае с *GSTT1*, БРВ больных с «нулевым» генотипом *GSTM1* возрастала с 72,7 месяца (6 лет) до 76,1 месяца (6,3 года). При этом риск рецидива заболевания у носителей «нулевого» генотипа *GSTM1* снижался в 1,7 раза ($OR = 0,596$, $DI = 0,369-0,964$, $p = 0,033$) по сравнению с таковым у носителей «нормального» генотипа *GSTM1*. **Заключение.** Делеционный полиморфизм генов *GSTT1* и *GSTM1* оказывает значительное влияние на эффективность ХТ пациентов с РМЖ. Носители «нулевых» генотипов демонстрировали более высокую БРВ и меньший риск развития рецидива заболевания. Дальнейшие исследования в данном направлении и валидация полученных данных могут позволить индивидуализировать лечение пациентов с РМЖ, оптимизировать схемы ХТ и снизить число нежелательных явлений.

Ключевые слова: рак молочной железы, генетический полиморфизм, гены *GSTT1*, *GSTM1*

Поступила в редакцию: 09.01.2024. Получена после доработки: 14.01.2024. Принята к публикации: 10.07.2024

Для цитирования: Гулян И.С., Быстрицкая Е.П., Отставных Н.Ю., Гулян Г.С., Худченко Е.В., Елисеева Е.В., Исаева М.П. Фармакогенетическая оценка эффективности цитостатической терапии в зависимости от полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз T1 и M1 у пациенток с раком молочной железы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:53–57. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-53-57

Для корреспонденции: Гулян Изабелла Самсоновна – ассистент института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета, врач-онколог МЦ Дальневосточного федерального университета (690920, Приморский край, Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10, Кампус ДВФУ, корпус 6.2); ORCID: 0000-0001-7072-1688; РИНЦ: 3946-2290, тел. +7 (964) 41-59-97; e-mail: isabella.g@mail.ru

Pharmacogenetic assessment of cytostatic therapy efficacy depending on the polymorphism of T1 and M1 glutathione-S-transferase genes in breast cancer patients

I.S. Gulian^{1,3}, E.P. Bystritskaya², N.Y. Otstavnykh², G.S. Gulyan³, E.V. Hudchenko⁴,
E.V. Eliseeva¹, M.P. Isaeva²

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia

³ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

⁴ Primorsky Regional Oncology Clinic, Vladivostok, Russia

Aim. To study the effect of deletion polymorphism of the GST genes (*GSTT1*, *GSTM1*) on chemotherapy (CT) efficacy in women diagnosed with breast cancer (BC) in the Primorsky Krai. **Materials and methods.** The study involved 132 women with breast cancer aged 23 to 79 years (mean age 48 ± 13 years) who received chemotherapy treatment. The detection of deletion (null) genotypes of *GSTM1* and *GSTT1* was carried out using multiplex PCR followed by an analysis of the melting curves of the reaction products. **Results.** Relapse-free survival (RFS) of BC patients with the “null” *GSTT1* genotype was statistically significantly higher (116.7 months (9.6 years) versus 75.8 months (6.2 years)) than in patients with the “normal” *GSTT1* genotype. Thus, in the case of the *GSTT1* “null” genotype, the risk of disease relapse decreased by 2.4 times ($HR = 0.418$, $CI = 0.191-0.915$, $p = 0.024$). Similar to *GSTT1*, the DFS of patients with the *GSTM1* null genotype increased from 72.7 months (6 years) to 76.1 months (6.3 years). At the same time, the risk of disease relapse in carriers of the “null” *GSTM1* genotype decreased by 1.7 times ($HR = 0.596$).

CI = 0.369–0.964, $p = 0.033$) compared with that in carriers of the “normal” *GSTM1* genotype. **Conclusions.** Deletion polymorphism of the *GSTT1* and *GSTM1* genes has a significant impact on chemotherapy efficacy in breast cancer patients. Carriers of “null” genotypes demonstrated a higher RFS and a lower risk of developing disease relapse. Further research in this direction and validation of the data obtained may contribute to individualizing the treatment of breast cancer patients, optimizing chemotherapy regimens, and reducing the number of adverse events.

Keywords: mbreast cancer, genetic polymorphism, *GSTT1*, *GSTM1* genes

Received 9 January 2024; Revised 14 January 2024; Accepted 10 July 2024

For citation: Gulian I.S., Bystritskaya E.P., Otstavnykh N.Y., Gulyan G.S., Hudchenko E.V., Eliseeva E.V., Isaeva M.P. Pharmacogenetic assessment of the effectiveness of cytostatic therapy depending on the polymorphism of the glutathione-S-transferase T1 and M1 genes in patients with breast cancer. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:53–57. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-53-57

Corresponding author: Isabella S. Gulian, assistant at the Institute of Surgery of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); oncologist at Far Eastern Federal University (FEFU building 6.2, village Ayaks, I. Russkiy, Vladivostok, 690922, Russia); ORCID: 0000-0001-7072-1688; tel. +7 (964) 41-59-97; e-mail: isabella.g@mail.ru

Химиотерапия (ХТ) является одним из основных методов лечения рака молочной железы (РМЖ), основанного на использовании цитотоксических препаратов (антрациклины, циклофосфамид, препараты таксанового ряда и др.). При этом эффективность и переносимость ХТ в значительной степени определяются генетическими особенностями пациента [1]. Персонализированный подход в онкологии, учитывающий генетику пациента, обеспечивает возможность назначать оптимальную схему лечения и прогнозировать нежелательные явления [2].

Современным подходом, способствующим развитию персонализированной онкотерапии, является фармакогенетика, основанная на определении полиморфных вариантов генов, ответственных за транспорт и метаболизм лекарственных препаратов, а следовательно, и за возможность реализации ими противоопухолевого эффекта. Перспективными молекулярно-генетическими маркерами являются полиморфные гены, кодирующие белки, участвующие в дезактивации и детоксикации различных ксенобиотиков. Изменение активности ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков и несбалансированность ее отдельных фаз зависит от состояния соответствующих генов, влияя на эффективность ХТ [3].

Ключевыми ферментами II фазы биотрансформации ксенобиотиков являются глутатион-S-трансферазы (GST), которые катализируют детоксикацию экзогенных и эндогенных соединений [4]. К наиболее часто встречающимся полиморфизмам GST относятся протяженные делеции в структурных частях генов *GSTM1* и *GSTT1*, приводящие к отсутствию соответствующих ферментов и, как следствие, изменению метаболизма ксенобиотиков, в т. ч. цитостатических препаратов [5, 6]. Предполагается, что гены глутатион-S-трансфераз могут обуславливать индивидуальный (вариабельный) ответ на медикаментозное лечение [7]. Тем не менее на сегодня представлены лишь ограниченные и противоречивые данные о влиянии делеционного полиморфизма генов GST на эффективность и безопасность цитотоксической терапии у пациентов со злокачественными заболеваниями (ЗНО) [8, 9].

Целью данного исследования являлось изучение влияния делеционного полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1* на эффективность ХТ у пациенток с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) в Приморском крае.

Материалы и методы

Исследование включало 132 пациентки с диагнозом РМЖ I–III стадии, получивших химиотерапевтическое лечение в соответствии с клиническими рекомендациями в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» г. Владивостока в 2013–2021 гг. Возраст пациенток составлял от 23 до 79 лет (средний возраст – $51,16 \pm 12,08$ года).

Работа выполнялась в соответствии приказом МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» (от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе исследований биологических материалов» (2013 г.), стандартами CONSORT и GCP. От всех пациенток, участвующих в исследовании, было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования утвержден на заседании этического комитета ФГБОУ ВО ТГМУ (протокол № 3 от 16.11.2020 г.).

Исследовали образцы геномной ДНК из венозной крови пациентов. Генотипирование полиморфных вариантов *GSTM1* и *GSTT1* проводили с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции с последующим анализом кривых плавления продуктов реакции [10].

В качестве критериев эффективности противоопухолевых препаратов использовали общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) [11]. Определение статистических параметров проводили в программах MS Excel и SPSS Statistics 27.0.1. ОВ и БРВ оценивали методом Каплана – Мейера. Отношение рисков (ОР) развития рецидива по конкретному признаку вычисляли с определением 95% доверительного интервала

(ДИ) с помощью регрессии Кокса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В качестве объекта фармакогенетического исследования нами выбран делеционный полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз у женщин с диагнозом РМЖ, получивших химиотерапевтическое лечение и наблюдавшихся в период с 2013 по 2021 год. Были исследованы два генотипа *GSTM1* и *GSTT1*: «нулевой» – гомозиготный делеционный вариант (0/0), и «нормальный» – гомозиготный или гетерозиготный варианты по «дикому» аллелю (+/+, 0/+). В результате молекулярно-генетического анализа *GSTT1* «нормальный» генотип был обнаружен у 110 пациенток (83,3%), а «нулевой» генотип – у 22 пациенток (16,7%). Для *GSTM1* «нормальный» генотип был идентифицирован у 68 пациенток (51,5%), а «нулевой» генотип – у 64 пациенток (48,5%).

В качестве оценки влияния состояния полиморфных аллелей генов *GST* на эффективность ХТ нами была проанализирована ОВ и БРВ больных РМЖ. В данном исследовании в рассматриваемых группах за 8 лет наблюдений медиана показателя ОВ не была достигнута. Среднее время дожития составило 132,5 месяца (10,9 года). Медиана БРВ соответствовала 62,7 месяца (5,2 года), тогда как средняя величина дожития без рецидива – 86,4 месяца (7,1 года). Кривые Каплана – Мейера по ОВ и БРВ больных РМЖ с учетом генотипов *GSTT1* и *GSTM1* представлены на рисунках 1 и 2.

Для носителей «нулевого» генотипа *GSTT1* наблюдались более высокие показатели ОВ ($77,9 \pm 9,8\%$), по сравнению с «нормальным» генотипом *GSTT1* ($72,7 \pm 4,6\%$), однако эта зависимость не была статистически значимой. Риск развития летального исхода

также статистически не был значим и соответствовал 0,532 (95% ДИ = 0,189–1,498, $p = 0,224$). В отличие от ОВ, БРВ больных РМЖ с «нулевым» генотипом *GSTT1* была статистически значимо выше (116,7 месяца (9,6 года) против 75,8 месяца (6,2 года)) чем у пациенток с «нормальным» генотипом *GSTT1* (рис. 1). Этот факт дополнительно был подтвержден расчетом ОР: в случае «нулевого» генотипа *GSTT1* риск рецидива заболевания снижался в 2,4 раза (ОР = 0,418, ДИ = 0,191–0,915, $p = 0,024$). Величина БРВ при наличии «нулевого» генотипа *GSTT1* составила $70,4 \pm 10,2\%$ (медиана не была достигнута), в случае «нормального» генотипа *GSTT1* она снижалась до $45,8 \pm 5,1\%$.

Как и в случае с *GSTT1*, влияние делеционного полиморфизма *GSTM1* на ОВ пациенток с РМЖ, получивших ХТ, не было обнаружено. У носителей «нулевого» генотипа *GSTM1* величина ОВ была выше и составляла $82,0 \pm 5,2\%$, тогда как «нормальный» генотип *GSTM1* приводил к ее снижению до $65,2 \pm 6,3\%$. Однако данные различия были статистически не значимыми. При этом БРВ больных с «нулевым» генотипом *GSTM1* статистически значимо возрастала с 72,7 месяца (6 лет) до 76,1 месяца (6,3 года) (рис. 2). При этом риск рецидива заболевания у носителей «нулевого» генотипа *GSTM1* снижался в 1,7 раза (ОР = 0,596, ДИ = 0,369–0,964, $p = 0,033$) по сравнению с таковым у носителей «нормального» генотипа *GSTM1*.

Обсуждение полученных результатов

В данной работе исследован вклад делеционного полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1* в общую и безрецидивную выживаемость пациенток с РМЖ, получивших ХТ. Нами обнаружено, что носительство «нулевых» генотипов *GSTM1* и *GSTT1* ведет к увеличению показателя БРВ. Присутствие данных «нулевых» генотипов

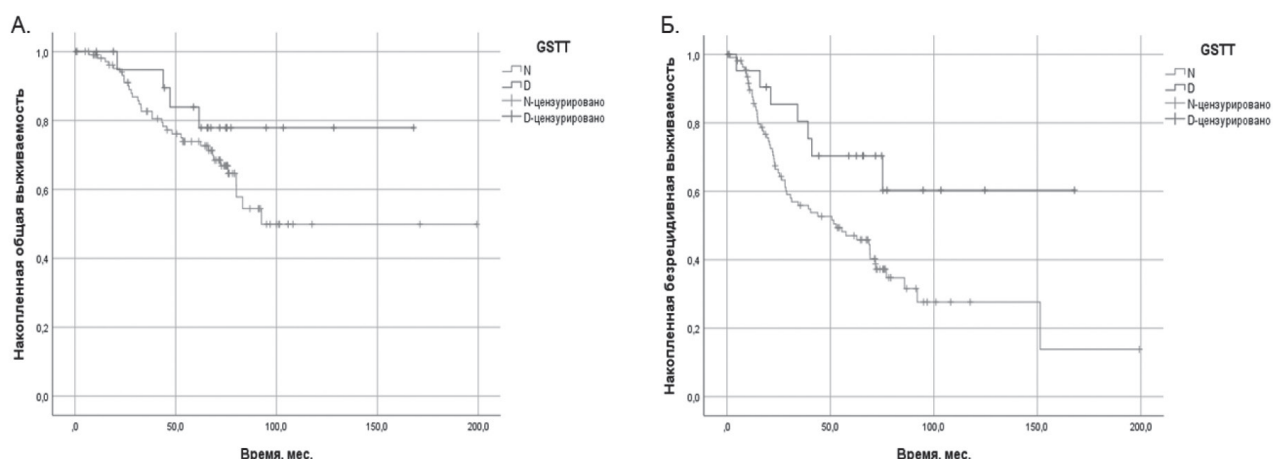


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость у пациенток с РМЖ после химиотерапии в зависимости от делеционного полиморфизма *GSTT1*. А – общая выживаемость, Б – безрецидивная выживаемость. N – «нормальный» генотип *GSTT1*, D – «нулевой» генотип *GSTT1*.

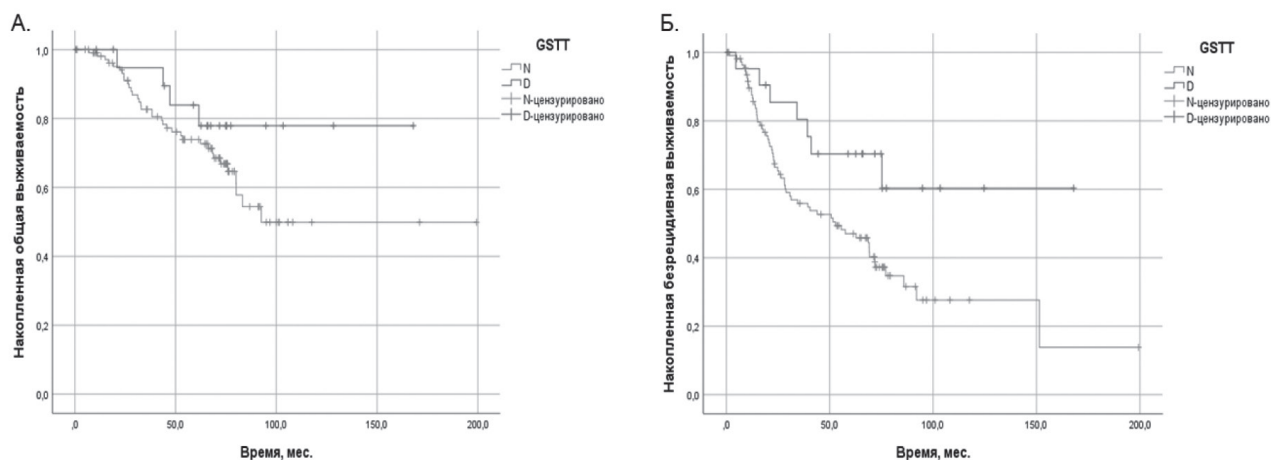


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость у пациенток с РМЖ после химиотерапии в зависимости от делеционного полиморфизма *GSTM1*. А – общая выживаемость, Б – безрецидивная выживаемость. N – «нормальный» генотип *GSTM1*, D – «нулевой» генотип *GSTM1*.

статистически значимо снижает вероятность рецидива РМЖ и играет защитную роль, предотвращая прогрессирование заболевания.

В литературе встречаются противоречивые результаты относительно роли *GSTM1* и *GSTT1* в лечении пациенток с РМЖ. Так, Li и соавт. [7] обнаружили, что «нормальный» генотип *GSTM1* может предотвращать прогрессирование РМЖ у без ХТ и в то же время отрицательно влиять на эффективность лечения после адъювантной ХТ. В работе Petros и соавт. [8] медиана ОВ пациенток с «нулевым» генотипом *GSTM1* была выше по сравнению с носителями «нормального» генотипа. Ambrosone и соавт. [12] также пришли к выводу, что женщины с делетированными вариантами *GSTM1* и *GSTT1* имеют меньший риск смерти от РМЖ. В то же время Duggan и соавт. [9] и Yang и соавт. [13] в своих работах не выявили какого-либо влияния полиморфизмов генов *GSTT1* и *GSTM1* на исход РМЖ. Аналогичные результаты получены для пациенток с «нулевыми» и «нормальными» генотипами *GSTT1* и *GSTM1* [14].

В нашем исследовании обнаружено положительное влияние «нулевых» генотипов *GSTT1* и *GSTM1* на эффективность ХТ пациенток с РМЖ, что может быть объяснено несколькими причинами. Известно, что цитостатические препараты, например, антрациклины и циклофосфамид, метаболизируются глутатион-S-трансферазами [1]. Их присутствие ускоряет биотрансформацию лекарственного препарата и закономерно снижает уровень циркулирующих активных терапевтических молекул. Кроме того, глутатион-S-трансферазы ингибируют окислительный стресс, вызванный цитостатическими препаратами, что в свою очередь способствует развитию резистентности опухоли к ХТ [7].

Таким образом, «нулевые» генотипы *GSTT1* и *GSTM1*, приводящие к отсутствию активных ферментов, положительно влияют на эффективность ХТ пациенток с РМЖ, но в то же время увеличивают ее токсическое действие.

Заключение

Делеционный полиморфизм генов *GSTT1* и *GSTM1* оказывает значительное влияние на эффективность ХТ пациенток с РМЖ. Носители «нулевых» генотипов демонстрировали более высокую БРВ и меньший риск развития рецидива заболевания. Дальнейшие исследования в данном направлении и валидация полученных данных могут позволить индивидуализировать лечение пациенток с РМЖ, оптимизировать схемы ХТ и снизить число нежелательных явлений.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Сбор и обработка материала, написание текста рукописи – ИСГ, ЕПБ, НЮО

Статистическая обработка – ЕВХ

Редактирование текста, консультативная помощь – ЕВЕ

Обзор публикаций по теме статьи – ГСГ

Редактирование текста рукописи – ВИА

Разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи – МПИ

Литература / References

1. Сычёв Д.А., Мошетьова Л.К. Проблемы интеграции медицинской науки, образования и практического здравоохранения: фокус на персонализированную медицину. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(1):3–10. [Sychev DA, Moshetova LK. Problems of integrating medical science, image and practical health care: focus on personalized medicine. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2020;(1):3–10 (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0527-2020-1-3-10
2. Бурденный А.М., Лукина С.С., Заварыкина Т.М., Пронина И.В., Бреннер П.К., Каприлова М.А., Аткарская М.В., Филиппова Е.А., Иванова Н.А., Круглова М.П., Белова М.В., Бахрушина Е.О., Брага Э.А., Логинов В. И. Фармакогенетика

- лекарственных веществ при раке молочной железы и новые возможности улучшения их биодоступности. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019;63(4): 137–50. [Burdenyuy AM, Lukina SS, Zavarykina TM, Pronina IV, Brenner PK, Kapralova MA, Atkarskaya MV, Filippova EA, Ivanova NA, Kruglova MP, Belova MV, Bahrushina EO, Braga EA, Loginov VI. Pharmacogenetics of drugs in breast cancer and new approaches for improvement of their bioavailability. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya* = *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2019;64(4):137–50 (In Russ.)]. doi: 10.25557/0031-2991.2019.04.137-150
3. Абрамов М.Е., Шварова А.В., Степанова Е.В. Персонализированная химиотерапия: маркеры предсказания токсичности противоопухолевых препаратов. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2011;(4):73–6. [Abramov ME, Shvarova AV, Stepanova EV. Towards individualized treatment: predictive factors for chemotherapy related toxic effect. *Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin*. 2011;(4):73–6 (In Russ.)].
4. Xiang Z, Snouwaert JN, Kovarova M, Nguyen M, Repenning PW, Latour AM, Cyphert JM, Koller BH. Mice lacking three Loci encoding 14 glutathione transferase genes: a novel tool for assigning function to the *GSTP*, *GSTM*, and *GSTT* families. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(6):1074–83. doi: 10.1124/dmd.113.056481
5. Helsby NA, Yong M, van Kan M, de Zoysa JR, Burns KE. The importance of both CYP2C19 and CYP2B6 germline variations in cyclophosphamide pharmacokinetics and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(9):1925–34. doi: 10.1111/bcp.14031
6. Dirven HA, van Ommen B, van Bladeren PJ. Involvement of human glutathione S-transferase isoenzymes in the conjugation of cyclophosphamide metabolites with glutathione. *Cancer Res*. 1994;54(23):6215–20.
7. Li S, Lang GT, Zhang YZ, Yu KD, Shao ZM, Zhang Q. Interaction between glutathione S-transferase M1-null/present polymorphism and adjuvant chemotherapy influences the survival of breast cancer. *Cancer Med*. 2018;7(9):4202–7. doi: 10.1002/cam4.1567
8. Petros, WP, Hopkins PJ, Spruill S, Broadwater G, Vredenburgh JJ, Colvin OM, Peters WP, Jones RB, Hall J & Marks JR. Associations between drug metabolism genotype, chemotherapy pharmacokinetics, and overall survival in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(25): 6117–25. doi: 10.1200/JCO.2005.06.075
9. Duggan C, Ballard-Barbash R, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, McTiernan A. Associations between null mutations in *GSTT1* and *GSTM1*, the *GSTP1* Ile(105)Val polymorphism, and mortality in breast cancer survivors. *SpringerPlus*. 2013;2: 450. doi: 10.1186/2193-1801-2-450
10. Гулян И.С., Быстрицкая Е.П., Чернышева Н.Ю., Елисеева Е.В., Апанасевич В.И., Исаева М.П. Делеционный полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз (*GSTT1*, *GSTM1*) у пациенток с раком молочной железы в Приморском крае. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16:25–31. [Gulyan IS, Bystritskaya EP, Chernysheva NYu, Eliseeva EV, Apanasevich VI, Isaeva MP. Deletion polymorphism of glutathione S-transferases genes (*GSTT1*, *GSTM1*) in patients with breast cancer in Primorye region. *Tumors of Female Reproductive System*. 2020;16:25–31 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-25-31
11. Тихомирова АВ. Критерии оценки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):34–40. [Tikhomirova AV. Criteria for evaluation of clinical efficacy of anticancer medicines. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2019;9(1):34–40 (In Russ.)]. doi: 10.30895/1991-2919-2019-9-1-34-40
12. Ambrosone CB, Sweeney C, Coles BF, Thompson PA, McClure GY, Korourian S, Fares MY, Stone A, Kadlubar FF, Hutchins LF. Polymorphisms in glutathione S-transferases (*GSTM1* and *GSTT1*) and survival after treatment for breast cancer. *Cancer research*. 2001; 61(19):7130–5.
13. Yang G, Shu XO, Ruan ZX, Cai QY, Jin F, Gao YT, Zheng W. Genetic polymorphisms in glutathione-S-transferase genes (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) and survival after chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2005;103(1):52–8. doi: 10.1002/cncr.20729
14. Gor PP, Su HI, Gray RJ, Gimotty PA, Horn M, Aplenc R, Vaughan WP, Tallman MS, Rebbeck TR, DeMichele A. Cyclophosphamide-metabolizing enzyme polymorphisms and survival outcomes after adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast cancer research: BCR*. 2010;12(3):R26. doi: 10.1186/bcr2570