

Agnieszka Bukowska
Beata Peptońska

PRACA W NOCY A PROLAKTYNA JAKO CZYNNIK RYZYKA RAKA PIERSI

NIGHT SHIFT WORK AND PROLACTIN AS A BREAST CANCER RISK FACTOR

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland
Zakład Epidemiologii Środowiskowej / Department of Environmental Epidemiology

STRESZCZENIE

Prolaktyna jest hormonem wydzielanym w rytmie okołodobowym, pełniącym funkcję regulatora wzrostu i rozwoju gruczołów piersiowych. W przypadku pracy w nocy – uznanej za czynnik prawdopodobnie rakotwórczy u ludzi – obserwuje się zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet pracujących w nocy. Praca nocna może powodować zaburzenia rytmu okołodobowego, więc potencjalnie może modyfikować rytm wydzielania prolaktyny. Celem niniejszej pracy był przegląd badań epidemiologicznych dotyczących związku między prolaktyną a ryzykiem zachorowania na raka piersi oraz wpływu pracy nocnej na wydzielanie prolaktyny u pracowników. Publikacje dotyczące tej tematyki wyszukiwano w bazie Medline z użyciem słów kluczowych (praca zmianowa, praca w nocy, ryzyko raka piersi a poziom prolaktyny). Wzmoczona proliferacja komórek gruczołu piersiowego aktywowana prolaktyną może być przyczyną rozwoju nowotworu. Wyniki dużych badań prospektywnych wskazują na istniejącą zależność między wysokim stężeniem prolaktyny a zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi u kobiet. Jak dotąd przeprowadzono tylko 7 badań, w których analizowano wydzielanie prolaktyny u osób pracujących w nocy. W 3 badaniach, w których oznaczano stężenia prolaktyny kilkakrotnie w nocy, obserwowano niższe stężenia hormonu u osób pracujących w czasie zmiany nocnej. Nie zaobserwowano zależności między długością stażu pracy na zmiany nocne kobiet a stężeniem prolaktyny. Praca w nocy może modyfikować profil nocnej sekrecji prolaktyny u pracowników, z najprawdopodobniej zmniejszeniem wydzielania tego hormonu w nocy. Jest więc mało prawdopodobne, aby prolaktyna odgrywała istotną rolę w rozwoju raka piersi u kobiet pracujących na zmiany nocne. Wniosek ten powstał jednak w oparciu o wyniki nielicznych badań epidemiologicznych. Med. Pr. 2013;64(2):245–257

Słowa kluczowe: prolaktyna, praca w nocy, rytm okołodobowy, rak piersi

ABSTRACT

Prolactin – a hormone secreted in a circadian rhythm acts as a regulator of growth and development of the mammary glands. It has been observed that working at night increases breast cancer risk in women. Night shift work, probably carcinogenic to humans (Group 2A IARC), can disrupt a circadian rhythm, and thus potentially alter the rhythm of prolactin secretion. The aim of our work was to review epidemiological evidence on the association between prolactin and the risk of breast cancer and the influence of work at night on prolactin secretion. Search was done in the Medline database by keywords (shift work, work at night, risk of breast cancer and prolactin). The increased proliferation of breast cells activated by prolactin can promote the development of cancer. The results of the largest epidemiological prospective studies suggest the association between prolactin levels and the risk of breast cancer in women. So far, only seven studies have investigated the association between work at night and prolactin secretion. In three studies lower concentrations of prolactin have been observed in night shift workers. No relationship between the night shift work duration and prolactin level in women have been reported. Night shift work can modify the profile of prolactin secretion in night workers, probably decreasing the secretion of this hormone at night. It is therefore unlikely that prolactin plays an important role in the development of breast cancer in women working at night. This conclusion is based on the results of a few epidemiological studies. Med Pr 2013;64(2):245–257

Key words: prolactin, night shift work, circadian rhythm, breast cancerAdres autorek: Zakład Epidemiologii Środowiskowej, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera,
św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: bukowska@imp.lodz.pl
Nadesłano: 1 marca 2013, zatwierdzono: 4 marca 2013

WSTĘP

Praca zmianowa nocna została uznana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer – IARC) za czynnik

prawdopodobnie rakotwórczy (grupa 2A), na podstawie wystarczających dowodów z badań eksperymentalnych na zwierzętach oraz ograniczonych dowodów z badań epidemiologicznych (1).

Dotychczas przeprowadzono 20 badań epidemiologicznych dotyczących związku między pracą zmianową nocną a ryzykiem wystąpienia nowotworów, z czego 13 badań dotyczyło analizy zależności między pracą w nocy a ryzykiem zachorowania na raka piersi. Badaną zależność potwierdzono w 8 z nich (2–4).

Praca w nocy i ekspozycja na sztuczne światło w nocy mogą powodować rozregulowanie rytmu okołodobowego stabilizowanego przez jądra nadskrzyżowaniowe podwzgórza (zegar biologiczny) oraz zaburzenie sekrecji hormonów wydzielanych w rytmie okołodobowym (5). Obniżenie syntezy melatoniny – hormonu o działaniu przeciwnowotworowym – stanowi kluczowy element hipotezy łączącej pracę w nocy ze zwiększeniem ryzyka zachorowania na raka piersi. Udział melatoniny w procesach hamujących powstawanie i rozwój nowotworów był przedmiotem pracy przeglądowej opublikowanej w „Medycynie Pracy” w 2011 r. (6). W rozwoju nowotworów spowodowanych zaburzeniami rytmu okołodobowego mogą uczestniczyć także inne hormony, w tym prolaktyna.

Prolaktyna jest hormonem peptydowym syntetyzowanym i wydzielanym głównie przez laktotrofy – komórki przedniego płata przysadki mózgowej. Biosynteza oraz sekrecja prolaktyny odbywa się także w innych tkankach i organach, pełniąc funkcję autokrynną lub parakrynną m.in. w mózgowiu (w korze mózgu kresomózgowia, hipokampie, ciele migdałowatym), rdzeniu kręgowym, komórkach gruczołu piersiowego oraz w limfocytach (7).

Hormon ten uczestniczy w regulacji procesów biologicznych takich, jak wzrost i rozwój gruczołów piersiowych, synteza i wydzielanie mleka, a także regulacja humoralnej oraz komórkowej odpowiedzi immunologicznej zarówno w stanach fizjologicznych, jak i patologicznych (7).

Wyniki wielu badań eksperymentalnych *in vitro* i *in vivo* wskazują na to, że prolaktyna może odgrywać istotną rolę w procesie kancerogenezy. Liczne badania przeprowadzone na liniach komórek nowotworu piersi wykazały, że dodanie prolaktyny do medium hodowlanego stymulowało proliferację komórek oraz hamowało ich apoptozę. Z kolei dodanie przeciwciał przeciw prolaktynie do medium prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i proliferacji komórek (8). W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na zwierzętach obserwowano wzmożone powstawanie nowotworów, przerzutów i unaczynienia nowotworów po podaniu prolaktyny (8).

U ludzi prolaktyna wydzielana jest w rytmie okołodobowym. Stężenie tego hormonu w osoczu jest najwyższe

w trakcie snu (ok. 45 ng/ml), natomiast najniższe wartości poziomu prolaktyny obserwowane są w ciągu dnia (ok. 5 ng/ml) (9). Najważniejszymi czynnikami mającymi wpływ na wydzielanie prolaktyny są: ciąża, karmienie piersią, stres oraz estrogeny, natomiast głównym inhibitorem syntezy prolaktyny jest neuroprzekaznik dopamina (7). Brak snu w nocy oraz rozregulowanie rytmu okołodobowego w wyniku pracy w nocy mogą powodować zmiany w profilu sekrecji prolaktyny (5,10).

Celem niniejszej pracy jest omówienie potencjalnych mechanizmów udziału prolaktyny w procesie kancerogenezy, wyników badań epidemiologicznych, w których analizowano zależność między poziomem prolaktyny a ryzykiem zachorowania na raka piersi, oraz przegląd badań dotyczących oceny wpływu pracy w nocy na wydzielanie prolaktyny.

METODA

Publikacje polsko- i angielskojęzyczne dotyczące tematyki będącej przedmiotem niniejszej pracy wyszukiwano w bazie Medline z wykorzystaniem słów kluczowych (praca zmianowa, praca w nocy, ryzyko raka piersi, kancerogeneza a poziom prolaktyny). Zgromadzony materiał obejmuje opublikowane wyniki badań epidemiologicznych poświęcone ocenie związku między pracą zmianową nocną a poziomem prolaktyny, oraz zależności między stężeniem prolaktyny a ryzykiem zachorowania na raka piersi. Analizowane były także prace przeglądowe, które opisywały molekularne mechanizmy, za których pośrednictwem prolaktyna potencjalnie może uczestniczyć w procesie kancerogenezy. Przegląd piśmiennictwa obejmował prace opublikowane do sierpnia 2012 r.

Prolaktyna a proces kancerogenezy – potencjalne mechanizmy

Dokładny mechanizm biochemiczny, za którego pośrednictwem prolaktyna wpływa na powstawanie i rozwój nowotworów nie jest całkowicie poznany. Receptor prolaktyny należy do grupy błonowych receptorów związanych z kinazą tyrozynową. Transdukcja sygnału odbywa się przy udziale dwóch rodzin cząsteczek sygnałowych. W wyniku aktywacji receptora prolaktyny następuje zwiększenie aktywności enzymatycznej kinazy tyrozynowej JAK (Janus activated kinases), które fosforylują grupę czynników transkrypcyjnych STAT (signal transduction and activation of transcription). Ufosforylowane białka STAT po utworzeniu dimeru i przedostaniu się do jądra komórkowego asocjują z DNA i aktywują trans-

krypcję genów inicjujących podział lub różnicowanie się komórek nabłonkowych gruczołu piersiowego (11,12). Kluczowymi cząsteczkami sygnałowymi uczestniczącymi w transdukcji sygnału aktywowanej prolaktyną są kinaza JAK2 oraz białko STAT 5 – stymulujące proliferację komórek gruczołu piersiowego (11).

Badania przeprowadzone na linii ludzkich komórek nowotworu piersi (T47D) wykazały, że w wyniku wzbudzenia receptora prolaktyny aktywowane są białka STAT 1, STAT 3, a w szczególności STAT 5 (12). W komórkach raka piersi pobranych podczas biopsji obserwowano wysoki poziom prolaktyny oraz ekspresji jej receptora (11).

Poziom białek STAT jest znacznie wyższy w komórkach nowotworowych niż w komórkach zdrowych tkanek gruczołu piersiowego. Aktywacja powyżej opisanego szlaku biochemicznego jest uznawana za jeden z czynników progresji nowotworów (11).

W bezpośredniej odpowiedzi komórkowej na wzbudzenie błonowego receptora prolaktyny uczestniczą kinazy MAP (miogen-activated protein kinases), regulujące proces transkrypcji niektórych czynników transkrypcyjnych m.in. STAT. Aktywacja kinaz MAP jest jednym z głównych czynników, który prowadzi do nasilonej proliferacji komórek.

Prawdopodobnie w transdukcji sygnału zaktywowanego receptora prolaktyny uczestniczy także kinaza białkowa C (protein kinase C – PKC). Enzym ten należy do rodziny kinaz białkowych serynowo-treoninowych i odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dotyczących m.in. podziału komórki, apoptozy oraz przepływu jonów przez kanały jonowe (12). W przekazywaniu sygnału od receptora prolaktyny uczestniczą prawdopodobnie także inne cząsteczki sygnałowe (12–14).

Prolaktyna wydzielana jest głównie przez przysadkę mózgową. Hormon ten syntetyzowany jest w komórkach gruczołu piersiowego i reguluje aktywność komórki, w której został zsyntetyzowany (działanie autokryne). Wpływa także na komórki sąsiednie (działanie parakryne). Lokalnie zsyntetyzowana prolaktyna, tak samo jak hormon wydzielony przez przysadkę, może odgrywać istotną rolę w procesie kancerogenezy, jednak obecna wiedza dotycząca fizjologicznego znaczenia biosyntezy prolaktyny w komórkach gruczołu piersiowego jest ograniczona (13).

Prolaktyna a ryzyko raka piersi

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* sugerują, że udział prolaktyny w procesie kancerogenezy jest pewny (8), jednak wyniki badań epidemiologicznych są mniej zgodne.

Dotychczas przeprowadzono 14 badań kliniczno-kontrolnych, w których analizowano wydzielanie prolaktyny u osób ze zdiagnozowanym nowotworem piersi – w 7 z nich wykazano istotnie statystycznie wyższy poziom prolaktyny u kobiet chorych w porównaniu z kobietami z grupy kontrolnej (15–28). Ograniczeniem większości analizowanych badań była niewielka liczba przypadków, a także moment pobrania materiału biologicznego – po zdiagnozowaniu choroby. Stres fizyczny (zabiegi) i psychiczny (strach przed chorobą) ma bardzo istotny wpływ na sekrecję prolaktyny oraz może być przyczyną błędnych, fałszywie dodatnich wyników.

Do tej pory przeprowadzono 9 badań kliniczno-kontrolnych typu gniazdowego, w których oceniono związek między poziomem prolaktyny a ryzykiem zachorowania na raka piersi, przy czym badaną zależność potwierdzono w 4 z nich (tab. 1).

W oparciu o dane z kohorty Nurses' Health Study (NHS – 32 826 pielęgniarek w wieku 43–69 lat) wykonano 3 badania kliniczno-kontrolne typu gniazdowego w grupie kobiet po menopauzie (29–31). W ciągu pierwszej – 4-letniej obserwacji kohorty stwierdzono 306 nowo zdiagnozowanych przypadków raka piersi. W próbkach krwi pobranych od uczestniczek tego projektu w momencie rozpoczęcia badania, tj. na przełomie lat 1989–1990, oznaczono stężenia prolaktyny. Do porównań wybrano losowo z tej samej kohorty 448 zdrowych kobiet. U kobiet, u których stwierdzono najwyższe stężenie prolaktyny, zaobserwowano istotnie statystycznie zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi (OR = 2,03; 95% CI: 1,24–3,31) (29).

W 2004 r. Tworoger i wsp. przeprowadzili dodatkową analizę danych tego badania (follow-up). W ciągu 10 lat obserwacji kohorty zdiagnozowano 851 przypadków raka piersi. Grupę kontrolną stanowiło 1275 kobiet. Badacze wykazali, że wysoki poziom prolaktyny jest związany ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi u kobiet po menopauzie (OR = 1,34; 95% CI: 1,02–1,76) (30). Najnowsze badanie przeprowadzone w 2011 r. na podstawie bazy danych kohorty NHS wśród 265 kobiet z rakiem piersi po menopauzie (541 kobiet – grupa kontrolna) nie wykazało podwyższonego ryzyka zachorowania na raka piersi w zależności od poziomu prolaktyny (OR = 1,1; 95% CI: 0,7–1,7). Analizą objęto tylko te kobiety które nie przechodziły terapii hormonalnej w momencie pobrania krwi. Okres obserwacji trwał 8 lat – od chwili pobrania materiału biologicznego do 1998 r. (31).

Dane z kohorty NHS posłużyły do analizy omawianej zależności u kobiet przed menopauzą. Analizą

Tabela 1. Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki badań kliniczno-kontrolnych typu gniazdowego opisujących zależność między poziomem prolaktyny a ryzykiem zachorowania na raka piersi
Table 1. Characteristics and the most important results of the nested case-control studies investigating the association between prolactin level and breast cancer risk

Piśmiennictwo References	Typ badania Study design	Badana populacja Study population [n]	Wyniki Results		Kontrolowane czynniki zakłócające** Controlled confounding factors**
			kategorie według poziomów prolaktyny w badanej populacji categories by prolactin levels in the study population	OR (95% CI)	
Wang, 1992 (34)	kliniczno-kontrolne typu gniazdowego (kohorta Guernsey) / nested case-control study (Guernsey cohort)	kobiety przed menopauzą / premenopausal women: 71 grupa kontrolna / controls: 2596	kwintyl / quintile 1	1,00*	5, 8, 12, 13
			kwintyl / quintile 2	0,70 (0,31–1,56)*	
			kwintyl / quintile 3	0,67 (0,29–1,53)*	
			kwintyl / quintile 4	1,25 (0,62–2,55)*	
			kwintyl / quintile 5	1,07 (0,51–2,23)*	
	p dla trendu / p for trend		0,36		
Helzlsouer, 1994 (35)	kliniczno-kontrolne typu gniazdowego (kohorta Washington country) / nested case- -control study (Washington country cohort)	kobiety po menopauzie / postmenopausal women: 40 grupa kontrolna / controls: 1180	kwintyl / quintile 1	1,00*	8, 9
			kwintyl / quintile 2	1,05 (0,33–3,34)*	
			kwintyl / quintile 3	1,83 (0,66–5,06)*	
			kwintyl / quintile 4	1,32 (0,45–3,92)*	
			kwintyl / quintile 5	1,63 (0,57–4,71)*	
	p dla trendu / p for trend		0,33		
Hankinson, 1999 (29)	kliniczno-kontrolne typu gniazdowego (kohorta NHS) / nested case-control study (NHS cohort)	kobiety przed menopaużą / premenopausal women: 21 grupa kontrolna / controls: 42	tercyl / tertile 1	1,00	1–9
			tercyl / tertile 2	0,60 (0,1–2,5)	
			tercyl / tertile 3	1,10 (0,3–4,1)	
			kwartyl / quartile 1	1,00	
			kwartyl / quartile 2	1,05 (0,65–1,71)	
	kwartyl / quartile 3		1,45 (0,91–2,31)		
	kwartyl / quartile 4		2,03 (1,24–3,31)		
	p dla trendu / p for trend		0,01		
Kabuto, 2000 (36)	kliniczno-kontrolne typu gniazdowego (kohorta AHS) / nested case-control study (AHS cohort)	kobiety przed menopaużą / premenopausal women: 46 grupa kontrolna / controls: 94	trend liniowy (wartości log ₁₀ transformowane) / for a log ₁₀ unit increase	1,01 (0,02–47,4)	8, 9, 14, 15
			trend liniowy (wartości log ₁₀ transformowane) / for a log ₁₀ unit increase	6,45 (0,01–43,9)	
			trend liniowy (wartości log ₁₀ transformowane) / for a log ₁₀ unit increase		
			kwartyl / quartile 1	1,00	
			kwartyl / quartile 2	1,95 (0,85–4,48)	
Manjer, 2003 (37)	kliniczno-kontrolne typu gniazdowego (2 kohorty Szwedzkie) / nested case-control study (2 Swedish cohorts)	kobiety po menopauzie / postmenopausal women: 173 grupa kontrolna / controls: 438	kwartyl / quartile 3	0,98 (0,59–1,63)	1, 8, 16
			kwartyl / quartile 4	1,34 (0,83–2,17)	
			p dla trendu / p for trend	0,28	

Tworoger, 2004 (30)	kliniczno-kontrolne typu gniazdowego (kohorta NHS) / nested case-control study (NHS cohort)	kobiety po menopauzie / postmenopausal women: 851 grupa kontrolna / controls: 1275	kwartył / quartile 1 kwartył / quartile 2 kwartył / quartile 3 kwartył / quartile 4 p dla trendu / p for trend	1,00 0,90 (0,68–1,19) 1,18 (0,90–1,54) 1,34 (1,02–1,76) 0,01	1–9
Tworoger, 2006 (33)	kliniczno-kontrolne typu gniazdowego (kohorta NHS II) / nested case-control study (NHS II cohort)	kobiety przed menopauzą / premenopausal women: 235 grupa kontrolna / controls: 478	kwartył / quartile 1 kwartył / quartile 2 kwartył / quartile 3 kwartył / quartile 4 p dla trendu / p for trend	1,00 1,20 (0,7–1,9) 0,90 (0,6–1,5) 1,50 (1,0–2,5) 0,06	2, 3, 10, 11
Tworoger, 2007 (32)	kliniczno-kontrolne typu gniazdowego (kohorta NHS) / nested case-control study (NHS cohort)	kobiety przed menopauzą / premenopausal women: 377 grupa kontrolna / controls: 786	kwartył / quartile 1 kwartył / quartile 2 kwartył / quartile 3 kwartył / quartile 4 p dla trendu / p for trend	1,00 1,00 (0,7–1,5) 1,00 (0,7–1,5) 1,30 (0,9–1,9) 0,12	2, 3, 10, 11, 12
Tworoger, 2007 (32)	zbiórca analiza 3 badań kliniczno- kontrolnych typu gniazdowego (kohorta NHS i NHSII) / pooled analysis of 3 nested case-control studies (NHS and NHSII cohort)	kobiety / women: 1539 grupa kontrolna / controls: 2681	kwartył / quartile 1 kwartył / quartile 2 kwartył / quartile 3 kwartył / quartile 4 p dla trendu / p for trend	1,00 1,00 (0,8–1,2) 1,10 (0,9–1,3) 1,30 (1,1–1,6) 0,002	2, 3, 5, 6, 8–12
Tworoger, 2011 (31)	kliniczno-kontrolne typu gniazdowego (kohorta NHS) / nested case-control study (NHS cohort)	kobiety przed menopauzą / premenopausal women: 492 grupa kontrolna / controls: 1001	kwartył / quartile 1 kwartył / quartile 2 kwartył / quartile 3 kwartył / quartile 4 p dla trendu / p for trend	1,00 1,00 (0,7–1,4) 0,90 (0,6–1,2) 1,40 (1,0–1,9) 0,05	2, 5, 6, 8, 9
Tworoger, 2011 (31)	kliniczno-kontrolne typu gniazdowego (kohorta NHS) / nested case-control study (NHS cohort)	kobiety po menopauzie / postmenopausal women: 915 grupa kontrolna / controls: 1410	kwartył / quartile 1 kwartył / quartile 2 kwartył / quartile 3 kwartył / quartile 4 p dla trendu / p for trend	1,00 0,90 (0,7–1,1) 1,20 (0,9–1,5) 1,30 (1,1–1,7) 0,01	2, 5, 6, 8, 9
Tworoger, 2011 (31)	kliniczno-kontrolne typu gniazdowego (kohorta NHS) / nested case-control study (NHS cohort)	kobiety po menopauzie / postmenopausal women: 265 grupa kontrolna / controls: 541	kwintyl / quintile 1 kwintyl / quintile 5	1,00 1,10 (0,7–1,7)	2, 5, 6, 8, 9

* HR – iloraz hazardów / hazard ratio.

** Kontrolowane czynniki zakłócające / controlled confounders: 1 – ciężar masy ciała (BMI) / body mass index, 2 – historia raka piersi w rodzinie / family history of breast cancer, 3 – wiek w chwili pierwszej miśsiaczki / age at menarche, 4 – wiek w chwili urodzenia pierwszego dziecka / age at first birth, 5 – liczba dzieci / parity, 6 – wiek w chwili wystąpienia menopauzy / age at menopause, 7 – długość trwania menopauzy / duration of menopause, 8 – wiek / age, 9 – miesiąc i czas pobrania krwi / month and time of blood draw, 10 – BMI w wieku 18 lat / BMI at age 18, 11 – różnica BMI w momencie pobrania krwi oraz w wieku 18 lat / weight change from age 18 to blood draw, 12 – wystąpienie łagodnych zmian piersi w przeszłości / history of benign breast disease, 13 – wzrost / height, 14 – dawka promieniowania jonizującego / ionizing radiation dose, 15 – miasto / city, 16 – kohorta / cohort.

objęto 377 kobiet z diagnozą postawioną do 2000 r. oraz 786 kobiet z grupy kontrolnej. Wykazano umiarkowane zwiększenie ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet z najwyższymi stężeniami prolaktyny (OR = 1,3; 95% CI: 0,9–1,9) (32).

Istnienie istotnej statystycznie dodatniej zależności między stężeniem prolaktyny a ryzykiem względnym zachorowania na raka piersi u kobiet przed menopauzą potwierdzono także w badaniu kliniczno-kontrolnym typu gniazdowego w kohorcie NHS II – 29 611 respondentek. W ciągu 7-letniej obserwacji tej kohorty wykryto 235 nowo zdiagnozowanych przypadków raka piersi, a ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet z najwyższymi stężeniami prolaktyny było zwiększone o 50% (OR = 1,5; 95% CI: 1,0–2,5) (33).

Zbiorcza analiza 3 badań kliniczno-kontrolnych typu gniazdowego z kohort NHS i NHS II obejmująca 1539 kobiet z rakiem piersi oraz 2681 kobiet z grupy kontrolnej wykazała istotną statystycznie zależność między wysokim poziomem prolaktyny a zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi w całej badanej grupie (OR = 1,3; 95% CI: 1,1–1,6) oraz u kobiet przed menopauzą (OR = 1,4; 95% CI: 1,0–1,9) i po menopauzie (OR = 1,3; 95% CI: 1,1–1,7) (32).

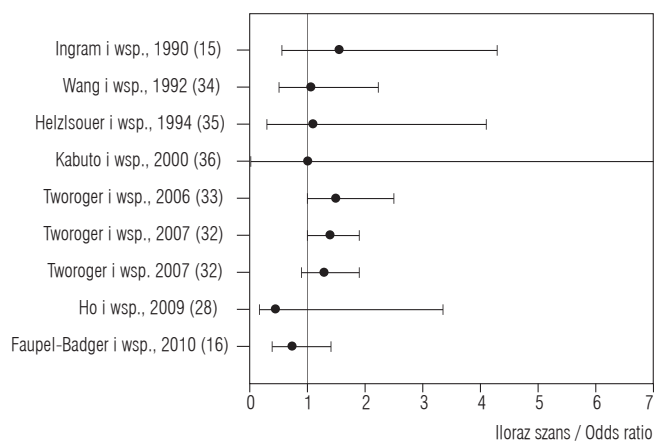
Powyżej opisane wyniki nie znalazły potwierdzenia w badaniach innych populacji prowadzonych metodą gniazdowego badania kliniczno-kontrolnego, z reguły na znacznie mniejszych populacjach. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie zależności między stężeniem prolaktyny a ryzykiem zachorowania na raka piersi zarówno u kobiet przed menopauzą (HR = 1,1; 95% CI: 0,5 – 2,2), jak i po menopauzie (HR = 1,6; 95% CI: 0,6–4,7) w badaniu Wang i wsp. z 1992 r. (34) (kohorta Guernsey). Analizę przeprowadzono w oparciu o 71 przypadków raka piersi u kobiet przed menopauzą (grupa kontrolna: 2596 kobiet) oraz 40 przypadków u kobiet po menopauzie (grupa kontrolna: 1180 kobiet) (34).

Zwiększenia ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet przed menopauzą w zależności od poziomu prolaktyny nie stwierdzono w badaniu kohorty Washington country (OR = 1,1; 95% CI: 0,3–4,1) (35). Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki badań 21 kobiet ze stwierdzonym rakiem piersi i 42 kobiet z grupy kontrolnej (35).

Podobnie w badaniu Kabuto i wsp. u kobiet przed menopauzą (46 przypadków, 94 kontrole) nie wykazano statystycznie istotnej zależności między poziomem prolaktyny a ryzykiem raka piersi (OR = 1,01; 95% CI: 0,02–47,4). Z kolei u kobiet po menopauzie

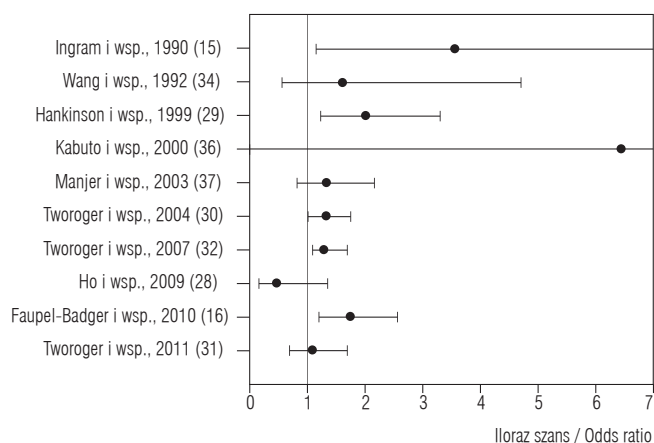
(26 przypadków, 56 kontroli) ryzyko było zwiększone, ale nieistotne statystycznie (OR = 6,45; 95% CI: 0,01–43,9) (36).

Analiza przeprowadzona przez Manjera i wsp. na podstawie danych zebranych w badaniu prospektywnym (Swedish cohorts) (37) tak jak w uprzednio opisanych badaniach nie wykazała istotnej statystycznie zależności między stężeniem prolaktyny a ryzykiem zachorowania na raka piersi (OR = 1,34; 95% CI: 0,83–2,17). Badanie zostało przeprowadzone tylko w grupie kobiet po menopauzie (173 przypadków, 438 kobiet z grupy kontrolnej) (37).



Ryc. 1. Ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet przed menopauzą z najwyższymi stężeniami prolaktyny w badanych populacjach

Fig. 1. Breast cancer risk in premenopausal women in the top category of prolactin concentration in the respective studied population



Ryc. 2. Ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet po menopauzie z najwyższymi stężeniami prolaktyny w badanych populacjach

Fig. 2. Breast cancer risk in postmenopausal women in the top category of prolactin concentration in the respective studied population

Materiał biologiczny wszystkich badań prospektywnych został pobrany od uczestniczek badań przed zdiagnozowaniem choroby nowotworowej. Było to jednorazowe pobranie materiału. Przypadki zostały zdiagnozowane w okresie kilku lat od momentu włączenia kobiet do badań, dlatego trudno określić, na ile jednorazowe określenie poziomu prolaktyny odzwierciedla jej stabilną i długoterminową sekrecję.

Na rycinach 1. i 2. przedstawiono wyniki analiz epidemiologicznych dotyczących ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet z najwyższymi stężeniami prolaktyny w badanych populacjach.

Wpływ pracy zmianowej nocnej na wydzielanie prolaktyny

Praca na zmiany nocne i ekspozycja na światło w nocy mogą zaburzać rytm wydzielania hormonów, których sekrecja odbywa się w rytmie okołodobowym (38). Dotychczas przeprowadzono tylko 7 badań, w których analizowano wpływ pracy w nocy na wydzielanie prolaktyny (4 badania przekrojowe, 1 kohortowe, 2 badania eksperymentalne) (10,39–44) (tab. 2).

Ponad 20 lat temu pojawiła się pierwsza praca dotycząca tej tematyki (39). Czterem pracownikom w wieku 25–34 lat – operatorom rafinerii ropy naftowej – co 2 godziny pobierano krew w trakcie zmiany nocnej od godz. 0:00 do 8:00. Badani mężczyźni pracowali w systemie zmianowym nocnym od około 10 lat. Grupę kontrolną stanowiło 6 zdrowych mężczyzn w wieku 24–31 lat, którzy byli eksponowani na światło tylko w godzinach 7:00–23:00. Mężczyznom należącym do grupy kontrolnej pobierano próbki krwi dokładnie w tych samych punktach czasowych. U osób pracujących w systemie zmianowym nocnym stwierdzono istotnie statystycznie niższe stężenie prolaktyny wydzielonej w trakcie zmiany, w porównaniu z wynikami osób z grupy kontrolnej (średnia: 148 μ IU/ml vs 228 μ IU/ml, $p < 0,001$).

Dodatkowo, w grupie pracowników pracujących na zmianie nocnej największe wydzielanie hormonu obserwowano o godz. 2:00 w nocy (164 μ IU/ml), natomiast u osób z grupy kontrolnej między 2:00 a 4:00 (262 μ IU/ml). Najniższe wydzielanie prolaktyny u osób pracujących w nocy miało miejsce o godz. 6:00 (115 μ IU/ml), natomiast wśród osób z grupy kontrolnej najniższe wydzielanie hormonu zaobserwowano o północy i o godz. 8:00 (185 μ IU/ml). Wyniki powyższej analizy wskazują, że praca w nocy może wpływać na poziom całonocnej sekrecji prolaktyny oraz może zmieniać profil wydzielania hormonu (39).

W badaniu przeprowadzonym przez Costę i wsp. u pielęgniarek pracujących w systemie rotacyjnym analizowano wydzielanie hormonów, w tym także prolaktyny, w trakcie zmiany porannej, wieczornej i 2 zmian nocnych następujących po sobie (10). W badaniu uczestniczyło 10 kobiet w wieku 21–29 lat, zatrudnionych na oddziale intensywnej opieki medycznej. Krew pobrana była 3-krotnie: na początku, w trakcie i na koniec każdej ze zmian. Badane pielęgniarki przepracowały od roku do 7 lat na zmiany nocne (średnio: 3,7 lat). U kobiet zaobserwowano obniżenie stężenia prolaktyny w stosunku do wartości normalnych w trakcie i na koniec zmian nocnych (średnia: w trakcie 1. zmiany nocnej – 12,8 ng/ml, na koniec – 13,0 ng/ml, oraz w trakcie 2. zmiany nocnej – 13,9 ng/ml, na koniec – 13,0 ng/ml). Stężenie prolaktyny mierzonej po zakończeniu zmian nocnych (13,0 ng/ml) było znacznie obniżone w stosunku do wartości określonej o tej samej godzinie (7:00) u tych samych kobiet rozpoczynających zmianę poranną (21,4 ng/ml). Wszystkie wyniki pomiarów stężenia hormonu dotyczące zmiany porannej i popołudniowej były w zakresie normy dla prolaktyny u kobiet (10).

Ponad 10 lat później, Korompeli i wsp. przeprowadzili badanie przekrojowe, w którym podobnie jak w uprzednio opisanym badaniu analizowano wpływ rotacyjnego systemu pracy na wydzielanie prolaktyny (40). W badaniu uczestniczyły 32 osoby personelu pielęgniarskiego (co najmniej 3 lata na oddziale intensywnej opieki medycznej) – w tym 25 osób pracujących w systemie zmianowym nocnym (13 mężczyzn, 12 kobiet) i 7 osób pracujących tylko w ciągu dnia (2 mężczyzn, 5 kobiet). Średnia wieku wynosiła 36,7 lat (zakres: 27–58 lat). Krew została pobrana od każdego uczestnika badania na początku i na końcu zmiany porannej. U osób pracujących w systemie rotacyjnym zaobserwowano wyższe stężenie prolaktyny w porównaniu z osobami pracującymi tylko w ciągu dnia – zarówno na początku, jak i na końcu zmiany porannej, przy czym wyniki te nie były istotne statystycznie ($p = 0,337$ na początku zmiany dziennej, $p = 0,126$ na jej końcu). Badacze nie uwzględnili w analizie czynników potencjalnie zakłócających, takich jak wiek, płeć, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, bezdzietność i status menopauzalny (40).

Dotychczas przeprowadzono tylko 2 badania, w których oceniano zależność między długością stażu pracy wykonywanej w rotacyjnym systemie zmianowym a wydzielaniem prolaktyny.

W największym jak dotąd badaniu epidemiologicznym w tym przedmiocie, w którym analizą obję-

Tabela 2. Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki badań epidemiologicznych opisujących wpływ pracy zmianowej nocnej na wydzielanie prolaktyny
Table 2. Characteristics and the most important results of the epidemiological studies investigating association between night shift work and prolactin

Piśmiennictwo References	Typ badania Study design	Zawód Occupation	System pracy zmianowej System of work	Badana populacja Study population [n]	Najważniejsze wyniki The most important results
Touitou, 1990 (39)	przekrojowe / cross-sectional	operatorzy rafinerii ropy naftowej / oil refinery operators	rotacyjny / rotating	mężczyźni pracujący na zmiany nocne / men working night shifts: 4 (wiek / age: 25–34 lat / years) grupa kontrolna / controls: 6 (wiek / age: 24–31 lat / years)	średni poziom prolaktyny mierzonej w godz. 0:00–8:00 / the mean concentration of prolactin measured between 0:00–8:00 a.m.: – osoby pracujące w nocy / night shift workers: 148 µIU/ml – grupa kontrolna / controls: 228 µIU/ml (p < 0,001)
Costa, 1997 (10)	przekrojowe / cross-sectional	pielęgniarki / nurses	rotacyjny / rotating	10 kobiet / women (wiek / age: 21–29 lat / years)	poziom hormonu o godz. 7:00 / concentration of hormone at 7:00 a.m.: – po zmianie nocnej / after night shift: 13,0 ng/ml – na początku zmiany porannej / at the beginning of morning shift: 21,4 ng/ml
Korompeli, 2009 (40)	przekrojowe / cross-sectional	pielęgniarki / nurses	rotacyjny / rotating	osoby pracujące na zmiany nocne / subjects working night shifts: 25 (13 mężczyzn / men, 12 kobiet / women) grupa kontrolna: osoby pracujące tylko w ciągu dnia) / controls: working only during the day: 7 (2 mężczyzn / men, 5 kobiet / women) (wiek / age: 27–58 lat / years)	stężenie prolaktyny na początku zmiany dziennej / prolactin concentration at the beginning of day shift: – osoby pracujące w nocy / night shifts workers: 12,43 ng/ml – grupa kontrolna / controls: 9,42 ng/ml (p = 0,337) po zakończeniu zmiany dziennej / at the end of day shift: – osoby pracujące w nocy / night shift workers: 10,08 ng/ml – grupa kontrolna / controls: 6,95 ng/ml, (p = 0,126)
Schernhammer, 2004 (41)	kohortowe / cohort study (NHS)	pielęgniarki / nurses	rotacyjny / rotating	kobiety po menopauzie / postmenopausal women: 663 (wiek / age (M): 61,8 lat / years)	długość stażu pracy na zmiany nocne a poziom prolaktyny / relationship between duration of night shift employment and prolactin level: – nigdy / never: 8,0 ng/ml – 1–14 lat / years: 7,9 ng/ml – ≥ 15 lat / years: 8,3 ng/ml (p = 0,90)
Langley, 2012 (42)	przekrojowe / cross-sectional	pielęgniarki / nurses	rotacyjny / rotating	kobiety przed menopauzą / premenopausal women: 82 (wiek / age (M): 35,8 lat / years)	długość stażu pracy na zmiany nocne a poziom prolaktyny / relationship between duration of night shift employment and prolactin level: – < 20 lat / years: 16,5 µg/l, – ≥ 20 lat / years: 15,7 µg/l (p = 0,71)

Spiegel, 1996 (43)	eksperymentalne / experimental	nie określono / not specified	ciąży / permanent	osoby pracujące na zmiany nocne / subjects working night shifts: 8 grupa kontrolna: osoby pracujące tylko w ciągu dnia / controls: subjects working only during the day): 10 (wiek / age (M): 27,2 lat / years)	wydzielanie prolaktyny w trakcie snu (7:00–15:00) / prolactin secretion during sleep (7:00 a.m. – 3:00 p.m.): – osoby pracujące w nocy / night shift workers: 8,3 ng/ml – grupa kontrolna / controls: 7,1 ng/ml
Weibel, 1998 (44)	eksperymentalne / experimental	pracownicy ochrony, barmani, pielęgniarze, pracownicy przemysłu, piekarze, kierowcy ciężarówek / night guard, barman, nurse, industrial worker, baker, truck driver	ciąży / permanent	mężczyźni pracujący na zmiany nocne / men working night shifts: 11 (wiek / age: 24–35 lat / years) grupa kontrolna: mężczyźni pracujący tylko w ciągu dnia / controls: men working only during the day: 8 (wiek / age: 23–32 lat / years)	wydzielanie prolaktyny w trakcie snu / prolactin secretion during sleep: – osoby pracujące w nocy (7:00–15:00) / night shift workers (7:00 a.m. – 3:00 p.m.): 7,51 ng/ml – grupa kontrolna (23:00–7:00) / controls (11:00 p.m. – 7:00 a.m.): 7,42 ng/ml wydzielanie prolaktyny w godzinach pracy / prolactin secretion during working hours: – osoby pracujące w nocy (22:00–6:00) / night shift workers (10:00 p.m. – 6:00 a.m.): 5,04 ng/ml – grupa kontrolna (9:00–17:00) / controls (9:00 a.m. – 5:00 p.m.): 3,70 ng/ml ($p < 0,05$)

M – średnia / mean.

NHS – badanie pielęgniarek w USA / Nurses' Health Study.

to 663 kobiety po menopauzie (kohorta NHS), nie stwierdzono istnienia zależności między liczbą lat pracy na zmiany nocne (0, 1–14 lat i ≥ 15 lat pracy w nocy), a poziomem prolaktyny (średnia geometryczna odpowiednio: 8 ng/ml, 7,9 ng/ml, i 8,3 ng/ml, p dla trendu = 0,90) (41).

Langley i wsp. przeprowadzili badanie przekrojowe, w którym uczestniczyły 82 pielęgniarki przed menopauzą. W analizie nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między liczbą lat pracy na zmiany nocne (< 20 lat lub > 20 lat) a stężeniem prolaktyny (średnia geometryczna: staż < 20 lat – 16,5 $\mu\text{g/l}$, staż > 20 lat – 15,7 $\mu\text{g/l}$, $p = 0,71$) (42). W obydwu opisanych badaniach uwzględniono najważniejsze potencjalne czynniki zakłócające.

Badanie eksperymentalne przeprowadzone przez Spiegel i wsp. (43) obejmowało 2 grupy – 8 osób pracujących na zmiany nocne w systemie ciągłym od co najmniej 2 lat (średnio 4 następujące po sobie zmiany nocne w tygodniu) oraz 10 osób pracujących tylko w ciągu dnia, stanowiących grupę kontrolną (średnia wieku wszystkich osób w badaniu: 27,2 lat). Określony został 24-godzinny profil wydzielania prolaktyny wszystkich uczestników badania.

Eksperyment u osób z grupy kontrolnej obejmował 2 doby. W trakcie pierwszych 24 godzin sen osób pracujących w dzień trwał 8 godzin od godz. 23:00 do 7:00. W trakcie drugiej doby eksperymentu sen u tych samych osób był opóźniony o 8 godzin (7:00–15:00). Osoby pracujące na zmiany nocne objęte zostały badaniem przez 1 dobę. Natychmiast po zakończeniu ostatniej zmiany nocnej uczestnicy eksperymentu udali się do laboratorium. Sen osób z grupy badanej trwał 8 godzin od godz. 7:00 do 15:00. U osób z grupy kontrolnej najwyższe wydzielanie prolaktyny obserwowano w trakcie snu i zaraz po przebudzeniu (ok. 8 ng/ml), natomiast w pozostałej części doby wydzielanie prolaktyny było na stałym, niskim poziomie (ok. 4 ng/ml).

Profil sekrecji hormonu u osób pracujących w nocy był bardzo zbliżony do profilu osób pracujących w ciągu dnia – w drugim dniu eksperymentu, w którym sen został opóźniony o 8 godzin. W nocy nastąpiło zwiększenie wydzielania prolaktyny u osób pracujących w nocy (w godz. 1:00–4:00) oraz u pracujących w ciągu dnia, u których wystąpiło przesunięcie fazy snu (2:00–4:00), a poziom sekrecji (ok. 6 ng/ml) nie był tak wysoki jak u osób, u których sen miał miejsce w godz. 23:00–7:00 (ok. 8 ng/ml). Najwyższe wydzielanie prolaktyny u osób należących do obu grup obserwowano w trakcie snu (średni poziom prolaktyny u pracujących

w nocy – 8,3 ng/ml, pracujących w dzień, z przesuniętą fazą snu – 7,1 ng/ml). Wydzielanie hormonu w trakcie snu w godz. 7:00–15:00 było zbliżone do poziomu hormonu u osób śpiących w godzinach 23:00–7:00 (ok. 8 ng/ml) (43).

W badaniu eksperymentalnym przeprowadzonym przez Weibela i Brandenberger u mężczyzn pracujących na zmiany nocne i pracujących tylko w ciągu dnia określono profil wydzielania prolaktyny zarówno podczas snu, jak i w godzinach pracy (44,45). W eksperymencie uczestniczyło 11 mężczyzn pracujących tylko na zmiany nocne w systemie ciągłym (4–5 zmian nocnych następujących po sobie w tygodniu). Po zakończeniu ostatniej zmiany (godz. 7:00) mężczyźni udali się do laboratorium, w którym spali od godz. 7:00 do 15:00. Grupę kontrolną stanowiło 8 mężczyzn, którzy nie pracowali na zmiany nocne w ciągu kilku tygodni poprzedzających badanie. Sen osób z grupy kontrolnej odbywał się od godz. 23:00 do 7:00.

Poziom prolaktyny mierzony był w godzinach pracy mężczyzn pracujących w nocy (22:00–6:00) oraz pracujących tylko w ciągu dnia (9:00–17:00). Zarówno profil wydzielania prolaktyny, jak i średnie wartości stężenia hormonu w trakcie 8-godzinowego snu u mężczyzn pracujących na zmiany nocne były bardzo podobne do parametrów mężczyzn z grupy kontrolnej (średnia: 7,51 ng/ml vs 7,42 ng/ml). Wartości stężenia prolaktyny oraz profil jej wydzielania w typowych godzinach pracy osób pracujących w systemie zmianowym nocnym znacznie odbiegały od parametrów u mężczyzn z grupy kontrolnej.

U mężczyzn pracujących na zmiany nocne w godzinach pracy (22:00–6:00) zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe stężenie hormonu (5,04 ng/ml) w porównaniu z wynikami mężczyzn należących do grupy kontrolnej pracujących w godz. 9:00–17:00 (3,70 ng/ml) – $p < 0.05$. Wyraźnie podwyższony poziom prolaktyny utrzymywał się między 3. a 6. godziną czasu pracy (1:00–4:00), podczas gdy u osób pracujących w ciągu dnia (9:00–17:00) wydzielanie hormonu obserwowane było na stałym, niskim poziomie.

Badacze analizując sekrecję hormonu wydzielanego w rytmie okołodobowym, porównywali jego poziom w 2 grupach pracowników – śpiących i aktywnych w różnych przedziałach czasowych. Wyniki przeprowadzonego eksperymentu udowadniają nie tylko wpływ pracy zmianowej nocnej na gospodarkę hormonalną, ale także wskazują, że sekrecja prolaktyny jest zależna od snu i od zegara biologicznego (44).

PODSUMOWANIE

Celem niniejszej pracy było omówienie najważniejszych mechanizmów biochemicznych aktywowanych przez prolaktynę, które potencjalnie mogą mieć związek z powstawaniem i rozwojem nowotworu, przegląd piśmiennictwa dotyczącego zależności między poziomem prolaktyny a ryzykiem zachorowania na raka piersi oraz przegląd badań obejmujących analizę wpływu pracy w nocy na wydzielanie prolaktyny.

Biochemiczny mechanizm, za którego pośrednictwem prolaktyna uczestniczy w procesie kancerogenezy, nie został w pełni poznany, choć ustalono, że efektem aktywacji receptora prolaktynowego komórek gruczołu piersiowego jest ich wzmożona proliferacja. W procesie tym biorą udział kinazy JAK, białka STAT oraz kinazy MAP (11,12).

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na związek prolaktyny ze zwiększeniem ryzyka zachorowania na raka piersi. Spośród 14 badań kliniczno-kontrolnych 7 potwierdza istnienie wyższego poziomu hormonu u kobiet ze zdiagnozowanym nowotworem piersi (15–28). Związek między prolaktyną a ryzykiem zachorowania na raka piersi potwierdzono w 4 badaniach z 9 przeprowadzonych dotychczas badań kliniczno-kontrolnych typu gniazdowego, w tym w dużych badaniach kohortowych pielęgniarek NHS oraz NHS II (29,30,32,33). Badaną zależność stwierdzono u kobiet zarówno przed menopauzą, jak i po menopauzie.

Dotychczas przeprowadzono tylko 7 badań, w których analizowano wpływ pracy w nocy na wydzielanie prolaktyny. Najczęściej badaną grupą zawodową były pielęgniarki – 4 z 7 badań, a 5 z 7 badań dotyczyło pracowników zatrudnionych w systemie rotacyjnym. Wyniki badań sugerują, że jednym z efektów zaburzenia rytmu okołodobowego towarzyszącego pracy w nocy może być obniżenie stężenia (wydzielania) prolaktyny w porze nocnej. Teza ta znalazła potwierdzenie w 2 badaniach, w których oceniano profil wydzielania prolaktyny w warunkach pracy w nocy oraz w przebiegu eksperymentu odzwierciedlającego odwrócone pory snu i czuwania u pracowników nocnych (10,39,44). Na tej podstawie można więc wysnuć wniosek, że praca w nocy nie wiąże się ze zwiększaniem się stężeń prolaktyny oraz że hormon ten nie odgrywa zasadniczej roli w patogenezie raka piersi u osób pracujących w nocy. Należy jednak podkreślić, że liczba osób w grupach biorących udział w wymienionych badaniach była

mała – wynosiła odpowiednio: 10 kobiet, 10 mężczyzn i 19 mężczyzn. Wszystkie osoby były w młodym wieku (poniżej 34 lat). Nie ma badań, które potwierdziłyby że zależności opisane wyżej dotyczą także osób starszych, a szczególnie kobiet po 40. roku życia (wzrost zachorowań na raka piersi obserwuje się u kobiet po menopauzie).

Zakłócenie rytmu wydzielania prolaktyny w wyniku pracy w nocy w systemie rotacyjnym wydaje się być krótkotrwałe. Costa i wsp. w badaniu przeprowadzonym u 10 pielęgniarek poniżej 30. roku życia wykazali obniżenie poziomu prolaktyny u nich w trakcie zmian nocnych, ale jednocześnie powrót stężenia prolaktyny do wartości z zakresu normy u tych samych kobiet podczas zmiany porannej i popołudniowej (10). Brak trwałych zmian dotyczących wydzielania prolaktyny, jako następstwa pracy w nocy, pokazują także wyniki badań, w których nie wykazano różnic w średnich stężeniach prolaktyny u kobiet o różnym stażu pracy na zmiany nocne (41,42).

Warto na zakończenie podkreślić ciekawe wyniki uzyskane w przebiegu eksperymentu Weibela i wsp. (44) Wykazano w nim, że u osób pracujących w nocy (w systemie ciągłych zmian nocnych) wzrost sekrecji hormonu następował w czasie snu po zakończeniu zmiany nocnej – w godz. 7:00–15:00. Sen jest głównym bodźcem dla syntezy prolaktyny (5). W tym samym czasie u pracowników dziennych stężenie prolaktyny kształtowało się na niskim poziomie. Wynik ten świadczy o zmienionym rytmie wydzielania prolaktyny jako następstwie pracy na zmiany nocne w systemie ciągłym. Sugerować może także, że całodobowe wydzielanie tego hormonu może w dużym stopniu zależeć od snu po zakończeniu zmiany nocnej. Nie ma podobnych doświadczeń dotyczących pracowników zatrudnionych w systemie rotacyjnym.

Podsumowując, wiedza dotycząca wpływu pracy w nocy na wydzielanie prolaktyny (czynnika ryzyka dla raka piersi) jest fragmentaryczna. Nieliczne badania przeprowadzone w małych grupach młodych pracowników sugerują, że praca w nocy zaburza rytm wydzielania prolaktyny, powodując przejściowe zmniejszenie syntezy tego hormonu w czasie pracy w nocy. Możliwe jest także, że całodobowe wydzielanie tego hormonu u osób pracujących na zmiany nocne w dużym stopniu zależy od snu w dzień po zakończeniu zmiany nocnej (46). Do potwierdzenia tych wyników niezbędne są dalsze badania epidemiologiczne przeprowadzone w większych grupach pracowników, szczególnie wśród kobiet.

PIŚMIENNICTWO

1. International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Painting, Firefighting and Shiftwork. Vol. 98. IARC, Lyon 2010
2. Brudnowska J., Peplowska B.: Praca zmianowa nocna a ryzyko choroby nowotworowej – przegląd literatury. *Med. Pr.* 2011;62(3):323–338
3. Hansen J., Stevens R.G.: Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: Impact of shift systems. *Eur. J. Cancer* 2012;48(11):1722–1729
4. Lie J.A., Kjuus H., Zienolddiny S., Haugen A., Stevens R.G., Kjaerheim K.: Night work and breast cancer risk among Norwegian nurses: assessment by different exposure metrics. *Am. J. Epidemiol.* 2011;173(11):1272–1279
5. Morris C.J., Aeschbach D., Scheer F.A.: Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012;349(1):91–104
6. Bukowska A.: Rola melatoniny w procesach antynowotworowych – potencjalne mechanizmy. *Med. Pr.* 2011;62(4):425–434
7. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G.: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol. Rev.* 2000;80(4):1523–1631
8. Tworoger S.S., Hankinson S.E.: Prolactin and breast cancer risk. *Cancer Lett.* 2006;243(2):160–169
9. Sassin J.F., Frantz A.G., Weitzman E.D., Kapen S.: Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science* 1972;177(4055):1205–1207
10. Costa G., Bertoldi A., Kovacic M., Ghirlanda G., Minors D.S., Waterhouse J.M.: Hormonal secretion of nurses engaged in fast-rotating shift systems. *Int. J. Occup. Environ. Health* 1997;3(Supl. 2):35–39
11. Kopczyńska E.: Rola prolaktyny w rozwoju raka piersi. *Onkol. Pol.* 2002;5(2):63–67
12. Llovera M., Touraine P., Kelly P.A., Goffin V.: Involvement of prolactin in breast cancer: redefining the molecular targets. *Exp. Gerontol.* 2000;35(1):41–51
13. Jacobson E.M., Hugo E.R., Borchering D.C., Ben-Jonathan N.: Prolactin in breast and prostate cancer: molecular and genetic perspectives. *Discov. Med.* 2011;11(59):315–324
14. Clevenger C.V., Gadd S.L., Zheng J.: New mechanisms for PRLr action in breast cancer. *Trends Endocrinol. Metab.* 2009;20(5):223–229
15. Ingram D.M., Nottage E.M., Roberts A.N.: Prolactin and breast cancer risk. *Med. J. Aust.* 1990;153(8):469–473
16. Faupel-Badger J.M., Sherman M.E., Garcia-Closas M., Gaudet M.M., Falk R.T., Andaya A. i wsp.: Prolactin se-

- rum levels and breast cancer: relationships with risk factors and tumour characteristics among pre- and postmenopausal women in a population-based case-control study from Poland. *Br. J. Cancer* 2010;103(7):1097–1102
17. Aldinger K.A., Schultz P.N., Blumenschein G.R., Samaan N.A.: Thyroid-stimulating hormone and prolactin levels in breast cancer. *Arch. Intern. Med.* 1978;138(11):1638–1641
18. Meyer F, Brown J.B., Morrison A.S., MacMahon B.: Endogenous sex hormones, prolactin, and breast cancer in premenopausal women. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986;77(3):613–616
19. Rose D.P., Pruitt B.T.: Plasma prolactin levels in patients with breast cancer. *Cancer* 1981;48(12):2687–2691
20. Bhatavdekar J.M., Shah N.G., Balar D.B., Patel D.D., Bhaduri A., Trivedi S.N. i wsp.: Plasma prolactin as an indicator of disease progression in advanced breast cancer. *Cancer* 1990;65(9):2028–2032
21. Abu-Bedair F.A., El-Gamal B.A., Ibrahim N.A., El-Aaser A.A.: Hormonal profiles and estrogens receptors in Egyptian female breast cancer patients. *Tumori* 2000;86(1):24–29
22. Sheth N.A., Ranadive K.J., Suraiya J.N., Sheth A.R.: Circulating levels of prolactin in human breast cancer. *Br. J. Cancer* 1975;32(2):160–167
23. Anderson E., Morten H., Wang D.Y., Burns P., Birch J., Howell A.: Serum bioactive lactogenic hormone levels in women with familial breast cancer and their relatives. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1989;25(12):1719–1725
24. Love R.R., Rose D.R., Surawicz T.S., Newcomb P.A.: Prolactin and growth hormone levels in premenopausal women with breast cancer and healthy women with a strong family history of breast cancer. *Cancer* 1991;68(6):1401–1405
25. Bernstein L., Ross R.K., Pike M.C., Brown J.B., Henderson B.E.: Hormone levels in older women: a study of postmenopausal breast cancer patients and healthy population controls. *Br. J. Cancer* 1990;61(2):298–302
26. Malarkey W.B., Schroeder L.L., Stevens V.C., James A.G., Lanese R.R.: Disordered nocturnal prolactin regulation in women with breast cancer. *Cancer Res.* 1977;37(12):4650–4654
27. Falk R.T., Brinton L.A., Madigan M.P., Potischman N., Sturgeon S.R., Malone K.E. i wsp.: Interrelationship between serum leptin, IGF-1, IGFBP3, C-peptide and prolactin and breast cancer in young women. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006;98(2):157–165
28. Ho C.C.K., Rohaizak M., Zulkifli S.Z., Siti-Aishah M.A., Nor-Aini U., Sharifah-Noor-Akmal S.H.: Serum sex hormone levels in pre- and postmenopausal breast cancer patients. *Singapore Med. J.* 2009;50(5):513–518
29. Hankinson S.E., Willett W.C., Michaud D.S., Manson J.A.E., Colditz G.A., Longcope C. i wsp.: Plasma prolactin levels and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999;91(7):629–634
30. Tworoger S.S., Eliassen A.H., Rosner B., Sluss P., Hankinson S.E.: Plasma prolactin concentrations and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Res.* 2004;64(18):6814–6819
31. Tworoger S.S., Rosner B.A., Willett W.C., Hankinson S.E.: The combined influence of multiple sex and growth hormones on risk of postmenopausal breast cancer: a nested case-control study. *Breast Cancer Res.* 2011;13(5):R99
32. Tworoger S.S., Eliassen A.H., Sluss P., Hankinson S.E.: A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(12):1482–1488
33. Tworoger S.S., Sluss P., Hankinson S.E.: Association between plasma prolactin concentrations and risk of breast cancer among predominately premenopausal women. *Cancer Res.* 2006;66(4):2476–2482
34. Wang D.Y., De Stavola B.L., Bulbrook R.D., Allen D.S., Kwa H.G., Fentiman I.S. i wsp.: Relationship of blood prolactin levels and the risk of subsequent breast cancer. *Int. J. Epidemiol.* 1992;21(2):214–221
35. Helzlsouer K.J., Alberg A.J., Bush T.L., Longcope C., Gordon G.B., Comstock G.W.: A prospective study of endogenous hormones and breast cancer. *Cancer Detect Prev.* 1994;18(2):79–85
36. Kabuto M., Akiba S., Stevens R.G., Neriishi K., Land C.E.: A prospective study of estradiol and breast cancer in Japanese women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000;9(6):575–579
37. Manjer J., Johansson R., Berglund G., Janzon L., Kaaks R., Agren A. i wsp.: Postmenopausal breast cancer risk in relation to sex steroid hormones, prolactin and SHBG (Sweden). *Cancer Causes Control* 2003;14(7):599–607
38. Peplowska B., Bukowska A., Gromadzinska J., Sobala W., Reszka E., Lie J.A. i wsp.: Night shift work characteristics and 6-sulfatoxymelatonin (MT6s) in rotating night shift nurses and midwives. *Occup. Environ. Med.* 2012;69(5):339–345
39. Touitou Y., Motohashi Y., Reinberg A., Touitou C., Bourdeleau P., Bogdan A. i wsp.: Effect of shift work on the night-time secretory patterns of melatonin, prolactin, cortisol and testosterone. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1990;60(4):288–292
40. Korompeli A., Sourtzi P., Tzavara C., Velonakis E.: Rotating shift-related changes in hormone levels in intensive care unit nurses. *J. Adv. Nurs.* 2009;65(6):1274–1282

41. 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
42. Langley A.R., Graham C.H., Grundy A.L., Tranmer J.E., Richardson H., Aronson K.J.: A cross-sectional study of breast cancer biomarkers among shift working nurses. *BMJ Open* 2012;2(1):e000532
43. Spiegel K., Weibel L., Gronfier C., Brandenberger G., Follenius M.: Twenty-four-hour prolactin profiles in night workers. *Chronobiol. Int.* 1996;13(4):283–293
44. Weibel L., Brandenberger G.: Disturbances in hormonal profiles of night workers during their usual sleep and work times. *J. Biol. Rhythms* 1998;13(3):202–208
45. Weibel L., Spiegel K., Gronfier C., Follenius M., Brandenberger G.: Twenty-four-hour melatonin and core body temperature rhythms: their adaptation in night workers. *Am. J. Physiol.* 1997;272(3, Cz. 2):R948–R954
46. Orzeł-Gryglewska J.: Consequences of sleep deprivation. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2010;23(1):95–114