

Psychoneuroimunológia nádorových chorôb – súčasné východiská a perspektívy

Psychoneuroimmunology of Cancer – Recent Findings and Perspectives

Mravec B.^{1,2}, Tibenský M.¹, Horváthová L.²

¹ Fyziologický ústav LF UK v Bratislave

² Biomedicínske centrum, Ústav experimentálnej endokrinológie, Slovenská akadémia vied, Bratislava

Súhrn

Východiská: Hoci už Galén pozoroval vplyv psychosociálnych faktorov na incidenciu nádorov, až poznatky z posledných desaťročí umožnili čiastočne porozumieť mechanizmom a dráham, ktoré sú za tento vplyv zodpovedné. Ader, Solomon, Besedovsky a ďalší priekopníci psychoneuroimunológie preukázali regulačný vplyv nervového systému na činnosť imunitných buniek. Na základe ich nálezov boli neskôr popísané mechanizmy, ktorými psychosociálne stresory nepriamo potencujú nádorový rast prostredníctvom inhibície protinádorovo pôsobiacej imunitných buniek. Preukázanie inervácie ľudských nádorov, prítomnosti β -adrenergických receptorov na nádorových bunkách a dôkaz stimulačného vplyvu noradrenalinu na nádorový rast a vznik metastáz odhalili aj existenciu priameho stimulačného vplyvu psychosociálnych stresorov na nádorový rast, a to prostredníctvom sympatikových nervov. V posledných rokoch sa preto intenzívne skúmajú možnosti, ako moduláciou prenosu signálov medzi nervovým systémom, imunitnými a nádorovými bunkami inhibovať nádorový rast a tvorbu metastáz. **Cieľ:** Zámerom tohto prehľadového článku je priblížiť najnovšie experimentálne a klinické poznatky z oblasti psychoneuroimunologického výskumu. Tento výskum prináša stále komplexnejší pohľad na úlohu stresu pri vzniku a progresii nádorových chorôb, čím vytvára podklad pre zavedenie nových terapeutických prístupov v liečbe onkologických pacientov. **Záver:** Viaceré z postupov testovaných v psychoneuroimunologických štúdiách, ktoré vykazovali inhibičný vplyv na nádorový rast, využívajú aj v súčasnosti klinicky používané farmaká a psychologické postupy, a teda ich aplikácia v onkológii by mohla byť otázkou blízkej budúcnosti.

Kľúčové slová

β -blokátory – nádorové choroby – psychoneuroimunológia – stres

Summary

Background: Gallen observed that psychosocial factors influence tumor incidence. Findings of the last decades have enabled us to understand the mechanisms and pathways responsible for this influence. Ader, Solomon, Besedovsky, and other pioneers of psychoneuroimmunology demonstrated that the nervous system can regulate the activity of immune cells. Based on their findings, the mechanisms via which psychosocial stressors potentiate tumor growth indirectly through inhibition of anti-tumor immune cells have been reported. Human tumor innervation, the presence of β -adrenergic receptors on tumor cells, and the stimulating effect of noradrenaline on tumor growth and metastasis development have revealed that psychosocial stressors have a direct stimulatory effect on tumor growth, mainly via sympathetic nerves. In recent years, the possibility of modulating signal transduction between the nervous system, immune system, and tumor cells, with the intention of inhibiting tumor growth and metastasis, has been intensively investigated. **Purpose:** The aim of this review paper is to provide an overview of recent experimental and clinical findings from psychoneuroimmunological research, which reveal an increasingly complex link between stress and the onset and progression of tumor diseases and provide a basis for the introduction of new therapeutic approaches for the treatment of cancer patients. **Conclusion:** Some approaches tested in psychoneuroimmunological studies reported that they had inhibitory effects on cancer growth and used already clinically-approved drugs and psychological procedures, which may facilitate their application in oncology in the near future.

Key words

β -blockers – cancer – psychoneuroimmunology – stress

Podporujúci agentúra VEGA (grant číslo 2/0028/16) a Agentúra na podporu výskumu a vývoja (grant číslo APVV-17-0090).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Boris Mravec, PhD.

Fyziologický ústav LF UK

Sasinkova 2

813 72 Bratislava, Slovensko

e-mail: boris.mravec@fmed.uniba.sk

Obdržané/Submitted: 12. 7. 2018

Prijaté/Accepted: 5. 8. 2018

doi: 10.14735/amko2018345

„Whatever happens in the mind of man, is always reflected in the diseases of his body.“

René Dubos

Úvod

Strach, hnev, radosť, smútok, dôvera, ako aj ďalšie emócie ovplyvňujú činnosť celého organizmu. Tento vplyv emócií, teda signálov spracovávaných v neuronálnych okruhoch mozgu, je sprostredkovaný nepriamo, moduláciou činnosti endokrinného a imunitného systému, ktoré prostredníctvom hormónov a cytokínov ovplyvňujú bunky v jednotlivých tkanivách. Okrem toho nervový systém pôsobí na tieto bunky aj priamo, a to prostredníctvom neurotransmiterov uvoľňovaných z nervových zakončení zabezpečujúcich ich inerváciu. Nervový, endokrinný a imunitný systém takto sprostredkujú komplexný vplyv emócií na fyziologické a aj patologické procesy prebiehajúce v organizme [1,2]. Skúmanie mechanizmov a dráh, ktoré zabezpečujú tento vplyv, je náplňou psychoneuroimunológie [3]. Rozsiahla časť psychoneuroimunologických štúdií sa zaoberá práve výskumom mechanizmov, ktorými chronický stres (sprevádzaný emóciami ako strach, hnev, smútok) zvyšuje pravdepodobnosť vzniku nádorových chorôb a stimuluje ich progresiu [4].

V roku 2014 bola v tomto časopise publikovaná prehľadová práca zaoberajúca sa aktuálnymi poznatkami týkajúcimi sa psychoneuroimunológie v kontexte komplexnej onkologickej liečby karcinómu prsníka (breast cancer – BC) [5]. Odvtedy boli publikované ďalšie animálne a klinické štúdie, ktoré postupne stále viac odhaľujú mechanizmy vytvárajúce spojnici medzi stresom a nádorovými chorobami. Poznatky z oblasti psychoneuroimunológie nádorových chorôb sa tak neustále rozrastajú, a hoci nie sú všetky nálezy jednoznačné, je možné na základe publikovaných údajov uvažovať o nových možnostiach v liečbe nádorových chorôb.

Psychoneuroimunológia nádorových chorôb

Pozorovania týkajúce sa vplyvu psychologických faktorov na vznik nádorov možno vystopovať späť už v 2. storočí n.l., kedy Galén v rozprave o nádoroch

„De Tumoribus“ poznamenal, že u melancholických žien sa vyskytujú nádory reprodukčných orgánov častejšie ako u žien sangvinickej povahy. Ďalšie úvahy o vzťahoch medzi psychologickými faktormi a vznikom nádorov boli publikované až o niekoľko storočí neskôr. Na začiatku 18. storočia anglický lekár Gendron poukázal na súvislosť medzi prítomnosťou ťažkých životných situácií a vznikom nádorových chorôb. Podobne aj v publikáciách ďalších autorov, ako boli Burrows, Nunn alebo Stern, možno nájsť úvahy o tom, že emočné faktory, zvýšená senzitivita a frustrácia vplyvajú na vznik nádorov u žien. Podobný názor publikoval v polovici 19. storočia aj Welshe v publikácii „The Nature and Treatment of Cancer“. Na konci 19. storočia Snow v štúdiu, do ktorej zahrnul viac ako 250 pacientov, uviedol, že strata blízkej osoby predstavovala významný faktor podieľajúci sa na vzniku nádorov prsníka a maternice. Odborné práce publikované v 18. a 19. storočí teda naznačovali, že negatívne emócie súvisiace s chronickým stresom predisponujú exponovaných jedincov k vzniku nádorov (podrobnejšie viď [6]). Závery týchto prác boli výsledkom pozorovaní a úvah. Až neskôr, ako sa postupne zdokonaľovali vedecké metódy a menil sa spôsob výskumu, začalo exaktnejšie skúmanie vplyvu stresorov na vznik a priebeh nádorových chorôb.

V roku 1936 Hans Selye publikoval dnes už klasický článok, v ktorom predstavil základ koncepcie stresu [7]. Selye na základe uskutočnených experimentov predpokladal, že stres predstavuje faktor, ktorý sa podieľa na vzniku celého spektra somatických chorôb zahŕňajúcich aj onkologické choroby [8]. Avšak aj napriek tomu, že Selye preukázal výrazný negatívny vplyv chronického stresu na imunitné tkanivá [7] a už od začiatku 20. storočia sa predpokladalo, že imunitný systém zohráva kľúčovú úlohu v potláčaní nádorového rastu (podrobnejšie viď [9]), mechanizmy spájajúce stres a nádorový rast zostávajú neznáme. Bolo to dôsledkom všeobecne akceptovaného názoru, že imunitný systém

nie je ovplyvňovaný nervovým systémom, a teda spojnica prepájajúca stres a onkologické choroby zostávala nejasná. V roku 1964 publikovali Moos a Solomon článok, v ktorom uvažovali nad tým, že interakcie medzi mozgom a imunitným systémom predsa len prebiehajú [10]. Tento predpoklad potvrdil v roku 1975 psychológ Robert Ader, ktorý uskutočnil klasický podmienovací experiment dokazujúci regulačný vplyv nervového systému na imunitné funkcie [11]. Spoločne s experimentami Solomona, Besedovského a ďalších sa tak začal rozvíjať nový smer výskumu, psychoneuroimunológia [12].

Klinické a animálne psychoneuroimunologické štúdie začali postupne odhaľovať mechanizmy, prostredníctvom ktorých stres ovplyvňuje vznik a progresiu nádorov a tvorbu metastáz. Klinické štúdie napr. preukázali, že obmedzenie pôsobenia stresu môže predĺžiť prežívanie onkologických pacientov. Experimentálne štúdie na laboratórnych zvieratách zasa umožnili skúmanie mechanizmov, ktorými stresory indukujú vznik nádorov, potencujú ich progresiu a tvorbu metastáz.

Klinické štúdie

Experimentálne nálezy poukazujúce na stimulačný vplyv stresu na nádorový rast viedli k predpokladu, že redukcia stresu u onkologických pacientov by mala spomaliť progresiu nádorovej choroby. Stres u onkologických pacientov pritom súvisí hlavne s oboznámením pacienta s diagnózou (strach zo smrti, strach zo straty zamestnania a finančného príjmu), môžu byť ale prítomné aj iné, nezávislé stresory, ako sú psychosociálny stres na pracovisku alebo stres z narušených rodinných vzťahov.

Prvotné randomizované kontrolované štúdie preukázali, že psychoterapia zlepšila prežívanie (overall survival – OS) ako u pacientov s BC [13] tak aj u pacientov s melanómom [14]. Nakoľko tieto štúdie vykazovali viacero metodologických nedostatkov, boli následne realizované ďalšie 3 štúdie s cieľom overiť prvotné nálezy, pričom sa v nich využila metóda

skupinovej podpornej psychoterapie, ktorú použil Spiegel vo vyššie uvedenej práci [13]. Tieto štúdie nepotvrdili vplyv psychoterapie na OS onkologických pacientiek s BC [15–17]. Na rozdiel od toho Andersen et al preukázali, že stratégia redukujúce stres, zlepšujúce náladu a zachovávajúce adhérenciu k onkologickej liečbe predlžovali OS pacientiek s BC [18]. Nedávno publikovaná metaanalýza štúdií skúmajúcich vplyv psychologických intervencií u žien s BC bez prítomnosti metastáz síce zistila, že tieto intervencie znižujú mieru úzkosti, depresie a porúch nálady, ale nemajú preukázateľný účinok na OS [19]. Viaceré štúdie napriek tomu preukázali, že psychoterapia signifikantne zvyšuje kvalitu života onkologických pacientov (podrobnejšie viď [20]), čo poukazuje na opodstatnenie jej začlenenia do komplexnej liečby.

Vzhľadom na nejednoznačný vplyv psychoterapie na prežívanie onkologických pacientov bude potrebné ďalšie skúmanie, pretože výsledky experimentov na laboratórnych zvieratách presvedčivo dokumentujú nepriaznivý vplyv aktivácie sympatiko-adrenálneho systému (SAS) a hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej (hypothalamic-pituitary-adrenocortical – HPA) osi na rast nádorov (viď nižšie). Je pritom možné, že nejednoznačné nálezy klinických štúdií súvisia s tým, že psychologické intervencie nie sú schopné dostatočne obmedziť stresovú reakciu, a preto bude potrebné zvoliť iný prístup. Tento môže byť založený na obmedzení signalizácie zabezpečovanej počas stresovej reakcie SAS, konkrétne prostredníctvom β -blokátorov. Podanie týchto farmák totiž môže významne obmedziť negatívne pôsobenie noradrenalínu a adrenalínu na viacero procesov súvisiacich s nádorovým rastom a vznikom metastáz (viď nižšie). Na opodstatnenosť tohto predpokladu poukazujú viaceré štúdie skúmajúce prežívanie onkologických pacientov, ktorí boli pre hypertenziu liečení β -blokátormi. Zistilo sa, že liečba hypertenzie propranololom (β_1 a β_2 antagonist), ktorá bola zahájená pred diagnostikovaním BC, predlžuje OS pacientiek, pričom liečba atenololom (selektívny β_1 antagonist) takýto účinok nevykazovala [21]. V iných

štúdiách, v ktorých bola liečba β -blokátormi zahájená až po diagnostikovaní nádoru prostaty alebo BC, bolo pozorované iba mierne, nesignifikantné predĺženie prežívania. Väčšina pacientov liečených β -blokátormi bola pritom v týchto štúdiách liečená atenololom [22,23]. Iná štúdia síce preukázala, že liečba β -blokátormi bola naopak spojená so skráteným prežívaním pacientov so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku, avšak viac ako 80 % hypertenzívnych pacientov bolo liečených selektívnym β_1 antagonistom [24]. Na rozdiel od vyššie uvedených retrospektívnych štúdií De Giorgi et al uskutočnili prospektívnu štúdiu, v ktorej podávali pacientom po diagnostikovaní melanómu propranolol, pričom zistili až 80% redukciu rizika rekurencie melanómu u pacientov liečených týmto β -blokátormi [25]. V tejto súvislosti je zaujímavým zistenie, že zvýšená expresia α a β adrenergických receptorov je u žien s BC spojená s nepriaznivejšou prognózou [26].

To, že nie vo všetkých klinických štúdiách bol preukázaný pozitívny vplyv β -blokátorov na prežívanie onkologických pacientov, môže mať viaceré dôvody. Asi najpodstatnejší predstavuje typ užívaného β -blokátora. Z animálnych štúdií a zo štúdií, v ktorých sa skúmal typ adrenergických receptorov na nádorových bunkách, vyplýva, že za negatívne pôsobenie noradrenalínu na nádorový rast zodpovedá pravdepodobne aktivácia β_2 -receptorov ako β_1 -receptorov. Ďalším faktorom môže byť dávka užívaného β -blokátora. Okrem toho môže byť účinok ovplyvnený aj časovým faktorom, nakoľko v niektorých štúdiách sa liečba hypertenzie β -blokátormi u onkologických pacientov začala ešte pred diagnostikovaním nádoru, do niektorých štúdií boli zasa zaradení pacienti, ktorých liečba hypertenzie začala až po diagnostikovaní onkologického ochorenia. Noradrenalín okrem toho vykazuje aj trofické účinky na rôzne tkanivá [27,28]. β -blokátory tak môžu event. tento účinok obmedzovať, a tak podporovať napr. progresiu kachexie. Je tiež možné predpokladať, že nejednoznačnosť záverov môže byť podmienená aj tým, že β -blokátory síce obmedzujú negatívne pôsobenie SAS na

nádorový rast, ale nezasahujú do negatívneho pôsobenia HPA osi, ktorá predstavuje druhú základnú zložku neuroendokrinnej stresovej reakcie. Dá sa preto uvažovať, že kombinácia psychoterapie, ktorá obmedzuje aktivitu HPA osi spoločne s podávaním β_2 -blokátorov, môže vykazovať prospešný synergický účinok. Možno pri tom vychádzať aj z publikovaného predpokladu, že pozitívny účinok psychoterapie na OS onkologických pacientov súvisí s redukciou symptómov depresie [29]. Je známe, že depresia je relatívne často sprevádzaná práve zvýšenou aktivitou, resp. dysreguláciou HPA osi [30].

Animálne štúdie

Na rozdiel od klinických štúdií sú výsledky štúdií skúmajúcich vplyv stresu na nádorový rast u laboratórnych zvierat významne konzistentnejšie. Veľké množstvo prác potvrdilo, že stres potencuje vznik nádorov, ich rast a tvorbu metastáz v animálnych modeloch nádorových chorôb [31]. Podobný vplyv ako v klinických štúdiách má aj podávanie agonistov β -adrenergických receptorov [32,33]. Naopak podanie β -blokátorov [34] alebo vyradenie sympatikových nervov chemickou sympatektómiou nádorový rast signifikantne inhibuje [35,36], čo sme preukázali aj v našich experimentoch [37,38].

Stres a nádorové choroby – mechanizmy negatívneho pôsobenia stresorov

Stres je stav organizmu vyvolaný pôsobením stresorov. Ako stresory sa označujú faktory, ktoré môžu reálne alebo potenciálne narušiť fyzickú a/alebo psychickú homeostázu jedinca. Rozlišujeme celé spektrum stresorov – od fyzikálnych, chemických, biologických až po psychosociálne, pričom v modernej spoločnosti sú ľudia vystavení hlavne pôsobeniu psychosociálnych stresorov (napr. problémové vzťahy v rodine alebo v práci) [39].

Základné zložky neuroendokrinnej stresovej reakcie predstavujú SAS a HPA os. SAS zahŕňa sympatikové nervy uvoľňujúce noradrenalín a kotransmitery (napr. neuropeptid Y) a dreň nadobličiek, ktorá uvoľňuje adrenalín a v men-

šej miere noradrenalin. Aktivácia HPA osi zase vedie k uvoľneniu kortizolu z kôry nadobličiek [40]. Neurotransmitery a hormóny uvoľňované v dôsledku pôsobenia chronického stresu ovplyvňujú celé spektrum procesov súvisiacich s nádorovým rastom [41].

Vplyv stresu môže mať pri nádorových chorobách dvojaký efekt.

- a) Stres sa môže spolupodieľať na vzniku nádorového ochorenia – spoločne s ďalšími faktormi sa podieľa na iniciácii transformácie normálnych buniek na bunky nádorové.
- b) Stres potencuje priebeh už prítomnej nádorovej choroby [42]. Napr. strach vznikajúci v dôsledku oboznámenia sa s diagnózou, obavy z následkov terapie, straty zamestnania a samostatnosti predstavujú iba niektoré z faktorov, ktoré u onkologických pacientov vyvolávajú chronický stres.

Stres ako faktor spolupodieľajúci sa na vzniku nádorov

Aj keď už Galén pozoroval častejší výskyt nádorov u melancholických žien, priamy vplyv stresu na vznik nádorov je stále otázkou. Práce publikované v posledných rokoch ale poukazujú na možnú primárnu úlohu mediátorov stresovej neuroendokrinné reakcie, predovšetkým noradrenalinu a kortizolu, v procesoch spojených so vznikom nádorov.

Na úlohu sympatikového nervového systému poukazujú viaceré experimentálne nálezy. Napr. u všetkých myší, ktoré v bunkách prostaty selektívne exprimujú protoonkogén C-MYC, sa vyvinie intraepiteliálna neoplázia prostaty (prostate intraepithelial neoplasia – PIN), ktorá následne progreduje do invazívneho adenokarcinómu. Avšak u mladých myší, ktoré podstúpili chemickú sympatektómiu (podanie 6-hydroxydopamínu), dochádza až k 83% redukcii incidencie PIN. Tento účinok sympatektómie však nebol pozorovaný, keď sa denervácia uskutočnila až u dospelých jedincov. Rozdielny vplyv vyradenia sympatikových nervových zakončení na vznik preneoplastickej lézie je možné vysvetliť tým, že u dospelých myší sa už vyvinula PIN, a sympatektómia tak už nemala protektívny účinok. Predpokladá sa, že primárnu úlohu pri vzniku ade-

nokarcinómu prostaty u myší zohrávajú $\beta 2$ a $\beta 3$ adrenergné receptory, ktoré sú prítomné v mikroprostredí nádoru. Vyradenie génov pre uvedené receptory malo za následok signifikantnú redukcii incidencie nádorov u takto geneticky modifikovaných myší. [43].

Ďalším príkladom je hepatocelulárny karcinóm (hepatocellular carcinoma – HCC), ktorý sa vyvíja na podklade pečenej cirhózy následkom chronického zápalu prítomného vďaka perzistujúcemu poškodeniu tkaniva pečene [44]. V modeli HCC indukovanom u myší dietylinitrosamínom zohrával sympatikový nervový systém pri vzniku nádoru významnú úlohu. Zistilo sa totiž, že noradrenalin uvoľnený na nervových zakončeníach pôsobí na Kupfferove bunky, ktoré následne zvyšujú produkciu cytokínov ako transformujúci rastový faktor beta (transforming growth factor β – TGF- β) a interleukín 6 (IL-6). Tie zohrávajú významnú úlohu pri vzniku HCC. Tento účinok bol sprostredkovaný pôsobením noradrenalinu na $\alpha 1A$ a $\alpha 1B$ adrenergné receptory nachádzajúce sa na Kupfferových bunkách. Avšak ak sa u myší uskutočnila chemická sympatektómia (podanie 6-hydroxydopamínu), vyvinulo HCC iba 40 % myší. Ak sa ale myšiam podával antagonistu α adrenergných receptorov prazosín, vyvinulo karcinóm až 60 % myší [45]. Na význam sympatikového nervového systému pri vzniku HCC okrem toho poukazuje aj fakt, že u pacientov s cirhózou pečene je prítomná sympatiková hyperreaktivita, ktorá sa zvyrazňuje najmä pri dekompenzovanej forme cirhózy [46]. Uvedené nálezy poukazujú na zapojenie sympatikového nervového systému v procesoch spojených so vznikom nádorov a predstavujú tak spojnicu medzi pôsobením stresu a nádorovými chorobami.

Publikácie z posledných rokov poukazujú na fakt, že zložky neuroendokrinné stresovej reakcie môžu ovplyvňovať aj tumor supresorový gén *p53*. Zistilo sa totiž, že chronický stres môže prostredníctvom zvýšených hladín katecholaminov a glukokortikoidov znížovať koncentrácie proteínu *p53* v bunkách. Adrenalin takto pôsobil na myšie ako aj ľudské bunkové línie, a to prostredníctvom $\beta 2$ adrenergných recepto-

rov, ktoré tieto bunky exprimovali [47]. Z hľadiska liečby nádorových chorôb je významným fakt, že katecholamíny inhibujú prostredníctvom $\beta 2$ adrenergných receptorov doxorubicínom indukovanú acetyláciu *p53*, ktorá je dôležitá pre stabilizáciu a transkripčnú aktiváciu *p53* pozorovanú v bunkách nádoru krčka maternica [48]. Glukokortikoidy svoj negatívny vplyv uplatňujú na základe indukcie negatívnych regulátorov pre *p53* (SGK1, HPV E6) [49,50]. Následkom vyradenia funkcií tumor supresorového génu *p53* dochádza k akumulácii poškodenia DNA v bunke, čím sa môžu glukokortikoidy významnou mierou podieľať na vzniku nádorov v dôsledku pôsobenia stresov [47].

Ďalšie práce preukázali, že noradrenalin zvyšuje tvorbu kyslíkových radikálov a že noradrenalin, adrenalin a kortizol poškodzujú DNA a znižujú účinnosť reparačných procesov v bunkovom jadre [47,51,52].

Vytvárajú ale otázky, aké typy stresorov sa môžu podieľať na vzniku nádorov, akú musia dosiahnuť intenzitu, prípadne ako dlho musia pôsobiť. Na základe vyššie uvedených údajov sa ale zdá, že postupy redukujúce pôsobenie stresorov na ľudský organizmus sú prospešné nie len z hľadiska incidencie kardiovaskulárnych, metabolických, neuropsychických ale aj onkologických chorôb.

Stres ako faktor stimulujúci progresiu nádorového rastu a tvorbu metastáz

Na rozdiel od vyššie diskutovanej úlohy stresu pri vzniku nádorovej choroby sú mechanizmy zodpovedné za jeho stimulačný vplyv na priebeh už prítomnej nádorovej choroby oveľa podrobnejšie popísané. Tieto mechanizmy zahŕňajú ako nepriame pôsobenie sprostredkované inhibíciou protinádorových zložiek imunitného systému a zmenami v mikroprostredí nádoru, tak aj priame pôsobenie sprostredkované pôsobením na nádorové bunky (schéma 1):

- noradrenalin a kortizol na jednej strane znižujú dostupnosť a aktivitu protinádorovo pôsobiacich NK (natural killers) buniek a cytotoxických T lymfocytov a na druhej strane podporujú infiltráciu tkaniva nádoru imu-

- nosupresívnymi bunkami, ako sú napr. T regulačné lymfocyty a myeloidné derivované supresorové bunky [53–55];
- noradrenalín a adrenalín stimulujú proliferáciu a zároveň blokuju apoptózu nádorových buniek väzbou na β -adrenergne receptory nachádzajúce sa v plazmatickej membráne týchto buniek [55,56];
 - noradrenalín zvyšuje v tkanive nádoru syntézu angiogénnych faktorov (VEGF, IL-8, IL-6), čím potencuje neoangiogénézu [57] a lymfangiogénézu [58], pričom úlohu v týchto procesoch zohráva aj kotransmitter noradrenalínu neuropeptid Y [59];
 - noradrenalín stimuluje v tkanive nádoru sekréciu metaloproteáz (MMP-2 a MMP-9), čím potencuje nádorový rast a tvorbu metastáz [57,60];
 - kortizol vo vyšších koncentráciách vykazuje imunopresívny účinok, ktorý môže obmedziť protinádorovú imunitu, ale taktiež spôsobuje u niektorých solídnych nádoroch vznik rezistencie nádorových buniek na chemoterapiu a rádioterapiu [61];
 - kortizol a jeho metabolit kortizón pôsobia stimulačne na rast nádorových buniek prostaty v neprítomnosti androgénov a pri zvýšenej sekrécii prostaty špecifického antigénu; pričom stimulačný účinok glukokortikoidov na nádorovú proliferáciu bol preukázaný aj pri bunkách BC [62];
 - kortizol môže potencovať nádorový rast aj alteráciou procesov spojených s glukoneogénézou [42,63].

Vyššie uvedené účinky boli pozorované prevažne pri pôsobení chronických stresorov. Ak je jedinec vystavený akútnemu jednorazovému stresu, účinky môžu byť menšieho rozsahu alebo nie sú prítomné, príp. môžu byť dokonca opačné [64].

V súvislosti s uvedeným nepriaznivým pôsobením noradrenalínu vyvstáva otázka, či farmaká, ktoré sa v súčasnosti používajú v iných indikáciách a ktoré potencujú noradrenergnú neurotransmisiu, ako napr. antidepresíva, nemôžu mať nepriaznivý vplyv na priebeh nádorovej choroby. Vzhľadom na častý výskyt depresie u onkologických pacientov a jej liečbu antidepresívami [65] je potrebné

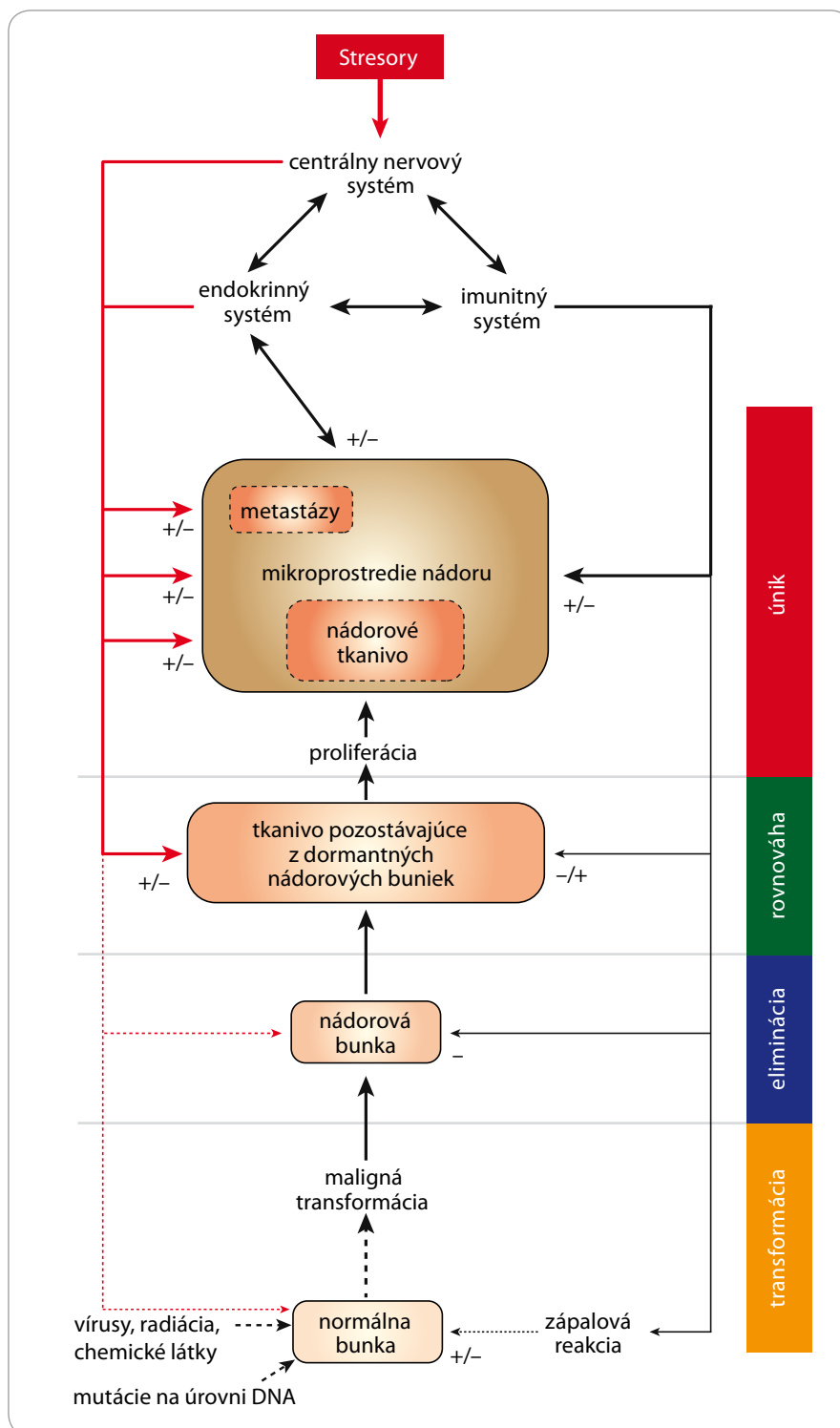


Schéma 1. Schematické znázornenie dráh, prostredníctvom ktorých môžu stresory ovplyvňovať vznik nádorov a tvorbu metastáz. Neuroendokrinná stresová reakcia môže ovplyvňovať procesy spojené s transformáciou buniek ako aj procesy spojené s reakciou imunitných buniek na prítomnosť nádoru.

+ potencia, – inhibícia

sa touto otázkou zaoberať. V štúdiu z roku 2017 bolo preukázané dlhšie prežívanie u pacientov s nádormi pľúc, ktorí

boli liečení antidepresívami zo skupiny inhibítorov spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu alebo zo sku-

piny tricyklických antidepresív. V animálnej štúdii, ktorá bola publikovaná v roku 2018, bol naproti tomu popísaný stimulačný účinok desipramínu na vznik pľúcnych metastáz adenokarcinómu u potkanov [66]. Tieto rozporuplné zistenia môžu byť podmienené tým, že u ľudí antidepresíva okrem primárnej potenciácie neurotransmisie ovplyvňujú aj emočné prežívanie, a tým naopak inhibujú neurotransmisiu a neuroendokrinnú aktivitu súvisiacu so stresovou reakciou. Vzhľadom na uvedené zistenia je potrebný ďalší výskum a prípadne retrospektívne zhodnotenie incidencie nádorov a ich charakteristík u pacientov liečených farmakami, ktoré zvyšujú pôsobenie noradrenalinu v tkanivách.

Využitie poznatkov psychoneuroimunológie nádorov v terapii

Tak ako sa postupne objasňujú mechanizmy pôsobenia stresu na nádorový rast, stále viac sa do popredia dostáva otázka využitia získaných poznatkov v liečbe onkologických pacientov. Úvahy o takýchto terapeutických postupoch sa pritom často týkajú aj farmák [67] používaných pri iných indikáciách. Ich využitie pri liečbe onkologických pacientov by mohlo byť otázkou blízkej budúcnosti.

Možností využitia poznatkov psychoneuroimunologických štúdií je viacero.

a) Redukcia stresu ako adjuvantná liečba.

Aj keď nie všetky štúdie preukázali predĺženie prežívania u pacientov, ktorý podstúpili okrem štandardnej onkologickej liečby aj psychoterapiu zameranú na redukciiu stresu, tieto štúdie preukázali prinajmenšom zlepšenie kvality života onkologických pacientov [68]. Už len tento fakt poukazuje na opodstatnenosť tejto adjuvantnej terapeutickkej modalit v onkológii. V budúcnosti bude potrebné overiť, či psychoterapia nie je účinnejšia len pre isté podskupiny pacientov v závislosti od typu nádorovej choroby, jej štádia, prípadne typológie daného jedinca. Okrem toho bude pravdepodobne potrebné výraznejšie a kontinuálne obmedziť stres, čo nie je možné dosiahnuť iba občasnými psychoterapeutickými intervenciami, ale skôr tak, že sa pacient naučí techniky

redukujúce stres a bude sa im samostatne pravidelne venovať (napr. autogénny tréning, dychové cvičenia, joga, biofeedback) [69].

b) β -blokátory ako adjuvantná liečba.

Aj napriek tomu, že nálezy u laboratórných zvierat poukazujú na komplexný stimulačný vplyv noradrenalinu uvoľňovaného zo sympatikových nervových zakončení na nádorový rast, štúdie skúmajúce vplyv β -blokátorov na prežívanie onkologických pacientov nepriniesli presvedčivé dôkazy o predĺženom prežívaní pacientov. Faktorov, ktoré môžu byť za túto diskrepanciu medzi animálnymi a klinickými štúdiami zodpovedné, je pravdepodobne viacero (napr. typ β -blokátora, dĺžka podávania, dávka a ďalšie). Okrem toho bude potrebné uskutočniť ďalšie prospektívne štúdie, nakoľko jedna z prvých takýchto štúdií priniesla povzbudivé výsledky [25].

c) β -blokátory v perioperačnom období.

Stres spojený s chirurgickým zákrokom u onkologických pacientov sa podieľa na vzniku perioperačnej imunosupresie. Počas excízie primárneho nádoru tak môže dôjsť k zvýšeniu pravdepodobnosti vzniku metastáz. Hlavnými faktormi, ktoré zodpovedajú za uvedený negatívny vplyv operačného stresu, sú pravdepodobne mediátory noradrenalinu, adrenalinu a prostaglandíny [70,71]. Poukazujú na to aj štúdie, v ktorých podanie kombinácie COX-2 inhibítora a β -blokátora znížovalo počet mikrometastáz u zvierat, u ktorých sa tkanivo nádoru extirpovalo [72]. Uvažuje sa, že podobný pozitívny efekt by mohol byť dosiahnutý aj pri extirpácii nádorov u onkologických pacientov. Predpokladá sa, že na dosiahnutie maximálneho účinku bude potrebné začať s podávaním COX-2 inhibítora a β -blokátora pred operačným výkonom, v jeho priebehu a aj niekoľko dní po operačnom výkone [73,74]. Podávanie β -blokátorov v uvedenej indikácii bude ale potrebné zvažovať, a to vzhľadom na spektrum účinkov týchto farmák a ich vplyv na priebeh anestézie počas operačného zákroku.

d) **Termoneutrálne prostredie.** Ďalšiu z možností, ako redukovať pôsobenie sympatikového nervového systému na nádorový rast, predstavuje obmedzenie pôsobenia chladu, ktorý zvyšuje uvoľňovanie noradrenalinu zo sympatikových nervových zakončení. V myšom modeli mamárneho karcinómu bolo preukázané, že ak sú laboratórne zvieratá chované v termoneutrálnom prostredí (teplota 30 °C), rast nádorov je pomalší ako u myši, ktoré boli chované pri bežnej teplote (22 °C). Je možné predpokladať, že zabezpečenie termoneutrálneho prostredia doma ako aj v nemocničnom prostredí, resp. primeraný odev môžu u onkologických pacientov obmedziť aktiváciu sympatikového nervového systému a následne aj stimulačné pôsobenie noradrenalinu na nádorový rast.

Aj keď je možné predpokladať využitie vyššie uvedených postupov u väčšiny onkologických pacientov, ich účinnosť sa môže líšiť v závislosti na viacerých faktoroch, napr. typ nádoru, štádium choroby či vek pacienta, pričom ďalším významným faktorom môže byť aj osobnostný typ daného pacienta. Stres môže zohrávať obzvlášť významnú úlohu u osobnostného typu C, pre ktorý sú charakteristické snahy o potlačanie emočných prejavov, problémy vyrovnať sa s pôsobením stresorov, ako aj to, že títo jedinci ľahšie podliehajú bezmocnosti a beznádeji [75]. Práve u pacientov s osobnostným typom C môže mať redukcia stresovej reakcie obzvlášť významný dopad na priebeh nádorovej choroby, príp. môže byť využitá aj v prevencii, a to napr. v prípade pozitívnej rodinnej anamnézy. Na opodstatnenosť využitia uvedených postupov v prevencii onkologických chorôb poukazuje aj hypotéza imunoeditingu nádorov. Táto hypotéza predpokladá, že v prípade, ak imunitný systém deteguje prítomnosť nádorových buniek, je schopný ich proliferáciu utlmiť, a zabezpečiť tak rovnováhu medzi proliferáciou nádorových buniek a ich deštrukciou imunitnými bunkami. Keď ale nádorové bunky prekonajú pôsobenie imunitného systému, dochádza k ich expanzívnej proliferácii a rozvoju klinicky dete-

kovateľnej nádorovej choroby. Štádium rovnováhy pritom môže pretrvávajúť až niekoľko rokov [76]. Je teda možné, že počas tohto obdobia môže práve chronický stres a s ním súvisiace nadmerné uvoľňovanie signálnych molekúl (noradrenalin, kortizol a ďalšie) predstavovať zásadný faktor, ktorý naruší rovnováhu a podmieňuje únik nádorových buniek spod kontroly imunitného systému.

Záver

V poslednom období sa výrazne rozšírilo poznanie mechanizmov, prostredníctvom ktorých stres potencuje nádorový rast a tvorbu metastáz. Zistilo sa, že dve základné zložky neuroendokrinného stresovej reakcie, sympatikový nervový systém a HPA os, okrem nepriameho pôsobenia prostredníctvom inhibície protinádorovo pôsobiacej imunitných buniek môžu pôsobiť na nádorový rast aj priamo. Je to dané tým, že ľudské nádorové tkanivá sú inervované, nádorové bunky exprimujú receptory pre neurotransmitery, pričom ak sú tieto receptory aktivované, stimulujú angiogénny v tkanive nádoru a potencujú proliferáciu a migráciu nádorových buniek. Na základe klinických štúdií je zjavné, že tieto poznatky je možné využiť aj pri terapii onkologických pacientov, a to nie len pri primárnej liečbe nádorovej choroby, ale aj pri predchádzaní jej recidívy. Zdá sa ale, že pre významné zlepšenie prežívania onkologických pacientov bude potrebná kombinácia viacerých prístupov založených na poznatkoch psychoneuroimunológie zahŕňajúce hlavne rôzne psychologické techniky redukujúce stres a podávanie β -blokátorov.

Okrem už uvedených terapeutických prístupov je možné uvažovať aj nad ďalšími, ako je napr. podávanie protilátok proti nervovým rastovým faktorom do tkaniva nádoru s cieľom obmedziť priame pôsobenie neurotransmiterov v tkanive nádoru. Ďalšou možnosťou je podávanie antagonistov neuropeptidu Y, kotransmitera noradrenalinu, ktorý tiež vykazuje stimulačný vplyv na nádorový rast [77]. Pravdaže takéto potenciálne nové formy terapie nádorových chorôb budú vyžadovať dôkladné

overenie ako v animálnych tak aj klinických štúdiách.

Literatúra

1. Sternberg EM. The balance within: the science connecting health and emotions. 1st ed. New York: W. H. Freeman 2001.
2. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF et al. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol* 2002; 53: 83–107. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135217.
3. Besedovsky HO, Rey AD. Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view. *Brain Behav Immun* 2007; 21(1): 34–44. doi: 10.1016/j.bbi.2006.09.008.
4. Kiecolt-Glaser JK, Robles TF, Heffner KL et al. Psychoneurology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl 4): 165–169.
5. Skrivanova K, Gregor J, Bendova M et al. Psychoneuroimmunology in context of comprehensive breast cancer treatment. *Klin Onkol* 2014; 27(2): 103–107. doi: 10.14735/amko2014103.
6. Rosch PJ. Stress and cancer: Disorders of communication, control, and civilization. In: Cooper CL (ed). *Handbook of stress, medicine and health*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press 1996: 27–60.
7. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936; 138: 32.
8. Selye H. Stress, Cancer, and the Mind. In: Taché J et al (eds). *Cancer, stress, and death* Sloan-Kettering Institute Cancer Series. 1st ed. Boston, MA: Springer 1978: 11–19.
9. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoevasion. *Immunity* 2004; 21(2): 137–148. doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.017.
10. Solomon GF, Moss RH. Emotions, immunity, and disease: a speculative theoretical integration. *Arch Gen Psychiatry* 1964; 11: 657–674.
11. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med* 1975; 37(4): 333–340.
12. Ader R. On the development of psychoneuroimmunology. *Eur J Pharmacol* 2000; 405(1–3): 167–176.
13. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC et al. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989; 2(8668): 888–891.
14. Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(9): 681–689.
15. Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(24): 1719–1726. doi: 10.1056/NEJMoa011871.
16. Kissane DW, Grabsch B, Clarke DM et al. Supportive-expressive group therapy for women with metastatic breast cancer: survival and psychosocial outcome from a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2007; 16(4): 277–286. doi: 10.1002/pon.1185.
17. Spiegel D, Butler LD, Giese-Davis J et al. Effects of supportive-expressive group therapy on survival of patients with metastatic breast cancer: a randomized prospective trial. *Cancer* 2007; 110(5): 1130–1138. doi: 10.1002/cncr.22890.
18. Andersen BL, Yang HC, Farrar WB et al. Psychological intervention improves survival for breast cancer patients: a randomized clinical trial. *Cancer* 2008; 113(12): 3450–3458. doi: 10.1002/cncr.23969.
19. Jassim GA, Whitford DL, Hickey A et al. Psychological interventions for women with non-metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (5): CD008729. doi: 10.1002/14651858.CD008729.pub2.
20. Barrera I, Spiegel D. Review of psychotherapeutic interventions on depression in cancer patients and their

- impact on disease progression. *Int Rev Psychiatry* 2014; 26(1): 31–43. doi: 10.3109/09540261.2013.864259.
21. Barron TI, Connolly RM, Sharp L et al. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol* 2011; 29(19): 2635–2644. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5422.
 22. Cardwell CR, Coleman HG, Murray LJ et al. Beta-blocker usage and prostate cancer survival: a nested case-control study in the UK Clinical Practice Research Data-link cohort. *Cancer Epidemiol* 2014; 38(3): 279–285. doi: 10.1016/j.canep.2014.03.011.
 23. Cardwell CR, Coleman HG, Murray LJ et al. Beta-blocker usage and breast cancer survival: a nested case-control study within a UK clinical practice research data-link cohort. *Int J Epidemiol* 2013; 42(6): 1852–1861. doi: 10.1093/ije/dyt196.
 24. Kim SA, Moon H, Roh JL et al. Postdiagnostic use of beta-blockers and other antihypertensive drugs and the risk of recurrence and mortality in head and neck cancer patients: an observational study of 10,414 person-years of follow-up. *Clin Transl Oncol* 2017; 19(7): 826–833. doi: 10.1007/s12094-016-1608-8.
 25. De Giorgi V, Grazzini M, Benemei S et al. Propranolol for off-label treatment of patients with melanoma: results from a cohort study. *JAMA Oncol* 2018; 4(2): e172908. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2908.
 26. Powe DG, Voss MJ, Habashy HO et al. Alpha- and beta-adrenergic receptor (AR) protein expression is associated with poor clinical outcome in breast cancer: an immunohistochemical study. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130(2): 457–463. doi: 10.1007/s10549-011-1371-z.
 27. Desautels M, Bhambhani B, Ram JJ. Comparison of trophic effects of norepinephrine, insulin, and IGF-1 in mouse brown adipocytes. *Am J Physiol* 1996; 270(6 Pt 2): R1287–R1295. doi: 10.1152/ajpregu.1996.270.6.R1287.
 28. Zaglia T, Milan G, Franzoso M et al. Cardiac sympathetic neurons provide trophic signal to the heart via beta2-adrenoceptor-dependent regulation of proteolysis. *Cardiovasc Res* 2013; 97(2): 240–250. doi: 10.1093/cvr/cvs320.
 29. Giese-Davis J, Collie K, Rancourt KM et al. Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29(4): 413–420. doi: 10.1200/JCO.2010.28.4455.
 30. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression. *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21(2): 293–307.
 31. Armaiz-Pena GN, Cole SW, Lutgendorf SK et al. Neuroendocrine influences on cancer progression. *Brain Behav Immun* 2013; (Suppl 30): S19–S25. doi: 10.1016/j.bbi.2012.06.005.
 32. Lu YJ, Geng ZJ, Sun XY et al. Isoprenaline induces epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2015; 408(1–2): 1–13. doi: 10.1007/s11010-015-2477-0.
 33. Shi M, Liu D, Duan H et al. Catecholamine up-regulates MMP-7 expression by activating AP-1 and STAT3 in gastric cancer. *Mol Cancer* 2010; 9: 269. doi: 10.1186/1476-4598-9-269.
 34. Kim-Fuchs C, Le CP, Pimentel MA et al. Chronic stress accelerates pancreatic cancer growth and invasion: a critical role for beta-adrenergic signaling in the pancreatic microenvironment. *Brain Behav Immun* 2014; 40: 40–47. doi: 10.1016/j.bbi.2014.02.019.
 35. Raju B, Hultstrom M, Haug SR et al. Sympathectomy suppresses tumor growth and alters gene-expression profiles in rat tongue cancer. *Eur J Oral Sci* 2009; 117(4): 351–361. doi: 10.1111/j.1600-0722.2009.00646.x.
 36. Grzanna R, Frondoza CG, Otten U. Sympathectomy inhibits growth of a murine plasmacytoma tumor. *J Auton Nerv Syst* 1985; 13(2): 149–160.
 37. Horvathova L, Padova A, Tillingier A et al. Sympathectomy reduces tumor weight and affects expression of tumor-related genes in melanoma tis-

- sue in the mouse. *Stress* 2016; 19(5): 528–534. doi: 10.1080/10253890.2016.1213808.
38. Lackovicova L, Banovska L, Bundzikova J et al. Chemical sympathectomy suppresses fibrosarcoma development and improves survival of tumor-bearing rats. *Neoplasma* 2011; 58(5): 424–429.
39. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol* 2005; 1: 607–628. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144141.
40. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(6): 397–409. doi: 10.1038/nrn2647.
41. Thaker PH, Lutgendorf SK, Sood AK. The neuroendocrine impact of chronic stress on cancer. *Cell Cycle* 2007; 6(4): 430–433. doi: 10.4161/cc.6.4.3829.
42. Armaiz-Pena GN, Lutgendorf SK, Cole SW et al. Neuroendocrine modulation of cancer progression. *Brain Behav Immun* 2009; 23(1): 10–15. doi: 10.1016/j.bbi.2008.06.007.
43. Magnon C, Hall SJ, Lin J et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science* 2013; 341(6142): 1236361. doi: 10.1126/science.1236361.
44. Naugler WE, Sakurai T, Kim S et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 2007; 317(5834): 121–124. doi: 10.1126/science.1140485.
45. Huan HB, Wen XD, Chen XJ et al. Sympathetic nervous system promotes hepatocarcinogenesis by modulating inflammation through activation of alpha1-adrenergic receptors of Kupffer cells. *Brain Behav Immun* 2017; 59: 118–134. doi: 10.1016/j.bbi.2016.08.016.
46. Worlicek M, Knebel K, Linde HJ et al. Splanchnic sympathectomy prevents translocation and spreading of E coli but not S aureus in liver cirrhosis. *Gut* 2010; 59(8): 1127–1134. doi: 10.1136/gut.2009.185413.
47. Hara MR, Kovacs JJ, Whalen EJ et al. A stress response pathway regulates DNA damage through beta2-adrenoceptors and beta-arrestin-1. *Nature* 2011; 477(7364): 349–353. doi: 10.1038/nature10368.
48. Chen H, Zhang W, Cheng X et al. β 2-AR activation induces chemoresistance by modulating p53 acetylation through upregulating Sirt1 in cervical cancer cells. *Cancer Sci* 2017; 108(7): 1310–1317. doi: 10.1111/cas.13275.
49. Feng Z, Liu L, Zhang C et al. Chronic restraint stress attenuates p53 function and promotes tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(18): 7013–7018. doi: 10.1073/pnas.1203930109.
50. Shi M, Du L, Liu D et al. Glucocorticoid regulation of a novel HPV-E6-p53-miR-145 pathway modulates invasion and therapy resistance of cervical cancer cells. *J Pathol* 2012; 228(2): 148–157. doi: 10.1002/path.3997.
51. Jenkins FJ, Van Houten B, Bovbjerg DH. Effects on DNA damage and/or repair processes as biological mechanisms linking psychological stress to cancer risk. *J Appl Biobehav Res* 2014; 19(1): 3–23. doi: 10.1111/jabr.12019.
52. Flint MS, Baum A, Chambers WH et al. Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32(5): 470–479. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.02.013.
53. Lang K, Drell TL, Niggemann B et al. Neurotransmitters regulate the migration and cytotoxicity in natural killer cells. *Immunol Lett* 2003; 90(2–3): 165–172.
54. Inbar S, Neeman E, Avraham R et al. Do stress responses promote leukemia progression? An animal study suggesting a role for epinephrine and prostaglandin-E2 through reduced NK activity. *PLoS One* 2011; 6(4): e19246. doi: 10.1371/journal.pone.0019246.
55. Qiao G, Chen M, Bucsek MJ et al. Adrenergic Signaling: A targetable checkpoint limiting development of the antitumor immune response. *Front Immunol* 2018; 9: 164. doi: 10.3389/fimmu.2018.00164.
56. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(3): 240–248. doi: 10.1038/nrc1820.
57. Thaker PH, Han LY, Kamat AA et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* 2006; 12(8): 939–944. doi: 10.1038/nm1447.
58. Le CP, Nowell CJ, Kim-Fuchs C et al. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. *Nat Commun* 2016; 7: 10634. doi: 10.1038/ncomms10634.
59. Tilan J, Kitlinska J. Sympathetic neurotransmitters and tumor angiogenesis-link between stress and cancer progression. *J Oncol* 2010; 2010: 539706. doi: 10.1155/2010/539706.
60. Nagaraja AS, Dood RL, Armaiz-Pena G et al. Adrenergic-mediated increases in INHBA drive CAF phenotype and collagens. *JCI Insight* 2017; 2(16): 93076. doi: 10.1172/jci.insight.93076.
61. Lin KT, Wang LH. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. *Steroids* 2016; 111: 84–88. doi: 10.1016/j.steroids.2016.02.019.
62. Thaker PH, Sood AK. Neuroendocrine influences on cancer biology. *Semin Cancer Biol* 2008; 18(3): 164–170. doi: 10.1016/j.semcancer.2007.12.005.
63. Spiegel D. Embodying the mind in psychooncology research. *Adv Mind Body Med* 1999; 15(4): 267–273; discussion 275–281. doi: 10.1054/ambm.1999.0102.
64. Dhabhar FS. The short-term stress response – Mother nature's mechanism for enhancing protection and performance under conditions of threat, challenge, and opportunity. *Front Neuroendocrinol* 2018; 49: 175–192. doi: 10.1016/j.ynfrne.2018.03.004.
65. Chochinov HM. Depression in cancer patients. *Lancet Oncol* 2001; 2(8): 499–505. doi: 10.1016/S1470-2045(01)00456-9.
66. Grygier B, Kubera M, Wrona D et al. Stimulatory effect of desipramine on lung metastases of adenocarcinoma MADB 106 in stress highly-sensitive and stress non-reactive rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 80(Pt C): 279–290. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.04.024.
67. Lang K, Drell TL, Lindecke A et al. Induction of a metastatogenic tumor cell type by neurotransmitters and its pharmacological inhibition by established drugs. *Int J Cancer* 2004; 112(2): 231–238. doi: 10.1002/ijc.20410.
68. Breitbart W, Rosenfeld B, Pessin H et al. Meaning-centered group psychotherapy: an effective intervention for improving psychological well-being in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(7): 749–754. doi: 10.1200/JCO.2014.57.2198.
69. Gordon JS. Mind-body medicine and cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22(4): 683–708. doi: 10.1016/j.hoc.2008.04.010.
70. Goldfarb Y, Ben-Eliyahu S. Surgery as a risk factor for breast cancer recurrence and metastasis: mediating mechanisms and clinical prophylactic approaches. *Breast Dis* 2006–2007; 26: 99–114.
71. Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2003; 17 (Suppl 1): S27–S36.
72. Benish M, Bartal I, Goldfarb Y et al. Perioperative use of beta-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(7): 2042–2052. doi: 10.1245/s10434-008-9890-5.
73. Neeman E, Zmora O, Ben-Eliyahu S. A new approach to reducing postsurgical cancer recurrence: perioperative targeting of catecholamines and prostaglandins. *Clin Cancer Res* 2012; 18(18): 4895–4902. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1087.
74. Horowitz M, Neeman E, Sharon E et al. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12(4): 213–226. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.224.
75. Grossarth-Maticek R, Eysenck HJ, Pfeifer A et al. The specific action of different personality risk factors on cancer of the breast, cervix, corpus uteri and other types of cancer: a prospective investigation. *Personal Individ Differ* 1997; 23(6): 949–960. doi: 10.1016/S0191-8869(97)00099-8.
76. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H et al. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3(11): 991–998. doi: 10.1038/ni1102-991.
77. Tilan J, Kitlinska J. Neuropeptide Y (NPY) in tumor growth and progression: Lessons learned from pediatric oncology. *Neuropeptides* 2016; 55: 55–66. doi: 10.1016/j.npep.2015.10.005.