

## Polimorfisme Gen CYP1A1 (3801 T/C dan Ile462Val) pada Pasien Kanker Serviks

### *CYP1A1 Gene Polymorphisms (3801 T/C and Ile462Val) in Cervical Cancer Patients*

Swandari Paramita<sup>1</sup>, Soetomo Soewarto<sup>2</sup>, Mohammad Aris W<sup>2</sup>, dan Sutiman Bambang S<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman Samarinda

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

<sup>3</sup>Fakultas MIPA Jurusan Biologi, Universitas Brawijaya Malang

#### ABSTRAK

Kanker serviks menempati peringkat pertama kanker di Indonesia dengan faktor risiko merokok, paritas tinggi dan penggunaan kontrasepsi hormonal. Sitokrom P450 1A1 (CYP1A1) memegang peran dalam metabolisme karsinogen pada kanker serviks yaitu *Benzo[a]pyrene* dan estrogen. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi frekuensi dan distribusi polimorfisme gen CYP1A1 (3801 T/C and Ile462Val) pada kanker serviks. Polimorfisme gen CYP1A1 dianalisis dengan menggunakan metode PCR-RFLP. Pada polimorfisme gen CYP1A1 (3801TC) ditemukan 36.1% dengan tipe wild-types T/T, 37.9% heterozigot T/C dan 25.9% homozigot C/C. Pada polimorfisme gen CYP1A1 (Ile 462Val) didapatkan 56.9% tipe wild-types Ile/Ile, 37.9% heterozigot Ile/Val dan 5.2% homozigot Val/Val. Gambaran polimorfisme tersebut sama dengan penelitian lain di Asia.

**Kata Kunci:** CYP1A1 *gene polymorphisms*, kanker serviks

#### ABSTRACT

*Cervical cancer is the first rank cancer cases in Indonesia that often associated with moking, high parity and hormonal contraception are risk factors. Cytochrome P45 1A1 (CYP1A1) plays important role in the metabolism cervical cancer carcinogen such as Benzo(a) pyrene and esterogen. The aim of this study was to identify the frequency and distribution of CYP1A1 gene polymorphisms (3801 T/C and Ile462Val) in cervical cancer. Study was conducted in A.W. Sjahranie State General Hospital Samarinda with 58 patients of cervical cancer. CYP1A1 polymorphisms was determined by PCR-RFLP. For CYP1A1 (3801TC) gene polymorphisms, there were 36.2% wild-types T/T, 37.9% heterozygotes T/C and 25.9% homozygotes C/C. For CYP1A1 (Ile462Val) gene polymorphisms, there were 56.9% wild-types Ile/Ile, 37.9% heterozygotes Ile/Val and 5.2% homozygotes Val/Val. The results shows that frequency and distribution of CYP1A1 gene polymorphisms (3801TC dan Ile462Val) in cervical cancer patients not different with other research on Asian.*

**Keywords:** *Cervical cancer, CYP1A1 gene polymorphisms*

---

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. 26, No. 1, Februari 2010; Korespondensi: Swandari Paramita. Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman Samarinda, Jl. Kerayan Kampus Gunung Kelua 75117 Samarinda Tel. (0541) 748581 Email: swandariparamita@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Kanker serviks menempati peringkat ketiga dari kanker yang paling banyak terjadi di dunia. Pada wanita kanker serviks menempati peringkat kedua setelah kanker payudara (1). Data dari Departemen Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan bahwa kanker serviks menempati peringkat pertama dari seluruh jenis kanker di Indonesia (2).

Merokok, paritas tinggi dan kontrasepsi hormonal merupakan faktor risiko yang menunjukkan hubungan konsisten dengan kanker serviks (3,4). Ketiga faktor tersebut berkaitan dengan karsinogen kimiawi yang memicu terjadinya proses karsinogenesis. Pada rokok, *Benzo[a]pyrene* menjadi salah satu karsinogen (5,6). Pada paritas tinggi dan kontrasepsi hormonal, estrogen memegang peranan penting dalam memicu proses terjadinya proses keganasan (7,8).

Karsinogen kimiawi memerlukan biotransformasi dari lipofilik menjadi hidrofilik agar lebih mudah untuk diekskresikan dari dalam tubuh. Salah satu enzim yang berperan penting dalam proses biotransformasi tersebut adalah *cytochrome P-450* (CYP). *Benzo[a]pyrene* dan estrogen memiliki kesamaan dalam proses biotransformasi, dimetabolisme oleh CYP, khususnya CYP1A1 (9,10).

Pada metabolisme *benzo[a]pyrene*, enzim CYP1A1 berperan dalam mengubah *benzo[a]pyrene* menjadi BPDE (*Benzo[a]pyrene 7,8-dihydrodiol 9,10-epoxide*) yang merupakan karsinogen karena dapat menimbulkan BPDE-DNA adduct. Enzim CYP1A1 pada metabolisme *benzo[a]pyrene* juga berperan dalam menghasilkan ROS (*reactive oxygen species*) sebagai produk sampingan. Pada metabolisme estrogen, enzim CYP1A1 berperan dalam mengubah *estradiol* menjadi *2-hydroxyestradiol* sebagai jalur utama eliminasi estrogen dari dalam tubuh. Enzim CYP1A1 pada metabolisme estrogen juga berperan dalam menghasilkan ROS sebagai produk sampingannya. Proses *oxidative DNA damage* akibat ROS selanjutnya dapat membentuk 8-OH-dG (6,11). BPDE-DNA adduct dan 8-OH-dG terkait dengan induksi mutasi pada beberapa onkogen (12,13). Peran mutasi gen ini diduga memiliki hubungan dengan proses terjadinya kanker serviks yang melibatkan peran HPV (*Human Papilloma Virus*) sebagai etiologinya.

Penjelasan tersebut menunjukkan keterkaitan antara enzim CYP1A1 dengan faktor-faktor risiko kanker serviks. Metabolisme *benzo[a]pyrene* oleh enzim CYP1A1 berkaitan dengan faktor risiko merokok pada kanker serviks. Metabolisme estrogen oleh enzim CYP1A1 berkaitan dengan faktor risiko paritas tinggi dan kontrasepsi hormonal pada kanker serviks (14,15).

Jika melihat aktivitas enzim CYP1A1 dalam proses metabolisme bahan karsinogen kimiawi, terdapat perbedaan antar individu pada sensitivitas enzim CYP1A1 terhadap bahan karsinogen. Hal ini terbukti dengan ditemukannya variasi genetik yang disebabkan polimorfisme pada gen yang mengkode enzim CYP1A1, sehingga diduga mempengaruhi aktivitas dalam metabolisme bahan karsinogen (16,17). Hingga kini telah ditemukan beberapa varian untuk polimorfisme pada gen *CYP1A1*, yaitu *3801TC*, *Ile462Val*, *3205TC* dan *Thr461Asp*. Pada varian *3801TC* terdapat substitusi T ke C pada posisi nukleotida 3801 di region non koding. Pada varian *Ile462Val* terdapat perubahan asam amino *Isoleucine* menjadi *Valine* pada kodon 462 di ekson 7. Pada varian *3205TC* terdapat substitusi T ke C pada posisi nukleotida 3205 di region non

koding. Pada varian *Thr461Asp* terdapat perubahan asam amino *Threonine* menjadi *Asparagine* pada kodon 461 di ekson 7 (18,19). Varian *3801TC* dan *Ile462Val* lebih sering ditemukan pada ras Asia dalam persentase yang cukup besar. Varian *3205TC* hanya ditemukan pada ras kulit hitam dalam persentase yang sangat kecil, sedangkan varian *Thr461Asp* hanya ditemukan pada ras kulit putih juga dalam persentase yang sangat kecil (20,21).

Hingga kini telah diteliti hubungan polimorfisme gen *CYP1A1* dengan berbagai jenis kanker. Kisaran angka OR (*odds ratio*) untuk kanker serviks berkisar dari 3,4 (22) hingga 11,29 (23). Angka ini relatif lebih besar jika dibandingkan dengan angka OR pada penelitian kanker lainnya. Hal tersebut memunculkan suatu dugaan bahwa individu dengan polimorfisme gen *CYP1A1* mempunyai resiko kanker serviks lebih besar dibandingkan dengan kanker lainnya. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui frekuensi dan distribusi polimorfisme gen *CYP1A1* pada penderita kanker serviks. Hal tersebut penting dilakukan karena kanker serviks menempati peringkat teratas kanker di Indonesia dan polimorfisme gen *CYP1A1* juga lebih sering ditemukan di ras Asia.

## METODE

Penelitian ini merupakan *population-based study* yang dilakukan pada perempuan di Kalimantan Timur. Penentuan pasien dilakukan berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi jaringan serviks untuk menentukan adanya keganasan. Pemeriksaan ini dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD A.W. Sjahrani Samarinda. Sebanyak 58 pasien kanker serviks diperiksa dalam penelitian ini, yang dipilih dengan cara *purposive sampling*.

Dari masing-masing pasien diambil sampel darah tepi sebanyak 3 ml, yang selanjutnya disimpan dalam freezer -80°C. Analisis DNA dikerjakan di Laboratorium Riset Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman Samarinda menggunakan metode PCR-RFLP (*polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphisms*).

Proses amplifikasi menggunakan dua pasang gen primer (*1st Base, Singapore*), *dNTP Mix*, *DreamTaq™ DNA Polymerase*, *DreamTaq™ Buffer* dan  $MgCl_2$  (semuanya dari Fermentas, Burlington, ON, Kanada). *Thermal cycler* yang dipakai adalah GeneAmp® PCR System 9700 (Applied Biosystem, Foster City, CA, USA). Primer untuk varian CYP1A1 (3801TC) adalah 5'-CAGTGAAGAGGTGTAGCCGCT-3' (*Forward*) dan 5'-TAGGAGTCTTGTCTCATGCCT-3' (*Reverse*). Primer untuk varian CYP1A1 (Ile462Val) adalah 5'-CTGTCTCCCTCTGGTTACAGGAAGC-3' (*Forward*) dan 5'-TTCCACCCGTTGCAGCAGGATAGCC-3' (*Reverse*) (18).

Kondisi amplifikasi untuk primer varian CYP1A1 (3801TC) adalah 94°C selama 5 menit untuk siklus pertama, dilanjutkan dengan 30 siklus pada 94°C selama 1 menit, 60°C selama 1 menit, 72°C selama 1 menit, kemudian siklus terakhir pada 72°C selama 10 menit (24). Kondisi amplifikasi untuk primer varian CYP1A1 (Ile462Val) adalah 94°C selama 5 menit untuk siklus pertama, dilanjutkan dengan 35 siklus pada 94°C selama 30 detik, 63°C selama 30 detik, 72°C selama 30 detik, kemudian siklus terakhir pada 72°C selama 10 menit (18).

Setelah amplifikasi, dilakukan proses pemotongan dengan enzim restriksi, yaitu *MspI* (*HpaII*) untuk varian CYP1A1 (3801TC) dan *BseMI* (*BsrDI*) untuk varian CYP1A1 (Ile462Val) (keduanya dari Fermentas, Burlington, ON,

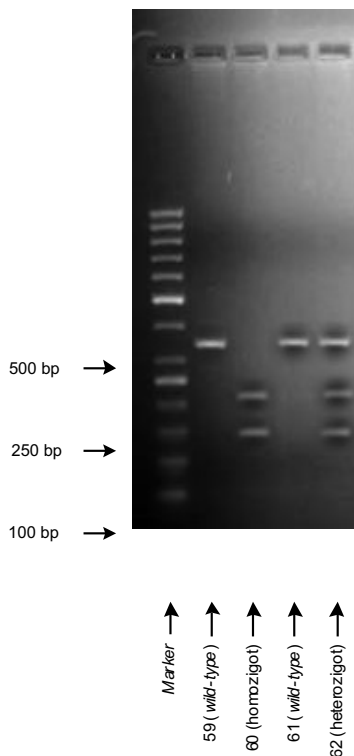
Kanada). Setelah produk RFLP diperoleh dilakukan pembacaan hasil dengan menggunakan elektroforesis gel. Selanjutnya dilakukan pengamatan dan pembuatan dokumentasi dengan bantuan UV *transilluminator* (*GelDoc-It Imaging System 3UV Transilluminator* [UVP, LLC Upland, CA, USA]).

**HASIL**

Hasil diagnosis pasien kanker serviks, menunjukkan 17,2% pasien dengan CIN I (*cervical intraepithelial neoplasia*), 10,3% pasien dengan CIN II, 13,8% pasien dengan stadium IB, 15,5% pasien dengan stadium IIA, 15,5% pasien dengan stadium IIB dan 27,6% pasien dengan stadium III. Hasil biopsi menunjukkan, terdapat 17,2% CIN I, 10,3% CIN II, 43,1% *non keratinizing epidermoid carcinoma*, 5,2% *keratinizing epidermoid carcinoma*, 13,8% *adenocarcinoma*, 6,9% *adenosquamous carcinoma*, dan 3,4% *small cell carcinoma*.

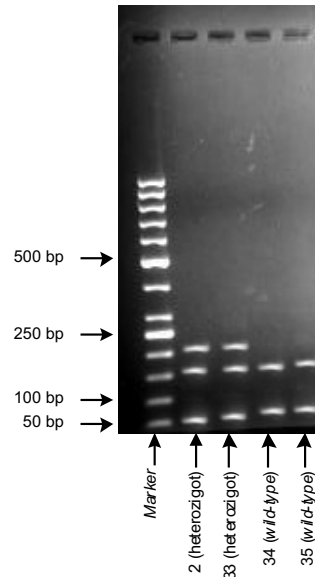
Polimorfisme gen *CYP1A1* (*3801TC*) dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu *wild-type*, heterozigot dan homozigot, berdasarkan pembacaan hasil elektroforesis gel dari hasil PCR-RFLP mengikuti prosedur yang dilakukan oleh Bufalo *et al.* (2006). Jika *wild-type* akan terlihat 1 fragmen, yaitu 340 bp, jika homozigot akan terlihat 2 fragmen, yaitu 200 bp dan 140 bp, jika heterozigot akan terlihat 3 fragmen, yaitu 340 bp, 200 bp dan 140 bp. Gambar 1 menunjukkan contoh hasil elektroforesis gel untuk amplifikasi dengan primer *CYP1A1* (*3801TC*) dan pemotongan dengan enzim restriksi *MspI* pada sampel yang *wild-type*, heterozigot dan homozigot.

Hasil pengamatan polimorfisme gen *CYP1A1* (*3801TC*), terdapat 21 (36,2%) pasien dengan genotip *wild-type* T/T, 22 (37,9%) pasien dengan genotip heterozigot T/C dan 15 (25,9%) pasien dengan genotip homozigot C/C. (Gambar 1)



**Gambar 1. Contoh hasil elektroforesis gel untuk amplifikasi dengan primer *CYP1A1* (*3801TC*)**

Polimorfisme gen *CYP1A1* (*Ile462Val*) dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu *wild-type*, heterozigot dan homozigot, berdasarkan pembacaan hasil elektroforesis gel dari hasil PCR-RFLP mengikuti prosedur yang dilakukan oleh Boyapati *et al.* (2005). Padahal *wild-type* akan terlihat 2 fragmen, 149 bp dan 55 bp, bila homozigot 1 fragmen, yaitu 204 bp, dan heterozigot 3 fragmen, 204 bp, 149 bp dan 55 bp, (Gambar 2).



**Gambar 2. Contoh hasil elektroforesis gel untuk amplifikasi dengan primer *CYP1A1* (*Ile462Val*)**

**Keterangan:** hasil elektroforesis gel untuk amplifikasi dengan primer *CYP1A1* (*Ile462Val*) dan pemotongan dengan enzim restriksi *BseMI* untuk sampel nomer 32 (heterozigot), 33 (heterozigot), 34 (*wild-type*) dan 35 (*wild-type*)

Hasil pengamatan menunjukkan polimorfisme gen *CYP1A1* (*Ile462Val*), 33 (56,9%) pasien dengan genotip *wild-type* Ile/Ile, 22 (37,9%) dengan heterozigot Ile/Val dan 3 (5,2%) dengan genotip homozigot Val/Val (Gambar 4).

**DISKUSI**

Tidak banyak penelitian yang dilakukan terhadap polimorfisme gen *CYP1A1* dengan kanker serviks. Berbeda dengan kanker lainnya, kanker paru adalah keganasan yang paling sering diteliti dalam polimorfisme gen *CYP1A1*, disusul dengan kanker payudara (17).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa varian *CYP1A1* (*3801TC*) lebih sering ditemukan pada ras Asia. *Pooled-analysis* yang dilakukan oleh Masson *et al.* (2005) menunjukkan bahwa frekuensi genotip C/C (homozigot) untuk orang Asia adalah 13%, kulit putih 1% dan kulit hitam 6%. Frekuensi genotip T/C (heterozigot) untuk orang Asia adalah 44%, kulit putih 17% dan kulit hitam 36%. Dalam penelitian ini didapatkan hasil untuk polimorfisme gen *CYP1A1* (*3801TC*) terdapat 36,2% pasien dengan *wild-type* T/T, 37,9% pasien dengan heterozigot T/C dan 25,9% pasien dengan homozigot C/C. Untuk yang homozigot, hasil ini memang sedikit lebih tinggi diatas rata-rata hasil penelitian polimorfisme gen *CYP1A1* (*3801TC*) yang dilakukan pada ras Asia, namun penelitian di Jepang (25) dan Taiwan (16), menunjukkan frekuensi individu dengan genotip C/C

(homozigot) hingga sebesar 18%.

Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa varian CYP1A1 (*Ile462Val*) lebih sering ditemukan pada ras Asia. *Pooled-analysis* yang dilakukan oleh Masson *et al.* (2005) menunjukkan bahwa frekuensi genotip Val/Val (homozigot) untuk orang Asia adalah 5%, sementara untuk orang kulit putih 0,7% dan kulit hitam 0%, sementara untuk frekuensi genotip Ile/Val (heterozigot) untuk orang Asia adalah 31%, sementara untuk orang kulit putih 8% dan kulit hitam 5%. Dalam penelitian ini didapatkan hasil untuk polimorfisme gen CYP1A1 (*Ile462Val*), terdapat 56,9% pasien dengan *wild-type* Ile/Ile, 37,9% pasien dengan heterozigot Ile/Val dan 5,2% pasien dengan homozigot Val/Val. Hasil ini

memang sedikit lebih tinggi diatas rata-rata hasil penelitian polimorfisme gen CYP1A1 (*Ile462Val*) yang dilakukan pada ras Asia, namun penelitian di Jepang (26), menunjukkan frekuensi individu dengan genotip Val/Val (homozigot) hingga sebesar 8%. Sementara itu penelitian di Cina (27), Hongkong (28) dan Korea (29) menunjukkan frekuensi individu dengan genotip Ile/Val (heterozigot) hingga 44-46%.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa frekuensi dan distribusi polimorfisme gen CYP1A1 (*3801TC* dan *Ile462Val*) pada penderita kanker serviks tidak jauh berbeda dengan frekuensi dan distribusi polimorfisme gen CYP1A1 pada penelitian lain yang dilakukan untuk ras Asia.

#### DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. *Cervical Cancer Screening in Developing Countries*. Report of A WHO Consultation. Geneva, 2002; 13-59.
- Ministry of Health Republic of Indonesia. *Indonesia Health Profile 2005*. Jakarta: Ministry of Health Republic of Indonesia; 2007; hal. 50-51.
- Castellsagué X and Muñoz N. *Chapter 3: Cofactors in Human Papillomavirus Carcinogenesis Role of Parity, Oral Contraceptives, and Tobacco Smoking*. Journal of the National Cancer Institute Monographs. 2003; 31: 20-28.
- Schiffman M and Kjaer SK. *Chapter 2: Natural History of Anogenital Human Papillomavirus Infection and Neoplasia*. Journal of the National Cancer Institute Monographs. 2003; 31: 14-19.
- Haverkos HW. *Multifactorial Etiology of Cervical Cancer: A Hypothesis*. Medscape General Medicine. 2005; 7(4): 57-62.
- Parkinson A. *Biotransformation of Xenobiotics*. In: Klaasen CD. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons 6th edition. New York: McGraw-Hill; 2001; hal. 133-224.
- Liehr JG. *Is Estradiol a Genotoxic Mutagenic Carcinogen?* Endocrine Reviews. 2000; 21(1): 40-54.
- Yager JD. *Chapter 3: Endogenous Estrogens as Carcinogens Through Metabolic Activation*. Journal of the National Cancer Institute Monographs. 2000; 27: 67-73.
- Leichsenring A, Losi-Guembarovski R, Maciel ME, *et al.* *CYP1A1 and GSTP1 Polymorphisms in An Oral Cancer Case-control Study*. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2006; 39(12): 1569-1574.
- Wenzlaff AS, Cote ML, Bock CH, *et al.* *CYP1A1 and CYP1B1 Polymorphisms and Risk of Lung Cancer Among Never Smokers: A Population-based Study*. Carcinogenesis. 2005; 26(12): 2207-2212.
- Thompson PA and Ambrosone C. *Chapter 7: Molecular Epidemiology of Genetic Polymorphisms in Estrogen Metabolizing Enzymes in Human Breast Cancer*. JNCI Monographs. 2000; 27: 125-135.
- Medina PP, Ahrendt SA, Pollan M, Fernandez P, Sidransky D, and Sanchez-Cespedes M. *Screening of Homologous Recombination Gene Polymorphisms in Lung Cancer Patients Reveals an Association of the NBS1-185Gln Variant and p53 Gene Mutations*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003; 12: 699-704.
- Yamane A, Shinmura K, Sunaga N, Saitoh T, Yamaguchi S, Shinmura Y, *et al.* *Suppressive Activities of OGG1 and MYH Proteins Against G:C to T:A Mutations Caused by 8-hydroxyguanine but not by Benzo[a]pyrene Diol Epoxide in Human Cells In Vivo*. Carcinogenesis. 2003; 24(6): 1031-1037.
- Ociepa-Zawal M, Rubiś B, Łaciński M, and Trzeciak WH. *The Effect of Indole-3-carbinol on the Expression of CYP1A1, CYP1B1 and AhR Genes and Proliferation of MCF-7 Cells*. Acta Biochimica Polonica. 2007; 54(1): 113-117.
- Chen S, Nguyen N, Tamura K, Karin M, and Tukey RH. *The Role of the Ah Receptor and p38 in Benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol and Benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide-induced Apoptosis*. The Journal of Biological Chemistry. 2003; 278(21): 19526-19533.
- Cheng YJ, Chien YC, Hildesheim A, *et al.* *No Association Between Genetic Polymorphisms of CYP1A1, GSTM1, GSTT1, GSTP1, NAT2, and Nasopharyngeal Carcinoma in Taiwan*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003; 12: 179-180.
- Bartsch H, Nair U, Risch A, Rojas M, Wikman H, and Alexandrov K. *Genetic Polymorphism of CYP Genes, Alone or in Combination, as a Risk Modifier of Tobacco-related Cancers*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000; 9: 3-28.
- Boyapati SM, Shu XO, Gao YT, Cai Q, Jin F, and Zheng W. *Polymorphisms in CYP1A1 and Breast Carcinoma Risk in A Population-based Case-control Study of Chinese Women*. Cancer. 2005; 103(11): 2228-2235.
- Masson LF, Sharp L, Cotton SC, dan Little K. *Cytochrome P-450 1A1 Gene Polymorphisms and Risk of Breast Cancer: A HuGE Review*. American Journal of Epidemiology. 2005; 161(10): 901-915.
- Juo SH, Wang TN, Lee JN, Wu MT, Long CY, and Tsai EM. *CYP17, CYP1A1 and COMT Polymorphisms and the Risk of Adenomyosis and Endometriosis in Taiwanese Women*. Human Reproduction. 2006; 21(6): 1498-1502.
- Hung RJ, Boffetta P, Brockmüller J, *et al.* *CYP1A1 and GSTM1 Genetic Polymorphisms and Lung Cancer Risk*

- in Caucasian Non-smokers: A Pooled Analysis. Carcinogenesis.* 2003; 24(5): 875-882.
22. Goodman MT, McDuffie K, Hernandez B, *et al.* *CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 Polymorphisms and the Risk of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions in A Multiethnic Population.* *Gynecologic Oncology.* 2001; 81(2): 263-269.
  23. Taskiran C, Aktas D, Yigit-Celik N, *et al.* *CYP1A1 Gene Polymorphism as A Risk Factor for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer.* *Gynecologic Oncology.* 2006; 101(3): 503-506.
  24. Bufalo NE, Leite JI, Guilhen ACT, *et al.* *Smoking and Susceptibility to Thyroid Cancer: An Inverse Association with CYP1A1 Allelic Variants.* *Endocrine-Related Cancer.* 2006; 13(4): 1185-1193
  25. Inoue H, Kiyohara C, Marugame T, *et al.* *Cigarette Smoking, CYP1A1 MspI and GSTM1 Genotypes, and Colorectal Adenomas.* *Cancer Research.* 2000; 60: 3749-3752.
  26. Miyoshi Y, Takahashi Y, Egawa C, and Noguchi S. *Breast Cancer Risk Associated with CYP1A1 Genetic Polymorphisms in Japanese Women.* *Breast Journal.* 2002; 8: 209-215.
  27. Song N, Tan W, Xing D, and Lin D. *CYP 1A1 Polymorphism and Risk of Lung Cancer in Relation to Tobacco Smoking: A Casecontrol Study in China.* *Carcinogenesis.* 2001; 22(1): 11-16.
  28. Chen YC and Hunter DJ. *Molecular Epidemiology of Cancer.* *CA A Cancer Journal for Clinicians.* 2005; 55(1): 45-54.
  29. Lee CY, Lee JY, Kang JW, and Kim H. *Effects of Genetic Polymorphisms of CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, and GSTT1 on the Urinary Levels of 1-hydroxypyrene and 2-naphthol in Aircraft Maintenance Workers.* *Toxicology Letters.* 2001; 123(2-3): 115-124.