



# Cancer du sein et environnement

## *Breast cancer and environment*

**Mots-clés :** Environnement, Instabilité génomique, Pesticides, Perturbateurs endocriniens.

**Keywords:** *Environment, Genomic instability, Pesticides, Endocrine disrupters.*

**P.M. Martin**<sup>(1)</sup>

L'interaction entre tumeur (entre autres, cancer du sein) et environnement repose sur la notion expérimentale et clinique que l'exposition aux carcinogènes expérimentaux se traduit par l'accumulation progressive d'altérations non réparées et stabilisées dans le génome cellulaire. Ces altérations génomiques sont les événements moléculaires qui initient et permettent le franchissement d'étapes réversibles puis irréversibles conduisant progressivement à la transformation cellulaire, puis à la promotion et à la progression tumorale.

Au sein de l'épithélium glandulaire mammaire, les foyers tumoraux apparaissent progressivement et à travers des étapes bien définies, mais non obligatoires, qui vont de l'épithélium normal, hyperplasie, hyperplasie atypique, cancer in situ, puis cancer invasif [1]. De nombreuses modifications sont observables, à l'échelle cellulaire et moléculaire, durant cette émergence progressive [2]. Les altérations génétiques s'accumulent de façon aléatoire ; certaines sont associées à des étapes précises, d'autres ne peuvent être reliées de façon directe au développement tumoral [3].

L'accumulation des altérations génétiques, non réparées *ad integrum* ou supprimées par l'apoptose cellulaire, traduit l'instabilité du génome des cellules mammaires, phénomène qui est un élément clé du développement tumoral [4]. L'instabilité génomique et les altérations qui en découlent se traduisent le plus souvent par une perte de matériel chromosomique, plus rarement par un gain de matériel telle une amplification [5]. L'instabilité génomique peut être étudiée et mise en évidence grâce à des sondes microsatellites (petites séquences d'ADN complémentaire spécifique). Ces sondes s'associent au matériel chromosomique dans des sites (locis) précis. Bornant de façon précise des

1. Laboratoire de transfert d'oncologie biologique AP-HM, Faculté de médecine secteur nord, bd Pierre-Dramard, 13916 Marseille Cedex 20.

régions d'ADN chromosomique, elles permettent, en comparant l'ADN extrait de tissus pathologiques à l'ADN extrait de tissus normaux (généralement lymphocytes), de mettre en évidence tout remaniement ou altération présents dans l'ADN tumoral versus l'ADN normal, se traduisant par l'absence d'une séquence et donc de la liaison à la sonde spécifique traduisant une perte ou, inversement, la présence de façon répétitive d'un même loci liant plusieurs fois la même sonde traduisant un gain de l'ADN tumoral.

Si l'instabilité génomique est, couramment, mise en évidence au stade de cancer in situ, ou cancer invasif, peu de travaux ont porté sur l'étude de cette instabilité à des stades plus précoces, et sur la possibilité ou non d'observer des altérations génétiques dans les tissus mammaires normaux. Dans les cancers invasifs du sein, à ce jour, plus de 150 publications ont démontré des modifications portant sur de nombreuses régions chromosomiques [6]. Ces modifications s'accumulent avec le développement tumoral, et au stade invasif, de 25 à 50 % des locis étudiés peuvent présenter des altérations [4].

Les cancers in situ de haut grade présentent une importante instabilité génomique et des altérations identiques à celles que l'on a observées dans la fraction tumorale invasive, suggérant un continuum évolutif [7]. Cependant, ces altérations génomiques ne se traduisent souvent pas sur le plan morphologique.

À diagnostic anatomopathologique identique, certains processus tumoraux présentent d'importantes altérations, témoignant d'une instabilité génomique, alors que d'autres n'en présentent pas, traduisant de ce fait une certaine stabilité. Ces deux situations se traduisent sur le plan clinique par un potentiel évolutif totalement différent [8].

Les hyperplasies canalaire présentent un taux d'altérations plus faibles que les cancers in situ, qu'elles soient associées ou non à des atypies. Les altérations observées peuvent participer à une évolution tumorale [9, 10] intervenant en général de nombreuses années plus tard [11-13].

Depuis quelques années, il est clairement démontré qu'un processus tumoral ne peut émerger et croître qu'avec la participation d'un microenvironnement tissulaire favorable, qui permet l'établissement d'un néoangiogène [14], mais qui participe également à tous les stades du processus pathologique directement ou indirectement [15].

Si les altérations génomiques ont été clairement établies et largement étudiées dans les tissus et cellules cancéreuses quel que soit leur stade, des études, en nombre plus restreint, démontrent l'existence d'altérations génomiques dans l'épithélium et le stroma mammaire histologiquement normal situés dans l'environnement tumoral [16-19].

La détection de ces altérations génomiques dans des tissus histologiquement normaux, péri-tumoraux ou plus à distance, ouvre tout un champ de recherche sur le rôle de ces altérations dans le développement des processus tumoraux et leur rôle dans les interactions multiples entre microenvironnement (stroma-épithélium) et la composante tumorale épithéliale [20-23].

Il est important de noter les trois points suivants :

- Les mêmes altérations sont parfois présentes dans la composante tumorale et les différentes cellules normales du microenvironnement [13,16]. En revanche, des altérations différentes ont été également mises en évidence dans la composante tumorale par rapport aux altérations observées dans le microenvironnement normal [17].

- La fréquence des altérations dans la composante histologiquement normale du microenvironnement varie avec la localisation par rapport au processus tumoral lui-même. Dans l'environnement immédiat du processus tumoral, un pourcentage moyen d'altérations est observé touchant 15 % des marqueurs informatifs. En revanche, un taux d'altérations d'environ 4 % est mis en évidence dans la composante tissulaire morphologiquement normale à distance (quadrant mammaire symétrique de celui où la tumeur est détectée) [24, 25]. Enfin, un taux extrêmement bas d'altérations (0,8 % environ) est mis en évidence dans du tissu mammaire normal, dépourvu de toute pathologie et obtenu dans le cadre de mammoplastie de réduction.

- Par ailleurs, la répartition du pourcentage d'altérations varie selon les quadrants mammaires. Un taux supérieur a été mis en évidence dans les quadrants externes supérieurs (5 %) et inférieurs (3,5 %), comparé aux quadrants internes supérieurs (2,7 %) et inférieurs (2,8 %). Cette variation entre quadrants est retrouvée de façon répétitive, mais demeure inexplicée et n'est pas corrélée à la densité du tissu épithélial mammaire. De façon troublante, on peut rappeler que 66 % des cancers mammaires sont diagnostiqués dans les quadrants externes, 22 % dans les quadrants internes et 12 % dans la partie centrale du sein [25-27].

Les causes directes de l'instabilité génomique observée dans le microenvironnement tissulaire histologiquement normal des cancers du sein sont méconnues. Cependant, on peut préjuger de deux causes potentielles endogènes ou exogènes.

La cause endogène, que l'on peut évoquer et associer à l'instabilité génomique, est l'activation in situ de carcinogènes. L'activation des carcinogènes met en jeu deux métabolismes. Le premier, ou métabolisme de type I, intervient dans l'activation des procarcinogènes chimiques. Il est constitué essentiellement par les cytochromes P450. Un autre métabolisme de type II permet l'excrétion élimination des carcinogènes activés. Il met en jeu plusieurs types enzymatiques, dont entre autres, la glutathion S transférase. Un polymorphisme individuel se traduisant par des changements ponctuels dans les nucléotides de l'ADN, transmissibles sur le plan héréditaire et qui ont pour conséquence d'être silencieux et/ou d'être situés dans des zones actives de la molécule enzymatique, entraînant, de ce fait, des structures moléculaires ayant des rendements différents. Ces activités enzymatiques variables, mais transmissibles héréditairement, peuvent rendre compte d'une susceptibilité individuelle, qui se définit par un métabolisme de type I très actif (enzyme à haut rendement) et un métabolisme de type II faible. Ce type de susceptibilité impliqué

dans le métabolisme des estrogènes peut rendre compte d'un schéma global de carcinogénèse associée aux estrogènes, que nous avons présenté en 2004 au congrès de Nancy [28-30]. Un autre type d'activité enzymatique est capital pour la préservation de l'intégrité du génome, génome soumis en permanence à l'agression des substances carcinogéniques durant toute la vie. Ce dernier type d'activité enzymatique requiert la coordination de voies métaboliques moléculaires complexes qui sont regroupées sous le terme "enzymes de réparation de l'ADN", induites par les carcinogènes et les radiations physiques. Parmi ceux-ci, BRCA1 et BRCA2 maintiennent l'intégrité du génome en contrôlant la recombinaison homologue et la réparation des altérations de l'ADN [31]. BRCA1 et BRCA2 régulent la transcription des gènes impliqués dans la voie métabolique de la réponse et la réparation des altérations de l'ADN [32]. Enfin, BRCA1 est un des modulateurs de la transcription induite par les récepteurs des estrogènes activés.

Toutes les dysfonctions ou mutations de molécules telles que BRCA1/BRCA2 permettent la promotion de l'instabilité génomique par inadéquation des mécanismes de réparation de l'ADN. Les cellules génétiquement instables échappant aux mécanismes induits et régulateurs de l'apoptose prolifèrent plus rapidement et accumulent, progressivement, un grand nombre d'altérations génomiques qui leur permettent d'acquérir le phénotype invasif et métastatique [33].

Parmi les causes exogènes, la première évoquée est l'exposition aux carcinogènes chimiques, présents dans notre environnement, ou créés par un comportement individuel tel le tabagisme. Au nombre de ceux-ci, on trouve les carcinogènes et les perturbateurs endocriniens présents dans les produits industriels, utilisés, entre autres, pour l'emballage, le conditionnement, l'isolement, mais également dans les pesticides (tous deux pouvant contaminer les produits alimentaires). D'autres sont présents dans les cosmétiques et certaines préparations pharmaceutiques...

Le sujet le plus étudié est celui du lien pesticides-cancer du sein. Avec plus de 30 études disponibles, il s'agit d'une hypothèse émise dès 1975 [34-39], qui a pris en considération la cancérogénicité de ces produits et a tenté de les relier à des types spécifiques de cancers (lymphomes ou cancers du sein). Le débat qui persiste à ce jour doit faire la part entre l'effet pur de cancérogénèse et l'impact potentiel comme perturbateur endocrinien des pesticides. Les articles pionniers ont été réalisés sur des prélèvements post mortem [40], et ont étudié les composés organochlorés dont des pesticides et des biphényles polychlorés (PCB). Ces études ont démontré des taux plus élevés de p'-DDT et o-p'-DDD dans les tissus cancéreux mammaires par rapport à la composante tissulaire saine ou à des tissus provenant de témoins. D'autres études ont confirmé les taux plus élevés de DDE retrouvés chez les femmes porteuses de cancer par rapport à des témoins sans pathologie [41], les plus grandes différences étant observées au niveau du tissu adipeux mammaire entre femmes porteuses de cancer du sein et femmes avec des pathologies mammaires non

cancéreuses [42, 43]. Plusieurs articles ont émis l'hypothèse selon laquelle les pesticides, qui combinent à la fois un potentiel carcinogénique et un potentiel "estrogen-like" faible, pouvaient représenter une cause évitable de cancer du sein [34-44].

Une première vague d'études a rapporté des résultats le plus souvent en faveur de cette hypothèse. C'est ainsi qu'ont été décrits des taux plus élevés PCB, p, p'-DDE, p, p'-DDT, PCB et DDE, PCB dans les tissus tumoraux de cancer du sein versus témoins. Ces résultats ont parfois uniquement été rapportés dans le cas de tumeurs positives pour les récepteurs aux estrogènes, ce pour le PCB et DDE. Toutefois, certaines études ne retrouvaient pas de différence, par exemple dans une étude prospective multiethnique. D'autres trouvaient même des niveaux de résidus organochlorés plus bas chez les cas de cancer du sein versus témoins [45]. Une étude prospective a été également négative [46].

Dans un second temps, les études sont devenues plus spécifiques et ont rapporté des résultats pour des composés précis et non les organochlorés en général. C'est ainsi qu'un risque général faible a pu être décrit pour les PBB, l'OCDD, mais pas pour les PCDD et PCDF, l'hexachlorobenzène et les PCB 118 et 138, PCB 105 et 118, dieldrine et DDE. Ces taux tissulaires ont été associés, non seulement à la fréquence de cancer du sein, mais également à l'évolutivité plus péjorative des cancers présentant les taux les plus élevés. Néanmoins, la plupart des articles de revues générales parus à la fin des années 1990 étaient rassurants [47, 48]. Cette impression a été confortée par des études complémentaires [49-54] ainsi qu'une méta-analyse [55], qui n'ont pas retrouvé d'association directe entre pesticides et cancer du sein.

La question aurait pu être considérée comme résolue si certaines études récentes n'étaient, à nouveaux, positives. Les niveaux de DDE ont été associés de façon positive, même si non statistiquement significative, avec le risque de cancer du sein, surtout en postménopause dans une étude faite à Mexico [55]. La dernière étude sur le sujet [56] montre que le risque lié aux PCB est modifié par le polymorphisme du CYP1A1-MspI (transition T à C au nucléotide 6235) et polymorphisme de l'exon 7. Ces résultats montrent la nécessité de mieux définir les groupes de population à risque, par exemple au niveau des profils de polymorphismes génétiques associés au métabolisme de type I et à l'étude systématique de l'instabilité génomique présente tant dans la composante tumorale que dans son microenvironnement tissulaire normal.

La revue actuelle de la littérature rend difficile la proposition d'une réponse simple et tranchée. Cela justifie la mise en place et la conduite d'études multicentriques dans des populations actuellement en pleine transition épidémiologique, avec une incidence du cancer du sein qui évolue rapidement et aussi une profonde modification d'exposition au cours des vingt dernières années, telles les populations du Maghreb ou du sud de l'Europe (Espagne, Italie, France).

Dans les études menées jusqu'à ce jour, plusieurs limites sont à prendre en compte. Les pesticides dosés étaient différents d'une étude à l'autre, généralement déterminés en nombre relativement réduit, parfois dans le sérum, parfois dans le tissu adipeux et avec des méthodes très différentes en termes de spécificité et de sensibilité. À l'exception d'une étude récente conduite par le groupe espagnol d'Olea-Serrano, aucune n'a tenté d'estimer l'impact global des différents pesticides auxquels une personne peut être exposée de façon répétée, à de faibles doses, certes, mais cumulées tout au long de la vie, dès la période intra-utérine. Enfin, il est capital de bien dissocier l'effet carcinogénique pur de ces molécules, du potentiel d'interférence sur les voies associées aux récepteurs stéroïdiens (estrogéniques le plus souvent) que l'on rassemble sous le terme "perturbateurs endocriniens".

Parmi ces différents composants, les perturbateurs endocriniens, certains sont présents dans les cosmétiques et certaines préparations pharmaceutiques.

Parmi eux, les esters de l'acide p-hydroxybenzoïque (parabens) [57-58]. Des taux, non négligeables, de parabens ont pu être mis en évidence dans le tissu tumoral mammaire.

À l'heure actuelle, il n'est pas établi si ces produits carcinogéniques, chimiques ou perturbateurs endocriniens, peuvent directement contribuer au développement tumoral mammaire par leur action sur l'instabilité génomique. Un autre point extrêmement important serait de pouvoir préciser s'ils exercent leur potentiel toxique dans la globalité du tissu mammaire ou si, au contraire, ils sont concentrés dans certaines zones particulières de la glande mammaire associées à un métabolisme préférentiel. Comme pour l'instabilité génomique, plusieurs travaux [59-60] ont mis en évidence un gradient de concentration dans l'environnement immédiat du tissu tumoral faisant jouer un rôle important à la composante péritumorale.

Un dernier point est à évoquer : potentiellement, ces molécules et composés carcinogéniques et perturbateurs endocriniens peuvent pénétrer dans le sein via la circulation sanguine générale, mais également grâce à une pénétration trans- et percutanée de façon très importante pour les molécules qui ont une structure lipophile.

Quelles que soient les voies de pénétration, leur transport se fait au sein de la glande mammaire via le système de drainage lymphatique. Ce système de drainage lymphatique, qui transporte les produits du métabolisme cellulaire et tissulaire, dont des molécules carcinogéniques activées, présente une prévalence dans les quadrants externes [59-60] et, de ce fait, peut contribuer à la concentration plus forte de carcinogènes dans ces quadrants externes et peut potentiellement expliquer les taux plus élevés d'instabilité génomique observés dans les quadrants externes et, à terme, la localisation prévalente des cancers épithéliaux dans ces quadrants. Associées à des études épidémiologiques multicentriques, une meilleure connaissance et une meilleure identification des molécules toxiques (carcinogéniques et perturbateurs endocriniens) dans le tissu graisseux (lieu de stockage et de métabolisme), une meilleure prise en compte du système lymphatique de

drainage et la quantification de l'instabilité génomique dans les tissus mammaires (pathologiques et normaux) pourraient faire mieux comprendre le rôle potentiel de l'environnement dans la carcinogenèse mammaire.

## Références bibliographiques

---

- [1] Couch FJ, Weber BL. Breast cancer. In: Vogelstein B, Kinzler KW (eds). *The genetic basis of human cancer*. 2<sup>d</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2002: 549-81.
- [2] Devilee P, Cornelisse CJ. Somatic genetic changes in human breast cancer. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1198: 113-30.
- [3] Beckmann MW, Niederacher D, Schnürch HG et al. Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity. *J Mol Med* 1997; 75: 429-39.
- [4] Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 1998; 396: 643-9.
- [5] Osborne RJ, Hamshire MG. A genome-wide map showing common regions of loss of heterozygosity/allelic imbalance in breast cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 3706-12.
- [6] Miller BJ, Wang D, Krahe R et al. Pooled analysis of loss of heterozygosity in breast cancer: a genome scan provides comparative evidence for multiple tumor suppressors and identifies novel candidate regions. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 758-67.
- [7] O'Connell P, Pekkel V, Fuqua SA et al. Analysis of loss of heterozygosity in 399 premalignant breast lesions at 15 genetic loci. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 697-703.
- [8] Allred DC, Mohsin SK. Biological features of premalignant disease in the human breast. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000; 5: 351-64.
- [9] Kaneko M, Arihiro K, Takeshima Y et al. Loss of heterozygosity and microsatellite instability in epithelial hyperplasia of the breast. *J Exp Ther Oncol* 2002; 2: 9-18.
- [10] Euhus DM, Cler L, Shivapurkar N et al. Loss of heterozygosity in benign breast epithelium in relation to breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 858-60.
- [11] Cavalli LR, Singh B, Isaacs C et al. Loss of heterozygosity in normal breast epithelial tissue and benign breast lesions in BRCA1/2 carriers with breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 149: 38-43.
- [12] Washington C, Dalbègue F, Abreo F et al. Loss of heterozygosity in fibrocystic change of the breast: genetic relationship between benign proliferative lesions and associated carcinomas. *Am J Pathol* 2000; 157: 323-9.
- [13] Försti A, Louhelainen J, Söderberg M et al. Loss of heterozygosity in tumour-adjacent normal tissue-cof breast and bladder cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1372-80.
- [14] Tlsty TD, Hein PW. Know thy neighbor: stroma cells can contribute oncogenic signals. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 54-9.
- [15] Olumi AF, Grossfeld GD, Hayward SW et al. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Res* 1999; 59: 5002-11.
- [16] Deng G, Lu Y, Zlotnikov G et al. Loss of heterozygosity in normal tissue adjacent to breast carcinomas. *Science* 1996; 274: 2057-9.
- [17] Larson PS, de las Morenas A, Bennett SR, Cupples LA, Rosenberg CL. Loss of heterozygosity or allele imbalance in histologically normal breast epithelium is distinct from loss of heterozygosity or allele imbalance in co-existing carcinomas. *Am J Pathol* 2002; 161: 283-90.
- [18] Moinfar F, Man YG, Arnould L, Bratthauer GL, Ratschek M, Tavassoli FA. Concurrent and independent genetic alterations in the stromal and epithelial cells of mammary carcinoma: implications for tumorigenesis. *Cancer Res* 2000; 60: 2562-6.

- [19] Kurose K, Hoshaw-Woodard S, Adeyinka A, Lemeshow S, Watson PH, Eng C. Genetic model of multi-step breast carcinogenesis involving the epithelium and stroma: clues to tumour-microenvironment interactions. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1907-13.
- [20] Larson PS, de las Morenas A, Cupples LA, Huang K, Rosenberg CL. Genetically abnormal clones in histologically normal breast tissue. *Am J Pathol* 1998; 152: 1591-8.
- [21] Li Z, Moore DH, Meng ZH, Ljung BM, Gray JW, Dairkee SH. Increased risk of local recurrence is associated with allelic loss in normal lobules of breast cancer patients. *Cancer Res* 2002; 62: 1000-3.
- [22] Wernert N, Locherbach C, Wellmann A, Behrens P, Hugel A. Presence of genetic alterations in micro-dissected stroma of human colon and breast cancers. *Anticancer Res* 2001; 21: 2259-64.
- [23] Kurose K, Gilley K, Matsumoto S, Watson PH, Zhou XP, Eng C. Frequent somatic mutations in PTEN and TP53 are mutually exclusive in the stroma of breast carcinomas. *Nat Genet* 2002; 32: 355-7.
- [24] Ellsworth DL, Ellsworth RE, Love B et al. Genomic patterns of allelic imbalance in disease free tissue adjacent to primary breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: 131-9.
- [25] Lakhani SR, Chaggar R, Davies S et al. Genetic alterations in 'normal' luminal and myoepithelial cells of the breast. *J Pathol* 1999; 189: 496-503.
- [26] Bevilacqua JLB, Cody HS III, MacDonald KA et al. A model for predicting axillary node metastases based on 2000 sentinel node procedures and tumour position. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 490-500.
- [27] Janni W, Rack B, Sommer H et al. Intra-mammary tumor location does not influence prognosis but influences the prevalence of axillary lymph-node metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 503-10.
- [28] Kreiger N, Sloan M, Cotterchio M, Kirsh V. The risk of breast cancer following reproductive surgery. *Eur J Cancer* 1999; 35: 97-101.
- [29] Warren MP. A comparative review of the risks and benefits of hormone replacement therapy regimens. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1141-67.
- [30] Yue W, Santen RJ, Wang JP et al. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 477-86.
- [31] Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. *Nature* 2000; 408: 429-32.
- [32] Monteiro AN. BRCA1: exploring the links to transcription. *Trends Biochem Sci* 2000; 25: 469-74.
- [33] Welch PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 705-13.
- [34] Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H. Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect* 1993; 101: 372-7. Review.
- [35] Hunter DJ, Kelsey KT. Pesticide residues and breast cancer: the harvest of a silent spring? *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 598-9.
- [36] Key T, Reeves G. Organochlorines in the environment and breast cancer. *BMJ* 1994; 308: 1520-1.
- [37] Wolff MS, Collman GW, Barrett JC, Huff J. Breast cancer and environmental risk factors: epidemiological and experimental findings. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 573-96. Review.
- [38] Safe SH. Environmental and dietary estrogens and human health: is there a problem? *Environ Health Perspect* 1995; 103(4): 346-51. Review.
- [39] Safe SH. Interactions between hormones and chemicals in breast cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 121-58. Review.
- [40] Wassermann M, Nogueira DP, Tomatis L, Mirra AP, Shibata H, Arie G, Cucos S, Wassermann D. Organochlorine compounds in neoplastic and adjacent apparently normal breast tissue. *Bull Environ Contam Toxicol* 1976; 15: 478-84.
- [41] Unger M, Olsen J. Organochlorine compounds in the adipose tissue of deceased people with and without cancer. *Environ Res* 1980; 23: 257-63.



- [42] Unger M, Kiaer H, Blichert-Toft M, Olsen J, Clausen J. Organochlorine compounds in human breast fat from deceased with and without breast cancer and in a biopsy material from newly diagnosed patients undergoing breast surgery. *Environ Res* 1984; 34: 24-8.
- [43] Mussalo-Rauhamaa H, Hasanen E, Pyysalo H, Antervo K, Kauppila R, Pantzar P. Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. *Cancer* 1990; 66: 2124-8.
- [44] Aschengrau A, Coogan PF, Quinn M, Cashins LJ. Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. *Am J Ind Med* 1998; 34: 6-14.
- [45] Lopez-Carrillo L, Blair A, Lopez-Cervantes M et al. Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: a case-control study from Mexico. *Cancer Res* 1997; 57: 3728-32.
- [46] Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 1253-8.
- [47] Safe SH. Xenoestrogens and breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 1303-4.
- [48] Laden F, Hunter DJ. Environmental risk factors and female breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1998; 19: 101-23.
- [49] Van't Veer P, Lobbezoo IE, Martin-Moreno JM et al. DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. *BMJ* 1997; 315: 81-5.
- [50] Stellman SD, Djordjevic MV, Britton JA et al. 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: 1241-9.
- [51] Wolff MS, Zeleniuch-Jacquotte A, Dubin N, Toniolo P. Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 271-7.
- [52] Zheng T, Holford TR, Taylor Mayne S et al. Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2'-bis(p-chlorophenyl)ethylene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 167-74.
- [53] Laden F, Hankinson SE, Wolff MS et al. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the Nurses' Health Study. *Int J Cancer* 2001a; 91: 568-74.
- [54] Gammon MD, Wolff MS, Neugut AI et al. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 686-97.
- [55] Laden F, Collman G, Iwamoto K et al. 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five U.S. studies. *J Natl Cancer Inst* 2001b; 93: 768-76.
- [56] Romieu I, Hernandez-Avila M, Lazcano-Ponce E, Weber JP, Dewailly E. Breast cancer, lactation history, and serum organochlorines. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 363-70.
- [57] Byford JR, Shaw LE, Drew MG, Pope GS, Sauer MJ, Darbre PD. Estrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80: 49-60.
- [58] Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 133-40.
- [59] Li D, Wang M, Dhingra K, Hittelman WN. Aromatic DNA adducts in adjacent tissues of breast cancer patients: clues to breast cancer etiology. *Cancer Res* 1996; 56: 287-93.
- [60] Li D, Zhang W, Sahin AA, Hittelman WN. DNA adducts in normal tissue adjacent to breast cancer: a review. *Cancer Detect Prev* 1999; 23: 454-62.