

Факторы риска заболевания раком молочной железы

Поиск неизвестных причин

Лишь 50% случаев заболевания раком молочной железы можно связать с определенными установленными или известными причинами. В их число входят генетическая предрасположенность, воздействие эстрогена на женщину в течение всей жизни, оральные контрацептивы и гормоно-заместительная терапия, избыточный вес и отсутствие физической активности, а также потребление алкоголя.

Какие еще факторы могут играть свою роль? Учитывая общее признание того, что воздействие естественных и синтетических эстрогенов (оральных контрацептивов и гормоно-заместительной терапии) повышает риск заболевания раком молочной железы, в данной публикации утверждается возможность влияния и других имитирующих эстроген химических веществ или разрушающих гормоны химических веществ. Современный стиль жизни подвергает нас всех воздействию коктейля химических веществ, некоторые из которых разрушают гормоны, включая эстроген. В число разрушающих эстроген веществ входят некоторые пестициды, диоксины, загрязняющие нашу пищу, бисфенол А, который может выделяться из жестяных банок и пластиковых контейнеров, а также некоторые УФ-фильтры, применяемые в солнцезащитных кремах.

Исследования показывают, что усиление контроля применения таких химических веществ может изменить ситуацию.

Авторы публикации выражают надежду, что, прочитав ее, вы сформируете свое собственное мнение о том, можно ли улучшить профилактику рака молочной железы.



Health and Environment Alliance (HEAL)

28 Bld Charlemagne, B1000 Brussels, Belgium

E-mail: info@env-health.org

www.env-health.org



CHEM Trust

PO Box 56842, London N21 1YH, United Kingdom

E-mail: gwynne.lyons@chemtrust.org.uk

www.chemtrust.org.uk

***Факторы риска заболевания раком
молочной железы- известные и
выявленные вновь***

Альянс по воздействию окружающей среды на здоровье (HEAL) – это международная неправительственная организация, цель которой – улучшение состояния здоровья людей путем проведения политики, направленной на обеспечение более чистой и безопасной окружающей среды. Наша работа основывается на новейших научных данных в сфере экологического здравоохранения, раскрывающих влияние на здоровье деградации окружающей среды, которое проявляется в расширяющемся спектре заболеваний и условий. Мы представляем сеть из более чем 50 различных экологических организаций и объединений граждан, пациентов, женщин, медицинских работников Европы, и имеем обширный опыт презентации достижений политики и науки в области воздействия экологических факторов на здоровье на все большем количестве мероприятий. Мы стремимся сделать нашу планету здоровой для здоровых людей.



<http://www.env-health.org/>

CHEM Trust – это общественная организация, базирующаяся в Великобритании и ставящая своей целью защиту людей и природы от вредных химических веществ. Особое внимание CHEM Trust уделяет таким аспектам, как «гормональные разрушители», «эффект коктейля» химических веществ и роль их воздействия на ранних стадиях развития организма. Воздействие нежелательных химических веществ может быть обусловлено загрязнением пищевой цепи, а также использованием и утилизацией различных изделий повседневного спроса, таких как телевизоры, компьютеры, автомобили, строительные материалы, игрушки, туалетные принадлежности и косметика. CHEM Trust работает над тем, чтобы исключить роль химических веществ в нарушении репродуктивной функции, возникновении врожденных пороков развития, заболеваний или расстройстве неврологической системы. CHEM Trust стремится в сотрудничестве с медицинскими и научными организациями и объединениями пациентов повысить уровень диалога о роли химических веществ в возникновении хронических заболеваний и широко использовать этот диалог в стратегиях профилактики заболеваний.



<http://www.chemtrust.org.uk/>

Проект «Мониторинг воздействия химических веществ на здоровье человека» (Chemicals Health Monitor) направлен на улучшение здоровья населения, обеспечивая максимально быстрый перевод на язык политики научного подтверждения связей между воздействием химических веществ и ухудшением состояния здоровья людей. Эта стратегия включает стимулирование диалога, обмен мнениями о перспективах и содействие укреплению сотрудничества политиков и правительств, с одной стороны, и медицинских работников, объединений пациентов, экологических организаций и общественности, с другой. Мы стремимся привлечь внимание к неопровержимым научным данным, чтобы обеспечить дополнительный контроль над определенными химическими веществами, и способствуем реализации политики ЕС, отвечающей принципам предосторожности и участия общественности, особенно в отношении осуществления REACH и замещения опасных химических веществ.



Проект был начат в марте 2007 г. Альянсом по воздействию окружающей среды на здоровье (<http://www.env-health.org/>) в сотрудничестве с другими партнерскими организациями в Европе.

<http://www.chemicalshealthmonitor.org/>

Составлено CHEM Trust для альянса HEAL в контексте проекта мониторинга воздействия химических веществ на здоровье человека
Отпечатано и распространяется в Европе альянсом HEAL
Отпечатано на бумаге вторичной переработки с использованием чернил на овощной основе
Дизайн: beëlzePub, www.beelzepub.com

Апрель 2008 г.

Альянс по воздействию окружающей среды на здоровье выражает признательность за финансовую поддержку организациям Sigrid Rausing Trust, Marisla Foundation и Европейской Комиссии, DG Environment. Взгляды, выраженные в настоящей публикации, не обязательно отражают официальные взгляды спонсоров и учреждений ЕС.

***Факторы риска заболевания
раком молочной железы-
известные и выявленные
вновь***

Апрель 2008 г.

Введение

Большинство из нас знают кого-либо, больного раком молочной железы, будь то член семьи, подруга или знакомая. Столкнувшись с диагнозом рака молочной железы, многие женщины спрашивают: «Почему я?». К сожалению, на этот вопрос ответить непросто. Мы все еще многого не знаем о раке молочной железы. Но хорошие новости состоят в том, что мы все больше узнаем об этом заболевании, и это дает новые возможности для его профилактики, бесспорно являющейся наилучшим выходом. Также, благодаря передовым методам лечения и ранней диагностике как никогда повысилась выживаемость женщин, перенесших это заболевание.

Беспокойство вызывает высокая заболеваемость в развитых европейских странах и резкое повышение заболеваемости в быстро развивающихся странах Восточной Европы¹. Это повышение происходит настолько быстро, что его нельзя объяснить в основном наследственными факторами. По крайней мере, частично это может быть вызвано экологическими факторами и (или) нашим образом жизни.

Основные аспекты, освещенные в настоящем обзоре:

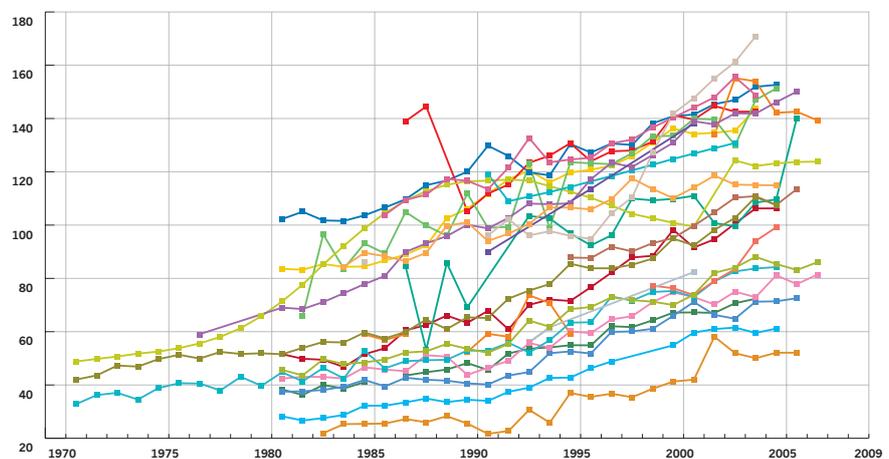
1. известные факторы риска заболевания раком молочной железы;
2. современные данные о влиянии определенных химических веществ на заболеваемость раком молочной железы, и, в частности, опасения относительно искусственных химических соединений, имитирующих женский гормон эстроген.

Большинство врачей и ученых пришли к единому мнению относительно факторов, которые могут влиять на вероятность заболевания женщины раком молочной железы, таких как возраст, вес, количество детей и наличие определенных так называемых «генов рака молочной железы». Все это называется «известными факторами риска».

Однако все эти и другие известные факторы риска могут объяснить только приблизительно половину случаев заболевания раком молочной железы, а в остальных случаях ученые и врачи не могут точно определить причину^{2,3}. Одним из предполагаемых дополнительных факторов риска заболевания раком молочной железы является окружающая среда, то есть мир вокруг нас. Это может быть неожиданностью для многих, так как считается, что рак молочной железы - в основном наследственное заболевание. Но это не так. Соотношение случаев заболевания раком молочной железы, связанных со специфическими наследственными генами, к общему количеству случаев на самом деле очень низкое. Приблизительно лишь 1 случай из каждых 10 – 20 случаев заболевания вызван наследственными «генами рака молочной железы»^{2, 4}. Действительно, исследования на близнецах подтверждают, что экологические факторы в большей мере, чем гены влияют на вероятность развития рака молочной железы (см. приведенный ниже раздел «Экологические факторы»). Следовательно, для более эффективной профилактики этого заболевания необходимо определить факторы окружающей нас среды, которые могут вызывать заболевание, и попытаться свести к минимуму их воздействие.

Одним из экологических факторов, который может вызывать рак молочной железы, является воздействие некоторых искусственных химических веществ. Появляются все новые подтверждения теории о том, что воздействие загрязняющих веществ в окружающей среде, пище и воде и химических веществ в товарах широкого потребления в наших домах, офисах или школах может являться фактором риска заболевания раком молочной железы^{5,6,7,8}.

г. Рисунок – случаи заболевания раком молочной железы среди женщин на 100 000 человек (Европейский Союз – ЕС 27)



Источник: Европейское отделение ВОЗ, база данных «Здоровье для всех» (НФА), июнь 2007

1. Известные факторы риска

Известные факторы риска заболевания раком молочной железы могут увеличить вероятность развития у женщины этого заболевания. Однако наличие одного или нескольких факторов риска не означает, что у женщины обязательно разовьется рак молочной железы, а каждый конкретный случай заболевания раком молочной железы нельзя объяснить каким-либо одним фактором, так как это заболевание часто бывает вызвано целым комплексом различных причин. Некоторые факторы риска женщины могут контролировать сами, например, употребление алкоголя, избыточный вес после менопаузы и физические нагрузки, в то время как другие, например, возраст, начало менструации и менопаузы, не зависят от женщины.

Известные факторы риска, рассматриваемые в настоящем обзоре:

- генетическая предрасположенность и анамнез;
- естественный эстроген;
- эстроген в фармацевтических препаратах – оральные контрацептивы (таблетки) и гормоно-заместительная терапия (HRT);
- избыточный вес и отсутствие физической нагрузки;
- употребление алкоголя;
- другие факторы риска.

Генетическая предрасположенность и анамнез

Широко распространено мнение о том, что рак молочной железы является в основном наследственным заболеванием, ошибочно. У 9 из 10 женщин, больных раком молочной железы, развитие заболевания не было обусловлено специфическими наследственными генами⁹, а у 8 из 9 женщин, больных раком молочной железы, среди близких родственников (матери, сестры или дочери) не было случаев заболевания раком молочной железы¹⁰.

Отмечен очень низкий процент женщин с мутациями генов BRCA1 и BRCA2, а наличие этих генов делало женщин особо подверженными развитию рака молочной железы^{11, 12}. Эти гены встречаются очень редко. Другие редкие мутации определенных генов могут также увеличить риск заболевания раком молочной железы у женщин¹³. Даже если женщина обладает одним или несколькими генами такого типа, это не означает, что у нее разовьется это заболевание. Это объясняется тем, что, как и многие другие гены, эти гены проявляют себя при определенном образе жизни и воздействии экологических факторов (см. приведенный ниже раздел «Экологические факторы»).

Естественный эстроген

Одним из наиболее известных факторов риска заболевания раком молочной железы является постоянное (на протяжении большей части жизни) воздействие эстрогена на организм женщины¹⁴. Хотя эстроген вырабатывается в организме женщины (в яичниках) и необходим для развития молочных желез, но, как ни парадоксально, эстроген также связан с развитием рака молочной железы посредством стимуляции и пролиферации раковых клеток молочной железы^{15, 16}. Действительно, чем дольше эстроген циркулирует в организме женщины, тем больше риск развития рака молочной железы. Например, хорошо известно, что чем больше менструальных циклов отмечается у женщины на протяжении ее жизни, тем выше общий риск заболевания раком молочной железы. Проще говоря, если у женщины менструации начинаются раньше среднего срока, а менопауза начинается позже, ее организм за всю ее жизнь подвергается воздействию большего количества естественного эстрогена (выделяемого яичниками во время каждого менструального цикла) и, следовательно, она подвержена повышенному риску развития рака молочной железы. У женщин, у которых менструации начались раньше среднего срока, риск увеличивается на 5% в год¹⁷, а при поздней менопаузе риск увеличивается на 3% в год¹⁸.

Деторождение также сокращает воздействие собственного эстрогена в течение жизни женщины, и, соответственно, риск заболевания раком молочной железы¹⁹. Считается, что каждая беременность снижает риск заболевания раком молочной железы на 7%²⁰. Это происходит потому, что на протяжении беременности яичники не вырабатывают эстроген. Считается, что это одна из причин повышения частоты заболеваемости раком молочной железы в западных странах, так как там женщины рожают реже и в более позднем возрасте или вообще не имеют детей.

Исследования показывают, что грудное вскармливание также сокращает риск заболевания раком молочной железы, и что чем дольше женщина кормит грудью, тем больше сокращается риск, уменьшаясь на 4,3% каждые 12 месяцев грудного вскармливания^{20, 21}. Точно не установлено, почему это происходит, но ученые считают, что кормление грудью может изменять клетки молочной железы и делать их менее подверженными развитию рака.

Эстроген в фармацевтических препаратах - «таблетки» и HRT

Доказано, что оральные контрацептивы (содержащие женские гормоны) незначительно повышают риск заболевания раком молочной железы. Риск медленно снижается после прекращения приема орального контрацептива и полностью устраняется спустя 10 лет после прекращения его приема²².

Использование препаратов для гормоно-заместительной терапии (HRT) в постклимактерический период может повысить риск развития у женщины рака молочной железы^{18, 23, 24, 25}. В связи с этим очень важно, чтобы перед началом гормоно-заместительной терапии женщины обсуждали со своими врачами все альтернативные методы лечения и сравнивали степень тяжести наблюдающихся симптомов и возможные побочные эффекты. В США, Германии и Франции статистика показывает, что за последние годы частота заболеваемости раком молочной железы значительно снизилась, что, как предполагается, является результатом снижения количества женщин, которым назначалась гормоно-заместительная терапия^{26, 27, 28}.

Подтвержденный многими исследованиями факт, что воздействие на женщину на протяжении ее жизни ее собственного естественного эстрогена и эстрогена в фармакологических препаратах (например, в оральных контрацептивах и препаратах для HRT) влияет на риск заболевания раком молочной железы, не может не вызвать предположения, что постоянное воздействие на наш организм искусственных химических веществ, имитирующих гормоны, может также играть свою роль (см. раздел 2).

Избыточный вес и отсутствие физической нагрузки

Избыточный вес и ожирение являются факторами риска заболевания раком молочной железы у женщин в постклимактерический период^{29, 30}. В связи с этим рекомендуется соблюдать диету, предотвращающую избыточный вес.

Физическая нагрузка снижает риск развития у женщины рака молочной железы^{29, 31}, поэтому рекомендуется регулярно выполнять физические упражнения. Государственные органы Великобритании рекомендуют умеренную физическую нагрузку в течение 30 минут пять раз в неделю³².



Употребление алкоголя и курение

Неоднократно подтверждалось, что употребление алкоголя повышает риск заболевания раком молочной железы у женщин как до, так и после менопаузы^{33, 34}. Женщинам рекомендуется ограничивать количество употребляемого алкоголя до 14 минимальных порций в неделю (одна минимальная порция – это стакан вина, полпинты пива или одинарная порция крепкого спиртного напитка)³⁵. Данные недавнего совместного исследования, объединившего результаты 50 отдельных исследований, также дают основания предполагать, что употребление даже небольшого количества алкоголя может увеличить риск заболевания раком молочной железы. Оно показало, что у непьющих женщин к 80 годам рак молочной железы развивался в 8,8% случаев, а у женщин, употребляющих 2 минимальные порции и 4 минимальных порции в день к 80 годам рак развивался в 10,1% и 11,6% случаев соответственно³⁶.

Долго считалось, что курение не оказывает значительного влияния на риск заболевания раком молочной железы^{2, 35}. Однако данные недавно проведенного исследования дают основания предполагать, что курение табака может увеличивать риск заболевания раком молочной железы³⁷. Было обнаружено, что пассивное курение незначительно увеличивает риск заболевания раком молочной железы, и данные исследования позволяют предполагать, что курение в подростковом возрасте может также увеличивать риск развития рака молочной железы у женщин в постклимактерическом периоде^{38, 39}. Однако необходимы дополнительные исследования для точного определения связи воздействия сигаретного дыма и рака молочной железы. В то же время, отказ от курения полезен для здоровья по многим другим причинам.

Другие факторы риска

Наряду с вышеперечисленными, другими факторами риска заболевания раком молочной железы являются рентгенотерапия при лимфоме Ходжкинса^{40, 41}, «плотные» молочные железы⁴², рост выше среднего⁴³ и наличие некоторых доброкачественных заболеваний молочной железы⁴⁴.

Кроме того, было подтверждено, что воздействие ионизирующего излучения, например рентгеновских лучей, увеличивает риск заболевания раком, но это не должно останавливать женщин от выполнения маммограмм, так как потенциальная польза раннего выявления опухолей молочной железы намного более значима, чем риск при воздействии очень малого количества рентгеновского излучения во время выполнения сканирования. Тем не менее, в будущем могут быть разработаны более предпочтительные альтернативные методы раннего выявления опухолей молочной железы. Данные исследований также дают основания предполагать, что женщины, работающие большее время по ночам, подвержены повышенному риску заболевания раком молочной железы^{45, 46, 47, 48}. Это может быть обусловлено воздействием искусственного освещения в ночное время, что подавляет выработку мелатонина, гормона, который, как считается, предотвращает рост раковых клеток и который может также увеличивать выделение эстрогена яичниками⁴⁵. Однако, необходимы дополнительные исследования для полного подтверждения связи между искусственным освещением в ночное время и раком молочной железы.

Фитоэстроген (растительный эстроген) – неясная роль в развитии рака молочной железы

Фитоэстроген присутствует в растениях и растительной пище, например, в соевых бобах, в льняном семени, и он может действовать на организм как эстроген, но данные о его возможном влиянии на развитие рака молочной железы противоречивы⁵⁰. В то время как в некоторых исследованиях не было обнаружено связи между фитоэстрогеном и раком молочной железы, данные других исследований свидетельствуют о том, что фитоэстроген может оказывать защитное действие против рака молочной железы. Совершенно очевидно, что необходимы дополнительные исследования фитоэстрогена для определения его роли при раке молочной железы, если такая роль существует.

Возможно, только за исключением риска в связи с работой в ночную смену, который необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях, все установленные или известные факторы риска, перечисленные выше, по мнению ученых и врачей, влияют на вероятность развития у женщины рака молочной железы. Однако, также известно, что эти факторы риска являются причиной лишь приблизительно половины случаев рака молочной железы. Что же могло вызвать остальные 50% случаев? И почему у многих женщин, в том числе молодых женщин⁵¹, развивается это заболевание?

Известные факторы риска заболевания раком молочной железы, увеличивающие уровни эстрогена в крови женщины

- Раннее начало менструаций
- Позднее начало менопаузы
- Отсутствие детей или поздние роды
- Отсутствие грудного вскармливания или кратковременное грудное вскармливание
- Использование оральных контрацептивов
- Использование гормоно-заместительной терапии
- Ожирение
- Регулярное употребление алкоголя⁴⁹



2. Экологические факторы

Рак молочной железы обусловлен сочетанием гормональных, генетических, связанных с образом жизни и экологических факторов. Факторы окружающей среды, то есть мира вокруг нас, считаются причиной остальных необъясненных 50% случаев при все возрастающей частоте заболеваемости.

Исследования на близнецах и женщинах-иммигрантках показали, насколько важной может быть роль окружающей среды. Исследования на близнецах в Скандинавии продемонстрировали, что только 27% случаев рака молочной железы можно объяснить генетическими факторами и, следовательно, 73% случаев обусловлены экологическими факторами⁵². Авторы исследования заявили, что их данные «указывают, что окружающая среда играет основную роль...». Дополнительным подтверждением влияния окружающей среды на вероятность заболевания раком явились данные исследований на японских женщинах (у которых традиционно наблюдалась более низкая частота заболеваемости раком молочной железы, чем у женщин на Западе), переселившихся в США. На протяжении одного или двух поколений частота заболеваемости раком молочной железы у потомков женщин-иммигранток из Японии увеличилась настолько, что сравнялась с частотой заболеваемости женщин в США⁵³.

Окружающая среда также может сильно влиять на вероятность заболевания раком молочной железы у женщин с повышенным риском этого заболевания вследствие наличия генов рака молочной железы. У женщин, рожденных до 1940 г. с одним или несколькими мутировавшими генами BRCA, к 50 годам рак молочной железы развивался в 24% случаев, а у женщин с такими же генами, рожденных после 1940 г., к 50 годам рак развивался в 67% случаев¹². Это доказывает, что в настоящее время основную роль играет определенный экологический фактор, и не только мутировавшие гены определяют риск заболевания раком молочной железы.

Воздействие искусственных химических веществ

Что же в окружающей нас среде может вызвать такие изменения? Ученые до сих пор не знают точно, какие экологические факторы являются причиной рака молочной железы, но в соответствии с одной заслуживающей внимания и все больше подтверждающейся теорией, это некоторые искусственные химические вещества, которые могут имитировать гормоны. Использование синтетических химических веществ резко повысилось за последние 50 лет, и они стали неотъемлемой частью повседневной жизни в 21-м столетии, делая нашу жизнь комфортной. Однако, к сожалению, очень мало используемых в настоящее время искусственных химических

веществ надлежащим образом исследованы на предмет их безопасности и токсичности⁵⁴, и сейчас становится ясно, что некоторые из них обладают нежелательными свойствами. Особое беспокойство вызывают химические вещества, которые приводят к раку в тканях молочной (грудной) железы при лабораторных исследованиях (канцерогены молочной железы)⁸, и химические вещества, которые могут имитировать эстроген. Химические вещества, имитирующие эстроген, относятся к группе веществ, называемых «гормональными разрушителями» или «эндокринными разрушителями» (эндокринные железы выделяют гормоны в организме). За последние годы все больше усиливается беспокойство ученых всего мира по поводу этих химических веществ. Оставшаяся часть настоящего обзора посвящена химическим веществам, разрушающим гормоны, и вопросу их возможной роли в развитии рака молочной железы.

Не все химические вещества вредны для здоровья. Действительно, все мы подвергаемся воздействию естественных и искусственных химических веществ, содержащихся в воздухе, которым мы дышим, пище, которую мы едим, воде, которую мы пьем, и товарах, которые мы используем в повседневной жизни. Но постепенно становится ясно, что необходимо идентифицировать химические вещества, обладающие вредными свойствами, и прекратить их использовать. Лабораторные исследования позволили ученым выявить химические вещества, которые могут имитировать эстроген, и те, которые предположительно могут вызывать рак.

Синтетический эстроген, например оральные контрацептивы и HRT

Доказано, что искусственный эстроген, содержащийся в оральных контрацептивах и препаратах для гормонозаместительной терапии, увеличивает риск развития у женщин рака молочной железы (см. выше).

Другая форма искусственного эстрогена - препарат диэтилstilбестерол назначался женщинам в 50-х и 60-х годах для предотвращения выкидыша. Этот препарат не только не оказался эффективным в предотвращении выкидышей, но также, по данным исследований, вдвойне повышал риск заболевания раком молочной железы у дочерей женщин, которые принимали этот препарат⁵⁵. Это показывает, как гормон, присутствующий в несоответствующее время (в данном случае во время развития плода женского пола в матке), может привести к заболеваниям родившегося ребенка в его дальнейшей жизни. Что если имитирующие гормоны химические вещества, присутствующие в окружающей среде, при их воздействии на беременных женщин приведут к подобным результатам?



Некоторые химические вещества в окружающей среде, обладающие эстроген-разрушающими свойствами

- ДДТ – хотя этот пестицид запрещен в Европе уже несколько десятилетий, продукты его распада все еще обнаруживаются в пищевой цепи, и, следовательно, основным путем его поступления в организм является пища⁵⁶.
- Несколько других пестицидов, например некоторые пиретроидные инсектициды^{57, 58} и метоксихлор, который в настоящее время запрещен, также влияют на рецептор эстрогена⁵⁹.
- Полихлорированные бифенилы – используются в конденсаторах и трансформаторах, а также в некоторых строительных материалах. Их производство в Европе давно прекращено, но вследствие высокой устойчивости полихлорированных бифенилов их воздействие продолжается, в основном через пищу^{60, 61, 54}.
- Диоксины – побочные продукты, которые специально не производятся, но выделяются при сгорании угля, нефти или содержащих хлор материалов. Они выделяются мусоросжигательными печами, целлюлозно-бумажными заводами и металлообрабатывающими предприятиями. Они высокотоксичны и обнаруживаются в пищевой цепи^{8, 62}.
- Бисфенол А – используется в пластмассах и полимерах для изготовления емкостей для воды, пищевых контейнеров, внутреннего покрытия консервных банок для пищевых продуктов и напитков, столовой посуды, зубных пломбировочных материалов и детских бутылочек. Воздействие происходит посредством вымывания бисфенола А из упаковок в пищу и напитки⁶³.
- Парабены – консерванты и антиоксиданты, используемые в туалетных принадлежностях и косметических средствах, например дезодорантах для подмышечной зоны. Лабораторные эксперименты дают основания предполагать, что некоторые парабены могут разрушать эстроген, и имеются данные о том, что бутилпарабен имитирует эстроген после всасывания через кожу^{64, 65}.
- УФ-фильтры – например, бензофенон 4-метил-бензелиден камфора. Некоторые химические вещества, используемые в солнцезащитных кремах, способны разрушать эстроген и вызывать побочные эффекты у животных. Некоторые УФ-фильтры, обладающие эстрогенной активностью, способны впитываться через кожу^{66, 67, 68, 69}.
- Алкилфенолы, в том числе нонилфенол и октилфенол – обнаружены в пластмассах, красках, чернилах и чистящих средствах, а также используются при обработке тканей. Использование нонилфенола в настоящее время строго контролируется, но нонилфенол и октилфенол обладают эстрогенными свойствами при воздействии на организм. Они могут встречаться в пищевых продуктах в качестве примесей. Воздействие может произойти через впитывание в кожу, вдыхание и с пищевыми продуктами^{70, 71}.

К сожалению, ранние исследования связи между воздействием химических веществ и раком молочной железы не рассматривали многофакторное воздействие во время уязвимых стадий развития организма. В этом, возможно, заключается причина того, что такие исследования в основном оказались безрезультатными.

Чем больше ученые узнают о роли влияния химических веществ на здоровье человека, тем очевиднее становится, что необходим иной подход, обеспечивающий более обоснованное исследование воздействия химических веществ на организм человека. В недавних исследованиях были выделены два решающих фактора:

- i) смесь химических веществ, имитирующих эстроген, которая воздействует на всех нас («эффект коктейля»);
- ii) уязвимые стадии развития организма, во время которых происходит воздействие химических веществ («временной фактор»).

Осознание этих факторов делает теорию относительно имитирующих эстроген химических веществ и их роли в заболевании раком молочной железы все более убедительной. Были опубликованы данные исследований временного фактора и характера воздействия имитирующих эстроген химических веществ. Эти исследования предоставили крайне важные сведения о трудных для понимания причинах развития рака молочной железы.

1) ЭФФЕКТ КОКТЕЙЛЯ

Хотя существует теория о роли химических веществ, имитирующих эстроген, в развитии рака молочной железы, невозможно доказать роль отдельных химических веществ, в частности потому, что мы никогда не подвергаемся воздействию какого-либо одного из этих веществ. При современном образе жизни мы подвергаемся воздействию коктейля из различных химических веществ, многие из которых по своим свойствам схожи с гормонами. Недавние исследования показали, что различные химические вещества могут усиливать действие естественного эстрогена, даже если эти искусственные имитирующие эстроген химические вещества присутствуют в очень малых концентрациях и сами по себе не оказывают влияния на организм^{5, 72}. Появились новые подтверждения того, что у некоторых женщин, подвергающихся в настоящее время воздействию смеси химических веществ, имитирующих эстроген, может повыситься риск заболевания раком молочной железы. Впервые исследование среди женщин в Испании показало, что рак молочной железы был связан с общим уровнем определенных искусственных химических веществ,

имитирующих эстроген (за исключением естественных гормонов) в организме женщины⁷³. Это первое подтверждение того, что имитирующие эстроген химические вещества в окружающей среде могут играть роль в развитии рака молочной железы.

II) ВРЕМЕННОЙ ФАКТОР

Помимо исследования воздействия на нас смеси химических веществ, необходимо изучать уровни этих веществ в наиболее важные периоды развития организма, например, при внутриутробном развитии или в период полового созревания.

Недавнее исследование в США выявило, что химические вещества оказывают наиболее сильное воздействие в период полового созревания. Исследование показало, что у женщин, подвергавшихся в период полового созревания воздействию ДДТ в относительно высоких концентрациях, риск развития рака молочной железы в дальнейшем был в пять раз выше, чем у женщин, подвергавшихся воздействию ДДТ в низких концентрациях⁷⁴. Исследование также выявило, что воздействие ДДТ после периода полового созревания не повышало риск развития рака молочной железы.

Трагическая история диэтилstilбестерола показала, что воздействие химических веществ, имитирующих эстроген, на стадии внутриутробного развития может оказать разрушительное влияние на развитие молочной железы в дальнейшем. Исследования беременных самок грызунов с использованием имитирующего эстроген химического вещества, называемого бисфенол А (который широко применялся в изготовлении потребительских товаров), также показали, что внутриутробное воздействие может вызвать изменения ткани молочной железы у растущего плода с возможными последствиями в дальнейшем^{75, 76}. Действительно, воздействие этого химического вещества, имитирующего эстроген, в дальнейшем делает животных более подверженными развитию рака молочной железы при последующем воздействии канцерогенного вещества⁷⁷. Пока еще недостаточно фактов для подтверждения этой связи у людей, но в связи с широким распространением бисфенола А многие ученые высказывают все большее беспокойство по этому поводу.

Эти исследования показывают, почему жизненно необходимо изучать воздействие химических веществ, потенциально вызывающих рак молочной железы, в уязвимые периоды развития организма, что может происходить за несколько десятилетий до того, как начнется заболевание. Только тогда ученые смогут выяснить, какие именно химические вещества могут влиять на развитие рака молочной железы.

Профилактика рака молочной железы – передовые тенденции

Женщины, которые хотят снизить риск развития рака молочной железы, могут сделать выбор относительно некоторых аспектов своего образа жизни, например, употребления алкоголя. Но женщины не в состоянии контролировать многие известные факторы риска, например, поздний климакс. Следовательно, существует не так много реальных возможностей для снижения риска развития рака молочной железы. Однако, учитывая накапливающиеся свидетельства, можно утверждать, что имеет смысл попытаться меньше подвергаться воздействию химических веществ, имитирующих гормоны. Королевское научное общество Великобритании⁷⁸ дало следующие рекомендации относительно химических веществ, разрушающих гормоны:

«Несмотря на отсутствие определенного мнения, целесообразно свести к минимуму воздействие химических веществ, разрушающих гормоны, на людей, в особенности на беременных женщин.»

Также, в Пражской декларации 2005 г., посвященной эндокринным разрушителям⁷⁹, которую подписали более 200 научных экспертов из стран Европы и США, рекомендуются меры предосторожности в отношении химических веществ, разрушающих гормоны:

«В обозримом будущем контроль за применением эндокринных разрушителей должен будет преодолеть противоречие между вероятностью тяжелых, возможно, необратимых нарушений, и задержкой получения данных, пригодных для всесторонней оценки риска. Учитывая значение возможных рисков, мы очень надеемся, что отсутствие достаточного научного подтверждения не будет препятствовать проведению профилактических мероприятий в целях сокращения риска.»

Женщины могут ограничить по возможности использование бытовой химии, пластиковых пищевых пакетов и упаковок, продукции группы «сделай сам» (например, материалы для самостоятельного ремонта дома) и косметики. Также они могут стараться избегать попадания в организм пестицидов, употребляя экологически чистые фрукты и овощи. Действительно ли каждой женщине необходимо иметь список всех известных имитирующих эстроген химических веществ и читать каждую этикетку перед тем, как положить товар на тележку в супермаркете, будь то туалетные принадлежности или фрукты и овощи, а также проверять состав каждого предмета домашнего обихода, например, занавески для ванной или напольного покрытия на кухне, которые вы недавно заменили и они еще имеют запах?

Решение очевидно – необходимо вмешательство регулирующих органов. СНЕМ Trust и Альянс по воздействию окружающей среды на здоровье (HEAL) пришли к единому мнению, что регулирующие органы должны нести ответственность за определение и устранение из обихода вредных химических веществ, в частности, разрушителей гормонов, для использования вместо них безопасных заменителей.

В ближайшее время, учитывая количество потенциально влияющих на организм химических веществ и другие противоречивые факторы, будет невозможно определить роль воздействия химических веществ в развитии рака молочной железы. Однако перед лицом многочисленных человеческих трагедий известные ученые во всем мире начинают поднимать вопрос о том, сколько же нужно научных доказательств? Некоторые считают, что доказательств вполне достаточно.

Государственным органам гораздо проще переложить всю ответственность на самих женщин и говорить о физических упражнениях и контроле веса. Однако в настоящее время возрастающее число научных доказательств требует от правительственных органов соответствующих действий и обеспечения более строгого контроля за воздействием химических веществ.



Дополнительная информация

Веб-сайт CHEM Trust – рак молочной железы:

<http://www.chemtrust.org.uk/>

Альянс по воздействию окружающей среды на здоровье (HEAL) – веб-сайт проекта «Мониторинг воздействия химических веществ на здоровье» – раздел «Chemicals and Diseases: Breast cancer» (Химические вещества и заболевания: рак молочной железы)

<http://www.chemicalshealthmonitor.org/>

Список литературы

- ¹ World Health Organisation (WHO) (2007). WHO/Europe, European HFA database, June 2007. (<http://www.euro.who.int/hfad>)
- ² Sasco AJ, Kaaks R, Little RE. (2003). Breast cancer: occurrence, risk factors and hormone metabolism. *Expert Rev Anticancer Ther.*, 3(4), pp546-62.
- ³ Madigan, MP, Ziegler, RG, Benichou, J, Byrne, C, Hoover RN (1995). Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst*, 87, pp1681-1685.
- ⁴ Ford D, Easton DF, Peto J (1995). Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet.*, 57(6), pp1457-1462.
- ⁵ Kortenkamp, A (2006). Breast cancer, oestrogens and environmental pollutants: a re-evaluation from a mixture perspective. *Int J Androl*, 29, pp193-198.
- ⁶ Donovan M, Tiwary CM, Axelrod D, Sasco AJ, Jones L, Hajek R, Sauber E, Kuo J, Davis DL. (2007). Personal care products that contain estrogens or xenoestrogens may increase breast cancer risk. *Med Hypotheses*, 68(4), pp756-66.
- ⁷ Safe, S and Papineni, S (2006). The role of xenoestrogenic compounds in the development of breast cancer. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27(8), pp447-454.
- ⁸ Brody JG, Rudel RA. (2003). Environmental pollutants and breast cancer. *Environ Health Perspect.*, 111(8), pp1007-1019.
- ⁹ Edlich RF, Winters KL, Lin KY. (2005). Breast cancer and ovarian cancer genetics. *J Long Term Eff Med Implants.*, 15(5), pp533-545.
- ¹⁰ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2001). Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*, 358(9291), pp1389-1399.
- ¹¹ Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF (2003). Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.*, 72(5), pp1117-1130.
- ¹² King MC, Marks JH and Mandell JB (2003). Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, 302, pp643-646.
- ¹³ Bradbury AR, Olopade OI (2007). Genetic susceptibility to breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord.*, 8(3), pp255-67.
- ¹⁴ Travis, RC, and Key, TJ (2003). Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res.*, 5, pp239-247.
- ¹⁵ Russo, IH and Russo, J (1998). Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *J Mamm Gland Biol Neoplasia*, 3, pp49-61.
- ¹⁶ Snedeker SM, Diaugustine RP (1996). Hormonal and environmental factors affecting cell proliferation and neoplasia in the mammary gland. *Prog Clin Biol Res.*, 394, pp211-53.

- ¹⁷ Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Howe GR, Kushi LH, Marshall JR, Miller AB, Speizer FE, Willett W, Wolk A, Yaun SS (1997). Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control*, 8, pp49-56.
- ¹⁸ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997). Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*, 350(9084), pp1047-1059.
- ¹⁹ Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. (2005). The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res.*, 7(3), pp131-42.
- ²⁰ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002b). Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*, 360(9328), pp187-195.
- ²¹ Schack-Nielsen L, Larnkjaer A, Michaelsen KF (2005). Long term effects of breastfeeding on the infant and mother. *Adv Exp Med Biol.*, 569, pp16-23.
- ²² Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996). Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*, 347(9017), pp1713-1727.
- ²³ Greiser CM, Greiser EM and Doeren M (2005) Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: a meta-analysis of epidemiological studies and randomised controlled trials. *Hum Reprod Update* 11, 561-573.
- ²⁴ Million Women Study Collaborators (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet*, 362, 419-427.
- ²⁵ Women's Health Initiative (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*, 288, pp321-332.
- ²⁶ Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon D and Hoover RN (2007). Breast cancer incidence, 1980-2006: Combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 99, pp1152-1161.
- ²⁷ Katalinic A and Rajal R (2007). Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Prev Treat* (In press).
- ²⁸ Allemand H, Seradour B, Weill A, Ricordeau P. (2008) Decline in breast cancer incidence in 2005 and 2006 in France: a paradoxical trend. *Bull Cancer*, 95(1), pp11-15.
- ²⁹ Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D; Million Women Study Collaboration (2007). Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*, 335(7630), p1134.
- ³⁰ IARC - International Agency for Research on Cancer (2002) IARC handbooks of cancer prevention, Handbook 6 - Weight Control and Physical Activity. IARC Press, Lyon, France.
- ³¹ Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, van Leeuwen FE; TFPAC.(2007). Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology*, 18(1), pp137-57.
- ³² Department of Health, UK (2004). "At least five a week: Evidence on the impact of physical activity and its relationship to health". A report from the Chief Medical Officer. Published 29 April 2004.
http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4080994

- ³³ Singletary KW, Gapstur SM. (2001). Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA*, 286(17), pp2143-2151.
- ³⁴ Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Bogdan GF, Baron J, MacMahon B, Willett WC (1995). Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst.*, 87, pp923-929.
- ³⁵ Cancer Research UK (2007). About breast cancer: Breast cancer risks and causes. <http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=3285>
- ³⁶ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002a). Alcohol, tobacco and breast cancer - collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*, 87(11), pp1234-1245.
- ³⁷ Johnson KC. (2005). Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer.*, 117(4), pp619-628.
- ³⁸ Ha M, Mabuchi K, Sigurdson AJ, Freedman DM, Linet MS, Doody MM, Hauptmann M. (2007). Smoking cigarettes before first childbirth and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol.*, 166(1), pp55-61.
- ³⁹ Marcus PM, Newman B, Millikan RC, Moorman PG, Baird DD, Qaqish B. (2000). The associations of adolescent cigarette smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*, 11(3), pp271-278.
- ⁴⁰ Sanna G, Lorizzo K, Rotmensz N, Bagnardi V, Cinieri S, Colleoni M, Nolè F, Goldhirsch A. (2007). Breast cancer in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma survivors. *Ann Oncol.*, 18(2), pp288-92.
- ⁴¹ Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. (1993). Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.*, 85(1), pp25-31.
- ⁴² Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, Hankinson SE. (2007). Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.*, 99(15), pp1178-1187.
- ⁴³ Berkey CS, Frazier AL, Gardner JD, Colditz GA. (1999). Adolescence and breast carcinoma risk. *Cancer*, 85(11), pp2400-2409.
- ⁴⁴ Webb PM, Byrne C, Schnitt SJ, Connolly JL, Jacobs T, Peiro G, Willett W, Colditz GA. (2002). Family history of breast cancer, age and benign breast disease. *Int J Cancer*, 100(3), pp375-378.
- ⁴⁵ Davis S, Mirick DK, Stevens RG. (2001). Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.*, 93(20), pp1557-1562.
- ⁴⁶ Hansen J. (2001). Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology*, 12(1), pp74-77.
- ⁴⁷ Hansen J. (2006). Risk of breast cancer after night- and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark. *Cancer Causes Control*, 17(4), pp531-537.
- ⁴⁸ Stevens RG. (2006). Artificial lighting in the industrialized world: circadian disruption and breast cancer. *Cancer Causes Control*, 17(4), pp501-507.
- ⁴⁹ Reichman ME, Judd JT, Longcope C, Schatzkin A, Clevidence BA, Nair PP, Campbell WS, Taylor PR. (1993). Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 5;85(9), pp722-7.
- ⁵⁰ Rice S and Whitehead SA (2006). Phytoestrogens and breast cancer – promoters or protectors? *Endocrine-Related Cancer*, 13, pp995-1015

- ⁵¹ Newby JA, Busby CC, Howard CV, Platt MJ. (2007). The cancer incidence temporality index: An index to show temporal changes in the age of onset of overall and specific cancer (England and Wales, 1971-1999). *Biomed Pharmacother.*, 61(10), pp623-30.
- ⁵² Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. (2000) Environmental and heritable factors in the causation of cancer - Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.*, 343, pp78-85.
- ⁵³ Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. (1991). Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer.*, 63(6), pp963-6.
- ⁵⁴ European Commission, Environment Directorate General (2007). REACH in brief. Oct 2007. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/pdf/2007_02_reach_in_brief.pdf
- ⁵⁵ Palmer, JR, Wise, LA, Hatch, EE, Troisi, R, Titus-Ernstoff, L, Strohsnitter, W, Kaufman, R, Herbst, AL, Noller, KL, Hyer, M and Hoover, RN (2006). Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 15(8), pp1509-1514.
- ⁵⁶ Soto, AM, Sonnenschein, C, Chung, KL, Fernandez, MF, Olea, N, Serrano, FO (1995). The E-SCREEN assay as a tool to identify oestrogens: an update on oestrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspect.*, 103 (7), pp113-122.
- ⁵⁷ McCarthy AR, Thomson BM, Shaw IC, Abell AD. (2006). Estrogenicity of pyrethroid insecticide metabolites. *J Environ Monit.*, 8(1), pp197-202.
- ⁵⁸ Kim SS, Lee RD, Lim KJ, Kwack SJ, Rhee GS, Seok JH, Lee GS, An BS, Jeung EB, Park KL. (2005). Potential estrogenic and antiandrogenic effects of permethrin in rats. *J Reprod Dev.*, 51(2), pp201-210.
- ⁵⁹ Kojima H, Katsura E, Takeuchi S, Niiyama K, Kobayashi K. (2004). Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environ Health Perspect.*, 112(5), pp524-531.
- ⁶⁰ DeCastro BR, Korrnick SA, Spengler JD, Soto AM. (2006). Estrogenic activity of polychlorinated biphenyls present in human tissue and the environment. *Environ Sci Technol.*, 40(8), pp2819-2825.
- ⁶¹ Arcaro KF, Yi L, Seegal RF, Vakharia DD, Yang Y, Spink DC, Brosch K, Gierthy JF. (1999). 2,2',6,6'-Tetrachlorobiphenyl is estrogenic in vitro and in vivo. *J Cell Biochem.*, 72(1), pp94-102.
- ⁶² Wang SL, Chang YC, Chao HR, Li CM, Li LA, Lin LY, Pöpke O. (2006). Body burdens of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls and their relations to estrogen metabolism in pregnant women. *Environ Health Perspect.*, 114(5), pp740-745.
- ⁶³ Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. (2006). Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol.* 254-255, pp179-186.
- ⁶⁴ Darbre PD. (2006). Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, 20(1), pp121-143.
- ⁶⁵ Harvey PW, Darbre P. (2004). Endocrine disrupters and human health: could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women? *J Appl Toxicol.*, 24(3), pp167-176.
- ⁶⁶ Kunz PY, Fent K. (2006). Estrogenic activity of UV filter mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 217(1), pp86-99.
- ⁶⁷ Schlecht C, Klammer H, Wuttke W, Jarry H. (2006). A dose-response study on the estrogenic activity of benzophenone-2 on various endpoints in the serum, pituitary and uterus of female rats. *Arch Toxicol.*, 80(10), pp656-61.
- ⁶⁸ Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. (2001). In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect.*, 109(3), pp239-44.

- ⁶⁹ Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, Conscience M, Maerker K, Henseler M, Gruetter M, Herzog I, Reolon S, Ceccatelli R, Faass O, Stutz E, Jarry H, Wuttke W, Lichtensteiger W.(2004). Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters--an update. *Toxicology*, 205(1-2), pp113-122.
- ⁷⁰ Blom A, Ekman E, Johannisson A, Norrgren L, Pesonen M. (1998). Effects of xenoestrogenic environmental pollutants on the proliferation of a human breast cancer cell line (MCF-7). *Arch Environ Contam Toxicol.*, 34(3), pp306-10.
- ⁷¹ Soto, A. M., Justicia, H., Wray, J. W. and Sonnenschein, C. (1991). p-Nonylphenol, an estrogenic xenobiotic released from 'modified' polystyrene. *Environ Health Perspect.*, 92, pp167-173.
- ⁷² Silva E, Rajapakse N, Kortenkamp A. (2002). Something from "nothing"--eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects. *Environ Sci Technol.*, 36(8), pp1751-1756.
- ⁷³ Ibarluzea, JJ, Fernandez, MF, Santa-Marina, L, Olea-Serrano, MF, Rivas, AM, Aurrekoetxea, JJ, Exposito, J, Lorenzo, M, Torne, P, Villalobos, M, Pedraza, V, Sasco, AJ and Olea, N (2004). Breast cancer risk and the combined effect of environmental oestrogens. *Cancer Causes Control*, 15, pp591-600.
- ⁷⁴ Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM and Sholtz RI (2007). DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect.*, 115(10), pp1406-1414.
- ⁷⁵ Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. (2007). Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reprod Toxicol.*, 23(3), pp383-90.
- ⁷⁶ Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. (2005). Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology*, 146(9), pp4138-47.
- ⁷⁷ Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque EH, Muñoz-de-Toro M. (2007). Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environ Health Perspect.*, 115(1), pp80-86.
- ⁷⁸ Royal Society, The (2000). Endocrine disrupting Chemicals (EDCs). Document 06/00, June 2000, www.royalsoc.ac.uk
- ⁷⁹ Prague Declaration on Endocrine Disruption (2005). <http://www.ehponline.org/docs/2007/10517/suppl.pdf>
(Part of the Mini-Monograph: Introduction: Endocrine Disruptors—Exposure Assessment, Novel End Points, and Low-Dose and Mixture Effects, *Environmental Health Perspectives* Volume 115, Number S-1, December 2007, <http://www.ehponline.org/members/2007/10517/10517.html>)

