

Bartosz Bilski

## CZY PRACA ZMIANOWA I NOCNA JEST CZYNNIKIEM RYZYKA CHOROBY NOWOTWOROWEJ?

SHIFT AND NIGHT WORK – IS IT A CANCER RISK FACTOR?

Z Katedry Profilaktyki Zdrowotnej  
Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

**STRESZCZENIE** W pracy przedstawiono wyniki badań dotyczących wpływu zaburzeń rytmu dobowego i działania melatoniny na proces kancerogenezy. Synteza melatoniny może mieć wpływ na kancerogenezę zwłaszcza w przypadku raka gruczołu piersiowego i raka jelita grubego, lecz rozważa się również oddziaływanie na proces kancerogenezy w raku jajnika, endometrium oraz gruczołu krokowego. Należy pamiętać, że w odniesieniu do omawianych nowotworów istnieje szereg innych, niezwykle istotnych czynników ryzyka. Problemem w praktyce lekarza medycyny pracy istotne wydaje się zwrócenie szczególnej uwagi na „ryzyko onkologiczne” u pracowników przez wiele lat pracujących w systemie zmianowym, u których istnieją inne czynniki ryzyka. Ważna praktycznie wydaje się suplementacja egzogennej melatoniny przy ograniczaniu wpływu pracy zmianowej. Med. Pr., 2005;56(2):175–178

Słowa kluczowe: praca zmianowa, praca nocna, melatonina, rak piersi, rak jelita grubego

**ABSTRACT** This paper presents the results of studies on the effects of circadian rhythm disturbances and melatonin on the carcinogenic process. It is thought that melatonin synthesis mostly influences the generation of breast and colorectal cancers, However, its influence on the development of prostate, ovarian, and endometriosis cancers is also suggested. It should be remembered that many other important risk factors contribute to the pathogenesis of these diseases. It is essential for occupational medicine physicians to pay special attention to so called “oncological risk” in workers with long duration of employment in the shift-work system as this group of workers is also exposed to other cancer risk factors. Exogenous melatonin supplementation along with reduced effect of shift work is very important from the practical point of view. Med Pr 2005;56(2):175–178

Key words: shift work, night work, melatonin, breast cancer, colorectal cancer

Adres autora: Smoluchowskiego 11, 60-179 Poznań, e-mail: bilski@amp.edu.pl

Nadesłano: 19.11.2004

Zatwierdzono: 3.03.2005

© 2005, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

Praca zmianowa i nocna, zaburzając rytmy dobowe, może zakłócać szereg funkcji fizjologicznych. Prowadzi to do wystąpienia wielu patologii (zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego, choroba wrzodowa, zaburzenia hormonalne – w tym między innymi wydzielanie melatoniny, patologie układu krążenia, zaburzenia funkcji psychicznych, zaburzenia neurologiczne itd.). Do tych poznanych, lecz nadal badanych patologii, dołączyło w ostatnich kilku latach duże zainteresowanie weryfikacją w warunkach pracy zawodowej hipotezy sprzed nieomal siedemdziesięciu lat (1), sugerującej wpływ zaburzeń wydzielania i poziomu melatoniny na występowanie niektórych nowotworów złośliwych. Wahania poziomu melatoniny we krwi mogą wpływać zwłaszcza na rozwój raka gruczołu piersiowego i raka jelita grubego, lecz rozważa się również możliwość działania na rozwój raka jajnika, endometrium oraz gruczołu krokowego. Można podejrzewać również, że zaburzenia w wydzielaniu melatoniny mogą być czynnikiem wywołującym zmiany w fizjologii błon śluzowych przewodu pokarmowego i choroby wrzodowej, nadciśnienia tętniczego oraz zaburzenia cyklu mie-

sięcznego – schorzeń częstych u pracowników pracujących w systemie zmianowym (2).

### FIZJOLOGIA, PATOFIZJOLOGIA I WYNIKI BADAŃ DOŚWIADCZALNYCH

Jądro nadskrzyżowaniowe (*nucleus suprachiasmaticus*), wchodzące w skład przedniej części podwzgórza, jest jednym z najistotniejszych elementów mózgowia (obok niektórych okolic rdzenia przedłużonego, mostu i nakrywki konarów – jądra szwu), wpływających na występowanie u ssaków dwudziestoczterogodzinny rytm szeregu funkcji fizjologicznych (3). Wyraźne zaburzenia rytmu dobowego powoduje u zwierząt doświadczalnych obustronne zniszczenie właśnie przedniej części podwzgórza (4). Do tych struktur dochodzą włókna wzrokowe z siatkówki, z których bodźce mogą modyfikować rytm dobowy. Konsekwencją ich działania są zaburzenia dobowego rytmu wydzielania melatoniny przez szyszynkę. Stwierdzono, że dla pozawzrokowych efektów działania światła na siatkówkę ludzkiego oka (w tym na syntezę melatoniny) istotny wpływ posiada ekspozycja na światło o długości fali między 446 a 484 nm (5). Znacząco

hamuje nocną syntezę melatoniny już światło, którego natężenie wynosi mniej niż 1 luks! (5). Melatonina wytwarzana jest w znacznej ilości w organizmie człowieka w szyszynce (*corpus pineale*). Substratem do tej syntezy jest aminokwas L-tryptofan. Jej wydzielanie przez szyszynkę jest zależne od rytmu dobowego, ściśle związane ze zmianami ilości światła docierającego do siatkówki w dzień i w nocy. Wzrasta w ciemności, a maleje podczas ekspozycji na światło naturalne lub sztuczne. Zwiększone wytwarzanie melatoniny związane jest z okresami dłuższej nocy – w rytmie rocznym oraz na większych szerokościach geograficznych. Melatonina umożliwia dostosowanie organizmu do zmian rytmu oświetleniowego. Do powszechnie znanych właściwości tej substancji jest funkcja tzw. zmiatacza wolnych rodników, regulacja rytmiki sen-czuwanie w wydzielaniu hormonów dokrewnych, działanie immunomodulacyjne, wpływ na dojrzewanie płciowe, proces rozrodu oraz pojawianie się zaburzeń psychicznych i chorób ośrodkowego układu nerwowego (6). Ponadto melatonina posiada stymulujący wpływ odpornościowy na infekcje bakteriami Gram-ujemnymi, zmniejsza immunosupresyjny wpływ stresu psychicznego i zwiększa działanie przeciwnowotworowe interleukiny 2 (IL-2). Wyraża się opinię, że ta substancja może być markerem diagnostycznym i prognostycznym w chorobach nowotworowych (6). Ponadto może znajdować zastosowanie przy łagodzeniu skutków zakłóceń rytmu dobowego, spowodowanego przez podróże samolotem (ang. jet lag) i pracy zmianowej (6).

Melatonina powstaje także w innych tkankach – zwłaszcza w przewodzie pokarmowym. Produkowana w bogatych w serotoninę komórkach enterochromafinowych (APUD) przewodu pokarmowego trafia nie tylko do krążenia wrotnego (działanie endokrynne) i do tkanki chłonnej, ale wykazuje poza tym działanie auto- i parakrynne. Wpływa przez to na funkcję błony śluzowej przewodu pokarmowego i zmniejsza napięcie mięśniówki gładkiej. Istotne jest to, że bodźcem do wydzielania melatoniny w przewodzie pokarmowym jest obecność pokarmu, a nie stymulacja światłem siatkówki (7). Wykazano, że z ówczesnym etapem rozwoju raka okrężnicy związany jest spadek liczby komórek APUD, które poza melatoniną syntetyzują serotoninę i inne peptydy wazo- i enteroaktywne (8).

Wpływ melatoniny na rozwój nowotworów narządów płciowych może być związany między innymi z następującymi obserwacjami (9):

- melatonina posiada właściwości antyestrogenne – zmniejsza wydzielanie tych substancji przez jajniki,
- stymuluje syntezę progestagenów,

- następuje zmienność sezonowa występowania np. stanów hiperplazji endometrium (stan przednowotworowy) – co może wiązać się z poziomami wydzielania melatoniny,

- stężenia melatoniny gwałtownie spadają w okresie menopauzy – okresie typowym dla występowania raka piersi i endometrium,

- otyłość często współwystępuje z nowotworami – u takich osób częściej występują dobowe zaburzenia poziomu melatoniny,

- cukrzyca, która koreluje z występowaniem niektórych nowotworów (np. rak endometrium) powoduje zmniejszenie wydzielania melatoniny przez szyszynkę i zwiększa prawdopodobieństwo kalcyfikacji tego gruczołu.

Ponadto stwierdzono, że melatonina wykazuje działania hamujące naczyniotworzenie w obrębie guzów nowotworowych (10) oraz istotnie wpływa na tempo syntezy DNA w komórkach niektórych nowotworów – podawana podczas terapii *in vitro* (11). Stwierdzono, że znacząco hamuje wzrost guza *in vitro* w raku endometrium, żołądka i nadnercza, a w części przypadków raka nerki, okrężnicy i odbytnicy (11). W badaniach doświadczalnych u szczurów melatonina hamowała ponadto wzrost niektórych postaci gruczolaka gruczołu krokowego (12).

Wykazano zależność między tempem wzrostu zaimplantowanych szczurom komórek ludzkiego raka piersi (MCF-7) a rytmem oświetlenia (13). W badaniu tym oceniane były stężenia melatoniny i kwasu linolenowego w dwóch grupach szczurów – pierwszej, która przebywała naprzemiennie po dwanaście godzin w świetle i ciemności oraz drugiej narażonej na światło całodobowo. U szczurów, które były narażone cały czas na oświetlenie sztuczne stwierdzono mniejsze stężenia melatoniny w surowicy i szybszą proliferację komórek nowotworowych. Proponowanym mechanizmem działania melatoniny, który ogranicza wzrost guza (13) jest hamowanie komórkowych receptorów komórek nowotworu, wpływające na wykorzystanie w metabolizmie kwasu linolenowego. Inne badania doświadczalne również potwierdzają działanie antykancerogenne tej substancji – np. podawanie melatoniny szczurom z usuniętą szyszynką powoduje hamowanie procesu kancerogenezy (14). Stwierdzono w badaniach doświadczalnych, że u szczurów zmiany rytmu dobowego powodują wyraźne zaburzenia w funkcjonowaniu układu immunologicznego (m.in. charakteryzujące się zmianami w obrazie krwi) i zwiększają ryzyko wzrostu nowotworów – melatonina zmniejszała ryzyko takich skutków (15).

Interesujące są również obserwacje, że niektóre kancerogeny np. 7,12-dimetylobenz[*a*]antracen (DMBA) powodują w badaniach doświadczalnych wzrost nocnego maksymalnego poziomu melatoniny obecnej we krwi (16), co mogłoby świadczyć o fizjologicznym mechanizmie, który uaktywnia syntezę melatoniny w przypadku istotnej ekspozycji na kancerogen.

W badaniach doświadczalnych na gryzoniach stwierdzono, że również inne peptydy szyszynki (epitalamina) oraz zbliżony syntetyczny tetrapeptyd – epitalon (Ala-Glu-Asp-Gly) są potencjalnymi inhibitorami kancerogenezy w raku sutka (17).

### DANE KLINICZNE I EPIDEMIOLOGICZNE

Praca zmianowa wpływa na dobowy profil wahań stężenia melatoniny we krwi i niektórych hormonów mających znaczenie w procesie kancerogenezy w przypadku niektórych nowotworów. W prowadzonych przez trzy lata badaniach nad zależnością między rytmem pracy a wydalaniem z porannym moczem metabolitu melatoniny – 6-sulfatoksymelatoniny oraz osoczym poziomem hormonów sterydowych, u 80 kobiet przed okresem menopauzy stwierdzono istotnie statystycznie zwiększone stężenie osoczonego estradiolu. Problem dotyczył kobiet zatrudnionych w pracy zmianowej co najmniej piętnaście lat (średnie stężenie osoczonego estradiolu 10,1 pg/ml) w porównaniu z tymi, które nigdy w ten sposób nie pracowały (8,8 pg/ml) ( $p = 0,03$ ). Stwierdzono istotną statystycznie odwrotną zależność między liczbą przepracowanych nocy w ciągu kolejnych dwóch tygodni a stężeniem metabolitu melatoniny w moczu ( $r = -0,30$ ,  $p = 0,008$ ) (18). Ponieważ ciemność powoduje wzrost osoczonego stężenia melatoniny, traktowanej jako substancja antynowotworowa, przeprowadzono badania epidemiologiczne wśród populacji ludzi pozbawionych efektu działania światła na wydzielanie melatoniny – osób niewidomych i niedowidzących. W szwedzkich badaniach 1567 całkowicie niewidomych i 13 292 znacznie niedowidzących stwierdzono spadek ryzyka występowania nowotworów ( $RR = 0,69$ ;  $95\% \text{ CI} = 0,59-0,82$ ) w tej populacji w odniesieniu do populacji ogólnej (19). Wykazano istotną statystycznie zależność między przypadkami raka jelita grubego a spadkiem dobowego maksimum amplitudy stężenia melatoniny we krwi (20). Wykazano również, że średnie stężenie melatoniny we krwi jest istotnie statystycznie niższe u pacjentów z rakiem prostaty i sutka (21). W badaniach epidemiologicznych w populacji 78 586 kobiet (pielęgniarek), pracujących w systemie zmiano-

wym do 14 lat (co najmniej trzy zmiany nocne w miesiącu), stwierdzono, w stosunku do kobiet nigdy niepracujących na zmiany, ryzyko raka jelita grubego nie było zwiększone ( $RR = 1,00$ ;  $95\% \text{ CI} = 0,84-1,19$ ). Natomiast ryzyko to zdecydowanie rosło w analizowanej populacji kobiet, średnio o 35% ( $95\% \text{ CI} = 1,3-1,77$ ), po przepracowaniu przez nie ponad 15 lat w tym systemie (22). W tej samej populacji kobiet ryzyko raka piersi rosło umiarkowanie z obciążeniem pracą zmianową (co najmniej 3 zmiany nocne w miesiącu). Ryzyko raka piersi rosło w populacji ze stażem od roku do 29 lat o około 8% ( $95\% \text{ CI} = 0,99-1,18$  w populacji ze stażem pracy od roku do 14 lat i  $0,90-1,30$  w populacji ze stażem od 15 do 29 lat). Dopiero wieloletnia praca zmianowa (powyżej 30 lat) ryzyko to istotnie statystycznie zwiększała średnio o 36% ( $95\% \text{ CI} = 1,04-1,78$ ) (23). W kliniczno-kontrolnym badaniu przypadków w Seattle wśród 813 kobiet z rakiem sutka i 793 w właściwie dobranej grupie odniesienia poddano analizie zwyczajnie związane z porą nocną. Badanie wykazało, że zwiększone o średnio 14% ryzyko raka piersi dotyczy osób, które często nie spały w porze nocnej w przeciągu 10 lat przed wykonaniem analizy ( $95\% \text{ CI} = 1,01-1,28$ ). Ryzyko tej choroby nie rosło w przypadku osób, które zazwyczaj miały często przerywany sen z zapalaniem sztucznego światła (24).

### INNE CZYNNIKI ZAWODOWE WPŁYWAJĄCE NA POZIOM WYDZIELANIA ENDOGENNEJ MELATONINY

Zawodowym czynnikiem wpływającym na wydzielanie melatoniny jest narażenie na pole elektromagnetyczne. Pojawiło się szereg badań próbujących korelować zależności między wpływem narażenia na ten czynnik a epidemiologią raka gruczołu piersiowego (25). W większości spośród tych badań nie przedstawiono jednakże silnej zależności między tymi czynnikami. W przyszłych analizach warto byłoby skupić się na kompleksowej ocenie wpływu i współzależności różnych parametrów narażenia, częstotliwości pola, jak i współwystępowania pracy zmianowej oraz czynników osobniczych – wieku i czynników hormonalnych (np. receptory dla estrogenów) (25). Przykładem znaczącego wpływu zawodowego narażenia na pole elektromagnetyczne i jednoczesnego wykonywania pracy zmianowej na kancerogenezę były norweskie badania 2619 kobiet. Względne ryzyko nowotworzenia było w tej populacji istotnie statystycznie większe o 20% w tej grupie w porównaniu do populacji ogólnej, a w przypadku raka piersi było większe aż o 50%! (26).

## PODSUMOWANIE

Zaburzenia rytmu dobowego spowodowane pracą zawodową w systemie pracy nocnej i zmianowej wydają się interesującym problemem praktycznym medycyny pracy. Wymagają dalszych szczegółowych badań epidemiologicznych i klinicznych. Należy pamiętać, że w odniesieniu do omawianych nowotworów istnieje wiele innych, niezwykle istotnych czynników ryzyka. Istotnym problemem w praktyce lekarza medycyny pracy wydaje się zwrócenie szczególnej uwagi na ryzyko pojawienia się nowotworu złośliwego u pracowników przez wiele lat pracujących w systemie zmianowym, u których istnieją inne czynniki ryzyka niepoddające (np. wiek, czynniki genetyczne) i poddające się modyfikacji. Ważna praktycznie wydaje się suplementacja egzogennej melatoniny przy ograniczaniu wpływu pracy zmianowej (27). Interesujące poznawczo byłyby analizy skuteczności takiej terapii w odniesieniu do szeregu problemów zdrowotnych związanych z takim systemem pracy.

## PIŚMIENNICTWO

- Karasek M., Pawlikowski M.: Pineal gland, melatonin and cancer. Review. *Neuroendocrinol. Lett.*, 1999;20(3-4):139-144
- Brzozowska I.: Rola melatoniny w leczeniu doświadczalnych wrzodów żołądka [praca doktorska]. Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2001
- Schernhammer E.S., Schulmeister K.: Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels? *Br. J. Cancer*, 2004;90(5):941-943
- Bochenek A., Reicher M., Łasiński W. [red.]: Anatomia człowieka. Tom IV. Ośrodkowy układ nerwowy. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1993
- Glickman G., Levin R., Brainard G.C.: Ocular input for human melatonin regulation: relevance to breast cancer. *Neuroendocrinol. Lett.*, 2002;Supl. 2:17-22
- Bubenik G.A., Blask D.E., Brown G.M., Maestroni G.J., Pang S.F., Reiter R.J.: Prospects of the clinical utilization of melatonin. *Biol. Signals Recept.*, 1998;7(4):195-219
- Bubenik G.A.: Localization, physiological significance and possible clinical implication of gastrointestinal melatonin. *Biol. Signals Recept.*, 2001;10(6):350-366
- Kozlova I.V., Osadchuk M.A., Kvetnoi I.M.: Changes in the APUD system of the large intestine as a risk factor for colorectal cancer. *Klin. Med. (Mosk)*, 1999;7(8):26-29
- Sandyk R., Anastasiadis P.G., Anninos P.A., Tsagas N.: Is the pineal gland involved in the pathogenesis of endometrial carcinoma. *Int. J. Neurosci.*, 1992;62(1-2):89-96
- Lissoni P., Rovelli F., Malugani F., Bucovec R., Conti A., Maestroni G.J.: Anti-angiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients. *Neuroendocrinol. Lett.*, 2001;22(1):45-47
- Riabykh T.P., Nikolaeva T.G., Bodrova N.B.: Effects of biorhythm regulator melatonin on DNA synthesis in short-term cultures of human malignant tumors. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*, 2000;8:30-33
- Toma J.G., Amerongen H.M., Hennes S.C., O'Brien M.G., McBlain W.A., Buzzell G.R.: Effects of olfactory bulbectomy, melatonin, and/or pinealectomy on three sublines of the Dunning R3327 rat prostatic adenocarcinoma. *J. Pineal Res.*, 1987;4(3):321-338
- Pauley S.M.: Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public health issue. *Med. Hypotheses*, 2004;63(4):588-596
- Anisimov V.N.: The light-dark regimen and cancer development. *Neuroendocrinol. Lett.*, 2002;Supl. 2:28-36
- Li J.C., Xu F.: Influences of light-dark shifting on the immune system, tumor growth and life span of rats, mice and fruit flies as well as on the counteraction of melatonin. *Biol. Signals*, 1997;6 (2):77-89
- Bartsch C., Bartsch H., Lippert T.H., Gupta D.: Effect of the mammary carcinogen 7,12-dimethylbenz[a]anthracene on pineal melatonin biosynthesis, secretion and peripheral metabolism. *Neuroendocrinology*, 1990; 2(6):538-544
- Anisimov V.N.: The role of pineal gland in breast cancer development. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2003;46(3):221-234
- Schernhammer E.S., Rosner B., Willett W.C., Laden F., Colditz G.A., Hankinson S.E.: Epidemiology of urinary melatonin in women and its relation to other hormones and night work. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2004;13(6):936-943
- Feychting M., Osterlund B., Ahlbom A.: Reduced cancer incidence among the blind. *Epidemiology*, 1998;9(5):490-494
- Kos-Kudła B., Ostrowska Z., Kozłowski A., Marek B., Ciesielska-Kopacz N., Kudła M. i wsp.: Circadian rhythm of melatonin in patients with colorectal carcinoma *Neuroendocrinol. Lett.*, 2002;23(3):239-242
- Oosthuizen J.M., Bornman M.S., Barnard H.C., Schulenburg G.W., Boomker D., Reif S.: Melatonin and steroid-dependent carcinomas. *Andrologia*, 1989;21(5):429-431
- Schernhammer E.S., Laden F., Speizer F.E., Willett W.C., Hunter D.J., Kawachi I. i wsp.: Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003;95(11):825-828
- Schernhammer E.S., Laden F., Speizer F.E., Willett W.C., Hunter D.J., Kawachi I. i wsp.: Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2001; 3(20):1563-1568
- Davis S., Mirick D.K., Stevens R.G.: Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2001;93(20):1557-1562
- Kheifets L.I., Matkin C.C.: Industrialization, electromagnetic fields, and breast cancer risk. *Environ. Health Perspect.*, 1999;107 Supl.1:145-154
- Tynes T., Hannevik M., Andersen A., Vistnes A.I., Haldorsen T.: Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. *Cancer Causes Control*, 1996;(2):197-204
- Bruls E., Crasson M., Van Reeth O., Legros J.J.: Melatonin. II. Physiological and therapeutic effects. *Rev. Med. Liege*, 2000;55(9):862-870