

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

PROBST-HENSCH NM

*Niedrigpenetranz-Gene und Brustkrebs*

*Journal für Menopause 2002; 9 (1) (Ausgabe für Schweiz), 23-28*

*Journal für Menopause 2002; 9 (1) (Ausgabe für Deutschland)*

23-27

*Journal für Menopause 2002; 9 (1) (Ausgabe für Österreich)*

22-26

**Homepage:**

**[www.kup.at/menopause](http://www.kup.at/menopause)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

# Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

## Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



N. M. Probst-Hensch

# NIEDRIGPENETRANZ-GENE UND BRUSTKREBS

## Low penetrance genes and breast cancer

### Summary

Genetic factors interact with exogenous, modifiable factors in the aetiology of breast cancer. Low penetrance allelic variants influence the risk for sporadic as well as familial breast cancer. Candidate low penetrance genes for breast cancer susceptibility are those modifying the effect of sex steroid hormones and exogenous carcinogens on the breast epithelium.

The inclusion of genetic components in molecular-epidemiologic studies aims at identifying subgroups of women, who are at an elevated breast cancer risk, for individualized preventive counselling as well as at an improved identification of modifiable breast cancer risk factors.

**Key words:** genetic epidemiology, breast cancer

## GENETISCHE BRUSTKREBS-EMPFFINDLICHKEIT

Gene, die in die Brustkrebsentstehung involviert sind, lassen sich grob in zwei Gruppen – mit allerdings fließendem Übergang – unterteilen: Hochpenetranz- und Niedrigpenetranz-Gene. Das Erben einer Mutation in einem Hochpenetranz-Gen ist für die Trägerin unabhängig von anderen Faktoren mit einem großen Krebserkrankungsrisiko verbunden. Allerdings sind diese Mutationen so selten, daß sie auf Bevölkerungsebene in nur 5–10 % aller Krebserkrankungen eine Rolle spielen. Aus Public Health-Sicht bedeutsamer sind sogenannte Polymorphismen, d. h. häufige, niedrigpenetrante genetische Varianten, welche das Krebsrisiko zusammen mit weiteren genetischen und exogenen Faktoren modifizieren. Obwohl sie das Brustkrebsrisiko einer einzelnen Frau nicht *per se* stark erhöhen, sind sie möglicherweise in einen weit größeren Prozentsatz von Krebserkrankungen involviert und stellen wichtige Forschungsinstrumente in der Aufklärung von Brustkrebsursachen dar [5].

### Hochpenetranz-Gene

Mutationen in den Hochpenetranz-Genen BRCA1 und BRCA2 sind in der Ätiologie von rund 5–10 % aller Brustkrebsfälle involviert [6]. Die Risikoabschätzung für Mutations-trägerinnen, im Verlauf ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken, schwankt je nach Studie und Studienpopulation stark und liegt im Bereich zwischen rund 30 % und über 80 %. Das Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, wird ungefähr halb so hoch eingeschätzt und liegt für BRCA1-Mutationen etwas höher als für BRCA2-Mutationen. Das Risiko für männlichen Brustkrebs ist mehr oder weniger auf BRCA2-Mutationen beschränkt [6–12]. Zwar ist das Brustkrebsrisiko bei BRCA1/2-Mutations-

## ZUSAMMENFASSUNG

Genetische Faktoren interagieren mit exogenen, modifizierbaren Faktoren in der Brustkrebsentstehung. Niedrigpenetrante allelische Varianten beeinflussen nicht nur das Risiko für sporadischen Brustkrebs, sondern modifizieren auch die Penetranz von Hochrisikogenen wie BRCA1 und BRCA2. Als Kandidatengene für die Brustkrebsempfindlichkeit kommen vor allem Varianten in Frage, welche die Wirkung von Sexualsteroidhormonen und exogenen Karzinogenen auf das Brustepithel beeinflussen. Vom Miteinbezug dieser genetischen Komponenten in molekular-epidemiologische Studien erhofft man sich einerseits die Identifikation von Frauengruppen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko zur individualisierten Präventionsberatung, andererseits präzisere Kenntnisse über modifizierbare Brustkrebsrisikofaktoren.

## EINLEITUNG

Brustkrebs ist eine komplexe Erkrankung, deren Entstehung durch das Zusammenspiel genetischer, verhal-

tens- und umweltbedingter sowie gesellschaftlicher Faktoren beeinflusst wird. Aus präventiver Sicht ist die Modifizierbarkeit des Brustkrebsrisikos bedeutsam. Sporadischer Brustkrebs – und damit der weitaus größte Teil dieser malignen Erkrankung – hat nicht primär eine genetische Ursache. Gemäß Resultaten der bisher größten Zwillingsstudie, die mittels Registerdaten in Schweden, Dänemark und Finnland durchgeführt wurde, ist zwar die Konkordanz von Brustkrebs bei monozygoten Zwillingen größer als bei dizygoten Zwillingen (14 % vs. 9 %), aber Umweltfaktoren erklärten im Vergleich zu genetischen Faktoren etwa den dreifachen Anteil des Risikos [1]. Die Bedeutung von exogenen, modifizierbaren Risikofaktoren in der Brustkrebsentstehung wird weiter untermauert durch die schnelle, parallel zur Industrialisierung verlaufende Zunahme der Inzidenz von Mammakarzinomen in asiatischen Ländern wie Japan oder China [2, 3] oder bei asiatischen Migrantinnen in den USA [4]. Trotzdem sind der Miteinbezug von genetischen Markern und die Analyse von deren Zusammenwirken mit exogenen Faktoren in der Tumorgenese im Rahmen molekular-epidemiologischer Studien von großer Relevanz für die Aufdeckung von Brustkrebsursachen.

trägerinnen gegenüber Frauen ohne entsprechende Mutationen stark erhöht, aber von präventiv großer Bedeutung ist die Tatsache, daß die Penetranz entsprechender Mutationen zum Teil weit unter 100 % liegt. Die Heterogenität in der Penetranz kann entweder durch exogene Faktoren oder genetisch bedingt sein. Einerseits deuten Studien auf eine Modifikation des Brustkrebsrisikos durch die Pilleneinnahme [13, 14], durch das Alter bei Eintritt der Menarche [15] sowie durch Parität und Alter bei der 1. Termingeburt hin [16, 17], andererseits wurde eine Risikomodifikation durch Art und Lokalisation der BRCA1/2-Mutation sowie durch Polymorphismen in Androgenrezeptor-, AIB1- und RAD51-Genen beobachtet [18, 19]. Für die präventive Beratung von Mutationsträgerinnen in der Klinik ist die Aufklärung des Zusammenspiels dieser Faktoren mit BRCA1- und BRCA2-Mutationen in der Brustkrebsätiologie von zentraler Bedeutung. Es geht darum, die Beratung individueller zu gestalten und für Untergruppen von Frauen weniger drastische Präventionsangebote als zum Beispiel die vorsorgliche Mastektomie anbieten zu können. Dies läßt sich am Beispiel des Zusammenwirkens eines AIB1-Polymorphismus und der Parität veranschaulichen. AIB1 und BRCA1 scheinen als Koaktivatoren des Androgenrezeptors zu funktionieren, der seinerseits als Effektmofikator von BRCA1-Mutationen diskutiert wird [18]. AIB1 gehört zur p160-Familie von Transkriptions-Koaktivatoren, die mit Steroidhormonrezeptoren interagieren, um nach der Bindung von Liganden an die betreffenden Rezeptoren die Transkription anzukurbeln. Rebbeck et al. [17] fanden im Rahmen einer Fallkontrollstudie an BRCA1/2-Mutationsträgerinnen eine mögliche Interaktion zwischen einem Polymorphismus im AIB1-Gen und der Parität in bezug auf die Beeinflussung der BRCA1/2-Penetranz. Die Autoren beobachteten ein rund 7fach erhöhtes Brustkrebsrisiko bei nulliparen Frauen oder Frauen mit

später 1. Termingeburt, wenn sie zusätzlich Allel-Trägerinnen von mindestens 28 oder 29 Polyglutamin-Repeats in der kodierenden Region des AIB1-Gens waren. Zwar bedarf dieses Resultat der Bestätigung durch weitere Studien, aber es läßt sich anhand dieses Beispiels verdeutlichen, wie die Kenntnis von genetischen Varianten in Niedrigpenetranz-Genen künftig die reproduktive Beratung von BRCA1/2-Mutationsträgerinnen beeinflussen könnte.

#### Niedrigpenetranz-Gene

Niedrigpenetrante Mutationen beeinflussen nicht nur die Penetranz hochpenetranter Mutationen, sondern auch das Risiko für eine sporadische Brustkrebskrankung. Da Polymorphismen im menschlichen Genom sehr verbreitet sind – eine Punktmutation (SNP) tritt im Schnitt rund alle 300–1000 Basepaare auf – und deren funktionelle Relevanz in den meisten Fällen ungeklärt ist, stellt die Identifikation von krankheitsrelevanten allelischen Varianten eine große Herausforderung dar. Für die Suche kommt entweder ein genomweiter Scan oder ein Kandidatengen-Ansatz in Frage [20]. Der genomweite Scan macht sich die gewaltigen technologischen Fortschritte und wissenschaftlichen Erkenntnisse des menschlichen Genom-Projektes HUGO zunutze, indem DNA auf über das ganze Genom verteilte SNPs hin untersucht wird, um mögliche Risikoregionen zu identifizieren. Auch der Vergleich von Genexpressionsprofilen zwischen verschiedenen Stadien der Brustkrebstumorgenese und normalem Brustepithel kann als genomweiter Scan betrachtet werden. Während die genomweite Suche für hochpenetrante Mutationen im Rahmen von Kuppelungsstudien sehr erfolgreich war, ist der Nachweis für seinen Erfolg bei der Suche nach niedrigpenetranten allelischen Varianten in der Ätiologie komplexer Erkrankungen noch nicht erbracht. Zumindest übersteigt dieser Ansatz zur Zeit die für nichtkommerzielle

epidemiologische Forschungsprojekte zur Verfügung stehenden finanziellen Mittel [21]. Im Gegensatz zum genomweiten Scan beschränkt sich der Kandidatengen-Ansatz auf die Untersuchung von allelischen Varianten im Bereich bereits bekannter Gene und biologischer Wirkungsmechanismen. Die Häufigkeit von Polymorphismen in Genen mit einer vermuteten Bedeutung in der Brustkrebsentstehung wird im Rahmen von Assoziationsstudien zwischen Frauen mit und ohne Brustkrebs verglichen. Die genetische Modifikation des Einflusses von Sexualsteroidhormonen und exogener Karzinogene auf das Brustepithel steckt für die Suche nach Kandidatengen einen wichtigen Rahmen ab.

#### Modulation von Estrogen/Progesteron-Exposition des Brustepithels

Der Einfluß von Sexualsteroidhormonen auf das Brustepithel spielt bei dessen Entartung eine zentrale Rolle; das zeigen experimentelle und epidemiologische Daten wie zum Beispiel die Abflachung der altersbedingten Zunahme in der Brustkrebsinzidenz nach Eintritt der Menopause, wenn die Sexualsteroidproduktion des Ovars stark reduziert wird [22]. Viele der etablierten Brustkrebsrisikofaktoren, wie frühes Alter bei Eintritt der Menarche, spätes Alter bei Eintritt der Menopause oder postmenopausales Übergewicht, unterstützen die Hypothese, daß die kumulative lebenslängliche Exposition des Brustepithels gegenüber Estrogen und Progesteron das Risiko einer malignen Entartung wesentlich mitbestimmt. Gemäß einer Metaanalyse von Studien postmenopausaler Frauen wurden prädiagnostische Blutestrogenkonzentrationen mit dem späteren Brustkrebsrisiko in Verbindung gebracht [23]. Als Wirkungsmechanismen der Estrogene kommt einerseits die Beeinflussung der Zellproliferation, andererseits eine direkte genotoxische Wirkung durch Estrogenmetaboliten in Frage

[24–26]. Entsprechend kommen für die Suche nach Kandidatengen für die Modifikation der Estrogen- und Progesteronexposition des Brustepithels Gene aus folgenden Bereichen in Frage: Estrogen- und Progesteronbiosynthese; Estrogen- und Progesteronkatabolismus; Estrogen- und Progesteronrezeptoren (ER, PR); Korepressoren und Koaktivatoren von ER und PR sowie Zielgene für ER und PR.

## KANDIDATENGENE IM BEREICH DER ESTROGENBIOSYNTHESE

Verschiedene Cytochrom P450-Isoenzyme katalysieren die Estrogensynthese. In bezug auf Brustkrebs ist ein Polymorphismus in der Promoterregion des CYP17-Gens epidemiologisch am besten untersucht worden [24]. Die in einer Studie beobachtete Assoziation zwischen diesem Polymorphismus und Blutestrogenwerten bei prämenopausalen Frauen deutet auf eine genetische Kontrolle der endokrinen Estrogenproduktion hin. Trotzdem sind die Resultate verschiedener epidemiologischer Studien inkonsistent. Es ist wahrscheinlich in der Untersuchung von Niedrigpenetranz-Genen von zentraler Bedeutung, die Interaktion mehrerer genetischer und nichtgenetischer Faktoren zu untersuchen. So wurde ein rund dreifach erhöhtes Risiko für fortgeschrittenen Brustkrebs insbesondere bei Frauen beobachtet, die über 4 Risikoallele in CYP17 und ein weiteres Gen der Estrogenbiosynthese (17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 1) verfügten sowie weder Übergewicht waren noch gegenwärtig Hormone als Ersatztherapie einnahmen [27].

## KANDIDATENGENE IM BEREICH DES ESTROGENKATABOLISMUS

Der Katabolismus von Estrogenen erfolgt über eine Reihe von oxida-

tiven und konjugativen Schritten. Diese Reaktionen fördern einerseits die Ausscheidung der Estrogene, andererseits beeinflusst der relative Beitrag der einzelnen Enzyme, die in diesen Katabolismus involviert sind, die estrogenaktiven und genotoxischen Eigenschaften der entstehenden Metaboliten und damit möglicherweise die Brustkrebsempfindlichkeit [26]. Der oxidative Metabolismus von Estrogenen umfaßt primär deren Hydroxylierung und wird durch verschiedene Cytochrom P450-Enzyme katalysiert. Für die hepatische Hydroxylierung von Estrogenen sind vor allem CYP1A2 und 3A4 verantwortlich, für die extrahepatische Hydroxylierung insbesondere CYP1A1 und CYP1B1 sowie weitere CYP3A-Isoenzyme. Die Rolle des extrahepatischen Metabolismus wird wissenschaftlich intensiv untersucht in bezug auf die Bedeutung der lokalen Bildung von estrogenaktiven und/oder genotoxischen Metaboliten [28]. Der konjugative Metabolismus von Estrogenen umfaßt die O-Methylierung durch das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) sowie die Glukuronidierung, Sulfatierung und Bindung an Glutathion.

Die Mehrheit der Enzyme, die im Estrogenkatabolismus involviert sind, weisen genetische Polymorphismen auf und sind daher in bezug auf die Brustkrebsempfindlichkeit untersucht worden, allerdings analog zur Situation für CYP17 mit sehr unterschiedlichen Resultaten [25, 26, 29]. Eine Schwierigkeit in der Interpretation der Resultate besteht in den noch großen Unklarheiten hinsichtlich der karzinogenen Bedeutung verschiedener Metabolisierungsschritte und Metaboliten sowie betreffend die Bedeutung des hepatischen gegenüber dem extrahepatischen Metabolismus. Weiters spielen viele der Enzyme, die im Estrogenkatabolismus involviert sind, auch eine zentrale Rolle im Metabolismus exogener Karzinogene. Das bedeutet, daß der Zusammenhang dieser Polymorphismen mit dem Brustkrebsrisiko

unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Vorhandenseins exogener Expositionen wie Rauchen oder Fleischkonsum interpretiert werden müßte.

Eine Studie hat den CYP17-Polymorphismus in Kombination mit Polymorphismen in CYP1A1 und COMT untersucht [30]. In einer Fallkontrollstudie in Taiwan wurden 150 Frauen mit und 150 Frauen ohne Brustkrebs für genetische Varianten in den 3 Genen genotypisiert und die Verteilung der Genotypen zwischen den beiden Gruppen verglichen. Es wurde ein statistisch signifikanter Genosiseffekt ( $p$  für Trend = 0,006 für zunehmende Anzahl von Hochrisikogenotypen) für das Brustkrebsrisiko beobachtet. Die Assoziation mit dem Brustkrebsrisiko war stärker bei Frauen mit erhöhter kumulativer Estrogenexposition (d. h. bei Frauen mit längerer Einnahme von exogenen Hormonen oder mit einem längeren Zeitraum zwischen Alter bei der Menarche und Alter bei der ersten Termingeburt), bei Frauen mit einem frühen Alter bei der Menarche und bei Frauen mit erhöhtem Körpergewicht.

### *Modulation der Brustepithel-exposition gegenüber exogenen Karzinogenen*

Als direkte Brustkrebskarzinogene werden verschiedene mutagene Substanzen diskutiert, deren genotoxische Wirkung durch metabolische Schritte im Körper beeinflusst wird. Je nach individuellem genetischem Metabolismusprofil neigt eine Frau eher dazu, die entsprechenden Prokarzinogene schnell auszuschleiden, oder aber sie bildet vermehrt DNA-Addukte, d. h., ihr genetisches Make-up beeinflusst ihre Empfindlichkeit gegenüber exogenen Karzinogenen. Zu dieser Substanzgruppe gehören die heterozyklischen Amine, eine Gruppe von Mutagenen, die bei der Fleischzubereitung mit hohen und langandauernden Temperaturen entstehen [31]. Im Tiermodell sind

diese Substanzen karzinogen, und möglicherweise vermitteln sie das mit erhöhtem Fleischkonsum assoziierte Brustkrebsrisiko [32]. Die Mitberücksichtigung genetischer Faktoren in der epidemiologischen Untersuchung von heterozyklischen Amineffekten auf das Brustkrebsrisiko gibt möglicherweise Aufschluß über die Kanzerogenität dieser Substanzen beim Menschen. Die Tatsache, daß in einer Fallkontrollstudie der Fleischeffekt auf eine Untergruppe von Frauen mit genetisch bedingt schnell arbeitendem N-Acetyltransferase 2-Enzym beschränkt war, unterstützt die Hypothese, denn dieses Enzym spielt in der Bioaktivierung von heterozyklischen Aminen eine zentrale Rolle [33].

Die Herausforderung in der Interpretation von Daten zu Niedrigpenetranz-Genen ist vielschichtig. Erstens weisen viele Enzyme mehr als einen Polymorphismus mit möglicherweise unterschiedlicher funktioneller Bedeutung auf. Die funktionelle Relevanz einzelner Polymorphismen ist selten abschließend geklärt. Deshalb stellt sich bei einem positiven Zusammenhang zwischen einem Polymorphismus und dem Brustkrebsrisiko meist die Frage, ob der betreffende Polymorphismus selbst das Krankheitsgeschehen beeinflusst, oder ob er lediglich mit einer nahegelegenen krankmachenden Variante gekoppelt ist. Zweitens wächst durch die Vielzahl untersuchter Polymorphismen auch die Gefahr von Zufallsbefunden. Insbesondere durch die Verfügbarkeit von High-throughput-Genotypisierungsmethoden kommen deshalb im Bereich der Bioinformatik neue Herausforderungen auf die genetische Epidemiologie zu. Drittens erlauben nur große, gut konzipierte und vorzugsweise multiethnische Studien, welche die Analyse von Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen zulassen, zuverlässige Aussagen über die Brustkrebsätiologie. Viertens darf in bezug auf Niedrigpenetranz-Gene nicht unbedingt mit großen Effekten oder Konsistenz der Befunde über verschiedene

Studien hinweg gerechnet werden. Es liegt ja gerade in der Natur der Niedrigpenetranz-Gene, daß ihr Einfluß auf das individuelle Erkrankungsrisiko stark von der Präsenz weiterer Faktoren beeinflusst wird. Dem Unterschied in der Bedeutung dieser Gene für das individuelle Krankheitsrisiko muß auch in ethischen Belangen Rechnung getragen werden [34].

Trotz dieser Einschränkungen liegt die Relevanz des Miteinbezuges von Niedrigpenetranz-Genen in folgenden Aspekten: Untergruppen von Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko können identifiziert werden. Dadurch können modifizierbare Risikofaktoren besser als solche erkannt und Grenzwertsetzungen auf empfindlichen Gruppen abgestimmt werden. Aus der Mituntersuchung von biologischen Mechanismen erhofft man sich neuartige und individualisierte therapeutische und insbesondere präventive Ansätze, wie am Beispiel der Hormonersatztherapie gezeigt werden kann. Bei der Hormonersatztherapie steht dem Nutzen die Gefahr eines erhöhten Brustkrebsrisikos gegenüber [35]. Kenntnis über Faktoren, welche das Nutzen-Risiko-Verhältnis beeinflussen, sind deshalb für die individuelle Beratung betreffend HRT-Einnahme in der Klinik gefragt. Erste Resultate zur Modifikation des Endometriumkarzinom- und Myokardinfarktrisikos unter Estrogentherapie durch Polymorphismen liegen vor [36, 37], ebenso wie ein Resultat zur Modifikation des HRT-Effektes auf die Knochendichte [38]. Daten zur genetischen Modifikation des HRT-Effektes auf das Brustepithel sind dringend notwendig für ein integriertes Schema in der individuellen Menopause-Beratung.

#### Literatur:

- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78–85.
- Nagata C, Kawakami N, Shimizu H. Trends in the incidence rate and risk factors for breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 44: 75–82.

- Jin F, Devesa SS, Chow W-H, Zheng W, Ji B-T, Fraumeni JF, Gao Y-T. Cancer incidence trends in urban Shanghai, 1972–1994: an update. *Int J Cancer* 1999; 83: 435–40.
- Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AMY, West DW, Wu-Williams AH, Kolonel LN, Horn-Ross P, Rosenthal JF, Hyer MB. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1819–27.
- Caporaso N, Goldstein A. Issues involving biomarkers in the study of the genetics of human cancer. In: Toniolo P, Boffetta P, Shuker DEG, Rothman N, Hulka B, Pearce N (eds). Application of biomarkers in cancer epidemiology. IACR Scientific Publications No. 142, 1997; 237–50.
- Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber P, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struewing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, and Zelada-Hedman M. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676–89.
- Easton DF, Ford D, Bishop DT. The Breast Cancer Linkage Consortium. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 265–71.
- Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmermann MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401–8.
- Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldson H, Tryggvadottir L, Wacholder S, Tulinius H, Eyfjord JE. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutations. *Lancet* 1999; 352: 1337–9.
- Hopper JL, Southey MC, Dite GS, Jolley DJ, Giles GG, McCredie MRE, Easton DF, Venter DJ, and the Australian Breast Cancer Family Study. Population-based estimate of the average age-specific cumulative risk of breast cancer for a defined set of protein-truncating mutations in BRCA1 and BRCA2. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1999; 8: 741–7.
- Narod SA, Ford D, Devilee P, Barkardottir RB, Lynch HT, Smith SA, Ponder BA, Weber BL, Garber JE, Birch JM, Cornelis RS, Kelsell DP, Spurr NK, Smyth E, Haites N, Sobol H, Bignon YJ, Chang-Claude J, Hamann U, Lindblom A, Borg A, Piver MS, Gallion HH, Struewing JP, Whittemore AS, Tonin P, Goldgar DE, Easton DF. An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 254–64.
- Satagopan JM, Offit K, Foulkes W, Robson ME, Wacholder S, Eng CM, Karp SE, Begg CR. The lifetime risks of breast cancer in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutation. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001; 10: 467–73.
- Ursin G, Henderson BE, Haile RW, Pike MC, Zhou N, Diep A, Bernstein L. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 1997; 57: 3678–81.
- Ursin G, Li C, Pike MC. Should women with a family history of breast cancer avoid use of oral contraceptives? *Epidemiology* 2000; 11: 615.
- Chang-Claude J, Becher H, Eby N, Bastert G, Wahrendorf J, Hamann U. Modifying effect of reproductive risk factors on the age at onset of breast cancer for German BRCA1 mutation carriers. *J Cancer Res Oncol* 1997; 123: 272–9.

**Dr. phil. II Nicole M. Probst-Hensch, MPH, PhD**

*Studium der Pharmazie an der ETH in Zürich und Dissertation im Themenbereich Determinanten der Blutblei-belastung bei gesunden Erwachsenen an der Universität Basel. Studium der Epidemiologie und Dissertation im Themenbereich Fleischeinnahe, genetische Empfindlichkeit und Risiko für Darmpolypen an der University of California in Los Angeles. Krebs-epidemiologische Forschung an der University of Southern California in Los Angeles und seit 1997 am Institut für Sozial- und Präventivmedizin in Basel, Schweiz.*

*Arbeitsschwerpunkte: molekulare Krebs-epidemiologie und Analyse von Gen-Umwelt-Interaktionen im Bereich Darm-, Brust- und Blasenkrebs.*

*Mitglied in nationalen und internationalen Fachgesellschaften für Krebsforschung, Public Health und Epidemiologie. 26 Originalarbeiten, Übersichten und Buch-beiträge, 9 publizierte Abstracts.*

**Korrespondenzadresse:**

*Dr. Nicole M. Probst-Hensch  
Leiterin der Abteilung Molekulare Krebs-epidemiologie,  
Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Basel  
CH-4051 Basel, Steinengraben 49, E-Mail: nicole.probst@unibas.ch*



Building a multigenic model of breast cancer susceptibility: CYP17 and HSD17B1 are two important candidates. *Cancer Res* 2001; 61: 785–9.

28. Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1–27.

29. Dunning AM, Healey CS, Pharoah PDP, Teare MD, Ponder BAJ, Easton DF. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1999; 10: 843–54.

30. Huang CS, Chern HD, Chang KJ, Cheng CW, Hsu SM, Shen CY. Breast cancer risk associated with genotype polymorphisms of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: a multi-genetic study on cancer susceptibility. *Cancer Res* 1999; 59: 4870–5.

31. Sinha R, Rothman N. Exposure assessment of heterocyclic amines (HCAs) in epidemiologic studies. *Mut Res* 1997; 376: 195–202.

32. Zheng W, Gustafson DR, Sinha R, Cerhan JR, Moore D, Hong C-P, Anderson KE, Kushi LH, Sellers TA, Folsom AR. Well-done meat intake and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1724–9.

33. Deitz AC, Zheng W, Leff MA, Gross M, Wen WQ, Doll MA, Xiao GH, Folsom AR, Hein DW. N-Acetyltransferase-2 genetic polymorphism, well-done meat intake, and breast cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 905–10.

34. Wilcox AJ, Taylor JA, Sharp RR, London SJ. Genetic determinism and the overprotection of human subjects. *Nature Genetics* 1999; 21: 362.

35. Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2001; 345: 34–40.

36. McKean-Cowdin R, Spencer Feigelson H, Pike MC, Coetzee GA, Kolonel LN, Henderson BE. Risk of endometrial cancer and estrogen replacement therapy history by CYP17 genotype. *Cancer Res* 2001; 61: 848–9.

37. Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, Vos HL, Heckbert SR, LaCroix AZ, Rosendaal FR. Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and the risk of incident nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA* 2001; 285: 906–13.

38. Laflamme N, Laroche J, Dodin S, Giguère Y, Morgan K. Two genes involved in bone response to hormone replacement therapy in postmenopausal women. The Tenth Conference of the International Genetic Epidemiology Society, Garmisch-Partenkirchen, Germany, Sept 2–4, 2001: IGES-105.

16. Jernström H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J, Daly M, Olopade OI, Foulkes WD, Warner E, Brunet J-S, Narod SA. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999; 354: 1846–50.

17. Rebbeck TR, Wang Y, Kantoff PW, Krithivas K, Neuhausen SL, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Brunet J-S, Vesprini D, Garber JE, Lynch HT, Weber BL, Brown M. Modification of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer risk by AIB1 genotype and reproductive history. *Cancer Res* 2001; 61: 5420–4.

18. Rebbeck TR, Kantoff PA, Krithivas K, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Garber JE, Weber BL, Brown M. Modification of BRCA1-associated breast cancer penetrance by androgen receptor CAG repeat length variants. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1371–7.

19. Wang WW, Spurdle AB, Kolachana P, Bove B, Modan B, Ebbers SM, Suthers G, Tucker MA, Kaufman DJ, Doody MM, Tarone RE, Daly M, Levavi H, Pierce H, Chetrit A, Yezhez G, Chenevix-Trench G, Offit K, Godwin AK, Struwing JP. A single nucleotide polymorphism in the 5' untranslated region of RAD51 and risk of cancer among BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001; 10: 955–60.

20. Vaessen N, van Duijn CM. Opportunities for population-based studies of complex genetic disorders after the Human Genome Project. *Epidemiology* 2001; 12: 360–4.

21. McCarthy JJ, Hilfiker R. The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics. *Nature Biotechnology* 2000; 18: 505–8.

22. Spicer DV, Pike MC. Hormonal manipulation to prevent breast cancer. *Scientific American Science & Medicine*, July/August 1995: 58–67.

23. Thomas HV, Reeves GK, Key TJA. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 922–8.

24. Henderson BE, Spencer Feigelson H. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 427–33.

25. Kristensen V, Borresen-Dale AL. Molecular epidemiology of breast cancer: genetic variation in steroid hormone metabolism. *Mut Res* 2000; 462: 323–33.

26. Thompson PA, Ambrosone C. Chapter 7: Molecular epidemiology of genetic polymorphisms in estrogen metabolizing enzymes in human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 27: 125–34.

27. Spencer Feigelson H, McKean-Cowdin R, Coetzee GA, Stram DO, Kolonel LN, Henderson BE.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)