



- קיים בסיס מדעי שהדגים מנגנונים הקושרים בין השעון הצירקדי והפרעה צירקדית לבין מחלת הסרטן, זאת בנוסף לעבודת משמרות שהוכרה כגורם סיכון לסרטן
- במחקרים מעטים נבחן הקשר בין תאורה לילית (כחשיפה נפרדת) לבין התפתחות סרטן, ולא נמצאו מחקרים שהתמקדו בתאורת LED בהקשר זה
- קשר בין חשיפה לתאורה מלאכותית לילית תוך ביתית וחץ ביתית לבין סרטן נבחנה במחקרים אקולוגיים, מחקרי מקרה-בקרה ומחקרי עוקבה
- ההשפעה של תאורה קצרת גל/אור כחול על סרטן נבחנה עד כה רק במחקרים אקולוגיים ומחקרי מקרה-בקרה
- במחקרים הקיימים נמצאו ממצאים סותרים לגבי הקשר בין תאורה לסרטן
- על כן נכון להיום, קיים קושי לבסס את הקשר בין החשיפה לתאורה מלאכותית בכלל, ותאורת LED בפרט, על התפתחות סרטן

רמזים לקשר בין השעון הצירקדי לבין מחלת הסרטן נמצאו במחקרים שנערכו על בעלי חיים ועל בני אדם. מחקרים מוקדמים בחולדות הראו כי כריתה של בלוטת האצטרובל הביאה לדיכוי רמות מלטונין ולהתפתחות גידולים ברקמת השד¹. עדויות לגבי היארעות נמוכה של סרטן שד בנשים עיוורות תמכו ברעיון שאור עלול להשפיע על היארעות סרטן^{2,1}.

חוקרים הציעו מספר מנגנונים אפשריים לקשר בין השעון הצירקדי לבין התפתחות סרטן. גנים עיקריים של השעון הצירקדי נקשרו בוויסות פעילות קרצינוגנית של תאי סרטן – פרוליפרציה, אפופטוזיס, יכולת מטסטטית ובקרה על גנים הקשורים בגידול. מחקרים שבוצעו בתרביות תאים ובבעלי חיים מצאו כי מלטונין מפחית היארעות של גידולים ומעכב את גדילתם. מחקרים בבני אדם הדגימו כי דיכוי רמות מלטונין לווה בעליה ברמות האסטרוגן שהוא גורם סיכון לסרטן שד, והוצע כי ההשפעה של מלטונין על גידולים תלויי-הורמונים קשורה בהשפעתו על רמות האסטרוגן. בנוסף, מאפיינים אחרים של מלטונין הוצעו כבעלי תפקיד אנטי סרטני ביניהם היכולת נוגדת החמצון העוצמתית שלו, יכולתו למנוע נזק ל-DNA ועוד^{3,2,1}.

2.4.1. חשיפה לתאורה בשעות החשיכה וסרטן

חשיפת חולדות לאור מעומעם בלילה וחשיפת בני אדם לאור בהיר בלילה גרמו לשינויים בסיגנל של מלטונין שהובילו להפרעה צירקדית שעודדה גדילה של תאי סרטן שד. במחקרים פרה-קליניים נצפה כי דיכוי של הסיגנל הלילי של מלטונין על ידי תאורה מלאכותית עלול להוביל לעמידות של הרקמה הסרטנית להתערבות הורמונלית ולכימותרפיה⁴.

מספר קטן של מחקרים אפידמיולוגיים בחן את הקשר בין חשיפה לאור מלאכותי בלילה לבין סרטן, ורובם התמקדו בסרטן שד ובסרטן הערמונית. הערכת החשיפה במחקרי מעקב ומקרה-בקרה התמקדה בתאורה בחדר השינה ונבדקה בעזרת שאלונים רטרוספקטיביים או ראיונות, שניסו להעריך את נוכחות האור בחדר השינה בדרכים שונות או להעריך את עוצמת האור לפי סוג התאורה ולפי מדדים אחרים. בנוסף, חלק מהמחקרים עשו שימוש במכשירים לתיעוד עוצמת האור. יש לציין כי בשנים בהם בוצעו מחקרי המעקב השימוש בתאורת LED לא היה שכיח כפי שהוא כיום. הממצאים ממחקרים מסוג זה היו לא עקביים, כאשר בחלקם לא נמצא קשר לסרטן שד או סרטן ערמונית ובאחרים כן תואר קשר כזה^{11,7,6,5,2}.

מחקרים אקולוגיים שהתבצעו באזורים גאוגרפיים מוגדרים בחנו את המתאם בין חשיפה לאור הנפלט ממספר מקורות סביבתיים (תאורת רחוב, שלטי פרסומת, תאורה של רכבים ועוד) לבין היארעות סרטן שד וסרטנים אחרים מתוך נתונים של רשמי סרטן. מטרת המחקרים הללו הייתה לקבוע האם שיעורי

סרטן שד גבוהים יותר בערים בהן יש יותר אור תוך תקנון לפקטורים אחרים ברמת האוכלוסייה^{8, 9}. למחקרים מסוג זה מספר מגבלות: הם אינם עוסקים בנתונים ברמת הפרט, אין בהם בהכרח התייחסות לכלל הערפלנים (ממסכים) האפשריים והם אינם מספקים הערכה של רמת הסיכון.

בנוסף, במחקרים אלו ובמחקרי מעקב נעשה שימוש בנתונים של תכנית הליווינים של משרד ההגנה האמריקאי (DMSP) ובתמונות הליוויין לצורך הרכבת מדד לחשיפה לאור ממגוון מקורות. מדידות לווין מוגבלות על ידי ההבנה המצומצמת של החשיבות של תאורה ישירה, פיזור אור על ידי עננים/שמיים בהירים והרלבנטיות של טווח האור הנקלט בצילום להפרעה צירקדית⁴. חשוב מכך, הקשר בין תמונות לווין לבין החשיפה לאור בפועל בחדר השינה אינו ידוע.

בשני מחקרי מעקב גדולים שהחלו בשנות ה-90 ונמשכו כ-20 שנה, מחקר המורות מקליפורניה¹⁰ (n=106,731) ומחקר האחיות ה-11¹¹ (n=109,672), נבדק הקשר בין חשיפה מצטברת חוץ ביתית לאור לילי (על פי צילומי לווין) לבין היארעות סרטן שד. בשני המחקרים הללו נמצא כי בנשים פרה-מנפאזיליות חשיפה מצטברת גבוהה יותר לתאורה לילית חוץ ביתית נקשרה בעליה בהיארעות סרטן. באנליזות נוספות על נתוני מחקר האחיות נמצא כי הקשר בין תאורה לילית חוץ ביתית לסרטן שד היה מובהק רק בקרב נשים מעשנות או שעישנו אי פעם, ובקרב נשים שעבדו אי פעם במשמרות.

לסיכום, במספר סוגי מחקרים נמצא מתאם בין תאורה לילית לבין היארעות של סרטן שד בנשים^{11, 12}. לגבי סרטן הערמונית הממצאים היו פחות חד משמעיים^{1, 6, 12}. קשרים אלו בין חשיפה לאור לבין היארעות סרטן לא הודגמו עבור סוגי סרטן אחרים כמו סרטן ריאות, דבר המחזק את הסברה כי חשיפה לאור משפיעה בעיקר על גידולים תלויי-הורמונים⁸.

2.4.2. חשיפה לאור כחול וסרטן

שני מחקרים אפידמיולוגיים בחנו את הקשר בין **אור כחול** לבין סיכון לסרטן:

מחקר שפורסם ב-2018¹³ כלל 1,842 משתתפים חולי סרטן שד וערמונית ו-2,264 ביקורות ללא היסטוריה של סרטן שהותאמו לגבי מין, גיל ואזור מגורים. מטרת המחקר הייתה להעריך את הקשר בין רמת החשיפה לאור מלאכותי בתוך הבית ומחוצה לו (עוצמה וצבע האור) במהלך הלילה והסיכון ללקות בסרטן שד או בסרטן ערמונית. חשיפה תוך-ביתית נמדדה על ידי שאלונים, חשיפה חוץ-ביתית נמדדה על פי צילומים מתחנת החלל הבינלאומית, שאפשרו הערכה של אור אדום, ירוק וכחול בדיוק של עד 30 מטרים. במחקר זה הוגדרו 3 מדדים לגבי התאורה:

1. תאורה תוך-ביתית בלילה – לפי שאלונים, מדד סובייקטיבי של 4 רמות חשיפה לגבי תאורה במהלך השינה: (א) חשיכה מוחלטת, (ב) שינה בחדר כמעט חשוך (ג) שינה עם מעט אור (ד) שינה בחדר די מואר.
2. תאורה חוץ-ביתית – מדד לגבי כלל האור הנראה – חושב על ידי הערכה של סוגי התאורה שהופיעו בצילומי הליוויין ועל ידי שימוש בבסיסי מידע לגבי הספקטרום של גופי תאורה שונים. הערכת האור הנראה עצמו התבצעה על סמך חישוב של היחס בין כלל האור שצולם לבין האור בספקטרום הירוק ובין האור בספקטרום הירוק לאור האדום. מדד זה מהווה סמן לבוהק (luminance)^a. הערכים המחושבים חולקו לקטגוריות לפי שלישונים (נמוך, בינוני וגבוה).

^a בהיקות (luminance) – היחס בין עצמת האור של מקור האור או של משטח מחזיר בכיוון מסוים לבין שטח המשטח האלמנטרי שממנו מוחזר או מוקרן האור. הוא איננו תלוי בהסתגלות העין לרמת ההארה הכללית בשדה הראייה (לקוח ממילון המושגים לתאורה של המוסד לבטיחות וגיהות).

3. תאורה חוץ-ביתית – מדד לגבי האור הכחול - אינדקס של ספקטרום האור הכחול החוץ ביתי שבעזרתו חושב מדד דיכוי המלטונין (MSI, melatonin suppression index) ^b עבור כל פיקסל בתמונות. הערכים המחושבים חולקו לקטגוריות לפי שלישונים.

במודלים סטטיסטיים שתוקננו לגורמים סוציאקונומיים ובריאותיים, נמצא כי חשיפה בתוך הבית (חדר שינה מואר לעומת חשוך) נקשרה בסיכון מוגבר פי 2.79 לסרטן ערמונית באופן מובהק סטטיסטית, אך בסיכון מופחת ב-23% ולא מובהק לסרטן שד. לגבי תאורה חוץ ביתית, חשיפה לשלישון העליון של אור בספקטרום הכחול לעומת השלישון התחתון נקשרה בסיכון מוגבר פי 2.05 לסרטן הערמונית ופי 1.47 לסרטן שד. לעומת זאת, חשיפה לכלל האור הנראה בתאורת חוץ בשלישון העליון לעומת התחתון נקשרה בסיכון מופחת ב-44% לסרטן הערמונית ולא הייתה קשורה לסרטן שד. במחקר זה ¹³ נעשה מאמץ להסתמך על מדדים אישיים אך ההערכות לגבי החשיפה היו עקיפות עקב השימוש בשאלונים עבור חשיפה תוך-ביתית וההסתמכות על מדידות תאורת חוץ באזור המגורים שלא בהכרח מעידות על חשיפה של הפרט. ובכל מקרה, התוצאות המתוארות לא היו עקביות לגבי שני סוגי הסרטן ולגבי מדדים שונים של חשיפה.

במחקר אקולוגי שנערך בישראל באזור מפרץ חיפה, נבחן הקשר שבין חשיפת האוכלוסייה לאור מלאכותי בלילה לבין נתוני היארעות סרטן שד באותו אזור ⁹. החשיפה נמדדה על ידי שימוש בצילומים של תחנת החלל הבינלאומית משנת 2011 שאפשרו לבחון אור בספקטרום הכחול, אדום וירוק. התוצא שנבדק היה היארעות סרטן שד בשנת 2013 שבואט במונחים של צפיפות מקרים לקילומטר מרובע. במודלים שבחנו את הקשר בין היארעות סרטן שד ומנבאים עיקריים נמצא כי תאורה לילית באופן כללי (כל הספקטרום) הינה גורם מנבא להיארעות סרטן שד. בהתייחסות לחלקי הספקטרום האור הכחול והירוק נמצאו בקשר חזק ($B=0.336, p<0.01$, $B=0.335, p<0.01$) בהתאמה) והאדום בקשר חלש יותר ($B=0.056, p<0.01$) להיארעות סרטן שד. במודל סטטיסטי מתוקן למשתני רקע ולהשפעת התלות המרחבית של תצפיות קרובות נמצא כי רק האור בספקטרום הכחול היה מנבא משמעותי ומובהק סטטיסטית ($p<0.05$) של צפיפות היארעות סרטן שד ⁹.

בניתוח הסטטיסטי במחקר זה נלקחו בחשבון ערפלנים אפשריים (צפיפות אוכלוסייה, אחוז הנשים מעל גיל 65 בשכונה, גודל ממוצע של הבית, סטטוס סוציו-אקונומי, אחוז האוכלוסייה היהודית בשכונה, מרחק מכבישים ואזורי תעשייה). אולם, לא ניתן לשלול קיומם של ערפלנים נוספים או חשיפות רלבנטיות נוספות, במיוחד באזור מפרץ חיפה שבו (יחסית למצב בישראל) קיים עודף תחלואה ברוב סוגי הסרטן, כולל סרטן שד. בנוסף, כיוון שמדובר במחקר אקולוגי לא ניתן לדעת אם מי שחלו בסרטן שד היו אלו שהיו חשופות לאור (לדוגמה, יתכן שנשים שינו את מקום המגורים במהלך התקופה שבין החשיפה למדידת התוצא). מגבלה נוספת של מחקר זה היא זמן המעקב הקצר (שנתיים בין מדידת החשיפה לתוצאה) שאינו מספיק להתפתחות סרטן. בהתאם לכך, לא ניתן להסיק כי קיים קשר סיבתי בין החשיפה שנמדדה לבין התוצא הבריאותי.

¹ Touitou Y., Reinberg A., Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sciences* 2017; 173: 94-106.

² Zubidat A.E. & Haim A. Artificial light-at-night – a novel lifestyle risk factor for metabolic disorder and cancer morbidity. *J Basic Clinical Physiology Pharmacology*. 2017; 28: 295–313.

³ Menéndez-Menéndez J, Martínez-Campa C. Melatonin: An Anti-Tumor Agent in Hormone-Dependent Cancers. *Int J Endocrinol*. 2018 Oct 2;2018.

^b מדד דיכוי המלטונין קשור באור הכחול ותוכן כח שיאפשר דירוג של האינטראקציה בין ספקטרום האור לבין מדידות של דיכוי מלטונין שפורסמו בעבר במחקרים, המדד נע בין 0 ל 1 כאשר 1 נקבע באופן שרירותי כערך הגבוה ביותר ותואם לאור השמש באמצע היום במרכז וצפון אירופה.

-
- ⁴ Lunn R.M., Blask D.E., Coogan A.N., et al. Health consequences of electric lighting practices in the modern world: A report on the National Toxicology Program's workshop on shift work at night, artificial light at night, and circadian disruption. *Science of the Total Environment* 2017; 607-608: 1073-1084.
- ⁵ Kloog I., Portnov B.A., Rennert H.S. et al. Does the Modern Urbanized Sleeping Habitat Pose a Breast Cancer Risk? *Chronobiology International* 2011, 28: 76-80.
- ⁶ Cho Y., Ryu S.H., Lee B.R., Kim K.H., et al. Effects of artificial light at night on human health: A literature review of observational and experimental studies applied to exposure assessment. *Chronobiology International* 2015; 32:1294-1310.
- ⁷ Li Q., Zheng T., Holford T.R. et al. Light at night and breast cancer risk: results from a population-based case-control study in Connecticut, USA. *Cancer Causes & Control* 2010; 21: 2281-2285.
- ⁸ Kloog I., Haim A., Stevens R.G. et al. Light at Night Co-distributes with Incident Breast but not Lung Cancer in the Female Population of Israel. *Chronobiology International* 2008; 25: 65-81.
- ⁹ Nataliya Rybnikova & Boris A. Portnov. Population-level study links short-wavelength nighttime illumination with breast cancer incidence in a major metropolitan area. *Chronobiology International* 2018; 35:1198-1208.
- ¹⁰ Hurley S, Goldberg D, Nelson D, et al. Light at night and breast cancer risk among California teachers. *Epidemiology* 2014; 25(5):697–706.
- ¹¹ James P., Bertrand K.A., Hart J.E. et al. Outdoor Light at Night and Breast Cancer Incidence in the Nurses' Health Study II. *Environmental Health Perspectives* 2017; 125:8.
- ¹² Kloog I., Haim A., Stevens R.G. et al. Global Co-Distribution of Light at Night (LAN) and Cancers of Prostate, Colon, and Lung in Men. *Chronobiology International* 2009; 26: 108-125.
- ¹³ Garcia-Saenz A., Sanchez de Miguel A., Espinosa A., et al. Evaluating the Association between Artificial Light-at-Night Exposure and Breast and Prostate Cancer Risk in Spain (MCC-Spain Study). *Environmental Health Perspectives* 2018; 126:4.