

3 De rol van psychologische factoren bij het ontstaan en beloop van kanker

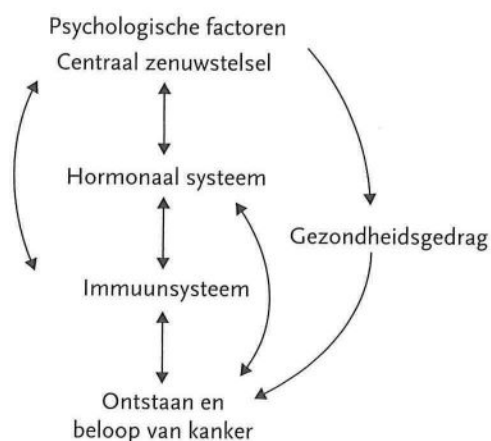
Bert Garssen

3.1 Inleiding

Na ruim zestig jaar onderzoek is de vraag of psychologische factoren van invloed zijn op het ontstaan en beloop van kanker nog steeds niet definitief beantwoord. Deze vraag is niet alleen van belang voor onderzoekers, maar ook voor patiënten en hun zorgverleners. De interesse van patiënten over oorzaken omtrent het ontstaan van kanker en de mogelijke eigen rol daarin is begrijpelijk, maar kan ook negatieve kanten hebben. Zo kan het idee dat een 'fighting spirit' zou bijdragen tot genezing, ertoe leiden dat sommigen zich gedwongen voelen een dergelijke copingstijl te vertonen, zelfs als deze stijl niet overeenkomt met iemands persoonlijkheid. Kankerpatiënten die het ontstaan van hun kanker toeschreven aan psychologische factoren, zoals 'belasting door familieproblemen' of 'emotioneel repressief zijn', ervaren meer distress en minder hoop dan andere patiënten (Faller et al., 1996).

In dit hoofdstuk schetsen we de huidige stand van zaken. Eerst komt de vraag aan bod hoe psychologische factoren een invloed zouden kunnen hebben op het ontstaan en beloop van kanker. Vervolgens bespreken we wat longitudinale studies op dit gebied opgeleverd hebben met betrekking tot de vraag of een dergelijke invloed bestaat, en zo ja bij welke soorten psychologische predictoren en bij welke soorten kanker een dergelijke invloed optreedt. Daarna gaat het om effecten van psychologische interventies op het beloop van kanker. De afsluiting is een poging de stand van zaken op te maken.

3.2 Mediatoren



Figuur 3.1 Vereenvoudigd model van de paden waarlangs psychologische factoren kanker kunnen beïnvloeden.

3.2.1 Fysiologische mediators

Alleen als duidelijk is langs welke wegen een effect teweeggebracht zou kunnen worden, heeft de veronderstelling dat psychologische factoren een effect hebben op het ontstaan en het beloop van kanker betekenis. Er zijn twee soorten 'mediërende mechanismen': fysiologische mediators en gezondheidsgedrag.

Voor de fysiologische paden waarlangs psychologische factoren een invloed kunnen uitoefenen zijn drie modellen voorgesteld. Eén model oppert dat de activiteit van het immuunsysteem wordt geremd langs hormonale weg. Dit wordt aangeduid als immunosuppressie. Het tweede model veronderstelt een direct hormonaal effect. Een derde model suggereert een remmend effect op DNA-herstelmechanismen.

Immunosuppressie

Er is wel geopperd dat de rol van het immuunsysteem bij het bedwingen van tumorontwikkeling bescheiden is. Er zijn verschillende redenen voor deze veronderstelling. Tumorcellen hebben een sterk vermogen tot mutatie. Door de kenmerken te veranderen waarmee ze herkend worden door immuuncellen, kunnen ze ontsnappen aan verdeling. Tevens kunnen tumorcellen de effectiviteit van immuuncellen onderdrukken. Ook zijn sommige soorten kanker omhuld door een bindweefsel laag, waardoor ze onbereikbaar zijn voor immuuncellen. Ten slotte kan kankerweefsel zo snel groeien dat het niet meer in toom te houden is door het immuunsysteem. Sceptis over het belang van het anti-tumoreffect van het immuunsysteem betreft vooral de invloed van immuuncellen op de groei van solide kankers. Het immuunsysteem speelt echter een duidelijke rol bij het beperken van metastasen. De meeste tumorcellen die in de bloedsomloop terechtkomen, worden binnen 24 uur te gronde gericht.

Als de activiteit van het immuunsysteem wordt onderdrukt, blijkt de kans op het ontstaan van kanker wel zeker te zijn toegenomen. Immunosuppressie wordt toegepast bij orgaantransplantatie en treedt op bij hiv/aids. In beide gevallen werd vaker een toename gevonden, vooral van virusgerelateerde soorten kanker, zoals cervixkanker (Grulich et al, 2007). Een licht verhoogd risico werd echter ook waargenomen bij veel andere typen kanker.

Als virussen niet voldoende bestreden kunnen worden door het immuunsysteem ontstaan chroni-

sche ontstekingen. Deze kunnen bijdragen tot het ontstaan van sommige typen kanker. De rol van het immuunsysteem lijkt vooral te liggen in het onderdrukken van de belasting door virussen.

Psychologische factoren kunnen de activiteit van het immuunsysteem beïnvloeden, wat al lang en in vele studies is aangetoond (Segerstrom & Miller, 2004). Dat geschiedt doordat vanuit de hersenen een boodschap naar hormonale systemen wordt gestuurd, waardoor uiteindelijk meer cortisol, adrenaline en noradrenaline in het bloed verschijnt. Deze hormonen remmen immuunfuncties (Shakhar & Ben-Eliyahu, 2003). Ook worden boodschappen rechtstreeks via zenuwbanen naar lymfeweefsel gestuurd. Deze signalen kunnen aanzetten tot onderdrukking van immuunactiviteit. Als vanuit de hersenen langdurig de boodschap tot immunosuppressie wordt verzonden kan dit de kans op het ontstaan van kanker, metastasering en mortaliteit verhogen.

Ontstekingsreacties

Immuuncellen scheiden zogenaamde pro-inflammatoire cytokines af, die ontstekingsreacties bevorderen. Op de korte termijn is dit bevorderlijk voor de gezondheid bij infecties en verwondingen. Als de ontstekingsreactie na enige tijd niet wordt teruggedraaid, kunnen ze echter het ontstaan van ziekten bevorderen, waaronder kanker (Mantovani et al., 2008). Deze ontstekingsreacties kunnen overigens ook de oorzaak zijn voor het optreden van vermoeidheid, slaapstoornissen en depressie tijdens en na medische behandeling (Irwin et al., 2013).

Psychologische stress kan via hormonale paden de activiteit van het immuunsysteem beïnvloeden en ontstekingsreacties teweegbrengen. Deze reacties kunnen dus een schakel zijn in de keten die loopt van psychosociale factoren naar het ontstaan en beloop van kanker. Dit proces kan nog verhevigd worden doordat ontstekingsreacties op hun beurt kunnen leiden tot slaapstoornissen en depressie.

Directe hormonale beïnvloeding

Sommige hormonen kunnen een stimulerende of remmende invloed uitoefenen op kankercellen die receptoren voor hormonen bezitten. Dit geldt voor kankercellen in de borst, het endometrium en de prostaat. De belangrijkste hormonen voor de transformatie tot kankercellen in de borst en het endometrium zijn estrogeen en progesteron. De cruciale factoren voor borstkanker zijn alle gerelateerd aan lange blootstelling aan estrogeen en progesteron:

vroege eerste menstruatie, late eerste zwangerschap en late menopauze (Beral et al., 2012). Androgenen spelen vermoedelijk een rol bij de ontwikkeling van prostaatkanker.

Hormonen kunnen ook van belang zijn bij het ontstaan van virusgerelateerde kankersoorten. Alle menselijke kankervirussen zijn gevoelig voor cortisol, adrenaline en noradrenaline. Deze hormonen kunnen latente kankervirussen reactiveren en de interactie tussen kanker en immuuncellen afremmen (Antoni et al., 2006).

Depressie lijkt te leiden tot verlaging van estrogeenniveau, een factor die samenhangt met een lagere kans op borstkanker. Soms werd geen verband gevonden tussen psychologische stressfactoren en het risico op borstkanker. De reden daarvoor kan zijn een tegengesteld effect van immunosuppressie en de verlaagde blootstelling aan estrogeen. Darmcellen bezitten ook functionele estrogeenreceptoren, wat suggereert dat estrogeen ook een rol zou kunnen spelen bij het ontstaan van darmkanker. De onderdrukking van estrogeensynthese door blootstelling aan stressfactoren zou daarom tegen darmkanker kunnen beschermen. In één studie werd inderdaad gevonden dat stress een lager risico op darmkanker voorspelde bij vrouwen, hoewel niet bij mannen (Nielsen et al., 2008). Dit sekseverschil zou als oorzaak kunnen hebben dat estrogeen bij vrouwen een belangrijkere rol speelt.

Herstel DNA-beschadiging

Psychologische stress kan bij mensen het vermogen tot herstel van DNA-schade beïnvloeden (Antonova et al., 2011). Het BRCA1-gen is een belangrijke regulator van het DNA-herstel en de activiteit van dit gen wordt gereduceerd door cortisol (Antonova et al., 2011).

Feitelijke mediatie door fysiologische mechanismen

Zijn immunologische of hormonale veranderingen nu feitelijk mediators tussen psychologische factoren en het ontstaan en beloop van kanker? De enkele studie die daarnaar gedaan is, betreft het effect van ongunstige meegemaakte situaties in de jeugd (Steel et al., 2020). De overlevingsduur bleek korter te zijn bij kankerpatiënten die ernstige problemen tussen de ouders hadden ervaren in vergelijking tot patiënten zonder deze traumatische ervaringen. Er was één immunologische variabele die samenhang met de overlevingsduur, namelijk de cytokine IL-2. Dit is een signaalstof die het immuun-



systeem aanzet tot activiteit. Een verlaagd Il-2-niveau bleek een schakel tussen de negatieve jeugdervaring en de kortere overlevingsduur.

3.2.2 Leefstijl

De mogelijkheid dat fysiologische mechanismen de verbindende schakel vormen tussen psychologische factoren en het ontstaan en beloop van kanker kreeg vaak de meeste aandacht. Gedragsfactoren als tussenschakel vormen echter een plausibel alternatief. Depressie, angst, de ervaring van ingrijpende gebeurtenissen, gebrek aan sociale steun en een repressieve copingstijl kunnen schadelijk gezondheidsgedrag versterken, zoals roken, verhoogde alcoholconsumptie, te veel of slecht eten, inactiviteit, te laat een arts raadplegen en zich slecht aan medische voorschriften houden. Elk van deze factoren kan het ontstaan en beloop van kanker beïnvloeden (zie ook hoofdstuk 32).

Er zijn twee overzichten verschenen waarin geschat werd in hoeverre gezondheidsgedrag bijdraagt tot het ontstaan en beloop van kanker (Ott et al., 2011; Parkin et al., 2011). Roken is de leidende risicofactor, volgens het eerste overzicht, vooral voor kanker van de mond, strottenhoofd, slokdarm en longen. Roken zou de belangrijkste oorzaak voor 65%-86% van deze soorten kanker zijn. Roken speelt echter ook een rol bij het ontstaan van kanker in de maag, lever, pancreas, blaas en nier. Daarnaast is er een invloed van alcoholconsumptie (vooral voor kanker in de mond, strottenhoofd en lever), weinig inname van fruit en groente (vooral voor kanker in de mond, strottenhoofd, slokdarm en maag) en voor inactiviteit (vooral voor borst- en darmkanker).

Een belangrijke factor die een negatieve invloed op het gezondheidsgedrag kan uitoefenen is depressie. Depressie bleek samen te hangen met weinig dagelijkse lichamelijke inspanning, eetbuien en weinig inname van fruit en groenten (Verger et al., 2009). Depressie en/of angst bleek ook gepaard te gaan met veel roken, obesitas, fysieke inactiviteit en overmatig alcoholgebruik (Strine et al., 2008). Ongezond gedrag als gevolg van psychosociale factoren zou dus het risico op het ontstaan van kanker kunnen vergroten.

Hoe trouw men zich houdt aan een voorgeschreven medische behandeling is afhankelijk van psychologische factoren. Dat is belangrijk om te weten, want therapietrouw is een belangrijke factor voor mortaliteit. Door hormonale behandeling kan men

last krijgen van lichamelijke klachten, terwijl het effect op de ziekte niet gevoeld wordt. Ook is hormonale therapie gericht op het voorkomen van ziekte in de toekomst in plaats van het opheffen van bestaande lichamelijke problemen. Beide factoren betekenen dat therapietrouw niet vanzelfsprekend is. Bij vrouwen met borstkanker die hormonale therapie ontvingen, bleek dat hoe hoger het depressieniveau, des te minder trouw de hormonale behandeling werd volgehouden (Bright & Stanton, 2018).

3.2.3 Conclusie effect psychologische factoren via fysiologische mediators en via leefstijl

Zowel via fysiologische weg als via gezondheidsgedrag kunnen psychologische factoren effect hebben op het ontstaan en beloop van kanker, maar of het werkelijk zo gaat, is nog te weinig onderzocht om een definitief antwoord te geven.

3.3 Onderzoek naar de rol van psychologische factoren bij het ontstaan en beloop van kanker

Hiervoor werd duidelijk dat psychologische factoren in principe van invloed kunnen zijn op het ontstaan en beloop van kanker, maar gebeurt dat in feite ook? Dat komt in dit deel aan de orde, maar eerst moet uitgelegd worden welk soort onderzoek zo'n effect zou kunnen aantonen.

3.3.1 Onderzoeksmethoden

Om de invloed van psychologische factoren op het ontstaan en beloop van kanker te onderzoeken zijn longitudinale studies nodig, waarbij op een bepaald moment de psychologische eigenschappen of condities van gezonde personen zijn vastgesteld en vele jaren later is nagegaan wie kanker heeft gekregen en wie niet, of nog veel later: wie aan kanker is overleden en wie niet. Een longitudinale studie kan ook beginnen bij mensen die kanker hebben gekregen om vele jaren later vast te stellen hoe het beloop van de ziekte is geweest.

Bij cross-sectionele studies worden psychologische factoren en de ziekte-toestand op hetzelfde moment bepaald. Je kunt dan niet vaststellen of de psychologische factor, zoals depressie, bijdroeg aan het ontstaan van kanker, of dat – in dit voorbeeld – depressie het gevolg is van het hebben van kanker. Bij semi-prospectieve studies worden psychologi-

sche factoren gemeten voordat de diagnose is vastgesteld. In de aanloop naar de diagnose hebben mensen echter vaak een vermoeden over de uitslag en die bleek in de overgrote meerderheid van de gevallen juist te zijn (Schwarz & Geyer, 1984). De vermoede diagnose lijkt dus de psychologische toestand te beïnvloeden, eerder dan dat de psychologische toestand een effect op kankerontwikkeling zou hebben gehad.

Om de resultaten van meerdere studies samen te vatten, wordt een meta-analyse gebruikt. Daarop is onderstaand overzicht gebaseerd. Je zou ook simpelweg het aantal studies met een bepaalde uitkomst kunnen tellen. Een meta-analyse geeft echter een betrouwbaarder beeld. Eén van de voordelen van de meta-analytische methode is dat de grotere studies meer gewicht in de schaal leggen. Het grootste voordeel is echter dat een meta-analyse een eerlijker antwoord geeft dan de simpele 'telmethode'. Om een voorbeeld te noemen: Tien studies die geen van alle een significant effect uitwijzen, maar waarvan de uitslag altijd in dezelfde richting gaat, kunnen in een meta-analyse toch – en terecht – tot een significante uitkomst leiden.

De beste aanpak levert een zogenoemde 'Individual Participant meta-analysis', die in drie publicaties is toegepast (Batty et al., 2017; Heikkilä et al., 2013; Jokela et al., 2014). Daarbij worden instituten betrokken die studies op vrijwel dezelfde wijze uitvoeren, met name dezelfde soort vragenlijsten gebruiken en dezelfde bewerkingen op de gegevens toepassen.

Psychologische condities die gebruikt worden als voorspellers zouden het gevolg kunnen zijn van kanker die al wel aanwezig was, maar nog niet was gedetecteerd. Om verwarring te voorkomen wordt vaak het eerste jaar of de eerste jaren nadat een psychologische factor werd gemeten buiten beschouwing gelaten. Deze correctie is echter slechts toegepast in enkele van de hieronder genoemde meta-analyses (Batty et al., 2017; Heikkilä et al., 2013; Jokela et al., 2014).

3.3.2 Onderzoeksuitkomsten

In tabel 3.1 zijn twaalf meta-analyses weergegeven. Het aantal studies dat in deze analyses werd samengevat liep uiteen van 6 tot 51 en omvatte tienduizenden, vaak ook honderdduizenden deelnemers en in twee meta-analyses meer dan een miljoen deelnemers. Om tot een overzichtelijk resultaat te komen hebben de meeste van deze meta-analyses zich be-

perkt tot één psychologische conditie of tot één soort kanker. Zes meta-analyses beperkten zich tot depressie of angst en drie meta-analyses richtten zich uitsluitend op borstkanker.

De meta-analyses richtten zich op het ontstaan van kanker (9) of op het beloop van kanker (3). Bij onderzoek naar het beloop van kanker bepaalt men de mortaliteit of overlevingsduur. Bij mortaliteit wordt na zekere tijd vastgesteld hoeveel patiënten nog in leven zijn en hoeveel er zijn overleden. Bij overlevingsduur wordt na zekere tijd vastgesteld hoelang iedere patiënt nog geleefd heeft. Vier meta-analyses onderzochten de mortaliteit van eens gezonde personen. In feite bepaalt men dan het ontstaan én het beloop van kanker in één maat. In alle gevallen gaat het om kankerspecifieke mortaliteit en niet om totale mortaliteit. In het laatste geval kan de patiënt zijn overleden aan kanker, maar ook door een geheel andere oorzaak, en dat geeft een onzuiver beeld.

Om een kader te scheppen waarbinnen de meta-analytische uitkomsten geplaatst kunnen worden, grijpen we terug op onze eigen analyses. Die zijn gebaseerd op het tellen van studies met significante uitkomsten in de ene of de andere richting en van studies die geen effect vonden. De bezwaren daartegen hebben we al genoemd, maar in onze analyse zijn veel verschillende psychologische factoren en veel soorten kanker onderzocht. Daarmee wordt een breed kader geschapen. Ook omvatten onze analyses meer studies dan in welk van de meta-analyses dan ook, namelijk 69 studies naar het ontstaan van kanker (Garssen et al., 2013) en 45 studies naar het verloop van kanker (Garssen, 2004).

Psychologische predictoren

A. Ontstaan van kanker

Wat betreft het ontstaan van kanker was de slotsom in onze analyse dat voor geen enkele factor geheel overtuigend een effect was aangetoond. Een relatie met het ontstaan van kanker werd het vaakst gevonden voor een depressieve stoornis als predictor. Mogelijk was er ook een effect van verlieservaring (de dood van een naaste of scheiding van de ouders op jonge leeftijd), het ervaren van weinig sociale steun, depressieve stemming, repressie en pessimisme. Weinig tot geen aanwijzingen werden gevonden voor 'life events' anders dan verlieservaringen, stress door werk of mantelzorg, negatieve stemming anders dan depressie en de persoonlijkheids-

Tabel 3.1 Meta-analyses naar de rol van psychologische factoren bij het ontstaan en beloop van kanker, onderzocht in longitudinale studies.

Auteurs en soort steekproeven	Nr studies	Nr deelnemers	Predictoren	Soort kanker	Uitkomsten
Oerlemans et al. (2007) • Gezonde personen	13	127.840	Depressieve stoornis	Verschillende soorten kanker en borst-, long-, colon- en prostaat-kanker apart	• Alle kankersoorten tezamen: geen effect op ontstaan van kanker • Ook geen effect voor de vier kankersoorten apart • Eerste jaar/jaren geëxcludeerd?: nee
Chida et al. (2008) I. Ontstaan van kanker: • Gezonde personen	I. 33 II. 30 III. 22	I. >100.000 ? II. ?	Stressge-relateerde factoren	Alle soorten kanker tezamen en 9 (I en II) en 4 (III) kankersoorten apart	I. Grotere kans op ontstaan voor alle kankersoorten tezamen, ook indien gecontroleerd voor gezondheidsgedrag • Voor longkanker nam het risico toe, maar voor schildklierkanker nam het af • Geen effect voor kanker aan borst, maag, darm, prostaat, huid, lymfe of bloed en vrouwelijke geslachtsorganen • Eerste jaar/jaren geëxcludeerd?: nee II. Kortere overlevingsduur (beloop) voor alle kankersoorten tezamen en voor borst-, long-, lever- en hoofd- en nekanker, maar niet indien gecontroleerd voor gezondheidsgedrag • Geen effect voor kanker aan maag, hersenen, huid en vrouwelijke geslachtsorganen • Eerste jaar/jaren geëxcludeerd?: nee III. Alleen grotere mortaliteit (ontstaan en beloop) voor alle soorten kanker tezamen; niet voor kanker aan borst, longen, maag en darm apart • Eerste jaar/jaren geëxcludeerd?: nee
Chida en Steptoe (2008) • Kankerpatiënten	6	?	Welzijn	Alle soorten kanker	I, II & III effect van depressie; alleen bij II & III effect van 'life stress' en 'stress-prone personality' or poor coping style^A; alleen bij III ook effect van andere vormen van distress dan depressie of lage levenskwaliteit. Geen effect van sociale steun bij I, II of III • Geen effect op kankerspecifieke mortaliteit (beloop), ook niet indien gecontroleerd voor gezondheidsgedrag • Eerste jaar/jaren geëxcludeerd?: nee
Heikkilä et al. (2013) • Gezonde personen • Individual participant meta-analysis	12	116.056	Stress door werk	Vier soorten kanker	• Geen effect op ontstaan van alle soorten kanker tezamen, noch voor kanker in borst, longen, darmen en prostaat^B • Eerste jaar geëxcludeerd
Jokela et al. (2014) • Gezonde personen • Individual participant meta-analysis	6	Ontstaan: 42.843 Mortaliteit: 21.835	Persoonlijkheid: extraversie, neuroticisme, aangenaamheid, plichtsbewust, en openstaan voor ervaringen	Zes soorten kanker	• Ontstaan: Geen effect voor alle soorten kanker tezamen, noch voor kanker in borst, longen, darmen, prostaat, huid en bloed^B • Idem voor kankerspecifieke mortaliteit (ontstaan en beloop) • Beide conclusies bleven bestaan als eerste twee jaar werden uitgesloten
Sun et al. (2015) • Gezonde personen	11	182.241	Depressie en depressieve stoornis	Borstkanker	• Geen effect op ontstaan van borstkanker • Eerste jaar/jaren geëxcludeerd?: nee

Auteurs en soort steekproeven	Nr studies	Nr deelnemers	Predictoren	Soort kanker	Uitkomsten
Ahn et al. (2016) • Populatiesteekproeven en psychiat. pts vs niet-psychiat. pts.	9 ^a	?	Depressieve stoornis	Negen soorten kanker	• Effect op ontstaan van kanker, doch alleen in studies met lage kwaliteit (!). Conclusie auteurs: geen effect • Effect voor longkanker, maar niet voor kanker in borst, hersenen, mond, darmen, lever, prostaat, huid en bloed • Eerste jaar/jaren geëxcludeerd?: nee
Batty et al. (2017) • Gezonde personen • Individual participant meta-analysis	16	163.363	Distress	Alle soorten kanker	• Meer kankerspecifieke mortaliteit (ontstaan en beloop) voor alle kankersoorten samen en voor non-hodgkinlymfom, leukemie en kanker aan borst, slokdarm, maag, darmen, blaas, pancreas, ovarium, prostaat en andere soorten kanker^B • Geen effect bij mesothelioom, ziekte van Kahler en kanker aan longen, hersenen, lever en nier^B • Geen effect bij rokengerelateerde kanker, wél een effect bij niet-rokengerelateerde kanker^B • Deze uitkomsten golden voor de hoogste stresswaarden • Effecten bleven bestaan bij exclusie van eerste paar jaar
Jia et al. (2017) • Gezonde personen	25	1.469.179	Depressieve stoornis	Alle soorten kanker tezamen en 5 soorten apart	• Grotere kans op ontstaan voor alle soorten kanker tezamen en voor kanker aan longen en lever • Geen effect voor kanker aan borst, prostaat en darm • Eerste jaar/jaren geëxcludeerd?: nee
Bahri et al. (2019) • Gezonde vrouwen	11	?	Life events	Borstkanker	• Life events vergroten de kans op ontstaan borstkanker • Eerste jaar/jaren geëxcludeerd?: nee
Wang et al. (2020) • Patiënten met borstkanker	17	282.203	Depressie en angst; symptoom-schalen en diagnoses	Borstkanker	• Bij depressieve stoornis grotere kans op recidief en overlijden aan borstkanker (beloop); geen effect bij gebruik van schalen voor depressieve symptomen • Bij depressie grotere kans op overlijden aan borstkanker (geen onderscheid mogelijk tussen gebruik van diagnose of schalen) • Bij angst grotere kans op recidief, maar geen effect op borstkankerspecifieke mortaliteit (geen onderscheid mogelijk tussen gebruik van diagnose of schalen) • Eerste jaar/jaren geëxcludeerd?: nee
Wang et al. (2020) • Ontstaan: Gezonde personen • Mortaliteit: Gezonde personen en kankerpatiënten	51	2.611.907	Depressie en/of angst; symptoom-schalen en diagnoses	Alle soorten kanker tezamen en wat ontstaan betreft 21 soorten kanker apart en 7 wat betreft mortaliteit	• Effect op ontstaan van kanker bij alle soorten tezamen en bij kanker aan long, mond, prostaat en huid • Geen effect bij kanker in hersenen, borst, strottenhoofd, slokdarm, darm, maag, nier, blaas, lever, pancreas, vrouwelijke geslachtsorganen, schildklier en bloed • Wel effect bij lange follow-up (≥ 10 jaar) en bij mannen; niet bij korte follow-up en vrouwen • Geen effect bij gebruik van symptoomschalen, wél bij diagnoses • Effect op kankerspecifieke mortaliteit (ontstaan en beloop): effect bij alle soorten tezamen en bij kanker aan borst, longen, darm, nier, prostaat, blaas en bloed • Zowel bij aanvankelijk gezonden als bij kankerpatiënten • Zowel effect bij gebruik van symptoomschalen als bij toepassing van diagnoses • Eerste jaar/jaren geëxcludeerd?: nee

A. 'Life stress' bij Chida et al. (2008) betreft een combinatie van dood van een naast familielid, scheiding van de ouders, andere vormen van ernstige levensgebeurtenissen, mantelzorgstress, dagelijkse stress en werkstress. 'Stress-prone personality' betreft een brede verzameling stressveroorzakende persoonlijkheidstrekken.

B. Gecorrigeerd voor leeftijd, sekse, socio-economische status of opleidingsniveau, BMI, roken en alcoholconsumptie (Batty et al., 2017; Heikkilä et al., 2013; Jokela et al., 2014 – ontstaan van kanker).

factoren neuroticisme en extraversie (Garssen et al., 2013).

Het effect voor depressieve stoornis werd bevestigd in drie meta-analyses (Ahn et al., 2016; Jia et al., 2017; Y. H. Wang et al., 2020), doch niet in één andere meta-analyse, die echter uitsluitend op borstkanker was gericht (Sun et al., 2015). Eveneens in overeenstemming met onze bevindingen is het geringere effect als depressieve stemming in plaats van depressieve stoornis als voorspeller werd gebruikt. Overeenstemming is er ook wat betreft de afwezigheid van een effect van stress door werk (Heikkilä et al., 2013) en van persoonlijkheidsfactoren (Jokela et al., 2014). Eén meta-analyse vond geen effect van sociale steun (Chida et al., 2008) en een andere wel een effect van life events (Bahri et al., 2019). Het laatste komt niet overeen met onze conclusie.

B. Beloop van kanker

Wat betreft het beloop van kanker was wederom de conclusie van onze analyse dat voor geen enkele factor geheel overtuigend een effect was aangetoond. Het vaakst werd een relatie gevonden voor minimalisering van de impact van de ziekte en de neiging tot hulpeloosheid, hopeloosheid of pessimisme. Opvallend was dat minimaliseren een gunstig effect leek te hebben op het beloop van kanker. Van meerdere factoren werd een effect niet overtuigend aangetoond, maar toch niet geheel uit te sluiten: verlieservaringen, minimale sociale relaties, repressie van negatieve emoties en distress of een psychiatrische diagnose. Weinig tot geen aanwijzingen voor een effect werd gevonden voor de copingstijl 'fighting spirit', voor actieve of vermijdende coping en voor life events. Enkele studies vonden een effect van persoonlijkheidsfactoren, hoewel telkens voor andere, en veel studies vonden geen effect (Garssen, 2004).

De meta-analyses vonden geen effect voor sociale steun (Chida et al., 2008) en persoonlijkheidsfactoren (Jokela et al., 2014), wat overeenkomt met onze resultaten. In tegenstelling met onze uitkomsten werd wel een effect gevonden voor distress en depressieve stemming (Batty et al., 2017; Chida & Steptoe, 2008; Y. H. Wang et al., 2020) en depressieve stoornis (X. Wang et al., 2020; Y. H. Wang et al., 2020).

Helaas is de invloed andere genoemde factoren in geen enkele meta-analyse onderzocht: verlieservaringen en copingstijlen (minimaliseren, repressie van negatieve emoties, fighting spirit, neiging tot

hulpeloosheid/hopeloosheid/pessimisme en actieve of vermijdende coping).

Samenvattend is er maar één factor die vaak naar voren komt en van invloed lijkt te zijn op het ontstaan en beloop van kanker, namelijk depressieve stoornis en wat minder duidelijk tevens depressieve stemming.

Soorten kanker en psychologische predictoren

A. Ontstaan van kanker

Wat betreft het ontstaan van kanker kwamen we in ons review tot de volgende slotsom: Het vaakst werd een psychologisch effect gezien voor darm- en longkanker. Ook als gecontroleerd werd voor roken, alcoholgebruik en lichamelijke inspanning, bleef het effect voor darmkanker bestaan, maar daalde het aantal studies met het verwachte effect aanzienlijk voor longkanker. De enkele studies die rokengerelateerde soorten kanker samenvatten, lieten vaak een effect zien, zolang niet voor roken werd gecontroleerd, terwijl bij niet-rokengerelateerde soorten kanker geen effect werd gezien.

Relatief weinig studies vonden een effect van psychologische factoren voor kanker in de mond, schildklier, maag, einddarm, prostaat, vrouwelijke geslachtsorganen en bloed en bij maligne melanoma. Voor borstkanker werden eveneens weinig effecten gevonden, bovendien waren er vijf studies waarin een gunstig effect van negatieve psychologische condities werd gevonden (Garssen et al., 2013).

In de meta-analyses werd eveneens relatief vaak een effect voor het ontstaan van longkanker gevonden. Een effect leek niet waarschijnlijk voor kanker in de borst, prostaat, bloed of lymfe, hersenen, maag, darmen, prostaat, vrouwelijke geslachtsorganen en huid. Er is maar één uitkomst verschillend met de uitkomsten van ons review, namelijk voor darmkanker. De meta-analytische uitkomst dat psychologische factoren geen of weinig invloed uitoefenen op het ontstaan van darmkanker, past eigenlijk veel beter bij wat we eerder beschreven onder het kopje 'Directe hormonale beïnvloeding'. Daar ging het om de tegengestelde effecten van stresshormonen en estrogeen, wat van toepassing is op borstkanker en darmkanker. Deze tegengestelde effecten leiden ertoe dat voor borst- en darmkanker weinig of geen invloed van psychologische factoren is te verwachten.

De drie meta-analyses die geen effect voor longkanker vonden, controleerden alle voor gezond-

heidsgedrag, inclusief roken (Heikkilä et al., 2013; Jokela et al., 2014; Oerlemans et al., 2007), terwijl de vier meta-analyses die wél een effect aantoonden deze controle niet toepasten (Ahn et al., 2016; Chida et al., 2008; Jia et al., 2017; Y. H. Wang et al., 2020). Het gevonden effect bij onderzoek naar de rol van psychologische factoren bij het ontstaan van longkanker lijkt dus vooral toegeschreven te kunnen worden aan roken, niet aan psychologische factoren.

B. Beloop van kanker

In ons overzicht van studies naar de psychologische invloed op het beloop van kanker werden helaas niet veel soorten kanker onderscheiden. Het vaakst werd een effect voor longkanker gevonden. Effecten werden ook relatief vaak gevonden voor borstkanker, hematologische kankers en maligne melanoma. Er werd vaker een effect gevonden voor het beloop van kanker dan voor het ontstaan van kanker (Garssen, 2004). Er zijn te weinig meta-analyse uitgevoerd waarin alleen naar het beloop is gekeken om uitspraken te doen.

3.3.3 Gezondheidsgedrag

Gezondheidsgedrag lijkt veel van de effecten van psychologische factoren op het ontstaan en beloop van kanker te verklaren. Dat bleek al te gelden voor longkanker. Maar hoever reikt de invloed daarvan? Eén meta-analyse maakte een onderscheid tussen roken- en niet-rokengerelateerde kanker. Deze analyse richtte zich op mortaliteit, waarin ontstaan en beloop zijn samengenomen. Als niet gecontroleerd werd voor gezondheidsgedrag, waren de effecten van distress op de mortaliteit voor beide groepen kankers significant. Als wél gecontroleerd voor gezondheidsgedrag, inclusief roken, verdween het effect bij de rokengerelateerde soorten kanker, maar bleef bestaan bij de niet-rokengerelateerde soorten kanker (Batty et al., 2017). Gezien de uitkomsten bij deze tweede soort kanker mag de indruk dus niet ontstaan dat de invloed van psychologische factoren altijd verklaard zou kunnen worden door de rol van gezondheidsgedrag.

Een tweede meta-analyse vond wél een effect van werkstress op het ontstaan van longkanker als niet werd gecontroleerd voor gezondheidsgedrag, maar dit effect verdween als deze controle wel werd uitgevoerd (Heikkilä et al., 2013).

Wat zijn de rokengerelateerde soorten kanker? Behalve voor longkanker hangt ook het ontstaan

van kanker in de mond, strottenhoofd, luchtpijp en slokdarm vaak samen met roken. Daarnaast heeft roken ook invloed op het ontstaan van kanker in de maag, darmen, pancreas, lever, nieren, blaas, vrouwelijke geslachtsorganen en myeloïde leukemie.

3.3.4 Samenvatting onderzoek naar psychologische factoren en naar gezondheidsgedragingen bij het ontstaan en beloop van kanker

Er zijn maar weinig psychologische predictoren waarvan het effect is aangetoond. Er is maar één factor die vaak naar voren komt en van invloed lijkt te zijn op het ontstaan en beloop van kanker, namelijk depressieve stoornis en wat minder duidelijk tevens depressieve stemming. Het vaakst werd een invloed op longkanker gevonden, maar dit effect lijkt door roken veroorzaakt te worden. Een effect leek niet waarschijnlijk voor kanker in de borst, prostaat, bloed of lymfe, hersenen, maag, darmen, prostaat, vrouwelijke geslachtsorganen en huid.

3.4 Effecten gevonden in psychologische interventiestudies op mortaliteit en overlevingsduur

Interventiestudies zijn het meest overtuigend om de invloed van psychologische factoren op het beloop van kanker aan te tonen. De eerste studie op dit gebied verscheen bijna veertig jaar geleden. Sindsdien zijn er achttien studies gepubliceerd waarin het effect op mortaliteit en overlevingsduur werd onderzocht in gerandomiseerde en gecontroleerde psychologische interventies (RCT's). De meerderheid van de studies – 12 van de 18 – vond geen effect op de overlevingsduur.

Een meta-analyse zou echter een ander beeld kunnen geven. De steekproeven in de meeste onderzoeken waren niet erg groot en dan kan een klein effect niet significant blijken. Als dergelijke studies worden gebundeld in een meta-analyse kunnen kleine effecten, mits ze dezelfde richting uit wijzen, wel tot een significante uitslag leiden. Er zijn maar liefst acht meta-analyses verschenen (Mirosevic et al., 2019), maar we bespreken alleen de vier meest recente. Vrijwel alle studies die in de eerdere meta-analyses opgenomen zijn, staan ook in de meest recente. Zie tabel 3.2.

Ook na al die RCT's en meta-analyses is het beeld niet geheel duidelijk. Slechts één meta-analyse

Tabel 3.2 Meta-analyses van studies waarin het effect op het beloop van kanker is onderzocht.

Auteurs	Aantal studies	Aantal deelnemers	Soorten patiënten	Uitkomstmaten	Resultaten
1. Xia et al. (2014)	15	2041	Diverse soorten kanker, diverse stadia; 9 van de 15 studies bij borstkanker	Mortaliteit na 1, 2, 4 en 6 jaar	• Alleen effect na 2 jaar • Indien beperkt tot 7 studies met een totale interventieduur van minstens 30 uur: na 1 en 2 jaar effect
2. Fu et al. (2016)	13	2632	Diverse soorten kanker; 6 studies bij borstkanker	Mortaliteit na 1, 2 en 4 jaar	• Alleen effect na 1 en 2 jaar • Alleen effect voor groepsinterventies
3. Oh et al. (2016)	15	2940	Diverse soorten kanker; 8 studies bij borstkanker; diverse stadia	Overlevingsduur	• Alle studies samen: geen effect • Indien minder dan de helft van de patiënten zonder metastasen zijn: wel effect. Studies bij patiënten met metastasen: geen effect. • Wel effect bij psycho-educatie; niet bij 'supportive expressive' therapie en bij cognitieve gedragstherapie • Wel effect bij individuele therapie, niet bij groepstherapie • Duur van de interventie: geen effect • Alleen effect op de lange termijn (10-12 jaar)
Mirosevic et al. (2019)	12	2439	Diverse soorten kanker; 7 studies bij borstkanker; 5 studies bij patiënten met metastasen	Overlevingsduur	• Alle studies samen: effect • Hoe minder ongehuwden in de groep, des te groter het effect • Voor de vier studies met cognitieve gedragstherapie gold: wél effect bij een vroeg kankerstadium, niet bij een laat kankerstadium • Geen effect bij jonge patiënten (< 50 jaar); wél bij ouderen

vindt over alle onderzochte studies samen genomen een effect (Mirosevic et al., 2019). Het is echter mogelijk dat alleen bepaalde soorten interventies effect hebben en alleen onder bepaalde condities.

- Eén meta-analyse vond een effect bij psycho-educatie (Oh et al., 2016) en een andere meta-analyse vond juist een effect bij cognitieve gedragstherapie (Mirosevic et al., 2019).
- Eén meta-analyse vond een effect bij groepsinterventies (Fu et al., 2016), een ander juist bij individuele therapie (Oh et al., 2016).
- Twee meta-analyses vonden alleen een effect op de korte termijn (Fu et al., 2016; Xia et al., 2014), een ander alleen op de lange termijn (Oh et al., 2016).
- Toch nog een overeenstemming: twee meta-analyses vonden alleen een effect bij patiënten met een vroeg kankerstadium (Mirosevic et al., 2019; Oh et al., 2016).

- Een effect werd alleen gevonden bij langdurige therapie (Xia et al., 2014) en alleen bij oudere patiënten en vaker bij ongehuwden (Mirosevic et al., 2019).

Het succes van psycho-educatie lijkt redelijk overtuigend, want werd gevonden in een samenvatting van zes studies (Oh et al., 2016). Psycho-educatie betreft interventies waarbij de nadruk ligt op het verschaffen van informatie over de aard van de kanker, hoe met de ziekte om te gaan en de medische behandeling daarvan (zie hoofdstuk 21).

Deze interventievorm sprong er ook uit in studies waarbij het niet ging om overlevingsduur maar om distress als uitkomstmaat. In een meta-analyse (Zimmermann et al., 2007) werd het effect vergeleken van psycho-educatieve, cognitief-gedragmatige en ondersteunende interventies en ontspannings-training voor borstkankerpatiënten. Psycho-educatie deed het duidelijk beter dan de drie andere inter-

ventievormen. Interventies gegeven direct na de diagnose of operatie had een groter effect op vermindering van distress dan interventies gegeven tijdens vervolgbehandeling of lang na een behandeling. Patiënten met een vroeg stadium vertoonden een groter effect dan patiënten met een laat stadium, wat overeenkomt met de bevinding van twee eerder genoemde meta-analyses gericht op overlevingsduur (Mirosevic et al., 2019; Oh et al., 2016). Met psycho-educatieve interventies werd meer bereikt indien gegeven door medische stafleden dan door psychologen.

3.4.1 Immunologische interventie-effecten

Er is ook onderzocht of psychologische interventies bij mensen met kanker leiden tot immunologische veranderingen. Uit een meta-analyse van 29 studies (Zhang et al., 2019) bleek dat effecten vooral bij cognitieve gedragstherapie optraden en wat minder bij 'mindbody'-therapie en psychologische steun, maar niet bij stressmanagement. De immunologische effecten werden waargenomen als de psychologische therapie tijdens de medische behandeling werd gegeven, wanneer het immuunsysteem door de behandeling is gecompromitteerd, maar niet als de therapie later werd gegeven.

3.4.2 Samenvatting effecten psychologische interventie

Ook wat interventiestudies betreft, lijkt het zoeken naar een speld in de hooiberg. Een effect op het beloop van kanker is niet uit te sluiten, maar overtuigend zijn de resultaten allerm minst. Het meest is te verwachten wat verlenging van de levensduur betreft van psycho-educatie, vooral bij mensen met kanker in een vroeg stadium. De enkele studie naar immunologische effecten van psychologische interventies laat wel een hoopvol resultaat zien.

3.5 Samenvatting en conclusies

Wetenschappers zullen blijven zoeken naar overtuigende bewijzen voor de invloed van psychologische factoren op het ontstaan en beloop van kanker. Geheel onterecht is dat niet. Er zijn immers enkele terreinen niet uitputtend onderzocht. De rol van traumatische ervaringen in de jeugd en de invloed van copingstijlen heeft onvoldoende aandacht gekregen. De rol van gebrek aan sociale steun zou ook

beter onderzocht kunnen worden. Zelden is aandacht besteed aan het gecombineerde effect van stressvolle situaties, zoals het interactieve effect van depressieve stemming en het ervaren van weinig sociale steun. Ook kan depressie een sterkere rol spelen bij mensen met overgewicht of die al veel roken.

Maar na vele studies en samenvattingen daarvan in de vorm van meta-analyses is een globale uitspraak mogelijk: er zijn tot nu toe weinig overtuigende aanwijzingen gevonden dat psychologische factoren invloed hebben op het ontstaan en beloop van kanker, mogelijk met als uitzondering de aanwezigheid van een depressieve stoornis.

Wat is de boodschap voor therapeuten en de patiënten die zij behandelen? Therapeuten zullen mensen met kanker niet in behandeling nemen met het vooruitzicht dat het hun levensduur zal verlengen, of hun ziekte zal genezen. Therapeuten helpen hun patiënten beter om te gaan met depressieve klachten, vermoeidheid, relatieproblemen, onzekerheid en andere psychologische problemen, kortom om – samengevat – de levenskwaliteit te verhogen, onafhankelijk van de vraag of deze factoren al dan niet van invloed zijn op het ontstaan en beloop van kanker.

Sommige patiënten opperen de vraag of hun instelling of hun karakter te maken heeft met hun ziekte. Het antwoord is nee. Persoonlijkheid bleek geen voorspellende factor. Voor zover (gebrek aan) 'vechten tegen de kanker' wel eens als factor werd genoemd: onderzoek toonde aan dat daarvan geen invloed uitgaat. Het minimaliseren van de impact van de ziekte lijkt een positieve factor, maar dat kun je moeilijk als advies meegeven. Aangezien patiënten die het ontstaan van kanker toeschrijven aan psychosociale factoren juist meer distress en minder hoop ervaren (Faller et al., 1996), is het verstandig deze overtuiging te temperen.

Referenties

- Ahn, H. K., Bae, J. H., Ahn, H. Y., & Hwang, I. C. (2016). Risk of cancer among patients with depressive disorder: a meta-analysis and implications. *Psychology, 25*, 1393-1399.
- Antoni, M. H., Lutgendorf, S. K., Cole, S. W., Dhabhar, F. S., Sephton, S. E., McDonald, P. G., Sood, A. K. (2006). Opinion - The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nature Reviews Cancer*, 6, 240-248.

- Antonova, L., Aronson, K., & Mueller, C. R. (2011). Stress and breast cancer: from epidemiology to molecular biology. *Breast Cancer Research*, 13, 208.
- Bahri, N., Najafi, T. F., Shandiz, F. H., Tohidinik, H. R., & Khajavi, A. (2019). The relation between stressful life events and breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Breast Cancer Research and Treatment*, 176, 53-61.
- Batty, G. D., Russ, T. C., Stamatakis, E., & Kivimaki, M. (2017). Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies. *BMJ-British Medical Journal*, 356, <https://doi.org/10.1136/bmj.j108>.
- Beral, V., Bull, D., Pirie, K., Reeves, G., Peto, R., Skegg, D., ... Lund, E. (2012). Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncology*, 13, 1141-1151.
- Bright, E. E., & Stanton, A. L. (2018). Prospective investigation of social support, coping, and depressive symptoms: a model of adherence to endocrine therapy among women with breast cancer. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 86, 242-253.
- Chida, Y., Hamer, M., Wardle, J., & Steptoe, A. (2008). Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nature Clinical Practice Oncology*, 5, 466-475.
- Chida, Y., & Steptoe, A. (2008). Positive psychological well-being and mortality: A quantitative review of prospective observational studies. *Psychosomatic Medicine*, 70, 741-756.
- Faller, H., Lang, H., & Schilling, S. (1996). Cancer-prone personality as a causal attribution: An expression of the spread of a maladaptive disease. Kausalattribution "Krebspersönlichkeit" - ein Ausdruck maladaptiver Krankheitsverarbeitung? *Zeitschrift für Klinische Psychologie Psychiatrie und Psychotherapie*, 44, 104-116.
- Fu, W. W., Popovic, M., Agarwal, A., Milakovic, M., Fu, T. S., McDonald, R., ... Chow, E. (2016). The impact of psychosocial intervention on survival in cancer: a meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 5, 93-106.
- Garssen, B. (2004). Psychological factors and cancer development: Evidence after 30 years of research. *Clinical Psychology Review*, 24, 315-338.
- Garssen, B., de Graeff, A., Dekker, J., van Leeuwen, F., & Visser, A. (2013). *Recommendations for future studies on the influence of psychological factors on cancer incidence*.
- Grulich, A. E., van Leeuwen, M. T., Falster, M., & Vajdic, C. M. (2007). Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*, 370, 59-67.
- Heikkilä, K., Nyberg, S. T., Theorell, T., Fransson, E. I., Alfredsson, L., Björner, J. B., ... Kivimäki, M. (2013). Work stress and risk of cancer: meta-analysis of 5700 incident cancer events in 116 000 European men and women. *BMJ-British Medical Journal*, 346, doi: 10.1136/bmj.f1165.
- Irwin, M. R., Olmstead, R. E., Ganz, P. A., & Hauge, R. (2013). Sleep disturbance, inflammation and depression risk in cancer survivors. *Brain Behavior and Immunity*, 30, S58-S67.
- Jia, Y., Li, F., Liu, Y. F., Zhao, J. P., Leng, M. M., & Chen, L. (2017). Depression and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Public Health*, 149, 138-148.
- Jokela, M., Batty, G. D., Hintsä, T., Elovainio, M., Hakulinen, C., & Kivimäki, M. (2014). Is personality associated with cancer incidence and mortality? An individual participant meta-analysis of 2156 incident cancer cases among 42 843 men and women. *British Journal of Cancer*, 110, 1820-1824.
- Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., & Balkwill, F. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature*, 454, 436-444.
- Mirosevic, S., Jo, B., Kraemer, H. C., Ershadi, M., Neri, E., & Spiegel, D. (2019). "Not just another meta-analysis": Sources of heterogeneity in psychosocial treatment effect on cancer survival. *Cancer Medicine*, 8, 363-373.
- Nielsen, N. R., Kristensen, T. S., Strandberg-Larsen, K., Zhang, Z. F., Schnohr, P., & Gronbaek, M. (2008). Perceived stress and risk of colorectal cancer in men and women: a prospective cohort study. *Journal of Internal Medicine*, 263, 192-202.
- Oerlemans, M. E., van den Akker, M., Schuurman, A. G., Kellen, E., & Buntinx, F. (2007). A meta-analysis on depression and subsequent cancer risk. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 3, 29.
- Oh, P. J., Shin, S. R., Ahn, H. S., & Kim, H. J. (2016). Meta-analysis of psychosocial interventions on survival time in patients with cancer. *Psychology & Health*, 31, 396-419.
- Ott, J. J., Ullrich, A., Mascarenhas, M., & Stevens, G. A. (2011). Global cancer incidence and mortality caused by behavior and infection. *Journal of Public Health*, 33, 223-233.
- Parkin, D. M., Boyd, L., & Walker, L. C. (2011). The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. Summary

- and conclusions. *British Journal of Cancer*, 105, S77-S81.
- Schwarz, R., & Geyer, S. (1984). Social and psychological differences between cancer and noncancer patients: Cause or consequence of the disease. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 41, 195-199.
- Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin*, 130, 601-630.
- Shakhar, G., & Ben-Eliyahu, S. (2003). Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: Could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Annals of Surgical Oncology*, 10, 972-992.
- Steel, J. L., Antoni, M., Pathak, R., Butterfield, L. H., Vodovotz, Y., Savkova, A., ... Geller, D. A. (2020). Adverse childhood experiences (ACEs), cell-mediated immunity, and survival in the context of cancer. *Brain Behavior and Immunity*, 88, 566-572.
- Strine, T. W., Mokdad, A. H., Dube, S. R., Baluz, L. S., Gonzalez, O., Berry, J. T., ... Kroenke, K. (2008). The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *General Hospital Psychiatry*, 30, 127-137.
- Sun, H. L., Dong, X. X., Cong, Y. J., Gan, Y., Deng, J., Cao, S. Y., & Lu, Z. X. (2015). Depression and the risk of breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16, 3233-3239.
- Verger, P., Lions, C., & Venteiou, B. (2009). Is depression associated with health risk-related behaviour clusters in adults? *European Journal of Public Health*, 19, 618-624.
- Wang, X., Wang, N., Zhong, L. D., Wang, S. Q., Zheng, Y. F., Yang, B. W., ... Wang, Z. Y. (2020). Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282,203 patients. *Molecular Psychiatry*, 25, 3186-3197.
- Wang, Y. H., Li, J. Q., Shi, J. F., Que, J. Y., Liu, J. J., Lappin, J. M., ... Bao, Y. P. (2020). Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Molecular Psychiatry*, 25, 1487-1499.
- Xia, Y., Tong, G. X., Feng, R., Chai, J., Cheng, J., & Wang, D. B. (2014). Psychosocial and behavioral interventions and cancer patient survival: hints of an adjusted meta-analysis. *Integrative Cancer Therapies*, 13, 301-309.
- Zhang, P., Mo, L., Li, X., & Wang, Q. Y. (2019). Psychological intervention and its immune effect in cancer patients: a meta-analysis. *Medicine*, 98, e17228.
- Zimmermann, T., Heinrichs, N., & Baucom, D. H. (2007). "Does one size fit all?" Moderators in psychosocial interventions for breast cancer patients: A meta-analysis. *Annals of Behavioral Medicine*, 34, 225-239.

