

Rak gruczołu piersiowego, jako nowotwór związany z układem neurohormonalnym i immunologicznym, jest prawdopodobnie jednym z nowotworów najbardziej podatnych na wpływ stresujących wydarzeń życiowych. Przedstawiono przebieg reakcji stresowej i mechanizmy, przez które stres wpływa negatywnie na funkcje psychofizjologiczne.

Krytyczne zdarzenia życiowe sprawiające trudności w przystosowaniu się do nich nazwane zostały stresującymi wydarzeniami życiowymi (stressful life events). W skali punktowej społecznego dostosowania pierwsze miejsce w średniej wartości punktowej kolejno zajmują: śmierć małżonka lub dziecka, rozwód, separacja, pobyt w więzieniu, śmierć członka bliskiej rodziny, własny uraz lub choroba. W wielu opracowaniach zalicza się utratę bliskiej osoby do kategorii bardzo stresujących wydarzeń życiowych (severe life events). Utrata bliskiej osoby jest często wykorzystywanym miernikiem stresu psychologicznego.

W części cytowanych prac wykazano związek między stresującymi wydarzeniami życiowymi a rakiem gruczołu piersiowego. Natomiast w innych pracach nie potwierdzono hipotezy o istnieniu zależności między stresem psychologicznym a zachorowalnością na raka gruczołu piersiowego, co jednak może być związane z niedostatecznym metodologicznym opracowaniem tych badań.

Jakkolwiek zakres wniosków dotyczących zależności między stresem i wystąpieniem raka piersi jest ograniczony ze względu na sposób pomiaru stresujących wydarzeń życiowych, to jednak ryzyko następnej diagnozy raka piersi może być związane z:

- 1) liczbą skumulowanych wydarzeń życiowych, których doświadczyła jednostka,
- 2) postrzeganą przez jednostkę ilością stresu, jakiego doświadczyła,
- 3) doświadczania określonego rodzaju stresu.

Autorzy zwracają szczególną uwagę na rolę markerów stresu (adrenalina, noradrenalina, prolaktyna, kortyzol) w etiopatogenezie raka gruczołu piersiowego oraz mechanizmy, przez które stres wpływa negatywnie na funkcje psychofizyczne, układ neuroendokrynologiczny (oś: układ limbiczny-podwzgórze-przysadka-nadnercza) i układ immunologiczny. Wyniki całego szeregu prac doświadczalnych wskazują na promujący wpływ reakcji stresowej na procesy karcinogenezy.

Związek stresujących wydarzeń życiowych z rozwojem raka gruczołu piersiowego

Relationship between stressful life events with the development of breast cancer

Krzysztof Sieja, Aleksandra Bartków, Bogumiła Ananicz, Stanisław Stanosz

Samodzielna Pracownia Menopauzy i Andropauzy Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Obecnie można zauważyć znaczne zainteresowanie związkiem pomiędzy czynnikami psychosocjalnymi a występującymi chorobami; szczególnie zaś rolę, jaką wspomniane czynniki mogą odgrywać w wystąpieniu oraz przebiegu różnego rodzaju chorób. Na polu onkologii, jeden z możliwych kierunków badań dotyczy ewentualnego związku pomiędzy doświadczanym stresem a wystąpieniem raka. Szczególnie wiele publikacji poświęca się zagadnieniom dotyczącym czynników wpływających na wystąpienie raka gruczołu piersiowego (genetycznych i środowiskowych w powiązaniu z hormonalnymi), jak również takich, które zmierzają do ustalenia związku tej choroby z czynnikami o charakterze psychospołecznym, w tym zwłaszcza stresu psychologicznego [4, 9, 15, 21, 23].

Wprowadzenie terminu *stres* do opisu zjawisk o charakterze medycznym przypisuje się Hansowi Selyemu – twórcy koncepcji stresu. Będąc jeszcze studentem medycyny Selye zauważył [24], że wstrzykiwanie zwierzętom doświadczalnym (szczurom) nie tylko wyciągu z jajników czy łożyska, nerek i śledziony, ale również iniekcja formaliny wywoływała ten sam potrójny efekt: zwiększenie masy kory nadnerczy, zanik grasicy oraz owrzodzenia błony śluzowej żołądka i jelit. Wyniki dalszych badań doprowadziły Selyego do stworzenia teorii stresu, znanej pod nazwą Uogólnionego Zespołu Adaptacji (*General Adaptation Syndrom* – GAS), który zdaniem Selyego poprzedzony jest przez tzw. Lokalny Zespół Adaptacji (*Local Adaptation Syndrom* – LAS). GAS składa się z 3 faz:

- 1) alarmowej – kiedy działający na organizm czynnik uruchamia mechanizmy obronne;
- 2) odporności (adaptacyjnej) – kiedy następuje względna równowaga między działaniem czynnika a mechanizmami

obrońnymi i następuje ich koegzystencja. Zdaniem Bargiel [1] w tej fazie odpowiedzi organizmu na działający stresor mogą utrzymywać się na względnie stałym poziomie, zwanym podniesieniem homeostazy;

- 3) załamania (wyczerpania) – kiedy okres działania i/lub siła stresora zaczynają przewyższać możliwości przystosowawcze organizmu i następuje załamanie się mechanizmów obronnych, a w rezultacie choroba mogąca doprowadzić do zejścia śmiertelnego.

Według Selyego stres to suma zjawisk patologicznych, które niezależnie od czynników wywołujących, są zawsze takie same lub co najmniej podobne. Charakter bodźca nie jest ważny, bo wszystkie one doprowadzają do podobnych, a więc nieswoistych skutków. Każdy bodziec, którego szkodliwe działanie nie jest ukierunkowane na określone miejsce w organizmie wywołuje LAS, natomiast szkodliwe czynniki działające w różnych miejscach organizmu i to przez długi okres prowadzą do GAS.

Wśród czynników stresogennych można wyróżnić takie, które stanowią element przyrody lub są związane z funkcjonowaniem organizmu – tzw. fizyczne bodźce stresowe (odpowiedzialne za stres fizyczny) oraz takie, których mechanizm *spustowy* uruchamiany jest (niekoniecznie w sposób zamierzony) przez człowieka – tzw. psychologiczne bodźce stresowe (odpowiedzialne za stres psychiczny). Stresorami fizycznymi są m.in. wysoka temperatura (hipertermia), niska temperatura (hipotermia), wzmożony wysiłek fizyczny, zanieczyszczenie środowiska, zranienie, hałas [1, 8]. Do stresorów psychologicznych zalicza się z kolei takie czynniki, których wystąpienie powoduje pogorszenie się samopoczucia, a więc pojawienie się negatywnych emocji

Stres zwiększa szybkość rozprzestrzeniania się przerzutów raka gruczołu piersiowego. Możliwe, że czynnikiem odpowiedzialnym za ten stan jest immunosupresyjny wpływ niektórych składników reakcji stresowej, np. kortykosteroidów.

Celem wyjaśnienia, w jaki sposób poszczególne specyficzne wydarzenia życiowe, szczególnie utrata bliskiej osoby, mogą wpływać na wystąpienie raka, autorzy niniejszej publikacji sugerują połączenie badań psychologicznych z mechanizmami biologicznymi, markerami stresu, co wymaga ścisłej współpracy psychologów i lekarzy.

Pełne potwierdzenie i szersze uznanie hipotezy o związku stresujących wydarzeń życiowych z rakiem gruczołu piersiowego pozwoli uznać kobiety z tymi wydarzeniami, szczególnie utratą bliskiej osoby, za grupę ryzyka rozwoju raka tego narządu.

Słowa kluczowe: rak gruczołu piersiowego, stres, stresujące wydarzenia życiowe, utrata bliskiej osoby, markery stresu.

(tzw. *distress*). Bargiel [1] wśród różnych rodzajów stresu psychologicznego wieku dorosłego wymienia, np. złe stosunki w rodzinie lub w pracy, wystąpienia publiczne oraz utratę bliskiej osoby (*bereavement*). Ta ostatnia kategoria okazuje się być często wykorzystywanym miernikiem stresu psychologicznego.

Zdarzenia życiowe definiowane są jako biograficznie dostępne dane, subiektywnie znaczące i oczywiste, o których dana osoba poinformuje. Krytyczne zdarzenia życiowe sprawiające trudności przystosowania się do nich nazwane zostały stresującymi wydarzeniami życiowymi (*stressful life events*). W Skali Punktowej Społecznego Dostosowania (*Social Readjustment Rating Scale*) pierwsze miejsca w średniej wartości punktowej kolejno zajmują:

- ▶ śmierć małżonka lub dziecka,
- ▶ rozwód,
- ▶ separacja,
- ▶ pobyt w więzieniu,
- ▶ śmierć członka bliskiej rodziny,
- ▶ własny uraz lub choroba.

W wielu opracowaniach [15, 16, 19, 20] zalicza się utratę bliskiej osoby do kategorii stresujących (*stressful*) lub bardzo stresujących wydarzeń życiowych (*severe life events*).

Istnieje ogólne przekonanie, że samopoczucie psychiczne oddziałuje na stan fizyczny pacjenta. W tym kontekście wydaje się zrozumiałe poszukiwanie korelacji pomiędzy wystąpieniem choroby a negatywnymi doświadczeniami poprzedzającymi rozpoznanie. Ten kierunek postępowania reprezentowany jest także przez naukowców zajmujących się zagadnieniami chorób nowotworowych, m.in. raka gruczołu piersiowego.

W pracy epidemiologicznej *Stressful life events and cancer* [14] jej autor wyraża pogląd, że związek pomiędzy negatywnymi doświadczeniami życiowymi a wystąpieniem raka gruczołu piersiowego został przekonująco wykazany i postuluje wykorzystanie tych ustaleń w prewencji. Także w badaniach Ramirez i wsp. [22] uzyskano wyniki potwierdzające istotny związek między doświadczeniem bardzo stresujących wydarzeń życiowych a ryzykiem wznowy raka. Badaniami tymi objęto 50 kobiet, u których diagnoza wykazała wznowę raka gruczołu piersiowego. Grupę kontrolną dobrano natomiast spośród kobiet w remisji. Natomiast Geyer [11] porównał grupę 39 kobiet z rakiem piersi z 58 kobietami, u których wykryto łagodne schorzenie gruczołu piersiowego. Pomiaru stresu dokonano w przeddzień wykonania biopsji gruczołu piersiowego i uzyskano wyniki świadczące o występowaniu istotnej zależności między doświadczeniem stresu w ciągu 8 lat przed diagnozą a zachorowalnością na raka. Spośród doniesień stwierdzających ww. związek szczególną uwagę zwraca praca Chena i wsp. [6] przeprowadzona na dużej re-

prezentatywnej grupie 119 kobiet. Do pomiaru stresu wykorzystano na wpół ustrukturalizowany wywiad, dotyczący różnorodnych wydarzeń przeszłych oraz przedłużających się trudności życiowych, które skategoryzowano wg stopnia zagrożenia (*threat*) w oparciu o 4-punktową skalę (1 – bardzo zagrażające, 2 – umiarkowanie zagrażające, 3 – mało zagrażające, 4 – bardzo mało lub w ogóle nie zagrażające). Kobiety z rakiem piersi doświadczyły więcej stresujących wydarzeń życiowych w ciągu 5 lat przed rozpoznaniem, w porównaniu z kobietami z łagodnymi schorzeniami gruczołu piersiowego. Uzyskane rezultaty powyższego badania wskazują na istotną zależność bardzo stresujących wydarzeń życiowych w rozwoju raka piersi, natomiast zależność ta nie wystąpiła dla wydarzeń życiowych ocenionych jako mało lub w ogóle nie zagrażające. Wyniki potwierdzające istnienie związku między różnego typu stresującymi wydarzeniami życiowymi a następową diagnozą raka gruczołu piersiowego przedstawione są także w pracach Coopera i wsp. [7] oraz Forsena [10].

Natomiast odmienne od powyżej cytowanych są wyniki badań przedstawione w pracy Petticrew i wsp. [19]. Autorzy ci zwracają uwagę na fakt opublikowania stosunkowo dużej ilości badań, donoszących o występowaniu zależności pomiędzy doświadczeniem przez kobiety stresujących wydarzeń życiowych a zachorowalnością na raka gruczołu piersiowego, które to publikacje często jednak podają wnioski wyprowadzone w oparciu o badania o słabej wartości metodologicznej. Wyniki przeprowadzonego przez tych autorów systematycznego przeglądu (metaanalizy) literatury przedmiotu sugerują brak podstaw do przyjęcia poglądu o istnieniu związku między stresem a rakiem gruczołu piersiowego. Spośród 29 badań włączonych do analizy – spełniających wstępne kryteria określonej jakości metodologicznej – 12 prac badało zależność między występowaniem raka piersi i utratą bliskiej osoby (*bereavement*).

W 3 przypadkach zależność ta okazała się być istotna statystycznie, w pozostałych 9 przypadkach nie uzyskano potwierdzających hipotezę rezultatów. Ponadto w prawie wszystkich pracach (28 spośród 29) badano zależność między ryzykiem wystąpienia raka piersi i innymi niż utrata bliskiej osoby stresującymi wydarzeniami życiowymi. W 12 przypadkach związek ten okazał się istotny statystycznie, wyniki 13 prac nie wykazały istnienia istotnego związku, natomiast w pozostałych 3 pracach – jakkolwiek badana zależność została potwierdzona, to jednak bez wystarczających ku temu podstaw. Generalnie, w oparciu o przeprowadzony przez Petticrew i wsp. [19] przegląd badań, nie można uznać występowania zależności między doświadczeniem stresujących wydarzeń życiowych a rakiem piersi za udowodnioną.

Breast cancer as a neoplasm associated with neurohormonal and immunological systems is probably one of the neoplasms being most susceptible to the influence of stressful life events.

The course of stress reaction and the mechanisms by which the stress influences the physiological functions were presented.

Critical life events causing difficulties in the readjustment are termed stressful life events. On the social adjustment scale – the first items in the average points rating appeared to be the deaths of the spouse or child, divorce, separation, imprisonment, the death of close family member, own trauma or disease. In many papers the bereavement falls into the severe life events categories. Bereavement of close person is often used to measure psychological stress.

In one part of the cited works the relationship between stressful life events and breast cancer was disclosed. However in other part the hypothesis as to the existence of relationship between psychological stress and the incidence of breast cancer was not confirmed. The above finding may be linked with insufficient methodological elaboration of these investigations.

Although the range of findings concerning the relationships between stress and the occurrence of breast cancer is limited due to the mode of measuring the life events, the risk of subsequent diagnosis of breast cancer may be related with:

- 1) *the number of cumulated life events being experienced by the subject,*
- 2) *the extent of stress perceived by the subject,*
- 3) *experiencing of defined type of stress.*

The authors point out the special attention the role of markers of stress (adrenaline, noradrenaline, prolactin, cortisol) in the etiopathogenesis of breast cancer and the mechanisms by which stress has negative influence on psychophysical function, neuroendocrine (the axis: limbic system-hypothalamus-hypophysis-adrenals) and immunological systems.

The results of a number of experimental references indicated on promoted influence of the stress reaction on the carcinogenesis processes.

Rozbieżność wyników badań dotyczących powyższego zagadnienia zainteresowała również McGee i Williamsa [16]. Wyżej wymienieni autorzy dokonali przeglądu badań opublikowanych na przestrzeni 20 ostatnich lat, wyłaniając 14 opracowań dotyczących związku między wystąpieniem raka piersi i utratą bliskiej osoby. Analizie poddano następujące aspekty poszczególnych badań: wiek porównywanych grup (badanej i kontrolnej), metody pomiaru wydarzeń życiowych (reprezentujących natężenie stresu), długość okresu, z którego przywoływane były z pamięci wydarzenia stresujące oraz zastosowane metody analizy danych. W 7 spośród 14 badań wystąpiły różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną pod względem wieku, przy czym w 6 przypadkach grupa badana była znacząco starsza od kontrolnej. Zdaniem McGee i Williamsa [16] wiek może stanowić poważną zmienną zakłócającą, gdyż związane jest z nim zarówno ryzyko zachorowania na raka piersi [16], jak i wystąpienie określonego typu wydarzeń w życiu badanej osoby [16]. Jeśli chodzi o metody pomiaru stresujących wydarzeń życiowych, jedynie w 1 badaniu zastosowano szczegółowy wywiad, pozwalający na ocenę poszczególnego wydarzenia życiowego w kategoriach stopnia nasilenia stresu (czyli indywidualnego zagrożenia). W pozostałych badaniach wykorzystano różnego rodzaju listy wydarzeń życiowych (wypełniane przez badanych), zaś w 1 z badań ograniczono się do ogólnikowego pytania czy badany przeżył szok psychiczny *w ciągu minionych 5 lat* z załączoną listą przykładów. Ponadto, długość okresu, z którego przywoływane były wydarzenia stresujące w przypadku 6 cytowanych badań nie przekroczyła 3 lat, 3 badania obejmowały 5 lat przed diagnozą, jedno badanie obejmowało 6 lat, natomiast w 1 nie podano długości okresu, z którego przywoływane były wydarzenia stresujące, 1 obejmowało 8 lat przed diagnozą, tylko w 1 badaniu relacjonowano wydarzenia w ciągu 3–15 lat przed rozpoznaniem. Czas ten wydaje się dość ograniczony, zważywszy, że czynniki powodujące raka piersi mogą oddziaływać przez 20 lub więcej lat [15]. Dlatego też prawdopodobne jest, iż wydarzenia później zaistniałe mogą być przyczynowo bardziej związane z rozpoznaniem choroby czy też stadium jej rozwoju niż z ryzykiem zachorowania.

W konkluzji McGee i Williamsa [16] stwierdzają, że jakkolwiek zakres wniosków dotyczących zależności między stresem i wystąpieniem raka piersi jest ograniczony, ze względu na sposób pomiaru wydarzeń stresowych, to jednak ryzyko następczej diagnozy raka piersi może być związane z:

- ▀ liczbą skumulowanych wydarzeń stresowych (*cumulative life stress*), których doświadczyła jednostka;

- ▀ postrzeganą przez jednostkę *ilością stresu* jakiego doświadczyła;
- ▀ doświadczeniem określonego rodzaju stresu.

Jednakże wyniki cytowanych przez autorów badań nie są spójne, zwłaszcza jeśli brane są pod uwagę sumaryczne wartości wydarzeń życiowych. Szczególnie w badaniach przeprowadzonych przez Geyera [11], przeżyte doświadczenia stresujące były oceniane w grupie badanej jako zdecydowanie bardziej zagrażające niż w grupie kontrolnej. W badaniach Forsena [10] zwraca uwagę fakt, że grupa badana relacjonowała wystąpienie *trudnych sytuacji życiowych* niemal 8 razy częściej niż grupa kontrolna – przy czym osoby badane były świadome rozpoznania raka gruczołu piersiowego w momencie badania. Na poziomie specyficznych wydarzeń życiowych grupy badane relacjonowały częstsze występowanie różnych chorób i interwencji medycznych w porównaniu z osobami z grup kontrolnych. McGee i Williams [16] sugerują włączenie do psychologicznego modelu badawczego także mechanizmów biologicznych, jak również hipotez zmierzających do wyjaśnienia, w jaki sposób poszczególne specyficzne wydarzenia stresujące mogą wpływać na wystąpienie raka.

Właściwe przeprowadzenie badania wpływu stresujących czynników życiowych na rozwój raka wymaga uwzględnienia całego szeregu elementów. Każdy test powinien badać indywidualne interakcje środowisko – osoba, np. w kontekście psychospołecznym [13]. Mierzenie tych interakcji może dostarczyć danych ilościowych, dotyczących wewnętrznego dystresu, któremu podlega każda jednostka, a będącymi następstwem ekspozycji na zewnętrzne życiowe stresory.

Rak piersi jako nowotwór, którego rozwój jest związany z układem neurohormonalnym i immunologicznym, należy prawdopodobnie do nowotworów najbardziej podatnych na stresujące wydarzenia życiowe [13].

W części prezentowanych w tej pracy publikacji nie potwierdzono zależności pomiędzy stresem psychologicznym i zachorowalnością na raka piersi, co jednak może być związane – jak wspomniano powyżej – z niedostatkami metodologicznymi tych badań.

Odrębnego omówienia przekraczającego ramy niniejszej publikacji wymagają markery stresu (adrenalina, noradrenalina, prolaktyna, kortyzol) w raku gruczołu piersi oraz mechanizmy, przez które stres wpływa negatywnie na funkcje psychofizyczne, układ neuroendokrynologiczny (oś: układ limbiczny-podwzgórze-przysadka-nadnercza) i układ immunologiczny [28]. Zagadnienia te są przedstawione m.in. w publikacjach Cheevera i Disisa [5], Brieria i wsp. [3], Panerai i Sacerdote [18], Whiteside'a i Herbermana [26] oraz Wilcensa i De Rijka [27].

The stress accelerate the spread of breast cancer metastases. It is possible, that the factor responsible for this state may be the immunosuppressive influence of certain parts of stress reaction e.g. corticosteroids.

In order to elucidate the way in which the individual, specific stressful life events, particularly bereavement, may influence the occurrence of the cancer the authors of this work suggest the connection of studies involving psychological examination and biological mechanisms (stress markers) demanding a close cooperation between the psychologists and physicians.

The full confirmation and wider appreciation of the hypothesis concerning the relation between stressful life events with breast cancer will allow us to declare the women affected by these events, particularly bereavement as a "risk group" exposed to the development of breast cancer.

Key words: breast cancer, stress, stressful life events, bereavement, stress markers.

Z polskich autorów na podkreślenie za-
sługuje praca Steplewskiego i wsp. [25].
Autorzy ci wykazali, że u szczurów przy-
spieszenie procesu karcinogenezy odpo-
wiada nasileniu reakcji stresowej ocenia-
nej przy pomocy stężenia kortykosteroidów
we krwi. Uzyskane przez nich wyniki ozna-
czają promujący wpływ reakcji stresowej
na procesy karcinogenezy. Możliwe, że
czynnikiem odpowiedzialnym za ten stan
jest immunosupresyjny wpływ niektórych
składników reakcji stresowej, np. kortyko-
steroidów. Również w badaniach doświad-
czalnych, przeprowadzonych u szczurzy-
cy przez Ben-Eliyahua i wsp. [2] stwierdzono,
że stres zwiększa szybkość rozprzestrze-
niania się przerzutów raka gruczołu pier-
siowego.

Celem wyjaśnienia, w jaki sposób po-
szczególne specyficzne wydarzenia stre-
sujące mogą wpływać na wystąpienie ra-
ka autorzy niniejszej publikacji sugerują
połączenie badań psychologicznych z me-
chanizmami biologicznymi (markerami stre-
su), co wymaga szerszej współpracy psy-
chologów i lekarzy. Pełne potwierdzenie hi-
potezy o związku stresujących wydarzeń
życiowych z rakiem gruczołu piersiowego
pozwole uznać kobiety doświadczające
tych wydarzeń (szczególnie utraty bliskiej
osoby) za grupę ryzyka (*risk group*) rozwo-
ju raka tego narządu. Tym niemniej pro-
blem ten wymaga dalszych badań.

PIŚMIENICTWO

1. Bargiel Z. *Stres – problem otwarty*. Wyd. Uni-
wersytetu M. Kopernika, Toruń 1997; 5-64.
2. Ben-Eliyahua S, Yirmiya R, Liebeskind JC, Tay-
lor AN, Gale RP. *Stress increases metastatic
spread of mammary tumor in rats: Evidence for
mediation by immune system*. Brain Behav Im-
mun 1991; 5: 193-205.
3. Breier A, Albus M, Pickar D, Zalm TP, Wolko-
witz OM, Paul SM. *Controllable and uncontrolla-
ble stress in humans: alternations in mood and
neuroendocrine and psychophysiological func-
tion*. Am J Psychiatry 1987; 144: 1419-25.
4. Burke MA, Goodkin K. *Stress and the develop-
ment of breast cancer: a persistant and popular
link despite contrary evidence*. Cancer 1997;
79: 1055-8.
5. Cheever MA, Disis ML. *Immunology and immu-
notherapy*. In: *Disease of the breast*. Ed. JR
Harris. Lippincott, Williams and Wilkins, Phila-
delphia, 2nd ed., 2000.
6. Chen CC, David AS, Nunnerly H, Mitchell M,
Dawson JL, Berry H. *Adverse life events and
breast cancer: case-control study*. BMJ 1995;
311: 1527-30.
7. Cooper CL, Faragher EB. *Coping strategies
and breast cancer*. Psychol Med 1992; 22: 447-
55.
8. Dulak J. *Stres a układ immunologiczny*. Proble-
my. 1991; 2-3, 534-5.
9. Editorial: *Are life events related to the onset of
breast cancer?* Psychol Med 1996; 26: 441-7.
10. Forsen A. *Psychological stress a risk of breast
cancer*. Psychother Psychosom 1991; 55: 176-
85.
11. Geyer S. *Life events, chronic difficulties and vul-
nerability factors preceding breast cancer*. Soc-
Sci-Med 1993; 37: 1545-55.
12. Geyer S. *Life events prior to manifestation of
breast cancer: a limited – prospective study co-*

vering eight years before diagnosis. J Psycho-
som Res 1991; 35: 355-63.

13. Kort WJ. *The effect of chronic stress on the im-
mune response*. Adv Neuroimmunol 1994; 4: 1-
11.
14. Kune S. *Stressful life events and cancer*. Epide-
miology 1993; 4: 395-7.
15. McGee R. *Does stress cause cancer?* BMJ
1999; 319: 1015-16.
16. McGee R, Williams S, Elwood M. *Are life
events related to the onset of breast cancer?*
Psychol Med 1996; 26: 441-7.
17. Natelson BH, Ottenweller JE, Pitman D, Tapp
WN. *An assessment of prolactin's value as an in-
dex of stress*. Life Sci 1988; 42: 1597-602.
18. Panerai AE, Sacerdote P. *Beta-endorphin in im-
mune system: a role at last?* Immunol Today
1997; 18: 317-9.
19. Peticrew M, Duncan H. *Stress-induced immu-
nomodulation*. JAMA 1999; 282: 2209-10.
20. Peticrew M, Fraser JM, Regan MF. *Adverse li-
fe events and risk of breast cancer: a meta ana-
lysis*. Br J Health Psychol 1999; 4: 1-17.
21. Protheroe D, Turvey K, Horgan K, Benson E,
Bowers D, House A. *Stressful life events and
difficulties and onset of breast cancer: case-con-
trol study*. BMJ 1999; 319: 1027-30.
22. Ramirez AJ, Craig TKJ, Watson JP, Fentiman
IS, North WRS, Rubens RD. *Stress and relapse
of breast cancer*. BMJ 1989; 298: 291-3.
23. Roberts FD, Newcomb PA, Trentham-Dietz A,
Storer BE. *Self-reported stress and risk of breast
cancer*. Cancer 1996; 77: 1089-93.
24. Selye H. *The general adaptation syndrome and
the disease of adaptation*. J Clin Endocrinol
1946; 6: 117-230.
25. Steplewski Z, Steplewska-Mazur K, Mazur G,
Jaskolecki H, Elsner M. *Evaluating the relation-
ship between social stress intensity and rapidity
of carcinogenesis in an animal model*. Med Sci
Monit 1997; 3 (6): 753.
26. Whiteside TL, Herberman RB. *Role of human
natural killer cells in health and disease*. Clin
Diagn Lab Immunol 1994; 1: 125-30.
27. Wilckens T, De Rijk R. *Glucocorticoids and im-
mune function: unknown dimension and new
frontiers*. Immunol Today 1997; 18: 418-24.
28. Woolf PD. *Differential diagnosis of hyperprolacti-
nemia: physiological, pathological and pharma-
cological factors*. In: *Prolactinomas*. Eds. JM
Olefsy, RJ Robbins: Contemporary Issues in
Endocrinology and Metabolism. Churchill Li-
vingstone, New York, 1986, v. 2, 43-60.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Krzysztof Słeja**

Samodzielna Pracownia Menopauzy i Andropauzy
Pomorska Akademia Medyczna
ul. Unii Lubelskiej 1
71-334 Szczecin