

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 19/02/2023.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA



“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Área de Concentração Estomatologia
Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP

JÉSSICA ARAÚJO FIGUEIRA

**Sex, pain, alcoholism and anxiety symptoms are predictive
for systemic cortisol levels in oral cancer patients**

Araçatuba – SP
2021

JÉSSICA ARAÚJO FIGUEIRA

**Sex, pain, alcoholism and anxiety symptoms are predictive
for systemic cortisol levels in oral cancer patients**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”- UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de “Doutora em Odontologia”- Área de Concentração Estomatologia.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Galera Bernabé

Coorientadora: Prof. Dra. Flávia Lombardi Lopes

**Araçatuba – SP
2021**

Catálogo-na-Publicação
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

F475s Figueira, Jéssica Araújo.
Sex, pain, alcoholism and anxiety symptoms are predictive for systemic cortisol levels in oral cancer patients / Jéssica Araújo Figueira. - Araçatuba, 2021
46 f. ; tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientador: Prof. Daniel Galera Bernabé
Coorientadora: Profa. Flávia Lombardi Lopes

1. Sistema hipotálamo-hipofisário 2. Glucocorticoides
3. Estresse psicológico 4. Ansiedade 5. Depressão
6. Neoplasias 7. Neoplasias de cabeça e pescoço
8. Neoplasias bucais
I. T.

Black D64
CDD 617.632

Dedico esta tese de doutorado, assim como foi com a dissertação de mestrado, à Dona Ana Cândida Pereira da Silva, exemplo de avó amorosa, dedicada, paciente e atenciosa, vencida pelo câncer muito cedo e um dos principais motivos da minha dedicação a este objetivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à **Deus**, por sua infinita bondade e misericórdia, que apesar de mim tem me sustentado e permitido a conquista de mais este sonho.

Agradeço aos meus pais, **Heldo** e **Luzinete**, pela dedicação e amor incondicional, por investirem em minha formação, por sempre acreditarem em mim e por muitas vezes sacrificarem seus sonhos em favor dos meus. Obrigada pelo exemplo de amor, caráter, respeito, força, gratidão e fé. Amo vocês!

Ao meu irmão **Heldo Jr.**, por ser meu exemplo desde criança. Por sempre me desafiar a fazer mais, a ser melhor e conquistar os meus objetivos pelos meus próprios esforços. Além de todo apoio e torcida. Agradeço a **Fairuzze**, minha cunhada, por chegar para somar em nossa família, por sempre estar disponível para qualquer situação e por ter gerado o nosso maior presente, a **Mariah**. Amo vocês!

Agradeço a minha pequena sobrinha, **Mariah**. Meu amor, a sua chegada foi um presente para todos nós. Sua vida me fez ressignificar o amor!

À **Juliana** e ao **Bruno**, meus amigos-irmãos, que sempre se fizeram presentes mesmo com a distância. Por me aturarem já há duas décadas, por toda parceria e bons momentos.

Agradeço agora à minha família Araçatubense, **Saygo** e **Tamara**. Meus amigos, vocês foram essenciais para que eu conseguisse vencer essa etapa. Sem vocês tudo seria mais difícil em sem graça. **Saygo**, que felicidade a minha ter cruzado o seu caminho há 5 anos naquele corredor do prédio central. Ali, eu ainda não imaginava o quanto você seria importante em minha vida. Obrigada meu amigo por todo suporte, companheirismo e amizade incondicional! **Tamara**, quem diria que depois de 5 anos de graduação nos encontraríamos novamente para estreitarmos os laços. Você com a sua leveza, alegria e dedicação, chegou para somar com essa dupla e formar o nosso trio. Obrigada pela parceria em todos os momentos, fossem eles bons ou ruins. A sua força é gigantesca e me inspirou a ser melhor. Hoje, além de amigos, considero-os minha família também!

Aos demais colegas, ex-colegas e amigos da Pós-graduação, **Ingrid**, **Flávia Bruna**, **Maria Clara**, **Gabriela** e **Giseli**, obrigada pelo convívio diário, por todo auxílio, apoio e pelos bons momentos vividos ao longo destes cinco anos.

Agradeço aos meus amigos araçatubenses **Felipe, Otávio, João, Ane, Neto, Josy e Renato**. Obrigada por tornarem este último ano mais leve e divertido. **Felipe**, obrigada por todo companheirismo, incentivo, apoio e bons momentos.

Ao meu orientador, Prof^o Dr. **Daniel Galera Bernabé**, agradeço pela exímia orientação durante estes 5 anos e por tantas oportunidades de crescimento profissional e pessoal. Agradeço a confiança e expectativa depositadas em mim durante este tempo, que por muitas vezes achei que não merecia. O senhor é um exemplo de professor, que realmente deseja ensinar, custe o que custar e demore o tempo que for, desde que o aprendizado seja atingido, valeu a pena. Exemplo de pesquisador, que tem um objetivo certo a ser alcançado, e que não mede esforços para atingi-lo. Obrigada por todo conhecimento compartilhado durante todos esses anos, seja em clínicas, projetos de extensão, experimentos laboratoriais, reuniões e conversas. Obrigada por esta grande oportunidade. Sou grata por tê-lo tido como mestre. Foi uma honra!

Ao Prof^o Dr. **Glauco Issamu Miyahara**, agradeço pela oportunidade de fazer parte desta equipe de pós-graduação, por todo conhecimento compartilhado e por sempre estar disposto a ajudar ao longo destes 5 anos. O senhor é um exemplo de professor, pesquisador e gestor. Agradeço por ter me mostrado, no momento certo, que sempre vamos colher o que estamos plantando, mesmo que não seja no momento que desejamos, mas que temos que continuar persistentes que uma hora o retorno vai chegar. O senhor é um exemplo de pessoa e profissional, obrigada por tudo!

Ao Prof^o Dr. **Éder Ricardo Biasoli**, agradeço por sua importante contribuição em minha formação profissional, especialmente clínica. Agradeço pelas oportunidades de aprendizado a mim fornecidas e por mostrar a importância de se desenvolver um senso crítico.

Aos demais professores desta faculdade que tiveram grande importância em minha formação. Prof^a. **Sandra Helena Penha de Oliveira**, Prof^a. **Cristiane Furuse**, Prof^a **Flávia Lombardi Lopes**, Prof. **Roelf Justino Cruz Rizzolo**, Prof. **Wilson Roberto Poi** e Prof^a. **Roberta Okamoto**, obrigada por toda ajuda e conhecimento compartilhado.

Às professoras **Vanessa, Ellen e Neli** da Universidade Estadual de Maringá - UEM, que me apresentaram ao mundo da estomatologia e me inspiraram a seguir neste caminho, assim como muitos outros professores da UEM. Agradeço especialmente à **Prof^o Vanessa**, pela orientação e todos os ensinamentos passados

durante a graduação e por continuarmos com a nossa parceria. Foi a senhora que plantou em mim a sementinha da estomatologia e da docência. Obrigada!

A toda equipe do Centro de Oncologia Bucal (COB) da FOA-UNESP. Agradeço pelo acolhimento e convívio diário. Em especial gostaria de agradecer à **Jane Fátima** e a **Adriana de Paula e Silva Rahal Leal** por todo auxílio, preocupação e carinho. **Dri**, seu carinho, apoio e direcionamento foram essenciais durante todos esses anos. Tenho profundo carinho e admiração por você. Obrigada por ter me adotado!

À Faculdade de Odontologia do Câmpus de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FOA – UNESP), representada pelos Professores, diretor Dr. **Glauco Issamu Miyahra** e vice-diretor Dr. **Alberto Carlos Botazzo Delbem**. Ao programa de pós-graduação stricto sensu em Odontologia, coordenado pelo Prof. **Dr. André Luiz Fraga Briso**, pela oportunidade de realizar o curso de Doutorado nesta Instituição.

Agradeço a **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)**, pela bolsa a mim concedida durante os anos de 2018 e 2019 (Processo nº 88882.435597/2019-01) e a **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pelo financiamento desta pesquisa (Processo nº 2016/25255-0).

Aos **pacientes** que tive a oportunidade de conhecer e atender durante esses anos. Em especial aos pacientes oncológicos que participaram deste estudo. Obrigada pela confiança e pela oportunidade de aprender e crescer com vocês!

FIGUEIRA, J. A. **Sexo, dor, etilismo e sintomas de ansiedade são preditivos para níveis sistêmicos de cortisol em paciente com câncer de boca.** 2021. 46 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2021.

RESUMO

Pacientes com câncer podem apresentar uma desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e secreção aumentada do hormônio cortisol. Níveis elevados de cortisol têm sido associados a pior prognóstico de diferentes tipos de câncer. Embora alterações psicológicas como ansiedade e depressão possam deflagrar uma secreção anormal de cortisol, pouco se sabe sobre a influência destas desordens emocionais na desregulação do eixo HPA em pacientes com câncer quando avaliadas em conjunto com variáveis demográficas, clinicopatológicas e biocomportamentais. Este estudo transversal avaliou os níveis plasmáticos de cortisol em 133 pacientes com carcinoma espinocelular (CEC) de boca e sua associação com variáveis demográficas, clinicopatológicas, biocomportamentais e psicológicas. Os níveis plasmáticos de cortisol foram mensurados por eletroquimioluminescência, e os níveis de ansiedade e depressão foram avaliados pelo Inventário de Ansiedade (BAI) e de Depressão (BDI) de Beck, respectivamente. Os dados demográficos, clinicopatológicos e biocomportamentais foram coletados dos prontuários dos pacientes. Os resultados da análise multivariada mostraram que homens com CEC de boca apresentaram 4,5 vezes mais chances de terem níveis elevados de cortisol plasmático do que as mulheres com a doença (OR=4,472; p=0,018). A presença de dor relacionada ao tumor primário também foi preditivo para maiores níveis de cortisol (OR=5,388; p=0,003). A ausência de histórico de consumo crônico de álcool foi um fator protetor para concentrações muito elevadas do hormônio nos pacientes com CEC de boca (OR=0,104; p= 0,004). Sintomas de ansiedade mensurados pelo BAI como “mãos trêmulas” (OR=0,192; p= 0,016) e estar “nervoso” (OR=0,207; p= 0,0004) foram associados a menores níveis de cortisol. Por outro lado, o sentimento de “medo de perder o controle” foi um fator de risco para níveis muito elevados de cortisol plasmático (OR=6,508; p= 0,0004). O score global e os sintomas específicos de depressão mensurados pelo BDI não foram preditivos para os níveis plasmáticos hormonais (p<0,05). Juntos, os resultados mostram que sexo, dor, consumo de álcool e sintomas de ansiedade são variáveis independentes para os níveis sistêmicos de cortisol nos pacientes com câncer de boca. Portanto, intervenção psicológica, bem

como o controle da dor e do alcoolismo devem ser considerados para a prevenção dos efeitos negativos da desregulação da secreção de cortisol nos pacientes diagnosticados com câncer de boca.

Palavras-chave: Sistema hipotálamo-hipofisário. Glucocorticoides. Estresse psicológico. Ansiedade. Depressão. Neoplasias. Neoplasias de cabeça e pescoço. Neoplasias bucais.

FIGUEIRA, J. A. **Sex, pain, alcoholism and anxiety symptoms are predictive for systemic cortisol levels in oral cancer patients.** 2021. 46 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2021.

ABSTRACT

Cancer patients may have a dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and abnormal secretion of cortisol. Increased cortisol levels have been associated with worse prognosis in different types of cancer. Although anxiety and depression can trigger an abnormal cortisol secretion, little is known regarding the influence of these emotional disorders on HPA axis dysregulation in cancer patients when evaluating together with demographic, clinicopathological and biobehavioral variables. This cross-sectional study analyzed the plasma cortisol levels of 133 patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) and its association with demographic, clinicopathological, biobehavioral and psychological variables. Plasma cortisol levels were measured by electrochemiluminescence, and anxiety and depression symptoms were assessed using Beck Anxiety Inventory (BAI) and Depression (BDI), respectively. Demographic, clinicopathological and biobehavioral data were collected from patients' medical records. Results from multivariate analysis showed that men with OSCC were 4.5 times more likely to have higher plasma cortisol levels than women (OR = 4.472, $p = 0.018$). The presence of cancer-induced pain was predictive for higher cortisol levels (OR = 5.388, $p = 0.003$). The absence of chronic alcohol consumption history was a protective factor for highest hormonal concentrations in oral cancer patients (OR = 0.104, $p = 0.004$). Anxiety symptoms measured by BAI as "hands trembling" (OR = 0.192, $p = 0.016$) and being "nervous" (OR = 0.207, $p = 0.0004$) were associated with lower cortisol levels. In contrast, the feeling of "fear of losing control" was a risk factor for highest systemic levels cortisol (OR = 6.508, $p = 0.0004$). The global score and specific symptoms of depression measured by the BDI were not predictive for plasma hormone levels ($p < 0.05$). Together, our results show that sex, pain, alcohol consumption and anxiety symptoms are independent variables for systemic cortisol levels in patients with oral cancer. Therefore, psychological intervention, as well as control of pain and alcohol consumption, should be considered to prevent the negative effects of cortisol secretion dysregulation in patients with oral cancer.

Keywords: Hypothalamo-hypophyseal system. Glucocorticoids. Stress, psychological. Anxiety. Depression. Neoplasm. Head and neck neoplasms. Mouth neoplasm.

LISTA DE TABELAS

Table 1. Demographic and clinicopathological characteristics of OSCC patients.

Table 2. Biobehavioral and psychological characteristics of OSCC patients.

Table 3. Significant associations between demographic, clinicopathological, behavioral and psychological variables and plasma cortisol levels on patients with OSCC from the univariate analysis.

Table 4. Significant results from stepwise logistic regression analyses considering plasma cortisol levels as response variable and demographic, clinicopathological, behavioral and psychological data as independent variables in OSCC patients.

SUMÁRIO

1 INTRODUCTION	13
2 PATIENTS AND METHOD	16
2.1 Ethics statement	16
2.2 Patients	16
2.3 Clinicopathological variables	16
2.4 Anxiety and depression symptoms	17
2.5 Blood samples	17
2.6 Measurement of plasma cortisol	17
2.7 Statistical analysis	18
3 RESULTS	19
3.1 Epidemiological and clinicopathological characteristics	19
3.2 Biobehavioral and psychological characteristics	22
3.3 Associations between plasma cortisol levels and demographic, clinicopathological, biobehavioral and psychological variables	23
3.4 Predictive value of demographic, clinicopathological, biobehavioral and psychological variables for plasma cortisol levels	25
4 DISCUSSION	27
REFERENCES	33
ANEXOS	42

REFERENCES

- Aarstad, H.J., Aarstad, A.K., Heimdal, J.H., Olofsson, J., 2005. Mood, anxiety and sense of humor in head and neck cancer patients in relation to disease stage, prognosis and quality of life. *Acta Otolaryngol.* 125, 557-565. <https://doi.org/10.1080/00016480510027547>.
- Ader, R., Cohen, N., Felten, D, 1995. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet.* 345, 99-103. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90066-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90066-7).
- Antoni, M.H., Lutgendorf, S.K., Cole, S.W., Dhabhar, F.S., Sephton, S.E., McDonald, P.G., Stefanek, M., Sood, A.K., 2006. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat. Rev. Cancer.* 6, 240-248. <https://doi.org/10.1038/nrc1820>.
- Bair, M.J., Poleshuck, E.L., Wu, J., Krebs, E.K., Damush, T.M., Tu, W., Kroenke, K., 2013. Anxiety but not social stressors predict 12-month depression and pain severity. *Clin. J. Pain.* 29, 95-101. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3182652ee9>.
- Bastos, D.B., Sarafim-Silva, B.A.M., Sundefeld, M.L.M.M., Ribeiro, A.A., Brandão, J.D.P, Biasoli, É.R., Miyahara, G.I., Casarini, D.E., Bernabé, D.G., 2018. Circulating catecholamines are associated with biobehavioral factors and anxiety symptoms in head and neck cancer patients. *PLoS One.* 13, e0202515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202515>.
- Beck, A.T., Epstein, N., Brown, G., Steer, R.A., 1988. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J. Consult. Clin. Psychol.* 56, 893-897. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.56.6.893>.
- Beck AT, Steer RA. Beck Depression Inventory Manual. San Antonio, TX: Psychology Corporation; 1993.
- Bernabé, D.G., Tamae, A.C., Biasoli, É.R., Oliveira, S.H., 2011. Stress hormones increase cell proliferation and regulates interleukin-6 secretion in human oral squamous cell carcinoma cells. *Brain Behav. Immun.* 25, 574-583. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.12.012>.

Bernabé, D.G., Tamae, A.C., Miyahara, G.I., Sundefeld, M.L., Oliveira, S.P., Biasoli, É.R., 2012. Increased plasma and salivary cortisol levels in patients with oral cancer and their association with clinical stage. *J. Clin. Pathol.* 65, 934-939. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-200695>.

Blaine, S.K., Sinha, R. Alcohol, stress, and glucocorticoids: From risk to dependence and relapse in alcohol use disorders. *Neuropharmacology.* 2017 Aug 1;122:136-147. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.037>.

Buoso, E., Ronfani, M., Galasso, M., Ventura, D., Corsini, E., Racchi, M. Cortisol-induced SRSF3 expression promotes GR splicing, RACK1 expression and breast cancer cells migration. *Pharmacol Res.* 2019 May;143:17-26. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.03.008>.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A, 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 68, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.

Chang, W.P., Lin, C.C. Relationships of salivary cortisol and melatonin rhythms to sleep quality, emotion, and fatigue levels in patients with newly diagnosed lung cancer. *Eur J Oncol Nurs.* 2017 Aug;29:79-84. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2017.05.008>.

Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., MacKenzie, C.R., 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* 40, 373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).

Chi, A.C., Day, T.A., Neville, B.W., 2015. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. *CA Cancer J. Clin.* 65, 401-421. <https://doi.org/10.3322/caac.21293>.

Cohen, E.E., LaMonte, S.J., Erb, N.L., Beckman, K.L., Sadeghi, N., Hutcheson, K.A., Stubblefield, M.D., Abbott, D.M., Fisher, P.S., Stein, K.D., Lyman, G.H., Pratt-Chapman, M.L. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin.* 2016 May;66(3):203- 39. <https://doi.org/10.3322/caac.21343>.

Cordes, M.C., Scherwath, A., Ahmad, T., Cole, A.M., Ernst, G., Oppitz, K., Lanfermann, H., Bremer, M., Steinmann, D. Distress, anxiety and depression in patients with brain metastases before and after radiotherapy. *BMC Cancer*. 2014 Sep 30; 14:731. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-731>.

Cordova MJ, Riba MB, Spiegel D. Post-traumatic stress disorder and cancer. *Lancet Psychiatry*. 2017 Apr;4(4):330-338. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30014-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30014-7).

Dev, R., Hui, D., Dalal, S., Nooruddin, Z.I., Yennurajalingam, S., Del Fabbro, E., Bruera, E., 2011. Association between serum cortisol and testosterone levels, opioid therapy, and symptom distress in patients with advanced cancer. *J. Pain Symptom Manage*. 41, 788-795. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.06.021>.

Dunne, S., Mooney, O., Coffey, L., Sharp, L., Desmond, D., Timon, C., O'Sullivan, E., Gallagher, P., 2017. Psychological variables associated with quality of life following primary treatment for head and neck cancer: a systematic review of the literature from 2004 to 2015. *Psychooncology*. 26, 149-160. <https://doi.org/10.1002/pon.4109>.

Edwards, R.R., Kronfli, T., Haythornthwaite, J.A., Smith, M.T., McGuire, L., Page, G.G., 2008. Association of catastrophizing with interleukin-6 responses to acute pain. *Pain*. 140, 135-144. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.07.024>.

Faravelli, C., Lo Sauro, C., Lelli, L., Pietrini, F., Lazzeretti, L., Godini, L., Benni, L., Fioravanti, G., Talamba, G.A., Castellini, G., Ricca, V., 2012. The role of life events and HPA axis in anxiety disorders: a review. *Curr. Pharm. Des*. 18, 5663-5674. <https://doi.org/10.2174/138161212803530907>.

Feng, Z., Liu, L., Zhang, C., Zheng, T., Wang, J., Lin, M., Zhao, Y., Wang, X., Levine, A.J., Hu, W., 2012. Chronic restraint stress attenuates p53 function and promotes tumorigenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 109, 7013-7018. <https://doi.org/10.1073/pnas.1203930109>.

Figenschau, S.L., Knutsen, E., Urbarova, I., Fenton, C., Elston, B., Perander, M., Mortensen, E.S., Fenton, K.A., 2018. ICAM1 expression is induced by proinflammatory cytokines and associated with TLS formation in aggressive breast cancer subtypes. *Sci. Rep*. 8, 11720.

- Flint, M.S., Baum, A., Chambers, W.H., Jenkins, F.J., 2007. Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones. *Psychoneuroendocrinology*. 32, 470-479. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.02.013>.
- Fung, A.W.S., Knauer, M.J., Blasutig, I.M., Colantonio, D.A., Kulasingam, V., 2017. Evaluation of electrochemiluminescence immunoassays for immunosuppressive drugs on the Roche cobas e411 analyzer. *F1000Res*. 13, 1832. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12775.2>.
- Gunn, P.J., Middleton, B., Davies, S.K., Revell, V.L., Skene, D.J., 2016. Sex differences in the circadian profiles of melatonin and cortisol in plasma and urine matrices under constant routine conditions. *Chronobiol. Int.*, 33, 39-50. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1112396>.
- Helbig, S., Backhaus, J., 2017. Sex differences in a real academic stressor, cognitive appraisal and the cortisol response. *Physiol. Behav.* 179, 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.05.027>.
- Herbert, J., 2013. Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychol. Med.* 43, 449-469. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000955>.
- Jehn CF, Kuehnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Krebs M, Regierer AC, Schmid P, Possinger K, Flath BC. Biomarkers of depression in cancer patients. *Cancer*. 2006 Dec 1;107(11):2723-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.2229>.
- Jenkins, F.J., Van Houten, B., Bovbjerg, D.H., 2014. Effects on DNA damage and/or repair processes as biological mechanisms linking psychological stress to cancer risk. *J. Appl. Biobehav. Res.* 19, 3-23. <https://doi.org/10.1111/jabr.12019>.
- Jia, Y., Liu, L., Sheng, C., Cheng, Z., Cui, L., Li, M., Zhao, Y., Shi, T., Yau, T.O., Li, F., Chen, L., 2019. Increased serum levels of cortisol and inflammatory cytokines in people with depression. *J. Nerv. Ment. Dis.* 207, 271-276. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000957>.
- Kage, T., Mogi, M., Katsumata, Y., Yamada, T., Chino, T., 1988. Lung and cervical lymph-nodemetastasis after cortisone enhancement in hamster cheek-pouch carcinogenesis. *Arch. Oral Biol.* 33, 459-461. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(88\)90205-1](https://doi.org/10.1016/0003-9969(88)90205-1).

Kaplan, H.I., Sadock, B.J. Anxiety disorders: Overview. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Synopsis of psychiatry*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p. 581–94.

Kim, Y.K., Na, K.S., Myint, A.M., Leonard, B.E., 2016. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 64, 277-284. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.008>.

Kotlyar, M., Thuras, P., Hatsukami, D.K., al'Absi, M., 2017. Sex differences in physiological response to the combination of stress and smoking. *Int. J. Psychophysiol.* 118, 27-31. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.05.008>.

Kudielka, B.M., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D.H., Kirschbaum, C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2004 Jan;29(1):83-98. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00146-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00146-4).

Kudielka, B.M., Hellhammer, J., Hellhammer, D.H., Wolf, O.T., Pirke, K.M., Varadi, E., Pilz, J., Kirschbaum, C., 1998. Sex differences in endocrine and psychological responses to psychosocial stress in healthy elderly subjects and the impact of a 2-week dehydroepiandrosterone treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 1756-1761. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.5.4758>.

Kumar, M., Nanavati, R., Modi, T.G., Dobariya, C., 2016. Oral cancer: etiology and risk factors: a review. *J. Cancer Res. Ther.* 12, 458-463. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.186696>.

Larsson, C.A., Gullberg, B., Råstam, L., Lindblad, U., 2009. Salivary cortisol differs with age and sex and shows inverse associations with WHR in Swedish women: a cross-sectional study. *BMC Endocr. Disord.* 9, 16. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-9-16>.

Lutgendorf SK, Weinrib AZ, Penedo F, Russell D, DeGeest K, Costanzo ES, Henderson PJ, Sephton SE, Rohleder N, Lucci JA 3rd, Cole S, Sood AK, Lubaroff DM. Interleukin-6, cortisol, and depressive symptoms in ovarian cancer patients. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 10;26(29):4820-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.1978>.

Majid, A., Sayeed, B.Z., Khan, M., Lakhani, M., Saleem, M.M., Rajani, H., Ramesh, P., Hashmani, N., Zia, M., Abid, H., Majid, B., Jamali, M., Murtaza, K., Kamal, A., Hussain, M. Assessment and Improvement of Quality of Life in Patients Undergoing Treatment for Head and Neck Cancer. *Cureus*. 2017 May 2;9(5):e1215. <https://doi.org/10.7759/cureus.1215>.

Mravec, B., Tibensky, M., Horvathova, L., 2020. Stress and cancer. Part I: Mechanisms mediating the effect of stressors on cancer. *J. Neuroimmunol.* 346, 577311. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577311>.

Mravec, B., Gidron, Y., Kukanova, B., Bizik, J., Kiss, A., Hulin, I., 2006. Neural-endocrine-immune complex in the central modulation of tumorigenesis: facts, assumptions, and hypotheses. *J. Neuroimmunol.* 180, 104-116. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.07.003>.

Ogilvie, K, Lee, S, Weiss, B, Rivier, C., 1998. Mechanisms mediating the influence of alcohol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to immune and nonimmune signals. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 22, 243S-247S. <https://doi.org/10.1097/00000374-199805001-00005>.

Pincus, T., Burton, A.K., Vogel, S., Field, A.P., 2002. A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine.* 27, E109-E120. <https://doi.org/10.1097/00007632-200203010-00017>.

Pulopulos, M.M., Baeken, C., De Raedt, R., 2020. Cortisol response to stress: The role of expectancy and anticipatory stress regulation. *Horm. Behav.* 117, 104587. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.104587>.

Quartana, P.J., Buenaver, L.F., Edwards, R.R., Klick, B., Haythornthwaite, J.A., Smith, M.T., 2010. Pain catastrophizing and salivary cortisol responses to laboratory pain testing in temporomandibular disorder and healthy participants. *J. Pain.* 11, 186-194. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.07.008>.

Recio, A., 2019. Tumour growth activation by the central nervous system-An integrative theory of cancer. *Stress Health.* 35, 569-581. <https://doi.org/10.1002/smi.2890>.

Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.* 2004 Oct;5(10):617-25. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01597-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01597-9).

Rieke, K., Schmid, K.K., Lydiatt, W., Houfek, J., Boilesen, E., Watanabe-Galloway, S. Depression and survival in head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2017 Feb;65:76-82. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.12.014>.

Sarafim-Silva, B.A.M, Duarte, G.D., Sundefeld, M.L.M.M., Biasoli, É.R., Miyahara, G.I., Bernabé, D.G., 2018. Childhood trauma is predictive for clinical staging, alcohol consumption, and emotional symptoms in patients with head and neck cancer. *Cancer.* 124, 3684-3692. <https://doi.org/10.1002/cncr.31597>.

Schepis, T.S., Rao, U., Yadav, H., Adinoff, B., 2011. The limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the development of alcohol use disorders in youth. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 35, 595-605. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01380.x>.

Schmidt, M.E., Semik, J., Habermann, N., Wiskemann, J., Ulrich, C.M., Steindorf, K., 2016. Cancer-related fatigue shows a stable association with diurnal cortisol dysregulation in breast cancer patients. *Brain Behav. Immun.* 52, 98-105. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.10.005>.

Schrepf, A., Thaker, P.H., Goodheart, M.J., Bender, D., Slavich, G.M., Dahmouh, L., Penedo, F., DeGeest, K., Mendez, L., Lubaroff, D.M., Cole, S.W., Sood, A.K., Lutgendorf, S.K. Diurnal cortisol and survival in epithelial ovarian cancer. *Psychoneuroendocrinology.* 2015 Mar;53:256-67. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.010>.

Seeman, T.E., Singer, B., Wilkinson, C.W., McEwen, B., 2001. Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity. *Psychoneuroendocrinology.* 26, 225-240. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(00\)00043-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(00)00043-3).

Sharma, P., Sandhu, S.V., Bhandari, R., Verma, I., Bhullar, R.K., Khangura, R.K., 2018. Estimation of cortisol levels in patients with premalignant disorders and oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 22, 27-34. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_181_16.

Sharpley, C.F., Christie, D.R.H., Bitsika, V., Agnew, L.L., Andronicos, N.M., McMillan, M.E., Richards, T.M. Neurobiological and psychological evidence of chronic stress in prostate cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017 Nov;26(6). <https://doi.org/10.1111/ecc.12671>.

Shin, K.J., Lee, Y.J., Yang, Y.R., Park, S., Suh, P.G., Follo, M.Y., Cocco, L., Ryu, S.H., 2016. Molecular mechanisms underlying psychological stress and cancer. *Curr. Pharm. Des.* 22, 2389-2402. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160226144025>.

Shiraz, F., Rahtz, E., Bhui, K., Hutchison, I., Korszun, A., 2014. Quality of life, psychological wellbeing and treatment needs of trauma and head and neck cancer patients. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 52, 513-517. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.03.019>.

Simon, W.E., Albrecht, M., Trams, G., Dietel, M., Hölzel, F., 1984. In vitro growth promotion of human mammary carcinoma cells by steroid hormones, tamoxifen, and prolactin. *J. Natl. Cancer Inst.* 73, 313-321. <https://doi.org/10.1093/jnci/73.2.313>.

Sobin, L.H, Gospodarowicz, M.K., Wittekind, C.H., International Union against Cancer, 2009. *TNM classification of malignant tumours, seventh ed.*, Wiley-Blackwell, Hoboken.

Spiegel, D., Giese-Davis, J., 2003. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol. Psychiatry.* 54, 269-282. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00566-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00566-3).

Stephens, M.A., Wand, G., 2012. Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol Res.* 34, 468-483.

Tak, L.M., Rosmalen, J.G., 2010. Dysfunction of stress responsive systems as a risk factor for functional somatic syndromes. *J. Psychosom. Res.* 68, 461-468. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.12.004>.

Thaker, P.H., Lutgendorf, S.K., Sood, A.K., 2007. The neuroendocrine impact of chronic stress on cancer. *Cell Cycle*, 6, 430-433. <https://doi.org/10.4161/cc.6.4.3829>.

Thornton, L.M., Andersen, B.L., Blakely, W.P., 2010. The pain, depression, and fatigue symptom cluster in advanced breast cancer: covariation with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system. *Health Psychol.* 29, 333-337. <https://doi.org/10.1037/a0018836>.

Xie, H., Li, C., He, Y., Griffin, R., Ye, Q., Li, L. Chronic stress promotes oral cancer growth and angiogenesis with increased circulating catecholamine and glucocorticoid levels in a mouse model. *Oral Oncol.* 2015 Nov;51(11):991-997. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.08.007>.

Zhang, L., Pan, J., Chen, W., Jiang, J., Huang, J. Chronic stress-induced immune dysregulation in cancer: implications for initiation, progression, metastasis, and treatment. *Am J Cancer Res.* 2020 May 1;10(5):1294-1307.

Zeitzer, J.M., Nouriani, B., Rissling, M.B., Sledge, G.W., Kaplan, K.A., Aasly, L., Palesh, O., Jo, B., Neri, E., Dhabhar, F.S., Spiegel, D., 2016. Aberrant nocturnal cortisol and disease progression in women with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 158, 43-50. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3864-2>.

Zhao, X.Y., Malloy, P.J., Krishnan, A.V., Swami, S., Navone, N.M., Peehl, D.M., Feldman, D., 2000. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat. Med.* 6, 703-706. <https://doi.org/10.1038/76287>.