

Joanna Kosmala

Stres a zwiększone ryzyko zachorowania na chorobę nowotworową

Stress and the increased risk of developing cancer

Zakład Promocji Zdrowia i Psychoterapii UAM – Poznań

Cel pracy

Celem artykułu jest omówienie potencjalnych mechanizmów psychoneuroimmunologicznych wiążących stres ze zwiększonym ryzykiem zapadnięcia na chorobę nowotworową, a także zaprezentowanie wyników wybranych badań nad owym zagadnieniem. Przedstawiono pięć prezentowanych w literaturze koncepcji, opisujących wywołane stresem zmiany w funkcjonowaniu układu odpornościowego, których rezultatem może być zachorowanie na raka. S. Cohen i B. S. Rabin proponują mechanizm wiążący zwiększone ryzyko zachorowania, z wywołanymi chronicznym stresem zaburzeniami funkcjonowania układu odpornościowego, a w szczególności osłabieniu aktywności komórek NK. F. M. Burnet przyjmuje założenie, że stres powoduje osłabienie mechanizmów odporności komórkowej, zaangażowanych w niszczenie komórek nowotworowych występujących u osób zdrowych. R. J. Holden, I. S. Pakula i P. A. Mooney dowodzą, że związane z chronicznym stresem zwiększone ryzyko zachorowania na raka, jest wynikiem wywołanego długotrwałą mobilizacją rozregulowania syntezy, sekrecji i działania pewnych cytokin. W koncepcji zaproponowanej przez J. Kiecolt-Glaser i R. Glasera założono, że stres zaburza proces reperacji uszkodzonego DNA oraz apoptozy, co zwiększa ryzyko mutacji i zachorowania na raka. Z kolei J. Licino, P. W. Gold i M. L. Wong opisują mechanizm, w którym kluczową rolę odgrywa wywołany stresem

wzrost stężenia CRH, co stwarza sprzyjające warunki dla ekspresji onkogenów.

Wśród badaczy i klinicystów nadal istnieje niezgoda, co do tego czy stres stanowi czynnik zwiększający ryzyko zachorowania na chorobę nowotworową. Choć opisano potencjalne fizjologiczne mechanizmy, które mogłyby być odpowiedzialne za istnienie takiego związku, to jednak wyniki prowadzonych badań nadal przynoszą sprzeczne rezultaty, które nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Udowodniono, że stres, a w szczególności stres chroniczny, stanowi czynnik zaburzający zarówno jakościowe, jak i ilościowe parametry funkcjonowania układu odpornościowego (1, 5), trudno jednak wykazać istnienie bezpośredniej zależności pomiędzy tymi zmianami, a rozwojem choroby nowotworowej. Stres prawdopodobnie jest tylko jednym z czynników współuczestniczących w etiopatogenezie choroby, natomiast to, czy dana osoba zachoruje zależy od równoczesnego wystąpienia wielu różnych czynników fizjologicznych, środowiskowych oraz psychologicznych.

W bardzo dobrze zaprojektowanych i kontrolowanych badaniach prowadzonych przez I. Levava i wsp. badano zdrowotne konsekwencje śmierci dziecka (6). Badacze przez dwadzieścia lat obserwowali liczącą 6284 osób grupę izraelskich Żydów, których najstarsi synowie zginęli w czasie wojny Yom Kippur lub w wyniku wypadku, w latach 1970–1977. Uzyskane w tej grupie wyniki porównywano z rezultatami pocho-

dzącymi od odpowiadających badanym pod względem socjodemograficznym osób z grupy kontrolnej, które nie przeżyły takiej tragedii. Autorzy założyli, że krytyczne wydarzenie życiowe, jakim jest śmierć najstarszego syna może zarówno zwiększyć ryzyko zachorowania na chorobę nowotworową, jak i zmniejszać szanse na całkowite wyleczenie. Ponadto przypuszczano, że inne będą zdrowotne konsekwencje śmierci syna w czasie wojny i na skutek wypadku. Rodzice, których syn zginął w czasie wojny mają w Izraelu specjalny status, otrzymują stałe wsparcie instrumentalne, a ich tragedia stanowi część narodowego etosu. Z kolei śmierć w wypadku nie ma żadnego społecznego znaczenia, a wręcz w pewnych przypadkach może być postrzegana negatywnie. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach tj. wśród rodziców, których syn zginął w czasie wojny i w skutek wypadku, istnieje zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory układu limfatycznego oraz raka skóry, natomiast tylko wśród osób, których syn zginął w wypadku częściej występują nowotwory układu oddechowego. Rozkład ryzyka w grupie mężczyzn nie różnił się od rozkładu w całej grupie badanej. W całej grupie matek stwierdzono większą zapadalność na nowotwory układu limfatycznego i oddechowego, natomiast tylko kobiety, które straciły synów w wypadkach, znacząco częściej chorowały na nowotwory jajników i macicy. Stwierdzono również, że ojcowie, u których chorobę nowotworową zdiagnozowano przed śmiercią syna mają mniejsze szanse na przeżycie, w porównaniu do osób z grupy kontrolnej; zależność ta nie dotyczyła jednak matek. Ryzyko śmierci było zwiększone w grupie ojców, których synowie zginęli w czasie wojny, w przypadku ojców, którzy stracili synów w wypadkach, oraz wszystkich matek zależność okazała się nieistotna statystycznie. Jeśli chodzi o rodziców, u których chorobę zdiagnozowano po śmierci synów, to pod względem długości przeżycia nie różnili się oni od osób włączonych do grupy kontrolnej. Interpretując wyniki tych badań należy pamiętać, że, w tym szczególnym przypadku, stres być może nie był jedynym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania i śmierci. Utrata bliskiej osoby nie tylko wiąże się z ogromnym stresem, ale często prowadzi także do zaburzeń depresyjnych, które, jak wskazują wyniki badań,

także wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę nowotworową.

W innym badaniu prowadzonym wg podobnej procedury nie udało się potwierdzić istnienia związku pomiędzy zachorowaniem na raka piersi, a nagromadzeniem krytycznych wydarzeń życiowych w okresie pięciu lat przed diagnozą (8).

R. McGee analizując wyniki licznych badań nad związkiem pomiędzy stresem i krytycznymi wydarzeniami życiowymi, a zachorowaniem na chorobę nowotworową doszedł do wniosku, że brak mocnych dowodów na istnienie omawianej zależności. Autor przekonuje, że pacjenci mogą wierzyć, że ich choroba jest rezultatem nagromadzenia stresów i krytycznych wydarzeń życiowych i dlatego pytani w trakcie badania o trudne doświadczenia, które miały miejsce w okresie poprzedzającym zachorowanie, wyolbrzymiają sytuacje, które w rzeczywistości nie były dla nich aż tak obciążające (7).

W literaturze można znaleźć opisy kilku potencjalnych mechanizmów, które mogą być odpowiedzialne za związek pomiędzy stresem, a zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę nowotworową.

S. Cohen i B. S. Rabin opisują mechanizm obejmujący wywołane stresem zaburzenia funkcjonowania układu odpornościowego (3). Wiodącą rolę w powstawaniu tych zaburzeń odgrywają zakończenia nerwowe dochodzące bezpośrednio do tkanek limfatycznych, oraz uwalniane w ośrodkowym układzie nerwowym hormony, które mogą wiązać się z aktywnymi komórkami odpornościowymi i oddziaływać na ich funkcjonowanie. Długotrwały stres prowadzi do osłabienia proliferacji w odpowiedzi na mitogeny, redukcji aktywności komórek NK oraz zmian w produkcji cytokin.

Okazuje się, że układ odpornościowy odgrywa także pewną rolę w regulowaniu wzrostu guza. Wg F. M. Burneta (3) układ odpornościowy zaangażowany jest w niszczenie komórek nowotworowych, które występują u ludzi zdrowych. Szczególnie ważna rola w tym procesie przypada mechanizmom odporności komórkowej. Dowodem na to jest fakt, że osoby, u których wywołano immunosupresję przy pomocy środków farmakologicznych, oraz pacjenci cierpiący na niedobory odporności o wiele częściej niż osoby zdrowe zapadają na choroby nowotworowe. S. Cohen i B. S. Rabin sugerują, że zarów-

no siła, jak i rodzaj wywołanych stresem zmian na poziomie układu odpornościowego, są wystarczające by wywrzeć wpływ rozwój i wzrost guza. Jednak choroba nowotworowa rozwija się tylko u pewnej grupy osób, których odporność było osłabiona już przed zadziałaniem stresora. U pozostałych, u których odporność jest przeciętna, umiarkowany stres może zwiększyć ryzyko zapadnięcia na infekcje bakteryjne i wirusowe oraz utrudnić ich leczenie. Podobnie dzieje się w przypadku osób cierpiących na nowotwór i poddawanych chemioterapii, która ma działanie immunosupresyjne; jeśli dodatkowo są one zestresowane to istnieje duże prawdopodobieństwo, że częściej zapadać będą na ciężkie i odporne na leczenie infekcje. Kolejnym przytoczonym przez autorów argumentem jest fakt, że interwencje mające na celu zredukowanie poziomu stresu często przyczyniają się do poprawy stanu pacjentów i przynajmniej na jakiś czas opóźniają rozwój choroby. Interwencje takie zwiększają długość przeżycia oraz mają pozytywny wpływ na aktywność komórek NK.

R. J. Holden, I.S. Pakula i P. A. Mooney twierdzą, że zwiększenie ryzyka zachorowania na chorobę nowotworową pod wpływem stresu jest wynikiem rozregulowania syntezy, sekrecji oraz działania pewnych cytokin (4). Stres wiąże się ze zwiększoną ekspresją IL – 1 i czynnika martwicy guza alfa (TNF –), oraz zahamowaniem ekspresji IL–2, interferonu gamma (INF –) i cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej klasy II (MHC klasy II), a także z redukcją aktywności komórek NK. IL – 2 jest czynnikiem aktywującym komórki NK, natomiast INF – nie tylko aktywuje wydzielanie czynnika martwicy guza (TNF), ale również nasila ekspresję cząsteczek MHC klasy I i II. W związku z tym zahamowanie ekspresji INF – może prowadzić do zaburzenia procesu prezentacji antygenów komórkom T przez cząsteczki MHC klasy I i II. Ponadto ostry stres psychologiczny prowadzi do wzrostu stężenia β -endorfin. Wysokie stężenia β -endorfin *in vivo* osłabia aktywność komórek NK. U większości osób cierpiących na choroby nowotworowe obserwuje się właśnie wzmożoną sekrecję β -endorfin i redukcję aktywności komórek NK (ibidem).

Jeszcze inne wyjaśnienie zaproponowali J. Kiecolt-Glaser, R. Glaser i współpracownicy.

Sądzą oni, że związana ze stresem zwiększona zachorowalność na raka może wiązać się z zaburzeniem mechanizmów reperacji uszkodzonego komórkowego DNA oraz zmianami w procesie apoptozy (5). Apoptoza jest to proces, którego istotą jest autodestrukcja uszkodzonej na skutek działania promieniowania lub toksycznych substancji chemicznych komórki. Apoptoza chroni organizm przed nagromadzeniem komórek z uszkodzonym komórkowym DNA (5). W badaniach prowadzonych przez autorów przedstawianej koncepcji udało się sprowokować odwracalne zmiany w przebiegu procesu apoptozy komórek wystawionych na działanie promieni oraz substancji rakotwórczej. Te odwracalne zmiany związane były z wpływem stresu egzaminacyjnego (5). Zdaniem badaczy jest to dowód, że istnieje mechanizm, poprzez który stres, zaburzając procesy odporności komórkowej i upośledzając zaprogramowane samobójstwo komórki, może zwiększać ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej. Drugim mechanizmem opisanym przez autorów jest zaburzenie procesów reperowania uszkodzonego DNA (5). Większość karcynogenów inicjuje proces chorobowy uszkadzając DNA komórek i prowadząc do mutacji. W badaniach, których wyniki zdaniem autorów mają stanowić poparcie ich tezy, udział wzięli pacjenci ze zdiagnozowaną depresją, jednak za kryterium na podstawie którego przydzielano badanych do jednej z dwóch podgrup stanowił poziom stresu (5). Limfocyty osób badanych napromieniowane zostały promieniami X, co doprowadziło do zniszczenia komórkowego DNA, i tym samym zainicjowało proces jego odnowy. Naprawa DNA limfocytów pochodzących od osób ze stwierdzonym wyższym poziomem stresu postępowała wolniej niż u osób, u których stres był słabszy. W innym badaniu, prowadzonym na szczurach, podawano zwierzętom wodę zawierającą substancje karcynogenne (5). Autorzy zakładali, że powtarzający się stres osłabi zdolność limfocytów śledzionowych do syntezy O6-metyloguaniny DNA metylotransferazy, enzymu odpowiedzialnego za metaboliczny aspekt reperacji uszkodzonego DNA. Rzeczywiście hipoteza ta potwierdziła się, choć mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska nadal pozostaje nieznanym. Biorąc pod uwagę omawiane wcześniej wywołane stresem zmiany aktywności komórek NK, zmiany w procesie

apoptozy, oraz zaburzenia mechanizmu naprawy uszkodzonego DNA, istnieje możliwość, że pojawienie się jednego z tych „defektów” lub jakiejś ich kombinacji może zwiększać ryzyko zachorowania na nowotwór.

Kolejne, ostatnie już wyjaśnienie związku pomiędzy wysokim poziomem stresu, a zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka odwołuje się wywołanych stresem zmian hormonalnych. J. Licinio, P. W. Gold i M. L. Wong (9) twierdzą, że wywołany stresem wzrost stężenia hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH) może ułatwiać ekspresję onkogenów wywołujących raka piersi.

Na koniec należy także wspomnieć o behawioralnych reakcjach, które pojawiają się w sytuacji stresowej, takich jak zwiększenie ilości wypalanych papierosów i wypijanego alkoholu, brak snu, zaniechanie ćwiczeń fizycznych, zaniedbywanie diety oraz sięganie po leki uspakajające czy antydepresyjne. Te wszystkie zachowania antyzdrowotne, szczególnie, jeśli utrzymują się przez dłuższy czas, również mogą stanowić czynnik zwiększający ryzyko zachorowania.

Wnioski

Obecny stan wiedzy i wyniki badań nie pozwalają jednoznacznie stwierdzić, czy stres stanowi czynnik zwiększający ryzyko zachorowania na chorobę nowotworową. Wiadomo, że chroniczny stres powoduje osłabienie aktywności komórek NK oraz zaburzenia wydzielania niektórych cytokin biorących udział w ich aktywacji (np. IL – 2), nie wiadomo jednak, czy takie zmiany są wystarczające, by zainicjować proces chorobowy. Być może zależy to od współwystępowania pewnych czynników psychologicznych oraz czynników biologicznych zwiększających ryzyko zachorowania na raka takich jak np. w przypadku raka piersi: zachorowania na nowotwór wśród bliskich krewnych, bezdzietność lub późne urodzenie pierwszego dziecka, wczesna pierwsza miesiączka, późna menopauza lub nadwaga (por. Bleiker, van der Ploeg, Hendriks, Ader, 1996). Istnieje również możliwość, że stres nie zwiększa ryzyka samego zachorowania, ale jest czynnikiem modulującym przebieg choroby oraz do pewnego stopnia stanowiącym o szansach na całkowite wyleczenie.

Streszczenie

Wśród badaczy do dziś brak porozumienia w kwestii tego, czy stres stanowi czynnik zwiększający ryzyko zapadnięcia na chorobę nowotworową. Mimo, że udało się jednoznacznie wykazać, że stres, w szczególności chroniczny, upośledza wiele aspektów funkcjonowania układu odpornościowego, to jednak trudno powiązać bezpośrednio stres i zachorowanie na raka. Celem niniejszej pracy jest zaprezentowanie wyników wybranych badań nad udziałem stresu w etiopatogenezie chorób nowotworowych, oraz omówienie opisanych w literaturze potencjalnych mechanizmów psychoneuroimmunologicznych, odpowiedzialnych za omawianą zależność.

Słowa kluczowe: **choroba nowotworowa, stres, układ odpornościowy**

Summary

Among researchers, there is no agreement on the issue whether stress is a factor that increases the risk of cancer's development. Although it is proven beyond any doubts that stress, especially chronic, disturbs the functions of immune system, it is difficult to find the direct relation between stress and becoming ill. This article is aiming for presentation of the results of researches on the role of stress in etiopathogenesis of cancer, and discussing potential psychoneuroimmunological mechanism responsible for this relation.

Key words: **cancer, stress, immune system**

Piśmiennictwo

1. Adler N., Matthews K.: Health Psychology: Why do some people get sick and some stay well? *Annual Review of Psychology* 1996, 4, 229–259.
2. Bleiker E. M., van der Ploeg H.M., Hendriks J. H., Ader H. J.: Personality factors and breast cancer development: a prospective, longitudinal study. *Journal of National Cancer Institute* 1996, 88, 1478–1482.
3. Cohen S., Rabin B. S.: Psychologic stress, immunity and cancer. *Journal of National Cancer Institute* 1998, 90, 3–4.

4. Holden R. J., Pakula I. S., Mooney P. A.: An immunological model connecting the pathogenesis of stress, depression and carcinoma. *Medical Hypotheses* 1998, 51, 309–314.
5. Kiecolt – Glaser J. K., Glaser R.: Stress and immune function in humans. [W:] Ader R., Felten D. L., Cohen N.: *Psychoneuroimmunology*. Academic Press, New York 1991, 849–869.
6. Levav I., Kohn R., Iscovich J., Abramson J. H., Tsai W. Y., Vigdorovich D.: Cancer incidence and survival following bereavement. *American Journal of Public Health* 2000, 90, 1601–1607.
7. McGee R.: Does stress cause cancer? There's no good evidence of the relation between stressful events and cancer. *British Medical Journal* 1999, 319, 1015–1016.
8. Protheroe D., Turvey K., Horgan K., Benson E., Bowers D., House A.: Stressful life events and difficulties and onset of breast cancer: case – control study. *British Medical Journal* 1999, 319, 1027–1030.
9. Spiegel D.: Psychological distress and disease course for women with breast cancer: one answer, many questions. *Journal of National Cancer Institute* 1996, 88, 629–631.

Adres korespondencyjny

Mgr Joanna Kosmala
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
ul. Szamarzewskiego 89
60–565 Poznań