

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ



ΣΧΟΛΗ



ΠΜΣ

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΩΝ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ

**ΠΜΣ «Διοίκηση και Διαχείριση Υπηρεσιών Υγείας και
Κοινωνικής Φροντίδας»**

MSc in Health and Social Care Management

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΑΓΧΟΣ ΚΑΙ ΑΡΡΩΣΤΙΑ: ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΑΓΧΟΓΟΝΑ ΓΕΓΟΝΟΤΑ ΖΩΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

ΔΕΜΠΕΓΙΩΤΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

ΑΡ.ΜΗΤΡΩΟΥ 20023

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΡΚΟΣ ΣΑΡΡΗΣ

Καθηγητής Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

ΑΘΗΝΑ 2022

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ



ΣΧΟΛΗ



ΠΜΣ

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΩΝ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ

**ΠΜΣ «Διοίκηση και Διαχείριση Υπηρεσιών Υγείας και
Κοινωνικής Φροντίδας»**

MSc in Health and Social Care Management

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΑΓΧΟΣ ΚΑΙ ΑΡΡΩΣΤΙΑ: ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΑΓΧΟΓΟΝΑ ΓΕΓΟΝΟΤΑ ΖΩΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

ΔΕΜΠΕΓΙΩΤΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

ΑΡ. ΜΗΤΡΩΟΥ 20023

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΡΚΟΣ ΣΑΡΡΗΣ

Καθηγητής Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

ΑΘΗΝΑ 2022

«ΑΓΧΟΣ ΚΑΙ ΑΡΡΩΣΤΙΑ: ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΑΓΧΟΓΟΝΑ ΓΕΓΟΝΟΤΑ ΖΩΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ
ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ»

ΔΕΜΠΕΓΙΩΤΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ
ΑΡ.ΜΗΤΡΩΟΥ 20023

Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης

Επιβλέπων Καθηγητής	Μάρκος Σαρρής Καθηγητής	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
--------------------------------	------------------------------------	-----------------

Μέλος	Σωτήριος Σούλης Καθηγητής	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
--------------	--------------------------------------	-----------------

Μέλος	Ασπασία Γούλα Αν. Καθηγήτρια	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
--------------	---	-----------------

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Δεμπεγιώτη Αναστασία του Λεωνίδα, με αριθμό μητρώου 20023, φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Διοίκηση και Διαχείριση Υπηρεσιών Υγείας και Κοινωνικής Φροντίδας», του Τμήματος Διοίκησης Επιχειρήσεων, της Σχολής Διοίκησης και Οικονομίας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι 30/06/2022 και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Επιβλέπων Καθηγητής Μάρκος Σαρρής

Η ΔΗΛΟΥΣΑ



Υπογραφή

Επιβλέπων Καθηγητής Μάρκος Σαρρής
Υπογραφή

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής εργασίας σηματοδοτεί τη λήξη των μεταπτυχιακών μου σπουδών στο πρόγραμμα: ΠΜΣ «Διοίκηση και Διαχείριση Υπηρεσιών Υγείας και Κοινωνικής Φροντίδας» του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής για την χρονική περίοδο 2020-22. Η κοπιώδης αυτή προσπάθεια δε θα ήταν δυνατό να ολοκληρωθεί δίχως την υποστήριξη κάποιων προσώπων.

Οφείλω να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου Δρ. Σαρρή Μάρκο, ο οποίος μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ διεξοδικά με ένα θέμα, που άπτεται της επαγγελματικής μου ιδιότητας ως τεχνολόγου ακτινολόγου ακτινοθεραπευτικού τμήματος. Μέσα από τη διεξαγωγή αυτής της μελέτης ασχολήθηκα εκτενώς με μια ιδιαίτερα ευαίσθητη κατηγορία ασθενών, αυτής των γυναικών με καρκίνο του μαστού. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για την ενθάρρυνση και την αδιάκοπη επιστημονική υποστήριξη, που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας αυτής. Θα ήθελα επίσης να εξάρω ως ιδιαίτερα θετικό στοιχείο, πέραν της επιστημονικής του υπόστασης και το ευπροσήγορο του χαρακτήρα του, στοιχείο το οποίο τον καθιστά ιδιαίτερα αγαπητό μεταξύ των φοιτητών του.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω και όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος για τις σημαντικές γνώσεις, που μου μετέδωσαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα παιδιά μου Κωνσταντίνο, Λεωνίδα, Παρή και ιδιαίτερα το σύζυγό μου Γιώργο για την απίστευτη υπομονή και υποστήριξη, που έδειξαν στη διάρκεια αυτής της προσπάθειάς μου. Με την αμέριστη βοήθειά τους κατάφερα να φέρω σε πέρας με επιτυχία το δύσκολο αυτό έργο αλλά και άλλες σημαντικές προσπάθειες του παρελθόντος ακαδημαϊκού χαρακτήρα και μη.

Σας ευχαριστώ ιδιαίτερα

Δεμπεγιώτη Αναστασία

ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο αντίκτυπος του άγχους στην ογκογένεση αποτελεί ένα ευρύ αντικείμενο μελέτης για την επιστημονική κοινότητα. Δυσμενείς μεταβολές στη ζωή, αιφνίδιου ή χρόνιου χαρακτήρα, όπως ο θάνατος οικείου προσώπου, το διαζύγιο, ο πόλεμος, η μετανάστευση πιθανόν να δημιουργήσουν έναν ισχυρό αρνητικό αντίκτυπο στην υγεία του κοινωνικού ατόμου. Το άγχος, κυρίως υπό τη μορφή των Αγχογόνων Γεγονότων Ζωής (ΑΓΖ), αποτελεί έναν προς διερεύνηση υπεύθυνο παράγοντα για την εμφάνιση Καρκίνου του Μαστού (ΚτΜ) και πληθώρα μελετών, έχοντας εντυπώσει στο συγκεκριμένο θέμα, υποδεικνύουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Οι συμπεριφορικοί παράγοντες, πολιτισμικοί και κοινωνικοί, ως απόρροια του σύγχρονου τρόπου ζωής (έντονος εργασιακός ρυθμός, παχυσαρκία, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, έλλειψη φυσικής δραστηριότητας) εξετάζεται, εάν ταυτίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ και εάν καθορίζουν την πρόγνωση της νόσου και κατ' επέκταση την επιβίωση των ασθενών αυτών. Η συμπεριφορά υγείας των ασθενών μετά την εκδήλωση της νόσου αλλά κυρίως μετά τις θεραπευτικές παρεμβάσεις έρχεται να ενισχύσει ή να αποδυναμώσει την ποιότητα ζωής τους.

Η ποιότητα ζωής των ασθενών με ΚτΜ διερευνάται από τη στιγμή της διάγνωσης της νόσου και μετά από τις θεραπευτικές παρεμβάσεις (μαστεκτομή, χημειοθεραπευτικά σχήματα, ανοσοθεραπεία, ακτινοθεραπεία) σε βραχυπρόθεσμο και μακροπρόθεσμο χρονικά ορίζοντα αλλά και σε ψυχικό και σωματικό επίπεδο.

Στην παρούσα μελέτη αναλύεται η Συμπεριφορά Υγείας των ασθενών με ΚτΜ, η Ποιότητα Ζωής τους και διερευνάται εις βάθος μέσα από την συστηματική ανασκόπηση πρόσφατης αρθρογραφίας ο συσχετισμός του άγχους και των ΑΓΖ με τον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Καρκίνος, Καρκίνος του Μαστού, Κίνδυνος Καρκίνου του Μαστού, Άγχος, Αγχογόνα Γεγονότα Ζωής, Συμπεριφορά Υγείας, Ποιότητα Ζωής.

ABSTRACT

The impact of stress on oncogenesis is a broad subject of study for the scientific community. Adverse changes in life, sudden or chronic, such as the death of a loved one, divorce, war, immigration may create a strong negative impact on the health of the social individual. Stress, mainly in the form of Stressful Life Events (SLE), is a factor responsible for the development of Breast Cancer and a number of studies, having delved into this issue, indicate conflicting results.

Behavioral factors, cultural and social, as a result of the modern way of life (intense work rhythm, obesity, smoking, alcohol consumption, lack of physical activity) are examined, if they are identified with the risk of Breast Cancer and if they determine the prognosis of the disease and the survival of these patients. The health behavior of patients after the onset of the disease but especially after therapeutic interventions comes to enhance or weaken their quality of life.

The quality of life of breast cancer patients is investigated from the time of diagnosis of the disease and after therapeutic interventions (mastectomy, chemotherapy regimens, radiotherapy) in the short and long term, but also at the mental and physical level.

The present study analyzes the Health Behavior of breast cancer patients, their Quality of Life and investigates in depth through the systematic review of recent articles the correlation of Stress and Stressful Life Events with the risk of Breast Cancer.

KEY WORDS

Cancer, Breast Cancer, Breast Cancer Risk, Stress, Stressful Life Events, Health Behavior, Quality of Life.

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	v
ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	vi
ABSTRACT	vii
Πίνακας Εικόνων	10
1^ο ΜΕΡΟΣ: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
1.1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ	11
1.1.1 Εννοιολογικοί προσδιορισμοί	11
1.1.2 Παράγοντες κινδύνου	13
1.2 ΑΓΧΟΣ	13
1.2.1 Εννοιολογικοί προσδιορισμοί	13
1.2.2 Χρόνιο άγχος	14
1.2.3 Αγχогόνα γεγονότα ζωής	15
1.2.4 Άγχος- αγχογόνα γεγονότα και η σύνδεσή τους με τον καρκίνο	16
1.3 ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	19
1.3.1 Κάπνισμα	20
1.3.2 Παχυσαρκία	21
1.3.3 Φυσική δραστηριότητα	23
1.3.4 Αλκοόλ	24
1.3.5 Μητρικός θηλασμός	25
1.3.6 Διατροφικές συνήθειες	26
1.3.7 Κοινωνικές ανισότητες	27
1.3.8 Πρόληψη	28
1.3.9 Συμπεριφορά υγείας των επιζώντων από καρκίνο	29
1.4 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	31
1.4.1 Ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο του μαστού	36
1.4.2 Ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα	41
1.4.3 Ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο οισοφάγου- στομάχου	42
1.4.4 Ποιότητα ζωής ογκολογικών ασθενών με ΚτΜ μετά τη θεραπεία	43
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΑΡΘΡΩΝ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ	48
2.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ	48
2.2 Perception matters: Stressful life events increase breast cancer risk	50
2.2.1 Άγχος και καρκινογένεση	50
2.2.2 Η αντίληψη του άγχους	51
2.2.3 Η αντίληψη του άγχους και ο κίνδυνος εμφάνισης του ΚτΜ.	51
2.2.4 Διαμόρφωση της αξιολόγησης του άγχους	52
2.2.5 Η σημασία της αξιολόγησης των ΑΓΖ στον κίνδυνο ΚτΜ	52
2.2.6 Μεθοδολογία	52
2.2.7 Μετρήσεις	53
2.2.8 Αγχωτικά και μη αγχωτικά γεγονότα ζωής	54
2.2.9 Περιγραφές ασθενών και μαρτύρων, που εξέλαβαν τα γεγονότα ως αγχογόνα	55
2.2.10 Χαρακτηρισμός των γεγονότων ως αγχογόνων	55
2.2.11 Στρεσογόνα και μη στρεσογόνα γεγονότα ζωής και κίνδυνος ΚτΜ	56
2.2.12 Συζήτηση	56

2.2.13 Μελλοντικές προτάσεις και συμπεράσματα	58
2.3 Stress exposure in significant relationships is associated with lymph node status in breast cancer	58
2.3.1 Μέθοδοι	60
2.3.2 Μετρήσεις	60
2.3.3 Αποτελέσματα	61
2.3.4 Συζήτηση	62
2.3.5 Συμπεράσματα	63
2.4 World War II-related post-traumatic stress disorder and breast cancer risk among Israeli women: a case-control study	64
2.4.1 Μέθοδοι	65
2.4.2 Μετρήσεις	66
2.4.3 Διαταραχή Μετατραυματικού Άγχους προερχόμενη από το Β Παγκόσμιο Πόλεμο	66
2.4.4 Επιπρόσθετα τραυματικά γεγονότα	67
2.4.5 Η έκθεση στην πείνα κατά το Β Παγκόσμιο Πόλεμο	67
2.4.6 Αποτελέσματα	68
2.4.7 Συζήτηση και συμπεράσματα	70
2.5 Impact of lifestyle and psychological stress on the development of early onset breast cancer	71
2.5.1 Υλικά και Μέθοδοι	72
2.5.2 Αποτελέσματα	74
2.5.3 Συζήτηση και συμπεράσματα	74
2.6 Psychological stress and breast cancer incidence: a systematic review	76
2.6.1 Μέθοδοι	76
2.6.2 Αποτελέσματα	77
2.6.3 Συζήτηση	78
2.6.4 Κλινικές επιπτώσεις	82
2.6.5 Συμπεράσματα	82
2.7 Possible role of stress, coping strategies, and lifestyle in the development of breast cancer	82
2.7.1 Μεθοδολογία	83
2.7.2 Αποτελέσματα	85
2.7.3 Συζήτηση και συμπεράσματα	86
2.8 An association between chronic life stressors prior to diagnosis of breast cancer	88
2.8.1 Μέθοδοι	89
2.8.2 Αποτελέσματα	90
2.8.3 Συζήτηση	91
2.8.4 Συμπεράσματα	92
2.9 Chronic psychological stress and its impact on the development of aggressive breast cancer	92
2.9.1 Σκοπός	93
2.9.2 Μέθοδοι	93
2.9.3 Αποτελέσματα	94
2.9.4 Συζήτηση	95
2.9.5 Συμπεράσματα	97
2.10 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	97
2.11 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	108
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	109

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1: Νέα περιστατικά καρκίνων για το έτος 2020 για τα δύο φύλα και για όλες τις ηλικίες	12
Εικόνα 2: Ο νευροενδοκρινικός μηχανισμός του χρόνιου άγχους. (Dei et al.,2020).....	15
Εικόνα 3: Εκτιμώμενα ποσοστά ανάπτυξης μη γενετικών καρκίνων στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, τα οποία θα είχαν αποφευχθεί με παρεμβάσεις ανά κατηγορία (Wolin, Carson & Colditz 2010).	22
Εικόνα 4: Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που έχουν τεκνοποιήσει με βάση το ιστορικό θηλασμού και τον αριθμό γεννήσεων (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002).....	26
Εικόνα 5: Κατηγοριοποίηση των γεγονότων της ζωής σύμφωνα με τη βαρύτητα και το αντιληπτό άγχος. LE: Γεγονότα ζωής, SLE: Αγχогόνα γεγονότα ζωής, NSLE: Μη αγχогόνα γεγονότα ζωής. (+): Θετική βαρύτητα, (-): Αρνητική βαρύτητα (Fischer, Ziogas & Culver 2018)	55
Εικόνα 6: Ανάλυση των ΔΜΣ. Χρησιμοποιήθηκε η διεθνής ταξινόμηση του ΔΜΣ για την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε φυσιολογικό βάρος (ΔΜΣ έως και 25kg m ⁻²) ή υπέρβαροι (ΔΜΣ άνω του 25kg m ⁻²) (Cormaniqne et al., 2015).	95

Πίνακας Ακρωνυμίων

ΚτΜ: καρκίνος του μαστού

ΑΓΖ: αγχогόνα γεγονότα ζωής

1ο ΜΕΡΟΣ: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ

1.1.1 Εννοιολογικοί προσδιορισμοί

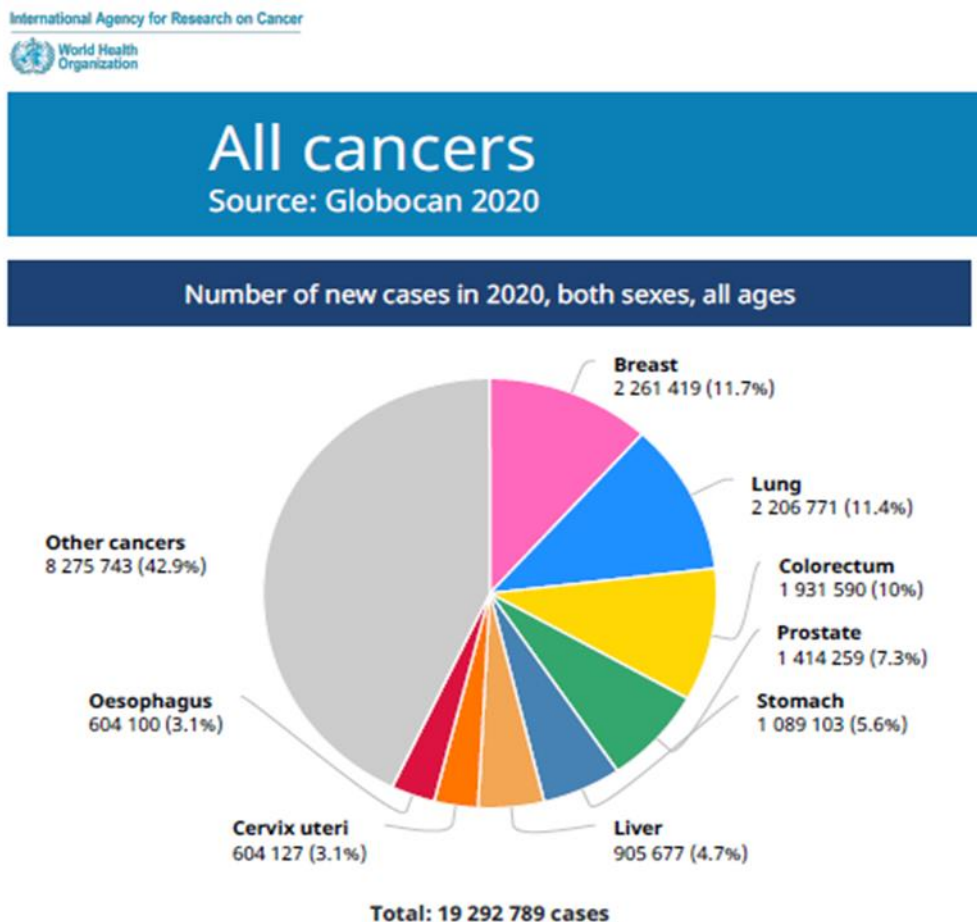
Ο καρκίνος ως νόσος περιλαμβάνει πληθώρα βιολογικών και κλινικών καταστάσεων χαρακτηριζόμενων από μη προγραμματισμένο και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων με απώτερο επακόλουθο το θάνατο. Ο καρκίνος αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες θανάτου του 21^{ου} αιώνα και οι αιτίες δημιουργίας του αποδίδονται στη γενετική προδιάθεση, στις επιρροές από το περιβάλλον, σε μολυσματικούς παράγοντες (ογκογόνους ιούς) και στη γήρανση. Τα φυσιολογικά κύτταρα μεταπίπτουν σε καρκινικά κατόπιν «εκτροχιασμού τους» από ένα ευρύ φάσμα βιολογικών ρυθμιστικών λειτουργιών (Κοσμίδης και Τσακίρης, 2003:10).

Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. (Ferley et al., 2020) ο όρος καρκίνος περιλαμβάνει μια μεγάλη ομάδα ασθενειών και αφορούν οποιοδήποτε μέρος του ανθρώπινου σώματος. Άλλοι συνώνυμοι όροι, που χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν την ασθένεια είναι κακοήθεις όγκοι και νεοπλάσματα. Το βασικό χαρακτηριστικό του καρκίνου είναι η ταχεία δημιουργία μη φυσιολογικών κυττάρων, τα οποία αναπτύσσονται πέρα από τα όριά τους και έχουν την ικανότητα να εισβάλουν σε γειτονικά όργανα του σώματος και να εξαπλώνονται. Η διαδικασία αυτή αναφέρεται ως μετάσταση. Οι μεταστάσεις εμφανίζονται να είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο.

Επίσης, αποτελεί τη βασική αιτία θανάτου για το έτος 2020 αναφέροντας σχεδόν 10.000.000 θανάτους παγκοσμίως (Ferlay et al., 2020). Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται μια κατηγοριοποίηση των τύπων καρκίνου με βάση τη συχνότητα εμφάνισης για το έτος 2020 και είναι η ακόλουθη:

- Ca μαστού (2,26 εκατομμύρια περιστατικά).
- Ca πνεύμονα (2,21 εκατομμύρια περιστατικά).
- Ca του παχέος εντέρου και του ορθού (1,93 εκατομμύρια περιπτώσεις).
- Ca προστάτη (1,41 εκατομμύρια περιστατικά).
- Ca δέρματος (μη μελάνωμα) (1,20 εκατομμύρια περιπτώσεις)
- Ca στομάχου (1,09 εκατομμύρια περιπτώσεις)

Η
αιτία
της



Εικόνα 1: Νέα περιστατικά καρκίνων για το έτος 2020 για τα δύο φύλα και για όλες τις ηλικίες

μετατροπής των φυσιολογικών κυττάρων σε καρκινικά είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ των γενετικών παραγόντων, οι οποίοι χαρακτηρίζουν ένα άτομο και τριών κατηγοριών εξωτερικών παραγόντων, που συμπεριλαμβάνουν:

- A) τους φυσικούς καρκινογόνους παράγοντες, όπως η υπεριώδης ακτινοβολία και η ιονίζουσα ακτινοβολία,
- B) τις χημικές καρκινογόνες ουσίες, όπως ο αμίαντος, συστατικά του καπνού, η αφλατοξίνη (μολυντής τροφίμων) και το αρσενικό (ρύπος πόσιμου νερού)
- Γ) βιολογικές καρκινογόνες ουσίες, όπως λοιμώξεις από ορισμένους ιούς, βακτήρια ή παράσιτα.

Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου αυξάνεται δραματικά με την ηλικία, πιθανότατα λόγω συσσώρευσης κινδύνων για συγκεκριμένους καρκίνους, οι οποίοι οφείλονται στη γήρανση.

1.1.2 Παράγοντες κινδύνου

Παράγοντες, οι οποίοι δυνητικά αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου είναι η χρήση καπνού και αλκοόλ, η ανθυγιεινή διατροφή, η έλλειψη σωματικής άσκησης και η ατμοσφαιρική ρύπανση (Ferley et al., 2020).

Επίσης ορισμένες χρόνιες λοιμώξεις, οι οποίες απαντώνται κυρίως σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος συμπεριλαμβανομένου του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), του ιού της ηπατίτιδας Β, του ιού της ηπατίτιδας C και του ιού Epstein-Barr αποτελούν το 13% των καρκίνων, που διαγνώστηκαν το 2018. Οι ιοί της ηπατίτιδας Β και C αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του ήπατος και ορισμένοι τύποι HPV ευθύνονται για την εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Επίσης η μόλυνση με τον ιό HIV αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα ανάπτυξης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (de Martel et al., 2020).

Επίσης το άγχος και τα αγχογόνα γεγονότα ζωής έχουν τη θέση τους ως αιτιολογικοί παράγοντες πυροδότησης των μηχανισμών δημιουργίας και ανάπτυξης του καρκίνου.

1.2 ΑΓΧΟΣ

1.2.1 Εννοιολογικοί προσδιορισμοί

Το άγχος αποτελεί ένα σύνθετο συναίσθημα και κάνει την εμφάνισή του σε μεταγενέστερα στάδια της ανάπτυξης του ατόμου. Το άγχος έχει κινητοποιητικό ρόλο και καθίσταται απαραίτητο στην αντιμετώπιση μιας απειλής και στην εξυπηρέτηση διαφόρων φυσιολογικών αναγκών. Ωστόσο σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζει τέτοια ένταση και διάρκεια, με συνέπεια να καθίσταται παράγοντας δυσφορίας και έκπτωσης των φυσιολογικών λειτουργιών του ατόμου. Σε αυτή την περίπτωση θεωρείται παθολογικό (Λύκουρας, Σολδάτος, Ζέρβας, 2009:52).

Οι Hoehn Saric & McLeod (1988) αναφέρουν, ότι το άγχος εμφανίζεται ως μια παγκόσμια εμπειρία και λειτουργεί ως μηχανισμός προειδοποίησης σε καταστάσεις κινδύνου, που έχουν σχέση με την αβεβαιότητα. Ο μηχανισμός αυτός δυσλειτουργεί, όταν το άγχος είναι υπερβολικά έντονο, έχει διάρκεια πέραν της έκθεσης σε κάποιο κίνδυνο, εμφανίζεται σε καταστάσεις κατά τις οποίες αντικειμενικά δε συντρέχει λόγος κινδύνου και όταν εμφανίζεται χωρίς να υπάρχει κανένας ιδιαίτερος λόγος.

Κατά τους Clark & Beck (1988) περιγράφεται ένας μηχανισμός, ο οποίος ενεργοποιείται αυτόματα, όταν το άτομο αναγνωρίσει έναν επικίνδυνο παράγοντα. Κατ' αυτό τον τρόπο παρατηρούνται αλλαγές σε οργανικό επίπεδο καθώς το άτομο προετοιμάζεται για φυγή ή επίθεση, σε συμπεριφοριστικό επίπεδο καθώς αναστέλλεται η παρούσα συμπεριφορά και διαμορφώνεται μια άλλη και σε γνωσιακό επίπεδο καθώς συνεχώς εξετάζεται το περιβάλλον για την ύπαρξη ή μη περαιτέρω απειλών. Με την πάροδο του χρόνου οι γνωσιακές λειτουργίες αναγνωρίζουν τους επικίνδυνους παράγοντες, έτσι ώστε οι πληροφορίες, οι οποίες είναι αντίθετες με την ύπαρξη κινδύνου να παραμερίζονται ως μη σημαντικές. Αυτός ο μηχανισμός άγχους βοηθά το άτομο στην αντιμετώπιση των πραγματικών απειλών. Όταν όμως υπάρξει η λανθασμένη ερμηνεία μιας κατάστασης ή η υπερβολική εκτίμηση ενός κινδύνου τότε ο μηχανισμός αντιμετώπισης του άγχους κρίνεται ακατάλληλος ερμηνεύοντας τα συμπτώματα του άγχους ως περαιτέρω απειλές οδηγώντας σε ένα φαύλο κύκλο, ο οποίος ενισχύει την ένταση του άγχους.

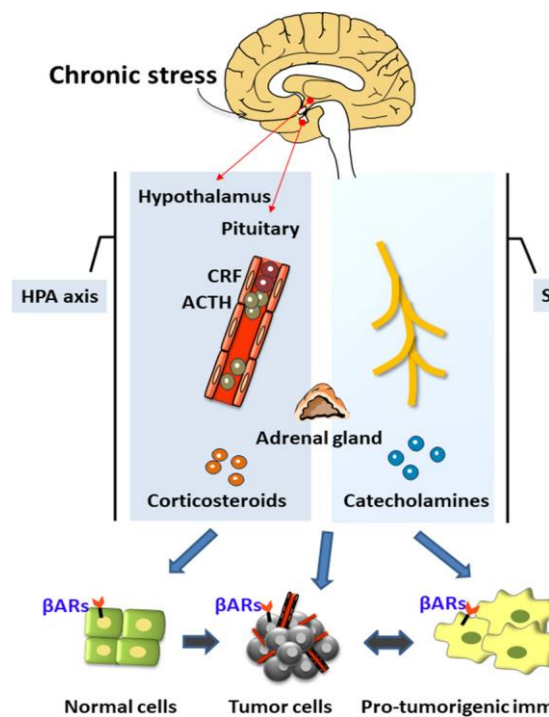
Κατά τον Selye (1956), όταν τα άτομα εκτίθενται σε έναν στρεσογόνο παράγοντα, αρχικά αναδιπλώνονται ή βρίσκονται σε ετοιμότητα, εν συνεχεία αντιστέκονται στη μεταβολή και τελικά έρχονται αντιμέτωπα με την αναπόφευκτη αντιμετώπιση του στρεσογόνου παράγοντα. Το άγχος είναι ένας συνδυασμός γεγονότων και όχι ένας απλός όρος ψυχολογίας, και συναντάται σε όλα τα άτομα κατά τη διάρκεια της εκδήλωσης μιας ασθένειας. Αυτή η μορφή άγχους διαφέρει θεμελιωδώς από το άγχος, που εκδηλώνεται, όταν κάποιος αντιμετωπίζει μια άμεση απειλή (Tan & Yip 2018).

1.2.2 Χρόνιο άγχος

Το άγχος διακρίνεται σε οξύ και χρόνιο. Το οξύ υφίσταται σε καταστάσεις διαφυγής ή μάχης. Αλλαγές στη δομή και στη λειτουργία ορισμένων μορίων και ιστών στον εγκέφαλο ενεργοποιούν το συναισθηματικό γνωσιακό σύστημα, λαμβάνοντας αποφάσεις για μηχανισμούς αντιμετώπισης του άγχους. Ο οργανισμός παράγει στιγμιαία κατεκολαμίνες και κορτικοστεροειδή, για να αυξήσει την κινητικότητα και την αντίδραση. Κατά αυτόν τον τρόπο το οξύ στρες επιδρά θετικά στον οργανισμό. Αντιθέτως το χρόνιο άγχος, το οποίο σχετίζεται με το εργασιακό άγχος και διάφορα αγχογόνα γεγονότα έχει αρνητική επίδραση στην ανθρώπινη υγεία οδηγώντας σε αυπνία, γαστρεντερικές διαταραχές, κατάθλιψη αλλά και σε σοβαρές ασθένειες όπως οι ψυχικές ασθένειες, οι καρδιαγγειακές νόσοι, οι νόσοι των νεφρών και ο καρκίνος (Dei et al., 2020). Στην εικόνα 2 παρατίθεται ο νευροενδοκρινικός μηχανισμός λειτουργίας του

χρόνιου άγχους, που προωθεί την ανάπτυξη του όγκου. Υπό την επίδραση του χρόνιου άγχους παράγονται ορμόνες κατά την ενεργοποίηση του νευροενδοκρινικού (άξονας υποθάλαμου -υπόφυσης-επινεφριδίων) και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, προωθώντας την ανάπτυξη του όγκου.

Επίσης το μακροχρόνιο άγχος σχετιζόμενο με τις δυσκολίες της ζωής, την κατάθλιψη, τη μοναξιά ή την κοινωνική απομόνωση μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την ανθρώπινη υγεία. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει, ότι το χρόνια στρες μπορεί να προκαλέσει ογκογένεση και να προάγει την ανάπτυξη καρκίνου. Η σχέση μεταξύ χρόνιου στρες και καρκίνου έχει προκαλέσει ενδιαφέρον και ανησυχία στην ιατρική κοινότητα. Πολλοί μελετητές έχουν πραγματοποιήσει έρευνες για τη σχέση μεταξύ στρες και καρκίνων όπως αυτοί του προστάτη, του μαστού του πνεύμονα, του καρκίνου του δέρματος και έχουν προκύψει στοιχεία, που υποδεικνύουν, ότι το χρόνια στρες μπορεί να προκαλέσει ογκογένεση (Dei et al., 2020).



Εικόνα 2. Ο νευροενδοκρινικός μηχανισμός του χρόνιου άγχους. (Dei et al., 2020)

1.2.3 Αγχογόνα γεγονότα ζωής

Κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου μπορεί να συμβούν γεγονότα ή να συντελεστούν αλλαγές, οι οποίες θα οδηγήσουν στην οδυνηρή διαπίστωση, ότι οι πάγιες αξίες και οι κανόνες πάνω στους οποίους είχε δομήσει τη ζωή του δεν αντιστοιχούν σε μια νέα πραγματικότητα. Οι αλλαγές αυτές χρόνιου ή αιφνίδιου χαρακτήρα όπως ο θάνατος, το

διαζύγιο, η μετανάστευση ακόμα και ο πόλεμος μπορεί να έχουν ισχυρό αντίκτυπο στην υγεία του κοινωνικού ατόμου. Τα άτομα, που υφίστανται τραυματικά γεγονότα και ιδίως απώλειες με μακροπρόθεσμες επιπτώσεις μεταβαίνουν από μια φυσιολογική κατάσταση διαβίωσης σε κατάσταση ανομίας ακολουθούμενη από τρία στάδια:

- τις αλλαγές του χώρου ζωής, όπου το οικείο περιβάλλον μεταλλάσσεται
- τις αλλαγές στις αντιλήψεις για τον κόσμο
- τις μεταβολές στην υπαρξιακή ταυτότητα με πιθανές αρνητικές αλλαγές στην κατάσταση του ατόμου μετά από γεγονότα όπως το διαζύγιο, η απώλεια εργασίας, η αναπηρία κτλ. (Σαρρή, 2001:131-133).

Οι αγχωτικές εμπειρίες της ζωής περιλαμβάνουν:

α) τους οργανικούς στρεσογόνους παράγοντες όπως π.χ. τα αυτοάνοσα νοσήματα, τις λοιμώξεις, τα σωματικά τραύματα και τις τοξίνες

β) τους ψυχολογικούς στρεσογόνους παράγοντες όπως τα σημαντικά γεγονότα της ζωής, την κακοποίηση, τα ψυχολογικά τραύματα και

γ) τους κοινωνικούς παράγοντες, που σχετίζονται με το οικιακό περιβάλλον, με τη γειτονιά ή το χώρο εργασίας.

Η ικανότητα προσαρμογής ή συνήθειας στο επαναλαμβανόμενο άγχος καθορίζεται από τον τρόπο με τον οποίο ένα άτομο αντιλαμβάνεται ένα αγχωτικό γεγονός ή τις αντιξοότητες της ζωής (Eskelinen & Ollonen 2010).

1.2.4 Άγχος- αγχογόνα γεγονότα και η σύνδεσή τους με τον καρκίνο

Το ζήτημα της συμβίωσης μυαλού και σώματος εγείρεται από τα αρχαιοελληνικά χρόνια κατά τα οποία ο Ιπποκράτης παρατήρησε μία αύξηση των περιστατικών ΚτΜ μεταξύ των μελαγχολικών γυναικών εν συγκρίσει με τις αισιόδοξες. Η σύνδεση μεταξύ της «ψυχής» και του καρκίνου παρέμενε μη αποσαφηνισμένη έως το τέλος του 19^{ου} αιώνα, όπου ο Δρ. Snow ανέφερε στη μελέτη του, ότι 156 από τις 200 γυναίκες με ΚτΜ είχαν βιώσει ένα ισχυρό τραυματικό γεγονός στη ζωή τους και συνήθως την απώλεια ενός αγαπημένου προσώπου (Snow 1893).

Ο αντίκτυπος του άγχους στην ογκογένεση αποτελεί ένα ευρύ αντικείμενο μελέτης για την επιστημονική κοινότητα (Reiche, Nunes & Morimoto 2004).

Το άγχος ως ένα αναπόφευκτο κομμάτι της κοινωνικής και ψυχολογικής ανθρώπινης υπόστασης επιδρά στην καθημερινότητα μέσα από αλλαγές νευροχημικού, ενδοκρινικού και ανοσολογικού χαρακτήρα ενεργοποιώντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και απελευθερώνοντας νευροδιαβιβαστές, όπως οι κατεκολαμίνες (Krajnack 2014).

Τα περισσότερα εσωτερικά όργανα νευρώνονται από συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά νεύρα, τα οποία παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ομοίωση των ιστών μέσω της άμεσης νεύρωσης και απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών, όπως οι κατεκολαμίνες και η ακετυλοχολίνη. Αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα έχουν επίσης δείξει, ότι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, ιδιαίτερα το χρόνια στρες, μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη και την εξέλιξη ορισμένων όγκων μέσω της αύξησης απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών (Bauman & Mc. Vary, 2013, Renz et al., 2018, Cole & Sood, 2012).

Κατά συνέπεια οι Zhang et al. κατέδειξαν τη σημασία του αδρενεργικού μηχανισμού υπό την επίδραση του χρόνιου άγχους στην ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου. Ειδικότερα το σηματοδοτικό μονοπάτι των β_2 - αδρενεργικών υποδοχέων (ADRB2) μπορεί να ενισχύσει την ογκογένεση, αγγειογένεση και μετάσταση στα γαστρικά κύτταρα κάτω από συνθήκες χρόνιου άγχους (Zhang et al 2019).

Θέματα όπως η έλλειψη βιοπορισμού, οι διαμάχες, οι ασθένειες και τα οικονομικά χρέη θεωρούνται υπεύθυνοι παράγοντες για την ανάπτυξη άγχους. Μελέτη σε 768 Τούρκους καρκινοπαθείς αφορούσε την ανάλυση της αιτιολογίας των ΑΓΖ και τη σύγκριση κοινωνικο-δημογραφικών και ιατρικών χαρακτηριστικών κάτω από την παρουσία ή απουσία άγχους. Το ιστορικό του άγχους για την Τουρκία για το έτος 2010 ανέφερε, ότι κυριαρχούσε στις γυναίκες (66,3% έναντι 56,5%, $P = 0,006$) και στους υπέρβαρους ασθενείς (57,5% έναντι 47,2%, $P = 0,005$). Μεταξύ των τύπων καρκίνου πιο έντονα αγχογόνα γεγονότα είχαν βιώσει οι γυναίκες με ΚτΜ (66.3% vs 56.5%, $P = 0.006$). Ακολουθούν οι ασθενείς με καρκίνο του στομάχου, οι οποίοι εμφάνιζαν ως πιο συχνό παράγοντα άγχους τα οικονομικά χρέη (29.0%, $P = 0.001$) και την έλλειψη βιοπορισμού (21.4%, $P = 0.001$). Επιπλέον, σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα το ποσοστό της βιοποριστικής τους ικανότητας ήταν πολύ μικρότερο από το μέσο όρο (2,4%, $P = 0,003$). Με βάση αυτή τη μελέτη το ερώτημα, αν οι ψυχολογικοί παράγοντες, που προέρχονται από τα αγχογόνα γεγονότα επηρεάζουν την έναρξη και την εξέλιξη του καρκίνου είναι ακόμα αναπάντητο μετά από έρευνες αρκετών δεκαετιών (Tas et al., 2012).

Το ψυχολογικό στρες αποτελεί έναν αιτιολογικό παράγοντα εμφάνισης του καρκίνου γενικότερα και του ΚτΜ ειδικότερα. Σε πολλές έρευνες έχει διερευνηθεί η σχέση μεταξύ ΑΓΖ και κινδύνου εμφάνισης ΚτΜ (Ollonen, Lehtonen & Eskelinen, 2005).

Έρευνα, η οποία διερεύνησε τις αγχωτικές και δυσμενείς εμπειρίες ζωής σε ασθενείς με συμπτώματα ΚτΜ, διεξήχθη σε γυναίκες, οι οποίες έδωσαν συνέντευξη πριν γίνει οποιοσδήποτε διαγνωστικός έλεγχος, δίχως αυτές ή ο ερευνητής να γνωρίζουν την έκβαση της διάγνωσης, δηλαδή, αν πάσχουν από κακοήθεια ή όχι. Η κλινική εξέταση και η βιοψία έδειξαν ΚτΜ σε 34 ασθενείς, καλοήγη νόσο του μαστού σε 53 ασθενείς, ενώ 28 άτομα της μελέτης βρέθηκαν υγιή. Οι 34 ασθενείς με την κακοήθεια ανέφεραν σημαντικά περισσότερα περιστατικά απώλειας οικείου προσώπου από ότι τα άλλα δύο γκρουπ. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποστηρίζουν μια συνολική σχέση μεταξύ αγχωτικών γεγονότων ζωής και κινδύνου εμφάνισης ΚτΜ. Η βιολογική εξήγηση μπορεί να είναι, ότι το άγχος διαταράσσει διάφορες περιοχές του ανοσοποιητικού συστήματος, δημιουργώντας προδιάθεση για νεοπλασία (Ollonen, Lehtonen & Eskelinen, 2005).

Οι Scherg & Blohmke σύγκριναν 508 γυναίκες με καρκίνο με 1563 υγιείς γυναίκες αναφορικά με τέσσερα διαφορετικά ΑΓΖ ως δείκτες για μια αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΚτΜ:

- (1): θάνατος του πατέρα κατά την παιδική ηλικία,
- (2): θάνατος της μητέρας κατά την παιδική ηλικία (και οι δύο πριν από την ηλικία των 16 ετών),
- (3): χωρισμένοι ή σε κατάσταση χηρείας,
- (4): τουλάχιστον μια τραυματική εμπειρία κατά τον Β Παγκόσμιο Πόλεμο.

Στις καρκινοπαθείς γυναίκες οι απώλειες των αγαπημένων προσώπων ήταν πιο συχνές απ ότι στις υγιείς. Συγκεκριμένα ο θάνατος ή ο χωρισμός από τον σύζυγο και ο θάνατος της μητέρας κατά την παιδική ηλικία αποδείχθηκε, ότι συνδέονταν σε σημαντικό βαθμό με την εμφάνιση καρκίνου. Όσον αφορά τις τραυματικές εμπειρίες κατά την περίοδο του πολέμου τα αποτελέσματα παραπέμπουν σε ένα αντίκτυπο των γεγονότων αυτών καθώς τα άτομα κατά την περίοδο αυτή βρίσκονταν στην εφηβική ή σε νεαρότερη ηλικία και στη φάση της διαμόρφωσης της προσωπικότητάς τους. Κατά συνέπεια καθίσταντο περισσότερο ευάλωτα στα τραυματικά γεγονότα ζωής. Περίπου το 40% των περιπτώσεων της μελέτης αυτής εμφάνισαν ΚτΜ (Scherg & Blohmke, 1988). Το βασικό

συμπέρασμα, που προέκυψε ήταν, ότι οι συναισθηματικοί παράγοντες επιβαρύνουν το ανοσοποιητικό σύστημα πυροδοτώντας τη δημιουργία του καρκίνου.

Η σημασία της μακροχρόνιας έκθεσης σε στρεσογόνους παράγοντες έρχεται να τονιστεί με τη μελέτη των Sawin et al. μέσα από τις συνεντεύξεις 7 γυναικών, που συμβίωναν με βίαιους συντρόφους και είχαν την ακλόνητη πεποίθηση, ότι για την εμφάνιση της ασθένειας τους ευθύνονταν οι κακοποιητικές μακροχρόνιες σχέσεις τους (Sawin et al., 2009).

Κατά τους Kennedy et al. ο γονεϊκός θάνατος κατά την παιδική ηλικία σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου οφειλόμενου στον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων HPV. Επίσης η απώλεια γονέα κατά την πρώιμη ενηλικίωση (18 ετών) εμφανίζει υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του στομάχου, του πνεύμονα, του ορθού και του μαστού. Ο ισχυρότερος συσχετισμός παρατηρήθηκε, όσον αφορά την ανάπτυξη παγκρεατικού καρκίνου σε συνδυασμό με την απώλεια γονέα και κατά την παιδική ηλικία αλλά και κατά την περίοδο της πρώιμης ενηλικίωσης, με τον κίνδυνο να δείχνει αυξανόμενος ταχύτατα μέσα στην επόμενη πενταετία μετά την απώλεια του γονέα (Kennedy et al., 2014).

Μελέτη μεταανάλυσης από τους Chida et al. διερεύνησε τη σχέση μεταξύ των ψυχοκοινωνικών παραγόντων άγχους και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν αρχικά, ότι το ψυχολογικό άγχος ήταν σημαντικά σχετιζόμενο με την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ των υγιών ατόμων. Βρέθηκε επίσης μειωμένος χρόνος επιβίωσης σε ασθενείς πάσχοντες από ΚτΜ, πνεύμονα, κεφαλής τραχήλου, ήπατος και λεμφικού συστήματος. Παρόλο, που η μελέτη βασίστηκε σε μεγάλο αριθμό ερευνών και ο παράγοντας κινδύνου εμφανίστηκε υψηλός, οι διαφορετικού είδους μεταβλητές όπως οι θεραπείες, ο πληθυσμός, οι μέθοδοι μέτρησης κτλ. επηρέασαν τα συμπεράσματα της μελέτης υποδεικνύοντας έναν χαμηλού βαθμού συσχετισμό μεταξύ του ψυχολογικού άγχους και του καρκίνου (Chida et al., 2008).

1.3 ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Στις σύγχρονες δυτικές κοινωνίες οι νέοι κοινωνικοί και πολιτισμικοί παράγοντες, που έχουν αναπτυχθεί, έχουν δημιουργήσει στα άτομα νέα προβλήματα υγείας. Οι παράγοντες αυτοί, οι λεγόμενοι συμπεριφορικοί έρχονται να ταυτιστούν με τον τρόπο με

τον οποίο ένα άτομο διάγει το βίο του μέσα στην σύγχρονη κοινωνία (Σαρρής, 2001:87). Κατά συνέπεια η συμπεριφορά υγείας ενός ατόμου, για να αξιολογηθεί ορθολογικά θα πρέπει να μελετηθεί συναρτήσει των όρων ύπαρξής του μέσα στην κοινωνία. (Σαρρής, 2001:90).

Ένας Γερμανός γιατρός ο Rudolf Virchow άρχισε να διερευνά στα μέσα του 19^{ου} αιώνα την επίδραση των κοινωνικο-οικονομικών παραγόντων στην εμφάνιση της ασθένειας. Μελέτησε τον αντίκτυπο των κοινωνικών και εργασιακών συνθηκών στην υγεία των χαμηλών κοινωνικών στρωμάτων και παρατήρησε, ότι τα στρώματα αυτά προσβάλλονταν συχνότερα από τύφο. Μελέτησε ιδιαίτερα, το πως οι αντίξοες κοινωνικές συνθήκες όπως η φτώχεια, οι κακές συνθήκες υγιεινής, οι κακές εργασιακές συνθήκες συνέβαλαν στη νοσηρότητα και στη θνησιμότητα (Παπαδάτου & Αναγνωστόπουλος, 2015:4).

Το 2000, το British Health and Safety Executive (HSE) ανέφερε αύξηση του επαγγελματικού στρες για τη χρονική περίοδο από 1990 έως και 1995. Κατόπιν η μελέτη Whitehall II τόνισε το ρόλο του άγχους στη διαμόρφωση συγκεκριμένων προτύπων ασθένειας μεταξύ των δημοσίων υπαλλήλων. Η ιατρική κοινότητα μερικές φορές αιτιολογεί την ανάπτυξη διαφόρων νοσημάτων ανάμεσά τους και ο καρκίνος μέσα από τις εξουθενωτικές επιδράσεις της υπερεργασίας και της υπερβολικής ανησυχίας. Τα συναισθηματικά άγχη, τα ΑΓΖ όπως το πένθος, αλλά και τα οικονομικά προβλήματα, και ο έντονος ρυθμός της ζωής θεωρούνται όλα πιθανές αιτίες πυροδότησης παθολογικών καταστάσεων (Jackson, 2014).

Παράμετροι του τρόπου ζωής, όπως η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, φαίνεται να συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, αν και κάποιες φορές τα αποτελέσματα, που αφορούν τέτοιους παράγοντες εμφανίζονται ασυνεπή (Eskelinen & Ollonen 2010).

1.3.1 Κάπνισμα

Εξετάζοντας το κοινωνικό πλαίσιο μέσα στο οποίο διαμορφώνεται η συμπεριφορά του ατόμου απέναντι στο κάπνισμα γίνεται μια σύνδεση της συνήθειας αυτής με το μορφωτικό και το οικονομικό επίπεδο. Στην Αμερική εμφανίζεται ως λιγότερο διαδεδομένο σε άτομα με πτυχίο πανεπιστημιακής εκπαίδευσης (5 - 8%) και υψηλότερα διαδεδομένο μεταξύ των ατόμων μέσου εκπαιδευτικού επιπέδου (43%). Το καθεστώς της φτώχειας συνδέεται στενά με το εκπαιδευτικό επίπεδο. Κατά αυτό τον τρόπο δεν

προκαλεί έκπληξη το γεγονός, ότι η συνήθεια του καπνίσματος εμφανίζεται σε υψηλότερο ποσοστό σε άτομα, που ζουν κάτω από το όριο φτώχειας (26%) έναντι εκείνων, που ζουν στο όριο της φτώχειας ή πάνω από αυτό (15%) (Kispert & McHowat, 2017).

Μελετώντας τη γυναικεία συμπεριφορά ως προς το κάπνισμα παρατηρείται, όσον αφορά τις μητέρες με παιδιά προσχολικής ηλικίας και χαμηλού εισοδήματος, ότι η συνήθεια αυτή εμφανίζεται ως υποστηρικτικό ψυχολογικό μέσο για τις γυναίκες αυτές. Γίνεται μια ταύτιση του καπνίσματος με το κοινωνικό μειονέκτημα της φτώχειας αλλά και της ψυχολογικής πίεσης, που δέχεται η γυναίκα, όταν επιβαρύνεται με την ανατροφή μικρών παιδιών. Δεν παραλείπεται βέβαια το γεγονός, ότι η συμπεριφορά της μητέρας απέναντι στο κάπνισμα αναγνωρίζεται ως ισχυρή επίδραση στη μελλοντική στάση, που θα αναπτύξουν τα παιδιά απέναντι στο κάπνισμα. Η γυναίκα οδηγείται σε μια στάση ζωής θέτοντας τον εαυτό της αλλά και την οικογένειά της στον κίνδυνο ασθένειας (Graham, 1987).

Στις αρχές της δεκαετίας του 80 ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες μεταξύ των ανδρών, και ήταν εμφανής η τάση του να καταστεί και πρώτη αιτία και στις γυναίκες. Μελέτες έδειξαν έναν άμεσο συσχετισμό του καπνίσματος με την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα συγκρίνοντας καπνιστές με μη καπνιστές και εκτιμήθηκε, ότι το 85% έως 90% των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ ανδρών και περίπου το 70% ή περισσότερο στις γυναίκες αποδίδονταν στο κάπνισμα. Η λίστα των καρκίνων σχετιζόμενων με τη συνήθεια του καπνίσματος περιλαμβάνει επίσης και τους καρκίνους του λάρυγγα, της στοματικής κοιλότητας, των νεφρών, του παγκρέατος, της ουροδόχου κύστης (Loeb et al., 1984).

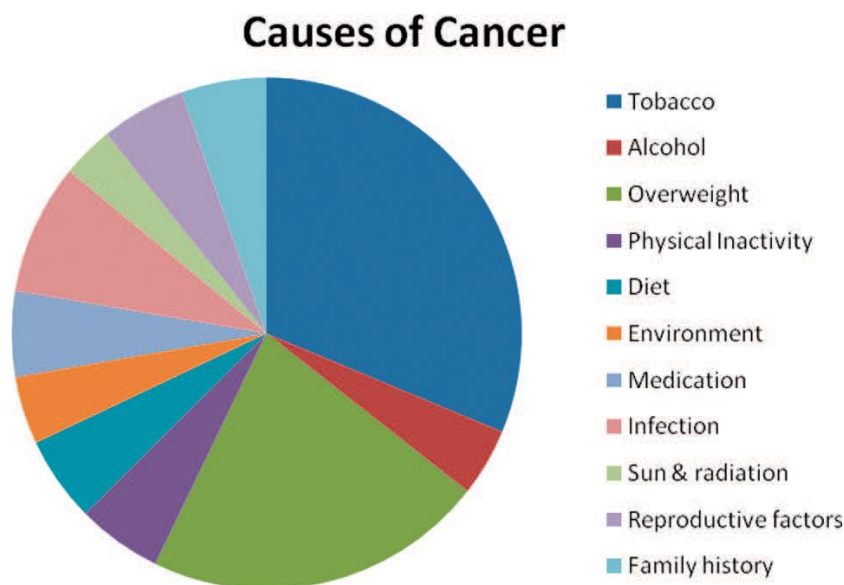
1.3.2 Παχυσαρκία

Μεγάλη ανασκόπηση από τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC), που αφορούσε το σωματικό βάρος, τη σωματική δραστηριότητα και τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου χρησιμοποίησε δεδομένα για την παχυσαρκία από την Ευρώπη και για τους σχετιζόμενους κινδύνους από μεταanalύσεις δημοσιευμένων μελετών και εξήγαγε το συμπέρασμα, ότι το 2002, η παχυσαρκία ήταν η αιτία του 11% των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου, 9% των περιπτώσεων μετεμμηνοπαυσιακού ΚτΜ, 39% των περιπτώσεων καρκίνου ενδομητρίου, 25% των περιπτώσεων καρκίνου των νεφρών

και 37% περιπτώσεων καρκίνου του οισοφάγου (International Agency for Research on Cancer, 2002).

Επιπλέον, στοιχεία από την Αμερικανική Κοινότητα για τον Καρκίνο (American Cancer Society) υποδεικνύουν, ότι το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία σχετίζονται με τη θνησιμότητα από καρκίνο του ήπατος, του παγκρέατος, λεμφώματος non-Hodgkin και μυελώματος (Calle et al., 2003). Το Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο και το Παγκόσμιο Ίδρυμα Έρευνας για τον Καρκίνο ανέφεραν, ότι υπάρχουν πειστικά στοιχεία, που αφορούν το συσχετισμό μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου του οισοφάγου, παγκρέατος, παχέος εντέρου, μετεμμηνοπαυσιακού μαστού, ενδομητρίου και καρκίνου των νεφρών, με πιθανές ενδείξεις και για καρκίνο της χοληδόχου κύστης. Επιπλέον, βρέθηκαν πιθανές ενδείξεις, ότι συγκεκριμένα το κοιλιακό λίπος αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του παγκρέατος, ενδομητρίου και μετεμμηνοπαυσιακού ΚτΜ. Επίσης τα στοιχεία δείχνουν, ότι η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για επιθετικό καρκίνο του προστάτη.

Στην εικόνα 3 διαχωρίζοντας την παχυσαρκία και το αυξημένο σωματικό βάρος από τη διατροφή παρέχονται εκτιμήσεις για τους αιτιολογικούς παράγοντες εμφάνισης μη γενετικών καρκίνων. Υπάρχουν εκτιμήσεις που πιθανολογούν, ότι οι παράγοντες παχυσαρκία και αυξημένο σωματικό βάρος θα υπερβούν σε επικινδυνότητα αυτόν του καπνίσματος (Wolin, Carson & Colditz 2010).



Εικόνα 3 Εκτιμώμενα ποσοστά ανάπτυξης μη γενετικών καρκίνων στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, τα οποία θα είχαν αποφευχθεί με παρεμβάσεις ανά κατηγορία (Wolin, Carson & Colditz 2010).

Η παχυσαρκία συνδέεται με τα επίπεδα οιστραδιόλης, τα οποία σχετίζονται άμεσα με την ανάπτυξη ΚτΜ (Key et al, 2003). Άρα το χαμηλό σωματικό βάρος, ιδιαίτερα μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών μειώνει τον κίνδυνο για ΚτΜ. Ενώ τα στοιχεία, που συνδέουν την παχυσαρκία και άλλους καρκίνους είναι μεικτά, υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις, που επισημαίνουν τα οφέλη της φυσικής δραστηριότητας για την αποτροπή εμφάνισης ΚτΜ και του παχέος εντέρου αντίστοιχα (Wolin, Carson & Colditz 2010).

Ομοίως κατά τους Cleary & Grossmann η παχυσαρκία ή ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (BMI) αποτελούν έναν προδιαθεσικό παράγοντα εμφάνισης ΚτΜ. Επιπλέον, η εμφάνιση αυτών των παραγόντων κατά τη διάγνωση της νόσου έχει αρνητικό αντίκτυπο στην πρόγνωση τόσο για τις προεμμηνοπαυσιακές όσο και για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η παχυσαρκία προκαλεί αυξημένα οιστρογόνα ορού καθώς και ενισχυμένη τοπική παραγωγή οιστρογόνων, παράγοντες οι οποίοι έχουν θεωρηθεί πρωταρχικοί διαμεσολαβητές στην ανάπτυξη της νόσου (Cleary & Grossmann, 2009).

Μια διατροφή υψηλής ενεργειακής απόδοσης έχει σχετιστεί με πρόωμη εμμηναρχή στα κορίτσια και αυτό το εύρημα υποστηρίζει την υπόθεση, ότι αυξάνοντας τη διατροφική πρόσληψη ενέργειας μπορεί να αυξηθούν τα σωρευτικά ορμονικά επίπεδα, που ευθύνονται για την καρκινογένεση του μαστού (Merzenich, Boeing, & Wahrendorf 1993).

1.3.3 Φυσική δραστηριότητα

Σε ανασκοπική δεκαετή έρευνα παρέχονται σαφώς ισχυρά στοιχεία για τη θετική επίδραση της φυσικής δραστηριότητας ως προς τον περιορισμό του κινδύνου ΚτΜ και του παχέος εντέρου. Επιπλέον, η βιβλιογραφία υποδεικνύει, ότι η σωματική δραστηριότητα μπορεί επίσης να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, του προστάτη και του ενδομητρίου, με την έρευνα για τον καρκίνο του ορθού να δείχνει κάποια ευνοϊκά, αν και μικτά αποτελέσματα. Αρκετά άρθρα αναφέρουν μια παρέμβαση, μέσω της οποίας εξετάζεται η απόκριση στην άσκηση, όπου τα επίπεδα μέτριας έως έντονης φυσικής δραστηριότητας βοηθούν στην περαιτέρω μείωση του κινδύνου καρκίνου. Οι συνέπειες από αυτά τα ευρήματα φαίνονται αρκετά απλές. Προκειμένου να μειωθούν οι πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου στη ζωή ενός ατόμου, ενθαρρύνεται η υιοθέτηση ενός υγιούς και σωματικά ενεργού τρόπου ζωής. Τα υψηλά επίπεδα άσκησης είναι ικανά να μειώσουν περαιτέρω τον κίνδυνο του καρκίνου μέσα από τα

καρδιοαναπνευστικά και καρδιαγγειακά οφέλη, που παρέχουν (Wiggins & Simonavice 2010).

Η έντονη φυσική δραστηριότητα ακόμα και η μέτρια άσκηση μπορεί να περιορίσει τον εμμηνορροϊκό κύκλο, ίσως με καταστολή της περιοδικής απελευθέρωσης της ορμόνης γοναδοτροπίνης. Αυτή η επίδραση της σωματικής δραστηριότητας δύναται να μειώσει τη σωρευτική έκθεση μιας γυναίκας σε οιστρογόνα και προγεστερόνη μειώνοντας κατά συνέπεια και τον κίνδυνο έκθεσης στον ΚτΜ. Μελέτη κοόρτης 25624 προεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών εκ των οποίων 351 ήταν γυναίκες με ΚτΜ κατέδειξε, ότι η φυσική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου και κατά την εργασία σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ΚτΜ ιδιαίτερα μεταξύ των προεμμηνοπαυσιακών και νεότερων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (Thune et al., 1997).

1.3.4 Αλκοόλ

Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σχετιζόμενος με ένα συγκεκριμένο ποσοστό κατανάλωσης αλκοόλ ποικίλει για κάθε τύπο όγκου. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου κεφαλής τραχήλου είναι 5-10 φορές υψηλότερος σε βαριά πότες συγκριτικά με όσους απέχουν. Η καρκινογόνος επίδραση του αλκοόλ εμφανίζεται να είναι πιο ισχυρή στην ανατομική περιοχή της στοματικής κοιλότητας, στο φάρυγγα και στον οισοφάγο και ασθενέστερος στον λάρυγγα (Stewart & Kleihues, 2003:30). Ομοίως κατά τους Marshall & Moreno, όσον αφορά τον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας, εμφανίζονται ως άμεσοι προδιαθεσικοί παράγοντες η κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα καθώς επίσης εμφανίζεται να επιδρά προφυλακτικά η καθημερινή στοματική υγιεινή (Marshall et al., 1992, Moreno et. al., 2000).

Όσον αφορά την κατανάλωση του αλκοόλ ως επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση ΚτΜ, οι έρευνες διαφοροποιούνται ως προς τα αποτελέσματά τους. Δεδομένα αναφερόμενα σε 274688 δυτικοευρωπαϊές γυναίκες ηλικίας 35-75 ετών χρησιμοποιήθηκαν, για να εξετάσουν τη σχέση πρόληψης αλκοόλ και ανάπτυξης ΚτΜ και αποδείχτηκε, ότι μια μέση πρόσληψη αλκοόλ, ανεξάρτητα από τον τύπο ροφήματος, αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου. Επίσης φάνηκε, ότι η πρόσληψη αλκοόλ κατά την προηγούμενη διάρκεια ζωής δεν συσχετίζεται με τον τρέχοντα κίνδυνο ΚτΜ (όταν αναφερόμαστε σε μια μέση συγκεκριμένη πρόσληψη). Αντίθετα, άλλες

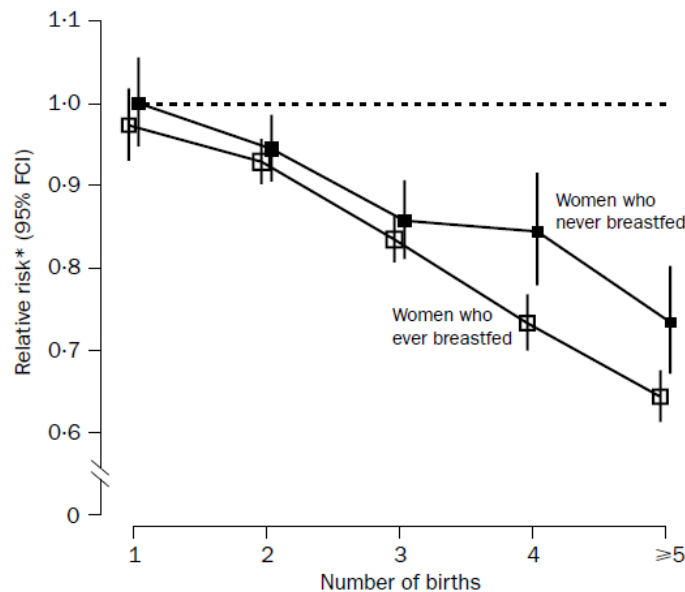
μελέτες αναδεικνύουν ισχυρότερη σχέση με την πρόσληψη αλκοόλ καθ' όλη τη διάρκεια ζωής από ότι με την τρέχουσα πρόσληψη αλκοόλ (Tjønneland et al., 2007).

Σε μελέτη των Zhang et al. η καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ 10 g/ημέρα (περίπου 0,75-1 ποτό) συσχετίστηκε σημαντικά με 9 % αύξηση του κινδύνου διηθητικού ΚτΜ, και ο κίνδυνος αυξήθηκε με την αύξηση των κατηγοριών αλκοόλ. Κατανάλωση μεγαλύτερη ή ίση με 30 g αλκοόλ/ημέρα ήταν σημαντικά σχετιζόμενη με 43 % αύξηση του κινδύνου (Zhang et al., 2007). Αυτά τα μεγέθη είναι συμβατά με τα ευρήματα από μια συγκεντρωτική ανάλυση χρησιμοποιώντας πρωτογενή δεδομένα από έξι μελέτες κοόρτης, στις οποίες μια αύξηση 10 g/ημέρα αλκοόλ φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά με αύξηση 9 % του κινδύνου ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου. Επίσης πρόσληψη αλκοόλ από 30 έως 60 g/ ημέρα έναντι καμίας πρόσληψης σχετίζονται σημαντικά με ποσοστό 41 % αύξησης του κινδύνου (Smith et al., 1998).

1.3.5 Μητρικός θηλασμός

Όσον αφορά τη σχέση του μητρικού θηλασμού και του ΚτΜ, έχει αποδειχτεί, ότι στις ανεπτυγμένες χώρες γύρω στο 1990 παρουσιάστηκε μια αύξηση των περιστατικών καρκίνου σε γυναίκες, οι οποίες ανήκαν σε μικρού αριθμού οικογένειες και συνεπώς είχαν θηλάσει ελάχιστα. Πράγματι, εάν οι γυναίκες είχαν μεγαλύτερα οικογενειακά μεγέθη και μεγαλύτερη διάρκεια θηλασμού, η σωρευτική επίπτωση της νόσου στις ανεπτυγμένες χώρες εκτιμάται, ότι θα μειωνόταν περισσότερο από το ήμισυ στην ηλικία των 70 ετών. Ο θηλασμός θα μπορούσε να ειπωθεί, ότι ευθύνεται σχεδόν για τα δύο τρίτα αυτής της εκτιμώμενης μείωσης του ΚτΜ. Συμπερασματικά, όσο περισσότερο θηλάζουν οι γυναίκες τόσο περισσότερο προστατεύονται από τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Έτσι, μεγάλο μέρος της διαφοράς στον ΚτΜ ως προς την επίπτωση μεταξύ ανεπτυγμένων και αναπτυσσόμενων χωρών φαίνεται να οφείλεται σε αυτές τις αναπαραγωγικές και κοινωνικά διαμορφωμένες διαφορές (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002).

Η εικόνα 4 δείχνει τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ για γυναίκες, που είχαν θηλάσει (σε σχέση με τον αριθμό των γεννήσεων), καθώς και για γυναίκες που δεν είχαν. Γυναίκες με ένα παιδί, που δεν είχαν ποτέ θηλάσει θεωρείται, ότι έχουν σχετικό κίνδυνο 1,0. Ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου μειώνεται με την αύξηση των γεννήσεων και για τις δύο κατηγορίες γυναικών. Ωστόσο, για αυτές τις γυναίκες, που δεν είχαν θηλάσει ο σχετικός κίνδυνος εμφανίζεται ελαφρώς μεγαλύτερος.



Εικόνα 4 Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που έχουν τεκνοποιήσει με βάση το ιστορικό θηλασμού και τον αριθμό γεννήσεων (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002).

1.3.6 Διατροφικές συνήθειες

Ο καφές είναι ένα από τα πιο διαδεδομένα ροφήματα παγκοσμίως. Περιέχει σύνθετα μίγματα βιοχημικώς δραστικών συστατικών, τα οποία έχουν κατηγορηθεί ως ύποπτα για την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Μελέτη μεταανάλυσης αξιολόγησε τη δυνητική σχέση μεταξύ κατανάλωσης καφέ και κινδύνου καρκίνου του πνεύμονα με βάση 5 προοπτικές μελέτες και 8 μελέτες περίπτωσης. Αρχικά ο παράγοντας κινδύνου υπέδειξε έναν σημαντικό θετικό συσχετισμό μεταξύ των δύο και η αύξηση της κατανάλωσης καφέ κατά 2 φλιτζάνια ημερησίως συνδέθηκε στατιστικά σημαντικά με κατά 14% αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα. Έχει αναφερθεί όμως, ότι η υψηλή πρόσληψη καφέ συνδέεται συχνά με τη συνήθεια του καπνίσματος, ο οποίος είναι ένας εκ των καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα. Παράλληλα, σε αυτή τη μελέτη υποδείχθηκε μια οριακά στατιστικά αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης καφέ και καρκίνου του πνεύμονα στους **μη καπνιστές**. Αντίθετα, στην ίδια μελέτη διαφάνηκε και μια στατιστικά μη σημαντική ανάλογη συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης καφέ και καρκίνου του πνεύμονα **στους καπνιστές**. Η μη σημαντική θετική συσχέτιση μπορεί να είναι τυχαία επειδή μόνο δύο μελέτες συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν την ανάλυση. Επομένως, τα ευρήματά μιας θετικής

συσχέτισης μεταξύ κατανάλωσης καφέ και καρκίνου των πνευμόνων θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή, κυρίως λόγω της υψηλής ανάλογης συσχέτισης ανάμεσα στην πρόσληψη καφέ και καπνίσματος (Tang et al. 2010).

Ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν τον συσχετισμό της διατροφής πλούσιας σε λιπαρά και σε κορεσμένα λιπαρά με τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα. Δεδομένου, ότι η κατανάλωση κρέατος συσχετίζεται με την πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και χοληστερόλης, ερευνήθηκε ο ρόλος της πρόσληψης κρέατος και των πρακτικών μαγειρέματος σε σχέση με τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα. Σε μελέτη, διεξαγόμενη στο Μιζούρι των Ηνωμένων Πολιτειών μεταξύ γυναικών καπνιστών και μη, αποδείχτηκε αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ των υψηλού ποσοστού καταναλωτών όλων των ειδών κρεάτων και ειδικά του κόκκινου κρέατος. Βρέθηκαν επίσης κίνδυνοι, που σχετίζονται με τις πρακτικές μαγειρέματος, οι οποίες παράγουν καρκινογόνες ουσίες όπως π.χ. ετεροκυκλικές αμύνες. Ο αυξημένος κίνδυνος του καρκίνου του πνεύμονα σχετιζόμενος με την κατανάλωση του καλοψημένου και τηγανητού κρέατος πρέπει να εξετάζεται στο πλαίσιο και άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα. Το κάπνισμα είναι μακράν ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα (Sinha et al., 1998).

1.3.7 Κοινωνικές ανισότητες

Ο καρκίνος δεν είναι μια ασθένεια, που χτυπά τυχαία και ο εντοπισμός των αιτιών δεν συνεπάγεται, ότι σε ατομικό επίπεδο ο κάθε πολίτης είναι σε θέση πάντα να ενεργεί προληπτικά και να αποφεύγει τους πιο προφανείς παράγοντες κινδύνου. Οι κοινωνίες στις οποίες ζούμε χαρακτηρίζονται από κοινωνική ανισότητα. Επιπλέον στην κοινωνία διαμορφώνονται διαφορετικές κουλτούρες συμπεριφορές, διαφορετικές αξίες και νόρμες. Η κοινωνική ανισότητα μπορεί να διαφαίνεται μέσα από διάφορες εκφάνσεις του κοινωνικού ιστού όπως η φυλή, η εθνικότητα, η εκπαίδευση, η απασχόληση, το εισόδημα και η περιουσία (Johansen, 2007).

Σε Δανέζικη μελέτη, η οποία εξετάζει τη σχέση του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου 28765 γυναικών με πρωτοπαθή διηθητικό ΚτΜ διαγνωσμένων μεταξύ 1983 και 1999 και του σταδίου ΚτΜ, βρέθηκε, ότι κατά τη φάση της διάγνωσης η προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων για υψηλού ρίσκου ΚτΜ ήταν σημαντικά μειωμένη για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης και μεγαλύτερο διαθέσιμο εισόδημα. Αυτό το εύρημα αποδεικνύει την επίδραση της κοινωνικής

ανισότητας στο βαθμό επιθετικότητας του καρκίνου κατά τη φάση της διάγνωσης (Dalton et al., 2006). Αυτό το αποτέλεσμα ταυτίζεται με ένα μεγάλο μέρος ερευνών υποδεικνύοντας, ότι οι κοινωνικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην αιτιολογία του καρκίνου, αλλά και στην πρόγνωση (Coleman et al., 2004).

Στο κομμάτι της συμπεριφοράς υγείας συγκαταλέγεται και η στάση του ασθενούς απέναντι στην νόσο. Ο καρκίνος πολλές φορές αντιμετωπίζεται ως αμείλικτος άρπαγας με την ιατρική επιστήμη ανίκανη να τον αντιμετωπίσει. Ως συνέπεια αυτού τα άτομα λαμβάνουν λανθασμένες απόψεις, όσον αφορά την υγεία τους και σε επίπεδο πρόληψης αλλά και κατά τη διάγνωση μη δίνοντας τη βαρύνουσα σημασία στην εμφάνιση των συμπτωμάτων καθυστερώντας έτσι την έλευση στον ιατρό. Κατά τη φάση της διάγνωσης και κατόπιν της θεραπείας εκδηλώνεται από τους ασθενείς δυσφορία και αξιοσημείωτα ποσοστά μη συμμόρφωσης (Λύκουρας, Σολδάτος και Ζέρβας, 2009: 324).

1.3.8 Πρόληψη

Τεκμηριωμένες διεθνείς επιστημονικές ενδείξεις υποδεικνύουν τη σημασία του προληπτικού ελέγχου στην έγκαιρη διάγνωση, στην έκβαση της θεραπείας και κατά συνέπεια στον έλεγχο της θνησιμότητας. Στις χώρες της Ευρώπης, μόνο σε 11 από αυτές εφαρμόζονται πλήρως οργανωμένα προγράμματα πρόληψης του γυναικείου καρκίνου, σύμφωνα με τις επιστημονικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Σε διεθνές επίπεδο, ακόμη και σε χώρες οι οποίες έχουν αναπτύξει σημαντικές πολιτικές πρόληψης του γυναικείου καρκίνου, η χρήση των προληπτικών εξετάσεων βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα. Η Ελλάδα δυστυχώς διαθέτει ένα μη οργανωμένο σύστημα Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας και δε διαθέτει ένα οργανωμένο σύστημα πρόληψης υιοθετούμενο από όλους τους φορείς. Εμφανίζονται διάφοροι παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν την πρόληψη. Μπορεί να είναι συμπεριφορικοί όπως ο φόβος της θετικής διάγνωσης, το χαμηλό επίπεδο ενημέρωσης των γυναικών σχετικά με τη μαστογραφία, που διαμορφώνει μια στάση άγνοιας απέναντι στην αναγκαιότητα της μαστογραφίας. Επίσης θρησκοληπτικές ιδέες, ότι ο καρκίνος στάλθηκε από το θεό δεν αφήνει περιθώριο για εφαρμογή πρόληψης. Άλλοι παράγοντες είναι κοινωνικοοικονομικοί, όπως η οικογενειακή κατάσταση (παντρεμένες γυναίκες ακολουθούν την πρόληψη), η ηλικία (μεγαλύτερες γυναίκες συχνά δεν ακολουθούν την πρόληψη), η εκπαίδευση (γυναίκες υψηλού μορφωτικού επιπέδου εμφανίζουν θετική στάση απέναντι στον προληπτικό

έλεγχο) και τα υποστηρικτικά δίκτυα με τους επαγγελματίες υγείας και την αγωγή υγείας και την ενημερωτική και υποστηρικτική δράση τους.

Σημαντικό επίσης ρόλο παίζει και το κοινωνικό κεφάλαιο, που διαμορφώνεται μέσα στο κοινωνικό περιβάλλον, όπου ζει κάποιος. Παράμετροι του κοινωνικού κεφαλαίου, που σχετίζονται θετικά με την πρόληψη είναι η εμπιστοσύνη, η κοινωνική υποστήριξη και η ανταποδοτικότητα. Το θετικό κοινωνικό κεφάλαιο μέσα από τη διάδοση της πληροφόρησης και την ώθηση της γυναίκας σε προληπτικό έλεγχο, δημιουργεί τις κατάλληλες προϋποθέσεις να ενδιαφερθεί για την κατάσταση της υγείας της (Κούτης, Φιλαλήθης & Μουδάτσου, 2016).

1.3.9 Συμπεριφορά υγείας των επιζώντων από καρκίνο

Παρά τους αυξημένους κινδύνους για την υγεία τους, οι επιζώντες του καρκίνου δεν επιδίδονται απαραίτητα σε μια υγιή συμπεριφορά. Στην πραγματικότητα, πολλές φορές η συμπεριφορά υγείας τους ομοιάζει με αυτή του γενικότερου πληθυσμού (Bellizzi et al., 2005).

Δύο ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, που σχετίζονται με την υγεία και την αλλαγή συμπεριφοράς τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στους επιζώντες από καρκίνο, είναι η δυνατότητα του να αντιλαμβάνονται την κατάστασή τους και να διατηρούν τον έλεγχο καθώς και η ύπαρξη κοινωνικής υποστήριξης. Οι Park et al. υποστήριξαν, ότι η υψηλότερη κοινωνική υποστήριξη σχετίζεται με υιοθέτηση μιας πιο θετικής συμπεριφοράς υγείας ίσως μέσω της ενθάρρυνσης του κοινωνικού περίγυρου ή μέσω της βοήθειας ενός συντρόφου προς αυτή την κατεύθυνση (Park et al., 2008).

Ο αντιληπτικός έλεγχος είναι ένας σημαντικά καθοριστικός παράγοντας για το πώς οι άνθρωποι αντιμετωπίζουν τα ζητήματα υγείας, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου (Wallston & Wallston 1982). Ο βαθμός, στον οποίο οι επιζώντες αισθάνονται, ότι μπορούν να ελέγξουν την πορεία της υγείας τους, σχετίζεται με την πραγματική αλλαγή στη συμπεριφορά της υγείας. Μελέτη διαπίστωσε, ότι οι επιζώντες από ΚτΜ είχαν ως υψηλότερη πεποίθηση, ότι η συμπεριφορά της υγείας τους ήταν συνδεδεμένη με την αιτία του καρκίνου τους και συνεπώς θα απέφευγαν την υποτροπή της νόσου μέσα από τη βελτίωση της διατροφής τους και την αύξηση της άσκησης (Rabin & Pinto, 2005).

Επίσης πολλοί επιζώντες ζουν με την αίσθηση του ευάλωτου, όσον αφορά την υγεία τους. Υπάρχουν ενδείξεις, ότι το άγχος και η αγωνία αυτή μπορεί να εμποδίσει την

προσαρμοστική αλλαγή συμπεριφοράς υγείας προς μια θετική κατεύθυνση στους επιζώντες από καρκίνο. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη νέων ενήλικων επιζώντων από παιδιατρικό καρκίνο, τα υψηλότερα επίπεδα άγχους για τη ζωή σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα αρνητικών συμπεριφορών υγείας (Tercyak et al., 2006).

Σε μελέτη των Bellizzi et al. οι επιζώντες από καρκίνο εμφανίζουν παρόμοια αποτελέσματα με τις ομάδες μαρτύρων, όσον αφορά το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ. Επίσης, οι νεότεροι επιζώντες (18 έως 40 ετών χρόνων) εμφανίζονται πιο επιρρεπείς στη διατήρηση του καπνίσματος συγκριτικά με τις ομάδες μαρτύρων. Οι επιζώντες είναι 9% πιο πιθανό να ανταποκριθούν στις συστάσεις για φυσική δραστηριότητα σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Οι γυναίκες, που επέζησαν από καρκίνο είναι 34% και 36% πιο πιθανό να ανταποκριθούν στις συστάσεις για εξέταση μαστογραφίας και λήψη επιχρίσματος Παπανικολάου, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις υγιείς. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν, όσον αφορά την ανίχνευση προστατικού ειδικού αντιγόνου (PSA) σε άνδρες (Bellizzi et al., 2005).

Παρόλα αυτά πολλές φορές η διάγνωση του καρκίνου ωθεί τα άτομα στο να υιοθετήσουν θετικές αλλαγές ως προς την συμπεριφορά υγείας τους. Για παράδειγμα, όσον αφορά τη διατροφική συμπεριφορά φαίνεται, ότι περίπου το 30% με 50% των επιζώντων αναφέρουν θετική αλλαγή στις διατροφικές τους συνήθειες. Ένα μεγάλο ποσοστό γυναικών έκανε αλλαγές στη διατροφή με δική τους πρωτοβουλία. Οι περισσότερες αναφερόμενες αλλαγές ήταν γενικά συνεπείς με τις τρέχουσες επιστημονικές υποθέσεις σχετικά με τις διατροφικές αλλαγές, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν ευνοϊκά την πρόγνωση. Το προφίλ των γυναικών, που αναφέρουν αλλαγές υποδηλώνει μια ομάδα γυναικών με περισσότερες ανησυχίες σχετικά με την πιθανότητα υποτροπής και μέσω της διατροφής προσπαθεί να αντιμετωπίσει και να αποκτήσει μια αίσθηση ελέγχου της νόσου και πιθανώς να βελτιώσει την πρόγνωση (Maunsell et al., 2002).

Ειδικότερα για τους επιζώντες από καρκίνο το ζητούμενο είναι να εντοπιστούν οι παράγοντες συμπεριφοράς, οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την επιβίωση, με σκοπό τον περιορισμό τους. Σε μελέτη των Holmes et al. αποδείχθηκε, ότι η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας μετά από τη διάγνωση του ΚτΜ μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο θανάτου από αυτήν την ασθένεια. Γυναίκες, οι οποίες υιοθέτησαν ένα πρόγραμμα άσκησης αντίστοιχου οφέλους ενός προγράμματος περπατήματος 3 με 5 ωρών την εβδομάδα με ένα μέτριο ρυθμό, είχαν το μεγαλύτερο όφελος. Ο παράγοντας

κινδύνου θανάτου για γυναίκες με ορμονοεξαρτώμενους όγκους, που ήταν σωματικά δραστήριες εν συγκρίσει με γυναίκες λιγότερο δραστήριες ήταν 0,5. Επίσης υπήρξε ένας ισχνός συσχετισμός μεταξύ αυξημένου οφέλους και μεγαλύτερης ενεργειακής δαπάνης. Άρα οι γυναίκες με ΚτΜ, που ακολουθούν προγράμματα φυσικής δραστηριότητας μπορούν να βελτιώσουν την επιβίωσή τους (Holmes et al., 2005).

Σε μια άλλη προοπτική μελέτη 573 γυναικών σταδίου I έως III καρκίνου του παχέος εντέρου, η αύξηση των επιπέδων άσκησης μετά τη διάγνωση του μη μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου οδήγησε σε μείωση της θνησιμότητας λόγω καρκίνου αλλά και της συνολικής θνησιμότητας. Γυναίκες, που αύξησαν τη δραστηριότητά τους (όταν συγκρίνονται τιμές προ διάγνωσης και τιμές μετά τη διάγνωση) είχαν αναλογία κινδύνου HR 0,48 (95% CI, 0,24 έως 0,97) για θανάτους από καρκίνο του παχέος εντέρου και αναλογία κινδύνου HR 0,51 (95% CI, 0,30 έως 0,85) για οποιονδήποτε θάνατο, σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς μεταβολή στη δραστηριότητά τους (Meyerhardt et al., 2006).

1.4 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η ποιότητα ζωής δεν μπορεί παρά να περιγραφεί και να μετρηθεί σε ατομικό επίπεδο και εξαρτάται από τον σημερινό τρόπο ζωής, από τις προηγούμενες εμπειρίες, ελπίδες για το μέλλον, τα όνειρα και τις φιλοδοξίες του ατόμου. Η ποιότητα ζωής πρέπει να περιλαμβάνει τις εμπειρίες σε όλους τους τομείς της ζωής και να λαμβάνει υπόψη τον αντίκτυπο της ασθένειας αυτής κάθε αυτής και της θεραπείας. Μια καλή ποιότητα ζωής μπορεί να θεωρηθεί, ότι υφίσταται, όταν εκπληρώνονται οι προσδοκίες ενός ατόμου. Το αντίθετο συμβαίνει όταν οι προσδοκίες δεν ταυτίζονται με την πραγματικότητα. Η ποιότητα ζωής εκφράζει για μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή τη διαφορά μεταξύ των προσδοκιών του ατόμου και της υφιστάμενης βιωματικής πραγματικότητας (Calman, 1984).

Η αξιολόγηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής έχει γίνει ένα σημαντικό μέρος της κλινικής έρευνας σε καρκινοπαθείς και μάλιστα υποστηρίζεται από ερευνητικές ομάδες τόσο στις ΗΠΑ όσο και στην Ευρώπη. Το 1994 υπήρχαν ήδη 159 όργανα μέτρησης της ποιότητας ζωής. Η ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία μπορεί να μετρηθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Έρευνας και Θεραπείας μέσω ερωτηματολογίου σχετικό με την ποιότητα ζωής αναφορικά με τον καρκίνο (EORTC

QLQC30) ή μέσω του ερωτηματολογίου έρευνας (SF-36). Το τελευταίο αναπτύχθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες και αποτελείται από 36 είδη, οργανωμένα σε 8 κλίμακες πολλαπλών στοιχείων που αξιολογούν: 1) τη φυσική λειτουργία 2) τους περιορισμούς λόγω σωματικών προβλημάτων υγείας 3) το σωματικό πόνο, 4) τη γενική αντίληψη για την υγεία, 5) τη ζωτικότητα, 6) την κοινωνική λειτουργικότητα, 7) τους περιορισμούς ρόλων λόγω συναισθηματικών προβλημάτων και 8) τη γενικότερη ψυχική υγεία.

Αυτό αποδεικνύει, ότι η μέτρηση της ποιότητας ζωής αποτελεί μέρος της ρουτίνας της καθημερινής πρακτικής και συνεπάγεται, ότι και οι ασθενείς αλλά και οι γιατροί έχουν επίγνωση της αξίας της συζήτησης μέσα από ευρύ φάσμα θεμάτων, που δεν σχετίζονται άμεσα με την ασθένεια, αλλά και με τη συναισθηματική και κοινωνική λειτουργία των ασθενών (Heimans & Taphoorn 2002).

Οι στάσεις και οι προτιμήσεις των καρκινοπαθών για τα προς συζήτηση θέματα με τους ογκολόγους, που αφορούν την ποιότητα ζωής τους, διερευνήθηκαν από τους Delmar et al. Μεγαλύτερο ποσοστό από το 95% των ασθενών με καρκίνο είχαν την επιθυμία να συζητήσουν θέματα, που αφορούσαν τη φυσική και σωματική τους κατάσταση. Πάνω από το 90% επιθυμούσαν επίσης να συζητήσουν προβλήματα σχετιζόμενα με την καθημερινή τους ζωή και τις συναισθηματικές πτυχές, αλλά το ένα τέταρτο αυτών ήταν πρόθυμοι να το κάνουν μόνο μετά από προτροπή του γιατρού τους. Επιπλέον, το ένα τέταρτο των ασθενών προτίμησαν να μη συζητήσουν για την οικογένειά τους και την κοινωνική τους ζωή και το ένα τρίτο των ασθενών ανέφερε, ότι θα το έκαναν μόνο, αν ο γιατρός τους έθετε το θέμα (Delmar et al., 2000).

Η ποιότητα ζωής του ογκολογικού ασθενή διαταράσσεται σε πρώτη φάση κατά τη στιγμή της διάγνωσης καθώς ο ίδιος και το οικογενειακό του περιβάλλον έρχονται αντιμέτωποι με την είδηση της ασθένειας. Το επόμενο στάδιο έρχεται κατά τη φάση της θεραπείας. (Σαρρής, 2001).

Καρκινοπαθής περιγράφει τον καρκίνο ως μία γκιλοτίνα που κρέμεται πάνω από το κεφάλι του. Η αίσθηση και ο αιφνιδιασμός της θανατηφόρου νόσου, η πιθανότητα της νοσηλείας, η απειλή της αντίληψης του άφθαρτου σώματος προκαλούν κρίση και απελπισία (Tepper et al., 2006). Ο ασθενής μπορεί να βιώσει παθητικότητα, θλίψη, θυμό, ενοχή, ανημποριά, άγχος, ντροπή. Κάποιοι πάλι αναπτύσσουν μηχανισμούς άρνησης, που προσωρινά μπορεί να προφυλάξουν την ψυχολογία αναπτύσσοντας μηχανισμούς άμυνας.

Αυτοί όμως οι μηχανισμοί καταρρίπτονται μετά από την αναγγελία της ακρωτηριαστικής επέμβασης, της έναρξης χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας. Αν αυτά τα γεγονότα τα βιώσει ο ασθενής μόνος του επί μακρού χρονικού διαστήματος δίχως την συμμετοχή του οικείου περιβάλλοντος τότε πιθανόν να αναπτυχθεί ψυχιατρικό νόσημα (Λύκουρας, Σολδάτος και Ζέρβας 2009: 320-321).

Επίσης στο κομμάτι ποιότητα ζωής των ογκολογικών ασθενών εντάσσεται και αυτό της σχέσης, που αναπτύσσεται και της αλληλεπίδρασης μεταξύ ασθενών και θεραπευτικής ομάδας.

Ένα βασικό ζήτημα, που εγείρεται, είναι αυτό της **επικοινωνίας** και ο τρόπος με τον οποίο πρέπει να ανακοινωθούν τα δυσάρεστα νέα. Οι Girghis & Sanson-Fisher εκπόνησαν κατευθυντήριες οδηγίες που περιλαμβάνουν:

- Εξασφάλιση απορρήτου και επαρκή χρόνο
- Κατανόηση στους ασθενείς
- Παροχή πληροφοριών σχετικά με τη διάγνωση και την πρόγνωση με απλό κατανοητό τρόπο και με ειλικρίνεια
- Αποφυγή ευφημισμών
- Ενθάρρυνση των ασθενών να εκφράσουν τα συναισθήματά τους
- Επίδειξη ενσυναίσθησης
- Δώστε ένα ευρύ αλλά ρεαλιστικό χρονικό πλαίσιο αναφορικά με την πρόγνωση (Girghis & Sanson-Fisher, 1995).

Η επικοινωνία αποτελεί έναν πολύ σημαντικό παράγοντα ανάπτυξης διαπροσωπικής σχέσης μεταξύ θεραπευτή-επαγγελματία υγείας και ασθενούς. Η αλληλεπίδραση μέσω της συζήτησης είναι το θεμελιώδες όργανο, μέσα από το οποίο επιτυγχάνεται ο θεραπευτικός στόχος (Roter & Hall, 1992).

Ο Parsons (1951) προσδιόρισε τη σχέση θεραπευτών-ασθενών στην κοινωνική ομαδοποίηση ως μια σχέση ρόλων. Τα αλληλοεπιδρώντα άτομα επιτελούν τους ρόλους και συνδέονται με αυτούς μέσα από δεσμεύσεις, απαιτήσεις και συγκεκριμένο προσδιορισμό υποχρεώσεων-δικαιωμάτων. Με λίγα λόγια επιτελούνται οι κοινωνικοί ρόλοι του ιατρού ως θεραπευτή και του ασθενή ως θεραπευόμενου (Μάντη, 2000).

Μερικοί συγγραφείς αναφέρονται σε αυτήν τη διαπροσωπική σχέση χαρακτηρίζοντάς την ως κοινωνική σχέση, που βασικό συστατικό της είναι οι καλοί τρόποι μέσα από μια

επικοινωνία με χιούμορ και γέλιο, θετικά σχόλια προς τον ασθενή, ένδειξη εμπιστοσύνης και αφοσίωσης δίχως την παραμικρή επικριτική διάθεση και πάντα με διάθεση προσφοράς βοήθειας (Ong et al., 1995).

Ένα άλλο στοιχείο της θεραπευτικής σχέσης, η οποία έχει αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του ογκολογικού ασθενούς είναι η **ενημέρωση**. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών επιθυμεί να ενημερώνεται για την κατάστασή του, να γνωρίζει τη διάγνωση, την πρόγνωση, τις προτεινόμενες θεραπείες και τις πιθανές παρενέργειες (Maguire, 1999). Γενικά, οι νεότεροι, καλύτερα μορφωμένοι, και οι γυναίκες ασθενείς ζητούν περισσότερες πληροφορίες από τους γιατρούς τους συγκριτικά με τους μεγαλύτερους σε ηλικία, λιγότερο μορφωμένους και άνδρες ασθενείς (Heimans & Tarhoorn 2002).

Επίσης οι ασθενείς που έχουν κακή πρόγνωση, ή προέρχονται από υποβαθμισμένες περιοχές προτιμούν να μη γνωρίζουν. Οι γιατροί ακολουθούν ένα συγκεκριμένο τρόπο ενημέρωσης αδιαφορώντας πολλές φορές για την ψυχική κατάσταση του ασθενούς αυξάνοντας τον κίνδυνο άγχους και κατάθλιψης (Maguire, 1999).

Σε μελέτη 617 ασθενών με ΚτΜ (35% βρισκόταν στο μεταστατικό στάδιο της νόσου) αναφέρεται, ότι ο μέσος χρόνος ανακοίνωσης της ασθένειάς τους και ενημέρωσής τους σχετικά με αυτήν ανερχόταν στα 15 λεπτά. Η πιο σημαντική πηγή πληροφοριών σχετικά με τη νόσο και τις επιλογές θεραπείας ήταν η συζήτηση με τον γιατρό (84%). Όταν τους ζητήθηκε να προτείνουν τομείς βελτίωσης, οι πιο συχνές απαντήσεις των ασθενών ήταν: οι παρεχόμενες θεραπείες από το γιατρό πρέπει να είναι συμπληρωματικές (54%), οι γιατροί πρέπει να αφιερώσουν περισσότερο χρόνο για να εξηγήσουν πράγματα (51%), και θα πρέπει να βελτιωθεί η συνεργασία μεταξύ των γιατρών, που συμμετέχουν στη φροντίδα του ασθενούς (39%). Τα περισσότερα ερωτήματα των ασθενών αφορούσαν θέματα όπως: «Λαμβάνω τη σωστή θεραπεία;» (89%). «Πόσους ασθενείς σε παρόμοια κατάσταση με εμένα έχει αναλάβει ο γιατρός μου; (46%) και μπορώ να εγγραφώ σε δοκιμαστική θεραπεία;(46%). Το 94% των ερωτηθέντων επιθυμούσε μια δεύτερη γνώμη, αλλά μόνο το 20% είχε την πρόσβαση σε τέτοια κατεύθυνση. Συμπερασματικά αυτή η μελέτη υπογραμμίζει την ανάγκη να δοθούν στους ασθενείς με ΚτΜ όλες οι λεπτομέρειες σχετικά με τις επιλογές θεραπείας και τις παρεχόμενες παραμέτρους διαχείρισης της νόσου (Oskay-Özcelik et al., 2007).

Όσον αφορά τη **συμμετοχή** των ασθενών **στη λήψη των αποφάσεων**, που αφορούν τη θεραπεία τους τα στοιχεία διαφοροποιούνται. Έρευνα με δείγμα 1012 ασθενών με ΚτΜ

έδειξε, ότι το 22% προτίμησε να έχει το βασικό ρόλο στη λήψη αποφάσεων, το 34% προτίμησε να αφήσει την απόφαση στους ειδικούς, ενώ το 44% προτίμησε να συμμετέχει κατά το ήμισυ στη λήψη αποφάσεων (Degner et al., 1997).

Ασθενείς με ΚτΜ, που είχαν υποβληθεί σε μαστεκτομή και ακτινοθεραπεία, όταν λάμβαναν μέρος στην λήψη απόφαση της θεραπείας (όπου αυτό ήταν εφικτό) δεν υπήρχαν αρνητικές ψυχολογικές αντιδράσεις (Ashcroft, Leinster & Slade, 1985)

Επίσης η επιθυμία για **συμμετοχή στη λήψη απόφασης** σχετική με τη θεραπεία εμφανίζεται ισχυρή σε μελέτη, που αφορά ασθενείς με καρκίνο, που λαμβάνουν παρηγορητική θεραπεία και ασθενείς, που πάσχουν από άλλα νοσήματα (Rothenbacher, Lutz & Porzsolt, 1997).

Όσον αφορά τη **συναίνεση** των ασθενών μέσω ενημέρωσης θα πρέπει να είναι ελεύθεροι να αποφασίσουν, εάν θα αποδεχτούν τη θεραπεία ή όχι και θα πρέπει η συναίνεση να δηλωθεί και προφορικά και γραπτά. Σε ορισμένες χώρες ο νόμος απαιτεί από όλους τους κλινικούς ιατρούς να ενημερώνουν τους ασθενείς σχετικά με τα προβλήματα και τα πλεονεκτήματα των προτεινόμενων θεραπειών και να υποβάλλουν συναίνεση. Σε άλλες χώρες αφήνεται στους κλινικούς γιατρούς να καθορίσουν, αν και πόσο πρέπει οι ασθενείς να γνωρίζουν. Ο ψυχολογικός αντίκτυπος αυτών των διαφορετικών προσεγγίσεων δεν έχει ακόμη συγκριθεί (Degner et al., 1997).

Η **ενσυναίσθηση** αποτελεί ένα σημαντικό συστατικό της θεραπευτικής σχέσης μεταξύ επαγγελματία υγείας και ασθενούς. Οι Westendorp et al. επιχείρησαν να ορίσουν τη σχέση μεταξύ της ενσυναίσθησης, που εκδηλώνεται από πλευράς του ιατρού και της ικανότητας της ασθενούς κατά τις συμβουλευτικές συναντήσεις να συγκρατεί και να ανακαλεί στη μνήμη πληροφορίες όπως ο σκοπός της θεραπείας, οι επιλογές και οι θεραπευτικές παρενέργειες στα πλαίσια μιας ασθενοκεντρικής προσέγγισης ως προς τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Οι ασθενείς προσεγγίστηκαν με διάφορες συμπεριφορικές τεχνικές όπως: δείχνοντας ενδιαφέρον για τον ασθενή πέρα από την ασθένειά του, μη διακόπτοντάς τον, υιοθετώντας έναν ενσυναίσθητικό τόνο φωνής και δείχνοντας ενδιαφέρον σε συναισθήματα που εκφράζονται από τον ασθενή. Τα αποτελέσματά αποκάλυψαν, ότι, όταν ο γιατρός εκφραζόταν με στοιχεία ενσυναίσθησης, τόσο το σύνολο των πληροφοριών όσο και οι πληροφορίες για τους στόχους της θεραπείας ανακαλούνταν στη μνήμη των ασθενών πιο εύκολα (Westendorp et al., 2021).

Η **συναισθηματική νοημοσύνη**, που επιδεικνύουν οι ιατροί έχει θετικό αντίκτυπο στην ανάπτυξη εμπιστοσύνης από μέρους του ασθενούς, στη σωστή σχέση ανάμεσά τους και κατά συνέπεια στην αύξηση της ικανοποίησης του ασθενούς.

Η ικανότητα του να αντιλαμβάνεσαι τα συναισθήματα των άλλων δεν είναι κάτι το οποίο διδάσκεται στην ιατρική σχολή κατά την εκπαίδευση των ιατρών αλλά ενισχύεται μέσα από την εμπειρία και τη μάθηση διαθέτοντας μία υποκείμενη απαραίτητη ικανότητα (Weng et al., 2008).

Ο καρκίνος θεωρείται αρκετές φορές ως στίγμα ακόμα και από την οικογένεια του ασθενούς με αποτέλεσμα να αποκρύπτει το νέο της ασθένειας από τον κοινωνικό περίγυρο διαταράσσοντας έτσι την ποιότητα ζωής του ασθενούς (Λύκουρας, Σολδάτος και Ζέρβας 2009: 324).

Ακολουθεί ανάπτυξη του ζητήματος της ποιότητας ζωής ογκολογικών ασθενών με ΚτΜ, του πνεύμονα και του στομάχου με βάση του ότι συγκαταλέγονται στους πιο συχνά εμφανιζόμενους καρκίνους με σοβαρό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής.

1.4.1 Ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο του μαστού

Οι διαθέσιμες σήμερα θεραπείες για τον ΚτΜ μπορούν να παρέχουν ενθαρρυντικά ποσοστά επιβίωσης, ωστόσο, οι ενδεδειγμένες θεραπείες έχουν ποικίλες επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών και η μέτρηση αυτών των παραμέτρων εμφανίζει όλο και πιο ενδιαφέροντα αποτελέσματα (Molassiotis, 2004).

Για πολλές γυναίκες μπορεί να επιλεγθούν θεραπείες, που μεγιστοποιούν την επιβίωση τους. Ο παράγοντας όμως ποιότητα ζωής μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό καθοριστικό παράγοντα στη διαδικασία λήψης απόφασης σχετικά με το είδος της επιλεγείσας θεραπείας. Αυτό είναι ιδιαίτερα αληθές στον μεταστατικό ΚτΜ, όπου ο στόχος δεν είναι θεραπευτικός αλλά περισσότερο υποστηρικτικός και παρηγορητικός. Κατά συνέπεια το βασικό ζήτημα στον καθορισμό του κλινικού οφέλους από την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας στο μεταστατικό καρκίνο θα μπορούσε να είναι η υποκειμενική εμπειρία των ασθενών (Bernhard et al., 1999).

Ο ΚτΜ όντας μια χρόνια και απειλητική νόσος για τη ζωή εμφανίζει μια ποικιλία ψυχοκοινωνικών προβλημάτων για την ασθενή και την οικογένειά της, που οφείλονται στην διεξαγωγή της θεραπευτικής αγωγής (χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία), στην πορεία της νόσου, η οποία μπορεί να εμφανίζει εξάρσεις και

υφέσεις , αλλά και στην εξέχουσα θέση, που κατέχει ο μαστός ως στοιχείο κοινωνικού, ψυχολογικού ακόμα και πολιτισμικού ενδιαφέροντος (Mac Neil, 1982:119-121).

Έρευνα, που διεξήχθη σε 87 ασθενείς, που είχαν υποβληθεί σε μαστεκτομή 6-24 μήνες πριν την έρευνα, έδειξε τις αλλαγές στον τρόπο ζωής των γυναικών αυτών με ποσοστό 45% να εμφανίζουν δυσκολία στη φυσική δραστηριότητα (βαριές οικιακές δουλειές, αθλητική δραστηριότητα). Ακολουθεί σε μικρότερο ποσοστό η μειωμένη συμμετοχή στις κοινωνικές δραστηριότητες και η ανάγκη για πιο συντηρητική ένδυση. Κάποιες από τις γυναίκες εμφάνισαν αγωνία μήπως ο καρκίνος επανεμφανιστεί και ανησυχία για το αν έλαβαν την καλύτερη θεραπεία. Στην έρευνα αυτή ο παράγοντας οικογένεια φαίνεται να κατέχει ένα σημαντικό υποστηρικτικό ρόλο ως προς την ασθενή. Η έλευση της ασθένειας επιδρά θετικά στην οικογενειακή συνοχή καθώς τα μέλη της οικογένειας δείχνουν μεγαλύτερο ενδιαφέρον για την υγεία της ασθενούς και αρχίζουν να ενδιαφέρονται περισσότερο και για τη δική τους υγεία. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με άλλες μελέτες που υποδεικνύουν, ότι οι ασθενείς με ΚτΜ βιώνουν απόρριψη και παραμέληση (Zemore et al., 1990).

Η ψυχική νοσηρότητα μεταξύ των ασθενών αυτών εμφανίζει υψηλά ποσοστά (Morris, Greer & White, 1977). Η επιβεβαίωση και ο αιφνιδιασμός της νόσου, η νοσηλεία, η απειλή του « άφθαρτου σώματος > προκαλούν συναισθηματική κρίση και απελπισία. Η ασθενής μπορεί να βιώσει παθητικότητα, θλίψη, θυμό, ενοχή, ανημποριά, άγχος, ντροπή. Κάποιες πάλι αναπτύσσουν μηχανισμούς άρνησης, που προσωρινά μπορεί να προφυλάξουν την ψυχολογία αναπτύσσοντας μηχανισμούς άμυνας. Αυτοί όμως οι μηχανισμοί καταρρίπτονται μετά από την αναγγελία της ακρωτηριαστικής επέμβασης, της έναρξης χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας. Αν αυτά τα γεγονότα τα βιώσει η ασθενής μόνη της επί μακρού χρονικού διαστήματος δίχως την συμμετοχή του οικείου περιβάλλοντος τότε πιθανόν να αναπτυχθεί ψυχιατρικό νόσημα (Λύκουρας, Σολδάτος, Ζέρβας, 2009:321). Η νόσηση από καρκίνο ενός μέλους της οικογένειας μπορεί να διαταράξει τη συνοχή της, ειδικά στις οικογένειες, που υπολείπονται στον τομέα της επικοινωνίας μεταξύ των μελών τους. Τα μέλη θα βιώσουν άγχος καθώς οι ισορροπίες και οι ρόλοι τείνουν να αναπροσαρμοστούν (Λύκουρας, Σολδάτος, Ζέρβας, 2009: 321).

Οι γυναίκες ασθενείς βιώνουν κατά τη χημειοθεραπευτική αγωγή σημαντικές αλλαγές στη ζωή της, με ένα πολύ μεγάλο ποσοστό να ερμηνεύει αυτές τις αλλαγές ως δυσμενείς κυρίως σε ψυχολογικό και συναισθηματικό επίπεδο. Σε μελέτη των Meyerowitz, Sparks

και Spears, μελετήθηκαν πενήντα γυναίκες, οι οποίες έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία μετά από χειρουργική επέμβαση για το Στάδιο II του ΚτΜ σε μια προσπάθεια να περιγραφεί το ψυχοκοινωνικό αποτέλεσμα της θεραπείας. Αντιλήψεις **συναισθηματικής δυσφορίας και διαταραχής συμπεριφοράς** αξιολογήθηκαν σε πέντε τομείς (συζυγικές-οικογενειακές σχέσεις, σεξουαλικές σχέσεις, οικονομική κατάσταση, γενικότερη δραστηριότητα και δραστηριότητα σχετιζόμενη με την εργασία) διαμορφώνοντας μια εικόνα του συνολικού επιπέδου διαταραχής και δυσφορίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι όλες οι γυναίκες παρουσίασαν δυσμενείς αλλαγές κατά τη διάρκεια της επικουρικής χημειοθεραπείας. Από τις 50 γυναίκες, το 88% περιέγραψε μείωση σε δραστηριότητες, το 54% ανέφερε αυξημένη οικονομική επιβάρυνση και το 41 % ισχυρίστηκε, ότι η σεξουαλική τους ζωή είχε επηρεαστεί αρνητικά (Meyerowitz, Sparks & Spears, 1979).

Πολλοί ασθενείς πιθανά να αναπτύξουν **ψυχιατρικές ασθένειες**, ιδιαίτερα άγχος και καταθλιπτικές διαταραχές. Παρόλο, που το άγχος και οι καταθλιπτικές διαταραχές είναι συχνές στον ΚτΜ και επιδεινώνουν την πορεία της νόσου και τα αποτελέσματα της θεραπείας, αυτές οι ψυχιατρικές διαταραχές υποεκτιμούνται και αφήνονται χωρίς θεραπεία. Ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες ανάπτυξης άγχους και κατάθλιψης σε αυτές τις ασθενείς αποδεικνύονται να είναι οι κακές σχέσεις μέσα στην οικογένεια, η δυσκολία στην αντιμετώπιση των προβλημάτων και συγκρούσεων και η παρουσία πόνου και κόπωσης. Η συναισθηματική οικογενειακή και κοινωνική στήριξη των ασθενών αυτών, η εμπύχωσή τους ως προς την αντιμετώπιση της ασθένειας μπορεί να μειώσει το ψυχολογικό στρες και την ψυχιατρική νοσηρότητα των ασθενών αυτών (Lueboonthavatchai, 2007).

Σημαντικό ποσοστό γυναικών εμφανίζει συμπτώματα κατάθλιψης πριν το χειρουργείο ανεξαρτήτως ψυχιατρικού ιστορικού (Morris, Greer & White, 1977).

Οι **εξάψεις** είναι από τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα μεταξύ των γυναικών, οι οποίες έχουν ολοκληρώσει τις θεραπείες για τον ΚτΜ. Οι εξάψεις όμως εμφανίζονται ως σύμπτωμα και κατά τη διάρκεια υποβολής των ασθενών σε χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Σε μελέτη των Stein et al., διερευνήθηκε η σοβαρότητα των εξάψεων 70 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας και η επίπτωσή τους στην ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν, ότι εξάψεις εμφάνισαν σχεδόν οι μισές ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ότι το ένα τέταρτο των ασθενών τις βίωσαν ως σημαντικά

αρνητική εμπειρία. Επιπλέον οι γυναίκες, οι οποίες ταλαιπωρούνταν από εξάψεις εμφάνιζαν σημαντικά μεγαλύτερη **κόπωση, φτωχότερο ποιοτικά ύπνο και φτωχότερη ποιότητα ζωής**, όσον αφορά τη γενικότερη φυσική τους κατάσταση (Stein et al., 2000).

Μελέτη των Mc Ardle et al διεξαγόμενη σε τρία γκρουπ ασθενών, που λάμβαναν ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία μετεγχειρητικά σε διαφορετικούς συνδυασμούς έδειξε, ότι όλες οι ασθενείς εμφάνιζαν ένα χρόνο μετά τη μαστεκτομή **ψυχική νοσηρότητα** (McArdle et al., 1979:319-325). Η επικουρική ανοσοενισχυτική χημειοθεραπεία εμφανίζει ως φυσικές παρενέργειες **ναυτία, έμετο, καταστολή μυελού των οστών, αλωπεκία, στοματίτιδα, κυστίτιδα, διάρροια και επιπεφυκίτιδα** (Knobf, 1986).

Εκτός από την ανεκτικότητα και την τοξικότητα στη χημειοθεραπεία μείζονα θέματα, που απασχολούν τις ασθενείς, είναι η αλλαγή στην εικόνα του σώματος, η σεξουαλική λειτουργικότητα, η σωματική λειτουργικότητα, όσον αφορά τις καθημερινές ασχολίες, ο ψυχολογικός αντίκτυπος της θεραπείας, η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών (ειδικά υπό χημειοθεραπευτική αγωγή) και ο γενικότερος αντίκτυπος των θεραπευτικών παρεμβάσεων στην ατομική και κοινωνική υπόσταση (Molassiotis, 2004).

Έρευνα των Fobair et al. που διεξήχθη στην Καλιφόρνια σε δείγμα 549 ασθενών ηλικίας 22-50 διαγνωσμένες με καρκίνο την περίοδο 1994- 1997 και αφού είχαν λάβει χειρουργική θεραπεία, κατέδειξε, ότι ένα σημαντικό ποσοστό εμφάνισε προβλήματα με την εικόνα του σώματός τους και τη **σεξουαλική λειτουργία**. Το πρόβλημα, όσον αφορά τη σεξουαλική λειτουργία ήταν **η ξηρότητα του κόλπου λόγω του άγχους** (με όλα τα συνοδά επακόλουθα για τη σεξουαλική πράξη) και παρατηρήθηκε μια αρνητική στάση των συντρόφων απέναντι σε αυτήν την κατάσταση (Fobair et al., 2006).

Οι Andrzejczak, Markocka-Mączka & Lewandowski, μελέτησαν την επίδραση της μαστεκτομής στη σεξουαλική ζωή και τις σχέσεις με τους συντρόφους τους σε 60 ασθενείς παντρεμένες ή σε μόνιμη σχέση, οι οποίες δεν προχώρησαν σε αποκατάσταση του μαστού μετά το χειρουργείο. Η μελέτη έδειξε, ότι για το 33% των γυναικών επηρεάστηκε αρνητικά η σχέση τους. Πιο συγκεκριμένα, ένα ποσοστό 31% ένιωθε λιγότερο ελκυστικές, ενώ το 30% ανέφερε, ότι και οι σύντροφοί τους τις έβρισκαν λιγότερο ελκυστικές. Το 31% δυσφορούσε με την εικόνα του σώματός τους και ένα ποσοστό 80% από τις νεότερες γυναίκες κάλυπτε το σώμα τους κατά τη σεξουαλική πράξη. Για την πλειοψηφία των γυναικών η μαστεκτομή οδήγησε σε διαταραχή της

ποιότητας της σεξουαλικής τους ζωής, ενώ η συνολική σχέση με το σύντροφο δεν επηρεάστηκε αρνητικά (Andrzejczak, Markocka-Mączka & Lewandowski, 2013).

Σε έρευνα μεταξύ 171 γυναικών, που έλαβαν μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία αποδείχθηκε, ότι η κόπωση, ο ερεθισμός του δέρματος και ο πόνος ήταν οι πιο συχνές παρενέργειες τις θεραπείας, ιδίως κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της. Ο πόνος από τον ερεθισμό του δέρματος και η δύσπνοια φαίνεται να ταλαιπωρεί τις γυναίκες ακόμα και έξι μήνες μετά το πέρας των ακτινοθεραπειών. Απαραίτητη κρίνεται η νοσηλευτική φροντίδα, όσον αφορά την αντιμετώπιση των παρενεργειών τόσο κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας όσο και μετά το πέρας αυτής (Sjövall et al., 2010).

Επίσης, εξ αιτίας του φόβου των υποτροπών, οι ασθενείς υποβάλλονται σε συνεχείς απεικονιστικούς, αιματολογικούς και κλινικούς ελέγχους ανά τακτά χρονικά διαστήματα φέρνοντάς τες συνεχώς αντιμέτωπες με το φόβο της επανεμφάνισης της νόσου (Scully et al., 2012). Παρόλο, που οι πρόοδοι στις θεραπείες του μεταστατικού ΚτΜ έχουν βελτιώσει την επιβίωση, εξακολουθεί να θεωρείται ως ανίατη ασθένεια. Οι περισσότερες ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις δυστυχώς δεν επιβιώνουν. Η μέση επιβίωση για τις ασθενείς αυτές κυμαίνεται από 24 έως 30 μήνες (Nicolini et al., 2006). Τα συμπτώματα, που εμφανίζει η ασθενής είναι η εμφάνιση νέων διογκωμένων λεμφαδένων, οι πόνοι στα οστά, στην κοιλιά και στο στήθος, δύσπνοια και διαρκείς πονοκέφαλοι (Scully et al., 2012).

Μέσα στις αλλαγές, που βιώνουν οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζεται επίσης το ακραίο φαινόμενο της βίαιης συμπεριφοράς από τους συντρόφους κατά τη διάρκεια της ασθένειας. Οι ογκολόγοι Schmitd et al., αν και σημειώνουν την έλλειψη βιβλιογραφίας σχετικά με το θέμα, θεώρησαν, ότι οι ασθενείς με καρκίνο, όπως και οι έγκυοι γυναίκες και οι ηλικιωμένες, καθίστανται ευάλωτες και, ως εκ τούτου, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να δεχτούν βίαιη συμπεριφορά από τους συντρόφους του. Οι Schmidt et al. σημείωσαν, ότι οι ασθενείς με καρκίνο μπορεί να εξαρτηθούν άμεσα από τους φροντιστές τους και υποστήριξαν, ότι η διάγνωση με καρκίνο θα μπορούσε να προσφέρει μια μοναδική «πρόκληση βίας» ενάντια σε έναν ασθενή (Schmidt, Woods & Stewart, 2006).

Η πιθανότητα της κακοποιητικής συμπεριφοράς των συζύγων και συντρόφων κατά των γυναικών στη διάρκεια της θεραπείας, όπως η εγκατάλειψη κατά την έναρξη της χημειοθεραπείας, οι συμπεριφορές παραμέλησης, αδιαφορίας και σωματικής (και

σεξουαλικής) κακοποίησης τονίζεται από τους Sawin et al., (2009). Αυτές οι γυναίκες βιώνουν μια κατάσταση ανομίας, η οποία διαμορφώνει αρνητικές αλλαγές κυρίως στο χώρο ζωής τους.

1.4.2 Ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα

Οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα εμφανίζουν συμπτώματα, τα οποία είναι κοινά και σε άλλους τύπους καρκίνων όπως κόπωση, απώλεια βάρους, πόνο, ανορεξία, διαταραχές του ύπνου. Επίσης εμφανίζουν βήχα και δύσπνοια συμπτώματα είναι κοινά και σε άλλες νόσους του αναπνευστικού (Bernhard et al, 1996).

Η ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, που σχετίζονται με τον ασθενή, με τη νόσο, με το είδος και τη στρατηγική της θεραπείας (π.χ. χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία). Για τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα η αποδεκτή στρατηγική είναι επιθετική, κυρίως βασισμένη στη χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Από την άλλη πλευρά, η στρατηγική θεραπείας για το μη μικροκυτταρικό καρκίνο εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό στο στάδιο της νόσου, με χειρουργική επέμβαση σαν πρώτη επιλογή για πρώιμα στάδια, με συνδυασμό χημειοθεραπείας ακτινοθεραπείας για τοπικά προχωρημένες ασθένειες, ενώ η χημειοθεραπεία είναι η επιλογή για μεταστατικούς ασθενείς. Όταν η επιλογή της θεραπείας είναι η χειρουργική εκτομή μέρους του πνευμονικού παρεγχύματος, τότε η έκταση της εκτομής έχει αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. Η επιλογή της χημειοθεραπείας ως αποκλειστική θεραπεία στον μεταστατικό καρκίνο αντιμετωπίζεται αρνητικά από τον ασθενή και το περιβάλλον του λόγω της αυξημένης τοξικότητας. Η νόσος προσβάλλει συνήθως άτομα μεγάλης ηλικίας. Διάφοροι παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η απώλεια βάρους κατά την εκδήλωση της ασθένειας, το επίπεδο εκπαίδευσης αποτελούν παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών (Gridelli et al., 2001).

Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει, ότι ενήλικες με καρκίνο του πνεύμονα εμφανίζουν μεγαλύτερο βαθμό δυσφορίας εξαιτίας των συμπτωμάτων συγκριτικά με ασθενείς άλλων τύπων καρκίνου (Cooley, 2000). Σε έρευνα των Weisman & Worden εξετάστηκε η ψυχολογική αντίδραση κατά τη φάση της διάγνωσης εκατό εξήντα τριών ενήλικων με νέα διάγνωση Νόσου Hodgkin, κακοήθους μελανώματος, καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου και του πνεύμονα. Τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι οι ενήλικες με **προχωρημένο στάδιο καρκίνου του πνεύμονα** εμφάνισαν τον μεγαλύτερο αριθμό

συμπτωμάτων και ανησυχιών σχετιζόμενα με θέματα υγείας και υπαρξιακά ζητήματα (Weisman & Worden, 1976.)

Σε μελέτη, που διερεύνησε την ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα διαπιστώθηκε, ότι αν και η φυσική λειτουργία των ασθενών επιδεινώθηκε μετά τη χημειοθεραπεία, η ψυχολογική τους κατάσταση, η ψυχική τους υγεία και η κοινωνική λειτουργία τους βελτιώθηκαν μετά την πρώτη χημειοθεραπεία. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο φόβο του αγνώστου και στο άγχος που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας τους (Lithoxoroulou et al., 2014).

Όσον αφορά τα αποτελέσματα της ανάλυσης επιβίωσης, θα μπορούσε να ειπωθεί, ότι όσο καλύτερη η ποιότητα ζωής, τόσο μεγαλύτερο είναι το προσδόκιμο επιβίωσης. Τα ευρήματα υπογραμμίζουν τη σημασία της ψυχολογικής υποστήριξης μετά τη διάγνωση και κατά την έναρξη της θεραπείας (Lithoxoroulou et al., 2014).

Επίσης οι ασθενείς με σημαντική απώλεια βάρους εμφανίζουν χαμηλή ποιότητα ζωής (Schmitt et.al., 1993).

1.4.3 Ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο οισοφάγου- στομάχου

Οι ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου ή του στομάχου είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι λόγω της κακής πρόγνωσης και των επιπτώσεων της χειρουργικής επέμβασης με συμπτώματα όπως κόπωση, πόνος, παλινδρόμηση, δύσπνοια, δυσφαγία και διατροφικοί περιορισμοί. Αν και η χειρουργική επέμβαση είναι η τυπική θεραπευτική διαδικασία, επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής και οδηγεί σε γενικότερη δυσφορία (Scarpa et al., 2014, Gebiski et al., 2007). Η χειρουργική επέμβαση τείνει να προκαλέσει τη μείζονα επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών καθώς τυγχάνουν μιας αργής και μακράς ανάρρωσης. (Scarpa et al., 2014, Djäv & Lagergren, 2012).

Η νόσος αυτή επιδρά αρνητικά στην ψυχοκοινωνική κατάσταση των ασθενών με μείωση της ευημερίας και της συνολικής ποιότητας ζωής μακροπρόθεσμα μετά από γαστρεκτομή. Συμπτώματα όπως η διάρροια, η δυσφαγία, ο πόνος και οι διατροφικοί περιορισμοί παρατηρήθηκαν ανάμεσα στους επιβιώσαντες της νόσου. Επίσης μειωμένη φυσική δραστηριότητα σε συνδυασμό με κόπωση και χαμηλή αυτοεικόνα του σώματος επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής μακροπρόθεσμα (Yu et al., 2016).

Μελέτη διεξήχθη σε 40 ασθενείς με γαστρεκτομή με καρκίνο του στομάχου με σκοπό να εξεταστεί το ανοσολογικό και διατροφικό προφίλ τους ως προγνωστικός παράγοντας

νοσηρότητας και θνητότητας. Η μετεγχειρητική θνησιμότητα συσχετίστηκε σημαντικά με την υπολευκωματιναιμία και με μεγαλύτερο ποσοστό απώλειας βάρους από εκείνους που επέζησαν. Οι ασθενείς με σοβαρό υποσιτισμό εμφάνισαν μεγαλύτερη θνησιμότητα μετεγχειρητικά (Rey-Ferro et al., 1997).

Το 2018 οι Hu et al., πραγματοποίησαν μια κλινική δοκιμή συμπεριλαμβανομένων 57506 συμμετεχόντων στην Ταϊβάν και βρέθηκε, ότι η κατάθλιψη, που απαιτεί ψυχιατρικής παρέμβασης, είναι ένας σημαντικά επιβαρυντικός παράγοντας για τους ασθενείς με γαστρικό καρκίνο. Το γυναικείο φύλο και η υπέρταση αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη των επακόλουθων καταθλιπτικών διαταραχών μετά από διαγνώσεις του καρκίνου του στομάχου (Hu et al., 2018).

Σε μελέτη των Huang et al., εξετάζονται οι παράγοντες κινδύνου, που οδηγούν στην απώλεια μυϊκής μάζας μετά από χειρουργική επέμβαση καρκίνου του στομάχου και η επίδρασή της απώλειας μυϊκής μάζας στην ποιότητα ζωής. Η μυϊκή απώλεια συνδέθηκε με φτωχότερη ποιότητα ζωής και βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα μετά από χειρουργική επέμβαση (Huang et al., 2017).

Έρευνα σε 182 βιετναμέζους ασθενείς έδειξε το χαμηλό επίπεδο της σεξουαλικής δραστηριότητας, το μειωμένο επίπεδο εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων και τη δυσφορία λόγω των συμπτωμάτων πράγμα το οποίο υποδηλώνει την πτώση του επιπέδου ποιότητας της καθημερινής ζωής των ασθενών (Ngoc Thi Dang et al., 2019).

1.4.4 Ποιότητα ζωής ογκολογικών ασθενών με ΚτΜ μετά τη θεραπεία

Οι βελτιωμένες τεχνικές ανίχνευσης του καρκίνου και οι σύγχρονες θεραπείες έχουν οδηγήσει σε αύξηση των ποσοστών επιβίωσης το τελευταίο μισό αιώνα. Για παράδειγμα, το 85% των γυναικών, που διαγνώστηκαν με ΚτΜ σε αρχικό στάδιο θα επιβιώσει πέραν των 5 ετών. Αυτές οι βελτιώσεις στην επιβίωση συνοδεύτηκαν από προσπάθειες για βελτίωση της ποιότητας ζωής και της συνολικής λειτουργικότητας των επιζώντων (Pinto, Eakin & Maruyama, 2000).

Η ικανότητα της αυτοδιαχείρισης έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός τρόπος αντιμετώπισης του βάρους των μακροπρόθεσμων ζητημάτων υγείας. Στις ασθενείς με ΚτΜ υπάρχει η αναγκαιότητα της ενίσχυσης των τεχνικών αυτοδιαχείρισης, έτσι ώστε οι ασθενείς να έχουν την ικανότητα να επεξεργαστούν αυτό, που τους συνέβη και να προχωρήσουν τη ζωή τους (Cimprich et al., 2005).

Είναι διεθνώς γνωστό, ότι ένα πολύ μεγάλο ποσοστό ανθρώπων, που έχουν επιβιώσει από τον καρκίνο, έχουν απομείνει μόνοι να αντιμετωπίσουν μια πληθώρα αναγκών, που δεν καλύπτονται από τα υπάρχοντα συστήματα υγείας. Όσον αφορά τους ασθενείς με ΚτΜ παρόλο, που έχουν πρόσβαση σε μεγάλο όγκο πληροφοριών από το σημείο της διάγνωσης μέχρι τη θεραπεία, κατόπιν έρχονται αντιμέτωποι με ένα κενό, όσον αφορά την πληροφόρηση και τη γενικότερη υποστήριξή τους, όταν η θεραπεία λάβει τέλος. Τη δεδομένη χρονική στιγμή, καθώς οι άνθρωποι προσπαθούν να ανακτήσουν μια αίσθηση κανονικότητας και επιχειρούν να επιστρέψουν στις ασχολίες τους ή και να αντιμετωπίσουν τις παρενέργειες της θεραπείας, αυτή η υποστήριξη κρίνεται συχνά πιο απαραίτητη (Vivar & McQueen, 2005). Η μη κάλυψη των αναγκών των επιζώντων κατά τη μεταβατική αυτή περίοδο μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα στην επιβίωση. Αρκετές μελέτες έχουν επισημάνει, ότι τα υψηλά επίπεδα αγωνίας στη μεταβατική περίοδο μπορεί να οδηγήσει σε φτωχότερη μακροπρόθεσμη προσαρμογή σε μια υγιή πραγματικότητα ζωής (Cimprich et al., 2005, Allen et al., 2009).

Ομοίως οι Fenlon et al., αναφέρουν, ότι μετά τον ΚτΜ, οι γυναίκες αναζητούν ένα πακέτο υποστηρικτικών μέσων και οι ανάγκες τους επικεντρώνονται στον προβληματισμό για το τι τους έχει συμβεί, στα αισθήματα απώλειας και απομόνωσης και στην αναζήτηση αποκατάστασης ενός «φυσιολογικού» τρόπου ζωής μέσα από τη συμφιλίωση με τις αλλαγές, που έχουν συμβεί στο σώμα τους και στις ζωές τους (Fenlon et al., 2015). Επίμονα σωματικά και ψυχολογικά συμπτώματα, όπως κόπωση, πόνος, διαταραχές ύπνου καθώς και αρνητικές επιδράσεις γενικότερα στην ποιότητα ζωής έχουν περιγραφεί από γυναίκες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και την περίοδο μετά από το πέρας αυτής (Carpriello et al., 2007). Ο φόβος της υποτροπής είναι ένα κοινό θέμα, ενώ η ανάγκη για επιστροφή στην κανονική ζωή κρίνεται απολύτως επιτακτική (Fenlon et al., 2015).

Ένας σημαντικά επιβαρυντικός παράγοντας στη φυσική λειτουργικότητα των ασθενών με ΚτΜ αποτελεί και η **κόπωση** ως επακόλουθο των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Μελέτη, που διεξήχθη σε 763 γυναίκες με ΚτΜ αξιολόγησε το σύμπτωμα της κόπωσης μετά την ολοκλήρωση των θεραπευτικών διαδικασιών σε δύο φάσεις, αρχικά για το χρονικό διάστημα από ένα έως πέντε έτη, και στη συνέχεια για πέντε έως δέκα έτη μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Βρέθηκαν υψηλά επίπεδα κόπωσης παρά το μεγάλο χρονικό διάστημα, που μεσολάβησε από τη διάγνωση. Επίσης οι ασθενείς, με καταθλιπτικά

συμπτώματα κατά τα πρώτα χρόνια της εκδήλωσης της νόσου, ήταν πιθανότερο να υποφέρουν από κόπωση πολλά έτη μετά το πέρας της θεραπείας (Bower et al., 2006).

Χρηζουν βοήθειας για να ανακτήσουν τον έλεγχο στη ζωή τους και υποστήριξη για να οικειοποιηθούν ένα αλλαγμένο σώμα και να ανακτήσουν τη χαμένη τους αυτοπεποίθηση. Οι παρεχόμενες πληροφορίες πρέπει να δίνουν έμφαση σε συνεργασίες με επαγγελματίες υγείας και στην υποστήριξη των γυναικών, για να λάβουν την κατάλληλη αξιολόγηση της ανάγκης και της πρόσβασης σε συνεχή υποστήριξη για ένα ευρύ φάσμα θεμάτων, που τις απασχολούν (Fenlon et al., 2015).

Σε πολλές μελέτες γίνεται αναφορά για τη σχέση μεταξύ καρκίνου και διαταραχής μετατραυματικού άγχους (Post Traumatic Stress Disorder PTSD). Το PTSD είναι μια ψυχιατρική διαταραχή, που σχετίζεται με το άγχος και χαρακτηρίζεται από συμπεριφορές εισβολής, απομόνωσης, αρνητικής διάθεσης και υπερδιέγερσης, ως αποτέλεσμα μιας τραυματικής εμπειρίας ζωής. Εκτός από τις επιπτώσεις του στην ψυχική υγεία, μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικές συμπεριφορές, όπως σωματική αδράνεια, μη συμμόρφωση με φαρμακευτική αγωγή, κάπνισμα και αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονίας (Kessler, 2000). Η διάγνωση του ΚτΜ μπορεί να είναι μια τραυματική εμπειρία, που αλλάζει τη ζωή και μπορεί να οδηγήσει σε χρόνιες ψυχικές ασθένειες όπως η διαταραχή PTSD. Περισσότερο από το ένα τρίτο των ασθενών, που διαγνώστηκαν αρχικά με PTSD μετά από διάγνωση με ΚτΜ συνεχίζουν να έχουν επίμονα ή επιδεινούμενα συμπτώματα μετά από 4 χρόνια (Brown et al., 2020). Σε μια μετα-ανάλυση 38 μελετών διαπιστώθηκε, ότι το ποσοστό των γυναικών που αναπτύσσουν PTSD μετά από τη διάγνωση του ΚτΜ κυμαίνεται περίπου στο 10% (Swartzman et al., 2017). Επίσης, ερευνώντας το ψυχικό τραύμα γυναικών, το προχωρημένο στάδιο της νόσου (στάδιο IV) συνοδευόμενο από οστικές μεταστάσεις θεωρείται ως πιο πιθανή αιτία ανάπτυξης PTSD (Chan et al., 2018).

Κατόπιν γίνεται ενδεικτική αναφορά σε διάφορες κατηγορίες της νεοπλασματικής νόσου και στις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις τους στην καθημερινότητα και στην ποιότητα ζωής των επιβιωσάντων.

Όσον αφορά τον καρκίνο του προστάτη, θεραπείες όπως η προστατεκτομή, η ακτινοθεραπεία, η βραχυθεραπεία μπορούν πιθανά να επιφέρουν σημαντικούς κινδύνους μακροπρόθεσμων παρενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της δυσλειτουργίας του ουροποιητικού, του εντέρου καθώς και σεξουαλική δυσλειτουργία, που μεταβάλλουν και πιθανώς μειώνουν την ποιότητα της ζωής των ασθενών (Clarck et al., 2003).

Σε μελέτη των Fang et al., δυσλειτουργίες σιελορροιας, ακοής, κατάποσης, γεύσης και ομιλίας εμφανίζονται σε ασθενείς με ρινοφαρυγγικό καρκίνο ακόμα και 2 χρόνια μετά το πέρας των θεραπειών. Η οικονομική κατάσταση, το μορφωτικό επίπεδο, η επαγγελματική κατάσταση και ο αριθμός των συνοδών νοσημάτων ήταν οι μεταβλητές, που σχετίζονται σημαντικά με τους περισσότερους λειτουργικούς τομείς των ασθενών. Η συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών ήταν χαμηλότερη από αυτή της ομάδας των υγείων ατόμων. Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση εμφανίστηκε να είναι η πιο σημαντική μεταβλητή, που συσχετίστηκε με την ποιότητα ζωής των επιζώντων. Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να υποδεικνύει, ότι τα ανώτερα ατομικά χαρακτηριστικά των ασθενών και οι οικονομικοί πόροι είναι σημαντικές μεταβλητές, που καθορίζουν την ικανότητά τους να αντιμετωπίζουν τον καρκίνο και τις θεραπευτικές επιπλοκές που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής τους (Fang et al., 2002).

Οι μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες παρενέργειες των θεραπειών αντιπροσωπεύουν σημαντική πηγή νοσηρότητας και επίσης οικονομικής δυσπραγίας μεταξύ των ασθενών με όγκο στον εγκέφαλο. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν να προκληθούν από άμεση νευρολογική βλάβη, που προκαλείται από τον όγκο και από τη χειρουργική αφαίρεσή του ή και εξ αιτίας των συμπληρωματικών θεραπειών, όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, είτε μόνες τους είτε συνδυαστικά. Συγκεκριμένα, οι νεαροί ενήλικες είναι ο κρίσιμος πληθυσμός, που αντιμετωπίζει σημαντικές συνέπειες, επειδή η πρόωμη έναρξη της νόσου μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξή τους και την κοινωνικοοικονομική τους υπόσταση (Alemany et al., 2021). Ανεξαρτήτως της κατάστασης, που βρίσκονται οι μακροχρόνιοι επιζώντες από καρκίνο του εγκεφάλου συνεχίζουν να βιώνουν υψηλά επίπεδα στρες. Οι προγνωστικοί παράγοντες του στρες σε αυτόν τον πληθυσμό σχετίζονται με οικογενειακές, συναισθηματικές και πρακτικές ανησυχίες. Ενώ η επιστημονική κοινότητα συνεχίζει να εξετάζει τον ειδικό αντίκτυπο του στρες τόσο στις σωματικές λειτουργίες όσο και στο ψυχική κατάσταση των καρκινοπαθών, η κατανόηση των πηγών στρες στους πληθυσμούς των καρκινοπαθών είναι το κλειδί για το σχεδιασμό στοχευμένων παρεμβάσεων, με σκοπό να βοηθήσουν τους ασθενείς να διαχειριστούν το άγχος, που σχετίζεται με αυτήν την ασθένεια (Keir, Swartz, & Friedman. 2007).

Η βελτίωση της ποιότητας ζωής, μαζί με τη συνολική επιβίωση και την επιβίωση ελεύθερης νόσου είναι ένα βασικό ζήτημα για τους ασθενείς, που πάσχουν από χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία μια ασθένεια, η οποία εξακολουθεί να θεωρείται ως μη θεραπεύσιμη. Οι ασθενείς αυτοί είναι σχετικά μικρής ηλικίας (≤ 55 ετών) και η

διάγνωση της νόσου θα τους προκαλέσει μια σειρά φόβων και ανησυχιών σχετικά με την πορεία της νόσου και τον κοινωνικοοικονομικό της αντίκτυπο. Οι ασθενείς θα πρέπει να βοηθηθούν να αποδεχτούν το γεγονός, ότι πάσχουν από μια ασθένεια, που εξακολουθεί να θεωρείται μη ιάσιμη. Θα πρέπει να τους δίνονται λεπτομερείς πληροφορίες όχι μόνο για τη φύση της νόσου και τα μοτίβα εξέλιξής της, αλλά και για τις διαθέσιμες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Οι ασθενείς στο πρώιμο κλινικό στάδιο της νόσου θα πρέπει να ενθαρρύνονται να διατηρήσουν τον υπάρχοντα τρόπο ζωής τους (Byrd, Stilgenbauer & Flinn, 2004). Η αβεβαιότητα σχετικά με τον μακροπρόθεσμο προγραμματισμό της ζωής τους μπορεί να προκαλέσει άγχος και κατάθλιψη στους ασθενείς αυτούς, γεγονός το οποίο καθιστά απαραίτητη την κατάλληλη ψυχολογική υποστήριξη (Mauro & Foa, 2004).

Ο παράγοντας **αποκατάσταση του ασθενούς** σε επίπεδο σωματικής και ψυχοδιανοητικής ικανότητας είναι η διαδικασία επιστροφής του ατόμου στο υψηλότερο επίπεδο λειτουργικότητάς του μετά από την ασθένεια, βελτιώνοντας έτσι την ποιότητα ζωής του. Η ποιότητα ζωής ορίζεται υποκειμενικά, αλλά συνήθως περιλαμβάνει ένα αίσθημα αξιοπρέπειας, όπως το να μπορεί κάποιος να ντυθεί μόνος του ή να πάει στο μπάνιο. Λόγω της επιθετικής φύσης πολλών καρκίνων, ο παράγοντας θεραπεία τοποθετείται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος των περισσότερων κλινικών ιατρών. Ο καρκίνος και η θεραπεία του μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικό βαθμό ανικανότητα όπως αδυναμία ή σύγχυση, που μπορεί να προκληθεί όπως μετά από την εμφάνιση όγκου στον εγκέφαλο. Η αποκατάσταση μετά από τον καρκίνο μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσα από διάφορες συνιστώσες ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και την έκταση της αναπηρίας. Για περιπατητικούς ασθενείς με αδυναμία εστίασης, ειδικοί θεραπευτές μπορούν να βελτιώσουν την κινητικότητά τους και την αυτοεξυπηρέτησή τους. Για ασθενείς που χρειάζονται νοσηλεία, μια ολοκληρωμένη διεπιστημονική ομάδα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για το συντονισμό της κινητικότητας, αυτοφροντίδας, τη νοητικής και διατροφικής υποστήριξης και γενικότερα για θέματα φροντίδας ασθενών πριν από την έξοδο από το νοσηλευτικό ίδρυμα. Για ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο η ίδια διεπιστημονική ομάδα μπορεί να διδάξει τα μέλη της οικογένειας και τους φροντιστές πώς να μετακινούν και να φροντίζουν τον ασθενή, επιτρέποντάς του να περνά ποιοτικό χρόνο σε οικείο περιβάλλον. Οι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο είναι θεμιτό να έχουν πρόσβαση σε χειρουργούς και ιατρούς ογκολόγους για επείγουσα βοήθεια.

Άρα η αποκατάσταση μετά από καρκίνο είναι η διαδικασία μέσω της οποίας τα άτομα μεγιστοποιούν τη λειτουργικότητά τους και ελαχιστοποιούν την αναπηρία τους από τις

βλάβες του καρκίνου, καταβάλλοντας ταυτόχρονα προσπάθεια για τη διατήρηση της ποιότητας ζωής τους (Stewart & Kleihues, 2003:285-287).

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΑΡΘΡΩΝ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

Ο ΚτΜ αποτελεί τον συχνότερα εμφανιζόμενο καρκίνο στις γυναίκες διεθνώς με ποσοστό 29% και αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου στις ηλικίες 35-55 ετών (Μάλλιου και συν, 2006). Ως κακοήθεις όγκοι του μαστού εμφανίζονται κυρίως οι επιθηλιακοί (αδενοκαρκινώματα) και δευτερευόντως οι μη επιθηλιακοί όπως τα σαρκώματα και τα μελανώματα. Ο πιο συχνά απαντώμενος ιστολογικός τύπος είναι το διηθητικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα (52%) και οι συνδυασμοί του με άλλους τύπους (26%). Ακολουθούν το μυελοειδές καρκίνωμα (6%), το λοβιδιακό (5%), το βλεννώδες, το σωληνώδες, το φυλλώδες, το αδενοκυστικό και το φλεγμονώδες (Wood et al., 2005). Εξ αιτίας του ψυχολογικού και κοινωνικού αντίκτυπου, που έχει για την ασθενή αποτελεί τον πιο ευρέως μελετημένο καρκίνο (Margolese, 1983).

Στην ενότητα, που ακολουθεί θα γίνει μια προσπάθεια διερεύνησης του συσχετισμού μεταξύ του άγχους και ΑΓΖ και του κινδύνου εμφάνισης ΚτΜ.

2.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

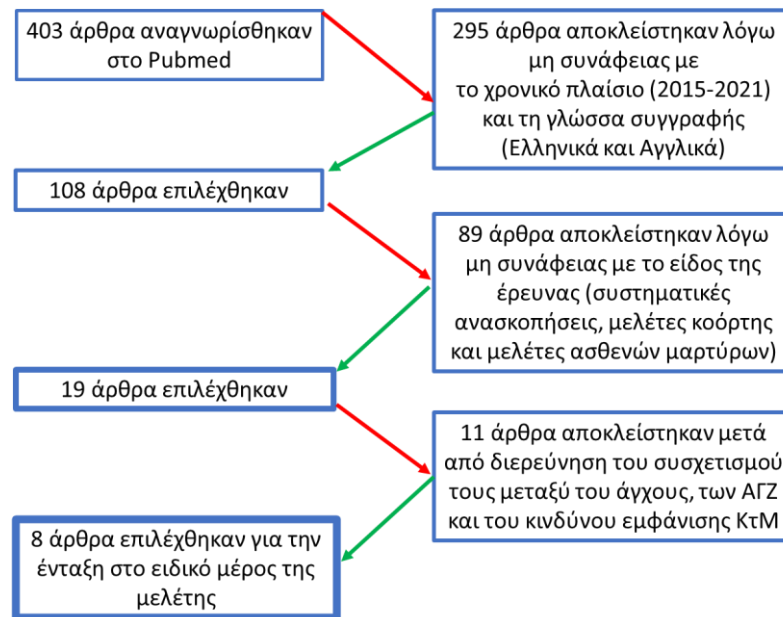
Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση του συσχετισμού μεταξύ του άγχους, των ΑΓΖ και του κινδύνου εμφάνισης ΚτΜ μέσω της μεθόδου της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Για τη διεξαγωγή αυτής της μελέτης τέθηκαν προς αναζήτηση στην μηχανή του διαδικτύου PubMed οι αντίστοιχες λέξεις κλειδιά στην αγγλική και ελληνική γλώσσα: « cancer- καρκίνος, breast cancer- καρκίνος του μαστού, stressful life events- αγχογόνα γεγονότα ζωής, stress-άγχος, στρες» και εντοπίστηκαν 403 άρθρα σχετικά με το θέμα της μελέτης.

Στα επόμενα βήματα τέθηκαν τα παρακάτω κριτήρια ένταξης:

1. Ημερομηνία δημοσίευσης μεταξύ 1-1-2015 έως σήμερα (30-9-2021)
2. Η αρθρογραφία να είναι στην ελληνική ή αγγλική γλώσσα.
3. Η αρθρογραφία να είναι δημοσιευμένη μέσω πανεπιστημιακών ιδρυμάτων, κρατικών ιδρυμάτων και γενικά επίσημων ελληνικών ή παγκόσμιων φορέων.

4. Ο πληθυσμός μελέτης να αφορά γυναίκες πάσχουσες από ΚτΜ.
5. Τα άρθρα να είναι συστηματικές ανασκοπήσεις, μελέτες κοόρτης και μελέτες ασθενών μαρτύρων.

Τα άρθρα που δεν πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια αποκλείστηκαν από την μελέτη (Σχήμα 1)



Σχήμα 1: Διάγραμμα ροής διαλογής των άρθρων

Στο τελικό στάδιο επιλέχθηκαν οι μελέτες, που διερευνούσαν το συσχετισμό μεταξύ του άγχους, των ΑΓΖ και του κινδύνου εμφάνισης ΚτΜ. Έτσι, με βάση τις λέξεις κλειδιά, τον αντίστοιχο χρονικό και γλωσσικό περιορισμό, τον προς μελέτη πληθυσμό, το είδος και την εξειδίκευση των μελετών με το προς διερεύνηση θέμα και μετά την ανάγνωση των τίτλων και των περιλήψεων, επιλέχθηκαν συνολικά οκτώ πρωτότυπες έρευνες. Οι επιλεγμένες έρευνες, που πληρούσαν τα κριτήρια ελήφθησαν σε πλήρες κείμενο, εξετάστηκαν και αναλύθηκαν διεξοδικά για την εξαγωγή συμπερασμάτων στα πλαίσια της μεθοδολογίας της συστηματικής ανασκόπησης. Κατ' εξαίρεση εντάχθηκε στο σύνολο των επιλεγμένων άρθρων και αυτό των Vin-Ravin et al., (2014) λόγω της σημαντικής θεματολογίας του.

2.2 Perception matters: Stressful life events increase breast cancer risk

Σε μελέτη των Fischer, Ziogas & Culver εξετάζεται, υπό του πρίσματος της προσωπικής αντίληψης του άγχους, εάν τα αγχογόνα γεγονότα ζωής αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚτΜ (Fischer, Ziogas & Culver 2018).

Ο ΚτΜ εμφανίζεται ως ο πιο κοινός καρκίνος στις γυναίκες παγκοσμίως και ως γνωστοί παράγοντες κινδύνου εμφανίζονται η προχωρημένη ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό με ΚτΜ, η μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία, η θεραπεία με ορμονικά υποκατάστατα και τα αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά, τα οποία παραπέμπουν κυρίως σε αυξημένη έκθεση σε οιστρογόνα, όπως η πρόωμη εμμηναρχή, η μη τεκνοποίηση και η όψιμη εμμηνόπαυση (Anderson, Schwab & Martinez 2014).

Ωστόσο, εκτιμάται, ότι ένα σημαντικό ποσοστό 60-70% αυτών των ασθενών δεν παρουσιάζουν γνωστούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΚτΜ και αυτός είναι και ο λόγος, που η περαιτέρω διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου καθίσταται αναγκαία.

Το ψυχοκοινωνικό στρες ως παράγοντας κινδύνου για ΚτΜ έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας για αιώνες. Παρόλα αυτά, ένας θετικός συσχετισμός ψυχολογικού άγχους και κινδύνου καρκίνου παραμένει ασαφής.

Είναι αρκετοί οι επιζώντες, που θεωρούν, τις προηγούμενες εμπειρίες άγχους ως βασικούς αιτιολογικούς παράγοντες ανάπτυξης του καρκίνου τους (Dumalaon-Canaria et al., 2014). Ωστόσο, παρά τον σημαντικό αριθμό μελετών, οι οποίες διερευνούν το ρόλο του στρες στην καρκινογένεση του μαστού, δεν έχουν ακόμα εξαχθεί σταθερά συμπεράσματα με τα αποτελέσματα των ερευνών να είναι αντικρουόμενα (Lillberg et al., 2003, Schoemaker et al., 2016).

Μια μεγάλη πρόκληση για τους ερευνητές στην έρευνα σχετική με το άγχος αποτελεί η μέτρηση των επιπέδων του. Αναλύοντας την επίδραση του στρες, προερχόμενη από τα ΑΓΖ, στον κίνδυνο ΚτΜ, οι ερευνητές προσπάθησαν να τυποποιήσουν τη μέτρηση της έκθεσης στο στρες. Τα βασικά όργανα μέτρησης των ΑΓΖ, που χρησιμοποιούνται στις επιδημιολογικές μελέτες, ήταν η κλίμακα αξιολόγησης κοινωνικής αναπροσαρμογής των Holmes & Rahe και η κλίμακα: LEs & Difficulties Brown and Harris (LEDS). Παρά τη χρήση αυτών των οργάνων η μέτρηση του στρες δεν αξιολογείται με άμεσο τρόπο.

2.2.1 Άγχος και καρκινογένεση

Οι ορμόνες του άγχους κορτιζόλη, επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη εμφανίζονται να έχουν καρκινογόνο επίδραση σε καλλιέργειες κυττάρων και σε πειράματα με ζώα. Η αύξηση της κορτιζόλης στον οργανισμό υπό την επίδραση του άγχους προκαλεί μεταβολές στην ανοσολογική απόκριση και αυξημένη σηματοδότηση στον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης- επινεφριδίων. Αυτές οι αλλαγές μειώνουν την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος στο να αναγνωρίζει και να εξουδετερώνει τα καρκινικά κύτταρα (Glaser & Kiecolt-Glaser 2005). Όταν η επίδραση του στρες παρατείνεται χρονικά, τότε οι ιστοί γίνονται μη ευαίσθητοι στη ρύθμιση της κορτιζόλης προωθώντας την ανάπτυξη μιας φλεγμονώδους κατάστασης (Cohen et al., 2012), χαρακτηριζόμενης από αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αυξημένα δραστικά είδη αζώτου και οξυγόνου, τα οποία οδηγούν σε βλάβη του DNA, δυσπλασία και επακόλουθη νεοπλασία (Lu, Ouyang & Huang, 2006).

2.2.2 Η αντίληψη του άγχους

Ο ερευνητής του άγχους ο Selye, ήταν εκείνος, που διατύπωσε την άποψη, ότι το άτομο το ίδιο μέσω της αντίληψής του για το άγχος ορίζει, αν ένας παράγοντας είναι αγχογόνος ή όχι. Εάν ο κινητοποιός παράγοντας ερμηνευθεί από το άτομο ως θετικός ή ωφέλιμος τότε οδηγεί σε κατάσταση ευφορίας, αν ερμηνευθεί ως ανεπιθύμητος ή μη εφικτός τότε οδηγεί σε κατάσταση δυσφορίας (Selye 1976). Η προσωπική αντίληψη για το στρες έχει αποδειχθεί, ότι είναι σημαντική για τον προσδιορισμό του τρόπου με τον οποίο οι αγχογόνοι παράγοντες επηρεάζουν τη φυσιολογία (McEwen 1998).

2.2.3 Η αντίληψη του άγχους και ο κίνδυνος εμφάνισης του ΚτΜ.

Σε μια μεγάλη προοπτική ανάλυση κοόρτης, που διερευνά την επίδραση του αντιλαμβανόμενου καθημερινού στρες στον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ κατά τη διάρκεια 24 ετών παρακολούθησης, παρατηρήθηκε μια διπλού βαθμού αύξηση κινδύνου ΚτΜ σε γυναίκες, που ανέφεραν υψηλά επίπεδα άγχους εν συγκρίσει με γυναίκες, που ανέφεραν καθόλου ή ελάχιστο ψυχικό άγχος (Helgesson et al 2003). Στον αντίποδα μια άλλη προοπτική μελέτη, που εστιάζει στην αντίληψη του καθημερινού στρες εντόπισε μια προστατευτική σχέση μεταξύ των υψηλότερων επιπέδων στρες και κινδύνου ΚτΜ (Nielsen et al., 2005). Ωστόσο, αυτές οι μελέτες ποσοτικοποίησαν το άγχος βάσει αναφορών νευρικότητας και άγχους στην καθημερινή ζωή και όχι μέσα από την αντιμετώπιση της στρεσογόνου δράσης των πιο σημαντικά αρνητικών γεγονότων ζωής, όπως ο θάνατος ενός στενού συγγενή ή η προσβολή από μια σοβαρή ασθένεια. Ανάμεσα

στις μελέτες, που επικεντρώνονται στο άγχος και στην αιτιολογία του ΚτΜ, υπάρχουν πιο αδιάσειστα στοιχεία για την επίδραση του άγχους με τη μορφή σημαντικών γεγονότων ζωής σε αντίθεση με την επίδραση του καθημερινού στρες (Antonova, Aronson, & Mueller 2011).

2.2.4 Διαμόρφωση της αξιολόγησης του άγχους

Οι Antoni et al. ανέπτυξαν ένα βιο-συμπεριφορικό μοντέλο, που εξετάζει τη σχέση μεταξύ ψυχοκοινωνικών παραγόντων και συχνότητας εμφάνισης και ανάπτυξης του καρκίνου. Με βάση αυτό το μοντέλο, το «μακροπεριβάλλον» του καρκίνου εκφράζεται ως το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ του στρες, του περιβάλλοντος και της στάσης, που αναπτύσσει το άτομο απέναντι στον στρεσογόνο παράγοντα, την αντίληψη για τη θεραπεία, και τις ικανότητες αντιμετώπισης (Antoni et al., 2006). Όταν ο παράγοντας της δυσφορίας παραμένει ενεργός για μεγάλο χρονικό διάστημα είναι πιο πιθανό να ενεργοποιήσει τα νευροενδοκρινικά συστήματα του στρες, τα οποία οδηγούν στην έκκριση ορμονών του στρες και νευροπεπτιδίων, τα οποία οδηγούν στην ανάπτυξη καρκίνου (Lutgendorf, & Sood, 2011). Ο τρόπος διαχείρισης των διαπροσωπικών σχέσεων και το ατομικό μοντέλο προσκόλλησης παίζουν σημαντικό ρόλο στο τρόπο που αντιλαμβανόμαστε το στρες και πως το σώμα μας αντιδρά σε αυτό, επηρεάζοντας έτσι την ανάπτυξη του καρκίνου (Pierrehumbert et al., 2012). Για παράδειγμα, η έρευνα των Renzi et al., (2016) έδειξε, ότι μια ιδεατή σχέση τουλάχιστον με έναν από τους γονείς οδηγεί σε ασφαλές στυλ προσκόλλησης, το οποίο μειώνει κατά 62% την πιθανότητα εμπλοκής των λεμφαδένων σε ΚτΜ.

2.2.5 Η σημασία της αξιολόγησης των ΑΓΖ στον κίνδυνο ΚτΜ

Προκειμένου να εξεταστούν πιο διεξοδικά οι επιπτώσεις του στρες με τη μορφή αγχογόνων γεγονότων, η παρούσα μελέτη διερευνά, εάν η προσωπική αντίληψη, που έχει για το στρες μια γυναίκα επηρεάζει τη συσχέτιση μεταξύ των αγχογόνων γεγονότων και του κινδύνου ΚτΜ. Το άγχος σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και υψηλότερη ανάπαυση στην αμυγδαλική δραστηριότητα. Κατανοώντας λοιπόν τον εύλογο ρόλο της κορτιζόλης στην πυροδότηση και την εξέλιξη του καρκίνου η ερευνητική ομάδα υπέθεσε, ότι η αντίληψη του άγχους, που προκύπτει από σημαντικά γεγονότα της ζωής θα αυξήσει τη σηματοδότηση της κορτιζόλης και ως εκ τούτου θα βλάψει την ανοσολογική επιτήρηση συμβάλλοντας στον κίνδυνο ΚτΜ.

2.2.6 Μεθοδολογία

Περιστατικά ασθενών πρωτοπαθούς διηθητικού ΚτΜ με βάση τον πληθυσμό και πληθυσμιακές ομάδες ελέγχου αναγνωρίστηκαν ως μέρος της μελέτης του κληρονομικού ΚτΜ και του καρκίνου των ωοθηκών του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνια, Irvine (CA58860). Τα περιστατικά ασθενών επιλέχθηκαν μέσω του μητρώου του προγράμματος παρακολούθησης του καρκίνου του Orange County (CSPOC). Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα, που αφορούσαν γυναίκες με διεγνωσμένο ΚτΜ ηλικίας από 24 έως 75 ετών για το χρονικό διάστημα από 1^η Μαρτίου 1994 έως 28 Φεβρουαρίου 1995. Γυναίκες της ομάδας μαρτύρων παρόμοιας ηλικίας και φυλής-εθνικότητας, που είχαν αρνητικό ιστορικό καρκίνου, επιλέχθηκαν τυχαία από κατοίκους της κομητείας Orange μεταξύ Δεκεμβρίου 1997 και Φεβρουαρίου 1999. Και οι δύο ομάδες κλήθηκαν να απαντήσουν σε ένα ερωτηματολόγιο επιδημιολογικού παράγοντα κινδύνου (RFQ), που περιλάμβανε εκτενείς πληροφορίες σχετικά με το προσωπικό, κοινωνικό, ιατρικό και οικογενειακό ιστορικό και επιπροσθέτως μια ενότητα ερωτήσεων σχετικά με σημαντικά γεγονότα ζωής. Το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από 719 ασθενείς με ΚτΜ και οι 664 συμπλήρωσαν την ενότητα των γεγονότων ζωής και συμπεριλήφθηκαν στις παρούσες αναλύσεις. Το 94% των ασθενών συμπλήρωσε το ερωτηματολόγιο εντός 3 ετών από τη διάγνωση καρκίνου και 226 άτομα της ομάδας μαρτύρων στο κατάλληλο χρονικό διάστημα ολοκλήρωσαν το ερωτηματολόγιο, εκ των οποίων οι 203 συμπλήρωσαν την ενότητα των γεγονότων ζωής και συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις.

2.2.7 Μετρήσεις

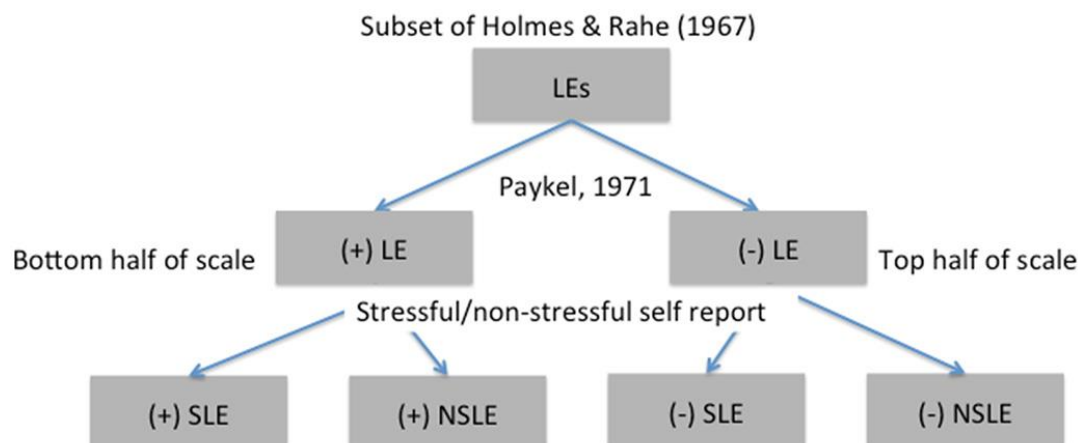
Οι μετρήσεις των ΑΓΖ στο ερωτηματολόγιο RFQ βασίστηκε στην κλίμακα των Holmes & Rahe. Τα γεγονότα, τα οποία εκτιμήθηκαν ως αρνητικά ήταν: ο θάνατος συζύγου, ο θάνατος ενός απογόνου, ο θάνατος στενού προσώπου (αδελφής, αδελφού, συγγενή ή φίλου), ο θάνατος γονέα, η απώλεια εργασίας, ο χωρισμός/διαζύγιο, η κατάσχεση στεγαστικού δανείου ή πτώχευση, η ασθένεια και η ασθένεια στην οικογένεια. Τα εκτιμώμενα γεγονότα ως θετικά ήταν: γάμος, γάμος ενός απογόνου, μετεγκατάσταση, η αγορά σπιτιού, η εγκυμοσύνη, η εγκυμοσύνη ενός παιδιού.

Επίσης οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν σχετικά με ιστορικό αμβλώσεων, γάμου απογόνων και αγορά σπιτιού και εάν εμφανίστηκαν συγκεκριμένα γεγονότα πριν από τη διάγνωση ΚτΜ ή την αντίστοιχη αναφερόμενη ηλικία για την ομάδα των ελέγχων, που ορίζεται ως η ηλικία κατά τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου. Επίσης αξιολογήθηκε, εάν τα γεγονότα αυτά έγιναν αντιληπτά ως αγχωτικά ή μη. Οι συμμετέχοντες

προσδιόρισαν την ηλικία τους, στην οποία συνέβη κάθε συμβάν χρησιμοποιώντας τα ακόλουθα διαστήματα ηλικίας: 10–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59 και ≥ 60 .

2.2.8 Αγχωτικά και μη αγχωτικά γεγονότα ζωής

Στους συμμετέχοντες τέθηκε το ερώτημα, εάν τα γεγονότα της ζωής, θετικά ή αρνητικά, είχαν ένα «μέτριο έως σοβαρό» αντίκτυπο άγχους. Αν «ναι», το γεγονός της ζωής θεωρείται ως «αγχογόνο γεγονός ζωής», εάν «όχι», το συμβάν ζωής θεωρείται «μη αγχογόνο γεγονός ζωής» (Εικ. 5). Επίσης προσδιορίστηκε και το ηλικιακό διάστημα για τα αναφερόμενα γεγονότα. Χρησιμοποιήθηκαν τρεις διαφορετικές παράμετροι για την αξιολόγηση του αποτελέσματος των αγχογόνων ή μη αγχογόνων γεγονότων αναφορικά με τον κίνδυνο ΚτΜ:1) Εμφάνιση αγχογόνου / μη αγχογόνου γεγονότος (ναι/όχι), (2) άθροισμα γεγονότων αγχογόνων/μη αγχογόνων αρνητικής βαρύτητας : 0, 1, 2, 3 και ≥ 4 γεγονότα και (3) άθροισμα γεγονότων αγχογόνων/μη αγχογόνων θετικής βαρύτητας: 0, 1, 2-3, 4-5 και ≥ 6 γεγονότα. Η κατηγορία γεγονότα ζωής έλαβε την τιμή "0", εάν το συμβάν δεν συνέβη και "1," εάν οποιοσδήποτε αριθμός γεγονότων συνέβη στην ίδια κατηγορία (για παράδειγμα, αν κάποια γυναίκα έμεινε έγκυος δύο φορές, η μεταβλητή "εγκυμοσύνη" ελάμβανε την τιμή "1"). Η ομαδοποίηση του αθροίσματος θετικής /αρνητικής βαρύτητας των γεγονότων βασίστηκε στη δημιουργία μιας βάσης δεδομένων μηδενικού γεγονότος ζωής και διαιρώντας την υπόλοιπη κατανομή των γεγονότων στην ομάδα μαρτύρων σε τεταρτημόρια. Κάθε γεγονός στην κατηγορία γεγονότα ζωής συνεισέφερε μια μη σταθμισμένη τιμή «1» στο άθροισμα (εάν είναι γυναίκα είχε δύο εγκυμοσύνες τότε «2» γεγονότα θα προστίθεντο στο άθροισμα αγχωτικά/ μη αγχωτικά γεγονότα). Για το άθροισμα των ΑΓΖ (SLE) τα γεγονότα ζωής, που αξιολογήθηκαν ως μη αγχογόνα (NSLEs), περιλαμβάνονται στη μηδενική βάση δεδομένων των γεγονότων αυτών και για το άθροισμα των αγχογόνων, τα γεγονότα ζωής, που αξιολογήθηκαν ως αγχογόνα συμπεριλήφθηκαν αντίστοιχα στη μηδενική βάση δεδομένων.



Εικόνα 5 Κατηγοριοποίηση των γεγονότων της ζωής σύμφωνα με τη βαρύτητα και το αντιληπτό άγχος. LE: Γεγονότα ζωής, SLE: Αγχогόνα γεγονότα ζωής, NSLE: Μη αγχογόνα γεγονότα ζωής. (+): Θετική βαρύτητα, (-): Αρνητική βαρύτητα (Fischer, Ziogas & Culver 2018)

2.2.9 Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά μεταξύ των ασθενών ΚτΜ και ομάδας μαρτύρων

Ο μέσος όρος ηλικίας των γυναικών με ΚτΜ ήταν ελαφρώς μεγαλύτερος 55,6 από αυτόν των μαρτύρων με 53,6. Επίσης είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό κατά 24,7% συγκρινόμενο με των μαρτύρων 15,3%. Και οι δύο ομάδες ανήκαν στη λευκή φυλή. Η ηλικία της πρώτης τελειόμηνης κύησης για τους μάρτυρες ήταν μικρότερη (23,7) συγκριτικά με την ομάδα των καρκινοπαθών (25,2). Η πλειοψηφία της ομάδας μαρτύρων είχαν παιδιά στην ηλικία ίση ή μικρότερη των 24 ετών (60%) συγκριτικά με την ομάδα των καρκινοπαθών. Όσον αφορά τις παραμέτρους δείκτης μάζας σώματος ΔΜΣ, ηλικία εμμηναρχής, τεκνοποίηση, αριθμός παιδιών, εμμηνοπαυσιακό προφίλ, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, μορφωτικό επίπεδο, ιστορικό καπνίσματος και αλκοόλ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

2.2.10 Περιγραφές ασθενών και μαρτύρων, που εξέλαβαν τα γεγονότα ως αγχογόνα

Γυναίκες προεμμηνοπαυσιακές και περιεμμηνοπαυσιακές, οι οποίες εξέφρασαν τουλάχιστον ένα γεγονός ως αγχογόνο είναι πιθανό να είναι υποψήφιες ως περιστατικά ΚτΜ. Ομοίως άτεκνες γυναίκες και γυναίκες, που τεκνοποίησαν σε ηλικία μεγαλύτερη των 30 και βίωσαν τουλάχιστον ένα γεγονός ζωής ως αγχογόνο είναι πιθανότερο να εμφανίσουν ΚτΜ.

2.2.11 Χαρακτηρισμός των γεγονότων ως αγχογόνων

Όπως ήταν αναμενόμενο, τα αρνητικής βαρύτητας γεγονότα ζωής ήταν πιο πιθανό να χαρακτηριστούν ως αγχογόνα από τα θετικής βαρύτητας. Η απώλεια εργασίας και ο

αποκλεισμός ήταν τα αρνητικής βαρύτητας γεγονότα, που ήταν πιο πιθανό να αναφέρονται ως αγχωτικά μεταξύ της ομάδας ασθενών (89%) και αυτής των μαρτύρων (100%).

2.2.12 Στρεσογόνα και μη στρεσογόνα γεγονότα ζωής και κίνδυνος ΚτΜ

Ενδιαφέρον είναι, ότι οι παράγοντες επανεγκατάσταση και άμβλωση συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο ΚτΜ μόνο, όταν τα γεγονότα έγιναν αντιληπτά ως αγχογόνα. Το ατομικό ιστορικό ασθένειας συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο και στις δύο περιπτώσεις αξιολόγησης ως στρεσογόνο και μη στρεσογόνο. Τα αρνητικής βαρύτητας γεγονότα ζωής συσχετίστηκαν με σημαντική δόσης-απόκρισης αύξηση του κινδύνου ΚτΜ μόνο όταν εκλαμβάνονταν ως αγχωτικά. Η υψηλότερη κατηγορία αγχογόνων γεγονότων αρνητικής βαρύτητας σχετιζόταν με 62% αύξηση του κινδύνου μετά την προσαρμογή με τις συμμεταβλητές ΚτΜ. Στον αντίποδα, τα θετικής βαρύτητας γεγονότα συσχετίστηκαν αθροιστικά με μια μη σημαντική τάση μειωμένου κινδύνου μόνο, όταν τα γεγονότα θεωρήθηκαν ως αγχωτικά.

2.2.13 Συζήτηση

Τα αποτελέσματα, που παρουσιάζονται σε αυτή τη μελέτη υποδηλώνουν, ότι τα γεγονότα ζωής επηρεάζουν με διαφορετικό τρόπο τον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ ανάλογα με την επικρατούσα αντίληψη του άγχους. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης είναι συμβατά με αυτά των Helgesson et al., όπου αναφέρουν, ότι η αντίληψη του άγχους συσχετίστηκε με περίπου 2 φορές αυξημένο κίνδυνο καρκίνου παρόλο, που η μελέτη αυτή αξιολόγησε το καθημερινό άγχος και όχι τα ΑΓΖ (Helgesson et al 2003). Επίσης τα ευρήματα πρέπει να εξεταστούν συνδυαστικά και με άλλους παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν την αντίληψη του στρες όπως η κοινωνική υποστήριξη. Βρέθηκε επίσης, ότι η επανειλημμένη έκθεση σε αρνητικής βαρύτητας γεγονότα ζωής, που θεωρούνται «αγχωτικά» αύξησαν τον κίνδυνο ΚτΜ.

Επομένως, είναι πιθανό τα αρνητικά γεγονότα ζωής να συνεισφέρουν σωρευτικά στην αξιολόγηση των ήδη αυξημένων απαιτήσεων του περιβάλλοντος εν συγκρίσει με τις διαθέσιμους ατομικούς μηχανισμούς αντιμετώπισης, οδηγώντας το άτομο σε κατάσταση δυσφορίας (Lutgendorf & Sood 2011). Επίσης παρατηρήθηκε, ότι άτομα χαμηλής κοινωνικής υποστήριξης, τα οποία βιώνουν έντονου βαθμού ΑΓΖ εμφανίζουν το μεγαλύτερο κίνδυνο. Τα αρνητικής βαρύτητας γεγονότα ζωής είναι πιθανότερο να χαρακτηριστούν ως αγχογόνα και αν αυτά τα γεγονότα είναι επαναλαμβανόμενα τότε

αυξάνεται ο κίνδυνος. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι, ο παράγοντας μετεγκατάσταση χαρακτηριζόμενος ως θετικός στρεσογόνος παράγοντας ήταν ο μόνος, που συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου. Το όφελος των γεγονότων ζωής θετικής βαρύτητας στη μείωση του κινδύνου ΚτΜ παρατηρήθηκε μόνο όταν τα γεγονότα έγιναν αντιληπτά ως αγχογόνα.

Το ατομικό ιστορικό ασθένειας, που ορίζεται ως σοβαρή ασθένεια ή τραυματισμός συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου και για τις δύο περιπτώσεις δηλαδή και όταν εκλαμβάνεται ως αγχωτικό και όταν εκλαμβάνεται ως μη αγχωτικό.

Οι νεότερες γυναίκες φαίνεται να είναι περισσότερο ευάλωτες στις επιπτώσεις του στρες. Τα αποτελέσματά υποδεικνύουν, ότι τα αγχογόνα γεγονότα έχουν ισχυρότερη επίδραση στην εμφάνιση προ και περιεμμηνοπαυσιακού κινδύνου ΚτΜ σε σχέση με τον μετεμμηνοπαυσιακό κίνδυνο. Σε μελέτη, στην οποία δόθηκε έμφαση στον ΚτΜ σε νεαρές γυναίκες, τα αγχογόνα γεγονότα συσχετίστηκαν αθροιστικά με αύξηση του κινδύνου ΚτΜ κατά 62% (Peled et al., 2008). Είναι πιθανό, ότι τα αγχογόνα γεγονότα εμφανίζουν ισχυρότερη επίδραση στα βασικά επίπεδα οιστρογόνων κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών ετών.

Επίσης τα αγχογόνα γεγονότα φαίνεται να επιδρούν σημαντικά στον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ μεταξύ άτεκνων γυναικών και γυναικών, που τεκνοποίησαν σε μεγάλη ηλικία. Πολλές μελέτες έχουν δείξει, ότι όσο νεότερη είναι μια γυναίκα στην πρώτη της εγκυμοσύνη, τόσο μειώνεται ο κίνδυνος ΚτΜ (Kelsey, Gammon, & John 1993). Αυτό το εύρημα βασίζεται στο γεγονός, ότι ο μαστικός αδένας υφίσταται πλήρη διαφοροποίηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οδηγώντας τον ιστό του μαστού σε αυξημένη αντίσταση έναντι της διαδικασίας της καρκινογένεσης (Russo, & Russo 1997).

Οι ασθενείς με ΚτΜ και οι ομάδες μαρτύρων δεν εμφάνισαν διαφορετικό πρότυπο της αντίληψης των αγχογόνων γεγονότων. Η αντίληψη του στρες και στις δύο ομάδες ακολούθησε μια προβλέψιμη πορεία. Η πιθανότητα να αναφερθεί ένα συμβάν ως αγχογόνο ακολούθησε την κατηγοριοποίησή βαρύτητας με βάση την Κλίμακα Paykel (1971). Ωστόσο, δεδομένης της σωρευτικής επίδρασης των αγχογόνων γεγονότων αναφορικά με τον κίνδυνο ΚτΜ, φαίνεται, ότι η ομάδα των ασθενών εμφανίζει περισσότερο άγχος μέσω των γεγονότων ζωής αρνητικής βαρύτητας και πιθανότατα να μην είναι το ίδιο καλά οχυρωμένη απέναντι στο άγχος σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων.

2.2.14 Μελλοντικές προτάσεις και συμπεράσματα

Από την παρούσα μελέτη προκύπτει η αναγκαιότητα της περαιτέρω διερεύνησης της επίδρασης των ΑΓΖ στον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η αξιολόγηση των μετρήσεων κορτιζόλης κατεχολαμινών και οιστραδιόλης θα επιτρέψει στους ερευνητές να κατανοήσουν καλύτερα τον μηχανισμό πίσω απ τον οποίο συντελούνται νευροενδοκρινικές αλλαγές, οι οποίες ευθύνονται για την καρκινογένεση στο μαστό. Επίσης προτείνεται μια περαιτέρω διερεύνηση της συνεισφοράς εκείνων των παραγόντων, που επιδρούν μεταξύ καρκινοπαθών και ομάδας μαρτύρων διαφοροποιώντας την αντίδρασή τους ως προς τις στρεσογόνες καταστάσεις. Τα ερωτηματολόγια και οι συνεντεύξεις, που χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως σε μια προσπάθεια τυποποίησης της έκθεσης στο άγχος αγνοούν τη σημασία της αλληλεπίδρασης ενός ατόμου με το περιβάλλον του σε συνδυασμό με τους εκάστοτε ατομικούς μηχανισμούς αντιμετώπισής του. Επίσης, προτείνεται η χρήση ενός αναδιαμορφωμένου οργάνου αξιολόγησης του άγχους, που να επικεντρώνεται αποκλειστικά στη μακροχρόνια επίδραση των γεγονότων ζωής στον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ.

Συμπερασματικά, αυτή η μελέτη καταδεικνύει, ότι η αξιολόγηση του άγχους πρέπει να αντιμετωπιστεί στη βάση μιας μελλοντικής επιδημιολογικής διερεύνησης των ΑΓΖ και του κινδύνου ΚτΜ. Τα αρνητικής βαρύτητας γεγονότα ζωής φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο σε μια σχέση δόσης-απόκρισης μόνο, όταν αυτά εκλαμβάνονται ως αγχωτικά. Οι νεότερης ηλικίας γυναίκες, οι άτοκες γυναίκες και οι γυναίκες, που τεκνοποιούν σε μεγάλη ηλικία φαίνεται να είναι περισσότερο ευαίσθητες στις επιπτώσεις του στρες. Επιπροσθέτως θα πρέπει να διεξαχθεί έρευνα εξετάζοντας ειδικά την επίδραση της αντίληψης του άγχους στον προεμμηνοπαυσιακό κίνδυνο ΚτΜ σύμφωνα με τους μοριακούς υποτύπους καρκίνου.

2.3 Stress exposure in significant relationships is associated with lymph node status in breast cancer

Σε έρευνα των Renzi et al., (2016) εξετάζεται, αν η έκθεση στο άγχος, που αφορά σημαντικές σχέσεις ζωής, σχετίζεται με λεμφαδενική διήθηση στο μαστό.

Όταν η αντιληπτή ένταση ενός γεγονότος ή μιας κατάστασης υπερβαίνει τα αποθέματα αντοχής του ατόμου (όπως ο τρόπος αντιμετώπισης και η κοινωνική υποστήριξη), το

νευρικό σύστημα ενεργοποιεί σηματοδοτικά μονοπάτια, που οδηγούν στην απελευθέρωση κατεκολαμίνων, κορτικοστεροειδών, οπιοειδών και φλεγμονωδών μορίων, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος. Πολλά από αυτά τα φυσιολογικά μονοπάτια σχετίζονται με την ανάπτυξη και μετάσταση καρκίνου, όπως για παράδειγμα, οι κατεκολαμίνες και τα γλυκοκορτικοειδή, που φαίνεται να έχουν κάποιο προσδιοριστικό ρόλο στο μικροπεριβάλλον του όγκου (Lutgendorf & Sood 2011). Για αυτό το λόγο προέκυψε η υπόθεση, ότι η έκθεση στο άγχος της ζωής μπορεί να συσχετιστεί με την εμφάνιση και ανάπτυξη του καρκίνου. Η γονική μέριμνα μπορεί επίσης να διαδραματίσει ένα ρόλο στον προσδιορισμό της ευπάθειας, όσον αφορά διάφορες ασθένειες συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης και ανάπτυξης του καρκίνου (Tacon 2002). Στην πραγματικότητα, το **πρώιμο άγχος**, το οποίο έγινε βίωμα μέσω των σχέσεων προσκόλλησης, μπορεί να καταστήσει το άτομο ευαίσθητο σε πιθανούς στρεσογόνους παράγοντες στη μετέπειτα ζωή του και μπορεί επίσης να καθορίσει, εκείνο τον τρόπο με τον οποίο τα γεγονότα ζωής επηρεάζουν μονοπάτια, που σχετίζονται με τον καρκίνο (Weaver et al., 2004). Σε πειράματα με ζώα έχει αποδειχθεί, ότι τα πρότυπα μητρικής φροντίδας επηρεάζουν σημαντικά τη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων και των διεργασιών ανοσίας στη μετέπειτα ζωή (Weaver et al., 2004, Fish et al., 2004). Στους ανθρώπους οι σχέσεις προσκόλλησης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της αντίδρασης του παιδιού σε στρεσογόνες ή τρομακτικές εμπειρίες και επηρεάζουν κριτικά τη συναισθηματική ρύθμιση στην ενήλικη ζωή (Bowlby 1973). Μελέτες ανέφεραν, ότι άτομα, που περιέγραψαν τις γονεϊκές τους σχέσεις ως λιγότερο στενές, στοργικές και προστατευτικές είχαν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο (Grassi, & Molinari 1987, Thomas, Duszynski, & Schaffer 1979). Όσον αφορά τις γυναίκες με ΚτΜ εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα σκορ στην αποφυγή προσκόλλησης και στον συναισθηματικό έλεγχο συγκριτικά με τις υγιείς γυναίκες (Tacon, Caldera, & Bell 2001). Τα γεγονότα της ζωής, ως παράγοντας επιρροής έχουν συσχετιστεί κατά το παρελθόν με την επιβίωση και τη θνησιμότητα από τον ΚτΜ, ωστόσο δεν έχει καταστεί σαφές, εάν μια τέτοια συσχέτιση επηρεάζεται από τις γονεϊκές σχέσεις. Η παρούσα μελέτη αξιολόγησε την έκθεση στο στρες λαμβάνοντας υπόψη τόσο τις γονεϊκές σχέσεις, όσο και τα σημαντικά γεγονότα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, σε σχέση με προγνωστικούς παράγοντες του καρκίνου (π.χ. στάδιο, αγγειακή διήθηση και λεμφαδενική διήθηση). Διερευνήθηκε, αν ο γονικός δεσμός και τα συμβάντα ζωής συσχετίστηκαν με προγνωστικές μεταβλητές σε δείγμα γυναικών, που χειρουργήθηκαν

για πρωτοπαθή ΚτΜ. Σε ταύτιση με σύνολο ερευνών, που υποδεικνύουν τη συμμετοχή του άγχους στις μεταστατικές διαδικασίες τέθηκε το ερώτημα, εάν το άγχος, που προέρχεται από πρώιμες δυσλειτουργικές γονικές σχέσεις και τα επαναλαμβανόμενα ΑΓΖ, μπορεί να έχουν κάποιο ρόλο στην πρόγνωση του ΚτΜ.

2.3.1 Μέθοδοι

Ασθενείς με επιβεβαιωμένη ιστολογική διάγνωση ΚτΜ αναγνωρίστηκαν μέσω δύο βάσεων δεδομένων: την Ιδρυματική βάση δεδομένων για τον ΚτΜ και το Μητρώο Όγκων του Ευρωπαϊκού Ινστιτούτου Ογκολογίας. Οι ασθενείς συγκατατέθηκαν γραπτώς ως προς τη συμμετοχή τους στην έρευνα.

Το δείγμα αποτελούνταν από γυναίκες νοσηλευόμενες, που είχαν διαγνωστεί με πρώιμο ΚτΜ και είχαν υποβληθεί σε τμηματεκτομή ή ολική μαστεκτομή τη χρονική περίοδο μεταξύ Ιουλίου του 2011 και Δεκεμβρίου του 2012. Αποκλείστηκαν τα σοβαρά ψυχιατρικά και νευρολογικά περιστατικά, ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρκίνου και διαγνώσεις καλοήθους όγκου. Συμμετείχαν 167 γυναίκες εκ των οποίων οι 123 παρείχαν επαρκή στοιχεία για πλήρη ανάλυση δεδομένων. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, τα τεστ ολοκληρώθηκαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Όταν αυτό δεν ήταν δυνατό, προγραμματίστηκε ένα ραντεβού εντός μιας εβδομάδας από το εξιτήριο κατά την πρώτη επίσκεψη στο χειρουργό.

2.3.2 Μετρήσεις

Γονεϊκές σχέσεις. Χρησιμοποιήθηκε η ιταλική έκδοση του Οργάνου Γονεϊκού Δεσμού (PBI) ένα αυτοδιαχειριζόμενο ερωτηματολόγιο, που μετρά τις αντιλήψεις για τις γονεϊκές συμπεριφορές από την παιδική ηλικία έως την εφηβεία (μέχρι την ηλικία των 16 ετών). Αποτελεί κλίμακα 25 στοιχείων, η οποία προσδιορίζει δύο διαστάσεις: μία σε σχέση με τη γονική μέριμνα (12 στοιχεία) και μια σχετικά με την υπερπροστασία ή τον έλεγχο (13 στοιχεία). Το άτομο πρέπει βάσει της προσωπικής του εμπειρίας να αξιολογήσει την πατρική και μητρική φιγούρα. Οι απαντήσεις βαθμολογούνται σε κλίμακα Likert 4 βαθμών (0 = Πολύ απίθανο, 3 = Πολύ πιθανό). Με βάση τα σκορ, που αποδίδονται στις διαστάσεις φροντίδα και έλεγχος κάθε γονέας μπορεί να ενταχθεί στις ακόλουθες κατηγορίες:

1. «στοργικός περιορισμός», που χαρακτηρίζεται από υψηλή φροντίδα και υψηλό έλεγχο-προστασία.
2. «έλεγχος δίχως φροντίδα» με υψηλό έλεγχο-προστασία και χαμηλή φροντίδα.

3. «βέλτιστη ανατροφή των παιδιών» με υψηλή φροντίδα και χαμηλή προστασία-έλεγχο.
4. «Αμελής ανατροφή των παιδιών» με χαμηλή φροντίδα και χαμηλή προστασία-έλεγχο.

Με βάση τη θεωρία της προσκόλλησης, η γονεϊκή φροντίδα έχει πολύ σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της σχέσης προσκόλλησης και για αυτό το λόγο αυτή η μέτρησή της θεωρείται ένας αντιπροσωπευτικός δείκτης της ποιότητας της σχέσης προσκόλλησης (Parker, Tupling, & Brown 1979)

Αγχογόνα γεγονότα ζωής: Η ιταλική έκδοση της κλίμακας Συνέντευξη για Πρόσφατα Γεγονότα ζωής (Paykel, Prusoff & Uhlenhuth 1971) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της συχνότητας και του αντίκτυπου των αγχωτικών γεγονότων καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Στις συνεντεύξεις συμμετείχε είτε ένας κλινικός ψυχολόγος είτε ένας εκπαιδευμένος ερευνητής. Η κλίμακα αποτελείται από 61 γεγονότα ζωής διακρινόμενη περαιτέρω σε δέκα τομείς (εργασία, εκπαίδευση, οικονομικά προβλήματα, υγεία, πένθος, μετανάστευση, συναισθηματική ζωή, νομικά ζητήματα, οικογενειακές σχέσεις και συζυγικές σχέσεις). Συμπεριλήφθηκε ένας επιπλέον ξεχωριστός τομέας στα στοιχεία, που αφορούν το άγχος σχετικά με την εγκυμοσύνη. Οι ασθενείς υπέδειξαν πόσες φορές στη ζωή τους βίωσαν το κάθε γεγονός, το έτος κατά το οποίο συνέβη και να ταξινομήσουν τον αντίκτυπό του.

2.3.3 Αποτελέσματα

Η μέση ηλικία των γυναικών ήταν τα 50 έτη και το 75% είχαν τουλάχιστον πτυχίο δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης. Το 77% του δείγματος ήταν παντρεμένοι ή είχαν σταθερή σχέση, ενώ το 20% ήταν άγαμοι (ποτέ παντρεμένος, χωρισμένος, διαζευγμένος ή χήρος). Σε ποσοστό περισσότερο από το 40% υπήρχε οικογενειακό ιστορικό ΚτΜ και οι διηθητικοί καρκίνοι ήταν η πλειοψηφία (94%). Όσον αφορά τη λεμφαδενική διήθηση η μέση ηλικία δε διέφερε (για τα περιστατικά με λεμφαδενική διήθηση 51 έτη, ενώ για αυτά χωρίς 50 έτη). Η αναλογία των ασθενών με διήθηση των λεμφαδένων βρέθηκε οριακά σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς με ιστορικό συμβάντων συναισθηματικού στρες (τουλάχιστον ένα γεγονός στην ίδια κατηγορία συνέβη περισσότερο από μία φορά) από ό,τι σε ασθενείς χωρίς επαναλαμβανόμενα γεγονότα άγχους. Γεγονότα ζωής σχετιζόμενα με άγχος, που προκύπτουν κατά τη μετανάστευση δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με την κατάσταση των λεμφαδένων. Κανένας συσχετισμός δεν βρέθηκε

σχετικά με άλλους προγνωστικούς παράγοντες. Οι κατηγορίες συμβάντων άγχους δεν διέφεραν σημαντικά ανάλογα με την κατάσταση των λεμφαδένων. Όταν όμως κατηγοριοποιήθηκε το «στυλ γονεϊκών σχέσεων» κατά το βέλτιστο (N = 51, 44%) έναντι άλλων (N = 64, 56%), όσον αφορά τη σχέση με τη μητέρα ή τον πατέρα (τουλάχιστον μία βέλτιστη γονεϊκή σχέση έναντι καμίας βέλτιστης γονεϊκής σχέσης), βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την κατάσταση των λεμφαδένων. Τα ΑΓΖ και οι τύποι γονεϊκών σχέσεων συνδέονται σημαντικά με μια θετική λεμφαδενική κατάσταση, ανάλογα με την ηλικία και το στάδιο του όγκου. Μια βέλτιστη σχέση με τουλάχιστον έναν γονέα μειώνει τον κίνδυνο λεμφαδενικής προσβολής, ενώ τα ΑΓΖ αυξάνουν τον κίνδυνο λεμφαδενικής προσβολής, αλλά με μια συσχέτιση οριακά σημαντική.

2.3.4 Συζήτηση

Στη μελέτη αυτή βρέθηκε, ότι ελλείπει τουλάχιστον μιας βέλτιστης γονεϊκής σχέσης η πιθανότητα λεμφαδενικής διήθησης αυξήθηκε σημαντικά. Το επαναλαμβανόμενο άγχος αναφορικά με τις διαπροσωπικές σχέσεις βρέθηκε οριακά σημαντικά σχετιζόμενο με αυξημένο κίνδυνο λεμφαδενικής διήθησης. Το μασχαλιαίο λεμφαδενικό στάτους θεωρείται ως ο βασικότερος προγνωστικός παράγοντας για τον ΚτΜ (Donegan 1997). Τα δεδομένα της έρευνας προσθέτουν σε προηγούμενα στοιχεία σχετικά με την επίδραση της κοινωνικής υποστήριξης και των ΑΓΖ στον ΚτΜ υποδηλώνοντας, ότι οι σημαντικές σχέσεις μπορεί να έχουν καθοριστικό ρόλο ως προς την ανθεκτικότητα του ατόμου στις ασθένειες. Μια σειρά από μελέτες έδειξαν, ότι το άγχος κατά την παιδική ηλικία μπορεί να οδηγήσει αργότερα στη ζωή σε πιο έντονες συναισθηματικές και φυσιολογικές αντιδράσεις σε τρομακτικά ή προκλητικά γεγονότα (Heim et al 2008), οδηγώντας κατά συνέπεια σε ανισορροπία στην απόκριση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) και σε αυξημένη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Το υψηλότερο άγχος προσκόλλησης κατά την ενήλικη ζωή συνδέεται θετικά με υψηλότερη έκκριση κορτιζόλης στη φάση του οξέος στρες και συσχετίζεται αρνητικά με την απόκριση της κορτιζόλης κατά την αφύπνιση (Quirin, Pruessner & Kuhl 2008). Αποτελεί ενδιαφέρον το γεγονός, ότι τα μη φυσιολογικά ημερήσια επίπεδα κορτιζόλης υποδεικνύουν μια πρόιμη θνησιμότητα στον ΚτΜ, ανεξάρτητα από άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου (Sephton et al., 2000).

Όταν η μητρική φροντίδα είναι ανεπαρκής ή οι επιγενετικές διεργασίες αναστέλλονται σε πρώιμες κρίσιμες περιόδους, διατηρείται μια κατάσταση υπερμεθυλίωσης σε γενετικές θέσεις σχετικές με μονοπάτια του άγχους (Kaffman, & Meaney 2007). Ένας τέτοιος

μηχανισμός μπορεί να εξηγήσει το πώς η μητρική φροντίδα μπορεί να επηρεάσει την ευαλωτότητα του ατόμου κατά την ενήλικη ζωή (Tasón 2002).

Οι αγχογόνες εμπειρίες προκαλώντας την απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών και κατεχολαμίνων φαίνεται να παίζουν ρόλο στην αγγειογένεση του όγκου. Μια μη βέλτιστη σχέση προσκόλλησης μπορεί επίσης να έχει ρόλο στον προσδιορισμό των προφλεγμονωδών αποκρίσεων. Για παράδειγμα οι ανεπιθύμητες εμπειρίες της παιδικής ηλικίας σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούσας IL-6, γνωστή ως ένας παράγοντας, που εμπλέκεται στην εμφάνιση και προαγωγή του ΚτΜ (Knüpfer, & Preiß 2007). Αντίθετα, η μητρική φροντίδα μειώνει την παραγωγή της IL-6 και την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα-KB (NFκB) σε άτομα, που εκτίθενται σε αγχογόνες εμπειρίες ζωής (Chen et al.,2011). Είναι σημαντικό, ότι ο πυρηνικός παράγοντας KB σχετίζεται με τη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων του μαστού, προάγοντας τις μεταστάσεις και μπορεί έτσι να εξηγηθεί εν μέρει η σχέση μεταξύ των γονεϊκών σχέσεων, των συναισθηματικών αγχογόνων καταστάσεων και της λεμφαδενικής διήθησης. Ο παράγοντας KB είναι υπεύθυνος για την έκκριση ενός ενζύμου του COX 2, το οποίο μπορεί να αυξήσει την αγγειογένεση στον ΚτΜ και να οδηγήσει σε προσβολή των λεμφαδένων. Δευτερευόντως η μεγαλύτερη έκφραση της COX 2 οδηγεί σε λεμφαδενική μετάσταση (Costa et al.,2002).

Η ανασφαλής γονεϊκή προσκόλληση και το συναισθηματικό άγχος μπορούν να επηρεάσουν την πρόγνωση του καρκίνου προωθώντας την κατάθλιψη και τις επιβλαβείς συμπεριφορές υγείας (γνωστοί παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα ή το αλκοόλ). Ωστόσο, καθώς η μελέτη εστιάζει στις μεταβλητές της πρόγνωσης ένας έμμεσος συσχετισμός αναμένεται να επηρεάσει ευρύτερα τις μεταβλητές αυτές. Το γεγονός, ότι τόσο ο γονεϊκός δεσμός όσο και το συναισθηματικό στρες δείχνουν προς τον ίδιο προγνωστικό παράγοντα, αυτό υποδηλώνει, ότι ένας κοινός μηχανισμός βρίσκεται υποκείμενος.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν αναδρομικές μετρήσεις για την αξιολόγηση της ποιότητας των γονεϊκών σχέσεων και της εμφάνισης ΑΓΖ. Αυτό επιλέχθηκε για το λόγο του, ότι η συσσώρευση του δια βίου συναισθηματικού άγχους μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη και την πρόγνωση του ΚτΜ (Lillberg et al., 2003).

2.3.5 Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη υποδεικνύει, ότι ο μη βέλτιστος γονεϊκός δεσμός και πιθανώς τα αγχογόνα γεγονότα, που αφορούν τη συναισθηματική σφαίρα σε όλη τη διάρκεια της ζωής, συνδέονται θετικά με τη λεμφαδενική διήθηση στον ΚτΜ. Παρόλο, που οι δυσλειτουργικές γονεϊκές σχέσεις και το συναισθηματικό στρες μπορεί να μην ευθύνονται με άμεσο τρόπο για την εμφάνιση του καρκίνου, αυτοί όμως οι παράγοντες θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις υποκείμενες κυτταρικές και μοριακές διεργασίες, οι οποίες διευκολύνουν την ανάπτυξη κακοήθων κυττάρων και κατά αυτόν τον τρόπο προδιαθέτουν για υψηλότερες πιθανότητες μεταστατικής νόσου.

Οι περιορισμοί της μελέτης εστιάζονται στο μικρό δείγμα και στην παρατηρητική φύση της μελέτης, η οποία δεν επιτρέπει την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.

2.4 World War II-related post-traumatic stress disorder and breast cancer risk among Israeli women: a case-control study

Σε μελέτη των Vin-Raviv et al., (2014) διερευνάται η σχέση της Διαταραχής Μετατραυματικού Άγχους (PTSD) κατά τον Β Παγκόσμιο Πόλεμο και του κίνδυνου εμφάνισης ΚτΜ μεταξύ των Ισραηλινών γυναικών.

Το Ολοκαύτωμα έχει εξεταστεί ευρέως ως μια περίοδος υπεύθυνη για την εμφάνιση μετατραυματικού άγχους και συναφών διαταραχών στους επιζώντες, με αντικρουόμενα συμπεράσματα. Κάποιες μελέτες αναφέρουν, ότι οι Εβραίοι επιζώντες του ολοκαυτώματος παρουσιάζουν έντονες και παρατεταμένες ψυχολογικές διαταραχές (Kuch & Cox 1992, Landau & Litwin, 2000), ενώ αντίθετα άλλες αναφέρουν, ότι η ψυχολογική προσαρμογή των επιζώντων του Ολοκαυτώματος είναι εντός του φυσιολογικού εύρους (Barel et al.,2010). Κάποιες μελέτες, που έχουν συμπεριλάβει επιζώντες του Ολοκαυτώματος και τους συγκρίνουν με ομάδες μαρτύρων εξετάζοντας την υγεία τους, δεν έχουν εστιάσει στις τραυματικές εμπειρίες των συμμετεχόντων, οι οποίες πιθανά να συμβάλλουν στην ευπάθεια του οργανισμού (Dekel and Hobfoll, 2007). Επίσης η πλειοψηφία των μελετών για τους επιζώντες του Ολοκαυτώματος έχουν επικεντρωθεί σε έναν κλινικό πληθυσμό, ο οποίος βρίσκεται σε αναζήτηση βοήθειας και για αυτό ίσως το λόγο τα αποτελέσματα των μετρήσεων να έχουν χειρότερο σκορ (Peretz et al., 1994). Είναι σημαντικό να εξεταστούν οι μακροπρόθεσμες ψυχοσωματικές επιπτώσεις σε πληθυσμιακά δείγματα επιζώντων του Ολοκαυτώματος. Οι Glaesmer et al. ερεύνησαν ένα δείγμα 1.456 ηλικιωμένων Γερμανών, που συμμετείχαν στον Β'

Παγκόσμιο Πόλεμο και διαπίστωσαν, ότι τα άτομα με τρέχουσα PTSD είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο διάγνωσης καρκίνου την τελευταία πενταετία εν συγκρίσει με εκείνα χωρίς μετατραυματική διαταραχή (Glaesmer et al., 2010). Η περίπτωση των Εβραίων επιζώντων του Ολοκαυτώματος αποτελούν μια ευκαιρία να μελετηθούν οι μακροπρόθεσμες ψυχοσωματικές επιπτώσεις ενός τεράστιου τραύματος καθώς και οι σοβαρές επιπτώσεις στρεσογόνων παραγόντων, όπως η πείνα και οι κοινωνικές και σωματικές κακουχίες (Shasha 2002).

Στην παρούσα έρευνα εξετάστηκε η σχέση μεταξύ PTSD, αποδιδόμενου στον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο και κινδύνου ΚτΜ μεταξύ Εβραίων επιζώντων κατοίκων του Ισραήλ. Επίσης, μελετήθηκε η σχέση μεταξύ της PTSD προερχόμενου από τον Β Παγκόσμιο Πόλεμο και της πείνας, η οποία ήταν έντονη εκείνη την περίοδο, καθώς επίσης εξετάστηκε και ο αντίκτυπος των δύο συνιστωσών στον κίνδυνο έκθεσης σε ΚτΜ. Επίσης, με βάση προηγούμενα ευρήματα των (Davies et al., 2011), οι ερευνητές υπέθεσαν, ότι οι επιζώντες του Ολοκαυτώματος πάσχοντες από ΚτΜ θα υιοθετούσαν αρνητικές συμπεριφορές υγείας (π.χ. υψηλότερα επίπεδα καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ) ως τεχνικές διεξόδου από το άγχος συχνά συνδεόμενες με Διαταραχή Μετατραυματικού Άγχους, οι οποίες μπορεί από μόνες τους να αυξήσουν τον κίνδυνο για ΚτΜ.

2.4.1 Μέθοδοι

2.4.1.1 Συμμετέχοντες

Στην έρευνα συμπεριελήφθησαν γυναίκες με ιστολογική επιβεβαίωση καρκίνου in situ ή διηθητικού ΚτΜ μεταξύ του 2005 και 2010. Επιλέχθηκαν μέσα από αρχεία ογκολογικών, ακτινολογικών τμημάτων καθώς και από τα εξωτερικά ογκολογικά ιατρεία πέντε ισραηλινών ιατρικών κέντρων. Οι μάρτυρες επιλέχθηκαν τυχαία μέσω διαφόρων οργανώσεων εθελοντικής βοήθειας για Εβραίους επιζώντες του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, όπως π.χ. το «Amcha», το Κίνημα Kibbutz , τοπικά τμήματα ευημερίας, οίκοι ευημερίας και ειδικοί ξενώνες. Οι προϋποθέσεις ένταξης στη μελέτη ήταν η γυναίκα να είναι Εβραία κάτοικος του Ισραήλ, να έχει γεννηθεί στην Ευρώπη πριν από το 1945 και να έχει ζήσει υπό το ναζιστικό καθεστώς κατά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο (1939- 1945) για τουλάχιστον έξι μήνες. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτελούσε η προϋπάρχουσα διάγνωση πρωτοπαθούς καρκίνου (εξαιρουμένου του πλακώδους και βασικοκυτταρικού καρκινώματος), η άνοια ή η νόσος του Άλτσχάιμερ και η

μετανάστευση στο Ισραήλ μετά το 1989. Συνολικά 65 ασθενείς με ΚτΜ και 200 μάρτυρες πήραν μέρος στη μελέτη.

2.4.2 Μετρήσεις

Η κάθε συμμετέχουσα στην έρευνα κλήθηκε να συμπληρώσει ένα έντυπο συγκατάθεσης. Σε όλους τους συμμετέχοντες ελήφθησαν συνεντεύξεις στα σπίτια τους από ειδικά εκπαιδευμένο άτομο. Μέσω του ερωτηματολογίου συλλέχθηκαν δημογραφικά στοιχεία όπως ηλικία, χώρα γέννησης, γάμος και εργασιακή κατάσταση, εκπαίδευση, εισόδημα, βαθμός θρησκευτικής πίστης. Επίσης συλλέχθηκαν στοιχεία συμπεριφοράς υγείας όπως Δείκτης Μάζας Σώματος, σωματική δραστηριότητα, κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ, μαιευτικά και γυναικολογικά δεδομένα όπως ηλικία κατά την εμμηναρχή, εμμηνορροϊκά μοτίβα, αριθμός κύσεων, αριθμός εν ζωή τέκνων, ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό, δυσκολία στη σύλληψη, θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, συνολική διάρκεια του θηλασμού, χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών. Συλλέχθηκαν στοιχεία της εμμηνόπαυσης, όπως η ηλικία κατά την εμμηνόπαυση, η θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης, ιστορικό χειρουργικής επέμβασης ή αν διενεργήθηκε χειρουργική εμμηνόπαυση. Τέλος, συλλέχθηκαν δεδομένα οικογενειακού ιστορικού ΚτΜ και των ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένων μεταλλάξεων BRCA1 και BRCA2.

Το ερωτηματολόγιο περιείχε επίσης ερωτήσεις σχετικά με την PTSD οφειλόμενη στο Β' Παγκόσμιο Πόλεμο, ερωτήσεις σχετικές με ΑΓΖ και τον θερμιδικό περιορισμό κατά τη χρονική εκείνη περίοδο.

2.4.3 Διαταραχή Μετατραυματικού Άγχους προερχόμενη από το Β Παγκόσμιο Πόλεμο

Η διαταραχή PTSD αξιολογήθηκε μέσω ενός αυτοαναφερόμενου διαγνωστικού και στατιστικού ερωτηματολογίου (DSM-IV), που ήταν γραμμένο στην Εβραϊκή γλώσσα, το οποίο αξιολογούσε την ένταση (πχ. τον αριθμό των συμπτωμάτων) όσο και το διαφορικό προφίλ των συμπτωμάτων του υποκειμένου, διαμορφώνοντας μια άμεση εικόνα για το αν κάποιο άτομο έπασχε από τέτοιου είδους διαταραχή ή όχι. Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 17 δηλώσεις, που αντιστοιχούν στις 17 συμπτώματα της διαταραχής. Το υποκείμενο διαγνώστηκε με μετατραυματική διαταραχή, εάν έχει βιώσει ένα τραυματικό γεγονός και εάν αναγνώριζε ένα ή περισσότερα συμπτώματα, τρία ή περισσότερα συμπτώματα αποφυγής και δύο ή περισσότερα συμπτώματα διέγερσης (Solomon and

Horesh, 2007). Στην παρούσα μελέτη, ζητήθηκε από κάθε συμμετέχοντα να υποδείξει, εάν είχε βιώσει ή όχι το καθένα από τα στοιχεία της λίστας κατά τον περασμένο μήνα και να τα αξιολογήσει από 1 (καθόλου) έως 4 («συνήθως ναι»).

2.4.4 Επιπρόσθετα τραυματικά γεγονότα

Η λίστα με τα τραυματικά γεγονότα περιλάμβανε 13 γεγονότα όπως: θύμα σεξουαλικής επίθεσης, σε κίνδυνο τραυματισμού ή θανάτου, μάρτυρας ενός εγκλήματος, μάρτυρας σοβαρού τροχαίου ατυχήματος, απώλεια ενός στενού συγγενή. Επίσης ζητήθηκε από την κάθε συμμετέχουσα να υποδείξει, εάν είχε βιώσει καθένα από τα προαναφερόμενα γεγονότα μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο. Η συνολική βαθμολογία υπολογίστηκε ως ο αριθμός των γεγονότων, που είχε βιώσει η συμμετέχουσα, από το τέλος του Β' Παγκοσμίου Πολέμου μέχρι σήμερα.

2.4.5 Η έκθεση στην πείνα κατά το Β Παγκόσμιο Πόλεμο

Χρησιμοποιήθηκαν τρεις δείκτες, για να κατατάξουν την έκθεση στην πείνα:

A) Βαθμολόγηση της έκθεσης στην πείνα. Η κάθε συμμετέχουσα δήλωνε τον τόπο διαμονής της κατά τον πόλεμο όπως γκέτο, στρατόπεδα συγκέντρωσης, ζώντας κρυμμένη με ψεύτικη ταυτότητα κτλ. Η κάθε τοποθεσία αντιστοιχίζοταν με ένα αναφερόμενο επίπεδο περιορισμού των θερμίδων πολλαπλασιαζόμενο με το χρόνο σε μήνες παραμονής σε κάθε τοποθεσία, καλύπτοντας τη συνολική χρονική περίοδο του Β' Παγκοσμίου Πολέμου (1 Σεπτεμβρίου 1939–8 Μαΐου 1945) και εν συνεχεία συνοψίζοντας μεταξύ των τοποθεσιών, δίνοντας μια ατομική βαθμολογία, συνεχούς έκθεσης στην πείνα (Vin-Raviv et al., 2011, Vin-Raviv et al., 2012). Η ατομική βαθμολογία της πείνας κατηγοριοποιήθηκε σε ήπια, μέτρια ή σοβαρή.

B) Βαθμολόγηση των συμπτωμάτων πείνας

Κάθε συμμετέχουσα ρωτήθηκε, αν είχε βιώσει κάποιο από τα 17 σχετιζόμενα με την πείνα συμπτώματα π.χ. απώλεια βάρους, διάρροια, κοιλιακό οίδημα, οίδημα ποδιών και χεριών, πολουρία, ελλείψεις βιταμινών και διαταραχές, όπως σκορβούτο, ραχίτιδα, νυχτερινή τύφλωση, αναιμία, βρογχοκήλη, αμηνόρροια ή ακανόνιστη έμμηνο ρύση, ή υπερτρίχωση και αλλαγή φωνής (Winick & Osnos 1979). Το κάθε σύμπτωμα αναφερόταν μία μόνο φορά και όλα τα συμπτώματα συνοψίζονταν με σκοπό να αποδώσουν μια βαθμολογία συμπτωμάτων πείνας κυμαινόμενα από 0–17 (Vin-Raviv et al., 2011, Vin-Raviv et al., 2012).

Γ) Βαθμολόγηση αυτοαντίληψης πείνας

Η συμμετέχουσα ρωτήθηκε, αν βίωσε την πείνα στο κάθε σημείο διαμονής της κατά το Β' Παγκόσμιο Πόλεμο και της ζητήθηκε επίσης να το κατατάξει. Η διαμορφούμενη κλίμακα κυμαινόταν από το 1 (καθόλου) έως το 4 (πολύ μεγάλης έκτασης). Η βαθμολογία εξήχθη κατά μέσο όρο από όλες τις τοποθεσίες κατά τη διάρκεια του πολέμου με σκοπό να αποδοθεί η αυτοαντιληπτή βαθμολόγηση της πείνας (Vin-Raviv *et al.*, 2011, Vin-Raviv *et al.*, 2012).

2.4.6 Αποτελέσματα

Βασικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων:

Η μέση ηλικία των γυναικών με ΚτΜ κατά τη φάση της συνέντευξης ($76,2 \pm 5,7$) ήταν μικρότερη από αυτή των μαρτύρων ($78,3 \pm 5,6$). Μεταξύ των καρκινοπαθών, μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών ανέφεραν, ότι είχαν ακαδημαϊκά πτυχία (32,3%), ενώ μεταξύ των μαρτύρων, οι περισσότερες γυναίκες δεν είχαν ακαδημαϊκό πτυχίο (46,5%). Διαφορές, όσον αφορά το μηνιαίο εισόδημα του νοικοκυριού, το επίπεδο τήρησης των θρησκευτικών καθηκόντων ή την οικογενειακή κατάσταση μεταξύ ασθενών και μαρτύρων δεν παρατηρήθηκαν.

Εμπειρίες του Β' Παγκοσμίου Πολέμου και κίνδυνος καρκίνου:

Οι γυναίκες ασθενείς ήταν νεότερες των 7 ετών κατά την έναρξη του πολέμου σε ποσοστό 49,2% έναντι των μαρτύρων 27%. Από τους τρεις δείκτες, που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του κινδύνου καρκίνου, μόνο αυτός της έκθεσης της πείνας ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ ασθενών και μαρτύρων (167,3 έναντι 119,5 αντίστοιχα, με την υψηλότερη τιμή να αντιστοιχεί στην υψηλότερη έκθεση).

Συμπεριφορές υγείας:

Οι γυναίκες της ομάδας μαρτύρων ήταν πιθανότερο να είναι υπέρβαρες (46,7%), ενώ οι γυναίκες ασθενείς ήταν πιο πιθανό να είναι παχύσαρκες (33,9%, $p = 0,01$). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τη συμπεριφορά τους ως προς τη συνήθεια του καπνίσματος, την κατανάλωση αλκοόλ ή τη σωματική δραστηριότητα.

Αναπαραγωγικά και γυναικολογικά χαρακτηριστικά:

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων σχετικά με τα αναπαραγωγικά και γυναικολογικά χαρακτηριστικά, που προαναφέρθηκαν, όπως η

ηλικία εμμηναρχής, η έμμηνος ρύση, ο αριθμός κυήσεων, ο αριθμός εν ζωή τέκνων, η δυσκολία σύλληψης, η ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό, ο θηλασμός κτλ.

Η PTSD ήταν σημαντικά πιο διαδεδομένη στην ομάδα ασθενών έναντι των μαρτύρων (29,2 % έναντι 15,5%, $p = 0,01$). Η ομάδα ασθενών ανέφερε υψηλότερα επίπεδα εμφάνισης των συμπτωμάτων και για τις τρεις κατηγορίες των συμπτωμάτων. Ωστόσο, μια στατιστικά σημαντική διαφορά ήταν παρούσα μόνο όσον αφορά την έντονης μορφής συμπτωματολογία (2,7 έναντι 2,4 για την ομάδα ασθενών έναντι των μαρτύρων). Γενικά δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων σχετικά με την έκθεση στο ψυχολογικό τραύμα μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο.

Επίσης, όσον αφορά το συσχετισμό μεταξύ της PTSD και της πείνας, που σχετίζεται με τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο, αξιολογούμενης με βάση τους τρεις δείκτες, διαφάνηκε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων της αγχώδους διαταραχής και της βαθμολογίας της αυτοαντίληψης της πείνας (3,0 για όσους έχουν διαγνωστεί με διαταραχή έναντι 2,5 για όσους δεν έχουν).

Όσον αφορά την PTSD και τον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ υπήρξε ένας σημαντικός συσχετισμός μεταξύ τους. Σε ένα μοντέλο προσαρμοσμένο ως προς την ηλικία στην έναρξη του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, την εξατομικευμένη βαθμολογία για την πείνα, το επίπεδο εκπαίδευσης και το Δείκτη Μάζας Σώματος, ο συσχετισμός μετριάστηκε και έγινε στατιστικά ασήμαντος. Εν συνεχεία, μετά την προσαρμογή για τη βαθμολογία της αυτο-αντίληψης της πείνας ο συσχετισμός έγινε ισχυρός και στατιστικά σημαντικός. Ακολουθώντας μια επιπλέον προσαρμογή, όσον αφορά το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, τη βαθμολογία των συμπτωμάτων πείνας και το συνολικό αριθμό των τραυματικών γεγονότων ζωής, η συσχέτιση μεταξύ της PTSD και του κινδύνου ΚτΜ παρέμεινε σημαντική (OR = 2,89, 95% CI = 1,14–7,31).

Σε μια περαιτέρω προσπάθεια διερεύνησης μιας πιθανής τροποποίησης του συσχετισμού μεταξύ PTSD και κινδύνου του καρκίνου, αναφέρονται τα αποτελέσματα ενός στρωματοποιημένου μοντέλου προσαρμοσμένου ως προς τη βαθμολογία της αυτοαντίληψης της πείνας, την ηλικία κατά την έναρξη του Πολέμου, το επίπεδο εκπαίδευσης και το Δείκτη Μάζας Σώματος, με ξεχωριστές αναλύσεις για γυναίκες, που παρουσίασαν ήπια και σοβαρή πείνα κατά τη διάρκεια του Πολέμου, με βάση τις ατομικές βαθμολογίες πείνας. Αποδεικνύεται, ότι η συσχέτιση μεταξύ PTSD και ΚτΜ τροποποιείται με βάση το επίπεδο της αντιλαμβανόμενης πείνας. Ο συσχετισμός μεταξύ

των δύο παραγόντων είναι πιο ισχυρός για τις γυναίκες, που εκτέθηκαν σε έντονη πείνα (OR = 5,85, 95% CI = 1,49–22,90) συγκριτικά με αυτές, που εκτέθηκαν σε ήπια πείνα (OR = 0,89, 95% CI = 0,09–9,27).

2.4.7 Συζήτηση και συμπεράσματα

Σε αυτή τη μελέτη, εξετάστηκε ο συσχετισμός μεταξύ της PTSD προερχόμενης από τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο και του επακόλουθου κινδύνου ΚτΜ σε Εβραίες γυναίκες επιζήσασες του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, διερευνώντας, εάν αυτή η επίδραση επηρεάστηκε από τον παράγοντα της πείνας. Διαπιστώθηκε ένας γραμμικός, σημαντικός συσχετισμός μεταξύ του σκορ της αυτοαντίληψης της πείνας και της PTSD σχετιζόμενης με τον Πόλεμο ως εξής: όσο μεγαλύτερη είναι η βαθμολογία της πείνας, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα μετατραυματικής διαταραχής. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη ήταν και αυτή των Yehuda et al, που υποστηρίζουν, ότι οι γυναίκες, που εκτέθηκαν σε σοβαρή και παρατεταμένη πείνα διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για PTSD (Yehuda et al., 2009). Επίσης αποδείχθηκε και ένας ισχυρός συσχετισμός μεταξύ της PTSD και του ΚτΜ άμεσα επηρεαζόμενου από την έκθεση στην έντονη πείνα αλλά όχι ισχυρός για γυναίκες εκτιθέμενες σε μέτριου βαθμού πείνα. Μια πιθανή εξήγηση, όσον αφορά τα ευρήματα αυτά είναι τα χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης, που παρατηρήθηκαν σε άτομα με μετατραυματική διαταραχή, τα οποία μπορεί να αντικατοπτρίζουν μια προϋπάρχουσα ευπάθεια σχετιζόμενη με την ανάπτυξη διαταραχής μετά από έκθεση σε τραύμα (Yehuda 2002).

Επίσης, όσον αφορά τη διερεύνηση της συμπεριφοράς υγείας μεταξύ της ομάδας μελέτης και ελέγχου δε βρέθηκε καμία αξιόλογη διαφορά εν αντιθέσει με τα αποτελέσματα άλλων μελετών, που καταδεικνύουν άμεση σχέση μεταξύ της PTSD και του καπνίσματος, της κατανάλωσης αλκοόλ και μειωμένης φυσικής δραστηριότητας (Zen et al., 2012) και οι οποίες κατ' επέκταση συνδέονται με κίνδυνο ΚτΜ και μειωμένη επιβίωση (Davies, Batehup, & Thomas 2011).

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματά της μελέτης υποδηλώνουν, ότι η σχετιζόμενη με το Β Παγκόσμιο Πόλεμο PTSD μπορεί να συνδέεται με μακροχρόνιο κίνδυνο για ΚτΜ σε έναν ευαίσθητο πληθυσμό. Η παρούσα μελέτη βοήθησε στον εντοπισμό μιας ομάδας δυνητικά υψηλού κινδύνου για ΚτΜ, αυτής των επιζώντων του Ολοκαυτώματος, που εκτέθηκαν σοβαρά στην πείνα και πιθανόν να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον αιτιολογικό μηχανισμό δημιουργίας του ΚτΜ. Επίσης μπορεί να προσθέσει στοιχεία στην

επιστημονική βιβλιογραφία, που συνδέει την πρόωμη έκθεση σε αγχογόνα γεγονότα και τον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ στη μετέπειτα ζωή.

2.5 Impact of lifestyle and psychological stress on the development of early onset breast cancer

Σε μελέτη των Li et al., (2016) διερευνάται η επίδραση του τρόπου ζωής και του ψυχολογικού άγχους στην ανάπτυξη του πρώιμου ΚτΜ.

Λόγω του διττού χαρακτήρα αυτής της μελέτης στο παρόν κεφάλαιο θα γίνει διεξοδική ανάλυση μόνο στο κομμάτι, που αφορά στην επίδραση του άγχους και των ψυχολογικών παραγόντων στην εμφάνιση του καρκίνου.

Τα τελευταία χρόνια τα περιστατικά εμφάνισης ΚτΜ σε νεαρότερες ηλικίες έχουν σημειώσει παγκοσμίως μια ανοδική τάση. Κατά προσέγγιση το 11% των ασθενών αυτών είναι ηλικίας 35 έως 45 ετών (De Bree et al., 2010).

Ο Ασιατικός πληθυσμός εμφανίζει σημαντικά υψηλότερο ποσοστό νέων ηλικιακά ασθενών με ΚτΜ συγκριτικά με το δυτικό πληθυσμό και το 9,5% έως 12% των ασθενών με ΚτΜ στην Ασία βρίσκεται εντός αυτού του νεαρού ηλικιακού εύρους. (Han et al., 2004). Προσφάτως, το ποσοστό διάγνωσης ΚτΜ έχει αυξηθεί με ταχείς ρυθμούς σε νεαρές γυναίκες στην Κίνα και το ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ αυτών των νεαρών ασθενών εμφανίζεται υψηλότερο συγκριτικά με τις γυναίκες ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο ανακοίνωσε στατιστικά στοιχεία, που αναφέρουν, ότι οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 40 ετών αντιπροσωπεύουν το 12,56% όλων των διαγνώσεων καρκίνου στην Κίνα το 2008 (Ferlay et al., 2008). Μελέτες από διαφορετικές περιοχές της Κίνας τόνισαν, ότι οι παράγοντες κινδύνου είναι κυρίως βιολογικής αιτιολογίας (ηλικία εμμηναρχής, διάρκεια θηλασμού, εμμηνόπαυση και ιστορικό χρήσης αντισυλληπτικών σκευασμάτων), ψυχολογικής αιτιολογίας (ψυχικό στρες, κατάθλιψη, αρνητικά γεγονότα ζωής και μακροχρόνια κατάθλιψη) και κοινωνικής αιτιολογίας (παθητικό κάπνισμα και περιβαλλοντική ρύπανση) παράγοντες. Δεδομένης της σταδιακής αύξησης της συχνότητας εμφάνισης του πρώιμου ΚτΜ, η έρευνα αυτή μελετά τον τρόπο ζωής και το στάτους των νέων ασθενών πριν από την προσβολή της νόσου με σκοπό να εντοπιστούν οι παράγοντες εκείνοι, που σχετίζονται με την πρόωμη εμφάνιση του. Διερευνώνται οι βασικοί φυσιολογικοί και ψυχολογικοί παράγοντες κινδύνου των νεαρών ασθενών με γνώμονα το βιοψυχοκοινωνικό ιατρικό μοντέλο και

διερευνάται και ο αντίκτυπος του τρόπου ζωής και του ψυχολογικού στρες στην εμφάνιση του πρώιμου ΚτΜ, παρέχοντας έτσι μια βάση για τη δημιουργία των σχετικών στρατηγικών πρόληψης.

2.5.1 Υλικά και Μέθοδοι

2.5.1.1 Έγκριση ηθικής δεοντολογίας

Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε από την Επιστημονική και Ηθική Επιτροπή του Κέντρου Καρκίνου της Σαγκάης, του Πανεπιστημίου Fudan. Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν και συγκατατέθηκαν γραπτώς. Επίσης τα άτομα στην παρούσα μελέτη έχουν δώσει γραπτή συγκατάθεση για τη δημοσίευση των στοιχείων και δεδομένων.

2.5.1.2 Μελέτη πληθυσμού και συλλογή δεδομένων

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη στο Κέντρο Καρκίνου της Σαγκάης για το χρονικό διάστημα μεταξύ Μαΐου του έτους 2013 και Μαΐου του 2015. Συμπεριελήφθησαν σε αυτή τη μελέτη ασθενείς νεότεροι των 40 ετών με ΚτΜ, που εισήχθησαν στο τμήμα Χειρουργικής Μαστού στο Κέντρο Καρκίνου της Σαγκάης του Πανεπιστημίου Fudan. Η ομάδα ασθενών έπασχε από ΚτΜ, ενώ η ομάδα μαρτύρων αποτελούνταν από γυναίκες με καλοήγη νόσο του μαστού. Για την ομάδα ασθενών τα κριτήρια ένταξης ήταν τα ακόλουθα: ύπαρξη παθολογικής διάγνωσης ΚτΜ, επίπεδο στοιχειώδους εκπαίδευσης ή υψηλότερη, ηλικία 40 ετών, απουσία παρελθούσας ή τρέχουσας ψυχικής ασθένειας ή απώλειας συνείδησης και συμφωνία συμμετοχής στη μελέτη. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής: πιθανή μετάσταση, παρουσία αρθρίτιδας, σοβαρή καρδιαγγειακή νόσος, διαβήτη ή εγκεφαλική δυσλειτουργία. Για την ομάδα μαρτύρων τα κριτήρια ένταξης ήταν τα εξής: συμφωνία και ικανότητα να συμμετάσχουν στην έρευνα, πρωτοβάθμια εκπαίδευση ή ανώτερη, ηλικία ίση ή νεαρότερη των 40 ετών, χωρίς προηγούμενη ή τρέχουσα ψυχική ασθένεια ή απώλεια συνείδησης και παθολογική διάγνωση καλοήθους όγκου του μαστού. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής: παρουσία αρθρίτιδας, σοβαρή καρδιαγγειακή νόσος, διαβήτη ή εγκεφαλική δυσλειτουργία. Οι κατάλληλες προς επιλογή γυναίκες εντοπίστηκαν στο τμήμα του κέντρου καρκίνου από ερευνητές και αφού τους εξήγησαν τις λεπτομέρειες της έρευνας ζήτησαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους. Μετά τη συναίνεση διανεμήθηκαν ερωτηματολόγια και τους γνωστοποίησαν, ότι τα ερωτηματολόγια αυτά είχαν σκοπό τη διερεύνηση της κατάστασης τους πριν προσβληθούν από την ασθένεια.

2.5.1.3 Μέθοδοι διεξαγωγής της μελέτης

Η παρούσα μελέτη ασθενών-μαρτύρων σχεδιάστηκε με σκοπό τη συλλογή δεδομένων αναφορικά με τους παράγοντες κινδύνου, που σχετίζονται με την πρόιμη εμφάνιση ΚτΜ και διερεύνησε την επίδραση του τρόπου ζωής και του ψυχολογικού στρες ως προς την ανάπτυξή του.

Με βάση το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο σύγχρονης ιατρικής του καθηγητή Engel, το οποίο αποδίδει την αιτία μιας ασθένειας σε ένα σύνολο παραγόντων κι όχι μόνο σε έναν βιολογικό παράγοντα και τονίζοντας την επίδραση των ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων στην ανθρώπινη υγεία (Zhang 2009), χρησιμοποιήθηκε ένα αυτο-σχεδιασμένο δομημένο ερωτηματολόγιο για τη λήψη πληροφοριών και από τις δύο ομάδες, οι οποίες καλύπτουν δημογραφικούς παράγοντες, αναπαραγωγικούς παράγοντες, παράγοντες τρόπου ζωής και ψυχολογικούς παράγοντες. Οι δημογραφικοί παράγοντες περιελάμβαναν 7 στοιχεία, οι γυναικείοι αναπαραγωγικοί παράγοντες 9, οι παράγοντες του τρόπου ζωής περιελάμβαναν 22 στοιχεία. Οι ψυχολογικοί παράγοντες εξετάστηκαν μέσα από ερωτήσεις, που προέκυψαν από το ερωτηματολόγιο Stress Survey for Groups (PSSG) και από 13 ακόμα ερωτήσεις, που προέκυψαν μέσω φυσιολογικών ψυχολογικών στοιχείων σχεδιασμένων μέσα από τη βιβλιογραφία και την κλινική εμπειρία. Το ερωτηματολόγιο περιείχε έως και 44 ερωτήσεις των 3 επίπεδων αξιολόγησης συμπεριλαμβανομένων γεγονότων ζωής, συναισθηματικής εμπειρίας και απαντήσεων, όσον αφορά γεγονότα και διαθέσεις. Γεγονότα ζωής, στα οποία γίνεται αναφορά είναι ο θάνατος συζύγου ή συγγενών, προβλήματα γάμου όπως διαζύγιο ή χωρισμός, μεταβολές στην επαγγελματική κατάσταση, οι οικονομικές δυσκολίες, και οι μεταβολές στην υγεία. Όσον αφορά τη συναισθηματική κατάσταση γίνεται διάκριση μεταξύ αρνητικού συναισθήματος και θετικού. Τα αρνητικά συναισθήματα περιελάμβαναν φόβο, ανησυχίες, κατάθλιψη, νευρικότητα, λύπη, αδυναμία κ.λπ. Τα θετικά συναισθήματα περιελάμβαναν απόλαυση, ευτυχία, ενθουσιασμό κ.λπ. Οι απαντήσεις, όσον αφορά σε πραγματικά περιστατικά και διαθέσεις περιείχαν μια θετική και αρνητική αντιμετώπιση των πραγμάτων. Μια θετική αντιμετώπιση των καταστάσεων περιλάμβανε το να ξεχνά κάποιος δυστυχισμένα πράγματα το συντομότερο δυνατό, μετατρέποντας τους αρνητικούς παράγοντες σε θετικούς γρήγορα, προσπαθώντας να βρει βοήθεια, να δημιουργήσει ένα διαφορετικό περιβάλλον, να αντιμετωπίσει τα προβλήματα με χιουμοριστική διάθεση κ.λπ. Η αρνητική στάση απέναντι στα πράγματα περιελάμβανε το συναίσθημα του θυμού, την απώλεια της ψυχραιμίας, το ξέσπασμα σε κλάματα, την

κατανάλωση αλκοόλ και τη συνήθεια του καπνίσματος κλπ. Επίσης συλλέχθηκαν από τους ερευνητές 17 πληροφοριακά στοιχεία, που αφορούσαν ύψος, βάρος, ηλικία εμμηναρχής και εμμηνόπαυσης, πρώτη γέννηση, οικογενειακό ιστορικό κτλ.

2.5.2 Αποτελέσματα

Από τις 891 ασθενείς, που προσεγγίστηκαν μόνο οι 582 συγκατατέθηκαν να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο και ήταν ηλικίας ίσης ή μικρότερης των 40 ετών με κακοήγη νόσο του μαστού και 540 ασθενείς αντίστοιχων ηλικιών με καλοήγη νόσο. Η σύγκριση των 2 ομάδων δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία εμμηναρχής, στον αριθμό των αμβλώσεων, στον αριθμό των εν ζωή τέκνων, στις συνθήκες εμμηνόρροιας, στα συμπτώματα του μαστού, στην κατανάλωση αλκοόλ, στην κατανάλωση τσαγιού και καφέ, στις καθημερινές δραστηριότητες, την ώρα ύπνου, τη διάρκεια χρήσης του υπολογιστή, την ένταση κατά την εργασία, τα διατροφικά είδη του νοικοκυριού και διατροφικές συνήθειες, τη λήψη υγιεινών συμπληρωμάτων διατροφής, την κατανάλωση οικιακού πόσιμου νερού και τις διαπροσωπικές σχέσεις. Τα αποτελέσματα μεταξύ άλλων έδειξαν, ότι η δυσαρμονία στο γάμο, η συχνή κατάθλιψη και οι αρνητικές συναισθηματικές εμπειρίες σχετίζονται σημαντικά με την πρώιμη εμφάνιση ΚτΜ. Αυξημένος κίνδυνος επίσης αποδόθηκε στην ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού καρκίνου, όσον αφορά τη νόσο και σε ιστορικό γυναικολογικού χειρουργείου.

2.5.3 Συζήτηση και συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη εξετάζει τους παράγοντες κινδύνου τους σχετιζόμενους με την πρώιμη εμφάνιση ΚτΜ στην Κίνα. Οι ψυχολογικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της συχνής κατάθλιψης και του στρες, επιδρούν στην ανοσοποιητική λειτουργία, η οποία, με τη σειρά της, προδιαθέτει το άτομο στην ανάπτυξη καρκίνου. Οι Gross, Gallo & Eaton έθεσαν υπό μελέτη άτομα για 24 χρόνια με σκοπό να μελετήσουν τη σχέση μεταξύ συναισθημάτων και καρκίνου και τα αποτελέσματα έδειξαν μια στατιστικά σημαντική διαφορά, όσον αφορά την κατάθλιψη για τις γυναίκες με ΚτΜ. Το επίπεδο του άγχους επίσης αύξανε σημαντικά τον κίνδυνο (Gross, Gallo & Eaton 2010). Σε ανασκοπική μελέτη των Butow et al. διαπιστώθηκε, ότι η συναισθηματική κατάθλιψη και η αλεξιθυμία είναι ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες για τον ΚτΜ σε νεαρές γυναίκες (Butow et al., 2000).

Η παρούσα μελέτη κατέδειξε, ότι η συχνή κατάθλιψη και οι αρνητικές συναισθηματικά εμπειρίες συσχετίστηκαν με την ανάπτυξη του πρώιμου ΚτΜ, με αναλογίες κινδύνου

1,32 (95% CI: 1,00–1,75) και 1,15 (95% CI: 1,03–1,29), αντίστοιχα, τα οποία έρχονται σε συμφωνία με τη διαπίστωση, ότι η συναισθηματική καταστολή αυξάνει τον ΚτΜ. Η ισορροπία των νευροενδοκρινών ορμονών στις γυναίκες επηρεάζεται εύκολα από το ψυχολογικό τραύμα και οι μακροχρόνια δυσμενείς συναισθηματικές εμπειρίες μπορεί να οδηγήσουν σε υπερπλασία των μαστικών επιθηλιακών κυττάρων και κατ' επέκταση σε καρκίνο (Su et al., 2005).

Ο εξαντλητικός ρυθμός της αστικής ζωής και οι κοινωνικές πιέσεις ωθούν τις νέες γυναίκες στην αναζήτηση της γρήγορης επιτυχίας χωρίς ανάπαυση, ωθώντας τον οργανισμό σε μια μακροχρόνια αγχογόνα διαδικασία, που οδηγεί σε εξάντληση, σωματική δυσφορία, ψυχική κατάθλιψη, μειωμένη αυτορρύθμιση και καταστολή της ανοσίας του σώματος και της ενδοκρινικής ισορροπίας. Όλα αυτά τα στοιχεία μπορεί να μειώσουν την αντίσταση του οργανισμού στους παράγοντες, που συντελούν στην καρκινογένεση.

Τα αρνητικά γεγονότα και τα ΑΓΖ παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΚτΜ (Ollonen, Lehtonen & Eskelinen 2005). Σε προοπτική μελέτη των Michael et al. παρακολούθηθηκαν 84.334 γυναίκες κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου 7,6 ετών και διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος καρκίνου στις γυναίκες εκείνες, οι οποίες ανέφεραν ένα αρνητικό γεγονός ζωής σε σύγκριση με την ομάδα γυναικών, που δεν ανέφεραν σχετικό γεγονός. Τα αρνητικά γεγονότα ζωής όπως το διαζύγιο ή ο χωρισμός, ο θάνατος συζύγου και το πένθος αποδίδουν τις μεγαλύτερες επιπτώσεις και πιθανόν η παθογένεια μπορεί να σχετίζεται με ορμονικές διεργασίες ή άλλους μηχανισμούς (Michael et al 2009).

Η παρούσα μελέτη έδειξε, ότι οι βαθμολογίες των ΑΓΖ για τις νεαρές γυναίκες μεταξύ των 2 ομάδων ήταν σημαντικά διαφορετική. Στη λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης ο παράγοντας της συζυγικής δυσαρμονίας εντοπίστηκε ως υψηλός παράγοντας κινδύνου.

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη ασθενών-μαρτύρων εκτός από τους παράγοντες, που αφορούν την ηλικία τεκνοποίησης, την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού ΚτΜ και το ιστορικό ύπαρξης γυναικολογικού χειρουργείου, ο τρόπος ζωής και οι ψυχολογικοί παράγοντες παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ στις νέες γυναίκες. Δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στο συσχετισμό αυτών των δύο παραγόντων με τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου, τονίζοντας τη σημασία των ψυχολογικών παραγόντων ως προς την πρόληψη της εμφάνισης του πρώιμου ΚτΜ.

2.6 Psychological stress and breast cancer incidence: a systematic review

Σε μελέτη συστηματικής ανασκόπησης των Chiriac, Baban & Dumitrascu (2018) διερευνάται η επίδραση του ψυχολογικού άγχους στην εμφάνιση ΚτΜ.

Κατά τον 20^ο αιώνα η συσσώρευση γνώσεων, όσον αφορά το άγχος και τους μηχανισμούς του σε συνδυασμό με μια τάση διερεύνησης της επίδρασης των ορμονών του άγχους στην εμφάνιση του καρκίνου έχουν οδηγήσει σε μία πληθώρα μελετών. Τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών εμφανίζονται αντικρουόμενα και κυμαίνονται από καμία σχέση μεταξύ των δύο έως στενή σχέση μεταξύ τους. Οι μετααναλύσεις, που έλαβαν χώρα κατά τη διάρκεια των επόμενων ετών δεν κατέληξαν σε αξιόπιστα συμπεράσματα (Petticrew, Fraser, & Regan 1999, Duijts, Zeegers & Borne 2003).

Ο σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκοπικής μελέτης είναι να απαντηθεί η ακόλουθη ερώτηση: οι γυναίκες, που εκτίθενται στο άγχος είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν ΚτΜ από αυτές, που δεν εκτίθενται σε αυτό;

2.6.1 Μέθοδοι

Κατά τη συστηματική αυτή ανασκόπηση έγινε αναζήτηση στη βάση δεδομένων Pubmed χρησιμοποιώντας διαφόρους συνδυασμούς των λέξεων κλειδιά « άγχος», « ψυχολογικό άγχος», « γεγονότα ζωής», « καρκίνος του μαστού», « καρκίνωμα ή νεοπλασία». Όλα τα δημοσιευμένα άρθρα εντοπίστηκαν χωρίς χρονικό όριο, με βάση τον τίτλο και την περίληψη. Κατόπιν οι προς επιλογή μελέτες ελήφθησαν σε πλήρες κείμενο και αναλύθηκαν διεξοδικά προκειμένου να εξεταστεί, αν πληρούν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη αυτή. Προκειμένου να αξιολογηθεί η μεθοδολογική ποιότητα των μελετών, κάθε άρθρο υποβαλλόταν σε έλεγχο μέσω της λίστας ελέγχου Downs & Black (Downs & Black 1998)

Τα κριτήρια ένταξης στην έρευνα ήταν τα εξής:

1. Τα άρθρα να αποτελούν μελέτες ασθενών-μαρτύρων, μελέτες κοόρτης ή τυχαιοποιημένες έρευνες.
2. Γυναίκες μεγαλύτερες των 18 ετών, διαγνωσμένες με πρώιμο ΚτΜ.
3. Προοπτικές μελέτες με παρακολούθηση τουλάχιστον 5 ετίας.

4. Μελέτες, που περιελάμβαναν ποσοτική ή ημιποσοτική μέθοδος μέτρησης του άγχους.
5. Μελέτες γραμμένες στα Αγγλικά, Ρουμάνικα ή Γαλλικά.

Κριτήρια Αποκλεισμού:

1. Μελέτες που ανέλυσαν το άγχος, το οποίο προκαλείται από τον τρόπο ζωής, το εργασιακό περιβάλλον ή από τη διαταραχή PTSD.
2. Μελέτες που εξέταζαν το άγχος σε γυναίκες με ιατρικό ψυχιατρικό ιστορικό.
3. Μελέτες, οι οποίες υπονοούσαν το ρόλο του άγχους ως προς την υποτροπή ή την πρόγνωση του ΚτΜ.
4. Μελέτες, που θεωρούσαν τη θεραπεία ως ένα αγχογόνο παράγοντα.
5. Μελέτες, που περιλάμβαναν τη χρήση μη συμβατικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, όπως μασάζ, ρεφλεξολογία, βελονισμό, επίγνωση με σκοπό τη μείωση του στρες
6. Ανασκοπήσεις και μετααναλύσεις

2.6.2 Αποτελέσματα

Με γνώμονα την παραπάνω μέθοδο αναζήτησης επιλέχθηκαν 52 άρθρα προς ανάλυση από αρχικό αριθμό 1813 άρθρων, χρονικής περιόδου από το 1966 έως το Μάρτιο του 2016. Τα άρθρα ήταν μελέτες ασθενών-μαρτύρων ή μελέτες κοόρτης. Όλες οι μελέτες αξιολογήθηκαν με βάση τη λίστα ελέγχου Downs and Black, κρίθηκαν ως ποιοτικές και συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Για κάθε άρθρο, που περιλήφθηκε στην παρούσα μελέτη, ελέγχθηκε το έτος δημοσίευσης, ο τύπος της μελέτης, ο αριθμός ασθενών-μαρτύρων, το είδος του άγχους και η χρονική περίοδος διεξαγωγής της έρευνας. Οι 52 μελέτες διεξήχθησαν σε βάθος 47 ετών και οι περισσότερες μελέτες προέρχονταν από την Ευρώπη ή την Αμερική και δημοσιεύτηκαν στην Αγγλική γλώσσα.

Η διάκριση των μελετών έγινε με βάση το σχεδιασμό τους, αναγνωρίζοντας 16 αναδρομικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων, μία αναδρομική μελέτη κοόρτης, 20 περιορισμένης προοπτικής μελέτες, 5 προοπτικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων και 10 προοπτικές μελέτες κοόρτης. Ο συνολικός αριθμός των περιστατικών ΚτΜ, που αναλύθηκαν ήταν 29057 σε ένα συνολικό αριθμό περίπου 700000 γυναικών. Όσον αφορά την επιλογή των συμμετεχόντων, επιλέχθηκαν περιπτώσεις είτε από τα νοσοκομεία για 9 μελέτες είτε μέσα από τον γενικό πληθυσμό για 22 μελέτες. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν επίσης από μια ομάδα γυναικών με υποψία νόσου σε 18 μελέτες ή από μια ομάδα προ συμπτωματικού ελέγχου για 3 μελέτες. Για τις μελέτες ασθενών-

μαρτύρων η ομάδα ασθενών επιλέχθηκε μέσα από τα νοσοκομεία ή μέσα από το γενικό πληθυσμό.

Στην περίπτωση περιορισμένων προοπτικών μελετών, οι 10 αφορούσαν γυναίκες, που είχαν προγραμματιστεί για βιοψία και είχαν ύποπτη νόσο του μαστού, οι 3 αφορούσαν γυναίκες, που είχαν προγραμματίσει μαστογραφία σαν μέτρο προφύλαξης ή λόγω συμπτωματολογίας και οι 5 σε γυναίκες, που υποβάλλονταν σε προληπτικό έλεγχο με ή χωρίς συμπτώματα.

Στις 42 από τις 52 μελέτες οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ερωτηματολόγια συνοδευόμενα ή όχι από ιατρικές συμβουλές. Στις 5 χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της συνέντευξης και στις υπόλοιπες 5 ανακτήθηκαν πληροφορίες από μητρώα βασιζόμενα στον πληθυσμό.

Σε πάνω από τα δύο τρίτα των μελετών αναλύθηκε το άγχος ως παράγοντας προερχόμενος από σοβαρά γεγονότα ζωής, όπως: ο θάνατος του συζύγου, παιδιού, γονιού ή στενού φίλου, το διαζύγιο, τα οικονομικά ζητήματα, τα προσωπικά ή οικογενειακά ιατρικά προβλήματα και η διαβίωση σε μια δυσχερή πολιτική ή πολιτιστική περίοδο ή προβληματική περιοχή. Σε δύο μόνο μελέτες εξετάστηκε το καθημερινό άγχος (Metcalf et al., 2007 & Nielsen et al., 2005) και 10 μελέτες βασίστηκαν στην ανάδειξη της σχέσης μεταξύ των χαρακτηριστικών της προσωπικότητας, τον τρόπο αντιμετώπισης του άγχους και του ΚτΜ.

Στις αναδρομικές μελέτες οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν, εάν θυμούνται να εκτέθηκαν σε συνθήκες άγχους από 1 μήνα έως οποιαδήποτε προηγούμενη χρονική περίοδο. Οι περιορισμένες προοπτικές μελέτες είχαν τουλάχιστον δύο χρόνια απόστασης μεταξύ της έκθεσης στο άγχος και της διάγνωσης, ενώ στις προοπτικές μελέτες υπήρχαν τουλάχιστον 5 χρόνια παρακολούθησης. Οι μεγαλύτερες χρονικές περιόδους, που συμπεριελήφθησαν σε μελέτες ήταν βασισμένες σε μητρώα διάρκειας έως και 50 έτη.

Κατά την έρευνα αναγνωρίστηκαν 26 άρθρα, που ανέφεραν μια θετική σύνδεση μεταξύ του άγχους και του ΚτΜ, 18 άρθρα δεν επιβεβαίωναν το θετικό συσχετισμό μεταξύ των δύο, ενώ 8 δεν μπόρεσαν να ταξινομηθούν.

2.6.3 Συζήτηση

Από τις 52 μελέτες, οι οποίες ανέλυσαν τη σύνδεση μεταξύ άγχους και ΚτΜ, οι 26 επιβεβαίωσαν την αρχική ιδέα, ενώ οι 18 δε στήριζαν την υπόθεση με επαρκή στοιχεία. Οι υπόλοιπες 8 είχαν ως κριτήριο τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας και δεν

αξιολογήθηκαν από τους ερευνητές ως θετικά. Συγκρίνοντας αριθμητικά τις δύο κατηγορίες μελετών του (θετικού συσχετισμού και αρνητικού συσχετισμού) οι θετικού συσχετισμού μελέτες περιλάμβαναν περισσότερους από 15500 ασθενείς, ενώ οι αρνητικού μόνο 13000.

Η δήλωση, ότι οι εκτιθέμενες γυναίκες στο άγχος διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ από τις μη εκτιθέμενες, πρέπει να ερμηνεύεται προσεκτικά. Ελλείψει μεταανάλυσης, υπάρχει περίπτωση πολλά στοιχεία να προκαλέσουν λάθη ως προς την αξιολόγηση. Επίσης τίθεται το ερώτημα, αν ο ρόλος των ψυχοκοινωνικών παραγόντων ως μέτριος ή μη υπαρκτός πιθανολογεί ασυνέπεια στις ερευνητικές μεθόδους. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν όλοι οι πιθανοί παράγοντες λάθους, οι οποίοι αναφέρονται ακολούθως:

2.6.3.1 Ο σχεδιασμός της μελέτης

Είναι γνωστό, ότι ο σχεδιασμός μιας μελέτης μπορεί να επηρεάσει την έκβαση των αποτελεσμάτων. Οι αναδρομικές μελέτες εμφανίζουν πολλά μειονεκτήματα με το πιο σημαντικό να είναι το σφάλμα ανάκλησης. Πολλές φορές οι αξιοπιστία των αποτελεσμάτων εξαρτάται κυρίως από τη μνήμη του υποκειμένου, η οποία μπορεί μερικές φορές να λειτουργεί παραπλανητικά. Υπάρχουν μελέτες, που υποδεικνύουν τη σοβαρότητα του συμβάντος ως ανάλογη της αξιοπιστίας της αναφοράς, επειδή ένα σοβαρό γεγονός έχει ως αντίκτυπο μια βαθιά ανάμνηση (MacLehose et al., 2000).

Οι περιορισμένες προοπτικές μελέτες αποκτούν τις πληροφορίες τους από τις ασθενείς λίγο πριν τη διεξαγωγή της βιοψίας και τα αποτελέσματα μπορεί να επηρεαστούν από τη συναισθηματική φόρτιση της συγκεκριμένης στιγμής δίνοντας μια ευμεγέθη σημασία σε ένα σημαντικό γεγονός ζωής. Πιο αντικειμενικές θεωρούνται οι πραγματικές προοπτικές μελέτες αλλά λόγω του μεγάλου χρόνου διάρκειάς τους και με μία επικείμενη απώλεια από τους συμμετέχοντες, μπορεί να επιλεγούν ορισμένοι τύποι προσωπικότητας.

Στην παρούσα μελέτη υπήρξαν μόνο 15 προοπτικές μελέτες εκ των οποίων οι περισσότερες ήταν αρνητικές. Μόνο το 19% των θετικών μελετών ήταν προοπτικές ενώ, σχεδόν οι μισές από τις αρνητικές ήταν προοπτικού σχεδιασμού.

2.6.3.2 Η συλλογή πληροφοριών

Ένα άλλο πρόβλημα προκύπτει από τη μεγάλη ποικιλία απόκτησης των πληροφοριών με τη μέθοδο ποσοτικοποίησης δεδομένων, που περιορίζει την αντικειμενική σύγκριση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Μόνο ελάχιστα από τα ερωτηματολόγια χρησιμοποιούσαν

επικυρωμένα έντυπα όπως: η απογραφή γεγονότων ζωής, η κλίμακα αξιολόγησης κοινωνικής αναπροσαρμογής Holmes & Rahe, το Brown-Harris Life Events και το Πρόγραμμα Δυσκολιών. Υπήρχαν ερωτήσεις με απαντήσεις ναι ή όχι καθώς και ερωτήσεις ανοιχτής απάντησης. Επίσης η συλλογή δεδομένων μέσω τηλεφώνου εμφανίζεται ως αντιπαγγελματική μέθοδος απόκτησης δεδομένων και η μέθοδος της συνέντευξης, αφήνει χώρο σε μεγάλο βαθμού υποκειμενικότητα, απέχοντας αρκετά από τον ιδανικό τρόπο συλλογής δεδομένων. Επίσης κάποιες μελέτες επικεντρώθηκαν μόνο στην καταγραφή του αριθμού των γεγονότων ζωής ακολουθώντας τη λογική του όσο περισσότερα σημαντικά γεγονότα ζωής τόσο περισσότερο άγχος, ενώ άλλοι έχουν συμπεριλάβει κλίμακες στάθμισης για τη μέτρηση της έντασης.

2.6.3.3 Μορφές του άγχους

Κατά την ανάλυση της ίδιας μορφής άγχους τα αποτελέσματα μπορεί να οδηγούν σε διαφορετικά συμπεράσματα. Για παράδειγμα στη μελέτη των Johansen, & Olsen φάνηκε, ότι ο θάνατος παιδιού ως ΑΓΖ δεν επέδρασε αρνητικά στην εμφάνιση του ΚτΜ, ενώ στη μελέτη των Lambe et al. αναφέρθηκε αύξηση του κινδύνου για τις μονότοκες γυναίκες, που το παιδί τους κατά την περίοδο του θανάτου ήταν ηλικίας από 1 έως 4 ετών (Johansen & Olsen 1997, Lambe et al., 2004).

Άλλα γεγονότα ζωής όπως ο θάνατος του συζύγου ή το διαζύγιο έχουν διερευνηθεί πιο συχνά με μία τάση του να επιβεβαιώνουν τη σύνδεση του άγχους και του ΚτΜ. Μια μελέτη με τον πιο ακραίο θετικό συσχετισμό ήταν αυτή του Chen, που ανέφερε μια τιμή OR=11,6 για γυναίκες, που εκτέθηκαν σε ισχυρό άγχος (Chen et al., 1995) και επειδή οι μεταγενέστερες μελέτες δεν μπόρεσαν να αναπαραγάγουν τα ευρήματα αμφισβητήθηκε έντονα. Η πλειοψηφία των θετικών άρθρων αναφέρεται σε αύξηση περίπου 2 φορές κινδύνου εμφάνισης ΚτΜ για γυναίκες, που βίωσαν ΑΓΖ. Στον αντίποδα υπάρχουν αρκετές καλά διεξαχθείσες μελέτες, όπως των Michael et al. οι οποίες απέτυχαν να εμφανίσουν συσχετισμό μεταξύ άγχους και ΚτΜ (Michael et al., 2009). Αυτά τα άρθρα επιστούν την προσοχή στην ύπαρξη ενός σύνθετου ψυχοκοινωνικού μοντέλου, με αναγκαιότητα εστίασης σε βιολογικά και ζωικά μοντέλα.

2.6.3.4 Χρονική περίοδος έκθεσης και χρονική περίοδος διερεύνησης

Λαμβάνοντας υπόψιν την αλλοστατική θεωρία του McEwen (McEwen 2000) και το ρόλο του πρώιμου στρες ως παράγοντα κινδύνου καθώς και το χρόνο διπλασιασμού του καρκινικού όγκου κυμαινόμενου μεταξύ 2 ετών και 88 ημερών αποδεικνύεται, ότι το άγχος απαιτείται να δράσει για μεγάλο χρονικό διάστημα πριν τη διάγνωση. Μπορεί να

υπάρχει μερική ασυμφωνία μεταξύ των μελετών εξαιτίας της χρονικής περιόδου κατά την οποία διεξάγεται μία μελέτη, η οποία μπορεί να βρίσκεται εκτός της κατάλληλης βιολογικής χρονικής περιόδου. Αναλύοντας τα αρνητικά άρθρα παρατηρείται ότι 8 από αυτά διερεύνησαν χρονικές περιόδους μικρότερες των 5 ετών. Ωστόσο η πιο μακροχρόνια προοπτική παρακολούθησης ανήκει σε αρνητικού συσχετισμού μελέτες.

Ένα άλλο θέμα αφορά τον αντίκτυπο του πρώιμου στρες. Επιβεβαιώθηκε μέσα από τέσσερις μελέτες, ότι το άγχος κατά την πρώιμη παιδική ηλικία και την εφηβεία επιδρά αρνητικά στην ανάπτυξη ΚτΜ στη μετέπειτα ζωή.

2.6.3.5 Αλληλεπίδραση με άλλους παράγοντες κινδύνου

Ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα καθορισμού του άγχους έγκειται στη δυσκολία του να απομονωθεί ως μία μοναδική μεταβλητή. Η αιτιολογία του ΚτΜ ως νόσος επηρεάζεται από διάφορους δημογραφικούς και ψυχολογικούς παράγοντες, οι οποίοι με τη σειρά τους μπορούν να αυξάνουν ή να μειώνουν τον αντίκτυπο του άγχους ως προς την εμφάνιση της νόσου. Για παράδειγμα το άγχος φαίνεται να έχει πιο εμφανές αντίκτυπο στις νεαρές γυναίκες, οι οποίες τείνουν να αντιδρούν πιο έντονα στα ΑΓΖ και φαίνεται να προσβάλλονται πιο εύκολα από επιθετικούς όγκους (Peled et al., 2008). Η κοινωνική υποστήριξη επίσης φαίνεται να εμπλέκεται στη διαχείριση του άγχους και η έλλειψή της μπορεί να οδηγήσει σε πιο έντονη επίδραση του στρες στον κίνδυνο ΚτΜ (Michael et al., 2009). Επίσης το κάπνισμα το αλκοόλ και η παχυσαρκία έχουν το ρόλο τους στην επίδραση του άγχους. Επίσης άλλοι παράγοντες όπως το οικογενειακό ιστορικό και οι γυναικείοι ψυχολογικοί παράγοντες μπορεί να έχουν παραληφθεί πράγμα, το οποίο επηρεάζει την αξιοπιστία της μελέτης. Επίσης δεν είναι σωστό να συγκρίνονται ετερογενείς παράγοντες, όπως ο θάνατος του συζύγου σε νεαρή ηλικία με το θάνατο συζύγου σε μεγαλύτερη ηλικία και μετά από μακροχρόνια ασθένεια.

2.6.3.6 Ατομική ευαισθησία και προσωπικότητα

Ο καρκίνος και το άγχος είναι δύο παθολογικές οντότητες όχι ταυτόσημες, όσον αφορά τη δράση τους στον οργανισμό. Η ατομική ευαισθησία αποτελεί έναν από τους αιτιολογικούς παράγοντες των ετερογενών αποτελεσμάτων στις επιδημιολογικές μελέτες. Το γεγονός, ότι ο κάθε άνθρωπος αντιδρά με διαφορετικό τρόπο στο άγχος, οδηγεί στην ιδέα μιας γενετικής προδιάθεσης του στρες, η οποία οδηγεί στον καρκίνο. Η προσωπικότητα είναι ένας από τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου, ο οποίος έχει διερευνηθεί εξαιτίας της σταθερότητάς του στο χρόνο. Οι γυναίκες συνήθως εμφανίζονται ως ντροπαλές, ήρεμες, και συνήθως καταπιέζουν το θυμό τους (Greer &

Morris 1975). Λαμβάνοντας υπόψη χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, τα αποτελέσματα της βιοψίας ήταν ορθώς προβλέψιμα στο 75% των περιπτώσεων και η διακριτική ανάλυση εντόπισε σωστά το 77% των γυναικών με καρκίνο και το 87% των γυναικών χωρίς καρκίνο (Lambe et al., 2004)

Συνοψίζοντας, ο μεγάλος αριθμός των ερευνών καθώς και ο αξιοσημείωτα μεγάλος αριθμός των γυναικών εγγυάται μια ολοκληρωμένη επισκόπηση του θέματος.

2.6.4 Κλινικές επιπτώσεις

Η κλινική επίδραση του άγχους στις γυναίκες αποτελεί θέμα μεγάλου ενδιαφέροντος. Τα ΑΓΖ είναι δύσκολο να προβλεφθούν, αλλά η διερεύνηση της επίπτωσής τους στον ΚτΜ μπορεί να επιφέρει νέες γνώσεις ως προς την πρόληψη και τη θεραπεία αυτής της ασθένειας. Η υιοθέτηση τεχνικών αυτοελέγχου του άγχους ή η χρήση επαγγελματικής βοήθειας μπορεί να εξομαλύνουν τα αρνητικά συναισθήματα και να υπάρχει ένα όφελος στη γυναικεία υγεία.

2.6.5 Συμπεράσματα

Μία χρονιά έκθεση στο άγχος μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικές αλλαγές στην ομοιόσταση του σώματος. Η συστηματική αυτή έρευνα επικεντρώθηκε στα επιδημιολογικά δεδομένα, που αφορούν τον ΚτΜ και η ποιοτική ανάλυση έδειξε έναν πιθανό συσχετισμό μεταξύ ΑΓΖ και ΚτΜ σε 26 μελέτες παρατήρησης. Επίσης ένας αρνητικός συσχετισμός βρέθηκε σε 18 μελέτες και τα δεδομένα σε οκτώ μελέτες δεν μπόρεσαν να ταξινομηθούν.

Ένα οριστικό συμπέρασμα είναι δύσκολο να εξαχθεί λόγω των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων. Στοιχεία ετερογενή συζητήθηκαν επίσης. Ενδεχομένως θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο ρόλος των πειραματικών μελετών βιολογίας ως συμπληρωματική μέθοδος για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ ΑΓΖ και ανάπτυξης ΚτΜ.

2.7 Possible role of stress, coping strategies, and lifestyle in the development of breast cancer

Σε μελέτη ασθενών-μαρτύρων των Yildirim et al., (2018) εξετάζεται ο πιθανός ρόλος του άγχους, των στρατηγικών αντιμετώπισης και του τρόπου ζωής στην ανάπτυξη του ΚτΜ.

Το άγχος είναι ένα φαινόμενο, το οποίο δεν μπορεί να διερευνηθεί χωρίς να ληφθούν υπόψιν ο τρόπος αντιμετώπισης του και η κοινωνική υποστήριξη. Οι ατομικοί τρόποι

διαχείρισης και αντιμετώπισης του άγχους και οι μορφές της υποστήριξης, που δέχεται το άτομο, επηρεάζει τον τρόπο αντίδρασης στο άγχος. Θεωρώντας, ότι οι δύο προαναφερόμενοι παράγοντες έχουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του ΚτΜ θα ήταν αναμενόμενο να έχουν ήδη διερευνηθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες. Ωστόσο, το επίκεντρο των μελετών μέχρι σήμερα εστιαζόταν στη συμβολή αυτών των παραγόντων κατά τη διαδικασία μετά τη διάγνωση του καρκίνου παρά στο ρόλο τους ως προς την αιτιολογία (Butow et al., 2000). Προκειμένου να διαλευκανθεί, πώς οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες λειτουργούν επιβαρυντικά στον κίνδυνο ΚτΜ, έχουν προταθεί δύο μηχανισμοί. Ο πρώτος ορίζει τους βιολογικούς μηχανισμούς μέσω ενδοκρινικών ή ανοσολογικών παραγόντων, οι οποίοι εξηγούν την άμεση επίδραση του υψηλού κινδύνου, που έχουν οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες στην ανάπτυξη καρκίνου. Ο δεύτερος σχετίζεται με την αρνητική συμπεριφορά υγείας, που περιλαμβάνει την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και τις κακές διατροφικές συνήθειες ως έμμεσους διαμεσολαβητές στον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ (Antonova., Aronson & Mueller 2011, Antoni et al., 2006). Οι Michael et al. κατέδειξαν, ότι οι τρόποι διαχείρισης του άγχους και οι αρνητικές συμπεριφορές υγείας θα πρέπει να διερευνώνται μαζί με τα ΑΓΖ και την κοινωνική υποστήριξη (Michael et al., 2009). Στην παρούσα μελέτη διερευνάται ο ρόλος του τρόπου αντιμετώπισης του άγχους, της αντίληψης της κοινωνικής υποστήριξης και του τρόπου ζωής, σε συνδυασμό με τα ΑΓΖ στην εμφάνιση του ΚτΜ.

2.7.1 Μεθοδολογία

2.7.1.1 Σχεδιασμός και συμμετέχοντες

Για την παρούσα μελέτη ασθενών-μαρτύρων, πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη με τη συνεργασία του Florence Nightingale Breast Working Group και του τμήματος ψυχιατρικής της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου της Κωνσταντινούπολης. Η ομάδα ασθενών περιλάμβανε 250 ασθενείς επιλεγμένες με τη μέθοδο της στρωματοποιημένης δειγματοληψίας από 491 περιπτώσεις ΚτΜ, οι οποίες παρακολουθούνταν στο κέντρο μαστού για το χρονικό διάστημα από το Σεπτέμβριο 2013 έως το Σεπτέμβριο του 2014 με συγκατάθεση για συμμετοχή στην έρευνα. Οι καρκινοπαθείς νοσούσαν για δύο χρόνια και το 70,4% διαγνώστηκε με πορογενές διηθητικό καρκίνο, ο οποίος ήταν σε πρώιμο στάδιο στην πλειοψηφία των ασθενών και η μέση ηλικία τους ήταν 47.2 ± 8.2 . Η ομάδα μαρτύρων περιελάμβανε 250 γυναίκες με κοινά κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά με τις γυναίκες της ομάδας ασθενών και επιλέχθηκαν από το σύνολο 512 γυναικών, που προσήλθαν σε άλλες κλινικές με διάφορα προβλήματα υγείας, δίχως να έχουν σοβαρή

ασθένεια, δε διαγνώστηκαν με καρκίνο και συναίνεσαν στην έρευνα. Η μέση ηλικία τους ήταν 46.1 ± 9.7 και δε διέφεραν συγκριτικά με την ομάδα ασθενών ως προς τη μορφωτική, την οικογενειακή και εργασιακή κατάσταση, τη συμμετοχή στην οικονομική κατάσταση και την παρουσία ή όχι κοινωνικής ασφάλειας.

2.7.1.2 Μετρήσεις

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν με μια φόρμα ημιδομημένης συνέντευξης με βάση τα ακόλουθα όργανα: Stress Evaluation Form, Healthy Life Style Behavior Scale και Coping Strategy Indicator. Όσον αφορά τη φόρμα της ημιδομημένης συνέντευξης περιλαμβάνει στοιχεία, που αφορούν δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών όπως ηλικία, μορφωτική κατάσταση κ.τ.λ. Κλινικά δεδομένα, όπως το στάδιο της νόσου, η διάρκεια της, το χειρουργείο, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία ανασύρθηκαν από τα ιατρικά αρχεία. Πληροφορίες όπως η ηλικία εμμηναρχής, ηλικία εγκυμοσύνων, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου και ψυχιατρικό ιστορικό ελήφθησαν από προσωπικές αναφορές. Επίσης ερωτήθηκαν για θέματα, που αφορούν την κοινωνική υποστήριξη από το οικογενειακό και φιλικό περιβάλλον και οι απαντήσεις αξιολογήθηκαν ως επαρκής ή μη επαρκής.

Όσον αφορά τη φόρμα αξιολόγησης του άγχους ήταν διηρημένη σε τέσσερις διαστάσεις περιλαμβάνοντας: α) δεδομένα για το τραύμα κατά την παιδική ηλικία (διαβίωση σε προβληματικό οικογενειακό περιβάλλον, ανάληψη μεγάλης βαρύτητας ευθηνών κατά την παιδική ηλικία, διαζύγιο γονέων, θάνατος της μητέρας, του πατέρα, σοβαρά προβλήματα υγείας, παραμέληση, κακοποίηση, βία) β) σημαντικά γεγονότα ζωής (θάνατος αγαπημένου προσώπου, σοβαρή ασθένεια, διαζύγιο και οικονομική κρίση) γ) παρουσία χρόνιων αγχογόνων παραγόντων (προβλήματα διαπροσωπικών σχέσεων, των οποίων τα αποτελέσματα είναι σε ισχύ, όπως συγκρούσεις και οικονομικές δυσκολίες), και δ) ΑΓΖ των τελευταίων πέντε ετών πριν από την ασθένεια (θέματα σχέσεων, εργασιακό άγχος ή άγχος ανεργίας, οικονομικές δυσκολίες, σημαντικές αλλαγές στις συνθήκες ζωής, και απώλεια). Επιπλέον οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να αξιολογήσουν την επίδραση του άγχους πάνω τους με βάση τις επιλογές 1. Δε με επηρέασε καθόλου 2. Επηρεάστηκα σε μέτριο βαθμό και 3. Επηρεάστηκα σοβαρά.

Όσον αφορά τη φόρμα αξιολόγησης της Συμπεριφοράς Υγείας αξιολογεί την προώθηση της συμπεριφοράς υγείας σε συνδυασμό με τον τρόπο ζωής, περιλαμβάνει συνολικά 48 ερωτήσεις και διακρίνεται σε έξι υποομάδες, που περιλαμβάνουν την αυτοπραγμάτωση, την υπευθυνότητα υγείας, την άσκηση, τη διατροφή, τη διαπροσωπική υποστήριξη και τη

διαχείριση του άγχους. Η διαχείριση του άγχους εξετάζει το επίπεδο αναγνώρισης των πηγών του άγχους και των μηχανισμών ελέγχου του. Όλα τα στοιχεία της κλίμακας είναι θετικά και η αξιολόγηση γίνεται με τέσσερις κλίμακες τύπου Likert, συμπεριλαμβανομένων των επιλογών 1. ποτέ, 2. μερικές φορές 3. συχνά, 4. κανονικά. Όσο υψηλότερες είναι οι τιμές, που λαμβάνονται μέσω της κλίμακας, τόσο υψηλότερη είναι η απόδοση της δηλωμένης συμπεριφοράς υγείας του ατόμου.

Όσον αφορά το Δείκτη Στρατηγικής Αντιμετώπισης, αναπτύχθηκε από τον Amirkhan (Amirkhan 1990) και επιλέχθηκε για πρακτικούς, θεωρητικούς και ψυχομετρικούς λόγους και αποτελείται από 33 ερωτήσεις. Οι βαθμολογίες διαμορφώνονται σε κλίμακα τριών σημείων διαβαθμισμένη από «καθόλου» έως «πολύ» αποτελούμενη από 3 υποκλίμακες : α) επίλυσης προβλημάτων, β) αναζήτησης κοινωνικής υποστήριξης και γ) αποφυγής. Οι υψηλές βαθμολογίες, που λαμβάνονται από τις υποκατηγορίες επίλυσης προβλημάτων και αναζήτησης κοινωνικής υποστήριξης υποδηλώνουν τη χρήση θετικών (ενεργητικών) στρατηγικών αντιμετώπισης, ενώ οι υψηλές βαθμολογίες, που λαμβάνονται από την υποκλίμακα αποφυγής υποδεικνύουν τη χρήση αρνητικών (αναποτελεσματικών-παθητικών) στρατηγικών αντιμετώπισης.

2.7.1.3 Θέματα ηθικής

Έγκριση για τη διεξαγωγή της έρευνας λήφθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Έρευνας του Πανεπιστημίου Bilim της Κωνσταντινούπολης και συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης εξασφαλίστηκε από όλους τους συμμετέχοντες, εξηγώντας τα χαρακτηριστικά και το σκοπό της έρευνας διεξοδικώς. Επίσης οι ασθενείς διαβεβαιώνονταν, ότι η συμμετοχή τους ήταν απολύτως εθελοντικού χαρακτήρα και θα μπορούσαν να αποσυρθούν από την έρευνα, αν το επιθυμούσαν, δίχως αυτό να επηρεάσει τις υπηρεσίες υγείας, που λαμβάνουν.

2.7.2 Αποτελέσματα

Τα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων ήταν παρόμοια καθώς και η μέση ηλικία εμμηναρχής. Σχεδόν όλες οι γυναίκες είχαν την εμπειρία της εγκυμοσύνης και του τοκετού. Στις γυναίκες της ομάδας ασθενών το ποσοστό του οικογενειακού ιστορικού καρκίνου ήταν υψηλότερο (30%) από την ομάδα μαρτύρων (16%). Επίσης διαπιστώθηκε, ότι το 14% της ομάδας μαρτύρων και το 22% της ομάδας με ΚτΜ είχαν προηγούμενο ψυχιατρικό ιστορικό. Επιπλέον, το 31% της ομάδας ασθενών εκλάμβανε τον παράγοντα κοινωνική υποστήριξη ως ανεπαρκή, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για την

ομάδα μαρτύρων ήταν 17% με τη διαφορά μεταξύ τους να είναι σημαντική. Όσον αφορά τη συμπεριφορά υγείας και τις στρατηγικές αντιμετώπισης του άγχους το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας φάνηκε υψηλότερο στην ομάδα μαρτύρων, ενώ δε βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων συγκριτικά με τη διατροφή, την υπευθυνότητα ως προς την υγεία, τη διαχείριση του άγχους, τις διαπροσωπικές σχέσεις και τη συμπεριφορά αυτοπραγμάτωσης. Διαπιστώθηκε επίσης, ότι η αποφυγή των μεθόδων αντιμετώπισης ήταν συχνότερη στις γυναίκες με ΚτΜ, ενώ η επίλυση των εργασιακών προβλημάτων και η αναζήτηση μεθόδων κοινωνικής υποστήριξης ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων.

Επίσης είναι σημαντικό το γεγονός, ότι κατά τη μονομεταβλητή ανάλυση στην ομάδα των γυναικών με ΚτΜ βρέθηκε, ότι τα ποσοστά απώλειας του πατέρα κατά την παιδική ηλικία, η παρουσία προβλημάτων υγείας, τα οικονομικά προβλήματα ως ΑΓΖ, η παρουσία χρόνιων αγχογόνων παραγόντων και το υψηλό επίπεδο επίδρασής τους, η παρουσία σημαντικών ΑΓΖ κατά τα τελευταία πέντε χρόνια και το υψηλό επίπεδο επίδρασής τους βρέθηκαν να είναι σημαντικά υψηλότερα συγκριτικά με την ομάδα των μαρτύρων. Κατά την πολυμεταβλητή ανάλυση οι ακόλουθοι παράγοντες βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητα και σημαντικά σχετιζόμενοι με τον ΚτΜ: η παρουσία οικογενειακού ιστορικού καρκίνου (OR: 1,55, 95% CI: 2,29–1,05), η έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης (OR: 1,83, 95% CI: 1,23–2,73), η απώλεια πατέρα κατά την παιδική ηλικία (OR: 2,68, 95% CI: 5,52–1,30), και η παρουσία ενός σημαντικού αγχογόνου παράγοντα τα τελευταία πέντε χρόνια πριν την ασθένεια (OR: 4,72, 95% CI: 7,03–3,18).

2.7.3 Συζήτηση και συμπεράσματα

Το οικογενειακό ιστορικό ΚτΜ καθώς και το ιστορικό ψυχιατρικής νόσου πριν από τον καρκίνο βρέθηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου στην παρούσα μελέτη. Οι Pössel, Adams & Valentine εξέτασαν προοπτικές μελέτες διερευνώντας τη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και ΚτΜ βρίσκοντας θετική συσχέτιση σε 12 μελέτες και αρνητική σε 3 μελέτες (Pössel, Adams & Valentine 2012). Η παρουσία ψυχιατρικού ιστορικού μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΚτΜ σε συνδυασμό με μια χαμηλή ανοχή στο άγχος. Το ψυχολογικό άγχος μπορεί να καταστήσει κάποιον αρκετά ευάλωτο ως προς την εμφάνιση της ασθένειας (Cohen, Janicki-Deverts & Miller 2007). Στοιχεία όπως η απαισιοδοξία, η κατάθλιψη και τα ΑΓΖ προκαλούν μείωση της ανοσίας και αύξηση της ευαισθησίας σε ασθένειες (Seligman, Walker & Rosenhan 2001). Ο εντοπισμός της λανθάνουσας περιόδου μεταξύ της έκθεσης στο άγχος και της εμφάνισης του ΚτΜ δεν

είναι ξεκάθαρη και η διαδικασία ανάπτυξης του καρκίνου είναι μακροχρόνια (Antonova, Aronson & Mueller 2011). Στην παρούσα μελέτη η παρουσία ΑΓΖ κατά την τελευταία 5ετία πριν την ασθένεια βρέθηκε να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου και για τα δύο μοντέλα κατά τη πολυμεταβλητή ανάλυση. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ο ρόλος των ΑΓΖ κατά τα 2,5,10 χρόνια πριν τη διάγνωση του ΚτΜ βρίσκεται υπό διερεύνηση. Κάποιες προοπτικές μελέτες (Lillberg et al., 2003, Helgesson et al., 2003) και αναδρομικές (Ollonen,Lehtonen & Eskelinen 2005) συντάσσονται με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, υποδεικνύοντας ένα συσχετισμό των ΑΓΖ και του κινδύνου εμφάνισης ΚτΜ.

Επίσης, η απώλεια του πατέρα ως ΑΓΖ βρέθηκε σε μεγαλύτερη συχνότητα στην ομάδα ασθενών συγκριτικά με αυτή των μαρτύρων, γεγονός το οποίο πιθανόν να εξηγείται μέσα από το ότι στην πατριαρχική κοινωνία της Τουρκίας η απώλεια του πατρικού προσώπου αποτελεί ένα σημαντικά τραυματικό γεγονός για τα νεαρά κορίτσια.

Σε μελέτη ασθενών-μαρτύρων των Kocic et al., (2015), που πραγματοποιήθηκε σε νοσοκομείο της Σερβίας, τα μέτριου και σοβαρού βαθμού γεγονότα ζωής όπως η απώλεια γονέα και τα οικονομικά προβλήματα βρέθηκαν να αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες του ΚτΜ, συμφωνώντας με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης σύμφωνα με την οποία τα οικονομικά προβλήματα απαντώνται κυρίως στην ομάδα ασθενών από ότι σε αυτή των μαρτύρων.

Στην παρούσα μελέτη, η αξιολόγηση του άγχους περιλαμβάνει τόσο την παιδική, την ενήλικη περίοδο και τη χρονική διάρκεια πέντε ετών πριν από την εκδήλωση της ασθένειας καθώς και τα σημαντικά γεγονότα ζωής, το χρόνιο στρες καθώς και την επίδρασή του, έτσι όπως βιώνεται από τον συμμετέχοντα. Πολύ σημαντικοί παράγοντες αποτελούν ο τρόπος αντιμετώπισης του άγχους και η κοινωνική υποστήριξη (Butow et al., 2000). Επίσης, βρέθηκε κατά τη μονομεταβλητή ανάλυση, ότι η μέθοδος αποφυγής αντιμετώπισης χρησιμοποιείται πιο συχνά από γυναίκες πάσχουσες από ΚτΜ καθώς και ότι η κοινωνική υποστήριξη θεωρείται σε αυτές ανεπαρκής. Σε μια ημιπροοπτική μελέτη αποδείχθηκε, ότι σε άτομα, τα οποία δεν εκφράζουν τα συναισθήματά τους και δε λαμβάνουν κατάλληλη υποστήριξη και καθοδήγηση είναι πιθανό ένα ΑΓΖ να δράσει πολύ επιβαρυντικά (Cooper & Faragher 1993). Σύμφωνα με το μοντέλο των Hilakivi-Clarke et al. οι γυναίκες, που τυγχάνουν έλλειψης κοινωνικής υποστήριξης και βιώνουν πιο ΑΓΖ ανταπεξέρχονται σε μικρότερο βαθμό και γι αυτό έχουν περισσότερες

πιθανότητες να βιώσουν αρνητικά αποτελέσματα στην υγεία τους (Hilakivi-Clarke, Clarke & Lippman 1994). Παρόλο, που υπάρχουν δεδομένα, που υποστηρίζουν την παρούσα μελέτη, οι πληροφορίες, που βασίζονται στην προσωπική αναφορά, οι μεθοδολογικές διαφορές και η έλλειψη προοπτικών μελετών μεγάλου δείγματος καθιστούν πιο δύσκολη την έκβαση ενός οριστικού συμπεράσματος, όσον αφορά την επίδραση των μηχανισμών αντιμετώπισης και της κοινωνικής υποστήριξης.

Ο πιο σημαντικός περιορισμός της μελέτης αυτής ήταν ο αναδρομικός χαρακτήρας της. Ενώ οι γυναίκες εμφανίζονται πρόθυμες να έρθουν αντιμέτωπες με την ασθένειά τους μπορεί να υπερεκτιμήσουν το άγχος, που βιώνουν προκαταβολικά. Άλλοι περιορισμοί ήταν, ότι τα ερωτηματολόγια ήταν τύπου αυτοαναφοράς και το δείγμα δεν ήταν αντιπροσωπευτικό όλων των γυναικών της Τουρκίας.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν, ότι τα αγχογόνα γεγονότα της τελευταίας πενταετίας προ της νόσησης αποτελούν έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ΚτΜ. Όσον αφορά τη διερεύνηση της επίδρασης του άγχους είναι σημαντικό να αξιολογούνται οι παράμετροι, που τροποποιούν την επίδραση των ΑΓΖ, όπως η κοινωνική υποστήριξη, ο τρόπος αντιμετώπισης και ο τρόπος ζωής. Μεγαλύτερου δείγματος μελέτες ασθενών-μαρτύρων και περαιτέρω διερεύνηση της επίδρασης του άγχους μέσω των βιολογικών μηχανισμών θα ενισχύσουν στην ανάπτυξη της βιβλιογραφίας επί του συγκεκριμένου θέματος.

2.8 An association between chronic life stressors prior to diagnosis of breast cancer

Μελέτη των de Sousa-Pereira et al., (2021) μελετά τον συσχετισμό των ΑΓΖ με τον ΚτΜ για τη χρονική περίοδο προ της εμφάνισης της νόσου.

Ο ΚτΜ εμφανίζει υψηλή κλινική, μορφολογική και βιολογική ετερογένεια και σχετίζεται με διαφορετικά προφίλ γονιδιακής έκφρασης, επιτρέποντας την ταυτοποίηση των ακόλουθων διακριτών μοριακών υποτύπων: οιστρογονικοί υποδοχείς ER, προγεστερονικοί υποδοχείς, υπερέκφραση του υποδοχέα HER2 και της κυτταροκίνης Ki-67 (Cirqueira et al., 2011). Έτσι, από τα προφίλ γονιδιακής έκφρασης αυτών των δεικτών, εντοπίστηκαν αρχικά τέσσερις μοριακοί υποτύποι: Luminal-A (LA, ER/PR+ HER2-), Luminal-B (LB, ER/PR+ HER2+), HER2-enriched (HER2, ER- PR- HER2+) και triple negative (TN, ER- PR- HER2-).

Ο ΚτΜ είναι από τους πιο μελετημένους τύπους καρκίνου εξαιτίας της αυξημένης διάδοσής του στο γυναικείο πληθυσμό. Οι Cormanique et al. χρησιμοποιώντας την κλίμακα του ερωτηματολογίου αυτοαναφοράς (SRQ-20), που αναπτύχθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) για τον έλεγχο ψυχιατρικών διαταραχών, έδειξαν, ότι οι γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό χρόνιου άγχους εμφανίζουν υψηλότερο επιπολασμό του υποτύπου HER2 (Cormanique et al., 2015). Παρόλο, που υπάρχει συζήτηση με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα σχετικά με το ρόλο των ΑΓΖ και του καρκίνου, ελάχιστα έχουν γίνει γνωστά για τον αντίκτυπο των ΑΓΖ στον προσδιορισμό του ΚτΜ και των αντίστοιχων μοριακών υποτύπων του. Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει τη συσχέτιση προηγούμενων χρόνιων ΑΓΖ με τη διάγνωση του ΚτΜ, όπως αξιολογήθηκε από την κλίμακα άγχους Holmes & Rahe, και τους αντίστοιχους μοριακούς υποτύπους τους σε γυναίκες, που βρίσκονταν υπό παρακολούθηση στο αντικαρκινικό νοσοκομείο Londrina (LCH) στο Paraná της Βραζιλίας.

2.8.1 Μέθοδοι

2.8.1.1 Συλλογή δείγματος

Η παρούσα μελέτη έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Londrina State University του Paraná της Βραζιλίας, σύμφωνα με την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας στην Έρευνα. Οι ασθενείς με ΚτΜ κλήθηκαν τυχαίοποιημένα να συμμετάσχουν στην έρευνα κατά τη διάρκεια της περίθαλψής τους στο LCH και το έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης υπογράφηκε από όλους τους ασθενείς πριν από τη συλλογή των δεδομένων.

2.8.1.2 Συλλογή δεδομένων

Ένα δείγμα 100 ασθενών συμμετείχε μέσω συνέντευξης μετά από την παρεχόμενη ιατρική φροντίδα στο αντικαρκινικό κέντρο LCH με σκοπό τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με κοινωνικές παραμέτρους, όπως η οικογενειακή κατάσταση, η εθνικότητα, ο αριθμός των παιδιών και το επάγγελμα. Επίσης, οι ασθενείς ερωτήθηκαν για την ύπαρξη αγχογόνων γεγονότων, που τους επηρέασαν συναισθηματικά σε μια χρονική περίοδο πριν από τη διάγνωση της νόσου, τα οποία αξιολογήθηκαν από την κλίμακα άγχους Holmes & Rahe (Holmes & Rahe., 1967). Αυτή η κλίμακα αναλύει την απαιτούμενη δυσκολία του ατόμου να προσαρμοστεί στην κοινωνία μετά από σημαντικές αλλαγές στη ζωή του, οι οποίες δημιουργούν συναισθηματική δυσφορία οδηγώντας σε διάφορες ασθένειες. Το όργανο αποτελείται από 42 γεγονότα ζωής όπως ο θάνατος συζύγου ή στενού συγγενή, το

διαζύγιο, ο χωρισμός, οι επαγγελματικές αλλαγές κ.τ.λ. Το όργανο μέτρησης υπολογίζει την ένταση και τη διάρκεια του χρόνου, που απαιτείται για την προσαρμογή του ατόμου σε ένα γεγονός της ζωής και βασίζεται στην ιδέα, ότι οποιαδήποτε μεταβολή στη ζωή θεωρείται παράγοντας άγχους. Κατά τη διάρκεια της συνέντευξης οι ασθενείς ανέφεραν διάφορα γεγονότα, που τους προκάλεσαν συναισθηματική μεταβολή και τα γεγονότα αυτά αντιστοιχίστηκαν με αυτά της κλίμακας. Η κλίμακα άγχους Holmes & Rahe κατηγοριοποιήθηκε σε 3 ομάδες, όσον αφορά τον κίνδυνο ανάπτυξης νόσου, που σχετίζεται με τα επίπεδα χρόνιου στρες: χαμηλού κινδύνου (LR με τελική βαθμολογία χαμηλότερη του 150), μεσαίου κινδύνου (MR με τελική βαθμολογία 150-299) και υψηλού κινδύνου (HR με τελική βαθμολογία μεγαλύτερη του 300).

Οι κλινικοπαθολογικοί παράμετροι αποκτήθηκαν μέσα από τα ιατρικά αρχεία των ασθενών και η ανοσοϊστοχημική ανάλυση των δεικτών HER2, ER, PR και κυτταροκίνης Ki-67 πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Κλινικής Παθολογίας του LHC, ακολουθώντας ένα τυπικό πρωτόκολλο (Hammond et al., 2010, Wolff et al., 2014). Από τους ασθενείς που αναλύθηκαν, οι 95 ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την έκφραση των δεικτών σε συγκεκριμένους μοριακούς υποτύπους ΚτΜ.

2.8.2 Αποτελέσματα

Όλες οι γυναίκες ερωτήθηκαν και στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με την έκφραση των ορμονικών υποδοχέων, την υπερέκφραση HER2 και την κυτταροκίνη Ki-67 σε μοριακούς υποτύπους. Το 45% των ασθενών ταξινομήθηκαν ως Luminal-B, το 42% ως Luminal-A, το 4% ως HER2 και το 4% ως TN. Επιπλέον, 5 ασθενείς δεν μπόρεσαν να ταξινομηθούν με βάση τους μοριακούς υποτύπους λόγω έλλειψης δεδομένων στα ιατρικά αρχεία. Για να αναλυθεί η επίδραση των χρόνιων αγχογόνων παραγόντων στη χρονική περίοδο πριν από τη διάγνωση της νόσου, οι ασθενείς ανέφεραν, εάν υπήρχαν οποιαδήποτε καθημερινά γεγονότα, τα οποία είχαν συμβάλει σε κάποιου είδους συναισθηματική αλλαγή. Τελικά στη ανάλυση συμπεριελήφθησαν 87 ασθενείς δεδομένου, ότι οι 13 δεν ένιωθαν άνετα να μιλούν για την συναισθηματική τους κατάσταση και αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Το 3% των ασθενών ήταν χαμηλού ρίσκου LR, το 55,2 ήταν μεσαίου ρίσκου MR και το 13,8 % ήταν στο υψηλού ρίσκου HR για ανάπτυξη ασθένειας σχετιζόμενης με τα ΑΓΖ την περίοδο πριν από τη διάγνωση της νόσου. Παρατηρήθηκε, ότι το 69 % ανέφερε το θάνατο ενός συζύγου, μέλους της οικογένειας ή στενού φίλου ως σημαντικό γεγονός στη συναισθηματική τους αλλαγή πριν από τη διάγνωση του ΚτΜ. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των

ομάδων κινδύνου. Σαν επόμενο βήμα ήταν να συσχετιστούν οι ομάδες, που κινδυνεύουν να αναπτύξουν ασθένειες οφειλόμενες στο χρόνιο άγχος, με τις κοινωνικοδημογραφικές παραμέτρους και βρέθηκε ένας συσχετισμός μεταξύ της οικογενειακής κατάστασης των ασθενών και των ομάδων, που χαρακτηρίζονταν από χρόνιο άγχος πριν τη διάγνωση. Βρέθηκε, ότι τα υψηλότερα επίπεδα άγχους παρουσιάστηκαν στις κατηγορίες των χωρισμένων, διαζευγμένων ή χήρων ασθενών εν συγκρίσει με τους έγγαμους και τους άγαμους ασθενείς. Τελικά αξιολογήθηκε η συσχέτιση μεταξύ των ομάδων κινδύνου και των κλινικοπαθολογικών παραμέτρων. Ένα μικρότερο ποσοστό θετικών οιστρογονικών υποδοχέων ER παρατηρήθηκε στις γυναίκες της ομάδας HR σε σύγκριση με των ομάδων LR και MR. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση δυαδικής λογιστικής παλινδρόμησης, χρησιμοποιώντας τον τύπο ER ως εξαρτημένη μεταβλητή και τους ιστολογικούς τύπους, τη συμμετοχή λεμφαδένων και την ομάδα HR ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Η σχέση μεταξύ του τύπου ER και του HR όσον αφορά το χρόνιο άγχος, ήταν ανεξάρτητη από τον ιστολογικό τύπο και τη συμμετοχή των λεμφαδένων. Η οικογενειακή κατάσταση δεν συμπεριλήφθηκε σε αυτήν την κλίμακα που χρησιμοποιήθηκε λόγω της υψηλής συγγραμμικότητας με το HR του χρόνιου άγχους.

2.8.3 Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της οικογενειακής κατάστασης των ασθενών και των ομάδων κινδύνου άγχους, όσον αφορά την ανάπτυξη ασθενειών με βάση τα επίπεδα άγχους. Τα υψηλότερα επίπεδα άγχους αφορούν τους χωρισμένους, διαζευγμένους ή χήρους ασθενείς. Οι γυναίκες στην ομάδα HR είχαν χαμηλότερο ποσοστό θετικότητας οιστρογονικών υποδοχέων ER συγκριτικά με τις ομάδες LR και MR. Προγενέστερα της μελέτης αυτής δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα, που να υποδεικνύουν το συσχετισμό μεταξύ των επιπέδων του άγχους και των κλινικοπαθολογικών παραμέτρων του ΚτΜ.

Η επίδραση του παράγοντα της οικογενειακής κατάστασης στον κίνδυνο ανάπτυξης ΚτΜ έχει αναφερθεί σε αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία. Σε μελέτη περίπτωσης ελέγχου των Li et al., (2016), βρέθηκε, ότι οι Κινέζες με δυσαρμονική οικογενειακή κατάσταση εμφανίζουν 1,16 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΚτΜ. Ένας ενδιαφέρων συσχετισμός έχει αποδειχθεί από τους Schoemaker et al., (2016), σε μια ομάδα 113.000 γυναικών στο Ηνωμένο Βασίλειο, όπου ο κίνδυνος εμφάνισης ΚτΜ με αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς ER ήταν υψηλότερος στις γυναίκες μετά από διαζύγιο ή χωρισμό. Η συσχέτιση περιοριζόταν μόνο στις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες,

για τις οποίες τα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν, ότι αυτές οι γυναίκες είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν ΚτΜ με αρνητικούς ER συγκρινόμενες με τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με της παρούσας έρευνας καθώς αποδεικνύεται μια συσχέτιση μεταξύ γυναικών με χαμηλά επίπεδα άγχους σύμφωνα με την κλίμακα Holmes & Rahe (ταξινομημένη στην ομάδα LR) και θετικότητας οιστρογονικών υποδοχέων ER. Από το γεγονός, ότι οι υψηλότερες βαθμολογίες στην κλίμακα δίνονται σε σημαντικά γεγονότα κατά τη διαδικασία χωρισμού ή διαζυγίου, μπορούμε να συμπεράνουμε, ότι οι περισσότερες γυναίκες, που αποτελούσαν αυτήν την ομάδα ήταν ανύπαντρες και παντρεμένες. Το 69 % των ασθενών της παρούσας μελέτης περιέγραψαν τον θάνατο ενός συζύγου ή στενού μέλους της οικογένειας (μητέρας, πατέρα, παιδιού, μεταξύ άλλων) ως αγχογόνο γεγονός εντός ενός έτους πριν από τη διάγνωση της νόσου. Μελέτες αναφορικά με τον ΚτΜ έχουν δείξει τη σημασία των ΑΓΖ σε ασθενείς με καρκίνο. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΚτΜ ήταν υψηλότερος σε γυναίκες που αναφέρθηκαν στον θάνατο του συζύγου, ενός μέλους της οικογένειάς τους ή του στενού φίλου τους ως ΑΓΖ (Lillberg et al., 2003).

2.8.4 Συμπεράσματα

Στη μελέτη αυτή επαληθεύεται η συσχέτιση μεταξύ των χρόνιων ΑΓΖ κατά την περίοδο προ της διάγνωσης του ΚτΜ και της οικογενειακής κατάστασης και της θετικότητας των οιστρογονικών υποδοχέων ER, επιδεικνύοντας το κοινωνικό και κλινικοπαθολογικό προφίλ των ασθενών με ΚτΜ, που παρακολούθηθηκαν στο LCH του Ραρανά της Βραζιλίας. Παρόλο, που τα ΑΓΖ θεωρούνται ένας σημαντικός παράγοντας στην εμφάνιση και ανάπτυξη του ΚτΜ ο συσχετισμός των δύο δεν είναι απόλυτα εδραιωμένος. Για το λόγο αυτό, η παρούσα έρευνα συνδυαζόμενη με τη βιβλιογραφία βρίσκεται σε μια προσπάθεια να επιβεβαιώσει το συσχετισμό των δύο παραγόντων.

2.9 Chronic psychological stress and its impact on the development of aggressive breast cancer

Οι Cormanique et al., (2015) εξετάζουν την επίδραση του χρόνιου άγχους σε συνδυασμό με το αυξημένο σωματικό βάρος στην ανάπτυξη επιθετικής μορφής ΚτΜ.

Στη βιβλιογραφία εμφανίζεται μια σημαντικά θετική συσχέτιση μεταξύ της ψυχικής δυσφορίας κατά την πρώιμη φάση της ζωής και της ανάπτυξης ΚτΜ (Kennedy et al., 2014). Λαμβάνοντας υπόψιν τις βιολογικές επιπτώσεις της χρόνιας ψυχικής δυσφορίας, η

έκθεση σε παρατεταμένο ψυχολογικό άγχος μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του σωματικού βάρους μέσω διάφορων βιολογικών μηχανισμών, γεγονός που μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε απώλεια του μηχανισμού της ανοσοεπιτήρησης (Varker et al., 2007). Οι ισχυρές ανοσολογικές αντιδράσεις είναι η κύρια άμυνα του οργανισμού κατά του καρκίνου και γι αυτό το λόγο η εξασθένησή τους σχετίζεται σημαντικά με την ανάπτυξη πολλών τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων των όγκων του μαστού κακής πρόγνωσης. Αν και η σχέση μεταξύ ανάπτυξης καρκίνου και χρόνιου άγχους έχει ήδη περιγραφεί, λίγα είναι γνωστά, όσον αφορά τις επιπτώσεις του χρόνιου ψυχολογικού άγχους στο φαινότυπο των όγκων του μαστού. Στην παρούσα μελέτη διερευνάται, εάν οι γυναίκες με χρόνια συναισθηματική δυσφορία θα μπορούσαν να νοσήσουν με πιο επιθετικούς φαινότυπους του ΚτΜ.

2.9.1 Σκοπός

Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνήσει τα κλινικοπαθολογικά ευρήματα γυναικών διαγνωσμένων με ΚτΜ και να μελετήσει την επίδραση του χρόνιου ψυχολογικού άγχους στα παθολογικά χαρακτηριστικά των όγκων.

2.9.2 Μέθοδοι

Η μελέτη περιελάμβανε γυναίκες, που ζούσαν στην πολιτεία του Paraná της Βραζιλίας κατά τη χρονική περίοδο μεταξύ Αυγούστου 2013 και Ιουλίου 2014, διαγνωσμένες με διηθητικό ΚτΜ. Υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία συγκεκριμένη μέρα της εβδομάδας κατά την ίδια χρονική περίοδο και η επιλογή τους έγινε στο ογκολογικό κέντρο της πόλης Francisco Beltrão της Βραζιλίας. Τα κριτήρια ένταξης τους στη μελέτη ήταν ο τύπος του διηθητικού πορογενούς ΚτΜ μονόπλευρος ή αμφοτερόπλευρος για γυναίκες διαγνωσμένες κατά την προαναφερόμενη χρονική περίοδο, επιλέξιμες με βάση το Ερωτηματολόγιο Self-Reporting Questionnaire (SRQ-20) για μελέτες κοόρτης άγχους και μη. Θεωρήθηκε ως απαραίτητο ένα ελάχιστο μέγεθος δείγματος περίπου 18 ασθενών, δεδομένου, ότι ο πληθυσμός ήταν περίπου 100.000 κάτοικοι, η τιμή p value ήταν 0,05, η συχνότητα ΚτΜ σε αυτήν την περιοχή ήταν περίπου 61 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες με βάση την εκτίμηση του Εθνικού Καρκινικού Ινστιτούτου και ότι υπήρχαν περίπου 30.000 γυναίκες στο ηλικιακό εύρος κινδύνου για ΚτΜ σε αυτήν την περιοχή. Λαμβάνοντας υπόψη την περίοδο της μελέτης και το γεγονός, ότι η ερευνητική ομάδα εργάστηκε με ασθενείς, που είχαν προγραμματιστεί να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία συγκεκριμένη μέρα της εβδομάδας, αποφασίστηκε η κάθε ομάδα να περιλαμβάνει 17

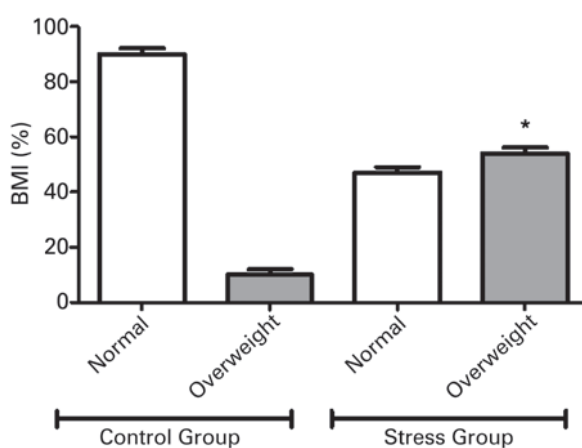
ασθενείς. Βάσει αυτού στη μελέτη συμμετείχαν 34 γυναίκες διαγνωσμένες με διηθητικό πορογενή ΚτΜ. Η μελέτη εγκρίθηκε από το θεσμικό συμβούλιο αναθεώρησης, και οι συμμετέχοντες υπέγραψαν το Έντυπο Συναίνεσης κατόπιν ενημέρωσης και το ερευνητικό έργο εγκρίθηκε από το Εθνικό Συμβούλιο Επιτροπής Δεοντολογίας Επιστημονικής Έρευνας. Τα δεδομένα περιείχαν στοιχεία, όπως η ηλικία κατά την προσβολή από τη νόσο, βάρος, ύψος, συννοσηρότητες, ταξινόμηση κατά TNM και επιλεγμένο χημειοθεραπευτικό σχήμα. Για να προσδιοριστεί το προφίλ του χρόνιου ψυχολογικού άγχους των ασθενών, πραγματοποιήθηκε μια αρχική συνέντευξη, για να αξιολογηθεί το υπάρχον κοινωνικό στάτους του ασθενούς (οικογενειακό εισόδημα, είδος κατοικίας, επίπεδο εκπαίδευσης, τρόπος ζωής και κοινωνικές σχέσεις), καθώς δεν ήταν γνωστό, αν οι ασθενείς προέρχονταν από διαφορετικά κοινωνικά επίπεδα. Τελικά όλοι οι ασθενείς ανέφεραν παρόμοια κοινωνικοοικονομικά δεδομένα και επιλέχθηκε το ερωτηματολόγιο SRQ-20 για την αξιολόγηση της ψυχιατρικής διαταραχής (de Jesus Mari & Williams 1986). Η συνέντευξη έλαβε χώρα στο νοσοκομείο κατά την περίοδο της χημειοθεραπευτικής αγωγής των ασθενών. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: αυτή των μαρτύρων, που περιελάμβανε 17 ασθενείς με ΚτΜ δίχως όμως προηγούμενο ιστορικό χρόνιου ψυχολογικού άγχους και αυτή της ομάδας άγχους με γυναίκες διαγνωσμένες με ΚτΜ με προηγούμενο ιστορικό χρόνιου ψυχολογικού άγχους.

2.9.3 Αποτελέσματα

Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία κατά την περίοδο της διάγνωσης τα 60,2 έτη. Το 40% των ασθενών διαγνώστηκε με τη νόσο κατά τη μαστογραφία ρουτίνας, το 53% ανέφερε την αίσθηση οξιδίων κατά την αυτοεξέταση των μαστών και το 7% ανέφερε πόνο στο στήθος που τις οδήγησε στο γιατρό. Επίσης είναι πολύ σημαντικό, ότι το 79% των ασθενών ανέφερε ιστορικό χρόνιου ψυχολογικού άγχους. Τα πιο συνηθισμένα τραύματα αφορούσαν θάνατο μελών της οικογένειας, εγκατάλειψη από το σύντροφο, απώλεια εργασίας, σεξουαλική κακοποίηση, και κατάθλιψη. Επίσης ένα ποσοστό 73% των γυναικών συνέδεσαν την παρουσία του χρόνιου άγχους με την εμφάνιση ΚτΜ. Μέσω του ερωτηματολογίου SRQ-20 ταξινομήθηκαν ως πιθανοί φορείς ψυχολογικών διαταραχών. Οι ασθενείς με θετικό ιστορικό ψυχολογικού άγχους σχημάτισαν την ομάδα του άγχους.

Έχοντας ως σκοπό την κατανόηση της κλινικοπαθολογικής επίδρασης του χρόνιου ψυχολογικού άγχους στον ΚτΜ και των κλινικών χαρακτηριστικών, έγινε σύγκριση των δεδομένων της ομάδας άγχους με μια κοόρτης μαρτύρων, αποτελούμενη από γυναίκες διαγνωσμένες με ΚτΜ χωρίς προηγούμενο ιστορικό χρόνιου συναισθηματικού άγχους.

Η εικόνα 6 δείχνει, ότι η ομάδα μαρτύρων αποτελούνταν κατά 90% από γυναίκες με ΚτΜ φυσιολογικού Δείκτη Μάζας Σώματος. Στον αντίποδα ασθενείς της ομάδας άγχους παρουσίασαν μια σημαντική υπεροχή, όσον αφορά τις υπέρβαρες γυναίκες (54% $p=0.0041$).



Εικόνα 6 Ανάλυση των ΔΜΣ. Χρησιμοποιήθηκε η διεθνής ταξινόμηση του ΔΜΣ για την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε φυσιολογικό βάρος (ΔΜΣ έως και 25kg m^{-2}) ή υπέρβαροι (ΔΜΣ άνω του 25kg m^{-2}) (Cormanique et al., 2015).

Επίσης, ο μοριακός υποτύπος των καρκινικών μαστικών όγκων υποδηλώνει την επικράτηση των HER-2 θετικών όγκων στην ομάδα του άγχους έναντι της ομάδας ελέγχου.

2.9.4 Συζήτηση

Στόχος της μελέτης ήταν να εξεταστεί η περίπτωση γυναικών με ΚτΜ, οι οποίες ανέφεραν ένα ιστορικό χρόνιου ψυχολογικού στρες καθώς και οι επιπτώσεις του στις κλινικοπαθολογικές πτυχές της νόσου. Με σκοπό την επίτευξη αυτού του στόχου επιλέχθηκε το ερωτηματολόγιο SRQ-20 ως εργαλείο ψυχιατρικού προσυμπτωματικού ελέγχου για τη σύνθεση της κούρτης άγχους. Το 47% των ασθενών, που εξετάστηκαν

κατά την περίοδο της εφαρμογής του SRQ-20 κατηγοριοποιήθηκαν παρουσιάζοντας ψυχιατρική δυσφορία και περιελήφθησαν στην Ομάδα Άγχους. Κατόπιν επιλέχθηκε άλλη ομάδα κοόρτης ασθενών με παρόμοιο κλινικό ιστορικό (ηλικία κατά τη διάγνωση, οικογενειακό ιστορικό, γενική κατάσταση υγείας και οικογενειακό εισόδημα) αλλά δίχως προηγούμενη αναφορά χρόνιου ψυχολογικού άγχους με σκοπό τη σύνθεση της ομάδας μαρτύρων. Ο σκοπός της επιλογής αυτής ήταν η σύγκριση του αντίκτυπου της χρόνιας συναισθηματικής δυσφορίας αναφορικά με τα κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά των όγκων του μαστού, και για τις δύο ομάδες. Τα δεδομένα της μελέτης δείχνουν, ότι μια σημαντική αναλογία γυναικών, που ανήκαν στην ομάδα άγχους, βρέθηκαν υπέρβαρες, όταν συγκρίθηκαν με αυτές της ομάδας μαρτύρων. Το άγχος και το υπερβολικό σωματικό βάρος έχουν κατηγορηθεί ως παράγοντες αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση ΚτΜ (Huang et al.,2013, Sominsky & Spencer 2014). Κάτω από συνθήκες χρόνιου άγχους διαπιστώνεται μια συστηματική αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης, η οποία με τη σειρά της αυξάνει την όρεξη και ευνοεί την αποθήκευση λιπιδίων στον λιπώδη ιστό (Sominsky & Spencer 2014). Μια χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση προκαλούμενη από την υπερβολική διαθεσιμότητα λιπιδίων υπό συνθήκες υπερβολικού βάρους ή παχυσαρκίας μπορούν να προάγουν την εξάπλωση και επιθετικότητα του καρκίνου, μια διαδικασία που προωθείται από τις κυτοκίνες του όγκου (Huang et al., 2013). Αυτός ο βιολογικός μηχανισμός, που οδηγεί στην αύξηση του σωματικού βάρους αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΚτΜ και μας βοηθά στην κατανόηση των ευρημάτων της παρούσας μελέτης. Σύμφωνα με τους Varker et al. ο συνδυασμός του χρόνιου ψυχολογικού άγχους και του υπερβολικού βάρους μπορεί να βλάψουν το μηχανισμό της ανοσοεπιτήρησης, όπως φαίνεται να συμβαίνει σε ασθενείς με ΚτΜ (Varker et al., 2007). Συνολικά, αυτοί οι παράγοντες αποτελούν πιθανά ερεθίσματα για ανάπτυξη της νόσου με επιθετικά χαρακτηριστικά.

Βάσει αυτής της υπόθεσης διερευνήθηκε το φαινοτυπικό προφίλ των καρκινικών όγκων και για τις δύο ομάδες. Τα δεδομένα της έρευνας κατέδειξαν, ότι οι γυναίκες με ιστορικό ψυχολογικού άγχους εμφάνισαν σημαντικό ποσοστό όγκων με υπερέκφραση υποδοχέων HER2. Οι όγκοι του μαστού χαρακτηριζόμενοι από υπερέκφραση των HER2 προάγουν επιθετική νόσο, με κακή πρόγνωση (Keskin et al., 2013, Engstrøm et al., 2013). Τέτοιου είδους όγκοι απαντώνται σε μεγάλο ποσοστό σε υπέρβαρες-παχύσαρκες γυναίκες ασθενείς σε σχέση με μη παχύσαρκες (Mazzarella et al., 2013). Η υπερβολική

βιοδιαθεσιμότητα των λιπιδίων φαίνεται να ευνοεί τον επιθηλιακό μετασχηματισμό των κυττάρων σε νεοπλασματικά κύτταρα με ενισχυμένο τύπο HER2 (Vazquez et al., 2008).

Τα προαναφερθέντα υποστηρίζουν την υπόθεση, ότι οι γυναίκες που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη χαρακτηρίζονται από έναν πολύπλοκο συνδυασμό, που σχηματίζεται από το ιστορικό ψυχολογικού στρες, το υπερβολικό βάρος και την ανάπτυξη φαινοτυπικά επιθετικών όγκων του μαστού.

Ως κύριοι περιορισμοί της μελέτης εμφανίζονται το μικρό μέγεθος δείγματος και η ανάγκη για μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των ασθενών, έτσι ώστε να εξεταστεί η πιθανή υποτροπή της νόσου και η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία.

2.9.5 Συμπεράσματα

Το συμπέρασμα, που προκύπτει από αυτή τη μελέτη είναι ότι το χρόνια ψυχολογικό άγχος μπορεί να αποτελέσει σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αύξηση βάρους και ανάπτυξη επιθετικής μορφής όγκων, όπως αυτοί με αυξημένη υπερέκφραση του υποδοχέα HER-2, σε γυναίκες διαγνωσμένες με ΚτΜ.

2.10 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με βάση στοιχεία από το National Breast Cancer Foundation σχετικά με τους κινδύνους ανάπτυξης ΚτΜ ένα ποσοστό ασθενών 60-70% δεν παρουσιάζουν γνωστούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση της νόσου και αυτός είναι και ο λόγος, που η περαιτέρω διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου καθίσταται αναγκαία. Το άγχος και τα ΑΓΖ πιθανολογείται, ότι έχουν τη θέση τους ανάμεσα σε αυτούς τους παράγοντες κινδύνου. Η συμμετοχή τους τίθεται υπό διερεύνηση μέσα από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση αλλά και από άλλες μελέτες, οι οποίες έχουν καταλήξει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα (Lillberg et al., 2003, Schoemaker et al., 2016). Ανάμεσα στις μελέτες, που επικεντρώνονται στο άγχος και στην αιτιολογία του ΚτΜ, υπάρχουν πιο αδιάσειστα στοιχεία για την επίδραση του στρες υπό τη μορφή σημαντικών γεγονότων ζωής (Antonova, Aronson, & Mueller 2011).

Με την άποψη αυτή συντάσσονται οι **Fischer, Ziogas & Culver.,(2018)**, οι οποίοι εξέτασαν την επίδραση των ΑΓΖ στον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ υπό το πρίσμα της προσωπικής αντίληψης του άγχους. Η ομάδα ασθενών αφορούσε 664 γυναίκες με διεγνωσμένο ΚτΜ ηλικίας από 24 έως 75 ετών, οι οποίες συμπλήρωσαν το

ερωτηματολόγιο επιδημιολογικού παράγοντα κινδύνου (RFQ), ενώ οι γυναίκες της ομάδας μαρτύρων ήταν 203 σε αριθμό παρόμοιας ηλικίας, φυλής-εθνικότητας και είχαν αρνητικό ιστορικό καρκίνου. Τα γεγονότα ζωής, τα οποία εκτιμήθηκαν ως αρνητικά ήταν: ο θάνατος συζύγου, ο θάνατος ενός απογόνου, ο θάνατος στενού προσώπου (αδελφής, αδελφού, συγγενή ή φίλου), ο θάνατος γονέα, η απώλεια εργασίας, ο χωρισμός-διαζύγιο, η κατάσχεση στεγαστικού δανείου ή πτώχευση, η ασθένεια και η ασθένεια στην οικογένεια. Τα εκτιμώμενα γεγονότα ως θετικά ήταν: γάμος, γάμος ενός απογόνου, μετεγκατάσταση, η αγορά σπιτιού, η εγκυμοσύνη, η εγκυμοσύνη ενός παιδιού. Ως προς την αντίληψη των γεγονότων βρέθηκε, ότι η επανειλημμένη έκθεση σε αρνητικής βαρύτητας γεγονότα ζωής, που θεωρούνται «αγχωτικά» αύξησαν τον κίνδυνο ΚτΜ. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι, ο παράγοντας μετεγκατάσταση χαρακτηριζόμενος ως θετικός στρεσογόνος παράγοντας ήταν ο μόνος, που συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου ΚτΜ.

Ο παράγοντας ασθένεια ή τραυματισμός συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο ΚτΜ αναφορικά και με τις δύο περιπτώσεις αντίληψης του γεγονότος δηλαδή και ως αγχωτικό και ως μη αγχωτικό. Επίσης τα αγχωτικά γεγονότα φαίνεται στη μελέτη να έχουν ισχυρότερη επίδραση στην εμφάνιση της νόσου κατά την προ και περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο των γυναικών, δηλαδή σε νεαρές σχετικά ηλικιακές ομάδες. Ομοίως, σύμφωνα με τους Peled et al. και Li et al. τα αγχωτικά γεγονότα συσχετίστηκαν θετικά με αύξηση ΚτΜ στις νεαρότερες σε ηλικία γυναίκες (Peled et al., 2008 & Li et al., 2016).

Επίσης γυναίκες άτεκνες και γυναίκες, που τεκνοποίησαν σε μεγάλη ηλικία φαίνεται να κινδυνεύουν περισσότερο από την επίδραση των ΑΓΖ. Δεδομένου, ότι γίνεται εκτενή αναφορά στο βιολογικό μηχανισμό επίδρασης του άγχους ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ, η αξιολόγηση των μετρήσεων κορτιζόλης, κατεχολαμινών και οιστραδιόλης θα επιτρέψει στους ερευνητές να κατανοήσουν καλύτερα τον μηχανισμό πίσω απ τον οποίο συντελούνται νευροενδοκρινικές αλλαγές, οι οποίες ευθύνονται για την καρκινογένεση στο μαστό (Dai et al., 2020).

Με βάση τη μελέτη αυτή τα αρνητικής βαρύτητας γεγονότα ζωής φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο ΚτΜ σε μια σχέση δόσης-απόκρισης μόνο, όταν αυτά εκλαμβάνονται ως αγχωτικά. Απαραίτητη επίσης κρίνεται η διεξαγωγή έρευνας, που θα επικεντρωθεί ειδικά

στην επίδραση της αντίληψης του άγχους στον προεμμηνοπαυσιακό κίνδυνο ΚτΜ σύμφωνα με τους μοριακούς υποτύπους του καρκίνου.

Κατά τη μελέτη των **Renzi et al.,(2016)** εξετάζεται, εάν η επίδραση του πρώιμου άγχους, που αφορά στις γονεϊκές σχέσεις, σχετίζεται με τον προγνωστικό παράγοντα του ΚτΜ, που είναι η λεμφαδενική διήθηση. Σε ταύτιση με σύνολο ερευνών, που υποδεικνύουν τη συμμετοχή του άγχους στις μεταστατικές διαδικασίες τέθηκε το ερώτημα, εάν το άγχος, που προέρχεται από πρώιμες δυσλειτουργικές γονικές σχέσεις και τα επαναλαμβανόμενα ΑΓΖ, μπορεί να έχουν κάποιο ρόλο στην πρόγνωση του ΚτΜ. Το πρώιμο κατά την ηλικία άγχος, το οποίο έγινε βίωμα μέσω των δυσμενών σχέσεων προσκόλλησης, μπορεί να καταστήσει το άτομο ευαίσθητο σε πιθανούς αγχογόνους παράγοντες στη μετέπειτα ζωή του και μπορεί επίσης να καθορίσει, εκείνο τον τρόπο με τον οποίο τα γεγονότα ζωής επηρεάζουν μονοπάτια, που σχετίζονται με τον καρκίνο (Weaver et al.,2004). Μελέτες ανέφεραν, ότι άτομα που περιέγραψαν τις γονεϊκές τους σχέσεις ως λιγότερο στενές, στοργικές και προστατευτικές είχαν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο (Grassi, & Molinari 1987, Thomas, Duszynski, & Schaffer 1979). Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε, εάν ο γονεϊκός δεσμός και τα συμβάντα ζωής συσχετίστηκαν με προγνωστικές μεταβλητές σε δείγμα γυναικών, που χειρουργήθηκαν για πρωτοπαθή ΚτΜ. Στη μελέτη συμμετείχαν 162 γυναίκες με ΚτΜ εκ των οποίων οι 123 παρείχαν επαρκή στοιχεία για πλήρη ανάλυση δεδομένων και χρησιμοποιήθηκε η ιταλική έκδοση της κλίμακας Συνέντευξη για Πρόσφατα Γεγονότα Ζωής (Paykel, Prusoff & Uhlenhuth 1971) για την αξιολόγηση της συχνότητας και του αντίκτυπου των ΑΓΖ. Επίσης για την αξιολόγηση των γονεϊκών σχέσεων χρησιμοποιήθηκε η ιταλική έκδοση του Οργάνου Γονεϊκού Δεσμού, ένα αυτοδιαχειριζόμενο ερωτηματολόγιο, που μετρά τις αντιλήψεις για τις γονικές συμπεριφορές από την παιδική ηλικία έως την εφηβεία (μέχρι την ηλικία των 16 ετών). Στη μελέτη αυτή βρέθηκε, ότι ελλείπει τουλάχιστον μιας βέλτιστης γονικής σχέσης η πιθανότητα λεμφαδενικής διήθησης αυξήθηκε σημαντικά. Το επαναλαμβανόμενο άγχος αναφορικά με τις διαπροσωπικές σχέσεις βρέθηκε οριακά σημαντικά σχετιζόμενο με αυξημένο κίνδυνο λεμφαδενικής διήθησης. Οι δυσάρεστες εμπειρίες κατά την παιδική ηλικία σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα της IL-6 ενός παράγοντα, που εμπλέκεται στην εμφάνιση και προαγωγή του ΚτΜ (Knüpfer, & Preiß 2007). Το μασχαλιαίο λεμφαδενικό στάτους θεωρείται ως ο βασικότερος προγνωστικός παράγοντας για τον ΚτΜ (Donegan 1997).

Η παρούσα μελέτη υποδεικνύει, ότι ο μη βέλτιστος γονεϊκός δεσμός και πιθανώς τα αγχογόνα γεγονότα, που αφορούν τη συναισθηματική σφαίρα σε όλη τη διάρκεια της ζωής, συνδέονται θετικά με την πρόγνωση και κατ'επέκταση με λεμφαδενική διήθηση στον ΚτΜ. Οι περιορισμοί της μελέτης επικεντρώνονται στο μικρό δείγμα και στην παρατηρητική μορφή της.

Κατόπιν, σε μελέτη ασθενών-μαρτύρων των **Vin-Raviv et al., (2014)** εξετάστηκε η επίδραση της Διαταραχής Μετατραυματικού Άγχους PTSD σε Ισραηλινές γυναίκες, που επέζησαν του Ολοκαυτώματος του Β Παγκοσμίου Πολέμου, στον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ, υπό του πρίσματος του βιώματος της πείνας (Vin-Raviv et al., 2014). Η περίπτωση των Εβραίων επιζώντων του Ολοκαυτώματος αποτελεί μια ευκαιρία να μελετηθούν οι μακροπρόθεσμες ψυχοσωματικές επιπτώσεις ενός τεράστιου τραύματος καθώς και οι σοβαρές επιπτώσεις αγχογόνων παραγόντων, όπως η πείνα και οι κοινωνικές και σωματικές κακουχίες (Shasha 2002).

Στην έρευνα συμπεριελήφθησαν γυναίκες με ιστολογική επιβεβαίωση καρκίνου *in situ* ή διηθητικού ΚτΜ μεταξύ του 2005 και 2010. Η ομάδα ασθενών περιελάμβανε 65 γυναίκες με ΚτΜ και η ομάδα μαρτύρων 200. Ως μεθοδολογικό όργανο αξιολόγησης χρησιμοποιήθηκε το αυτοαναφερόμενο διαγνωστικό ερωτηματολόγιο DSM-IV, το οποίο αξιολογούσε την ένταση (πχ. τον αριθμό των συμπτωμάτων) όσο και το διαφορετικό προφίλ των συμπτωμάτων του υποκειμένου, διαμορφώνοντας μια άμεση εικόνα για το αν κάποιο άτομο έπασχε από τέτοιου είδους διαταραχή ή όχι και περιείχε ερωτήσεις σχετικές με ΑΓΖ και τον θερμιδικό περιορισμό κατά τη χρονική εκείνη περίοδο. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν τρεις δείκτες για την αξιολόγηση του επιπέδου έκθεσης στην πείνα: α) βαθμολόγηση της έκθεσης στην πείνα με κατηγοριοποίηση της πείνας σε ήπια, μέτρια και σοβαρή, β) βαθμολόγηση των συμπτωμάτων της πείνας και γ) βαθμολόγηση της αυτοαντίληψης της πείνας.

Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδεικνύουν, ότι γυναίκες πάσχουσες από PTSD προερχόμενη από τα τραυματικά γεγονότα του Β Παγκοσμίου Πολέμου και οι οποίες είχαν εκτεθεί σε σοβαρού βαθμού πείνα μπορεί να συνδέεται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ. Δεδομένου του νεαρού της ηλικίας των γυναικών αυτών (μικρότερης των 7 ετών) κατά την περίοδο του Ολοκαυτώματος, η μελέτη μπορεί να συνεισφέρει στην επιστημονική βιβλιογραφία αναφορικά με τον συσχετισμό της πρώιμης έκθεσης σε ΑΓΖ και τον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ.

Οι **Li et al., (2016)** εξετάζουν μέσω μιας μελέτης ασθενών-μαρτύρων την επίδραση του τρόπου ζωής και του ψυχολογικού άγχους στην ανάπτυξη του ΚτΜ σε νεαρές ηλικίες (Li et al., 2016). Η ανάλυση διεξήχθη μόνο, όσον αφορά το κομμάτι της επίδρασης του άγχους. Παγκοσμίως τα περιστατικά πρώιμου ΚτΜ εμφανίζουν μια ανοδική τάση με ένα ποσοστό περίπου 11% των ασθενών να εντάσσονται στο ηλικιακό πλαίσιο των 35 έως 45 ετών (De Bree et al., 2010). Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια αύξηση του ποσοστού διάγνωσης ΚτΜ στις νεαρές γυναίκες στην Κίνα με το ποσοστό θνησιμότητας να εμφανίζεται υψηλότερο εν συγκρίσει με τις γυναίκες ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Η παρούσα μελέτη διεξήχθη στο Κέντρο Καρκίνου της Σαγκάης για το χρονικό διάστημα μεταξύ Μαΐου του έτους 2013 και Μαΐου του 2015. Στην ομάδα ασθενών συμμετείχαν 582 γυναίκες ηλικίας ίσης ή μικρότερης των 40 ετών με κακοήγη νόσο του μαστού, ενώ στην μαρτύρων 540 γυναίκες με καλοήγη νόσο του μαστού αντίστοιχων ηλικιών. Χρησιμοποιήθηκε ένα δομημένο ερωτηματολόγιο για τη λήψη πληροφοριών και από τις δύο ομάδες, οι οποίες καλύπτουν δημογραφικούς, αναπαραγωγικούς παράγοντες, παράγοντες τρόπου ζωής και ψυχολογικούς παράγοντες. Οι ψυχολογικοί παράγοντες εξετάστηκαν μέσα από ερωτήσεις, που προέκυψαν από το ερωτηματολόγιο Stress Survey for Groups (PSSG). Η παρούσα μελέτη έδειξε μεταξύ άλλων, ότι οι βαθμολογίες των αρνητικών γεγονότων ζωής για τις νεαρές γυναίκες μεταξύ των 2 ομάδων ήταν σημαντικά διαφορετική. Η δυσαρμονία στο γάμο, η συχνή κατάθλιψη και οι αρνητικές συναισθηματικές εμπειρίες σχετίζονται σημαντικά με την πρώιμη εμφάνιση ΚτΜ. Κατά τους Su et al. η ισορροπία των νευροενδοκρινών ορμονών στις γυναίκες επηρεάζεται εύκολα από το ψυχολογικό τραύμα και οι μακροχρόνια δυσμενείς συναισθηματικές εμπειρίες μπορεί να οδηγήσουν σε υπερπλασία των μαστικών επιθηλιακών κυττάρων και κατ' επέκταση σε καρκίνο (Su et al., 2005).

Οι **Chiriac, Baban & Dumitrascu (2018)** διερευνούν την επίδραση του ψυχολογικού άγχους στην εμφάνιση ΚτΜ. Σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση τα επιλεγμένα άρθρα ήταν τελικά 52 προς ανάλυση από αρχικό αριθμό 1813 άρθρων και αφορούσαν χρονική περίοδο από το 1966 έως το Μάρτιο του 2016. Τα άρθρα ήταν μελέτες ασθενών-μαρτύρων ή μελέτες κοόρτης. Ο συνολικός αριθμός των περιστατικών ΚτΜ, που αναλύθηκαν ήταν 29057 σε ένα συνολικό αριθμό περίπου 700000. Στο μεγαλύτερο μέρος των μελετών αναλύθηκε το άγχος ως παράγοντας προερχόμενος από σοβαρά γεγονότα, όπως: ο θάνατος του συζύγου, παιδιού, γονιού ή στενού φίλου, το διαζύγιο, τα οικονομικά ζητήματα, τα προσωπικά ή οικογενειακά ιατρικά προβλήματα και η διαβίωση

σε μια δυσχερή πολιτική ή πολιτιστική περίοδο ή προβληματική περιοχή. Σε 2 μόνο μελέτες εξετάστηκε το καθημερινό άγχος και 10 μελέτες ανέδειξαν τη σχέση μεταξύ των χαρακτηριστικών της προσωπικότητας, του τρόπου αντιμετώπισης του άγχους και του ΚτΜ.

Από το σύνολο των μελετών οι 26 επιβεβαίωσαν έναν πιθανό συσχετισμό μεταξύ ΑΓΖ και ΚτΜ, ενώ οι 18 δεν παρουσίασαν θετικά κείμενα, ως προς το ερώτημα, αποτελέσματα. Οι υπόλοιπες 8, που είχαν ως κριτήριο τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας δεν αξιολογήθηκαν από τους ερευνητές ως θετικά. Από αριθμητικής άποψης οι θετικού συσχετισμού μελέτες υπερείχαν με 15500 ασθενείς έναντι των αρνητικού συσχετισμού με 13000. Η εξαγωγή ενός ισχυρά θετικού συμπεράσματος καθίσταται δυσχερές, λόγω αντικρουόμενων αποτελεσμάτων και πιθανών παραπλανητικών παραγόντων, όπως ο σχεδιασμός της μελέτης, ο τύπος του άγχους, ο τρόπος συλλογής των πληροφοριών, η περίοδος της έκθεσης, η αλληλεπίδραση με άλλους παράγοντες κινδύνου, η ατομική ευαισθησία, παράγοντες, οι οποίοι αλλοιώνουν ένα θετικό προς την υπόθεση συμπέρασμα.

Οι **Yildirim et al.,(2018)** μέσα από μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων εξετάζουν την πιθανή επίδραση του άγχους στην ανάπτυξη ΚτΜ μέσα από το πρίσμα των ατομικών στρατηγικών αντιμετώπισης του άγχους και της επίδρασης του τρόπου ζωής (Yildirim et al., 2018). Οι Michael et al. κατέδειξαν, ότι οι τρόποι διαχείρισης του άγχους και οι αρνητικές συμπεριφορές υγείας θα πρέπει να διερευνώνται σε συνδυασμό με τα ΑΓΖ και την κοινωνική υποστήριξη (Michael et al., 2009). Στην παρούσα μελέτη διερευνάται ο ρόλος του τρόπου αντιμετώπισης του άγχους, της αντίληψης της κοινωνικής υποστήριξης και του τρόπου ζωής, σε συνδυασμό με τα δια βίου ΑΓΖ στην εμφάνιση του ΚτΜ. Η ομάδα ασθενών περιελάμβανε 250 περιπτώσεις με ΚτΜ, οι οποίες έπασχαν από τη νόσο για περίπου 2 χρόνια και ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 47.2 ± 8.2 Η ομάδα μαρτύρων περιελάμβανε 250 γυναίκες με διάφορα προβλήματα υγείας δίχως να πάσχουν από σοβαρή ασθένεια και η μέση ηλικία τους ήταν 46.1 ± 9.7 . Ως μέσα συλλογής των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν μια φόρμα ημιδομημένης συνέντευξης η Φόρμα Αξιολόγησης του Άγχους, η Κλίμακα Συμπεριφοράς Υγιεινού Τρόπου Ζωής και ο Δείκτης Στρατηγικής Αντιμετώπισης. Τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού καρκίνου, η ανεπαρκής κοινωνική υποστήριξη, η απώλεια του πατέρα κατά την παιδική ηλικία και η ύπαρξη ενός σοβαρού στρεσογόνου παράγοντα κατά τα προηγούμενα 5 έτη της προσβολής από τη νόσο βρέθηκαν να αποτελούν

παράγοντες κινδύνου. Σε συμφωνία με τα ευρήματα της μελέτης αυτής βρίσκονται οι Hilakivi-Clarke et al., (1994), υποστηρίζοντας, ότι οι γυναίκες, που δεν τυγχάνουν κοινωνικής υποστήριξης και βιώνουν ΑΓΖ υπολείπονται ως προς τον τρόπο αντιμετώπισης του άγχους και το γεγονός αυτό οδηγεί σε περισσότερες πιθανότητες να βιώσουν αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία τους.

Μελέτη των **de Sousa-Pereira et al., (2021)** μελετά τον συσχετισμό των ΑΓΖ με τον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ κατά την περίοδο προ της διάγνωσης της νόσου (de Sousa-Pereira et al., 2021). Παρόλο το ενδιαφέρον που υπάρχει σχετικά με το ρόλο των ΑΓΖ στον κίνδυνο εμφάνισης ΚτΜ, ελάχιστα έχουν γίνει γνωστά για τον αντίκτυπο των χρόνιων αγχογόνων παραγόντων στον προσδιορισμό του ΚτΜ και των αντίστοιχων μοριακών υποτύπων του. Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει τη συσχέτιση προηγούμενων ΑΓΖ με τη διάγνωση του ΚτΜ, όπως αξιολογήθηκε από την κλίμακα άγχους Holmes & Rahe και τους αντίστοιχους μοριακούς υποτύπους τους σε γυναίκες, που βρίσκονταν υπό παρακολούθηση στο αντικαρκινικό νοσοκομείο Londrina (LCH) στο Paraná της Βραζιλίας. Το τελικό δείγμα των ασθενών, που συναίνεσαν μέσω συνέντευξης να δώσουν πληροφορίες για διάφορες κοινωνικές παραμέτρους (οικογενειακή κατάσταση, ο αριθμός τέκνων, επάγγελμα, εθνικότητα), καθώς και για την ύπαρξη κάποιου ΑΓΖ σε μια περίοδο πριν από τη διάγνωση της νόσου, ήταν 87 άτομα. Το 3% των ασθενών χαρακτηρίστηκε ως χαμηλού ρίσκου LR, το 55,2 % ως μεσαίου ρίσκου MR και το 13,8 % ως υψηλού ρίσκου HR για την ανάπτυξη της ασθένειας σχετιζόμενης με τα ΑΓΖ πριν από τη διάγνωση της νόσου. Βρέθηκε, ότι τα υψηλότερα επίπεδα άγχους παρουσιάστηκαν στις κατηγορίες των χωρισμένων, διαζευγμένων ή χήρων ασθενών εν συγκρίσει με τους έγγαμους και τους άγαμους ασθενείς. Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της οικογενειακής κατάστασης των ασθενών και των ομάδων κινδύνου, όσον αφορά την ανάπτυξη ασθενειών με βάση τα επίπεδα άγχους. Παρόμοιο αποτέλεσμα εμφανίζεται και στην προαναφερόμενη μελέτη των Li et al., (2016) σύμφωνα με την οποία Κινέζες με δυσαρμονία στην οικογενειακή τους κατάσταση εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο κατά 1.16 φορές για εμφάνιση ΚτΜ. Στην παρούσα μελέτη το 69% των ασθενών ανέφεραν το θάνατο συζύγου ή οικείου οικογενειακού προσώπου ως ΑΓΖ κατά τη χρονική περίοδο ενός έτους προ της διάγνωσης. Συνεπώς στη μελέτη αυτή επαληθεύεται η συσχέτιση μεταξύ των χρόνιων ΑΓΖ την περίοδο προ της διάγνωσης του ΚτΜ και του παράγοντα της οικογενειακής κατάστασης και του χαμηλού ποσοστού θετικότητας των οιστρογονικών υποδοχέων ER,

επιδεικνύοντας το κοινωνικό και κλινικοπαθολογικό προφίλ των ασθενών με ΚτΜ, που μελετήθηκαν στο LCH του Paraná της Βραζιλίας.

Οι **Cormanique et al., (2015)** εξετάζουν την επίδραση του χρόνιου άγχους σε συνδυασμό με το αυξημένο σωματικό βάρος στην ανάπτυξη επιθετικής μορφής ΚτΜ (Cormanique et al.,2015). Η έκθεση σε συνθήκες παρατεταμένου ψυχολογικού άγχους μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του σωματικού βάρους μέσω διάφορων βιολογικών μηχανισμών, γεγονός που μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε απώλεια του μηχανισμού της ανοσοεπιτήρησης και κατά συνέπεια στην εμφάνιση καρκίνων όπως αυτός του ΚτΜ (Varker et al., 200). Βάσει αυτής της άποψης η παρούσα μελέτη διερευνά, εάν οι γυναίκες με χρόνια συναισθηματική δυσφορία θα μπορούσαν να νοσήσουν με πιο επιθετικούς φαινότυπους του ΚτΜ. Στη μελέτη συμμετείχαν 34 γυναίκες διαγνωσμένες με πορογενή διηθητικό ΚτΜ χωρισμένες σε ομάδα ασθενών (με ιστορικό προηγούμενου ψυχολογικού άγχους) και ομάδα μαρτύρων (δίχως ιστορικό ψυχολογικού άγχους). Η διάκριση των δύο κατηγοριών είχε ως σκοπό τη σύγκριση του αντίκτυπου της χρόνιας συναισθηματικής δυσφορίας αναφορικά με τα κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά των μαστικών όγκων και για τις δύο ομάδες. Η μέση ηλικία των γυναικών κατά τη διάγνωση ήταν τα 60.2 έτη. Επίσης, κατά τη διαδικασία προσδιορισμού του προφίλ του χρόνιου ψυχολογικού άγχους όλοι οι ασθενείς ανέφεραν παρόμοια κοινωνικοοικονομικά δεδομένα και επιλέχθηκε το ερωτηματολόγιο SRQ-20 για την αξιολόγηση της ψυχιατρικής διαταραχής. Το 79% των ασθενών ανέφερε ιστορικό χρόνιου ψυχολογικού άγχους. Τα πιο συνηθισμένα τραύματα αφορούσαν θάνατο μελών της οικογένειας, εγκατάλειψη από το σύντροφο, απώλεια εργασίας, σεξουαλική κακοποίηση, και κατάθλιψη. Επίσης ένα ποσοστό 73% των γυναικών συνέδεσαν την παρουσία του χρόνιου άγχους με την εμφάνιση ΚτΜ. Τα δεδομένα της μελέτης δείχνουν, ότι μια σημαντική αναλογία γυναικών, που ανήκαν στην ομάδα άγχους βρέθηκαν υπέρβαρες, όταν συγκρίθηκαν με αυτές της ομάδας μαρτύρων. Το άγχος και το υπερβολικό σωματικό βάρος έχουν κατηγορηθεί ως παράγοντες αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση ΚτΜ (Huang et al.,2013). Επίσης τα δεδομένα της μελέτης κατέδειξαν, ότι οι γυναίκες της ομάδας άγχους εμφάνισαν ένα σημαντικό ποσοστό όγκων χαρακτηριζόμενο από υπερέκφραση του HER-2 γεγονός, που παραπέμπει σε επιθετική νόσο του μαστού με κακή πρόγνωση (Keskin et al., 2013, Engström et al., 2013).

Άρα, το χρόνιο άγχος μπορεί να αποτελέσει σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αύξηση του σωματικού βάρους και ανάπτυξη επιθετικής μορφής όγκων, όπως αυτοί με αυξημένη υπερέκφραση HER- 2, σε γυναίκες διαγνωσμένες με ΚτΜ.

Συνοπτικός Πίνακας Ερευνών Ειδικού Μέρους

Ερευνητές-Χώρα Χρονολογία	Τίτλος	Σχεδιασμός έρευνας	Αριθμός δείγματος	Μεθοδολογικό όργανο	Είδος άγχους προς διερεύνηση	Συμπεράσματα
Fisher, Ziogas&Culver 2018 Ηνωμένες Πολιτείες	Perception matters: Stressful life events increase breast cancer risk	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	719 ασθενείς, 226 ομάδα μαρτύρων. Συμπλήρωσαν τα ΑΓΖ 664/203	RFQ ερωτηματολόγιο, Κλίμακα Holmes & Rahe για μέτρηση ΑΓΖ	Αντίληψη των σημαντικών γεγονότων ζωής ως αγχωτικά ή μη	Αυξημένος κίνδυνος για ΚτΜ:1. σημαντικά γεγονότα εκλαμβάνονται ως αγχωτικά 2. η ασθένεια ως γεγονός αγχωτικό ή μη, 3. προ-περιεμμηνοπαυσιακές, άτοκες, τεκνοποίηση σε μεγάλη ηλικία.
Renzi et al., 2016 Ιταλία	Stress Exposure in Significant Relationships Is Associated with Lymph Node Status in Breast Cancer	Μελέτη κοόρτης	123 ασθενείς	1. Αξιολόγηση γονεϊκού δεσμού: Ιταλική έκδοση PBI ερωτηματολόγιο, 2. ΑΓΖ: ιταλική έκδοση κλίμακας Συνέντευξη Πρόσφατα Γεγονότα Ζωής	1. Γονεϊκές σχέσεις, 2. ΑΓΖ καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής	Αυξημένος κίνδυνος λεμφαδενικής διήθησης: 1. έλλειψη βέλτιστης γονεϊκής σχέση κατά την παιδική ηλικία, 2. ΑΓΖ διαπροσωπικών σχέσεων σε όλη τη ζωή πιθανά αυξάνουν κίνδυνο.
Vin-Raviv et al., 2014 Ισραήλ	World War II-related post-traumatic stress disorder and breast cancer risk among Israeli women: a case-control study	Μελέτη ασθενών - μαρτύρων	65 ασθενείς, 200 ομάδα μαρτύρων επιβίωσαντες του ΒΠΠ	1.Συνέντευξη με ερωτηματολόγια για δημογραφικά, υγείας, συμπεριφορικά στοιχεία, 2. Ερωτηματολόγιο DSM- IV για PTSD, 3. Μέτρηση επιπέδων έκθεσης πείνας	1. PTSD σε επιζώντες του ΒΠΠ, 2. επίπεδα έκθεσης πείνας, 3. Επιπρόσθετα ΑΓΖ	Αυξημένος κίνδυνος για γυναίκες με PTSD από τον ΒΠΠ όταν εκτέθηκαν σε έντονη πείνα.
Li et al., 2016 Κίνα	Impact of lifestyle and psychological stress on the development of early onset breast cancer	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	582 ασθενείς < 40 ετών, 540 ομάδα μαρτύρων με καλοήγη νόσο ίδιας ηλικίας	1. Για ψυχολογικούς παράγοντες: Psycho-social Stress Survey for Groups (PSSG) 2.Αυτοχεδιασμένο ερωτηματολόγιο	Ψυχολογικοί παράγοντες όπως κατάθλιψη και άγχος	Αυξημένος κίνδυνος πρώιμου ΚτΜ: 1. Κατάθλιψη, 2. Δυσαρμονία στο γάμο 3. Αρνητικές συναισθηματικά εμπειρίες 4. Έντονος ρυθμός ζωής

Chiriac Baban & Dumitrascu, 2018 Ρουμανία	Psychological Stress And Breast Cancer Incidence: A Systematic Review	Συστηματική ανασκόπηση	52 άρθρα μεταξύ 1996- Μάρτιο 2016, 29057 ασθενείς	Αναζήτηση στο PubMed λέξεις κλειδιά: άγχος, ψυχολογικό άγχος, γεγονότα ζωής, ΚτΜ, καρκίνωμα ή νεοπλασία	Άγχος προερχόμενο από σοβαρά γεγονότα ζωής όπως θάνατος συζύγου, παιδιού, γονιού κτλ.	Πιθανός συσχετισμός μεταξύ ΑΓΖ και ΚτΜ (26 θετικός συσχετισμός, 18 αρνητικός, 8 δεν ταξινομήθηκαν)
Yildirim et al., 2018 Τουρκία	Possible role of stress, coping strategies, and life style in the development of breast cancer	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	250 ασθενείς, 250 ομάδα μαρτύρων	Ημιδομημένη συνέντευξη με βάση: 1.Stress Evaluation Form, 2. Healthy Lifestyle Behavior Scale, 3. Coping Strategy Indicator	Άγχος 1. μέσα από τον τρόπο αντιμετώπισής του 2. Ύπαρξη κοινωνικής υποστήριξης	Αυξημένος κίνδυνος: 1.Απώλεια πατέρα στην παιδική ηλικία 2.Άγχονος παράγοντας 5 έτη προ νόσησης 3.Ανεπαρκής κοινωνική υποστήριξη 4.Αποφυγή αντιμετώπισης άγχους από ασθενείς
de Sousa-Pereira et al., 2021 Βραζιλία	an association between chronic life stressors prior to diagnosis of breast cancer	Μελέτη κοόρτης	100 ασθενείς, 87 έδωσαν συνέντευξη	1.Συνέντευξη, αξιολόγηση συναισθηματικών αλλαγών με κλίμακα Holmes & Rache 2.Ανοσοϊστοχημική ανάλυση δεικτών ασθενών	Προηγούμενα ΑΓΖ και συσχετισμός τους με τους μοριακούς υποτύπους ΚτΜ.	Συσχέτιση μεταξύ χρόνιων ΑΓΖ 1 έτος προ της διάγνωσης ΚτΜ με τον παράγοντα οικογενειακή κατάσταση και χαμηλού ποσοστού θετικότητας οιστρογονικών υποδοχέων ER
Cormanique et al., 2015 Βραζιλία	Chronic psychological stress and its impact on the development of aggressive breast cancer	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	34 ασθενείς σε 2 ομάδες: 17 δίχως προηγούμενο ιστορικό άγχους και 17 με ιστορικό άγχους	Συνέντευξη με ερωτηματολόγιο SRQ-20 για αξιολόγηση ψυχιατρικής διαταραχής	Χρόνια συναισθηματική δυσφορία και η επίδρασή της στην ανάπτυξη επιθετικών φαινοτύπων ΚτΜ	Χρόνιο άγχος οδηγεί: 1.σε αύξηση σωματικού βάρους 2. Σε επιθετικής μορφής όγκων με υπερέκφραση υποδοχέα HER-2

2.11 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη συστηματικής ανασκόπησης επιβεβαιώνει ένα θετικό συσχετισμό μεταξύ του χρόνιου άγχους, των ΑΓΖ και κινδύνου εμφάνισης ΚτΜ. Ο θετικός αυτός συσχετισμός φαίνεται να διαμορφώνεται μέσα από το σύνολο των μελετών και από παραμέτρους ψυχοκοινωνικού χαρακτήρα, όπως η ύπαρξη ή όχι κοινωνικής υποστήριξης, ο τρόπος ζωής (κάπνισμα, διατροφικές συνήθειες, αυξημένο σωματικό βάρος, έντονος ρυθμός ζωής) και ο τρόπος αντίληψης και διαχείρισης του άγχους. Σε τρεις εκ των μελετών αναδείχτηκε, πως η επίδραση των ΑΓΖ κατά την πρώιμη ηλικία (παιδική, εφηβική), ειδικά αυτή, που σχετίζεται με διαταραγμένη γονεϊκή σχέση ή απώλεια γονέα, ευνοεί την ανάπτυξη ΚτΜ στην ενήλικη ζωή (Renzi et al., 2016, Yildirim et al.,2014, Vin- Ravin et al.,2014). Επίσης αξίζει να τονιστεί, ότι το πιο συχνά αναφερόμενο ΑΓΖ ήταν το διαζύγιο ή ο θάνατος συζύγου ή οικείου προσώπου στην οικογένεια, παράγοντες, οι οποίοι σχετίζονται με δυσαρμονική οικογενειακή κατάσταση.

Ενδιαφέρον επίσης προκαλεί σε κάποιες μελέτες η εμφάνιση πρώιμου ΚτΜ ηλικιακά κυμαινόμενου στην προεμμηνοπαυσιακή και περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο.

Έμφαση δίνεται από την πλειοψηφία των ερευνών και στη μελέτη των βιολογικών μηχανισμών επίδρασης του άγχους, που οδηγούν στην καταστολή της αμυντικής λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος και στην εμφάνιση ΚτΜ.

Απαραίτητη βέβαια κρίνεται η περαιτέρω διερεύνηση του συσχετισμού καθώς άλλες πρόσφατες μελέτες έχουν οδηγήσει σε αντικρουόμενα με την παρούσα μελέτη συμπεράσματα, όπως αυτές των Butow et al., 2018 και των Cohn et al., 2018.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aleman, M., Velasco, R., Simó, M., & Bruna, J. (2021). Late effects of cancer treatment: Consequences for long-term brain cancer survivors. *Neuro-Oncology Practice*, 8(1), 18-30.
- Allen, J. D., Savadatti, S., & Gurmankin Levy, A. (2009). The transition from breast cancer 'patient' to 'survivor'. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*, 18(1), 71-78.
- Andrzejczak, E., Markocka-Mączka, K., & Lewandowski, A. (2013). Partner relationships after mastectomy in women not offered breast reconstruction. *Psycho-Oncology*, 22(7), 1653-1657.
- Antoni, M. H., Lutgendorf, S. K., Cole, S. W., Dhabhar, F. S., Sephton, S. E., McDonald, P. G., ... & Sood, A. K. (2006). The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nature Reviews Cancer*, 6(3), 240-248.
- Ashcroft, J. J., Leinster, S. J., & Slade, P. D. (1985). Breast cancer patient choice of treatment: preliminary communication. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 78(1), 43.
- Bauman, J., & McVary, K. (2013). Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Asian journal of andrology*, 15(6), 713.
- Bellizzi, K. M., Rowland, J. H., Jeffery, D. D., & McNeel, T. (2005). Health behaviors of cancer survivors: examining opportunities for cancer control intervention. *Journal of clinical Oncology*, 23(34), 8884-8893.
- Bernhard, J., Hürny, C., Bacchi, M., Joss, R. A., Cavalli, F., Senn, H. J., ... & Alberto, P. (1996). Initial prognostic factors in small-cell lung cancer patients predicting quality of life during chemotherapy. *British journal of cancer*, 74(10), 1660-1667.
- Bernhard, J., Thurlimann, B., Hsu Schmitz, S.-F., Castiglione-Gertsch, M., Cavalli, F., Morant, R., Fey, M.F., Bonnefoi, H., Goldhirsch, A., Hurny, C., 1999. Defining clinical benefit in postmenopausal patients with breast cancer under secondline endocrine treatment: does quality of life matter? *Journal of Clinical Oncology* 17, 1672–1679
- Bower, J.A., Ganz, P.A., Desmond, K.A., Bernards, C., Rowland, J.H., Meyerowitz, B.E., Belin T.R. (2006). Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer*, 106: 751-758

- Brown, L. C., Murphy, A. R., Lalonde, C. S., Subhedar, P. D., Miller, A. H., & Stevens, J. S. (2020). Posttraumatic stress disorder and breast cancer: Risk factors and the role of inflammation and endocrine function. *Cancer*, *126*(14), 3181-3191.
- Butow, P., Price, M., Coll, J., Tucker, K., Meiser, B., Milne, R., ... & kConFab psychosocial investigators. (2018). Does stress increase risk of breast cancer? A 15-year prospective study. *Psycho-oncology*, *27*(8), 1908-1914.
- Byrd, J. C., Stilgenbauer, S., & Flinn, I. W. (2004). Chronic lymphocytic leukemia. *ASH Education Program Book*, *2004*(1), 163-183.
- Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., & Thun, M. J. (2003). Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *New England Journal of Medicine*, *348*(17), 1625-1638.
- Calman, K. C. (1984). Quality of life in cancer patients--an hypothesis. *Journal of medical ethics*, *10*(3), 124-127.
- Cappiello, M., Cunningham, R. S., Tish Knobf, M., & Erdos, D. (2007). Breast cancer survivors: information and support after treatment. *Clinical nursing research*, *16*(4), 278-293.
- Chan CMH, Ng CG, Taib NA, Wee LH, Krupat E, Meyer F. Course and predictors of post-traumatic stress disorder in a cohort of psychologically distressed patients with cancer: a 4-year follow-up study. *Cancer*. 2018;124:406-416. doi:10.1002/cncr.30980
- Chida Y., Hamer M., Wardle J., and Steptoe A. (2008). “Do stress related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival?,” *Nature Clinical Practice Oncology*, vol. 5,no. 8, pp. 466-475,
- Chiriac, V. F., Baban, A., & Dumitrascu, D. L. (2018). Psychological stress and breast cancer incidence: a systematic review. *Clujul Medical*, *91*(1), 18.
- Cimprich, B., Janz, N. K., Northouse, L., Wren, P. A., Given, B., & Given, C. W. (2005). Taking CHARGE: a self-management program for women following breast cancer treatment. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*, *14*(9), 704-717.

Cleary, M. P., & Grossmann, M. E. (2009). Obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology*, 150(6), 2537-2542.

Cohn, E., Lurie, I., Yang, Y. X., Bilker, W. B., Haynes, K., Mamtani, R., ... & Boursi, B. (2018). Posttraumatic Stress Disorder and Cancer Risk: A Nested Case-Control Study. *Journal of traumatic stress*, 31(6), 919-926.

Cole, S. W., & Sood, A. K. (2012). Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer. *Clinical cancer research*, 18(5), 1201-1206.

Coleman, M. P., Rachet, B., Woods, L. M., Mitry, E., Riga, M., Cooper, N., ... & Estève, J. (2004). Trends and socioeconomic inequalities in cancer survival in England and Wales up to 2001. *British journal of cancer*, 90(7), 1367-1373.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2002). Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The lancet*, 360(9328), 187-195.

Cooley, M. E. (2000). Symptoms in adults with lung cancer: a systematic research review. *Journal of pain and symptom management*, 19(2), 137-153.

Cormanique, T. F., Almeida, L. E. D. F. D., Rech, C. A., Rech, D., Herrera, A. C. D. S. D. A., & Panis, C. (2015). Chronic psychological stress and its impact on the development of aggressive breast cancer. *Einstein (São Paulo)*, 13, 352-356.

Dai, S., Mo, Y., Wang, Y., Xiang, B., Liao, Q., Zhou, M., ... & Zeng, Z. (2020). Chronic stress promotes Cancer development. *Frontiers in Oncology*, 10, 1492.

Dalton, S., Düring, M., Ross, L. et al. (2006). The relation between socioeconomic and demographic factors and tumour stage in women diagnosed with breast cancer in Denmark, 1983–1999. *Br J Cancer* 95, 653–659 <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603294>

De Bree, E., Makrigiannakis, A., Askoxylakis, J., Melissas, J., & Tsiftsis, D. D. (2010). Pregnancy after breast cancer. A comprehensive review. *Journal of surgical oncology*, 101(6), 534-542.

De Martel, C., Georges, D., Bray, F., Ferlay, J., & Clifford, G. M. (2020). Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*, 8(2), e180-e190.

De Sousa-Pereira, N., Bocchi, M., Motoori-Fernandes, C. Y., Banin-Hirata, B. K., de Melo, L. G. P., de Oliveira, K. B., ... & Watanabe, M. A. E. (2021). An association between chronic life stressors prior to diagnosis of breast cancer. *EXCLI journal*, 20, 1370.

Degner, L. F., Kristjanson, L. J., Bowman, D., Sloan, J. A., Carriere, K. C., O'Neil, J., ... & Mueller, B. (1997). Information needs and decisional preferences in women with breast cancer. *Jama*, 277(18), 1485-1492.

Delmar SB, Aaronson NK, Wever LDV, Muller M, Schornagel JH (2000) How are you feeling? Who wants to know? Patients' and oncologists' preferences for discussing health-related quality of-life issues. *J Clin Oncol* 18: 3295–3301

Djärv T, Lagergren P. (2012) Quality of life after esophagectomy for cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*;6(1):115 - 122. [https://doi.org/ 10.1586/egh.11.91](https://doi.org/10.1586/egh.11.91)

Engstrøm, M. J., Opdahl, S., Hagen, A. I., Romundstad, P. R., Akslen, L. A., Haugen, O. A., ... & Bofin, A. M. (2013). Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*, 140(3), 463-473.

Fang, F. M., Chiu, H. C., Kuo, W. R., Wang, C. J., Leung, S. W., Chen, H. C., ... & Hsu, H. C. (2002). Health-related quality of life for nasopharyngeal carcinoma patients with cancer-free survival after treatment. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 53(4), 959-968.

Fenlon, D., Reed, E., Blows, E., Scanlon, K., Wray, J., & Dewey, A. (2015). Moving forward: a qualitative research inquiry to inform the development of a resource pack for women following primary breast cancer treatment. *Journal of psychosocial oncology*, 33(1), 85-105.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. (2020) Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; (<https://gco.iarc.fr/today>)

Fischer, A., Ziogas, A., & Anton-Culver, H. (2018). Perception matters: Stressful life events increase breast cancer risk. *Journal of psychosomatic research*, 110, 46-53.

Fobair, P., Stewart, S. L., Chang, S., D'Onofrio, C., Banks, P. J., & Bloom, J. R. (2006). Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*, 15(7), 579-594.

Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J. (2007). Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta - analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8(3): 226 - 234.
[https://doi.org/10.1016/S1470 - 2045\(07\)70039 - 6](https://doi.org/10.1016/S1470 - 2045(07)70039 - 6)

Girghis A, Sanson-Fisher RW. (1995). Breaking bad news: consensus guidelines for medical practitioners. *J Clin Oncol.* 13,2449-2456.

Graham, H. (1987). Women's smoking and family health. *Social Science & Medicine*, 25(1), 47-56.

Gridelli, C., Perrone, F., Nelli, F., Ramponi, S., & De Marinis, F. (2001). Quality of life in lung cancer patients. *Annals of oncology*, 12, S21-S25.

Heimans, J. J., & Taphoorn, M. J. (2002). Impact of brain tumour treatment on quality of life. *Journal of neurology*, 249(8), 955-960.

Hoehn-Saric, R., & McLeod, D. R. (1988). The peripheral sympathetic nervous system: Its role in normal and pathologic anxiety. *Psychiatric Clinics of North America*, 11(2), 375-386.

Holmes, M. D., Chen, W. Y., Feskanich, D., Kroenke, C. H., & Colditz, G. A. (2005). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *Jama*, 293(20), 2479-2486.

Hu, L. Y., Liu, C. J., Yeh, C. M., Lu, T., Hu, Y. W., Chen, T. J., ... & Chang, C. H. (2018). Depressive disorders among patients with gastric cancer in Taiwan: a nationwide population-based study. *BMC psychiatry*, 18(1), 1-8.

Huang, C. J., Zourdos, M. C., Jo, E., & Ormsbee, M. J. (2013). Influence of physical activity and nutrition on obesity-related immune function. *The Scientific World Journal*, 2013.

Huang, D. D., Ji, Y. B., Zhou, D. L., Li, B., Wang, S. L., Chen, X. L., ... & Zhuang, C. L. (2017). Effect of surgery-induced acute muscle wasting on postoperative outcomes and quality of life. *Journal of Surgical Research*, 218, 58-66.

International Agency for Research on Cancer. Weight Control and Physical Activity, Volume 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002:1–315

Jackson, M. (2014). The stress of life: a modern complaint?. *The Lancet*, 383(9914), 300-301.

Johansen, C. (2007). Rehabilitation of cancer patients—research perspectives. *Acta Oncologica*, 46(4), 441-445.

Keir, S. T., Swartz, J. J., & Friedman, H. S. (2007). Stress and long-term survivors of brain cancer. *Supportive Care in Cancer*, 15(12), 1423-1428.

Kennedy, B., Valdimarsdóttir, U., Sundström, K., Sparén, P., Lambe, M., Fall, K., & Fang, F. (2014). Loss of a parent and the risk of cancer in early life: a nationwide cohort study. *Cancer Causes & Control*, 25(4), 499-506.

Kessler, R. C. (2000). Posttraumatic stress disorder: the burden to the individual and to society. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 4-14.

Key TJ, Appleby PN, Reeves GK et al. (2003). Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 95:1218 –1226.

Kispert, S., & McHowat, J. (2017). Recent insights into cigarette smoking as a lifestyle risk factor for breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 9, 127.

Knobf, M. T. (1986). Physical and psychologic distress associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 4(5), 678-684.

Krajnak, K. M. (2014). Potential contribution of work-related psychosocial stress to the development of cardiovascular disease and type II diabetes: a brief review. *Environmental health insights*, 8, EHI-S15263.

Li, P., Huang, J., Wu, H., Fu, C., Li, Y., & Qiu, J. (2016). Impact of lifestyle and psychological stress on the development of early onset breast cancer. *Medicine*, 95(50).

Lithoxopoulou, H., Zarogoulidis, K., Bostantzopoulou, S., Eleftheriadou, E., Zarogoulidis, P., Huang, H., ... & Kontakiotis, T. (2014). Monitoring changes in quality

of life in patients with lung cancer by using specialised questionnaires: implications for clinical practice. *Supportive Care in Cancer*, 22(8), 2177-2183.

Loeb, L. A., Emster, V. L., Warner, K. E., Abbotts, J., & Laszlo, J. (1984). Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Research*, 44(12 Part 1), 5940-5958.

Lueboonthavatchai, P. (2007). Prevalence and psychosocial factors of anxiety and depression in breast cancer patients. *Journal-Medical Association of Thailand*, 90(10), 2164.

Mac Neil M. (1982). Incorporating the Psychosocial Component in Nursing Care. In Holland J. (Ed.) *Current Concepts in Psychosocial Oncology*, pp. 119-121, N.Y. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

Maguire, P. (1999). Improving communication with cancer patients. *European Journal of cancer*, 35(14), 2058-2065.

Margolese R.C. (1983). *Breast Cancer*, p. XIII, New York, Churchill Livingstone

Marshall, J. R., Graham, S., Haughey, B. P., Shedd, D., O'Shea, R., Brasure, J., ... & West, D. (1992). Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*, 28(1), 9-15.

Maunsell, E., Drolet, M., Brisson, J., Robert, J., & Deschênes, L. (2002). Dietary change after breast cancer: extent, predictors, and relation with psychological distress. *Journal of Clinical Oncology*, 20(4), 1017-1025.

Mauro, F. R., & Foa, R. (2004). Young patients with chronic lymphocytic leukemia. In *Chronic Lymphocytic Leukemia* (pp. 401-413). Humana Press, Totowa, NJ.

McArdle CS, Cooper AF, Morran C, (1979). The emotional and social implications of adjuvant chemotherapy in breast cancer, in Jones SE, Salmon SE (eds): *Adjuvant Therapy of Cancer II*. Orlando, Fla, Grune & Stratton, pp 319-325.

Merzenich, H., Boeing, H., & Wahrendorf, J. (1993). Dietary fat and sports activity as -- determinants for age at menarche. *American journal of epidemiology*, 138(4), 217-224.

Meyerhardt, J. A., Giovannucci, E. L., Holmes, M. D., Chan, A. T., Chan, J. A., Colditz, G. A., & Fuchs, C. S. (2006). Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *Journal of clinical oncology*, 24(22), 3527-3534.

Meyerowitz, B.E., Sparks, F.C., Spears, I.K. (1979). Adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. Psychosocial implications. *Cancer* 43:1613-1618

Michael, Y. L., Carlson, N. E., Chlebowski, R. T., Aickin, M., Weihs, K. L., Ockene, J. K., ... & Ritenbaugh, C. (2009). Influence of stressors on breast cancer incidence in the Women's Health Initiative. *Health Psychology*, 28(2), 137.

Molassiotis A. (2004). The importance of quality of life and patient choice in the treatment of breast cancer. *Eur J Oncol Nurs*, 8 Suppl 2:S73-4. doi: 10.1016/j.ejon.2004.09.003

Moreno-Lopez, L. A., Esparza-Gomez, G. C., Gonzalez-Navarro, A., Cerero-Lapiedra, R., Gonzalez-Hernandez, M. J., & Dominguez-Rojas, V. (2000). Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral oncology*, 36(2), 170-174.

Morris, T., Greer, S. & White, P . (1977) Psychological and social adjustment to mastectomy: a two year follow-up-study, *Cancer*, 40, pp. 238 1-2387.

Ngoc Thi Dang, D., Ngoc Thi Nguyen, L., Thi Dang, N., Quang Dang, H., & Ta, T. V. (2019). Quality of life in Vietnamese gastric cancer patients. *BioMed research international*, 2019.

Nicolini, A., Giardino, R., Carpi, A., Ferrari, P., Anselmi, L., Colosimo, S., Conte, M., Fini, M., Giavaresi G. & Miccoli, P. (2006). Metastatic breast cancer: an updating. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 60(9), 548-556.

Ollonen, P., Lehtonen, J., & Eskelinen, M. (2005). Stressful and adverse life experiences in patients with breast symptoms; a prospective case-control study in Kuopio, Finland. *Anticancer research*, 25(1B), 531-536

Ong, L. M., De Haes, J. C., Hoos, A. M., & Lammes, F. B. (1995). Doctor-patient communication: a review of the literature. *Social science & medicine*, 40(7), 903-918.

Oskay-Özcelik, G., Lehmacher, W., Könsgen, D., Christ, H., Kaufmann, M., Lichtenegger, W., ... & Sehouli, J. (2007). Breast cancer patients' expectations in respect of the physician–patient relationship and treatment management results of a survey of 617 patients. *Annals of oncology*, 18(3), 479-484.

- Park, C. L., Edmondson, D., Fenster, J. R., & Blank, T. O. (2008). Positive and negative health behavior changes in cancer survivors: a stress and coping perspective. *Journal of health psychology, 13*(8), 1198-1206.
- Peled, R., Carmil, D., Siboni-Samocha, O., & Shoham-Vardi, I. (2008). Breast cancer, psychological distress and life events among young women. *BMC cancer, 8*(1), 1-6.
- Pinto, B. M., Eakin, E., & Maruyama, N. C. (2000). Health behavior changes after a cancer diagnosis: what do we know and where do we go from here?. *Annals of Behavioral Medicine, 22*(1), 38.
- Rabin, C., & Pinto, B. (2006). Cancer-related beliefs and health behavior change among breast cancer survivors and their first-degree relatives. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer, 15*(8), 701-712.
- Reiche, E. M. V., Nunes, S. O. V., & Morimoto, H. K. (2004). Stress, depression, the immune system, and cancer. *The lancet oncology, 5*(10), 617-625.
- Renz, B. W., Takahashi, R., Tanaka, T., Macchini, M., Hayakawa, Y., Dantes, Z., ... & Wang, T. C. (2018). β 2 adrenergic-neurotrophin feedforward loop promotes pancreatic cancer. *Cancer cell, 33*(1), 75-90.
- Renzi, C., Vadilonga, V., Gandini, S., Perinel, G., Rotmensz, N., Didier, F., ... & Pravettoni, G. (2016). Stress exposure in significant relationships is associated with lymph node status in breast cancer. *PloS one, 11*(2), e0149443.
- Rey-Ferro, M., Castaño, R., Orozco, O., Serna, A., & Moreno, A. (1997). Nutritional and immunologic evaluation of patients with gastric cancer before and after surgery. *Nutrition, 13*(10), 878-881.
- Roter, D. L. and Hall, J. A. (1992). *Doctors Talking with Patients, Patients Talking with Doctors*. Auburn House, Westport, CT.
- Rothenbacher, D., Lutz, M. P., & Porzsolt, F. (1997). Treatment decisions in palliative cancer care: patients' preferences for involvement and doctors' knowledge about it. *European Journal of Cancer, 33*(8), 1184-1189.
- Russo, J., & Russo, I. H. (1997). Role of differentiation in the pathogenesis and prevention of breast cancer. *Endocrine-related cancer, 4*(1), 7-21.

Sawin, E. M., Laughon, K., Parker, B. J., & Steeves, R. H. (2009). Breast cancer in the context of intimate partner violence: a qualitative study. In *Oncology nursing forum*, 36(6): 686-692

Scarpa M, Pinto E, Saadeh LM, et al. (2014) Sleep disturbances and quality of life in postoperative management after esophagectomy for esophageal cancer. *World J Surg Oncol*;12(1):1 - 18.)

Scherg, H., & Blohmke, M. (1988). Associations between selected life events and cancer. *Behavioral Medicine*, 14(3), 119-124.

Schmidt, N.K., Woods, T.E., & Stewart, J.A. (2006). Domestic violence against women with cancer: Examples and review of the literature. *Supportive Oncology*, 4(1), 24–28, 33

Schmitt, R. (1993). Quality of life issues in lung cancer: New symptom management strategies. *Chest*, 103(1), 51S-55S.

Schoemaker, M. J., Jones, M. E., Wright, L. B., Griffin, J., McFadden, E., Ashworth, A., & Swerdlow, A. J. (2016). Psychological stress, adverse life events and breast cancer incidence: a cohort investigation in 106,000 women in the United Kingdom. *Breast Cancer Research*, 18(1), 1-8.

Scully, O. J., Bay, B. H., Yip, G., & Yu, Y. (2012). Breast cancer metastasis. *Cancer Genomics-Proteomics*, 9(5), 311-320.

Sinha, R., Kulldorff, M., Curtin, J., Brown, C. C., Alavanja, M. C., & Swanson, C. A. (1998). Fried, well-done red meat and risk of lung cancer in women (United States). *Cancer Causes & Control*, 9(6), 621-630.

Sjövall, K., Strömbeck, G., Löfgren, A., Bendahl, P. O., & Gunnars, B. (2010). Adjuvant radiotherapy of women with breast cancer—information, support and side-effects. *European Journal of Oncology Nursing*, 14(2), 147-153.

Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Yaun, S. S., Van Den Brandt, P. A., Folsom, A. R., Goldbohm, R. A., ... & Hunter, D. J. (1998). Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *Jama*, 279(7), 535-540.

Snow, H. (1893). *A Treatise, Practical and Theoretic on Cancers and the Cancer-process*. J. & A. Churchill.

Sominsky, L., & Spencer, S. J. (2014). Eating behavior and stress: a pathway to obesity. *Frontiers in psychology*, 5, 434.

Stein, K. D., Jacobsen, P. B., Hann, D. M., Greenberg, H., & Lyman, G. (2000). Impact of hot flashes on quality of life among postmenopausal women being treated for breast cancer. *Journal of pain and symptom management*, 19(6), 436-445.

Stewart B. W. and Kleihues P. (Eds): World Cancer Report. IARC Press. Lyon 2003.

Swartzman, S., Booth, J. N., Munro, A., & Sani, F. (2017). Posttraumatic stress disorder after cancer diagnosis in adults: A meta-analysis. *Depression and anxiety*, 34(4), 327-339.

Tan, S. Y., & Yip, A. (2018). Hans Selye (1907–1982): Founder of the stress theory. *Singapore medical journal*, 59(4), 170.

Tang, N., Wu, Y., Ma, J., Wang, B., & Yu, R. (2010). Coffee consumption and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*, 67(1), 17-22.

Tas, F., Karalar, U., Aliustaoglu, M., Keskin, S., Can, G., & Cinar, F. E. (2012). The major stressful life events and cancer: stress history and cancer. *Medical Oncology*, 29(2), 1371-1377.

Tepper, M. C., Dodes, L. M., Wool, C. A., & Rosenblatt, L. A. (2006). A psychotherapy dominated by separation, termination, and death. *Harvard review of psychiatry*, 14(5), 257-267.

Tercyak, K. P., Donze, J. R., Prahlah, S., Mosher, R. B., & Shad, A. T. (2006). Multiple behavioral risk factors among adolescent survivors of childhood cancer in the Survivor Health and Resilience Education (SHARE) program. *Pediatric blood & cancer*, 47(6), 825-830.

Thune, I., Brenn, T., Lund, E., & Gaard, M. (1997). Physical activity and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 336(18), 1269-1275.

Tjønneland, A., Christensen, J., Olsen, A., Stripp, C., Thomsen, B. L., Overvad, K., ... & Riboli, E. (2007). Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes & Control*, 18(4), 361-373

- Vazquez-Martin, A., Colomer, R., Brunet, J., Lupu, R., & Menendez, J. A. (2008). Overexpression of fatty acid synthase gene activates HER1/HER2 tyrosine kinase receptors in human breast epithelial cells. *Cell proliferation*, 41(1), 59-85.
- Vin-Raviv, N., Dekel, R., Barchana, M., Linn, S., & Keinan-Boker, L. (2014). World War II-related post-traumatic stress disorder and breast cancer risk among Israeli women: a case-control study. *International psychogeriatrics*, 26(3), 499-508.
- Vivar, C. G., & McQueen, A. (2005). Informational and emotional needs of long-term survivors of breast cancer. *Journal of advanced nursing*, 51(5), 520-528.
- Wallston, K. A., & Wallston, B. S. (1982). Who is responsible for your health. *The construct of health locus of control in social psychology of health and illness*. City: Lawrence Erlbaum Hillsdale, NJ, 65-95.
- Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., ... & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature neuroscience*, 7(8), 847-854.
- Weisman AD, Worden JW. Coping and vulnerability in cancer patients. Final report. National Cancer Institute, 1976.
- Weng, H. C., Chen, H. C., Chen, H. J., Lu, K., & Hung, S. Y. (2008). Doctors' emotional intelligence and the patient–doctor relationship. *Medical education*, 42(7), 703-711.
- Westendorp, J., Stouthard, J., Meijers, M. C., Neyrinck, B. A., de Jong, P., van Dulmen, S., & van Vliet, L. M. (2021). The power of clinician-expressed empathy to increase information recall in advanced breast cancer care: an observational study in clinical care, exploring the mediating role of anxiety. *Patient Education and Counseling*, 104(5), 1109-1115
- Wiggins, M. S., & Simonavice, E. M. (2010). Cancer prevention, aerobic capacity, and physical functioning in survivors related to physical activity: a recent review. *Cancer management and research*, 2, 157.
- Wolin, K. Y., Carson, K., & Colditz, G. A. (2010). Obesity and cancer. *The oncologist*, 15(6), 556.

Wood W, Muss H, Solin L, Olopade O. (2005). Cancer of the Breast. In DeVita V, Hellman S, Rosenberg S. (Eds.), *Cancer: Principles and practice of Oncology*, 7th edition, Lippincot Williams & Wilkins

Yıldırım, N. K., Özkan, M., İlğün, A. S., Sarsenov, D., Alço, G., Aktepe, F., ... & Özmen, V. (2018). Possible role of stress, coping strategies, and life style in the development of breast cancer. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 53(3), 207-220.

Yu W, Park KB, Chung HY, Kwon OK, Lee SS.(2016). Chronological changes of quality of life in long - term survivors after gastrectomy for gastric Cancer. *Cancer Res Treat.*;48(3):1030 - 1036.

Zemore, R., Rinholm, J., Shepel, L. F., & Richards, M. (1990). Some social and emotional consequences of breast cancer and mastectomy: A content analysis of 87 interviews. *Journal of Psychosocial Oncology*, 7(4), 33-45.

Zhang, S. M., Lee, I. M., Manson, J. E., Cook, N. R., Willett, W. C., & Buring, J. E. (2007). Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 165(6), 667-676.

Zhang, X., Zhang, Y., He, Z., Yin, K., Li, B., Zhang, L., & Xu, Z. (2019). Chronic stress promotes gastric cancer progression and metastasis: An essential role for ADRB2. *Cell death & disease*, 10(11), 1-15.

Κοσμίδης Π., Τσακίρης Γ., (2003). Ογκολογία-ραδιοβιολογία, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας: Αθήνα.

Κούτης, Α., Φιλαλήτης, Α., & Μουδάτσου, Μ. (2016). Ατομικοί και κοινωνικοί παράγοντες που σχετίζονται με την πρόληψη του γυναικείου καρκίνου. *Archives of Hellenic Medicine/Arheia Ellenikes Iatrikes*, 33(2).

Λύκουρας, Σολδάτος, Ζέρβας, 2009. Διασυνδεδετική Ψυχιατρική, Εκδόσεις ΒΗΤΑ: Αθήνα.

Μάλλιου Σ, Αγκάντη Ν, Παυλίδης Ν, Καππός Α, Κριαράς Ι, Γερούλανος Σ. (2006). Η Ιστορία του καρκίνου του μαστού. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 23(3):260-278).

Μάντη, Π., (2000) «Ανισότητες στην Υγεία», στο Μάντη, Π. & Τσελέπη, Χ., (1999), Κοινωνιολογική και Ψυχολογική Προσέγγιση των Νοσοκομείων/ Υπηρεσιών Υγείας,

Κοινωνικές-Πολιτιστικές Πτυχές της Υγείας και της Αρρώστιας, Τόμος Α, Πάτρα: Ε.Α.Π., σελ.:119-150.

Παπαδάτου Δ., Αναγνωστόπουλος Φ. (2015). Η ψυχολογία στο χώρο της υγείας εκδόσεις Παπαζήση: Αθήνα

Σαρρής Μ. (2001). Κοινωνιολογία της υγείας και Ποιότητα Ζωής, Εκδόσεις Παπαζήση: Αθήνα.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Amirkhan, J. H. (1990). A factor analytically derived measure of coping: The Coping Strategy Indicator. *Journal of personality and social psychology*, 59(5), 1066

Anderson, K. N., Schwab, R. B., & Martinez, M. E. (2014). Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast cancer research and treatment*, 144(1), 1-10.

Antonova, L., Aronson, K., & Mueller, C. R. (2011). Stress and breast cancer: from epidemiology to molecular biology. *Breast Cancer Research*, 13(2), 1-15

Barel, E., Van IJzendoorn, M. H., Sagi-Schwartz, A., & Bakermans Kranenburg, M. J. (2010). Surviving the Holocaust: a meta-analysis of the long-term sequelae of a genocide. *Psychological bulletin*, 136(5), 677

Bowlby, J. (1973). Attachment and loss: Volume II: Separation, anxiety and anger. In *Attachment and loss: Volume II: Separation, anxiety and anger* (pp. 1-429). London: The Hogarth press and the institute of psycho-analysis.

Butow, P. N., Hiller, J. E., Price, M. A., Thackway, S. V., Krickler, A., & Tennant, C. C. (2000). Epidemiological evidence for a relationship between life events, coping style, and personality factors in the development of breast cancer. *Journal of psychosomatic research*, 49(3), 169-181.

Chen, C. C., David, A. S., Nunnerley, H., Michell, M., Dawson, J. L., Berry, H., ... & Fahy, T. (1995). Adverse life events and breast cancer: case-control study. *Bmj*, 311(7019), 1527-1530.

- Chen, E., Miller, G. E., Kobor, M. S., & Cole, S. W. (2011). Maternal warmth buffers the effects of low early-life socioeconomic status on pro-inflammatory signaling in adulthood. *Molecular psychiatry*, *16*(7), 729-737.
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D., & Miller, G. E. (2007). Psychological stress and disease. *Jama*, *298*(14), 1685-1687.
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D., Doyle, W. J., Miller, G. E., Frank, E., Rabin, B. S., & Turner, R. B. (2012). Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(16), 5995-5999
- Cooper, C. L., & Faragher, E. B. (1993). Psychosocial stress and breast cancer: the inter-relationship between stress events, coping strategies and personality. *Psychological medicine*, *23*(3), 653-662.
- Costa, C., Soares, R., Reis-Filho, J. S., Leitao, D., Amendoeira, I., & Schmitt, F. C. (2002). Cyclo-oxygenase 2 expression is associated with angiogenesis and lymph node metastasis in human breast cancer. *Journal of clinical pathology*, *55*(6), 429-434.
- Davies, N. J., Batehup, L., & Thomas, R. (2011). The role of diet and physical activity in breast, colorectal, and prostate cancer survivorship: a review of the literature. *British journal of cancer*, *105*(1), S52-S73
- de Jesus Mari, J., & Williams, P. (1986). A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of Sao Paulo. *The British Journal of Psychiatry*, *148*(1), 23-26.
- Dekel, R., & Hobfoll, S. E. (2007). The impact of resource loss on Holocaust survivors facing war and terrorism in Israel. *Aging & mental health*, *11*(2), 159-167.
- Donegan, W. L. (1997). Tumor-related prognostic factors for breast cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*, *47*(1), 28-51
- Downs, S. H., & Black, N. (1998). The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology & Community Health*, *52*(6), 377-384.

Duijts, S. F., Zeegers, M. P., & Borne, B. V. (2003). The association between stressful life events and breast cancer risk: a meta-analysis. *International journal of cancer*, 107(6), 1023-1029.

Dumalaon-Canaria J.A, Hutchinson A.D, Prichard I. et al., (2014). What causes breast cancer? A systematic review of causal attributions among breast cancer survivors and how these compare to expert-endorsed risk factors, *Cancer Causes Control* 25 (7) 771–785

Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2008). GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. *Lyon, France: International Agency for Research on Cancer*.

Fish, E. W., Shahrokh, D., Bagot, R., Caldji, C., Bredy, T., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036(1), 167-180

Glaesmer, H., Gunzelmann, T., Braehler, E., Forstmeier, S., & Maercker, A. (2010). Traumatic experiences and post-traumatic stress disorder among elderly Germans: results of a representative population-based survey. *International Psychogeriatrics*, 22(4), 661-670.

Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews Immunology*, 5(3), 243-251.

Grassi, L., & Molinari, S. (1987). Family affective climate during the childhood of adult cancer patients. *Journal of Psychosocial Oncology*, 4(3), 53-62

Greer, S., & Morris, T. (1975). Psychological attributes of women who develop breast cancer: A controlled study. *Journal of Psychosomatic Research*, 19(2), 147-153

Gross, A. L., Gallo, J. J., & Eaton, W. W. (2010). Depression and cancer risk: 24 years of follow-up of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area sample. *Cancer causes & control*, 21(2), 191-199.

Hammond, M. E. H., Hayes, D. F., Dowsett, M., Allred, D. C., Hagerty, K. L., Badve, S., ... & Wolff, A. C. (2010). American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Archives of pathology & laboratory medicine*, 134(7), e48-e72.

Han, W., Kim, S. W., Park, I. A., Kang, D., Kim, S. W., Youn, Y. K., ... & Noh, D. Y. (2004). Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC cancer*, 4(1), 1-8.

Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 33(6), 693-710.

Helgesson, Ö., Cabrera, C., Lapidus, L., Bengtsson, C., & Lissner, L. (2003). Self-reported stress levels predict subsequent breast cancer in a cohort of Swedish women. *European journal of cancer prevention*, 12(5), 377-381.

Hilakivi-Clarke, L., Clarke, R., & Lippman, M. E. (1994). Perinatal factors increase breast cancer risk. *Breast cancer research and treatment*, 31(2), 273-284

Holmes TH, Rahe RH.(1967). The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res.* 11:213-8. doi: 10.1016/0022-3999(67)90010-4

Johansen, C., & Olsen, J. H. (1997). Psychological stress, cancer incidence and mortality from non-malignant diseases. *British journal of cancer*, 75(1), 144-148.

Kaffman, A., & Meaney, M. J. (2007). Neurodevelopmental sequelae of postnatal maternal care in rodents: clinical and research implications of molecular insights. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(3-4), 224-244.

Kelsey, J. L., Gammon, M. D., & John, E. M. (1993). Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiologic reviews*, 15(1), 36-47.

Keskin, O., Aksoy, S., Babacan, T. A. N. E. R., Sarici, F., Kertmen, N., Solak, M., ... & Altundag, K. (2013). Impact of the obesity on lymph node status in operable breast cancer patients. *J buon*, 18(4), 824-30.

Kiecolt-Glaser, J. K., Robles, T. F., Heffner, K. L., Loving, T. J., & Glaser, R. (2002). Psycho-oncology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer. *Annals of Oncology*, 13, 165-169.

Knüpfner, H., & Preiß, R. (2007). Significance of interleukin-6 (IL-6) in breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 102(2), 129-135.

Kocic, B., Filipovic, S., Vrbic, S., Pejicic, I., Rancic, N., Cvetanovic, A., & Milenkovic, D. (2015). Stressful life events and breast cancer risk: a hospital-based case-control study. *Age Years, 20*, 487-491

Kuch, K., & Cox, B. J. (1992). Symptoms of PTSD in 124 survivors of the Holocaust. *American journal of Psychiatry, 149*(3), 337-340.

Lambe, M., Cerrato, R., Askling, J., & Hsieh, C. C. (2004). Maternal breast cancer risk after the death of a child. *International journal of cancer, 110*(5), 763-766.

Landau, R., & Litwin, H. (2000). The effects of extreme early stress in very old age. *Journal of Traumatic Stress, 13*(3), 473-487.

Lillberg, K., Verkasalo, P. K., Kaprio, J., Teppo, L., Helenius, H., & Koskenvuo, M. (2003). Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. *American journal of epidemiology, 157*(5), 415-423.

Lu, H., Ouyang, W., & Huang, C. (2006). Inflammation, a key event in cancer development. *Molecular cancer research, 4*(4), 221-233

Lutgendorf, S. K., & Sood, A. K. (2011). Biobehavioral factors and cancer progression: physiological pathways and mechanisms. *Psychosomatic medicine, 73*(9), 724

MacLehose, R. R., Reeves, B. C., Harvey, I. M., Sheldon, T. A., Russell, I. T., & Black, A. M. (2000). A systematic review of comparisons of effect sizes derived from randomised and non-randomised studies. *Health technology assessment (Winchester, England), 4*(34), 1-154

Mazzarella, L., Disalvatore, D., Bagnardi, V., Rotmensz, N., Galbiati, D., Caputo, S., ... & Pelicci, P. G. (2013). Obesity increases the incidence of distant metastases in oestrogen receptor-negative human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer patients. *European Journal of Cancer, 49*(17), 3588-3597.

McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England journal of medicine, 338*(3), 171-179.

McEwen, B. S. (2000). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain research, 886*(1-2), 172-189.

Metcalf, C., Smith, G. D., Macleod, J., & Hart, C. (2007). The role of self-reported stress in the development of breast cancer and prostate cancer: a prospective cohort study of employed males and females with 30 years of follow-up. *European Journal of Cancer*, 43(6), 1060-1065.

Nielsen, N. R., Zhang, Z. F., Kristensen, T. S., Netterstr, B., Schnohr, P., & Gr, M. (2005). Self reported stress and risk of breast cancer: prospective cohort study. *Bmj*, 331(7516), 548.

Parker, G., Tupling, H., & Brown, L. B. (1979). A parental bonding instrument. *British journal of medical psychology*, 52(1), 1-10.

Paykel, E. S., Prusoff, B. A., & Uhlenhuth, E. H. (1971). Scaling of life events. *Archives of general psychiatry*, 25(4), 340-347

Peretz, T., Baider, L., Ever-Hadani, P., & De-Nour, A. K. (1994). Psychological distress in female cancer patients with Holocaust experience. *General Hospital Psychiatry*, 16(6), 413-418

Petticrew, M., Fraser, J. M., & Regan, M. F. (1999). Adverse life-events and risk of breast cancer: A meta-analysis. *British Journal of Health Psychology*, 4(1), 1-17.

Pierrehumbert, B., Torrisi, R., Ansermet, F., et al. (2012). Adult attachment representations predict cortisol and oxytocin responses to stress. *Attach Hum. Dev*, 14(5), 453-476

Pössel, P., Adams, E., & Valentine, J. C. (2012). Depression as a risk factor for breast cancer: investigating methodological limitations in the literature. *Cancer Causes & Control*, 23(8), 1223-1229.

Quirin, M., Pruessner, J. C., & Kuhl, J. (2008). HPA system regulation and adult attachment anxiety: individual differences in reactive and awakening cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 33(5), 581-590.

Risk Factors - National Breast Cancer Foundation, <http://www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-risk-factors>

Seligman, M. E., Walker, E. F., & Rosenhan, D. L. (2001). *Abnormal psychology*. Norton.

- Selye, H. (1976). Stress without distress. In *Psychopathology of human adaptation* (pp. 137-146). Springer, Boston, MA.
- Sephton, S. E., Sapolsky, R. M., Kraemer, H. C., & Spiegel, D. (2000). Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(12), 994-1000.
- Shasha, S. M. (2002). Morbidity in the ghettos during the Holocaust. *Harefuah*, 141(4), 364-8
- Solomon, Z., & Horesh, D. (2007). Changes in diagnostic criteria for PTSD: Implications from two prospective longitudinal studies. *American Journal of Orthopsychiatry*, 77(2), 182-188
- Su, F., Ouyang, N., Zhu, P., Ouyang, N., Jia, W., Gong, C., ... & Song, E. (2005). Psychological stress induces chemoresistance in breast cancer by upregulating *mdr1*. *Biochemical and biophysical research communications*, 329(3), 888-897.
- Tacón, A. M. (2002). Attachment and cancer: a conceptual integration. *Integrative cancer therapies*, 1(4), 371-381.
- Tacón, A. M., Caldera, Y. M., & Bell, N. J. (2001). Attachment style, emotional control, and breast cancer. *Families, Systems, & Health*, 19(3), 319.
- Thomas, C. B., Duszynski, K. R., & Schaffer, J. W. (1979). Family attitudes reported in youth as potential predictors of cancer. *Psychosomatic Medicine*.
- Varker, K. A., Terrell, C. E., Welt, M., Suleiman, S., Thornton, L., Andersen, B. L., & Carson III, W. E. (2007). Impaired natural killer cell lysis in breast cancer patients with high levels of psychological stress is associated with altered expression of killer immunoglobulin-like receptors. *Journal of Surgical Research*, 139(1), 36-44.
- Vin-Raviv, N., Barchana, M., Linn, S., & Keinan-Boker, L. (2012). Severe caloric restriction in young women during World War II and subsequent breast cancer risk. *International journal of clinical practice*, 66(10), 948-958.
- Vin-Raviv, N., Dekel, R., Barchana, M., Linn, S., & Keinan-Boker, L. (2011). Developing indices for caloric restriction related to World War II--a pilot study. *Harefuah*, 150(4), 401-5.

- Winick, M., & Osnos, M. (1979). *Hunger disease: studies by the Jewish physicians in the* **Wolff, A. C., Hammond, M. E. H., Hicks, D. G., Dowsett, M., McShane, L. M., Allison, K. H., ... & Hayes, D. F. (2014). Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 138(2), 241-256. Warsaw Ghetto. Wiley.**
- Yehuda, R. (2002). Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatric Clinics, 25(2), 341-368.*
- Yehuda, R., Bierer, L. M., Andrew, R., Schmeidler, J., & Seckl, J. R. (2009). Enduring effects of severe developmental adversity, including nutritional deprivation, on cortisol metabolism in aging Holocaust survivors. *Journal of psychiatric research, 43(9), 877-883.*
- Zen, A. L., Whooley, M. A., Zhao, S., & Cohen, B. E. (2012). Post-traumatic stress disorder is associated with poor health behaviors: findings from the heart and soul study. *Health Psychology, 31(2), 194*
- Zhang, G. S. (2009). Bio-psycho-social medical model: the integration of medical academic paradigm. *Med Philos Humanistic Soc Medicien Ed, 30, 8-10.*