



Población y Salud en Mesoamérica

Revista electrónica publicada por el
Centro Centroamericano de Población,
Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica
<http://ccp.ucr.ac.cr>

Población y Salud en Mesoamérica

Revista electrónica semestral, ISSN-1659-0201

Volumen 7, número 1, artículo 1 (versión en español)

Julio - diciembre, 2009

Publicado 1 de julio, 2009

<http://ccp.ucr.ac.cr/revista/>

El impacto de la exposición a plaguicidas sobre la incidencia de cáncer de mama. Evidencia de Costa Rica

Carolina Santamaría-Ulloa



Protegido bajo licencia Creative Commons

Centro Centroamericano de Población

El impacto de la exposición a plaguicidas sobre la Incidencia de Cáncer de mama. Evidencia de Costa Rica

The Impact of Pesticide Exposure on Breast Cancer Incidence. Evidence from Costa Rica

Carolina Santamaría-Ulloa¹

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer (BC) is the most prevalent and the leading cause of death from cancer in women worldwide. The low percentage of cases related to reproductive history risk factors and to genetics suggests that the environment may play a role in its etiology. Pesticide exposure has been hypothesized to have an important effect.

Objective: This ecological study tests whether BC incidence in Costa Rica is related to pesticide environmental exposure (PEE), controlling for access to health care, fertility, age at first pregnancy, and socioeconomic status.

Methods: A Poisson regression model was run. Spatial analysis techniques to test for spatial autocorrelation, and geographically weighted regressions were used. **Results:** PEE had a statistically significant direct association with BC for women 45 yrs+. The corresponding incidence rate ratio for PEE was 1.29. This means that after controlling for other risk factors, moving a district to the next decile of PEE was associated with 29% increase in BC incidence for women 45+. PEE was significant in some rural and agricultural areas of the country, after controlling for other risk factors. **Conclusions:** There seems to be an actual relation between breast cancer and pesticides. Since it is a preventable risk factor, this is an important public health issue to be debated. Paying more attention to health consequences that derivate from environmental exposure would imply a shift toward the application of the precautionary principle. Conclusions about causality can not be drawn from an ecologic approach, like the one taken in this study.

Key words: Costa Rica, Cancer, Breast Cancer, Risk Factors, Pesticides, Environment, Environmental Exposure, Precautionary Principle.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama (CM) es el más prevalente y la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres alrededor del mundo. El bajo porcentaje de casos relacionado con el historial reproductivo o la genética sugiere que el ambiente puede estar jugando un rol en su etiología. Se ha hipotetizado que la exposición a plaguicidas puede tener un efecto importante. **Objetivo:** Este estudio ecológico prueba si la incidencia de CM en Costa Rica está relacionada con la exposición ambiental a plaguicidas (EAP), controlando por acceso a servicios de salud, fecundidad, edad al primer embarazo y nivel socioeconómico. **Métodos:** Se corrió un modelo de regresión de Poisson. Se utilizaron técnicas de análisis espacial para probar si había autocorrelación espacial, y también se utilizó regresión con pesos geográficos. **Resultados:** La EAP tuvo una asociación directa y estadísticamente significativa con CM en mujeres de 45 años o más. La Razón de Tasas de Incidencia para la EAP fue de 1,29. Es decir, que después de controlar por otros factores de riesgo, mover un distrito al siguiente decil de EAP estuvo asociado con un incremento del 29% en la incidencia de CM para mujeres de 45+. La EAP fue significativa en algunas áreas rurales después de controlar por otros factores. **Conclusiones:** Parece que sí existe una relación entre el cáncer de mama y los plaguicidas. Debido a que esta exposición es prevenible, es importante el debate sobre este tema de salud pública. Poner más atención a las consecuencias a la salud que derivan de la exposición ambiental implicaría un cambio hacia la aplicación del principio precautorio. No se pueden extraer conclusiones de causalidad a partir de un estudio de tipo ecológico, como el presente.

Palabras clave: Costa Rica, Cáncer, Cáncer de Mama, Cáncer de Seno, Factores de Riesgo, Plaguicidas, Ambiente, Exposición Ambiental, Principio Precautorio.

Recibido: 17 oct. 2008

Aprobado: 27 feb. 2009

¹ Candidata a PhD en Sociología/Demografía, University of Wisconsin-Madison. USA csantamaria@ccp.ucr.ac.cr

1. INTRODUCCIÓN

Las altas tasas de incidencia de cáncer de mama en países más desarrollados como los Estados Unidos y países de Europa Occidental contrastan con las bajas tasas en Japón y la mayoría de los demás países asiáticos. A pesar de que las tasas de incidencia difieren en los países más desarrollados en comparación con los menos desarrollados, el cáncer de mama es uno de cánceres más frecuentes que afecta a las mujeres (Bray et al., 2004; Sasco, 2003). En términos de incidencia, el cáncer de mama va en aumento a nivel mundial, y es el segundo más común (el cáncer pulmonar es el de más alta incidencia). El cáncer de mama es el cáncer de mayor prevalencia a nivel mundial (Parkin et al., 2001), y es además la principal causa de muerte por cáncer en la población femenina en todo el mundo (Lacey et al., 2002; Pisani et al., 1999).

Costa Rica ha alcanzado estándares de salud muy sobresalientes, entre ellos una esperanza de vida al nacer de 79 años para la población total, este mismo indicador de la salud general de la población alcanza los 80 años en Canadá y 78 años en Estados Unidos (Population Reference Bureau, 2005). Como resultado de la transición demográfica y epidemiológica en Costa Rica, en las últimas décadas las causas de morbilidad y mortalidad sufrieron una transición de enfermedades infecciosas a enfermedades crónicas y degenerativas como enfermedades cardiovasculares y cáncer (Rosero-Bixby, 1991). El cáncer de mama es el cáncer más común en la población femenina costarricense, seguido por el de cérvix y el de pulmón. Como se muestra en el **Gráfico 1**, la incidencia de cáncer de mama en Estados Unidos tiende a ser de dos a tres veces más alta que en Costa Rica. Parte de esta diferencia está presumiblemente relacionada a una mejor detección temprana en los Estados Unidos.

Un aumento descontrolado en la división celular inducido por estimulación exógena o endógena es el aspecto más importante en la patogénesis del cáncer en humanos. Para el cáncer de mama, así como para la mayoría de tipos de cáncer, las causas son sólo parcialmente conocidas. Pero al igual que para la mayoría de condiciones de salud, al menos una porción de los casos puede ser explicada por factores de riesgo socioeconómicos, ambientales, genéticos, y relacionados al comportamiento o estilo de vida. Se sabe que el cáncer de mama está relacionado con las características reproductivas de la mujer. Sin embargo los factores de riesgo relacionados con la reproducción pueden explicar tan sólo un aproximado de 30% de los casos (Timander and McLafferty, 1998). Se estima que los factores genéticos son responsables de 10% o menos de los casos (Rosser, 2000). A pesar de que hay factores ambientales que también pueden tener una influencia en el cáncer de mama, éstos no son considerados en la investigación etiológica como los son los factores reproductivos individuales. El bajo porcentaje de casos que está relacionado a las características reproductivas a la configuración genética sugiere que el ambiente puede estar jugando un papel importante en la etiología de este cáncer. La exposición a plaguicidas es uno de los factores ambientales que ha sido mencionado en un buen número de estudios (por ejemplo Charlier et al., 2003 y Wesseling et al., 1999).

El presente análisis tiene el objetivo de probar si la exposición a plaguicidas a lo largo de este país puede estar relacionada a la incidencia de cáncer de mama. A pesar de que una investigación más completa debería incluir idealmente datos sobre factores genéticos (como prevalencia poblacional de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2) así como factores de riesgo relacionados con el estilo de vida (como actividad física o consumo de alcohol, entre otros),

dichos aspectos no se han considerado en esta investigación. Este trabajo está enfocado en tratar de proveer pistas sobre los factores causales del cáncer de mama en Costa Rica, con base en características demográficas, socioeconómicas, y ambientales.

2. ANTECEDENTES

2.1. Uso de plaguicidas en países en desarrollo

Los plaguicidas se han convertido una característica esencial de la agricultura moderna alrededor del mundo (Baker and Wilkinson, 1990). Después de la Segunda Guerra Mundial, los líderes en Estados Unidos empezaron a trabajar en una agenda por la modernización de los países menos desarrollados. Esta promesa de desarrollo se basaba en la fe que se tenía en el mercado capitalista y en las fuerzas del mercado, así como en los poderes transformadores de la tecnología moderna. De acuerdo con el discurso de desarrollo en la era post-guerra, la modernización industrial y agrícola eran los precursores necesarios para lograr sociedades estables y democráticas en los países menos desarrollados. El componente principal de las medidas tecnológicas utilizadas para aumentar la productividad y modernizar el sector agrario fue la promoción de la “Revolución Agrícola”, la cual prometía desactivar la bomba de tiempo Maltusiana en los países en desarrollo, donde de acuerdo con la teoría de Malthus, las poblaciones estaban creciendo más rápido de lo que crecía su habilidad de producir alimentos (Murray, 1994).

Las tecnologías de la Revolución Agrícola confiaban en los plaguicidas como el medio casi exclusivo para controlar las plagas. De hecho los plaguicidas eran considerados una tecnología milagrosa (Bell, 2004). La productividad de los cultivos ha aumentado. Sin embargo, a más de cinco décadas después de haber iniciado la Revolución Agrícola, no solo no se ha cumplido la promesa de desarrollo en los países menos desarrollados, sino que además ha habido una preocupación que va en aumento respecto a las consecuencias ambientales y para la salud de las personas que han resultado del uso de los plaguicidas. Desde la publicación del libro Primavera Silenciosa (“Silent Spring” en inglés) en 1962, la preocupación inicial fue por el potencial impacto ecológico adverso de los plaguicidas. Sin embargo, durante las tres últimas décadas la preocupación pública se ha concentrado además en los efectos adversos potenciales que los plaguicidas tienen sobre la salud (Baker and Wilkinson, 1990).

Las regiones tropicales, Centro América entre ellas, por lo general tienen economías basadas en la agricultura y dependen del uso intensivo de plaguicidas para aumentar su productividad. Las condiciones climáticas resultan en un mayor uso de plaguicidas que en áreas templadas (Blair et al., 1992). El riesgo potencial de daño ambiental en los países tropicales se incrementa debido a que frecuentemente no se aplican las medidas de seguridad necesarias para minimizar las consecuencias negativas de los plaguicidas. Entre los problemas más frecuentes se encuentran condiciones peligrosas en el transporte y almacenaje de sustancias, aplicaciones innecesarias y sobre utilización, rociamiento aéreo sobre ríos y fuentes de agua, y lavado del equipo de aplicación en los ríos. Además, los remanentes de plaguicidas y los contenedores usados usualmente se desechan de manera inapropiada. En ninguno de los países centroamericanos se requiere entrenamiento o certificación para comprar o aplicar plaguicidas (Castillo et al., 1997)

Los plaguicidas fueron introducidos en Centroamérica antes de 1950. El cultivo de algodón fue el que tuvo el consumo más alto de plaguicidas desde los años 60s hasta los 80s, cuando la disminución en la producción de algodón disminuyó el uso de plaguicidas en la mayoría de los países centroamericanos. Sin embargo, el uso de plaguicidas ha incrementado monotónicamente en Costa Rica, principalmente debido a que el país es el líder en el cultivo de productos no tradicionales en Centroamérica (Murray, 1994). La agricultura no tradicional, es decir cultivos que no son ni café ni banano, así como las plantaciones de banano contribuyeron al alto nivel de consumo de plaguicidas en Costa Rica, que es todavía uno de los países centroamericanos con el más alto uso de plaguicidas, en términos de toneladas de ingrediente activo por área cultivada, por habitante y por agricultor.

La resistencia a los plaguicidas y el uso de plaguicidas parecen estar escalando en Costa Rica. De acuerdo con el Programa Estado de la Nación (2004), a pesar que la extensión de cultivos no ha cambiado significativamente desde 1997 en Costa Rica, las importaciones de plaguicidas así como su uso por hectárea han venido aumentando sostenidamente. Como se muestra en el **Gráfico 2**, desde mediados de los años 80s ha habido un aumento en la importación de plaguicidas clasificados como carcinogénicos (categorías A, B1, y B2) de acuerdo con la Agencia de Protección Ambiental estadounidense (EPA por sus siglas en inglés).

2.2. Exposición a plaguicidas y sus efectos sobre la salud en las personas.

Debido a que los plaguicidas son diseñados específicamente por su toxicidad hacia algunas formas de vida, todos los plaguicidas están asociados con ciertos riesgos para los humanos, los cuales varían dependiendo de la intensidad y la duración de la exposición. La exposición humana a los plaguicidas puede ocurrir tanto en ambientes ocupacionales como no ocupacionales. Los riesgos potenciales de la aplicación de plaguicidas y de la exposición por ocupaciones agrícolas, probablemente son mayores que los riesgos que tiene la población general expuesta a trazas de estos compuestos químicos en los alimentos y en el agua (Baker and Wilkinson, 1990).

La exposición no intencional puede ocurrir como consecuencia de la inhalación de residuos en el aire o vía absorción cutánea así como a través de los alimentos y agua que se consumen directamente (Wesseling et al., 1997). Los estudios en que se han comparado las exposiciones por la ruta dérmica y la respiratoria han encontrado que la absorción dérmica es la responsable de una vasta mayoría del total de exposiciones. La eficiencia de la penetración dérmica depende del área de la piel expuesta, la condición de la piel y la naturaleza de la formulación del plaguicida (tipo químico, concentración y forma física del plaguicida). Las tasas de absorción dérmica pueden encontrarse en un rango de menos de 1% hasta más de 90% (Baker and Wilkinson, 1990; Ecobichon, 1999).

Se han realizado pocos estudios epidemiológicos sobre la incidencia de efectos crónicos adversos en la salud de las personas a causa de los plaguicidas. Esto responde en parte a las dificultades en identificar y cuantificar la exposición a diferentes plaguicidas a lo largo del tiempo y a la existencia de muchos factores confusores adicionales. Usualmente esta es una limitación en todos los estudios epidemiológicos ya que los humanos están expuestos a un número desconocido de agentes potencialmente dañinos. Sin embargo, esto no ha impedido que los estudios epidemiológicos pudieran establecer la naturaleza carcinogénica del tabaco, el alcohol, los

asbestos y otras sustancias (Baker and Wilkinson, 1990). El efecto específico que los plaguicidas puedan tener en la causación del cáncer de mama se discutirán en la sección 2.3.3.

2.3. Etiología del cáncer de mama

Existen dos diferentes discursos acerca de la causación del cáncer de mama: el discurso individualista y el discurso ecológico. El discurso individualista está basado en el modelo biomédico y ha sido proclamado principalmente por los profesionales de la medicina y los epidemiólogos. El modelo biomédico de la enfermedad es un modelo que enfatiza las disrupciones fisiológicas que ocurren cuando alguien se enferma. Se enfoca en la anatomía, fisiología, y las causas de la enfermedad en los niveles celular, hormonal y genético. La era del genoma humano ha producido una versión particularmente reduccionista del modelo biomédico, con una gran atención en las causas genéticas de la enfermedad (Rosser, 2000). Esto es lo que Lewontin (1992) llamaría determinismo y reduccionismo biológico moderno, que es la creencia de los científicos de que el mundo está constituido de piezas individuales con sus propias características que solamente se combinan, sin realmente interactuar con sistemas mayores.

El discurso individualista es parte de lo que Brown y colegas (2001) han llamado “el paradigma epidemiológico dominante”. Este paradigma epidemiológico dominante hace énfasis en los factores de riesgo para el cáncer de mama que en su mayoría dependen de decisiones individuales como no tener hijos, o tenerlos en una época más tardía en su vida, entre otros. Estos factores de riesgo que están asociados con la historia reproductiva de la mujer se discuten en la sección 2.3.1.

El discurso ecológico se diferencia del discurso individualista o modelo biomédico en que presta atención a las causas ambientales del cáncer de mama. El discurso ecológico ha sido proclamado por científicos en diferentes áreas del conocimiento así como por activistas de movimientos sociales por la salud principalmente en países desarrollados. Los argumentos de causación ambiental de la enfermedad representan por lo tanto un enfrentamiento al paradigma epidemiológico dominante, dando lugar a un nuevo “paradigma público” que considera la relación entre el ambiente y el cáncer de mama (McCormick et al., 2003).

En esta investigación yo me uno al discurso ecológico y analizo variables biomédicas así como la exposición ambiental a plaguicidas para explicar la incidencia de cáncer de mama en Costa Rica. Los factores de riesgo asociados con el cáncer de mama se pueden agrupar en tres grandes grupos: factores reproductivos, factores genéticos, y factores ambientales (DeBruin and Josephy, 2002). Yo utilizaré esta clasificación general para discutir la etiología del cáncer de mama. Primero, me voy a referir a los factores de riesgo asociados con la historia reproductiva de la mujer. Segundo, pasaré al rol que juegan los genes. Tercero, discutiré la exposición a plaguicidas como un factor de riesgo para esta enfermedad. Finalmente, terminaré esta sección refiriéndome brevemente al nivel socioeconómico y su relación con el cáncer de mama.

2.3.1. Historia reproductiva y hormonas

Existe evidencia epidemiológica de que las hormonas naturales ováricas afectan las tasas de división celular en los tejidos mamarios, actuando como promotores de carcinogénesis. A pesar de que los ovarios producen otras hormonas, el estradiol y la progesterona son las principales hormonas ováricas que juegan roles importantes el aumento del riesgo de cáncer de mama

(Bernstein and Ross, 1993; Pike et al., 1993). Los cánceres en adultos que no están relacionados con hormonas, como el cáncer de pulmón o de estómago, aumentan monotónica y rápidamente con la edad. En contraste, la incidencia de cáncer de mama, disminuye alrededor de la edad de 50, la cual es la edad promedio a la que ocurre la menopausia (Parkin et al., 2001; Timander and McLafferty, 1998). Esta desaceleración en la tasa de incidencia que ocurre alrededor de la edad de la menopausia se ha observado en muchos países (Gordis, 2004). Para el período que incluye este estudio, este mismo patrón se observa en Costa Rica, como se muestra en el componente lineal del **Gráfico 3**. Por lo tanto, los elementos etiológicos para el cáncer de mama parecen estar presentes en las mujeres premenopáusicas y reducirse después de la menopausia.

La mayoría de los casos de cáncer de mama se diagnostican después de la edad de 45 años. Sólo alrededor del 20% de los casos nuevos de cáncer de mama fueron diagnosticados antes de los 45 años en Costa Rica entre 1996 y el 2000 (histograma, **Gráfico 3**). La aparente contradicción de porcentajes más bajos de casos pero tasas de incidencia más alta a mayor edad se debe al denominador de las tasas de incidencia: hay menos mujeres en los grupos de edad de mayor edad. A pesar de que las mujeres de mayor edad tienen un riesgo más elevado de cáncer de mama, los casos diagnosticados en mujeres de mayor edad contribuyen tan solo una pequeña proporción del número total de casos a todas las edades.

Que el cáncer de mama está influenciado por las hormonas endógenas femeninas, principalmente el estrógeno, es un hecho bien establecido. En general, entre mayor sea el número de ciclos menstruales al que esté expuesta la mujer a lo largo de su vida reproductiva, mayor es su riesgo de padecer cáncer de mama. Según Timander y McLafferty (1998) entre los factores que están asociados con elevaciones modestas en el riesgo de cáncer de mama se encuentran: edad temprana a la primera menstruación (11 años de edad o menos), edad tardía a la menopausia (55 años o más) y edad tardía al primer embarazo de término completo (30 años o más). Una mayor cantidad de hijos es un factor protector, y según Kelsey et al. (1993) no tener hijos está asociado con esta enfermedad después de los 40 años. La predisposición genética está dada por los genes BRCA1 y BRCA2, así como por mutaciones en el gen supresor de tumores TP53 (Parkin et al., 2001). La predisposición genética tiene un efecto principalmente en los casos diagnosticados antes de los 40 años, que constituyen la menor proporción de casos de cáncer de mama (entre 5% y 10% del total de los casos).

La edad tardía al primer embarazo de término completo generalmente se acepta como uno de los principales factores de riesgo para el cáncer de mama (Pike et al., 1993). Existe un gran cuerpo de evidencia de que en promedio, entre más joven es una mujer cuando tiene su primer embarazo de término completo, más bajo es su riesgo de padecer cáncer de mama. Un primer embarazo que no es llevado a término no ofrece tales efectos protectores. Un embarazo de término completo a edad temprana (antes de los 30 años) actúa como un factor protector alrededor de diez años después del embarazo. El efecto inmediato es un incremento en el riesgo debido a cambios hormonales tales como grandes aumentos en la concentración de estradiol y progesterona. Después de un período de aproximadamente diez años, este efecto adverso de corto plazo es reemplazado por un efecto protector de largo plazo (Bernstein and Ross, 1993). Este efecto se debe a una disminución en el número de células previamente indiferenciadas que se convierten en células completamente diferenciadas y son menos susceptibles al daño genético y a la propagación subsecuente de células dañadas (Brody and Rudel, 2003). La nuliparidez (no tener

hijos) está asociada con el cáncer de mama diagnosticado después de los 40 años (Kelsey et al., 1993).

Existe una relación entre el uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH) y el riesgo de cáncer de mama. La evidencia disponible indica que el riesgo es más alto cuando las mujeres están usando la TRH, y aumenta con la duración del uso. La mayoría de la evidencia de esta asociación proviene del uso de TRH que contiene estrógenos solamente (Beral et al., 1999). Sin embargo, también hay evidencia de un riesgo aumentado de cáncer de mama con el uso de TRH combinada de estrógeno y progestina (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002).

El uso de anticonceptivos por períodos prolongados puede incrementar ligeramente el riesgo de cáncer de mama, aunque no existe evidencia concluyente al respecto (Malone et al., 1993). De acuerdo con Pike y colegas (1993), para aquellas mujeres diagnosticadas antes de la edad de 45 hay un pequeño pero estadísticamente significativo aumento en el riesgo de cáncer de mama por cada año adicional de uso de anticonceptivos orales. Sin embargo, hay evidencia de que ese posible pequeño incremento en el riesgo en mujeres que toman anticonceptivos orales disminuye cuando cesa la anticoncepción; y después de diez años el riesgo desaparece por completo (Reeves, 1996). Un estudio de casos y controles conducido en Costa Rica entre 1982 y 1984 no encontró elevación en el riesgo relativo de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales al compararlas con mujeres que nunca los habían usado (Lee et al., 1987).

Se ha hipotetizado que amamantar es un factor protector para las mujeres que contraen cáncer antes de los 40. Todavía no está claro si existe alguna relación con cáncer de mama después de los 40 años de edad (Steingraber, 2001). No existe evidencia concluyente de que riesgo de cáncer de mama disminuya si se incrementa la duración del período de lactancia materna. Pero si algún efecto protector existe, se ha postulado que puede estar relacionado con el efecto que la lactancia materna tiene en retrasar el reestablecimiento de la ovulación, a la vez disminuyendo el número acumulado de ciclos ovulatorios en la mujer. Un efecto protector de la lactancia materna también podría estar relacionado a cambios hormonales, tales como el incremento en el nivel de prolactina y la disminución en la producción de estrógeno durante la lactancia, o a cambios físicos en las células de los conductos mamarios o a la succión de carcinógenos durante la lactancia (Kelsey et al., 1993). Un estudio de casos y controles realizado en Costa Rica no encontró evidencia de la asociación entre la lactancia materna y el cáncer de mama (Rosero-Bixby et al., 1987).

2.3.2. Factores genéticos

La existencia de historia familiar de cáncer de mama también incrementa el riesgo, especialmente si un familiar de primer grado ha sido diagnosticado a una edad temprana, es decir antes de los 40 años (Timander and McLafferty, 1998). Tres genes que confieren susceptibilidad dominante al cáncer de mama han sido mapeados: BRCA1 en el cromosoma 17q, el BRCA2 en el cromosoma 13q, y mutaciones en el gen supresor de tumores TP53 (Parkin et al., 2001). Se estima que alrededor del 2% de todos los casos de cáncer de mama se deben al gen BRCA1 en las poblaciones occidentales, pero es responsable de alrededor de 10% de los casos diagnosticados en mujeres antes de los 40 años (Ford et al., 1995). En términos generales, se estima que el BRCA1 es responsable de alrededor de un 5% de todos los casos (Davis and Bradlow, 1995).

De acuerdo con otros autores, se ha estimado en general tan solo de un 5% a un 10% de los casos de cáncer de mama son hereditarios (Rosser, 2000). Tal y como lo han reportado Easton et al. (1993), Hulka y Stark (1995), y Muir et al. (2004), se cree que los factores de predisposición genética cuentan principalmente en los casos de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, que usualmente es la proporción más pequeña del total de casos. La historia reproductiva cuenta para tan solo un 30% de los casos (Timander and McLafferty, 1998). La incidencia del cáncer de mama ha venido incrementando con el tiempo y la mayoría de este incremento no puede explicarse como resultado de la tasa de utilización de mamogramas (Steingraber, 2000). De manera que parece que todavía nos falta una pieza crítica para comprender realmente cuáles son los factores que causan este mal.

Lichtenstein y colegas (2000) condujeron una serie de análisis de cohortes de gemelos de Suecia, Dinamarca y Finlandia con el fin de estudiar los factores ambientales y genéticos en la causación del cáncer. Ellos concluyeron que el ambiente juega el rol principal en la etiología del cáncer. De acuerdo con Parkin y colegas (2001) la mayoría de las diferencias internacionales en la incidencia de cáncer de mama son consecuencia de las diferentes exposiciones ambientales. Se ha hipotetizado que el cáncer de mama puede ser causado por factores ambientales como plaguicidas, campos electromagnéticos y radiación ionizante (Brown et al., 2001). Los resultados que han arrojado estudios de este tipo han sido hasta ahora no concluyentes, pero tampoco se ha podido descartar completamente la influencia que el ambiente puede estar teniendo.

El hecho de que los genes y el ambiente interactúan está bien establecido. Las mutaciones en el gen supresor de tumores TP53 se encuentran en una alta frecuencia en los tumores mamarios. Se cree que algunas de estas mutaciones están asociadas a los plaguicidas organoclorados (Høyer et al. 2002). En general, los plaguicidas pueden dañar el ADN. La acumulación de daños en el ADN a largo plazo incrementa el riesgo de cáncer. Los resultados de un estudio de casos y controles conducido en Costa Rica mostraron un incremento significativo en el daño de ADN en las mujeres que tenían exposiciones ocupacionales a plaguicidas después de trabajar de 5 a 15 años en las plantaciones de banano (Ramírez y Cuenca, 2002). El rol de la exposición a plaguicidas en la causación de cáncer de mama se discute con mayor detalle a continuación.

2.3.3. Exposición a plaguicidas

El cáncer puede ser causado por factores endógenos así como exógenos. Sin embargo, la mayoría de la literatura epidemiológica hace énfasis principalmente en cómo el cáncer es influenciado por hormonas endógenas y presta menos atención a los agentes exógenos que pueden actuar de una manera similar y disparar la enfermedad. Los factores de riesgo individuales ya mencionados explican solo un bajo porcentaje de los casos, y constituyen además una serie de características no modificables en la población. La creciente incidencia de cáncer de mama en todo el mundo ha acelerado la búsqueda de factores de riesgo que sí se puedan modificar (Brody and Rudel, 2003). Por esto durante las últimas décadas, algunos científicos han enfocado su atención en investigar el rol potencial que puede tener el ambiente en la causación del cáncer de mama, concentrándose a menudo en los disruptores endocrinos, es decir, químicos que afectan el sistema endocrino (Brown et al., 2001; Pollner, 1993).

Una gran cantidad de plaguicidas actúan como disruptores endocrinos, es decir como químicos que afectan el sistema endocrino (Arnold et al., 1996). La evidencia proveniente tanto de estudios

epidemiológicos en animales como en humanos sugiere que pueden haber períodos de mayor vulnerabilidad, probablemente durante la gestación o la adolescencia o entre la menarca (primera menstruación) y el nacimiento del primer hijo (Brody and Rudel, 2003). A pesar de que las investigaciones realizadas hasta el momento todavía no permiten a los investigadores definir exactamente cuáles plaguicidas están relacionados con cuáles cánceres (U.S. Department of Health and Human Services, 2003), se ha encontrado que algunos grupos de plaguicidas pueden mimetizar el estrógeno endógeno y podrían estar asociados con el cáncer de mama por medio de sus actividades estrogénicas.

La disrupción endocrina como causante de cáncer no es una novedad. Ésta fue explícitamente mencionada por Rachel Carson en su libro que hoy es un clásico "*Silent Spring*" publicado en 1962 (Steingraber, 1998). Entre los disruptores endocrinos, los xenoestrógenos son causantes potenciales del cáncer de mama. Los xenoestrógenos son químicos ajenos al cuerpo que mimetizan el estrógeno, es decir, actúan como la hormona. Los xenoestrógenos pueden estar presentes en los plaguicidas, en plásticos y detergentes (Aschengrau et al., 1998; Davis and Bradlow, 1995). Se hipotetiza que los xenoestrógenos están relacionados al cáncer de mama ya que las células mamarias contienen una gran cantidad de receptores de estrógeno, los cuales son reconocidos por los xenoestrógenos, que una vez ingresando al interior de las células mamarias son capaces de disparar una división celular descontrolada y como consecuencia, el cáncer de mama (Steingraber, 2000).

Los xenoestrógenos no se pueden metabolizar y excretar del cuerpo fácilmente. Ellos tienden a persistir por décadas y se pueden acumular en altos niveles en el tejido adiposo del cuerpo. También es conocido que están presentes en la leche materna (DeBruin and Josephy, 2002; Snedeker, 2001; Davis and Bradlow, 1995). El Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT) es un plaguicida muy persistente, característica que mantiene el DDE que es su principal metabolito. Existe evidencia de acumulación de DDT y DDE en la leche de madres en lactancia en un gran número de países, sin embargo se cree que esto ocurre aún más en países en desarrollo (Albert, 1981). Un estudio realizado en Costa Rica reveló altas concentraciones del metabolito DDE en todas las 51 muestras de leche materna analizadas. Las concentraciones más altas de DDE fueron observadas en las provincias donde los cultivos eran rociados intensivamente con DDT desde los años 50s hasta los 80s (Umaña y Constenla, 1984).

Los plaguicidas organoclorados y los bifenilos policlorinados (PCBs por sus siglas en inglés) han provocado preocupación por su posible relación con el cáncer de mama (Hulka and Stark, 1995). Entre estos químicos se encuentran: DDT, lindano, cianazina, aldicarb y atrazina (Muir et al., 2004). La mayoría de los plaguicidas organoclorados fueron restringidos a principios de los años 70s en los países desarrollados, pero en Centroamérica fueron restringidos hasta los años 80s. Costa Rica primero restringió los organoclorados tradicionales en 1980 y los prohibió entre 1988 y 1990. Después de 1983 no hubo importación de DDT para uso en agricultura, pero se utilizó para propósitos de control de malaria entre 1983 y 1985 (Castillo et al., 1997). A pesar de que el DDT fue prohibido, se sabe que esta sustancia es capaz de persistir en el ambiente por más de 50 años (Davis and Bradlow, 1995). Luego de que otros organoclorados fueron prohibidos el uso de lindano aumentó en Costa Rica hasta que fuera restringido en 1988. De acuerdo con el volumen de importación, el aldicarb y la atrazina están entre los principales plaguicidas actualmente en uso en Centroamérica (Castillo et al., 1997).

A pesar de varios estudios previos han analizado la posible asociación entre plaguicidas y cáncer de mama en diferentes países, los resultados han sido típicamente no concluyentes cada vez que se ha tratado de establecer un ligamen entre el cáncer y el ambiente. Algunos estudios han encontrado evidencia de una relación entre los plaguicidas y el cáncer de mama. Brevemente me referiré a algunos de ellos. Falck et al. (1992) midieron los niveles de residuos de plaguicidas en el tejido adiposo de las mamas de mujeres con cáncer de mama en Connecticut, Estados Unidos. Ellos concluyeron que los carcinógenos derivados del ambiente probablemente tenían un rol en la ocurrencia de cáncer de mama. Kettles y colegas (1997) crearon un índice resumen de exposición al plaguicida triazina en los condados de Kentucky, Estados Unidos. Después de controlar por varios factores de riesgo, ellos encontraron que la exposición a triazina estaba relacionada al cáncer de mama.

Høyer y colegas (1998, 2000) investigaron las concentraciones de xenoestrógenos en sangre en mujeres de Dinamarca. Ellos concluyeron que la exposición a xenoestrógenos –específicamente a organoclorados- podía incrementar el riesgo de cáncer de mama. Petralia et al. (1998) estimaron el riesgo de cáncer de mama por exposiciones ambientales en Shanghai, China. Con base en un pequeño número de casos, después de controlar por factores de riesgo, ellos encontraron tasas estandarizadas de incidencia de cáncer de mama más elevadas en las mujeres expuestas a plaguicidas. Wesseling et al. (1999) encontraron evidencia de que los riesgos en exceso de los cánceres relacionados con hormonas podrían estar asociados con exposiciones ocupacionales o ambientales a plaguicidas en Costa Rica.

Band et al. (2000) condujeron un estudio de casos y controles en Canadá y encontraron que las mujeres ocupacionalmente expuestas a plaguicidas tenían riesgo de cáncer de mama en exceso. Dolapsakis y colegas (2001) reportaron los resultados de un estudio de casos y controles en Grecia en que utilizaban mamografías para medir el impacto de la exposición ocupacional a plaguicidas en invernaderos. Los resultados preliminares de esta investigación indicaron las mujeres expuestas tenían riesgos mayores de incidencia de lesiones en los senos, las cuales son marcadores de riesgo de subsecuentes cánceres de mama.

Un estudio epidemiológico de casos y controles realizado en Bélgica (Charlier et al., 2003) midió los niveles de residuos de plaguicidas en sangre en pacientes de cáncer de mama y en controles. Ellos encontraron que las mujeres con cáncer de mama eran más probables de tener plaguicidas en su sangre que las mujeres sin cáncer. Finalmente, un análisis espacial conducido en Inglaterra mostró algo de evidencia de que los plaguicidas podían estar relacionados con el cáncer de mama al menos en las áreas rurales de uno de los dos condados analizados (Muir et al., 2004).

Sin embargo, algunos otros estudios no han encontrado evidencia de que exista una relación entre el cáncer y la exposición a plaguicidas. Ahora mencionaré brevemente algunos de ellos. Dorgan y colegas (1999) condujeron un estudio de casos y controles anidado en un estudio de cohorte en Columbia, Missouri. Ellos analizaron muestras de sangre para determinar si los residuos de plaguicidas estaban asociados con el cáncer de mama. Sus resultados no apoyan la hipótesis de que exista un rol para los plaguicidas organoclorados en la etiología del cáncer de mama. También en 1999, Zheng et al. publicaron los resultados de un estudio de casos y controles en el cual se midieron los niveles de DDE y DDT en el tejido mamario. Ellos no encontraron que

existiera una asociación entre los niveles de DDE y DDT en tejido mamario y el riesgo de cáncer de mama.

Laden et al. (2001a) combinaron los casos y controles de cinco estudios grandes de mujeres conducidos principalmente en la región noreste de los Estados Unidos en 1993. Estos estudios evaluaron la asociación de los niveles de DDE y PCBs. En general, los resultados no apoyaron la hipótesis de que la exposición a DDE y a PCBs aumenta el riesgo de cáncer de mama.

Gammon et al. (2002) condujeron un estudio de caso y controles en Long Island, New York para determinar si el cáncer de mama se incrementa con la exposición a organoclorados. Los hallazgos de esta investigación no apoyan la hipótesis de que exista esta asociación. Hopenhayn-Rich y colegas (2002) desarrollaron índices de exposición ambiental al plaguicida atrazina en Kentucky. Ellos analizaron los datos a nivel de condados y de distritos de áreas de desarrollo, y no encontraron asociación entre la exposición a atrazina y cáncer de mama.

Reynolds et al. (2004) no encontraron evidencia de una incidencia elevada de cáncer de mama en las áreas de uso reciente de plaguicidas en California. Brody et al. (2004) condujeron un estudio de casos y controles en Cape Cod, Massachusetts. Ellos controlaron por factores de riesgo y utilizaron un período de latencia de 5 años entre la exposición a plaguicidas y el diagnóstico de cáncer de mama. No se encontró ningún patrón de asociación entre el uso de plaguicidas y el cáncer de mama.

Finalmente, López-Cervantes y colegas (2004) realizaron un meta análisis de 22 artículos que estudiaban la relación entre DDE y DDT y el cáncer de mama. Ellos no encontraron evidencia de que existiera sesgo de publicación. En general, ellos encontraron evidencia de peso para descartar la relación entre el DDE y el cáncer de mama. Sin embargo, ellos señalaron que existen algunos aspectos que todavía no son considerados en los estudios realizados hasta el momento. La exposición a DDT durante períodos críticos del desarrollo humano (desde la concepción hasta la adolescencia) puede estar relacionada al cáncer de mama. Además, variaciones individuales en las enzimas metabolizadoras del DDT y sus derivados probablemente modifican las consecuencias de la exposición al DDT. Ellos concluyeron que estos aspectos requieren mayor investigación.

En términos generales, mucho de la investigación previa que apoya así como la que no apoya las hipótesis de asociación entre los plaguicidas y el cáncer de mama tiene limitaciones importantes. Las inconsistencias entre ellas pueden estar relacionadas a los diseños de las investigaciones, o a falta de información acerca de otros factores contribuyentes o factores de vulnerabilidad. A pesar de que la investigación que ya se ha realizado ofrece información importante acerca de los efectos que los contaminantes ambientales tienen sobre el cáncer de mama, mucho de esa investigación ha fallado en controlar por factores de riesgo conocidos, por lo tanto algunos de los hallazgos significativos podrían ser espurios. Por otra parte, la mayoría de las asociaciones entre la incidencia de cáncer de mama y los riesgos ambientales no controla por el potencial sesgo de migración que afecta la exposición.

La investigación sobre los efectos que los plaguicidas tienen sobre la salud en países menos desarrollados se ha enfocado principalmente en envenenamientos agudos por plaguicidas y no en los efectos de largo plazo tales como el cáncer. Los estudios epidemiológicos observacionales

para medir la exposición a plaguicidas son usualmente difíciles de diseñar y de interpretar porque los humanos raramente se encuentran expuestos a solo un plaguicida. Sin embargo, específicamente en Costa Rica, el uso de plaguicidas ha sido asociado con un incremento en la incidencia de cáncer de pulmón y de cánceres relacionados con hormonas en la mayoría de las áreas rurales entre 1981 y 1993. El riesgo relativo de cáncer de mama fue de 25% a 80% más elevado en las regiones con alta exposición a plaguicidas en comparación con las regiones de baja exposición a plaguicidas (Wesseling et al., 1999).

Una de las limitaciones del estudio conducido por Wesseling y colegas en Costa Rica es que éste controla únicamente por localización urbana o rural. No se controló por factores de riesgo como fecundidad, nivel socioeconómico, edad al primer embarazo de término completo, y acceso a los servicios de salud. Además, la falta de uso de técnicas de análisis espacial para probar la existencia de autocorrelación espacial en dicha investigación hace difícil discernir si los autores obtuvieron estimados apropiados en sus resultados. Los autores tampoco controlaron por el sesgo de migración en la investigación mencionada.

Mi investigación, basada en datos sobre incidencia de cáncer de mama más reciente, utiliza análisis espacial para probar si existe autocorrelación espacial y para determinar si existe heterogeneidad en la posible relación entre este cáncer y los plaguicidas. Se toma ventaja del índice de exposición a plaguicidas desarrollado por Wesseling et al. (1999), y se hace una importante contribución al controlar por los factores de riesgo que han sido mencionados, además de que se mitiga el efecto de migración, tal y como se discutirá en las siguientes secciones. De cualquier manera, aunque el descubrimiento de una asociación entre el cáncer de mama y la exposición a plaguicidas puede apuntar hacia la necesidad de mayor investigación, a partir de un estudio ecológico como lo es esta investigación, no se pueden extraer conclusiones sobre causalidad.

2.3.4. Nivel socioeconómico

A diferencia de la mayoría de los otros cánceres, el cáncer de mama es más común entre las mujeres de mayor nivel socioeconómico, estimado por factores tales como ingreso, educación, vivienda, etc. (Parkin et al., 2001; Timander and McLafferty, 1998). Sin embargo la mayoría de este gradiente puede ser explicada por la prevalencia diferencial de factores de riesgo conocidos entre clases sociales y no por el nivel socioeconómico en sí mismo. Por ejemplo, es más común tener hijos a mayor edad o del todo no tenerlos en mujeres de alto nivel socioeconómico en comparación con aquellas de bajo nivel socioeconómico. Además, la lactancia materna tiende a ser menos común en mujeres de alto nivel socioeconómico. También es posible que un mejor acceso a cuidados de salud y a chequeos médicos contribuya a esta asociación entre un alto nivel socioeconómico y mayor riesgo de cáncer de mama. En un estudio de casos y controles se encontró que la cobertura de los programas de chequeo de senos en Costa Rica es mayor en mujeres de alto nivel socioeconómico (Lee et al., 1987). En Estados Unidos, por ejemplo, la variación en el riesgo según nivel educativo o ingreso anual está casi completamente explicada por la distribución diferencial de factores tales como paridez y edad a la menstruación y menopausia (Heck and Pamuk, 1997).

2.4. Autocorrelación espacial

El concepto de autocorrelación espacial en el contexto de esta investigación es relevante dado que las áreas cercanas pueden tener tasas de incidencia de cáncer de mama similares cuando las poblaciones en dichas áreas comparten una exposición común. Los efectos espaciales – heterogeneidad espacial y dependencia espacial- son propiedades que por lo general se encuentran en datos espaciales. Estos efectos complican el análisis estadístico de tales datos. Además, no es fácil discernir si los datos provienen de un proceso de heterogeneidad o de dependencia. La heterogeneidad espacial resulta de las relaciones entre variables dependientes e independientes que varían a lo largo del espacio. La dependencia espacial resulta de la influencia que tienen observaciones individuales sobre las observaciones vecinas.

Uno podría pensar en relaciones que varían a lo largo del espacio tales como el uso de plaguicidas, o cualquier otra característica relacionada con el ambiente, así como uno podría pensar en procesos de distancia social y económica que definitivamente pueden estar relacionados a las características de historia reproductiva asociadas al riesgo de cáncer de mama. Tanto la heterogeneidad espacial como la dependencia espacial podrían estar presentes en el patrón espacial del riesgo de cáncer de mama, y por esta razón es que en este estudio se utilizan métodos que son capaces de lidiar con la autocorrelación espacial.

2.5. Sesgo de migración

Al cáncer de mama le toman muchos años para desarrollarse, por eso su ocurrencia refleja la exposición a lo largo de toda la vida de la mujer, en diferentes momentos y espacios geográficos. Cuando se trata de encontrar asociaciones los factores ambientales y las enfermedades con largos períodos de latencia entre la exposición y la ocurrencia de la enfermedad –como el cáncer de mama- la migración juega un papel muy importante. Es importante minimizar el sesgo de migración, particularmente en los estudios ecológicos sobre desenlaces en salud con largos períodos de latencia (Tong, 2000). (Timander and McLafferty, 1998).

Un monitoreo de los cambios en el lugar de residencia no se lleva ni en el Registro Nacional de Tumores (que es la fuente de información sobre los casos en esta investigación) ni en ningún otro registro nacional. Sin embargo, cada ciudadano costarricense tiene un número de cédula de identidad, el cual puede utilizarse para identificar el lugar de residencia de la persona mediante la consulta a los padrones electorales. Para cada persona de 18 años o más, el padrón electoral provee el lugar de residencia reportado. Estas listas son exhaustivas y su información es más segura cada cuatro años cuando son las elecciones presidenciales. Con el fin de mitigar el sesgo de migración que se discutió anteriormente, esta investigación considera el lugar de residencia de las pacientes hasta por 13 años. En esta investigación se utilizan los padrones electorales de los años de elecciones presidenciales con el fin de tener información más confiable. En la sección 3 de Métodos y en la sección 4 de Resultados se presentan más detalles.

2.6. Principio precautorio

Tal y como lo señala Steingraber (2001), una expresión del principio de Voltaire “Ante la ignorancia, abstente” ahora es popularmente llamado el principio precautorio. El principio precautorio implica tomar acción preventiva de cara a una incertidumbre científica razonable relacionada con las exposiciones ambientales que amenacen dañar la salud humana. El reconocer

que tenemos la obligación de proteger la vida humana es central para la aplicación del principio precautorio. Este principio dicta que es la indicación de un daño y no la prueba de éste lo que debería impulsar la acción, especialmente si un atraso en actuar puede causar daño irreparable. Muy cercanamente relacionado al principio precautorio se encuentra el principio de *reverse onus*, según el cual es la seguridad en vez del daño lo que debería necesitar demostración. Esto cambia el peso de la prueba del público hacia el que produce, importa o usa cualquier producto que sea que esté en cuestión. Otro concepto relacionado es el de la alternativa menos tóxica, el cual presume que las sustancias tóxicas no deberían utilizarse en el tanto que haya otra forma de realizar la misma labor (Steingraber, 1998).

Los epidemiólogos usualmente basan sus decisiones sobre causalidad en guías para juzgar si una asociación es causal o no. Estas guías constituyen una lista de verificación para decidir si se puede establecer causalidad entre un factor de riesgo hipotetizado y una enfermedad. A pesar de que no hay mucho espacio para el principio precautorio en estas guías, existen muchas razones para tomar una posición precautoria cuando se trata de exposiciones ambientales. Estas razones incluye la inexistencia de poblaciones control que estén completamente libres de exposiciones tóxicas, lo inaceptable que sería el conducir experimentos en seres humanos, y las formas tan impredecibles en que los químicos interactúan con otros químicos (Brody et al., 2005).

Es preponderante el diseño de estudios que informen las políticas de salud pública de cara a la incertidumbre. Tal y como Davis y colegas (1998) lo señalan, cuando existan riesgos significativos de dañar la salud pública, deberíamos estar preparados para actuar y disminuir esos riesgos aún cuando el conocimiento científico sea aún no concluyente. La investigación que persigue esta meta incluye las mediciones de la naturaleza y efectos de exposiciones ambientales inaceptables, así como implicaciones de justicia ambiental de la distribución de riesgos a la salud en la población. Esta investigación es de tipo ecológico y tiene el propósito de medir el impacto de la exposición ambiental a plaguicidas.

3. MÉTODOS

3.1. Descripción de los datos y fuentes de información

La división administrativa de Costa Rica consiste de 7 provincias, cada una de las cuales está dividida en cantones y éstos respectivamente en distritos. Había un total de 81 cantones y 459 distritos en el 2000. La incidencia de cáncer de mama fue analizada a nivel de distrito para un período de 5 años: 1996-2000. Se empataron varias bases de datos por medio del número de cédula de identidad de las pacientes con cáncer de mama, con el fin de tomar ventaja de toda la información disponible. Se utilizaron 6 fuentes principales de información: Registro Nacional de Tumores, Censos de Población, Estadísticas Vitales, Padrones Electorales, datos sobre acceso a servicios de salud, y datos del índice de exposición a plaguicidas.

1. Incidencia de cáncer: Base de datos del Registro Nacional de Tumores (RNT), proveída por el Ministerio de Salud. Se utilizaron los nuevos casos diagnosticados en todo el territorio nacional entre 1996 y 2000. Cada registro contiene el número de cédula de la persona (identificación única), sexo, edad al momento del diagnóstico, sitio e histología del tumor, año del diagnóstico y

lugar de residencia al momento del diagnóstico. El acceso al RNT fue proveído por el Ministerio de Salud de Costa Rica. Este es un registro poblacional de cobertura nacional que ha sido mantenido por el Ministerio de Salud desde 1977. Desde 1980 todos los hospitales y patólogos privados han acordado reportar cualquier hospitalización o biopsia de consulta externa asociada con el diagnóstico de cáncer (De Bermudez, 1985). De acuerdo con la última publicación de “Incidencia de cáncer en cinco continentes” de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC por sus siglas en inglés), este registro tiene altos índices de calidad de la información. Un total del 90% de los casos de cáncer de mama diagnosticados entre 1995 y 1996 en Costa Rica fue diagnosticado con base en la verificación morfológica del tejido. Además, sólo un 3% de los casos fueron reportados con base en un certificado de defunción solamente (Parkin et al., 1997). Se ha estimado que la cobertura del RNT es de alrededor del 98% (Lee et al., 1987).

2. Población: Datos oficiales del Instituto Nacional de Estadística y Censos, de dominio público, disponibles vía Internet en la dirección: <http://censos.ccp.ucr.ac.cr>. Se utilizó la población femenina en el 2000 por edad quinquenal para cada unidad geográfica (distrito).

3. Estadísticas Vitales: Estas incluyen las bases de datos de nacimientos y de defunciones. Estas bases de datos contienen la fecha y lugar de ocurrencia del evento así como el número de cédula de la persona. El número de cédula se utilizó para validar la información del RNT acerca de la fecha de nacimiento y defunción de cada uno de los casos de cáncer de mama analizados mediante el empate de los tres registros. Las bases de datos de estadísticas vitales fueron proveídas por el Centro Centroamericano de Población de la Universidad de Costa Rica.

4. Historial de lugar de residencia de cada paciente: Se utilizaron las bases de datos de cuatro padrones electorales (1990, 1994, 1998 y 2002) proveídas por el Centro Centroamericano de Población de la Universidad de Costa Rica para establecer un historial aproximado de lugar de residencia para cada paciente para un máximo de 13 años de seguimiento.

5. Acceso a servicios de salud: Índice de accesibilidad geográfica a los establecimientos de salud en el 2000 a nivel de distrito. Estos datos fueron generados y proveídos por Rosero-Bixby (2004). El indicador fue creado mediante el uso de sistemas de información geográfica y la agregación de características de la población y los establecimientos de salud.

6. Indicador de Exposición a Plaguicidas: Índice de exposición a plaguicidas en 1984 que estima la carga de plaguicida promedio por habitante a nivel de cantón. Estos datos fueron generados y proveídos por la investigadora Catharina Wesseling (Wesseling et al. 1999). El indicador usa la cantidad de habitantes en cada unidad geográfica, la superficie territorial tratada con plaguicidas, el número promedio anual de aplicaciones de plaguicida, y un factor de corrección por aplicación aérea.

3.2. Análisis espacial de datos

3.2.1. Prueba de autocorrelación espacial

Por la naturaleza geográfica de los datos, el primer análisis estadístico realizado fue una prueba de autocorrelación espacial para determinar si las áreas vecinas eran más similares entre sí de lo que se esperaría bajo la hipótesis nula de independencia espacial. Este análisis se realizó con el paquete GeoDa 0.9.5.i (Anselin, 2005). Básicamente esta técnica prueba si los residuos de la regresión están autocorrelacionados espacialmente, y de ser así permite correr modelos de regresión espacial que toman en consideración esta característica de los datos.

La autocorrelación espacial se midió utilizando el coeficiente de la I de Moran, el cual es un coeficiente de correlación de producto-momento en que los pesos reflejan la proximidad geográfica. La I de Moran se utiliza para detectar desvíos del azar espacial. Los valores y probabilidades de la I de Moran se calcularon usando GeoDa. Se probaron diferentes matrices de pesos para esta investigación, y todas produjeron resultados similares. Los resultados estadísticos de este reporte se obtuvieron utilizando una matriz queen de 1er orden, la cual se estima tomando en consideración todos los distritos vecinos que tienen una frontera compartida o que de cualquier otra forma son adyacentes.

3.2.2. Análisis de regresión

Debido a que el cáncer de mama, es un “evento raro” o poco común, la preponderancia de ceros y la naturaleza claramente discreta del número de casos diagnosticados en cada distrito sugiere que una regresión de Poisson es la más adecuada para analizar los datos. Por lo tanto, se realizó una regresión de Poisson, como lo han hecho estudios similares previamente (Muir et al., 2004; Hopenhayn-Rich et al., 2002; Wesseling et al., 1999). El análisis de regresión se hizo utilizando el paquete Stata 8.0. Este tipo de regresión es la más comúnmente usada cuando la variable dependiente es un conteo, es decir toma la forma de valores enteros no negativos (Greene, 2000). El método de regresión de Poisson permite además el modelaje estadístico de datos cuando hay un pequeño número de eventos en cada estrato. En este modelo, la distribución de Poisson provee la probabilidad del número de eventos, y los parámetros corresponden al número esperado de ocurrencias como una función de las variables independientes (Kennedy, 1998).

Debido a que este análisis es basado en unidades geográficas, fue necesario probar si existía autocorrelación espacial en el modelo. Esta parte del análisis se condujo utilizando el paquete GeoDa, el cual prueba la autocorrelación espacial de los errores de los modelos de regresión y además permite correr modelos de regresión espacial. El paquete GeoDa no tiene aplicaciones para probar la autocorrelación espacial en modelos de regresión de Poisson. Por lo tanto, se utilizó una regresión lineal simple para probar la autocorrelación espacial con GeoDa.

Además se realizó otro análisis espacial descriptivo de los datos utilizando la técnica de regresión con pesos geográficos. Para este propósito se utilizó el paquete GWR 3.0. La regresión con pesos geográficos es una técnica estadística para analizar las variaciones espaciales que existen en las asociaciones entre varias variables. Permite realizar la regresión en cada uno de los puntos de una región geográfica. Debido a que es muy probable que los parámetros de regresión en un modelo de regresión global no sean constantes a lo largo de toda la región, la exploración de los datos

utilizando esta técnica permite determinar cuánto varía cada parámetro a través del espacio. Las regresiones con pesos geográficos han probado ser una herramienta importante para ayudar a entender la heterogeneidad espacial de los datos, lo cual justifica su uso en esta investigación.

Variable dependiente

La variable dependiente en el análisis de regresión lineal simple utilizado para probar la autocorrelación espacial fue la tasa de incidencia de cáncer de mama ajustada por edad para cada distrito². La distribución nacional por edad de las mujeres según el Censo 2000 se utilizó como la población estándar. Como se mostrará en la siguiente sección, no hubo necesidad de utilizar ningún modelo de regresión espacial. Los modelos de regresión de Poisson fueron utilizados para el resto del análisis de datos. La variable dependiente en los modelos de Poisson fue el conteo de nuevos casos diagnosticados en cada distrito entre 1996 y 2000.

El uso del conteo de casos como variable dependiente sugiere inmediatamente la necesidad de controlar por la población femenina expuesta en cada distrito. Para esto se utilizó el número esperado de casos como variable compensadora al lado derecho de la ecuación. El estándar para estimar el número esperado de casos fue la incidencia observada para cada grupo de edad quinquenal en todo el país durante 1996-2000. Esto reduce el efecto confusor que puede ejercer la distribución diferencial por edad en los distritos y permite comparaciones válidas entre las unidades geográficas. Por lo tanto, el número observado de casos b_i fue la variable dependiente, y el número esperado de casos b_i^E fue la variable compensadora introducida al lado derecho de la regresión de Poisson.

De manera que:

$$b_i = P(b_i, x)$$

$$b_i^E = \sum (M_i x * W_i^S x)$$

Donde:

- b_i : número observado de casos en el distrito i
- P : indica que se trata de una función Poisson
- x : grupo de edad quinquenal
- b_i^E : número esperado de casos en el distrito i
- $M_i x$: población expuesta en el distrito i a la edad quinquenal x
- $W_i^S x$: tasa de incidencia en la población estándar a la edad quinquenal x .

La interpretación de los coeficientes en modelos de regresión de Poisson es diferente de la interpretación en modelos lineales simples debido a los exponentes. Con algo de cálculo y álgebra se puede demostrar que:

² La incidencia de cáncer de mama no tiene una distribución normal. Se comporta más bien como una Poisson. Sin embargo, se utilizó regresión lineal simple para probar la autocorrelación espacial porque el paquete GeoDa no permite hacer esta prueba para una distribución de Poisson,

$$\frac{\partial E(y_i | x_i)}{\partial x_{ji}} = \exp(\beta_1 + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_k x_{ki}) \times \beta_j = E(y_i | x_i) \times \beta_j$$

Por lo tanto, un cambio unitario en j-ésimo regresor lleva a un cambio en la media condicional por la cantidad de :

$$E(y_i | x_i) \times \beta_j$$

Mientras que en el modelo lineal simplemente tendríamos:

$$\beta_j$$

Se ha sugerido que el cáncer de mama puede tener una etiología diferente entre las mujeres pre y post menopáusicas (Davis and Bradlow, 1995). Es más probable que la menopausia ocurra entre los 45 y 50 años de edad. Por lo tanto, la edad se ha utilizado como un proxy del estatus menopáusico en estudios poblacionales. Algunos estudios han utilizado la edad de 50 como edad de corte (por ejemplo Kulldorff et al. 1997), mientras que otros han utilizado la edad de 45 o más como proxy del estatus postmenopáusico (por ejemplo Muir et al. 2004). Tal y como lo reportó Easton et al. (1993) y Hulka and Stark (1995), se cree que los factores genéticos predispositores cuentan por una mayor proporción de casos antes de la edad de 45. Con base en esta premisa, Muir et al. (2004) incluyeron solo casos diagnosticados a la edad de 45 o más en su estudio sobre la asociación entre incidencia de cáncer de mama y plaguicidas en Inglaterra. Con el fin de revelar si la exposición a plaguicidas tiene un efecto diferente en las mujeres mayores, yo realicé el análisis en tres grandes grupos de edades al momento del diagnóstico: todas las edades, menores de 45, y mujeres de 45 o mayores.

Variables independientes

Se consideraron cinco variables independientes en los modelos: índice de exposición a plaguicidas, acceso a los servicios de salud, tasa global de fecundidad para la cohorte, porcentaje de mujeres con edad tardía al primer embarazo de término completo y el índice de rezago social.

1. Exposición a plaguicidas en 1984: El indicador de exposición a plaguicidas (IEP) fue calculado por Wesseling et al. (1999) por medio de la siguiente fórmula:

$$IEP = \left(\sum_{i=1}^k h_i n_i a_i \right) / \text{población}$$

i = cultivos agrícolas (1, 2,...k)

h_i = hectáreas tratadas con plaguicidas para cada cultivo i

n_i = promedio estimado anual de aplicaciones de plaguicida para cada cultivo i

a_i = factor de corrección por aplicación aérea de plaguicidas para cada cultivo i

El numerador de esta formula cuantifica la extensión de tierra de cultivo que es tratada con plaguicidas, corregida por la intensidad de uso de plaguicidas utilizada en cada cultivo. Con la población de cada cantón en denominador, el IEP provee un estimado de la carga promedio de

plaguicidas por habitante a nivel cantonal en 1984. Este indicador no tiene la intención de proveer una dosis, es más bien un marcador de la extensión e intensidad de uso de plaguicidas que permite clasificar los cantones según su nivel de uso de plaguicidas. En el análisis de regresión se utilizó el decil de IEP en lugar de su valor absoluto con el fin de que las interpretaciones tuvieran más sentido. Debido a que mi análisis se condujo a nivel distrital y no había datos disponibles para calcular el IEP para cada distrito, se asumió que todos los distritos que pertenecían al mismo cantón tenían el valor de IEP de su cantón correspondiente.

El último Censo Agrícola se condujo en Costa Rica en 1984. La exposición a plaguicidas, la cual fue calculada utilizando información de ese censo, es por lo tanto la información más actualizada al nivel nacional. Debido a que el cáncer de mama, como la mayoría de los cánceres, tiene largos períodos de latencia entre la exposición y la ocurrencia de la enfermedad, este análisis se beneficia del uso de un indicador de exposición a plaguicidas que tiene un rezago temporal. Si la exposición a plaguicidas en realidad está asociada con la iniciación del cáncer de mama, lo más probable es que esté relacionada con los niveles de exposición pasada y no de exposición actual a plaguicidas (Birnbaum and Fenton, 2003). Existe un rezago temporal entre la exposición y el desarrollo de cáncer de mama, pero la extensión de ese período de latencia es desconocida hasta ahora. El uso del IEP en 1984 permite un rezago temporal de hasta 13 años en este análisis.

Como se mencionó anteriormente en la sección 2.3.3., no existe evidencia concluyente de una asociación entre el cáncer de mama y la exposición a plaguicidas. Algunos estudios han encontrado evidencia de una asociación positiva. Otros estudios no han encontrado evidencia de que dicha asociación exista. Mi hipótesis es que la exposición a plaguicidas está directamente asociada con la incidencia de cáncer de mama en Costa Rica.

2. Acceso a los servicios de salud en el 2000: A pesar de que el acceso a los servicios de salud es un concepto con al menos dos dimensiones: geográfica y social (Donabedian, 1973), este índice mide el acceso geográfico a los servicios de salud. Este índice resulta de la asociación de características tanto de la población meta como de los establecimientos de salud. Mayores detalles acerca de la construcción de este índice se encuentran en Rosero-Bixby (2004). La unidad de medida de este índice es horas médico per capita por año. Cuanto más alto el valor de este indicador, mejor acceso a los servicios de salud tiene la población. En el análisis de regresión se utilizó el decil de acceso a servicios de salud.

Una mayor oferta de médicos de familia está asociada con una detección temprana del cáncer de mama (Starfield et al., 2005). Ferrante et al. (2000) encontraron que un incremento en la oferta de médicos de atención primaria está asociado con un incremento estadísticamente significativo en la probabilidad de diagnóstico del cáncer de mama en un estadio temprano. La mayoría de los mamogramas son ordenados por médicos de atención primaria, y la recomendación de un médico de realizarse un mamograma usualmente incrementa la probabilidad de que sea realizado (Starfield et al., 2005). El acceso a los servicios de salud es por lo tanto importante para la detección temprana del cáncer de mama. Se puede hipotetizar que las regiones con mejor acceso a servicios de salud tengan una incidencia “artificialmente elevada” debido a diagnósticos más tempranos, en comparación con regiones con peor acceso a los servicios de salud. Mi hipótesis es que después de controlar por factores de riesgo, el acceso a los servicios de salud tiene una asociación positiva con la incidencia de cáncer de mama en Costa Rica.

3. Tasa global de fecundidad de cohorte: Se estimó utilizando la paridez promedio, es decir el número promedio de hijos nacidos por mujer para la cohorte de 1951 a 1955 en cada distrito. Tal y como se menciona en Preston et al. (2001), la paridez promedio de las mujeres que han completado su período reproductivo es igual a la tasa global de fecundidad de cohorte bajo los supuestos de que haya un adecuado reporte de la cantidad de hijos durante el censo y que no haya diferenciales en mortalidad o migración según niveles de paridez. Esta cohorte de mujeres tenía 45 años de edad o más en el 2000 (año censal), por lo que se considera que para entonces ya habían terminado su ciclo reproductivo. Esta variable se estimó utilizando la pregunta acerca de número de hijos en el censo 2000.

La evidencia proveniente de estudios previos también indica que un incremento en el número de embarazos a término (tasas de fecundidad mayores) disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama. La alta paridez actúa como un factor protector para el cáncer de mama debido a la disminución del número acumulado de ciclos ovulatorios y por lo tanto a la biodisponibilidad de estrógeno. Otros estudios de cáncer de mama usualmente han ajustado por paridez (por ejemplo Kulldorff et al. 1997). Un estudio de casos y controles conducido en Costa Rica mostró evidencia de que una mayor paridez tiene un efecto protector significativo, el cual era independiente de la edad al primer embarazo a término (Rosero-Bixby et al., 1987). Mi hipótesis es por lo tanto, que la tasa general de fecundidad tiene una asociación negativa con la incidencia de cáncer de mama.

4. Edad tardía al primer embarazo a término: Proporción de mujeres que tuvieron su primer embarazo a término a los 30 años de edad o más. Esta variable se calculó para las cohortes 1951-1955, que son las que se considera que han terminado su edad reproductiva para el período analizado (1996-2000). El numerador de esta variable proviene de la base de datos de estadísticas vitales, específicamente nacimientos de 1981 a 2000. El denominador se obtuvo de las proyecciones oficiales de población de 1996 a 2000, en las cuales las edades están agregadas en grupos quinquenales. La cantidad de mujeres de 45 años para cada año fue desagregada grupo de 45 a 49 años usando multiplicadores de Karup-King (Shryock et al., 1976).

Tal y como se discutió en la sección 2.3.1., la edad tardía al primer embarazo de término completo es un factor de riesgo para el cáncer de mama. Mi hipótesis es por lo tanto que la edad tardía al embarazo está directamente asociada con la incidencia de cáncer de mama en Costa Rica.

5. Índice de rezago social: Calculado como una aproximación del nivel socioeconómico, incluye características como educación y condición de las viviendas en el distrito. Este índice es el promedio del decil en que se ubica cada distrito respecto a 5 variables: proporción de analfabetas, proporción de población sin educación secundaria, proporción de viviendas sin servicio de electricidad, proporción de viviendas sin agua potable y proporción de viviendas con daños en dos o más de sus componentes (techo, piso y paredes). Este índice usa dos de los tres componentes propuestos por González (2004).

Como se mencionó en la sección 2.3.4., el cáncer de mama usualmente es más común entre mujeres de mejor nivel socioeconómico. A pesar de que parte de esta relación es probable que esté confundida con una cantidad de factores de riesgo, tales como patrones reproductivos, que son más comunes entre mujeres de alto nivel socioeconómicos, varios estudios han encontrado que la asociación persiste aún después de controlar por otros factores de riesgo. Mi hipótesis es

que después de controlar por factores de riesgo, el rezago social tendrá una relación inversa con la incidencia de cáncer de mama. Es decir, mayor nivel socioeconómico (medido como un bajo nivel de rezago social) estaría asociado con altos niveles de incidencia de este tipo de cáncer en Costa Rica.

4. RESULTADOS

El tamaño muestra original durante el período de 1996 al 2000 era de 2.682 casos, 7% de esos casos no tenían cédula de identidad en la base de datos del Registro Nacional de Tumores. Tener cédula era indispensable para empatar esta base de datos con las otras bases de datos disponibles, y así localizar mejor a los individuos en las áreas geográficas y controlar por el sesgo de migración. Los nombres y apellidos así como las fechas de nacimiento de estos casos fueron utilizados con el fin de tratar de encontrar si en los registros disponibles se podía hallar el número de cédula para esos casos. Ninguno de ellos apareció en la base de datos de Estadísticas Vitales, y 60% de ellos vivían en cantones donde el porcentaje de extranjeros es mayor que el promedio nacional. Por lo tanto, muy probablemente no se trataba de costarricenses. La historia de lugar de residencia no podía ser trazada y además, es probable que la exposición hubiera ocurrido en algún otro país. Estos 192 casos no fueron considerados en el análisis.

Una mujer fue diagnosticada con cáncer de mama dos veces durante el período de 1996 al 2000. Debido a que la exposición a plaguicidas se calculó como un promedio por habitante, sólo el primer diagnóstico se incluyó en el análisis. Además, 17 casos tenían localización diferente en cada uno de los padrones electorales. Estos casos también fueron eliminados del análisis porque la migración hacía imposible determinar un solo lugar donde fuera más probable que hubieran estado expuestas a plaguicidas. Como resultado, el tamaño de la muestra final de casos fue **2.472**, es decir 92% de la muestra original. Mediante el uso de la fecha de nacimiento de la base de datos de Estadísticas Vitales, se logró identificar o corregir la edad del 1% de las mujeres de la muestra final, el resto de los casos tenían reportada la edad correcta.

Los casos fueron asignados a un distrito tomando en consideración la información en 5 puntos diferentes en el tiempo: 1990, 1994, 1998, 2002, y el momento del diagnóstico de cáncer. Como se ha mencionado en otros estudios (Wesseling, 1997, 1999) es común que las personas declaren un lugar de residencia en los distritos centrales o cerca de éstos, donde los hospitales están localizados, con el fin de recibir presumiblemente una mejor atención médica. Por lo tanto, las pacientes que tenían el mismo distrito durante el período completo de 13 años cubierto por los padrones electorales, fueron consideradas como habitantes de ese distrito durante el período completo, sin importar la residencia declarada al momento del diagnóstico. Aquellas mujeres quienes vivieron en el mismo distrito por al menos 13 años fueron la gran mayoría de los casos, 74% tal y como se muestra en el **Cuadro 1**.

Las mujeres que no vivieron en el mismo distrito durante los 13 años completos incluyen: pacientes que murieron y por lo tanto fueron excluidas de los padrones electorales; pacientes que fueron diagnosticadas a muy temprana edad y por lo tanto no habían sido incluidas en el padrón electoral de 1990; y pacientes que se trasladaron a un distrito diferente durante ese período. Un 11% de todos los casos vivieron en el mismo distrito entre 9 y 12 años (diferencia entre las dos

primeras categorías en el **Cuadro 1**). Finalmente, 15% de todos los casos vivieron en su distrito asignado por un período de 5 a 8 años.

El uso de los padrones electorales tuvo el resultado de alterar los datos de localización del 40% de los casos (**Cuadro 2**). Para el 6% de los individuos que no declararon lugar de residencia al momento del diagnóstico, una localización geográfica les fue asignada utilizando esta información adicional. Para el 34% de los casos, usar padrones electorales produjo un cambio en el lugar donde hubieran sido localizados si solo el Registro Nacional de Tumores hubiera sido utilizado. Como se muestra en el **Cuadro 3**, la mayoría de estas mujeres vivían al menos en el mismo cantón que declararon, pero 221 de ellas vivían en áreas completamente diferentes.

Hasta ahora he discutido con cierta profundidad aspectos relacionados con el tamaño de la muestra porque los casos individuales son importantes para la construcción de mi variable dependiente. Esta investigación no está basada en características a nivel individual. Yo más bien he realizado un estudio de tipo ecológico en el que los distritos son las unidades de medida. Esto resulta en un tamaño de muestra de 459 distritos. Cada distrito tiene como observaciones el total de la población ajustada por edad y cada una de las cinco variables independientes descritas en la sección previa: exposición a plaguicidas, acceso a servicios de salud, tasa de fecundidad, edad tardía al primer embarazo, e índice de rezago social. Un análisis descriptivo de las variables se presenta en el **Cuadro 4**. En este análisis descriptivo, los casos y la población no se presentan como variables diferentes, sino más bien como tasas ajustadas por edad.

El uso de mapas ayuda a visualizar que la variable dependiente así como las variables independientes no se distribuyen al azar a lo largo del país. A pesar de que el análisis se realizó a nivel de distrito, los mapas se presentan a nivel de cantón con el objetivo de visualizar mejor el patrón de distribución general de las variables. Como se muestra en el **Mapa 1**, la incidencia de cáncer de mama es más alta en la zona central de país, donde se localiza la capital, la cual es principalmente urbana. Sin embargo, una incidencia más alta es también evidente en algunas áreas hacia el este, sureste y suroeste del país, las cuales son áreas primordialmente rurales.

La exposición promedio a plaguicidas por habitante es mayor en la mayoría de las áreas rurales de Costa Rica, cerca de las fronteras (**Mapa 2**). Las localizaciones de los principales cultivos en Costa Rica se traslapan bastante y muchos plaguicidas se han aplicado sobre múltiples cultivos. Pero en general, el café se cultiva principalmente en el Valle Central, y los cultivos intensivos de arroz y banano se ubican predominantemente a lo largo de la costa Pacífica y de la costa Atlántica respectivamente (**Mapa 3**). La cantidad de ingredientes activos utilizada por hectárea varía ampliamente por cultivo. Pero se ha estimado que en promedio, en 1984 era de 6,5 Kg. para café, 10 Kg. para arroz y 45 Kg. para banano (Wesseling, 1997). Se puede observar en el **Mapa 2** y el **Mapa 3** que las áreas de mayor exposición a plaguicidas por habitante están en las regiones donde se siembra principalmente arroz y banano en el país.

El **Mapa 4** muestra que el acceso más limitado a los servicios de salud se encuentra más concentrado en las áreas rurales, con muy buen acceso en la zona central del país. La tasa general de fecundidad de cohorte se presenta en el **Mapa 5**, donde se puede observar un patrón espacial muy claro con las TGFs más bajas en el área metropolitana, y más altas conforme se aleja de la capital. De manera similar, el **Mapa 6** muestra que las mayores proporciones de mujeres que tienen hijos a la edad de 30 o más se encuentran en la zonas central metropolitana del país. Como

se presenta en el **Mapa 7**, los indicadores más altos de rezago social (medido mediante características de educación y de vivienda) están en las zonas más rurales y agrícolas de Costa Rica.

A pesar de que los mapas en la visualización de patrones espaciales, es deseable tener una forma más precisa de identificar si los patrones de distribución espacial de los eventos se aleja de una distribución que podría considerarse que sea debido al azar. La I de Moran es un indicador estadístico comúnmente utilizado para medir la autocorrelación espacial. Una prueba de autocorrelación espacial entre los residuos de la regresión será el diagnóstico principal para determinar si una regresión espacial es necesaria para analizar estos datos que se encuentran geográficamente referenciados. El valor de la I de Moran usualmente se encuentra en el rango de -1 a +1, aunque también puede tomar valores ligeramente más altos que +1 o ligeramente más bajos que -1. Cuando la I de Moran toma el valor de cero, indica que no existe autocorrelación espacial. Cuando se acerca a +1, indica que existe una fuerte autocorrelación espacial positiva, es decir que existe conglomeración ya sea de los valores altos o de los valores bajos. De manera similar, cuando la I de Moran se acerca a -1, esto se interpreta como una fuerte autocorrelación negativa, es decir un patrón en que se mezclan los valores altos con los valores bajos de la variable de interés.

La variable dependiente y cada una de las variables independientes mostraron un valor de I de Moran positivo y significativo (**Cuadro 5**), lo cual significa que existe un patrón de conglomeración espacial en las variables individuales. Por lo tanto, es sensato correr un modelo de regresión y prestar atención al diagnóstico de dependencia espacial una vez que las variables independientes han sido incluidas en el modelo. Esta parte del análisis se realizó utilizando el paquete GeoDa. Tal y como lo discutí en la sección 3.2.2., la incidencia de cáncer de mama tiene una distribución de Poisson en vez de una distribución normal. Sin embargo, el paquete GeoDa no tiene aplicaciones para probar la autocorrelación espacial en modelos de regresión de Poisson. Por lo tanto se utilizó un modelo de regresión lineal simple para probar la autocorrelación espacial.

Los resultados presentados en el **Cuadro 6** muestran que no existe dependencia espacial entre los residuos de la regresión una vez que se controla por las variables incluidas en el modelo (la probabilidad de la I de Moran es 0,72). Una interpretación a este resultado es que las variables independientes incluidas en el modelo han logrado controlar la autocorrelación que existe en la variable dependiente, de manera que una vez que se corre la regresión queda muy poca autocorrelación espacial. Ni un modelo de regresión espacial para residuos ni un modelo de regresión con rezago espacial se consideran alternativas necesarias en casos como éste (Anselin, 2005). De manera que yo conduje análisis de regresión de Poisson en mis modelos finales. Mayores detalles de las razones por las que este modelo de regresión fue elegido han sido ya presentados en la sección 3.2.2.

Los resultados de los modelos de regresión de Poisson se muestran en el **Cuadro 7**. Como se puede observar a partir de estos resultados, el cáncer de mama en mujeres más jóvenes de 45 años parece ser explicado de una forma diferente que en las mujeres de más edad. Esto es consistente con la literatura en este campo que establece que el cáncer de mama a edades más jóvenes se puede explicar mejor mediante factores genéticos, de los cuales no se tiene información en este estudio (ver sección 2.3.2).

Para las mujeres jóvenes, la paridez (medida a través de la TGF), y el acceso a los servicios de salud presentan una dirección contraria a la esperada. La exposición a plaguicidas tiene una asociación directa marginalmente significativa. El coeficiente reportado puede ser interpretado mediante el Radio de Incidencia Relativa (RIR), el cual es de 1,03 para el coeficiente de exposición a plaguicidas. Esto significa que después de controlar por otros factores de riesgo, mover un distrito hacia el siguiente decil de exposición a plaguicidas se asocia con un 3% de incremento en la tasa de incidencia de cáncer de mama en mujeres menores de 45.

Sin embargo, debido a que la etiología del cáncer de mama es diferente en las mujeres jóvenes, no parece ser acertado analizar los efectos de los plaguicidas para todas las mujeres juntas, o para mujeres jóvenes solamente. Más bien, estos resultados justifican la estratificación por edad y muestran que las relaciones entre la incidencia de cáncer de mama y los factores de riesgo analizados son completamente diferentes en mujeres jóvenes y en mujeres de mayor edad. La estrategia más apropiada es la de analizar el subgrupo de 45 años y más, en el cual un posible efecto de los plaguicidas se ha reportado como más probable. Me enfocaré entonces en este subgrupo para la discusión de los resultados.

Para las mujeres de 45 años y más, el efecto de los dos factores de riesgo reproductivo que fueron incluidos (paridez y edad al primer embarazo de término completo) fueron significativos y en la dirección hipotetizada. La paridez es un factor protector, y fue medida a través de la TGF. La paridez mostró tener una relación inversa con la incidencia de cáncer de mama, lo cual significa que tener un mayor número de hijos se asocia con una menor incidencia de cáncer de mama. La edad tardía al primer embarazo a término es un factor de riesgo. Esta variable mostró tener una relación directa con la variable dependiente. Por lo tanto, los distritos con mayor porcentaje de mujeres que tuvieron su primer embarazo a término después de la edad de 30 tuvieron un mayor riesgo de cáncer de mama, después de controlar por otros factores de riesgo.

Tanto el acceso a los servicios de salud como el nivel socioeconómico tuvieron un efecto significativo pero en la dirección opuesta a la esperada. Es decir, un mejor acceso a los servicios de salud estuvo asociado con menores tasas de incidencia y bajo nivel socioeconómico estuvo asociado con altas tasas de incidencia. Estos resultados son interesantes pero difíciles de explicar. El acceso a los servicios de salud debería en teoría estar asociado con una mayor incidencia debido a la detección temprana, y no hay nada intrínseco al bajo nivel socioeconómico que se pueda hipotetizar como relacionado al cáncer de mama. Es probable que haya errores de medición que estén jugando un rol en relación a estos resultados.

El índice de exposición a plaguicidas tuvo una asociación directa con el cáncer de mama, la cual fue estadísticamente significativa. El Radio de Incidencia Relativa (RIR) correspondiente para el índice de exposición a plaguicidas fue de 1,29. Esto significa que después de controlar por otros factores de riesgo, mover un distrito al siguiente decil de exposición a plaguicidas estuvo asociado a un 29% de incremento en la incidencia de cáncer de mama para las mujeres de 45 años de edad o más³. Como se mencionó en la sección 3.2.2., este análisis se beneficia del uso de

³ Wesseling y colegas (1999) analizaron el efecto exposición a plaguicidas para todas las mujeres sin diferenciar por edad, para el tercil de cantones más rurales. A manera de comparación, yo corrí una regresión para las mujeres de 45 años o más controlando solamente por exposición a plaguicidas y por clasificación urbana/rural para todos los

un índice de exposición a plaguicidas que está rezagado en el tiempo. El cáncer de mama es más probable que esté relacionado con exposiciones pasadas que con niveles actuales de exposición a plaguicidas. El IEP calculado para 1984 permite un rezago temporal de hasta 13 años en el análisis. Sin embargo, este índice fue calculado para una unidad geográfica mayor (cantón) y se asumió que era el mismo para todos los distritos que son parte de cada cantón. El efecto que esto podría producir será discutido en la próxima sección.

Como un paso adicional en el análisis espacial descriptivo de los datos, se realizó una regresión de Poisson con pesos geográficos para examinar las variaciones espaciales en la relación entre el cáncer de mama y la exposición a plaguicidas en Costa Rica. Al igual que en la regresión de Poisson realizada con el paquete Stata, el número de esperado de casos se utilizó como variable compensadora en esta regresión realizada con el paquete GWR. Los valores de significancia del IEP se presentan en el **Mapa 8**, el cual muestra que la significancia de esta variable no se distribuye homogéneamente en el país. Por el contrario, tiene coeficientes que son significativos únicamente en ciertas regiones del país, después de haber controlado por todos los demás factores de riesgo.

5. DICUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El hecho de controlar pro migración en este estudio incrementa la validez de los resultados obtenidos. La restricción de casos a aquellos que podían ser asignados en la misma localización geográfica por al menos 5 años –y la mayoría de ellos hasta por 13 años- incrementa la validez de los resultados al disminuir el efecto del sesgo por migración. A pesar de que los casos fueron restringidos, esto aún así no significó el perder una gran parte de la muestra original y permitió realizar un análisis estadístico razonablemente robusto.

Hay algunas características que pueden estar relacionadas con el cáncer de mama pero que no fueron incluidas en esta investigación, tales como: la historia familiar de cáncer de mama, edad a la menarca, edad a la menopausia, nuliparidez (no tener hijos), espaciamiento de los hijos, lactancia materna, y el uso de terapia de reemplazo hormonal. Variables con efectos más controversiales como el uso de anticonceptivos, dieta e ingesta de alcohol tampoco fueron incluidas. Datos sobre todas estas características no se encontraban disponibles. A pesar de que la Encuesta sobre Salud Reproductiva conducida en Costa Rica en 1999, recopiló información acerca de la mayoría de esta información, dicha encuesta era representativa sólo a nivel nacional pero no a nivel distrital. De manera que no pudo ser utilizado en esta investigación.

Otras características reproductivas como la paridez (medida a través de la TGF) y la edad tardía al primer embarazo a término sí fueron analizadas y mostraron ser significativas y en la dirección esperada. Es decir, mayores tasas de fecundidad estaban asociadas con tasas de incidencia de cáncer de mama más bajas, y la entre mayor era la proporción de de mujeres que tuvieron su primer hijo a la edad de 30 o más, mayor era la probabilidad de que hubiera alta incidencia de cáncer de mama en los distritos costarricenses.

distritos. Esto resultó en un Radio de Incidencia Relativa de 4.13 para la exposición a plaguicidas. Esta sobreestimación del efecto de la exposición a plaguicidas ilustra la importancia de controlar por otros factores de riesgo.

Un índice de rezago social fue utilizado como indicador del nivel socioeconómico general de las personas en cada distrito. De acuerdo con la literatura, la incidencia de cáncer de mama es mayor en las mujeres de alto nivel socioeconómico. Estos resultados mostraron que después de controlar por los factores de riesgo, un bajo nivel socioeconómico en realidad estaba asociado con altas tasas de incidencia de cáncer de mama. El acceso a los servicios de salud de acuerdo con este estudio estuvo asociado con bajos niveles de incidencia.

La exposición a plaguicidas en la población tal y como fue medida por el índice de exposición a plaguicidas (IEP) fue estadísticamente significativa y estuvo asociada con la incidencia de cáncer de mama. El IEP solo estaba disponible a nivel cantonal y se asumió que era el mismo para todos los distritos de cada cantón. Esto introduce menos variabilidad al análisis, lo cual no es deseable. Como promedio de exposición a nivel cantonal, el IEP refleja la exposición combinada a muchos plaguicidas con variadas propiedades carcinogénicas. No había datos disponibles para medir el impacto de este sesgo potencial. Existe un rezago temporal entre la exposición y el desarrollo de cáncer de mama, pero qué tan largo es ese período de latencia es desconocido hasta ahora. A pesar de que las dosis individuales exposición a plaguicidas y la duración de esa exposición es todavía un problema no resuelto, usar el indicador de exposición a plaguicidas en la población tuvo la ventaja de permitir un rezago temporal de hasta 13 años en esta investigación.

La exposición a plaguicidas también tuvo una relación positiva y significativa con el cáncer de mama en las regiones agrícolas y rurales del país. Esta relación fue claramente heterogénea a lo largo del país. Esto se demostró con los resultados de la regresión de Poisson con pesos geográficos. Dichos resultados sugieren que el cáncer de mama se puede explicar de manera diferencial en el país. Esto es consistente con otra investigación previa. Wesseling y colegas (1999) utilizaron casos de cáncer diagnosticados en Costa Rica entre 1981 y 1993. Ellos encontraron que en tercil de cantones más rurales (baja incidencia) el cáncer de mama estaba asociado con riesgos en exceso debido a las exposiciones a plaguicidas, lo cual no se observó en los cantones urbanos. En una investigación realizada en dos condados de Inglaterra y publicada recientemente, no se encontró asociación espacial entre la incidencia de cáncer de mama y la aplicación de plaguicidas en áreas urbanas. Dichos hallazgos sin embargo, revelaron una asociación espacial entre el cáncer de mama y los plaguicidas en las áreas rurales (Muir et al., 2004).

Existe una explicación biológica plausible acerca del rol de hormonas como el estrógeno en la causación del cáncer de mama. Esto es así no solo para hormonas endógenas, sino también para compuestos químicos exógenos en los plaguicidas que mimetizan a las hormonas y pueden inducir el cáncer de mama. Sin embargo, las políticas de salud pública han tenido un énfasis enfocado solamente en la detección temprana del cáncer de mama a través de programas de chequeos médicos y autoexamen, en vez de enfocarse en la prevención primaria (Potts, 2004). Se proyecta que el cáncer de mama siga siendo el cáncer más común en las mujeres en el próximo medio siglo. El rápido incremento de las tasas de incidencia en muchos países en desarrollo sugiere que la carga de la enfermedad será aún mayor que lo que implican las proyecciones basadas en el cambio demográfico solamente (Parkin et al., 2001). Por lo tanto, la identificación de factores de riesgo potencialmente modificables es de particular interés.

Un estudio ecológico como el presente solo es capaz de encontrar asociaciones que sean muy fuertes. Una medición más fina de los riesgos debido a la exposición a plaguicidas requeriría un estudio más grande realizado en las personas, probablemente un estudio de casos y controles, el cual sería definitivamente económicamente costoso, pero valdría la pena por la utilidad de sus resultados. Los resultados de la presente investigación ofrecen una pista de que puede haber una relación real entre el cáncer de mama y los plaguicidas. La prevención del cáncer de mama es difícil porque muchos de los factores asociados son endógenos y por lo tanto difíciles de manipular. Sin embargo, la exposición a plaguicidas es prevenible y por lo tanto es un aspecto de salud pública que debería ser discutido.

Tal y como los señaló Rosser (2000), muchas de las críticas a la investigación sobre cáncer de mama se basan en que ésta ha sido conducida básicamente dentro del modelo biomédico, y por lo tanto ha enfocado su atención en las causas de la enfermedad a nivel celular, hormonal, y genético, a expensas de la atención que deberían prestar a las causas sociales y ambientales. La biomedicina tradicionalmente investiga la enfermedad y cómo curarla, en vez de estudiar la salud y cómo prevenir la enfermedad, lo cual coloca la “responsabilidad” al nivel individual en vez de señalar hacia la responsabilidad de la sociedad como un todo en atender los causantes ambientales de enfermedad. Los enfoques epidemiológicos y demográficos como el tomado por la presente investigación hacen una contribución a un entendimiento más amplio de la etiología del cáncer de mama.

Con el fin de inducir un cambio social fundamental, será necesario hacer de la prevención nuestra meta principal de investigación y práctica clínica. Para lograr esto, yo pienso que es preponderante estudiar y comunicar de una manera efectiva las posibles conexiones entre los factores ambientales y el cáncer de mama. Las razones para no dar credibilidad a una relación entre los factores ambientales y cualquier enfermedad usualmente se justifican en un gran número de aspectos, que van desde la necesidad de realizar más investigación, hasta conclusiones de que el riesgo ha sido exagerado, o que el daño es trivial en realidad, y muchas veces debido a consideraciones del impacto económico que tendría el regular las exposiciones ambientales. El prestar más atención a las consecuencias a la salud que derivan de la exposición ambiental implicaría un cambio hacia la aplicación del principio precautorio.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albert, L. 1981. *Plaguicidas organoclorados en leche materna*. Boletín Oficina Sanitaria Panamericana 91:15-29.
- Anselin, L. 2005. *Exploring spatial data with GeoDa: A workbook. Revised version March 6, 2005*. Center for Spatially Integrated Social Science. University of Illinois, Urbana-Champaign. Disponible en: <http://www.csiss.org>
- Arnold, S.F., D.M. Klotz, B.M. Collins, P.M. Vonier, L.J. Guillete Jr., and J.A. McLachlan. 1996. *Synergistic activation of estrogen receptor with combinations of environmental chemicals*. Science 272: 1489-1492.
- Aschengrau, A, P.F. Coogan, M.M. Quinn, and L.J. Cashins. 1998. *Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: An exploratory analysis*. American Journal of Industrial Medicine 34: 6-14.
- Baker, S. and C. Wilkinson. 1990. *The effect of pesticides on human health*. Advances in modern environmental toxicology. Volume XVIII. Princeton Scientific publishing Co., Inc. Princeton. New Jersey, United States.
- Band, P.R., N.D. Le, R. Fang, M. Deschamps, R.P. Gallagher, and P. Yang. 2000. *Identification of occupational cancer risks in British Columbia. A population based case-control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors*. Journal of Occupational and Environmental Medicine 42 (3): 284-310.
- Bell, M. M. 2004. *An invitation to environmental sociology*. Second Edition. Pine Forge Press.
- Beral, V., E. Banks, G. Reeves, P. Appleby. 1999. *Use of HRT and the subsequent risk of cancer*. Journal of Epidemiology and Biostatistics 4 (3):191-210.
- Bernstein, L., and R. Ross. 1993. *Endogenous hormones and breast cancer risk*. Epidemiologic Reviews 15(1): 48-65.
- Birnbaum, L.S. and S.F. Fenton. 2003. *Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors*. Environmental Health Perspectives 111 (4): 389-394.
- Blair, A., S.H. Zahm, N.E. Pearce, E.F. Heineman, and J.F. Fraumeni Jr. 1992. *Clues to cancer etiology from studies of farmers*. Scandinavian Journal of Work and Environmental Health 18: 209-215.
- Bray, F., P. McCarron, and D.M. Parkin. 2004. *The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality*. Breast Cancer Research. 6 (6): 229-239.

- Brody, J.G., A. Aschengrau, W. McKelvey, R.A. Rudel, C.H. Swartz, and T. Kennedy. 2004. *Breast cancer risk and historical exposure to pesticides from wide-area applications assessed with GIS*. Environmental Health Perspectives 112 (8): 889-897.
- Brody, J.G. and R.A. Rudel. 2003. *Environmental pollutants and breast cancer*. Environmental Health Perspectives 111 (8): 1007-1019.
- Brody, J.G., J. Tickner and R.A. Rudel. 2005. *Community-initiated breast cancer and environmental studies and the precautionary principle*. Environmental Health Perspectives 113: 920-925.
- Brown, P., S.M. Zavestoski, S. McCormick, J. Mendelbaum, and T. Luebke. 2001. *Print media coverage of environmental causes of breast cancer*. Sociology of Health and Illness 23 (6): 747-75.
- Castillo, L.E., E. De la Cruz, and C. Ruepert. 1997. *Ecotoxicology and pesticides in tropical aquatic ecosystems of Central America*. Environmental Toxicology and Chemistry 16 (1): 41-51.
- Charlier, C., A. Albert, P. Herman, E. Hamoir, M. Gaspard, M. Meurisse, and G. Plomteux. 2003. *Breast cancer and serum organochlorine residues*. Occupational Environmental Journal 60: 348-351.
- Davis, D.L. and H.L. Bradlow. 1995. *Can environmental estrogens cause breast cancer?* Scientific American October: 166-172.
- Davis, D.L., D. Axelrod, L. Bailey, M. Gaynor, and A.J. Sasco. 1998. *Rethinking breast cancer risk and the environment: the case for the precautionary principle*. Environmental Health Perspectives 106: 523-529.
- De Bermudez, D.G. 1985. *The National Tumor Registry in Costa Rica*. Pan American Health Organization Epidemiological Bulletin 6: 10-13.
- DeBruin, L.S. and P.D. Josephy. 2002. *Perspectives on the chemical etiology of breast cancer*. Environmental Health Perspectives 110 Supplement 1: 119-128.
- Dolapsakis, G., I.G. Vlachonikolis, C. Varveris, and A.M. Tsatsakis. 2001. *Mammographic findings and occupational exposure to pesticides currently in use on Crete*. European Journal of Cancer 37: 1531- 1536.
- Donabedian, A. 1973. *Aspects of medical care administration*. Harvard University Press. Cambridge, Massachusetts.
- Dorgan, J.F., J.W. Brock, N. Rothman, L.L. Needham, R. Miller, H.E. Stephenson Jr., N. Schussler, and P.R. Taylor. 1999. *Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA)*. Cancer Causes and Control 10: 1-11.

- Easton, D., D. Bishop, and D. Ford. 1993. *Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: result from 214 families*. The breast cancer linkage consortium. *American Journal of Human Genetics* 52: 678-701.
- Ecobichon, D. 1999. *Occupational hazards of pesticide exposure: sampling, monitoring, measuring*. Taylor & Francis. Philadelphia, PA.
- Falck, F., A. Ricci, M. Wolff, J. Godbold, and P. Deckers. 1992. *Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer*. *Archives of Environmental Health* 47 (2): 143-146.
- Ferrante, J.M., E.C. Gonzalez, N. Pal, and R.G. Roetzheim. 2000. *Effects of Physician Supply on Early Detection of Breast Cancer*. *Journal of the American Board of Family Practice* 13: 408-14.
- Ford, D., D.F. Easton, and J. Peto 1995. *Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence*. *American Journal of Human Genetics* 57: 1457-1462.
- Gammon, M.D., R.M. Santilla, A.I. Neugut, S.M. Eng, S.L. Teitelbaum, A. Paykin et al. 2002. *Environmental toxins and breast cancer on Long Island. I. Polycyclic aromatic hydrocarbon DNA adducts*. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 11: 677-685.
- González M. E. 2004. *Índice de rezago social*. En: *Costa Rica a la luz del Censo del 2000*. Centro Centroamericano de Población de la Universidad de Costa Rica. Proyecto Estado de la Nación. Instituto Nacional de Estadística y Censo. Imprenta Nacional. Costa Rica.
- Gordis, L. 2004. *Epidemiology*. Third edition. Elsevier Saunders.
- Greene, W.H. 2000. *Econometric analysis*. Fourth Edition. Prentice Hall. New Jersey, USA.
- Heck, K.E. and E.R. Pamuk. 1997. *Explaining the relation between education and postmenopausal breast cancer*. *American Journal of Epidemiology* 145: 366-372.
- Hopenhayn-Rich, C., M.L. Stump, and S.R. Browning. 2002. *Regional Assessment of atrazine exposure and incidence of breast and ovarian cancers in Kentucky*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 42 (1): 127-136.
- Høyer, A.N., A.M. Gedes, T. Jørgensen, F. Rank, and H.B. Hartvig. 2002. *Organochlorines, p53 mutations in relation to breast cancer risk and survival. A Danish cohort-nested case-control study*. *Breast Cancer Research and Treatment* 71: 59-65.
- Høyer, A.N., P. Grandjean, T. Jørgensen, J.W. Brock, and H.B. Hartvig. 2000. *Repeated measures of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark)*. *Cancer Causes and Control* 11: 117-184.

- Høyer, A.N., T. Jørgensen, P. Grandjean, and H.B. Hartvig. 1998. *Organochlorine exposure and risk of breast cancer*. *Lancet* 352: 1816-1820.
- Hulka, B., and A. Stark. 1995. *Breast cancer: cause and prevention*. *The Lancet*. London 346 (8979): 883-888.
- Kelsey, J., M. Gammon, and E. John. 1993. *Reproductive factors and breast cancer*. *Epidemiologic Reviews* 15(1): 36-47.
- Kennedy, P. 1998. *A guide to econometrics*. Fourth edition. The MIT Press. Cambridge, Massachusetts.
- Kettles, M.A., S.R. Browning, T.S. Prince, and S.W. Horstman. 1997. *Triazine herbicide exposure and breast cancer incidence: An ecologic study of Kentucky counties*. *Environmental Health Perspectives* 105: 1222-1227.
- Kulldorff, M., E.J. Feuer, B.A. Miller, and L.S. Freedman. 1997. *Breast cancer clusters in the Northeast United States: A geographic analysis*. *American Journal of Epidemiology* 146 (2): 161-170.
- Lacey, J.V., S.S. Devesa, and L.A. Brinton. 2002. *Recent trends in breast cancer incidence and mortality*. *Environmental and molecular mutagenesis* 39: 82-88.
- Laden, F., G. Collman, K. Iwamoto, A.J. Alberg, G.S. Berkowitz, J.L. Freudenheim, S.E. Hankinson, K.J. Helzouer, T.R. Holford, H. Huang, K.B. Moysich, J.D. Tessari, M.S. Wolf, T. Zheng, and D.J. Hunter. 2001a. *1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chloro-phenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: Combined analysis of five US studies*. *Journal of the National Cancer Institute* 93 (10): 768-776.
- Laden, F., S.E. Hankinson, M.S. Wolf, G.A. Colditz, W.C. Willett, F.E. Speizer, and D.J. Hunter. 2001b. *Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: An extended follow-up in the nurses' health study*. *International Journal of Cancer* 91: 568-574.
- Lee, N.C., L. Rosero-Bixby, M.W. Oberle, C. Grimaldo, A.S. Whatley, and E.Z. Rovira. 1987. *A case-control study of breast cancer and hormonal contraception in Costa Rica*. *Journal of the National Cancer Institute* 79 (6): 1247-1254.
- Lewontin, R. 1992. *Biology as ideology: the doctrine of DNA*. New York, NY: Harper Perennial.
- Lichtenstein, P., N.V. Holm, P.K. Verkasalo, A. Iliadou, J. Kaprio, M. Koskenvuo, E. Pukkala, A. Skytthe, and K. Hemminki. 2000. *Environmental and heritable factors in the causation of cancer. Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland*. *The New England Journal of Medicine* 343 (2): 78-85.

- López-Cervantes, M., L. Torres-Sánchez, A. Tobías, and L. López-Carrillo. 2004. *Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: A meta-analysis of the epidemiologic evidence*. *Environmental Health Perspectives* 112 (2): 207-214.
- Malone, K.E., J.R. Daling, and N.S. Weiss. 1993. *Oral contraceptives in relation to breast cancer*. *Epidemiologic Reviews* 15 (1): 81-98.
- McCormick, S., P. Brown, and S. Zavestoski. 2003. *The personal is scientific, the scientific is political: The public paradigm of the environmental breast cancer movement*. *Sociological Forum* 18 (4): 545-576.
- Muir, K., S. Rattanamongkolgul, M. Smallman-Raynor, M. Thomas, S. Downer, and C. Jenkinson. 2004. *Breast cancer incidence and its possible spatial association with pesticide application in two counties of England*. *Public Health. Journal of the Royal Institute of Public Health* 118: 513-520.
- Murray, D. 1994. *Cultivating crisis: the human cost of pesticides in Latin America*. University of Texas Press. United States of America.
- Parkin, D.M., F.I. Bray, and S.S. Devesa. 2001. *Cancer burden in the year 2000. The global picture*. *European Journal of Cancer* 37: S4-S66.
- Parkin, D.M., S.L. Whelan, and J. Ferlay. 1997. *Cancer incidence in five continents. Vol. III*. Lyon, France: IARC Scientific Publication.
- Petralia, S.A., W. Chow, J. McLaughlin, F. Jin, Y. Gao, and M. Dosemeci. 1998. *Occupational risk factors for breast cancer among women in Shanghai*. *American Journal of Industrial Medicine* 31: 477-483.
- Pike, M.C., D.V. Spicer, L. Dahmouh, and M.F. Press. 1993. *Estrogens, progestogens, normal cell proliferation, and breast cancer risk*. *Epidemiologic Reviews* 15(1): 17-35.
- Pisani, P., D.M. Parkin, F. Bray, and J. Ferlay. 1999. *Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990*. *International Journal of Cancer* 83: 18-29.
- Pollner, F. 1993. *A holistic approach to breast cancer research*. *Environmental Health Perspectives* 101 (2): 116-120.
- Population Reference Bureau. 2005. *2005 World Population Data Sheet*. Washington, DC. Population Reference Bureau.
- Potts, Laura K. 2004. *An epidemiology of women's lives: the environmental risk of breast cancer*. *Critical Public Health*: 14 (2): 133-147.
- Preston, S., P. Heuveline and M. Guillot. 2001. *Demography. Measuring and modeling population processes*. Blackwell Publishers.

- Programa Estado de la Nación. 2004. *Décimo Informe Estado de la Nación en Desarrollo Humano Sostenible*. San José, Costa Rica: Proyecto Estado de la Nación.
- Ramírez, V y P. Cuenca. 2002. *Daño del ADN en trabajadoras bananeras expuestas a plaguicidas in Limón, Costa Rica*. *Revista de Biología Tropical* 50 (2): 507-518.
- Reeves, G. 1996. *Breast cancer and oral contraceptives—the evidence so far*. *Cancer Causes Control* 7: 495–496.
- Reynolds, P., S. Hurley, D. Goldberg, S. Yerabati, R. Gunier, A. Hertz, H. Anton-Culver, L. Bernstein, D. Deapen, P. Horn-Ross, D. Peel, R. Pinder, R. Ross, D. West, W. Wright, and A. Ziogas. 2004. *Residential proximity to agricultural pesticide use and incidence of breast cancer in the California Teachers Study cohort*. *Environmental Research* 96: 206-218.
- Rosero-Bixby, L. 1991. *Socioeconomic development, health interventions, and mortality decline in Costa Rica*. *Scandinavian Journal of Social Medicine Supplement N 46*: 33-42.
- Rosero-Bixby, L. 2004. *Spatial access to health care in Costa Rica and its equity: a GIS-based study*. *Social Science & Medicine* 58: 1271–1284.
- Rosero-Bixby, L., M.W. Oberle, and N.C. Lee. 1987. *Reproductive history and breast cancer in a population of high fertility, Costa Rica, 1984-85*. *International Journal of Cancer* 40: 747-754.
- Rosser, S. 2000. *Controversies in breast cancer research*. In: *Breast Cancer. Society shapes an epidemic*. Edited by Kasper A. S. and Ferguson S.J. St. Martin's Press. New York.
- Starfield, B., L. Shi, and J. Macinko. 2005. *Contribution of Primary Care to Health Systems and Health*. *The Milbank Quarterly* 83 (3): 457-502.
- Sasco, A. 2003. *Breast cancer and the environment*. *Hormone Research* 60 (Suppl. 3): 50.
- Shryock, H., J. Siegel, and E. Stockwell. 1976. *The Methods and Materials of Demography*. New York, Academic Press.
- Snedeker, S.M. 2001. *Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin*. *Environmental Health Perspectives* 109: 35-47.
- Steingraber, S. 1998. *Living Downstream: A Scientist's Personal Investigation of Cancer and the Environment*. New York: Vintage Books.
- Steingraber, S. 2000. *The environmental link to breast cancer*. In: *Breast Cancer. Society shapes an epidemic*. Edited by Kasper A. S. and Ferguson S.J. St. Martin's Press. New York.
- Steingraber, S. 2001. *Having Faith: An ecologist's journey to motherhood*. Perseus Publishing. Cambridge, Massachusetts.

- Timander, L.M., and McLafferty S. 1998. *Breast cancer in West Islip, NY: A spatial clustering analysis with covariates*. *Social Science & Medicine* 46 (12): 1623–1635.
- Tong, S. 2000. *Migration bias in ecologic studies*. *European Journal of Epidemiology* 16 (4): 365-369.
- Umaña, V. y M. Constenla. 1984. *Determinación de plaguicidas organoclorados en leche materna en Costa Rica*. *Revista de Biología Tropical* 32 (2): 233-239.
- U.S. Department of Health and Human Services. 2003. *Cancer and the Environment*. National Institutes of Health. National Cancer Institute. NIH Publication No. 03-2039.
- Wesseling, C. 1997. *Health effects from pesticide use in Costa Rica. An epidemiologic approach*. Kongl Carolinska Medico Chirurgiska Institutet. Gotab Tryckeri, Stockholm.
- Wesseling, C., D. Antich, C. Hodgsted, A.C. Rodríguez, and A. Ahlbom. 1999. *Geographical differences of cancer incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure*. *International Journal of Epidemiology* 28: 365-374.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 2002. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women*. *JAMA* 288 (3): 321-332.
- Zheng, T., T.R. Holford, S.T. Mayne, B. Ward, D. Carter, P.H. Owens, R. Dubrow, S.H. Zahm, P. Boyle, S. Archibeque, and J. Tessari. 1999. *DDE and DDT in breast adipose tissue and risk of female breast cancer*. *American Journal of Epidemiology* 150 (5): 453-458 S1.

AGRADECIMIENTOS

A Catharina Wesseling, del Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET) de la Universidad Nacional, Costa Rica. La Dra. Wesseling me facilitó una base de datos con el índice de exposición a plaguicidas a nivel cantonal, el cual fue utilizado en Wesseling et al (1999).

A Luis Rosero-Bixby del Centro Centroamericano de Población (CCP), de la Universidad de Costa Rica. El Dr. Rosero-Bixby me facilitó una base de datos con el índice de acceso a los servicios de salud a nivel distrital, el cual fue utilizado en Rosero-Bixby (2004).

7. CUADROS, GRÁFICOS Y MAPAS

Cuadro 1. Patrones de migración de los casos de cáncer de mama de 1990 a 2002

Período de tiempo que los casos vivieron en el distrito asignado en esta investigación	Distribución relativa (n=2472)
13 años o más	74%
9 años o más	85%
5 años o más	100%

Cuadro 2. Impacto que tuvo la utilización de padrones electorales como fuente de información para localizar casos en unidades geográficas

Impacto	Distribución relativa (n=2472)
No cambió lugar de residencia declarado	60%
Cambió lugar de residencia	34%
Se obtuvo información sobre lugar de residencia que no había sido declarado	6%
Total de casos	100%

Cuadro 3. Impacto que tuvo la utilización de padrones electorales en los casos donde el lugar de residencia declarado fue modificado para el análisis de datos

Impacto	Distribución relativa (n=850)
Misma provincia y cantón, pero diferente distrito	45%
Misma provincia, pero diferente cantón y distrito	29%
Diferente provincia, cantón y distrito	26%
Total casos	100%

Cuadro 4. Análisis descriptivo de las variables utilizadas en los modelos de regresión por los 459 distritos. Costa Rica: 1996-2000

Variable	Media	Desviación estándar	Mediana	Mínimo	Máximo
Tasa de incidencia de cancer de mama ajustada por edad (por 100.000 mujeres)	14.9	19.8	11.11	0	217.40
Tasa Global de Fecundidad de Cohorte	5.6	1.2	5.53	2.73	8.98
% Mujeres con 1er embarazo tardío	5.6	5.5	4.74	0	55.30
Mediana de acceso a los servicios de salud (horas médico per capita por año)	0.4	0.2	0.3	0	1.5
Índice de rezago social	5.5	2.4	5.2	1	10
Índice de exposición a plaguicidas*	31.8	55.6	12.8	0.00	280.53

*a nivel de cantón

Cuadro 5. Análisis espacial descriptivo de las variables utilizadas en los modelos

Variable	I de Moran	Valor de p
Tasa de incidencia de cancer de mama ajustada por edad (por 100.000 mujeres)	0.099	0.003
Tasa Global de Fecundidad de Cohorte	0.745	0.001
% Mujeres con 1er embarazo tardío	0.167	0.001
Mediana de acceso a los servicios de salud (horas médico per capita por año)	0.259	0.001
Índice de rezago social	0.577	0.002
Índice de exposición a plaguicidas	0.472	0.002

Cuadro 6. Resultados de la regresión lineal simple y de la prueba de autocorrelación espacial

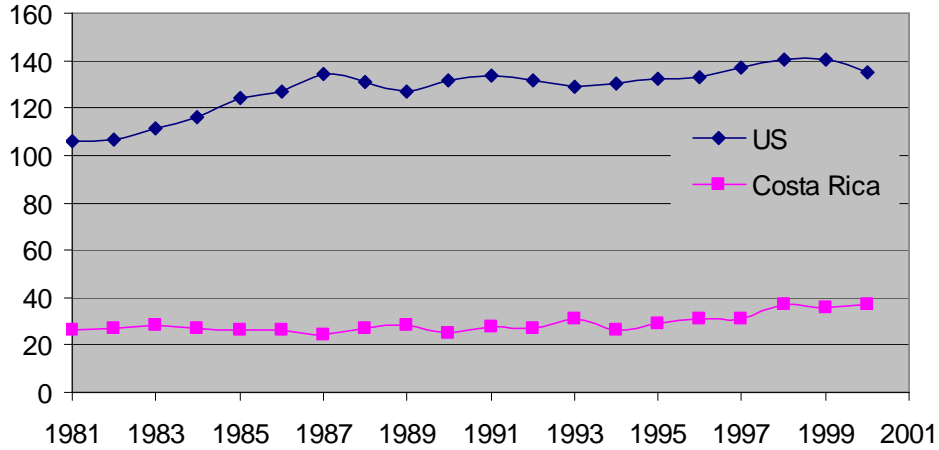
Variable	Coefficiente	Error estándar	Valor de p
Constante	37.85	5.21	0.000
Tasa Global de Fecundidad de Cohorte	-2.71	1.30	0.038
Primer embarazo tardío	0.65	0.18	0.000
Acceso a los servicios de salud	5.67	2.49	0.023
Índice de rezago social	-0.82	0.69	0.234
Índice de exposición a plaguicidas	0.02	0.02	0.254
R ²	0.15		
R ² -ajustado	0.14		
n	459		
Probabilidad de I de Moran	0.72		

Cuadro 7. Resultados de la Regresión de Poisson por grupo de edad

Variable	Todas las edades		<45 años		≥45 años	
	Coef	Error std	Coef	Error std	Coef	Error std
Tasa Global de Fecundidad de Cohorte	** -4.732	0.112	** 1.396	0.105	** -5.930	0.108
Primer embarazo tardío	** 0.892	0.003	** 0.195	0.006	** 0.626	0.003
Acceso a los servicios de salud	** -3.677	0.022	** -0.328	0.029	** -2.696	0.023
Índice de rezago social	** 4.079	0.035	** -0.362	0.057	** 4.209	0.039
Índice de exposición a plaguicidas	** -0.029	0.010	* 0.031	0.017	** 0.254	0.010
Constante	** -10.40	0.519	** -8.973	0.504	** -2.635	0.497
N =459	Pseudo R2 =	0.302	0.259			0.333
Variable compensadora = número esperado de casos						
** p=0.000 * p=0.071						

Grafico 1. Tasas de incidencia de cancer de mama ajustadas por edad. Costa Rica y Estados Unidos: 1981-2000

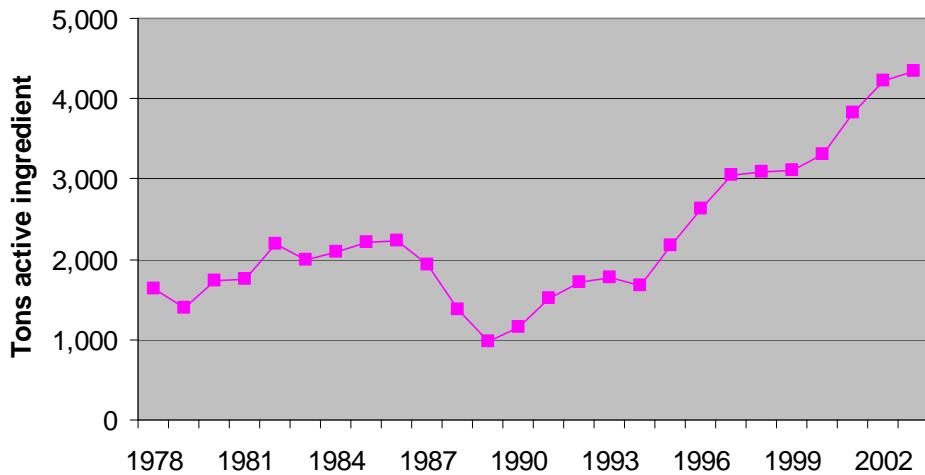
(tasas por 100.000, ajustadas con la poblacion mundial estandar de IARC)



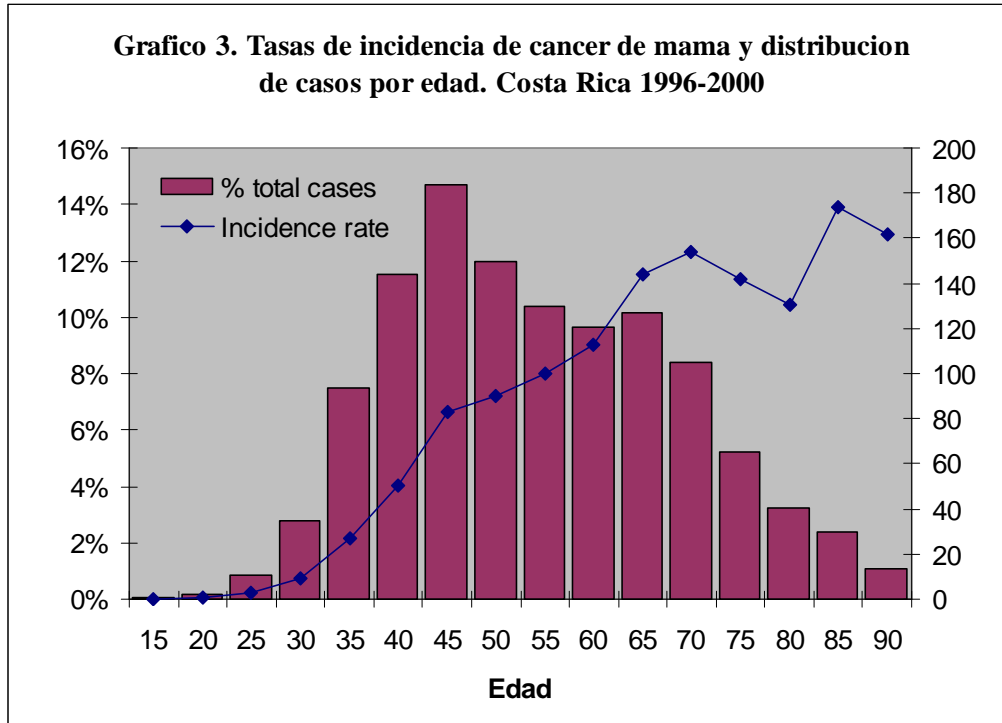
Fuente: Centro Centroamericano de Poblacion <http://censos.ccp.ucr.ac.cr> (Costa Rica), SEER, National Cancer Institute <http://seer.cancer.gov> (US)

Grafico 2. Plaguicidas carcinogenicos importados. Costa Rica: 1978-2003

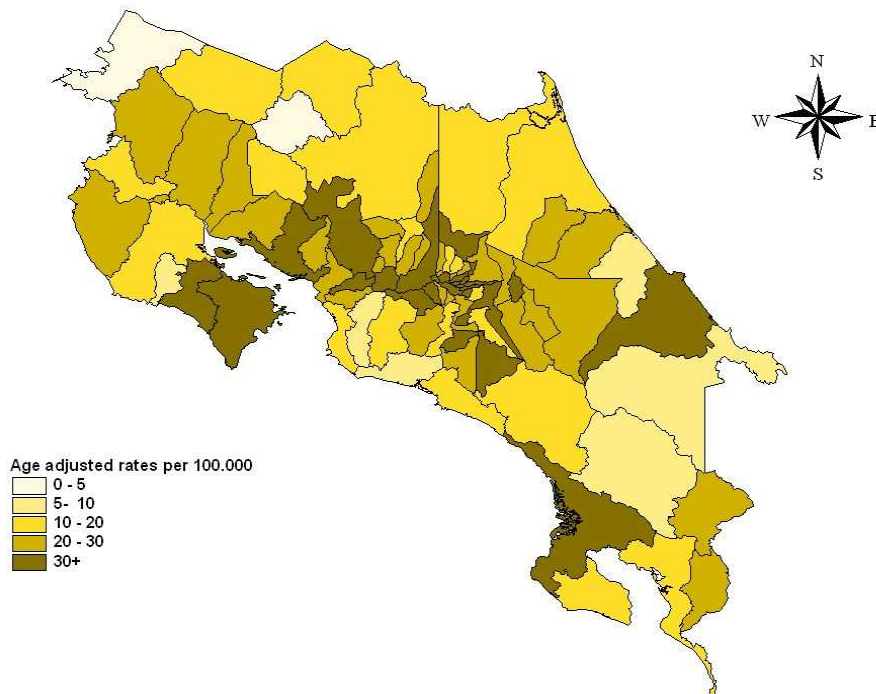
(Categorias A, B1 y B2 de la EPA)



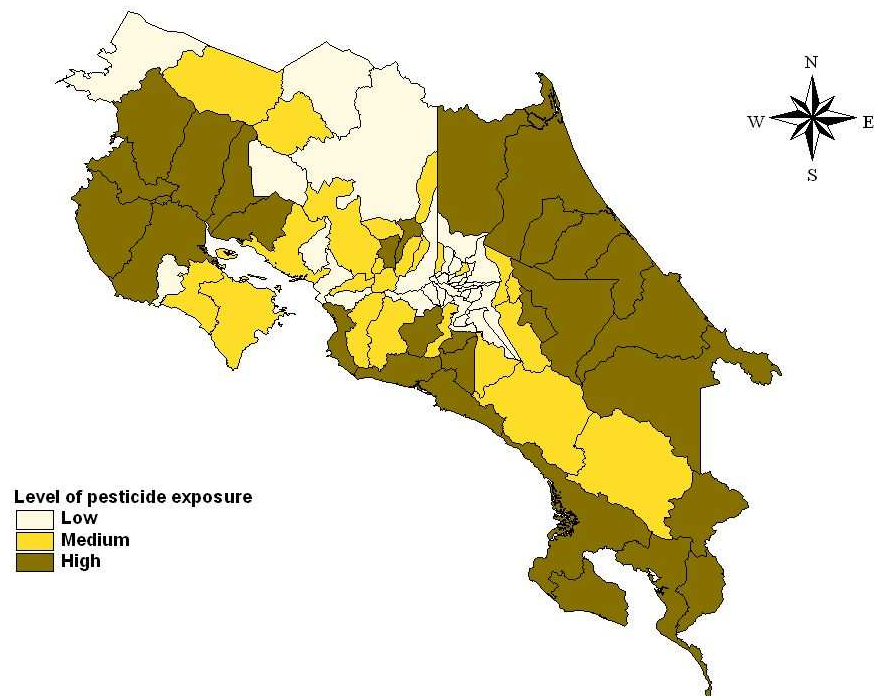
Fuente: IRET-Universidad Nacional, Costa Rica



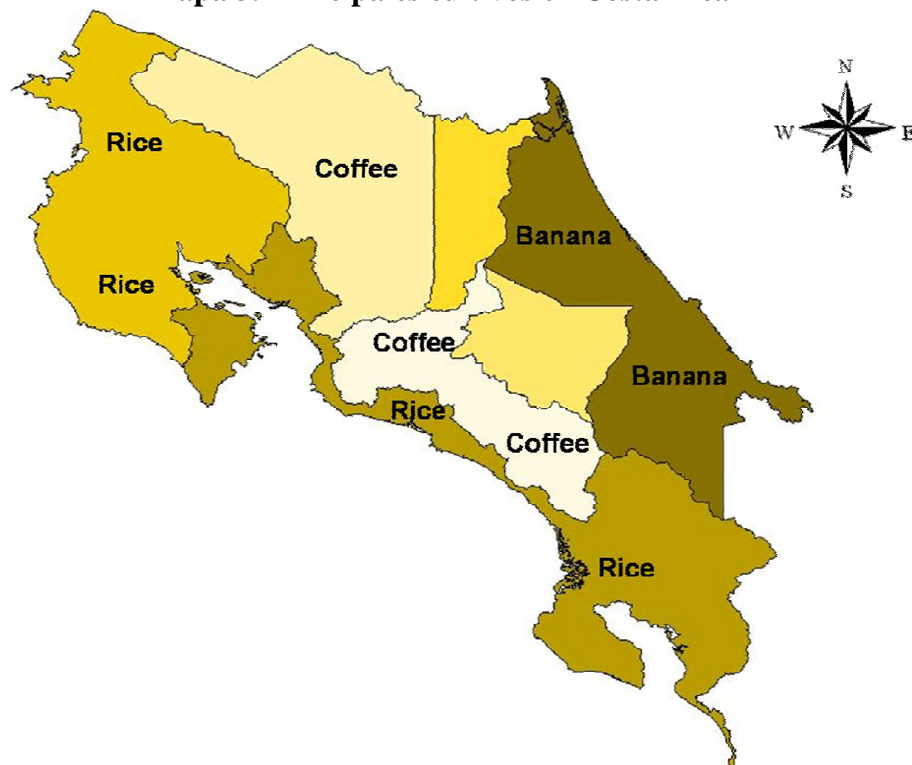
Mapa 1. Tasas de incidencia de cáncer de mama ajustadas por edad. Costa Rica: 1996-2000



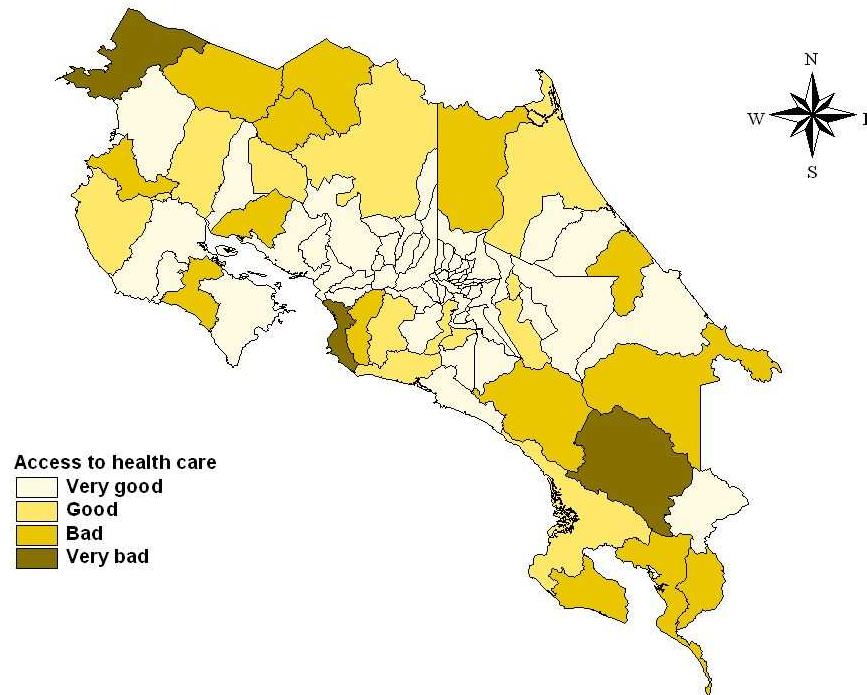
Mapa 2. Exposición poblacional a plaguicidas. Costa Rica: 1984



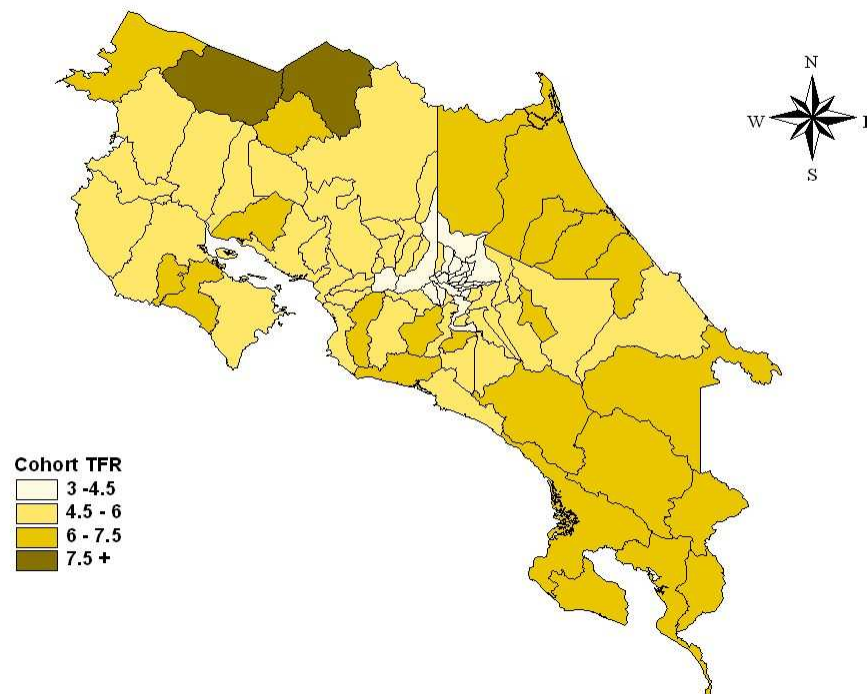
Mapa 3. Principales cultivos en Costa Rica



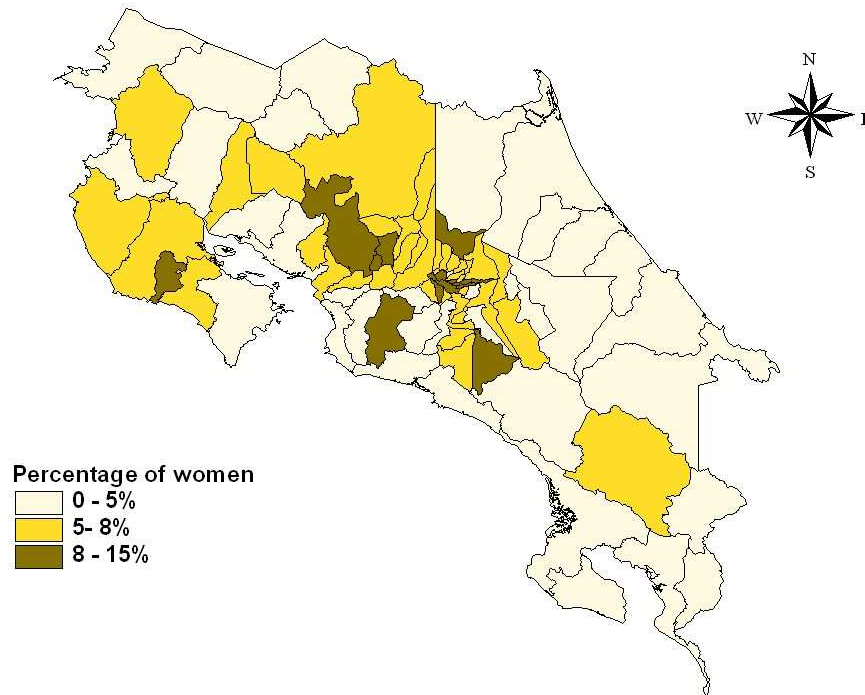
Mapa 4. Acceso a los servicios de salud. Costa Rica: 2000



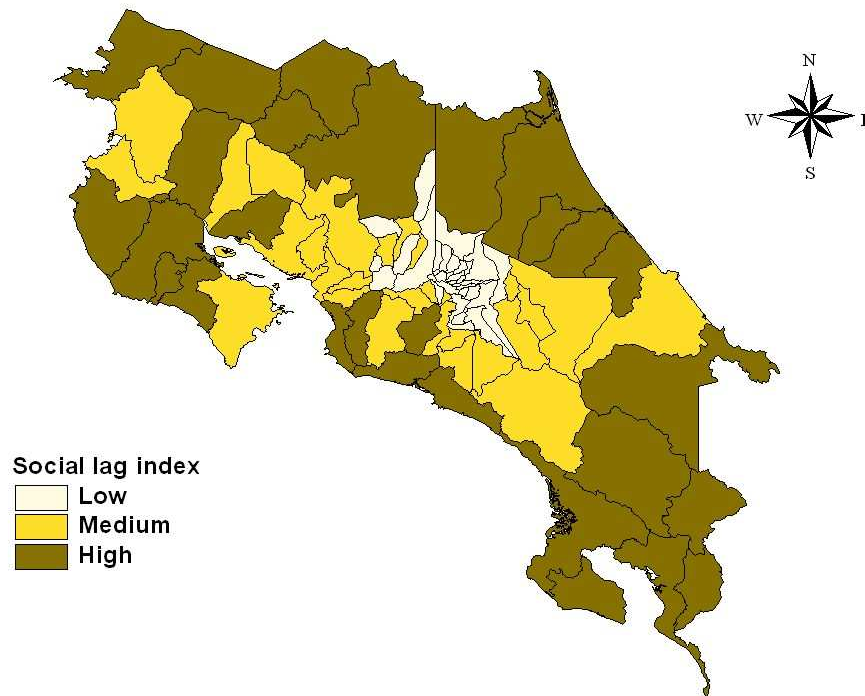
Mapa 5. Tasa Global de Fecundidad para la cohorte 1951-1955. Costa Rica



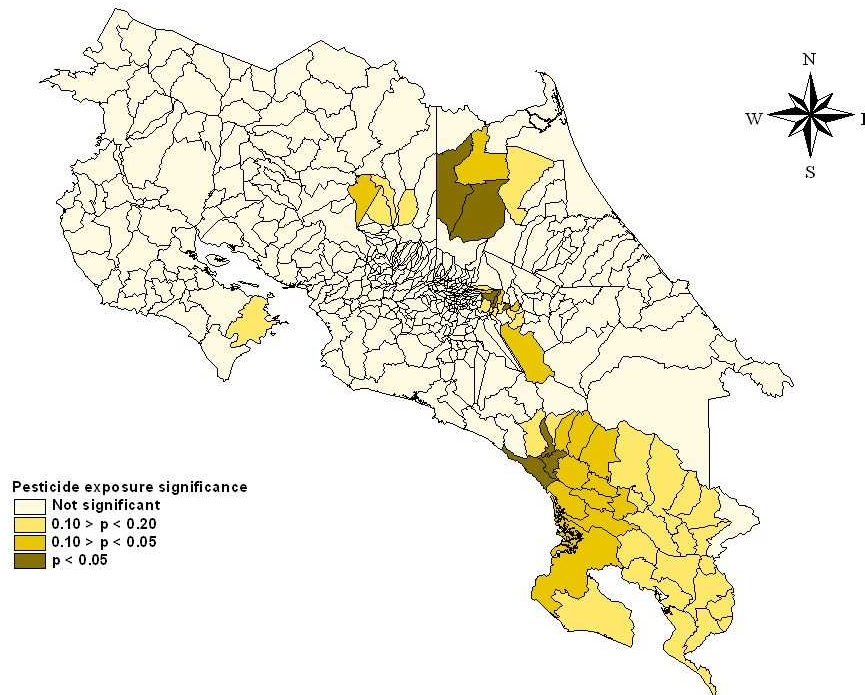
Mapa 6. Primer embarazo a término completo a la edad de 30+ para la cohorte 1951-1955. Costa Rica



Mapa 7. Índice de rezago social. Costa Rica: 2000



Mapa 8. Significancia del Índice de Exposición a Plaguicidas (PEI) estimado con regresión de Poisson con pesos geográficos





Población y Salud en Mesoamérica

Revista electrónica publicada por el
Centro Centroamericano de Población,
Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica
<http://ccp.ucr.ac.cr>

Población y Salud en Mesoamérica

Revista electrónica semestral, ISSN-1659-0201

Volumen 7, número 1, artículo 1 (english version)

Julio - diciembre, 2009

Publicado 1 de julio, 2009

<http://ccp.ucr.ac.cr/revista/>

The Impact of Pesticide Exposure on Breast Cancer Incidence. Evidence from Costa Rica

Carolina Santamaría-Ulloa



Protegido bajo licencia Creative Commons

Centro Centroamericano de Población

The Impact of Pesticide Exposure on Breast Cancer Incidence. Evidence from Costa Rica

El impacto de la exposición a plaguicidas sobre la Incidencia de Cáncer de mama. Evidencia de Costa Rica

Carolina Santamaría-Ulloa¹

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer (BC) is the most prevalent and the leading cause of death from cancer in women worldwide. The low percentage of cases related to reproductive history risk factors and to genetics suggests that the environment may play a role in its etiology. Pesticide exposure has been hypothesized to have an important effect. **Objective:** This ecological study tests whether BC incidence in Costa Rica is related to pesticide environmental exposure (PEE), controlling for access to health care, fertility, age at first pregnancy, and socioeconomic status. **Methods:** A Poisson regression model was run. Spatial analysis techniques to test for spatial autocorrelation, and geographically weighted regressions were used. **Results:** PEE had a statistically significant direct association with BC for women 45 yrs+. The corresponding incidence rate ratio for PEE was 1.29. This means that after controlling for other risk factors, moving a district to the next decile of PEE was associated with 29% increase in BC incidence for women 45+. PEE was significant in some rural and agricultural areas of the country, after controlling for other risk factors. **Conclusions:** There seems to be an actual relation between breast cancer and pesticides. Since it is a preventable risk factor, this is an important public health issue to be debated. Paying more attention to health consequences that derivate from environmental exposure would imply a shift toward the application of the precautionary principle. Conclusions about causality can not be drawn from an ecologic approach, like the one taken in this study.

Key words: Costa Rica, Cancer, Breast Cancer, Risk Factors, Pesticides, Environment, Environmental Exposure, Precautionary Principle.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama (CM) es el más prevalente y la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres alrededor del mundo. El bajo porcentaje de casos relacionado con el historial reproductivo o la genética sugiere que el ambiente puede estar jugando un rol en su etiología. Se ha hipotetizado que la exposición a plaguicidas puede tener un efecto importante. **Objetivo:** Este estudio ecológico prueba si la incidencia de CM en Costa Rica está relacionada con la exposición ambiental a plaguicidas (EAP), controlando por acceso a servicios de salud, fecundidad, edad al primer embarazo y nivel socioeconómico. **Métodos:** Se corrió un modelo de regresión de Poisson. Se utilizaron técnicas de análisis espacial para probar si había autocorrelación espacial, y también se utilizó regresión con pesos geográficos. **Resultados:** La EAP tuvo una asociación directa y estadísticamente significativa con CM en mujeres de 45 años o más. La Razón de Tasas de Incidencia para la EAP fue de 1,29. Es decir, que después de controlar por otros factores de riesgo, mover un distrito al siguiente decil de EAP estuvo asociado con un incremento del 29% en la incidencia de CM para mujeres de 45+. La EAP fue significativa en algunas áreas rurales después de controlar por otros factores. **Conclusiones:** Parece que sí existe una relación entre el cáncer de mama y los plaguicidas. Debido a que esta exposición es prevenible, es importante el debate sobre este tema de salud pública. Poner más atención a las consecuencias a la salud que derivan de la exposición ambiental implicaría un cambio hacia la aplicación del principio precautorio. No se pueden extraer conclusiones de causalidad a partir de un estudio de tipo ecológico, como el presente.

Palabras clave: Costa Rica, Cáncer, Cáncer de Mama, Cáncer de Seno, Factores de Riesgo, Plaguicidas, Ambiente, Exposición Ambiental, Principio Precautorio.

Recibido: 17 oct. 2008

Aprobado: 27 feb. 2009

¹ Candidata a PhD en Sociología/Demografía, University of Wisconsin-Madison. USA csantamaria@ccp.ucr.ac.cr

1. INTRODUCTION

High breast cancer incidence rates in developed countries like the United States and countries in Western Europe contrast with the low rates in Japan and most other Asian countries. Although incidence rates differ in developed and developing countries, breast cancer is one of the most frequent cancers affecting women (Bray et al., 2004; Sasco, 2003). In terms of incidence, breast cancer is increasing worldwide, and is the second most common (lung cancer has the highest incidence). Breast cancer is the most prevalent cancer in the world today (Parkin et al., 2001), and is the leading cause of death from cancer in women worldwide (Lacey et al., 2002; Pisani et al., 1999).

Costa Rica has achieved outstanding health standards. Total life expectancy in this Central American country is 79 years, which is comparable to Canada's total life expectancy of 80 years and United States' figure of 78 years (Population Reference Bureau, 2005). As a result of the demographic and epidemiological transition in this country, in recent decades the causes of morbidity and death have shifted from communicable to non-communicable diseases like cardiovascular disease and cancers (Rosero-Bixby, 1991). Breast cancer is the most frequent cancer type in Costa Rica's female population, followed by cervix uteri and stomach cancer. As shown in **Graph 1**, the incidence of breast cancer in U.S. tends to be two to three times higher than in Costa Rica. Part of this difference is presumably related to better screening in the US.

Increased cell division induced by exogenous or endogenous stimulation is the core of pathogenesis of human cancer. For breast cancer, as well as for most cancer types, causes are only partially understood. But as for most health conditions, at least a portion of cases can be explained by socio-economic, environmental, genetic, and behavioral risk factors. Breast cancer incidence is known to be related to reproductive characteristics of women. But those risk factors account for approximately 30% of the cases (Timander and McLafferty, 1998). It is estimated that the effect of genetic factors account for 10% or less of cases (Rosser, 2000). Although environmental factors may also have an influence on breast cancer, they are not as often considered in etiologic research as individual reproductive factors. The low percentage of cases that are related to reproductive characteristics and genetic endowment suggest that environment may be playing an important role in cancer etiology. Pesticide exposure is one of those environmental factors mentioned in a number of studies (for example Charlier et al., 2003 and Wesseling et al., 1999).

This analysis has the aim of testing whether pesticide exposure across the country may be related to breast cancer incidence. Even though more comprehensive research should ideally include data on genetic factors (like mutations in genes BRCA1 and BRCA2) as well as behavioral risk factors (like physical activity or alcohol consumption among others) those risk factors are not considered in this approach. This paper is focused on trying to provide etiologic clues for breast cancer in Costa Rica based on demographic, socioeconomic and, critically environmental characteristics.

2. BACKGROUND

2.1. Breast cancer etiology

2.1.1. Reproductive history and hormones

There is epidemiologic evidence that natural ovarian hormones affect breast cell division rates, acting as promoters of carcinogenesis. Although ovaries produce other hormones, estradiol and progesterone are the major ovarian hormones that play important roles in increasing breast cancer risk (Bernstein and Ross, 1993; Pike et al., 1993). Non-hormonal dependent adult cancers like lung or stomach cancer rise monotonically and rapidly with age. Breast cancer incidence, in contrast, slows down at around age 50, which is the average age at menopause (Parkin et al., 2001; Timander and McLafferty, 1998). This slowing of the rate of increase around age at menopause has been observed in many countries (Gordis, 2004). Data from Costa Rica for the period of this study shows the same pattern, as can be observed in the line component of **Graph 2**. Thus, etiologic elements for breast cancer appear to be present in premenopausal women and to be reduced thereafter.

Most breast cancer cases are diagnosed after age 45. Only about 20% of new cases of breast cancer were diagnosed before age 45 in Costa Rica between 1996 and 2000 (histogram, **Graph 2**). The apparent contradiction of lower percentages of cases but higher incidence rates at older ages is due to the denominator of incidence rates: there are fewer women in the older age groups. Although older women have a higher risk of breast cancer, cases diagnosed at older ages contribute only a small proportion of the total number of cases at all ages.

That breast cancer risk is influenced by endogenous hormones is well established. The general observation is that longer exposure to menstrual activity, and therefore to sex hormones, is associated with risk of breast cancer. Early age at menarche (11 or younger), late age at menopause (55 or older), and late age at first full-term pregnancy (30 or older) are associated with modest elevations in risk for breast cancer (Timander and McLafferty, 1998).

It has been reported that women with early menarche have higher estrogen levels for several years after menarche and probably throughout their reproductive lives. In addition, the increased risk associated with late age at natural menopause is generally not seen until after the age of 65. The increased risks associated with early age at menarche and late age at menopause suggest that longer exposure to sex hormones during the reproductive years is associated with higher risk of breast cancer (Kelsey et al., 1993).

Late age at first full-term pregnancy is generally accepted as a major breast cancer risk factor (Pike et al., 1993). There is a large body of evidence that states that on average, the younger a woman is when she has her first full-term pregnancy the lower is her risk of breast cancer. A first pregnancy that is not carried out to term does not offer such protective effects. An early full-term pregnancy acts as a protective factor about 10 years after the pregnancy. The immediate effect is an increase in risk due to hormonal changes such as the large increases in estradiol and progesterone. After a period of about 10 years this short term adverse effect is replaced by a

long-term beneficial effect (Bernstein and Ross, 1993). This effect is brought about by a decrease in the number of formerly undifferentiated cells that develop into fully differentiated cells, which are less susceptible to genetic damage and to subsequent propagation of damaged cells (Brody and Rudel, 2003). Nulliparity is associated with breast cancer diagnosed after age 40 (Kelsey et al., 1993).

There is a relationship between the use of hormone replacement therapy (HRT) and the risk of breast cancer. The available evidence indicates that the risk is higher while women are using HRT, and it increases with duration of use. Most of the evidence relates to use of HRT containing estrogens alone (Beral et al., 1999). Nevertheless, there is also evidence of increased risk of breast cancer with combined estrogen/progestin HRT (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002).

Long-term use of oral contraceptives may slightly increase the risk of breast cancer, even though there is not conclusive evidence of this relation (Malone et al., 1993). According to Pike et al. (1993), for those women diagnosed before age 45 there is a small but statistically significant increase in breast cancer risk per each additional year of use of oral contraceptives. Nevertheless, there is evidence that the possible small increase in risk in women taking oral contraceptives diminishes when contraception ceases and, after 10 years, none of the risk remains (Reeves, 1996). A case-control study conducted in Costa Rica between 1982 and 1984 found no elevation in the relative risk of breast cancer in users of oral contraceptives as compared to never users (Lee et al., 1987).

Breastfeeding is hypothesized to be a protector factor for women contracting breast cancer before age 40. It is unclear if it has any relationship with breast cancer after age 40 (Steingraber, 2001). There is no conclusive evidence that breast cancer risk decreases with increasing duration of breastfeeding. But if such a protective effect exists, it has been postulated that it may be related to the breastfeeding effect of delaying reestablishment of ovulation and hence diminishing the cumulative number of ovulatory cycles. A protective effect of breastfeeding could also be related to hormonal changes, such as increased prolactin and decreased estrogen production during lactation, or to physical changes in cells of mammary ducts or the mechanical flushing out of carcinogens during lactation (Kelsey et al., 1993). A case-control study conducted in Costa Rica found no evidence of association between breastfeeding and breast cancer (Rosero-Bixby et al., 1987).

2.1.2. Genetic factors

Family history of breast cancer also increases the risk, especially if a first degree relative was diagnosed at an early age (Timander and McLafferty, 1998). Three genes conferring dominant susceptibility to breast cancer have been mapped: *BRCA1* on chromosome 17q, *BRCA2* on chromosome 13q, and mutations in the tumor suppressor gene *TP53* (Parkin et al., 2001). It is estimated that around 2 percent of breast cancers are due to *BRCA1* in Western populations, but around 10 percent for women diagnosed before the age of 40 (Ford et al., 1995). Overall, *BRCA1* is estimated to account for perhaps 5 percent of all cases (Davis and Bradlow, 1995).

It has been estimated that overall only 5 to 10 percent of breast cancer cases are inherited (Rosser, 2000). As reported by Easton et al. (1993), Hulka and Stark (1995), and Muir et al.

(2004), predisposing genetic factors are believed to account mainly for premenopausal breast cancer cases, which usually are the lowest proportion of cases. Reproductive history accounts for only approximately 30% of the cases (Timander and McLafferty, 1998). Breast cancer incidence has been increasing and the majority of this increase can not be explained by the rate of utilization of mammograms (Steingraber, 2000). Thus, we still appear to be missing a critical piece of the breast cancer puzzle.

Lichtenstein and colleagues (2000) conducted analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland in order to study the environmental and genetic factors in cancer causation. They concluded that the environment has the principal role in cancer etiology. According to Parkin et al. (2001) most of the international differences in incidence of breast cancer are the consequence of differing environmental exposures. It has been hypothesized that breast cancer may be caused by environmental factors like pesticides, electromagnetic fields and ionizing radiation (Brown et al., 2001). Results from such studies have thus far been inconclusive, but not entirely negative.

That genes and the environment interact is well established. Mutations in the tumor suppressor gene *TP53* are found at a high frequency in breast tumors. Some of these mutations are thought to be associated with exposure to organochlorine pesticides (Høyer et al. 2002). In general, pesticides may damage DNA. Long-term accumulation of DNA damage increases the risk of cancer. Results from a case-control study conducted in Costa Rica showed a significant increase in DNA damage in women who were occupationally exposed to pesticides after working from 5 to 15 years in banana farms (Ramírez and Cuenca, 2002). The role of pesticide exposure in breast cancer causation is discussed with more detail below.

2.1.3. Pesticide exposure

Cancer may be caused by endogenous as well as exogenous factors. Nevertheless, most epidemiological literature mainly emphasizes how breast cancer is influenced by endogenous hormones and pays less attention to exogenous agents that may act similarly and trigger the disease. Rising incidence and poor prediction of individual risk factors have prompted a search for additional modifiable risk factors (Brody and Rudel, 2003). During the last decades, some scientists have focused their attention on investigating potential environmental causation of breast cancer, often concentrating on endocrine disrupters –chemicals that affect the endocrine system (Brown et al., 2001; Pollner, 1993).

A number of pesticides are endocrine disrupters and some hypotheses have been advanced in relation to a risk for breast cancer in women (Arnold et al., 1996). Evidence from both animal and epidemiologic studies suggests that there may be vulnerable periods, perhaps during gestation or adolescence or between menarche and birth of a first child, when exposure is most important (Brody and Rudel, 2003). Even though existing studies do not yet allow researchers to sort out exactly which pesticides are linked to which cancers (U.S. Department of Health and Human Services, 2003), it has been found that some groups of pesticides can mimic endogenous estrogen and might be associated with breast cancer via their estrogenic activities.

The endocrine disruption for cancer is not a new subject. It was explicitly mentioned by Rachel Carson in her classic book *Silent Spring* published in 1962 (Steingraber, 1998). Among

endocrine disruptors, the xenoestrogens are seen as potential factors in breast cancer. Xenoestrogens are chemicals foreign to the body that act like estrogens. They may be present in pesticides, in plastics and detergents (Aschengrau et al., 1998; Davis and Bradlow, 1995). The cells of the breast contain large numbers of estrogen receptors. According to the “xenoestrogen hypothesis”, xenoestrogens slip from blood serum into the interior of breast cells, and by tinkering with particular genes, trigger uncontrolled cell division and therefore breast cancer (Steingraber, 2000).

Xenoestrogens are not easily metabolized and excreted from the body. They tend to persist for decades and can accumulate to high levels in breast adipose tissue. They are also known to be present in breast milk (DeBruin and Josephy, 2002; Snedeker, 2001; Davis and Bradlow, 1995). Dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT) is a very persistent pesticide, and so is DDE (its major metabolite). There is evidence of accumulation of DDT and DDE in the milk of nursing mothers in a large number of countries, although they are thought to be higher in developing countries (Albert, 1981). A study conducted in Costa Rica revealed high concentrations of the metabolite DDE in all of the 51 analyzed samples of milk. The highest concentrations of DDE were observed in the provinces where crops were intensively sprayed with DDT since the 1950s until the 1980s (Umaña and Constenla, 1984)

Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls (PCBs) have raised concern about their relation to breast cancer (Hulka and Stark, 1995). Among those chemicals are: DDT, lindane, cyanazine, aldicarb and atrazine (Muir et al., 2004). Most organochlorine pesticides were restricted in the early 1970s in developed countries, but they were restricted in Central America until the 1980s. Costa Rica first restricted the traditional organochlorines in 1980 and banned them between 1988 and 1990. After 1983 there was no importation of DDT for agricultural use, but it was used for malaria control purposes between 1983 and 1985 (Castillo et al., 1997). Although DDT was banned, it is known to persist in the environment for more than 50 years (Davis and Bradlow, 1995). After other organochlorines were banned, the use of lindane increased in Costa Rica until it was restricted in 1988. According to volume of importation, aldicarb and atrazine are among the major pesticides currently in use in Central America (Castillo et al., 1997).

Pest resistance and pesticide use appear to be escalating fast in Costa Rica. According to Programa Estado de la Nación (2004), even though crop extension has not significantly changed since 1997 in Costa Rica, pesticide importations as well as their use per hectare have been steadily increasing. As shown in **Graph 3**, since the mid-1980s, there has been an increase in the importation of pesticides classified as carcinogenic (categories A, B1 and B2) according to U.S.A. Environmental Protection Agency (EPA).

Even though several previous studies have analyzed this possible link in different countries, results typically have been inconclusive when trying to establish etiological links between cancer and the environment. Some studies have found evidence of a relation between pesticide exposure and breast cancer. I will briefly refer to some of them. Falck et al. (1992) measured levels of pesticide residues in mammary adipose tissue of women with breast cancer in Connecticut. They concluded that environmentally derived carcinogens were likely to have a role in the occurrence of breast cancer. Kettles and colleagues (1997) created a summary index of triazine pesticide exposure in Kentucky counties. After controlling for several risk factors, they found that

exposure to triazine was related to breast cancer. The odds ratio (OR) associated to high levels of triazine exposure was 1.20 and the OR associated to medium levels of exposure was 1.14

Høyer and colleagues (1998, 2000) investigated blood serum concentrations of xenoestrogens in women of Denmark. They concluded that exposure to xenoestrogens –specifically organochlorines- may increase the risk of breast cancer. Petralia et al. (1998) estimated the risk of breast cancer by occupational exposures in Shanghai, China. Based on a small number of cases, after controlling for risk factors, they found elevated standardized incidence ratios of breast cancer in women exposed to pesticides. Wesseling et al. (1999) found evidence that excess risks of hormone-related cancers could be associated with occupational or environmental exposures to pesticides in Costa Rica.

Band et al. (2000) conducted a case-control study in Canada and found that women occupationally exposed to pesticides had an excess breast cancer risk. Dolapsakis and colleagues (2001) reported the results of a case-control study in Greece that used mammography screening to test the impact of occupational exposure to pesticides in greenhouses. Their preliminary results indicated that exposed women had higher risks of incidence of breast lesions, which are risk markers for subsequent breast cancers.

A Belgian case-control epidemiologic study (Charlier et al., 2003) measured blood levels of pesticide residuals in breast cancer patients and controls. They found that women with breast cancer were more likely to have pesticides in their blood than were women without breast cancer. Finally, a spatial analysis conducted in England showed some evidence that pesticides could be related to breast cancer at least in the rural areas of one the two studied counties (Muir et al., 2004).

Nevertheless, some other studies have found no evidence of relationship between breast cancer and pesticide exposure. I will briefly mention some of them. Dorgan and colleagues (1999) conducted a case-control study nested in a cohort study in Columbia, Missouri. They analyzed blood samples to determine if pesticide residues were associated with breast cancer. Their results did not support a role for organochlorine pesticides in breast cancer etiology. Also in 1999, Zheng et al. published results of a case-control study in which breast tissue levels of DDE and DDT were measured. They did not find an association between tissue levels of DDE and DDT and breast cancer risk.

Laden et al. (2001a) combined the cases and controls of five large studies of women conducted mainly in the north-eastern US in 1993. These studies evaluated the association of levels of DDE and PCBs in blood plasma or serum with breast cancer. They concluded that the combined evidence of those five studies did not support the association. Laden and colleagues (2001b) conducted another case-control study nested in a cohort study. This study also measured plasma levels of DDE and PCBs. Overall, their results did not support the hypothesis that exposure to DDE and PCBs increases the risk of breast cancer.

Gammon et al. (2002) conducted a case-control study in Long Island, New York to determine whether breast cancer risk is increased with exposure to organochlorines. Their findings did not support the hypothesis of a relationship. Hopenhayn-Rich and colleagues (2002) developed indices of environmental exposure to the pesticide atrazine in Kentucky. They analyzed the data

by county and by area development districts, and found no association between exposure to atrazine and breast cancer.

Reynolds et al. (2004) found no evidence of elevated breast cancer incidence in areas of recent agricultural pesticide use in California. Brody et al. (2004) conducted a case-control study in Cape Cod, Massachusetts. They controlled for risk factors and allowed a latency period of five years between pesticide exposure and breast cancer diagnosis. No pattern of association between pesticide use and breast cancer was found.

Finally, López-Cervantes and colleagues (2004) performed a meta-analysis of 22 articles that studied the relationship between DDE and DDT and breast cancer. They found no evidence of publication bias. Overall, they found strong evidence to discard the relationship between DDE and breast cancer. Nevertheless, they pointed out that some aspects are not yet accounted for in the studies performed so far. The exposure to DDT during critical periods of human development (from conception to adolescence) may be related to breast cancer. Furthermore, individual variations in metabolizing enzymes of DDT and its derivatives are likely to modify the consequences of exposure to DDT. They concluded that these aspects needed further research.

In general, much of the previous research that supports as well as that does not support the hypotheses of association between pesticides and breast cancer has important limitations. The inconsistencies among them may be related to study designs, or lack of information on other contributing and vulnerability factors. Although past research offers important insights into the effects of environmental contaminants on breast cancer, much of that research has failed to control for known risk factors, so significant findings may be spurious. Furthermore, most studies of associations between breast cancer incidence and environmental hazards do not control for potential migration bias affecting exposure.

Research on pesticide health effects in less developed countries has been mainly focused on acute pesticide poisonings and not on long-term effects such as cancer. Epidemiologic observational studies to measure pesticide exposure are usually difficult to design and interpret because humans are rarely exposed only to one pesticide. Nevertheless, specifically in Costa Rica, pesticide use has been associated with increased cancer incidence of lung and female hormone-related cancers in the most rural areas from 1981 to 1993. Relative risk of breast cancer was 25% to 80% higher in regions with high pesticide exposure as compared to regions of low pesticide exposure (Wesseling et al., 1999).

One of the drawbacks of Wesseling and colleagues' study conducted in Costa Rica is that it only controlled for urban/rural location. It did not control for risk factors such as fertility, socio economic status, age at first full-term pregnancy, and access to health care. Furthermore, the lack of use of spatial techniques to test for spatial autocorrelation in the study makes it difficult to discern whether they obtained appropriate estimates in their results. They also did not control for migration in this study.

My study, based on more recent breast cancer incidence data, uses spatial analysis to test for spatial autocorrelation and to rule out the heterogeneity of a possible relationship between breast cancer and pesticides. It takes advantage of the pesticide exposure index developed by Wesseling et al. (1999), and makes an important contribution by controlling for the aforementioned risk factors, as well as by mitigating the effect of migration, as it will be discussed in the following

sections. Yet, while discovery of an association between pesticide exposure and breast cancer can point to needed further research, conclusions about causality can not be drawn from an ecologic approach, like the one taken in this research.

2.2. Spatial autocorrelation

The concept of spatial autocorrelation in the context of this research is relevant given that nearby areas may have similar incidence rates of breast cancer when the populations in those areas share a common exposure. Spatial effects -spatial heterogeneity and spatial dependence- are properties generally found in spatial data. These effects complicate the statistical analysis of such data. Moreover, it is not easy to discern whether the data arise from a heterogeneity or dependence data-generating process. Spatial heterogeneity results from relationships between dependent and independent variables that vary across space. Spatial dependence results from the influences of individual observations on neighboring observations.

One could think about relationships that vary across space such as pesticide use, or any other environment related characteristic, as well as one could think about processes of social and economic distance which can definitely be related to reproductive history characteristics associated to breast cancer risk. Both spatial heterogeneity and spatial dependence could be present in the spatial patterning of breast cancer risk, and that is why methods that can handle spatial autocorrelation were used in this study.

2.3. Migration bias

Breast cancer takes many years to develop, so its occurrence reflects exposure over a woman's lifetime, at diverse times and places. When trying to find associations between environmental factors and diseases with long lags between exposure and occurrence of disease -like breast cancer- migration plays a very important role. It is important to minimize migration bias, particularly in ecologic studies of health outcomes with a long latency period (Tong, 2000). Assuming that place of residence at diagnosis has always been the same place individuals have lived, and therefore the most probable place of environmental exposure, can be misleading. A way to give credence to any hypothesis regarding environmental exposure therefore should attempt to control for migration bias (Timander and McLafferty, 1998).

History of changes in place of residence is tracked neither in the National Tumor Registry -the source of case information in this research- nor in any other national register. Nevertheless, every Costa Rican citizen has a personal unique identification number (ID), which can be used to identify place of residence using voter registration lists. For every person 18 years or older, voter registration lists provide the reported place of residence. These lists are exhaustive, and are more accurate every four years when presidential elections take place. In order to mitigate the migration bias described above, this research considers history of place of residence for up to 13 years. Voter registration lists for presidential election years were used in this analysis in order to have more accurate information. More details are presented in section 3: Methods and section 4: Results.

3. METHODS

3.1. Description of data and sources

Costa Rica's administrative divisions consist of 7 provinces, each of which is divided into counties and each county into districts. There were a total of 81 counties and 459 districts in 2000. Breast cancer incidence was analyzed at the district level for a five year period: 1996-2000. Computerized record linkage between various registries was employed using unique personal IDs in order to take advantage of all the available information. Six main sources of information were used: National Tumor Registry, Population Census, Vital Statistics, Voter Registration Lists, Access to health care data, and Pesticide exposure indicator data.

1. Cancer data. Data about cancer cases comes from the National Tumor Registry (NTR) database. The standard NTR record contains personal identification (ID), gender, age at diagnosis, tumor site and histology, year of diagnosis, and residence at diagnosis. Access to the NTR was provided by the Ministry of Health in Costa Rica. This nationwide population-based registry has been maintained by the Ministry of Health since 1977. Since 1980 all hospitals and private pathologists have agreed to report any hospitalizations or outpatient biopsies associated with a cancer diagnosis (De Bermudez, 1985). According to the last publication of "Cancer incidence in five continents" by the International Agency for Research on Cancer (IARC), this registry has high indices of data quality. A total of 90% of breast cancer cases diagnosed between 1995 and 1996 in Costa Rica were diagnosed based upon morphological verification of tissue. Also, just 3% of cases were reported based on death certificate only (Parkin et al., 1997). NTR's coverage has been estimated to be around 98% (Lee et al., 1987).

2. Population data. Population data from Costa Rica's Population Census 2000 was used. This information is publicly available at <http://censos.ccp.ucr.ac.cr>. I used female population by age in each geographical region, grouped in five-year age strata.

3. Vital Statistics. These include the birth and death database. These databases contain the date and place of occurrence of the event as well as the individual person's ID. This personal ID was used to validate NTR information about date of birth and death for each breast cancer case analyzed by linking the three registries. The vital statistics databases were provided by Central America Population Research Center, University of Costa Rica.

4. Voter Registration Lists. Four voter registration lists containing residence information of adult Costa Ricans with their personal ID were used: 1990, 1994, 1998 and 2002. These years were selected because they are electoral years and therefore citizens are more likely to update their place of residence in the registry. These four registries were linked to NTR in order to establish an approximate residential history for each breast cancer case. This resulted in residence history of up to 13 years. Electoral registries databases were provided by Central America Population Research Center, University of Costa Rica.

5. Access to Health Care Data. This database is a comprehensive index of geographic accessibility to health care facilities in Costa Rica for year 2000. All health care facilities are included in this index: primary health care facilities, clinics and hospitals. It was created by

Rosero-Bixby (2004) using Geographic Information System (GIS) technologies and aggregating characteristics of both population and health care facilities. District level data on this index was provided by its author.

6. Pesticide Exposure Indicator Data. Pesticide exposure is a key variable in this research. I use an index which estimates the mean pesticide load per inhabitant at the county level for year 1984. It was created by Wesseling et al. (1999) as a means to investigate geographic differences of cancer incidence in Costa Rica. It uses population size in each geographic unit along with information about areas treated with pesticide and the average number of pesticide applications per year, this latter number corrected for aerial/non aerial application. County level data on this index was provided by Dr Wesseling.

3.2. Statistical data analysis

3.2.1. Spatial autocorrelation test

Spatial autocorrelation was measured using the Moran's I coefficient, which is a weighted product-moment correlation coefficient in which the weights reflect geographical proximity. Moran's I is used to detect departures from spatial randomness. It is used therefore to determine whether neighboring areas are more similar than would be expected under the null hypothesis of no spatial dependency. Moran's I values and probabilities were calculated using the GeoDa 0.9.5i software (Anselin, 2005). Different weight matrices were tested for this research, with each of them yielding similar results. The statistical results in this research were obtained using a 1st order queen matrix, which is calculated taking into consideration all district neighbors having a shared boundary or otherwise touching.

3.2.2. Regression analysis

Given that breast cancer is a "rare event", cases are assumed to be generated from a Poisson distribution. The preponderance of zeros and the small values and clearly discrete nature of the dependent variable (number of new breast cancer cases on each district), suggests that we could improve on Ordinary Least Squares (OLS) with a specification that accounts for these characteristics (Greene, 2000). This type of regression is the most commonly used when the dependent variable is count data i.e. it takes the form of non-negative integer values. The Poisson regression method allows for the statistical modeling of data when there are a small number of events within strata. Therefore I used Poisson regression in my analysis, as similar previous studies have done (Muir et al., 2004; Hopenhayn-Rich et al., 2002; Wesseling et al., 1999). In this model, the Poisson distribution provides the probability of the number of events, and the parameters correspond to the expected number of occurrences as a function of the independent variables (Kennedy, 1998). This part of the analysis was done using Stata 7 software.

Also, since this analysis is based on geographical units, it was necessary to test for spatial autocorrelation in the model. This part of the analysis was conducted using GeoDa software (Anselin, 2005), which tests for spatial autocorrelation of error terms in regression models and also enables the running of spatial regression models. GeoDa software does not have applications to test for spatial autocorrelation in Poisson regression models. Therefore, an OLS regression model was used to test for spatial autocorrelation with GeoDa.

Further descriptive spatial analysis of the data was conducted using a geographically weighted regression approach. GWR 3.0 software was used for this purpose. Geographically weighted regression is a statistical technique to analyze spatial variations in relationships. It allows a regression to be carried out at each of the observation points in a geographic region. Since it is very likely that regression parameters in a global regression model are not constant across the whole region, exploring the data using this technique allows determining how each parameter varies across space. Geographically weighted regressions have proved to be an important tool to help to understand spatial heterogeneity in data, which justifies its use in this study.

Dependent variable

The dependent variable in the OLS regression analysis used to test for spatial autocorrelation was the age-adjusted breast cancer incidence rate in each district². The national age distribution of women according to Costa Rica's 2000 Census was used as the standard population. It will be shown in the next section that there was no need to use any spatial regression model. Poisson regression models were used for further analysis. The dependent variable in the Poisson models was the count of new cases of breast cancer diagnosed in each district between 1996 and 2000. The mean age at diagnosis was 56 years (standard deviation = 14).

Using the count of cases as the dependent variable immediately suggests the need to control for female population exposed to breast cancer in each district, because each count of cases refers to areas of different underlying populations. The expected number of cases was used as an offset variable to control for population size. The standard to estimate the expected number of cases was the observed incidence for the entire country during 1996 to 2000. This reduces the potential confounding effect of different age distributions in the districts and allows for valid comparisons among geographical units. The observed number of cases b_i was the dependent variable, and the expected number of cases b_i^E was the offset variable introduced in the right hand side of the Poisson regression model. Therefore:

$$b_i = P(b_i, x)$$

$$b_i^E = \sum (M_i x * W_i^S x)$$

Where: b_i is the observed number of cases at location i ; P indicates a Poisson function; x is the age group; b_i^E is the expected number of cases at location i ; $M_i x$ is the observed population size in location i at age x ; and $W_i^S x$ is the incidence rate in the standard population at age x .

The interpretation of coefficients in Poisson regression models is different from that on OLS models because of exponentiation. Some calculus and algebra show that:

$$\frac{\partial E(y_i | x_i)}{\partial x_{ji}} = \exp(\beta_1 + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_k x_{ki}) \times \beta_j = E(y_i | x_i) \times \beta_j$$

² Breast cancer incidence does not have a normal distribution. It rather behaves as a Poisson. Nevertheless, an OLS approach had to be used to test for spatial autocorrelation since current GeoDa software does not allow for spatial autocorrelation testing under Poisson distribution.

Therefore, a one unit change in the j th regressor leads to a change in the conditional mean by the amount of:

$$E(y_i | x_i) \times \beta_j$$

Whereas in the linear model we would simply have:

$$\beta_j$$

It has been suggested that breast cancer may have a different etiology among pre and postmenopausal women (Davis and Bradlow, 1995). Menopause is more likely to occur between 45 and 50 years of age. Therefore, age has been used as a proxy for menopausal status in population studies. Some studies have used the age of 50 as the cut point – for example Kulldorff et al. (1997)-, while others have used age 45 or older as a proxy of postmenopausal status –for example Muir et al. (2004)-. As reported by Easton et al. (1993) and by Hulka and Stark (1995), predisposing genetic factors are believed to account for a larger proportion of cases before age 45. Environmental exposure is believed to account mainly in cases diagnosed after age 45. Based on this premise, Muir et al. (2004) included only cases diagnosed at age 45 or older in their study of the association between breast cancer incidence and pesticides in England. In order to reveal whether pesticide exposure has a different effect on older women, I conducted the analysis on three sets of ages at breast cancer diagnosis: all ages, younger than 45, and women of 45 years of age or older.

Independent variables

Five independent variables were considered in the models: pesticide exposure index, access to health care, cohort total fertility rate, percentage of women with late age at first full-term pregnancy and social lag index.

1. Pesticide exposure in 1984. The pesticide exposure index (PEI) was calculated by Wesseling et al. (1999) by means of the following formula:

$$PEI = \left(\sum_{i=1}^k h_i n_i a_i \right) / \text{population}$$

i = crop (1, 2,...k)

h_i = hectares treated with pesticides

n_i = estimated average number of pesticide applications per year

a_i = aerial spraying correction factor

The numerator of the formula quantifies the extent of pesticide treated agricultural land, weighted by intensity of pesticide use for each crop. With the population of the county in the denominator, the PEI provides an estimate of mean pesticide load per inhabitant at the county level in 1984. Rather than providing a dose, this indicator provides a marker of the extent and intensity of use of pesticides that allows ranking counties by pesticide use. In the regression analyses I conducted, I used the decile of PEI rather than its absolute value in order to make interpretations more meaningful. Since my analysis is conducted at the district level and no data

were available to calculate PEI for each district, it was assumed that all districts belonging to one county had the PEI value of their corresponding county.

The last Agricultural Census conducted in Costa Rica was in 1984. Pesticide exposure, which was calculated using information from that census, is therefore the most current information at the national level. Since breast cancer, as most cancer types, has long lag periods between exposure and occurrence of disease, this analysis benefits from the use of a time-lagged pesticide exposure. If pesticide exposure actually is associated with initiation of breast cancer, it is more likely to be related with past rather than current pesticide exposure levels (Birnbaum and Fenton, 2003). There is a temporal lag between exposure and development of breast cancer, but the length of that latent period is unknown so far. The use of PEI in 1984 allows for a time lag of up to 16 years in this analysis.

As mentioned in section 2.1.3 above, there is not conclusive evidence of an association between breast cancer and pesticide exposure. Some studies have found evidence of a positive association. Some other studies have found no evidence of such association. My hypothesis is that is that pesticide exposure is directly associated with breast cancer incidence in Costa Rica.

2. Density index of access to health care services in 2000. Although access to health care is a concept with at least two dimensions: geographic and social (Donabedian, 1973), geographic access is what this index measures. Geographical access to health care facilities is measured using a comprehensive index of accessibility that results from the aggregation of all facilities weighted by their size, proximity, and characteristics of both the population and the facility. More details about the construction of this index can be found in Rosero-Bixby (2004). The density index of access to health care services uses physician hours per capita yearly as the metric. The greater the value a district has for this index, the better access to health services has its population. In the regression analyses I conducted, I used the decile of density of access to health care.

A greater supply of family physicians is associated with an earlier detection of breast cancer (Starfield et al., 2005). Ferrante et al. (2000) found that the increase in the supply of primary care physicians is associated with a statistically significant increase in the odds of diagnosis of breast cancer in an early (rather than late) stage. Most mammograms are ordered by primary care physicians, and a physician's advice to have mammograms usually enhances their receipt (Starfield et al., 2005). Access to health care is therefore important regarding early detection of breast cancer. Regions with better access to health care may be hypothesized to have an "artificial" higher incidence because of earlier diagnoses, as compared to regions with worse health care access. My hypothesis is that after controlling for risk factors, health care access has a positive association with breast cancer incidence in Costa Rica.

3. Cohort Total Fertility Rate. Total fertility rate (TFR) was estimated using mean parity, or mean number of children ever born of the cohort of women born between 1951 and 1955 in each district. As mentioned by Preston et al. (2001), the mean parity of women who have completed childbearing is equal to the cohort total fertility rate if reporting is accurate and if there are no differentials in mortality or migration by parity. This particular cohort of women was 45 years of age or older when the census was conducted, and are considered to have completed childbearing. The cohort TFR was calculated using the question about parity in Costa Rica's Census 2000.

Evidence from previous studies also indicates that an increasing number of full-term pregnancies -i.e. higher fertility rates- decreases the risk of breast cancer. High parity acts as a protector factor for breast cancer by diminishing the cumulative number of ovulatory cycles and therefore the estrogen bioavailability. Other studies of breast cancer have usually adjusted for parity (for example Kulldorff et al., 1997). Evidence from a case-control study conducted in Costa Rica showed evidence that higher parity had a significant protective effect, which is independent of the duration of age at first full-term pregnancy (Rosero-Bixby et al., 1987). My hypothesis is therefore, that total fertility rate has a negative association with breast cancer incidence.

4. Late age at first full-term pregnancy. Proportion of women who had their first full-term pregnancy at age 30 or older was calculated only for 1951-1955 cohorts, i.e. those women who were born between 1951 and 1955 and therefore were 45 during the period of analysis: 1996 to 2000. This variable was not computed for cohorts other than 1951-1955 because later cohorts have not completed their childbearing. The numerator of this variable was obtained from the Vital Statistics databases, specifically births from 1981 to 2000. The denominator was obtained from official population projections at the district level from 1996 to 2000. Projections are only available for 5-year groups. Since it was necessary to use only the number of women who were 45 between 1996 and 2000, the “45-49” 5-year group was disaggregated into single ages using Karup-King multipliers (Shryock et al., 1976).

As it was discussed in section 2.1.1., late age at first full term pregnancy is a risk factor for breast cancer. My hypothesis is therefore that late age at pregnancy is directly associated with breast cancer incidence in Costa Rica.

5. Social lag index. A social lag index, as an approximation of socioeconomic status (SES) was calculated using education and dwellings characteristics. Two education indicators were used: (1) proportion of illiterate population and (2) proportion of population that did not attend high-school. Three dwellings indicators were used: (1) proportion of houses without electric service, (2) proportion of dwellings without drinking water, and (3) proportion of dwellings in bad condition. “Dwellings in bad condition” was defined as those dwellings with damage in two or more of three components: floor, walls and roof.

The values each district obtained in each of the five indicators were ranked in deciles. The index was calculated as the average of the five deciles for each district. This index uses two out of the three components of a more comprehensive index (González, 2004). The full González index was not used in this analysis because it included a health dimension that was better approached by the “density index of access to health care services” which was just described.

Unlike most other cancers, breast cancer is more common among women of higher socioeconomic status (SES) –as estimated by such factors as income, education, housing, etc. - (Parkin et al., 2001; Timander and McLafferty, 1998). Nevertheless most of the gradient can be explained by the differing prevalence of known risk factors between social classes and not by SES itself. For example, it is more common to have children at older ages or not have them at all for women with higher SES than for those with lower SES. Also, breastfeeding tends to be less common in high SES women. It is also possible that better access to health care and to medical screening makes some contribution to this association between high SES and higher risk of

breast cancer. Although part of this relationship is likely to be confounded with a number of risk factors, several studies have found that the relationship persists after controlling for those risk factors. My hypothesis is that after controlling for other risk factors, social lag will have an inverse relationship with breast cancer incidence. That is, high SES -measured as low level of social lag- would be associated with high breast cancer incidence in Costa Rica.

4. RESULTS

The original sample size during 1996 to 2000 was 2,682 cases. 7% of those cases had no personal ID number in the National Tumor Registry database. Having IDs was necessary to link this database to the other available databases, and better locate individuals in geographic units and control for migration bias. First and last names and date of birth of these cases were used in order to find out if an ID number existed for these cases in any of Costa Rica's available registries. None of them appeared in Vital Statistics records, and 60% of them lived in counties where the percentage of foreign-born people is higher than the national level. Therefore they likely were not Costa Ricans. History of place of residence could not be tracked and, furthermore, exposure was likely to have occurred in any other country. These 192 cases were not considered in the analysis.

One woman was diagnosed twice with breast cancer during 1996 to 2000. Because the exposure to pesticides was calculated as an average per inhabitant, only the first diagnosis was included in the analysis and the second was dropped. In addition, 17 cases had a different location in every voter registration list. These were also dropped because migration made it impossible to determine a place where they were more likely to have been exposed to pesticides. As a result, the final sample size of cases was **2,472**, 92% of the original sample. Using date of birth data from Vital Statistics records, misreported or no reported age was identified and corrected for 1% of cases in the final sample.

Cases were assigned to a district taking into consideration the information in five different points in time: 1990, 1994, 1998, 2002, and the moment of diagnosis. As has been mentioned in other studies (Wesseling, 1997, 1999) it is common practice for people to declare a place of residence in the central or near to central districts where hospitals are located, in order to receive presumably better medical attention. Therefore, individuals who had the same district in the entire 13 years covered by voter registration lists were considered to have lived in that district for the entire period, regardless of residence declared at diagnosis. Those individuals who lived in the same district for at least 13 years are the great majority of cases, 74% as shown in **Table 1**.

Individuals who did not live in the same district during the entire 13 years period include: patients who died and therefore were excluded from voter registration lists; patients who were diagnosed at very young ages and were not included in the 1990 voter list; and patients who moved to a different district during the 13 years period. Those who lived in the same district between 9 and 12 years were 11% of all cases, which is the difference between the first two categories shown in **Table 1**. Finally 15% of all cases lived in their assigned district for 5 to 8 years.

Using voter registration lists had the effect of altering the allocation data for 40% of cases (**Table 2**). For 6% of individuals who did not declare a place of residence at diagnosis, a geographical location was assigned using this additional information. For 34% of the cases, using voter lists produced a change in the place where they would have been located if only the NTR had been used. As shown in **Table 3**, most of these women lived at least in the same county they declared, but 221 cases lived in completely different areas.

I have discussed sample size at some length because the individual cases are important in constructing my dependent variable. This research is not based on individual level characteristics. Rather, I take an ecological approach using districts as my units of analysis. This results in a sample size of 459 districts. Each district has observations for total age-adjusted population and for the five independent variables described in the previous section: pesticide exposure, access to health care, fertility rate, late age at first pregnancy, and social lag index. A descriptive analysis of the variables is presented in **Table 4**. In this descriptive analysis, cases and population are not presented as different variables, but rather as age-adjusted rates.

Use of maps helps to visualize that the dependent as well as the independent variables are not randomly distributed along the country. Although the analysis was done at the district level, maps are presented at the county level in order to better visualize the general distributional pattern of the variables. As shown in **Map 1**, breast cancer incidence is higher in the central zone of the country, where the capital city is located, which is mainly urban. Nevertheless, higher incidence is also evident in the some areas in the east, southeast and southwest parts of the country, which are mainly rural areas.

Average pesticide exposure per inhabitant is higher in the most rural areas of Costa Rica, close to borders (**Map 2**). The locations of the main crops in Costa Rica overlap largely; many pesticides have been applied on multiple crops, and multiple pesticides on all crops. But in general, coffee has been grown mainly in the inland, and pesticide intensive rice and banana production predominated alongside the entire Pacific Coast and alongside the Atlantic Coast respectively (**Map 3**). The amount of active ingredients used per hectare varies widely by crop. But it has been estimated that on average, in 1984 it was 6.5 kg for coffee, 10 kg for rice and 45 kg for banana (Wesseling, 1997). It can be noticed from both **Map 2** and **Map 3**, that areas of greater pesticide exposure per inhabitant are in the banana and rice plantations regions of the country.

Map 4 shows how poorer access to health care is more concentrated in rural areas, with very good access to health care in the central zone of Costa Rica. Cohort total fertility rate is presented in **Map 5**, where a clear spatial pattern can be observed with the lowest cohort TFRs in the metropolitan area, and higher TFRs as we move away from the capital. Similarly, **Map 6** shows the highest proportions of women having children at age 30 or older mainly in the central metropolitan zone of the country. As presented in **Map 7**, highest indicators of social lag - measured using education and dwelling characteristics- are in the most rural and agricultural regions of Costa Rica.

While maps are useful for visualizing spatial patterns, a more precise means of identifying departure from random spatial patterning is desirable. Moran's I is a commonly used statistic for measuring departures from spatial randomness, or spatial autocorrelation. A test for spatial autocorrelation among my regression residuals will be the primary diagnosis to determine

whether a spatial analysis approach is necessary for analyzing these spatially referenced data. Moran's I value is usually in the range of -1 to +1; although it might be slightly higher than +1 or slightly lower than -1. When Moran's I value approaches zero, it indicates no spatial autocorrelation. When it approaches +1, it is an indication of strong positive spatial autocorrelation -i.e. spatial clustering either of high or of low values-. Similarly, when Moran's I value approaches -1, it is interpreted as strong negative spatial autocorrelation -i.e. a pattern of mix of high and low values-.

The dependent and each of the independent variables had a positive and significant Moran's I value (**Table 5**), which means that there is a pattern of spatial clustering in individual variables. Therefore, it is worth to run a regression model and pay attention to the diagnosis for spatial dependence once the explanatory variables are included in the model. This part of the analysis was conducted using GeoDa software. As I discussed in section 3.2.2., my data is assumed to have a Poisson rather than normal distribution. Nevertheless, GeoDa software does not have applications to test for spatial autocorrelation in Poisson regression models. Therefore, an Ordinary Least Square (OLS) regression model was used to test for spatial autocorrelation.

Results in **Table 6** show that there is no spatial dependence in the errors after controlling for the independent variables in the model (Moran's I probability = 0.72). An interpretation to this result is that the independent variables have taken care of the original spatial autocorrelation in the dependent variable, so that very little spatial autocorrelation remains after the regression model is run. Neither a spatial error regression model nor a spatial lag regression model could be considered as proper alternatives (Anselin, 2005). I conducted Poisson regression analyses in my final models. More details on why I chose this regression model were discussed in section 3.2.2.

Results of Poisson regression models are shown in **Table 7**. As it may be observed from these results, breast cancer in women younger than 45 years seems to be explained differently than in older women. This is consistent with the literature in this field which states that breast cancer at younger ages is better explained by genetic factors, of which I do not have information in this study (see section 2.1.2.).

For young women, parity –measured by TFR- and access to health care services have the unexpected direction. Pesticide exposure has a marginally significant direct association. The reported coefficient can be interpreted by the incidence relative ratio (IRR), which is 1.03 for PEI coefficient, meaning that after controlling for other risk factors, moving a district to the next decile of pesticide exposure was associated with 3% increase in breast cancer incidence for women younger than 45.

Nevertheless, given that etiology of breast cancer is different in younger women, it does not seem accurate to analyze the effect of pesticides for all women together, or for young women only. Rather, these results justify the stratification by age and show that the relationships between breast cancer incidence and the analyzed risk factors are completely different in young women as compared to old women. The most appropriate strategy is analyzing the subgroup of 45 years or older, where a possible effect of pesticide has been reported to be more likely. I will focus therefore in this subgroup.

For women of 45 years of age or older, the effect of the two reproductive risk factors tested: parity and late age at first full-term pregnancy were significant and in the hypothesized direction. Parity is a protective factor, which was measured through cohort TFR. It had an inverse relationship with breast cancer incidence, which means that having a higher number of children is associated with lower incidence of breast cancer. Late age at first full-term pregnancy is a risk factor. It showed a direct relation with the dependent variable. Therefore, districts with higher percentage of women who had their full-term pregnancy after the age of 30 had higher incidence of breast cancer, after controlling for other risk factors.

Both access to health care services and socioeconomic status had a significant effect in the unexpected direction. That is, better access to health care services was associated with lower breast cancer incidence rates and low socioeconomic status was associated with high incidence rates. These are interesting but hard to interpret results. Access should theoretically be associated with higher incidence because of early detection, and there is nothing intrinsic to low socioeconomic status that could be hypothesized to be related to breast cancer. Measurement errors are likely to be playing a role.

Pesticide exposure index (PEI) had a statistically significant direct association with breast cancer. The corresponding incidence rate ratio (IRR) for pesticide exposure index is 1.29. This means that after controlling for other risk factors, moving a district to the next decile of pesticide exposure was associated with 29% increase in breast cancer incidence for women of 45 years of age or older³. As mentioned in section 3.2.2, this analysis benefits from using this time-lagged pesticide exposure index. Breast cancer is more likely to be related with past rather than current pesticide exposure levels. PEI calculated for 1984 allows for a time lag of up to 16 years in this analysis. Nevertheless, this index was calculated at a higher geographical unit (county level) and assumed to be the same for all the districts that are part of each county. The effect this could introduce will be discussed in the next section.

As a further descriptive spatial analysis, I conducted a geographically weighted Poisson regression to examine spatial variations in the relationship between breast cancer and pesticide exposure in Costa Rica. Just as the Poisson regression ran with Stata software, an offset variable of the expected number of cases was used in this regression model ran with GWR software. Significance values for PEI coefficient are presented in **Map 8**, which shows that the significance of this variable is not homogeneously distributed in the country. Rather, it has significant coefficients only in certain regions of the country, after controlling for other risk factors.

³ Wesseling et al. (1999) analyzed the effect of pesticide exposure for all women regardless their age, for the tertile of most rural counties. As a means of comparison, I ran a regression for women 45+ controlling only for PEI and urban/rural classification for the entire set of districts. This resulted in an IRR of 4.13 for PEI. This overestimation of the effect of pesticide exposure illustrates the importance of controlling for other risk factors.

5. DISCUSSION AND CONCLUSION

Controlling for migration in this study increases the validity of the results obtained. The restriction of cases to those that could be assigned in the same geographical location for at least five years -and most of them for up to 13 years- increases the validity of results by diminishing the effect of migration. Although cases were restricted, it still did not mean losing a big part of the original sample and allowed for a reasonably robust statistical analysis.

There are some characteristics that may be related to breast cancer but were not included in this research, such as: age at menarche, age at menopause, nulliparity, birth spacing, breastfeeding and use of hormone replace therapy. Variables on other more controversial characteristics like oral contraceptives use, family history, alcohol intake and diet were not included either. Data on these characteristics were not available. Even though the Sexual and Reproductive Health Survey conducted on Costa Rica in 1999, gathered most of this information, it was representative at the national, but not at the district level. So, it could not be used in this research.

Other reproductive characteristics like parity (measured by cohort TFR) and late age at first full-term pregnancy were analyzed, and showed to be significant as expected. That is, higher total fertility rates are associated with lower breast cancer incidence rates; and the greater the proportion of women who had their first full-term pregnancy at age 30 or older, the higher the probability of high incidence of breast cancer in Costa Rica's districts.

A social lag index was used as an indicator of the general socioeconomic status (SES) of people in each district. According to the literature, breast cancer incidence is higher in women at high SES levels. However, as it was mentioned before, this could actually be a confounding factor since most of risk factors are more prevalent in high SES women. These results showed that after controlling for risk factors, lower SES is actually associated with high breast cancer incidence rates. Access to health care services was according to this study associated with lower incidence.

Pesticide exposure in the population as measured by PEI was statistically significant and directly associated with breast cancer incidence. PEI variable was available only at the county level and assumed to be the same in all districts of a county. This introduces less variability to the analysis, which is not desirable. As a mean exposure of the county, PEI reflects the combined exposure to many pesticides with varying carcinogenic properties. Data are not available to assess the impact of this potential bias. There is a temporal lag between exposure and development of breast cancer, but the length of that latent period is unknown so far. Although individual dose of exposure to pesticides and duration of that exposure still remain an issue, using this pesticide exposure indicator in the population had the strength of allowing for a time lag of up to sixteen years in the analysis.

Pesticide exposure also had a significant and positive relationship with breast cancer in specific rural and agricultural regions of the country. This relationship was clearly heterogeneous along the country. This was shown by the results of a spatially weighted Poisson regression. These results suggest that breast cancer may be explained differentially in the country. This is consistent with other research. Wesseling and colleagues (1999) used cancer data from Costa Rica from 1981 to 1993. They found that in the tertile of most rural counties (low incidence)

breast cancer was associated with excess risks due to exposures to pesticides, which was not observed in urban counties. In recently published research conducted in two counties of England, no spatial association was found between breast cancer incidence rates and application of pesticides in urban areas. Those findings however, revealed a spatial association between breast cancer and pesticides in the rural areas (Muir et al., 2004).

There is a plausible biological explanation of the role of hormones like estrogen in the causal pathway to breast cancer. This is true not only to endogenous hormones, but also to exogenous chemical compounds in pesticides that mimic hormones and may induce breast cancer. Nevertheless, public health policy has had a unifocal emphasis on early detection of breast cancer through screening programs and self examination, rather than primary prevention (Potts, 2004). Breast cancer is projected to remain the most common cancer in women in the next half century. Rapidly increasing rates of breast cancer incidence in many developing countries suggest that the burden of the disease will be much greater than projections based on demographic change alone imply (Parkin et al., 2001). Therefore, of particular interest is the identification of potentially modifiable risk factors.

An ecological approach like this is able to rule out strong associations. A finer assessment of risks due to pesticide exposure would require a large study in individuals, perhaps a case-control or cohort approach, which would definitely be expensive, but worth it. Results of this research give a hint that there may be an actual relation between breast cancer and pesticides. Prevention of breast cancer is difficult because many associated factors are endogenous and thus difficult to manipulate. Nevertheless, pesticide exposure is preventable and thus an important public health issue to be debated.

As pointed out by Rosser (2000), many critics of breast cancer research is that it has basically been conducted within the biomedical model, and therefore it has focused its attention on the cellular, hormonal, and genetic causes of the disease at the expense of attention to behavioral, social and environmental causes. Biomedicine traditionally researches disease and how to cure it, rather than studying health and how to prevent illness, which places “responsibility” at the individual level rather than pointing to society responsibility as a whole for addressing environmental causes. Demographic and epidemiologic approaches, like the present research make a contribution to a broader understanding of the etiology of breast cancer.

In order to induce a fundamental social change, it will be necessary to make prevention the goal of research and clinical practice. To achieve this, I think it is preponderant to study and communicate in an effective way the possible environmental connections to breast cancer. Reasons for not giving credence to a relationship between environmental factors and any disease are usually grounded on a number of aspects, ranging from the need of more study, to conclusions that risk has been exaggerated, or that damage is actually trivial, and many times because of considerations of the economic impact of regulating environmental exposures. Paying more attention to health consequences that derivate from environmental exposure would imply a shift toward the application of the precautionary principle.

6. REFERENCES

- Albert, L. (1981). Plaguicidas organoclorados en leche materna. *Boletín Oficina Sanitaria Panamericana* 91:15-29.
- Anselin, L. (2005). *Exploring spatial data with GeoDa: A workbook. Revised version March 6, 2005*. Center for Spatially Integrated Social Science. University of Illinois, Urbana-Champaign. Available in: <http://www.csiss.org>
- Arnold, S.F., D.M. Klotz, B.M. Collins, P.M. Vonier, L.J. Guillete Jr., and J.A. McLachlan. (1996). Synergistic activation of estrogen receptor with combinations of environmental chemicals. *Science* 272: 1489-1492.
- Aschengrau, A, P.F. Coogan, M.M. Quinn, and L.J. Cashins. (1998). Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: An exploratory analysis. *American Journal of Industrial Medicine* 34: 6-14.
- Band, P.R., N.D. Le, R. Fang, M. Deschamps, R.P. Gallagher, and P. Yang. (2000). Identification of occupational cancer risks in British Columbia. A population based case-control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 42 (3): 284-310.
- Beral, V., E. Banks, G. Reeves, P. Appleby. (1999). Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *Journal of Epidemiology and Biostatistics* 4 (3):191-210.
- Bernstein, L., and R. Ross. (1993). Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiologic Reviews* 15(1): 48-65.
- Birnbaum, L.S. and S.F. Fenton. (2003). Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environmental Health Perspectives* 111 (4): 389-394.
- Bray, F., P. McCarron, and D.M. Parkin. (2004). The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Research* 6 (6): 229-239.
- Brody, J.G., A. Aschengrau, W. McKelvey, R.A. Rudel, C.H. Swartz, and T. Kennedy. (2004) Breast cancer risk and historical exposure to pesticides from wide-area applications assessed with GIS. *Environmental Health Perspectives* 112 (8): 889-897.
- Brody, J.G. and R.A. Rudel. (2003). Environmental pollutants and breast cancer. *Environmental Health Perspectives* 111 (8): 1007-1019.
- Brown, P., S.M. Zavestoski, S. McCormick, J. Mendelbaum, and T. Luebke. (2001). Print media coverage of environmental causes of breast cancer. *Sociology of Health and Illness* 23 (6): 747-75.
- Castillo, L.E., E. De la Cruz, and C. Ruepert. (1997). Ecotoxicology and pesticides in tropical aquatic ecosystems of Central America. *Environmental Toxicology and Chemistry* 16 (1): 41-51.
- Charlier, C., A. Albert, P. Herman, E. Hamoir, M. Gaspard, M. Meurisse, and G. Plomteux. (2003). Breast cancer and serum organochlorine residues. *Occupational Environmental Journal* 60: 348-351.
- Davis, D.L. and H.L. Bradlow. (1995). Can environmental estrogens cause breast cancer? *Scientific American* October: 166-172.
- De Bermudez, D.G. (1985). The National Tumor Registry in Costa Rica. *Pan American Health Organization Epidemiological Bulletin* 6: 10-13.

- DeBruin, L.S. and P.D. Josephy. (2002). Perspectives on the chemical etiology of breast cancer. *Environmental Health Perspectives* 110 Supplement 1: 119-128.
- Dolapsakis, G., I.G. Vlachonikolis, C. Varveris, and A.M. Tsatsakis. (2001). Mammographic findings and occupational exposure to pesticides currently in use on Crete. *European Journal of Cancer* 37: 1531- 1536.
- Donabedian, A. (1973). *Aspects of medical care administration*. Harvard University Press. Cambridge, Massachusetts.
- Dorgan, J.F., J.W. Brock, N. Rothman, L.L. Needham, R. Miller, H.E. Stephenson Jr., N. Schussler, and P.R. Taylor. (1999). Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes and Control* 10: 1-11.
- Easton, D., D. Bishop, and D. Ford. (1993). Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: result from 214 families. The breast cancer linkage consortium. *American Journal of Human Genetics* 52: 678-701.
- Falck, F., A. Ricci, M. Wolff, J. Godbold, and P. Deckers. (1992). Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Archives of Environmental Health* 47 (2): 143-146.
- Ferrante, J.M., E.C. Gonzalez, N. Pal, and R.G. Roetzheim. (2000). Effects of Physician Supply on Early Detection of Breast Cancer. *Journal of the American Board of Family Practice* 13: 408-414.
- Ford, D., D.F. Easton, and J. Peto (1995). Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *American Journal of Human Genetics* 57: 1457-1462.
- Gammon, M.D., R.M. Santilla, A.I. Neugut, S.M. Eng, S.L. Teitelbaum, A. Paykin et al. (2002). Environmental toxins and breast cancer on Long Island. I. Polycyclic aromatic hydrocarbon DNA adducts. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 11: 677-685.
- González M. E. (2004). Índice de rezago social. In: *Costa Rica a la luz del Censo del 2000*. Centro Centroamericano de Población de la Universidad de Costa Rica. Proyecto Estado de la Nación. Instituto Nacional de Estadística y Censo. Imprenta Nacional. Costa Rica.
- Gordis, L. (2004). *Epidemiology*. Third edition. Elsevier Saunders.
- Greene, W.H. (2000). *Econometric analysis*. Fourth Edition. Prentice Hall. New Jersey, USA.
- Hopenhayn-Rich, C., M.L. Stump, and S.R. Browning. (2002). Regional Assessment of atrazine exposure and incidence of breast and ovarian cancers in Kentucky. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 42 (1): 127-136.
- Høyer, A.N., A.M. Gedes, T. Jørgensen, F. Rank, and H.B. Hartvig. (2002). Organochlorines, p53 mutations in relation to breast cancer risk and survival. A Danish cohort-nested case-control study. *Breast Cancer Research and Treatment* 71: 59-65.
- Høyer, A.N., P. Grandjean, T. Jørgensen, J.W. Brock, and H.B. Hartvig. (2000). Repeated measures of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes and Control* 11: 117-184.
- Høyer, A.N., T. Jørgensen, P. Grandjean, and H.B. Hartvig. (1998). Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 352: 1816-1820.
- Hulka, B., and A. Stark. (1995). Breast cancer: cause and prevention. *The Lancet*. London 346 (8979): 883-888.
- Kelsey, J., M. Gammon, and E. John. (1993). Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiologic Reviews* 15(1): 36-47.

- Kennedy, P. (1998). *A guide to econometrics*. Fourth edition. The MIT Press. Cambridge, Massachusetts.
- Kettles, M.A., S.R. Browning, T.S. Prince, and S.W. Horstman. (1997). Triazine herbicide exposure and breast cancer incidence: An ecologic study of Kentucky counties. *Environmental Health Perspectives* 105: 1222-1227.
- Kulldorff, M., E.J. Feuer, B.A. Miller, and L.S. Freedman. (1997). Breast cancer clusters in the Northeast United States: A geographic analysis. *American Journal of Epidemiology* 146 (2): 161-170.
- Lacey, J.V., S.S. Devesa, and L.A. Brinton. (2002). Recent trends in breast cancer incidence and mortality. *Environmental and molecular mutagenesis* 39: 82-88.
- Laden, F., G. Collman, K. Iwamoto, A.J. Alberg, G.S. Berkowitz, J.L. Freudenheim, S.E. Hankinson, K.J. Helzouer, T.R. Holford, H. Huang, K.B. Moysich, J.D. Tessari, M.S. Wolf, T. Zheng, and D.J. Hunter. (2001a). 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chloro-phenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: Combined analysis of five US studies. *Journal of the National Cancer Institute* 93 (10): 768-776.
- Laden, F., S.E. Hankinson, M.S. Wolf, G.A. Colditz, W.C. Willett, F.E. Speizer, and D.J. Hunter. (2001b). Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: An extended follow-up in the nurses' health study. *International Journal of Cancer* 91: 568-574.
- Lee, N.C., L. Rosero-Bixby, M.W. Oberle, C. Grimaldo, A.S. Whatley, and E.Z. Rovira. (1987). A case-control study of breast cancer and hormonal contraception in Costa Rica. *Journal of the National Cancer Institute* 79 (6): 1247-1254.
- Lichtenstein, P., N.V. Holm, P.K. Verkasalo, A. Iliadou, J. Kaprio, M. Koskenvuo, E. Pukkala, A. Skytthe, and K. Hemminki. (2000). Environmental and heritable factors in the causation of cancer. Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *The New England Journal of Medicine* 343 (2): 78-85.
- López-Cervantes, M., L. Torres-Sánchez, A. Tobías, and L. López-Carrillo. (2004). Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: A meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Environmental Health Perspectives* 112 (2): 207-214.
- Malone, K.E., J.R. Daling, and N.S. Weiss. (1993). Oral contraceptives in relation to breast cancer. *Epidemiologic Reviews* 15 (1): 81-98.
- Muir, K., S. Rattanamongkolgul, M. Smallman-Raynor, M. Thomas, S. Downer, and C. Jenkinson. (2004). Breast cancer incidence and its possible spatial association with pesticide application in two counties of England. *Public Health. Journal of the Royal Institute of Public Health* 118: 513-520.
- Parkin, D.M., F.I. Bray, and S.S. Devesa. (2001). Cancer burden in the year 2000. The global picture. *European Journal of Cancer* 37: S4-S66.
- Parkin, D.M., S.L. Whelan, and J. Ferlay. (1997). *Cancer incidence in five continents. Vol. III* Lyon, France: IARC Scientific Publication.
- Petralia, S.A., W. Chow, J. McLaughlin, F. Jin, Y. Gao, and M. Dosemeci. (1998). Occupational risk factors for breast cancer among women in Shanghai. *American Journal of Industrial Medicine* 31: 477-483.
- Pike, M.C., D.V. Spicer, L. Dahmouh, and M.F. Press. (1993). Estrogens, progestogens, normal cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiologic Reviews* 15(1): 17-35.
- Pisani, P., D.M. Parkin, F. Bray, and J. Ferlay. (1999). Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *International Journal of Cancer* 83: 18-29.
- Pollner, F. (1993). A holistic approach to breast cancer research. *Environmental Health Perspectives* 101 (2): 116-120.

- Population Reference Bureau. (2005). *2005 World Population Data Sheet*. Washington, DC. Population Reference Bureau.
- Potts, Laura K. (2004). An epidemiology of women's lives: the environmental risk of breast cancer. *Critical Public Health*: 14 (2): 133–147.
- Preston, S., P. Heuveline and M. Guillot. (2001). *Demography. Measuring and modeling population processes*. Blackwell Publishers.
- Programa Estado de la Nación. (2004). *Décimo Informe Estado de la Nación en Desarrollo Humano Sostenible*. San José, Costa Rica: Proyecto Estado de la Nación.
- Ramírez, V and P. Cuenca. (2002). Daño del ADN en trabajadoras bananeras expuestas a plaguicidas in Limón, Costa Rica. *Revista de Biología Tropical* 50 (2): 507-518.
- Reeves, G. (1996). Breast cancer and oral contraceptives—the evidence so far. *Cancer Causes Control* 7: 495–496.
- Reynolds, P., S. Hurley, D. Goldberg, S. Yerabati, R. Gunier, A. Hertz, H. Anton-Culver, L. Bernstein, D. Deapen, P. Horn-Ross, D. Peel, R. Pinder, R. Ross, D. West, W. Wright, and A. Ziogas. (2004). Residential proximity to agricultural pesticide use and incidence of breast cancer in the California Teachers Study cohort. *Environmental Research* 96: 206-218.
- Rosero-Bixby, L. (1991). Socioeconomic development, health interventions, and mortality decline in Costa Rica. *Scandinavian Journal of Social Medicine* Supplement N 46: 33-42.
- Rosero-Bixby, L. (2004). Spatial access to health care in Costa Rica and its equity: a GIS-based study. *Social Science & Medicine* 58: 1271–1284.
- Rosero-Bixby, L., M.W. Oberle, and N.C. Lee. (1987). Reproductive history and breast cancer in a population of high fertility, Costa Rica, 1984-85. *International Journal of Cancer* 40: 747-754.
- Rosser, S. (2000). Controversies in breast cancer research. In: *Breast Cancer. Society shapes an epidemic*. Edited by Kasper A. S. and Ferguson S.J. St. Martin's Press. New York.
- Starfield, B., L. Shi, and J. Macinko. (2005). Contribution of Primary Care to Health Systems and Health. *The Milbank Quarterly* 83 (3): 457-502.
- Sasco, A. (2003). Breast cancer and the environment. *Hormone Research* 60 (Suppl. 3): 50.
- Shryock, H., J. Siegel, and E. Stockwell. (1976). *The Methods and Materials of Demography*. New York, Academic Press.
- Snedeker, S.M. (2001). Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. *Environmental Health Perspectives* 109: 35-47.
- Steingraber, S. (1998). *Living Downstream: A Scientist's Personal Investigation of Cancer and the Environment*. New York: Vintage Books.
- Steingraber, S. (2000). The environmental link to breast cancer. In: *Breast Cancer. Society shapes an epidemic*. Edited by Kasper A. S. and Ferguson S.J. St. Martin's Press. New York.
- Steingraber, S. (2001). *Having Faith: An ecologist's journey to motherhood*. Perseus Publishing. Cambridge, Massachusetts.
- Timander, L.M., and McLafferty S. (1998). Breast cancer in West Islip, NY: A spatial clustering analysis with covariates. *Social Science & Medicine* 46 (12): 1623–1635.
- Tong, S. (2000). Migration bias in ecologic studies. *European Journal of Epidemiology* 16 (4): 365-369.
- Umaña, V. and M. Constenla. (1984). Determinación de plaguicidas organoclorados en leche materna en Costa Rica. *Revista de Biología Tropical* 32 (2): 233-239.

- U.S. Department of Health and Human Services. (2003). *Cancer and the Environment*. National Institutes of Health. National Cancer Institute. NIH Publication No. 03-2039.
- Wesseling, C. (1997). *Health effects from pesticide use in Costa Rica. An epidemiologic approach*. Kongl Carolinska Medico Chirurgiska Institutet. Gotab Tryckeri, Stockholm.
- Wesseling, C., D. Antich, C. Hodgsted, A.C. Rodríguez, and A. Ahlbom. (1999). Geographical differences of cancer incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure. *International Journal of Epidemiology* 28: 365-374.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 288 (3): 321-332.
- Zheng, T., T.R. Holford, S.T. Mayne, B. Ward, D. Carter, P.H. Owens, R. Dubrow, S.H. Zahm, P. Boyle, S. Archibeque, and J. Tessari. (1999). DDE and DDT in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 150 (5): 453-458 S1.

ACKNOWLEDGEMENTS

To Catharina Wesseling, from Regional Institute for Studies on Toxic Substances (IRET for its Spanish acronym), Universidad Nacional, Costa Rica. Dr. Wesseling provided a database with a pesticide exposure index at the county level, which was used in Wesseling et al. (1999). To Luis Rosero-Bixby, from Central American Population Center (CCP for its Spanish acronym), Universidad de Costa Rica. Dr. Rosero-Bixby provided a database with an index of geographic accessibility to health care facilities at the district level, which was used in Rosero-Bixby (2004).

7. TABLES, GRAPHS AND MAPS

Table 1. Migration patterns of breast cancer cases from 1990 to 2002

Period of time cases lived in their assigned district	Relative distribution (n=2472)
13 years or more	74%
9 years or more	85%
5 years or more	100%

Table 2. Effect of using voter registration lists as source of information to locate cases in geographic units

Effect	Relative distribution (n=2472)
Did not change declared place of residence	60%
Changed place of residence	34%
Gave information on place of residence that was not declared	6%
Total cases	100%

Table 3. Effect of using voter registration lists on cases where place of residence was changed

Effect	Relative distribution (n=850)
Same province and county, but different district	45%
Same province, but different county and district	29%
Different province, county and district	26%
Total cases	100%

Table 4. Descriptive analysis of variables used in the models for the 459 districts. Costa Rica: 1996-2000

Variable	Mean	Standard deviation	Median	Minimum	Maximum
Age-adjusted incidence rate of breast cancer (per 100.000 women)	14.9	19.8	11.11	0	217.40
Cohort Total Fertility Rate	5.6	1.2	5.53	2.73	8.98
Women late age at 1st pregnancy (%)	5.6	5.5	4.74	0	55.30
Median of access to health services (MD hrs/capita/year)	0.4	0.2	0.3	0	1.5
Social lag index	5.5	2.4	5.2	1	10
Pesticide exposure index *	31.8	55.6	12.8	0.00	280.53

*county level

Table 5. Spatial descriptive analysis of variables used in the models

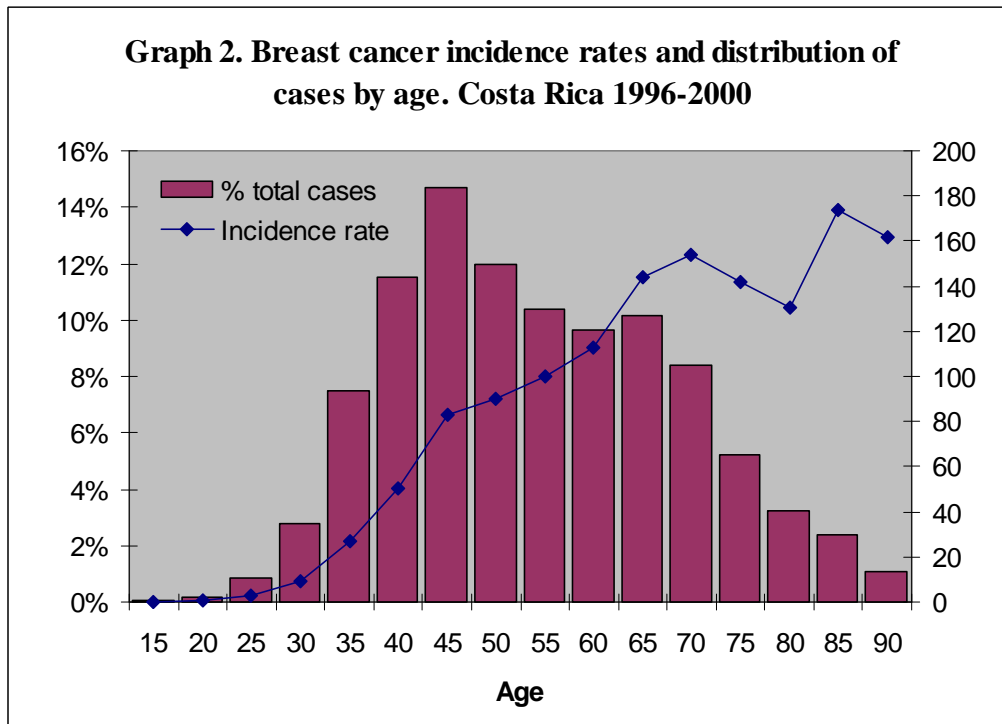
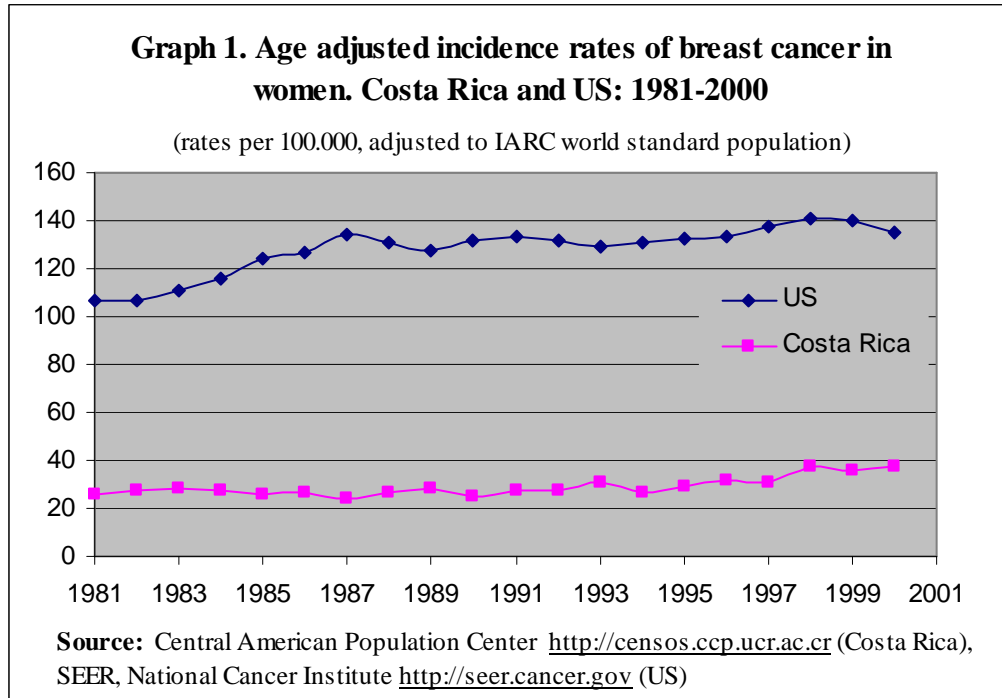
Variable	Moran's I	P-value
Age-adjusted incidence rate of breast cancer (per 100.000 women)	0.099	0.003
Cohort Total Fertility Rate	0.745	0.001
Women late age at 1st pregnancy (%)	0.167	0.001
Median of access to health services (MD hrs/capita/year)	0.259	0.001
Social lag index	0.577	0.002
Pesticide exposure index	0.472	0.002

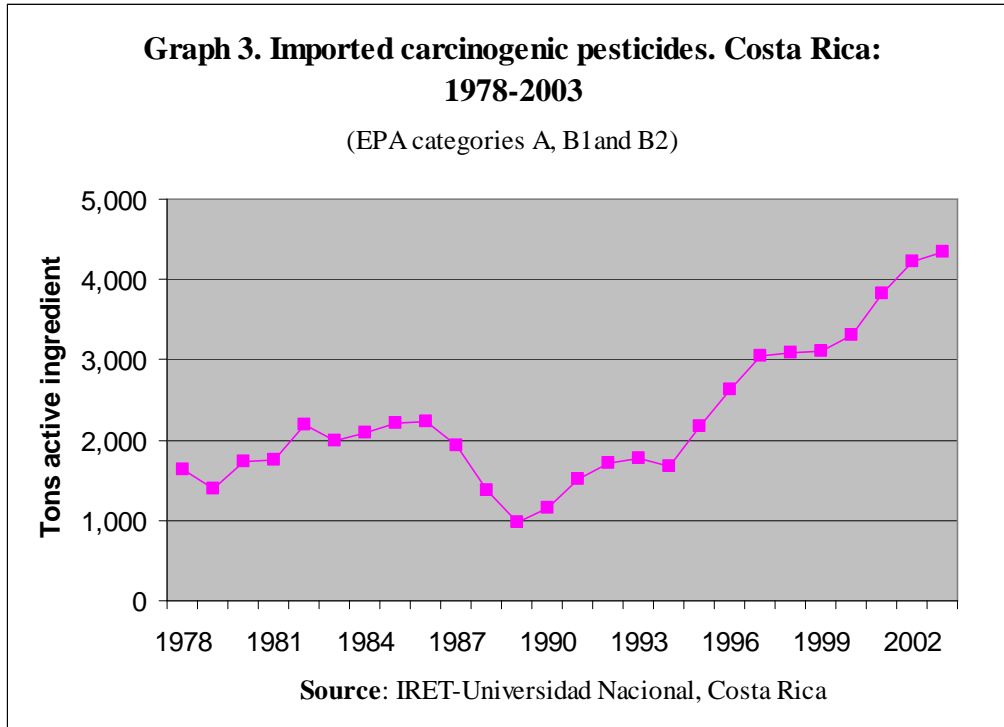
Table 6. Ordinary Least Squares Regression Results and test of spatial autocorrelation

Variable	Coefficient	Std error	p-value
Constant	37.85	5.21	0.000
Cohort Total Fertility Rate	-2.71	1.30	0.038
Late age at 1st pregnancy	0.65	0.18	0.000
Access to health services	5.67	2.49	0.023
Social lag index	-0.82	0.69	0.234
Pesticide exposure index	0.02	0.02	0.254
R ²	0.15		
Adjusted R ²	0.14		
n	459		
Moran's I probability	0.72		

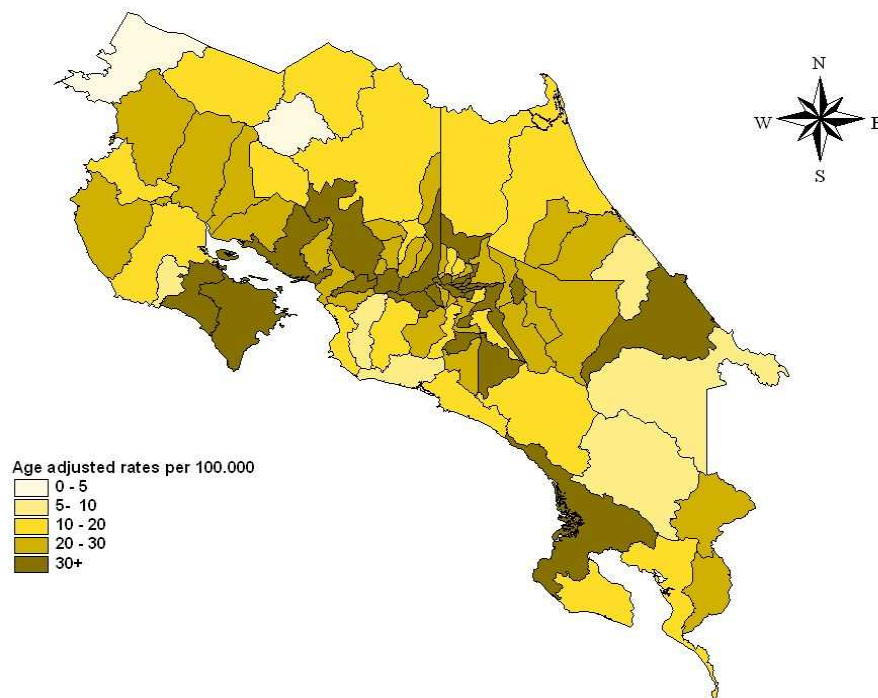
Table 7. Poisson Regression Results by group of age

Variable	All ages		<45 years of age		≥45 years of age	
	Coef	Std error	Coef	Std error	Coef	Std error
Cohort Total Fertility Rate	** -4.732	0.112	** 1.396	0.105	** -5.930	0.108
Late age at 1st pregnancy	** 0.892	0.003	** 0.195	0.006	** 0.626	0.003
Access to health services	** -3.677	0.022	** -0.328	0.029	** -2.696	0.023
Social lag index	** 4.079	0.035	** -0.362	0.057	** 4.209	0.039
Pesticide exposure index	** -0.029	0.010	* 0.031	0.017	** 0.254	0.010
Constant	** -10.40	0.519	** -8.973	0.504	** -2.635	0.497
N =459	Pseudo R2 =	0.302	0.259			0.333
Offset variable = expected number of cases						
** p=0.000 * p=0.071						

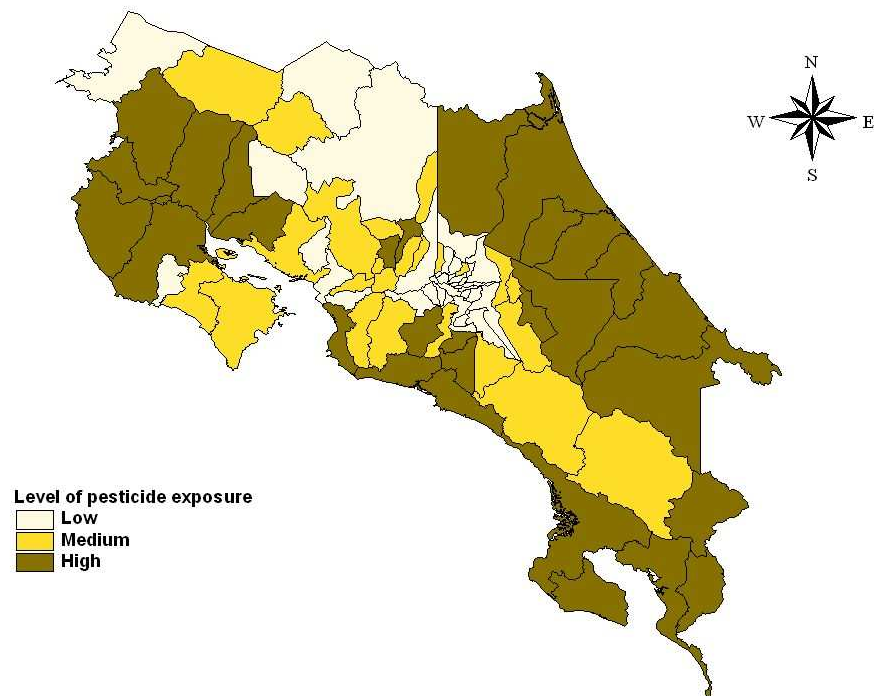




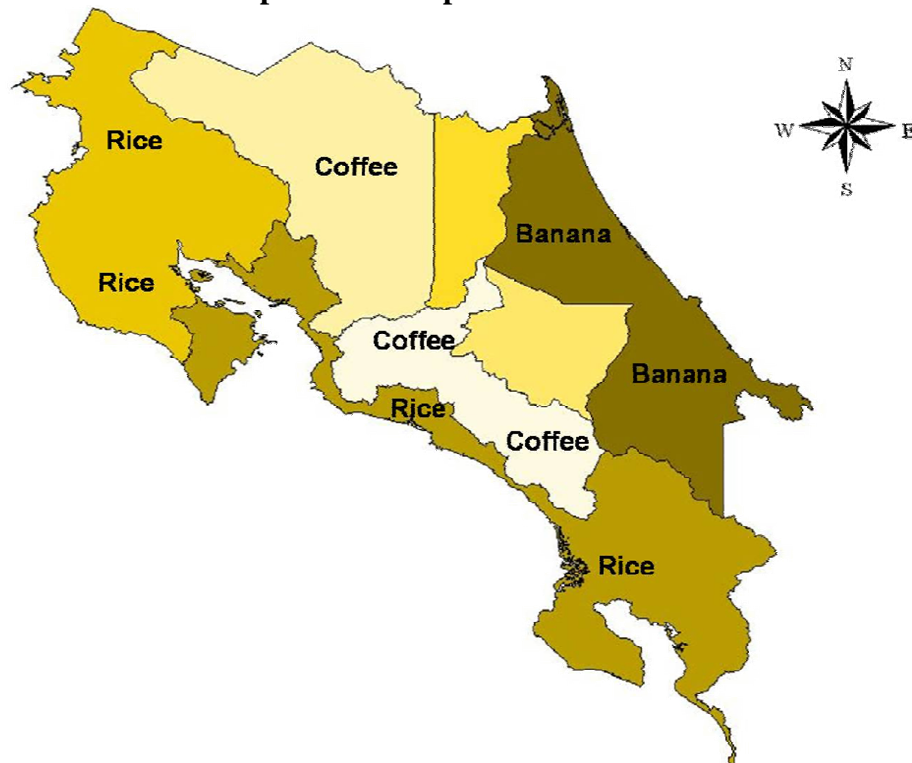
Map 1. Breast cancer age-adjusted incidence rates. Costa Rica: 1996-2000



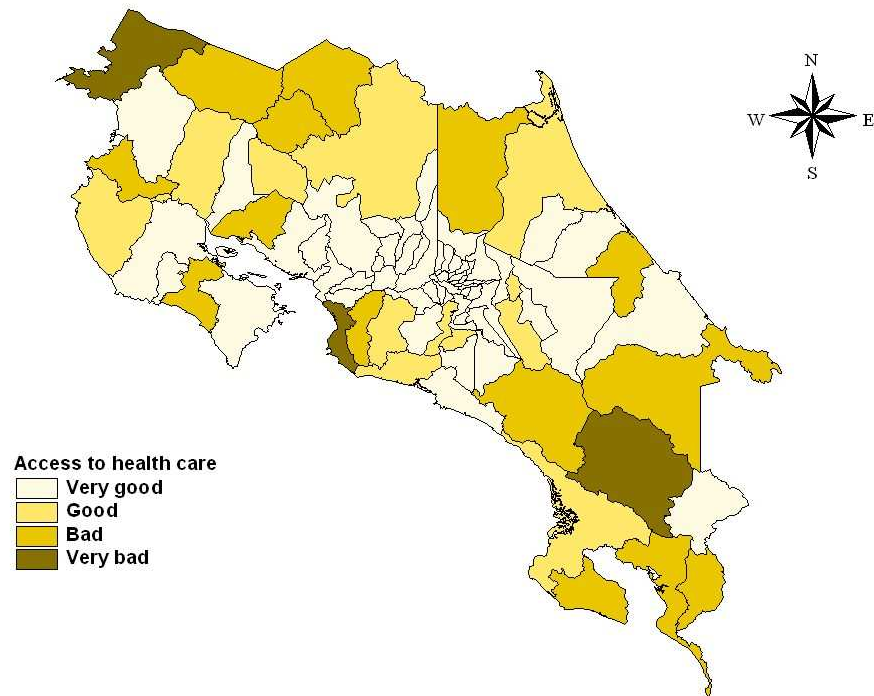
Map 2. Pesticide environmental exposure. Costa Rica: 1984



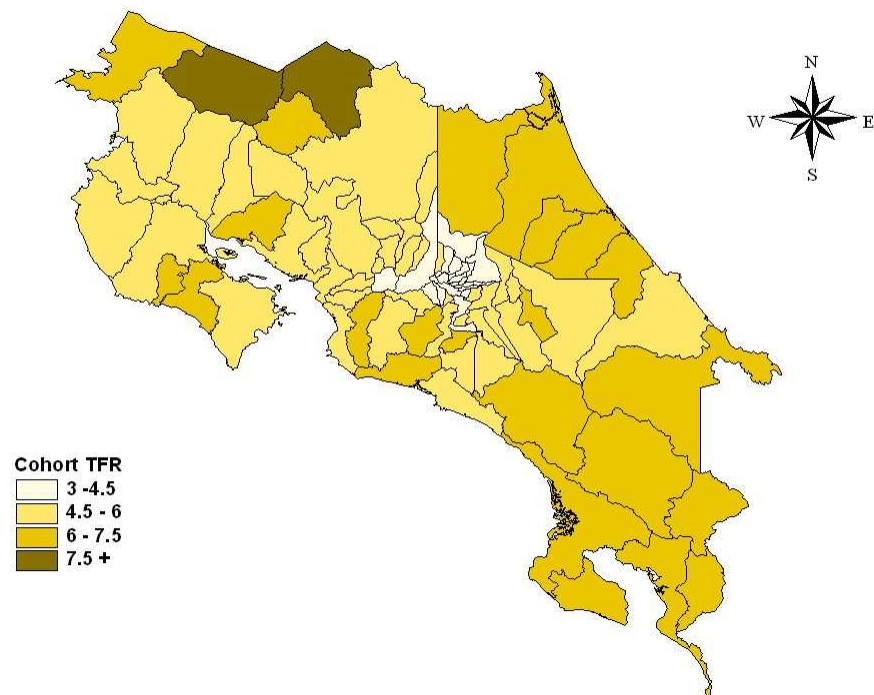
Map 3. Main crops in Costa Rica



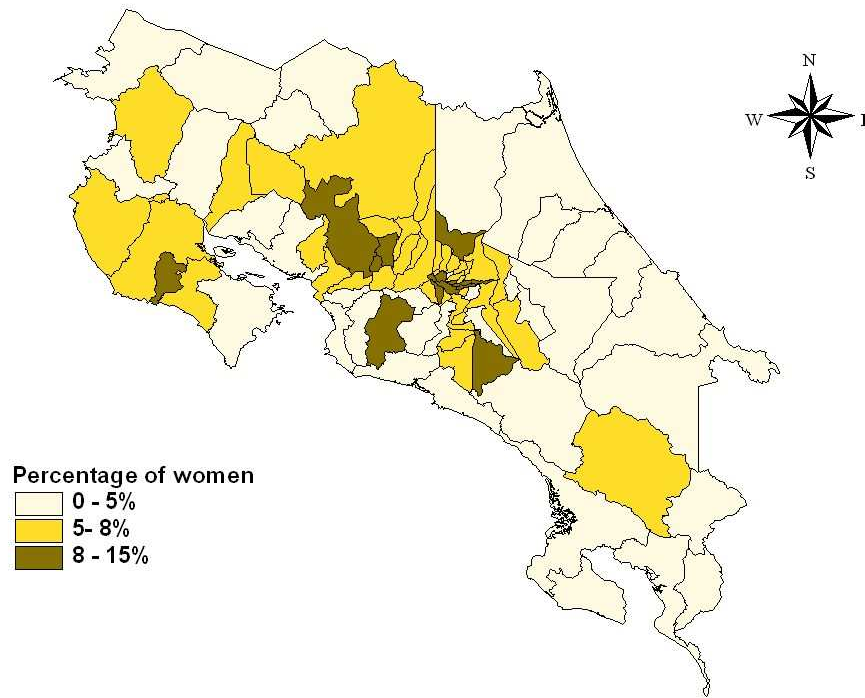
Map 4. Access to health care services. Costa Rica: 2000



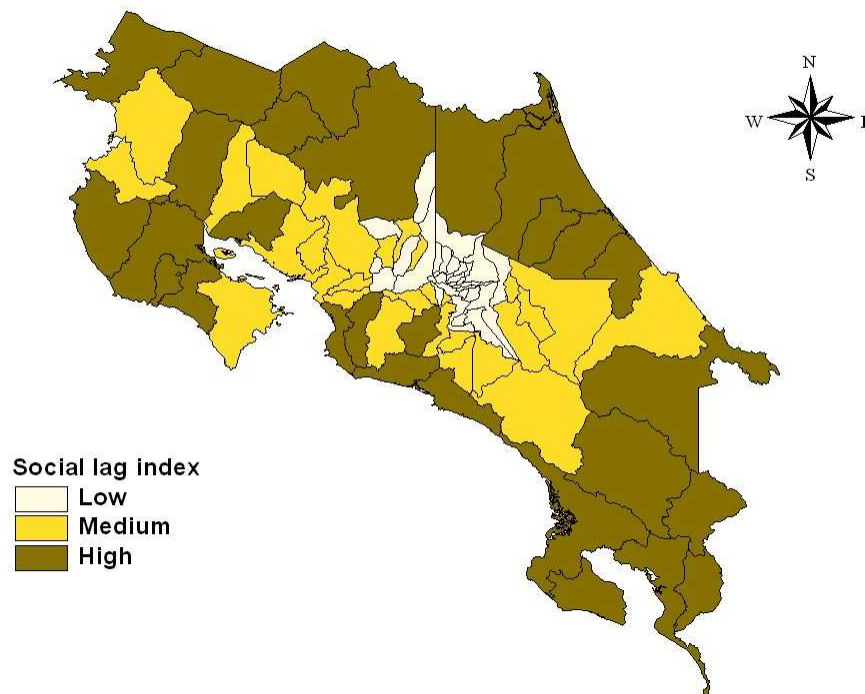
Map 5. Total Fertility Rate for the cohort 1951-1955. Costa Rica



Map 6. First full-term pregnancy at age 30+ for the cohort 1951-1955. Costa Rica



Map 7. Social lag index. Costa Rica: 2000



Map 8. Significance of Pesticide Exposure Index (PEI) estimated with geographically weighted Poisson regression

