

# Stress og kræft

Christoffer Johansen

## STATUSARTIKEL

Livet efter Kræft,  
Center for Kræft-  
forskning, Kræftens  
Bekæmpelse

Det ligger lige for at antage, at stress kan udløse sygdom, fordi enhver ved, hvor ubehageligt det er rent fysisk at føle sig stresset. Den fysiske forandring, man kan mærke hos sig selv, er slående, og de fysiologiske objektive mål, der påvirkes, er talrige. Det var derfor også oplagt at antage, at stress, uanset om det var en kortvarig eksponering eller kronisk stress, ville medføre en øget risiko for kræft.

## LIVSBEGIVENHEDER OG KRÆFT

En række undersøgelser, hvor man har sammenlignet kræftpatienters subjektivt rapporterede udsættelse for store livsbegivenheder med raske personers, illustrerede da også, at der nok var en sammenhæng mellem udsættelse for stress og senere diagnosticering af en kræftsygdom. Disse resultater var vidt citerede og dannede skole for en retning inden for kræftforskningen, hvor man anså psykologiske faktorer for at være risikofaktorer for kræft, uafhængigt af livsstil eller andre eksponeringer i arbejdslivet. Psyken blev opfattet som et mål for forebyggelse, fordi man kunne se den ovenfor nævnte sammenhæng [1]. Undersøgelserne byggede på et eksponeringsmål, der var udviklet af *Holmes & Rahe* [2], hvor man udspurgte deltagerne i en undersøgelse om, hvorvidt de havde oplevet en række af begivenheder, der strakte sig fra dødsfald hos de nærmeste i livet til at optage store lån eller andre begivenheder, der var vurderet at kunne være faktorer, der kunne sætte personen i en stresssituation [3]. Det blev hurtigt klart, at en ægtefælles eller et barns død var blandt de væsentligste faktorer, der kunne betragtes som risikofaktorer for kræft.

Ved en nøje granskning af disse første videnskabelige arbejder blev det klart, at en række metodeproblemer muligvis var forklaringen på de observationer, som blev gjort. Det kunne ikke udelukkes, at



### FAKTABOKS

Stress er en af de psykologiske faktorer, som mange tror, kan fremkalde kræft.

Der er ingen velgennemførte undersøgelser, som understøtter denne ide.

Kræft er ikke noget, som hjernen kan »tænke« sig til.

*recall*-bias var en grund til, at de kræftsyrge huskede og beskrev en række livsbegivenheder hyppigere end raske, og det kunne ikke udelukkes, at der var en selektionsbias, der påvirkede, hvem der deltog i denne type undersøgelse. Man kunne forestille sig, at de personer, der accepterede deltagelse, netop havde oplevet én eller flere af de livsbegivenheder, der blev undersøgt for, mens kontrolpersonerne i undersøgelsen ikke fulgte samme selektionsmønstre. Derved ville man overestimere den sammenhæng, man undersøgte, fordi der ville være relativt flere eksponerede blandt de deltagende kræftpatienter end blandt kontrolpersonerne. Undersøgelserne var desuden behæftet med et andet problem, idet man ikke indsamlede oplysninger om andre årsager til at få kræft. Der var simpelthen ikke taget stilling til, at konfoundere kunne være forklaringen på den observerede sammenhæng, og i undersøgelserne havde man derfor ikke mulighed for at rapportere om livsstil eller erhvervsmæssig eksponering hos deltagerne, hvilket kunne være en forklaring på de resultater, man opnåede. Årsagen til den manglende konfounderkontrol skal, som tidligere antydte, sandsynligvis findes i en opfattelse af, at psyken blev udnævnt til en fysiologisk entitet, der var i stand til at fremkalde sygdom. Denne opfattelse kendes fra diskussionen om, hvorvidt mavesår kunne være forårsaget af stress, hvor det senere blev påvist, at det var en infektiøs årsag, der udløste mavesår, ligesom det er blevet hævdet, at akut myokardieinfarkt (AMI) var en sygdom, der særligt sås hos stressede direktører og andre personer i høje, magtfulde samfundspositioner, uden at man overvejede, om det var livsstilen, der var af betydning for at være i en øget risiko for AMI.

## EPIDEMIOLOGISKE STUDIER

I de nordiske lande er der gennemført en række undersøgelser, hvor man har taget udgangspunkt i, at der findes registreringer af borgerne gennem flere århundreder, hvilket i sin mest forfinede form blev gjort elektronisk med indførelsen af CPR-numre i 1968. Denne nøglevariabel gør det muligt at koble informationer mellem registre og belyse eksponeringers betydning for, at sygdom opstår. I den epidemiologiske kræftforskning i de nordiske lande har man i høj grad anvendt disse muligheder og dermed skabt sig en niche, fordi det kun er i disse lande,

at det er muligt at foretage befolkningsbaserede, landsdækkende undersøgelser, der indeholder informationer om borgerne fra fødsel til død. I den forskningsgren, hvor man arbejder med udsættelse for begivenheder, der bringer den enkelte i en stress-situation og dermed kan medføre en øget risiko for kræft, har adgangen til disse registre været af afgørende betydning for, at resultaterne betragtes som unikke. Unikke fordi de registerbaserede undersøgelser i et vist omfang kan adressere en del af de metodologiske problemer, som tidligere undersøgelser har været præget af.

Den første undersøgelse, der fik indflydelse på dette spørgsmål, var en registerundersøgelse, hvor alle 5.807 børn med kræft i en 50-årig periode blev identificeret i Cancerregisteret [4]. Da et barns CPR-nummer er koblet til forældrenes, kunne vi undersøge hypotesen om at udsættelsen for den oplevelse, at et af ens børn får kræft, må være så frygtelig, at man som voksen (forældrene) blev bragt i en langvarig stresssituation. Først når diagnosen blev stillet, så når den langvarige behandling blev gennemført, og derefter i årene efter behandlingens afslutning, hvor ethvert symptom kunne opfattes som tegn på recidiv, og for en gruppe den ulykke, at deres barn døde af sygdommen. Vi fandt ingen øget kræftforekomst blandt disse 11.231 forældre, som vi havde fulgt igennem 50 år. Vi undersøgte desuden om de 8.042 forældre, der oplevede, at deres barn døde af sygdommen, var i en øget risiko, men resultatet var, at selv ikke denne ekstra udsættelse medførte en øget risiko for kræft [4]. Vi har gennemført en række undersøgelser, hvor det samme resultat er fremkommet. De alvorlige begivenheder, som vi oplever i vores liv, medfører ikke en øget risiko for kræft. Stresssituationen i sig selv kan ikke fremkalde kræft. Men i undersøgelser, hvor man har koblet de registerbaserede informationer med oplysninger om livsstil, har man fundet en øget risiko for de livsstilsassocierede kræftsygdomme. Eksempelvis vil mennesker, der er i en stresssituation, forsøge at håndtere denne situation. En af måderne, hvorpå mennesker håndterer stress, er at ryge, drikke alkohol, øge indtaget af usunde fødevarer og nedsætte den fysiske funktion. Derved udsætter de sig for en række kræftsygdomme, der er koblet til disse risikofaktorer. Stress er således ikke en selvstændig risikofaktor, der uafhængigt af andre faktorer fremkalder kræft, men mennesker, der lever i en stresset situation, kan indirekte være i en øget risiko for kræft, fordi de ændrer den daglige livsstil.

#### AKUT ELLER KRONISK STRESS

Det har været en del af diskussionen at vurdere, om stressexponeringen har været akut og kortvarig eller



Stress og cancer er ikke direkte associeret.

kronisk og dermed langvarig. I de fleste undersøgelser har man anvendt kortvarige eksponeringer, som for eksempel ægtefællens død. I andre undersøgelser har man inddraget oplysninger om stress på arbejdspladsen eller i hverdagslivet igennem flere år, men man har ikke fundet, at stress øgede risikoen for eksempelvis brystkræft [5, 6]. Opdelingen mellem akut og kronisk stress er måske lidt kunstig, fordi effekten af en ægtefælles død naturligvis kan vare i årevis.

#### IMMUNOLOGISKE FORHOLD

Det har været hævdet, at stress påvirker det immunologiske system, hvorved der skulle være en særlig øget forekomst af kræftsygdomme, der er associeret med forandringer i hormonelle og immunologiske funktioner. I den førømtalte undersøgelse af risikoen for kræft hos forældre til børn, der fik stillet en kræftdiagnose, var vi ikke i stand til at påvise en øget forekomst af hormonelle kræftformer som brystkræft og prostatakræft eller af virus og immunrelaterede kræftsygdomme som leukæmi og lymfomer [4]. I senere undersøgelser, hvor man har anvendt registerbaserede informationer, er der samlet set ikke observeret en øget forekomst af disse særlige kræftsygdomme [1].

#### MULIGE UNDTAGELSER

Det skal understreges, at der i enkelte af de registerbaserede undersøgelser er fundet en øget risiko for kræft efter eksponering for stress. Den mest citerede er en israelsk undersøgelse, hvor man belyste, hvilken betydning tabet af en søn i krig eller ved en ulykke i perioden 1970-1977 havde på forekomsten af kræft hos forældrene. Der var ikke en øget risiko for kræft generelt, men den relative risiko for lymfatiske og hæmatopoietiske kræftsygdomme var signifikant øget hos begge forældregrupper. Det samme gjorde sig gældende for risikoen for malignt melanom [7]. Undersøgelsens resultater har været diskuteret

ud fra metodologiske problemer i design, som kunne forårsage selektionsbias eller et tilfældigt fund [1]. I en nyere svensk, registerbaseret kohorteundersøgelse er der fundet en øget forekomst af infektionsrelaterede kræftformer hos voksne, der har oplevet, at et af deres børn døde, men heller ikke her kan det udelukkes, at konfoundere er forklaringen på den observerede sammenhæng [8].

### KONKLUSION

Diskussionen af sammenhængen mellem stress og kræft har været præget af udviklingen i forskningsmetoder og dermed i opfattelsen af, hvordan det er muligt at producere data, der bedst muligt adresserer de mulige fejlkilder, som eksisterer i enhver undersøgelse. I registerbaserede undersøgelser, der er gennemført i de nordiske lande, har man ikke fundet en øget risiko for kræft hos personer, der på forskellig vis har været udsat for at leve i en stresssituation, mens man i undersøgelser, hvor der er anvendt et case-kontrol-design, hyppigere har fundet denne sammenhæng. Ligeledes har man i retrospektive undersøgelser, hvor der har været problemer med komplet opfølgning, oftere fundet en øget risiko end i undersøgelser, der er gennemført i et design, hvor det er muligt at opnå denne komplette opfølgning.

Verdenssundhedsorganisationen, WHO, har etableret et kræftforskningsinstitut, International Agency for Research in Cancer (IARC), i Lyon, Frankrig. En af hovedopgaverne er at vurdere fysiske, kemiske og biologiske agens for deres eventuelle kræftfremkaldende evne.

Når ekspertgrupper, der består af biologer med

speciale i celleforskning, forskere, der arbejder med dyr, og epidemiologer samles til såkaldte monografimøder, er essensen af arbejdet at give en vurdering af det pågældende agens ved hjælp af en klassificering. Den klassificering anvendes herefter af både internationale og nationale myndigheder til at regulere befolkningens og erhvervsmæssigt udsatte personers adfærd i forhold til det pågældende agens.

Det vil være interessant og relevant, om IARC i nær fremtid gjorde begrebet stress til genstand for en autoritativ vurdering, fordi det sandsynligvis er et begreb, der anvendes af mange mennesker til at forstå, hvorfor den ene frem for den anden får stillet diagnosen kræft. Mange mennesker tilskriver deres kræftsygdom stress og negative livsbegivenheder, der fører til stress. Der er evidens for, at det ikke hænger sådan sammen.

**KORRESPONDANCE:** Christoffer Johansen, Livet efter Kræft, Center for Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse, Strandboulevarden 49, 2100 København Ø.  
E-mail: christof@cancer.dk

**ANTAGET:** 22. november 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

### LITTERATUR

1. Dalton SO, Boesen EH, Ross L et al. Mind and cancer: do psychological factors cause cancer? *Eur J Cancer* 2002;38:1313-23.
2. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment scale. *J Psychosom Res* 1967;11:213-8.
3. Netterstrøm B. Stress og belastning eller effekt. *Ugeskr Læger* 2012;174:192-4.
4. Johansen C, Olsen JH. Psychological stress, cancer incidence and mortality from non-malignant diseases. *Br J Cancer* 1997;75:144-8.
5. Achat H, Kawachi I, Byrne C et al. Prospective study of job strain and risk of breast cancer. *Int J Epidemiol* 2000;29:622-8.
6. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J et al. Stress of daily activities and risk of breast cancer: a prospective cohort study in Finland. *Int J Cancer* 2001;91:888-93.
7. Levav I, Kohn R, Iscovich J et al. Cancer incidence and survival following bereavement. *Am J Public Health* 2000;90:1601-7.
8. Fang F, Fall K, Sparén P et al. Risk of infection-related cancers after the loss of a child. *Cancer Res* 2010;71:116-22.

## AKADEMISKE AFHANDLINGER



Anne-Mette Bay Bjørn:

### Use of corticosteroids in pregnancy – with special focus on the relation to congenital malformations in offspring and miscarriage

Ph.d.-afhandling

**E-MAIL:** annbjor@rm.dk

**UDGÅR FRA:** Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.

**FORSVARET FINDER STED:** den 31. januar 2012, kl. 9.00, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Olof Palmes Alle 43-45, Aarhus.

**BEDØMMERE:** Lisbet Ambrosius Christensen, Søren Friis og Leiv Bakketeig.

**VEJLEDERE:** Henrik Toft Sørensen, Mette Nørgaard, Vera Ehrenstein og Ellen Aagaard Nøhr.



Mads Klein:

### Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal anastomotic leakage

Ph.d.-afhandling

**E-MAIL:** madsklein1@gmail.com

**UDGÅR FRA:** Center for Perioperativ Optimering, CPO, Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, Herlev Hospital.

**FORSVARET FINDER STED:** den 27. januar 2012, kl. 14.00, Lille auditorium, Herlev Hospital, Herlev.

**BEDØMMERE:** Ingvar Syk, Claus Hovendal og Per Jess.

**VEJLEDERE:** Ismail Gögenur og Jacob Rosenberg.