



11. BORSTKANKER

1. Inleiding

In België is borstkanker de meest voorkomende kanker bij vrouwen (1), gevolgd door colorectale kanker en kanker van de vrouwelijke geslachtsorganen. Elk jaar sterven meer dan 2.000 vrouwen in ons land aan borstkanker (2), wat overeenstemt met 4,7% van alle overlijdens bij vrouwen. Men kan stellen dat borstkanker de voornaamste doodsoorzaak door kanker is bij de vrouw (3).

Borstkanker bij vrouwen is zeldzaam vóór de leeftijd van 30 jaar, maar de frequentie neemt toe met de leeftijd (4) (77% van de gevallen doet zich voor na het 50e levensjaar). Zoals in de fiche "Carcinogenese" wordt besproken, duurt de ontwikkeling van kanker bij de mens gemiddeld 20 tot 25 jaar. Als iemand op de leeftijd van 45 jaar kanker krijgt, betekent dit dat bepaalde factoren zich vrij vroeg in de levensloop hebben voorgedaan.

Sinds enkele decennia neemt de incidentie van borstkanker bij de vrouw gestaag toe. Het risico om de aandoening te ontwikkelen wordt ook groter met het geboortjaar. In Frankrijk lijkt een vrouw die in 1953 geboren is 1,8 meer risico op borstkanker te lopen dan een vrouw die in 1928 geboren is (5). Bij vrouwen die in 1928 geboren zijn, loopt 1 vrouw op 14 het risico om deze kanker vóór de leeftijd van 75 jaar te ontwikkelen, terwijl dit aantal 1 op 8 bedraagt bij vrouwen die in 1953 geboren zijn. Het risico van overlijden ten gevolge van borstkanker daarentegen blijft vrij stabiel van generatie tot generatie. De relatieve stabiliteit ondanks de toename van de incidentie houdt verband met de verbetering van de behandelingen en de vroegtijdige diagnose. Vergeleken met andere Europese landen zijn zowel de incidentie van borstkanker als de mortaliteit bijzonder hoog in ons land (6).

Borstkanker bij mannen bestaat maar is zeer zeldzaam. In 2003 werden in België 81 gevallen van borstkanker bij mannen (waarvan 6 in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest) geteld. Dat is een bruto-incidentie van 1,6/100.000 inwoners.

2. Symptomen, diagnose, preventie en behandeling

2.1. Symptomatologie

Borstkanker kan visueel of door palpatie worden vastgesteld. Hij heeft dan de vorm van een kleine zwelling of een lokale verdikking die meestal pijnloos is. Andere mogelijke klinische tekens zijn schrompeling van de tepel, vervorming van de areola of borstonttrek, verschrompeling van de huid ter hoogte van het letsel, een buil of roodheid. Een verandering van de tepelpositie, vochtafscheiding of korsten op deze plaats moeten eveneens de aandacht trekken.

2.2. Diagnose

In dit hoofdstuk is het zeer belangrijk een onderscheid te maken tussen de diagnose- en de opsporingstechnieken. Bij de diagnose gaat het erom een symptoom te herkennen, terwijl opsporing gericht is op vrouwen die geen klachten hebben of ziekteverschijnselen vertonen. In paragraaf 2.3 worden de opsporingstechnieken besproken.

De diagnose is meestal gebaseerd op diverse technieken: anamnese en klinisch onderzoek (controle en palpatie), mammografie, echografie en biopsie. De mammografie is een radiologisch onderzoek waarbij een beeld van het borstweefsel wordt verkregen. Dikwijls is dit al voldoende om de aard van de tumor (goedaardig of verdacht) te bepalen en de rest van het borstweefsel te beoordelen. De digitale mammografie is momenteel in volle ontwikkeling en zou bepaalde voordelen moeten bieden, zoals de mogelijkheid om details uit te vergroten of contrasten te wijzigen. De echografie is vooral nuttig voor borsten die dens zijn op een mammografie (dit kan het geval zijn bij jonge vrouwen). Soms kan ze gebruikt worden om de diagnose te verfijnen. Met magnetische resonantie (IRM) zou men zeer kleine tumoren kunnen opsporen, maar deze techniek heeft zijn plaats in de diagnose van borstkanker nog niet veroverd (het aantal vals positieve resultaten is hoog). Ten slotte kan de zekerheidsdiagnose enkel gesteld worden na microscopisch onderzoek van verwijderd weefsel. Het weefsel kan verwijderd worden door microbiopsie met behulp van een naald (er wordt een klein stukje weefsel weggenomen) of door macrobiopsie (om voldoende grote hoeveelheden weefsel te verkrijgen (100 tot 300 mg)). Een chirurgische biopsie onder algemene verdoving is eveneens mogelijk.

Aan de hand van de medische check-up kan het vorderingsstadium van de kanker worden bepaald, om zo de meest aangewezen behandeling te kiezen.



Zulke check-up bestaat uit een biologisch luik (hemogram, leverwaarden, borstkankermerkers - CA 15-3) en het opsporen van long-, bot- en levermetastasen (7).

Bijzondere aandacht wordt geschonken aan het lichamelijk en psychisch welzijn van de vrouwen en aan de informatie die hen wordt verstrekt. Volgens het Europees parlement moet de diagnose snel aan de patiënte worden meegedeeld om de behandeling binnen 4 weken na de diagnosestelling te kunnen starten (8).

2.3. Opsporing

Volgens de aanbevelingen van het programma "Europa tegen Kanker" en de recentere programma's van het Europees Parlement zou elke vrouw tussen 50 en 69 jaar de mogelijkheid moeten hebben om elke 2 jaar een opsporingsmammografie te laten uitvoeren in een centrum dat borg staat voor de kwaliteit van het onderzoek. Om de mortaliteit significant te verminderen, zou 70% van de vrouwen uit deze leeftijdscategorie een dergelijk onderzoek moeten laten uitvoeren.

In België werd, naar aanleiding van een protocolakkoord tussen de Federale Staat, de Gemeenschappen en de Gewesten, een georganiseerd screeningsprogramma via mammotesten (mammografie die aan de kwaliteitscriteria van Europa tegen Kanker voldoet) op het getouw gezet. In 2001 lanceerde Vlaanderen zijn programma, in 2002 volgden het Brussels Hoofdstedelijk Gewest en de Franse Gemeenschap.

Vóór de lancering van het programma gebeurde de opsporing enkel door mammografie of door een mammografie en echografie van de borsten. De opsporingsonderzoeken gebeurden spontaan of waren afhankelijk van lokale initiatieven. Ondanks het georganiseerde programma, is dit tot op heden nog steeds de gang van zaken.

Volgens het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (9) berust de ontwikkeling van het georganiseerde programma hoofdzakelijk op 2 argumenten: vooreerst is de vroegtijdige behandeling van de tumor doorgaans minder ingrijpend en geeft ze een betere prognose. Bijkomend waarborgt het programma een betere kwaliteitscontrole van de opsporingsmammografie. Er moet echter een evenwicht worden gevonden tussen de voordelen van de opsporing en haar negatieve effecten. Deze zijn: vals positieve resultaten die leiden tot (onnodige en dure) aanvullende onderzoeken en grote ongerustheid bij gezonde vrouwen, vals negatieve resultaten die ten onrechte geruststellen en aan de basis kunnen liggen van een laattijdige diagnose, een zeer licht verhoogd risico ten gevolge van de bestraling tijdens de mammotest, en onnodig toegediende behandelingen voor tumoren die van nature occult gebleven zouden zijn. In bepaalde populaties werd na de introductie van de opsporing een verhoging van de incidentie waargenomen bij vrouwen van 50 tot 69 jaar die niet gepaard ging met een significante verhoging van de incidentie in de hogere leeftijdscategorieën. Dit duidt op een overdiagnose (10).

De beslissing om een screeningsprogramma voor borstkanker te organiseren, berust dan ook op nauwkeurig omschreven criteria wat de keuze van de doelpopulatie, de uit te voeren onderzoeken, de toegankelijkheid van de behandelingen enz. betreft. Europese aanbevelingen omschrijven trouwens de criteria inzake kwaliteitsborging voor de opsporingsmammografie (11).

De keuze van de leeftijdscategorie (50-69 jaar) is gebaseerd op wetenschappelijke argumenten (9). Tot op heden heeft geen enkele studie een voordeel aangetoond van een massale opsporing bij vrouwen van 40 tot 49 jaar. Het blijkt zelfs dat de negatieve effecten van de opsporing groter zouden zijn in deze leeftijdsgroep dan bij oudere vrouwen. Hoewel de doeltreffendheid van een systematische opsporing boven 69 jaar nog niet is aangetoond, worden heftige discussies gevoerd om de bovengrens tot 74 jaar te verhogen bij vrouwen zonder belangrijke comorbiditeit.

Wat de opsporingsonderzoeken ter aanvulling van de mammografie betreft, is er geen onbetwiste consensus over het nut om zelfonderzoek van de borsten of een jaarlijks volledig klinisch onderzoek door een arts te promoten (wat niet betekent dat ze moeten worden afgeschaft). Bovendien pleit geen enkele aanbeveling ervoor om de mammografie meteen te combineren met een echografie. Een uitzondering zijn hier de borstimplantaten (8), waarbij zelfs een NMR nodig kan zijn indien het om een subglandulair implantaat gaat omdat het te onderzoeken weefsel zo dun is. Aan de echografie zijn immers beperkingen verbonden als opsporingsmethode. Ze geeft een groot aantal vals positieven die aanleiding kunnen geven tot meer invasieve onderzoeken.

Er zijn echter nog vele discussies over dit onderwerp. De thermografie en de nucleaire magnetische resonantie worden ook niet aanbevolen voor het opsporen van borstkanker bij de algemene bevolking.



2.4. Behandeling

Een therapeutische strategie is onontbeerlijk voor het genezen van borstkankers die, in meer dan de helft van de gevallen, bij de diagnose al het locoregionale stadium voorbij zijn. Doorgaans bestaat ze uit een combinatie van chirurgie en radiotherapie, chemotherapie of hormoonbehandeling, en recenter ook immunotherapie (met trastuzumab).

De behandeling beoogt twee doelstellingen: enerzijds lokaal de tumor behandelen (primaire behandeling) en anderzijds recidive verhinderen (adjuvante behandeling). Chemotherapie kan in het ziekenhuis of ambulant worden uitgevoerd in één of meerdere cycli. De chirurgische mogelijkheden strekken zich uit van tumorectomie tot radicale mastectomie (steeds zeldzamer). Reconstructieve borstchirurgie is essentieel en kan meteen na de mastectomie of op een later tijdstip worden overwogen (18).

De duur van de behandeling verschilt naargelang het stadium van de tumor (afmetingen van de tumor, aantal en plaats van de aangetaste klieren, metastasen op afstand) en de reactie op de hormoonbehandeling of de chemotherapie (18). Zo weet men dat de aanwezigheid van oestrogenreceptoren (ER+) een voorspellende factor is voor de reactie op de hormoonbehandeling. Een andere factor die de behandelingsstrategie kan beïnvloeden is de aanwezigheid van epidermale groeifactorreceptoren-2 (HER-2). Het gaat hier om 15 tot 30% van de borstkankers. Voor deze HER-2- of HER-2-neu-patiëntes wordt volop onderzoek verricht en kan een duidelijke verbetering van de prognose worden verhoopt met nieuwe moleculen zoals trastuzumab (Herceptin) en lapatinib (Tykerb) (12). De therapeutische strategie wordt almaar meer geïndividualiseerd en op maat gekozen naargelang de kenmerken van de patiëntes en hun tumoren (20).

Ook de pijnbestrijding, de controle van de voedingstoestand, de bijwerkingen van de behandelingen, de immuunstatus, de psychische en psychoseksuele belasting van de patiëntes moeten in de therapie geïntegreerd worden.

In die context moet de behandeling van de borstkankerpatiëntes een multidisciplinair karakter hebben. Volgens het Europees Parlement moet een multidisciplinair borstcentrum aan de volgende criteria voldoen (13):

- ieder centrum moet op zijn minst 150 patiëntes opereren bij wie voor het eerst borstkanker is vastgesteld, de chirurgen gespecialiseerd in kwaadaardige en goedaardige aandoeningen moeten minimaal 50 operaties zelf uitvoeren. Vormen van samenwerking tussen ziekenhuizen kunnen overwogen worden indien de 150 operaties niet worden bereikt;
- het medisch team van een multidisciplinair borstcentrum moet gespecialiseerd zijn in kwaadaardige en goedaardige aandoeningen en regelmatig deelnemen aan vervolmakingsprogramma's. De chirurgen opereren enkel borsten;
- wekelijkse multidisciplinaire casusvergaderingen zijn verplicht en moeten georganiseerd worden in het centrum waar de patiënte geopereerd wordt.

In België berust het concept van de "borstkliniek" op een multidisciplinaire en geïntegreerde benadering van continue zorg voor de patiënten. Er moet voorzien worden in regels met betrekking tot de normen die van toepassing zijn op deze klinieken en hun erkenning (14). Een Koninklijk Besluit van 2003 bepaalt bovendien de normen waaraan de zorgprogramma's in de oncologie moeten voldoen om erkend te worden (15).

2.5. Preventie

De toediening van Tamoxifeen noch die van raloxifeen wordt momenteel aanbevolen als preventieve behandeling van vrouwen met een gering of normaal borstkankerrisico (16). Over het nut van de preventieve toediening van deze moleculen aan vrouwen met een hoog risico bestaat nog geen uitsluitsel. De patiënten moeten hoe dan ook correct worden ingelicht over de voordelen, maar ook over de potentiële bijwerkingen van deze preventie (17). Hetzelfde geldt voor de profylactische chirurgie (17). Bovendien moet nog bepaald worden wie die vrouwen met een hoog risico zijn. Genetische testen en meer in het bijzonder het opsporen van mutaties van de genen BRCA-1 en BRCA-2 kunnen in welomschreven omstandigheden overwogen worden, maar moeten gepaard gaan met een nauwlettende begeleiding voor en na de testen (18).

Gezien de zeer lange latentieperiode dient men zich voor ogen te houden dat het ontdekken van een kanker, hoe klein ook, het resultaat is van een carcinogeneseproces dat 25 jaar eerder is begonnen.



Tijdens de komende jaren moet het onderzoek dan ook toegespitst worden op de identificatie van de carcinogenese, te meer omdat de kenmerkende biochemische en moleculaire wijzigingen nu grotendeels geïdentificeerd zijn. Hun identificatie zou de ontwikkeling moeten toelaten van een preventiestrategie waarvan de onschadelijkheid één van de belangrijkste kenmerken is. Het bevorderen van de aangetoonde beschermende factoren (zoals beschreven in het volgende hoofdstuk) maakt integraal deel uit van de gezondheidspromotie.

3. Etiologie

Er worden diverse risicofactoren voor borstkanker aangehaald die genetisch, hormonaal en milieugebonden kunnen zijn. De familiale vormen met genetische predispositie vertegenwoordigen 5 tot 10% van de borstkankers (5). De invloed van de leeftijd, persoonlijke antecedenten van atypische hyperplasie en blootstelling aan natuurlijke oestrogenen worden duidelijk erkend. Momenteel worden talrijke studies uitgevoerd om de impact van andere factoren zoals voeding, alcoholgebruik, roken (actief en passief), ioniserende stralingen en bepaalde chemische producten op de incidentie van borstkanker aan te tonen (19). Het verschil in de incidentie naargelang het land en de vaststelling dat het risico in 1 of 2 generaties duidelijk is toegenomen bij vrouwen die van een gebied met lage incidentie van borstkanker naar een gebied met hoge incidentie zijn gemigreerd, pleit voor een invloed van externe, milieu- of gedragsfactoren. Dit is bijvoorbeeld het geval voor Japanse vrouwen die naar de Verenigde Staten gemigreerd zijn. Helaas moeten we vaststellen dat over de precieze boosdoener(s) nog weinig bekend is.

3.1. Predisponerende factoren

Het bestaan van predisponerende factoren betekent niet dat de betrokken persoon noodzakelijk borstkanker zal ontwikkelen. Ze duiden alleen op een kwetsbaarheid, die al dan niet tot het optreden van de ziekte zal leiden naargelang het individu en de context waarin het leeft.

3.1.1. Geslacht

Dit is de belangrijkste factor aangezien mannen slechts in 1% van de gevallen borstkanker ontwikkelen i.t.t. 70% van de vrouwen. Hierbij geldt dat, vergeleken met de mannen, deze vrouwen geen andere risico's vertonen m.u.v. het feit dat zij van het vrouwelijk geslacht zijn (20).

3.1.2. Leeftijd

Het risico op borstkanker bij de vrouw neemt vanaf 30 jaar toe met de leeftijd. In België wordt een snelle stijging vastgesteld vanaf 35 jaar (20).

3.1.3. Erfelijke factoren

Het risico op borstkanker is (2 tot 3 keer) groter bij vrouwen van wie de moeder, een zus of een dochter de ziekte heeft gekregen. Deze vrouwen ontwikkelen de kanker op een jongere leeftijd (vóór de menopauze). Bij vrouwen van wie een verwante in de tweede graad de ziekte heeft gehad, is het risico op borstkanker eveneens groter (iets minder dan 2 keer) (20). Een familiale voorgeschiedenis (eerste of tweede graad) wordt vermeld voor minder dan 1 vrouw op 10 met borstkanker (maar voor 35% van de vrouwen jonger dan 50 jaar die aan de ziekte lijden) (20).

3.1.4. Genetische factoren

Er zijn predispositiegenen voor borstkanker geïdentificeerd. Het gaat hoofdzakelijk om mutaties van de genen BCRA-1 en BCRA-2 (21). Talrijke andere genen worden er echter van verdacht aan de basis te liggen van erfelijke borstkankers die niet toe te schrijven zijn aan BRCA-1/BRCA-2 (men spreekt soms van BRCA-x-tumoren) hetzij alleen, zoals het gen van het eiwit p53 (syndroom van Li en Fraumeni met autosomaal-dominante transmissie), hetzij in combinatie (CYP1A1, ESR1, AIB1, CHEK2, enz.) (22). Het opsporen van genmutaties om het risico van kanker te beoordelen vóór de ziekte zich voordoet, roept heel wat vragen op en lijkt momenteel niet aanbevolen te zijn. Uitzonderingen hier zijn vrouwen van wie de familiale voorgeschiedenis een verhoogd mutatie-risico laat vermoeden (23).

3.1.5. Antecedenten

Persoonlijke antecedenten zoals baarmoederslijmvlies- of eierstokkanker, alsook een goedaardige atypische hyperplasie van de borst verhogen het risico dat de persoon een kwaadaardige borsttumor ontwikkelt (7).



3.1.6. Blootstelling aan natuurlijke oestrogenen

De totale en cumulatieve blootstelling van het borstweefsel aan oestrogenen lijkt de belangrijkste factor te zijn wat de ontwikkeling van borstkanker betreft. Vrouwen die vroegtijdig een bilaterale ovariëctomie hebben ondergaan, zonder ooit een substitutiebehandeling te hebben ondergaan, ontwikkelen geen borstkanker (20). Hoe meer een vrouw wordt blootgesteld aan oestradiol, d.w.z. hoe meer menstruatiecycli er zijn tussen de puberteit en de menopauze, des te groter het risico wordt om borstkanker te ontwikkelen. Zo is het risico verhoogd bij vrouwen die op jonge leeftijd (vóór 12 jaar) al beginnen te menstrueren, die pas laat (na de leeftijd van 55 jaar) de menopauze bereiken, die geen kinderen gebaard hebben en die hun eerste kind gebaard hebben toen ze ouder dan 30 jaar waren (24, 25).

3.2. Bekende verergerende factoren

3.2.1. Zwaarlijvigheid

Overgewicht in het begin van de menopauze verhoogt de incidentie van kanker na de menopauze (25). Zwaarlijvigheid en vooral de grotere hoeveelheid vetweefsel bevorderen namelijk de perifere omzetting van androgenen (afkomstig van de bijnieren) in oestrogenen.

3.2.2. Alcoholgebruik

Overmatig alcoholgebruik verhoogt het risico op borstkanker en dat risico verschilt naargelang de gebruikte hoeveelheid alcohol (25). Eén van de verklaringen voor dit verschijnsel zou zijn dat de alcohol de concentratie aan geslachtshormonen in het bloed verhoogt (20).

3.2.3. Hormoonsubstitutie therapie (HST)

Behandelingen op basis van oestrogenen en progestativa, zoals gegeven bij de menopauze, worden in verband gebracht met een verhoogd risico op borstkanker (25) en worden in ieder geval afgeraden na een diagnose van borstkanker (20).

3.2.4. Blootstelling aan ioniserende stralingen

Het risico op kanker ten gevolge van straling is aangetoond (25), maar zou afhankelijk zijn van de dosis en de leeftijd op het ogenblik van de blootstelling (vóór de leeftijd van 20 jaar) (7). Het is echter moeilijk het effect van lage doses of weinig frequente blootstellingen (bv. tijdens een mammografie) op de ontwikkeling van borstkanker te bepalen (20).

3.3. Mogelijke verergerende factoren

3.3.1. Voedingsfactoren

Al meer dan een eeuw vermoedt men dat voedingsfactoren een invloed uitoefenen op de ontwikkeling van kanker. Dit vermoeden ontstond meer in het bijzonder toen werd vastgesteld dat een algemene caloriebeperking de incidentie van experimentele kankers, en meer bepaald van borstkanker, verminderde. Aangezien de calorieën vooral door lipiden worden geleverd, wordt aangenomen dat een vetrijke voeding verantwoordelijk is voor een verhoogd risico om borstkanker te ontwikkelen. Het verbruik van dierlijke vetten (vooral aanwezig in rood vlees) werd in dat verband lang genoemd, evenals dat van verzadigde vetzuren (26). Deze waarnemingen staan evenwel nog altijd ter discussie (27). Bepaalde tijdschriften uit de recente literatuur concluderen dat er geen verband bestaat tussen dit type van voedingsmiddelen (dierlijke vetten afkomstig van rood vlees of melkproducten) en het risico op borstkanker (26, 28, 29). Ten slotte zou het risico op borstkanker meer verband houden met de totale hoeveelheid opgenomen calorieën dan met de vetten zelf. Noteer ook dat een overmatig gebruik van geraffineerde suikers en koolhydraten genoemd wordt als risicofactor voor het ontwikkelen van kanker door insulineresistentie (20).

3.3.1.1. Heterocyclische amines

De rol van de heterocyclische amines, die tijdens de bereiding van voedingsmiddelen vrijkomen, in de verhoging van het borstkankerrisico lijkt bewezen (20).



3.3.2. Blootstelling aan chemische verbindingen, de hormoonverstorende stoffen

Sinds een halve eeuw worden in de industrielanden tienduizenden chemische verbindingen geproduceerd en gebruikt. Er worden nog altijd aanzienlijke hoeveelheden uitgevoerd. Vele van die verbindingen zijn niet biologisch afbreekbaar en blijven in het milieu aanwezig. In geval van absorptie/inademing stapelen ze zich op in levende wezens en meer in het bijzonder bij de mens, die zich aan het einde van de voedselketen bevindt. Vele van die verbindingen imiteren of verstoren hormonale effecten, vergelijkbaar met deze die door natuurlijke hormonen worden veroorzaakt. Er wordt vooral een effect waargenomen op de endocriene functies en hormoonafhankelijke kankers (borst, endometrium, ovarium, prostaat, teelballen). Wat borstkanker betreft kunnen lichaamsvreemde oestrogenen (xenoestrogenen), die dezelfde werking hebben als lichaamseigen oestrogenen, de effecten van de laatstgenoemde hormonen versterken en het risico verhogen. De mechanismen die hierbij een rol spelen zijn echter uiterst complex, wat het moeilijk maakt om conclusies te trekken.

- Lichaamsvreemde oestrogenen zijn in zeer geringe concentraties aanwezig en hebben een (veel) geringere oestrogene werking dan natuurlijke oestrogenen zoals oestradiol. Toch zouden ze volgens sommigen een essentiële rol kunnen spelen bij het ontstaan van oestrogeenafhankelijke kankers. Die opvatting berust op de werkingsmechanismen die zowel op natuurlijke oestrogenen als op xenoestrogenen van toepassing zijn. Vooreerst zijn alleen vrije oestrogenen – d.w.z. oestrogenen die niet gebonden zijn aan dragereiwitten – biologisch actief. Natuurlijke oestrogenen zijn dikwijls 999/1000 gebonden, zodat zeer weinig moleculen beschikbaar zijn om de biologische activiteit uit te oefenen. Xenoestrogenen daarentegen zijn slechts zeer zwak of helemaal niet gebonden (30). In die omstandigheden kunnen xenoestrogenen met een geringe intrinsieke activiteit effecten uitoefenen die vergelijkbaar zijn met die van oestradiol. Vervolgens is er de omstandigheid dat hormoonverstorende stoffen geen drempel effect hebben en bijgevolg met de concentratie van één molecule al een biologisch effect kunnen uitoefenen (31). Er zijn ook zeer veel synergetische effecten (32). Ten slotte komen bij de metabolisatie van xenoestrogenen dikwijls genotoxische, dus kankerverwekkende, metabolieten vrij wat niet het geval is voor natuurlijke oestrogenen (33). Bovendien blijven de effecten van de oestrogenen niet beperkt tot een agonistische/antagonistische werking, uitgeoefend door het binden aan een nucleaire receptor. Oestrogenen werken ook op andere manieren, bijvoorbeeld door het stimuleren van de hypothalamus-hypofyse-as. Dit verstoort de endocriene functies, wat tot hyperprolactinemie kan leiden (34, 35, 36, 37). Verbindingen met deze eigenschap verhogen het risico op borstkanker. Dat is het geval voor bepaalde neuroleptica zoals salpiride. Het geldt ook voor reserpine, het bloeddrukverlagende alkaloïde, afkomstig van *Rauwolfia serpentina*, dat aan miljoenen vrouwen werd toegediend en later verboden werd omdat het hyperprolactinemie veroorzaakte (38). Stress doet de prolactinespiegel ook stijgen.
- De effecten van oestrogenen zijn dus allerminst beperkt tot die waarbij de oestrogeenreceptor betrokken is.
- Momenteel worden overal ter wereld duizenden hormoonverstorende stoffen gebruikt. Vooral pesticiden en weekmakers worden soms in zeer grote hoeveelheden gebruikt. Wat de pesticiden betreft, is DDT bij ons verboden maar nog altijd aanwezig in ingevoerde voedingsmiddelen uit landen waar het gebruik nog is toegestaan (tropische landen). Triazines, waaronder atrazine, die op grote schaal in de landbouw gebruikt worden, verontreinigen massaal de watervoorraden. Hun oestrogene effecten worden in twijfel getrokken omdat de oestrogeenreceptor er niet bij betrokken is. De stimulatie van het hypothalamo-pituitair systeem is aangetoond (36) en wordt gebruikt als verklaring voor het verband dat in Kentucky (VS) werd waargenomen tussen de gebruikte hoeveelheid atrazine per district en de frequentie van borstkanker in hetzelfde district (37). Wat de weekmakers betreft, worden ftalaten massaal (als weekmakers voor kunststoffen) gebruikt in de levensmiddelenindustrie, evenals octyl- en nonylfenolen. Hun oestrogene werking is uitermate zorgwekkend omdat deze moleculen vrijkomen in dranken die in kunststofhouders worden verkocht. Dioxines ten slotte verstoren eveneens de werking van het endocrien systeem, niet alleen door hun oestrogene en anti-oestrogene effecten, maar ook omdat ze de werking van de schildklier en de pancreas beïnvloeden. Langdurige blootstelling aan geringe concentraties 2-, 3-, 7-, 8-TCCD (Sevesodioxine), zoals waargenomen in professionele kringen, leidt tot een verdubbeling van het borstkankerrisico (39). Een éénmalige blootstelling aan een hoge concentratie lijkt de incidentie van borstkanker licht te verlagen, maar de totale incidentie van kanker te verhogen (40). De anti-oestrogene effecten openbaren zich dan sneller.



- Een reeks epidemiologische studies bevestigt het bestaan van een verband tussen blootstelling aan xenoestrogenen en de incidentie van borstkanker. In 1990 al toonden twee studies een verband aan tussen blootstelling aan pesticiden met een oestrogene werking en de ontwikkeling van borstkanker. In de eerste plaats toonde de Finse studie van Mussalo-Ranhamaa et al (41) een correlatie aan tussen de concentratie beta-hexachlorocyclohexaan ((-HCH), een metaboliet van lindaan) en de frequentie van borstkanker. Vervolgens werd in Israël een daling met 8% vastgesteld van de mortaliteit door borstkanker tussen 1976 en 1986, een tiental jaar nadat drie oestrogene pesticiden verboden werden en hun concentraties in de moedermelk spectaculair gedaald waren (42). Deze bevindingen werden bevestigd door een reeks andere studies die betrekking hadden op pesticiden en PCB's (43), DDT en zijn metaboliet DDE (44, 45, 46), beta-HCH (47). Dit zijn stuk voor stuk pesticiden met een oestrogene werking. Een Luikse case-controlstudie uit 1999-2000 toonde bloedconcentraties aan van DDT (hoofdzakelijk zijn metaboliet p, p'-DDE) en HDB (hexachloorbenzeen) die duidelijk hoger waren bij vrouwen met borstkanker dan in de controlegroep (48).
- Bepaalde auteurs ontkrachten evenwel de hypothese van een bestaand verband tussen borstkanker en hormoonversturende stoffen, meer in het bijzonder PCB's en DDE (49). Duidelijke conclusies blijken moeilijk te trekken, te meer omdat er tussen de meeste epidemiologische studies verschillen zijn wat de opgespoorde verbindingen, de geselecteerde populaties, het tijdstip van de bloedafnames, de gebruikte analysemethoden, enz... betreft (48).

Uit dit alles kunnen we concluderen dat de huidige resultaten bepaalde twijfels laten bestaan over de impact van hormoonversturende stoffen op borstkanker en dat bepaalde vragen onbeantwoord blijven: wat zijn de gevolgen op lange termijn van een cumulatieve blootstelling aan een mengsel van verschillende chemische stoffen? Welke invloed heeft de blootstellingstijd tijdens een leven (*in utero*, neonataal, tijdens de vroege kinderjaren, enz...)? Wat te zeggen over de latentie tussen de blootstelling en het optreden van een gezondheidseffect? (48)

3.4. Omstreden verergerende factoren

3.4.1. Roken

Het effect van actief en passief roken is geen duidelijke risicofactor voor borstkanker. De vraag blijft open.

3.4.2. Orale contraceptiva

Het verband tussen het gebruik van orale contraceptiva en het risico van borstkanker staat nog ter discussie (7). Het eventuele effect zou verband kunnen houden met de jonge leeftijd waarop iemand begint contraceptiva te gebruiken (vooral vóór de leeftijd van 20 jaar), het bestaan van een familiaal risico of dat van een mutatie in het BRCA-1 gen (25). Als er al een effect is dan is het te verwaarlozen en moet het vooral worden gerelativeerd ten opzichte van de andere risicofactoren voor deze kanker (20).

3.4.3. Deodoranten, antitranspiranten en ontharingsmiddelen voor de oksels

Aluminiumzouten en parabenen worden met de vinger gewezen, maar een verhoging van het borstkankerrisico door het gebruik van deze producten werd nooit epidemiologisch aangetoond (20).

3.4.4. Chronisch gebruik van antibiotica

Een studie toonde recent een statistisch verband aan tussen het chronisch gebruik van antibiotica (alle klassen samen) en het risico op borstkanker. De aantasting van de darmflora en dus de vermindering van de bescherming tegen bepaalde toxische substanties zou aan de basis liggen van dit verband. De resultaten van deze studie moeten echter nog bevestigd worden (20).

3.4.5. Natuurlijke en kunstmatige uv-stralen

Dit zijn erkende kankerverwekkende agentia, maar hun impact op borstkanker werd nooit aangetoond en zou zelfs positief kunnen zijn omdat de ze aanmaak van vitamine D stimuleren (20).

3.4.6. Virale agentia

Er zijn geen bewijzen voor de etiologische rol van virale agentia.



3.4.7. Densiteit van het borstweefsel

Het risico op borstkanker zou groter kunnen zijn bij vrouwen met dense borsten, vooral dan als zij nooit kinderen hebben gebaard (25).

3.5. Beschermende factoren

3.5.1. Borstvoeding

Langdurig zogen van kinderen lijkt vrouwen te beschermen tegen borstkanker (20, 25) en meer in het bijzonder tegen premenopauzale kanker (7).

3.5.2. Lichaamsbeweging

Zoals voor andere kankers gaat gematigde, recreatieve (niet-competitieve) lichaamsbeweging gepaard met een daling van het risico.

3.5.3. Voedingsfactoren

Fruit en groenten, waarvan lang werd aangenomen dat zij potentieel bescherming bieden tegen borstkanker (25), staan recent opnieuw ter discussie (26). Hetzelfde geldt voor soja, vitamines A, C, E en bètacaroteen (20). Een goede foliumzuurstatus daarentegen zou een positief effect kunnen hebben op borstkanker (zoals op darmkanker) (20) en zou een sterk preventief effect hebben bij vrouwen die alcohol drinken (25, 26). Bepaalde types van groenten, zoals kolen, bevatten bijzondere chemische verbindingen (zoals isocyanaten) die een beschermend effect zouden kunnen uitoefenen tegen borstkanker. Dit moet echter nog worden bevestigd (26). Wat lipiden betreft, werd het belang van de kwaliteit van de voedingsvetzuren lang onderzocht in het kader van een reeks studies die de verergerende effecten van verzadigde en ω -6 meervoudig onverzadigde vetzuren (linolzuur, onder meer in zonnebloem- of mais) aantoonde, maar ook de beschermende effecten van ω -3 meervoudig onverzadigde vetzuren (bv. linoleenzuur in vette vis). Uiteindelijk zou het evenwicht tussen beiden een rol spelen op dit vlak: een hoge verhouding tussen " ω -3 meervoudig onverzadigde vetzuren en ω -6 meervoudig onverzadigde vetzuren" kan beschouwd worden als beschermend (26). Een totale verlaging van het verbruik van vetzuren van alle types lijkt in ieder geval geen bescherming te bieden tegen borstkanker (26). Besluit: op voedingsvlak moet nog veel onderzoek worden verricht om duidelijke aanbevelingen te kunnen doen. Hierbij moet de nodige aandacht worden geschonken aan de impact van de voeding en alcoholgebruik tijdens de prepuberteit, wat nu nog onvoldoende gebeurt (26).

3.5.4. Aspirine

Het gebruik van aspirine zou het risico op borstkanker kunnen verlagen, maar momenteel zijn aanbevelingen voor het preventieve gebruik van deze substantie niet aan de orde (vooral omwille van de bijwerkingen) (20).

3.6. Risicogroepen

Bepaalde risicofactoren kunnen een specifieke screening verantwoorden. Het gaat om vrouwen met familiale antecedenten van borst- of ovariumkanker bij verwanten in de eerste (of tweede) graad, vooral wanneer ze jonger waren dan 50 jaar toen deze kanker zich openbaarde; vrouwen met persoonlijke antecedenten van borstkanker (inclusief carcinomen *in situ*); vrouwen met een genetische predispositie (BRCA-1 en -2); vrouwen met persoonlijke antecedenten voor de ziekte van Hodgkin of andere oncologische aandoeningen die tijdens de kinderjaren zijn opgetreden (9).

4. Toestand in Brussel

4.1. Blootstelling aan de risicofactoren

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de milieugebonden risicofactoren en deze kanker, noch op nationaal nog op gewestelijk niveau. De in de bovengenoemde studies aangehaalde pesticiden, waarvan het verband met deze kanker niet duidelijk is aangetoond, zijn momenteel verboden in België. Echter, afgezien van hun persistentie in het milieu worden ze nog altijd gebruikt in de derde wereld en kunnen ze ons via de import toch nog bereiken. De bovengenoemde Luikse studie uit 1999-2000 toont aan dat er nog wel degelijk sporen van DDE teruggevonden worden, bijvoorbeeld in ons organisme (48).



4.2. Incidentie en mortaliteit

Alle tumoren, en dus alle borstkankers, worden sinds 1983 geregistreerd in het Nationaal Kankerregister, maar de gegevens voor de Franstaligen zijn al jaren weinig betrouwbaar. Onlangs werd een nieuwe structuur, de Stichting Kankerregister (zie 5. Bronnen), opgericht. Deze stichting heeft al de gegevens afgeleverd voor de periode 1999-2005.

Voor heel België bedroeg het aantal geregistreerde nieuwe gevallen van borstkanker 9.405 in 2005, wat overeenstemt met een leeftijdsgestandaardiseerde incidentie (Europese populatie) van 146,4 persoonsjaren.

De incidentie van borstkanker verschilt naargelang de leeftijd: 24% van de borstkankers treedt op voor de leeftijd van 50 jaar, 50% tussen 50 en 69 jaar, en 26% vanaf 70 jaar en ouder (50).

Wat Brussel betreft, stellen wij vast dat 886 gevallen van borstkanker geregistreerd werden in 2005. Dit stemt overeen met een leeftijdsgestandaardiseerde incidentie (Europese populatie) van 152,5/100.000 persoonsjaren. Hiermee is Brussel het gewest met de hoogste incidentie van borstkanker in België. Ons land kent de hoogste incidentie van borstkanker in Europa.

Op het vlak van de mortaliteitsstatistieken waren er in 2004 2.286 overlijdens door borstkanker bij vrouwen in België. In Brussel overleden datzelfde jaar 228 vrouwen aan de gevolgen van borstkanker, wat een leeftijdsgestandaardiseerde mortaliteit geeft van 30,7/100.000 vrouwen. Dit cijfer bedroeg 27,0/100.000 vrouwen in 2006.

Volgens het Observatorium voor Gezondheid en Welzijn (50) (zie 5. Bronnen) bedroeg de gemiddelde mortaliteit voor de periode 1998-2004 46,5/100.000 vrouwen. Dit stemt overeen met 4,3% van alle overlijdens en met 19,3% van de overlijdens door kanker. Borstkanker is hiermee de voornaamste oorzaak van overlijden door kanker bij de vrouw.

De mortaliteit door borstkanker stijgt met de leeftijd. In Brussel doet zich sinds 2003 een daling van de mortaliteit voor in de leeftijdsgroep van 50-69 jaar. Voor de andere leeftijdscategorieën blijft het cijfer stabiel in de tijd.

4.3. Dekking van de opsporing

Het programma voor het systematisch en gratis opsporen van borstkanker werd in juni 2002 gestart in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest. De coördinatie van dit programma is, in overeenkomst met de Gemeenschappelijke GemeenschapsCommissie (GGC), toevertrouwd aan de vzw "Referentiecentrum voor de opsporing van borstkanker" Brumammo (zie hoofdstuk 5. Bronnen)ⁱ.

Het georganiseerde programma bestaat uit een tweejaarlijkse gratis screening d.m.v. mammografie (mammotest) die wordt aangeboden aan alle vrouwen van 50 tot 69 jaar. Zij kunnen hierop een beroep doen door een uitnodiging die automatisch elke 2 jaar rond de verjaardag van de vrouw wordt verzonden of een voorschrift van een arts voor te leggen in een erkend mammografiecentrum. De kwaliteitscontrole van de radiologie is geïntegreerd in het georganiseerde programma. Zij omvat een controle van de installaties, een controle van de fotokwaliteit (kwaliteit van het beeld en positionering van de borst) en een systeem van dubbele beoordeling van de foto's. Hierbij kent de tweede radioloog de resultaten de eerste niet. Bij tegenstrijdigheid tussen de bevindingen van beiden wordt het advies van een derde radioloog gevraagd.

Vóór de lancering van het programma liep in Brussel sinds enkele jaren een proefprogramma om de opsporing van borstkanker bij vrouwen van 50 tot 69 jaar door mammografie te promoten. Volgens het Intermutualistisch Agentschap (51) bereikte de spontane opsporing door mammografie vóór de start van het programma, in 1999-2000, al een dekking van 47% in Brussel. In 2004-2005 (52) liet 52% van de Brusselse vrouwen een mammografie uitvoeren, maar nam slechts 6,6% deel aan het georganiseerde mammotestprogramma. Er was dus een stijging van de totale dekking, met een lichte daling van het aantal mammografieën buiten het georganiseerde programma om (van 48% in 2000-2001 naar 45% in 2004-2005).

ⁱ Volgens een protocolakkoord dat de diverse bevoegde instanties bindt, is de financiering van de mammografieën ten laste van het Ministerie van Sociale Zaken, terwijl alle andere taken die nodig zijn voor de organisatie van het programma (uitnodigingen, sensibilisering enz.) bekostigd worden door de Gemeenschappen (voor Brussel gaat het om de Franse en de Vlaamse gemeenschap en de GGC van het Brussels Hoofdstedelijk Gewest).



Slechts zeer weinig vrouwen zetten de stap van één optie naar de andere. Noteer evenwel dat, door een technisch probleem, een deel van de uitnodigingen niet kon worden verzonden (zowel in Brussel als in Wallonië), wat de interpretatie van deze resultaten beperkt. Zo kon, voor de periode 2003-2004, slechts 59,7% van de vrouwen van 49 tot 69 jaar die in het Nationaal register waren ingeschreven, worden uitgenodigd in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest (50). Volgens Brumammo (53) ondergingen 4.732 van de 50.801 vrouwen die in 2007 werden uitgenodigd een Mammotest, wat een deelnemingspercentage van 9,3% geeft bij de uitgenodigde vrouwen.

Een belangrijk punt dat door het Observatorium voor Gezondheid en Welzijn van Brussel-Hoofdstad onder de aandacht wordt gebracht, is de correlatie tussen het deelnamepercentage aan de mammotest per statistische sector van het gewest en het aandeel van de vrouwen zonder werk of met een lager mediaan inkomen in deze statistische sector. Blijkbaar bereikt het programma vooral de vrouwen uit de achtergestelde buurten. Op die manier kan de werkelijke impact van het programma momenteel niet worden beoordeeld omdat er te weinig gegevens beschikbaar zijn over de incidentie van nieuwe gevallen van borstkanker in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest. Het zal bijgevolg nog jaren duren voor men eventueel de verwachte impact op de mortaliteit kan meten.

5. Hulpmiddelen en enkele nuttige adressen

- BRUMMAMMO vzw, Brussels Coördinatie Centrum voor Borstkankeropsporing, Leuvensesteenweg 479, 1030 Brussel, tel: 02/736 19 84, fax: 02/742 21 33, e-mail: info@brumammo.be, <http://www.brumammo.be>.
- Stichting Kankerregister, Koningsstraat 215, 1210 Brussel, tel: 02/250 10 13, fax: 02/250 10 11.
- Observatorium voor Gezondheid en Welzijn, Gemeenschappelijke GemeenschapsCommissie van Brussel-Hoofdstad, Louizalaan 183, 1050 Brussel. tel: 02/552 01 89, fax: 02/502 59 05, e-mail: observat@ccc.irisnet.be. <http://www.observatbru.be>.
- Stichting tegen Kanker, Leuvensesteenweg 479 1030 Brussel, tel:02/736 99 99, Kankerfoon: 0800/15802, email: info@cancer.be, <http://www.kanker.be/>
- Documentatiecentrum van het Plaatselijk Centrum voor Gezondheids promotie (PCGP) van Brussel, Emile de Becolaan 67, 1050 Brussel, tel. 02/639.66.81, fax. 02/639.66.86, e-mail: clps.doc@swing.be, internetsite: <http://www.clps-bxl.org>.

6. Conclusie

Borstkanker is een prioritair probleem voor de volksgezondheid. Er wordt dan ook veel onderzoek verricht om de diverse risicofactoren van deze ziekte beter te documenteren. Wat het verband met milieufactoren betreft, kunnen weinig formele conclusies worden getrokken omwille van het gering aantal uitgevoerde studies of het tegenstrijdige karakter van de resultaten. Het hoog aantal gevallen van borstkanker in bepaalde industrielanden of in bepaalde gebieden doet evenwel vragen rijzen. Het verderzetten van de epidemiologische studies, om zo de risicofactoren beter te bepalen en over een kwantitatieve wetenschappelijke basis te beschikken om het gezondheidsbeleid te beïnvloeden, moet een prioriteit blijven in de strijd tegen deze ziekte. Hetzelfde geldt voor het mobiliseren van alle preventieactoren ten einde de vrouwen te sensibiliseren voor de screeningprogramma's.

Noteer evenwel dat de opsporing geen preventieve maatregel is. Wanneer de diagnose wordt gesteld, is de ziekte al ingetreden. Dat geldt meer in het bijzonder voor kankers met een lange latentieperiode. Het is dus essentieel om een daadwerkelijke preventie uit te bouwen op het niveau van de risicofactoren zodat deze kunnen worden gecontroleerd.

Bronnen

1. Stichting Kankerregister Cancer Incidence in Belgium: 2004-2005. Deel 1.
2. FOD ECONOMIE – ALGEMENE DIRECTIE STATISTIEK EN ECONOMISCHE INFORMATIE. «Doodsoorzaken – volgens geslacht, absolute cijfers (1993-1997)». 1998/2006. Downloadbaar via het adres: http://www.statbel.fgov.be/figures/d364_fr.asp#top
3. FOD ECONOMIE – ALGEMENE DIRECTIE STATISTIEK EN ECONOMISCHE INFORMATIE. «Belangrijkste doodsoorzaken (1994-1997)». 1998/2006. Downloadbaar via het adres: http://www.statbel.fgov.be/figures/d364_fr.asp#top



4. STICHTING KANKERREGISTER BELGIUM: «Females, number of invasive tumours per localisation and age group in 2003».
5. TRETARRE B., GUIZARD A.V., FONTAINE D., 2004. «Les membres du réseau Francim et le CépiDc-Inserm. Cancer du sein chez la femme : incidence et mortalité, France 2000». BEH, 44:209-10.
6. GLOBOCAN 2002, IARC. Western Europe-Breast. Downloadbaar via het adres: http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/Table2_sel.htm
7. MOUSSEAU M., GARNIER C., 2002. «Cancer du sein : épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques». Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique, 26(1):7-21. Downloadbaar via het adres: <http://dossier.univ-st-etienne.fr/lbti/www/acomen/revue/2002/pdf1/mousseau.pdf>.
8. EUROPEES PARLEMENT. «Resolutie van het Europees parlement over borstkanker (2002/2279(INI))». Straatsburg 2003.
9. FEDERAAL KENNISCENTRUM VOOR DE GEZONDHEIDSZORG. «Opsporing van borstkanker». KCE reports vol. 11B. 2005.
10. ZAHL P.H., STRAND B.H., MAEHLEN J., 2004 «Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study». BMJ, 328(7445):921-4.
11. EUROPEAN COMMISSION. «European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis». Fourth Edition.
12. PICCART-GEBHART M., 2006. «Progrès dans le traitement médical du cancer du sein». Bordet News 78. Downloadbaar via het adres: <http://www.bordet.be/fr/infosmed/publica/news/78/10.htm>
13. JÖNS K., 2003. «Une stratégie européenne contre le cancer du sein. Le Parlement réclame un dépistage par mammographie et des centres du sein». Persbericht.
14. BELGISCHE KAMER VAN VOLKSVERTEGENWOORDIGERS, 2005. «Resolutie betreffende de implementatie en normering van borstklinieken in België». Tekst aangenomen in plenaire vergadering. Doc 51 1532/006.
15. Koninklijk besluit houdende vaststelling van de normen waaraan het zorgprogramma voor oncologische basiszorg en het zorgprogramma voor oncologie moeten voldoen om te worden erkend. 21 maart 2003. BS van 25.04.2003. Gecorrigeerd door het erratum, gepubliceerd in het BS van 02.06.2003.
16. NATIONAL GUIDELINES CLEARINGHOUSE, 2001. «Chemoprevention of breast cancer. A joint guideline from the Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) and the Canadian Breast Cancer Initiative's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer». CMAJ, 164(12) :1681-90.
17. NELSON H.D., HUFFMAN L.H., FU R., HARRIS E.L., 2005. «Clinical Guidelines. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: Systematic Evidence Review for the U.S». Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 143:362-379.
18. NATIONAL GUIDELINES CLEARINGHOUSE, 2005. «Breast Cancer». Philadelphia (PA) : Intracorp.
19. THE COLLABORATIVE ON HEALTH AND THE ENVIRONMENT. «CHE Toxicant and Disease Database». Breast cancer. Downloadbaar via het adres: <http://database.healthandenvironment.org/index.cfm>.
20. PUDDU M., TAFFOREAU J., 2005. «Opportunité van borstkankerscreening bij vrouwen van 40 tot 49 jaar». Stand van zaken in België: elementen voor een gezondheidsbeleid. IPH/EPI Reports 2005-001.
21. REMONTET L., BUEMI A., VELTEN M., JOUGLA E., ESTEVE J., 2003. Réseau français des registres du cancer, Francim Hôpitaux de Lyon, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Inserm, Institut de veille sanitaire, InVS. «Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000». Trétarre B. Sein, 2003: 99-105.



22. LACROIX M., LECLERCQ G., 2005. «The "portrait" of hereditary breast cancer». *Breast Cancer Res Treat*, 89(3):297-304.
23. U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2005. Clinical Guidelines. «Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: Recommendation Statement». *Ann Intern Med*, 143:355-361.
24. MEDINA D., 2005. «Mammary developmental fate and breast cancer risk». *Endocrine-Related Cancer*, 12:483-495.
25. DUMITRESCU R.G., COTARLA I., 2005. «Understanding breast cancer risk - where do we stand in 2005»? *J Cell Mol Med*, 9(1):208-221.
26. HANF V., GONDER U., 2005. «Nutrition and primary prevention of breast cancer: foods, nutrients and breast cancer risk». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 123(2):139-49.
27. GONZALEZ C.A., 2006. «The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)». *Public Health Nutr*, 9(1A):124-6.
28. PARODI P.W., 2005. «Dairy product consumption and the risk of breast cancer». *J Am Coll Nutr*, 24(6 Suppl):556S-68S.
29. AL SARAQBI W., SALHAB M., MOKBEL K., 2005. «Dairy products and breast cancer risk: a review of the literature». *Int J Fertil Womens Med*, 50(6):244-9.
30. BRANHAM W.S., DIAL S., BAKER M.E., MOLAND C., SHEEHAN D.M. «Assessment of xenoestrogen binding to rat and human estrogen binding proteins». Presentatie op het colloquium over hormoonverstorende stoffen in Kopenhagen van 27-30/05/2000. Boek van samenvattingen blz. 81-82.
31. WELSHONS W.V., NAGEL S.C., THAYER K.A., JUDY B.M., VOM SAAL F.S, 1999. «Low dose bio activity of xenoestrogens in animals : fetal exposure to low doser of methoxychlor and other xenoestrogens increases adult prostate size in mice». *Toxicology and Industrial Health*, 15: 12-25.
32. HOWARD C.V., 1997. «Synergistic effects of chemical mixtures. Can we rely on traditional toxicology»? *The Ecologist*, 27: 192-195.
33. BRADLOW H.L., DAVIS D.L., LIN G., SEPKOVIC D., TIWARI R., 1995. «Effects of pesticides on the ratio 161/2 –Hydroxyestrone : a biologic marker of breast cancer risk». *Environ. Health Perspect*, 103 (Suppl 7):147-150.
34. WELSCH C.W., 1978. «Prolactin and the development and progression of early neoplastic mammary gland lesions». *Cancer Research*, 38: 4054-4058.
35. WATSON C.S., PAPPAS T.C., GAMETCHW B., 1995. «The other Estrogen Receptor in the Plasma Membrane : Implications of the Actions of Environmental Estrogens». *Environ. Health Perspect*, 103 (Suppl 7): 41-52.
36. COOPER R.L., STOKER T.E., GOLDMAN J.M., HEIN J., TYREY L., 1996. «Atrazine disrupts hypothalamic control of pituitary – ovarian function». *Toxicologist*, 30: 66.
37. KETTLES M.A., BROWNING S.R., SCOTT PRINCE T., HORSTMAN S.W., 1997. «Triazine herbicide exposure and breast cancer incidence : an ecologic study of Kentucky Counties». *Environ. Health Perspect*, 105: 1222-1227.
38. ROSS R.K., PAGANINI – HILL A., KRAILO M.D., GERKINS V.R., HENDERSON B.E., PIKE M.C., 1984. «Effects of reserpine on prolactin levels and incidence of breast cancer in post-menopausal women». *Cancer Research*, 44 : 3106-3108.
39. FLESCH – JANYS D., BERGER J., MANZ A., NAGEL S., OLLROGE I., 1993. «Exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins and furans and breast cancer mortality in a cohort of female workers of a herbicide producing plant in Hamburg, Germany». *Proceedings of the 1993 Dioxin Conference, Vienna, 9 september 1993* pp 381-384.
40. BERTAZZI P.A., PESATORI A.C., CONSONNI D., TIRONI A., LANDI M.T., ZOCCHETTI C., 1993. «Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8 – tetrachlorodibenzo-para-dioxin». *Epidemiology*, 4 : 398-406.



41. MUSSALO-RANHAMAA H., HASANEN E., PYYSALO H., ANTERVO K., KAUPPILA R., PANTZAR P., 1990. «Occurrence of Beta-Mexachloro cyclohexane in breast cancer patients». *Cancer*, 66 : 2124-2128.
42. WESTIN J.B., RICHTER, E., 1990. «The Israeli breast cancer anomaly». *Annals of the New York Academy of Sciences*, 609: 269-279.
43. FALCK F.Y., RICCI A.Jr., WOLFF M.S., GODBOLD J., DECKERS J., 1992. «Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer». *Archives of Environmental Health*, 47: 143-146.
44. WOLFF M.S., TONIOLO P.G., LEE E.W., RIVERA M., DUBIN M., 1993. «Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer». *Jl. Natl Cancer Inst*, 85: 648-652.
45. DEWAILLY E., DODIN S., VERREAULT R., AYOTTE P., SAUVE L., MORIN J., 1994. «High organochlorine body burden in women with estrogen receptor-positive breast cancer». *Jl. Natl Cancer Inst*, 86: 232-234.
46. WOLFF M.S., TONIOLO P.G., 1995. «Environmental Organochlorine Exposure as a potential etiologic Factor in Breast Cancer. *Environ. Health Perspect*», 103 (Suppl 7): 141-145.
47. HOYER A.P., GRANDJEAN P., JORGENSEN T., BROCK J.W., HARTVIZ A., 1998. «Organochlorine exposure and risk of breast cancer». *Lancet*, 352: 1816-1820.
48. CHARLIER C., ALBERT A., HERMAN P., HAMOIR E., GASPARD U., MEURISSE M., PLOMTEUX G., 2003. «Breast cancer and serum organochlorine residues». *Occup Environ Med*, 60(5):348-51.
49. SAFE S., 2004. «Endocrine disruptors and human health: is there a problem». *Toxicology*, 205(1-2):3-10.
50. OBSERVATORIUM VOOR GEZONDHEID EN WELZIJN VAN BRUSSEL-HOOFDSTAD. De dossiers van het Observatorium. Evaluatierapport van het georganiseerde screeningsprogramma voor borstkanker in het Brussels Gewest. Periode: juni 2002 tot december 2005. Gemeenschappelijke Gemeenschapscommissie. Downloadbaar via het adres: http://www.observatbru.be/fr/Sante/Cancer_sein_prot.pdf
51. INTERMUTUALISTISCH AGENTSCHAP, 2006. Screeningsprogramma voor borstkanker. Periodes 2001-2002 en 2003-2004. Rapport nummer 4 van het Intermutualistisch Agentschap.
52. FABRI V., REMACLE A., MERTENS R., 2007. Intermutualistisch Agentschap. Screeningsprogramma voor borstkanker. Periodes 2002-2003 en 2004-2005. Rapport nummer 5 van het Intermutualistisch Agentschap.
53. BRUMAMMO. «Activiteitenverslag 2007». April 2008.

Auteur(s) van de fiche

BOULAND Catherine, JONCKHEER Pascale

Revisoren van de fiche

BURRION Jean-Benoît, VANDENBROUCKE Anne, DECLERCK Priscilla

Datum van de meest recente herlezing: december 2010