

# Podporný program pre onkologických pacientov vychádzajúci z poznatkov neurobiológie nádorových chorôb

A supportive programme for cancer patients based on knowledge of the neurobiology of cancer

Mravec B.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Fyziologický ústav, LF UK v Bratislave, Slovensko

<sup>2</sup> Biomedicínske centrum SAV, Ústav experimentálnej endokrinológie, Slovenská akadémia vied, Bratislava, Slovensko

## Súhrn

**Východiská:** Na význam stresu pri nádorových chorobách poukazovali lekári už od čias Galéna. Avšak až v posledných dvoch desaťročiach umožnil kombinovaný onkologický a neurovedný výskum exaktne preskúmať tento vzťah a popísať dráhy a mechanizmy, ktoré sprostredkujú stimulačný vplyv stresu na nádorový proces. Tento nepriaznivý účinok stresu je sprostredkovaný hlavne mediátormi sympatiko-adrenálneho systému, noradrenalínom a adrenalinom. Tieto catecholamíny aktiváciou adrenergických receptorov v nádorovom mikro- a makroprostredí stimulujú proliferáciu nádorových buniek a neoangiogénu a inhibujú protinádorovú imunitu a znižujú účinnosť štandardnej protinádorovej liečby. Zistilo sa tiež, že intervencie obmedzujúce pôsobenie stresu na organizmus nie len že zlepšujú kvalitu života onkologických pacientov, ale môžu zlepšovať aj ich prežívanie. Vzhľadom na komplexnosť vplyvu stresu na organizmus sa experimentálne a klinické štúdie v prevažnej väčšine zameriavajú na skúmanie účinku jednej intervencie obmedzujúcej stimulačný vplyv sympatiko-adrenálneho systému na nádorový proces. **Cieľ:** Zámerom tohto názorového článku je poukázať na možnosť synergického účinku kombinácie viacerých intervencií obmedzujúcich aktiváciu sympatiko-adrenálneho systému a na základe dostupných údajov navrhnúť takú kombináciu týchto intervencií, ktorá je aplikovateľná v podpornej liečbe onkologických pacientov už aj v súčasnosti. **Záver:** Protokol Synergy, ktorý zahŕňa nefarmakologické intervencie zamerané na obmedzenie pôsobenia stresu, má potenciál zlepšiť kvalitu života a u určitých pacientov aj prognózu ich choroby. Zavedenie tohto protokolu do bežnej klinickej praxe síce bude vyžadovať vyriešenie personálnych a finančných aspektov, ktoré s jeho implikáciou súvisia, výsledkom ale môže byť významné zvýšenie úrovne starostlivosti o onkologických pacientov.

## Kľúčové slová

cvičenie – fajčenie – chlad – propranolol – psychoterapia – stres – sympatiko-adrenálny systém – variabilita srdcovej frekvencie

Autor deklaruje, že v súvislosti s predmetom studie nemá žiadne komerčné zájmy.

The author declares that he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakčná rada potvrdzuje, 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 v Bratislave  
Sasinkova 2  
813 72 Bratislava  
Slovenská republika  
e-mail: boris.mravec@fmed.uniba.sk

Obdržané/Submitted: 18. 8. 2024

Prijaté/Accepted: 17. 11. 2024

doi: 10.48095/ccko20256

## Summary

**Background:** The importance of stress in cancer has been noted by physicians since the time of Galen. However, it is only in the last two decades that combined oncological and neuroscientific research has allowed to explore this relationship in an exact way and to describe the pathways and mechanisms that mediate the stimulatory effect of stress on cancer. This adverse effect of stress is mediated mainly by the mediators of the sympathoadrenal system, norepinephrine and epinephrine, which, by activating adrenergic receptors in the tumor micro- and macro-environment, stimulate tumor cell proliferation and neoangiogenesis and inhibit antitumor immunity, reducing the efficacy of standard anticancer therapies. It has also been found that interventions reducing the effects of stress on the body not only improve the quality of life of cancer patients but may also improve their survival. Given the complexity of the impact of stress on the organism, experimental and clinical studies have overwhelmingly focused on investigating the effect of a single intervention reducing the stimulatory influence of the sympathoadrenal system on the cancer process. **Purpose:** The aim of this opinion article is to highlight the possibility of a synergistic effect of a combination of several interventions limiting the activation of the sympathoadrenal system and, based on the available data, to propose a combination of these interventions that is applicable in the supportive treatment of cancer patients even nowadays. **Conclusion:** The Protocol Synergy, which includes non-pharmacological interventions aimed at reducing the effects of stress on the cancer patient, has the potential to improve the quality and, in certain patients, the prognosis of their disease. Although the introduction of this protocol into routine clinical practice will require addressing the personnel and financial aspects associated with its implementation, it has the potential to significantly improve the level of care for cancer patients.

## Key words

exercise – smoking – cold – propranolol – psychotherapy – stress – sympathoadrenal system – heart rate variability

## Úvod

Na možnú súvislosť medzi pôsobením nepriaznivých psychosociálnych faktorov (stresorov), depresiou, úzkosťou a vznikom a progresiou nádorových chorôb poukazujú písomné záznamy už od čias Galéna. Príkladom je Galénov popis častejšieho výskytu nádorov prsníka u melancholických žien, alebo záznamy anglických a francúzskych lekárov zo 16. až 19. storočia, ktorí pozorovali napr. rýchlu klinickú manifestáciu nádorov u žien, ktorým zomrelo dieťa, alebo popisovali zvýšený výskyt nádorov u jedincov, ktorí boli dlhodobo vystavení nepriaznivým životným situáciám [1,2]. Z dnešného pohľadu ide ale skôr o prípadové štúdie, ktorých výpovedná hodnota je otázná. Významnejší posun nastal až v 20. storočí, keď sa začala skúmať súvislosť medzi stresom a nádorovým procesom v rámci experimentálnych a klinických štúdií. Tento výskum umožnil identifikovať dráhy a mechanizmy, prostredníctvom ktorých stres ovplyvňuje vznik a progresiu nádorových chorôb v periférnych tkanivách (napr. nádory prsníka, pľúc, pankreasu, prostaty, kolorekta a iné). Výsledky tohto výskumu boli pritom publikované v najprestížnejších onkologických časopisoch [3–6].

Údaje nahromadené v posledných desaťročiach dokumentujú nie len stimulačný vplyv stresu na progresiu nádorovej choroby, ale umožnili identifikovať aj mechanizmy, ktoré sú za tento účinok

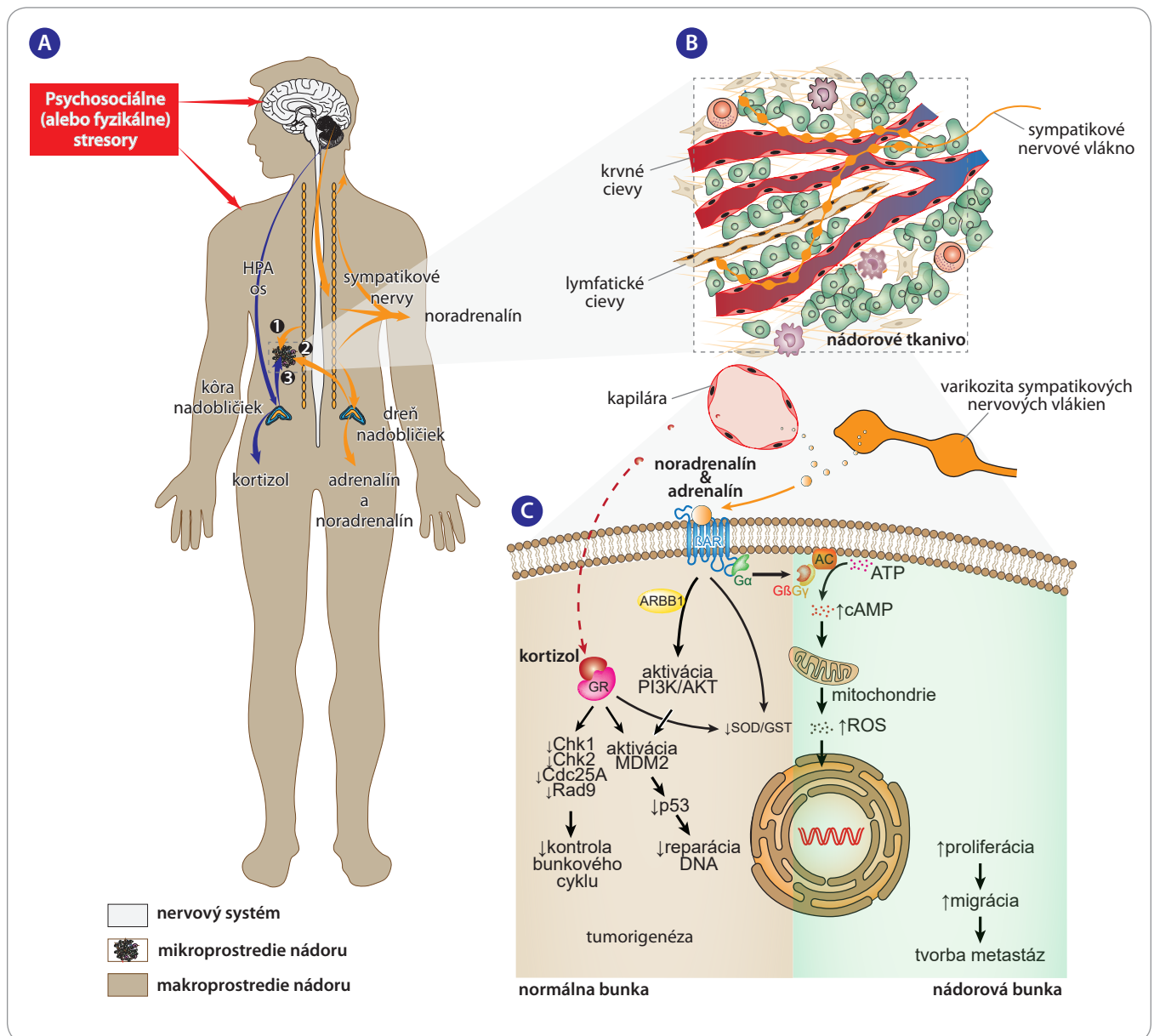
zodpovedné [2]. Z tohto hľadiska je významným fakt, že intervencie, obmedzujúce pôsobenie stresu na organizmus môžu redukovať rast nádoru a tým zlepšiť prognózu onkologického pacienta. Pravdaže je potrebné podotknúť, že tento účinok závisí od veľkého množstva faktorov (napr. typ a štádium nádorovej choroby, osobnostné a genetické charakteristiky pacienta, pôsobiace psychosociálne faktory a ďalšie) a preto nie je možné očakávať, že prospešný účinok týchto intervencií bude pozorovaný u každého onkologického pacienta. Avšak vzhľadom na to, že intervencie obmedzujúce pôsobenie stresu na organizmus relatívne konzistentne zlepšujú kvalitu života onkologických pacientov a u časti pacientov môžu dokonca zlepšovať ich prežívanie, je ich implementácia do onkologickej klinickej praxe vysoko žiadúca. Zámerom tohto názorového článku je preto priblížiť súčasné poznatky o vplyve stresu na nádorový proces a hlavne načrtnúť možnosti využitia nefarmakologických intervencií, ktoré obmedzujú nepriaznivý stimulačný vplyv stresu na nádorovú chorobu, v doplnkovej, podpornej onkologickej liečbe.

### Neurobiologický výskum nádorových chorôb

Pozorovanie obojsmerných stimulačných interakcií medzi nádorovými bunkami a neurónmi v *in vitro* podmien-

kach [7], zistenie, že väčšina ľudských nádorov je inervovaná [8,9], dôkaz stimulačného vplyvu autonómnych nervov na vznik a progresiu nádorov prostaty [3], preukázanie inhibičného vplyvu perioperačného podania propranololu na vznik mikrometastáz [10], spolu s ďalšími poznatkami uverejnenými v posledných dvoch desaťročiach, umožnili poodhaliť mechanizmy a dráhy, prostredníctvom ktorých nervový systém ovplyvňuje nádorový proces. Tieto poznatky viedli k definícii nového vedného odboru, neurobiológie nádorových chorôb, ktorý sa nachádza na pomedzí onkológie a neurovied. Neurobiologický výskum nádorových chorôb preukázal, že nádorový proces vykazuje ešte väčšiu mieru komplexnosti, ako sa predpokladalo, nakoľko pri vzniku a progresii nádorových chorôb zohrávajú významnú úlohu aj nervové faktory. Sú to pritom práve nervové faktory, ktoré sprostredkujú stimulačný vplyv stresu na nádorový proces. Neurobiologický výskum tiež preukázal, že obmedzenie prenosu signálov medzi nervovým systémom a nádorovým mikro- a makroprostredím, môže nie len zlepšiť kvalitu života onkologických pacientov, ale aj predĺžiť ich prežívanie [2,11].

V súčasnosti je už k dispozícii dostatok údajov, na základe ktorých je možné využiť poznatky neurobiológie nádorových chorôb v doplnkovej liečbe on-



**Obr. 1. Schematické znázornenie dráh sprostredkujúcich stimulačný vplyv stresu na nádorový proces. (A) Procesy súvisiace s progresiou a v určitej miere aj so vznikom a nádoru, môžu byť ovplyvnené noradrenalinom (1) uvoľnením zo sympatikových nervov inervujúcich nádorové (alebo „prenádorové“) tkanivo, adrenalinom a noradrenalinom (2) uvoľneným z drene nadobličiek a kortizolom (3) uvoľneným z kôry nadobličiek (účinky kortizolu na nádorový proces nie sú ale pri všetkých typoch nádorov stimulačné, príkladom je jeho inhibičný vplyv na niektoré hematologické malignity). (B) Sympatiková inervácia nádorového tkaniva sprostredkúva priamy vplyv stresu na mikroprostredie nádoru. (C) Procesy súvisiace s transformáciou a proliferáciou nádorových buniek ovplyvňujú noradrenalin, adrenalin a kortizol prostredníctvom viacerých intracelulárnych dráh.**

HPA – hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna

kologických pacientov. Významným je pritom fakt, že na obmedzenie nepriaznivého vplyvu stresu na priebeh nádorovej choroby je možné použiť pomerne jednoduché a dostupné intervencie, ktorých účinnosť bola preukázaná v klinických štúdiách. Kombinácia viacerých takýchto metód pritom môže vykazovať synergické pôsobenie, ktoré sa môže

prejaviť významným zlepšením kvality života onkologických pacientov, a v určitých skupinách pacientov aj predĺžením ich prežívania.

### Stres, sympatikoadrenálny systém a nádorové choroby

Jedným z primárnych cieľov neurobiologického výskum nádorových chorôb

je snaha o porozumenie tomu, akými mechanizmami a dráhami neuroendokrinná stresová reakcia podporuje progresiu nádorovej choroby (obr. 1). Zistilo sa, že stimulačný vplyv stresu na nádorovú chorobu sprostredkujú prevažne mediátory sympatikoadrenálneho systému, noradrenalin a adrenalin. Tieto katecholamíny zasahujú do viace-

rých procesov súvisiacich s progresiou nádorovej choroby, pričom medzi ich najvýznamnejšie účinky patria:

- stimulačný vplyv na proliferáciu nádorových buniek: väčšina nádorových buniek exprimuje adrenergické receptory, hlavne  $\beta_2$  podtyp [12–14];
- stimulačný vplyv na angiogénu: v mikroprostredí nádoru indukujú tvorbu cievnych rastových faktorov v nádorových a nenádorových bunkách [15,16];
- stimulačný vplyv na tvorbu metastáz: zvyšujú aktivitu matrixových metalloproteináz a stimulujú mobilitu nádorových buniek [17–21];
- inhibičný vplyv na proti-nádorovú imunitu: na úrovni nádorového mikro- a makroprostredia pôsobia inhibične na proti-nádorovo pôsobiace imunitné bunky a taktiež potencujú tvorbu a pôsobenie pronádorovo pôsobiacich nádorových buniek [10];
- inhibičný vplyv na štandardnú protinádorovú liečbu: znižujú účinnosť chirurgickej liečby, chemoterapie, rádioterapie a biologickej liečby [22–24].

Stimulačný vplyv stresu na nádorovú chorobu dokladajú aj klinické štúdie. Tieto štúdie pritom hodnotili:

- vzťah medzi pôsobením nepriaznivých psychosociálnych faktorov (stresorov) a progresiou nádorových chorôb;
- vplyv psychoterapie zameranej na zníženie stresu, depresie a úzkosti na prežívanie onkologických pacientov;
- vzťah medzi užívaním  $\beta$ -blokátorov a prežívaním onkologických pacientov.

### Nepriaznivé psychosociálne faktory

Ako bolo uvedené v úvode, pozorovanie vzťahu medzi nepriaznivými psychosociálnymi faktormi a nádorovými chorobami sa lekári venujú už niekoľko storočí. Exaktné posúdenie tohto vzťahu ale umožnili až klinické štúdie, ktoré sa začali realizovať v druhej polovici 20. storočia. Tieto štúdie sa prevažne zameriavali na skúmanie vzťahov medzi pôsobením stresu a vznikom nádorových chorôb, v menšom rozsahu sa venovali vplyvu stresu na progresiu už prítomnej nádorovej choroby. To, že stres môže podporovať progresiu nádorových chorôb

dokladá napríklad meta-analýza, ktorú publikovali v roku 2008 Chida et al. [25]. V rámci tejto meta-analýzy zistili, že psychosociálne faktory súvisiace so stresom boli asociované so zhoršeným prežívaním u onkologických pacientov v 330 štúdiách, a v 53 štúdiách s vyššou mortalitou na nádorové choroby, pričom sa týkali pacientov s nádormi prsníka, pľúc, hlavy a krku, hepatobiliárneho systému ako aj hematologickými malignitami. Ako faktory, ktoré súviseli s nepriaznivým pôsobením stresu na onkologických pacientov, identifikovali osobnostnú náchylnosť na pôsobenie stresu, nedostatočný spôsob zvládania stresu, negatívne emočné reakcie a zhoršenú kvalitu života. Udumyan et al. [26] zasa v rámci prospektívnej štúdie zistili, že jedinci, ktorí v dospievaní vykazovali nižšiu odolnosť voči stresu, mali vyššiu úmrtnosť na nádory orofaryngu, horných dýchacích ciest, prostaty a Hodgkinov lymfóm. Chen et al. [27] zistili, že genetická predispozícia pre vznik post-traumatickej stresovej reakcie, korelovala so skráteným 10- a 15-ročným prežívaním pacientov s papilárnym karcinómom štítnej žľazy.

### Psychoterapia

Táto intervencia umožňuje komplexne obmedziť nepriaznivé pôsobenie stresu na organizmus onkologického pacienta. Obmedzuje totiž nadmernú aktiváciu oboch zložiek neuroendokrinného stresovej reakcie, sympatikoadrenálneho systému aj hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej (HPA) osi, ako aj behaviorálnu stresovú reakciu. Jednu z prvých randomizovaných štúdií, v ktorej sa skúmal vplyv psychoterapie na prežívanie onkologických pacientov publikovali v roku 1989 Spiegel et al. [28]. Autori zistili, že skupinová psychoterapia zameraná na zníženie úzkosti, depresie a bolesti u žien s metastázujúcim karcinómom prsníka predĺžila ich prežívanie. Podobne, Fawzy et al. [29] preukázali, že 6-týždňová štruktúrovaná skupinová psychologická intervencia, ktorá zlepšila účinnosť zvládania stresu, znížila počet recidív a predĺžila prežívanie u pacientov s malígnym melanómom. Neskôr, Xia et al. [30] publikovali meta-analýzu 15 randomizovaných

kontrolovaných klinických štúdií, z ktorej vyplynulo, že psychoterapeutické intervencie významne zlepšili prežívanie onkologických pacientov a to dokonca dva roky po tom, ako boli tieto intervencie uskutočnené. Významné závery vyplynuli z meta-analýzy, ktorú publikovali Mirosevic et al. [31]. V tejto práci analyzovali výsledky 12 klinických štúdií zahŕňajúcich 2 439 onkologických pacientov. Zistili, že psychologické intervencie mali významný priaznivý vplyv nielen na kvalitu života, ale aj na prežívanie onkologických pacientov. Dôležitým zistením štúdie bolo, že tento účinok bol výraznejší u pacientov, ktorí žili sami, boli starší a boli diagnostikovaní v skoršom štádiu choroby, keď podstúpili kognitívno-behaviorálnu terapiu.

### $\beta$ -blokátory

Tieto farmaká obmedzujú pôsobenie mediátorov sympatikoadrenálneho systému, adrenalínu a noradrenalínu, na bunky mikro- a makroprostredia nádoru. Tento priaznivý účinok je sprostredkovaný ich antagonistickým pôsobením hlavne na  $\beta_2$  podtyp adrenergických receptorov a preto sa skúma využitie neselektívnych  $\beta$ -blokátorov, akým je napríklad propranolol (selektívne  $\beta$ -blokátory pôsobia prednostne na  $\beta_1$ -adrenergické receptory). Viacero retrospektívnych štúdií preukázalo, že onkologickí pacienti, ktorí užívali  $\beta$ -blokátory za účelom liečby nenádorovej, napríklad kardiovaskulárnej choroby, vykazovali zlepšené prežívanie [32–35]. V rámci prvej prospektívnej klinickej štúdie, v rámci ktorej sa pacientom s melanómom podával od diagnostikovania choroby aj propranolol, bola pozorovaná 80% redukcia rizika rekurencie (HR 0,18; 95% CI 0,04–0,89;  $p = 0,03$ ) [36]. V súčasnosti prebieha viacero klinických štúdií, ktoré skúmajú adjuvantné pôsobenie propranololu v liečbe pacientov s rôznymi onkologickými diagnózami [37].

Ako perspektívne sa javí aj perioperačné podávanie propranololu, ktoré obmedzuje vznik mikrometastáz počas chirurgickej extirpácie primárneho nádorového tkaniva [38,39].

Je ale potrebné uviesť, že boli publikované aj štúdie a meta-analýzy, ktoré u onkologických pacientov stimulačný vplyv

stresu na progresiu nádorových chorôb nepreukázali. Týka sa to ako štúdií skúmajúcich vplyv stresu na progresiu nádorovej choroby, tak aj štúdií skúmajúcich vplyv psychoterapie a  $\beta$ -blokátorov. Za tieto diskrepancie pravdepodobne zodpovedá viacero faktorov [2].

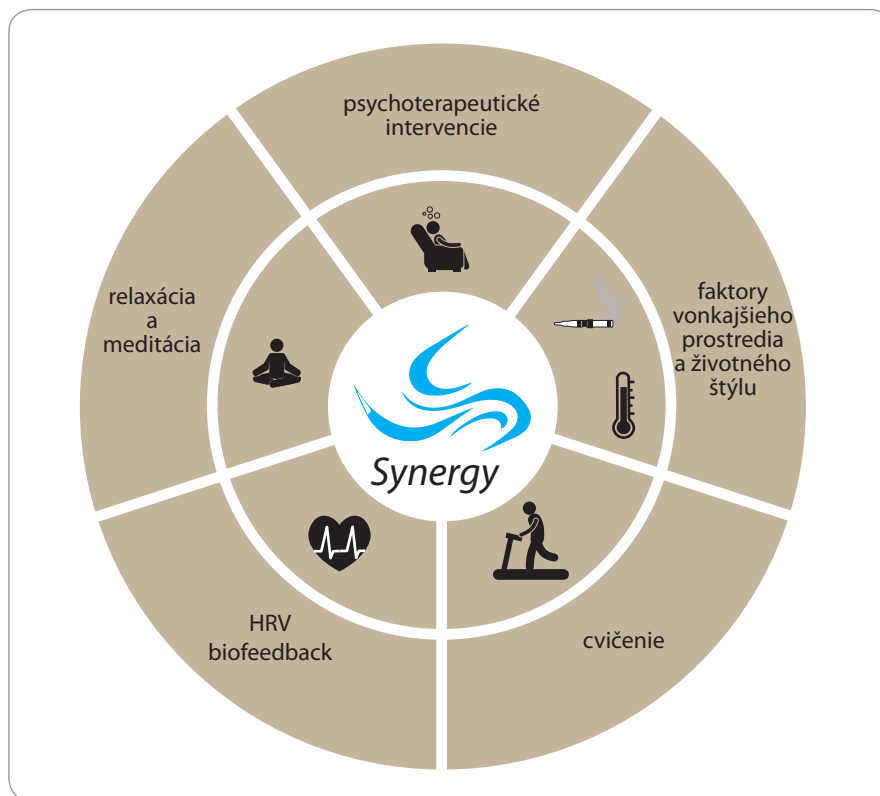
### Využitie metód obmedzujúcich vplyv stresu u onkologických pacientov

Viacere experimentálne a klinické štúdie relatívne konzistentne preukázali, že obmedzenie pôsobenia mediátorov sympatiko-adrenálneho systému na mikro- a makroprostredie nádoru spomaľuje až zastavuje progresiu nádorovej choroby a zvyšuje účinnosť štandardnej protinádorovej liečby. Tak napríklad intervencie, obmedzujúce alebo zabraňujúce aktivácii adrenergických receptorov (napr. podanie  $\beta$ -blokátora propranololu), inhibovali vznik a progresiu celého spektra experimentálnych a ľudských nádorov [36,40–45]. Podávanie propranololu ale vykazuje aj určité vedľajšie účinky a je preukázané, že nie u všetkých typoch nádorov pôsobí na nádorový rast iba inhibične.

Okrem farmakologických intervencií je možné obmedziť stimulačný vplyv sympatiko-adrenálneho systému na nádorový proces aj pomocou nefarmakologických intervencií, ako sú psychoterapia [46], relaxačné a meditačné techniky, biofeedback využívajúci zobrazovanie variability srdcovej frekvencie [47] a pravidelné cvičenie [48]. Prednosťou týchto nefarmakologických metód je fakt, že na rozdiel od propranololu nevykazujú významnejšie nežiadúce účinky.

### Jeden typ intervencie verzus kombinácia intervencií

Vzhľadom na komplexnosť vplyvu stresu na nádorový proces, sa v experimentálnych a klinických štúdiách skúma zväčša vplyv iba jednej intervencie obmedzujúcej nepriaznivý vplyv stresu na nádorovú chorobu. Nakoľko ale rôzne intervencie môžu obmedzovať pôsobenie mediátorov stresovej reakcie na rôznych úrovniach nádorového mikro- a makroprostredia, prípadne môžu ovplyvňovať rôzne mechanizmy a dráhy a ich účinnosť môže pretrvávajúť rôznu dobu,



Obr. 2. Schematické znázornenie intervencií, ktoré tvoria základ Protokolu Synergy. HRV – variabilita srdcovej frekvencie

je možné predpokladať, že kombinácia viacerých intervencií bude vykazovať synergické pôsobenie. Na základe tohto predpokladu bol vytvorený Protokol Synergy, ktorého cieľom je minimalizovať negatívne pôsobenie stresu na organizmus onkologického pacienta a to prostredníctvom kombinácie viacerých nefarmakologických postupov (obr. 2).

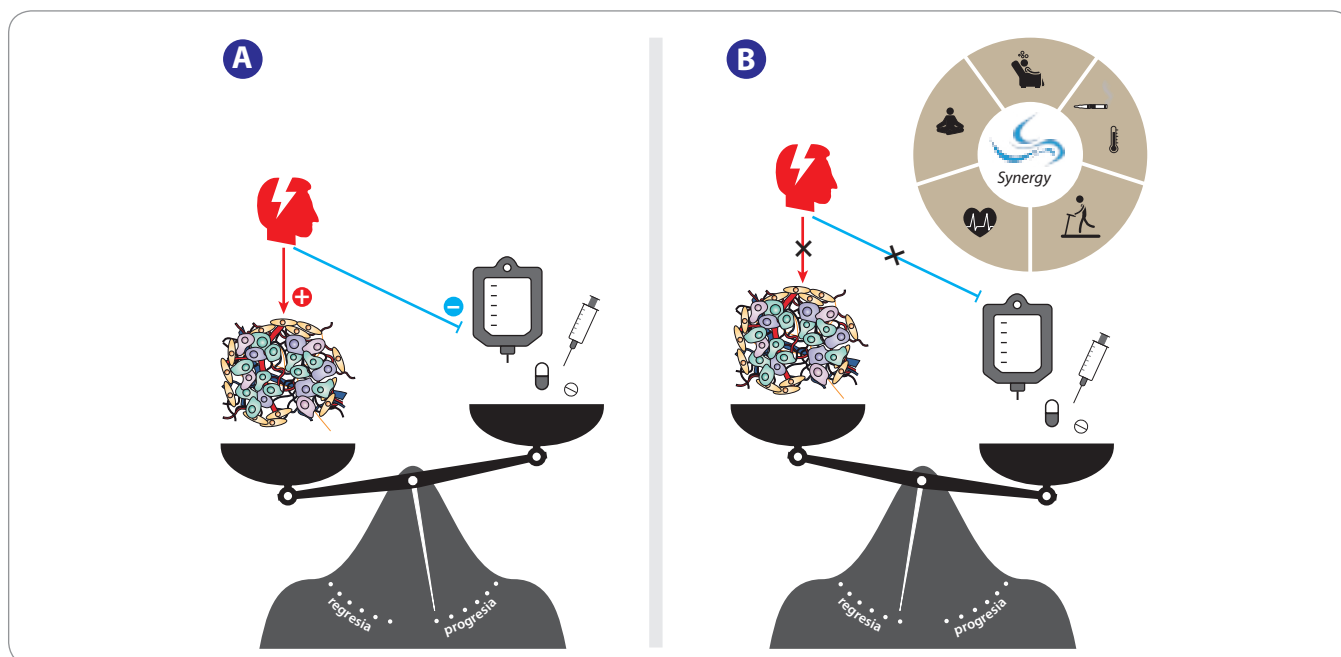
### Protokol Synergy

Tento nefarmakologický doplnok štandardnej onkologickej liečby vytvára podklad nie len pre obmedzenie progresie nádorovej choroby, ale aj pre zvýšenie účinnosti štandardnej onkologickej liečby (obr. 3). Protokol zahŕňa niekoľko postupov:

- **Oboznámenie pacienta s negatívnym pôsobením stresu na nádorovú chorobu:** Pacient získa základný vhľad do problematiky negatívneho pôsobenia stresu na jeho organizmus a tým aj motiváciu zameranú na obmedzenie tohto pôsobenia. Prvotnú informáciu poskytne onkológ a to aj vo forme informačného letáku, ktorý obsahuje

potrebné informácie o protokole. Je pritom potrebné primerane akcentovať nepriaznivé dôsledky pôsobenia psychosociálnych faktorov (stresu), depresie a úzkosti na nádorovú chorobu, nakoľko sa zdá, že pacienti tento faktor podceňujú [49].

- **Psychoterapia:** u onkologických pacientov by sa mala zamerať na redukcii vplyvu stresu a jeho zlepšené zvládanie, ako aj na zníženie miery úzkosti a depresie, ktoré so stresovou reakciou úzko súvisia. Pre dosiahnutie tohto cieľa je možné využiť rôzne psychoterapeutické metódy (napr. kognitívno-behaviorálne, interpersonálne a iné), pričom na dosiahnutie primeraného účinku sú potrebné viaceré psychoterapeutické sedenia [50–53]. Cieľom psychoterapeutických sedení by okrem iného malo byť aj odstránenie nepriaznivých podmienených reakcií, ktoré sa aktivujú napríklad pri návšteva onkológa, pred terapeutickými zákrokmi, pri aplikácii chemoterapie, a pri čakaní na výsledky kontrolných vyšetrení, nakoľko tieto vyvolávajú



Obr. 3. Štandardná onkologická liečba nie vždy vedie k regresii nádorovej choroby. Okrem iných faktorov sa môže na nepriaznivej prognóze podieľať aj pôsobenie stresu, ktorý potencuje nádorový rast a zároveň znižuje účinnosť štandardnej onkologickej liečby (A). U určitých pacientov, hlavne tých, ktorí vykazujú vysokú mieru stresu, môže kombinácia intervencií, ktoré obmedzujú stimulačný vplyv stresu na nádorovú chorobu, zvýšiť účinnosť štandardnej onkologickej liečby, ako aj potencovať protinádorové pôsobenie imunitného systému organizmu pacienta, a tým vytvoríť podmienky pre regresiu nádorovej choroby (B).

naučenú (podmienenu) stresovú reakciu. Zámerom má byť vedomé obmedzenie tejto reakcie a to aj prostredníctvom náviku (relaxačné metódy a HRV-biofeedback) pozitívneho emočného nastavenia a autosugescie.

- **Relaxačné techniky:** vzhľadom na personálnu a časovú náročnosť psychoterapie je potrebné na zníženie miery stresu využívať aj techniky, ktoré je pacient schopný realizovať denne v domácom ale aj iných prostrediach. Tieto techniky tak napomáhajú vytvoriť podmienenú reakciu, ktorú je pacient schopný využívať počas stresových situácií a tým ich zvládať bez neprimerane intenzívnej aktivácie stresovej reakcie. Medzi tieto techniky patria napríklad meditácia, joga a autogénny tréning [54].
- **Biofeedback založený na sledovaní variability srdcovej frekvencie:** variabilita srdcovej frekvencie (heart rate variability – HRV) je významný marker zdravotného stavu jedinca. Vo všeobecnosti sú vyššie hodnoty HRV ukazovateľom lepšieho zdravia, zatiaľ čo nižšie hodnoty poukazujú na zníženú flexibilitu regulačných systé-

mov organizmu (autonómneho nervového systému) a tým aj na vyššie riziko vzniku choroby alebo rýchlejšiu progresiu už prítomnej choroby. Viaceré klinické štúdie pritom preukázali, že vyššie hodnoty HRV sú spojené s lepšou prognózou onkologických pacientov [55,56]. Jedna štúdia dokonca preukázala, že aktívne, ciele zvýšenie hodnôt HRV malo u onkologických pacientov priaznivý účinok na hladiny onkomarkera [47]. Ciele zvýšenie hodnôt parametrov HRV je možné dosiahnuť pomocou metódy HRV-biofeedback. Táto metóda využíva monitorovanie a zobrazenie aktuálnej hodnoty HRV na obrazovke mobilného telefónu alebo iného elektronického zariadenia, pričom hodnota sa zobrazuje v reálnom čase, čím sa ju pacient môže naučiť ovplyvňovať (zvyšovať) pomocou relaxácie založenej napríklad na príjemných predstavách. Nakoľko HRV vo veľkej miere odráža vplyv dýchania na činnosť srdca, ciele zvýšenie HRV je možné docieľiť aj použitím správnych techník dýchania. Využitie HRV-biofeedback metódy predstavuje jednu z kľúčových zložiek

protokolu, nakoľko umožňuje objektivizovať mieru stresu, ktorý je u pacienta prítomný a umožňuje mu naučiť sa efektívne potláčať negatívny vplyv stresu na jeho organizmus.

- **Pravidelná fyzická aktivita (cvičenie):** primeraná fyzická aktivita potencuje účinnosť protinádorovej imunity, znižuje úbytok svalovej hmoty a zlepšuje celkovú zdatnosť onkologických pacientov [57]. Tento komplexný účinok cvičenia tak zlepšuje kvalitu života a môže prospešne pôsobiť aj na účinnosť protinádorovej liečby. Zaujímavým je pritom fakt, že aj keď fyzická aktivita aktivuje sympatikoadrenálny systém, je v tomto prípade jeho zvýšená aktivita prospešná. Je to dané tým, že fyzická aktivita vyvoláva eustres, ktorý aj prostredníctvom mediátorov sympatikoadrenálneho systému, paradoxne, pôsobí na nádorový proces inhibične [58]. Základný protokol by mal zahŕňať aeróbne cvičenie v rozsahu cca 30 min aspoň 2× týždenne, a to vo forme odporového/posilňovacieho cvičenia zameraného na posilnenie svalových skupín horných a dolných končatín, chrbta, hrudníka

a brucha. Posilňovacie cviky by mali pozostávať z cvičení so záťažou (napr. 3 série po 8–12 opakovaní).

- **Vonkajšie faktory a faktory životného štýlu:** ďalšou náplňou protokolu je zmena životného štýlu. Onkologickí pacienti by sa nemali zbytočne exponovať intenzívnejšiemu a dlhšie trvajúcemu chladu. Chlad totiž predstavuje stresor, ktorý významne zvyšuje aktivitu sympatiko-adrenálneho systému a tak môže potencovať nádorový proces [59]. Podobne, stimulačne na sympatiko-adrenálny systém pôsobí aj nikotín, a to či už inhalovaný z cigariet, alebo absorbovaný z nikotínových náplastí alebo nikotínových žuvačiek [60]. Aby sa u onkologických pacientov minimalizoval stimulačný vplyv mediátorov sympatiko-adrenálneho systému na nádor, mali by sa preto onkologickí pacienti vyhýbať pôsobeniu chladu a v prípade, že fajčia alebo používajú prípravky obsahujúce nikotín, mali by sa expozícii nikotínom vyhnúť.

### Pre ktorých onkologických pacientov je protokol určený

Protokol je určený pre onkologických pacientov v rôznych štádiách nádorovej choroby aj v rôznych štádiách liečby, prípadne aj pacientom, ktorí už absolvovali úspešnú liečbu. Ako najefektívnejšie sa ale javí využitie tohto protokolu u novodiagnostikovaných onkologických pacientov ako aj pacientov, ktorí podstupujú onkologickú liečbu.

U novodiagnostikovaných pacientov je miera stresu, depresie a úzkosti pomerne vysoká. To má za následok zvýšenú aktivitu sympatiko-adrenálneho systému, čo následne môže podporovať progresiu nádorovej choroby. Preto je vhodné začať s využitím nefarmakologických intervencií čo najskôr (obr. 4).

U pacientov, ktorí už podstupujú protinádorovú liečbu sa okrem obmedzenia stimulačného pôsobenia stresu na nádorovú chorobu môže uplatniť aj obmedzenie inhibičného vplyvu stresu na účinnosť štandardnej onkologickej liečby. Stres môže obmedzovať účinnosť ako chirurgického odstránenia primárneho nádorového tkaniva a to prostredníctvom stimulácie tvorby mikro-metastáz,

tak aj účinnosť chemoterapie, rádioterapie a biologickej liečby.

Protokol Synergy má opodstatnenie aj u onkologických pacientov, ktorí absolvovali úspešnú liečbu, nakoľko znížením pôsobenia stresu nie len že zvyšuje kvalitu ich života, ale môže v určitej miere obmedzovať aj vznik recidívy.

### Aplikovateľnosť Protokolu Synergy v bežnej onkologickej praxi

Protokol Synergy je založený na postupoch, ktorých účinnosť preukázali viaceré klinické štúdie. Pre jeho použitie u onkologických pacientov je ale nevyhnutné, aby pacienti striktno dodržiavali pokyny svojho onkológa a podstupovali štandardnú onkologickú liečbu.

Vzhľadom na to, že protokol nezahŕňa podávanie žiadnych farmák, nemalo by byť schválenie jeho použitia príslušnou etickou komisiou problematické. Na druhej strane ale tento protokol zahŕňa postupy, ktoré sú personálne, časovo ako aj materiálne náročné.

Personálne, časovo a finančne najnáročnejšiu zložku predstavuje psychoterapia. Psychoterapiu by mal zabezpečovať psychológ so skúsenosťami s prácou s onkologickými pacientami, pričom by mal zodpovedať aj za koordináciu a kontrolu aplikácie protokolu na danom onkologickom pracovisku. V ideálnom prípade by mal zabezpečiť aj úvodné a priebežné určovanie hodnôt HRV a vyhodnocovanie dotazníkov určujúcich mieru stresu. Vzhľadom na limítácie týkajúce sa využitia psychoterapie je možné uvažovať aj nad využitím mobilnej aplikácie, ktorá by výrazne znížila záťaž psychológov. Príkladom je Mobilní aplikace MOÚ MindCare [49]. Psychológ by sa potom mohol sústrediť na vysvetlenie významu protokolu a na priebežné určovanie parametrov HRV u pacientov.

Finančne náročnú zložku predstavuje zakúpenie prístroja pre HRV biofeedback. Na druhej strane, v prípade zakúpenia sofistikovaného zariadenia, ktoré sa využíva aj v rámci klinických štúdií (napr. HeartMath Inner Balance™ Coherence Plus) je zabezpečená objektivizácia určovania miery stresu a relatívne jednoduchý nácvik zvyšovania HRV, čo slúži na obmedzenie pôsobenia stresu.

Prístroj Inner Balance™ Coherence Plus tiež umožňuje využívať on-line aplikácie, ktoré nie len vysvetľujú jeho použitie ale obsahujú aj viaceré inštruktáži zameraných na znižovanie miery stresu. Tento prístroj tiež ukladá údaje o parametroch HRV počas jeho používania, čo umožňuje neskoršie posúdenie pokrokov pacienta pri znižovaní vplyvu stresu na jeho organizmus.

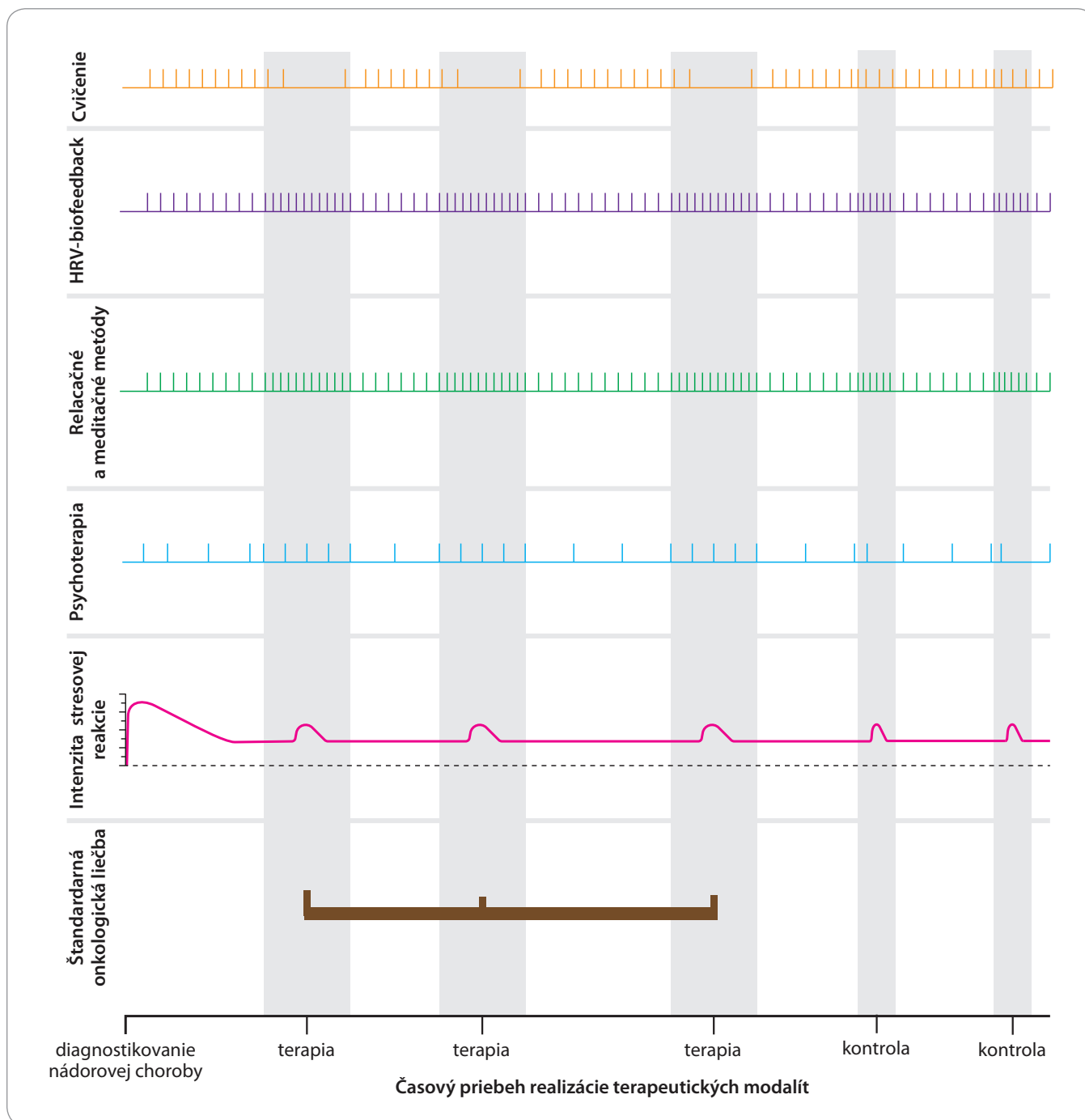
Keďže protokol je personálne a časovo náročný, nie je možné očakávať, že by bol aplikovaný u všetkých onkologických pacientov. Preto bude vhodné rezervovať ho pre tých pacientov, u ktorých bude vykazovať najvyššiu mieru efektívnosti. Prednostne by preto mal byť určený pre tých pacientov, ktorí vykazujú vysokú mieru stresu, príkladom sú sociálne izolovaní pacienti [61]. Pri výbere pacientov, ktorí vykazujú vysokú mieru stresu je možné v klinickej praxi využiť viaceré metódy, napríklad psychologické dotazníky, určenie hodnôt HRV alebo kožnej vodivosti.

Vzhľadom na vyššie uvedené je možné predpokladať, že prvotné využitie postupov Protokolu Synergy bude v súčasnosti skôr doménou klinických štúdií s dostatočnou grantovou finančnou podporou. Pre širšie využitie tohto protokolu v onkologickej starostlivosti budú potom potrebné zmeny týkajúce sa úhrady nákladov súvisiacich s aplikáciou protokolu a to na úrovni zdravotných poisťovní.

### Praktický postup

Pre aplikáciu protokolu v bežnej klinickej praxi bude potrebná v prvom rade edukácia onkológov, psychológov, fyzioterapeutov ako aj ďalších pracovníkov, ktorí sa podieľajú na starostlivosti o onkologických pacientov. Koordinátorom protokolu by mal byť psychológ, ktorý bude vyhodnocovať aj jeho účinnosť.

Onkológ odporučí novodiagnostikovanému pacientovi vstup do protokolu a poskytne mu v rámci vyšetrenia stručnú informáciu o význame obmedzenia pôsobenia stresu z pohľadu nádorovej choroby a leták obsahujúci základné informácie a odkaz na príslušnú webovú stránku (príloha 1). Na tejto stránke by sa mali nachádzať podrobnejšie informácie o možnostiach



**Obr. 4. Schematické znázornenie miery stresu u onkologického pacienta po diagnostikovaní nádorovej choroby a počas terapeutických intervencií, ako sú napríklad chirurgické odstránenie nádoru, chemoterapia alebo rádioterapia, ako aj pri čakaní na výsledok kontrolného vyšetrenia. Znázornená je tiež odporúčaná frekvencia nefarmakologických intervencií.**

HRV – variabilita srdcovej frekvencie

nefarmakologického obmedzenia pôsobenia stresu, so zdôraznením významu týchto intervencií pre onkologického pacienta a kontakt na psychológa a fyzioterapeuta. Na stránke by sa mali nachádzať aj informácie o negatívnom vplyve faktorov ako sú chlad a nikotinizmus.

Psychológ zaradí pacienta do protokolu a v rámci prvého sedenia určí pomocou dotazníkov kvalitu života, mieru súčasného a minulého stresu a mieru sociálnej podpory (napr. dotazníkmi PROMIS-29 Profíle v2.1, PSS-10 (Perceived Stress Scale), MSPSS (Multidimensio-

nal Scale of Perceived Social Support)). Mieru aktuálneho stresu určí aj pomocou hodnotenia parametrov HRV zo 6-minútového 2- alebo 3-zvodového EKG záznamu v kľude, v ležiacej polohe. Využiť je možné napríklad prístroj PowerLab 15T (ADInstruments) s následným sprá-



covaním záznamu v programe Kubios HRV Scientific (referenčné hodnoty HRV vid' príloha 2). Pacienta tiež oboznámi s metódou HRV-biofeedback a s používaním príslušného prístroja ako aj s relaxačnými a meditačnými postupmi (napr. autogénny tréning). Pre praktizovanie HRV-biofeedback metódy je možné odporučiť napríklad prístroj HeartMath Inner Balance™ Coherence Plus, ktorý má primeranú vzorkovaciu frekvenciu a preto údaje, ktoré poskytuje možno považovať za relevantné. Nasledovať by mali psychoterapeutické sedenia, pričom tieto by sa mali realizovať hlavne pred štandardnými terapeutickými intervenciami, ako sú odstránenie tkaniva nádoru, chemoterapiou, rádioterapiou alebo biologickou liečbou [62,63]. Psychológ by mal poskytnúť pacientovi Príručku pre pacienta (príloha 3), do ktorej si pacient bude denne zaznamenávať praktizovanie relaxačných a meditačných aktivít, fyzickej aktivity a psychoterapeutické sedenia (počet a trvanie). Vzhľadom na vyťaženosť psychológov je možné odporučiť po prvom individuálnom sedení, v rámci ktorého bude pacient oboznámený s protokolom, využiť v nasledujúcom období hlavne skupinové psychoterapeutické sedenia. V časovom horizonte 6, 12 a 24 mesiacov psychológ u pacienta určí hodnoty HRV pomocou EKG, čím sa overí efektívnosť psychoterapeutických intervencií ako aj HRV-biofeedbacku.

Pacient by mal tiež súbežne s psychoterapiou začať s návštevou fyzioterapeuta, ktorý ho usmerní ohľadom vhodnej fyzickej aktivity. Fyzioterapeut navrhne primeranú zostavu cvikov a rozsah fyzickej aktivity, ktorý musí reflektovať zdravotný stav pacienta.

### Prvotné skúsenosti s Protokolom Synergy

Na Slovensku sme Protokol Synergy začali využívať v roku 2024 v rámci Podporného onkologického programu v poliklinike Medante. Naše prvotné skúsenosti poukazujú na záujem onkologických pacientov o tento program a ich spokojnosť s poskytnutými intervenciami. Vyhodnotenie účinnosti programu ale bude vyžadovať dlhšie časové obdobie. Je tiež potrebné podotknúť, že vzhľadom na to,

že ide pre pacientov o finančne náročný program, je jeho širšie využitie u onkologických pacientov zatiaľ obmedzené.

### Záver

Po storočiach úvah o negatívnom vplyve stresu na nádorový proces máme k dispozícii dostatočné dôkazy o stimulačnom vplyve stresu na nádorové choroby, ako aj dôkazy o redukcii účinnosti štandardných liečebných intervencií v dôsledku pôsobenia stresu. Významné sú tiež zistenia dokladajúce prospešné účinky intervencií, ktoré obmedzujú pôsobenie stresu na organizmus onkologického pacienta. Vzhľadom na tieto fakty nastal čas na širšiu implementáciu podporných metód v liečbe onkologických pacientov. Okrem štandardnej terapie je vhodné v liečbe onkologických pacientov využiť aj nefarmakologické podporné postupy, ktoré zvýšia kvalitu starostlivosti o onkologických pacientov a u určitých pacientov vytvoria predpoklad aj pre zlepšenie ich prežívania. Avšak vzhľadom na personálnu a časovú náročnosť týchto nefarmakologických intervencií, bude potrebné zabezpečiť, aby boli hradené zdravotnými poisťovňami. Argumentom, pre ich úhradu je fakt, že náklady aj vzhľadom na možnosť využitia moderných informačných technológií, budú dosahovať v porovnaní so štandardnou liečbou iba zlomok, ale môžu zlepšiť nie len kvalitu života onkologických pacientov, ale taktiež zvýšiť účinnosť štandardnej onkologickej terapie. Zaradenie týchto intervencií do onkologickej praxe tak môže onkologickú starostlivosť posunúť na vyššiu úroveň.

### Literatúra

1. Karamanou M, Tzavellas E, Laios K et al. Melancholy as a risk factor for cancer: a historical overview. *J BUON* 2016; 21(3): 756–759.
2. Mravec B. Neurobiology of cancer: role of the nervous system in cancer etiopathogenesis, treatment, and prevention. Switzerland: Springer 2024.
3. 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.
4. Magnon C, Hondermarck H. The neural addiction of cancer. *Nat Rev Cancer* 2023; 23(5): 317–334. doi: 10.1038/s41568-023-00556-8.
5. Ondicova K, Mravec B. Role of nervous system in cancer aetiopathogenesis. *Lancet Oncol* 2010; 11(6): 596–601. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70337-7.
6. Eckerling A, Ricon-Becker I, Sorski L et al. Stress and cancer: mechanisms, significance and future directions. *Nat*

7. Ayala GE, Wheeler TM, Shine HD et al. In vitro dorsal root ganglia and human prostate cell line interaction: redefining perineural invasion in prostate cancer. *Prostate* 2001; 49(3): 213–223. doi: 10.1002/pros.1137.
8. Entschladen F, Palm D, Lang K et al. Neoneurogenesis: tumors may initiate their own innervation by the release of neurotrophic factors in analogy to lymphangiogenesis and neoangiogenesis. *Med Hypotheses* 2006; 67(1): 33–35. doi: 10.1016/j.mehy.2006.01.015.
9. Mravec B, Blasko F. Neurobiology of cancer – the role of cancer tissue innervation. *Klin Onkol* 2022; 35(3): 208–214. doi: 10.48095/ccko2022208.
10. Ben-Eliyahu S, Shakhar G, Page GG et al. Suppression of NK cell activity and of resistance to metastasis by stress: a role for adrenal catecholamines and beta-adrenoceptors. *Neuroimmunomodulation* 2000; 8(3): 154–164. doi: 10.1159/000054276.
11. Mravec B, Tibenský M, Horváthová L. Psychoneuroimmunology of cancer – recent findings and perspectives. *Klin Onkol* 2018; 31(5): 345–352. doi: 10.14735/amko2018345.
12. Schuller HM, Cole B. Regulation of cell proliferation by beta-adrenergic receptors in a human lung adenocarcinoma cell line. *Carcinogenesis* 1989; 10(9): 1753–1755. doi: 10.1093/carcin/10.9.1753.
13. Huang XY, Wang HC, Yuan Z et al. Norepinephrine stimulates pancreatic cancer cell proliferation, migration and invasion via beta-adrenergic receptor-dependent activation of P38/MAPK pathway. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(115): 889–893. doi: 10.5754/hge11476.
14. 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. doi: 10.4149/neo\_2011\_05\_424.
15. Yang EV, Kim SJ, Donovan EL et al. Norepinephrine up-regulates VEGF, IL-8, and IL-6 expression in human melanoma tumor cell lines: implications for stress-related enhancement of tumor progression. *Brain Behav Immun* 2009; 23(2): 267–275. doi: 10.1016/j.bbi.2008.10.005.
16. Park SY, Kang JH, Jeong KJ et al. Norepinephrine induces VEGF expression and angiogenesis by a hypoxia-inducible factor-1alpha protein-dependent mechanism. *Int J Cancer* 2011; 128(10): 2306–2316. doi: 10.1002/ijc.25589.
17. Yang EV, Sood AK, Chen M et al. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res* 2006; 66(21): 10357–10364. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2496.
18. Sood AK, Bhatti R, Kamat AA et al. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 2006; 12(2): 369–375. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1698.
19. Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK et al. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(9): 563–572. doi: 10.1038/nrc3978.
20. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70(18): 7042–7052. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0522.
21. Palm D, Lang K, Niggemann B et al. The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by beta-blockers. *Int J Cancer* 2006; 118(11): 2744–2749. doi: 10.1002/ijc.21723.
22. Tjioe KC, Cardoso DM, Oliveira SHP et al. Stress hormone norepinephrine incites resistance of oral cancer cells to chemotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2022; 29(4): 201–212. doi: 10.1530/ERC-20-0460.
23. Chen M, Qiao G, Hylander BL et al. Adrenergic stress constrains the development of anti-tumor immunity and

- abscopal responses following local radiation. *Nat Commun* 2020; 11(1): 1821. doi: 10.1038/s41467-020-15676-0.
24. Deng GH, Liu J, Zhang J et al. Exogenous norepinephrine attenuates the efficacy of sunitinib in a mouse cancer model. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33(1): 21. doi: 10.1186/1756-9966-33-21.
25. Chida Y, Hamer M, Wardle J et al. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(8): 466–475. doi: 10.1038/nconc1134.
26. Udumyan R, Montgomery S, Fang F et al. Stress resilience in late adolescence and survival among cancer patients: a Swedish register-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28(2): 400–408. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0451.
27. Chen FX, Chen XS, Guo JC et al. Serotonin transporter-linked polymorphic region genotypes in relation to stress conditions among patients with papillary thyroid carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2019; 12(3): 968–977.
28. 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. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91551-1.
29. 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. doi: 10.1001/archpsyc.1993.01820210015002.
30. Xia Y, Tong G, Feng R et al. Psychosocial and behavioral interventions and cancer patient survival again: hints of an adjusted meta-analysis. *Integr Cancer Ther* 2014; 13(4): 301–309. doi: 10.1177/1534735414523314.
31. Mirosevic S, Jo B, Kraemer HC et al. „Not just another meta-analysis“: sources of heterogeneity in psychosocial treatment effect on cancer survival. *Cancer Med* 2019; 8(1): 363–373. doi: 10.1002/cam4.1895.
32. Chang PY, Chung CH, Chang WC et al. The effect of propranolol on the prognosis of hepatocellular carcinoma: a nationwide population-based study. *PLoS One* 2019; 14(5): e0216828. doi: 10.1371/journal.pone.0216828.
33. 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.
34. Chang H, Lee SH. Beta-adrenergic receptor blockers and hepatocellular carcinoma survival: a systemic review and meta-analysis. *Clin Exp Med* 2023; 23(3): 853–858. doi: 10.1007/s10238-022-00842-z.
35. Lofling LL, Stoer NC, Sloan EK et al. Beta-blockers and breast cancer survival by molecular subtypes: a population-based cohort study and meta-analysis. *Br J Cancer* 2022; 127(6): 1086–1096. doi: 10.1038/s41416-022-01891-7.
36. 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.
37. National Library of Medicine. Studies with propranolol. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=cancer&intr=Propranolol>.
38. Hiller JG, Cole SW, Crone EM et al. Preoperative beta-blockade with propranolol reduces biomarkers of metastasis in breast cancer: a phase II randomized trial. *Clin Cancer Res* 2020; 26(8): 1803–1811. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2641.
39. Haldar R, Berger LS, Rossene E et al. Perioperative escape from dormancy of spontaneous micro-metastases: a role for malignant secretion of IL-6, IL-8, and VEGF, through adrenergic and prostaglandin signaling. *Brain Behav Immun* 2023; 109: 175–187. doi: 10.1016/j.bbi.2023.01.005.
40. Tang J, Li Z, Lu L et al. Beta-adrenergic system, a backstage manipulator regulating tumour progression and drug target in cancer therapy. *Semin Cancer Biol* 2013; 23(6 Pt B): 533–542. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.08.009.
41. Powe DG, Voss MJ, Zanker KS et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. *Oncotarget* 2010; 1(7): 628–638. doi: 10.18632/oncotarget.197.
42. Lemeshow S, Sorensen HT, Phillips G et al. Beta-blockers and survival among Danish patients with malignant melanoma: a population-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(10): 2273–2279. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0249.
43. Spera G, Fresco R, Fung H et al. Beta blockers and improved progression-free survival in patients with advanced HER2 negative breast cancer: a retrospective analysis of the ROSE/TRIO-012 study. *Ann Oncol* 2017; 28(8): 1836–1841. doi: 10.1093/annonc/mdx264.
44. Udumyan R, Montgomery S, Fang F et al. Beta-blocker drug use and survival among patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 2017; 77(13): 3700–3707. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0108.
45. Cavalu S, Saber S, Amer AE et al. The multifaceted role of beta-blockers in overcoming cancer progression and drug resistance: extending beyond cardiovascular disorders. *FASEB J* 2024; 38(13): e23813. doi: 10.1096/fj.202400725RR.
46. Kotouček P, Enright R, Gregor Sorgerova S et al. Neurobiology of multiple myeloma and its therapeutical use – results of the pilot study with a control arm. *Klin Onkol* 2023; 37(4): 287–299.
47. Gitler A, Vanacker L, De Couck M et al. Neuromodulation applied to diseases: the case of HRV biofeedback. *J Clin Med* 2022; 11(19): 5927. doi: 10.3390/jcm11195927.
48. Zhu C, Ma H, He A et al. Exercise in cancer prevention and anticancer therapy: efficacy, molecular mechanisms and clinical information. *Cancer Lett* 2022; 544: 215814. doi: 10.1016/j.canlet.2022.215814.
49. Barešová Z, Lékárová M, Světlák M et al. EHealth support for mental health of oncology patients – is there patient interest? Summary of the first year with the MOÚ MindCare mobile application. *Klin Onkol* 2023; 36 (Suppl 1): 119–122. doi: 10.48095/cccko2023S119.
50. Pennington KP, Schlumbrecht M, McGregor BA et al. Living well: protocol for a web-based program to improve quality of life in rural and urban ovarian cancer survivors. *Contemp Clin Trials* 2024; 144: 107612. doi: 10.1016/j.cct.2024.107612.
51. Laing EM, Heinen JM, Acebo de Arriba R et al. Adaptations of interpersonal psychotherapy in psycho-oncology and its effects on distress, depression, and anxiety in patients with cancer: a systematic review. *Front Psychol* 2024; 15: 1367807. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1367807.
52. Pessin H, Dustin A, Behrens MR et al. Meaning-centered psychotherapy training program for cancer care clinicians: efficacy and impact of the first 5 years. *Transl Behav Med* 2024; 14(9): 561–570. doi: 10.1093/tbm/ibae026.
53. Mehnert A, Koranyi S, Philipp R et al. Efficacy of the managing cancer and living meaningfully (CALM) individual psychotherapy for patients with advanced cancer: a single-blind randomized controlled trial. *Psychooncology* 2020; 29(11): 1895–1904. doi: 10.1002/pon.5521.
54. Magan D, Yadav RK. Psychoneuroimmunology of meditation. *Ann Neurosci* 2022; 29(2–3): 170–176. doi: 10.1177/09727531221109117.
55. Gidron Y, De Couck M, Schallier D et al. The relationship between a new biomarker of vagal neuroimmunomodulation and survival in two fatal cancers. *J Immunol Res* 2018; 2018: 4874193. doi: 10.1155/2018/4874193.
56. De Couck M, Marechal R, Moorthamers S et al. Vagal nerve activity predicts overall survival in metastatic pancreatic cancer, mediated by inflammation. *Cancer Epidemiol* 2016; 40: 47–51. doi: 10.1016/j.canep.2015.11.007.
57. Jensen AWP, Carnaz Simoes AM, Thor Straten P et al. Adrenergic signaling in immunotherapy of cancer: friend or foe? *Cancers (Basel)* 2021; 13(3): 394. doi: 10.3390/cancers13030394.
58. Wackerhage H, Christensen JF, Ilmer M et al. Cancer catecholamine conundrum. *Trends Cancer* 2022; 8(2): 110–122. doi: 10.1016/j.trecan.2021.10.005.
59. Mravec B, Tibensky M. Increased cancer incidence in „cold“ countries: an (un)sympathetic connection? *J Tem Biol* 2020; 89: 102538. doi: 10.1016/j.jtherbio.2020.102538.
60. Mravec B, Tibensky M, Horvathova L et al. E-cigarettes and cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila)* 2020; 13(2): 137–144. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0346.
61. Mirosevic S, Jo B, Kraemer HC et al. „Not just another meta-analysis“: sources of heterogeneity in psychosocial treatment effect on cancer survival. *Cancer Med* 2019; 8(1): 363–373. doi: 10.1002/cam4.1895.
62. Chen Y, Ahmad M. Effectiveness of adjunct psychotherapy for cancer treatment: a review. *Future Oncol* 2018; 14(15): 1487–1496. doi: 10.2217/fon-2017-0671.
63. Hanalis-Miller T, Ricon-Becker I, Sakis N et al. Peri-operative individually tailored psychological intervention in breast cancer patients improves psychological indices and molecular biomarkers of metastasis in excised tumors. *Brain Behav Immun* 2024; 117: 529–540. doi: 10.1016/j.bbi.2024.02.009.

Prílohy 1–3 nájdete v online verzii článku na [www.linkos.cz/casopis-klínicka-onkologie/](http://www.linkos.cz/casopis-klínicka-onkologie/).



# PROTOKOL Synergy

## Snížení negativních účinků stresu u pacientů s nádorovým onemocněním

Diagnóza a léčba rakoviny jsou pro pacienta s nádorovým onemocněním velmi stresující. Z nejnovějších vědeckých poznatků vyplývá, že kromě snížení kvality života může stres sám o sobě podporovat růst nádorů a jejich metastazování a může také snižovat účinnost standardní léčby rakoviny.

Snížení stresu u pacientů s rakovinou může nejen zlepšit kvalitu jejich života, ale také zvýšit pravděpodobnost úspěšného zvládnutí rakoviny, jak dokládá řada studií.



Pro dosažení co nejlepšího výsledku je nutné kombinovat řadu postupů zaměřených na snížení stresu.



Za tímto účelem byl vyvinut Protokol Synergy, který využívá nejnovější vědecké poznatky k dosažení maximálního snížení stresu u pacienta s rakovinou, čímž podporuje protinádorové působení imunitního systému organismu a maximalizuje účinnost protinádorové léčby.

**Protokol Synergy je postup, který při dodržení účinně omezuje účinky stresu na organismus. Je určen pro pacienty s rakovinou, kteří dodržují standardní onkologickou léčbu a doporučení svého onkologa a kteří chtějí pro své zdraví udělat maximum.**

Pro další informace kontaktujte:



## Príloha 2

Prehľad vybraných parametrov HRV – upravené podľa [1].

Parameter (jednotky)	Popis	Stredná hodnota (štandardná odchýlka)	Rozsah
SDNN (ms)	štandardná odchýlka NN intervalov	50 (16)	32–93
RMSSD (ms)	odmocnina zo strednej kvadratickej hodnoty rozdielov po sebe nasledujúcich RR intervalov	42 (15)	19–75
LF power (ms <sup>2</sup> )	absolútny výkon v nízkofrekvenčnom pásme (0,04–0,15 Hz)	519 (291)	193–1 009
LF power (nu)	relatívny výkon v nízkofrekvenčnom pásme (0,04–0,15 Hz) v normalizovaných jednotkách	52 (10)	30–65
HF power (ms <sup>2</sup> )	absolútny výkon vo vysokofrekvenčnom pásme (0,15–0,4 Hz)	657 (777)	83–3 630
HF power (nu)	relatívny výkon vo vysokofrekvenčnom pásme (0,15–0,4 Hz) v normalizovaných jednotkách	40 (10)	16–60
LF/HF (ms <sup>2</sup> )	pomer výkonu LF a HF	2,8 (2,6)	1,1–11,6

HF – vysoká frekvencia, HRV – variabilita srdcovej frekvencie, LF – nízka frekvencia, NN intervaly – intervaly medzi údermi srdca, z ktorých boli odstránené artefakty; nu – normalizované jednotky; RMSSD – odmocnina z priemeru štvorcov rozdielov nasledujúcich RR intervalov, RR intervaly – intervaly medzi po sebe nasledujúcimi údermi srdca, SDNN – štandardná odchýlka NN intervalov

### Literatúra

1. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. Front Public Health 2017; 5: 258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.

# Příručka pro pacienta

*Podpůrný onkologický program Synergy*



Tato příručka je určena pro pacienty zařazené do *Programu Synergy*.

© Boris Mravec, 2024

Verze 01

Pouze pro nekomerční použití

Jméno pacienta:

**Zásadní podmínkou účinnosti podpůrného onkologického *Programu Synergy* je přísné dodržování léčebného plánu a dalších pokynů vašeho onkologa.**

**Do deníku si запиšte, kolik času jste strávili jednotlivými relaxačními/meditačními technikami, HRV biofeedbackem a cvičením (údaj v minutách) a zda jste prováděli autogenní trénink (pokud ano, označte v rámečku „x“).**

- Několikrát během dne se věnujte relaxačním/meditačním technikám.
- Tyto techniky praktikujte také před stresovými situacemi a během nich.
- Každý den používejte metodu HRV biofeedback.
- Věnujte se pravidelné fyzické aktivitě v míře, kterou vám zdravotní stav dovolí.
- Snažte se pravidelně praktikovat autogenní trénink, nejlépe každý den před spaním.



Snažte se minimalizovat dlouhodobé vystavení chladu. V případě chladného počasí nebo chladné místnosti se přiměřeně teple oblečte. Stejně tak, pokud je to možné, zajistěte tepelný komfort během diagnostických a zejména terapeutických sezení (např. během chemoterapie). Tepelný komfort je nutný také během spánku. Vyvarujte se otužování. Vyhněte se také příliš teplému prostředí, např. pobytu v sauně.

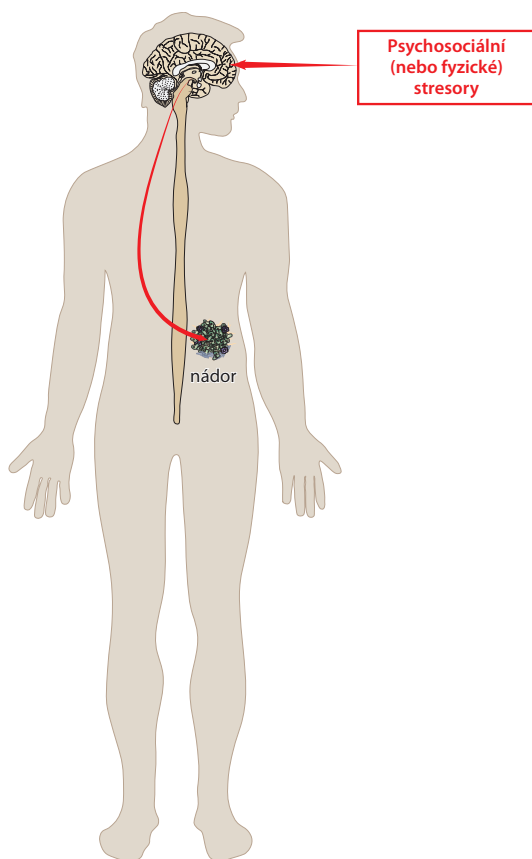


Pokud je to možné, vyhněte se kontaktu s nikotinem. Nekuřte ani nepoužívejte elektronické cigarety obsahující nikotin. Vyhněte se také nikotinovým náplastem, žvýkačkám nebo jiným zdrojům nikotinu.



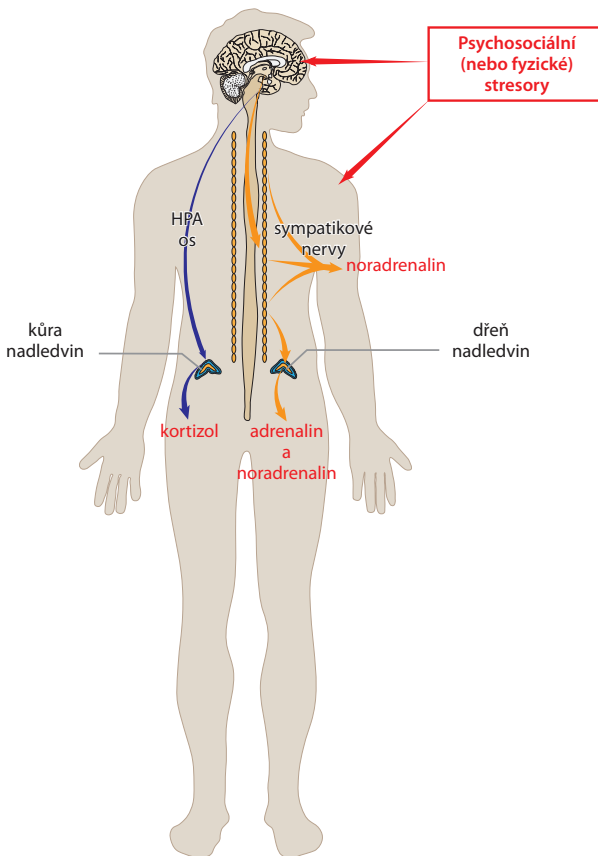
## Stres a nádorová onemocnění

V posledních dvou desetiletích bylo dosaženo významného pokroku v pochopení mechanismů a drah, kterými stres ovlivňuje vznik a zejména růst nádorů. Ačkoli se stále diskutuje o tom, do jaké míry stres přispívá ke vzniku nádorových onemocnění, skutečnost, že stres může významně stimulovat růst nádorů a metastazování, začíná být přijímána jako prokázaný fakt. Pro nádorová onemocnění má význam také zjištění, že stres může významně snížit účinnost standardní onkologické léčby (chirurgické, chemoterapie, radioterapie, biologické). Omezení působení stresu proto může být pro onkologické pacienty velmi prospěšné.



## Stresová reakce

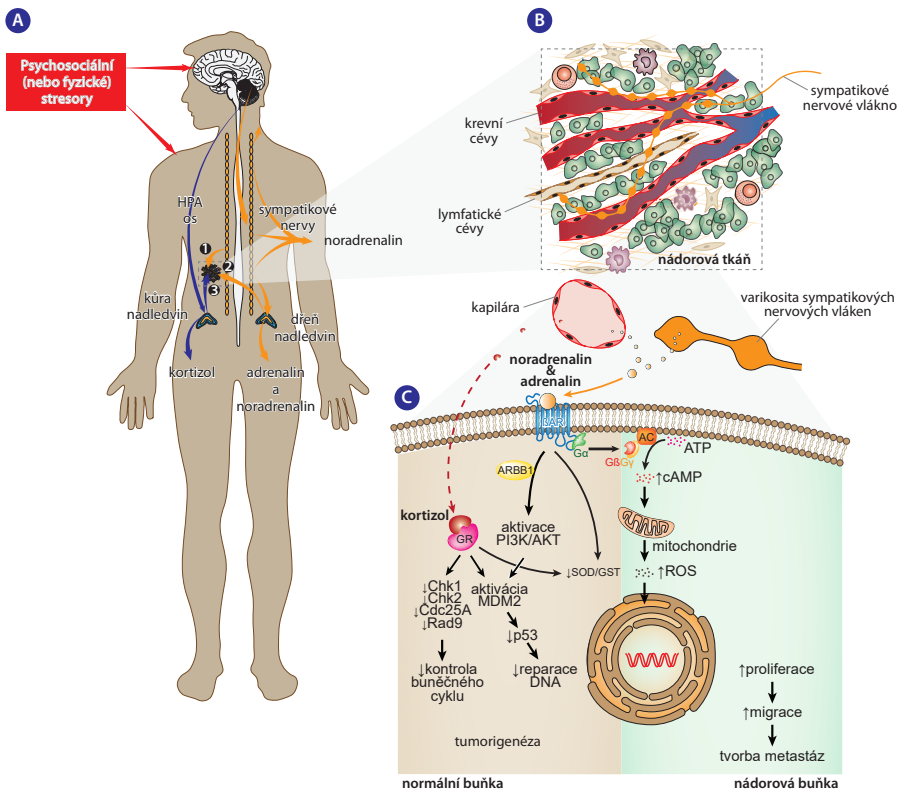
Stres působí na nádor stimulačně prostřednictvím molekul, které se uvolňují během neuroendokrinní stresové reakce. Tato reakce je u pacientů s rakovinou často nadměrně aktivní v důsledku stresu spojeného s diagnózou rakoviny, strachu z prognózy, vedlejších účinků léčby rakoviny a dalších nepříznivých faktorů souvisejících s rakovinou.



Na obrázku jsou znázorněny dva klíčové systémy reakce na stres, a to sympatiko-adrenální systém a hypotalamo-hypofyzární-adrenokortikální (HPA) os. Sympatiko-adrenální systém se skládá ze sympatikových nervů, které také uvolňují noradrenalin přímo v nádorové tkáni, a dřeně nadledvin, která vylučuje adrenalin a v menší míře noradrenalin do krevního oběhu. HPA os se skládá z hypotalamu, hypofýzy a kůry nadledvin, které vylučují kortizol do krevního oběhu.

## Stres a rakovina: mechanismy

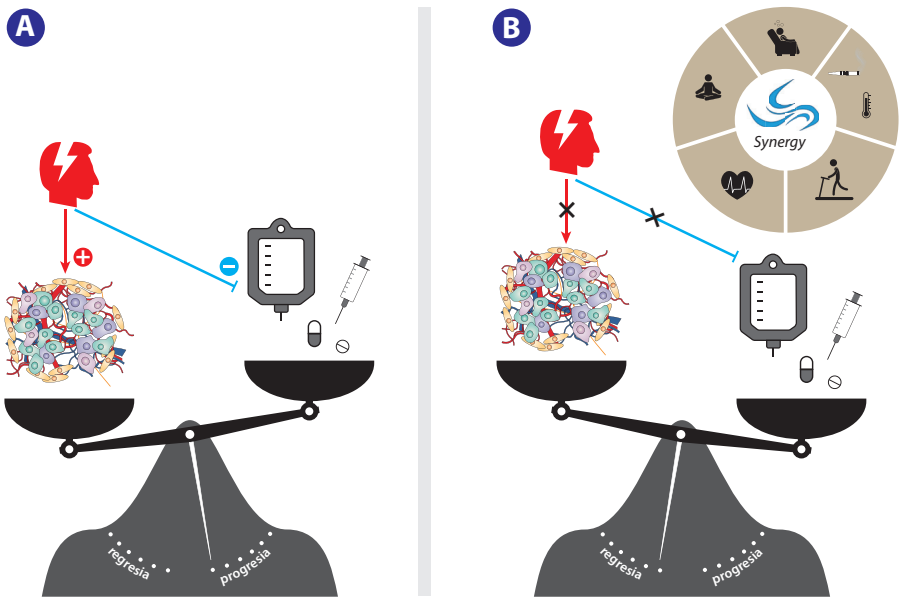
Stres, pokud je dlouhodobý a intenzivní, potlačuje aktivitu protinádorové imunity, a tím podporuje růst nádoru. Bylo také zjištěno, že většina nádorů je inervována. Stres tedy může ovlivnit nádor prostřednictvím aktivace nervů, které následně v nádoru uvolňují chemické látky podporující růst nádoru. Nádor sám aktivně podporuje prorůstání nových nervů do nádorové tkáně, čímž zajišťuje přísun stimulačních molekul. Vzhledem k výše uvedeným údajům proto není překvapivé, že je možné ovlivnit růst nádoru zásahem do nervového systému. Postupy, které snižují přenos stresových signálů do nádorové tkáně, se jeví jako velmi slibné.



Dráhy zprostředkujících stimulační účinek stresu na nádorový proces. (A) Procesy související s progresí mohou být ovlivněny noradrenalinem (1), adrenalinem (2) a kortizolem (3). (B) Sympatická inervace nádorové tkáně zprostředkovává přímý účinek stresu na nádorové mikroprostředí. (C) Procesy související s transformací a proliferací nádorových buněk jsou ovlivňovány noradrenalinem, adrenalinem a kortizolem prostřednictvím mnoha intracelulárních cest.

## Omezení stresu jako doplňková léčba nádorových onemocnění

Omezení negativních účinků stresu na organismus lze využít při léčbě onkologických onemocnění, ale vždy pouze jako doplněk standardní onkologické léčby (chirurgie, radioterapie, chemoterapie, biologická léčba). Tento přístup jednak omezuje stimulační účinek mediátorů stresové reakce (adrenalin, noradrenalin, kortizol) na nádorovou tkáň, jednak může zvýšit účinnost standardní onkologické léčby.



*Samotné snížení stresu nemůže významně zvrátit průběh rakoviny. Avšak v kombinaci se standardní léčbou rakoviny může v některých případech zvýšit její účinnost a pomoci k ústupu nádoru.*



# Deník pacienta

## Leden 2025

	Po	Ut	St	Št	P	So	Ne
			<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>26</b>
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	<b>27</b>	<b>28</b>	<b>29</b>	<b>30</b>	<b>31</b>		
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							

## Únor 2025

	Po	Ut	St	Št	P	So	Ne
						1	2
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	3	4	5	6	7	8	9
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	10	11	12	13	14	15	16
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	17	18	19	20	21	22	23
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	24	25	26	27	28	1	2
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							



## Březen 2025

	Po	Ut	St	Št	P	So	Ne
	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>23</b>
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>28</b>	<b>29</b>	<b>30</b>
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	<b>31</b>						
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							

## Duben 2025

	Po	Ut	St	Št	P	So	Ne
		1	2	3	4	5	6
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	7	8	9	10	11	12	13
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	14	15	16	17	18	19	20
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	21	22	23	24	25	26	27
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	28	29	30				
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							

## Květen 2025

	Po	Ut	St	Št	Pá	So	Ne
				1	2	3	4
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	5	6	7	8	9	10	11
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	12	13	14	15	16	17	18
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	19	20	21	22	23	24	25
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	26	27	28	29	30	31	1
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							

## Červen 2025

	Po	Ut	St	Št	Pá	So	Ne
	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>22</b>
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>28</b>	<b>29</b>
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	<b>30</b>						
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							

## Červenec 2025

	Po	Ut	St	Št	Pá	So	Ne
		1	2	3	4	5	6
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	7	8	9	10	11	12	13
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	14	15	16	17	18	19	20
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	21	22	23	24	25	26	27
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	28	29	30	31			
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							

## Srpen 2025

	Po	Ut	St	Št	Pá	So	Ne
					1	2	3
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	4	5	6	7	8	9	10
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	11	12	13	14	15	16	17
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	18	19	20	21	22	23	24
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	25	26	27	28	29	30	31
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							

## Září 2025

	Po	Ut	St	Št	Pá	So	Ne
	1	2	3	4	5	6	7
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	8	9	10	11	12	13	14
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	15	16	17	18	19	20	21
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	22	23	24	25	26	27	28
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	29	30					
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							

## Říjen 2025

	Po	Ut	St	Št	Pá	So	Ne
			1	2	3	4	5
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	6	7	8	9	10	11	12
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	13	14	15	16	17	18	19
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	20	21	22	23	24	25	26
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	27	28	29	30	31		
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							



## Listopad 2025

	Po	Ut	St	Št	Pá	So	Ne
						1	2
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	3	4	5	6	7	8	9
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	10	11	12	13	14	15	16
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	17	18	19	20	21	22	23
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	24	25	26	27	28	29	30
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							

## Prosinec 2025

	Po	Ut	St	Št	Pá	So	Ne
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>28</b>
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							
	<b>29</b>	<b>30</b>	<b>31</b>				
Relaxace							
HRV BF							
Cvičení							
Autogenní trénink							

Aktivita	Datum						
Psychoterapie							
Psychoterapie							
Psychoterapie							
Psychoterapie							

Aktivita	Datum						



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---











