

MEME KANSERLİ HASTALARDA ABCG2 G34A GEN POLİMORFİZMİNİN İNCELENMESİ

Yemliha Yıldız¹, Soykan Arıkan², Gonca Candan³, Saime Turan³, İlhan Yaylım³, Arzu Ergen^{3*}

¹ İstinye Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp AD, İstanbul- Türkiye

Özet

ABCG2 plazma membranında yerleşmiş olan bir yarım ATP- bağı kaset taşıyıcıdır. Enerji bağımlı bir akış pompası ve taşıyıcı olarak, toksik bileşikler ve antikanser ilaçların da olduğu, geniş aralıktaki yapısal olarak birbirinden farklı substratların intraselüler bölümlerden, ekstraselüler alan transportunu gerçekleştirir. Bundan dolayı BCRP, ksenobiyotikler ve onların metabolitlerine karşı koruyucu rol oynar ve antikanser ilaçların intraselüler konsantrasyonunu etkiler. Çalışmamızda, meme kanserli vakalarda ve sağlıklı kontrollerde, ABCG2 G34A (Val12Met) polimorfizmi incelenerek, genotip ve allel frekanslarının saptanması amaçlanmıştır. 128 meme kanseri ve 106 sağlıklı kontrolden elde edilen DNA örneklerinde PCR, RFLP ve jel elektroforez teknikleri kullanılarak bu polimorfizm belirlenmiştir. Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında genotip ve allel dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$). Ancak kapsüler invazyon görülen hastaların tamamının G34A GG genotipine sahip oldukları gözlemlenmiştir ($p=0,026$) ve östrojen reseptör pozitif hastalarda GG genotipine sahip olma sıklığının anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır ($p=0,027$).

Çalışmamız, ülkemizde meme kanserli hastalarda bu iki polimorfizmle ilgili ilk verileri sunmuş olup, bu verilerin daha sonra yapılacak olan çalışmalara öncülük edeceği inancını taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: ABCG2, Polimorfizm, Meme Kanseri

lectiō
scientific

EXAMINATION OF ABCG2 G34A GENE POLYMORPHISM IN BREAST CANCER PATIENTS

Yemliha Yıldız¹, Soykan Arıkan², Gonca Candan³, Saime Turan³, İlhan Yaylım³, Arzu Ergen^{3*}

¹ Istinnye University, Vocational School of Health Services, Istanbul, Turkey

² Istanbul Education and Research Hospital, General Surgery Clinic, Istanbul, Turkey

³ Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Department of Molecular Medicine, Istanbul, Turkey

Abstract

ABCG2 is a half ATP-binding cassette (ABC) transporter that localizes to plasma membranes. It functions as energy-dependent efflux pump and transports a wide array of structurally divergent substrates, including toxic compounds and anticancer drugs, from intracellular to extracellular compartments. Therefore, BCRP plays a protective role against xenobiotics and their metabolites and can affect the intracellular concentration of anticancer drugs. The present study aimed to investigate the susceptibility and prognostic implications of the ABCG2 G34A (Val12Met) polymorphism in breast cancer. We used PCR, RFLP and gel electrophoresis techniques to detect these polymorphisms in 128 breast cancer patients and 106 healthy controls. No statistically significant differences were found in this polymorphism between patient and control groups. However, a significant association was found between the ABCG2 G34A GG genotype and capsular invasion ($p=0.026$) and having GG genotype was considerably higher in estrogen receptor positive breast cancer patients compared to having GA+AA genotype ($p=0.027$).

Our study reveals the first data about these two polymorphisms on breast cancer patients in our country and we believe that this study will play a pioneering role for the next studies.

Key Words: ABCG2, Polymorphism, Breast Cancer

lectiō
scientific

* Correspondence: e-mail: aergen@istanbul.edu.tr Phone: +90 2124142000/ 33303

GİRİŞ

Dünyada kadınlar arasında ise, en sık görülen malign tümör olup her yıl yaklaşık olarak 1,6 milyon yeni meme kanseri tanısı konulmaktadır (1). Ülkemizde meme kanseri insidansının, popülasyondaki yaşlanma ve batılı yaşam biçimi nedeniyle son yirmi yılda iki katından fazla arttığı belirtilmiştir (1,2).

ABC taşıyıcı ailesi, aralarında lipid, sterol, metabolik ürünler ve ilaçların da bulunduğu çeşitli moleküllerin hücre membranından taşınmasını sağlayan transmembran proteinlerin en yaygın olanıdır ve bu taşıyıcılar, gerekli olan enerjiyi ATP hidrolizinden sağlayarak bu moleküllerin konsantrasyon gradyentine karşı hücre membranından taşınmasını sağlarlar (3-5). Meme Kanseri Direnç Proteini (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) olarak ta bilinen ABCG2, bir ATP bağlanma bölgesi ve bir transmembran bölgesi bulunan bir ATP taşıyıcıdır. BCRP ilk defa Doyle ve arkadaşları (1998) tarafından doksorubisin dirençli MCF-7 meme kanseri hücre hatlarında klonlanıp keşfedilince meme kanseri direnç proteini olarak isimlendirilmiştir (6,7). ABCG2, ksenobiyotikler ve onların metabolitlerine karşı koruyucu rol oynar ve antikanser ilaçların intraselüler konsantrasyonunu etkiler (8,9). Normal dokulardaki ABCG2 ifadesi araştırıldığında, en yüksek oranda plasentada, daha düşük olarak beyin, kolon ve ince bağırsak epitelinde, karaciğer kanalikör membranında, memenin kanal ve lobüllerinde ve normal dokuların ven ile kapiler endotelinde olduğu ortaya çıkarılmıştır (7-10). ABCG2 ifadesinin kanser hücrelerinde ilaç direnç fenotipi göstermesinden sonra, ilgili çalışmalar kanserde ABCG2 nin ilaç direncindeki rolünün belirlenmesine yönelik olarak yoğunlaşmıştır. İlk yapılan çalışmalardan birinde, ABCG2'nin lösemide ilaç direnci ile ilgili rol oynadığını bildirilmiştir (11). Meme kanseri çalışmalarında hastalıkta ABCG2 ifadesinin genelde düşük olduğu rapor edilmiştir. Kanserde ilaç direnci ile ilgili olarak ABCG2'nin rolünün doğru bir şekilde belirlenmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, Türk toplumundaki meme kanserli vakalarda ve sağlıklı kontrollerde, BCRP protein seviyesinin ve bu gende yer alan kritik gen polimorfizmlerinden G34A (Val12Met, rs2231137) polimorfizmi incelenerek, genotip ve allel frekanslarının saptanması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Hasta Seçimi

Çalışmada meme kanserli ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere iki farklı grup kullanılmıştır. Meme kanserli bireyler, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cerrahi Kliniği tarafından takip edilen kadın hastalardan seçilmiştir. Hastaların klinik parametrelerine göre değerlendirilmeleri, kan örneklerinin sağlandığı klinik tarafından yapılmıştır. Buna göre, mamografi, ultrasonografi ve patolojik testlerle meme kanseri teşhisi konulan 128 kadın hasta çalışma grubuna alınmıştır. Kontrol grubu ise, herhangi bir patolojik bulgusu, malign ya da selim tümörü ve tercihen ailesinde tümör hikayesi olmayan 106 sağlıklı kadın bireyden oluşturulmuştur.

Çalışma için gereken etik kurul kararı İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (karar no: 975/2010) alındıktan sonra vakalardan örnek toplanması işlemi gerçekleştirilmiştir.

Periferik Kandan DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu için çalışma gruplarından EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri ticari kitteki prosedüre göre işleme tabi tutularak DNA izolasyonları yapılmıştır (Invitrogen, K182001).

ABCG2 G34A Polimorfizminin Tayini

ABCG2 G34A genotip ve allel tayinleri Polimerize Zincir Reaksiyonu (PCR), restriksiyon fragmanı uzunluk polimorfizmi (RFLP) ve jel elektroforez teknikleri kullanılarak yapılmıştır. G34A polimorfizmi için İleri primer: 5'-AAT CTC ATT TAT CTG GAC TAT CAA C-3' ve Geri primer: 5'-TCG ATAATATTT CTT TCT CAA CTG-3' primer çifti kullanılmıştır. Toplam reaksiyon hacmi 25 µl olacak şekilde PCR reaksiyonu hazırlanmış ve 95° C 5 dakika, 94° C 45 saniye, 57° C 45 saniye, 72° C 45 saniye ve 72° C de 5 dakika olacak şekilde PCR şartları optimize edilmiştir (12).

PCR sonucu oluşan 264 baz çiftlik (bç) ürün genotiplerin belirlenmesi amacı ile Bsr I kesim enzimi ile uygun koşullar altında kesime tabi tutularak A/A genotipi için, 164 bç, 76 bç ve 24 bç'lik, G/G genotipi için 141 bç, 76 bç, 24 bç, 23 bç'lik ve G/A genotipi için ise 164, 141, 76, 24 ve 23 bç'lik kesim sonuçları değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 11.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak alınmıştır. ABCG2 G34A polimorfizmine ait genotip ile allellerinin görülme sıklığının, gruplar arası farklılıklarla beraber değerlendirilmesi için Ki kare (χ^2) ve Fisher testi kullanılmıştır. Allel frekansları gen sayma metoduna göre yapılmıştır. Gruplar arası demografik verilerin karşılaştırılmasında Student't ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Hasta ve çalışma grubumuzun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hasta grubumuzun yaş ortalaması $50,11 \pm 13,14$ iken kontrol grubumuzun yaş ortalaması $52,99 \pm 11,59$ olarak saptanmıştır. Hasta grubuna ait klinik parametreler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hasta grubuna ait klinik parametreler

Klinik parametreler		N (%)
T Evreleme		
T1		37 (%37,4)
T2		48 (%48,5)
T3		10 (%10,1)
T4		4 (%4)
N Evreleme		
N0		48 (%48,5)
N1		25 (%25,3)
N2		17 (%17,2)
N3		9 (%9,1)
Kapsüler invazyon varlığı		39 (%75)
Ailede kanser hikayesi		16 (%34)
Sigara içiciliği		15 (%39,5)
Östrojen reseptör pozitif		48 (%72,7)
Metastaz varlığı		5 (%11,4)

n=birey sayısı

Çalışma gruplarımızı, ABCG2 G34A genotip ve allel dağılımlarına göre karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir bulguya rastlanılmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma gruplarında ABCG2 G34A polimorfizmi genotip ve allel dağılımları

	Kontrol (n=106)	Hasta (n=128)
GENOTİP		
AA	1(%0,9)	1(%0,9)
GG	83 (%78,3)	103(%80,5)
GA	22(%20,8)	24(%18,8)
ALLEL		
A	24(%11,32)	26(%10,15)
G	188(%88,68)	230(%89,85)

n= birey sayısı

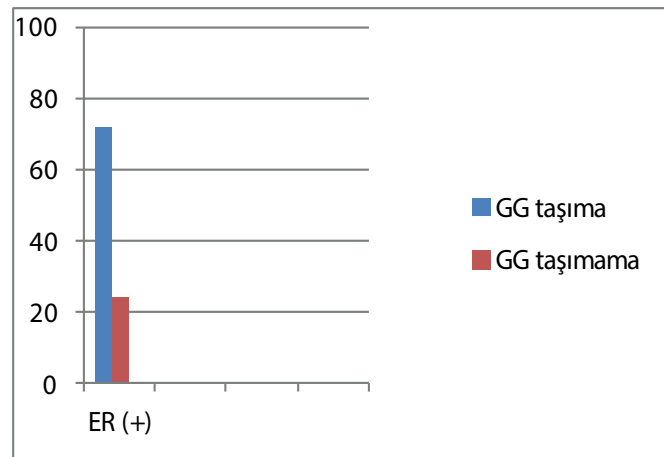
Hasta grubunda genotip ve allel dağılımları ile klinik parametreler arasındaki ilişkiyi incelediğimizde kapsüler invazyon görülen hastaların tamamının G34A GG genotipine sahip oldukları gözlemlenmiştir ($p=0,026$) (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma grubunda kapsüler invazyon varlığında G34A polimorfizmi genotip dağılımları

G34A Genotipleri	Kapsüler İnvazyon Varlığı	
	Var (n/%)	Yok (n/%)
GG	16 (%32)*	34(%68)
GA	0(%0)	11(%100)
AA	0(%0)	1(%100)

* $p=0,026$

Ayrıca östrojen reseptör (+) hastalarda GG genotipine sahip olma sıklığının anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır ($p=0,027$) (Grafik 1).



Grafik 1:ER (+) hastalarda G34A GG genotipi taşıma sıklığı, ($p=0,027$, %95 güven aralığı=1,24-1,18).

TARTIŞMA

Meme kanseri, farklı biyolojik özellik ve klinik davranış gösteren çok sayıda bileşeni olan heterojenik bir hastalıktır (13). Birçok çalışmada meme kanserli hastalar arasındaki bireysel genetik farklılıklar tanımlanmaktadır. Bu farklılıklar hastalığın prognozu ve tedaviye cevabını etkileyebilmektedir. Tedaviye direncin mekanizması meme kanseri gelişimine katılan olası genlerdeki değişikliklerin bulunmasıyla aydınlatılabilir (14). BCRP olarak da bilinen ABCG2, bir yarı taşıyıcı olan ABCG ailesinin ikinci üyesidir. Normal dokularda ABCG2, çeşitli kanser kemoterapi ilaçları dahil potansiyel toksik substrat moleküllerinin atılımına yardım ederek, bağırsak, safra kanallıkları, plasenta, kan-testis ve kan-beyin bariyerlerinde ifadenmesi ile toksin ve xenobiyotiklere karşı savunma fonksiyonu gösterir. ABCG2 ile ilgili çalışmalar genelde klinik kanserlerde ABCG2'nin ilaç direnci üzerine yoğunlaşmıştır. ABCG2 ile atılan antikanser ilaçların spektrumu mitoksantron,

kamptotesin, indokarbozol, metotreksat, flavopridol ve kinazolin gibi inhibitörleri içermektedir (15). ABCG2 tarafından ilaç birikiminin azaltılması, kanser hücrelerinin ilaç direncine dahil olmasıyla ABCG2'nin birincil hücrel mekanizması olabilir, ancak bunun yanında bir çalışmada ABCG2'nin özellikle çoklu ilaç direnci gösteren kanser hücrelerinin proliferasyonuna dahil olduğu gösterilmiştir (16). Bu ABCG2'nin hücre siklusu gelişimini düzenleyerek ilaç direnci kontrolüne katıldığını düşünebilir. Taşıyıcı moleküllerindeki varyasyonlar ile değişen ksenobiyotiklerin metabolizması bazı kanserlerin risk durumunu etkileyebilmektedir (17-21).

Bu çalışmamızda, ABCG2 genine ait kritik polimorfizmlerden G34A ile meme kanseri hastalığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmamız sonucunda, ABCG2 G34A gen polimorfizmine ait genotip dağılımımızda % 0,9 AA, % 20,8GA, % 78,3GG bulunmuştur. Buna göre çalışmamızda A aleli frekansını 0,113, G aleli frekansını ise 0.887 olarak saptadık. ABCG2 G34A gen polimorfizmine ait allel frekanslarımız Mizuarai ve arkadaşlarının beyaz ırkta yaptıkları allel frekans bulgularıyla (A aleli için 0,103) uyumlu bulunmuştur (22). Çalışma gruplarımızı ABCG2 G34A genotip ve allel dağılımlarına göre karşılaştırdığımızda, kontrol grubu ve meme kanserli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bulguya rastlanılmamıştır ($p>0.05$). Çalışmamızda ABCG2 G34A genotip dağılımı, gerekse de allel frekansları açısından meme kanserli hastalar ailede kanser hikayesi varlığı ve ailede meme kanseri hikayesi varlığı göz önüne alınarak değerlendirildiğinde, herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır. Hu ve arkadaşlarının, Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma (DLBCL) ile ABCG2 G34A ve C421A polimorfizmlerinin hastalığın risk ve sağkalımı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, C421A A aleli ile hastalık arasında artmış bir risk görülmüş ($p=0,042$) bununla birlikte G34A AA genotipi taşıyanlarda kötü sağkalım ile bağlantılandırılmıştır (HR, hazard ratio:3,69) (12). Başka bir çalışmada ise ABCG2 421CC homozigot genotipinin nonpapiller renal hücre karsinomunda artmış risk taşıdığı gösterilmiştir (23). Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ABCG2 G34A polimorfizminin akut lösemi hastalarında potansiyel bir bağımsız prognostik faktör olabileceği önerilmiştir. Yine aynı çalışmada 34GA/AA genotipi taşıyan hastaların 34GG genotipi taşıyan hastalara göre daha kötü bir sağkalım gösterdiği belirtilmiştir (24).

Çalışmamızda, ABCG2 gen polimorfizmleri genotip ve allel dağılımları ile klinik parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde, kapsüler invazyon görülen hastaların tamamının G34A GG genotipine sahip oldukları gözlenmiştir ve bu istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde bulunmuştur ($p=0,026$).

Ayrıca çalışma sonucuna göre, östrojen reseptörü (ER) pozitif hastalarda GG genotipine sahip olma sıklığının anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır ($p=0,027$). Östrojen reseptörü (ER) pozitif ve/veya progesteron reseptörü(PR) pozitif tümörlü meme kanserli hastaların teşhis sonrası ER negatif ve/veya PR negatif hastalara kıyasla daha düşük motralite riskine sahip oldukları belirtilmektedir (25). ER ifadesi hormon tedavisine potansiyel cevapta belirteçtir, insan meme kanserlerinin yaklaşık olarak %70'inin hormon bağımlı ve ER pozitif olduğu belirtilmektedir(26).

Çalışmamız Türktoplumundamemekanserli hastalarda ABCG2'nin önemli gen polimorfizmlerinden G34A ile ilgili ilk verileri sunmuş olup, bu verilerin daha sonra yapılacak olan çalışmalara öncülük edeceğine inanıyoruz.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.
Proje No:13448

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J. et al. [Online]. Available from: <http://globocan.iarc.fr> [Accessed 14 November 2016].
2. Ozmen V. Breast Cancer in the world and Turkey. *The Journal of Breast Health*. 2008;4:7-12
3. Tarr PT, Tarling EJ, Bojanic DD, Edwards PA, Baldan A. Emerging new paradigms for ABCG transporters. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1791(7): 584-93
4. Brunton LL, Parker KL, Buxton ILO, Blumenthal DK. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed. 2006; www.accessmedicine.com.
5. Kajinami K, Brousseau M, Ordovas JM, Schaefer AJ. Interactions between common genetic polymorphisms in ABCG5/G8 and CYP11A1 on LDL cholesterol-lowering response to atorvastatin. *Atherosclerosis*. 2004; 175: 287-293
6. Allikmets R, Schriml LM, Hutchinson A, Romano-Spica V, Dean M. A human placenta-specific ATP-binding cassette gene (ABCP) on chromosome 4q22 that is involved in multidrug resistance. *Cancer Res*. 1998;58: 5337–5339
7. Doyle LA, Yang W, Abruzzo LE, Krogmann T, Gao Y, Rishi AK et al. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95:15665–15670
8. Mizuarai S, Aozasa N, Kotani H. Single nucleotide polymorphisms result in impaired membrane localization and reduced ATPase activity in multidrug transporter ABCG2. *Int J Cancer*. 2004; 109:238–246.
9. Robey RW, Polgar O, Deeken J, To K W, Bates SE. ABCG2: determining its relevance in clinical drug resistance. *Cancer Metastasis Rev*. 2007;26: 39–57
10. Maliepaard M, Scheffer GL, Faneyte IF, van Gastelen MA, Pijnenborg AC, Schinkel AH, van De Vijver MJ, Scheper RJ, Schellens JH. Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues. *Cancer Res*. 2001;61:3458–3464
11. Ross DD, Karp JE, Chen TT, Doyle LA. Expression of breast cancer resistance protein in blast cells from patients with acute leukemia. *Blood*. 2000; 96:365–368.
12. Hu LL, Wang XX, Chen X, Chang J, Li C, Zhang Y, Yang J, Jiang W, Zhuang SM. BCRP gene polymorphisms are associated with susceptibility and survival of diffuse large B-cell lymphoma. *Carcinogenesis*. 2007 Aug;28(8):1740-4.
13. Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(12):718-30.
14. Ligresti G, Libra M, Militello L, Clementi S, Donia M, Imbesi R, Malaponte G, Cappellani A, McCubrey JA, Stivala F. Breast cancer: Molecular basis and therapeutic strategies (Review). *Mol Med Rep*. 2008;1(4):451-8.

15. Doyle L, Ross DD. Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2). *Oncogene*. 2003;22(47):7340-58.
16. Cusatis G, Sparreboom A. Pharmacogenomic importance of ABCG2. *Pharmacogenomics*. 2008;9(8):1005-9.
17. Agundez JA. Polymorphisms of human N-acetyltransferases and cancer risk. *Curr Drug Metab*.2008;9(6):520–531
18. Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, Ramachandra M, Pastan I, Gottesman MM. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*.1999;39:361–398
19. Leslie EM, Deeley RG, Cole SP. Toxicological relevance of the multidrug resistance protein 1, MRP1 (ABCC1) and related transporters. *Toxicology*. 2001;167(1):3–23
20. Singh MS, Michael M. Role of xenobiotic metabolic enzymes in cancer epidemiology. *Methods Mol Biol*. 2009;472:243–264
21. Watkins PB. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv Drug Deliv Rev*. 1997;27(2–3):161–170
22. Mizuarai S, Aozasa N, Kotani H. Single nucleotide polymorphisms result in impaired membrane localization and reduced atpase activity in multidrug transporter ABCG2. *Int J Cancer*. 2004; 109:238–246.
23. Korenaga Y, Naito K, Okayama N, Hirata H, Suehiro Y, Hamanaka Y, Matsuyama H, Hinoda Y. Association of the BCRP C421A polymorphism with nonpapillary renal cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2005;117(3):431-4.
24. Wang F, Liang YJ, Wu XP, Chen LM, To KK, Dai CL, Yan YY, Wang YS, Tong XZ, Fu LW. Prognostic value of the multidrug resistance transporter ABCG2 gene polymorphisms in Chinese patients with de novo acute leukaemia. *Eur J Cancer*. 2011;47(13):1990-9
25. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2007;9(1):R6
26. Lumachi F, Brunello A, Maruzzo M, Basso U, Basso SM. Treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *Curr Med Chem*. 2013;20(5):596-604.