

NIVELES DE PLAGUICIDAS ORGANOCOLORADOS PERSISTENTES EN MUJERES CON CARCINOMA MAMARIO EN VERACRUZ

Stefan M. WALISZEWSKI¹, Marcial V. MEZA HERNÁNDEZ², Rosa M. INFANZÓN¹
Patricia TRUJILLO M. ¹ y Margarita I. MORALES GUZMÁN²

¹Instituto de Medicina Forense de la Universidad Veracruzana, SS Juan Pablo II s/n, 94290 Boca del Río, Ver., correo electrónico: swal@uv.mx

²Instituto Mexicano de Seguro Social, Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines" Veracruz, Ver.

(Recibido agosto 2002, aceptado marzo 2003)

Palabras clave: Plaguicidas organocolorados, carcinoma mamario

RESUMEN

La etiología del carcinoma mamario involucra a los plaguicidas organocolorados en la prevalencia de este padecimiento, debido a su acción como disruptores hormonales y a su bioacumulación en el organismo humano. Se tomaron 21 muestras del tejido adiposo adherido al tumor mamario y 21 muestras de control del tejido adiposo abdominal de mujeres sometidas a cirugías de hernias. Los niveles de plaguicidas organocolorados se determinaron por cromatografía de gases. La edad del grupo testigo fue de 48.7 ± 16.6 años y del grupo cancerígeno 50.9 ± 13.4 años. El grupo testigo tiene 3.5 ± 2.6 hijos, mientras el grupo con el padecimiento 1.4 ± 1.3 hijos. Los valores del HCB fueron 0.043 mgkg^{-1} del grupo testigo y 0.036 mgkg^{-1} del grupo de enfermas. El β -HCH mostró 0.282 mgkg^{-1} en las testigo y 0.320 mgkg^{-1} en las pacientes con cáncer. El pp'DDE reveló 0.746 mgkg^{-1} en las del testigo y 1.098 mgkg^{-1} en el grupo con cáncer. El op'DDT presentó 0.041 mgkg^{-1} en el grupo testigo vs. 0.141 mgkg^{-1} en las enfermas. El pp'DDT manifestó 0.350 mgkg^{-1} en el grupo testigo y 0.398 mgkg^{-1} en el grupo con carcinoma mamario. El valor sumario del DDT indicó 1.133 mgkg^{-1} en las de testigo y 1.638 mgkg^{-1} en las enfermas. Los niveles de plaguicidas organocolorados son mayores en las pacientes con carcinoma mamario. Este grupo presenta menor paridad. Las pruebas estadísticas aplicadas indican falta de correlación entre ambos grupos de pacientes y una posible coincidencia entre la exposición mayor a los plaguicidas organocolorados y una mayor prevalencia del carcinoma mamario.

Key words: organochlorine pesticides, breast cancer

ABSTRACT

The etiology of breast cancer implicates organochlorine pesticides in the prevalence of the illness, due to their action as hormonal disrupters and bioaccumulation in the human body. During the study, 21 samples of adipose tissue adhered to mammary tumors and 21 control samples of abdominal adipose tissue from women subjected to hernia surgery were taken. The organochlorine pesticide levels were determined by gas chromatography. The ages of the control group were 48.7 ± 16.6 and of the breast cancer group 50.9 ± 13.4 . The control group has 3.5 ± 2.6 children while the breast cancer group only 1.4 ± 1.3 . The HCB levels were 0.043 mgkg^{-1} in the control group and 0.036 mgkg^{-1} in the breast cancer group. β -HCH show 0.282 mgkg^{-1} in the control group and 0.320 mgkg^{-1} in the breast cancers. The pp'DDE revealed 0.746 mgkg^{-1} in the control group and 1.098 mg/kg in the breast cancer women's group. The op'DDT presented 0.041 mgkg^{-1} in the control group and 0.141 mgkg^{-1} in the breast cancers. The pp'DDT indicated 0.350 mgkg^{-1} in the control group and 0.398 mgkg^{-1} in the breast cancer patients. The DDT total values show 1.333 mgkg^{-1} in the control group and 1.638 mgkg^{-1} in the breast cancer women. The

organochlorine pesticide levels are higher in the patients with breast cancer compared to the control group. First group presented minor birth rate. The statistical test applied indicated no correlation between the two groups and those tests showed a possible correlation of higher exposition to organochlorine pesticides and prevalence of breast cancer.

INTRODUCCIÓN

El Programa Oficial para la Prevención y Detección Oportuna del Cáncer Mamario pretende prevenir o diagnosticar oportunamente la enfermedad en sus inicios y curarla. Este padecimiento ocupa actualmente un lugar muy importante en los índices de morbilidad y mortalidad femenina (López-Carrillo *et al.* 1997). En su etiología, la evidencia epidemiológica indica influencia de factores endócrinos, dietéticos y genéticos, con mayor incidencia de últimos. Se considera que la predisposición hereditaria consiste en mutaciones de genes supresores BCRA1 localizados en el cromosoma 17q21, BCRA2 en el cromosoma 13q12-13 y p53 del cromosoma 17p13 (Lynch y Lynch 2001). Además, se ha relacionado el carcinoma mamario con algunos productos de exposición ambiental, como son los compuestos organoclorados: insecticidas organoclorados, bifenilos policlorados y dioxinas, como agentes promotores o de progresión en el desarrollo de esta enfermedad (Safe 1995). Según el INEGI, el carcinoma de mama femenina fue el padecimiento responsable de 3220 defunciones registradas en el año 1997 en México. Durante los estudios epidemiológicos, esta tasa de mortalidad, dividida de acuerdo a la edad, se relaciona con niveles superiores de compuestos organoclorados persistentes, acumulados en el transcurso de los años en el cuerpo humano (López-Carrillo *et al.* 1997).

En los últimos años se ha despertado un gran interés sobre los contaminantes ambientales, cuya actividad interviene en el sistema endocrino u hormonal del cuerpo humano (Golden *et al.* 1998). Se presupone que por interferir en la actividad de las hormonas esteroides, pueden contribuir en el aumento de prevalencia de carcinoma mamario en la población expuesta.

Las investigaciones realizadas desde principio de los años 90 indican que algunos plaguicidas imitan, incrementan o inhiben la acción de las hormonas, alterando el funcionamiento adecuado del sistema endocrino y que pueden promover el desarrollo del carcinoma y dañar a la salud reproductora (Adami *et al.* 1995, Ahlborg *et al.* 1995, Wolff y Toniolo 1995, Kang *et al.* 1996, López-Carrillo *et al.* 2001, 2002). Estos plaguicidas se denominan disruptores endócrinos y se les define como agentes exógenos que interfieren en la síntesis, secreción, transporte, transferencia, enlace, acción o eliminación de las hormonas naturales del organismo, responsables de mantener la homeostasis, reproducción, desarrollo y comportamiento humano (Brown y Lamartiniere 1995). Los plaguicidas que desarrollan esta actividad

pertenecen a la familia de los organoclorados persistentes, que se bioacumulan en la fase lipídica de los organismos. Estas cualidades indican que la exposición a sus vapores o a dosis bajas a través de los alimentos, es principalmente de tipo crónico (Galván-Portillo *et al.* 2002). Sus efectos en el sistema endocrino se manifiestan como daños en el sistema reproductivo de ambos sexos (López-Carrillo *et al.* 2001). La exposición a los disruptores hormonales procedentes del ambiente, como los plaguicidas organoclorados, se considera como el factor causal o promovedor de riesgo involucrado en la etiología del carcinoma mamario, debido a que la herencia genética explica sólo un tercio de los casos estudiados (Wolff y Weston 1997). Los estudios epidemiológicos revelan niveles mayores de DDT en el suero sanguíneo de mujeres con carcinoma mamario, comparado con el grupo testigo sin desarrollar este padecimiento (Falck *et al.* 1992, Krieger *et al.* 1994, Dewailly *et al.* 1994, Gammon *et al.* 1996, Strucinski 2001). Los problemas secundarios a contaminación por plaguicidas organoclorados persistentes, se presentan a causa de la exposición directa a estos productos al aspirar sus vapores procedentes del lugar de su aplicación o por acumulación de sus residuos, procedentes de los alimentos, a través del tiempo (Waliszewski *et al.* 2002). Siendo altamente lipofílicos, se disuelven fácilmente en las grasas constituyendo una fuente importante de exposición alimenticia para los habitantes que no residen en áreas endémicas donde se aplican en el combate del paludismo o enfermedades de la piel (López-Carrillo *et al.* 1996, Aguirre *et al.* 1999, Turusov *et al.* 2002).

El objetivo de este estudio fue determinar los niveles de plaguicidas organoclorados persistentes: HCB, β -HCH, pp'DDT, op'DDT y pp'DDE en el tejido adiposo adherido al tumor de mama en mujeres sometidas a tratamiento quirúrgico de carcinoma mamario y comparar con un grupo testigo de mujeres sin este padecimiento sometidas a cirugías abdominales menores.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el estudio que se realizó en el año 2001, en el Centro Médico del Instituto Mexicano del Seguro Social en Veracruz, participaron voluntariamente 42 mujeres, residentes en la ciudad de Veracruz, 21 de ellas programadas a cirugías del abdomen como controles y para extirpación del tumor mamario (21). A las voluntarias se les explicó el objetivo del estudio para firmar su consentimiento de participación. Durante la cirugía, se recolecta-

ron muestras de tejido adiposo, aproximadamente 3 gramos, procedentes de la pared abdominal del grupo testigo y del tejido adiposo adherido al tumor extirpado. El estudio comparativo de los niveles de plaguicidas organoclorados en tejido adiposo abdominal y de mama, realizado en 60 muestras tomadas durante las autopsias, no indicó diferencias estadísticamente significativas entre ambas muestras (Waliszewski *et al.* 2003). Estos resultados favorecieron el tejido adiposo abdominal como muestra de control para el estudio comparativo de casos con carcinoma mamario.

Métodos analíticos

La extracción de los plaguicidas de las muestras y purificación de los extractos se realizó de acuerdo al método Waliszewski y Szymczynski (1982). La determinación cualitativa y cuantitativa se realizó de acuerdo al Método 608 de la US EPA (1982), separando los plaguicidas organoclorados en un cromatógrafo de gases marca Varian 3400CX con columna capilar megaboro SPB-608 de 320 μm de 30 m de longitud y un programa de temperatura.

En la purificación de los extractos se utilizó ácido sulfúrico, cuya ventaja consiste en que precipita las grasas e hidroliza el complejo de plaguicidas con los compuestos endógenos del cuerpo humano (Waliszewski y Szymczynski 1982, 1983). El ácido sulfúrico, también remueve muchos componentes ambientales como ésteres de ftalatos, los cuales interfieren en la determinación cromatográfica cubriendo las cavidades de picos de varios plaguicidas organoclorados incluyendo los DDTs (Waliszewski y Szymczynski 1990).

Para valorar el método analítico se realizó un estudio de adición de mezcla de estándares de los plaguicidas organoclorados: HCB (hexaclorobenceno), β -HCH (hexaclorociclohexano), pp'DDT (1,1,1-tricloro-2,2-bis(clorofenilo)etano) op'DDT y pp'DDE (1,1-dicloro-2,2-bis(clorofenilo)eteno) a una muestra de grasa de bovino con nivel mínimo de contaminación que osciló al límite de detectabilidad. Los valores obtenidos del estudio se presentan en la **tabla I**.

TABLA I. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE FORTIFICACIÓN DE GRASA DE BOVINO

Plaguicida	Nivel de fortificación (mgkg ⁻¹)	$\bar{x} \pm \text{DE}$	Límite de detección (mgkg ⁻¹)
HCB	0.01	93.8 \pm 4.9	0.001
β -HCH	0.01	92.3 \pm 6.1	0.001
pp'DDE	0.01	96.1 \pm 5.8	0.002
op'DDT	0.01	96.2 \pm 5.1	0.002
pp'DDT	0.01	94.9 \pm 5.6	0.002

Análisis estadístico

Los cálculos de los niveles promedios (\bar{x}) para cada plaguicida analizado con su desviación estándar (DE), así como la prueba de apareado de los resultados entre el grupo testigo vs. el grupo con cáncer mamario, el coeficiente de correlación (r) y el coeficiente de regresión (β) para determinar la magnitud de correlación, prueba T para calcular la diferencia entre las medias, se calcularon por medio del paquete estadístico Minitab versión 12.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el estudio participaron 42 mujeres, procedentes sólo del Puerto de Veracruz para excluir las diferencias territoriales en el grado de exposición (Löffler y Bavel 2000, Waliszewski *et al.* 2002). Su edad promedio fue de 50.3 \pm 15.0 años, con 2.6 \pm 2.4 hijos. Los valores promedio de los plaguicidas organoclorados persistentes en el tejido adiposo se presentan en la **tabla II**. Las concentraciones se calcularon en base lipídica (mgkg⁻¹). En el grupo total de 42 participantes, la mayor contaminación corresponde al pp'DDE (0.922 mgkg⁻¹), metabolito del insecticida pp'DDT, seguido por el insecticida pp'DDT (0.374 mgkg⁻¹) y el isómero β -HCH del insecticida Lindano (0.301 mgkg⁻¹). El isómero op'DDT y HCB mostraron niveles menores de 0.091 y 0.040 mgkg⁻¹ respectivamente. En la **tabla II** el grupo estudiado se divide en testigo (21 participantes) y con carcinoma mamario (21 participantes). La edad del grupo testigo es de 48.7 \pm 16.6 años y la del grupo con carcinoma mamario es ligeramente mayor, 50.9 \pm 13.4 años. La edad de una persona influye en la concentración de los plaguicidas persistentes, a mayor edad es mayor el grado de exposición y acumulación (Sandau *et al.* 2000, Galván-Portillo *et al.* 2002, Waliszewski *et al.* 2002). La diferencia en la edad promedio de ambos grupos es 2.2 años y no es estadísticamente significativa, por ello el grado de acumulación de los plaguicidas organoclorados tampoco debe ser estadísticamente diferente. Comparando el número de hijos, el grupo testigo revela 3.5 \pm 2.6 hijos por paciente, mientras que las pacientes con carcinoma mamario presentan sólo 1.4 \pm 1.3 hijos. Se observa una diferencia significativa entre el número de hijos, considerando que el factor de menor número de partos se relaciona con la prevalencia del carcinoma mamario. Debido al reciclamiento de grasas endógenas utilizadas en la producción de leche, el organismo materno *post partum* excreta con ellas los plaguicidas organoclorados acumulados. Por ello, los partos y el amamantamiento posterior se consideran como un modo de descontaminación materna y eliminación de compuestos acumulados en la grasa corporal (Dorea *et al.* 1997, Laden *et al.* 1999, Waliszewski *et al.* 2002).

TABLA II. NIVELES (mgkg^{-1} en base lipídica) DE PLAGUICIDAS ORGANOCOLORADOS PERSISTENTES EN TEJIDO ADIPOSO DE PARTICIPANTES, DEL GRUPO TESTIGO Y CON CARCINOMA MAMARIO

Plaguicida	total (42) edad 50.3±15.0 hijos 2.6±2.4 x ± DE	Grupo control (21) edad 48.7±16.6 hijos 3.5±2.6 x ± DE	Carcinoma mamario (21) edad 50.9±13.4 hijos 1.4±1.3 x ± DE
HCB	0.040 ± 0.022	0.043 ± 0.024	0.036 ± 0.020
β -HCH	0.301 ± 0.228	0.282 ± 0.212	0.320 ± 0.246
pp'DDE	0.922 ± 0.370	0.746 ± 0.269	1.098 ± 0.379
op'DDT	0.091 ± 0.173	0.041 ± 0.038	0.141 ± 0.233
pp'DDT	0.374 ± 0.313	0.350 ± 0.228	0.398 ± 0.384
Σ -DDT	1.385 ± 0.741	1.133 ± 0.458	1.638 ± 0.884

Los niveles del HCB son semejantes entre ambos grupos, el grupo testigo presenta 0.043 mgkg^{-1} vs. 0.036 mgkg^{-1} del grupo de carcinoma mamario. El isómero β -HCH muestra en éste último un nivel de 0.320 mgkg^{-1} vs 0.282 mgkg^{-1} del testigo. La diferencia existente entre ambos grupos no es significativa. El pp'DDE, compuesto más estudiado por su relación con el carcinoma mamario, presenta en las pacientes con carcinoma mamario concentración mayor de 1.098 mgkg^{-1} comparado con 0.746 mgkg^{-1} del testigo. La diferencia es significativa y concuerda con los estudios sobre su posible coincidencia con este padecimiento (Guttes *et al.* 1998). El op'DDT, plaguicida bien conocido por su actividad estrogénica (Bulger y Kupfer 1983), alcanzó su mayor concentración en las pacientes con carcinoma mamario (0.141 mgkg^{-1}) comparado con el nivel bastante menor de 0.041 mgkg^{-1} en las testigos. El nivel del insecticida pp'DDT aunque es mayor en las pacientes con carcinoma mamario 0.398 mgkg^{-1} no presenta diferencia significativa con las testigos 0.350 mgkg^{-1} . El valor sumario de los DDT's, se inclina hacia el grupo con carcinoma mamario mostrando 1.638 mgkg^{-1} vs. 1.133 mgkg^{-1} del testigo. Esta comparación indica, que las pacientes con carcinoma mamario presentan menor paridad y mayor contaminación por los DDT's en relación con el grupo testigo (**figura 1**). Basándose en estos valores, se puede señalar a los plaguicidas organoclorados como factores que se detectan en mayores niveles en mujeres con carcinoma mamario que habitan en Veracruz. Esta conclusión concuerda con los estudios realizados en otras poblaciones que indican mayor contaminación de mujeres con carcinoma mamario (Hunter *et al.* 1997, Schecter *et al.* 1997, Strucinski 2001, Calle *et al.* 2002).

En la **tabla III**, se presentan los resultados de unas pruebas estadísticas para comparar ambos grupos de pacientes. Se realizó una prueba de apareado calculando el coeficiente de correlación Pearson (r) para establecer la relación de los niveles de plaguicidas organoclorados

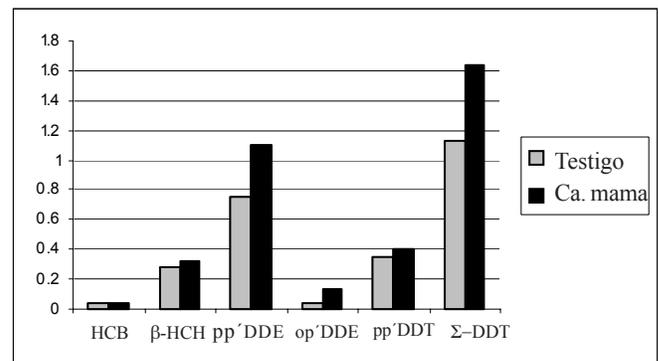


Fig. 1 Niveles promedio (mgkg^{-1} en base lipídica) de plaguicidas organoclorados persistentes en tejido adiposo abdominal (testigo) y adherido al carcinoma mamario.

entre ambos grupos. El valor del coeficiente de correlación más bajo de 0.065 y 0.081 correspondió al op'DDT y pp'DDE indicando correlación negativa entre las medias de ambos grupos. Para el HCB, β -HCH y Σ -DDT los valores fueron 0.162, 0.184 y 0.189 respectivamente para el pp'DDT 0.352. Ello indica también correlación negativa en los valores promedio de contaminación del tejido adiposo entre el grupo testigo y con carcinoma mamario y la existencia de dos grupos distintos. El análisis del coeficiente de regresión (β) que muestra la magnitud de correlación, es bajo para el β -HCH (0.158) e incluso negativo para los plaguicidas restantes, indicando falta de correlación entre ambos grupos estudiados. El cálculo de covarianza que expresa la probabilidad de una relación entre ambos grupos de pacientes, cuyo valor menor indica menor probabilidad de correlación, muestra valores bajos. Esta prueba se suma a las anteriores que señalan al grupo testigo y al grupo con carcinoma mamario como dos grupos diferentes. El cálculo de la diferencia entre varianzas realizado a través de la prueba F, muestra sólo para el op'DDT valor significativamente

mayor de 1 (2.043) aclarando desigualdad de las varianzas. El valor significativo de la prueba F para el op'DDT indica una desigualdad de las desviaciones estándar entre ambos grupos y diferencia significativa entre las medias. Los valores de op'DDT del grupo testigo (0.041 mgkg^{-1}) y con carcinoma mamario (0.141 mgkg^{-1}) son diferentes y se puede suponer su influencia en el desarrollo del carcinoma mamario en las pacientes con mayor concentración y su posible acción como estrógeno exógeno.

En la **tabla IV** se presentan los resultados de la prueba T apareada del grupo testigo con el carcinoma mamario

para evaluar las diferencias entre las medidas. El valor de la medida de diferencias calculado para ambos grupos de pacientes es distinto al valor estándar y para los β -HCH, pp'DDE, op'DDT, pp'DDT y Σ -DDT llega a ser hasta negativo, señalando que las posesiones observadas son en realidad diferentes y no sólo constituyen una ocurrencia aleatoria. El valor T para los plaguicidas β -HCH, pp'DDE, op'DDT, pp'DDT y Σ -DDT posee signo negativo indicando distribución desigual entre las medidas y la existencia de dos grupos diferentes.

TABLA III. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN PEARSON (*r*), COEFICIENTE DE REGRESIÓN (β), COVARIANZA Y PRUEBA F DE IGUALDAD DE VARIANZAS CALCULADOS ENTRE EL GRUPO TESTIGO Y EL GRUPO CON CARCINOMA MAMARIO.

Testigo vs. Cáncer mamario	Coefficiente Pearson correlación (<i>r</i>)	Coefficiente regresión (β)	Covarianza	Prueba F
HCB	0.162	-0.191	0.0006	0.470
β -HCH	0.184	0.158	0.0450	0.510
pp'DDE	0.081	-0.058	0.0722	0.131
op'DDT	0.065	-0.011	0.0014	2.043
pp'DDT	0.352	-0.209	0.0519	0.024
Σ -DDT	0.189	-0.098	0.2095	0.005

TABLA IV. RESULTADOS DE PRUEBA T APAREADA ENTRE EL GRUPO TESTIGO Y EL GRUPO CON CARCINOMA MAMARIO

Testigo vs. cáncer mamario	Medida de diferencias	Error estándar de la media	95% de IC para media de diferencias	Valor T
HCB	0.007	0.007	-0.008, 0.022	0.95
β -HCH	-0.038	0.064	-0.171, 0.096	-0.59
pp'DDE	-0.352	0.105	-0.572, -0.133	-3.35
op'DDT	-0.100	0.052	-0.239, 0.009	-1.92
pp'DDT	-0.049	0.111	-0.281, 0.184	-0.44
Σ -DDT	-0.505	0.233	-0.992, -0.018	-2.16

CONCLUSIONES

Con base en los resultados promedio de los niveles de plaguicidas organoclorados persistentes en tejido adiposo entre el grupo control y el de carcinoma mamario y las pruebas estadísticas aplicadas para calcular las posibles diferencias entre ambos grupos, se puede concluir que los niveles de plaguicidas organoclorados β -HCH, pp'DDE, op'DDT, pp'DDT y Σ -DDT, especialmente los de op'DDT y pp'DDE son diferentes. Esto indica una posible coincidencia entre la mayor concentración de

estos compuestos en el cuerpo humano y la prevalencia del carcinoma mamario en mujeres. Otro factor que concuerda con las observaciones de otros autores, es la menor paridad de mujeres con carcinoma mamario.

REFERENCIAS

Adami H., Lipworth L., Titus-Ernstoff L., Hsieh C., Hanberg A., Ahlborg U., Baron J. y Trichopoulos D. (1995). Organoclorados

- chlorine compounds and estrogen-related cancers in women. *Cancer Cause & Control* 6, 551-566.
- Aguirre A.A., Waliszewski S.M. y Infanzon Ruiz R.M. (1999). Ventajas y desventajas del uso del DDT en el combate del paludismo. *La Ciencia y el Hombre* 32, 17-29.
- Ahlborg U.G., Lipworth L., Titus-Ernstoff L., Hsieh C., Hanberg A., Baron J., Trichopoulos A. y Adami H. (1995). Organochlorine compounds in relation to breast cancer, endometrial cancer, and endometriosis: an assessment of the biological and epidemiological evidence. *Critical Rev. Toxicol.* 25, 463-531.
- Brown N.M. y Lamartiniere C.A. (1995). Xenoestrogens alter mammary gland differentiation and cell proliferation in the rat. *Environ. Hlth. Perspect.* 103, 708-713.
- Bulger W.H. y Kupfer D. (1983). Estrogenic action of DDT analogs. *Am. J. Industr. Med.* 4, 163-173.
- Calle E.E., Frumkin H., Henley J., Savitz D.A. y Thun M.J. (2002). Organochlorines and breast cancer risk. *Cancer J. Clin* 52, 301-309.
- Dewailly E., Dodin S., Verreault R., Ayotte P., Sauve L., Morin J. y Brisson J. (1994). High organochlorine body burden in women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 86, 232-234.
- Falck F., Ricci A., Wolff M.S., Godbold J. y Deckers P. (1992). Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch. Environ. Hlth.* 47, 143-146.
- Dorea J.G., Granja A.C. y Romero M.L. (1997). Pregnancy-related changes in fat mass and total DDT in breast milk and maternal adipose tissue. *Ann. Nutr. Metab.* 4, 250-254.
- Galván-Portillo M., Jiménez-Gutiérrez C., Torres-Sánchez L. y López-Carrillo L. (2002). Food consumption and adipose tissue DDT levels in Mexican women. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, 18, 447-452.
- Gammon M.D., Wolff M.S., Neugut A.I., Terry M.B., Britton J.A., Greenebaum E., Hibshoosh H., Levin B., Wang Q. y Santella R.M. (1996). Treatment for breast cancer and blood levels of chlorinated hydrocarbons. *Cancer Epidemiol. Biomarkers & Prevention* 5, 467-471.
- Golden R.J., Noller K.L., Titus-Ernstoff L., Kaufman R.H., Mittendorf R., Stillman R. y Reese E.A. (1998). Environmental endocrine modulators and human health. An assessment of the biological evidence. *Critical Rev. Toxicol.* 28, 109-227.
- Guttes S., Failing K., Neumann K., Kleinstein J., Georgii S. y Brunn H. (1998). Chlororganic pesticides and polychlorinated biphenyls in breast tissue of women with benign and malignant breast disease. *Arch. Environ. Contam. Toxicol* 35, 140-147.
- Hunter D.J., Hankinson S.E., Laden F., Colditz G.A., Manson J.E., Willett W.C., Speizer F.E y Wolff M.S. (1997). Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 337, 1253-1258.
- Kang K.S., Wilson M.R., Hayashi T., Chang Ch.Ch. y Trosko J. (1996). Inhibition of gap junctional intercellular communication in normal human breast epithelial cells after treatment with pesticides, PCBs, and PBBs, alone or in mixtures. *Environ. Hlth. Perspect.* 104, 192-200.
- Krieger N., Wolf M., Hiatt R., Rivera M., Vogelmann J. y Orentreich N. (1994). Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J. Natl. Cancer Inst.* 86, 589-599.
- Laden F., Neas L.M., Spiegelman D., Hankinson S.E., Willett W.C., Ireland K.I., Wolff M.S. y Hunter D.J. (1999). Predictors of plasma concentrations of DDE and PCBs in a group of U S women. *Environ. Hlth. Perspect.* 107, 75-81.
- Löffler G. y van Bavel B. (2000). Potential pathways and exposure to explain the human body burden of organochlorine compounds: a multivariate statistical analysis of human monitoring in Würzburg, Germany. *Chemosphere* 40, 1075-1082.
- López-Carrillo L., Torres-Arreola L., Torres-Sánchez L., Espinosa-Torres F., Jimenez C., Cebrian M., Waliszewski S. y Saldade O. (1996). Is DDT use a public health program in Mexico? *Environ. Health Perspect.* 104, 584-588.
- López-Carrillo L., Bravo-Alvarado J., Poblano-Verastegui O. y Ortega-Altamirano D. (1997). Reproductive determinants of breast cancer in Mexican women. En: *Preventive Strategies for Living in a Chemical World. Annals of the New York Academy of Sciences.* 837, 537-550.
- López-Carrillo L., López-Cervantes M., Torres-Sánchez L., Blair A., Cebán-García M. y García R.M. (2002). Serum levels of beta-hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls and breast cancer in Mexican women. *Eur. J. Cancer Prev.* 11, 1-8.
- López-Carrillo L., Torres Sánchez L., Moline J., Ireland K. y Wolff M.S. (2001). Breast-feeding and serum pp DDT levels among Mexican women of childbearing age: A pilot study. *Environ. Res.* 87, 131-135.
- Lynch H.T. y Lynch J.F. (2001). Genética, historia natural y consejo genético basado en el ADN del cáncer de mama hereditario. En: *Atlas de oncología clínica. Cáncer de mama.* (D.J. Winchester y D.P. Winchester, Eds.), Harcourt, Madrid, pp. 1-18.
- Safe S.H. (1995). Environmental and dietary estrogen and human health: Is there a problem? *Environ. Hlth. Perspect.* 103, 346-351.
- Sandau C.D., Ayotte P., Dewailly E., Duffe J. y Norstrom R.J. (2000). Analysis of hydroxylated metabolites of PCBs (OH-PCBs) and other chlorinated phenolic compounds in whole blood from Canadian Inuit. *Environ. Hlth. Perspect.* 108, 611-616.
- Schechter A., Toniolo P., Dai L.C., Thuy L.T.B. y Wolff M.S. (1997). Blood levels of DDT and breast cancer risk among women living in the north of Vietnam. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 33, 453-456.
- Strucinski P. (2001). Relationship between adipose tissue deposits of selected organochlorine xenoestrogens and the risk of female breast cancer. PhD Dissertation, National Institute of Hygiene, Warsaw, Poland.

- Turusov V., Rakitsky V. y Tomatis L. (2002). Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. *Environ. Hlth. Perspect.* 110, 125-128.
- US EPA (1982). Environmental Chemistry Section. Environmental Monitoring and Support Laboratory. Method 608, pp 73-83.
- Waliszewski S.M. y Szymczynski G.A. (1982). Simple, low-cost method for determination of selected chlorinated pesticides in fat samples. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 65, 677-679.
- Waliszewski S.M. y Szymczynski G.A. (1983). Determination of selected chlorinated pesticides, bound and free in human semen. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 12, 577-580.
- Waliszewski S.M. y Szymczynski G.A. (1990). Determination of phthalate esters in human semen. *Andrologia*, 22, 69-73.
- Waliszewski S.M., Bermúdez M.T., Infanzón R.M. (2002). Niveles de DDT en tejido adiposo materno, suero sanguíneo y leche de madres residentes en Veracruz, México. Estudio 1997-1999. *Rev. Int. Contam. Ambient.* 18, 17-25.
- Waliszewski S.M., Gómez-Arroyo S., Infanzón R.M., Villalobos-Pietrini R., Maxwell Hart M. (2003). Comparison of organochlorine pesticide levels between abdominal and breast adipose tissue. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 71, 156-162.
- Wolff M.S. y Toniolo P.G. (1995). Environmental organochlorine exposure as a potential etiologic factor in breast cancer. *Environ. Hlth. Perspect.* 103, 141-145.
- Wolff M.S. y Weston A. (1997). Breast cancer and environmental exposure. *Environ. Hlth. Perspect.* 105, 891-896.