

Behawioralne i środowiskowe czynniki ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy piersi - badanie kliniczno-kontrolne w regionie łódzkim

Wstęp

Rak sutka jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych wśród kobiet na świecie [4]. Stanowi również wiodącą przyczyną zgonów spowodowanych nowotworami u kobiet [5]. W Polsce w 2015 roku Krajowy Rejestr Nowotworów odnotował 163 281 pierwszorazowych zachorowań na nowotwory złośliwe (81 632 nowych zachorowań wśród kobiet i 81 649 wśród mężczyzn). W populacji kobiet w Polsce w 2015 roku najczęściej występującymi nowotworami były nowotwory piersi (22,2%), płuc (9,2%) i trzonu macicy (7,6%) (ryc. 4) [12]. Nowotwór piersi zajmował drugie miejsce (14,1%) pod względem zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Na pierwszy miejscu znajdował się nowotwór złośliwy płuca (16,6%) (ryc. 5). W tym samym roku zarejestrowano 100601 zgonów z powodu nowotworów złośliwych (44938 zgonów kobiet i 55663 zgonów mężczyzn). Nowotwory złośliwe stanowią drugą (po chorobach układu krążenia) przyczynę zgonów w Polsce. Na każde 100 000 zgonów w Polsce przypadają 262 zgony z powodu nowotworów złośliwych [12]. We wszystkich województwach nowotwór złośliwy piersi był najczęściej występującym nowotworem złośliwym. Największy udział zachorowań na raka piersi wśród zachorowań na nowotwory złośliwe odnotowano w województwie łódzkim (24,9%), najniższy w województwie podkarpackim (18,5%) (ryc. 7) [12].

Etiologia większości przypadków nowotworu złośliwego piersi nie jest znana. Najważniejszym czynnikiem ryzyka wydaje się być starszy wiek, a następnie nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2), występowanie raka piersi u krewnych, wczesny wiek pierwszej miesiączki, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, praca zmianowa nocna, niski poziom aktywności fizycznej, niewłaściwa dieta, otyłość, alkohol oraz palenie papierosów [14,15, 16, 17, 18,19, 20]. Czynniki dziedziczne odpowiadają w przybliżeniu za 10% - 30% przypadków nowotworu złośliwego piersi, ale tylko 5% -10% przypadków raka piersi, jest związanych z silnym czynnikiem dziedzicznym, a tylko niewielka część tych przypadków (4% -5%) powstała z powodu mutacji w genach o wysokiej penetracji, przenoszonych w sposób

autosomalny dominujący [22-25]. Zależność pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych i ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy piersi, jest nadal niejasna i kontrowersyjna. Niektóre badania sugerują, że stosowanie doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi o 24% w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały takiego rodzaju antykoncepcji [64]. Z drugiej strony, analiza innych badań epidemiologicznych wykazała nieistotny statystycznie związek pomiędzy ryzykiem zachorowania na raka piersi, a stosowaniem antykoncepcji hormonalnej [69]. IARC (*ang. International Agency for Research on Cancer*, Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem) w swoim raporcie z 2002 roku uznał, że dowody świadczące o wpływie aktywności fizycznej na zmniejszenie ryzyka zachorowania na nowotwory są wystarczające [87]. W kanadyjskich i amerykańskich badaniach epidemiologicznych stwierdzono znaczący związek pomiędzy zwiększeniem aktywności fizycznej, a spadkiem ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy piersi. Zauważono, że wysoka aktywność fizyczna, zwłaszcza pomiędzy 11, a 24 rokiem życia może znacznie obniżyć ryzyko zachorowania na raka piersi w późniejszych latach. Ponadto zauważono, że nowotwór ten występuje o 30 – 40% rzadziej wśród kobiet o wzmożonej aktywności fizycznej w porównaniu do kobiet o niskiej aktywności fizycznej. W wielu badaniach epidemiologicznych stwierdzono zmniejszenie o 25% ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy piersi wśród kobiet średnio aktywnych fizycznie w porównaniu do kobiet nieaktywnych fizycznie. Związek pomiędzy aktywnością fizyczną, a zmniejszonym prawdopodobieństwem zachorowania był najsilniejszy dla aktywności rekreacyjnej, uprawianej przez dłuższy okres czasu, regularnie, o poziomie intensywności od umiarkowanego do wysokiego. Istnieją również dowody na silniejszy wpływ aktywności fizycznej wśród kobiet po menopauzie, kobiet, które mają prawidłową masę ciała, nie są obciążone rodzinną historią raka piersi i mają dzieci [94]. Około 20 – 30% nowotworów to nowotwory dietozależne, w ich rozwoju istotne znaczenie posiadają składniki spożywanych pokarmów. Do nowotworów dietozależnych można zaliczyć nowotwory piersi, jelita grubego, przełyku, żołądka i trzustki [103]. Picie alkoholu wiąże się z licznymi zaburzeniami zdrowotnymi, chorobami przewlekłymi i zgonami na całym świecie [123]. W 2012 roku Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) potwierdziła dowody rakotwórczości alkoholu nawet dla jego niskich i umiarkowanych dawek [124,125]. Już w 1964 roku wspomniano o rakotwórczych właściwościach dymu tytoniowego, zwłaszcza kilku wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych raporcie Surgeon General dotyczącym palenia i zdrowia [161]. Nadwaga i otyłość mogą zwiększać ryzyko zachorowania na

nowotwory: jelita grubego, pęcherzyka żółciowego oraz nowotwory hormonozależne: rak piersi, endometrium, jajnika, gruczołu krokowego i gruczołu tarczowego. Istnieje również zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia: białaczki, szpiczaka mnogiego czy chłoniaków nieziarniczych [180]. Większość badań epidemiologicznych wskazuje na związek pomiędzy otyłością, a zwiększonym zachorowaniem na nowotwór złośliwy piersi [181,182]. Po uwzględnieniu innych czynników takich jak wiek, liczba porodów, uwarunkowania genetyczne czy czas wystąpienia menopauzy, wykazano trzykrotny wzrost ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet po menopauzie, ze stwierdzoną jednocześnie otyłością [183]. Szacuje się, że około 15–20% osób aktywnych zawodowo, mieszkających w Europie i Ameryce Północnej, wykonuje pracę w systemie zmianowym, w tym w porze nocnej [214]. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer – IARC) w roku 2007 uznała pracę zmianową za czynnik prawdopodobnie rakotwórczy (grupa 2A), na podstawie wystarczających dowodów z badań na zwierzętach i ograniczonych dowodów z badań epidemiologicznych [230]. Potencjalny związek pomiędzy niedostateczną syntezą melatoniny przez szyszynkę a wystąpieniem zwiększonego prawdopodobieństwa zachorowania na nowotwór złośliwy piersi został zasugerowany po raz pierwszy przez grupę naukowców z National Cancer Institute w USA [240]. Pierwsza hipoteza dotycząca związku pomiędzy nowotworem złośliwym piersi, a pracą w nocy i narażeniem na światło w nocy została sformułowana w roku 1987 przez R.G. Stevensa. Według hipotezy R.G. Stevensa praca w porze nocnej oraz narażenie na światło w nocy powodują hamowanie syntezy melatoniny, a następnie wzrost stężenia estrogenów, co może prowadzić do wzrostu ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy piersi [241].

Cel pracy

Głównym celem badania jest analiza behawioralnych i środowiskowych czynników ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy piersi, ze szczególnym uwzględnieniem pracy zmianowej nocnej.

Szczegółowe pytania badawcze:

- W jaki sposób praca w nocy wpływa na prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór złośliwy piersi?
- W jaki sposób liczba lat pracy zmianowej wpływa na prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór złośliwy piersi?
- W jaki sposób liczba nocnych zmian w tygodniu wpływa na prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór złośliwy piersi?

- W jaki sposób typ rotacji (rotacja do przodu, rotacja do tyłu, rotacja szybka, rotacja wolna) w rotacyjnym systemie zmianowym obejmującym noc wpływa na prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór złośliwy piersi?
- W jaki sposób chronotyp badanych (typ poranny, typ wieczorny) wpływa na prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór złośliwy piersi?
- W jaki sposób niedostatek snu oraz zaburzeń snu wpływa na prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór złośliwy piersi?
- W jaki sposób styl życia: dieta, picie alkoholu, palenie tytoniu, poziom aktywności fizycznej, otyłość, wpływa na prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór złośliwy piersi?

Jako zmienne zakłócające zostaną również uwzględnione:

- dane socjodemograficzne,
- historia ewentualnych ciąż i stosowania antykoncepcji hormonalnej
- dane dotyczące miesiączkowania, leczenia hormonalnego
- dane dotyczące menopauzy i stosowania HTZ
- występowanie chorób nowotworowych u krewnych

Materiał i metody

Grupa badana to 494 kobiety ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym piersi, po zabiegu wycięcia guza lub odjęcia całej piersi, w wieku od 35 lat. Grupę kontrolną stanowiło 515 zdrowych kobiet, bez zdiagnozowanego nowotworu złośliwego piersi, podobnych co do charakterystyki do kobiet z grupy badanej pod względem wieku (+/- 3 lata) i wykształcenia. W celu zgromadzenia materiału empirycznego posłużono się kwestionariuszem zaadaptowanym z International Agency for Research on Cancer (IARC). Kwestionariusz był ponadto konsultowany z ekspertami z Zakładu Fizjologii Pracy i Ergonomii Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi (IMP).

Wyniki

Łącznie przebadano 1009 kobiet, w tym 494 kobiet chorych na nowotwór złośliwy piersi, będących po zabiegu wycięcia guza lub całej piersi oraz 515 kobiet, które nigdy nie chorowały na nowotwór złośliwy piersi. Zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej

najliczniejszą grupę pod względem wieku stanowiły kobiety mające 60 – 69 lat. Najmniej respondentek było poniżej 50 roku życia.

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice w wartości BMI dla grupy badanej oraz kontrolnej. W porównaniu z grupą kontrolną w grupie badanej więcej było kobiet z nadwagą oraz cierpiących na otyłość, mniej z wagą prawidłową i niedowagą.

Wśród pacjentek onkologicznych zaobserwowano wcześniejszy wiek wystąpienia pierwszej miesiączki oraz późniejszy wiek wystąpienia menopauzy.

Pacjentki onkologiczne swoje pierwsze dziecko rodziły wcześniej niż kobiety z grupy kontrolnej. Jednak kobiety zdrowe karmiły piersią dłużej niż pacjentki onkologiczne. Wśród chorych istotnie statystycznie wyższy był odsetek kobiet, które nie karmiły piersią wcale lub karmiły krócej niż 6 miesięcy.

Zaobserwowano, że zdecydowana większość kobiet zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej nie stosowała hormonalnych metod zapobiegania ciąży. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, pod tym względem. Aż 87,2% kobiet chorych na raka piersi nigdy nie stosowało hormonalnych metod antykoncepcyjnych, w grupie kontrolnej odsetek ten również był wysoki, wyniósł 80,2%.

Średnia wartość MET godziny/tydzień w ciągu całego życia dla całkowitej aktywności fizycznej (rekreacyjnej aktywności fizycznej, aktywności związanej z pracą zawodową oraz pracą w gospodarstwie domowym) w grupie kontrolnej była nieco wyższa niż w grupie pacjentek onkologicznych. U blisko 44% kobiet z grupy kontrolnej intensywność całkowitej aktywności fizycznej w ciągu całego życia wyniosła ponad 300 MET. Wśród pacjentek onkologicznych niższy odsetek kobiet (39,3%) uzyskał wartości powyżej 300 MET w ciągu całego życia. Zaobserwowano wyższą intensywność rekreacyjnej aktywności fizycznej wśród kobiet z grupy kontrolnej w porównaniu do kobiet z grupy badanej. Natomiast pacjentki onkologiczne miały nieco wyższy poziom intensywności aktywności fizycznej związanej z pracą zawodową. Nie zaobserwowano istotnych różnic w poziomach intensywności dla aktywności fizycznej związanej z pracą w gospodarstwie domowym.

Zaobserwowano, że większość kobiet zarówno w grupie badanej (80,8%), jak i w grupie kontrolnej (78,3%) spożywała najczęściej od 3 do 4 posiłków dziennie. Wyższy odsetek zdrowych kobiet (8,0%) w porównaniu do pacjentek onkologicznych (3,2%) spożywał 5 posiłków dziennie. Istotnie wyższy odsetek zdrowych kobiet (34,8%) w porównaniu do kobiet chorych (19,4%) spożywał “często” biały ser. Zaobserwowano wyższy odsetek zdrowych kobiet (83,3%) “często” spożywających świeże owoce w porównaniu do pacjentek onkologicznych (57,7%). Zdecydowanie wyższy odsetek zdrowych kobiet (76,3%) spożywał

“często” świeże warzywa, w porównaniu do kobiet chorych (48,8%). Zdecydowanie wyższy odsetek pacjentek onkologicznych (11,9%) w porównaniu do zdrowych kobiet (4,3%) “często” spożywał czerwone mięso, 65,4% pacjentek onkologicznych spożywało czerwone mięso “rzadko”, a 16,8% “bardzo rzadko”. Wśród zdrowych kobiet 63,5% badanych spożywało czerwone mięso “rzadko”, a 23,1% bardzo rzadko. Zaobserwowano, że wyższy odsetek zdrowych kobiet (7,6%) nie spożywał czerwonego mięsa “nigdy”, w porównaniu do pacjentek onkologicznych. Stwierdzono, że częste jedzenie czerwonego mięsa ponad dwukrotnie, a w grupie wiekowej 48 – 58 nawet ponad czterokrotnie, zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi. Stwierdzono także, że codziennie jedzenie świeżych warzyw i owoców oraz spożywanie białego sera istotnie zmniejsza prawdopodobieństwo zachorowania. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w poziomie spożywaniu alkoholu pomiędzy grupą badaną, a kontrolną. Wyniki są zaskakujące. W grupie kontrolnej odsetek kobiet spożywających alkohol (69,3%) był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie badanej (53,6%). Najczęściej wypijanym alkoholem wśród ankietowanych było wino, najrzadziej piwo. Należy jednak zaznaczyć, że aż 41,3% kobiet z grupy badanej oraz 23,9% kobiet z grupy kontrolnej nie udzieliło odpowiedzi na pytania dotyczące picia alkoholu.

Zaobserwowano wyższy poziom palenia papierosów wśród kobiet z grupy badanej. W grupie badanej aktualnie paliło papierosy 22,1% kobiet, 42,4% to były palaczki. Odsetek pacjentek onkologicznych, które nigdy nie paliły wyniósł 35,4%. W grupie kontrolnej odsetki kobiet palących i byłych palaczek były niższe. Wśród kobiet zdrowych 19,8% aktualnie paliło papierosy, a 38,6% kobiet paliło papierosy w przeszłości. Również więcej kobiet z grupy badanej było narażonych na bierne palenie w domu. Należy jednak wspomnieć, że wskaźnik udzielonych odpowiedzi na pytania dotyczące palenia był bardzo niski. Stwierdzono, że kobiety palące iały ponad dwukrotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi, w porównaniu do kobiet niepalących i nie narażonych na bierne palenie.

Zaobserwowano, że w porównaniu do grupy kontrolnej (28,5%) więcej kobiet z grupy badanej (47,6%) pracowało w systemie zmianowym. Kobiety z grupy badanej dużo częściej niż kobiety z grupy kontrolnej pracowały w nocy. Pacjentki onkologiczne także nieco dłużej pracowały zmianowo niż kobiety zdrowe. Zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej pracujące zmianowo kobiety najczęściej pracowały na trzy zmiany, pracę zmianową rozpoczęły powyżej 10 lat przed zachorowaniem (przed momentem rozpoczęcia badania – dla grupy kontrolnej). Stwierdzono, że kobiety pracujące na trzy zmiany miały ponad dwukrotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w porównaniu do kobiet nie pracujących zmianowo.

Zaobserwowano, że kobiety pracujące zmianowo, zarówno z grupy badanej, jak i kontrolnej spały nieco krócej i gorzej oceniały swoją jakość snu niż kobiety nie pracujące zmianowo. W wyższych przedziałach wiekowych długość snu była krótsza, a jakość snu gorsza.

Wnioski

Kobiety z grupy badanej częściej były otyłe lub miały nadwagę w porównaniu do kobiet z grupy kontrolnej. Pacjentki onkologiczne miały niższy poziom rekreacyjnej aktywności fizycznej, spożywały mniej warzyw i owoców za to więcej czerwonego mięsa w porównaniu do zdrowych kobiet. Spożywanie czerwonego mięsa istotnie zwiększało prawdopodobieństwo zachorowania na raka, natomiast codzienne spożywanie owoców, picie soków warzywnych i spożywanie białego sera istotnie zmniejszało to ryzyko. Kobiety chore na raka piersi częściej paliły papierosy oraz były narażone na bierne palenie w porównaniu do zdrowych kobiet. Palenie dwukrotnie zwiększało ryzyko zachorowania na raka piersi. Należy zwiększać świadomość kobiet na temat zdrowego stylu życia, w tym aktywności fizycznej, zdrowego sposobu odżywiania się oraz szkodliwości palenia papierosów i narażenia na bierne palenie poprzez wprowadzanie programów promocji zdrowia oraz kampanii społecznych. Kobiety z grupy kontrolnej miały wyższy poziom intensywności ciężkiej pracy fizycznej związanej z pracą zawodową, częściej i dłużej pracowały też w systemie zmianowym obejmującym również pracę w godzinach nocnych w porównaniu do kobiet z grupy kontrolnej. Praca na trzy zmiany ponad dwukrotnie zwiększała prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi. Kobiety pracujące zmianowo miały znacznie gorszą jakość snu oraz spały w porównaniu do kobiet nie pracujących w systemie zmianowym. Należy zastanowić się nad wprowadzeniem zmian w systemie pracy zmianowej w Polsce, szczególnie wśród kobiet, oraz ograniczyć możliwość pracy nocnej wśród kobiet po 45 roku życia, najbardziej narażonych na ryzyko zachorowania na raka piersi.