

PLAGUICIDAS Y CÁNCER DE MAMA EN MUJERES CORDOBESAS

PESTICIDES AND CANCER BREAST IN WOMEN FROM CORDOBA

R. Angulo Lucena¹, M. Farouk Allam¹, M.-L. Jodral Villarejo²

¹ Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba.

² Departamento de Bromatología y Tecnología de los Alimentos, Facultad de Veterinaria, Universidad de Córdoba.

RESUMEN

La exposición a contaminantes ambientales constituye en la actualidad un problema importante en salud pública, sobre todo con respecto al papel que dichos tóxicos juegan como carcinogénicos. Este hecho junto con la incidencia creciente del cáncer de mama en España y de que no existe una relación clara entre esta patología y la exposición a plaguicidas, conduce a plantearnos evaluar el papel de los plaguicidas como factor de riesgo en el cáncer de mama en mujeres cordobesas.

Se realiza un estudio de casos-controles en 134 mujeres que fueron sometidas a intervenciones quirúrgicas por lesiones mamarias en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. A todas se les realiza un cuestionario, así como un estudio anatomopatológico y determinaciones en grasa mamaria de cuatro plaguicidas (HCB, HCH, p,p'DDE y Aldrin) mediante cromatografía de gases.

Tras el estudio anatomopatológico se estableció que 69 presentaban lesiones malignas (casos) y 65 lesiones benignas (controles). Las determinaciones analíticas respecto a los 4 plaguicidas, detectan niveles elevados de p,p'DDE en todas las muestras, seguidas del HCB y Aldrin y en menores niveles y muestras se detecta el HCH.

El análisis univariante detectó la edad, duración de la lactancia y niveles de Aldrin como factores de riesgo en las lesiones malignas, pero el análisis multivariante identificó los niveles del pesticida Aldrin como el factor más significativo en dichas lesiones ($p < 0.001$).

Se establece la relación causal entre Aldrin y cáncer de mama, y se sugiere la necesidad de realizar nuevos estudios para eliminar los factores de confusión.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Factores de riesgo. Plaguicidas.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se ha incrementado la preocupación que supone la exposición a tóxicos ambientales para la salud, entre los que destacan, plaguicidas, compuestos de gran persistencia y alta lipofilia, a la vez que difícilmente metabolizables y acumulables en el tejido graso, resultando así una de las ma-

ABSTRACT

Exposure to environmental contaminants is an important public health problem, specially because of its possible carcinogenic effect. The raising incidence of cancer breast in Spain, together with the absence of clear association between this pathology and exposure to pesticides motivated us to assess the possible etiological role of pesticides in breast cancer development among women living in the province of Cordoba.

We conducted a case-control study including women subjected to surgical interference because of breast lesions in Reina Sofia University Hospital. All women were subjected to interview questionnaire, histopathological study of the lump and determinations of four pesticides (HCB, HCH, p, p'DDE and Aldrin) in breast fat using gas chromatography.

The histopathological study identified 69 women with malignant lesions (cases) and 65 women with benign lesions (controls). Analytic determination of the 4 pesticides detected high levels of p, p'DDE in all samples, followed by HCB and Aldrin and less levels and frequency of HCH.

The univariate analysis identified the age, lactation period, and levels of Aldrin as risk factors for malignant lesions, meanwhile the multivariate analysis identified the levels of Aldrin as the most significant risk factor ($p < 0.001$).

Causal relation was found between Aldrin and breast cancer, suggesting the need for future studies taking in consideration possible confusion factors.

KEYWORDS: Breast cancer, Risk factors, Pesticides.

yores fuentes de exposición humana a contaminantes ambientales¹.

La exposición a estos compuestos comienza durante el periodo embrionario, a través de la placenta y posteriormente por la lactancia materna y los alimentos, acumulándose en el organismo humano y por tanto representando un riesgo importante para

Correspondencia: Dra. Rosario Angulo Lucena. Dpto. de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. Avda. Menéndez Pidal s/n . 14004 Córdoba. Teléfono: +34 957 218195. Fax: +34 957 218149. E-mail: sr1anlum@uco.es

la salud, ya que dichos tóxicos pueden producir lesiones en el ADN, por inducción enzimática actuando como carcinogénicos tal como se ha comunicado tras varios estudios experimentales^{2,3,4}.

La Organización Mundial de la Salud⁵ recomienda prioridad en estudios de investigación sobre estos compuestos puesto que aún no se ha establecido una relación causal definitiva entre la exposición a los plaguicidas y neoplasias, y solo se disponen de pruebas suficientes o limitadas de carcinogenicidad en estudios en animales.

Diversas investigaciones^{6,7,8} han sugerido los posibles efectos de los plaguicidas en el desarrollo de patologías malignas de mama, neoplasias con elevada incidencia en la mayoría de los países occidentales, pese a las campañas de prevención y diagnóstico precoz. Diversos autores⁹ sugieren la necesidad de considerar a los plaguicidas como factores de riesgo en el cáncer de mama puesto que estos contaminantes ambientales ejercen actividad estrogénica en modelos *in vitro* y *in vivo*.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar mediante un estudio de casos y controles la asociación causal entre los niveles de cuatro plaguicidas (HCB, HCH, p,p' DDE, Aldrin) y el cáncer de mama en mujeres cordobesas.

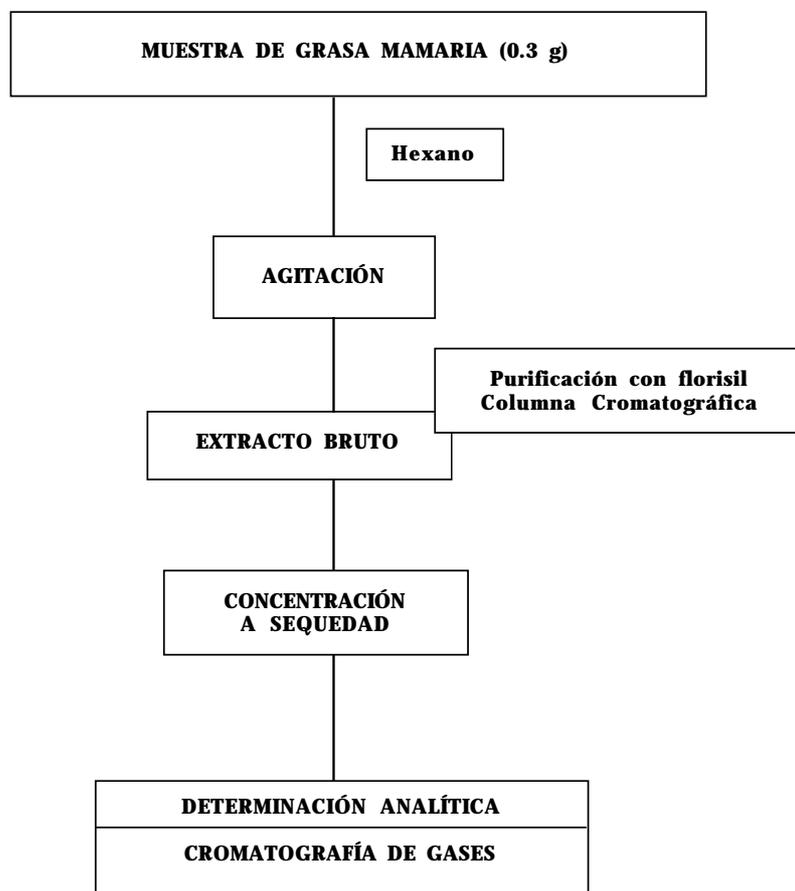
MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron aleatoriamente durante el año 1997, 134 mujeres que consultaron por patología mamaria, en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario "Reina Sofía" de Córdoba, a quienes se les realizó una encuesta sobre los datos personales, el peso y la talla para el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC). Posteriormente se tomó una muestra (aprovechando intervenciones quirúrgicas), para realizar un estudio anatomopatológico (benignidad o malignidad) y la determinación de cuatro plaguicidas (HCB, HCH, p,p' DDE, Aldrin) en la grasa mamaria.

Las determinaciones se realizaron mediante un proceso de extracción y purificación de las muestras de grasa mamaria, con n-hexano y florisil en columnas cromatográficas, y detección por cromatografía de gases con detector de captura electrónica (ECD) y columnas capilares en gradiente térmico (Figura 1) siguiendo una metodología ya publicada^{10,11}. Este método fue previamente validado¹², con un rendimiento global medio de 99.32% en la recuperación de los plaguicidas estudiados.

Se creó una variable nueva para calcular el periodo de fertilidad como un factor de riesgo conocido en el cáncer de mama; para las mujeres meno-

Figura 1. Esquema del método de extracción, purificación en columna cromatográfica rellena con florisil y eluida, primero con 60 ml de hexano y después con 60 ml de la mezcla hexano : éter etílico (9:1).



páusicas hemos usado la diferencia entre edad de menopausia y de menarquia, y para las mujeres no menopausicas la diferencia entre edad al diagnóstico de la patología mamaria y de menarquia.

Con los resultados obtenidos se realizó un análisis univariante aplicando la prueba t de student para las variables cuantitativas y Chi cuadrado para las variables cualitativas, comparando los datos personales, IMC, los cuatro plaguicidas determinados y las lesiones benignas o malignas detectadas tras el estudio anatomopatológico.

Para valorar si los plaguicidas se asocian con las lesiones malignas, independientemente de las demás variables descritas como factores de riesgo, se realizó un análisis multivariante de regresión logística. La variable dependiente considerada fue la lesión mamaria (benigna o maligna). Evaluando el efecto independiente de los cuatro plaguicidas sobre las lesiones mamarias malignas, cada pesticida se evaluó en función con las variables previamente descritas como factores de riesgo.

Para la construcción del modelo se efectuó primero con una selección de las variables descritas como factores de riesgo y posteriormente una selección manual de tipo metódica (purposful selection) para los cuatro plaguicidas, con criterios no conservadores de selección (p alrededor de 0.05) para aumentar la inferencia de causalidad. Con los plaguicidas que alcanzaron este nivel de significación se ajustó el modelo multivariante final, que fue depurado eliminando plaguicidas con valor de $p \geq 0.01$. Se calibró el modelo aplicando la prueba Hosmer-Lemeshow bondad de ajuste y la discriminación midiendo el área bajo la curva de ROC.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 9.0.

RESULTADOS

Las 134 mujeres estudiadas tenían una edad media de 51.3 (DE= 16.1) años, residían en los 10 últimos años en Córdoba capital en el 46.3 % y el resto en zonas rurales de la provincia. El 18.7% eran fumadoras y el 26.1% bebían alcohol. Estaban mayoritariamente casadas (83.6%) y de profesión sus labores (66.9%), aunque en un 36.4% de ellas refirieron haber trabajado anteriormente en agricultura. Un 76.1% no tenían antecedentes familiares de cáncer.

Iniciaron la menarquia con una edad media de 12.6 (DE= 1.5) años. El 74.6% (100) de estas mujeres habían tenido una media de 3.1 (DE= 1.7) hijos y sólo el 64.2% (86) de ellas habiendo lactado, una duración media de 24.4 (DE= 24.9) meses. Un 80% de ellas no refirieron haber seguido nunca tratamiento hormonal anticonceptivo o terapia sustitutiva. El 52.7% de las mujeres eran menopáusicas a los 47.8 (DE= 5.6) años. El periodo de fertilidad medio resultó de 30.75 (DE= 10.4) años. El IMC medio obtenido de las mujeres fue de 27.9 (DE= 6.3).

El estudio anatomopatológico resultó que un 48.5% (65) de las muestras presentaban lesiones benignas y 51.5% (69) lesiones malignas (carcinomas).

En las determinaciones analíticas realizadas en las muestras de grasa mamaria respecto a los plaguicidas analizados, resultó que el p,p' DDE fue identificado en el 100% de las muestras con un nivel medio de 9.89 (DE= 24.8) mg/g, seguido del HCB (98.5%) a menor nivel medio 0.03 (DE= 0.011) mg/g. El Aldrin solo fue detectado en un 64% de las muestras siendo su nivel medio mucho menor 0.0055 (DE= 0.0087) mg/g. El pesticida que es detectado en menor número de muestras es el Y-HCH con un valor medio de 0.24 (DE= 0.23) mg/g.

Se detectó una correlación positiva ($P \leq 0.01$) entre los niveles de plaguicidas determinados y las variables edad, IMC y duración de lactación en meses, de la siguiente forma: edad y meses de lactación con Aldrin y HCB, e Índice de Masa Corporal con HCB.

El análisis univariante de todos los posibles factores de riesgo y los dos grupos de lesiones detectó una significación positiva para la edad, duración de lactancia y las lesiones malignas (Tabla 1), así como niveles significativamente más elevados de Aldrin y el grupo de lesiones malignas, pero no existían diferencias con respecto a los demás plaguicidas (Tabla 2).

Tras el análisis multivariante de regresión logística realizado, las variables que con mayor certeza actuaban como factores de riesgo en la patología maligna de mama fueron: la edad, el hábito alcohólico y tabáquico, la obesidad y los niveles de Aldrin (Tabla 3).

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es un problema de salud pública en muchos países, especialmente en el mundo occidental¹³, siendo España uno de los que en las últimas décadas presenta una tendencia creciente en incidencia y mortalidad con relación a esta patología¹⁴ constatado también en Córdoba¹⁵.

Por el momento, no está suficientemente aclarado si este hecho se debe solo al aumento de cribados mamográficos de los últimos años o a que también contribuye el hecho de cambios de estilos de vida en la mujer como consecuencia de su incorporación al trabajo^{16,15} o a una mayor exposición a contaminantes ambientales como los plaguicidas. Compuestos con capacidad estrógena¹⁷ y carcinogénica³ y que han sido bioindicados en elevados niveles en la secreción mamaria, como expresión de contaminación ambiental en mujeres cordobesas¹⁸.

En el estudio realizado se ha relacionado la exposición ambiental a plaguicidas en grasa mamaria (biomarcador) y el cáncer de mama, por suponer esta exposición un aumento de riesgo para esta patología¹⁹, mediante un estudio de casos y controles como método eficiente y rápido en el estudio de enfermedades con largos periodos de latencia y que

Tabla 1. Características personales de los factores de riesgo analizados en dos grupos con lesiones mamarias.

	LESIONES BENIGNAS	LESIONES MALIGNAS	VALOR DE P*
Edad en años	45.8 (DE= 14.3)	56.6 (DE= 16.1)	0.000
Fumadora	12 (18.5%)	13 (18.8%)	0.955
Bebe alcohol	14 (21.5%)	21 (30.4%)	0.241
Casada	53 (81.5%)	59 (85.5%)	0.535
Número de hijos	2.1 (DE= 2.1)	2.5 (DE= 1.8)	0.196
Duración de lactancia en meses	9.2 (DE= 16.8)	21.7 (DE= 26.5)	0.001
Tratamiento hormonal	15 (23.1%)	16 (23.2%)	0.987
Periodo de fertilidad	29 (DE= 11.5)	32.0 (DE= 9)	0.068
Con antecedente familiar de cáncer	17 (26.2%)	15 (21.7%)	0.549
Indice de Masa Corporal	26.8 (DE= 6.2)	28.8 (DE= 6.3)	0.065

*Prueba t de Student para variables cuantitativas y Chi Cuadrado para variables cualitativas.

Tabla 2. Niveles de cuatro pesticidas determinados en grasa mamaria en dos grupos con lesiones mamarias.

Pesticidas	Lesiones benignas*	Lesiones malignas*	Valor de P**
Aldrin	0.0024 (DE= 0.0046)	0.0085 (DE= 0.01)	0.005
DDE	13.11 (DE= 34.005)	6.864 (DE= 9.83)	0.588
HCB	0.206 (DE= 0.194)	0.263 (DE= 0.24)	0.227
HCH	0.0115 (DE= 0.048)	0.0455 (DE= 0.158)	0.127

* Media y desviación típica en mg/g de grasa mamaria.

** Prueba t de Student

Tabla 3. Factores de riesgo de cáncer de mama en el análisis multivariante.

Variables	Odds ratio	* IC 95 %	Significación
Edad en años	1.06	(1.00-1.12)	0.0201
Fumadora	3.92	(1.09-14.16)	0.0367
Bebe Alcohol	3.10	(1.11-8.70)	0.0314
Casada	0.97	(0.25-3.78)	0.9666
Número de hijos	0.80	(0.59-1.09)	0.1586
Duración de lactancia en meses	1.02	(0.99-1.06)	0.1908
Tratamiento hormonal	0.89	(0.32-2.46)	0.8270
Periodo de fertilidad	0.99	(0.93-1.06)	0.8086
Con antecedente familiar de cáncer	1.08	(0.39-2.96)	0.8840
Obesa	3.97	(1.40-11.28)	0.0095
Aldrin	3.35	(0.78-14.32)	0.0004

Bondad de ajuste (test de Hosmer-Lemeshow): P=0.864.

El área bajo la curva de ROC: 0.836

* Intervalo de confianza

además nos ha permitido evaluar el efecto de otros factores de riesgo sobre esta misma enfermedad²⁰.

Niveles elevados de los plaguicidas estudiados sobretodo respecto al p,p'DDE en todas las muestras de grasa mamaria tanto en el grupo control como en el de casos, y una correlación positiva entre la edad de las mujeres estudiadas y los niveles detectados, lo que refleja la exposición a estos contaminantes ambientales y su gran persistencia, al igual que ya había sido bioindicado en leche de mujeres cordobesas¹⁸.

Los datos de este estudio reflejan la relación entre la edad, tabaco, alcohol y obesidad con el cáncer de mama, al igual que otros estudios previos^{13,15,21}. Se ha demostrado que dichos factores además contribuyen a aumentar la carga corporal a plaguicidas^{22,23} por ellos detectamos una mayor concentración de HCB y Aldrín en relación con la duración de lactancia y el IMC, expresando también la lipofilidad de todos estos compuestos.

Nuestros resultados ofrecen evidencia de que los plaguicidas como contaminantes ambientales, específicamente Aldrín, son asociados con mayor riesgo para el cáncer de mama. Niveles significativamente elevados de Aldrín en el grupo de mujeres con patología maligna sugieren que este pesticida sí podría ser considerado como un factor de riesgo.

Debido a la magnitud de asociación entre Aldrín y cáncer de mama en el análisis multivariante (odds ratio= 3.35), además de su exposición previa al efecto, admiten la validez interna del estudio. La identificación de un gran intervalo de confianza (0,78-14,32) de Aldrín como factor de riesgo podría explicarse por el pequeño tamaño de muestra, sin embargo su significación fue bastante satisfactoria ($p < 0.001$).

A pesar de que estudios previos^{15,21} identificaron el periodo de lactancia como factor protector contra el cáncer de mama, nuestro estudio, en el análisis univariante identificó el periodo de lactancia como un factor de riesgo. La lactación es una vía de eliminación de plaguicidas por lo tanto a mayor tiempo de lactación menores son los niveles de estos compuestos en la grasa corporal^{24,25}. En un estudio previo¹⁸ realizado en leche de mujeres cordobesas se confirmó este hecho respecto a los niveles de p,p' DDE, HCB y HCH y no para el Aldrín, el único pesticida identificado como factor de riesgo, explicando la identificación del periodo de lactación como factor de riesgo para las lesiones malignas.

Las concentraciones más elevadas respecto a p,p' DDE en el grupo control que en el de casos aún sin diferencias significativas nos hace no poder considerar a este como un factor de riesgo para el cáncer de mama como también comprueban otras investigaciones^{9,26}, sin embargo persiste la duda por la presencia de los factores de confusión (como la edad) por ello se cree que la relación entre este pesticida y la salud, aún no está clara²⁷.

Debido a la dificultad de obtener muestras de mujeres sanas, nuestro control tenía lesiones mamarías benignas; por lo cual tiene el inconveniente del control hospitalario (sesgo de Berkson)²⁰. Sin embargo nuestro control representó a la población base de donde incluíamos los casos. Además, si existe la posibilidad de que algún plaguicida esté asociado tanto a las lesiones benignas como malignas, un control no hospitalario debería tener niveles más bajos de Aldrín, lo que confirma nuestras conclusiones. Muchos estudios previos han empleado dicho control para estudiar lo mismo²⁸⁻³¹.

Tras el trabajo realizado y a la vista de las conclusiones obtenidas, pensamos que, a pesar de que se deberían realizar nuevos estudios de casos controles que permitan eliminar un factor de confusión tan importante como la edad, y obtener controles no hospitalarios, hemos obtenido una asociación causal entre la exposición a un pesticida muy utilizado en agricultura y ganadería en años anteriores, como es el Aldrín y el cáncer de mama en mujeres cordobesas.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO/EURO. PCBs, PCDDs and PCDFs in breast milk: assessment of health risks. Copenhagen, World Health Organization, Regional Office from Europe. Environ Health series 29, 1987.
2. Jenke HS, Michel G, Hornhardt S, Berndt J. Protooncogene expression in rat liver by polychlorinated biphenyls (PCB). *Xenobiótica* 1991;21(7): 945-60.
3. Carrasco R. ¿Amigos o Enemigos de las Cosechas?. *Ecológica. Crítica*, Enero:13, 1995.
4. Haagronlund M, Kato Y, Franssonsteen R, Scheu G, Warngard I. Promotion of Enzyme-Altered foci in female Rat levels 2,3,3',4,4',5-hexachlorobiphenyl. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;147 (1): 46-55.
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Consecuencias sanitarias del empleo de plaguicidas en la agricultura. Ginebra, 1992.
6. Falck FJ, Ricci AJ, Wolff MS, Godbold J, Deckers P. Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health* 1992;47 (2):143-6.
7. Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Volgelman J, Orentreich N. Breast cancer and serum Organochlorines: a prospective Study among White, Black, and Asian Women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86 (8):589-99.
8. Millikan R, De Voto E, Newman B, Savitz D. Studying environmental influences and breast cancer risk: Suggestions for an integrated populations-based approach. *Br Cancer Res Treat* 1995;35:79-89.
9. Dewailly E, Ayotte P, Dodin S. Could the rising levels of estrogen receptor in breast cancer be duo to estrogenic pollutants? *J Natl Cancer Inst* 1997;89(12):388-9.
10. Garrido M^ªD, Martínez P, Bentabol A, Angulo R, Gallego M^ªC, Jodral M, Pozo R. Efecto del proceso de esterilización de la leche sobre los pesticidas organoclorados. I Congreso Internacional de Tecnología y Calidad Alimentaria: Residuos Fitosanitarios en alimentos. SALIC-AL'95. 1995 26-30 Abril; Logroño (La Rioja).
11. Martínez M^ªP, Angulo R, Pozo R, Jodral ML. Organochlorine pesticides in pasteurized milk and associated health risks. *Food Chemical Toxicol* 1997;35: 621-24.
12. Castro M, Gascón S, Pujol M, Sans, JM, Vicente I. Validación de Métodos Analíticos. Monografía de la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria, Sección Catalana. 1989.

13. MMWR . Breast cancer incidence and mortality- United States, Morbidity and Mortality Weekly Report 1992;45(39):833-7.
14. Donado J, Nieto C, Velasco A, Gili M. Mortalidad por cáncer de mama en mujeres: España 1951-1984. *Oncología* 1992;15:140-8.
15. Morillo M, Adame J, Gimeno J, Chacón E, Díaz M, Carrasco S. Factores de riesgo del cáncer de mama femenino. Estudio de casos y controles. Parte I: factores reproductivos. *Rev Senología y Patología Mamaria* 2000; 13(2):79-92.
16. Liff JM, Sung JF, Chow WH, Greenberg RS, Flanders WD. Does increased detection account for the rising incidence of breast cancer? *Am J Public Health* 1991;81:462-5.
17. Colman A, Dawson J. Un estudio realizado en el Reino Unido revela que las hormonas naturales en los afluentes de Aguas Residuales afectan a los peces: Boletín Moduladores Endocrinos. Grupo de dirección de Moduladores Endocrinos (CEFIC). 1996.
18. Angulo R, Jodral M. Residuos Organoclorados persistentes en leche humana. Universidad de Córdoba. Servicio de Publicaciones. Córdoba. 1999.
19. Safe SH, Zacharewski T. Organochlorine exposure and risk for breast cancer. *Prog Clin. Biol Res* 1997;396:133-45.
20. Knapp RG, Clinton M. Risk and causality. En: Knapp RG and Clinton M. (eds), *Clinical epidemiology and biostatistics*. Baltimore, Hong Kong, London, Sydney: Harwal Publishing Company, 1992. pp.109-30.
21. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Ann Rev Public Health* 1996;17:47-67.
22. Gómez-Catalán J, Planas J, To-Figuera J and Corbella J. Organochlorine residues in the adipose tissue of the population of Navarra (Spain). *Bull Environ Contam Toxicol* 1995;54: 160-64.
23. Kamarinos A, Iosifidou EG, Batzios C, Psomas IE, Kilikidis S. Residues of organochlorine pesticides and PCBs in human adipose tissues in Greece. *Fresenius Environ* 1997;6:383-89.
24. Vaz R, Slorach SA, Hofvander Y. Organochlorine contaminants in Swedish human milk: studies conducted at the National Food Administration 1981-1990. *Food Add Contam* 1993;10 (4):407-18.
25. Picó Y, Viana E, Font G, Mañes J. Determination of organochlorine pesticide content in human milk and infant formulas using solid phase extraction and capillary gas chromatography. *J Agricul Food Chemistry* 1995;43:1610-15.
26. Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Mason JE, Willet WC, Speizer F, Wolff MS. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337: 1253-58.
27. Pujol XG. Estrógenos: amistades peligrosas. *Ciencia & Vida* 1998;6:104-09.
28. Stellman SD, Djordjevic MV, Britton JA, Muscat JE, Citron ML, Kemeny M, Busch E, Gong L. Breast cancer risk in relation to adipose concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(11):1241-9.
29. Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCreedy DR, Lickley LA, Fish EB, Hiraki GY, Holloway C, Ross T, Hanna WM, SenGupta SK, Weber JP. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(1):55-63.
30. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Ward B, Carter D, Owens PH, Dubrow R, Zahm SH, Boyle P, Archibeque S, Tessari J. DDE and DDT in breast adipose tissue and risk of female breastcancer. *Am J Epidemiol* 1999;150(5):453-8.
31. Lopez-Carrillo L, Torres-Sanchez L, Lopez-Cervantes M, Blair A, Cebrian ME, Uribe M. The adipose tissue to serum dichlorodiphenyldichloroethane (DDE) ratio: some methodological considerations. *Environ Res* 1999;81(2):142-5.