

KLINIKINIAI TYRIMAI

Sąsajos tarp kadmio ir krūties vėžio

Loreta Strumylaitė, Algirdas Boguševičius¹, Stanislovas Ryselis, Darius Pranys², Lina Poškienė², Rima Kregždytė, Olegas Abdrachmanovas, Rūta Asadauskaitė
Kauno medicinos universiteto Biomedicininų tyrimų institutas,
¹Chirurgijos klinika, ²Patologinės anatomijos klinika

Raktažodžiai: kadmio, krūties vėžys, hormonų receptoriai.

Santrauka. Kadmio yra žinomas plaučių vėžio kancerogenas. Kai kurie moksliniai tyrimai rodo, kad kadmio gali didinti riziką susirgti krūties vėžiu.

Darbo tikslas. Įvertinti kadmio koncentraciją krūties vėžiu ir gerybiniais augliais sergančių moterų krūties audinyje.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Kadmio koncentracija nustatyta 21 sergančiajai krūties vėžiu ir 19 sergančiųjų gerybiniais krūties augliais. Kiekvienai moteriai paimti du krūties audinio mėginiai – auglio ir šalia esančio sveiko audinio. Kadmio krūties audinyje nustatytas atominės absorbcinės spektrometrijos metodu (Perkin-Elmer, Zeeman 3030).

Rezultatai. Kadmio koncentracijos vidurkis – 33,1 ng/g (95 proc. PI=21,9–44,4) krūties vėžiu sergančių moterų naviko audinyje ir 10,4 ng/g (95 proc. PI=5,6–15,2) tų pačių moterų sveikame krūties audinyje ($p=0,002$). Gerybiniais krūties augliais sergančioms moterims nustatyta 17,5 ng/g (95 proc. PI=8,4–26,5) ir 11,8 ng/g (95 proc. PI=5,1–18,5) ($p=0,3144$), atitinkamai. Kadmio koncentracija piktybiniame navike reikšmingai skyrėsi nuo gerybiniam auglyje rastos metalo koncentracijos ($p=0,009$).

Išvada. Kadmio koncentracija krūties piktybinio naviko audinyje yra reikšmingai didesnė nei sveikame tų pačių moterų krūties audinyje arba gerybinio auglio audinyje. Būtinai tolesni tyrimai, siekiant nustatyti sąsajas tarp kadmio koncentracijos krūties piktybinio naviko audinyje ir estrogenų receptorių bei rūkymo.

Įvadas

Kadmio yra vienas toksiškiausių sunkiųjų metalų, kuris, toksinių medžiagų ir ligų registro duomenimis, priklauso 20 pavojingiausių elementų sąrašui (1). Žalingas metalo poveikis žmogui padidėjo išaugus šio metalo panaudojimui pramonėje: nikelio-kadmio baterijų, pigmentų, plastmasių, cinko ir kitų specialiųjų lydinų, trąšų ir pesticidų gamyboje. Dėl to padidėjo atmosferos oro, dirvožemio, vandens užterštumas kadmio (2). Kadmio naudojamas kosmetinių priemonių (3, 4), dantų protezų gamybai (5, 6). Kadmio yra tabake, kur jo koncentracija svyruoja nuo 1 iki 2 μg/g sausojo svorio – tai atitiktų 0,5–1 μg vienoje cigaretėje (7). Į žmogaus organizmą šis metalas patenka per virškinimo ir kvėpavimo organų sistemas. Per dieną 70 kg sveriantis žmogus su maistu gali gauti

iki 70 μg kadmio, tačiau tik apie 5 proc. metalo rezorbuojasi virškinamajame trakte (2, 8). Galimi šio metalo absorbcijos svyravimai. Padidėjusi kadmio absorbcija nustatyta metalui jautrioms moterims (9) arba moterims, kurioms trūksta geležies (10, 11). Kvėpavimo takuose rezorbuojasi iki 50 proc. į juos patekusio metalo. Apie 10 proc. įkvėpto kadmio oksido nusėda plaučių audinyje, 30–40 proc. absorbuojasi į rūkančiųjų kraują (7).

Kadmio yra plaučių vėžį sukeliantis kancerogenas (12). Kai kurie tyrimai rodo, jog kadmio gali būti ir krūties vėžio rizikos veiksnys. Nustatyta, kad moterims, kurių šlapime rasta du ir daugiau kartų didesnė kadmio koncentracija, buvo daugiau kaip du kartus didesnė rizika susirgti krūties vėžiu (13). Daugiau kaip septynis kartus didesnė rizika susirgti krūties vėžiu

yra vaikų neturinčioms ir surūkančioms 20 ir daugiau cigarečių per dieną ar rūkančioms 20 ir daugiau pakelinių metų moterims (14).

Eksperimentiniai tyrimai rodo, jog kadmio „mėgdžioja“ estradiolį estrogenams jautriose krūties vėžio ląstelėse, aktyvina estrogenų α receptorius (ER), prie kurių jungdamasis slopina estradiolio prisijungimą. Dėl šių savybių, t. y. gebėjimo prisijungti ir aktyvinti augimo mediatoriais laikomus ER, kadmio gali didinti riziką susirgti krūties vėžiu (15, 16).

Ankstesni tyrimai parodė padidėjusią kadmio, gyvsidabrio, švino, chromo, cinko, geležies, nikelio (17) bei titano (18) koncentraciją krūties piktybinio naviko audinyje. Kai kurie mokslininkai nustatė labai dideles kadmio koncentracijas krūties vėžiu sergančių moterų ir sveikų moterų krūties audinyje (3,2–86,9 ir 0,1–160,4 $\mu\text{g/g}$), tačiau reikšmingo skirtumo tarp kadmio kiekio tirtų moterų krūties audinyje nerado (19).

Šio tyrimo tikslas – įvertinti kadmio koncentraciją krūties vėžiu ir gerybiniais augliais sergančių moterų krūties audinyje.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimo dalyvavo 21 moteris, kuriai nustatyta ir histologiškai patvirtinta krūties vėžio diagnozė (TLK 10 C50) bei 19 moterų, kurioms diagnozuota ir histologiškai patvirtinta gerybinio krūties auglio diagnozė (TLK 10 D24). Visos tiriamosios 2007 kovo – rugsėjo mėn. gydytos Kauno medicinos universiteto klinikų Chirurgijos klinikoje.

Kiekvienai moteriai paimti du krūties audinio mėginiai – auglio ir šalia esančio sveiko audinio, kurių svoris – 50–250 mg. Iki kadmio analizės audinių mėginiai laikyti šaldymo kameroje. Audinių mėginiai ištirpinti 0,125 M NaOH. Kadmio audinyje nustatytas atominės absorbcinės spektrometrijos metodu (Perkin-Elmer, Zeeman 3030) (20).

Estrogenų (ER)/progesterono (PR) receptoriai nustatyti imunohistocheminiu metodu krūties vėžiu sergančių moterų piktybinio naviko audinyje naudojant „Novocastra“ firmos žymenis (21).

Tyrimo sutikusios dalyvauti moterys užpildė klausimyną, kurį sudarė bendrieji klausimai apie asmenį, socialinę ekonominę padėtį, šeimos vėžio ir ginekologinę anamnezę, gyvenseną (rūkymą, alkoholinių gėrimų vartojimą, dietą, fizinį aktyvumą), aplinkos veiksnius (dulkes, chemines medžiagas, radiaciją darbo aplinkoje, pasyvų rūkymą).

Duomenų analizei taikyti aprašomosios ir lyginamosios statistikos bei statistinių ryšių vertinimo metodai. Pateiktos aprašomosios charakteristikos: mini-

mali ir maksimali reikšmė, mediana, aritmetinis vidurkis, jo standartinis nuokrypis bei 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI). Sąsaja tarp kadmio koncentracijos naviko audinio mėginyje ir amžiaus, estrogenų receptorių (1 – neigiami estrogenų/neigiami progesterono receptoriai (ER–/PR–), 2 – neigiami estrogenų/teigiami progesterono receptoriai (ER–/PR+), 3 – teigiami estrogenų/neigiami progesterono receptoriai (ER+/PR–), 4 – teigiami estrogenų/teigiami progesterono receptoriai (ER+/PR+)), nėštumų ir vaikų skaičiaus, įvertinta, apskaičiavus Spearman koreliacijos koeficientą. Rodikliams palyginti taikyti neparametriniai Kruskal-Wallis ir Wilcoxon kriterijai. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant STATA 7 programą.

Tyrimas atliktas, gavus Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto sutikimą (2007-01-10 Nr. BE-2-1, protokolo Nr. 5/2007).

Rezultatai

Tyrimo duomenimis, duktalinė karcinoma nustatyta 76,2 proc., lobulinė – 9,5 proc., mucininė – 4,5 proc., mišri – duktalinė ir mucininė karcinoma – 9,5 proc. krūties vėžiu sergančių moterų. ER+/PR+ nustatyta 28,5 proc., ER+/PR– rasta 14,3 proc., ER–/PR+ nustatyta 4,8 proc., o ER–/PR– rasta 38,1 proc. krūties vėžiu sergančių tiriamųjų. Trims moterims (14,3 proc.), kurioms diagnozuota duktalinė karcinoma *in situ* – ER/PR nerasta.

Kadmio koncentracijos vidurkis krūties vėžiu sergančių moterų naviko audinyje buvo reikšmingai didesnis nei tų pačių moterų sveikame krūties audinyje nustatyta metalo koncentracija (1 lentelė). Kadmio koncentracija piktybiniame navike buvo reikšmingai didesnė už gerybiniame auglyje nustatytą metalo koncentraciją.

Kadmio koncentracija krūties vėžiu sergančiųjų naviko audinyje, kurių auglio mėginyje nustatyta estrogenų receptorių, buvo pusantro karto didesnė nei moterų, kurių auglio mėginyje minėtų receptorių nerasta, tačiau skirtumas tarp metalo koncentracijų nebuvo reikšmingas ($p=0,09$) (2 lentelė).

Tiek krūties vėžiu, tiek gerybiniais krūties augliais sergančių moterų auglio mėginyje kadmio kiekis nepriklausė nuo rūkymo, t. y. kiekvienoje minėtoje grupėje skirtumo tarp metalo koncentracijos rūkančių ir nerūkančių tiriamųjų krūties auglio mėginyje nenustatėme. Krūties vėžiu sergančioms ir kada nors rūkusioms moterims rasta $48,6\pm 37$ ng/g, o nerūkusioms – $30,6\pm 22,6$ ng/g kadmio ($p=0,3147$). Gerybiniais krūties augliais sergančių ir rūkusių tiriamųjų auglio audinyje rasta metalo koncentracija taip pat reikšmin-

1 lentelė. Kadmio koncentracija (ng/g) krūties audinyje

Tiriamosios	Audinys	N	Minimali reikšmė	Maksimali reikšmė	Mediana	Vidurkis	95 proc. PI
Sergančiosios piktybinio naviku	Naviko audinys	21	2,2	91,0	24,1	33,1* ^o	21,9–44,4
	Sveikas audinys	21	1,2	34,9	5,9	10,4	5,6–15,2
Sergančiosios gerybinio augliu	Naviko audinys	19	0,6	69,2	10,5	17,5	8,4–26,5
	Sveikas audinys	19	0,8	46,5	7,7	11,8	5,1–18,5

*p=0,009 tarp kadmio koncentracijos piktybiniame navike ir gerybiniame auglyje.

^op=0,002 tarp kadmio koncentracijos piktybinio naviko audinyje ir sveikame tų pačių moterų krūties audinyje.

2 lentelė. Kadmio koncentracija (ng/g) krūties vėžiu sergančiųjų naviko audinyje priklausomai nuo estrogenų receptorių

Estrogenų receptoriai (ER)	N	Minimali reikšmė	Maksimali reikšmė	Mediana	Vidurkis	95 proc. PI	p
ER ⁺ ^a	9	9,5	87,2	47,2	43,1	24,3–61,8	0,09
ER ⁻ ^b	9	2,2	91,0	24,1	29,3	9,4–49,2	

^agrupei priklauso moterys, kurių piktybinio naviko audinyje nustatyta teigiamų estrogenų/progesterono receptorių (ER+/PR+) arba teigiami estrogenų / neigiamų progesterono receptoriai (ER+/PR-).

^bgrupei priklauso moterys, kurių piktybinio naviko audinyje nustatyta neigiamų estrogenų/progesterono receptorių (ER-/PR-) arba neigiami estrogenų / teigiami progesterono receptoriai (ER-/PR+).

gai nesiskyrė nuo koncentracijos, nustatytos nerūkiusioms ligonėms.

Estrogenų vartojimas neturėjo reikšmės kadmio koncentracijai krūties auglio audinyje. Krūties vėžiu sergančioms ir vartojusioms estrogenus rasta – 24,7±17,3 ng/g, o nevartojusioms – 36,5±26,9 ng/g kadmio (p=0,3917). Gerybiniais augliais sergančioms tiriamosioms atitinkamai – 13,1±9,9 ir 21,4±24,2 ng/g kadmio (p=0,775).

Ryšys tarp kadmio koncentracijos piktybiniame

navike ir estrogenų receptorių, apskaičiavus Spearman koreliacijos koeficientą, nebuvo reikšmingas (3 lentelė). Gerybiniame auglyje rasta metalo koncentracija teigiamai koreliavo su amžiumi, nėštumu ir vaikų skaičiumi.

Rezultatų aptarimas

Krūties vėžys yra vienas dažniausių moterų onkologinių ligų tiek išsivysčiusiose, tiek besivystančiose pasaulio šalyse. Naujai nustatytų krūties vėžio atvejų

3 lentelė. Spearmano koreliacijos koeficientai (r), rodantys ryšį tarp kadmio koncentracijos krūties auglio audinyje ir įvairių veiksnių, galinčių turėti įtakos kadmio kaupimuisi krūties audinyje

Kintamieji	Piktybinio naviku sergančiosios (N=21)	Gerybinio augliu sergančiosios (N=19)	Iš viso (N=40)
Amžius	0,01	0,62**	0,45**
Estrogenų receptoriai ^a	0,40	–	–
Nėštumai	0,40	0,45*	0,55**
Vaikų skaičius	0,27	0,47*	0,48**

*p<0,05. **p<0,01.

^aanalizėje dalyvavo 18 krūties vėžiu sergančių moterų, kurioms rasta estrogenų/progesterono receptorių.

skaičius svyruoja nuo 11,8 /100 000 moterų Rytų Kinijoje iki 85,3/100 000 moterų Šiaurės Amerikoje (22, 23). 2005 m. Lietuvoje naujai užregistruotų krūties vėžio atvejų skaičius bei mirtingumas buvo 72,1 ir 33,5 /100 000 Lietuvos moterų (24). Siekiant paankstinti ankstyvąją šios ligos diagnostiką ir sumažinti mirtingumą, Lietuvoje vykdoma atrankinės mamografinės patikros dėl krūties vėžio programa (25).

Manoma, kad žinomi krūties vėžio rizikos veiksniai, be estrogenų vartojimo, radiacijos, alkoholinių gėrimų vartojimo, paaiškina 25–47 proc. krūties vėžio priežasčių JAV (26). Tyrimai Skandinavijos šalyse ir Suomijoje parodė, kad daugiau kaip 60 proc. krūties vėžio atvejų sukelia aplinkos veiksniai (27, 28). Tarp aktualių, mokslinėje literatūroje minimų ir tiriamų aplinkos veiksnių yra kadmio, kuris patenka su maistu, oru arba rūkant, slopina baltymų sintezę kepenyse, kaupiasi kepenyse ir inkstuose, išsiskiria su šlapimu. Šio metalo išsiskyrimo pusperiodis iš inkstų žievinės dalies – 30 metų (29, 30).

Mūsų tyrimas parodė, kad piktybiniame navike kadmio koncentracija buvo reikšmingai didesnė nei gerybiniame auglyje ar sveikame krūties vėžiu sergančių moterų krūties audinyje. Panašius duomenis pateikia ir kiti mokslininkai (17). Tačiau E. Antila ir kt. (19) nenustatė reikšmingo skirtumo tarp kadmio koncentracijos krūties audinyje vėžiu sergančioms ir sveikoms moterims. Manytume, kad skirtumo nerado todėl, kad kadmio tyrimui audinio mėginys buvo paimtas ne iš paties auglio, bet iš arti auglio esančio audinio. Mes, kaip ir anksčiau minėti autoriai, taip pat neradome reikšmingo skirtumo tarp metalo koncentracijų sveiko audinio mėginiuose vėžiu ir gerybiniais augliais sergančioms moterims.

Mūsų duomenimis, krūties vėžiu sergančiosioms, kurioms rasta estrogenų receptorių, kadmio koncentracija

rasta pusantro karto didesnė nei toms moterims, kurioms šių receptorių nerasta. Nors reikšmingo skirtumo tarp šių koncentracijų neradome, manytume, kad tiek skirtumas, tiek sąsaja tarp kadmio naviko audinyje ir estrogenų receptorių buvimo atspindintis koreliacijos koeficientas taptų reikšmingais, ištyrus daugiau ligonių. Gauti duomenys nepaneigia kadmio gebėjimo jungtis prie estrogenų receptorių ir slopinti estradiolio prisijungimą. P. Garcia-Morales ir kt. (31) nustatė, jog kadmio jungiasi prie estrogenų receptorių nepriklausomai nuo estrogenų. Mes taip pat nenustatėme sąsajų tarp kadmio koncentracijos piktybinio naviko audinio mėginyje ir estrogenų vartojimo, vaikų ar nėštumų skaičiaus. Tačiau minėta sąsaja gali tapti reikšminga, ištyrus didesnį krūties vėžiu sergančių moterų skaičių. Gerybiniais augliais sergančioms moterims kadmio koncentracija auglyje teigiamai koreliavo su nėštumų ir vaikų skaičiumi bei amžiumi.

Tabakas yra vienas iš kadmio šaltinių, tačiau reikšmingo ryšio tarp kadmio koncentracijos krūties audinyje ir rūkymo neradome. Manytume, kad sąsajų nenustatėme dėl nedidelės rūkančiųjų dalies tiek tarp krūties vėžiu sergančių ligonių (9,5 proc.), tiek tarp gerybiniais augliais sirgusiųjų (11,5 proc.). Tačiau Suomijos mokslininkai minėtą ryšį nustatė, pagrįsdami jį dažnu krūties vėžiu sergančių moterų rūkymu (43 proc.) palyginus su rūkymo paplitimu tarp šalies moterų (20 proc.) (19).

Išvada

Kadmio koncentracija krūties piktybinio naviko audinyje yra reikšmingai didesnė nei sveikame tų pačių moterų krūties audinyje ar gerybinio auglio audinyje. Tolesni tyrimai būtini siekiant nustatyti sąsajas tarp kadmio koncentracijos krūties piktybinio naviko audinyje ir estrogenų receptorių bei rūkymo.

Association between cadmium and breast cancer

Loreta Strumylaitė, Algirdas Boguševičius¹, Stanislovas Ryselis, Darius Pranys², Lina Poškienė², Rima Kregždytė, Olegas Abdrachmanovas, Rūta Asadauskaitė

Institute for Biomedical Research, ¹Department of Surgery, ²Department of Pathological Anatomy, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: cadmium; breast cancer; hormone receptors.

Summary. Cadmium is a known human lung carcinogen, although some studies indicate a link between cadmium exposure and human breast cancer.

The objective of this study was to assess cadmium concentration in breast tissue samples of patients with breast cancer and benign breast tumor.

Material and methods. The concentration of cadmium was determined in breast tissue samples of 21 breast cancer and 19 benign tumor patients. Two samples of breast tissue from each patient, *i.e.* tumor and normal tissue close to tumor, were taken for the analysis. Cadmium was determined by atomic absorption spectrometry (Perkin-Elmer, Zeeman 3030).

Results. In patients with breast cancer, the mean cadmium concentration was 33.1 ng/g (95% CI, 21.9–44.4) in malignant breast tissue and 10.4 ng/g (95% CI, 5.6–15.2) in normal breast tissue ($P=0.002$). In patients with benign tumor, the corresponding values were 17.5 ng/g (95% CI, 8.4–26.5) and 11.8 ng/g (95% CI, 5.1–18.5) ($P=0.3144$). There was a statistically significant difference in cadmium concentration between malignant and benign breast tissues ($P=0.009$).

Conclusion. The data obtained show that cadmium concentration is significantly higher in malignant breast tissue as compared with normal breast tissue of the same women or benign breast tissue. Further studies are necessary to determine the association between cadmium concentration in malignant breast tissue and estrogen receptor level, and smoking.

Correspondence to L. Strumylaitė, Institute for Biomedical Research, Kaunas University of Medicine, Eivenių 4, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: loreta.strumylaite@med.kmu.lt

Literatūra

1. ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US. Available from: URL: <http://www.atsdr.cdc.gov>
2. IPCS (International Program on Chemical Safety) 1992. Cadmium. Environmental Health Criteria 134 Geneva. World Health Organization. Available from: URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/134htm/accessed 4 May 2004>
3. Panigati M, Piccone M, D'Alfonso G, Orioli M, Carini M. Determination of lead and cadmium in titanium dioxide by differential pulse anodic stripping voltammetry. *Talanta* 2002; 58(3):481-8.
4. Seo DS, Choi SW, Sohn HH, Lee JW, Park MU, Lee JT, et al. Antimicrobial inorganic pigments for cosmetics. *Cosmet Toiletries* 1997;112(5):83-8.
5. Pirello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Minciullo P, Ricciardi L, Merendino RA. Burning mouth syndrome due to cadmium in a denture wearer. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10(2): 105-6.
6. Pevny I, Binzenhoefer A. Allergic contact dermatitis. *Z Hautkr* 1984;59(4):245-51.
7. Satarug S, Moore MR. Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect* 2004;112(10):1099-103.
8. WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants (Thirty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) WHO Technical Report Series No. 776. Geneva: World Health Organization; 1989.
9. Nishijo M, Satarug S, Honda R, Tsuritani I, Aoshima K. The gender differences in health effects of environmental cadmium exposure and potential mechanisms. *Mol Cell Biochem* 2004;255:87-92.
10. Olsson IM, Bensryd I, Lundh T, Ottosson H, Skerfving S, Oskarsson A. Cadmium in blood and urine – impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking – association with renal effects. *Environ Health Perspect* 2002;110: 1185-90.
11. Satarug S, Ujjin P, Vanavanitkun Y, Baker JR, Moore MR. Influence of body iron store status and cigarette smoking on cadmium body burden of healthy Thai women and men. *Toxicol Lett* 2007;148:177-85.
12. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 58. Lyon: IARC; 1993. p. 119-237.
13. McElroy JA, Shafer MM, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA. Cadmium exposure and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(12):869-72.
14. Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 2002;360:1044-9.
15. Stoica A, Katzenellenbogen BS, Martin MB. Activation of estrogen receptor- α by heavy metal cadmium. *Mol Endo* 2000;14(4):545-53.
16. Johnson MD, Kenney N, Stoica A, Hilakivi-Clarke L, Singh B, Chepko G, et al. Cadmium mimics the *in vivo* effects of estrogen in the uterus and mammary gland. *Nat Med* 2003; 9(8):1081-4.
17. Ionescu JG, Novotny J, Stejskal V, Latsch A, Blaurock-Busch E, Eisenmann-Klein M. Increased levels of transition metals in breast cancer tissue. *Neuroendocrinol Lett* 2006;27 (Suppl 1):36-9.
18. Johansson E, Lindh U, Johansson H, Sundstrom C. MicroPIXE analysis of macro- and trace elements in blood cells and tumors of patients with breast cancer. *Nucl Instrum Methods Phys Res* 1987;B22:179-83.
19. Antila E, Mussalo-Rauhamaa H, Kantola M, Atroshi F, Westermarck T. Association of cadmium with human breast cancer. *Sci Total Environ* 1996;186:251-6.
20. Schlemmer G. Analyse von biologischem Material mit dem Graphitrohrfurn – AAS. (Analysis of biological chemical materials by graphite furnace – AAS.) In: Instrumentalized Analytical Chemistry and Computer Technology. GIT: Asfeld; 1989. p. 561-8.
21. DAKO – reference in immunohistochemistry. Breast cancer diagnosis, therapy and prognosis. 3rd ed. 00079b/10000. Glostrup: DAKo A/S; 1996. p. 1-9.
22. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37:S4-66.
23. Lacey JN, Devesa SS, Brinton LA. Recent trends in breast cancer incidence and mortality. *Environ Mol Mutagen* 2002; 39:82-9.
24. Lietuvos vėžio registras. (Lithuanian Cancer Registry.)

Available from: URL: http://www.is.lt/cancer_reg

25. Boguševičiūtė A, Diržytė A, Boguševičius A. Moterų dalyvavimo atrankinės mamografijos patikros dėl krūties vėžio programoje motyvai. (Motivation to participate in mammography screening program for breast cancer.) *Medicina (Kaunas)* 2003;39(10):1007-15.
26. Coyle YM. The effect of environment on breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treatment* 2004;84:273-88.
27. Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M, Pakkula E. Genetic predisposition, environment and cancer incidence: a nationwide twin study in Finland, 1976–1995. *Int J Cancer* 1999; 83:743-9.
28. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. *N Eng J Med* 2000;343:78-85.
29. Stanevičienė I, Sadauskienė I, Lesauskaitė V, Ivanovienė L, Kašauskas A, Ivanov L. Subacute effects of cadmium and zinc ions on protein synthesis and cell death in mouse liver. *Medicina (Kaunas)* 2008;44(2):131-8.
30. Nordberg GF. Cadmium. In: Beije B, Lundberg P, editors. *Criteria documents from the Nordic expert group 1992*. Solna: National Institute of Occupational Health; 1993. p. 85-124.
31. Garcia-Morales P, Saceda M, Kenney N, Kim N, Salomon DS, Gottardis MM, et al. Effect of cadmium on estrogen receptor levels and estrogen-induced responses in human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1994;269:16896-901.

*Straipsnis gautas 2008 02 19, priimtas 2008 05 10
Received 19 February 2008, accepted 10 May 2008*