## Niet werkgebonden factoren die volgens de literatuur de kans op borstkanker beïnvloeden

In de Fact Sheet Borstkanker er Nachtwerk schetst Pal (1) in 2009 de relatie tussen het risico van nachtwerk en dat van andere bekende risicofactoren voor het (opnieuw) krijgen van borstkanker (zie tabel 1) zoals familiaire belasting, nullipariteit (geen kinderen), het hebben gehad van borstkanker, vroege menstruatie en late menopauze, hormonale substitutie en orale anticonceptie, gebruik van alcohol en overgewicht (na de menopauze). Het geven van borstvoeding en lichamelijke activiteit werken beschermend. Voor een aantal van deze risicofactoren is het verhoogde risico (duidelijk) groter dan dat van het werken in nachtdienst. Erfelijke factoren kunnen het risico met een factor 4-8 verhogen. Nullipariteit of krijgen van het eerste kind na het 35ste levensjaar verhoogt het risico met een factor 2 evenals het intreden van de menopauze na het 55ste levensjaar. Vrouwen die borstkanker hebben gehad, hebben een 3-4 maal verhoogde kans om ook kanker in de andere borst te krijgen. Het is niet bekend of deze risicofactoren additief of synergetisch werken ten aanzien van de risicofactor nachtdienst. De tot nu toe enige waarneming van een interactie is die tussen werken in de nachtdienst en overgewicht bij baarmoederkanker. Dat suggereert voor die risicofactor enige vorm van synergie.

*Tabel 1 Overzicht van risico- en beschermende factoren op borstkanker en sterkte van het verband*

|  |  |
| --- | --- |
| **Factor** | **Relatieve Risico** |
| > 20 jaar werken in de nachtdienst | 1,5 |
| Een vrouw met één eerstegraads familielid met borstkanker | 2 |
| Bij twee eerstegraads familieleden met borstkanker | 3 tot 4 |
| Vrouwen met een mutatie in het BRCA1- of BRCA2-gen  | 4 tot 8,5 |
| Al eerder borstkanker gehad | 3 tot 4 |
| Vrouwen die nooit zwanger zijn geweest | 2 |
| Vrouwen die na hun 35ste hun eerste kind krijgen | 2  |
| Vrouwen bij wie de menopauze na het 55ste jaar intreedt | 2 |
| Vrouwen die na menopauze > vijf jaar oestrogeensubstitutie gebruikten | 1,3 tot 1,4 |
| Vrouwen die de pil slikken | 1,24 |
| Voor vrouwen die 1-4 jaar geleden zijn gestopt met de pil | 1,16 |
| Vrouwen die 5-9 jaar geleden zijn gestopt met de pil | 1,07 |
| Voor vrouwen die al langer dan tien jaar geen anticonceptiepil meer slikken | 1 |
| Bij vrouwen na de menopauze met overgewicht  | 1,3 tot 1,5 |
| Dagelijks 1 glas alcoholische drank  | 1,1 |
| Vrouwen die regelmatig lichamelijk actief zijn  | 0,6 tot 0,8 |
| Vrouwen die borstvoeding hebben gegeven  | 0,78 |

## Risicofactoren voor borstkanker: Onregelmatig werk en Nachtwerk

Sinds een jaar of 15 zijn er zorgen over het werken in onregelmatige diensten en het ontstaan van borstkanker. Op basis van de beoordeling van de epidemiologische onderzoeksgegevens concludeerde de Gezondheidsraad in 2006 (2) dat er een verband is gevonden tussen het langdurig (meer dan 20 jaar) verrichten van nachtwerk en het vaker optreden van borstkanker bij vrouwen. Op grond van de beschikbare gegevens kon echter niet geconcludeerd worden dat het om een oorzakelijk verband gaat. Dat komt omdat de verschillende onderzoeken duidelijke beperkingen hebben in de schatting van de blootstelling aan nachtwerk. Ook is er bij de analyses niet altijd goed rekening gehouden met verstorende factoren die het verband ook (mede) zouden kunnen verklaren. In 2008 komt Kolstad tot een vergelijkbare conclusie (3).

Er bestaat weinig duidelijkheid over het werkingsmechanisme dat ten grondslag ligt aan het verband tussen borstkanker en nachtwerk. De dierexperimentele gegevens suggereren dat de verstoring van de melatonine productie een rol zou kunnen spelen, maar het is niet duidelijk in hoeverre deze gegevens vertaald mogen worden naar de mens. Aan melatonine wordt een remmend effect op de kankerontwikkeling toegeschreven via verschillende routes waaronder antioestrogene effecten. De melatonine hypothese krijgt steun uit prospectief onderzoek bij postmenopauzale vrouwen. Een toegenomen uitscheiding in de ochtendurine van een melatonine metaboliet was geassocieerd 2 met een verlaagde kans op het krijgen van borstkanker. (4) Werken in de nachtdienst leidt naast invloed op melatonine ook tot andere verstoringen van de 24-uurs ritmen waarvan men zou kunnen veronderstellen dat zij een rol spelen bij het ontstaan of de bevordering van borstkanker. In oktober 2007 classificeerde het International Agency for Cancer Research (IARC) “werken in ploegendienst waarbij een verstoring van het circadiane ritme (24-uurs ritme) optreedt” als klasse 2A carcinogeen, dat wil zeggen dat men het beschouwt als mogelijk kankerverwekkend voor de mens. Aanleiding voor deze classificatie waren de uitkomsten van de epidemiologische onderzoeken en dierexperimentele gegevens. De dierexperimentele gegevens lieten een toename van het aantal tumoren zien bij verstoring van 24-uurs ritmen door toediening van licht tijdens de nacht.

In de jaren daarna zijn verschillende reviews en meta-analyses uitgevoerd naar werken in onregelmatige diensten. Ijaz et al. (2013) (5) bestudeerden 12 case–control en 4 cohort studies. Zij vonden een risicostijging van 9% voor elke vijf jaar extra nachtdienst in case-control studies (RR 1.09, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.02–1.20; I2=37%, 9 studies), maar geen toename van het risico in de cohort studies (RR 1.01, 95% CI 0.97–1.05; I2 =53%, 3 studies). De onderzoekers concluderen dat gezien de lage kwaliteit van de gegevens over blootstelling en de grote heterogeniteit van de studies er onvoldoende bewijs is voor een verband tussen nachtdiensten en borstkanker.

Kamdar et al. (2013) (6) voerden een systematische review en meta-analyse uit met 15 studies en zij vonden een gecombineerd relatief risico van 1,21 met een betrouwbaarheidsinterval van 1.00–1.47 (p = 0.056,
I2 = 76%) voor kanker bij mensen die ooit nachtdiensten hebben gedraaid. Voor mensen die korter dan 8 jaar nachtdiensten draaiden was het RR 1.13 (95 % BI, 0.97–1.32, p = 0.11, I2 = 79 %) en voor langdurige nachtdiensten draaien was het RR 1.04 (95 % BI, 0.92–1.18, p = 0.51, I2 = 55 %). Ook hier was weer een grote heterogeniteit tussen de studies. In de analyse van verschillende beroepsgroepen lijkt sprake van een verhoogd risico op borstkanker bij vliegend luchtvaartpersoneel (internationaal, intercontinentaal) en bij verpleegkundigen die langdurig nachtdiensten hebben gedraaid, maar door de overmaat aan verstorende variabelen is het bewijs niet echt hard. De onderzoekers concluderen dat er slechts zwak bewijs is voor een verband tussen nachtdiensten en borstkanker.

In Frans onderzoek van Menegaux et al. (2013)(7) in de algemene bevolking warden mensen die ooit in hun leven nachtdiensten hadden uitgevoerd vergeleken met mensen die nooit in nachtdiensten hadden gewerkt. 13 procent van de borstkanker-patiënten had ooit in de nachtdienst gewerkt tegenover 11 procent van de controlegroep (OR = 1.27 [95% betrouwbaarheidsinterval = 0.99–1.64]). In onderstaande tabel een overzicht van de odds ratio’s per type nachtdienst. De onderzoekers concludeerden dat nachtwerk een rol zou kunnen spelen bij het ontstaan van borstkanker, met name wanneer in nachtdienst wordt gewerkt voor de eerste zwangerschap.

|  |  |
| --- | --- |
| **Nachtdiensten** | **Odds ratio met 95%-betrouwbaarheidsinterval** |
| Werken in nachtdiensten | 1.35 [1.01–1.80] |
| Meer dan 4,5 jaar in de nachtdienst | 1.40 [1.01–1.92] |
| Gemiddeld minder dan drie nachtdiensten per week | 1.43 [1.01–2.03] |
| Nachtdiensten meer dan 4 jaar voor eerste zwangerschap | 1.95 [1.13–3.35] |

Onderzoek van Grundy et al. (2013)(8) in Canada laat vooral een relatie zien met zeer langdurig nachtwerk: waar geen relatie werd gevonden tussen nachtwerk en borstkanker voor de groepen die gedurende 0–14 or 15–29 jaar in nachtdiensten werkten, werd boven de dertig jaar een odds ratio gevonden van 2.21 met 95% BI van 1.14-4.31.

He et al. (2015) (9) deden een meta-analyse van studies naar de verstoring van circadiane ritmes en borstkanker. Ze includeerden 28 studies, 15 over ploegendienst, 7 over verkorte slaapduur, drie over vliegend luchtvaartpersoneel en 6 over blootstelling aan licht in de nacht. Wanneer alle studies gecombineerd worden bestaat een significant positieve relatie tussen verstoring van circadiane ritmes en borstkanker (RR = 1.14; 95 % BI 1.08–1.21). Voor ploegendienst was het RR 1.19 (95 % BI 1.08–1.32), voor blootstelling aan licht in de nacht 1.120 (95 % BI 1.119–1.121), voor vliegend luchtvaartpersoneel 1.56 (95 % BI 1.10–2.21) en voor een verkorte slaapduur 0.96 (95 % BI 0.86–1.06. Een onderzoek naar dosis-respons relaties in de case-control studies laat zien dat elke toename van 10 jaar werken in ploegendienst leidt tot een toename van 16% van het risico op borstkanker. Voor blootstelling aan licht in de nacht en voor verkorte slaapduur kon geen dosis-respons relatie worden vastgesteld. De onderzoekers concludeerden dat circadiane verstoring verband lijkt te houden met borstkankerrisico, maar dat deze varieert per type verstoring.