

Indol-3-Carbinol – ein Glucosinolat-Derivat aus Kreuzblütler-Gemüsen zur Vorbeugung und komplementär-onkologischen Behandlung von Brustkrebs

Ben L. Pfeifer¹, Theodor Fahrendorf²

Zusammenfassung

Brustkrebs ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Trotz verbesserter Therapien kann heute nur etwa die Hälfte der Betroffenen mit Heilung rechnen. Wenn der Tumor mit Metastasen zurückkommt, bleiben nur noch palliative Maßnahmen. Lebensqualität und Überlebenszeit der Patientinnen sind dann in der Regel stark reduziert. Vor diesem Hintergrund lohnt es sich für Betroffene und Ärzte sowie die Gesellschaft als Ganzes, nach besseren und weniger toxischen Behandlungswegen zu suchen sowie eine effektive Strategie zur Vorbeugung der Brustkrebskrankung aufzubauen. Ein guter Kandidat für ein solches Vorhaben scheint Indol-3-Carbinol, ein Glucosinolat-Derivat der Kreuzblütler-Gemüse, zu sein. Es steht durch sein üppiges Vorkommen in den beliebten Gemüsesorten der breiten Masse recht einfach zur Verfügung, es ist gut verträglich und auch in höheren Dosen unschädlich. Es kann in therapeutisch ausreichender Menge durch täglichen Gemüseverzehr oder in angereicherter Form als „Functional Food“ oder als „Food Supplement“ zugeführt werden. Es hat eine krebsverhütende Wirkung, vermindert die Metastasenbildung und verstärkt die Wirksamkeit verschiedener chemotherapeutischer Standardtherapien.

Schlüsselwörter: Brustkrebs, Vorbeugung, Therapie, Glucosinolat-Derivate, Indol-3-Carbinol

Einleitung

Krebs ist die zweithäufigste Todesursache in der westlichen Welt, übertroffen nur von den Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Brustkrebs ist dabei der häufigste maligne Tumor der Frau, zumindest in Europa und den USA. Bei Krankheitserkennung im Frühstadium können moderne Leitlinien-Therapien heute die Mehrzahl der betroffenen Patientinnen heilen. Allerdings versagen unsere Standardtherapien leider immer noch bei fast der Hälfte der Patientinnen und die Tumorkrankheit rezidiert. Wenn die Erkrankung gar metastasiert, dann ist die Behandlungsstrategie leider

nur noch palliativ ausgerichtet. Dennoch kann die in den letzten Jahren deutlich verbesserte Standardbehandlung unter Einbezug zytotoxischer und antihormoneller Therapien, Bisphosphonat-Behandlung bei Knochenbefall und Antikörpertherapien bei HER2-positiven Tumoren im Einzelfall Krankheits- und Symptomenkontrolle über Jahre erreichen. Allerdings ist die mediane Überlebenszeit bei fernmetastasiertem Brustkrebs insgesamt immer noch zu gering.

Vor diesem Hintergrund versteht man nur zu gut, dass unsere Gesundheitssysteme immer mehr Wert auf eine effektive Vorbeugung legen müssen, und Ärzte sowie Patientinnen gleichermaßen nach effektiven Zusatzbehandlungen suchen, die mit weniger toxischen Nebenwirkungen

eine bessere Tumorkontrolle und ein längeres Überleben mit guter Lebensqualität ermöglichen.

Gute Kandidaten in dieser Hinsicht scheinen die sekundären Pflanzenstoffe aus den Kreuzblütlern, wie zum Beispiel das Indol-3-Carbinol (I3C), zu sein. Dieses schwefelhaltige Glucosinolat-Derivat und seine entsprechenden Stoffwechselprodukte sind seit langem für ihre Antikrebswirkung bekannt [34–36, 44, 46]. Ihre vorbeugende und therapeutische Wirksamkeit in Bezug auf Brustkrebs und andere Krebsarten wurde ausführlich untersucht [7, 12, 18, 30, 62, 79]. Laboruntersuchungen an Zellkulturen sowie Tierexperimente konnten zeigen, dass I3C die Krebsentstehung in verschiedenen Organen bei der Maus und Ratte verhindert, bestehenden Krebs im Wachstum bremst und Metastasierung vermindert [13, 14, 45, 66, 74, 82]. Dabei wurden folgende, zum Teil synergistische Wirkmechanismen von I3C und seinen Derivaten bei der Krebsverhütung und -therapie experimentell nahegelegt: Inaktivierung von karzinogenen Substanzen, Schutz vor DNS-Schäden, antivirale und antibakterielle Effekte, anti-entzündliche Effekte, Apoptose-Induktion, Angiogenese- und Zell-Migrations-Hemmung.

Epidemiologische Studien bezüglich Verminderung des Brustkrebsrisikos beim Menschen durch I3C waren jedoch weniger eindeutig. Eine Metaanalyse von 8 prospektiven Studien aus den USA, Kanada, den Niederlanden und Schweden konnte zum Beispiel keinen signifikanten Zusammenhang finden [73]. Eine neuere Metaanalyse von 13 epidemiologischen Studien

1 Aeskulap-International AG, Luzern, Schweiz
2 Anaxbiocon UG, Gatersleben, Deutschland

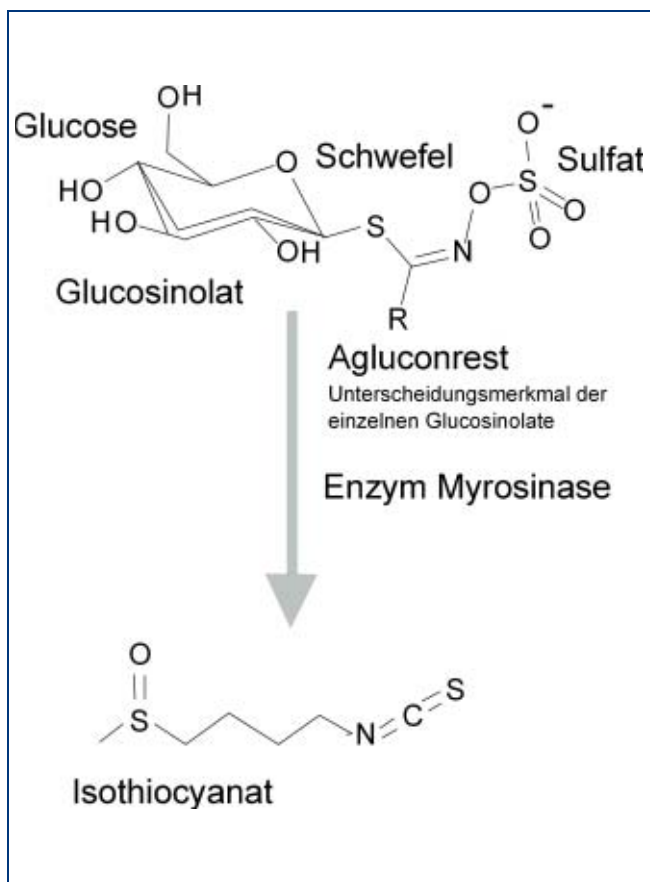


Abb. 1: Glucosinolat-Strukturformel.

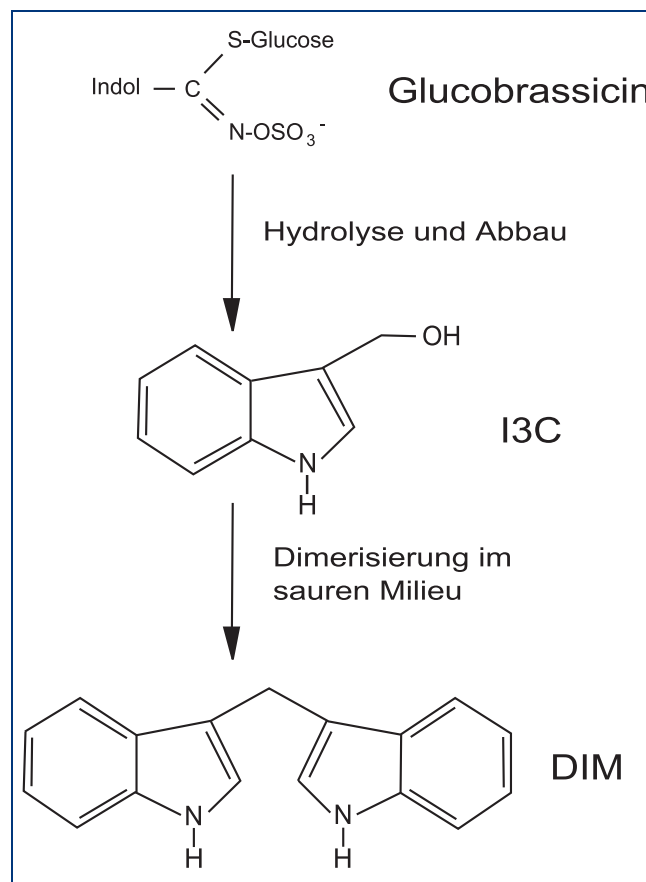


Abb. 2: Glucobrassicin-Abbau zu I3C und DIM.

fand jedoch eine deutliche Reduktion des Brustkrebsrisikos durch erhöhte Zufuhr von Kreuzblütler-Gemüse [53]. Verschiedene Fall- und Kohortenstudien ergaben ebenfalls, dass Frauen mit höherem Verzehr von Kreuzblütler-Gemüse ein deutlich geringeres Brustkrebsrisiko haben [7, 34, 84]. Schließlich konnte man in der „Women’s Healthy Eating and Living (WHEL)“-Studie, an der über 3000 Brustkrebspatientinnen teilnahmen, eine zusätzliche Herabsetzung des Rezidivrisikos nachweisen, wenn die Tamoxifen-Therapie durch gleichzeitige Einnahme von Kreuzblütler-Gemüse ergänzt wurde [78].

Obwohl es vielleicht verfrüht ist, I3C mit diesen Daten einen Platz in der Prophylaxe und komplementär-onkologischen Behandlung von Brustkrebs zuzuweisen, vertrauen dennoch immer mehr besorgte und betroffene Patientinnen sowie ihre Ärzte auf diese Substanz mit dem Ziel, eine effektive Vorbeugung, bessere Tumorkontrolle und ein längeres Überleben mit guter Lebensqualität zu erreichen.

In diesem Beitrag möchten wir auf neue wissenschaftliche Erkenntnisse bezüglich I3C hinweisen und sie diskutieren.

Chemie und Biologie von I3C

I3C entsteht durch Verstoffwechslung der Glucosinolate der Glucobrassicin-Familie, die vor allem in Kreuzblütler-Gewächsen vorkommen. Alle Glucosinolate besitzen eine typische Grundstruktur, bestehend aus einer Glukoseeinheit, einer schwefelhaltigen Gruppe, einem Aglukonrest und einer Sulfatgruppe (Abb. 1). Über 150 verschiedene Glucosinolate sind mittlerweile identifiziert und beschrieben worden. Diese unterscheiden sich jedoch nur im Aglukonrest, der entweder eine Alkyl-, Alkenyl-, Aryl- oder Indolylstruktur aufweisen kann und letztendlich für die physiologischen Wirkungen dieser Substanzgruppe entscheidend ist.

Die I3C-Entstehung erfolgt in Stufen. Nach Glukoseabspaltung von der Glucosinolat-Struktur entsteht zunächst eine in-

stabile Zwischenform, von der im zweiten Schritt auch das Schwefel-Cyanat abgetrennt wird und so der Indolring des I3C entsteht. Dieser unterscheidet sich von den aliphatischen oder aromatischen Isothiocyanaten (z.B. Sulforaphan aus Brokkoli oder PEITC aus Kresse), da er keine Cyanat-Gruppe mehr besitzt.

Der Mensch nimmt I3C vor allem beim Verzehr von Kohlgewächsen wie Brokkoli, Rosenkohl oder auch Grünkohl zu sich. Höchste I3C-Gehalte finden sich dabei jeweils im Samen oder in jungen Keimlingen dieser Pflanzen. Beim Aufbereiten und Verzehr von Kreuzblütler-Gemüsen werden die Pflanzenzellen aufgebrochen und die Glucosinolate durch die Einwirkung der Myrosinase (β -Thioglucosidase) zu den korrespondierenden Senfölen, auch Isothiocyanate genannt, verstoffwechselt. Im sauren Milieu (z.B. Magensaft) dimerisiert I3C zu 3,3'-diindolylmethan (DIM), welches das wichtigste Kondensationsprodukt und die pharmakologisch aktive Substanz des I3Cs ist (Abb. 2).

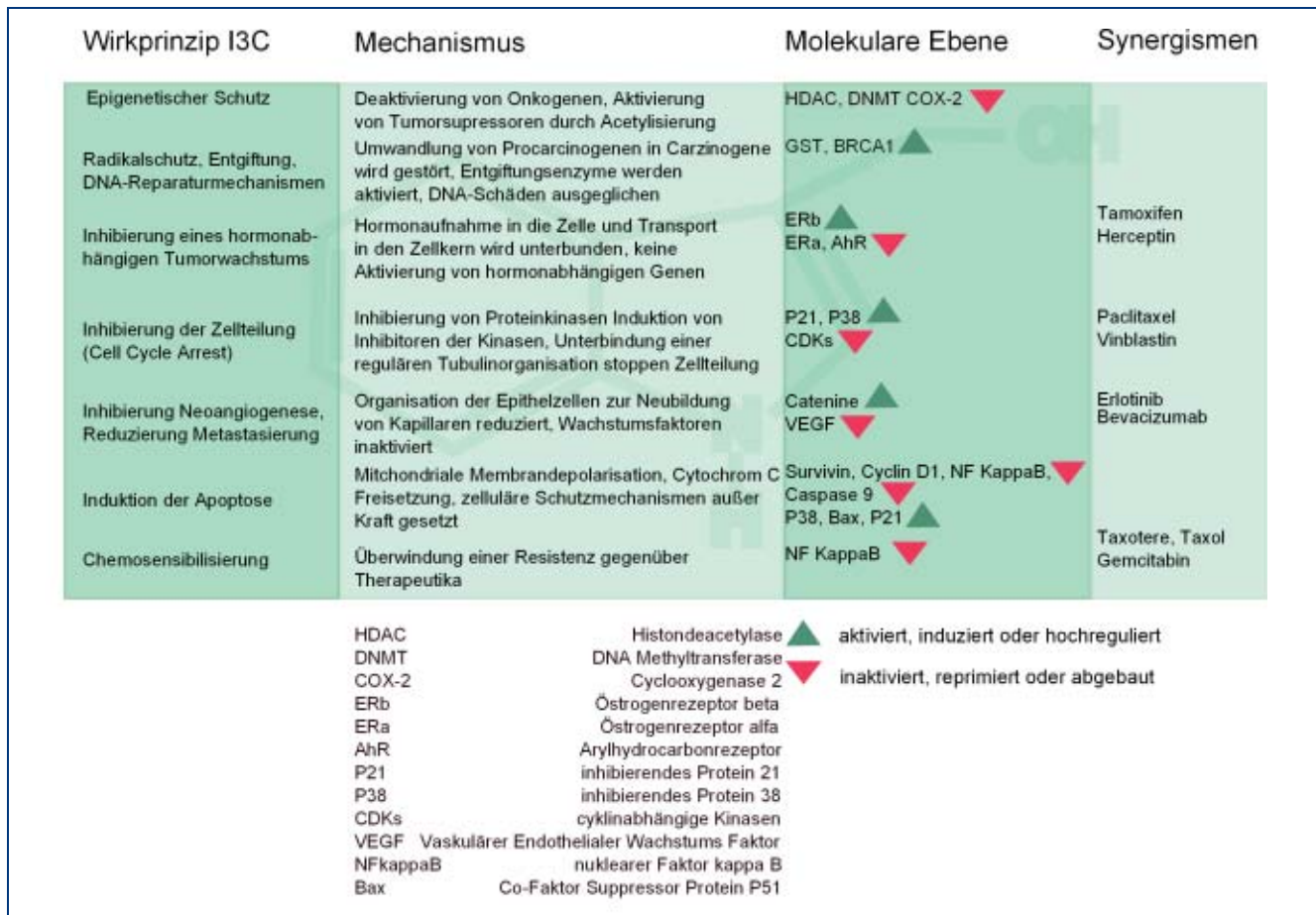


Abb. 3: Pleiotrope Wirkmechanismen von I3C und DIM sowie ihre Synergien mit etablierten Therapeutika.

I3C/DIM und andere Glucosinolat-Derivate stehen seit nunmehr 25 Jahren im Mittelpunkt medizinischer Forschung, da sie das Krebsgeschehen auf verschiedene Weise positiv beeinflussen. I3C und DIM dienen mittlerweile sogar als Blaupause für die Entwicklung neuer Krebstherapeutika. Sie verbinden dadurch Schulmedizin mit evidenzbasierter Naturheilkunde, welche ja Senfpflaster oder Kohlwickel bereits seit Generationen für entzündliche Prozesse und auch bei der Krebserkrankung eingesetzt hat.

Bioverfügbarkeit von I3C/DIM

Isothiocyanate und Thiocyanate besitzen im Tierversuch (CD-1 Mäuse) eine gute Bioverfügbarkeit. Nach oraler Gabe werden I3C und DIM schnell absorbiert und in gut durchblutete Gewebe wie Herz, Niere, Lunge, Leber und Hirn verteilt [8]. Beim Menschen konnte jedoch nach oraler Gabe von 600 bis 1000 mg I3C lediglich das ab-

geleitete Kondensationsprodukt, DIM, im Serum nachgewiesen werden [69]. Dies spricht dafür, dass DIM für die physiologischen Wirkungen von I3C verantwortlich ist.

Eine Aufnahme von 600 mg I3C pro Tag ist durch Verzehr von Kreuzblütler-Gemüse kaum möglich, weil dazu fast 0,5 kg Sprossenmaterial vertilgt werden müssten, und bei dieser Menge etwa 12 g anderer „Restglucosinolate“ verzehrt würden, die toxisch oder mindestens stark abführend wirken. Die Einbeziehung von I3C in eine Krebstherapie erfordert folglich die Verwendung von isoliertem, angereichertem oder chemisch synthetisiertem I3C.

Therapeutische Wirkungen – pleiotrope Mechanismen gegen Krebs

I3C und DIM haben entgiftende, anti-entzündliche und antioxidative Wirkungen,

welche eine besondere Rolle in der Vorbeugung von Brustkrebs spielen [33, 40, 41]. Weiterhin induzieren sie den programmierten Zelltod (Apoptose) von Krebszellen, was gemeinhin die unabdingbare Voraussetzung für eine effektive Krebstherapie darstellt. Umfängliche Arbeiten dokumentieren die Interaktion von I3C/DIM mit multiplen Signalkaskaden [1, 15, 19, 24, 29, 37, 38, 42], die letztlich Krebszellen verschiedener Herkunft zum Absterben bringen. Diese konzertierte Aktion unterschiedlicher Stoffwechselwege (pleiotropes Verhalten) macht die Substanzklasse der Glucosinolate so wertvoll in der Vorbeugung und Behandlung von Krebs (Abb. 3).

Ergänzt werden diese positiven Wirkungen von I3C und DIM durch ihr Vermögen, die Wirkung von verschiedenen zytotoxischen Substanzen zu verstärken (Synergismus mit Standardchemotherapie) und Krebszellen empfänglicher für diese Substanzen zu machen, was als Chemo-

sensibilisierung bekannt ist [2]. So konnte gezeigt werden, dass I3C und DIM die Effektivität von Taxotere, Taxol, Doxorubicin und Cisplatin deutlich verbessern [68]. Die Apoptose-Rate von Brustkrebs wurde dabei durch Hemmung des Bcl-2-Gens und des NF- κ B-Signalweges signifikant erhöht. Eine chemosensibilisierende Wirkung von I3C und DIM wurde für Brustkrebs gegenüber Taxotere und Taxol nachgewiesen [2, 4, 56] und bei anderen Tumorentitäten gegenüber Cisplatin, Gemcitabin, Oxaliplatin, Doxorubicin und Vinblastin [11, 17, 80].

I3C und DIM verstärken jedoch nicht nur die Wirkung zytotoxischer Chemotherapeutika, sondern auch die von Herceptin, Tamoxifen und Bortezomib [3, 54, 76]. Die Kombination dieser Mittel mit I3C/DIM war dabei wirksamer als die Einzelmittel. I3C und DIM bieten sich somit idealerweise als Kandidaten für eine Kombinationstherapie an.

I3C/DIM entgiften, verbessern den Redox-Status und wirken antientzündlich

Wir sind täglich Karzinogenen ausgesetzt. Verzehr von Kreuzblütler-Gemüse befähigt uns, diese Karzinogene zu neutralisieren. I3C/DIM hemmen dabei die Umwandlung von Prokarzinogenen in Karzinogene. Dabei werden die karzinogen-aktivierenden Phase-1-Enzyme (CYP 450) wahrscheinlich kompetitiv durch I3C und DIM gehemmt [51, 84], während die Phase-2-Enzyme in den Entgiftungszentren der Leber und des Darmepithels aktiviert werden [72]. Im Zusammenspiel kommt es dadurch zur beschleunigten Beseitigung karzinogener Substanzen. I3C und DIM führen zur verstärkten Bildung von Glutathion in Leberzellen und machen so eine Reihe toxischer Substanzen, wie z.B. Aflatoxin, Dioxin und heterozyklische aromatische Amine, unschädlich [32].

Weiterhin reduzieren I3C und DIM reaktive Sauerstoff-Spezies (ROS) (Abb.4). So kommt es im Tiermodell nach Aufnahme von I3C und anderer Glucosinolat-Derivate stets zu einem deutlichen Anstieg der Glutathion-S-Transferase und Superoxid-Dismutase [23, 52, 72] sowie anderer Enzyme, die den oxidativen Status der Zel-

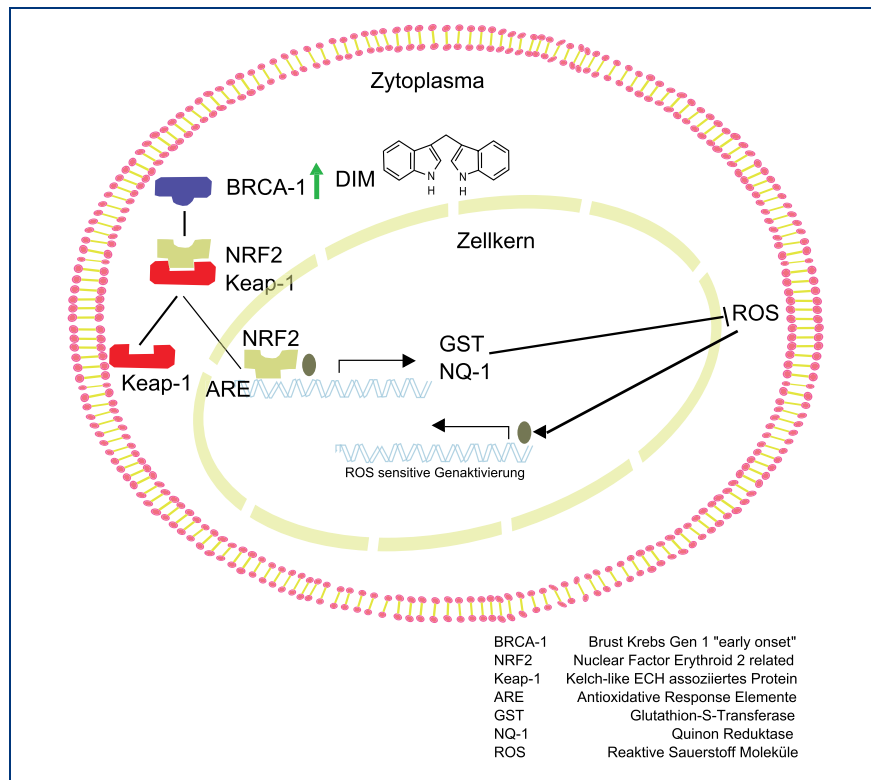


Abb. 4: Antioxidative Wirkung von DIM erfolgt durch Aktivierung von Phase-II-Enzymen wie GST oder NQ-1. Über Induktion von BRCA-1 wird der NRF2-Keap-1-Komplex gelöst. NRF2 kann so in den Kern gelangen und bindet an die ARE-Promotorregion. Dies führt zur Induktion der Transkription entgiftender Phase-II-Enzyme wie Quinon-Reduktase oder Glutathion-S-Transferase, die reaktive Sauerstoffmoleküle unschädlich machen.

le kontrollieren. In diesem Zusammenhang werden I3C und DIM auch als sekundäre Antioxidanzien wirksam.

Letztlich wirken I3C und DIM antientzündlich, was in Experimenten mit Lipopolysaccharid-induzierter Entzündung nachgewiesen wurde [16, 43, 81]. DIM hemmt dabei die NF- κ B-Aktivität wie auch die proentzündlichen Zytokine wie das TNF-alpha, IL-1-beta und das IL-6. Diese entgiftenden, antioxidativen und antientzündlichen Eigenschaften von I3C und DIM sind die verantwortlichen Mechanismen zur Verminderung des Krebsrisikos durch diese Substanzen.

I3C/DIM hemmen Zellteilung und begünstigen Apoptose von Krebszellen

Zellteilung ist unabdingbar für das Wachstum eines Tumors. Tumorzellen durchlaufen wie normale Zellen auch den 4-phasigen Zyklus von G1-, S-, G2- und M-Phase. Die Phasenabfolge wird über eine Reihe

unterschiedlicher Proteinkinasen und ihre Inhibitoren gesteuert. I3C/DIM greifen an unterschiedlichen Stellen in diese Regelkreise ein [55, 61, 65, 71, 75]. Häufig sind mehrere Signalkaskaden betroffen. So hemmen I3C/DIM verschiedene Proteinkinasen, wie zum Beispiel CDK2, Cyclin E und Cyclin D1, oder stimulieren die Produktion spezifischer Hemmstoffe für die Zellteilung, wie zum Beispiel p21 WAF1 und p27 KIP1 (Abb.5).

Insgesamt kommt es durch diese Effekte zum Abbruch der Zellteilung und einem Verbleiben in der G1-Phase. Die Verdopplung der Chromatiden und die anschließende Mitose bleiben aus. Schließlich werden der „Nuclear Factor kappa B“ (NF- κ B) und verschiedene abhängige Gene durch I3C und DIM gehemmt, das p53-Gen hochreguliert und das mitochondriale Membranpotenzial vermindert, was letztlich zur Apoptose der Krebszelle führt [15, 31, 67, 78].

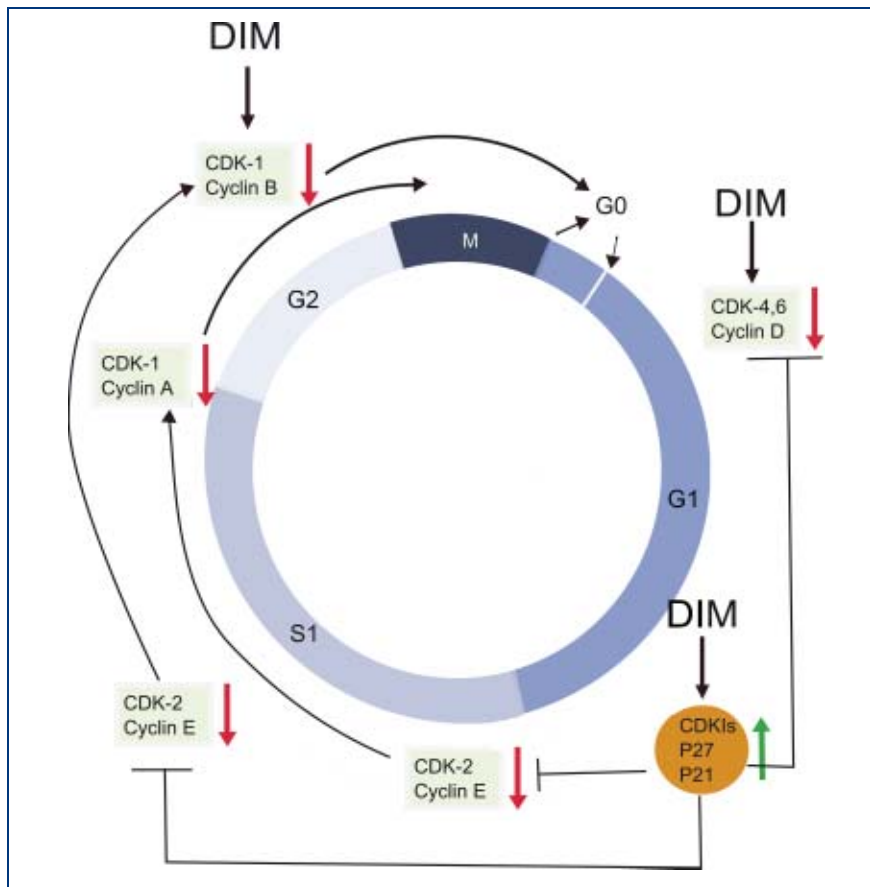


Abb. 5: DIM hemmt verschiedene Proteinkinasen und bremst so den Zellzyklus.

I3C/DIM unterbinden Neubildung von Blutgefäßen im Tumor

Überexpression angiogener Faktoren, wie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), Interleukin-6 und Matrix-Metalloproteinasen (MMP-9), ist eng korreliert mit Krebsentstehung und Metastasierung [5, 25, 26, 47, 50]. Tumorzellen regen die Neubildung von Blutgefäßen (Neoangiogenese) an, indem sie verschiedene Wachstumsfaktoren in die Umgebung abgeben. In normalen Zellen reguliert die Proteinkinase G (PKG) den „Angiogenese-Schalter“, Beta-Catenin, welcher die Gefäßneubildung stimuliert. In Krebszellen wird die Produktion der PKG runtergefahren oder kommt ganz zum Erliegen. Der regulierende Einfluss dieses Enzyms fällt damit weg und es kommt zu ungebremster Gefäßneubildung. I3C, DIM und Sulphoraphan kompensieren den Ausfall der PKG, indem sie den Abbau von Beta-Catenin stimulieren, die Sekretion von VEGF, IL-6 und

MMP-9 reduzieren und das Wachstum von Endothelzellen hemmen [9, 14, 22, 48, 49, 57]. I3C und DIM greifen hier auf Proteinebene in der Zelle ein; die Transkription beteiligter Gene wird nicht beeinflusst.

Antiangiogene Pharmazeutika wie Bevacizumab, Cetuximab oder Erlotinib werden seit einigen Jahren mit Erfolg in der Krebsmedizin eingesetzt. Sie richten sich direkt gegen VEGF bzw. den EGF-Rezeptor. I3C und DIM ist bislang zumindest für Erlotinib eine synergistische Wirkung zugeschrieben worden [6].

I3C/DIM schafft ein gesundes Östrogen-Gleichgewicht

Östradiol ist das dominante und wirksamste Östrogen im menschlichen Körper. Es wird über zwei Stoffwechselwege abgebaut: zum einen zu dem weniger potenten 2-Hydroxy-Östron (Östriol) und zum anderen zu dem potenten und toxischen Me-

taboliten 16-Alpha-Hydroxy-Östron. Das schwächere Östriol wird als bevorzugtes Östrogen betrachtet, weil es die starken Wachstumssignale des aktiveren Östradiol durch kompetitive Hemmung des Östrogenrezeptors blockieren kann.

I3C und DIM vermindern die Umwandlung von Östradiol in das gefährliche 16-Alpha-Hydroxy-Östron, welches auch als Tumorpromotor angesehen wird [27], und hemmen auf diese Weise die Entwicklung von Brustkrebs und anderer Krebsarten. Frauen mit höherem Spiegel an 2-Hydroxy-Östron und gleichzeitig geringem 16-Alpha-Hydroxy-Östron entwickeln viel weniger Brustkrebs als Frauen mit einem umgekehrten Verhältnis dieser Metaboliten. Ein günstiges Verhältnis der beiden Östrogenmetaboliten wird inzwischen als guter Krebschutz angesehen [28, 59, 60]. I3C und DIM wirken somit in positiver Weise auf den Östrogenstoffwechsel, indem sie ein günstiges Verhältnis der beiden Östrogenmetaboliten herstellen [61] (Abb. 6). Diese positive Hormonmodulation ist mit einem reduzierten Risiko für Mamma- und Zervix- wie auch Prostatakarzinome verbunden.

In der Brustkrebstherapie wird seit langem das synthetische Antiöstrogen Tamoxifen zur Reduktion von Metastasen und zur Lebensverlängerung eingesetzt. I3C und DIM haben ähnliche Wirkungen wie das Tamoxifen, allerdings hemmt I3C das Wachstum von Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebszellen stärker als Tamoxifen (90% vs. 60%) [20]. Die Kombination von I3C und Tamoxifen hemmt Östrogenrezeptor-positiv Brustkrebszellen (MCF-7) effektiver als die beiden Wirkstoffe allein. Östrogenrezeptor-negative Zellen werden durch I3C um etwa 50% im Wachstum gehemmt, während Tamoxifen hier keinen Einfluss zeigt [21]. Schließlich aktiviert I3C spezielle Signalproteine in der Krebszelle (z.B. das p21), welche die Zellteilung kontrollieren; Tamoxifen zeigt keinen Effekt auf das p21 [21]. Da Tamoxifen und I3C offensichtlich unterschiedliche Wirkmechanismen bei der Kontrolle des Brustkrebswachstums entfalten, bietet sich auch hier eine Kombinationstherapie an.

Zusammenfassung und Schlusswort

Unter den sekundären Pflanzenstoffen der Kreuzblütler sind besonders I3C und DIM wegen ihres Potenzials für Prävention und Therapie von Brustkrebs sowie anderen Tumorarten von Bedeutung. Neben den entgiftenden, antientzündlichen und antioxidativen Wirkungen von I3C und DIM, welche in der Vorbeugung gegen Krebs eine Rolle spielen, sind besonders die pleiotropen Effekte dieser Substanzen auf verschiedene Signalwege der Tumorzellen in den Mittelpunkt der Forschung gerückt. I3C und DIM entfalten ihre Wirkungen an verschiedenen Schaltstellen bei der Zellteilung (zum Beispiel: NF- κ B, Akt, FoxM1, uPA-uPAR, Survivin, BCL2, GSK-3 β /Beta-Catenin) und führen so zu Zellzyklusarrest und -apoptose. NF- κ B scheint dabei eine besondere Rolle zu spielen (Abb. 7).

Im Gegensatz dazu sind klassische chemotherapeutische Arzneimittel jeweils nur auf ein singuläres Target (Molekül oder Signalweg) ausgerichtet. Klassische Chemotherapie führt so gewöhnlich zwar zu einer effizienten Hemmung eines bestimmten Targets und verlangsamt initial die Krebsprogression, jedoch schalten die Krebszellen schnell auf alternative Signalwege um und können so ihr Überleben sichern. So entsteht Resistenz gegenüber den Chemotherapeutika und das Tumorstadium geht weiter. Indole wie das I3C und DIM modulieren multiple Targets und beeinflussen somit auch die von Tumorzellen zum Überleben benötigten alternativen Signalwege. Diese Fähigkeit – das Ausschalten von „Cross-Talk“ zwischen den Signalwegen – machen I3C und DIM zum idealen Kandidaten für eine effektive Kombinationstherapie.

DIM macht z.B. verschiedene Krebsarten beim Menschen gegen Taxotere, Taxol, Oxaliplatin, Gemcitabin empfindlicher. Dadurch könnte eine Dosisreduktion dieser toxischen Chemotherapeutika und damit eine Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten möglich werden. Prospektive Studien, die dies belegen, fehlen im Moment jedoch. Weiterhin konnten synergistische Wirkungen von I3C und DIM mit Erlotinib, Herceptin und Tamoxifen nach-

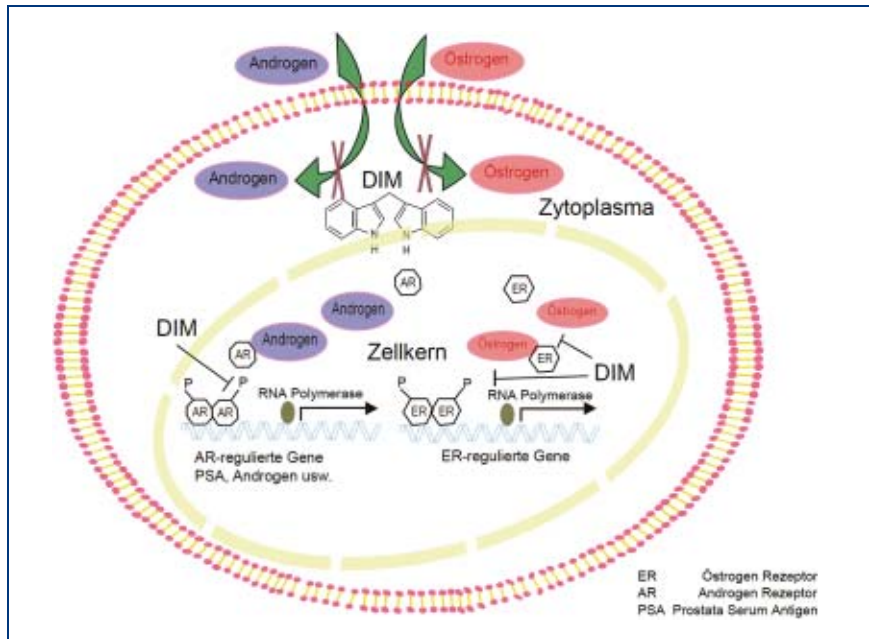


Abb. 6: DIM moduliert Östrogen- und Androgenwirkungen. Es moduliert die Androgen- und Östrogenrezeptoren und hemmt somit die Aufnahme dieser Hormone in die Zelle. DIM verursacht Störungen der Signaltransduktion und unterbindet im Zellkern die Aktivierung hormonabhängiger Gene, welche dann nicht mehr transkribiert werden.

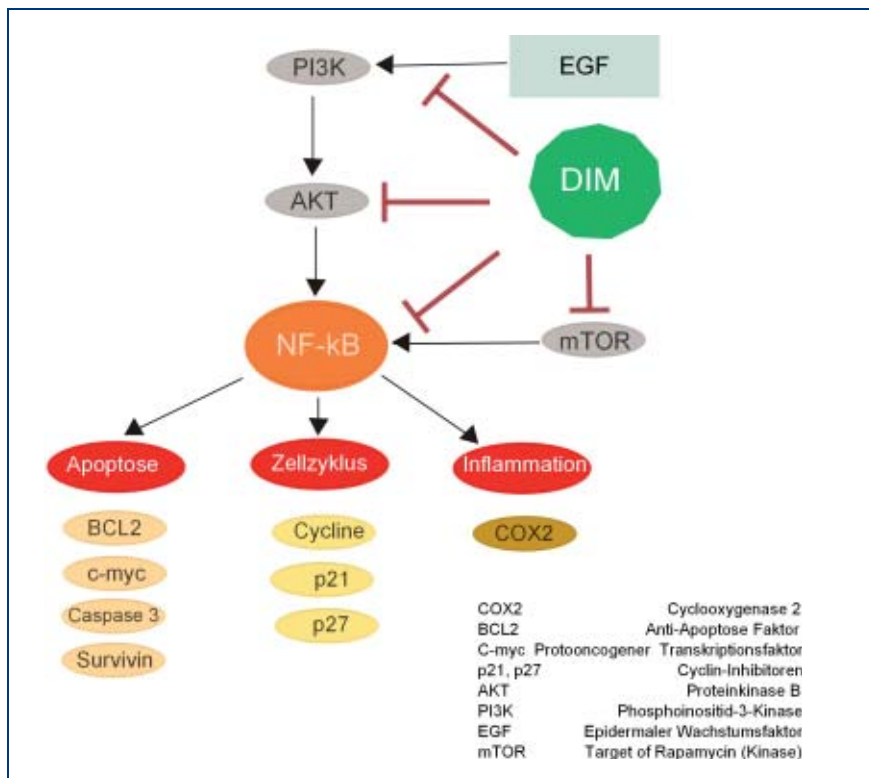


Abb. 7: DIMs Einfluss auf Apoptose, Zellzyklus und Entzündung wird maßgeblich über die direkte Hemmung der NF- κ B-Signalkaskade verwirklicht. DIM hemmt dabei nicht nur die aktivierenden Kinasen (PI3K, AKT und mTOR), sondern auch den Transkriptionsfaktor selbst. In Folge werden die Aktivität von BCL2, c-myc und Survivin vermindert und Caspase-3 induziert, die Cycline und COX2 gehemmt und Cyclin-Inhibitoren aktiviert, was zu Zellzyklusarrest und einer reduzierten Entzündungsreaktion führt.

I3C erfüllt die Grundvoraussetzungen für komplementäre Krebstherapie
Wirksamkeit bei östrogenabhängigen Tumoren (Brust, Uterus, Cervix, Eierstöcke)
Wirksamkeit bei östrogenunabhängigen Tumoren (Prostata, Darm, Leber, Lunge)
Orale Bioverfügbarkeit, optimale Wirksamkeit nach Magenpassage
Gute Verträglichkeit bei Langzeiteinnahme
Pleiotrope Effekte
Positive Synergien mit ergänzenden biologischen und synthetischen Therapeutika
Nebenwirkungsfreie Langzeitsicherheit

Abb. 8: I3C und DIM – Kandidaten für Prophylaxe und komplementär-onkologische Therapie bei Brustkrebs.

gewiesen werden, was eine Kombinationstherapie auch mit diesen Arzneimitteln als sinnvoll erscheinen lässt. Leider fehlt auch hier bislang der wissenschaftliche Beleg für den Nutzen einer solchen Kombination. Letztlich können I3C und DIM sowie einige synthetische Derivate auch die Sensitivität von Krebszellen gegenüber Bestrahlung erhöhen, was auch hier eine Dosisreduktion dieser zelltoxischen Behandlung bedeuten könnte.

Da die meisten Effekte von I3C und DIM auf die Signalwege unabhängig vom Zelltyp und der Krebsart sind, liegt hier ein gewaltiges klinisches Potenzial, durch geeignete Kombination und optimierte Dosierung gegenwärtige Therapien erfolgreicher und weniger toxisch zu machen. I3C und DIM erfüllen in dieser Hinsicht wichtige Voraussetzungen für die Anwendung als komplementär-onkologische Behandlung (Abb. 8).

Ausblick

I3C und das daraus gebildete DIM stellen ein ausgezeichnetes Grundgerüst für die Entwicklung synthetischer Derivate mit

pharmakologischer Aktivität gegen Krebszellen dar. Bestimmte Tetramere oder alkylierte Indolderivate zeigen ein ähnliches Wirkspektrum wie I3C/DIM, jedoch eine bis zu 100-fach höhere Effektivität als die natürlichen Substanzen [70]. Diese synthetischen Analoga beeinflussen ähnlich den natürlichen „Muttersubstanzen“ multiple Signalwege in Tumorzellen. Da gesunde Zellen auch durch synthetische Analoga unberührt bleiben, besteht hier eine gute Chance für die Entwicklung neuer Medikamente mit verbesserter Wirksamkeit und ohne toxische Nebenwirkungen.

Vorsicht: Schwangere sollten I3C oder DIM nicht einnehmen, da die Substanzen den Östrogenhaushalt modulieren und Östrogen für die normale Entwicklung des Fetus notwendig ist. I3C scheint dabei sowohl auf der ovariellen als auch auf der hypothalamischen Ebene als Antiöstrogen wirksam zu werden und die Konzentrationen des luteinisierenden (LH)- wie auch des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH) zu vermindern [28].

Nicht unerwähnt dürfen einige ältere Berichte zu I3C bleiben, die entweder keinen Schutz vor chemisch induzierter Krebsentstehung im Tierversuch durch Indol-Substanzen gefunden haben oder sogar eine Aktivierung der Tumorgenese beschrieben [10, 39, 63, 85]. Unserer Meinung nach haben insbesondere die Forschungsergebnisse der letzten 10 Jahre das klare Überwiegen der positiven Effekte von I3C und DIM in Bezug auf Vorbeugung und komplementäre Behandlung von Brustkrebs erwiesen.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass weder finanzielle Gründe zur Entstehung dieses Manuskripts beigetragen haben, noch dass sie finanziell von Firmen unterstützt werden, welche Phytotherapeutika und Nahrungsergänzungsmittel aus Kreuzblütler-Pflanzen vertreiben.

Die grafischen Darstellungen wurden inspiriert durch und erfolgten verändert nach Banerjee S. et al. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutat Res* 2011; 728: 47–66.

online:

<http://dx.doi.org//10.1055/s-0034-1395861>

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr.med. Ben L. Pfeifer
Aeskulap-International AG
Grendel 2
CH-6442 Luzern
Schweiz

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter:
<http://dx.doi.org//10.1055/s-0034-1395861>

Summary

Breast cancer is the most common malignancy in women today. Despite improved therapies, only every second woman with breast cancer can expect cure. If cancer is metastatic at diagnosis, or returns with metastases, then only palliative treatment remains, and cure is usually not expected any longer. Under these circumstances, quality of life as well as overall survival of those patients is significantly reduced. With this in mind, it seems advisable for patients, their physicians, and the entire society alike, to search for more effective and less toxic treatment methods and develop a better prevention strategy that can reduce the burden of this cancer on the individual patient and society as a whole. Indol-3-carbinol, a glucosinolate derivative from cruciferous vegetables, seems to be a strong candidate to achieve these goals. It is abundantly available, well tolerated and not toxic. Sufficient amounts for prevention of breast cancer can be taken up by daily consumption of cruciferous vegetables. Higher, therapeutic concentrations can be achieved with certain food supplements or functional foods. Indole-3-carbinol is known to have cancer preventive properties, it reduces development and propagation of metastases, and it enhances the therapeutic effects of various standard chemotherapy- and other drugs used in conventional treatment regimens.

Keywords: Breast cancer, prevention, complementary therapy, glucosinolate derivatives, indol-3-carbinole

Literatur

- [1] Aggarwal BB, Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell Cycle* 2005; 4: 1201–15
- [2] Ahmad A, Sakr WA, Rahman KM. Anticancer properties of indole compounds: Mechanism of apoptosis induction and role in chemotherapy. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 652–66
- [3] Ahmad A, Ali S, Ahmed A, et al. 3,3'-diindolylmethane Enhances the Effectiveness of Herceptin against HER-2/Neu-Expressing Breast Cancer Cells. *PLoS ONE* 2013; 8: e54657
- [4] Ahmad A, Ali S, Wang Z, et al. 3,3'-diindolylmethane enhances taxotere-induced growth inhibition of breast cancer cells through down-regulation of FoxM1. *Int J Cancer* 2011; 129: 1781–91
- [5] Albini AD, Noonan M, Ferrari N. Molecular pathways for cancer angioprevention. *Clin Cancer Res* 2007; 13(15): 4320–5
- [6] Ali S, Banerjee S, Ahmad A, El-Rayes BF, et al. Apoptosis-inducing effect of erlotinib is potentiated by 3,3'-diindolylmethane in vitro and in vivo using an orthotopic model of pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 1708–19
- [7] Ambrosone CB, McCann SE, Freudenheim JL, et al. Breast cancer risk in premenopausal women is inversely associated with consumption of broccoli, a source of isothiocyanates, but is not modified by GST genotype. *J Nutr* 2004; 134: 1134–8
- [8] Anderton MJ, Manson MM, Verschoyle R, et al. Physiological modeling of formulated and crystalline 3,3'-diindolylmethane pharmacokinetics following oral administration in mice. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 632–8
- [9] Asakage M, Tsuno NH, Kitayama J, et al. Sulforaphane induces inhibition of human umbilical vein endothelial cells proliferation by apoptosis. *Angiogenesis* 2006; 9: 83–91
- [10] Bailey GS, Hendricks JD, Shelton DW, et al. Enhancement of carcinogenesis by the natural anticarcinogen indole-3-carbinol. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 931–4
- [11] Banerjee S, Wang Z, Kong D, et al. 3,3'-Diindolylmethane enhances chemosensitivity of multiple chemotherapeutic agents in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 5592–5600
- [12] Bell MC, Crowley-Nowick P, Bradlow HL, et al. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 123–9
- [13] Bradlow H, Michnovicz JJ, Telang N, et al. Effect of dietary indole-3-carbinol on estradiol metabolism and spontaneous mammary tumors in mice. *Carcinogenesis* 1991; 12: 1571–4
- [14] Chang X, Tou, JC, Hong, et al. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice. *Carcinogenesis* 2005; 26: 771–8
- [15] Chinni SR, Li Y, Upadhyay S, et al. Indole-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G1 cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells. *Oncogene* 2001; 20: 2927–36
- [16] Cho HJ, Seon MR, Lee YM, et al. 3,3'-Diindolylmethane suppresses the inflammatory response to lipopolysaccharide in murine macrophages. *J Nutr* 2008; 138: 17–23
- [17] Christensen JG, LeBlanc GA. Reversal of multidrug resistance in vivo by dietary administration of the phytochemical indole-3-carbinol. *Cancer Res* 1996; 56: 574–81
- [18] Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 61–8
- [19] Cover CM, Hsieh SJ, Tran SH, et al. Indole-3-carbinol inhibits the expression of cyclin-dependent kinase-6 and induces a G1 cell cycle arrest of human breast cancer cells independent of estrogen receptor signaling. *J Biol Chem* 1998; 273: 3838–47
- [20] Cover CM, Hsieh SJ, Cram EJ, et al. Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1999; 59: 1244–51
- [21] Cover CM, Hsieh SJ, Tran SH, et al. Indole-3-carbinol inhibits the expression of cyclin-dependent kinase-6 and induces a G1 cell cycle arrest of human breast cancer cells independent of estrogen receptor signaling. *J Biol Chem* 1998; 273: 3838–47
- [22] Davis R, Singh KP, Kurzrock R et al. Sulforaphane inhibits angiogenesis through activation of FOXO transcription factors. *Oncol Rep* 2009; 22: 1473–8
- [23] Fan S, Meng Q, Saha T, et al. Low concentrations of diindolylmethane, a metabolite of indole-3-carbinol, protect against oxidative stress in a BRCA1-dependent manner. *Cancer Res* 2009; 69: 6083–91
- [24] Firestone GL, Bjeldanes LF. Indole-3-carbinol and 3–3'-diindolylmethane antiproliferative signaling pathways control cell-cycle gene transcription in human breast cancer cells by regulating promoter-Sp1 transcription factor interactions. *J Nutr* 2003; 133: 2448–55
- [25] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182–6
- [26] Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995; 1: 27–31
- [27] Fowke JH, Longcope C, Hebert JR. Brassica vegetable consumption shifts estrogen metabolism in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 773–9
- [28] Gao X, Petroff BK, Oluola O, et al. Endocrine disruption by indole-3-carbinol and tamoxifen: blockage of ovulation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 183:179–88
- [29] Garcia HH, Brar GA, Nguyen DHH, et al. Indole-3-carbinol (I3C) inhibits cyclin-dependent kinase-2 function in human breast cancer cells by regulating the size distribution, associated cyclin E forms, and subcellular localization of the CDK2 protein complex. *J Biol Chem* 2005; 280: 8756–64
- [30] Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, et al. A prospective study of cruciferous vegetables and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1403–9
- [31] Gong Y, Sohn H, Xue L, et al. 3,3'-diindolylmethane is a novel mitochondrial H(+)-ATP synthase inhibitor that can induce p21 (Cip/Waf1) expression by induction of oxidative stress in human breast cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66: 4880–7
- [32] Gross-Steinmeyer K, Stapleton PL, Tracy JH, et al. Modulation of aflatoxin B1-mediated genotoxicity in primary cultures of human hepatocytes by diindolylmethane, curcumin, and xanthohumols. *Toxicol Sci* 2009; 112: 303–10
- [33] Haefner B. NF-kappa B: Arresting a major culprit in cancer. *Drug Discov Today* 2002; 7: 653–63
- [34] Hayes JD, Kelleher MO, Eggleston IM. The cancer chemopreventive actions of phytochemicals derived from glucosinolates. *Eur J Nutr* 2008; 47 Suppl 2: 73–88
- [35] Hecht SS. Inhibition of carcinogenesis by isothiocyanates. *Drug Metab Rev* 2000; 32: 395–411
- [36] Higdon JV, Delage B, Williams DE, et al. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacol Res* 2007; 55: 224–36
- [37] Hong C, Firestone GL, Bjeldanes LF. Bcl-2 family-mediated apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane (DIM) in human breast cancer cells. *Biochem Pharmacol*. 2002; 63: 1085–97
- [38] Hong C, Kim HA, Firestone GL, et al. 3,3'-Diindolylmethane (DIM) induces a G(1) cell cycle arrest in human breast cancer cells that is accompanied by Sp1-mediated activation of p21(WAF1/CIP1) expression. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1297–305
- [39] Kang JS, Kim DJ, Ahn B, et al. Post-initiation treatment of indole-3-carbinol did not suppress N-methyl-N-nitrosourea induced mammary carcinogenesis in rats. *Cancer Lett* 2001; 169: 147–54
- [40] Karin M, Greten FR. NF-kappaB: Linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 749–59
- [41] Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature* 2006; 441: 431–6
- [42] Kim SJ, Lee JS, Kim SM. 3,3'-Diindolylmethane suppresses growth of human esophageal squamous cancer cells by G1 cell cycle arrest. *Oncol Rep* 2012; 27: 1669–73
- [43] Kim HW, Kim J, Kim J, et al. 3,3'-Diindolylmethane inhibits lipopolysaccharide-induced microglial hyperactivation and attenuates brain inflammation. *Toxicol Sci* 2014; 137: 158–67

- [44] Kirsh VA, Peters U, Mayne ST, et al. Prospective study of fruit and vegetable intake and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1200–9
- [45] Kojima T, Tanaka T, Mori H. Chemoprevention of spontaneous endometrial cancer in female Donryku rats by dietary indole-3-carbinol. *Cancer Res* 1994; 5: 1446–9
- [46] Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS, et al. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 795–804
- [47] Kong D, Li Y, Wang Z, et al. Inhibition of angiogenesis and invasion by 3,3'-diindolylmethane is mediated by the nuclear factor-kappaB downstream target genes MMP-9 and uPA that regulated bioavailability of vascular endothelial growth factor in prostate cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 3310–9
- [48] Kong D, Banerjee S, Huang W, et al. Mammalian target of rapamycin repression by 3,3'-diindolylmethane inhibits invasion and angiogenesis in platelet-derived growth factor-D-overexpressing PC3 cells. *Cancer Res* 2008; 68: 1927–34
- [49] Kunimasa KT, Kobayashi S, Sugiyama K, et al. Indole-3-carbinol suppresses tumor-induced angiogenesis by inhibiting tube formation and inducing apoptosis. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008; 72: 2243–6
- [50] Li WW, Li WV, Hutnik M, et al. Tumor angiogenesis as a target for dietary cancer prevention. *J Oncol* 2012 (2012): 1155–1178. doi:10.1155/2012/879623
- [51] Li Y, Li X, Guo B. Chemopreventive agent 3,3'-diindolylmethane selectively induces proteasomal degradation of class I histone deacetylases. *Cancer Res* 2010; 70: 646–54
- [52] Li Y, Kong D, Ahmad A, et al. Antioxidant function of isoflavone and 3,3'-diindolylmethane: are they important for cancer prevention and therapy? *Antioxid Redox Signal* 2013; 19: 139–50
- [53] Liu X, Lv K. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast* 2013; 22: 309–13.
- [54] Malejka-Giganti D, Parkin DR, Bennett KK, et al. Suppression of mammary gland carcinogenesis by post-initiation treatment of rats with tamoxifen or indole-3-carbinol or their combination. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16: 130–41
- [55] Mao CG, Tao ZZ, Chen Z, et al. Indole-3-carbinol inhibits nasopharyngeal carcinoma cell growth in vivo and in vitro through inhibition of the PI3K/Akt pathway. *Exp Ther Med* 2014; 8: 207–12
- [56] McGuire KP, Ngoubilly N, Neavyn M, et al. 3,3'-diindolylmethane and paclitaxel act synergistically to promote apoptosis in HER2/Neu human breast cancer cells. *J Surg Res* 2006; 132: 208–13
- [57] Meng Q, Qi M, Chen DZ, et al. Suppression of breast cancer invasion and migration by indole-3-carbinol: Associated with up-regulation of BRCA1 and E-cadherin/catenin complexes. *J Mol Med* 2000; 78: 155–65
- [58] Meng Q, Yuan F, Goldberg ID, et al. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor-alpha signaling in human tumor cells. *J Nutr* 2000; 130: 2927–31
- [59] Minich DM, Bland JS. A review of the clinical efficacy and safety of cruciferous vegetable phytochemicals. *Nutr Rev* 2007; 65: 259–67
- [60] Michnovicz JJ, Bradlow HL. Altered estrogen metabolism and excretion in humans following consumption of indole-3-carbinol. *Nutr Cancer* 1991; 16: 59–66
- [61] Moiseeva EP, Almeida GM, Jones GD, et al. Extended treatment with physiologic concentrations of dietary phytochemicals results in altered gene expression, reduced growth, and apoptosis of cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 3071–9
- [62] Murillo G, Mehta RG. Cruciferous vegetables and cancer prevention. *Nutr Cancer* 2001; 41: 17–28
- [63] Oganessian A, Hendricks JD, Pereira CB, et al. Potency of dietary indole-3-carbinol as a promoter of aflatoxin B1-initiated hepatocarcinogenesis: Results from a 9000 animal tumor study. *Carcinogenesis* 1999; 20: 453–8
- [64] Pfeifer BL, DeFilippo J, Chen S. Eine neue komplexe Heilkräuterkombination in der komplementären Krebsbehandlung. *Erfahrungsheilkunde* 2000; 4: 205–14
- [65] Rahman KM, Aranha O, Glazyrin A, et al. Translocation of Bax to mitochondria induces apoptotic cell death in indole-3-carbinol (I3C) treated breast cancer cells. *Oncogene* 2000; 19: 5764–71
- [66] Rahman KM, Aranha O, Sarkar FH. Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells. *Nutr Cancer* 2003; 45: 101–12
- [67] Rahman KW, Sarkar FH. Inhibition of nuclear translocation of nuclear factor-kappaB contributes to 3,3'-diindolylmethane-induced apoptosis in breast cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: 364–71
- [68] Rahman KM, Ali S, Aboukameel A, et al. Inactivation of NF-kappaB by 3,3'-diindolylmethane contributes to increased apoptosis induced by chemotherapeutic agent in breast cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 2757–65
- [69] Reed GA, Arneson DW, Putman WC, et al. Single-dose and multiple-dose administration of indole-3-carbinol to women: pharmacokinetics based on 3,3'-diindolylmethane. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2477–81
- [70] Safe S, Papineni S, Chintharlapalli S. Cancer chemotherapy with indole-3-carbinol, bis(3'-indolyl)methane and synthetic analogs. *Cancer Lett* 2008; 269: 326–38
- [71] Sarkar FH, Li Y, Wang Z, Kong D. Cellular signaling perturbation by natural products. *Cell Signal* 2009; 21: 1541–7
- [72] Saw CL, Cintrón M, Wu TY, et al. Pharmacodynamics of dietary phytochemical indoles I3C and DIM: Induction of Nrf2-mediated phase II drug metabolizing and antioxidant genes and synergism with isothiocyanates. *Biopharm Drug Dispos* 2011; 32: 289–300
- [73] Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001; 285: 769–76
- [74] Souli E, Machluf M, Morgenstern A, et al. Indole-3-carbinol (I3C) exhibits inhibitory and preventive effects on prostate tumors in mice. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 313–28
- [75] Stewart ZA, Westfall MD, Pietenpol JA. Cell-cycle dysregulation and anticancer therapy. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 139–45
- [76] Taylor-Harding B, Agadjanian H, Nassanian H, et al. Indole-3-carbinol synergistically sensitises ovarian cancer cells to bortezomib treatment. *Br J Cancer* 2012; 106: 333–43
- [77] Thomson CA, Rock CL, Thompson PA, et al. Vegetable intake is associated with reduced breast cancer recurrence in tamoxifen users: a secondary analysis from the Women's Healthy Eating and Living Study. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 519–27
- [78] Vivar O, Lin CL, Firestone GL, et al. 3,3'-Diindolylmethane induces a G(1) arrest in human prostate cancer cells irrespective of androgen receptor and p53 status. *Biochem Pharmacol* 2009; 78: 469–76
- [79] Voorrips LE, Goldbohm RA, Verhoeven DT, et al. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 101–15
- [80] Wang H, Word BR, Lyn-Cook BD. Enhanced efficacy of gemcitabine by indole-3-carbinol in pancreatic cell lines: the role of human equilibrative nucleoside transporter 1. *Anticancer Res* 2011; 31: 3171–80
- [81] Wang Z, Banerjee S, Li Y, et al. Down-regulation of notch-1 inhibits invasion by inactivation of nuclear factor-kappaB, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteinase-9 in pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66: 2778–84
- [82] Wattenberg LW, Loub WD. Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally occurring indoles. *Cancer Res* 1978; 38:1410–3
- [83] Wong GY, Bradlow L, Sepkovic D, et al. Dose-ranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention. *J Cell Biochem Suppl* 1997; 28–29:111–6
- [84] Wortelboer HM, de Kruijff CA, van Iersel AA, et al. Acid reaction products of indole-3-carbinol and their effects on cytochrome P450 and phase II enzymes in rat and monkey hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 1992; 43:1439–47
- [85] Yoshida M, Katashima S, Ando J, et al. Dietary indole-3-carbinol promotes endometrial adenocarcinoma development in rats initiated with N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, with induction of cytochrome P450s in the liver and consequent modulation of estrogen metabolism. *Carcinogenesis* 2004; 25: 2257–64