

CARCINOGENICIDAD DEL DDT

E. DE LA PEÑA * y L. TOMATIS **

* Laboratorio de Toxicología, Sección de Protección Vegetal (Prof. E. Laborda), Instituto de Edafología y Biología Vegetal, C. S. I. C., Madrid, España, y ** Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, Lyon, Francia

RESUMEN

Los estudios experimentales sobre la carcinogenicidad del DDT indican: 1. La exposición durante toda la vida de los ratones eleva la incidencia de hepatomas en machos a todas las dosis y en las hembras tan sólo en la dosis más elevada. 2. Los hepatomas no producen metástasis y hay una sensible disminución del tiempo de vida en los animales expuestos a 250 p.p.m. 3. La capacidad de inducción de tumores hepáticos es directamente proporcional a la dosis administrada, así como a la duración. 4. La discontinuidad en la administración no influye en la inducción de tumores (ya que la suspensión del tratamiento no implica suspensión de exposición). 5. El p,p'-DDE produce una incidencia en ambos casos de hepatomas y el p,p'-DDD una incidencia de tumores de pulmón.

Los resultados en los estudios de larga duración llevados a cabo en otras especies indican un limitado efecto cancerígeno en ratas, lo cual ha sido confirmado en recientes estudios, y sin efecto en cricetos. Los pocos estudios desarrollados en hombre referidos a un bajo número de individuos y en un periodo de observación limitado no nos permiten llegar a la conclusión del posible efecto cancerígeno del DDT en el hombre.

SUMMARY

The experimental studies on the possible carcinogenicity of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(chlorophenyl)ethane (DDT) in mice indicate that: (1) lifetime exposure to technical DDT results in a high incidence of hepatomas in males at concentration of 2, 10, 50 and 250 ppm, and in females at a concentration of 250 ppm; (2) DDT-induced hepatomas rarely metastasize and in many instances do not show obvious signs of invasiveness; in mice exposed to 250 ppm DDT, however, they could be related to a considerable shortening of the life span; (3) the capacity of DDT to induce liver tumors is related to the dose administered, as well as to the duration of the administration;

Recibido: 27 de julio de 1979.

(4) the persistence of DDT-induced hepatomas does not depend on the continuous administration of DDT-induced hepatomas do not regress but continue to grow after cessation of the treatment; and (5) with lifetime exposure, one of the two main metabolites of DDT p,p'-1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE), caused a high incidence of hepatomas in both sexes, and the other, p,p'-1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane (DDD), caused a high incidence of lung tumors. The results of long-term studies carried out in other animal species indicate a borderline carcinogenic effect of DDT in rats, which has been confirmed by more recent studies, and no effect in hamsters. The few available studies in man refer to a small number of individuals and for too limited an observation period to allow any conclusion regarding a possible carcinogenic effect of DDT in man.

INTRODUCCION

Entre los pesticidas usados en la actualidad, algunos son muy tóxicos, pero se biodegradan rápidamente y las prácticas normales de buena fabricación pueden asegurar que los residuos de estos pesticidas en los alimentos están en niveles aceptables; otros pesticidas son mucho menos tóxicos, pero persisten en el medio ambiente y se acumulan en el ciclo del alimento. La mayoría de los pesticidas organoclorados (OCIs) pertenecen a esta segunda categoría. Son, generalmente, muy poco solubles en agua y muy solubles en las sustancias grasas, y por esta razón tienden a almacenarse en el tejido graso animal, incluyendo al hombre, a niveles que dependen de la ingestión de los alimentos y de las capacidades metabólicas de las distintas especies (*International Agency for Research on Cancer*, 1974).

El resultado de algunas investigaciones en ecosistema a escala de laboratorio indican que los OCIs se acumulan en los tejidos de los peces y de los caracoles a niveles que van desde 200 a 84.000 veces mayor que en el agua del sistema. OCIs, por lo tanto, experimentan una magnificación ecológica pronunciada, que está inversamente relacionada a su solubilidad en agua (METCALF *et al.*, 1973).

Estas investigaciones de laboratorio confirman las observaciones en el medio ambiente, en las cuales los peces pueden alcanzar concentraciones de 1,1,1-tricloro-2,2-bis(p-clorofenil)etano (DDT) a niveles de mg/kg partiendo de concentraciones de $\mu\text{g/litro}$ en el agua (IARC, 1974; REINERT, 1970; HAMELINK *et al.*, 1977).

Los OCIs se almacenan en los tejidos de los animales adultos y también en los del feto, así como en la leche materna (HAYES, 1966; WASERMANN *et al.*, 1967).

El DDT se sintetizó en 1874 por OTHMAR ZEIDLER y fue rescatado del anonimato en septiembre de 1939 por el Dr. PAUL MÜLLER, quien descubrió sus propiedades insecticidas, publicando sus resultados con LAÜGER *et al.* (1944), lo que les valió la concesión del Premio Nobel.

El número de países que no permiten ya el uso del DDT ha aumentado grandemente. Fue Suecia el primer país que lo prohibió, en 1970.

Para propósito de salud pública, en la agricultura y en la selvicultura se han usado algunos OCl. El empleado más extensamente es indudablemente el DDT, el cual, inicialmente, se empleó para eliminar los piojos y, en consecuencia, el tifus, y, posteriormente, para luchar contra diversos transmisores de enfermedades. Ha sido el de más éxito entre todos los pesticidas empleados en la erradicación de la malaria, e incluso ha reducido el costo de los trabajos en 20 veces.

Aunque se ha usado masivamente en la lucha contra los transmisores de enfermedades, su empleo se ha incrementado progresivamente en la agricultura y en la selvicultura, hasta el punto de que una pequeña parte del total de la producción mundial de 1971 fue empleada con propósitos relacionados con la salud pública.

La producción del DDT aumentó desde 1944 hasta 1963 y decreció después. Aunque es cancerígeno en animales de experimentación, se producen más de 500 ton por año (tabla I).

TABLA I

PRODUCTOS QUIMICOS CANCERIGENOS EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION PRODUCIDOS EN CANTIDADES MAYORES DE 500 TONELADAS POR AÑO

Amitrol	1,1-Dimetilhidrazina
BHC	Etilenotiourea
Clorobencilato	Hidrazina
DDT	Sales de plomo
Dieldrin	4,4' - Metileno - bis (2 - cloroanilina)
Aziridina	(MOCA)
Clorobenzil	PCBs
Berilio	β -propiolactona
CCl ₄	Oxido de propileno
o-Dianisidina	Tricoroetileno

El DDT consumido en 1975 (*Food and Agriculture Organization*, 1977) fue 10.965,3 ton, lo cual representa el 25 % del promedio usado entre los años 1961 y 1965, que fue de 43.171 ton.

Los principales puntos en relación con el hecho del peligro potencial que representan los OCl para la salud humana, y el DDT en particular, se basan en: *a)* su ubicuidad; *b)* su persistencia en el medio ambiente; *c)* su capacidad para acumularse en el organismo de los seres vivos, incluyendo el hombre, y su capacidad para acumularse en el feto y en la leche materna, y *d)* la evidencia experimental de que algunos de ellos aumentan la incidencia de tumores en los animales de laboratorio.

En la presente revisión se hace un énfasis particular en el último punto, porque existe la posibilidad de que el DDT contribuya a la carcinogenicidad del medio ambiente.

La evidencia experimental de la carcinogenicidad del DDT se basa en diversos trabajos publicados.

FITZHUGH y NELSON (1947) informaron la aparición de tumores en los hepatocitos en 4 de las 156 ratas *Osborne Mendel* que recibieron DDT en el pienso a niveles de 200-800 ppm (81,8 % de isómero pp' y 18,2 % de isómero op), y otras 11 ratas presentaron hiperplasia adenomatoidea nodular en el hígado. Todas estas 15 ratas vivieron más de 18 meses, y la distribución de edad para las ratas con tumores hepáticos correspondió a las de control no tratadas. Presentaron hepatomas el 1 % de los controles no tratados.

Ha sido confirmado por recientes trabajos de Rossi *et al.* (1977) la existencia de tumores hepáticos en el 45 % de las ratas *Wistar* tratadas con DDT en el pienso a nivel de 500 ppm. CABRAL *et al.* (1978) informaron de un aumento significativo de los tumores hepáticos en las ratas hembras *Wistar MRC* que fueron alimentadas con una dieta conteniendo de 250 a 500 ppm.

KEMENY y TARJAN (1966) informaron en una publicación preliminar que la administración de DDT (p, p'-DDT cristalino) a niveles de 2,8 y 3 ppm en el pienso dado a ratones BALB/c durante 5 generaciones consecutivas dio por resultado un aumento proporcional de la incidencia de tumores, siendo ésta más alta en las 5 generaciones que en el grupo de control.

El tipo de tumores más frecuente fue leucemia, sarcoma de células reticulares, carcinoma de pulmón y hemangioendotelioma. Un efecto acumulativo transgeneracional, dando por resultado un aumento progresivo en la incidencia tumoral, desde la segunda generación hacia adelante no se comprobó en esta publicación (TERRACINI y TARJAN, 1970).

HALVER (1967) informó de la aparición de hepatomas en truchas alimentadas con un pienso de 18 ó 75 ppm de DDT. INNES *et al.* (1969) informaron de la aparición de hepatomas en ratones de dos razas después de la administración continua de DDT durante 80 semanas; DDT (p, p'-DDT) fue administrado en tomas a una dosis de 46,4 mg/kg en 0,5 % de gelatina desde el día 7 al día 28, y posteriormente, a un nivel de 140 ppm en el pienso. La incidencia de hepatomas fue del 50 % en 36 machos tratados y del 14 % en 36 hembras, y del 7 % en 169 machos no tratados y del 0,5 % en 169 hembras no tratadas. Una incidencia aumentada de linfomas se observó entre hembras de la raza (C57Bl/6 × AKR)F₁ pero no entre las hembras de la raza (C57Vl/6 × C3H/AMF₁).

La exposición de los ratones durante toda la vida a DDT técnico se ha visto que da como resultado una alta incidencia de tumores hepáticos (TERRACINI *et al.*, 1973, y THORPE *et al.*, 1973). Esto fue particularmente evidente con el uso de los más altos niveles, 250 ppm, que ocasionaban una incidencia similar en los dos sexos en la raza de ratones BALB/c; los niveles de 2 y 20 ppm no fueron efectivos.

En hembras, el nivel de dosis más alta de DDT produce tumor en la célula del hígado en el 44 % de los ratones y el 74 % de los de la primera generación; los tumores no dieron metástasis.

En unos pocos trabajos sobre monos *Rhesus* (para revisar, véase TERRACINI, 1967) y en dos trabajos sobre criceto *hamster* dorado (de AGTHE *et al.*, 1970, y CABRAL *et al.*, 1977), la exposición a largo plazo de DDT no mostró producir una incidencia aumentada de tumores.

En diversas publicaciones se informó de lesiones hepáticas y alteraciones del parénquima en animales tratados con DDT: en ratas, ORTEGA (1962 y 1966), KIMBROUGH *et al.* (1971), WALKER *et al.* (1973) y THORPE *et al.* (1973); en pollos, DAVID (1974) y SVENSEN (1975); en ratones, DE LA PEÑA *et al.* (1977) y DE LA PEÑA (1978), y en peces, WEIS (1974).

Siguiendo una recomendación formulada por la Junta de 1967 del Comité de Residuos de Pesticidas de la FAO/WHO, el IARC inició una gran investigación sobre posible carcinogenicidad del DDT en roedores, incluyendo una colaboración entre el IARC y diversos institutos nacionales; a saber: el Instituto de Investigación Oncológica de Leningrado (*International Agency for Research on Cancer*, 1972), el Instituto de Oncología Clínica y Experimental de Moscú (SHABAD *et al.*, 1973) y el Instituto Nacional para el Estudio de la Cura de Tumores de Milán (TERRACINI *et al.*, 1973). Una descripción del plan general de esta investigación se dio en el trabajo de TOMATIS (1970).

En el IARC de Lyon, el experimento se llevó a cabo con ratones CF-1 (TOMATIS *et al.*, 1974; TOMATIS *et al.*, 1972, y TURUSOV *et al.*, 1973).

Se usó DDT técnico de la misma procedencia (*Ulgine, Kuhlman, Jarrie, France*); su composición media era 73-78 % p, p'-DDT, 1 % m, p'-DDT, 0,5-1,5 % DDD y 0,5 % DDE.

Los resultados de los experimentos llevados a cabo en los laboratorios del IARC en Lyon serán revisados aquí en detalle. Una amplia revisión de los estudios sobre DDT se pueden obtener de una publicación reciente (*International Agency for Research on Cancer*, 1974) y de TOMATIS *et al.* (1975).

Se han investigado los posibles efectos mutagénicos del DDT. PALMER *et al.* (1972) informaron que concentraciones de 10 ppm o mayores producían roturas de los cromosomas en una dirección de la célula somática marsupial.

KELLY-GARVERT y LEGATOR (1973) informaron de los efectos citogénéticos y mutagénicos del DDT y sus metabolitos DDE en la línea de las células del *hamster* chino. El DDE producía un aumento significativo en la frecuencia de la mutación por encima del nivel normal, mientras que el DDT mostró ser inactivo.

Los resultados de estos estudios citogenéticos indicaron que las células tratadas con DDE tenían aumentos significativos en aberraciones cromosómicas; también manifestaron un número aumentado de células poliploides por encima del nivel normal.

LARSEN y JALAL (1974) informaron que en 24 ratones de la raza BALB/c, albinos y pardos, inyectados intraperitonealmente con 25, 50, 100 y 250 ppm (mg/kg) en aceite de cacahuete y sacrificados a las 48 horas, las aberraciones y deleciones eran significativamente más elevadas o se aproximaban a niveles significativos. El DDT, así, aparecía actuando como un mutágeno a concentraciones encontradas corrientemente en muchos consumidores secundarios.

LANGENBACH y GINGELL (1975) informaron de las actividades citotóxicas y oncogénicas del DDT, y sus metabolitos, DDD y DDE, fueron estudiados a varias concentraciones equimolares *in vitro* en un cultivo de células de embrión de ratón, el cual fue transformable malignamente; el DDD fue el compuesto más activo en producir transformación, mientras que DDT y DDE mostraron ligera actividad, y ninguno de los tres produjeron tumores cuando se inocularon en ratones singeneicos.

VOGEL (1976) informó que el DDT fue mutagénicamente activo en el *test* letal recesivo de *Drosophila*.

Varios autores informaron resultados negativos sobre la mutagenicidad del DDT y DDE con *Salmonella typhimurium* (*test* de Ames) y activación metabólica (McCANN *et al.*, 1975 y 1976; VAN DIJCK *et al.*, 1976, y MARSHALL *et al.*, 1976). Sin embargo, BARTSCH (comunicación personal) informó en PLANCHE *et al.* (1978) que en el estudio de la mutagenicidad en la cepa TA98 fueron negativos solamente en presencia de la fracción microsómica del hígado de ratón.

No se han observado efectos teratogénicos del DDT en informes publicados sobre reproducción de diversos animales de experimentación sobre ratas, OTTOBONI (1969); sobre ratones, KEPLINGER *et al.* (1970), y sobre perros, OTTOBONI *et al.* (1977).

RESULTADOS EXPERIMENTALES

1. Estudio en multigeneraciones

La mayor investigación experimental llevada a cabo en el laboratorio del IARC de Lyon consistió en el estudio de multigeneraciones, en el cual los padres y 5 generaciones consecutivas de ratón CF-1 fueron expuestos al DDT mezclados en el alimento durante todo el tiempo de vida. Las concentraciones de DDT usadas fueron 2, 10, 50 y 250 ppm, y se dio este alimento a grupos de 60 machos y 60 hembras. Dos grupos del mismo número sirvieron de control: uno, como control negativo, con una dieta normal, y otro, como control positivo, al que se le dio urethano a una concentración de 0,01 % en el agua de beber (TOMATIS *et al.*, 1972; TURUSOV *et al.*, 1973). La DL_{50} en los machos CF-1 fue 251,3 mg/kg, y en las hembras, 237 mg/kg. En un experimento paralelo realizado por TERRACINI *et al.* (1973 a y b), la DL_{50} en ratones BALB/c se encontró que era de 160 mg/kg en ambos sexos.

El porcentaje de animales con tumores benignos (TBA) fue ligeramente más alto en los ratones tratados con DDT y uretano, y esto fue más evidente en los ratones expuestos al nivel más alto (TOMATIS *et al.*, 1972; TURUSOV *et al.*, 1973). La media de tumores por ratón fue más alta en todos los machos tratados con DDT que en los grupos de control, pero en las hembras tratadas con DDT solamente fue más alto en los grupos expuestos a 50 y 250 ppm. Los ratones CF-1 tienen una incidencia bastante alta de presentar tumores en animales no tratados; los tipos más comunes son linfomas, tumor de pulmón y osteomas en ambos sexos, y hepatomas, en machos. Con la excepción de los hepatomas, la incidencia de estos tumores no fue consistentemente afectada por el tratamiento con DDT.

La incidencia de hepatomas se aumentó en los ratones machos en todos los grupos tratados con DDT; comparada con los controles negativos, fue significativa ($P < 0,001$), incluso en los niveles más bajos de experiencia, 2 ppm. Esto fue similar en los grupos de ratones hembras a los niveles de 2, 10 y 50 ppm. En las hembras, la incidencia de hepatomas no se aumentó en el grupo de 2 ppm. Fue ligeramente más alta en el grupo de 10 ppm y significativamente aumentada ($P < 0,01$) en el grupo de 50 ppm. La incidencia de hepatomas se elevó netamente en los ratones de los dos sexos expuestos a 250 ppm (figs. 1 y 2).

Macroscópicamente, los tumores hepáticos eran solitarios, múltiples o nodulares, confluentes, del orden de 2 a 20 mm de diámetro. Los nódulos eran rosa o amarillo rosado, con algunas veces áreas

hemorrágicas. Microscópicamente, los tumores se podían dividir en tres tipos histológicos: 1, crecimiento nodular bien diferenciado, comprimiendo, pero no infiltrando, obviamente el parénquima circundante; 2, crecimiento nodular, en el cual la arquitectura normal del hígado está rota y con frecuentes formas trabeculares o glandulares, y 3, crecimiento nodular, consistente en células pobremente diferenciadas, agrupadas en filas o rosetas, y con un claro componente vascular. Formas de transición entre 1 y 2, que podían ser descritas como hepatomas con diferentes grados de malignidad, fueron observadas a menudo. Los tumores indicados en 3 han sido descritos con detalle como hepatoblastomas por TURUSOV *et al.* (1973). La incidencia de hepatomas con metástasis fue baja y no muy diferenciada en los ratones tratados con DDT y los del control. La incidencia de hepatoblastomas con metástasis fue relativamente más elevada.

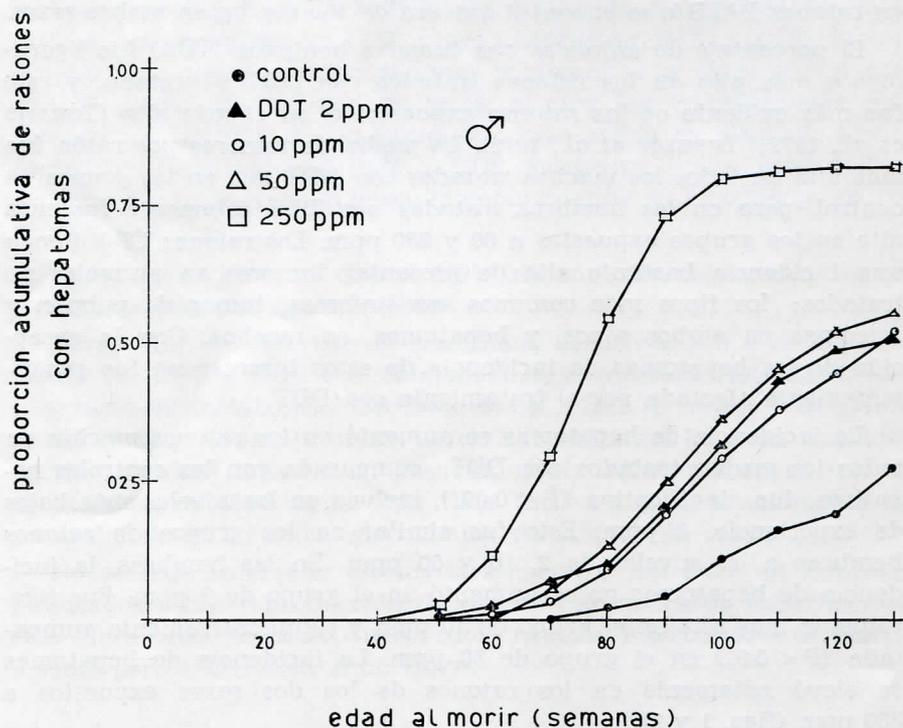


FIGURA 1

Proporción acumulativa de ratones muertos con hepatomas en diferentes periodos de tiempo (machos)

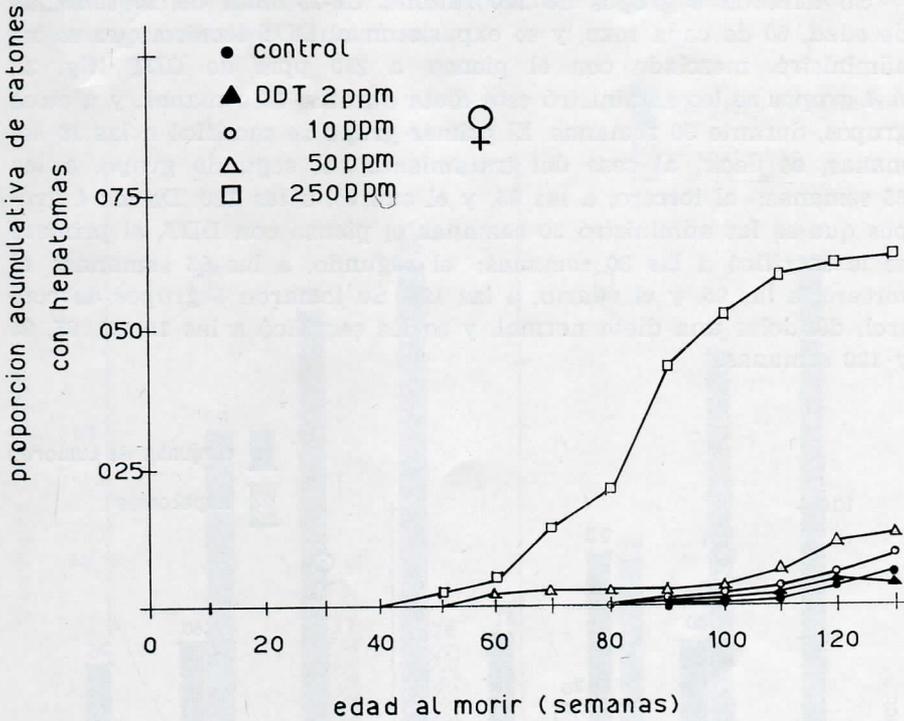


FIGURA 2

Proporción acumulativa de ratones muertos con hepatomas en diferentes periodos de tiempo (hembras)

2. Estudio de regresión

Siguiendo los resultados obtenidos en el estudio descrito anteriormente, en los que se indican los resultados obtenidos en la exposición de por vida a los ratones de la raza CF-1 al DDT, con una gran incidencia de tumores hepáticos, se puso en marcha una investigación en la cual los ratones se expusieron al DDT durante periodos limitados de tiempo y fueron sacrificados a intervalos de tiempo diferentes. El propósito de este estudio fue: a) el efecto de la exposición de los ratones al DDT durante periodos limitados, y b) si la persistencia y la progresión de los tumores hepáticos, los cuales podían resultar de la exposición al DDT durante periodos limitados, dependían de la administración continua del DDT, o, en otras palabras, si los tumores podían regresar después de la administración del DDT (TOMATIS *et al.*, 1974).

Se tomaron 8 grupos de 120 ratones CF-1, todos de 10 semanas de edad, 60 de cada sexo, y se expusieron al DDT técnico, que se les administró, mezclado con el pienso, a 250 ppm de DDT (fig. 3). A 4 grupos se les administró esta dieta durante 15 semanas, y a otros grupos, durante 30 semanas. El primer grupo se sacrificó a las 15 semanas, es decir, al cese del tratamiento; el segundo grupo, a las 65 semanas; el tercero, a las 95, y el cuarto, a las 120. De los 4 grupos que se les administró 30 semanas el pienso con DDT, el primero se le sacrificó a las 30 semanas; el segundo, a las 65 semanas; el tercero, a las 95, y el cuarto, a las 120. Se tomaron 5 grupos de control, dándoles una dieta normal, y se les sacrificó a las 15, 30, 65, 95 y 120 semanas.

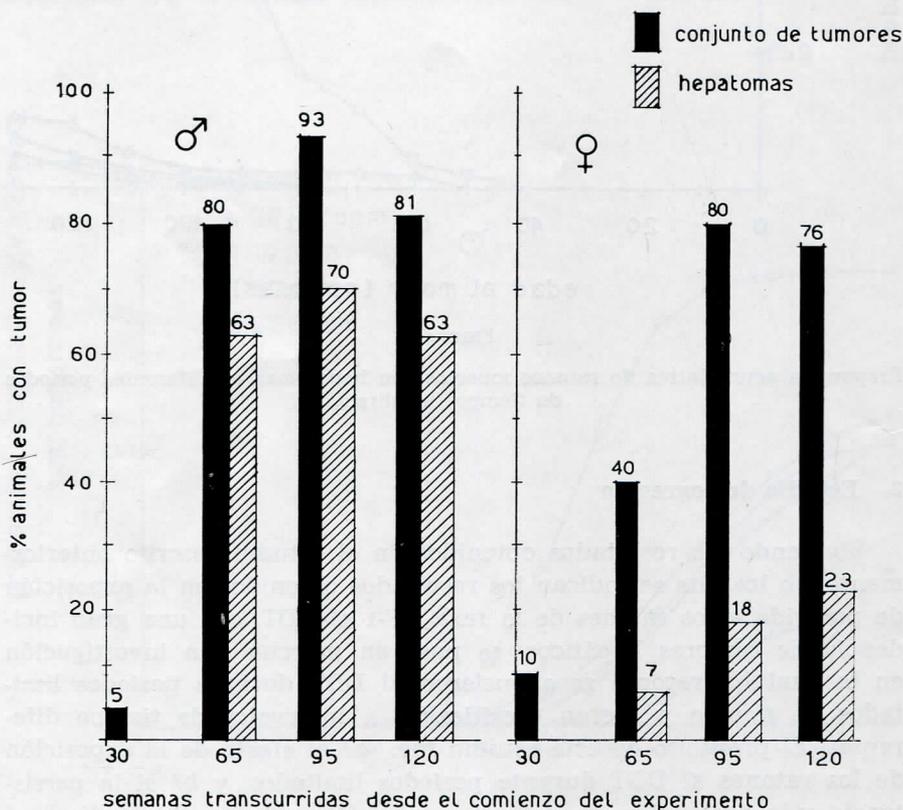


FIGURA 3

Porcentaje de ratones con varios tumores y de ratones con hepatomas entre los ratones CF-1 expuestos al DDT durante 30 semanas y muertos o sacrificados a diferentes intervalos de tiempo

Las figuras 4 y 5 resumen los datos de los animales con tumores y de los animales con hepatomas.

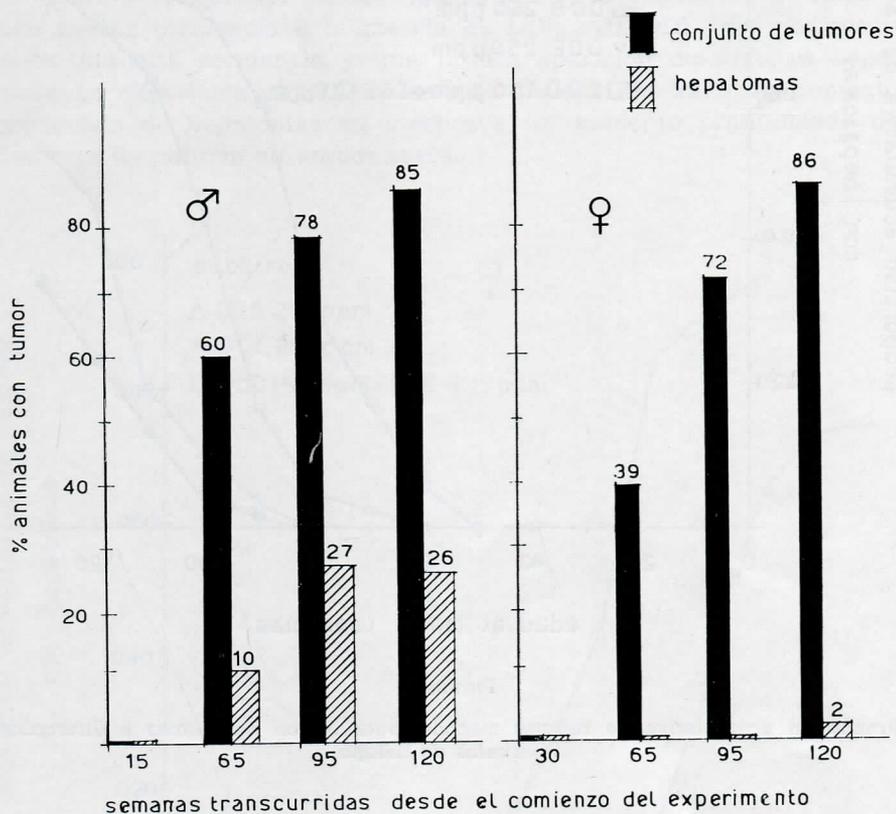


FIGURA 4

Porcentaje de ratones con varios tumores y de ratones con hepatomas entre los ratones CF-1 sin tratar, muertos o sacrificados a diferentes intervalos de tiempo

Treinta semanas de exposición dieron por resultado una alta incidencia de hepatomas en los machos, la cual fue consistentemente la misma a las 35, 65 y 90 semanas después del cese de la exposición. En las hembras se observó un aumento en la incidencia de hepatomas desde las 65 semanas a las 120. En ambos sexos, los hepatomas que tenían un diámetro mayor de 10 mm eran más frecuentes a las 95 y 120 semanas que a las 65. Se observaron unos resultados similares en los ratones expuestos al DDT durante 15 semanas, pero la incidencia de hepatomas era más baja que después de 30 semanas de exposición.

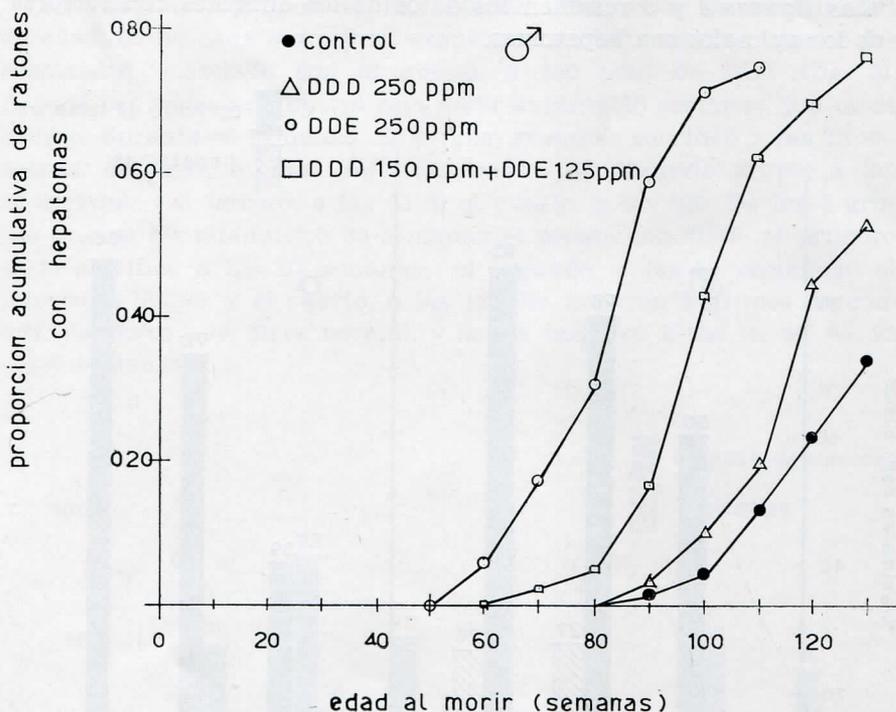


FIGURA 5

Proporción acumulativa de ratones machos muertos con hepatomas a diferentes intervalos de tiempo

3. Exposición de larga duración a los metabolitos del DDT

La biotransformación del DDT en distintas especies de mamíferos se cree que primero da 2 metabolitos, p,p'-DDE y p,p'-DDD (TOMATIS *et al.*, 1974).

Se ha demostrado que en los ratones expuestos al DDT técnico el p,p'-DDE representa, aproximadamente, el total del DDT almacenado en el hígado y del 3 al 10 % del almacenado en el tejido graso; el p,p'-DDD representa el 39 % en el hígado y el 10 % en el tejido graso (TOMATIS *et al.*, 1971). Por el contrario, en el hombre, la mayoría del total del DDT almacenado en el tejido graso está representado por p,p'-DDE (HAYES *et al.*, 1958; LAWS *et al.*, 1967). Con el propósito de investigar la posible carcinogenicidad de estos dos principales metabolitos, ratones CF-1 fueron expuestos durante toda su vida a una dieta con concentraciones de 250 ppm, tanto de DDE

como de DDD, y a otro grupo de ratones, con una dieta de concentraciones de 125 ppm de DDE más 125 ppm de DDD.

Como se puede ver en las *figuras 5 y 6*, la exposición al DDE, y con menos incidencia a la mezcla de DDE más DDD, dio por resultado una alta incidencia y una pronta aparición de tumores hepáticos. La exposición al DDD solamente dio por resultado un aumento moderado de hepatomas en machos y un aumento pronunciado de tumores de pulmón en ambos sexos.

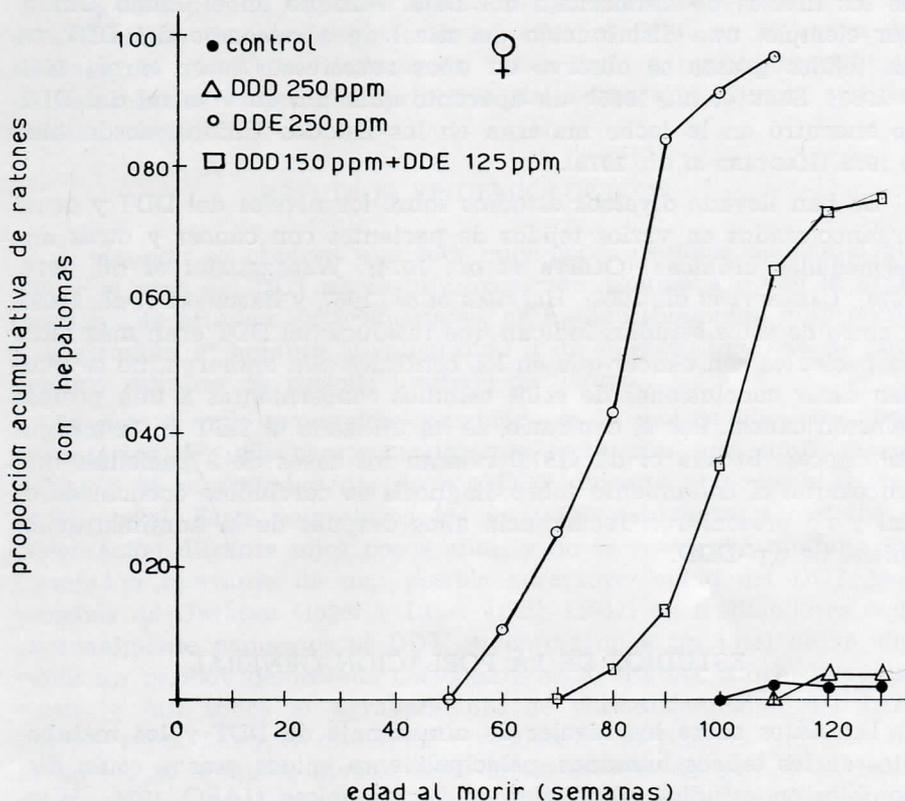


FIGURA 6

Proporción acumulativa de ratones hembras muertos con hepatomas a diferentes intervalos de tiempo

RESIDUOS

La secreción de un compuesto en la leche es una forma de excreción. Desde Guatemala se ha informado que se han encontrado valores altos en leche humana (OLSZYNA-MARZYS *et al.*, 1973), y también se ha informado en la URSS (DAMASKIN, 1965). Estudios recientes no indican que las restricciones en el uso del DDT, extensa e indiscriminadamente, hayan sido seguidas, de una forma clara, de una reducción de los niveles de almacenaje del DDT. Aunque en el Reino Unido, por ejemplo, una disminución del nivel de almacenaje del DDT en los tejidos grasos se observó en años sucesivos (ABBOT *et al.*, 1972 y 1968; EGAN *et al.*, 1965), un aparente aumento en el nivel del DDT se encontró en la leche materna en los Estados Unidos, desde 1964 a 1973 (HAGYARD *et al.*, 1973).

Se han llevado diversos estudios sobre los niveles del DDT y otros organoclorados en varios tejidos de pacientes con cáncer y otras enfermedades crónicas (OLOFFS *et al.*, 1974; WASSERMANN *et al.*, 1974, 1976; CASARETT *et al.*, 1968; HOFFMAN *et al.*, 1967, y RADOMSKI *et al.*, 1968), y cinco de estos estudios indican que residuos del DDT eran más altos en pacientes con cáncer que en los controles. Sin embargo, no se pueden sacar conclusiones de estos estudios concernientes a una posible relación causal. Por el contrario, se ha utilizado al DDT en la terapia del cáncer. BECKER *et al.* (1975) relatan los casos de 2 pacientes que empezaron el tratamiento sobre diagnóstico de carcinoma cortical adrenal y no presentaron recurrencia años después de la administración inicial de o,p'-DDD.

ESTUDIOS DE LA POBLACION GENERAL

Los datos sobre los niveles de almacenaje de DDT y los metabolitos en los tejidos humanos, principalmente tejidos grasos, están disponibles en estudios efectuados en varios países (IARC, 1974; WASSERMANN *et al.*, 1975a, 1975b). Variaciones individuales marcadas en los niveles de almacenamiento se observan en todos estos estudios, y variaciones sustanciales en la media de los niveles de almacenamiento fueron encontradas en países diferentes. Sin embargo, nunca se encontró ninguna muestra de tejido graso humano libre de DDT.

Los acúmulos han descendido junto con la disminución de los usos del DDT, especialmente aquellos que conducen a la presencia de residuos en los alimentos.

Niveles de DDT acumulado de 2,47, 18,1, 2,5 y 4,5 ppm en sangre fueron encontrados, por ejemplo, respectivamente, en Japón, Israel e Inglaterra, y en Kenia (ABBOT *et al.*, 1972 y 1968; CURLEY *et al.*, 1973; WASSERMANN *et al.*, 1972 y 1967, y BROWN *et al.*, 1975) informaron que existía una relación definida entre los derivados de DDT totales en sangre y el depósito graso de aquél en el hombre, y D'ERCOLE *et al.* (1976) informaron que las mujeres embarazadas de un área agrícola rural tenían los mismos niveles de residuos de insecticidas organoclorados en suero que los hombres expuestos ocupacionalmente.

Una disminución estadísticamente significativa se encontró, en la concentración de compuestos relacionados al DDT, en el suero de mujeres de 1 a 6 días después de haber dado a luz, comparado al de las mismas mujeres al principio del embarazo (CURLEY y KIMBROUGH, 1969).

ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS

A menudo se observa que hay muy pocos estudios epidemiológicos, y el caso del DDT no es una excepción. Comparado con la gran cantidad de estudios experimentales, ha habido solamente muy pocos que estudian al hombre, involucrando a un número limitado de personas y durante un período limitado de tiempo.

La más grande exposición controlada es la que se hizo con unos voluntarios de una penitenciaría, que recibieron una dosis diaria de 3,5 ó 35 mg/hombre/día de p.p'-DDT durante 21,5 meses (HAYES *et al.*, 1971). Estos voluntarios (24 en total) estuvieron sometidos a observación durante unos pocos años, y no se comprobó ninguna información relevante de una posible carcinogenicidad del DDT. Dos estudios de ORTELEE (1958) y LAWS *et al.* (1967) en trabajadores ocupacionalmente expuestos al DDT, involucraron a un total de 75, durante un período demasiado corto para sacar alguna conclusión relevante y útil sobre el agravamiento de carcinogenicidad del DDT (IARC, 1974). LAWS *et al.* (1973) investigaron la función hepática de 31 de los 35 hombres involucrados en el estudio de 1967, y se halló una ligera elevación de las transaminasas en 4 trabajadores, no observándose alteraciones del hígado.

DISCUSION

Las investigaciones experimentales reunidas en este trabajo sobre la carcinogenicidad del DDT indican:

1. La exposición durante toda la vida de los ratones eleva la in-

cidencia de hepatomas en machos a todas las dosis, y en las hembras, tan sólo en la dosis más elevada.

2. Los hepatomas no producen metástasis, y hay una sensible disminución del tiempo de vida en los animales expuestos a 250 ppm.

3. La capacidad de inducción de tumores hepáticos es directamente proporcional a la dosis administrada, así como a la duración.

4. La discontinuidad en la administración no influye en la inducción de tumores (ya que la suspensión del tratamiento no implica suspensión de exposición).

5. El p, p'-DDE produce una incidencia en ambos casos de hepatomas, y el p, p'-DDD, una incidencia de tumores de pulmón.

El efecto hepatocarcinogénico del DDT en ratones se ha confirmado con diferentes estudios realizados con distintos tipos de ratones y en diferentes laboratorios (INNES *et al.*, 1969; TERRACINI *et al.*, 1973a, 1973b; THORPE *et al.*, 1973; WALKER *et al.*, 1973; TOMATIS *et al.*, 1972; TURUSOV *et al.*, 1973, y KASHYAP *et al.*, 1977).

Se ha notado una frecuencia aparentemente muy baja de linfomas en ratones expuestos a un nivel de DDT comparado con el grupo no tratado, o de ratones expuestos a niveles bajos (TERRACINI *et al.*, 1973 a y b) y a la relación negativa entre linfomas y hepatomas que encuentran como un hecho reflejo común de una causa viral (BRESLOW *et al.*, 1974).

Los estudios realizados a largo plazo en otras especies indican un efecto carcinogénico dudoso del DDT en ratas (FITZHUGH *et al.*, 1947) que se ha confirmado en experiencias más recientes con ratas *Wistar*, donde el DDT incrementa la incidencia de tumores de hígado en un 45 %, siendo esta incidencia con relación a los sexos de 56 % en hembras y 35 % en machos (ROSSI *et al.*, 1975 y 1977, y CABRAL *et al.*, 1978). Por el contrario, no se encuentra ningún efecto carcinogénico en *hamster* (AGTHE *et al.*, 1970).

Se ha dicho que la inducción de tumores de hígado en el ratón no es un índice significativo de carcinogenicidad (GRASSO *et al.*, 1972). Además, no existe acuerdo entre patólogos sobre la interpretación de algunas de las lesiones del hígado que se observaron en experiencias a largo plazo con ratones; en particular, el parecido morfológico entre hepatomas y nódulos hiperplásticos ha dificultado la delimitación de una frontera entre estas dos lesiones (BRESLOW *et al.*, 1974, y BUTLER, 1971).

En una revisión reciente, parece que existe una correlación entre la capacidad del producto químico para inducir tumores parenquimatoso hepático en el ratón y su capacidad de inducir tumores en cualquier

lugar en la rata y en el *hamster* (TOMATIS *et al.*, 1973). Este resultado indica que ni el ratón en general, ni el hígado del ratón en particular, sirven necesariamente como un modelo experimental menos fidedigno para demostrar la carcinogenicidad de un producto químico en la rata y el *hamster*.

Existen varios ejemplos que muestran que resultados obtenidos en pruebas experimentales pueden pronosticar resultados parecidos en el hombre, como estilbestrol y 2-clorometileter.

Los estudios realizados en el hombre se refieren a un grupo poco numeroso y el período de observación es muy limitado para permitir poder llegar a conclusiones pudiéndose decir que no se ha realizado en la actualidad ningún estudio epidemiológico sobre el DDT y su acción cancerígena. Tan sólo existen las evidencias experimentales sobre animales y en concreto sobre ratón, evidencia confirmada; ahora bien, la extrapolación de tales evidencias experimentales con respecto al hombre plantea serios problemas que han sido muy discutidos en la actualidad (TOMATIS, 1974; DOLL, 1977; TOMATIS, 1977, 1978).

Existen diferentes tipos de relaciones entre la evidencia experimental obtenida en bioensayos de larga duración, el posible riesgo humano y la adopción de medidas preventivas. Relación que influye a la hora de tomar medidas restrictivas puesto que se debe hacer una valoración riesgo-beneficio muy severa, ya que si bien no se debe hacer énfasis a la hora de extrapolar los datos experimentales al hombre, tampoco se debe dejar que se llegue al establecimiento de una prevención *a posteriori*.

Vemos, por tanto, que son necesarios y urgentes esfuerzos adicionales para evaluar los datos experimentales en término a' posible riesgo humano (*Food and Agriculture Organization*, 1976, y TOMATIS *et al.*, 1975) y nos debe servir de ejemplo la evidencia mostrada por PERCIVAL POTT (1775), quien, como decía Sir RICHARD DOLL (1975) doscientos años después: «*the chapter, a short treature of the chimeney sweeper's cancer, combined only 725 words but the observations seconded in it provided the first clear description of an environmental cause of cancer*», y por ello el análisis de toda la información nos debe llevar a realizar una prevención *a priori* y a no demostrar *a posteriori* la evidencia humana de cáncer.

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro agradecimiento a la *señorita Antonia Martínez López* por su ayuda en la preparación del manuscrito, al *señor Angel Aparicio* por su ayuda y revisión de la traducción, así como al *profesor doctor Eugenio Laborda*, por la revisión crítica de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- ABBOTT, D. C., COLLINS, G. B. y GOULDING, R.: «Organochlorine pesticide residues in human fat in the United Kingdom, 1969-1971». *Brit. Med. J.*, 2: 553-556 (1972).
- ABBOTT, D. C., GOULDING, R. y TATTON, J. O'G.: «Organochlorine pesticide residues in human fat in Great Britain». *Brit. Med. J.*, 3: 146-149 (1968).
- AGTHE, C., GARCÍA, H., SHUBIK, P., TOMATIS, L. y WENYON, E.: «Study of the potential carcinogenicity of DDT in the Syrian golden hamster». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 134: 113-116 (1970).
- BECKER, D. y SCHUMACHER, O. P.: «o,p'-DDD therapy in invasive adrenocortical carcinoma». *Ann. Int. Med.*, 82: 677-679 (1975).
- BRESLOW, N. E., DAY, N. E., TOMATIS, L. y TURUSOV, V. S.: «Associations between tumor types in a large-scale carcinogenesis study of CF-1 mice». *J. Natl. Cancer Inst.*, 52: 233-239 (1974).
- BROWN, J. R., CHOW, L. Y. y CHAI, F. C.: «Distribution of organochlorine pesticides in an agricultural environment, Holland Marsh, Ontario», 1970-72. *Pestic. Monit. J.*, 9: 30-33 (1975).
- BUTLER, W.: «Pathology of liver cancer in experimental animals». En *Liver Cancer*, IARC Scientific Publication núm. 1, International Agency for Research on Cancer, Lyon, pp. 30-41 (1971).
- CABRAL, J. R. P. y SHUBIK, P.: «Lack of carcinogenicity of DDT in hamsters». *Fed. Proc.*, 36: 1086 (1977).
- CABRAL, C. R. P., HALL, R. K. y SHUBIK, P.: «Effects of long-term intake in rats». *20th Congress European Society of Toxicology* (1978).
- CASARETT, L. J., FRYER, G. E., YAUGER Jr., W. L. y KLEMMER, H.: «Organochlorine pesticide residues in human tissue-Hawaii». *Arch. Environ. Health*, 17: 306-311 (1968).
- CURLEY, A., BURSE, V. W., JENNINGS, R. W., VILLANUEVA, E. C., TOMATIS, L. y AKAZAKI, K.: *Chlorinated hydrocarbon pesticides and related compounds in adipose tissue from people of Japan*.
- CURLEY, A. y KIMBROUGH, R.: «Chlorinated hydrocarbons insecticides in plasma and milk of pregnant lactating women». *Arch. Environ. Health*, 18: 156-164 (1969).
- DAMASKIN, V. I.: «The extent of accumulation of DDT in the human body due to its presence in food and its toxic effect». *Gig. Sanit.*, 30: 109 (1965).
- DAVID, D.: «Ultrastructural modifications induced by DDT in the hepatic cells of chick embryos». *Bull. Soc. Zool. Fr.*, 99: 87-91 (1974).
- DOLL, R.: Part III: «7th Walter Hubert Lecture: Pott and the prospects for prevention». *Brit. J. Cancer*, 32: 263-272 (1975).
- DOLL, R.: «Strategy for detection of cancer hazards to man». *Nature*, 265: 589-596 (1977).
- EGAN, H., GOULDING, R., ROBURN, G. y TATTON, J. O'G.: «Organochlorine pesticide residues in human fat and human milk». *Brit. Med. J.*, 2: 66-69 (1965).
- D'ERCOLE, A. J., ARTHUR, R. D., CAIN, J. D. y BARRENTINE, B. F.: «Insecticide exposure of mothers and newborns in a rural agricultural area». *Pediatrics*, 57: 869-874 (1976).
- FITZHUGH, O. G. y NELSON, A. A.: «The chronic oral toxicity of DDT» [2,2-bis-(p-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane]. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 89: 18-30 (1947).
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION: «1976 FAO production yearbook», vol. 30. FAO Statistics Series. No. 7 (1977).
- GRASSO, P. y CRAMPTON, R. F.: «The value of the mouse in carcinogenicity testing». *Food Cosmet. Toxicol.*, 10: 418-426 (1972).

- HAGYARD, S. B., BROWN, W. H., STULL, J. W., WHITING, F. M. y KEMBERLING, S. R.: «DDT and DDE content in human milk in Arizona». *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 9: 169-172 (1973).
- HALVER, J. E.: «Crystalline aflatoxin and other factors for trout hepatoma». Trout hepatoma Research Conference Papers, Bureau of Sport Fisheries and Wild Life, *Res. Report*, 70: 78-102 (1967).
- HAMELINK, J. L., WAYBRANT, R. C. y YANT, P. R.: «Mechanisms of bioaccumulation of mercury and chlorinated hydrocarbon pesticides by fish in lentic ecosystems». En: *Fate of pollutants in the air and water environment*, part II (Irwin M. Suffet). John Wiley and Sons, Inc., pp. 261-282 (1977).
- HAYES, Jr. W. H.: «Monitoring food and people for pesticide content; scientific aspects of pest control». *NAS-NRC*, 1042: 314-332 (1966).
- HAYES Jr., W. J., DALE, W. E. y PIRKLE, C. I.: «Evidence of safety of long-term, high, oral doses of DDT for man». *Arch. Environ. Health*, 22: 119-135 (1971).
- HAYES, W. J., QUINBY, G. E., WALKER, K. C., ELLIOT, J. W. y URHOLT, W. M.: «Storage of DDT and DDE in people with different degrees of exposure to DDT». *Arch. Environ. Health*, 18: 398-406 (1958).
- HOFFMAN, W. S., ADLER, H., FISHBEIN, W. I. y BAUER, F. C.: «Relation of pesticide concentrations in fat to pathological changes in tissues». *Arch. Environ. Health*, 15: 758-765 (1967).
- INNES, J. R. M., ULLAND, B. M., VALERIO, M. G., PETRUCCELLI, L., FISHBEIN, L., HART, E. R., PALLOTA, A. J., BATES, R. R., FALK, H. L., GART, J. J., KLEIN, M., MITCHELL, I. y PETERS, J.: «Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice». A preliminary note. *J. Natl. Cancer Inst.*, 42: 1101-1114 (1969).
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *Annu. Rep.*, 1971, Lyon, p. 75 (1972).
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: «Evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man: some organochlorine pesticides». *IARC monograph*, 5: 83-124 (1974).
- KASHYAP, S. K., NIGAM, S. K., KARNIK, A. B., GUPTA, R. C. y CHATTERJEE, S. K.: «Carcinogenicity of DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) in pure inbred Swiss mice». *Int. J. Cancer*, 19: 725-729 (1977).
- KELLY-GARVERT, F. y LEGATOR, M. S.: «Cytogenetic and mutagenic effects of DDT and DDE in a chinese hamster cell line». *Mutat. Res.*, 17: 223-229 (1973).
- KEMENY, T. y TARJAN, R.: «Investigations on the effects of chronically administered small amounts of DDT in mice». *Experientia*, 22: 748-749 (1966).
- KEPLINGER, M. L., DEICHMANN, W. B. y SALA, F.: «Effect of combinations of pesticides on reproduction in mice». En *Pesticides symposia*, W. B. Deichmann, ed., Miami, Halos & Associates Inc., pp. 125-138 (1970).
- KIMBROUGH, R. D., GAINES, T. B. y LINDER, R. E.: «The ultrastructure of rats fed DDT and dieldrin». *Arch. Environ. Health*, 22: 460-467 (1971).
- LANGENBACH, R. y GINGELL, R.: «Cytotoxic and oncogenic activities of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethane and metabolites to mouse embryo cells in culture». *J. Natl. Cancer Inst.*, 54: 981-983 (1975).
- LARSEN, K. D. y JALAL, S. M.: «DDT induced chromosome mutations in mice further testing». *Can. J. Genet. Cytol.*, 16: 491-497 (1974).
- LAÜGER, P. von, MARIN, H. y MÜLLER, P.: «Ueber Konstitution und tunische Wirkung von natürlichen und neuen syntetischen insektentötenden Stoffen». *Helv. Chim. Acta*, 27: 892-928 (1944).
- LAWS Jr., E. R., CURLEY, A. y BIROS, F. J.: «Men with intensive occupational exposure to DDT». *Arch. Environ. Health*, 15: 766-775 (1967).
- LAWS Jr., E. R., MADDREY, W. C., CURLEY, A. y BURSE, V. W.: «Long-term occupational exposure to DDT». *Arch. Environ. Health*, 27: 318-321 (1973).

- MARSHALL, T. C., DOROUGH, H. W. y SWIN, H. E.: «Screening of pesticides for mutagenic potential using *Salmonella typhimurium* mutants». *J. Agric. Food Chem.*, 24: 560-563 (1976).
- MCCANN, J., CHOI, E., YAMASAKI, E. y AMES, B. N.: «Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella* microsome test: Assay of 300 chemicals». *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 72: 5135-5139 (1975).
- MCCANN, J. y AMES, B. N.: «Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella* microsome test: Assay of 300 chemicals: Discussion». *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 73: 950-954 (1976).
- METCALF, R. L., KAPOOR, I. P., LU, P. Y., SCHUTH, C. K. y SHERMAN, P.: «Model of ecosystem studies of the environmental fate of six organochlorine pesticides». *Environ. Health Perspect.*, 4: 33-44 (1973).
- OLOFFS, P. C., HARDWICK, D. F., SZETO, S. Y. y MOERMAN, D. G.: «DDT, dieldrin and heptachlor epoxide in humans with liver cirrhosis». *Clin. Biochem.*, 7: 297-306 (1974).
- OLSZYNA-MARZYS, CAMPOS, M. DE, TAGHI FARVAR, M. y THOMAS, M.: «Chlorinated pesticide residues in human milk in Guatemala». *Bol. Of. Sanit. Panam.*, 74: 93-107 (1973).
- ORTEGA, P.: «Light and electron microscopy of rat liver after feeding with DDT». *Fed. Proc.*, 21: 306 (1962).
- ORTEGA, P.: «Light and electron microscopy of dichlorodiphenylchloroethane (DDT) poisoning in the rat liver». *Lab. Invest.*, 15: 657-679 (1966).
- ORTELEE, M. F.: «Study of men with prolonged intensive occupational exposure to DDT». *A.M.A. Arch. Industr. Health*, 18: 433-440 (1958).
- OTTOBONI, A.: «Effect of DDT on reproduction in the rat». *Toxicol. Apl. Pharmacol.*, 14: 74-81 (1969).
- OTTOBONI, A., BISSELL, G. D. y HEXTER, A. C.: «Effects of DDT on reproduction in multiple generations of beagle dogs». *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 6: 83-101 (1977).
- PALMER, K. A., GREEN, S. y LEGATOR, M. S.: «Cytogenetic effects of DDT derivatives in a cultured mammalian cell line». *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 22: 355-364 (1972).
- PEÑA, E. DE LA y LABORDA, E.: «Efecto del p,p'-DDT sobre el parénquima hepático en ratones NMRI: I. Estudio a microscopía de luz». *Arch. Farmacol. Toxicol.*, 3: 23-32 (1977).
- PEÑA, E. DE LA: «Efecto del p,p'-DDT sobre el parénquima hepático en ratones NMRI: II. Cambios ultraestructurales». *Arch. Farmacol. Toxicol.* (in press) (1979).
- PLANCHE, G., MALAVEILLE, C., CROISY, A. y BARTSCH, H.: «Alkylating and mutagenic metabolites of DDT produced by mouse liver microsomes: isolation of 1,1-bis(p-chlorophenyl)-1,2-ethanediol and synthesis of its precursor 1,1-bis(p-chlorophenyl) ethylene oxide». XIIth. International Cancer Congress. Buenos Aires (1978) (in press).
- POTT, P.: «Cancer scroti». En: *Chirurgical Observations*. London, Hawes, Clarke Collins, p. 63 (1975).
- RADOMSKI, J. L., DEICHMANN, W. B. y CLIZER, E. E.: «Pesticide concentrations in the liver brain and adipose of terminal hospital patients». *Food Cosmet. Toxicol.*, 6: 209-220 (1968).
- REINERT, R. E.: «Pesticide concentrations in Great Lakes fish». *Pestic. Monit. J.*, 3: 233-240 (1970).
- ROSSI, L., RAVERA, M., REPETTI, G. y SANTI, L.: «Long-term administration of DDT or phenobarbital-sodium in Wistar rats». *Int. J. Cancer*, 19: 179-185 (1977).
- ROSSI, L., REPETTI, G., RAVERA, M. y SANTI, L.: «Attività cancerogena de DDT in ratti Wistar». *Tumori*, 61: 113 (1975).

- SHABAD, L. M., KOLESNICHENKO, T. S. y NIKONOVA, T. V.: «Transplacental and combined long-term effect of DDT in five generations of a strain mice». *Int. J. Cancer*, 11: 688-693 (1973).
- SVENDSEN, O.: «The ultrastructure of livers from chickens embryogenically injected with DDT». *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 33: 113-122 (1973).
- TERRACINI, B.: «Valutazione della cancerogenicità degli idrocarburi clorurati usati come pesticidi». *Tumori*, 53: 601-618 (1967).
- TERRACINI, B., CABRAL, R. J. y TESTA, M. C.: «A multigeneration study of the effects of continuous administration of DDT to BALB/c mice». In: *Pesticides and the environment, a continuing controversy* (Proc. 8th. Interam. Conf. Toxicol. Miami. Fla., 1973; Ed. W. B. Deichmann), Intercontinental Medical Book Corp., New York/London, p. 77 (1973).
- TERRACINI, B. y TARJAN, R.: «Multigeneration studies on DDT»: Letters to the editor. *Food Cosmet. Toxicol.*, 8: 478-481 (1970).
- TERRACINI, B., TESTA, M. C., CABRAL, J. R. y DAY, N.: «The effects of long-term feeding of DDT to BALB/c mice». *Int. J. Cancer*, 11: 747-764 (1973).
- THORPE, E. y WALKER, A. I. T.: «The toxicology of dieldrin (HEOD). II. Comparative long-term oral toxicity studies in mice with dieldrin, DDT, phenobarbitone, B-BHC and Y-BHC». *Food Cosmet. Toxicol.*, 11: 433-442 (1973).
- TOMATIS, L.: *Studies on the potential carcinogenic hazard represented by DDT*. Proc. IV Int. Congress of Rural Medicine, pp. 64-71. Jap. Ass. Rural Med., Tokyo (1970).
- TOMATIS, L.: «The validity of long-term bioassays in carcinogenicity testing». In: *Proceedings of the XI International Cancer Congress*, Florence, 1974, vol. 2: *Chemical and viral oncogenesis*, Bucalossi P., Veronessi, V. Cascinelli, N. ed. Amsterdam. *Excerpta Med.*, 87-93 (1974).
- TOMATIS, L.: «The value of long-term testing for the implementation of primary prevention». In: *Origins of Human Cancer*. Hiat, H. H., Watson, J. D. and Winsten, J. A. ed., Cold Spring Harbor. Conferences on cell proliferation. vol. 4. Cold Spring Harbor (1977).
- TOMATIS, L.: «Unit of chemical carcinogenesis». In: International Agency for Research on Cancer (1978). *An. Report*, Lyon, 1978.
- TOMATIS, L., PARTENSKY, C. y MONTESANO, R.: «The predictive value of mouse liver tumour induction in carcinogenicity testing». A literature survey. *Int. J. Cancer*, 12: 1-20 (1973).
- TOMATIS, L. y TURUSOV, V.: «Studies on the carcinogenicity of DDT». *Gann*, 17: 219-241 (1975).
- TOMATIS, L., TURUSOV, V., CHARLES, R. T. y BOIOCCHI, M.: «Effect of long-term exposure to 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethylene, to 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane, and to the two chemicals combined on CF-1 mice». *J. Natl. Cancer Inst.*, 52: 883-891 (1974).
- TOMATIS, L., TURUSOV, V., CHARLES, R. T., BOIOCCHI, M. y GATI, E.: «Liver tumors in CF-1 mice exposed for limited periods to technical DDT». *Z. Krebsforsch.*, 82: 25-35 (1974).
- TOMATIS, L., TURUSOV, V., DAY, N. y CHARLES, R. T.: «The effect of long-term exposure to DDT on CF-1 mice». *Int. J. Cancer*, 10: 489-506 (1972).
- TOMATIS, L., TURUSOV, V., TERRACINI, B., DAY, N., BARTHEL, W. F., CHARLES, R. T., COLLINS, G. B. y BOIOCCHI, M.: «Storage levels of DDT metabolites in mouse tissues following long-term exposure to technical DDT». *Tumori*, 57: 377-396 (1971).
- TURUSOV, V. S., DAY, N., TOMATIS, L., GATI, E. y CHARLES, R. T.: «Tumors in CF-1 mice exposed for six consecutive generations to DDT». *J. Natl. Cancer Inst.*, 51,3: 983-997 (1973).

- TURUSOV, V. S., DERINGER, M. K., DUNN, T. B. y STEWART, H. L.: «Malignant mouse-liver tumours resembling human hepatoblastomas». *J. Natl. Cancer Inst.*, 51: 1689-1695 (1973).
- VAN DIJCK, P. y VAN VOORDE, H.: «Mutagenicity versus carcinogenicity of organochlorine insecticides». *Meded. Fac. Landbouwwst. Rijksuniv. Gent.*, 41: 1491-1498 (1976).
- VOGEL, E.: «The relation between mutational pattern and concentration by chemical mutagens in *Drosophila*». In: *Screening test in chemical carcinogenesis*, R. Montesano, H. Bretsch, L. Tomatis, ed., 117 132 IARC Scientific Publ. n.º 12, IARC, Lyon, France (1976).
- WALKER, A. I. T., THORPE, E. y STEVENSON, D. E.: «The toxicology of dieldrin (HEOD): I. Long-term oral toxicity studies in mice». *Food Cosmet. Toxicol.*, 11: 415-432 (1973).
- WASSERMANN, M., NOGUEIRA, D. P., TOMATIS, L., MIRRA, A. P., SHIBATA, H., ARIE, G., CUCOS SIMILICA y WASSERMANN, D.: «Organochlorine compounds in neoplastic and adjacent apparently normal breast tissue». *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 18: 255-265 (1975a).
- WASSERMANN, W., PRATA, A., TOMATIS, L., WASSERMANN, D., IURIANI, I. y OLIVEIRA, V.: «Storage of organochlorine insecticides in hepatosplenic schistosomiasis». *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 8: 271-273 (1974).
- WASSERMANN, M., ROGOFF, M. G. y col.: «Storage of organochlorine insecticides in the adipose tissue of people in Kenya». *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 52: 509-514 (1972).
- WASSERMANN, M., TOMATIS, L. y WASSERMANN, D.: «Cartographie epidemiologique des residues de composés organochlorés chez l'homme». *Bull. Med. Leg. Toxicol.*, 18: 255-265 (1975 a).
- WASSERMANN, M., TOMATIS, L. y WASSERMANN, D.: «Organochlorine compounds in the general populations of the seventies and some of their biological effects (in man and animals)». *Pure Appl. Chem.*, 42: 189-208 (1975b).
- WASSERMANN, M., WASSERMANN, D., ZELLERMAYER, L. y CON, M.: «Pesticides in people. Storage of DDT in the people of Israel». *Pestic. Monit. J.*, 1: 15-20 (1967).
- WEIS, P.: «Ultrastructural changes induced by low concentrations of DDT in the livers of the zebrafish and the guppy». *Chem. Biol. Interactions*, 8: 25-30 (1974).
- ZEIDLER, O.: «Verbindungen von Chloral mit Brom und Chlorbenzol». *Ber.*, 7: 1180-1181 (1874).