

# Neurobiológia mnohopočetného myelómu a jej terapeutické využitie – výsledky pilotnej štúdie s kontrolným ramenom

## Neurobiology of multiple myeloma and its therapeutical use – results of the pilot study with a control arm

Kotouček P.<sup>1</sup>, Enright R.<sup>2</sup>, Gregor Sorgerová S.<sup>3</sup>, Hunáková Ľ.<sup>4</sup>, Chlebcová V.<sup>3</sup>, Cholujová D.<sup>5</sup>, Jakubíková J.<sup>5</sup>, Mravec B.<sup>6,7</sup>, Nanišová E.<sup>3</sup>, Paneková Ľ.<sup>3</sup>, Sedlák J.<sup>5,8</sup>

<sup>1</sup> Haematology Department, Broomfield Hospital, MSE NHS FT, Chelmsford, UK

<sup>2</sup> Department of Educational Psychology, University Wisconsin-Madison, Madison, and International Forgiveness Institute, Madison, Wisconsin, USA

<sup>3</sup> Ústav klinickej psychológie, Fakulta psychológie, Paneurópska vysoká škola, Bratislava, Slovenská republika

<sup>4</sup> Imunologický ústav, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava, Slovenská republika

<sup>5</sup> Biomedicínske centrum, Ústav experimentálnej onkológie, Slovenská akadémia vied, v.v.i., Bratislava, Slovenská republika

<sup>6</sup> Fyziologický ústav, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava, Slovenská republika

<sup>7</sup> Biomedicínske centrum, Ústav experimentálnej endokrinológie, Slovenská akadémia vied, v.v.i., Bratislava, Slovenská republika

<sup>8</sup> Nadácia Výskum rakoviny, Bratislava, Slovenská republika

### Súhrn

**Východiská:** Myelómové bunky, ktoré sa nachádzajú v nike kostnej drene, sú ovplyvňované nielen okolitými stromálnymi bunkami, ale aj axónmi sympatikového nervového systému. Nervový systém tak môže priamo stimulovať procesy súvisiace s progresiou myelómu. Diagnóza a klinický priebeh myelómu spôsobujú pacientovi distress, výrazne zvyšujúci aktivitu sympatikových nervov adrenergických signálov, ktoré ďalej podporujú rast nádoru. Vystáva preto otázka, či je možné využiť psychologické intervencie, ovplyvňujúce činnosť sympatikového nervového systému, v liečbe myelómu. V tejto práci sa zameriavame na skúmanie vplyvu psychologickej intervencie na aktivitu autonómneho nervového systému a vybrané imunitné markery pacienta s mnohopočetným myelómom. **Súbor pacientov a metódy:** Z celkového počtu 12 pacientov s ochorením monoklonálna gamopatia neurčeného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) alebo mnohopočetný myelóm bolo 8 zaradených do intervenčného ramena s aplikáciou tzv. forgiveness therapy (terapia odpúšťaním) a 4 do kontrolného ramena. Pacienti boli v rôznych štádiách liečby, od klinického sledovania až po aktívnu imuno-chemoterapiu a autológnu transplantáciu krvotvorných buniek. Počas intervencie bola meraná jednak aktivita ochorenia (MGUS alebo myelómu) a potom psycho-neuro-imunologické parametre pacienta: intenzita depresie, úzkosti a hnevu validovaným testom PROMIS, aktivita parasympatikového (PNS) a sympatikového nervového systému (SNS) pomocou variability srdcovej frekvencie a imunitný profil metódou prietokovej cytometrie z periférnej krvi. **Výsledky:** U pacientov, ktorí ukončili intervenciu sa významne zlepšili hodnoty PROMIS, došlo u nich ku štatisticky významnému zvýšeniu zastúpenia zdravých plazmatických buniek CD138<sup>+</sup>38<sup>+</sup> (p = 0,04), B pamäťových lymfocytov CD27<sup>+</sup> (p = 0,02) a hodnôt plazmacytoidných dendritických buniek CD123<sup>+</sup> (p = 0,03). Hodnoty variability srdcovej frekvencie PNS index, SNS index, stresový index, smerodajná odchýlka NN intervalov (standard deviation of NN intervals – SDNN) a stredná hodnota štvorcov rozdielov následných intervalov RR (root mean square of the successive differences – RMSSD) sa výrazne zlepšili u väčšiny účastníkov. **Záver:** Intervencia forgiveness therapy je schopná znížiť celkový distress, znížiť aktivitu sympatikového nervového systému a obnoviť parametre imunitného profilu u pacientov s plazmacelárnou dyskráziou, ktorí trpeli chronickým stresom spôsobeným dlhodobým potlačeným hnevom

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

The authors declare that 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 zasílané do biomedicínských časopisů.

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



**Dr. Pavel Kotouček, PhD, FRCPath**  
Haematology Department  
Broomfield Hospital, MSE NHS FT  
Court Road  
Chelmsford CM1 7ET  
UK  
e-mail: Pavel.Kotoucek@nhs.net

Obdržané/Submitted: 21. 12. 2022

Prijaté/Accepted: 10. 1. 2023

doi: 10.48095/ccko2023287

a neodpustením. Naše nálezy poukazujú na to, že integratívny prístup v liečbe mnohopočetného myelómu môže zlepšiť kvalitu života pacienta a tak i celkovú účinnosť imuno-chemoterapie. Nové randomizované štúdie sú potrebné na testovanie integratívnej liečby myelómu najmä z aspektu zlepšenia celkového prežívania.

### Kľúčové slová

mnohopočetný myelóm – neurobiológia nádorových chorôb – sympatikový nervový systém – terapia odpúšťaním

### Summary

**Background:** Myeloma cells, occupying a bone marrow niche, are influenced not only by neighbouring stroma cells but also by signals from the axons of sympathetic nervous system. The nervous system is directly involved in the process of myeloma progression. Among other cancers, patients with myeloma suffer the most difficult distress generating intensive adrenergic signals, causing its further progression. There is a question arising from these facts regarding whether psychological interventions, modulating a function of the nervous system, can further improve outcomes of myeloma treatments. We focus on interactions between myeloma cells and the nervous system. **Patients and methods:** Twelve patients with monoclonal gammopathy of indetermined significance (MGUS) or myeloma have participated in this study; eight in the interventional arm with the intervention of forgiveness therapy and four in the control arm. The patients were in various phases of their treatment, from active observation to immuno-chemotherapy and autologous stem cell transplant. Two major types of parameters were measured during the intervention: parameters of the activity of the disease (MGUS or myeloma) and psycho-neuro-immunological parameters of the patient, such as psychological depression, anxiety, and anger by the validated test PROMIS, as well as activity of the autonomic nervous system by heart rate variability, and immune profile by flow cytometry of peripheral blood. **Results:** Patients who completed the forgiveness intervention showed improvement of depression, anxiety, and anger measured by PROMIS above population average, significant expansion of physiological plasma cells CD138<sup>+</sup>38<sup>+</sup> (P = 0.04), B memory lymphocytes CD27<sup>+</sup> (P = 0.02), and dendritic plasmacytoid cells CD123<sup>+</sup> (P = 0.03). Parameters of heart rate variability such as parasympathetic nervous system (PNS) index, sympatic nervous system (SNS) index, stress index, standard deviation of NN intervals (SDNN) and root mean square of the successive differences (RMSSD) had improved in a majority of patients. **Conclusion:** An intervention centered on forgiveness therapy was able to improve distress, reduce adrenergic signals in the autonomic nervous system, and restore parameters of the immune profile of patients with plasma cell dyscrasia who suffered from chronic stress caused by repressed anger and unforgiveness. Integrative treatment of myeloma can improve the quality of life of patients and thus affect the efficiency of immuno-chemotherapy. New randomised trials are warranted to test the integrative treatment of myeloma that might be able to improve overall survival.

### Key words

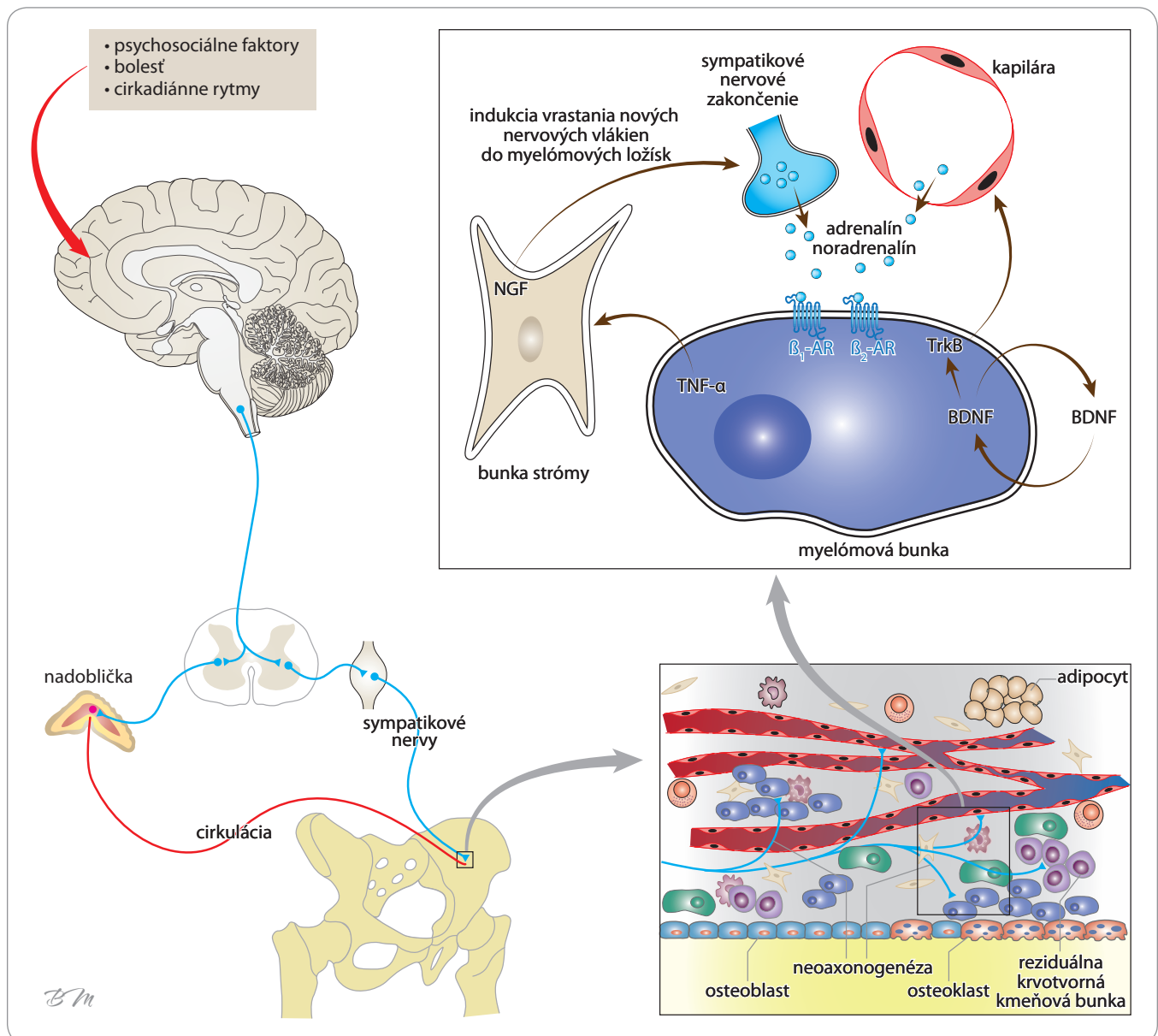
multiple myeloma – neurobiology of cancer – sympathetic nervous system – forgiveness therapy

### Úvod

Mnohopočetný myelóm (MM) predstavuje druhé najčastejšie malígne ochorenie krvi [1]. Podľa International Agency for Research on Cancer pri Svetovej zdravotníckej organizácii (IARC WHO) sa v roku 2020 globálne odhadovalo 98 613 nových prípadov MM mužov, čo predstavuje štandardizovanú incidenciu (priamou metódou na svetovú štandardnú populáciu – age-standardized rates – world – ASR-W) 2,2/100 000 a 77 791 nových prípadov u žien s incidenciou 1,5/100 000 (ASR-W) [2]. Incidencia narastá s vekom, čo je spôsobené imunosenesciou, starnutím imunitného systému. Najviac pacientov je diagnostikovaných vo veku 60–70 rokov. Nárast incidence MM, ktorý sa pozoruje najmä vo vyspelých krajinách, sa dáva do súvislosti s vyšším odborným povedomím a lepšimi diagnostickými možnosťami pri tomto ochorení najmä v poslednom desaťročí [3]. Podľa údajov Národ-

ného onkologického registra SR sa na Slovensku v poslednom doteraz štatisticky spracovanom a publikovanom roku 2012 registrovalo 149 novozistených prípadov MM u mužov, čo predstavuje incidenciu 3,9/100 000 (ASR-W) a 168 prípadov u žien s incidenciou 2,9/100 000 (ASR-W) [4]. Bunky MM vznikajú transformáciou plazmatickej bunky v postgerminálnom centre lymfatickej uzliny na MM bunku [5]. Podobne ako pri iných typoch nádorových chorôb [6,7] aj bunky MM sú ovplyvňované nervovým systémom. Ložiská MM v kostnej dreni sú bohato inervované sympatikovými nervami [8]. Tieto interakcie sú predmetom výskumu neurobiológie MM. Priekopnícke objavy spreď viac ako päťdesiat rokov podrobne opisujú nervové vlákna vstupujúce do kostí cez foramen nutricium a sledujúce vetvenie arteria nutriens [9]. Z celého sympatikového nervového systému v organizme sa približne až 5 % podieľa na inervácii kostnej drene [10]. Vlákna sympatikového

systému sa vnútri kostnej drene rozvetvujú, takže vytvárajú bohatú sieť a končia v centre hematopoetickej niky [11], ktorá je u pacientov s MM malígne transformovaná na MM niku [12]. Z hľadiska neurobiológie MM je významné, že samotné MM bunky podporujú neoaxonogézu, tj. vytváranie nových axónov nervového systému prostredníctvom tvorby cytokínu faktor nádorovej nekrózy  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ). Bunky strómy kostnej drene začnú pod vplyvom tohto faktora syntetizovať nervový rastový faktor (nerve growth factor – NGF). Takto do MM ložísk vrastajú ďalšie nervové vlákna [13]. Následne bohatá spleť sympatikových axónov obkolesuje MM bunky. Malígne plazmatické bunky exprimujú na svojom povrchu  $\beta$ 1 a  $\beta$ 2 podtypy adrenergických receptorov, pomocou ktorých reagujú na neurotransmitery uvoľňované zo zakončení sympatikových neurónov. Noradrenalín, základný neurotransmitter sympatikových postgangliových neuró-



Obr. 1. Vzťahy medzi bunkami mnohopočetného myelómu a centrálnym nervovým systémom pacienta.

BDNF – mozgový neurotrofický faktor, NGF – nervový rastový faktor TNF-α – faktor nádorovej nekrózy, TrkB – receptorová tyrozín kináza B

nov, aktivuje tieto receptory a tým v MM bunkách stimuluje produkciu vaskulárneho endoteiálneho rastového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF). VEGF umožňuje MM bunkám sa pevne usídlieť v krvotvorných nikách a následne podporuje ďalší rast MM ložísk v kostnej dreň. Hladiny VEGF pritom korelujú so stupňom deštrukcie kostnej matrix a celkovou prognózou pacienta [14]. Mozgový neurotrofický faktor (brain derived neurotrophic factor – BDNF) je nervový rastový faktor produkovaný priamo MM bunkami. Au-

tokrinným mechanizmom má silný proliferatívny a chemotaktický účinok na MM bunky. Ich migráciu indukuje aktiváciu signálnej cesty BDNF/TrkB, ktorá je tiež hlavnou dráhou v angiogenéze [15,16]. V poslednom čase pribúdajú dôkazy, že zvýšené hladiny noradrenalínu a adrenalínu, dvoch základných stresových hormónov uvoľňovaných zo sympatikoadrenálneho systému počas psychologického distresu, priamo podporujú rast a metastázovanie nádorov [17], vrátane MM. Tento vplyv je pritom nezávislý od narušenia imunitného dozoru

spôsobeného týmito neurotransmitermi a hormónmi sympatikoadrenálneho systému [18]. Vzťahy medzi MM bunkami, bunkami centrálného nervového systému a bunkami strómy kostnej drene sú znázornené na obr. 1.

Publikované údaje poukazujú na to, že znižovanie adrenergnej signalizácie (tj. aktivity sympatikových nervov a drene nadobličiek) pôsobiacej na MM ložiská kostnej drene farmakologickými alebo nefarmakologickými intervenciami môže zlepšovať výsledky liečby a celkové prežívanie pacientov

s novodiagnostikovaným ako i relabovaným MM. Dr. James Whyte Black, škótsky lekár, nositeľ Nobelovej ceny za medicínu v 1988, syntetizoval vo svojom laboratóriu propranolol, prvý syntetický betablokátor, v 60. rokoch minulého storočia [19]. Od tých čias sa betablokátory stali významnou terapeutickou intervenciou v medicíne [20]. Rozsiahla retrospektívna štúdia u 1 971 pacientov s novodiagnostikovaným MM ukázala signifikantne zlepšené 5-ročné celkové prežívanie až 66,0 % u tých, ktorí užívali betablokátor z internistickej indikácie v porovnaní s 39,3 % u pacientov bez betablokátorov [21]. Podobné výsledky popísala štúdia u 208 pacientov s relapsom MM. Pacienti, ktorí užívali propranolol popri imuno-chemoterapii mali medián celkového prežívania 44 mesiacov oproti 22 mesiacov bez betablokátorov [22]. V randomizovanej štúdii u pacientov s MM liečených autológnu transplantáciou betablokátory zlepšili profil génovej expresie typu CTRA (conserved transcriptional response to adversity). Tento profil je obvyčajne zhoršený u recipientov transplantácie krvotvorných kmeňových buniek [23].

Psychický distress vo forme úzkosti a depresie aktivuje sympatiko-adrenálny systém a teda generuje zvýšenú adrenergnú signalizáciu a je spojený s negatívnym prežívaním a horšou kvalitou života. Naopak zníženie úrovne stresu a úzkosti pomocou antidepressívnej liečby a psychoterapie môže zlepšiť výsledky liečby MM [8]. MM výrazne znižuje kvalitu života pacienta. Veľká austrálska štúdia porovnala úroveň obmedzenia fyzických schopností, psychického distressu, sebahodnotenie vlastného zdravia a sebahodnotenie kvality vlastného života u 22 505 onkologických pacientov s 244 000 zdravých ľudí. Najhorší stupeň disability, psychologického distressu a najhoršiu kvalitu života pozorovali u pacientov s MM, za nimi nasledovali pacienti s rakovinou pľúc, potom s non-Hodgkinovým lymfómom, rakovinou prsníka, prostaty a najlepšie skórovali pacienti s melanómom [24]. Terapeutické intervencie, ktoré zbavujú pacienta s MM tohto distressu, nielenže znižujú nadmernú adrenergnú signalizáciu, zlepšujú kvalitu jeho života, ale môžu

aj zvýšiť účinnosť imuno-chemoterapie a tak celkové prežívanie. Nemecká štúdia popísala u 114 pacientov s novodiagnostikovaným MM, že polovica z nich mala intenzívny záujem o psycho-onkologickú intervenciu v čase diagnózy, najmä relaxačné techniky (21 %), psychologické poradenstvo (20 %) a skupinovú terapiu (18 %). 24 % všetkých týchto pacientov mali príznaky depresie a 8 % úzkosti [25]. Iná štúdia u pacientov s hematologickými ochoreniami popísala výskyt dlhodobého hnevu u 15 % pacientov s MM (12 % u benígnych hematologických ochorení, 9 % u leukémií a 14 % u lymfómov) [26]. Správne ciele psychoterapie sú efektívne v liečbe spomínaných príznakov. Najnovšia slovenská monografia Psychoonkológia uvádza účinné psychologické terapie ako logoterapia (terapia nájdením zmyslu života), ďalej intervenciu zameranú na vďačnosť a tzv. forgiveness therapy (terapia odpúšťaním) [27].

#### Prvá štúdia vplyvu psychoterapie u pacientov s myelómom na Slovensku

Návrat ku zdraviu 2020 je názov multicentrickej štúdie s kontrolným ramenom, ktorá bola realizovaná od januára 2021 do februára 2022 s cieľom zlepšiť kvalitu života pacientov s MM, znížiť ich distress ako je úzkosť, depresia a hnev s vedeckou hypotézou následného zlepšenia parametrov imunitného systému, autonómneho nervového systému a kontroly MM. Z mnohých účinných nefarmakologických metód bola vybraná psychoterapeutická intervencia forgiveness therapy (terapia odpúšťaním druhej osobe alebo sebe). Je to validovaná metóda a jedna zo základných terapeutických intervencií spoločnosti American Psychological Association. Bola zvolená z dôvodu, že problém psychologického distressu spôsobeného potlačeným hnevom a neodpustením sa vynáral opakovane v rozhovoroch s pacientami a ich rodinnými príslušníkmi na stretnutiach Slovenskej myelómovej spoločnosti [28]. Forgiveness therapy preukázala v randomizovaných štúdiách účinnosť v zlepšení ukazovateľov kvality života a somatických parametrov, napr. prietoku krvi koronárnymi artériami

alebo počtu CD4 buniek u pacientov s HIV [29,30].

#### Metódy

Štúdia bola multicentrická s kontrolným ramenom. V intervenčnom ramene bola použitá intervencia forgiveness therapy pod dohľadom Roberta Enrighta, autora metódy [31]. Prebiehala na území Slovenskej republiky od 12. januára 2021, kedy bola schválená Etickou komisiou Bratislavského samosprávneho kraja, do 27. februára 2022. Do štúdie sa zapojilo 6 hematologických centier. Účastníci absolvovali približne 30-minútové online terapeutické sedenia raz týždenne počas 15 týždňov. Na začiatku a po ukončení intervencie účastníci vyplnili dva psychologické dotazníky online alebo zaslané poštou (nakoľko štúdia prebiehala počas vrcholu pandémie COVID-19): 1. EFI30/ESFI30 (Enright Forgiveness Inventory/Enright Self Forgiveness, 30 otázok), 2. PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System). Všetky dotazníky boli vo formáte GOOGLE.FORM, dostupné účastníkom online. V rovnakom čase bol meraný imunitný profil z krvného odberu a variabilita srdcovej frekvencie pomocou prenosného EKG prístroja FAROS, doma alebo na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave.

#### Inkluzívne a exkluzívne kritéria

Štúdie sa mohol zúčastniť pacient starší ako 18 rokov s potvrdenou diagnózou MGUS, asymptomatický alebo symptomatický MM, sekrečného typu IgG, IgA, IgM alebo IgD, ľahkoreťazcového typu alebo nesekrečného typu. Systémová amyloidóza typu AL nebola prekážkou. Pacient musel byť schopný pochopiť pravidlá štúdie a podpísať informovaný súhlas pacienta. Pacient musel mať aktívnu znalosť slovenčiny, češtiny alebo angličtiny. S účasťou pacienta v štúdii musel súhlasiť jeho ošetrojúci hematológ. Prítomnosť inej malignity alebo HIV nebola prekážkou v zaradení do štúdie.

Pacienti s neprítomnosťou MGUS, MM a/alebo neschopní podpísať informovaný súhlas nesmeli byť zaradení do štúdie.



### Meranie imunitného profilu

Imunitný profil bol určený z periférnej krvi pred intervenciou a v priebehu jedného mesiaca po ukončení intervencie. Počas vrcholu pandémie väčšina vzoriek bola zamrazená. Na odber krvi bola použitá skúmavka s lithium-heparínom a pred zamrazením na  $-80^{\circ}\text{C}$  sa ešte pridal fixačný roztok. Všetky vzorky (čerstvé v rámci 24 hodín a rozmrazené okamžite) boli spracované na prístroji BD FACS Aria II SORP UV. Povrchové antigény nukleárných buniek boli vyšetřované postupne 3 panelmi protilátok. Prvý panel meral základné B a T lymfocyty, druhý zastúpenia NK (natural killer) buniek (tzv. prirodzení zabijáči), dendritických buniek a monocytov a tretí panel počty regulačných T buniek. Zoznam jednotlivých protilátok je uvedený v tab. 1.

### Meranie variability srdcovej frekvencie

Meranie variability srdcovej frekvencie (heart rate variability – HRV) bolo uskutočnené na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave a u pacientov mimo Bratislavy priamo doma na prístroji FAROS. Pomocou softvéru KUBIOS boli vypočítané tieto parametre: index parasimpatikového nervového systému (PNS index), index sympatikového nervového systému (SNS index), stresový index, smerodajná odchýlka NN intervalov (standard deviation of NN intervals – SDNN) a stredná hodnota štvorcov rozdielov následných intervalov RR (root mean square of the successive differences – RMSSD).

### Štatistické metódy

Dáta z prietokového cytometra FACS Aria Special Sorter UV (BD Biosciences, CA, USA) boli spracované softvérom GraphPad Prism 9. Na testovanie distribúcie dát bol použitý Shapiro-Wilkov test normality. Štatistická významnosť rozdielnosti priemerov dvoch súhľasiacich skupín bola definovaná parametrom párového t-testu ( $p < 0,05$ ).

Analýza parametrov variability srdcového rytmu bola vykonaná Wilcoxonovým párovým testom pred a po intervencii u jednotlivých parametrov.

Ostatná analýza bola vykonaná s použitím bazálnych štatistických pa-

**Tab. 1. Panely protilátok použité pri meraní zastúpenia jednotlivých imunitných buniek v periférnej krvi metódou prietokovej cytometrie.**

Antigén	Skratka pre protilátku	Plný názov protilátky
<b>Panel 1 – T a B lymfocyty</b>		
CCR7	BV421	Brilliant Violet 421™ anti-human CD197 (CCR7) antibody
CD8	BV510	Brilliant Violet 510™ anti-human CD8 antibody
IgD	BV605	Brilliant Violet 605™ anti-human IgD antibody
CD20	BV650	CD20 - Brilliant Violet 650™ anti-human CD20 antibody
CD45RA	BV711	Brilliant Violet 711™ anti-human CD45RA antibody
CD4	BV785	Brilliant Violet 785™ anti-human CD4 antibody
CD138	FITC	FITC anti-human CD138 (Syndecan-1) antibody
PD1	PE	PE anti-human CD279 (PD-1) antibody
CD19	PerCPCy5.5	PerCP/Cyanine5.5 anti-human CD19 antibody
CD38	PECy7	PE/Cyanine7 anti-mouse CD38 antibody
CD3	APC	APC anti-human CD3 antibody
CD27	APC-Cy7	APC/Cyanine7 anti-human CD27 antibody
<b>Panel 2 – „natural killer“ bunky, dendritické bunky, monocyty</b>		
CD3	APC	APC anti-human CD3 antibody
CD19	APC	APC anti-human CD19 antibody
CD20	APC	APC anti-human CD20 antibody
CD16	BV421	Brilliant Violet 421™ anti-human CD16 antibody
CD123	BV510	Brilliant Violet 510™ anti-human CD123 antibody
CD57	BV605	Brilliant Violet 605™ anti-human CD57 recombinant antibody
CD11c	BV711	Brilliant Violet 711™ anti-human CD11c antibody
CD56	FITC	FITC anti-human CD56 (NCAM) antibody
HLA.DR	PE	PE anti-human HLA-DR antibody
CD14	PECy7	PE/Cyanine7 anti-human CD14 antibody
<b>Panel 3 – Treg bunky</b>		
CD25	BV421	Brilliant Violet 421™ anti-human CD25 antibody
CD127	BV605	Brilliant Violet 605™ anti-human CD127 (IL-7Ra) antibody
CD45RA	BV711	Brilliant Violet 711™ anti-human CD45RA antibody
HLA.DR	FITC	FITC anti-human HLA-DR antibody
PD1	PE	PE anti-human CD279 (PD-1) antibody
CCR4	PerCPCy5.5	PerCP/Cyanine5.5 anti-mouse CD194 (CCR4) antibody
CD3	APC	APC anti-human CD3 antibody
CD4	BV785	Brilliant Violet 785™ anti-human CD4 antibody

rametrov ako priemer a medián. Validovaný dotazník PROMIS bol vyhodnotený testom T-skóre podľa oficiálnych tabuliek.

### Súbor pacientov

Tejto štúdie sa zúčastnilo 12 pacientov. Osmi účastníci boli zaradení do intervenčného ramena a 4 účastníci, ktorí

Tab. 2. Demografické údaje účastníkov štúdie v intervenčnom ramene.

Kód účastníka podľa dátumu vstupu	Pohlavie	Vek pri vstupe do štúdie (roky)	Dátum vstupu do štúdie	Rok diagnózy a typ krvnej choroby	Farmakologická intervencia počas štúdie
MM2	žena	60	1. 3. 2021	2014 MGUS v klinickej observácii	žiadna
MM8	žena	72	6. 3. 2021	2005 IgG kappa symptomatický myelóm na dlhodobej chemoterapii po ASCT 2006	ixazomib, lenalidomid dexametazón
MM7	žena	56	5. 4. 2021	2007 ľahkoreťazový kappa symptomatický myelóm na klinickej observácii po ASCT 2008	žiadna
MM6	muž	53	2. 5. 2021	01/2001 IgG kappa so symptomatickou kostnou chorobou, ASCT 09/2021	lenalidomid bortezomib dexametazón ASCT 09/2021
MM1	žena	62	13. 5. 2021	2009 IgG kappa s myelómovou obličkou, ASCT 2013 na klinickej observácii od poslednej chemoterapie 07/2020 bortezomid dexametazón	žiadna
MM3	žena	71	21. 5. 2021	MGUS IgG lambda v observácii	žiadna
MM5	žena	57	15. 6. 2021	01/2020 myelóm IgA kappa s kostnou chorobou, v observácii od ASCT 21. 09. 2020	žiadna
MM4	žena	79	16. 7. 2021	2015 IgG kappa myelom po ukončení lenalidomidu (ASCT nebola – vek)	žiadna

ASCT – autológna transplantácia kmeňových buniek, MGUS – monoklonálna gamapatia nejasného významu

nesplnili kritéria intervenčného ramena, akceptovali zaradenie do kontrolného ramena. Z 8 účastníkov v intervenčnom ramene bolo 7 žien a 1 muž (vek 53–79 rokov, medián 61). Dvaja účastníci mali MGUS a 6 symptomatický MM. Z týchto 6 účastníkov boli 2 na aktívnej imuno-chemoterapii, pričom 1 z nich absolvoval autológnu transplantáciu krvotvorných buniek počas forgiveness therapy. Iní 4 pacienti boli po transplantácii. Zo 4 pacientov v kontrolnom ramene 2 boli ženy a 2 muži (vek 40–74 rokov, medián 53,5). Všetci mali určenú diagnózu symptomatický MM, 2 boli na imuno-chemoterapii, 3 po autológnej transplantácii, 1 z nich po dvoch autológnych transplantáciách. Jedna pacientka zomrela pred ukončením meraní

v kontrolnom ramene na progresiu MM a infekčné ochorenie COVID-19.

Demografické údaje účastníkov v intervenčnom ramene sú uvedené v tab. 2 a v kontrolnom ramene v tab. 3.

### Výsledky

Porovnaním priemerov párových testov zastúpenia jednotlivých buniek imunitného profilu sa zistilo štatisticky významné ( $p < 0,05$ ) zvýšenie počtu plazmatických buniek CD138<sup>+</sup>38<sup>+</sup> ( $p = 0,047$ ), plazmatických dendritických buniek CD123<sup>+</sup> ( $p = 0,03$ ) a počtu B pamäťových buniek CD27<sup>+</sup> ( $p = 0,025$ ) v intervenčnom ramene (obr. 2).

Porovnanie priemerných hodnôt pred a po intervencii u jednotlivých parametrov HRV preukázalo zlepšenie vágového

tonusu (PNS, SDNN a RMSSD) a zníženie sympatického tonusu (SNS a stresového indexu) u väčšiny pacientov (obr. 3).

### Zníženie distressu intervenciou forgiveness therapy

U všetkých pacientov, ktorí úspešne ukončili intervenciu došlo k zlepšeniu aspoň v jednom parametre distressu meraného validovaným dotazníkom PROMIS pre hnev, úzkosť a depresiu. U 2 pacientov došlo k výraznému zlepšeniu všetkých parametrov.

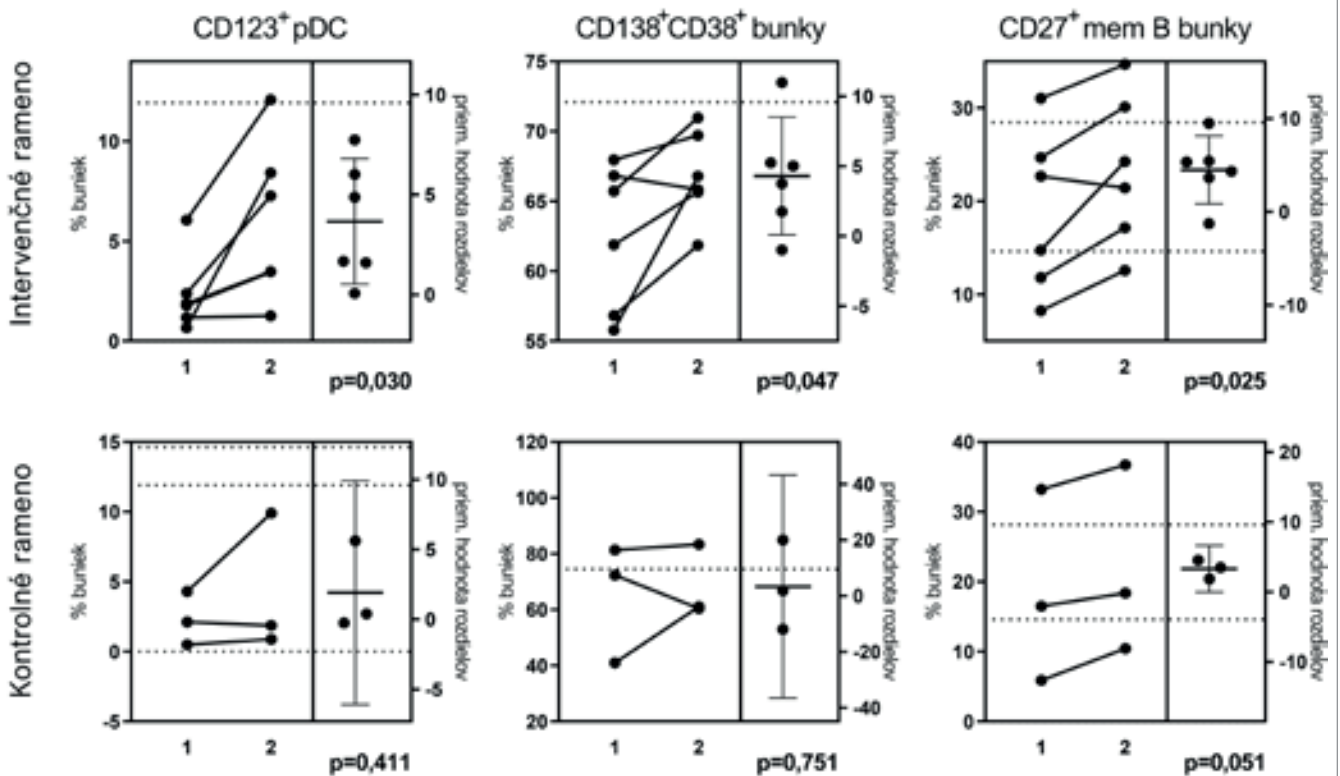
### Korelácia výsledkov intervencie s aktivitou myelómu

Aktivita MM bola monitorovaná pred a po intervencii a v kontrolnom ramene počas

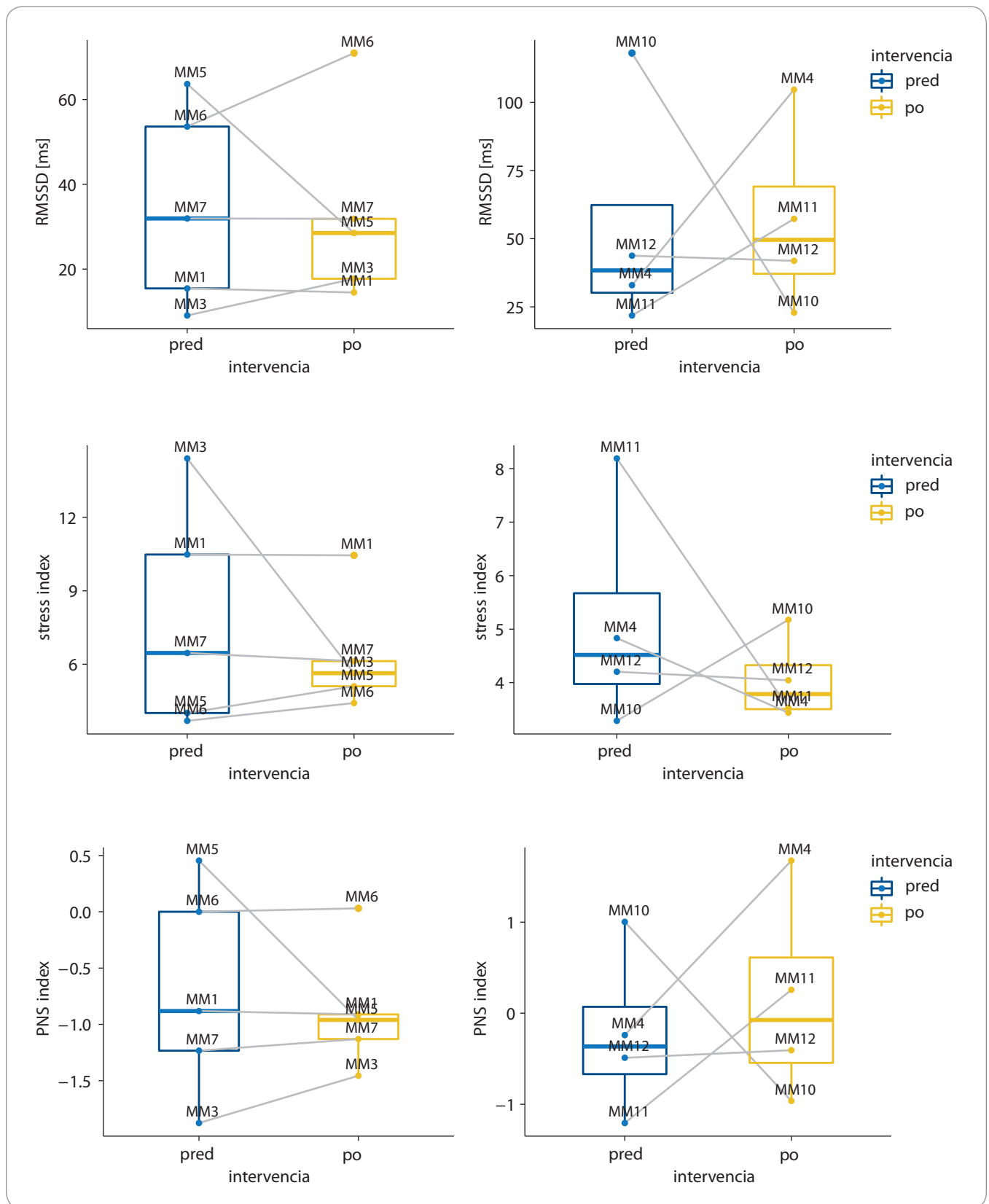
Tab. 3. Demografické údaje účastníkov štúdie v kontrolnom ramene.

Kód účastníka podľa dátumu vstupu	Pohlavie	Vek pri vstupe do štúdie (roky)	Dátum vstupu do štúdie	Rok diagnózy a typ krvnej choroby	Farmakologická intervencia počas štúdie
MM12	muž	40	2. 3. 2021	2019 ľahkoreťazcový myelóm, ASCT 2020 na lenalidomide	lenalidomid, dexametazón
MM10	žena	46	11. 3. 2021	2015 ľahkoreťazcový myelóm s myelómovou obličkou, 2 mesiace na dialýze, od ASCT v 2016 v klinickej observácii	žiadna
MM11	muž	74	17. 3. 2021	2013 myelóm IgA kappa + ľahké reťazce, prvý ASCT 2013, druhý ASCT 2017, od poslednej chemo v 2019 v observácii	žiadna
MM9	žena	61	1. 8. 2021	2016 IgG lambda, na chemo progresia 08/2022	pomalidomid, cyklofosfamid, dexametazón

ASCT – autológna transplantácia kmeňových buniek

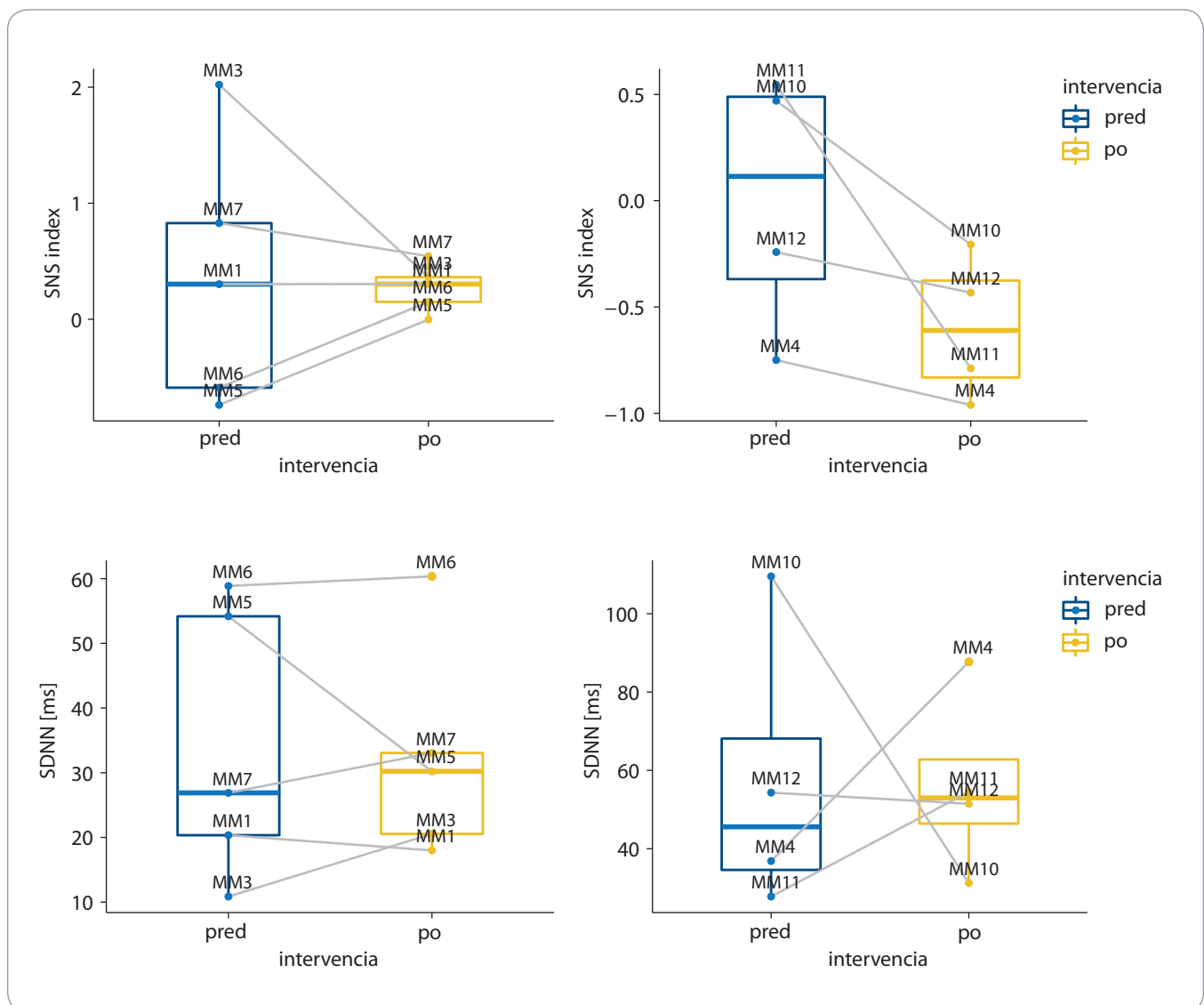


Obr. 2. Štatisticky významné rozdiely zastúpenia počtu plazmatických buniek CD138<sup>+</sup>38<sup>+</sup>, plazmatických dendritických buniek CD123<sup>+</sup> a počtu B pamäťových buniek CD27<sup>+</sup> po ukončení intervenčného ramena a ich porovnanie v kontrolnom ramene.



**Obr. 3.** Zmeny parametrov variability srdcovej frekvencie u jednotlivých účastníkov štúdie. V intervenčnom ramene boli merania uskutočnené pred a po intervencii, v kontrolnom ramene pri vstupe do štúdie a potom približne po troch mesiacoch spolu s meraním ostatných parametrov ako imunitný profil a Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). PNS – parasympatikový nervový systém, RMSSD – stredná hodnota štvorcov rozdielov následných intervalov RR





**Obr. 3 – pokračovanie.** Zmeny parametrov variability srdcovej frekvencie u jednotlivých účastníkov štúdie. V intervenčnom ramene boli merania uskutočnené pred a po intervencii, v kontrolnom ramene pri vstupe do štúdie a potom približne po troch mesiacoch spolu s meraním ostatných parametrov ako imunitný profil a Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS).

SDNN – smerodajná odchýlka NN intervalov, SNS – sympatický nervový systém

psychologických meraní. V intervenčnom ramene mali všetci pacienti stabilizované hodnoty paraproteínu i ľahkých reťazcov. V kontrolnom ramene jeden pacient zomrel na progresiu ochorenia počas akútnej infekcie COVID-19. Ostatní pacienti mali stabilizované hodnoty MM bez známok progresie, alebo relapsu.

### Diskusia

Celkové prežívanie pacientov s MM je definované nielen molekulárnymi alebo cytogenetickými biologickými prognostickými parametrami ochorenia ale aj

psycho-sociálnymi faktormi pacienta. V tab. 4 je prehľad vybraných psychosociálnych štúdií a publikácií, ktoré prinášajú nové dôkazy v tejto oblasti. S rozvojom nových vedných odborov, ako sú neurobiológia nádorových chorôb, psycho-neuro-endokrinnno-imunológia a psycho-onkológia sa objavujú štúdie, ktoré poukazujú na dôkazy o zlepšovaní psychologických a neuro-endokrinnno-imunologických parametroch pacientov s onkologickým ochorením počas psychologických intervencií. Jedna z týchto randomizovaných štúdií bola

uskutočnená u pacientok s nemetastázujúcim karcinómom prsníka. Štúdia mala tri ramená, intervenčné (n = 30), kontrolné s onkologickými pacientami (n = 22) a kontrolné so zdravými dobrovoľníkmi (n = 26). V intervenčnom ramene bola aplikovaná psychoedukačná intervencia vyvinutá autormi Grahn a Sweden na princípoch integratívnej behaviorálnej terapie a skupinovej dynamickej terapie doplnenej edukačnými blokmi kurzu varenia. Celkovo bolo 8 sedení po 3 hodiny. Štúdia je významná tým, že korelovala psycholo-

**Tab. 4. Vybrané významné psycho-onkologické klinické štúdie a publikácie, ktoré skúmajú vplyvy psycho-sociálnych faktorov na celkové prežívanie pacientov s mnohopočetným myelómom (v chronologickom poradí s uvedením roku publikácie a odkazom na citáciu v zozname literatúry).**

Názov publikácie	Výsledky a prínos publikácie
Neuro-imunitné interakcie organizmu v onkogenéze mnohopočetného myelómu a ich terapeutické využitie, 2021 [28]	prehľadová práca uvádza účinné nefarmakologické intervencie vrátane psycho-sociálnych, ktoré zlepšujú distress a celkové prežívanie
Lifestyle considerations in multiple myeloma, 2021 [32]	prehľadová práca s odporúčaniami zlepšenia životného štýlu pacientov
Prevalence and survival impact of self-reported symptom and psychological distress among patients with multiple myeloma, 2021 [33]	239 pacientov s mnohopočetným myelómom vyplnilo dotazník CPASS 7. 24 % pacientov mali vysoké skóre distresu (vrátane finančnej toxicity) s kratším prežívaním ( $p = 0,06$ )
Marital status and survival in patients with multiple myeloma: the role of marriage in the management of multiple myeloma, 2019 [34]	dáta 16 519 pacientov s mnohopočetným myelómom z americkej databázy Surveillance, Epidemiology, and End Results potvrdzujú signifikantne lepšie prežívanie pacientov v manželskom stave v čase diagnózy
Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone disease or multiple myeloma, 2019 [35]	pohybová aktivita významne zlepšuje kvalitu života a celkové prežívanie
Finding the meaning of life of patients with multiple myeloma correlates with better control of their disease by chemotherapy, 2015 [36]	nájdenie nového hodnotného zmyslu života počas imuno-chemoterapie koreluje s lepšou odpoveďou na túto liečbu (logoterapia prof. Viktora Frankla)
Psychosocial QOL is an independent predictor of overall survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma, 2008 [37]	bolesť, únava, fyzická zdatnosť a celková kvalita života (global QOL) u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom sú nezávislé prognostické faktory popri známych biologických parametroch (odpoveď na liečbu, sérové hodnoty kreatinínu, kalcia, laktát dehydrogenázy, $\beta$ 2-mikroglobulín, albumínu a množstvo hemoglobínu)

QOL – kvalita života

gické parametre (merané validovaným dotazníkom European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – the EORTC-QLQ-C-30), endokrinné hodnoty (adrenokortikotropný hormón, adrenalín, noradrenalín, dopamín, kortizol, prolaktín a serotonín) a imunitný profil (proti-látky merané v periférnej krvi prietokovou cytometriou – CD3, CD4, CD8, CD56, CD25, CD95, NKG2D, annexin, FoxP3). Jej výsledky poukázali na zlepšenie parametrov úzkosti za súčasného zlepšenia hodnôt T regulačných lymfocytov (zníženie) a zlepšenia hladín serotonínu (zvýšenie) u účastníčok v intervenčnom ramene oproti obom kontrolným ramenám. Intervencia výrazne zlepšila kvalitu života pacientiek a znížila ich distress. Štúdia trvala 13 mesiacov. Všetky pacientky boli počas štúdie v remisii [38]. Porovnanie jednotlivých psycho-neuro-endokrinnno-imunologických štúdií u rozdielnych onkologických ochorení

ukazuje určité spoločné črty a potom špecifické rozdiely. Je to spôsobené pravdepodobne tým, že poruchy imunitného dozoru sú rozdielne a jedinečné u jednotlivých typov nádorových ochorení [39]. Tým je možné vysvetliť pozorovania, že úspešnými intervenciami sa zlepšuje imunitný dozor u pacientov s rozdielnymi onkologickými ochoreniami v iných parametroch, napr. u pacientov s MM v porovnaní s pacientami s karcinómom prsníka.

V našej štúdii sa preukázalo zlepšenie imunitného profilu v oblasti B bunkovej imunity. U účastníkov v intervenčnom ramene došlo ku štatisticky významnému ( $p < 0,05$ ) zvýšeniu zastúpenia zdravých plazmatických buniek CD138<sup>+</sup>38<sup>+</sup> ( $p = 0,047$ ) a B pamäťových buniek CD27<sup>+</sup> ( $p = 0,025$ ). To je v súlade so závermi rozsiahlej európskej štúdie prevedenej u starších pacientov s MM, v ktorej autori pozorovali signifikantné zvýšenie B pamäťových buniek u pa-

cientov s dlhodobým prežívaním [40]. Rozsah veku pacientov v našej štúdii bol 53–79 rokov s mediánom 61 rokov, čo bolo porovnateľné s touto európskou štúdiou. Avšak naša štúdia bola intervenčná nefarmakologická štúdia, kde sa tieto zlepšené hodnoty B pamäťových buniek dosiahli psychologickou intervenciou na rozdiel od imuno-chemoterapie v spomínanej európskej štúdii. To otvára možnosti komplementovania imuno-chemoterapie s nefarmakologickými intervenciami za účelom zlepšenia prežívania bez progresie ako i celkového prežívania.

Ďalším významným výsledkom našej štúdie bolo zvýšenie plazmacytoidných dendritických buniek CD123<sup>+</sup> ( $p = 0,03$ ) u pacientov, ktorí dokončili intervenciu. Podobné výsledky publikovali autori brnenskej štúdie. Dokázali, že zdraví jedinci majú zvýšené hodnoty plazmacytoidných dendritických buniek oproti pacientom s MGUS a MM [41].

Podľa našich vedomostí Návrat ku zdraviu 2020 je prvá štúdia nielen na Slovensku, ale i celosvetovo, ktorá prináša dôkazy o možnom priaznivom ovplyvnení funkcií autonómneho nervového systému a imunitného systému pacientov s MM, ak sa intervencia zameria na kauzálnu riešenie ich distresu. Už spomínaná rozsiahla národná austrálska súčasná štúdia na 244 000 pacientoch s onkologickými ochoreniami preukázala, že MM najviac zhoršuje kvalitu života spomedzi pacientov s inými nádorovými ochoreniami [24]. Intervencia, ktorá akýmkoľvek spôsobom môže zlepšiť vysoký distres pacienta s MM, priaznivo ovplyvňuje kvalitu života a psychosomatické parametre.

V našej štúdii sme merali psychické zdravie medzinárodne uznávaným dotazníkom PROMIS. U všetkých účastníkov, ktorí ukončili intervenciu, sa zistilo významné zlepšenie parametrov depresie, hnevu a úzkosti. Pôvodné hladiny, ktoré vykazovali nepriaznivé podpriemerné hodnoty v úvode štúdie sa signifikantne zlepšili nad priemer populácie. PROMIS bol použitý vo veľkej deskriptívnej štúdii na hodnotenie kvality života 288 pacientov s MM. Ich T-skóre pre depresiu a úzkosť boli horšie ako v priemernej populácii [42]. Podobne sme to pozorovali u našich účastníkov štúdie pred intervenciou.

V štúdii sme ďalej merali rovnováhu autonómneho nervového systému pomocou HRV. Je známe, že odpustenie priaznivo ovplyvňuje parametre autonómneho nervového systému. V štúdii so 108 študentami sa zlepšili parametre krvného tlaku, srdcového rytmu, frontálneho elektromyografu a vodivosti kože [43]. Podobná štúdia s 29 mužmi a 50 ženami zlepšila parametre HRV [44].

Porovnaním parametrov autonómneho nervového systému meraných pomocou HRV pred a po intervencii sme zistili výrazné zlepšenie u niektorých účastníkov v intervenčnom ramene, avšak nie v celom súbore. To je možné vysvetliť pozorovaním u jedného účastníka, u ktorého sa po úspešnej intervencii zlepšili PNS index a RMSSD, avšak nie ukazovatele aktivácie sympatikového nervového systému (SNS index a stresový index). Tento pacient aj po ukon-

čení intervencie prežíval chronický stres z manželského vzťahu, ktorý vyžadoval manželské poradenstvo. Predpokladáme, že ostatné HRV parametre by sa neskoršie tiež normalizovali. Z predchádzajúcich výskumov vo forgiveness therapy je známe, že čím väčšie je emočné trápenie u klienta trpiaceho neodpustením, tým je potrebné viac času na zlepšenie parametrov jeho psychického zdravia. Obetiam incestu trvalo v priemere 14 mesiacov, kým sa ich úzkosti a hladina depresii dostali na normálnu úroveň [45]. Naše výsledky ukazujú, že forgiveness therapy je účinná v znižovaní distresu pacienta s MM aj na úrovni autonómneho nervového systému, čo dokladajú namerané hodnoty HRV. Na ďalšie dôkazy je však potrebné vykonať pravidelné kontrolné merania počas dlhšieho obdobia (follow-up), najlepšie > 14 mesiacov.

Najnovšie odporúčania na zlepšenie životného štýlu pacienta s MM podporujú aktivity, ktoré prinášajú úľavu v telesnom a mentálnom distrese pacienta [32]. Táto štúdia prináša dôkazy, že forgiveness therapy by mala byť inkorporovaná do týchto nových odporúčaní.

Interferencia s farmakologickou liečbou bola vylúčená u 8 účastníkov štúdie, nakoľko títo boli v klinickej observácii bez akejkoľvek imuno-chemoterapie.

Vplyv interpersonálnych rozdielov terapeutov na výsledky štúdie bol minimalizovaný novým konceptom Enrightovho terapeutického protokolu Učíme sa odpúšťať (v originále Learning to Forgive: An On-Line Course). Pozostáva z 15 kapitol s inštrukciami na samoštúdium každej kapitoly počas jedného týždňa. Tento spôsob na jednej strane umožnil pokračovať v štúdii aj počas vrcholu pandémie COVID-19 v roku 2021 a na druhej strane povzbudzoval účastníkov, aby si sami vykonávali intervenciu za asistencie terapeutov počas 15 týždňov. V predchádzajúcom výskume forgiveness therapy bol použitý Enrightov 4-týždňový protokol v paliatívnej medicíne [46] a 10-týždňový v kardiológii [29]. V našej štúdii bol u každého účastníka použitý iba jeden odpúšťací cyklus. Klienti však boli jeden odpúšťací podla odporúčania v 15. kapitole manuálu, aby si osvojili nový ži-

votný štýl tzv. forgiving life (odpúšťajúci životný štýl) na zachovanie zlepšených kvalít svojho duševného zdravia a psycho-neuro-imunitných parametrov [47].

Forgiveness therapy môže byť klasifikovaná ako cieleňá psycho-onkologická intervencia pre onkologických pacientov s potlačeným hnevom, spôsobeným aktom nespravodlivosti. V jednej štúdii sa vyskytoval hnev ako prejav distresu u 15 % pacientov s MM [26]. 52 % všetkých pacientov, ktorí sa zúčastnili celonárodnej konferencie Slovenskej myelómovej spoločnosti v 2022 potvrdili, že zažili v minulosti vážnu nespravodlivosť. Títo pacienti by mohli profitovať z integratívnej kombinácie imuno-chemoterapie a forgiveness therapy [31]. Je možné, že distres z neodpustenia a potlačeného hnevu prispel i ku primárnemu poškodeniu imunitného dozoru, ktoré potom zvýhodnilo prežívanie náhodne vzniknutej patologické MM bunky v post germinatívnom centre lymfatickej uzliny.

### Limitácie výskumu

Napriek významu údajov získaných v našej štúdii je potrebné uviesť tri podstatné limitácie.

Prvou je malý súbor pacientov a tak je štúdia klasifikovaná ako pilotná štúdia. Sťažný nábor do štúdie bol spôsobený úmrtím doc. Hrianku, predsedu Klubu pacientov Slovenskej myelómovej spoločnosti, ktorý budoval projekty Návrat ku zdraviu od roku 2013 v spoločnosti a tiež zhoršená komunikácia s pacientami počas vrcholu pandémie.

Ďalšia limitácia vznikla potrebou dôsledne dodržiavať protipandemické opatrenia počas pandémie. A tretím faktorom bolo krátke trvanie štúdie. Pôvodne boli plánované kontrolné merania aj po 6 mesiacoch, ktoré neboli realizované, kvôli oneskoreniu začiatku štúdie a technickým príčinám.

### Záver

Táto pilotná štúdia prináša nové poznatky v oblasti neurobiológie mnohočetného myelómu, ktorá sa zaoberá vzťahmi myelómových buniek a autonómneho nervového systémom pacienta. Takisto prináša nové poznatky v odbore psycho-neuro-imunológie mnohočetného myelómu a MGUS.

Na jednej strane poodhaľuje ďalší možný etiologický faktor, konkrétne chronický stres spôsobený dlhodobým potlačeným hnevom a neodpuštením. Tento mohol spôsobiť oslabenie imunitného dozoru pri myelomatogenéze a potom ďalej generovať patologické adrenergne signály, ktoré ďalej podporovali rast myelómu.

Na druhej strane poukazuje na možné ciele riešenie tohto chronického stresu použitím psychologickej intervencie forgiveness therapy (terapie odpúšťaním).

Myelómové bunky, teda patologické plazmatické bunky, majú zachovanú schopnosť komunikovať s ostatnými bunkami imunitného systému a sú stimulované adrenergnými podnety v hemopoetických nikách. V prípade, že je u pacienta možné nájsť riešenie problémov spôsobených chronickým stresom, je pozorovaná obnova funkcií autonómneho nervového systému a imunitného profilu. Tak je možné znovu obnoviť homeostázu v organizme. Ak myelóm je v pokročilom štádiu, v prvom rade je potrebná urgentná chemo-imunoterapia na prevenciu ďalšieho poškodenia pacientových orgánov myelómom ako sú obličky, kosti, krvotvorné tkanivo a imunitný systém a popritom aplikovať účinné metódy na obnovenie pacientovho psycho-neuro-imunitného systému. Takýto integratívny prístup v liečbe mnohopočetného myelómu môže zvýšiť celkovú účinnosť imuno-chemoterapie, zlepšiť kvalitu života pacienta a v konečnom dôsledku i jeho celkové prežívanie.

A v neposlednom rade tieto výsledky nastoľujú potrebu nových randomizovaných klinických štúdií s použitím psycho-onkologických intervencií na zlepšenie účinnosti konvečnej liečby mnohopočetného myelómu.

### Podakovanie

RNDr. Margite Klobušickej, CSc., prezidentke Nadácia Výskum rakoviny za podporu pri zabezpečení merania HRV počas pandémie COVID-19; Ing. Jánovi Strnádelovi, PhD., BioMed Martin a Jesseniova lekárska fakulta v Martine, za zamrazenie a uskladnenie vzoriek počas prvého vrcholu svetovej pandémie COVID-19; Mgr. Andrei Tvarožnej a RNDr. Lucianovi Zastkovi, PhD., pracovníkom detašovaného pracoviska ÚEO BMC SAV, v.v.i. v Ružomberku, za transport vzoriek počas pandémie COVID-19;

MUDr. Žofii Rádikovej, PhD. a MUDr. Miroslavovi Vlčekovi, PhD., za cenné pripomienky a pomoc pri získaní súhlasu Etickej komisie Bratislavského samosprávneho kraja; MUDr. Petrovi Cseplö, MUDr. Jurajovi Chudejovi, PhD., MUDr. Milke Flochovej, PhD., MUDr. Ľubici Harvanovej, PhD., MUDr. Honzovi Hudečkovi, CSc., MUDr. Jánovi Kubalovi, MUDr. Ivete Oravcovej, PhD., MUDr. Ivete Simančíkovej, PhD., MUDr. Mirkovi Šimekovi, PhD., MUDr. Zdenke Štefánikovej a MUDr. Jozefovi Vargovi, hemat-onkológom, za sprostredkovanie a súhlas ich pacientov s účasťou v štúdiu; RNDr. Milanovi Zvaríkovi, PhD., za pomoc so štatistickým vyhodnocovaním dát; prof. MUDr. Adriene Sakalovej, DrSc., zakladateľke liečby myelómu na Slovensku za odborné vedenie (in memoriam); doc. Ing. Miroslavovi Hriankovi, CSc., bývalému predsedovi klubu pacientov Slovenskej myelómovej spoločnosti za predchádzajúcu intenzívnu prípravu štúdie (in memoriam); Ing. Arch. Márii Kotoučkovej za podnetné nápady a preklady potrebných dokumentov z anglického jazyka; prof. MUDr. Daliborovi Ondrušovi, DrSc., za cenné pripomienkovanie rukopisu; všetkým účastníkom tejto štúdie a ich rodinám.

### Grantová podpora

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0090/22.

### Literatúra

1. Sakalová A, Hrianka M, Kotouček P et al. Súčasná liečba mnohopočetného myelómu a jej perspektívy. Bratislava: A-medi management 2016.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel R et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
3. Ondrušov M, Suchanský M. Vybrané epidemiologické aspekty mnohopočetného myelómu v SR. Pharm-In, spol. s r.o.: Bratislava 2018.
4. Safaei Diba S. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2012. Bratislava: Národné centrum zdravotníckych informácií 2021.
5. Silva AS, Gatenby RA. Adaptation to survival in germinal center is the initial step in onset of indolent stage of multiple myeloma. *Mol Pharm* 2011; 8(6): 2012–2020. doi: 10.1021/mp200279p.
6. Mravec B. Neurobiology of cancer: definition, historical overview, and clinical implications. *Cancer Med* 2022; 11(4): 903–921. doi: 10.1002/cam4.4488.
7. Mravec B, Blaško F. Neurobiology of cancer – the role of cancer tissue innervation. *Klin Onkol* 2022; 35(3): 208–214. doi: 10.48095/ccko2022208.
8. Cheng Y, Sun F, D'Souza A et al. Autonomic nervous system control of multiple myeloma. *Blood Rev* 2021; 46: 100741. doi: 10.1016/j.blre.2020.100741.
9. Calvo W. The innervation of the bone marrow in laboratory animals. *Am J Anat* 1968; 123(2): 315–328. doi: 10.1002/aja.1001230206.
10. Jung WC, Levesque JP, Rutenberg MJ. It takes nerve to fight back: the significance of neural innervation of the bone marrow and spleen for immune functions. *Semin Cell Dev Biol* 2017; 61: 60–70. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.08.010.
11. Maryanovich M, Takeishi S, Frenette PS. Neural regulation of bone and bone marrow. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8(9): a031344. doi: 10.1101/cshperspect.a031344.
12. Noll JE, Williams SA, Purton LE et al. Tug of war in the haematopoietic stem cell niche: do myeloma plasma cells compete for the HSC niche? *Blood Cancer J* 2012; 2(9): e91. doi: 10.1038/bcj.2012.38.

13. Olechnowicz SWZ, Weivoda MM, Lwin ST et al. Multiple myeloma increases nerve growth factor and other pain-related markers through interactions with the bone microenvironment. *Sci Rep* 2019; 9(1): 14189. doi: 10.1038/s41598-019-50591-5.
14. Alexandrakis MG, Sfiridaki A, Miyakis S et al. Relationship between serum levels of vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor and matrix metalloproteinase-9 with biochemical markers of bone disease in multiple myeloma. *Clin Chim Acta* 2007; 379(1–2): 31–35. doi: 10.1016/j.cca.2006.11.024.
15. Hu Y, Sun C, Wang H et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes growth and migration of multiple myeloma cells. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 169(1): 12–20. doi: 10.1016/j.cancergency.2006.02.018.
16. Pearce RN, Swendeman SL, Li Y et al. A neurotrophin axis in myeloma: TrkB and BDNF promote tumor-cell survival. *Blood* 2005; 105(11): 4429–4436. doi: 10.1182/blood-2004-08-3096.
17. Mravec B, Tibensky M, Horvathova L. Stress and cancer. Part I: mechanisms mediating the effect of stressors on cancer. *J Neuroimmunol* 2020; 346: 577311. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577311.
18. Yang EV, Donovan EL, Benson DM et al. VEGF is differentially regulated in multiple myeloma-derived cell lines by norepinephrine. *Brain Behav Immun* 2008; 22(3): 318–323. doi: 10.1016/j.bbri.2007.09.010.
19. Ganellin R, Duncan W. Obituary: James Black (1924–2010). *Nature* 2010; 464(7293): 1292. doi: 10.1038/4641292a.
20. Baker JG, Hill SJ, Summers RJ. Evolution of  $\beta$ -blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signalling. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32(4): 227–234. doi: 10.1016/j.tips.2011.02.010.
21. Hwa YL, Shi Q, Kumar SK et al. Beta-blockers improve survival outcomes in patients with multiple myeloma: a retrospective evaluation. *Am J Hematol* 2017; 92(1): 50–55. doi: 10.1002/ajh.24582.
22. Hwa YL, Lacy MQ, Gertz MA et al. Use of beta blockers is associated with survival outcome of multiple myeloma patients treated with pomalidomide. *Eur J Haematol* 2021; 106(3): 433–436. doi: 10.1111/ejh.13559.
23. Knight J, Rizzo JD, Hari P et al. Propranolol inhibits molecular risk markers in HCT recipients: a phase 2 randomized controlled biomarker trial. *Blood Adv* 2020; 4(3): 467–476. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000765.
24. Joshy G, Thandrayen J, Koczwara B et al. Disability, psychological distress and quality of life in relation to cancer diagnosis and cancer type: population-based Australian study of 22,505 cancer survivors and 244,000 people without cancer. *BMC Med* 2020; 18(1): 372. doi: 10.1186/s12916-020-01830-4.
25. Lamers J, Hartmann M, Goldschmidt H et al. Psychosocial support in patients with multiple myeloma at time of diagnosis: who wants what? *Psychooncology* 2013; 22(10): 2313–2320. doi: 10.1002/pon.3284.
26. McLellan L, Pohlman B, Rybicki L et al. Distress screening scores of malignant and benign hematology patients: results of a pilot project. *Blood* 2012; 120(21): 3173. doi: 10.1182/blood.V120.21.3173.3173.
27. Boleková V, Chlebcová V, Naništová E. Psychoonkologgia: indikátory – merania – intervencie. Trnava: Veda 2021.
28. Kotouček P, Enright R, Orfao A et al. Neuro-immune interactions in the oncogenesis of multiple myeloma and their therapeutic relevance. *Trans Hematol Dnes* 2021; 27(4): 306–315. doi: 10.48095/cctahd2021306.
29. Waltman MA, Russell DC, Coyle CT et al. The effects of a forgiveness intervention on patients with coronary artery disease. *Psychol Health* 2009; 24(1): 11–27. doi: 10.1080/08870440903126371.
30. Harrison P. Forgiveness can improve immune function. [online]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/742198>.

31. Enright RD, Fitzgibbons RP. Forgiveness therapy. Washington: APA Books 2015.
32. Shapiro YN, Peppercorn JM, Yee AJ et al. Lifestyle considerations in multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2021; 11(10): 172. doi: 10.1038/s41408-021-00560-x.
33. Richter J, Sanchez L, Biran N et al. Prevalence and survival impact of self-reported symptom and psychological distress among patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21(3): e284–e289. doi: 10.1016/j.clml.2020.11.021.
34. Islam S, Lee CD, Kim J et al. Marital status and survival in patients with multiple myeloma: the role of marriage in the management of multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2019; 2(3): e259–e260. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.429.
35. Keilani M, Kainberger F, Crevenna R et al. Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone disease or multiple myeloma. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131(21–22): 567–575. doi: 10.1007/s00508-019-1524-3.
36. Kotoucek P, Hrianka M, Nanistova E et al. Finding the meaning of life of patients with multiple myeloma correlates with better control of their disease by chemotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2015; 15(3): e203–e204. doi: 10.1016/j.clml.2015.07.444.
37. Strasser-Weippl K, Ludwig H. Psychosocial QOL is an independent predictor of overall survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2008; 81(5): 374–379. doi: 10.1111/j.1600-0609.20.08.01126.x.
38. Stanzer S, Andritsch E, Zloklikovits S et al. A pilot randomized trial assessing the effect of a psychoeducational intervention on psychoneuroimmunological parameters among patients with nonmetastatic breast cancer. *Psychosom Med* 2019; 81(2): 165–175. doi: 10.1097/PSY.0000000000000656.
39. Hiam-Galvez KJ, Allen BM, Spitzer MH. Systemic immunity in cancer. *Nat Rev Cancer* 2021; 21(6): 345–359. doi: 10.1038/s41568-021-00347-z.
40. Paiva B, Cedena MT, Puig N et al. Minimal residual disease monitoring and immune profiling in multiple myeloma in elderly patients. *Blood* 2016; 127(25): 3165–3174. doi: 10.1182/blood-2016-03-705319.
41. Knight A, Rihova L, Kralova R et al. Plasmacytoid dendritic cells in patients with MGUS and multiple myeloma. *J Clin Med* 2021; 10(16): 3717. doi: 10.3390/jcm10163717.
42. Zaleta AK, Miller MF, Olson JS et al. Symptom burden, perceived control, and quality of life among patients living with multiple myeloma. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(8): 1087–1095. doi: 10.6004/jnccn.2020.7561.
43. Lawler KA, Younger JW, Piferi RL et al. A change of heart: cardiovascular correlates of forgiveness in response to interpersonal conflict. *J Behav Med* 2003; 26(5): 373–393. doi: 10.1023/a:1025771716686.
44. Whited MC, Wheat AL, Larkin KT. The influence of forgiveness and apology on cardiovascular reactivity and recovery in response to mental stress. *J Behav Med* 2010; 33(4): 293–304. doi: 10.1007/s10865-010-9259-7.
45. Freedman SR, Enright RD. Forgiveness as an intervention goal with incest survivors. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64(5): 983–992. doi: 10.1037//0022-006x.64.5.983.
46. Hansen MJ, Enright RD, Baskin TW et al. A palliative care intervention in forgiveness therapy for elderly terminally ill cancer patients. *J Palliat Care* 2009; 25(1): 51–60.
47. Enright RD. *The forgiving life*. Washington: APA Books 2012.