

ESTROGENY I CHLOROORGANICZNE KSENOESTROGENY A RYZYKO RAKA PIERSI

4

Strogens and organochlorine xenoestrogens and breast cancer risk

ANDRZEJ STAREK

Krakowska Wyższa Szkoła Promocji Zdrowia

Streszczenie / Abstract

Rak piersi jest przyczyną znacznej zachorowalności i umieralności kobiet w krajach uprzemysłowionych. W etiologii raka piersi bierze udział wiele czynników. Oszacowano, że około 40% wszystkich raków u kobiet jest zależna od hormonów. Zarówno estrogeny jak i androgeny odgrywają krytyczną rolę w rozwoju raka piersi. Estrogenowa kancerogeneza jest przypisywana proliferacji i wzrostowi komórek nabłonkowych piersi, przy udziale receptorów, oraz uszkodzeniu DNA spowodowanemu przez metabolity estrogenowe, tj. estrogeny katecholowe i wolne rodniki.

W ostatnich dekadach, związki chloroorganiczne, takie jak pestycydy, polichlorowane bifenyle i inne substancje z rodziny dioksyn, uznano za ksenoestrogeny. Związki te są zdolne do modulowania procesów regulowanych przez hormony, w tym czynników wzrostu, które mogą być odpowiedzialne za nowotworzenie. Wiele badań kliniczno-kontrolnych wykazało wyraźny związek pomiędzy stężeniami chloroorganicznych ksenoestrogenów w tkance tłuszczowej piersi i ryzykiem raka piersi.

Słowa kluczowe: estrogeny, ksenoestrogeny, rak piersi, czynniki ryzyka.

Breast cancer is responsible for considerable morbidity and mortality of female in industrialized countries. In the etiology of breast cancer many endogenous and exogenous risk factors takes place. It is estimated that about 40% of all cancers in women are hormonally mediated. Both estrogens and androgens play critical roles in the development of breast cancer. Estrogen cancerogenesis is attributed to receptor-mediated growth and proliferation of breast epithelial cells and to DNA impairment caused by estrogen metabolites, i.e., catechol estrogens and free radicals.

In the last decades, the organochlorine compounds, which include pesticides, polychlorinated biphenyls and other species of the dioxin family, have been regarded as xenoestrogens. These compounds are capable of modulating hormonally regulated processes and inducing changes in growth factors that may be responsible for carcinogenesis. Many case-control studies have demonstrated the distinct association between breast adipose tissue concentrations of organochlorine xenoestrogens and breast cancer risk.

Keywords: estrogens, xenoestrogens, breast cancer, risk factors.

Wstęp

Każdego roku na świecie stwierdza się obecność raka piersi u ponad 900 tys. kobiet, a około 380 tys. kobiet umiera na tę chorobę. Najwięcej przypadków raka piersi wykrywa się w krajach uprzemysłowionych, tj. 220 tys. w Europie i 180 tys. w USA [44]. W latach 1986–1990 roczna, średnia liczba zgonów i standaryzowany współczynnik umieralności

(SMR) na raka piersi w Polsce wynosiły odpowiednio 4043 i 15,5/100 tys. kobiet [47].

Jako przyczyny raka piersi rozważano różne czynniki. Wczesne rozpoczęcie miesiączkowania i późna menopauza zwiększają liczbę owulacji, co powoduje wzrost narażenia nabłonka sutka na estrogeny. Uważa się, że w przypadku opóźnionego rozpoczęcia miesiączkowania dochodzi do około 20% spadku ryzyka raka pier-

si. Kobiety, które osiągają menopauzę poniżej 45 roku życia mają dwukrotnie niższe ryzyko raka piersi w porównaniu z kobietami, u których menopauza występuje 10 lat później [16]. Sugeruje to, że wysokie stężenia estradiolu, estronu i progesteronu w surowicy krwi u kobiet przed menopauzą zwiększa ryzyko raka piersi w porównaniu ze znacznie niższymi poziomami tych hormonów u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Otyłość zwiększa ryzyko raka piersi u kobiet w okresie pomenopauzalnym w wyniku wzrostu poziomu estrogenów. Głównym źródłem estrogenów w tym okresie jest przemiana androstenedionu do estronu w tkance tłuszczowej. Otyłość jest również związana z upośledzoną syntezą globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) i podwyższonym stosunkiem estradiolu wolnego do estradiolu związanego z albuminami [7].

Podnoszono ochronne działania wczesnego wieku kobiet rodzących pierwsze dziecko. Podczas pierwszego trimesru ciąży stężenie wolnego estradiolu szybko rośnie. Natomiast, w kolejnym trimesrze ciąży stężenia prolaktyny i wolnego estradiolu są obniżone, podczas gdy stężenie SHBG jest podwyższone, co jest korzystne z punktu widzenia ryzyka raka piersi [7]. Wydłużenie okresu laktacji i aktywność fizyczna zmniejszają liczbę cykli owulacyjnych. Wykazano, że ryzyko raka piersi u kobiet, które wykonywały wysiłek fizyczny co najmniej 4 godz. w tygodniu w okresie ich aktywności rozrodczej, było około 60% niższe niż u kobiet nieaktywnych fizycznie [6].

Istnieją wyraźne różnice w częstości występowania raka piersi u kobiet w różnych krajach. Największą częstość odnotowano u białych kobiet i Hawajek w USA, podczas gdy istotnie niższą częstość u azjatek i afrykanek [44]. Zaproponowano, że dieta i czynniki środowiskowe mogą być odpowiedzialne nawet za 50% przypadków raka piersi [45]. Dieta o niskiej zawartości tłuszczu i dieta wegetariańska [1] zmniejszają poziomy steroidowych hormonów płciowych.

Estrogeny i ich metabolizm, a rak piersi

Istnieje pogląd, że około 40% wszystkich nowotworów u kobiet jest pochodzenia hormonalnego [22]. Zarówno estrogeny jak i androgeny odgrywają kluczową rolę w rozwoju raka piersi. Ist-

nieją epidemiologiczne dane na temat roli endogennych estrogenów jako czynnika etiologicznego raka piersi. U białych kobiet w USA stężenia estronu i estradiolu w surowicy były wyższe niż u kobiet japońskich mieszkających na obszarach wiejskich [35].

W badaniu kliniczno-kontrolnym z udziałem 122 par pomenopauzalnych kobiet obserwowano dodatnią zależność między rakiem piersi i stężeniem estronu i androstenedionu w surowicy oraz ujemną zależność od SHBG po standaryzacji na zmienne hormonalne i wskaźnik masy ciała (BMI) [28].

W badaniu epidemiologicznym prospektywnym, w grupie 130 kobiet z rakiem piersi (grupa kontrolna 251 kobiet zdrowych), wykazano zależność pomiędzy stężeniami wolnego estradiolu, estradiolu związanego z albuminą i estronu w surowicy oraz zwiększonym ryzykiem raka piersi po standaryzacji na BMI [43].

U kobiet po menopauzie z rakiem piersi obserwowano również stosunkowo wysokie stężenia innych hormonów płciowych w surowicy, takich jak testosteron, siarczan dehydroepiandrosteron (DHEAS) i androstenedion. Hormony te są prekursorami estrogenów. W grupie 24 kobiet po menopauzie z rakiem piersi poziomy estradiolu całkowitego, DHEAS, testosteronu całkowitego i testosteronu wolnego były wyższe, a stężenie SHBG było niższe w porównaniu z grupą kontrolną (88 kobiet zdrowych). Względne ryzyko raka piersi (RR) standaryzowane na wiek wynosiło 5,5 (95% przedział ufności CI: 1,5-22,2) dla estradiolu całkowitego, 7,0 (95% CI: 1,4-36,4) dla testosteronu całkowitego, 5,7 (95% CI: 1,5-22,2) dla testosteronu wolnego, 2,6 (95% CI: 0,6-11,1) dla DHEAS i 0,3 (95% CI: 0,1-1,3) dla SHBG [8].

W badaniu kliniczno-kontrolnym 97 białych kobiet z rakiem piersi w wieku 65 lat i starszych (grupa kontrolna 244 kobiety zdrowe) wykazano wartości RR

na poziomie 3,6 (95% CI: 1,3-10,0) i 3,3 (95% CI: 1,1-10,3) związane odpowiednio z najwyższymi stężeniami estradiolu i testosteronu wolnego w surowicy [13].

Proces nowotworowy indukowany przez estrogeny może być wynikiem: (1) proliferacji i stymulacji ekspresji genów kodujących różne czynniki wzrostu, takie jak 16 α -hydroksyestron oraz (2) uszkodzenia DNA i powstawania jego adduktów przy udziale aktywnych metabolitów estrogenów [15, 32].

Cytochrom P-450 (CYP) obecny w komórkach nabłonkowych ludzkiego sutka uczestniczy w aktywacji endogennych estrogenów, tj. estronu i 17 β -estradiolu. CYP1A1 katalizuje hydroksylację estrogeny w pozycji C-2 [31]. CYP1B1 hydroksyluje 17 β -estradiol w pozycji C-4 [20], który jest następnie aktywowany do semichinonu/chinonu i ich wolnych rodników.

Geny kodujące CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4 i CYP1B1 wykazują znaczny polimorfizm. Na przykład opisano, co najmniej sześć różnych wariantów genu CYP1B1. Niektóre produkty tego genu wykazują zmienioną kinetykę z wyraźnie niższymi lub wyższymi wartościami stałych substratowych (K_m) [25, 26]. W przypadku produktu CYP1B1*3 stwierdzono niższe wartości K_m dla 2- i 4-hydroksylacji 17 β -estradiolu [25]. Jest to szczególnie istotne z punktu widzenia ryzyka raka piersi. Prawidłowe stężenia 17 β -estradiolu w osoczu są około dwukrotnie niższe od wartości K_m CYP1B1 i to prawdopodobnie prowadzi do wyższych poziomów potencjalnie kancerogennych estrogenów katecholowych. W badaniu 84 kobiet z rakiem piersi (103 kontrole) wykazano, że nosicielami allele CYP1B1*3 były częściej kobiety z rakiem piersi z OR = 2,32 (95% CI: 1,26-4,25) po standaryzacji na wiek, czas miesiączkowania, wiek przy pierwszej ciąży, BMI i palenie tytoniu [23].

Enzymy z rodziny CYP2C katalizują hydroksylację estradiolu do estrogenów

katecholowych [4]. Uważa się, że estrogeny 2- i 4-katecholowe mogą odgrywać istotną rolę w raku piersi po ich aktywacji metabolicznej do semichinonów, chinonów i wolnych rodników.

Enzymy z rodziny CYP3A, metabolizujące wiele leków, katalizują hydroksylację estronu do 16 α -hydroksypochodnej, która uczestniczy w indukcji raka piersi [34].

Aromataza (CYP 19), obecna w komórkach nabłonkowych sutka, pośredniczy w metabolizmie androgenów C19 do estrogenów [12]. Wysoka aktywność tego enzymu może zwiększać ryzyko raka piersi.

Również inne enzymy utleniające mogą uczestniczyć w aktywacji metabolicznej estrogenów. Laktoperoksydaza i myeloperoksydaza biorą udział w aktywacji estrogenów do mutagennych i kancerogennych metabolitów [46].

Liczne enzymy sprzęgające uczestniczą w metabolizmie estrogenów. O-metylotransferaza katecholowa (COMT) metyluje estrogeny katecholowe na grupach hydroksylowych 2-, 3-, lub 4 [5]. COMT występuje w wątrobie, nerkach, sutku, erytrocytach i endometrium. W przypadku wzrostu biosyntezy katecholi i/lub spadku aktywności COMT, katechole są łatwo utleniane do genotoksycznych i rakotwórczych semichinonów i chinonów.

Genetyczny polimorfizm COMT polegający na podstawieniu waliny (Val) przez metioninę (Met) na kodonie 158, prowadzi do niskiej aktywności enzymatycznej. Nosicielami tej cechy jest około 25% przedstawicielek rasy kaukaskiej, co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem raka piersi. W badaniu 281 przypadków raka piersi i 289 kontroli wykazano znamienne wyższe ryzyko raka piersi u kobiet z genotypem COMT (Met/Met) (OR = 2,1; 95% CI: 1,4-4,3) w porównaniu z kobietami o genotypie COMT (Val/Val) [42]. Stwierdzono, że kobiety z wysokim BMI i genotypem

COMT (Met/Met) wykazywały wysokie ryzyko raka piersi (OR = 5,7; 95% CI: 1,1-30,1).

UDP-glukuronylotransferazy uczestniczą w sprzęganiu estrogenów i androgenów w tkankach piersi. Glukuronidy tych hormonów jako związki polarne są łatwo wydalane z organizmu.

Geny SULT1 i SULT2 kodują sulfotransferazy (SULTs), odpowiednio sulfotransferazę estrogenu i sulfotransferazy hydroksysteroidów. Enzymy te inaktywują estrogeny, ponieważ wprowadzenie do nich reszty siarczanowej zapobiega wiązaniu się steroidów z ich receptorami, a zatem osłabia ich mutagenne działanie [46].

S-transferazy glutationowe (GSTs) odgrywają ważną rolę w procesach detoksykacyjnych jako peroksydazy i transportery zredukowanego glutationu (GSH) na hydrofobowe elektrofile. W tkance piersi kobiet wykazano obecność izoform π , μ i α GST [18]. Dwa z tych enzymów wykazują aktywność peroksydazy glutationowej, jeden z nich jest seleno-zależny, podczas gdy drugi jest seleno-niezależny. O ile izoforma seleno-zależna może zredukować zarówno nadtlenek wodoru jak i wodoronadtlenki organiczne, to izoforma seleno-niezależna metabolizuje jedynie wodoronadtlenki organiczne.

Polimorfizm genów GST sprawia, że u niektórych osób brak jest odpowiedniego genu, np. w przypadku genotypu GSTM1. W badaniu 110 przypadków i 113 kontroli obserwowano zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet z genotypem GSTM1 null (OR = 2,1; 95% CI: 1,22-3,64) [21].

Ksenoestrogeny chloroorganiczne

Związki chloroorganiczne to około 15 000 substancji chemicznych, w tym insektycydy, takie jak 2,2-bis(p-chlorofenylo)-1,1,1-tyrichloroetan (DDT), izomery heksachlorocykloheksanu (HCH), metoksychlor, toksafen, a także konge-

nery polichlorowanych bifenyli (PCBs) i dioksyny. Dawniej związki te były szeroko stosowane w rolnictwie i przemyśle. Większość z nich jest lipofilna i odporna na degradację, a zatem trwała w środowisku; ulega biokumulacji i biomagnifikacji w łańcuchu pokarmowym człowieka. Związki te są powszechnie znane jako trwałe zanieczyszczenia organiczne (POPs).

POPs kumulują się w tkankach piersi [3, 40]. Ich stężenia w tłuszczu są około 100-300 razy wyższe niż w surowicy [38]. Stężenia tych związków rosną w funkcji wieku [17, 40]. U kobiet związki te są wydalane z organizmu głównie podczas laktacji.

POPs mają zdolność modulowania procesów biologicznych regulowanych przez hormony. Związki te działają przez naśladowanie lub hamowanie działania endogennych hormonów, modulowanie wytwarzania hormonów lub zmianę populacji receptorów hormonalnych [36]. Ze względu na ingerencję POPs w układ endokrynnny nazwano je związkami zaburzającymi homeostazę układu hormonalnego (ang. *endocrine disruptors*). Związki te wiążą się z receptorami estrogenowymi (ER), hamują lub stymulują metabolizm hormonów oraz zmieniają stężenia białek wiążących hormony w surowicy [10].

Ocenę zależności pomiędzy stężeniami chloroorganicznych ksenoestrogenów w tkance tłuszczowej piersi i ryzykiem raka piersi przeprowadzono w wielu badaniach kliniczno-kontrolnych (tab. 1).

We wszystkich badaniach, przedstawionych w tabeli 1, kobiety z rakiem piersi miały wyższe stężenia ksenoestrogenów, w tym dichlorodifenylodichloroetenu (DDE, metabolit DDT), heksachlorobenzenu (HCB), niektórych kongenerów PCB i oktachlorodibenzo-p-dioksyny (OCDD), w porównaniu do odpowiednich grup kontrolnych [19]. Również ryzyko raka piersi, związane z tymi ksenobiotykami, było wyraźnie podwyższone.

Tab. 10. Trudności badanych podczas kąpieli i ubierania się przed i po terapii ultradźwiękami

Ogółem Przypadki/ Kontrole	Ksenoestrogen	Stężenie ksenoestrogenów		OR (95% CI)	Piśmiennictwo
		Przypadki	Kontrole		
165/54 54/20	DDE	1848 (1536) ^d	890 (645)	5,65 (1,74-18,34)	[39]
61/13	HCB	61 (29) ^d	47 (23) ^d	2,3 (1,02-5,15)	
61/12 ^b	HCB	69,5 (29,4) ^d	55,3 (28,5) ^d	4,56 (1,15-18,1)	
32/21 11/6 ^c 8/2 ^c	HCB PCB-77	87,3 (23-490) ^d 5,1 1,2-9,8) ^e	55,9 (17-400) ^d 2,8 (0,7-5,3) ^e	7,1 (1,1-45) 33 (1,8-588)	[27]
69/65	PCB-28	-	-	9,6 (3,8-24,4)	[29]
217/213 20/19 ^a 28/20 ^a 51/27 ^b 46/31 ^b	PCB-105 PCB-118 PCB-170 PCB-180	> 6,2 ^d > 28 ^d 24-34 ^d 52-71 ^d	≤ 4,1 ^d ≤ 16 ^d ≤ 23 ^d ≤ 51 ^d	3,9 (1,7-8,9) 2,85 (1,24-6,52) 3,27 (1,44-7,44) 2,43 (1,09-5,43)	[2]

Stężenia ksenoestrogenów są wyrażone jako średnia arytm. ± S.D., lub zakresem wartości;

a – kobiety przed menopauzą;

b – kobiety po menopauzie, ER+;

d – ng/g lipidów;

e – pg/g lipidów.

Stan receptorów estrogenowych jest szczególnie istotny w przypadku związków chloroorganicznych o właściwościach ksenoestrogenów, takich jak DDT, koplarnarne PCBs i HCB. U kobiet przed menopauzą i po menopauzie z dodatnim receptorem estrogenowym (ER+) rak piersi był związany z DDE [14] i koplarnarnymi PCBs [27].

Na czym polega udział chloroorganicznych ksenoestrogenów w kancerogenezie nie jest wiadomo. Niektóre z nich są induktorami mikrosomalnych monooksygenaz zależnych od CYP i skutkiem tego mogą modyfikować metabolizm endogennych estrogenów. Wykazano, że pestycydy chloroorganiczne obniżają ilość wytwarzanego 2-hydroksyestronu i wyraźnie zwiększają ilość 16 α -hydroksyestronu

w komórkach MCF-7 pochodzących z ER+ komórek ludzkiego raka piersi. Największy efekt obserwowano w przypadku DDT, o,p-DDE, keponu i atrazyny, które spowodowały istotny wzrost stosunku stężeń metabolitów estronu C-16 α /C-2 [11]. Wiadomo jest, że 16 α -hydroksyestron nasila proliferację komórkową, a także działa genotoksycznie i kancerogennie. Natomiast 2-hydroksyestron jest słabym antyestrogenowym i nie jest genotoksycznym estrogenem katecholowym [41].

Inne ksenobiotyki chloroorganiczne mają trójwymiarową strukturę podobną do steroidów, co umożliwia im wiązanie się z receptorami estrogenowymi. Wykazano, że dieldryn wiąże się z receptorem estrogenowym i stymuluje wzrost

komórek raka piersi [37]. Mieszaniny o,p'-DDT, p,p'-DDE, β -HCH i p,p'-DDT wywierały addytywne działanie stymulujące na proliferację komórek MCF-7 [33].

Polichlorowane dibenzo-p-dioksyny (PCDDs) i polichlorowane dibenzofurany (PCDFs) wykazują antyestrogenowe działanie *in vivo* i *in vitro*. Związki te powinny zatem stwarzać mniejsze ryzyko raka piersi. W Danii w grupie kobiet zawodowo narażonych na herbicydy zanieczyszczone przez TCDD standaryzowany współczynnik zachorowalności (SIR) na raka piersi wynosił 0,9 [30]. Nie obserwowano zwiększonego ryzyka raka piersi w grupie kobiet zawodowo narażonych na herbicydy chlorofenoksylowe, chlorofenole i dioksyny (SIR = 0,9;

CI: 0,4-1,9) [24]. Po awarii w zakładach Seveso (Włochy) w strefach A, B i R, najbardziej skażonych TCDD, częstość występowania raka piersi była obniżona. W kolejnych strefach wynosiła odpowiednio RR = 0,5, CI: 0,1-0,3; 0,7, CI: 0,4-1,4 i 1,1, CI: 0,9-1,3 [9].

Wnioski

1. Istnieje dodatnia korelacja pomiędzy częstością występowania raka

piersi i stężeniami estrogenów oraz ich prekursorów w surowicy.

2. Otyłość zwiększa ryzyko raka piersi u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

3. Aktywność fizyczna obniża poziom hormonów płciowych i zmniejsza ryzyko raka piersi.

4. Enzymy utleniające, zwłaszcza monooksygenazy mikrosomalne zależne od cytochromów P450 aktywują estrogeny do metabolitów o działaniu mutagennym i nowotworogennym.

5. Polimorfizm genetyczny enzymów sprzęgających, zwłaszcza O-metylotransferazy katecholowej zwiększa ryzyko raka piersi.

6. Trwałe zanieczyszczenia organiczne o charakterze ksenoestrogenów, pobierane ze środowiska, poprzez różne mechanizmy działania zwiększają ryzyko raka piersi.

Adres do korespondencji
Address for correspondence:
mfstarek@cyf-kr.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Armstrong B. K., Brown J. B., Clarke H.T., Crooke D. K., Hahnel R., Masarei J. R.: Diet and reproductive hormones: a study of vegetarian and nonvegetarian postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, 1981, 67, s. 761-767.
2. Aronson K. J., Miller A. B., Woolcott C. G., Sterns E. E.: Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2000, 9, s. 55-63.
3. Bagga D., Anders K. H., Wang H-J., Roberts E., Glaspy J. A.: Organochlorine pesticide content of breast adipose tissue from women with breast cancer and control subjects. *Journal of the National Cancer Institute*, 2000, 92, s. 750-753.
4. Ball S. E., Forrester L. M., Wolf C. R., Back D. J.: Differences in the cytochrome P-450 isoenzymes involved in the 2-hydroxylation of estradiol and 17-ethinyloestradiol. Relative activities of rat and human liver enzymes. *Biochemical journal*, 1999, 267, s. 221-226.
5. Ball P., Knuppen R.: Catecholestrogens. *Acta Endocr. (Suppl.)* 1980, 232, s. 1-127.
6. Bernstein L., Henderson B. E., Hanisch R.: Physical exercise activity reduces the risk of breast cancer in young women. *Journal of the National Cancer Institute*, 1994, 86, s. 1403.
7. Bernstein L., Ross R, K.: Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol. Rev.*, 1993, 15, s. 48-65.
8. Berrino F., Muti P., Micheli A.: Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 1996, 88, s. 291-296.
9. Bertazzi P. A., Pesatori A.C., Cosonni D.: Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *Epidemiology* 1993, 4, s. 398-406.
10. Blair R. M., Fang H., Branham W. S., Hass B. S., Dial S. L., Moland C. L.: The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenobiotics: structural diversity of study ligands. *Toxicological Sciences*, 2000, 54, s. 138-153.
11. Bradlow H. L., Davis D., Sepkovic D. W., Tiwari R., Osborne M. P.: Role of the estrogen receptor in the action of organochlorine pesticides on estrogen metabolism in human breast cancer cell lines. *Science of the Total Environment*, 1997, 208, s. 9-14.
12. Brodie A., Long B., Lu Q.: Aromatase expression in the human breast. *Breast Cancer Research and Treatment*, 1998, 49, s. 585-591.
13. Cauley J. A., Lucas F. L., Kuller L. H., Stone K., Browner W., Cummings S. R.: Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. *Annals of Internal Medicine*, 1999, 130, s. 270-277.
14. De Wailly E., Dodin S., Verreault R., Ayotee P., Sauve L., Morin J., et al.: High organochlorine body burden in women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 1994, 86, s. s. 232-234.
15. Dwinedy I., Devanesan P., Cremonesi P., Rogan E., Cavaleri E.: Synthesis and characterization of estrone 2,3- and 3,4-quinones. Comparison of DNA adducts formed by the quinones versus horse radish peroxidase-activated catechol estrogens. *Chemical Research in Toxicology*, 1992, 5, s. 828-833.
16. Feigelson H. S., Henderson B. E.: Estrogens and breast cancer. *Carcinogenesis* 1996, 17, s. 2279-2284.
17. Ferrer A., Bona M. A., Castellano M., To-Figuera J., Brunet M.: Organochlorine residues in human adipose tissue of the population of Zaragoza (Spain). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 1992, 48, s. 561-566.
18. Forrester L. M., Hayes J. D., Millis R., Barnes D., Harris A. L., Schlager J. J., et al.: Expression of glutathione S-transferases and cytochrome P450 in normal and tumor breast tissue. *Carcinogenesis* 1990, 11, s. 2163-2170.
19. Hardell L., Lindström G., Liljegren G., Dahl P., Magnuson A.: Increased concentrations of octachlorodibenzo-p-dioxin in cases with breast cancer – results from a case-control study. *European*

- Journal of Cancer Prevention, 1966, 5, s. 351–357.
20. Hayes C. L., Spink D. C., Spink B. C., Cao J. Q., Walker N. J., Sutter T. R.: 17-Estradiol hydroxylation catalyzed by human cytochrome P450 1B1. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1996, 93, s. 9776–9781.
 21. Helzlsouer K. J., Selmin O., Huang H. Y., Strickland P. T., Hoffman S., Alberg A. J., et al.: Association between glutathione S-transferase M1, P1, and T1 genetic polymorphism and development of breast cancer. Journal of the National Cancer Institute, 1998, 90, s. 512–518.
 22. Henderson B. E., Ross R. K., Pike M. C.: Toward the primary prevention of cancer. Science 1991, 254, s. 1131–1138.
 23. Kocabas N. A., Sardas S., Cholerton S., Daly A. K., Karakaya A. E.: Cytochrome P450 CYP1B1 and catechol O-methyltransferase (COMT) genetic polymorphism and breast cancer susceptibility in a Turkish population. Archives of Toxicology 2002, 76, s. 643–646.
 24. Kogevinas M., Saracci R., Winkelmann R.: Cancer incidence and mortality in women occupationally exposed to chlorophenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. Cancer Causes Control 1993, 4, s. 547–553.
 25. Li D. N., Seidel A., Pritchard M. P., Wolf C. R., Friedberg T.: Polymorphism P450 CYP1B1 affects the conversion of estradiol to the potentially carcinogenic metabolite 4-hydroxyestradiol. Pharmacogenetics 2000, 10, s. 343–353.
 26. Liehr J. G.: Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? Endocrine Reviews, 2000, 21, s. 40–54.
 27. Liljegren G., Hardell L., Lindström G., Dahl P., Magnuson A.: Case-control study on breast cancer and adipose tissue concentrations of congener specific biphenyls, DDE and hexachlorobenzene. European Journal of Cancer Prevention, 1998, 7, s. 135–140.
 28. Lipworth L., Adami H. O., Trichopoulos D., Carlstrom K., Mantzoros C.: Serum steroid hormone levels, sex hormone-binding globulin, and body mass index in the etiology of postmenopausal breast cancer. Epidemiology 1996, 7, s. 96–100.
 29. Lucena R. A., Allam M. F., Costabeber I. H., Villarejo M. L. J., Novajas R. F. C.: Breast cancer risk factors: PCB congeners. European Journal of Cancer Prevention, 2001, 10, s. 117–119.
 30. Lynge E.: A follow-up study of cancer incidence among workers in manufacture of phenoxy herbicides in Denmark. British Journal of Cancer 1985, 52, s. 259–270.
 31. Martucci C. P., Fishman J.: P450 enzymes of estrogen metabolism. Pharmacology & Therapeutics, 1993, 57, s. 237–257.
 32. Nutter L. W., Wu Y., Ngo E. O., Sierra E. E., Gutierrez P. L., Abul-Hajj Y. J.: An O-quinone form of estrogen produces free radicals in human breast cancer cells: Correlation with DNA damage. Chemical Research in Toxicology, 1994, 7, s. 23–28.
 33. Payne J., Scholze M., Kortenkamp A.: Mixtures of four organochlorines enhance human breast cancer cell proliferation. Environmental Health Perspectives, 2001, 109, s. 391–397.
 34. Service R.F.: New role for estrogen in cancer? Science (Washington DC) 1998, 279, s. 1631–1633.
 35. Shimizu H., Ross R. K., Bernstein L., Pike M. C., Henderson B. E.: Serum oestrogen levels in postmenopausal women: comparison of American whites and in Japan. British Journal of Cancer 1990, 62, 451–453.
 36. Sonnenschein C., Soto A. M.: An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 1998, 65, s. 143–150.
 37. Soto A. M., Chung K. L., Sonnenschein C.: The pesticides Endosulfan, Toxaphene and Dieldrin have estrogenic effects in human estrogen sensitive cells. Environmental Health Perspectives, 1994, 102, s. 380–383.
 38. Stellman S. D., Djordjevic M.V., Muscat J.E., Gong L., Bernstein D., Citron M.L., et al.: Relative abundance of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose tissue and serum of women in Long Island, New York. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 1998, 7, s. 489–496.
 39. Struciński P.: Ocena zależności pomiędzy tkankowymi depozytami wybranych ksenoestrogenów chloroorganicznych i występowaniem raka piersi u kobiet. Rozprawa doktorska. Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2001.
 40. Struciński P., Ludwicki J. K., Góralczyk K., Czaja K., Olszewski W., Jethon J., et al.: Poziomy insektycydów chloroorganicznych w tkance tłuszczowej piersi polskich kobiet. Roczn. PZH, 2002, 53, s. 221–230.
 41. Suto A., Bradlow H. L., Wong G. Y., Osborne M. P., Telang N. T.: Experimental down regulation of intermediate biomarkers of carcinogenesis in mouse mammary epithelial cells. Breast Cancer Research and Treatment, 1993, 27, s. 193–202.
 42. Thompson P. A., Shields P. G., Freudenheim J. L., Stone A., Vena J. E., Marshall J. R., et al.: Genetic polymorphism in catechol-O-methyltransferase, menopausal status, and breast cancer risk. Cancer Research, 1998, 58, s. 2107–2110.
 43. Toniolo P. G., Levitz M., Zeleniuch-Jacquotte A., Banerjee S., Koenig K. L., Shore R. E.: A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer risk. Journal of the National Cancer Institute, 1995, 87, s. 190–197.
 44. WHO. The World Health Report. WHO, Geneva 1997.
 45. Willet W. C.: Diet, nutrition, and avoidable cancer. Environmental Health Perspectives, 1995, 103, Suppl. 8, s. 165–170.
 46. Williams J. A., Phillips D. H.: Mammary expression of xenobiotic metabolizing enzymes and their potential role in breast cancer. Cancer Research, 2000, 60, s. 4667–4677.
 47. Zatoński W., Pukkala E., Didkowska J., Tyczyński J., Gustavsson N.: Atlas of cancer mortality in Poland, 1986–1990. Maria Skłodowska-Curie Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw 1993, s. 30–31.