

한국인 여성에서 중증 자궁내막증의 발생 위험도와 CYP19 유전자 다형성과의 관련성에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실, 건국대학교 의과대학 산부인과학교실¹

허성은 · 이지영¹ · 문혜성 · 정혜원

No association of Polymorphism in the Estrogen-synthesizing Enzyme Genes CYP19 with Advanced Endometriosis in Korean Women

Sung Eun Hur, Ji Young Lee¹, Hye-Sung Moon, Hye Won Chung

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha Womans University,
Seoul, Korea, Department of Obstetrics and Gynecology, ¹College of Medicine,
KonKuk University, Seoul, Korea

Objective: To investigate whether polymorphism of CYP19 gene is associated with the risk of advanced endometriosis in Korean women.

Methods: Blood samples were collected from 202 endometriosis patients and 221 controls. The patients with endometriosis of stages III and IV diagnosed by both pathologic and laparoscopic findings to according modified AFS classification. The women undergoing laparoscopic surgery or laparotomy for non-malignant lesions were included in the control group. Polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) of PCR products were done to determine all individuals' genotype.

Results: The heterozygous allele in CYP19 gene was the most common genotypes in both endometriosis and healthy control groups (52.0% vs. 46.1%). CYP19 gene polymorphisms did not show the significant differences between the control group and endometriosis group.

Conclusion: The results suggested that the CYP19 genetic polymorphism was not associated with a risk of advanced endometriosis in Korean women.

Key Words: CYP19, Endometriosis, Polymorphism

자궁내막증은 여성불임과 만성 골반통의 가장 흔한 원인이 되는 질환으로 자궁강 밖에서 자궁내막 조직이 존재하는 질환으로 알려져 있다. 자궁내막증의 발생 원인에 대한 가설로 생리혈 역류에 의한 착상설, 체강상피의 이상 분화설, 유도설 등이 있으며 그 중 생리혈의 역류에 의한 착상설이 가장 널리 받아들여지고 있으며 실제로 월경양이 많거나

주기가 짧은 여성이 자궁내막증이 발생할 가능성이 높은 것으로 보고되고 있다.

자궁내막증은 환경적 요인, 면역학적 요인, 호르몬 요인과 유전적 요인이 함께 작용하여 발생하는 복합적인 질환으로 알려져 있다.¹ 여러 역학 연구에서 직계가족의 경우 자궁내막증의 발생 위험이 7배 증가하는 것으로 보고되어 개인의 유전적 감수성이

주관책임자: 정혜원, Department of Obstetrics and Gynecology, Ewha Womans University Mokdong Hospital, 911-1 Yang Chun Ku Mock 6 Dong 158-710 Seoul, Korea. Tel: 822-650-5568, Fax: 822-2647-9860, e-mail: hyewon@ewha.ac.kr

*이 논문은 2004년도 한국학술진흥재단의 지원에 의하여 연구되었음 (KRF-2004-041-E00192).

발생의 위험과 관련이 있다는 것이 알려져 자궁내막증의 발생과 유전자 다형성 간의 관계를 밝히는 많은 유전학적 연구가 보고 되었다.²

자궁내막증은 에스트로겐 호르몬 의존성 질환으로 알려져 있으며 내인성 스테로이드 호르몬과 성장인자들이 자궁내막증의 발생에 관여 하므로 스테로이드 호르몬 합성, 대사, 신호전달에 관여하는 유전인자가 자궁내막증 발생에 관여할 것으로 추정된다. 스테로이드 합성에 관여하는 CYP17, CYP19 유전자와 에스트로겐의 대사와 배설에 관여하는 CYP1A1, COMT (catechol-O-methyl transferase), 17 β hydroxysteroid dehydrogenase Type 2 (17HSD Type 2) 및 estrogen receptor 유전자의 다형성이 자궁내막증 발생에 영향을 미치며 해독화 유전자인 glutathione S-transferase M1 (GSTM1), N-acetyltransferase-2 (NAT-2) 유전자 다형성도 자궁내막증과 연관이 있다고 보고되고 있다.³⁻¹⁰ 일본인 여성을 대상으로 한 연구에서 CYP19 유전자 다형성이 자궁내막증의 발생에 관여한다는 보고도 있다.¹¹

특히 에스트로겐이 자궁내막증의 발생에 중요한 역할을 하므로 자궁내막증의 발생과 성장에 있어서 에스트로겐 합성이나 대사에 관여하는 유전자의 다형성이 자궁내막증 발생에 영향을 미칠 것으로 생각된다. 에스트로겐 합성과 대사에 연관된 유전자의 다형성 중 CYP19 유전자의 다형성이 혈중 에스트로겐 치와 관련이 있음이 보고되어 이들이 자궁내막증의 발생에 연관될 가능성이 있다.¹²

CYP19 (aromatase)는 에스트로겐 합성에 중요한 효소로서 안드로젠을 에스트로겐으로 전환시키는 역할, 즉 androstenedione을 estrone으로 testosterone을 estradiol로 전환시키는 효소로 CYP19 유전자는 chromosome 15q21에 위치한다.

방향화 효소는 지방조직, 유방조직, 골조직 등에서 발견되며 이 효소의 활성도는 paracrine 혹은 intracrine으로 국소조직의 에스트로겐 농도에 영향을 미치므로¹¹ 에스트로겐 의존성 질환의 위험성과 관련이 있다. CYP19 유전자 변이로 인하여 방향화 효소의 활성도의 변화가 오면 골교체율이 증가하고 골밀도가 감소하는 결과를 나타낸다.¹² 유전자 다형성과 같은 보다 경미한 변화가 있는 경우에도 에스트로겐 생성물에 변화를 보여 골다공증의 위험에

관여한다고 보고되었다.¹³ CYP19의 intron 4에 tetranucleotide (TTTA)의 7~13회의 tandem repeat polymorphism과 tetranucleotide 반복의 50 bp upstream에 3-bp deletion 유무에 따른 유전자 다형성이 있으며 이 다형성이 유방암의 위험 증가와 관련이 있다고 보고되고 있으며^{14,15} 남성, 여성 모두의 골다공증 위험에도 관여한다.¹³ exon 3에 있는 silent polymorphism인 G \rightarrow A at Val⁸⁰도 유방암의 위험을 증가시키는 것으로 보고 되고 있다.¹⁶

그 외에도 CYP19 단일유전자 다형성 (single nucleotide polymorphism)으로는 codon 39의 T가 C로 바뀌어 tryptophan이 arginine으로 바뀐 다형성, exon 7의 codon 264의 C가 T로 바뀌어 아미노산이 arginine에서 cysteine으로 바뀌게 되는 다형성, mRNA 부위 3' untranslated 부위이나 tumor cell에서 aromatase mRNA level에서 상관성이 있는 exon 10의 (C¹⁵⁵⁸-T) 등의 CYP19의 유전자 다형성이 유방암이나 골다공증의 위험도와 관련이 있다는 것이 보고되고 있다.¹⁷

본 연구에서는 방향화 효소인 CYP19의 유전자 다형성 중 exon 10의 3' untranslated 부위의 (C¹⁵⁵⁸-T)의 유전자 다형성이 에스트로겐 의존성 질환인 자궁내막증의 발생과의 관련성에 관하여 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1996년 9월부터 2005년 2월까지 이화여대 목동병원 산부인과를 방문한 한국인 여성 중 수술을 통해 병리조직학적으로 자궁내막증을 확인한 환자에서 revised American Fertility Society 분류에 따라 III기와 IV기인 202명을 대상으로 하였다.¹⁸ 대조군은 자궁내막증 환자군과 연령이 비슷한 난소 낭종으로 수술을 시행 하였을 때 자궁내막증이 없음을 확인한 여성 221명을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

1) DNA Extraction

연구 대상자들의 genomic DNA는 항응고제로 EDTA 용액을 사용하여 피검자로부터 채혈한 혈액

을 -20℃ 냉동고에 보관하였다가 200 µl의 혈액시료에서 QIA amp blood kit (QIAGEN Inc., USA)를 사용하여 추출하였으며 이 DNA는 260 nm와 280 nm에서 흡광도 비율이 1.7~1.9로 순수하였다.

2) CYP19 C¹⁵⁵⁸T (codon 408 in exon 10)의 유전자형 분석

CYP19 C¹⁵⁵⁸T 변이를 알 수 있는 제한효소 절단 부위가 없으므로 Tofteng 등과 같이 wild type의 forward primer 3' end의 C를 G 치환하여 *BspI286 I* 제한효소로 잘라질 수 있도록 하였다.¹⁹

CYP19 C¹⁵⁵⁸T의 유전자 다형성을 결정하기 위해 사용된 primer는 5'-TAG AGA AGG CTG GTC AGT GCC-3' (F)와 5'-CTC TGG TGT GAA CAG GAG CA-3' (R)이었다. 0.1 µg genomic DNA를 10 pmol의 primers, 200 mM/ml Tris-HCl (pH 8.3), 500 mM/ml KCl, 30 mM/ml MgCl₂를 포함하는 20 µl의 PCR 혼합액에 첨가하여 95℃에서 2분간 변성시킨 후 95℃ 30초간 denaturation, 61℃ 30초간 annealing, 72℃ 30초간 extension하는 과정을 30회 반복한 후 72℃에서 7분간 elongation하였다. PCR로 증폭된 DNA를 restriction enzyme *BspI286 I* (New England Biolabs Inc.)을 사용하여 RFLP를 확인하였다.

Enzyme은 5 U/µl를 사용하였고 incubation 시 완충액은 50 mM potassium acetate, 20 mM Tris-acetate, 10 mM magnesium acetate, 1 mM DTTI (pH 7.9)을 사용하여 37℃에서 12시간 동안 incubation 하였다.

Mutant type(T)은 restriction site가 존재하지 않아 절단되지 않고 PCR 산물크기 그대로 190 bp로 나타나고, wild type(C)은 restriction site가 존재하여 169, 21 bp로 절단되어 나타난다. 즉 CC (wild type)는 169, 21 bp로, CT (heterozygote)는 190, 169, 21 bp 3개의 band가 보이며 TT (mutant type) 190 bp를 나

타낸다 (Figure 1).

3. 통계분석

연구결과의 통계분석은 SPSS version 11.5 통계패키지를 사용하여 χ^2 -test, Fisher's exact test와 Logistic regression test를 사용하였고, p값이 0.05 미만인 경우 통계학적 유의성이 있다고 하였다.

결 과

자궁내막증 환자의 평균 연령은 32.7세로 20세에서 41세 사이였으며 대조군의 평균연령은 33.4세로 23세에서 42세 사이로 두 군 사이에 비슷한 분포를 보였다.

CYP19 C¹⁵⁵⁸T (codon 408 in exon 10) 다형성 연구에서 위험인자로 알려진 T allele가 하나라도 있는 경우가 자궁내막증 환자의 81.7% (165명), 대조군의 경우 79.6% (176명)로 나타나 두군 간의 차이가 없었다. CT heterozygote의 경우 자궁내막증이 발생할 odds ratio가 1.252 (95% CI: 0.749~2.092), TT homozygote인 경우는 자궁내막증이 발생할 odds ratio가

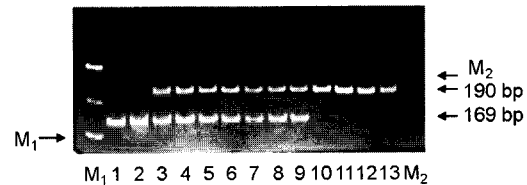


Figure 1. Electrophoresis of the digested PCR products showing individuals with CC genotype (lanes 1-2), CT genotype (lanes 3-9) and TT genotype (lanes 10-13). M = DNA marker (M₁ = TaKaRa 20 bp DNA Ladder, M₂ = TaKaRa 200 bp DNA Ladder (TaKaRa Biomedical Inc. Japan))

Table 1. The distribution of the CYP19 C¹⁵⁵⁸-T genotypes and odds ratio of individual genotypes

| CYP19 | Group | | OR (95% CI), p value |
|-------|------------------|-----------------------|------------------------------|
| | Controls (n=221) | Endometriosis (n=202) | |
| CC | 45 (20.4%) | 37 (19.9%) | 1 |
| CT | 102 (46.1%) | 105 (52.0%) | 1.252 (0.749~2.092), p=0.391 |
| TT | 74 (33.5%) | 60 (29.7%) | 0.986 (0.568~1.762), p=0.960 |
| CT+TT | 176 (79.6%) | 165 (81.7%) | 1.140 (0.703~1.850), p=0.595 |

0.986 (95% CI: 0.568~1.762)으로 나타나 CYP19 C¹⁵⁵⁸T 유전자 다형성은 자궁내막증 발생의 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다 (Table 1).

고 찰

자궁내막증은 여러 유전자간의 상호작용에 의하여 생기는 다유전적인 질환이며 환경적 요인에 영향을 받는 질환으로 알려져 있다. 자궁내막증은 first degree relatives에 그 빈도가 높게 나타나며 가족에 집중적으로 발병하는 것으로 되어 있어² 자궁내막증의 병인에 유전적 요인이 크게 작용할 것으로 생각되어 이에 관련된 유전인자에 대한 연구가 진행되고 있다.

자궁내막증의 발생은 에스트로겐 의존적으로 일어나며 에스트로겐의 과다생성이 관여한다는 여러 증거가 나타나 혈중 에스트로겐을 낮추는 것이 자궁내막증 약물 치료의 중요한 부분이 되고 있다. 에스트로겐의 합성이나 대사에 관여하는 유전자의 다형성이 혈중 에스트로겐 치와 활성도에 있어서 개인의 차이를 일으킬 수 있다. 국소조직에서의 에스트로겐 대사의 변화나 작용의 변화는 에스트로겐 의존성 질환의 발생에 영향을 미치는데 자궁내막증 조직에서의 방향화 효소의 발현의 변화가 일어나면 병변의 진행 정도나 속도에 영향을 미칠 수 있다.²⁰

CYP19 유전자의 다형성은 유방암의 위험성에 대해 가장 많이 연구되어 있는데 현재까지 5 종류의 유전자 다형성과 유방암의 위험성과의 관련성에 대한 연구가 보고되어 있다. 가장 많이 연구되고 있는 것은 intron 4의 TTTA tetranucleotide repeat polymorphism으로서 12회 반복이 위험성을 증가시킨다는 보고와²¹ 이와 상반되게 위험성의 감소와 관련 있다는 보고도 있고^{14,22} 10회 반복과 8번, 11번 반복이 유방암의 위험을 증가시킨다고 보고되어 있다.^{14,15} 한국인 여성의 CYP 유전자 다형성에 대해서는 codon 264 (Arg to Cys)에서 cysteine이 있는 경우 유방암의 위험도가 odds ratio 1.5 (95% CI: 1.1~2.2)로 유의하게 높이는 것으로 보고되어 있다.²¹

CYP19 유전자의 다형성과 자궁내막증 발생에 관한 연구는 현재까지 많이 보고되어 있지 않은데, CYP19 TTTA repeat polymorphism에 대한 그리스

여성을 대상으로 한 연구에서 10회 반복이 유의하게 자궁내막증의 발생 위험을 증가시켰다고 보고되었다.²³ 일본 여성을 대상으로 자궁내막증의 위험성에 관한 연구에서 CYP19 repeat polymorphism은 7번 반복과 3 bp deletion을 동시에 가진 여성에서만 약간의 위험성 증가를 보일 뿐 다른 repeat polymorphism에서는 자궁내막증의 위험을 증가시키지 않는다고 보고하여¹¹ 같은 polymorphism에서도 인종별로 다른 결과를 보고하고 있다. 최근 일본 여성을 대상으로 CYP19의 유전자 다형성 중 exon 7의 C가 T로 바뀌어 아미노산의 변화를 일으켜 Arg-264Cys이 되는 유전자 다형성은 자궁내막증의 발생과 관련이 없는 것으로 보고되어 있다.⁹

본 연구에서 시행한 exon 10의 3' untranslated 부분의 CYP19 C¹⁵⁵⁸-T 유전자 다형성은 북유럽 여성을 대상으로 한 연구에서 T allele는 유방암의 위험도가 odds ratio 1.67 (95% CI: 1.17~2.40)로 유의하게 증가시켰다고 보고한 반면,²⁴ Haiman 등은 유방암의 발생과 관련이 없다고 보고하여²⁵ 아직 CYP19 C¹⁵⁵⁸-T 유전자 다형성이 어떤 기능을 갖는지에 대하여 더 많은 연구가 필요하다.

CYP19 C¹⁵⁵⁸-T 변이는 덴마크 여성의 골다공증 연구에서 골다공증의 위험에 대한 민감한 표지자로 사용될 수 있다고 보고되었다.¹⁹ CYP19 C¹⁵⁵⁸-T 변이의 T allele는 유방암 환자에서 대조군보다 높은 빈도로 나타났으며 유방암 조직에서 증가된 aromatase mRNA 발현을 일으켜서 에스트로겐의 농도를 높이는 것으로 알려져 있다.⁹ Danish study에 의하면 CYP19 C¹⁵⁵⁸-T 유전자 다형성은 intron 4에 있는 TTTA microsatellite repeat와 강력한 linkage disequilibrium을 보고하여 TTTA 반복수가 긴 경우 T allele를 보이는 경우가 많았다. CYP19 유전자의 다형성은 mRNA의 안정화, 전사를 증가시키거나 posttranscription을 조절하는 등의 방법으로 CYP19 유전자의 활성도에 영향을 미칠 것으로 생각되며 실제로 유방암 조직에서 exon 3, 7, 10의 변이가 보고되어 있다.²⁶

본 연구에서 에스트로겐 합성에 관여하는 CYP19의 유전자 다형성 중 exon 10의 3' untranslated 부분의 CYP19 C¹⁵⁵⁸-T은 자궁내막증의 발생 위험과 연관성이 없는 것으로 나타났으며 이 부위는 TTTA

microsatellite repeat와 linkage disequilibrium을 보이는 것으로 알려져 있어 Kado 등이 보고한 일본 여성을 대상으로 자궁내막증의 위험성에 관한 연구에서 CYP19 repeat polymorphism은 7번 반복과 3 bp deletion을 동시에 가진 여성에서만 약간의 위험성 증가를 보일 뿐 다른 repeat polymorphism에서는 자궁내막증의 위험을 증가시키지 않는다는 결과와 일치한다고 볼 수 있다.

결론적으로 CYP19의 유전자 exon 10의 3' untranslated 부분의 CYP19 C¹⁵⁵⁸-T 다형성은 한국인 여성의 중증 자궁내막증의 위험도를 증가시키지 않아 에스트로겐 합성에 관여하는 CYP19 유전자 다형성 중 다른 다형성에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Kennedy SH. Is there a genetic basis to endometriosis? *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15: 309-17.
- Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 327-31.
- 심성신, 허성은, 이경순, 문혜성, 안정자, 유한기 등. 해독화 유전자 (GSTM1, GSTT1 and CYP1A1) 다형성과 한국인 여성의 자궁내막증의 연관성에 관한 연구. *대한산부인과학회지* 2003; 46: 403-9.
- 이사라, 이소현, 이운정, 허성은, 이지영, 문혜성 등. 한국여성에서 자궁내막증의 발생 위험도와 Catechol-O-Methyltransferase 유전자 다형성과의 관련성에 관한 연구. *대한불임학회지* 2004; 31: 311-5.
- 허성은, 김미경, 이사라, 이지영, 문혜성, 정혜원. 한국인 여성에서 중증 자궁내막증의 발생 위험도와 CYP17 유전자 다형성과의 관련성에 관한 연구. *대한산부인과학회지* 2005; 48: 695-700.
- 김무희, 김윤수, 이사라, 심성신, 허성은, 이운정 등. 한국인 여성에서 자궁내막증의 감수성과 Glutathione S-transferase 유전자 다형성과의 연관성. *대한산부인과학회지* 2003; 46: 2403-9.
- Georgiou I, Syrrou M, Bouba I, Dalkalitsis N, Paschopoulos M, Navrozoglou I, et al. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with endometriosis. *Fertil Steril* 1999; 72: 164-6.
- Kado N, Kitawaki J, Obayashi H, Ishihara H, Koshiba H, Kusuki I, et al. Association of the CYP17 gene and CYP19 gene polymorphisms with risk of endometriosis in Japanese women. *Hum Reprod* 2002; 17: 897-902.
- Tsuchiya M, Nakao H, Katoh T, Sasaki H, Hiroshima M, Tanaka T, et al. Association between endometriosis and genetic polymorphisms of the estradiol-synthesizing enzyme genes HSD17B1 and CYP19. *Hum Reprod* 2005; 20: 974-8.
- Baranova H, Canis M, Ivaschenko T, Albuissou E, Bothorishvilli R, Baranov V, et al. Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase2, glutathione S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 636-41.
- Kado N, Kitawaki J, Obayashi H, Ishihara H, Koshiba H, Kusuki I, et al. Association of the CYP17 gene and CYP19 gene polymorphisms with risk of endometriosis in Japanese women. *Hum Reprod* 2002 Apr; 17: 897-902.
- Sowers M, Willing M, Burns T, Deschenes S, Hollis B, Crutchfield M, et al. Genetic markers, bone mineral density, and serum osteocalcin levels. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1411-9.
- Masi L, Becherini L, Gennari L, Amedei A, Colli E, Falchetti A, et al. Polymorphism of the aromatase gene in postmenopausal Italian women: distribution and correlation with bone mass and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2263-9.
- Haiman CA, Hankinson SE, Spiegelman D, De Vivo I, Colditz GA, Willett WC, et al. A tetranucleotide repeat polymorphism in CYP19 and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2000; 87: 204-10.
- Baxter SW, Choong DY, Eccles DM, Campbell IG. Polymorphic variation in CYP19 and the risk of

- breast cancer. *Carcinogenesis* 2001; 22: 347-9.
16. Miyoshi Y, Iwao K, Ikeda N, Egawa C, Noguchi S. Breast cancer risk associated with polymorphism in CYP19 in Japanese women. *Int J Cancer* 2000; 89: 325-8.
 17. Somner J, McLellan S, Cheung J, Mak YT, Frost ML, Knapp KM, et al. Polymorphisms in the P450 c17 (17-hydroxylase/17,20-Lyase) and P450 c19 (aromatase) genes: association with serum sex steroid concentrations and bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 344-51.
 18. American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43: 351.
 19. Tofteng CL, Kindmark A, Brandstrom H, Abrahamson B, Petersen S, Stiger F, et al. Danish Osteoporosis Prevention Study. Polymorphisms in the CYP19 and AR genes-relation to bone mass and longitudinal bone changes in postmenopausal women with or without hormone replacement therapy: The Danish Osteoporosis Prevention Study. *Calcif Tissue Int.* 2004; 74: 25-34.
 20. Bulun SE, Fang Z, Imir G, Gurates B, Tamura M, Yilmaz B, et al. Aromatase and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 45-50.
 21. Lee KM, Abel J, Ko Y, Harth V, Park WY, Seo JS, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 19 and 1B1, alcohol use, and breast cancer risk in Korean women. *Br J Cancer* 2003; 88: 675-8.
 22. Kristensen VN, Andersen TI, Lindblom A, Erikstein B, Magnus P, Borresen-Dale AL. A rare CYP19 (aromatase) variant may increase the risk of breast cancer. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 43-8.
 23. Arvanitis DA, Koumantakis GE, Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis EE, Spandidos DA. CYP1A1, CYP19, and GSTM1 polymorphisms increase the risk of endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 79 Suppl 1: 702-9.
 24. Kristensen VN, Harada N, Yoshimura N, Haraldsen E, Lonning PE, Erikstein B, et al. Genetic variants of CYP19 (aromatase) and breast cancer risk. *Oncogene* 2000; 19: 1329-33.
 25. Haiman CA, Hankinson SE, Spiegelman D, Brown M, Hunter DJ. No association between a single nucleotide polymorphism in CYP19 and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 215-6.
 26. Sourdain P, Parker MG, Telford J, Miller WR. Analysis of the aromatase cytochrome P450 gene in human breast cancers. *J Mol Endocrinol* 1994; 13: 331-7.