

CAPÍTULO VIII

CÁNCER Y ESTRÉS

Julián A. Herrera, M.D.

Julio C. Klínger, M.D.

La psiconeuroinmunología ha sido fundamental para reconocer el papel de los factores psicosociales sobre la actividad del sistema inmunológico en muchas enfermedades. Hay menos evidencia en la progresión del SIDA y en la aparición o progresión de cáncer, posiblemente por limitaciones metodológicas o éticas y por el largo plazo entre la exposición y la génesis de muchos tumores¹.

Diferentes factores del sistema inmune como las células asesinas (NK cells), las células T, interleucinas y el interferón gamma han tenido una influencia importante en el proceso de desarrollo de tumores y la aparición de metástasis. Algunos estudios han observado que el estrés psicosocial tiene efecto sobre dos aspectos importantes de la carcinogénesis como son la reparación de daño al ADN celular y la alteración en el proceso de apoptosis. Muchos eventos inductores de cáncer lo hacen mediante la destrucción del ADN celular, incrementan el número de células anormales e interfieren con la reparación del ADN de las células dañadas, uno de los principales mecanismos para controlar el desarrollo del cáncer. La apoptosis, por su parte, es un mecanismo de autodestrucción de células dañadas que es otro importante mecanismo contra el desarrollo de los tumores. Varios estudios han aportado evidencia que confirma la conexión entre factores psicológicos, factores endocrinos e inmunes en el desarrollo de cáncer²; sin embargo, se necesita más evidencia, sobre todo estudios de intervención.

Cuadro 8.1. Mecanismos protectores y de riesgo para el cáncer.

1. Las células asesinas (NK cells) (Sistema inmunológico innato); protegen contra infecciones y contra la transformación tumoral a partir de células afectadas.
2. La apoptosis es un mecanismo de autodestrucción de células dañadas: controla el desarrollo de los tumores.
3. El estrés favorece el desarrollo de neoplasia por desórdenes de la inmunorregulación, por lesiones y alteración en los mecanismos de reparación del ADN.
4. La depresión se ha asociado con la génesis y evolución de enfermedades malignas y además la respuesta inmune se ha correlacionado con sobrevida.
5. Las alteraciones más graves aparecen en etapas avanzadas de cáncer, que inducen inmunodeficiencia celular grave (perfil TH3) (altos niveles de IL-10)

Las células asesinas (NK cells) hacen parte del sistema inmunológico innato y sirven para proteger contra infecciones y contra la transformación tumoral a partir de células afectadas. Las señales proporcionadas por receptores activados o inhibidos permiten que la célula asesina identifique cuál es la célula dañada que debe ser eliminada. Los ligandos reconocidos por estos receptores incluyen los complejos mayores de histocompatibilidad clase I, las moléculas inducidas por estrés, las proteínas de adhesión, entre otras. Este reconocimiento es el principio de la inmunovigilancia que normalmente hacen las células asesinas y este concepto es fundamental para los efectos terapéuticos en cáncer. Las células asesinas se encuentran en abundancia en la decidua desde muy temprano en el embarazo y juegan un papel importante en la implantación del blastocisto, la invasión del trofoblasto y el desarrollo de las arterias espiraladas³. Se ha observado que cuando una mujer embarazada estaba sometida a altos niveles de estrés en el momento de la implantación, la actividad de las células asesinas se deprime y se altera este proceso⁴. Este aspecto es importante si se tiene en cuenta que la preeclampsia está asociada con defectos de placentación e igualmente asociada al estrés materno⁵.

Los estados psicoafectivos, como la depresión, se han asociado con la génesis y evolución de enfermedades malignas y además la respuesta inmune se ha correlacionado con sobrevida en cáncer. Se han observado alteraciones en las citocinas y en las poblaciones celulares en diferentes clases de cáncer. Las alteraciones más graves aparecen en etapas avanzadas, inducen inmunodeficiencia celular severa con perfil TH3, por altos niveles de TGF e IL-10 que favorecen el crecimiento y escape tumoral

y provocan apoptosis linfomonocitaria. Otro aspecto importante es que cuando el paciente tiene cáncer, la ansiedad que produce saber que tiene una enfermedad letal deprime aún más la actividad de las células asesinas convirtiéndose en un círculo vicioso⁶. Un estudio realizado con 55 padres de niños que sobrevivieron al cáncer demostró que los padres continuaron, muchos años después de terminado el tratamiento, impactados psicológicamente, algunos de ellos con temores cuando ya sus hijos eran adultos⁶, lo cual los vuelve vulnerables inmunológicamente si tenemos en cuenta que los familiares de niños con cáncer presentan un mayor nivel plasmático de cortisol y una disminución en la capacidad de síntesis de glucocorticoides para controlar la IL6⁷. Este estudio demostró que el estrés no solamente afecta el sistema inmunológico del paciente con cáncer sino que también repercute en el sistema inmunológico de la familia. En modelos animales el estrés incrementó el crecimiento tumoral de mama por incremento de la angiogénesis intratumoral sin incrementar las metástasis⁸.

La génesis de tumores se ha asociado con agentes infecciosos (virus y bacterias); por ejemplo, *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico, la neoplasia más frecuente en el sur de Colombia. *H. pylori* es una bacteria con alta incidencia en la población general y estudiada ampliamente por su discutido papel en la generación de diversos cuadros clínicos gástricos. Al respecto, ¿el estrés pudiera explicar por qué hay portadores de *H. pylori* asintomáticos y personas severamente enfermas? ¿Cuál es la fisiopatología de las úlceras de estrés? La respuesta más probable es que los estómagos de individuos sanos y asintomáticos portadores de *H. pylori* controlan eficientemente la población bacteriana con células CD4 y citocinas Th1⁹; el estrés genera alteraciones que reducen la inmunocompetencia de la mucosa y permite a la bacteria proliferar e inflamarse en forma aguda.

Se han observado alteraciones del sistema inmune mucoso gastrointestinal inducidas por estrés, tales como: inmunodesviación TH0/Th2/TH3 (respuesta inefectiva pero con lesión tisular); reducción de linfocitos B y de IgA, protectores significantes de la mucosa, liberación de histamina con actividad de receptores H2 con varios efectos biológicos importantes como neurotransmisor secretagogo del ácido del jugo gástrico y como inmunomodulador que induce inflamación y citocinas TH0/Th2¹⁰.

El estrés favorece el desarrollo de neoplasia, no sólo por desórdenes de la inmunorregulación, sino que también lesiona el ADN y altera los mecanismos de reparación¹¹. Estos hallazgos se refuerzan con evidencias

que muestran que las personas estresadas son más vulnerables a los tóxicos ambientales a nivel tanto inmune como genético; por ello Pearce y Humprey¹² sugieren integrar el ciclo celular a la respuesta de estrés. Posiblemente las investigaciones futuras estarán formando varias rutas en la fisiopatogénesis del cáncer, el estrés, las infecciones y tóxicos e inducirán alteraciones en el ADN y el sistema inmunológico para generar cáncer y autoinmunidad.

En un estudio de cohortes prospectivo que incluyó 6.488 mujeres y 5.426 hombres fueron evaluados los niveles de estrés basales con seguimiento de veinte años; esto permitió observar una incidencia de 162 casos de cáncer de colon en mujeres y 166 casos de cáncer de colon en hombres. No se encontró asociación entre los niveles de estrés y el cáncer de colon en las mujeres mientras que en los hombres no se pudo llegar a una asociación concluyente¹³. Un estudio realizado en Japón, que incluyó 32.153 hombres y 45.854 mujeres entre 40 y 79 años, con un seguimiento de 10 años, demostró una débil asociación entre estrés psicosocial y el cáncer de colon, solo en las mujeres (RR = 1.64 IC 95% 1.01-2.66)¹³. Por su parte, el estrés laboral no tuvo importancia para el desarrollo del adenocarcinoma de esófago y cardias¹⁴, bajos niveles de estrés se asociaron con cáncer de próstata en hombres entre 65 y 79 años (OR= 1.63 IC 95% 1.11-2.40), en contraste, altos niveles de estrés o la falta de soporte social no tuvieron asociación con cáncer de próstata¹⁵.

Los pacientes con cáncer de pulmón revelan un alto porcentaje (61.6%) de estrés y perciben una gran necesidad de tratamiento¹⁶. El diagnóstico de cáncer y su tratamiento implica desarrollo de estrés lo cual afecta la calidad de vida. Sin embargo, una mayor supervivencia al cáncer mejorando la calidad de vida es controversial. Un ensayo clínico controlado realizado con sobrevivientes de cáncer cervical entre uno y dos años de diagnóstico fue apoyado psicosocialmente por un equipo especializado, mientras que los del grupo control no fueron apoyados. El apoyo profesional mejoró significativamente la calidad de vida ($p = 0.01$) y la relación Th1/Th2 a favor de Th1 ($P= 0.01$). Los niveles de IL10, cortisol y dehidroepiandrosterona explicaron cómo el mejoramiento de la calidad de vida estuvo asociado a la intervención y a la adaptación inmunológica (CD4)¹⁷. Como describimos al principio de este capítulo, es difícil evaluar los efectos del estrés y su repercusión a largo plazo con el cáncer, puesto que su efecto es dinámico.

Cuando el diagnóstico de cáncer es establecido se avivan los mecanismos de defensa que generan estrés y activan la necesidad de recursos de apoyo psicosocial. Un estudio realizado en mujeres con cáncer de mama avanzado observó que las pacientes con apoyo emocional tuvieron el doble de tiempo de vida que aquellas que afrontaron su enfermedad sin esta ayuda¹⁸. Un estudio evaluó 1.803 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, 38% de ellas presentaban niveles moderados y altos de ansiedad, 22% de ellas presentaban moderados y altos niveles de depresión con una probabilidad de presentar desorden psiquiátrico en un 26%. El progreso de la enfermedad, el bajo soporte social, el bajo nivel educativo y la corta edad fueron factores predictores de comorbilidad psicológica ($p < 0.004$). El análisis multivariado ajustado por edad observó que un bajo puntaje de la evaluación de la calidad de vida ($p < 0.01$) y altos niveles de ansiedad ($p < 0.001$) fueron asociados a los sobrevivientes de cáncer. Las mujeres con mayor edad y más bajo nivel educativo fueron las que más necesidad expresaron de recibir soporte psicosocial¹⁹. El soporte psicosocial directamente mejora la calidad de vida y reduce el distrés psicosocial en la paciente oncológica²⁰. Las remisiones espontáneas de cáncer son muy raras, pero se han documentado y tienen en común una gran fe en su curación-oración y una excelente relación médico-paciente, por lo que se cree que la actividad antitumoral mediada por estos mecanismos podría explicar en parte los fenómenos observados.

La evidencia científica hasta la fecha muestra plausibilidad biológica entre la exposición crónica al estrés y el riesgo de cáncer cuando la persona se expone a factores de riesgo existiendo una susceptibilidad genética. El diagnóstico de la enfermedad genera estrés psicosocial como ansiedad y depresión²¹ con necesidad de su manejo por parte del equipo de salud dentro del manejo integral de esta patología. La psicooncología es una nueva área de investigación que promete cambios en el enfoque del paciente con cáncer^{22,23}. Aunque la evidencia científica no es extensa, es clara la necesidad de apoyo psicosocial en el paciente con cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen S, Herbert TB. Health psychology: psychosocial factors and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol* 1996; 47:113-42.
- 2..Lugovic L, Situm M, Vurnek M, Buljam M. Influence of psychoneuroimmunologic factors on patients with malignant skin diseases. *Acta Med Croatica* 2007; 61:383-9.
3. Schmitt C, Ghazi B, Bensussan A. NK cells and surveillance in humans. *Reprod Biomed Online* 2008; 16:192-201.
4. Chaouat G, Ledée-Bataille N, Dubanchet S. Immunological similarities between implantation and preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53 (5): 222-9.
5. Herrera JA, Alvarado JP & Restrepo W. Riesgo biopsicosocial prenatal y preeclampsia. *Atenc Primaria* 1995; 16:9,552-55.
6. Haydy KK , Bonner MJ, Masi R, Hutchinson KC, Willard VW, Rosoff PM. Psychosocial functioning in parents of adults survivors of childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30:153-9.
7. Miller GE, Cohen S, Ritchey AK. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol* 2002; 21:531-41.
8. Curry J, Eubank T, Roberts R, Sheridan J, Marsh C. Restraint stress increases breast tumor growth and angiogenesis. Abstract. Pp 35. 15 th Annual meeting The Psychoneuroimmunology Research Society. Madison, WI, USA, 2008.
9. Koga C, Itoh K, Aoki M, Suefuji Y, Asosina S, Esaki K, Kameyama T. Anxiety and pain suppress the natural killer cell activity in oral surgery outpatients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91:654-8.
10. Levenstein S. Stress and peptic ulcer. Life beyond *Helicobacter pylori*. *Br Med J* 1998; 318: 538-541.
11. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychoneuroimmunology and immunotoxicology: implications for carcinogenesis. *Psychol Med* 1999; 61: 271-272.
12. Pearce AK, Humphrey TC. Integrating stress-response and cell cycle. *Trends Cell Biol* 2001;11: 426-433.
13. Nielsen NR, Kristensen TS, Strandberg-Larsen K, Zhang ZF, Schnohr P, Gronbaek M. Perceived stress and risk of colorectal cancer in men and women: a prospective cohort study. *J Intern Med.* 2008 Feb; 263(2):192-202.
14. Kojima M, Wakai K, Tokudome S, Tamakoshi K, Toyoshima H, Watanabe Y. Perceived psychologic stress and colorectal cancer mortality : findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *Psychosom Med* 2005 ; 67 : 72-7.

15. Coker AI, Sanderson M, Ellison GL, Fadden MK. Stress, coping, social support, and prostate cancer risk among older African American and Caucasian men. *Ethn Dis* 2006 ; 16 :978-87.
16. Graves KD, Arnold SM, Love CL, Kirsch KL, Moore PG, Passik SD. Distress screening in a multidisciplinary and lung cancer clinic : prevalence and predictors of clinically significant distress. *Lung Cancer* 2007 ; 55 :215-24.
17. Nelson EL, Wenzel LB, Osann K, Dogan-Ates A, Chantana N, Reina-Patton A et al. Stress, immunity, and cervical cancer : biobehavioral outcomes of a randomized clinical trial. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 :2111-18.
18. Spiegel D. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 8668 1989.
19. Mehnert A, Koch U. Psychological comorbidity and health related quality of life and its association with awareness, utilization, and need for psychosocial support in a cancer register-based sample of long-term breast cancer survivors. *J Psychosom Res* 2008 ; 64 :383-91.
20. Lim JW, Zebrack B. Different pathways in social support and quality of life between Korean American and Korean breast and gynecological cancer survivors. *Qual Life Res* 2008 ; 17(5):679-89.
21. Jansson C, Johansson AL, Jeding K, Dickman PW, Nyren O, Lagergren J. Psychosocial working conditions and the risk of esophageal and gastric cardia cancers. *Eur J Epidemiol* 2004 ; 19 :631-41.
22. Archer J, Hutchinson I, Korzun A. Mood and malignancy : head and neck cancer depression. *J Oral Pathol Med* 2008 ; 37 :255-70.
23. Chatuverdi SK, Venkateswaran C. New research in psychooncology. *Curr Opin Psychiatry* 2008 ; 21 : 206-10.