

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η σχέση της εκ περιτροπής εργασίας με τον καρκίνο

Ως «εκ περιτροπής εργασία» ορίζεται «η εργασία κατά την οποία ο μισθωτός εναλλάσσεται στην παροχή εργασίας με κάποιον άλλο, ενώ η λειτουργία της επιχείρησης είναι συνεχής». Περίπου το 15–20% του εργαζόμενου πληθυσμού στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ εμπλέκεται στην εκ περιτροπής εργασία, κυρίως στους χώρους της φροντίδας υγείας, της βιομηχανίας, των επικοινωνιών και της διασκέδασης. Το 2007, η Ένωση για την Έρευνα του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer, IARC) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι «η εκ περιτροπής εργασία που περιλαμβάνει διαταραχή του κερκαδιανού ρυθμού πιθανόν είναι καρκινογόνος στους ανθρώπους» και κατέταξε τη νυκτερινή εργασία από δυνατό (possible) σε πιθανό (probable) καρκινογόνο (ομάδα 2Α). Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας αναφορικά με τη σχέση της εκ περιτροπής εργασίας με την καρκινογένεση. Ειδικότερα, αναλύεται η θεματική ως προς μορφές καρκίνου για τις οποίες υπάρχουν έως τώρα επιδημιολογικές αναφορές. Για τον καρκίνο του μαστού, την πρώτη άλλωστε αιτία θανάτου από καρκίνο στο γυναικείο πληθυσμό παγκόσμια, υπάρχουν ενδείξεις για μια αιτιολογική σύνδεση και φαίνεται ότι η θεωρία του Stevens το 1987 σχετικά με την επίδραση του φωτισμού κατά τη νύκτα (light-at-night) ως παράγοντα κινδύνου θα μπορούσε να ερμηνεύσει τουλάχιστον ένα ποσοστό της διαφοράς στην επίπτωση αυτού του καρκίνου διεθνώς. Αναφορικά με τον καρκίνο του προστάτη, του ενδομητρίου και του παχέος εντέρου, καθώς και το λέμφωμα, υπάρχουν ελάχιστες σχετικές επιδημιολογικές μελέτες, αλλά ενδιαφέροντα εργαστηριακά ευρήματα. Παράλληλα, ανασκοπούνται τα νεότερα δεδομένα για το πιθανό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της παραπάνω σχέσης. Επεξηγούνται οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για να εξηγηθεί σε κυτταρικό επίπεδο ο ρόλος της απορρύθμισης των κερκαδιανών ρυθμών, που προκαλείται από την εκ περιτροπής εργασία, στην καρκινογένεση. Αυτοί περιλαμβάνουν (α) την καταστολή της έκκρισης μελατονίνης από την επίφυση, που μπορεί να συμβάλλει στην ογκογένεση, και (β) την άμεση καταστολή της λειτουργίας των γονιδίων του κερκαδιανού ρυθμού, που οδηγεί σε αλλαγές στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Τέλος, αξιολογούνται τα παραπάνω δεδομένα σε σχέση με το ρόλο της Ιατρικής της Εργασίας, ενώ επισημαίνεται η ανάγκη σχεδιασμού και εκτέλεσης μελετών που θα καταδείξουν ή θα ακυρώσουν την ύπαρξη συσχέτισης στη θεματική που εξετάζουμε με γνώμονα το συμφέρον του εργαζόμενου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εκ περιτροπής εργασία, σύμφωνα με το νόμο 2639/1998, νοείται ως «η εργασία κατά την οποία ο μισθωτός εναλλάσσεται στην παροχή εργασίας με κάποιον άλλο, ενώ η λειτουργία της επιχείρησης είναι συνεχής». Στην εκ περιτροπής εργασία, οι εργαζόμενοι απασχολούνται κατά πλήρες ωράριο εργασίας σε ορισμένες μόνο ημέρες της εβδομάδας, του δεκαπενθημέρου ή του μήνα. Επιπλέον, σύμφωνα με

το προεδρικό διάταγμα 88/1999, ως εργαζόμενος τη νύκτα νοείται: «(α) κάθε εργαζόμενος κατά τη νυκτερινή περίοδο επί 3 τουλάχιστον ώρες του ημερήσιου κανονικού χρόνου εργασίας του ή (β) κάθε εργαζόμενος ο οποίος ενδέχεται να πραγματοποιεί κατά τη νυκτερινή περίοδο τουλάχιστον 726 ώρες του ετήσιου χρόνου εργασίας του, εφόσον δεν προβλέπεται μικρότερος αριθμός ωρών από συλλογικές συμβάσεις ή άλλες διατάξεις». Ως νυκτερινή περίοδος ορίζεται η περίοδος από 11 μ.μ. έως 7 π.μ.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(6):879–890
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(6):879–890

**Μ. Μαργαρίτης,
Α.Φ. Μεντής,
Ε. Ριζά,
Α. Λινού**

*Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας
και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα*

The relationship of shift-work
with cancer

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Εκ περιτροπής εργασία
Καρκίνος
Καρκίνος μαστού
Μελατονίνη
Νυκτερινή εργασία

Υποβλήθηκε 14.1.2010
Εγκρίθηκε 25.1.2010

Περίπου το 15–20% του εργαζόμενου πληθυσμού στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ εμπλέκεται στην εκ περιτροπής εργασία, η οποία είναι περισσότερο συχνή (>30%) στους τομείς που αφορούν στη φροντίδα υγείας, τη βιομηχανία, τα ορυχεία, τις μεταφορές, τις επικοινωνίες, τη διασκέδαση και τις ξενοδοχειακές υπηρεσίες. Ανάμεσα στις διαφορετικές μορφές της εκ περιτροπής εργασίας, όσες περιλαμβάνουν τη νυκτερινή εργασία είναι εκείνες που προκαλούν τη μεγαλύτερη διαταραχή στον κερκαδιανό ρυθμό.¹

Το 1987, ο καθηγητής Richard Stevens, σε μια προσπάθεια να εξηγήσει πιθανούς λόγους για τη δραματική αύξηση του καρκίνου του μαστού στις βιομηχανοποιημένες κοινωνίες, πρότεινε ότι η χρήση του ηλεκτρικού φωτισμού, που οδηγεί σε έντονο φωτισμό κατά τη νύκτα, μπορεί να συμβάλλει σε «διαταραχή του κερκαδιανού ρυθμού» προκαλώντας αλλαγές στα επίπεδα των ορμονών που σχετίζονται με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.²

Έκτοτε, έχει δημοσιευτεί σημαντικός αριθμός σχετικών εργασιών για τον καρκίνο του μαστού και άλλες κακοήθειες, ενώ τον Οκτώβριο του 2007 η ομάδα εργασίας που συγκροτήθηκε στη Διεθνή Ένωση για την Έρευνα του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer, IARC) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι «με βάση τις περιορισμένες ενδείξεις σε ανθρώπους για την ογκογένεση που εμπλέκει τη νυκτερινή εργασία» και «τις επαρκείς ενδείξεις σε πειραματόζωα για την ογκογένεση του φωτός κατά την ημερήσια νυκτερινή περίοδο (βιολογική νύκτα)», «η εκ περιτροπής εργασία που περιλαμβάνει διαταραχή του κερκαδιανού ρυθμού είναι πιθανόν καρκινογόνος στους ανθρώπους» και κατέταξε τη νυκτερινή εργασία από δυνατό (possible) σε πιθανό (probable) καρκινογόνο (ομάδα 2Α).^{3,4} Παράλληλα, το Εκτελεστικό Όργανο για την Υγεία και την Ασφάλεια του Ηνωμένου Βασιλείου (UK Health and Safety Executive) έχει ήδη οργανώσει μια εκτεταμένη μελέτη για τη σχέση της εκ περιτροπής εργασίας με τον καρκίνο, η οποία αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2011.⁴

Το θέμα της σχέσης της εκ περιτροπής εργασίας με τον καρκίνο φαίνεται να λαμβάνει και κοινωνικοπολιτικές προεκτάσεις. Ενδιαφέρον από την άποψη αυτή είναι το ότι η Δανία είναι η πρώτη χώρα στην οποία ο καρκίνος του μαστού εκλαμβάνεται ως επαγγελματική νόσος, καθώς γυναίκες από τη Δανία που ανέπτυξαν καρκίνο του μαστού και δεν είχαν άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου εκτός από τη νυκτερινή απασχόλησή τους τουλάχιστον μία φορά την ημέρα για τα προηγούμενα 20 χρόνια έχουν ήδη αρχίσει να ζητούν αποζημίωση.⁴

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας αναφορικά με τη σχέση της εκ περιτροπής εργασίας με την καρκινογένεση. Ειδικότερα,

αναλύεται η θεματική ως προς μορφές καρκίνου για τις οποίες υπάρχουν έως τώρα επιδημιολογικές αναφορές και, συγκεκριμένα, τον καρκίνο του μαστού, του προστάτη, του ενδομητρίου και του παχέος εντέρου, καθώς και το λέμφωμα. Παράλληλα, ανασκοπούνται τα νεότερα δεδομένα για το πιθανό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της παραπάνω σχέσης, ενώ, τέλος, αξιολογούνται τα δεδομένα σε σχέση με το ρόλο της Ιατρικής της Εργασίας.

2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Οι γυναίκες αποτελούν το ήμισυ του εργασιακού δυναμικού, ενώ υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι έχουν μεγαλύτερη δυσκολία στην προσαρμογή σε εκ περιτροπής εργασία σε σχέση με τους άνδρες. Αναλυτικότερα, οι γυναίκες με εκ περιτροπής εργασία αναφέρουν χαμηλότερη ποιότητα ύπνου, εμφανίζουν περισσότερες γυναικολογικές διαταραχές και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για μεταβολικές και καρδιαγγειακές διαταραχές.⁵

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο στο γυναικείο πληθυσμό παγκόσμια.^{6,7} Με βάση επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες, το οιστρογονικό φορτίο κατά τη διάρκεια της ζωής (lifetime estrogen burden) αποτελεί το σημαντικότερο καθοριστικό παράγοντα για τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.⁸ Επιπλέον, παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στην επίπτωση αυτού του τύπου καρκίνου διεθνώς, με τους κατοίκους των αναπτυγμένων κρατών να παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με εκείνους των αναπτυσσόμενων χωρών.⁹ Ωστόσο, δεν υπάρχει συμφωνία ως προς το ποιοι προσωπικοί ή δημογραφικοί παράγοντες είναι αυτοί που επηρεάζουν τα επίπεδα των οιστρογόνων σε τέτοιο βαθμό, ώστε να εξηγούν τη συγκεκριμένη διαφοροποίηση.¹⁰ Αναλύσεις για τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι το κάπνισμα, η σωματική άσκηση, το οινόπνευμα, η ηλικία πρώτης κύησης και γαλακτοφορίας, δεν κατορθώνουν να αποδώσουν >50% της παρατηρούμενης διαφοράς σε αυτούς.¹¹ Οι Hsieh και Trichopoulos, το 1990, διεξήγαγαν ανάλυση μιας μεγάλης διεθνούς μελέτης ασθενών-μαρτύρων και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου μπορούν να ερμηνεύσουν μόνο ένα «μικρό κλάσμα» της διαφοράς στον κίνδυνο μεταξύ δύο διαφορετικών περιοχών (Βοστώνης και Τόκιο).¹²

Επομένως, είναι εύλογο ότι η θεωρία που διατύπωσε ο Stevens το 1987 σχετικά με την επίδραση του φωτισμού κατά τη νύκτα (light-at-night) ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού θα μπορούσε να ερμηνεύσει τουλάχιστον ένα ποσοστό της παρατηρούμενης διαφοράς στην επίπτωση του συγκεκριμένου καρκίνου διεθνώς. Προφανώς, ο έλεγχος αυτής της υπόθεσης με

μελέτες παρέμβασης επί του γενικού πληθυσμού είναι εξαιρετικά δύσκολος έως ανέφικτος, γιατί είναι αδύνατη η δημιουργία ομάδας ελέγχου η οποία δεν θα χρησιμοποιεί τεχνητές μεθόδους φωτισμού για να αμβλύνει τη διάρκεια του φυσικού σκότους. Έτσι, διατυπώθηκαν διάφορες επιδημιολογικές υποθέσεις για τον έλεγχο της θεωρίας, με τη σημαντικότερη από αυτές να αφορά στην επίδραση της εκ περιτροπής νυκτερινής εργασίας (nightshift work) ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού.

Οι Davis et al,¹³ το 2001, διεξήγαγαν μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων στο γενικό πληθυσμό, με κριτήριο επιλογής της ομάδας ασθενών (n=813, τελικά το 78% συμμετείχε στην έρευνα) την εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε γυναίκες ηλικίας 20–74 ετών κατά την περίοδο Νοεμβρίου 1992–Μαρτίου 1995, στις ΗΠΑ. Τα μέλη της ομάδας των μαρτύρων (n=793, τελικά το 75% συμμετείχε στην έρευνα) επιλέχθηκαν μέσω τηλεφώνου, με τυχαία πληκτρολόγηση ψηφίων, και εξομοιώθηκαν με προσαρμογή σε ηλικιακές ομάδες ανά 5 έτη. Η εκτίμηση της έκθεσης στον παράγοντα έγινε με προσωπική συνέντευξη, κατά την οποία αποκτήθηκε πλήρες ιστορικό για κάθε εργασία που διήρκεσε 6 μήνες ή περισσότερο. Για κάθε διαφορετική θέση εργασίας ζητήθηκε να γίνει γνωστό το ποσοστό χρόνου που εργάστηκε το άτομο την ημέρα, το βράδυ και σε νυκτερινή βάρδια (η λεγόμενη στα αγγλικά “graveyard shift”), την οποία οι ερευνητές όρισαν ως εργασία που αρχίζει μετά τις 19:00 π.μ. και τελειώνει πριν από τις 09:00 π.μ.

Τα αποτελέσματα των ερευνητών προσαρμόστηκαν ως προς τους εξής συγχυτικούς παράγοντες: τεκνοποίηση, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού, ορμονοθεραπεία υποκατάστασης και *per os* χρήση αντισυλληπτικών. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με δεσμευμένη λογαριθμιστική εξάρτηση (conditional logistic regression). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο προσαρμοσμένος σχετικός λόγος (adjusted odds ratio, OR) για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού εάν το άτομο είχε εργαστεί τουλάχιστον μία φορά σε νυκτερινή βάρδια στα 10 έτη πριν από τη διάγνωση ήταν 1,6 (με 95% διάστημα εμπιστοσύνης [confidence interval, CI] 1,0–2,5), βασισμένοι σε 54 ασθενείς και 37 μάρτυρες. Επιπλέον, ο κίνδυνος αυξήθηκε σημαντικά με κάθε επιπρόσθετη ώρα νυκτερινής εργασίας ανά εβδομάδα σε αυτά τα 10 έτη (OR=1,06 για κάθε ώρα, 95% CI=1,01–1,13), με τις γυναίκες που εργάζονταν τη νύκτα τουλάχιστον 5,7 ώρες την εβδομάδα να παρουσιάζουν πάνω από το διπλάσιο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (OR=2,3, 95% CI=1,0–5,3). Έτσι, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική τάση για μεγαλύτερο κίνδυνο όσο αυξάνονταν οι ώρες νυκτερινής εργασίας την εβδομάδα (p=0,02, δοκιμασία Wald X²), αλλά και μια μη στατιστικά

σημαντική τάση αύξησης του κινδύνου με την αύξηση των ετών κατά τα οποία το άτομο απασχολείται σε νυκτερινή εργασία (p=0,14, δοκιμασία Wald X²).

Η μελέτη αυτή πάσχει από ορισμένα προβλήματα. Η χαμηλή αναλογία γυναικών που είχαν εργαστεί σε νυκτερινή βάρδια καθιστά επισφαλή τα αποτελέσματα του σχετικού κινδύνου που αναφέρθηκαν. Η μέθοδος της προσωπικής συνέντευξης είναι επιρρεπής σε σφάλμα πληροφορίας (information bias), αν και οι ερευνητές έλαβαν μέτρα για να περιορίσουν αυτή την πιθανότητα. Ένα επιπλέον σημαντικό μειονέκτημα είναι η πιθανότητα ύπαρξης δυσσταξινόμησης αναφορικά με την έκθεση (exposure misclassification) μεταξύ των συμμετεχουσών στην έρευνα, επειδή (α) οι αναλύσεις επικεντρώνονται στα 10 έτη πριν από τη διάγνωση, οπότε υπάρχει ενδεχόμενο υποεκτίμησης της έκθεσης εάν η πιο σχετική περίοδος για την καρκινογένεση είναι η προστιθέμενη διά βίου έκθεση, και (β) εάν υπάρχει ένα χρονικό παράθυρο όπου η έκθεση έχει μεγαλύτερη σημασία για την καρκινογένεση, η συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάζει περιορισμένη ικανότητα αντιστοίχισης των ατόμων στα κατάλληλα επίπεδα έκθεσης.

Οι Schernhammer et al,¹⁴ το 2001, μελέτησαν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού ύστερα από εκ περιτροπής νυκτερινή εργασία ανάμεσα σε νοσηλεύτριες που συμμετείχαν στην πρώτη Μελέτη Υγείας των Νοσηλευτριών των Ηνωμένων Πολιτειών (United States Nurses' Health Study I, NHS-I). Η NHS-I είναι μια προοπτική μελέτη μέλλοντος, η οποία, το 1988, στρατολόγησε 121.701 γυναίκες νοσηλεύτριες ηλικίας 30–55 ετών για δεκαετή παρακολούθηση. Οι συμμετέχουσες συμπλήρωναν και ταχυδρομούσαν ερωτηματολόγια σχετικά με την κατάσταση της υγείας τους και την έκθεση σε γνωστούς ή πιθανούς καρκινογενετικούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων και η εκ περιτροπής νυκτερινή εργασία, που ορίστηκε ως «εκ περιτροπής νυκτερινά ωράρια εργασίας με τουλάχιστον 3 νύκτες το μήνα επιπροσθέτως εργασίας το πρωί και το βράδυ». Στην εργασία των Schernhammer et al¹⁴ αποκλείστηκαν τα άτομα με ελλιπή στοιχεία ή προηγούμενο καρκίνο κι έτσι διαμορφώθηκε ένας πληθυσμός 78.562 νοσηλευτριών, οι οποίες έως το 1998 έδιναν στοιχεία για την έκθεσή τους σε νυκτερινή εργασία και την πιθανή δι-άγνωση καρκίνου του μαστού. Συνολικά, αναγνωρίστηκαν 2.441 περιπτώσεις καρκίνου μαστού σε αυτή τη δεκαετία, τόσο μέσω του ερωτηματολογίου όσο και με έρευνα στα κρατικά αρχεία.

Τα αποτελέσματα των ερευνητών προσαρμόστηκαν σε μια πληθώρα γνωστών πιθανών συγχυτικών παραγόντων: ηλικία γυναίκας, ηλικία εμμηναρχής, τεκνοποίηση, ηλικία πρώτης γέννησης, ύψος, βάρος, κατάσταση εμμηνόπαυσης, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού, προσωπικό ιστο-

ρικό καλοήθους νόσου μαστού ή καρκίνου. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με μοντέλα λογαριθμιστικής εξάρτησης. Οι ερευνητές παρατήρησαν μια πολύ μικρή αύξηση στον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού μεταξύ γυναικών που εργάστηκαν σε εκ περιτροπής νυκτερινή εργασία για 1–14 έτη (πολυπαραγοντικός προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος [multivariate adjusted relative risk, RR] 1,08, με 95% CI=0,99–1,18) ή 15–29 έτη (RR=1,08, 95% CI=0,90–1,30). Ο κίνδυνος αυξήθηκε περισσότερο μεταξύ γυναικών που εργάστηκαν 30 ή περισσότερα έτη σε νυκτερινό ωράριο (RR=1,36, 95% CI=1,04–1,78), με την παρατηρούμενη τάση να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,02$). Συγκρίσιμα αποτελέσματα βρέθηκαν τόσο για τις προ- όσο και για τις μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ οι εκτιμήσεις κινδύνου προσαρμοσμένες μόνο για ηλικία έδωσαν σχεδόν πανομοιότυπα αποτελέσματα με τις πολυπαραγοντικές αναλύσεις.

Η συγκεκριμένη εργασία, η οποία αποτελεί την πρώτη προοπτική μελέτη που διερευνήσε τη συγκεκριμένη επιδημιολογική υπόθεση, παρουσιάζει πληθώρα πλεονεκτημάτων, όπως ακριβή και προσεκτικό σχεδιασμό, εκτεταμένη πολυπαραγοντική ανάλυση, περιορισμό των συγχυτικών παραγόντων λόγω της εξάσκησης του ίδιου επαγγέλματος από όλες τις συμμετέχουσες και αποκλεισμό της ύπαρξης σφάλματος ανάκλησης (recall bias). Ωστόσο, οι ίδιοι οι ερευνητές αναγνωρίζουν το ενδεχόμενο ύπαρξης δυσταξινόμησης ως προς την έκθεση, λόγω του πιθανώς συγχυτικού ορισμού της νυκτερινής εργασίας, που μπορεί να οδήγησε ορισμένες νοσηλεύτριες στη λανθασμένη κατηγοριοποίηση του εαυτού τους, καθώς και το ενδεχόμενο ύπαρξης συγχυτικών παραγόντων που στάθηκε αδύνατο να σταθμιστούν, όπως είναι τα ορμονικά επίπεδα, το stress και διαφορές στον τρόπο ζωής.

Ο Hansen,¹⁵ σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων με βάση το γενικό πληθυσμό της Δανίας, μελέτησε τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες ηλικίας 30–54 ετών που εργάζονταν κατ' εξοχήν τη νύκτα και συγκεκριμένα στην παραγωγή ποτών, σε υπηρεσίες χερσαίων και εναέριων μεταφορών ή σε catering. Τα μέλη της ομάδας των ασθενών ($n=7.035$) επιλέχθηκαν από τα εθνικά αρχεία καταγραφής καρκίνου και έγινε εξομοίωση με τα μέλη της ομάδας των μαρτύρων, που επιλέχθηκαν από τα αρχεία του κράτους. Το εργασιακό ιστορικό των δύο ομάδων από το 1964 και μετά ανακατασκευάστηκε με βάση τα αρχεία του εθνικού συνταξιοδοτικού συστήματος, στο οποίο συμμετέχουν υποχρεωτικά όλοι οι κάτοικοι της Δανίας.

Τα αποτελέσματα του ερευνητή προσαρμόστηκαν ως προς την κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, τον αριθμό τέκνων, την ηλικία πρώτου και τελευταίου τοκετού. Η

στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με δεσμευμένη λογαριθμιστική εξάρτηση. Η αιτία που επιλέχθηκαν οι προαναφερθέντες τομείς εργασίας ήταν το γεγονός ότι μια προηγούμενη έρευνα του 1976 είχε καταδείξει τα συγκεκριμένα επαγγέλματα ως τα περιλαμβάνοντα το μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών με νυκτερινό ωράριο (64–71%). Στην παρούσα έρευνα, ο σχετικός λόγος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού μεταξύ γυναικών που εργάστηκαν για >6 μήνες σε αυτά τα επαγγέλματα ήταν 1,5 (95% CI=1,2–1,7), σε σχέση με εργαζόμενες σε άλλα επαγγέλματα όπου το αντίστοιχο ποσοστό νυκτερινού ωραρίου είναι <40%. Επαγγέλματα με ποσοστά νυκτερινού ωραρίου 40–60% δεν συμπεριελήφθησαν στις αναλύσεις. Ο ερευνητής ανέφερε την ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ κινδύνου για καρκίνο του μαστού και διάρκειας νυκτερινής εργασίας, αλλά μόνο τα αποτελέσματα για γυναίκες που εργάζονταν >6 έτη παρουσιάστηκαν στο άρθρο.

Η συγκεκριμένη μελέτη εμφανίζει πολύ σημαντικά σφάλματα, τόσο δυσταξινόμησης ως προς την έκθεση, όσο και παρουσίας συγχυτικών παραγόντων. Επίσης, η προγενέστερη έρευνα του 1976 είχε δείξει ότι ο μέσος όρος αλκοολούχων ποτών που καταναλώνονται από τις εργαζόμενες στους προαναφερθέντες τέσσερις τομείς εργασίας είναι σημαντικά υψηλότερος (3–6 φορές της διάμεσης τιμής για όλες τις γυναίκες), κάτι που δεν λαμβάνεται υπ' όψη στην έρευνα του Hansen.¹⁵

Οι Lie et al¹⁶ διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη φωλεάς (nested case-control study) στο πλαίσιο ενός πληθυσμού 44.853 γυναικών νοσηλευτριών στα εθνικά αρχεία καταγραφής νοσηλευτριών της Νορβηγίας, οι οποίες εκπαιδεύτηκαν από το 1918–1980 και ήταν εν ζωή το 1949 ή γεννήθηκαν αργότερα. Τα μέλη της ομάδας των ασθενών ($n=537$) επιλέχθηκαν με βάση τα εθνικά αρχεία καταγραφής καρκίνου, της περιόδου 1960–1982, και καθένα από αυτά εξομοιώθηκε με τέσσερις μάρτυρες από τον αρχικό πληθυσμό με την ίδια χρονολογία γέννησης που δεν είχαν παρουσιάσει καρκίνο τη στιγμή της διάγνωσης των αντίστοιχων ασθενών. Το εργασιακό ιστορικό κάθε ατόμου ανακατασκευάστηκε από τα αρχεία των νοσηλευτριών, που περιελάμβαναν πληροφορίες σχετικά με το χώρο εργασίας, και από τις απογραφές πληθυσμού του 1960, του 1970 και του 1980. Κάθε εργασία σε νοσοκομείο κατηγοριοποιήθηκε ως εκ περιτροπής νυκτερινή εργασία, εκτός από εργασίες στους τομείς διοίκησης, εκπαίδευσης, φυσικοθεραπείας ή μη σχετικούς με φροντίδα ασθενούς.

Τα αποτελέσματα των ερευνητών προσαρμόστηκαν ως προς τους εξής συγχυτικούς παράγοντες: Ολικός χρόνος εργασίας, αριθμός τέκνων και ηλικία πρώτου τοκετού. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με δεσμευμένη

λογαριθμιστική εξάρτηση. Ο προσαρμοσμένος σχετικός λόγος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού μεταξύ νοσηλευτριών που εργάζονταν σε νυκτερινή βάρδια για >30 έτη ήταν 2,21 (95% CI=1,10–4,45) σε σχέση με εκείνες που δεν εργάστηκαν ποτέ τη νύκτα μετά την αποφοίτησή τους από τη νοσηλευτική σχολή, με στατιστικά σημαντική τάση ($p=0,02$). Άλλοι πιθανοί εργασιακοί παράγοντες κινδύνου δεν επηρέασαν το εν λόγω αποτέλεσμα.

Η συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλες αναδρομικές μελέτες, λόγω του γεγονότος ότι βασίζεται σε ένα μεγάλο πληθυσμό για τον οποίο υπάρχουν ακριβείς πληροφορίες εργασιακού και αναπαραγωγικού ιστορικού, καθώς και αναγνώριση όλων των περιπτώσεων καρκίνου, λόγω της υποχρεωτικής καταγραφής τους στα αρχεία. Έτσι, αποφεύγονται τα σφάλματα ανάκλησης και πληροφορίας, ενώ περιορίζονται οι συγχυτικοί παράγοντες χάρη στην εξέταση ατόμων που ασκούν το ίδιο επάγγελμα. Ωστόσο, και σε αυτή τη μελέτη οι ερευνητές παραδέχονται την πιθανότητα ύπαρξης σφάλματος δυσταξινόμησης ως προς την έκθεση, λόγω ανεπαρκών στοιχείων για τις ακριβείς συνθήκες νυκτερινής εργασίας των νοσηλευτριών και από τις δύο πηγές που χρησιμοποιήθηκαν: Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι οι νοσηλεύτριες που εργάζονταν σε νοσοκομείο ακολουθούσαν υποχρεωτικά εκ περιτροπής νυκτερινή εργασία (όπως προβλέπεται από το κράτος της Νορβηγίας), χωρίς όμως να υπάρχει επίσημη καταγραφή.

Οι Schernhammer et al¹⁷ δημοσίευσαν το 2006 τα αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης Nurses' Health Study II (NHS-II) αναφορικά με τη σχέση της εκ περιτροπής νυκτερινής εργασίας με τον καρκίνο του μαστού. Η NHS-II στρατολόγησε το 1989 115.022 γυναίκες νοσηλεύτριες, ηλικίας 25–42 ετών, στις ΗΠΑ. Ο πληθυσμός αυτός δεν επικαλύπτεται με τον πληθυσμό της προηγούμενης προοπτικής μελέτης, της NHS-I, η οποία είχε αρχίσει ένα έτος νωρίτερα. Οι συμμετέχουσες συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια αναφορικά με την απασχόλησή τους σε νυκτερινή εργασία το 1989, το 1991, το 1993 και το 1997, ενώ πληροφορίες για τις περιόδους 1993–1995 και 1997–1999 ανακτήθηκαν αναδρομικά το 2001, επειδή τα ερωτηματολόγια του 1995 και του 1999 δεν περιελάμβαναν ερωτήσεις σχετικά με τη νυκτερινή εργασία. Ο ορισμός της εκ περιτροπής νυκτερινής εργασίας ήταν ο ίδιος όπως και στην προηγούμενη μελέτη των ίδιων ερευνητών. Με βάση τη χρονική διάρκεια απασχόλησης δημιουργήθηκαν στα ερωτηματολόγια έξι κατηγορίες εκ περιτροπής νυκτερινής εργασίας (0 μήνες, 1–4 μήνες, 5–9 μήνες, 10–14 μήνες, 15–19 μήνες, 20 ή περισσότεροι μήνες), καθώς και μόνιμη νυκτερινή εργασία για >6 μήνες. Στις αναλύσεις, οι συμμετέχουσες κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το συνολικό αριθμό ετών

απασχόλησης σε εκ περιτροπής νυκτερινή εργασία μέχρι την ημερομηνία διάγνωσης («ποτέ», «1–9 έτη», «10–19 έτη», «20 ή περισσότερα έτη»). Τα δεδομένα για τη διάγνωση καρκίνου του μαστού αποκτήθηκαν τόσο από τα ερωτηματολόγια όσο και από τον έλεγχο των εθνικών αρχείων καταγραφής για την περίοδο Ιουνίου 1989–Ιουνίου 2001, με συνολικά 1.352 καταγεγραμμένες διαγνώσεις στον πληθυσμό της μελέτης.

Τα αποτελέσματα των ερευνητών προσαρμόστηκαν ως προς τους ίδιους συγχυτικούς παράγοντες που παρουσιάστηκαν στην προηγούμενη μελέτη.¹⁴ Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τεχνική Mantel-Haenszel, καθώς και μοντέλα πολλαπλής εξάρτησης αναλογικού κινδύνου κατά Cox (Cox proportional hazard models). Οι νοσηλεύτριες που δήλωναν >20 έτη εκ περιτροπής νυκτερινής εργασίας εμφάνιζαν κατά 79% μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε σχέση με γυναίκες που δεν είχαν εργαστεί ποτέ σε νυκτερινό ωράριο εργασίας (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες RR=1,79, 95% CI=1,06–3,01). Αυτός ο σχετικός κίνδυνος δεν μεταβλήθηκε αισθητά σε αναλύσεις με προσαρμογή μόνο κατά ηλικία. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος με λιγότερα έτη απασχόλησης σε νυκτερινό ωράριο εργασίας και δεν παρουσιάζονται αποτελέσματα σχετικά με τη μόνιμη νυκτερινή εργασία.

Όπως και στην προηγούμενη εργασία των ίδιων ερευνητών, το γεγονός ότι πρόκειται για προοπτική μελέτη σε έναν πολύ συγκεκριμένο πληθυσμό εξασφαλίζει πληθώρα πλεονεκτημάτων, όπως αποκλεισμό ύπαρξης σφάλματος ανάκλησης και εξελιγμένες μεθόδους στατιστικής ανάλυσης. Επίσης, η πιθανότητα δυσταξινόμησης ως προς την έκθεση, που αποτελεί μείζον πρόβλημα στις περισσότερες μελέτες, αμβλύνεται σημαντικά χάρη στο σαφή καθορισμό διακριτών κατηγοριών γυναικών όσον αφορά στη συνολική τους έκθεση σε εκ περιτροπής νυκτερινή εργασία. Ωστόσο, ένας πιθανός περιορισμός αυτής της μελέτης είναι το γεγονός ότι οι γυναίκες του νυκτερινού ωραρίου εργασίας ενδέχεται να διαφέρουν από τις άλλες ως προς παράγοντες που δεν έγινε δυνατόν να ελεγχθούν. Για παράδειγμα, οι ερευνητές αναφέρουν ότι γυναίκες που εργάζονταν >20 έτη τη νύκτα έτειναν να καπνίζουν σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό απ' ό,τι γυναίκες που δεν εργάστηκαν ποτέ. Αν και αυτός ο παράγοντας συνυπολογίστηκε και δεν μετέβαλε τα αποτελέσματα, δεν αποκλείεται η ύπαρξη άλλων συγχυτικών παραγόντων που απορρέουν από διαφορές στην κοινωνικο-οικονομική κατάσταση ή τον τρόπο ζωής, οι οποίοι δεν ελήφθησαν υπ' όψη. Ένα ακόμη μειονέκτημα είναι ο μικρός αριθμός γυναικών στις κατηγορίες μακροχρόνιας έκθεσης (20 έτη ή περισσότερα), που οδήγησε σε μικρό αριθμό περιπτώσεων καρκίνου στις αντίστοιχες κατηγορίες, μειώνοντας την ισχύ των ευρημάτων.

Οι O'Leary et al¹⁸ διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη για τον καρκίνο του μαστού στο γενικό πληθυσμό του Long Island της Νέας Υόρκης από το 1996–1997. Η επιλογή των ασθενών (n=467) έγινε με βάση νέες διαγνώσεις *in situ* ή πρώιμου διηθητικού καρκίνου μαστού ανά εβδομάδα στα νοσοκομεία, τα παθολογοανατομικά εργαστήρια και τα ιατρεία της περιοχής όπου έλαβε χώρα η έρευνα. Οι μάρτυρες (n=509), με εξομοίωση κατά ηλικία, σε κατηγορίες ανά 5 έτη, επιλέχθηκαν από το γενικό πληθυσμό της περιοχής. Το ιστορικό έκθεσης συμπληρώθηκε με προσωπικές συνεντεύξεις, στις οποίες ζητήθηκαν πληροφορίες για όλες τις θέσεις εργασίας όπου απασχολήθηκαν τα άτομα για >6 μήνες στη διάρκεια των 15 ετών πριν από τη διάγνωση (ή την ημερομηνία αναφοράς για τους μάρτυρες). Αποκτήθηκαν πληροφορίες αναφορικά με τη συχνότητα, τη διάρκεια και το είδος εργασίας, και έγινε σαφής διάκριση μεταξύ «βραδινής εργασίας» (έναρξη το απόγευμα και λήξη έως τις 02:00 π.μ.) και «νυκτερινής εργασίας» (έναρξη στις 19:00 μ.μ. και λήξη το επόμενο πρωί). Σε εκ περιτροπής νυκτερινό ωράριο εργασίας, στα 15 έτη πριν από τη διάγνωση, είχαν εργαστεί το 5,3% των ασθενών και το 9,8% των μαρτύρων.

Τα αποτελέσματα των ερευνητών προσαρμόστηκαν ως προς τους εξής συγχυτικούς παράγοντες: Ηλικία, τεκνοποίηση, οικογενειακό ιστορικό, επίπεδο εκπαίδευσης, προηγούμενη καλοήθης νόσος του μαστού. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με μη δεσμευμένη πολυπαραγοντική λογαριθμική εξάρτηση (unconditional multivariate logistic regression). Οι ερευνητές δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του μαστού και νυκτερινής εργασίας κατά τη σύγκριση με άτομα που δεν είχαν εργαστεί ποτέ νύκτα (προσαρμοσμένος OR=1,04). Επιπλέον, τα άτομα που εργάζονταν τα βράδια και τη νύκτα, σε σχέση με την αντίστοιχη ομάδα αναφοράς, παρουσίαζαν περίπου το μισό σχετικό λόγο ανάπτυξης καρκίνου (προσαρμοσμένος OR=0,55, 95% CI=0,32–0,94), με ανάλογα αποτελέσματα για τα άτομα που εργάζονταν μόνο τη νύκτα (OR=0,64, 95% CI=0,28–1,45). Τα αντίστοιχα αποτελέσματα για άτομα που εργάζονταν μόνο σε βραδινή εργασία παρουσιάζουν σχετικό λόγο OR=1,21 (95% CI=0,90–1,64).

Η συγκεκριμένη μελέτη είναι η πρώτη που δεν ανιχνεύει θετική συσχέτιση μεταξύ νυκτερινής εργασίας και καρκίνου του μαστού. Στα ισχυρά στοιχεία της περιλαμβάνονται ο προσεκτικός σχεδιασμός, η ακρίβεια των συλλεχθέντων στοιχείων αναφορικά με τις διαγνωσμένες περιπτώσεις καρκίνου και ο συνυπολογισμός πιθανών συγχυτικών παραγόντων. Ωστόσο, το γεγονός ότι πρόκειται για αναδρομική έρευνα περιορίζει την αξία της, καθώς –μεταξύ άλλων– ενέχει την πιθανότητα ύπαρξης σφάλματος ανάκλησης κατά τη λήψη του εργασιακού ιστορικού. Επίσης,

ο περιορισμός του πληθυσμού της μελέτης σε μια στενή γεωγραφική περιοχή περιορίζει την ικανότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων, χωρίς ωστόσο να μειώνει την εγκυρότητα.

Οι Schwartzbaum et al¹⁹ ανέλυσαν όλες τις πιθανές εστίες πρωτοπαθούς καρκίνου σε μια προοπτική μελέτη παρελθόντος, βασιζόμενοι στον εργαζόμενο πληθυσμό της Σουηδίας (>20 ώρες/εβδομάδα) που περιλαμβάνεται στις απογραφές του 1960 και του 1970 (2.102.126 άνδρες και 1.148.661 γυναίκες). Συνολικά, 3% των ανδρών και 0,3% των γυναικών κατηγοριοποιήθηκαν σε εκ περιτροπής εργασία (69.759 άνδρες και 3.057 γυναίκες). Στον πληθυσμό αυτόν αναγνωρίστηκαν 6.792 περιπτώσεις καρκίνου από τα εθνικά αρχεία καταγραφής, για την περίοδο παρακολούθησης 1970–1989. Η επιλογή των συμμετεχόντων σε κάθε πληθυσμό έγινε με βάση την απασχόλησή τους σε εργασιακούς τομείς που χαρακτηρίζονται από τουλάχιστον 40% εκ περιτροπής εργασία με τρεις ή περισσότερες βάρδιες την εβδομάδα, ή τουλάχιστον μία ώρα μεταξύ 13:00 και 04:00 το ελάχιστο, μία ημέρα την εβδομάδα. Τα επαγγέλματα που ανήκουν σε αυτούς τους τομείς είναι οι εργαζόμενοι σε βιομηχανία χάρτου, σε κλιβάνους, οι πυροσβέστες, οι αστυνομικοί, το προσωπικό ασφαλείας και οι μηχανοδηγοί τρένων για τους άνδρες, καθώς και οι χειριστές ανυψωτικών μηχανημάτων, οι διανομείς και οι αποκλειστικές νοσοκόμες για τις γυναίκες. Ο πληθυσμός αναφοράς βασίστηκε σε επαγγέλματα που χαρακτηρίζονται από <30% εκ περιτροπής εργασία.

Κατά την ανάλυση των δεδομένων, οι ερευνητές υπολόγισαν το προτυπωμένο ηλικίο επίπτωσης (standardized incidence ratio, SIR). Ο παρατηρηθείς αριθμός περιπτώσεων καρκίνου του μαστού στον εκτεθειμένο πληθυσμό δεν διέφερε σημαντικά από τον πληθυσμό αναφοράς (SIR=0,94, 95% CI=0,74–1,18). Το ίδιο αποτέλεσμα παρέμεινε, όταν οι αναλύσεις περιορίστηκαν σε εργαζόμενους που απασχολούνταν σε εκ περιτροπής εργασία τόσο το 1960 όσο και το 1970, καθώς και όταν υπολογίστηκαν μόνο εργάτες που δούλευαν >70% του χρόνου σε εκ περιτροπής εργασία.

Πρόκειται για τη δεύτερη μελέτη η οποία δεν ανιχνεύει συσχέτιση μεταξύ εκ περιτροπής εργασίας και καρκίνου. Αν και πρόκειται για μια προοπτική μελέτη, και επομένως απολαμβάνει όλα τα πλεονεκτήματα που απορρέουν από αυτό το γεγονός, εντούτοις πάσχει από έναν πολύ σημαντικό βαθμό δυσταξινόμησης αναφορικά με την έκθεση: Τα άτομα κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τον εργασιακό τους τομέα, χωρίς να υπάρχουν ακριβή προσωπικά στοιχεία για το αν πραγματικά εργάζονταν σε εκ περιτροπής νυκτερινή εργασία, πόσες ακριβώς φορές την εβδομάδα και για πόση διάρκεια. Σύμφωνα με τον Stevens,¹⁰ η μελέτη

αυτή «πάσχει από εξαντλητικού βαθμού δυσταξινόμηση ως προς την έκθεση, και μπορεί να αγνοηθεί».

Συμπερασματικά, θεωρούμε ότι υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις για την αιτιολογική σύνδεση της απασχόλησης σε εκ περιτροπής νυκτερινή εργασία και της εμφάνισης καρκίνου του μαστού, με βάση τις έως τώρα διεξαχθείσες έρευνες. Οι λόγοι είναι ποικίλοι. Αρχικά, δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ όλων των αποτελεσμάτων (σε πέντε από τις επτά εργασίες βρέθηκε θετική συσχέτιση, σε μία δεν εντοπίστηκε συσχέτιση και σε μία διαπιστώθηκε προστατευτικός χαρακτήρας), αν και ορισμένες από αυτές έχουν αρκετά προβλήματα ως προς τη μεθοδολογία, γεγονός που καθιστά τα ευρήματά τους αμφίβολα. Τέτοια προβλήματα επισημάνθηκαν προηγουμένως για κάθε εργασία ξεχωριστά, με τα πλέον σημαντικά να αφορούν σε δυσταξινόμηση ως προς την έκθεση και σε σφάλμα ανάκλησης στις αναδρομικές μελέτες. Το γεγονός ότι κάθε ερευνητής χρησιμοποιεί διαφορετικό ορισμό για την εκ περιτροπής και νυκτερινή εργασία καθιστά ιδιαίτερα επισφαλή οποιαδήποτε προσπάθεια σύγκρισης των αποτελεσμάτων. Οι προοπτικές μελέτες των Schernhammer et al,^{14,17} που βασίστηκαν στις Nurses' Health Studies I και II, αποτελούν τις πιο διεξοδικές, ορθά εκτελεσμένες, με μικρότερη πιθανότητα συστηματικών λαθών και με μεγαλύτερη εγκυρότητα από όλες όσες παρουσιάστηκαν. Ακόμη και σε αυτές τις μελέτες, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι μόλις μέτρια αυξημένος, αφορά αποκλειστικά στις ομάδες που εργάζονταν σε εκ περιτροπής εργασία για >20 έτη και βασίζεται σε πολύ μικρό αριθμό περιπτώσεων ανάμεσα στον πληθυσμό. Επιπλέον, το γεγονός ότι αφορούν σε άτομα ενός συγκεκριμένου εργασιακού χώρου (νοσηλεύτριες) μπορεί μεν να αμβλύνει την επίδραση μη ταυτοποιημένων συγχυτικών παραγόντων, αλλά συγχρόνως περιορίζει την ικανότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων στο γενικό πληθυσμό.

3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Είναι γεγονός πως παρ' ότι ο καρκίνος του μαστού εμφανίζεται κυρίως στις γυναίκες και ο καρκίνος του προστάτη περιορίζεται στους άνδρες, η βιολογία και η επιδημιολογία αυτών των νοσημάτων μοιράζονται ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά, όπως είναι η επίδραση των ορμονών του φύλου και η συχνά παρατηρούμενη μείωση των επιπέδων της μελατονίνης και στους δύο αυτούς τύπους καρκίνου.²⁰ Στο πλαίσιο, επομένως, των μελετών για τη σχέση της εκ περιτροπής εργασίας με τον καρκίνο του μαστού, οι Kubo et al²¹ πραγματοποίησαν την πρώτη προοπτική μελέτη για τον πιθανό ρόλο της εκ περιτροπής εργασίας στον καρκίνο του προστάτη. Σε συνολικό δείγμα

14.052 εργαζομένων βρέθηκε ότι η νυκτερινή εργασία είχε σχετικό κίνδυνο 2,3, ο οποίος δεν ήταν στατιστικά σημαντικός, ενώ η εκ περιτροπής εργασία (rotating shiftwork) εμφάνιζε στατιστικά σημαντικό σχετικό κίνδυνο 3,0 (95% CI=1,2-7,7), αφού είχε προηγηθεί προσαρμογή για τους συγχυτικούς παράγοντες της ηλικίας, της περιοχής μελέτης, του οικογενειακού ιστορικού καρκίνου του προστάτη, του δείκτη μάζας σώματος, του καπνίσματος, της κατανάλωσης οινοπνεύματος, του επαγγέλματος, της φυσικής δραστηριότητας κατά την εργασία, του χώρου εργασίας, του επιπέδου εκπαίδευσης, της οικογενειακής κατάστασης και του εκτιμώμενου stress. Συνοψίζοντας αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, ως πιθανό βιολογικό υπόστρωμα οι ερευνητές υπέθεσαν ότι η μείωση της μελατονίνης μπορεί αφ' ενός να μην επιφέρει την επαγόμενη από τη μελατονίνη αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού των προστατικών καρκινικών κυττάρων και αφ' ετέρου να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων των ανδρογόνων.²¹

Παράλληλα, σε πρόσφατη μελέτη²² επιχειρήθηκε η διερεύνηση μιας «οικολογικής» συσχέτισης μεταξύ της συχνότητας του καρκίνου του προστάτη –σε περίπου 165 χώρες– και της διαταραχής των κερκαδιανών ρυθμών σε επίπεδο πληθυσμού μέσω εκτίμησης του αποκαλούμενου «σταθμισμένου για τον πληθυσμό φωτός κατά τη νύκτα» (population-weighted light at night). Βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της πληθυσμιακής έκθεσης στο νυκτερινό φωτισμό και της συχνότητας του καρκίνου του προστάτη, και ειδικότερα ότι στις χώρες με το μεγαλύτερο συγκριτικά φωτισμό κατά τη νύκτα υπήρχε 110% μεγαλύτερος κίνδυνος για την εμφάνιση καρκίνου του προστάτη σε σχέση με τις χώρες με το χαμηλότερο φωτισμό. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι στο εύρημα αυτό υπεισέρχονται αρκετοί συγχυτικοί παράγοντες, όπως π.χ. ότι οι χώρες με υψηλότερο νυκτερινό φωτισμό τείνουν να ανήκουν στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου άλλες παράμετροι, όπως ο τρόπος ζωής και διατροφής, δρουν ως παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του προστάτη.²²

Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι συγκεκριμένα αλληλία στο γονίδιο του κερκαδιανού ρυθμού, το κρυπτόχρωμα 2 (CRY 2), σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη, ιδίως όταν συνυπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη (σχετικός κίνδυνος 1,7 και 4,1, αντίστοιχα).²³ Τα παραπάνω ενδεχόμενα ενισχύονται από μια δεύτερη μελέτη των ίδιων ερευνητών, στην οποία βρέθηκε ότι πολυμορφισμοί σε ένα άλλο γονίδιο του κερκαδιανού ρυθμού, το Period 3 (Per3), σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα ινσουλινομιμητικού παράγοντα-1 (IGF-1).²⁴ Σημειώνεται ότι, όπως προκύπτει από μια τελευταία μετα-ανάλυση, τα αυξημένα επίπεδα ινσουλινομιμητικού παράγοντα-1 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη.²⁵

4. ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Η σχέση του λεμφώματος με την εκ περιτροπής εργασία είναι αρκετά ενδιαφέρουσα, καθώς το λέμφωμα σχετίζεται άμεσα με την απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, το οποίο είναι γνωστό ότι βρίσκεται υπό την επίδραση των κερκαδιανών ρυθμών.²⁶

Σε μια πρόσφατη εργασία των Lahti et al²⁷ εξετάστηκε η πιθανή συσχέτιση της εκ περιτροπής και της νυκτερινής εργασίας με το non-Hodgkin λέμφωμα. Πρόκειται για προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε περίπου 1.670.000 άτομα, από τα οποία 6.307 ανέπτυξαν non-Hodgkin λέμφωμα κατά την περίοδο της παρακολούθησης. Βρέθηκε ότι η νυκτερινή εργασία αύξανε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (κατά 10%) τον κίνδυνο για λέμφωμα στον ανδρικό πληθυσμό, ενώ στο γυναικείο πληθυσμό δεν εντοπίστηκε κάποια σημαντική συσχέτιση. Χαρακτηριστικά, ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,28 για τους άνδρες που είχαν υψηλή 10ετή έκθεση σε νυκτερινή εργασία σε σχέση με εκείνους που δούλευαν μόνο πρωινές ώρες. Επιπλέον, για την υπολογιζόμενη 15ετή και 20ετή έκθεση σε νυκτερινή εργασία παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές σχέσεις μόνο για τους άνδρες. Με βάση τα παραπάνω οι ερευνητές συμπέραναν την πιθανή ύπαρξη μιας σημαντικής τάσης, που υποδηλώνει μια γραμμική σχέση ανάμεσα στο βαθμό της έκθεσης και την αύξηση του κινδύνου για λέμφωμα. Σημειώνουν ωστόσο ότι, εφ' όσον τα άτομα που εργάζονται τις νυκτερινές ώρες μπορεί επίσης να έχουν μικρότερη έκθεση στο φως του ήλιου, το παραπάνω αποτελεί μια πιθανότητα που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Πράγματι, σε πρόσφατη μετα-ανάλυση²⁸ βρέθηκε ότι ο κίνδυνος για non-Hodgkin λέμφωμα ενηλίκων μειωνόταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την αύξηση της υπολογιζόμενης έκθεσης στο φως του ήλιου (σχετικός κίνδυνος=0,76). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και για τον παιδικό πληθυσμό στην Ελλάδα, σε μια χώρα δηλαδή η οποία, λόγω της έντονης ηλιοφάνειας, μπορεί να λειτουργήσει ως ικανοποιητικό μοντέλο για τη μελέτη τέτοιων υποθέσεων.²⁹ Συγχρόνως, σε κυτταρικό επίπεδο έχει βρεθεί ότι αφ' ενός πολυμορφισμοί σε ένα σημαντικό γονίδιο του κερκαδιανού συστήματος, το κυτόχρωμα 2 (CRY2), σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για non-Hodgkin λέμφωμα, ειδικότερα το λεμφοζιδιακό τύπο, και αφ' ετέρου ότι η γονιδιακή αποσιώπηση αυτού του γονιδίου *in vitro* επηρεάζει την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην ανοσιακή απάντηση και στο αιμοποιητικό σύστημα.³⁰

5. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Οι Viswanathan et al³¹ πραγματοποίησαν την πρώτη

προοπτική μελέτη για τη σχέση της εκ περιτροπής νυκτερινής εργασίας με τον καρκίνο του ενδομητρίου, σε ένα συνολικό δείγμα περίπου 53.500 γυναικών προερχόμενων από τη Nurses' Health Study. Βρέθηκε ότι –συνολικά– οι γυναίκες με 20 ή περισσότερα έτη απασχόλησης σε εκ περιτροπής νυκτερινή εργασία εμφάνιζαν κατά 47% μεγαλύτερο κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου σε σχέση με γυναίκες οι οποίες δεν είχαν ποτέ εργαστεί σε νυκτερινά ωράρια, ενώ αυτός ο κίνδυνος αυξανόταν στο 109% στην υποομάδα που χαρακτηριζόταν από δείκτη μάζας σώματος >30. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου σε λεπτότερες γυναίκες που απασχολούνταν σε νυκτερινή εργασία. Στηριζόμενοι σε παλαιότερα δεδομένα ότι τόσο οι εργαζόμενοι τις νυκτερινές ώρες όσο και οι ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου έχουν χαμηλότερα επίπεδα μελατονίνης σε σχέση με τους αντίστοιχους μάρτυρες, οι παραπάνω ερευνητές πρότειναν ως πιθανή εξήγηση την εμπλοκή της μελατονίνης.^{32,33} Αναλυτικότερα, η μελατονίνη φαίνεται να έχει αντιοιστρογονική δράση αφ' ενός προκαλώντας προς τα κάτω ρύθμιση του υποθαλαμο-υποφυσιο-αναπαραγωγικού άξονα και αφ' ετέρου μειώνοντας τη δράση της αρωματάσης και επομένως την παραγωγή οιστρογόνων.³⁴ Επιπλέον, η μελατονίνη φαίνεται να έχει αντιοξειδωτικές, αντιμιτωτικές και αντιαγγειογενετικές ιδιότητες, που όλες τους είναι πιθανό να συνεισφέρουν στην ογκοστατική της δράση.³⁴

6. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα δεδομένα, ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ο τέταρτος πιο συχνός μη δερματικός καρκίνος στις ΗΠΑ και η δεύτερη συχνότερη σχετιζόμενη με καρκίνο αιτία θανάτου.³⁵ Υπολογίζεται ότι στις δυτικοποιημένες χώρες ο καρκίνος του παχέος εντέρου αντιπροσωπεύει περίπου το 13–14% όλων των καρκίνων, ενώ στις υπόλοιπες χώρες το αντίστοιχο ποσοστό είναι περίπου 8%. Επιπλέον, ο καρκίνος του παχέος εντέρου θεωρείται μια νόσος στην οποία το περιβάλλον –συμπεριλαμβανομένων των πολιτιστικών και κοινωνικών πρακτικών, καθώς και του τρόπου ζωής και διατροφής– διδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο, αφού υπολογίζεται ότι έως και 70–80% των καρκίνων του παχέος εντέρου οφείλονται μάλλον στους παραπάνω παράγοντες κινδύνου.³⁶

Στο πλαίσιο αυτό θα μπορούσε να συμβάλει και η εκ περιτροπής εργασία. Η μόνη έρευνα με το ανωτέρω αντικείμενο αφορά σε μια προοπτική μελέτη από τους Schernhammer et al³⁷ σε ένα δείγμα περίπου 78.600 γυναικών προερχόμενων από τη Nurse's Health Study. Βρέθηκε ότι οι γυναίκες που εργάζονταν για >15 έτη σε

εκ περιτροπής νυκτερινή εργασία –τουλάχιστον 3 φορές το μήνα– είχαν 35% μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου σε σχέση με τις γυναίκες που δεν είχαν εργαστεί ποτέ σε νυκτερινά ωράρια.

Επιπρόσθετα, σε μοριακό επίπεδο, έχει βρεθεί πρόσφατα ότι τα επίπεδα του γονιδίου του κίρκαδιανού ρυθμού, του *Period 1* (*Per1*), είναι μειωμένα στα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου συγκριτικά με τα αντίστοιχα στο βλεννογόνο υγιών μαρτύρων.³⁸ Παράλληλα, η χορήγηση μελατονίνης σε επίμυες με καρκίνο του παχέος εντέρου φαίνεται να ασκεί ικανή ανασταλτική δράση.³⁹ Το παραπάνω εύρημα αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον αν συσχετιστεί με δεδομένα παλαιότερων μελετών, στις οποίες είχε διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα μελατονίνης σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.⁴⁰

7. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Ποικίλοι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία σε κυτταρικό επίπεδο του ρόλου της απορρύθμισης των κίρκαδιανών ρυθμών, λόγω της εκ περιτροπής εργασίας, στην καρκινογένεση. Αυτοί περιλαμβάνουν (α) την καταστολή της έκκρισης μελατονίνης από την επίφυση, που μπορεί να συμβάλλει στην ογκογένεση, και (β) την άμεση καταστολή της λειτουργίας των γονιδίων του κίρκαδιανού ρυθμού, η οποία προκαλεί αλλαγές στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου.²²

Όσον αφορά στον πρώτο μηχανισμό, φαίνεται ότι ιδίως οι χαμηλού μήκους κύματος ακτίνες του φωτός (470–525 nm) προκαλούν ελάττωση των επιπέδων της μελατονίνης, όπως φάνηκε από πειράματα των *Kayumov et al*,⁴¹ σε μικρό αριθμό συμμετεχόντων. Μάλιστα, οι ερευνητές πρότειναν ότι η χρήση ειδικών φακών που παρεμποδίζουν την είσοδο των χαμηλού μήκους κύματος ακτίνων στον αμφιβληστροειδή μπορεί να αποτελέσει έναν πρακτικό τρόπο προστασίας των απασχολούμενων σε εκ περιτροπής εργασία από τον πιθανώς αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου.

Επιπρόσθετα, σήμερα υπάρχουν ενδιαφέροντα δεδομένα για τον ακριβέστερο μηχανισμό δράσης της μελατονίνης σε κυτταρικό επίπεδο. Η μελατονίνη φαίνεται να επάγει έναν πρώιμο και ένα μεταγενέστερο αποπτωτικό μηχανισμό, οι οποίοι είναι ανεξάρτητοι και εξαρτώμενοι, αντίστοιχα, από το μεταμορφωτικό παράγοντα ανάπτυξης (*transforming growth factor*, *TGF*) και τη σχετιζόμενη με την απόπτωση πρωτεΐνη κασπάση.⁴² Η μελατονίνη φαίνεται να δρα επίσης επηρεάζοντας ανασταλτικά σημαντικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην καρκινογένεση, όπως είναι αυτά του *NF-kB*, του παράγοντα νέκρωσης όγκων (*tumour necrosis factor*, *TNF*) και του *STAT3*.³⁹

Ο δεύτερος μηχανισμός είναι ιδιαίτερα σημαντικός, δεδομένου ότι τα υψηλότερα επίπεδα της μελατονίνης εκκρίνονται τη νύκτα, με το ναδίρ κατά τις 2–3 το πρωί, ενώ τα επίπεδα κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι σχεδόν μηδενικά.⁴³ Σε πειραματικό επίπεδο, ήδη από το 2006 έχει βρεθεί ότι η αλλαγή των κίρκαδιανών ρυθμών σε επίμυες –η οποία πραγματοποιήθηκε είτε με καταστροφή του υπερχιασματικού πυρήνα είτε με έκθεση των επιμύων σε πειραματικό χρόνο “*jet-lag*”– επιταχύνει σε σημαντικό βαθμό την ανάπτυξη νεοπλασίας σε δύο πειραματικά καρκινικά μοντέλα, το οστεοσάρκωμα και το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα.⁴⁴ Παρομοίως, σε επίμυες στους οποίους είχαν εγχυθεί κύτταρα μελανώματος παρατηρήθηκε ότι στην υποομάδα που είχε εκτεθεί σε συνεχές φως (24/24 ώρες) υπήρξε αύξηση της κακοήθειας των όγκων και συνακόλουθη μικρότερη επιβίωση. Οι ερευνητές της ανωτέρω μελέτης, μάλιστα, πρότειναν ότι η κίρκαδιανή ρυθμικότητα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της εξέλιξης των όγκων, καθώς η βλάβη των κίρκαδιανών ρυθμών αυξάνει παράλληλα με την καρκινική κακοήθεια.⁴⁵ Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η συγχρονισμένη με τον κίρκαδιανό ρυθμό χημειοθεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερο έλεγχο του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών και σε αύξηση του ρυθμού ανταπόκρισης στο μεταστατικό καρκίνο του ενδομητρίου.⁴⁶

Ωστόσο, οι πλέον πρόσφατες πειραματικές μελέτες ακολουθούν διαφορετικές τεχνικές. Πιο συγκεκριμένα, σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη των *Antoch et al*⁴⁷ χρησιμοποιήθηκαν επίμυες με λειτουργική ανεπάρκεια σε ένα μεταγραφικό παράγοντα που εμπλέκεται στη ρύθμιση του κίρκαδιανού ρυθμού, τον *CLOCK*. Παρά την αρχική υπόθεση της ενδεχόμενης σχέσης με την καρκινογένεση, οι μεταλλαγμένοι επίμυες δεν βρέθηκε να έχουν προδιάθεση στην ανάπτυξη όγκων τόσο κατά τη φυσιολογική πορεία της ζωής τους όσο και κατά την πειραματική έκθεσή τους σε γ-ακτινοβολία. Μάλιστα, ανταποκρίθηκαν στη χαμηλής δόσης ακτινοβολία επιταχύνοντας τους ρυθμούς της γήρανσης σε κυτταρικό επίπεδο, γεγονός που δεν έρχεται σε συμφωνία με μια πιθανή εμπλοκή της απουσίας του παράγοντα *CLOCK* και συνακόλουθα του διαταραγμένου κίρκαδιανού ρυθμού στην καρκινογένεση.⁴⁷

Μια δεύτερη μελέτη από τους *Wood et al*⁴⁸ εξέτασε το ρόλο ενός άλλου εμπλεκόμενου στον κίρκαδιανό ρυθμό γονιδίου, του *Period 2* (*Per2*), στην πρόκληση εντερικών νεοπλασιών. Από παλαιότερα δεδομένα ήταν γνωστό ότι διαταραχές στην έκφραση του γονιδίου μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας, καθώς και ότι η αυξημένη έκφραση του γονιδίου σε καρκινικά κύτταρα από επίμυες με καρκίνο *Lewis* του πνεύμονα είχε σημαντικά ογκοστατικά αποτελέσματα.^{49,50}

Οι επίμυες που έφεραν μετάλλαξη στο γονίδιο Per2 ανέπτυξαν πολύποδες στο έντερο και εμφάνιζαν επίσης αύξηση των επιπέδων της σχετιζόμενης με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό κυκλίνης D στον εντερικό βλεννογόνο. Από τα παραπάνω συνάγεται ότι το γονίδιο Per2 πιθανώς δρα κατασταλτικά στην ογκογένεση στο λεπτό έντερο.⁴⁸

Μια σχεδόν ταυτόχρονη μελέτη, αυτή των Zhang et al,⁵¹ εξέτασε αν η έκφραση του γονιδίου Per2 σε καρκινικά κύτταρα επιμύων μπορεί να επηρεάσει τη ραδιοευαισθησία στη γ-ακτινοβολία. Η ομάδα των κυττάρων στα οποία υπερεκφραζόταν το γονίδιο Per2 παρουσίαζαν λιγότερες βλάβες στο γενετικό τους υλικό, ενώ παράλληλα εμφάνιζαν μεγαλύτερη επιβίωση και σχημάτιζαν περισσότερους κλώνους μετά από την έκθεσή τους στην ακτινοβολία σε σχέση με τους μάρτυρες.

8. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από το σύνολο των παραπάνω μελετών φαίνεται να υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις για θετική συσχέτιση της εκ περιτροπής εργασίας με τον καρκίνο. Ωστόσο, λόγω του περιορισμένου αριθμού των μελετών και των εγγενών περιορισμών του σχεδιασμού τους δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Ένας ιδιαίτερα σημαντικός περιορισμός είναι το φαινόμενο του «αποτελέσματος του μη υγιούς εκ περιτροπής εργαζόμενου» (“unhealthy shift-worker effect”), βάσει του οποίου άτομα με ένα λιγότερο υγιεινό τρόπο ζωής –όπως είναι οι εργαζόμενοι από χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα– μπορεί να τείνουν να επιλέγουν την εκ περιτροπής εργασία,

οδηγώντας έτσι σε μια προκατάληψη (bias) που μπορεί να καταλήξει σε υπερεκτίμηση της αληθινής σχέσης μεταξύ της εκ περιτροπής εργασίας και του καρκίνου.^{37,52}

Παρ’ όλα αυτά, ανεξάρτητα από τη χρονική σχέση της εκ περιτροπής εργασίας με τα θέματα υγείας του πληθυσμού που την ασκεί, είναι βέβαιο ότι οι εργαζόμενοι στην εκ περιτροπής εργασία αποτελούν σημαντικό τμήμα του συνόλου των εργαζομένων. Συνεπώς, θεωρείται αναγκαίος ο σχεδιασμός και η εκτέλεση μελετών που θα καταδείξουν ή θα ακυρώσουν την ύπαρξη συσχέτισης στη θεματική που εξετάζουμε.

Επιπρόσθετα, επιχειρώντας μια αναλογία με το θεσμό του εργατικού δικαίου και το ρόλο του νομοθέτη υπέρ του εργαζόμενου, θα μπορούσε να λεχθεί ότι ο ιατρός εργασίας πρέπει να κινηθεί με κίνητρο το συμφέρον της υγείας και της ευεξίας του εργαζόμενου –σύμφωνα με τον ορισμό της υγείας από τον ΠΟΥ– και όχι με βάση μια απρόσωπη προσκόλληση στο βαθμό στατιστικής ισχύος που κομίζουν τα έως τώρα επιδημιολογικά δεδομένα.

Τα επίπεδα ενημέρωσης του ελληνικού εργασιακού πληθυσμού για την πιθανή έκθεσή του σε καρκινογόνα φαίνεται να μην είναι ιδιαίτερα υψηλά.⁵³ Για το λόγο αυτόν, αναδεικνύεται ως πλέον κρίσιμος ο ρόλος του ιατρού εργασίας. Παράλληλα, όπως έχει επισημανθεί από τον Chatzis, «με βάση τα νέα στοιχεία που τοποθετούν τη νυκτερινή εργασία μεταξύ των δυνητικώς καρκινογόνων παραγόντων, ο εργαζόμενος μπορεί να ζητήσει να μάθει τι προβλέπει η γραπτή εκτίμηση της επικινδυνότητας που οφείλει να έχει ο εργοδότης και τι εφαρμόζει αυτός».⁵³

ABSTRACT

The relationship of shift-work with cancer

M. MARGARITIS, A.F. MENTIS, E. RIZA, A. LINOS

Laboratory of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Medical School,
National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(6):879–890

Shift-work is defined as work in which one employee is changed with another employee in work delivery, while the function of the business is continuous. Approximately 15–20% of the working population in Europe and the USA is involved in shift-work, mainly in the fields of health care, industry, communication and entertainment. In 2007, the International Agency for Research on Cancer (IARC) concluded that “shift-work which includes disruption of circadian rhythm is potentially carcinogenic to humans”, and classified night work from possible to probable carcinogen (group 2A). The aim of this paper is to review the recent literature on the relationship between shift-work and carcinogenesis, and more specifically, with reference to forms of cancer for which there are already epidemiological reports. With regards to breast cancer, which is the leading cause of death from cancer in the female population

worldwide, studies provide indications of a causal relationship. In view of this evidence, the theory of R.G. Stevens, as suggested in 1987, that light-at-night is a risk factor for breast cancer, could account for at least a small percentage of the differences in rates of breast cancer worldwide. As far as prostate, endometrial and colorectal cancers and lymphoma are concerned, rare epidemiological studies and laboratory findings have been documented. In parallel, later data on the possible pathophysiological basis of such a relationship are reviewed. The suggested mechanisms of shift-work mediated disruption of circadian rhythms at the cellular level include (a) suppression of melatonin secretion, which could lead to oncogenesis, and (b) direct suppression of the genes controlling the circadian rhythm, which could lead to changes in the regulation of the cell cycle. The retrieved data are reviewed in association with the role of occupational medicine, and the need is emphasized for the design and implementation of studies to assess this possible relationship from the viewpoint of the interests of the employees.

Key words: Breast cancer, Cancer, Melatonin, Night work, Shift-work

Βιβλιογραφία

1. STRAIF K, BAAN R, GROSSE Y, SECRETAN B, EL GHISSASSI F, BOUVARD V ET AL. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007, 8:1065–1066
2. STEVENS RG. Electric power use and breast cancer: A hypothesis. *Am J Epidemiol* 1987, 125:556–561
3. HAUS E. Circadian disruption in shift-work is probably carcinogenic to humans. *Chronobiol Int* 2007, 24:1255–1256
4. ANONYMOUS. Breast cancer on the night shift. *Lancet* 2009, 373:1054
5. CHUNG SA, WOLF TK, SHAPIRO CM. Sleep and health consequences of shift work in women. *J Womens Health (Larchmt)* 2009 [Epub ahead of print]
6. BRAY F, McCARRON P, PARKIN DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004, 6:229–239
7. ALTHUIS MD, DOZIER JM, ANDERSON WF, DEVESA SS, BRINTON LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973–1997. *Int J Epidemiol* 2005, 34:405–412
8. FEIGELSON HS, HENDERSON BE. Estrogens and breast cancer. *Carcinogenesis* 1996, 17:2279–2284
9. PARKIN DM, FERNÁNDEZ LM. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast J* 2006, 12(Suppl 1):S70–S80
10. STEVENS RG. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: Assessment of existing evidence. *Int J Epidemiol* 2009, 38:963–970
11. MADIGAN MP, ZIEGLER RG, BENICHOU J, BYRNE C, HOOVER RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:1681–1685
12. HSIEH CC, TRICHOPOULOS D, KATSOUYANNI K, YUASA S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: Associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990, 46:796–800
13. DAVIS S, MIRICK DK, STEVENS RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:1557–1562
14. SCHERNHAMMER ES, LADEN F, SPEIZER FE, WILLETT WC, HUNTER DJ, KAWACHI I ET AL. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:1563–1568
15. HANSEN J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 2001, 12:74–77
16. LIE JA, ROESSINK J, KJAERHEIM K. Breast cancer and night work among Norwegian nurses. *Cancer Causes Control* 2006, 17:39–44
17. SCHERNHAMMER ES, KROENKE CH, LADEN F, HANKINSON SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology* 2006, 17:108–111
18. O'LEARY ES, SCHOENFELD ER, STEVENS RG, KABAT GC, HENDERSON K, GRIMSON R ET AL. Shift work, light at night, and breast cancer on Long Island, New York. *Am J Epidemiol* 2006, 164:358–366
19. SCHWARTZBAUM J, AHLBOM A, FEYCHTING M. Cohort study of cancer risk among male and female shift workers. *Scand J Work Environ Health* 2007, 33:336–343
20. KISS A, MERYN S. Effect of sex and gender on psychosocial aspects of prostate and breast cancer. *Br Med J* 2001, 323:1055–1058
21. KUBO T, OZASA K, MIKAMI K, WAKAI K, FUJINO Y, WATANABE Y ET AL. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: Findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol* 2006, 164:549–555
22. KLOOG I, HAIM A, STEVENS RG, PORTNOV BA. Global co-distribution of light at night (LAN) and cancers of prostate, colon, and lung in men. *Chronobiol Int* 2009, 26:108–125
23. CHU LW, ZHU Y, YU K, ZHENG T, CHOKKALINGAM AP, STANCZYK FZ ET AL. Correlation between circadian gene variants and serum levels of sex steroids and insulin-like growth factor-I. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, 17:3268–3273
24. CHU LW, ZHU Y, YU K, ZHENG T, YU H, ZHANG Y ET AL. Variants in circadian genes and prostate cancer risk: A population-based study in China. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008, 11:342–348
25. ROWLANDS MA, GUNNELL D, HARRIS R, VATTEN LJ, HOLLY JM, MARTIN RM. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009, 124:2416–2429
26. ZHU Y, ZHENG T. Clock-cancer connection in non-Hodgkin's lymphoma. *Med Hypotheses* 2008, 70:788–792
27. LAHTITA, PARTONEN T, KYRÖNEN P, KAUPPINEN T, PUKKALA E. Night-

- time work predisposes to non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 2008, 123:2148–2151
28. KRICKER A, ARMSTRONG BK, HUGHES AM, GOUMAS C, SMEDBY KE, ZHENG T ET AL. Personal sun exposure and risk of non Hodgkin lymphoma: A pooled analysis from the Interlymph Consortium. *Int J Cancer* 2008, 122:144–154
 29. PETRIDOU ET, DIKALIOTI SK, SKALKIDOU A, ANDRIE E, DESSYPRIS N, TRICHOPOULOS D ET AL. Sun exposure, birth weight, and childhood lymphomas: A case control study in Greece. *Cancer Causes Control* 2007, 18:1031–1037
 30. HOFFMAN AE, ZHENG T, STEVENS RG, BA Y, ZHANG Y, LEADERER D ET AL. Clock-cancer connection in non-Hodgkin's lymphoma: A genetic association study and pathway analysis of the circadian gene cryptochrome 2. *Cancer Res* 2009, 69:3605–3613
 31. VISWANATHAN AN, HANKINSON SE, SCHERNHAMMER ES. Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 2007, 67:10618–10622
 32. KARASEK M, KOWALSKI AJ, ZYLINSKA K. Serum melatonin circadian profile in women suffering from the genital tract cancers. *Neuroendocrinol Lett* 2000, 21:109–113
 33. SCHERNHAMMER E, SCHULMEISTER K. Light at night and cancer risk. *Photochem Photobiol* 2004, 79:316–318
 34. VISWANATHAN AN, SCHERNHAMMER ES. Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women. *Cancer Lett* 2009, 281:1–7
 35. WOLPIN BM, MAYER RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2008, 134:1296–1310
 36. BOYLE P, LANGMAN JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *Br Med J* 2000, 321:805–808
 37. SCHERNHAMMER ES, LADEN F, SPEIZER FE, WILLETT WC, HUNTER DJ, KAWACHI I ET AL. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95:825–828
 38. MOSTAFAIE N, KÁLLAY E, SAUERZAPF E, BONNER E, KRIWANEK S, CROSS HS ET AL. Correlated downregulation of estrogen receptor beta and the circadian clock gene Per1 in human colorectal cancer. *Mol Carcinog* 2009, 48:642–647
 39. TANAKA T, YASUI Y, TANAKA M, TANAKA T, OYAMA T, RAHMAN KM. Melatonin suppresses AOM/DSS-induced large bowel oncogenesis in rats. *Chem Biol Interact* 2009, 177:128–136
 40. VICIAN M, ZEMAN M, HERICHOVÁ I, JURÁNI M, BLAŽÍČEK P, MATIS P. Melatonin content in plasma and large intestine of patients with colorectal carcinoma before and after surgery. *J Pineal Res* 1999, 27:164–169
 41. KAYUMOV L, LOWE A, RAHMAN SA, CASPER RF, SHAPIRO CM. Prevention of melatonin suppression by nocturnal lighting: Relevance to cancer. *Eur J Cancer Prev* 2007, 16:357–362
 42. CUCINA A, PROIETTI S, D'ANSELMINI F, COLUCCIA P, DINICOLA S, FRATI L ET AL. Evidence for a biphasic apoptotic pathway induced by melatonin in MCF-7 breast cancer cells. *J Pineal Res* 2009, 46:172–180
 43. ΤΣΩΛΗ Θ. *Η νυχτερινή εργασία παράγων κινδύνου*. Εφημερίδα «Βήμα», 20.1.2008
 44. FILIPSKI E, LI XM, LÉVI F. Disruption of circadian coordination and malignant growth. *Cancer Causes Control* 2006, 17:509–514
 45. ΟΤÁΛΟΡΑ BB, MADRID JA, ALVAREZ N, VICENTE V, ROL MA. Effects of exogenous melatonin and circadian synchronization on tumor progression in melanoma-bearing C57BL6 mice. *J Pineal Res* 2008, 44:307–315
 46. KOBAYASHI M, WOOD PA, HRUSHESKY WJ. Circadian chemotherapy for gynecological and genitourinary cancers. *Chronobiol Int* 2002, 19:237–251
 47. ANTOCH MP, GORBACHEVA VY, VYKHOVANETS O, TOSHKOV IA, KONDRATOV RV, KONDRATOVA AA ET AL. Disruption of the circadian clock due to the CLOCK mutation has discrete effects on aging and carcinogenesis. *Cell Cycle* 2008, 7:1197–1204
 48. WOOD PA, YANG X, TABER A, OH EY, ANSELL C, AYERS SE ET AL. Period 2 mutation accelerates ApcMin/+ tumorigenesis. *Mol Cancer Res* 2008, 6:1786–1793
 49. GERY S, GOMBART AF, YI WS, KOEFFLER C, HOFMANN WK, KOEFFLER HP. Transcription profiling of C/EBP targets identifies Per2 as a gene implicated in myeloid leukemia. *Blood* 2005, 106:2827–2836
 50. WANG YQ, HUA H, ZHU B, YIN HH, LIU YY, YANG CL ET AL. The influence of circadian gene mPeriod2 on Lewis cancer cell. *Space Med Med Eng (Beijing)* 2005, 18:222–223
 51. ZHANG J, ZHU B, LIU Y, JIANG Z, WANG Y, LI Y ET AL. High expression of circadian gene mPer2 diminishes radiosensitivity of tumor cells. *Cancer Biother Radiopharm* 2008, 23:561–570
 52. McMICHAEL AJ. Standardized mortality ratios and the "healthy worker effect": Scratching beneath the surface. *J Occup Med* 1976, 18:165–168
 53. CHATZIS C, KARVOUNIS K, HATZIARA P, RIZA E, NIKOLAOU V, LINOS A. Greek employee awareness of carcinogenic exposure. *Prev Med* 2004, 39:657–665
- Corresponding author:*
- A. Linos, Laboratory of Hygiene and Epidemiology, First floor, 75 M. Asias street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: alinos@med.uoa.gr