doi: 10.48095/cctahd2021306

proLékaře.cz | 15.10.2026

Neuro-imunitné interakcie organizmu v onkogenenéze mnohopočetného myelómu a ich terapeutické využitie

Neuro-immune interactions in the oncogenesis of multiple myeloma and their therapeutical relevance

Kotouček P.[1–3], Enright R.[4], Orfao A.[5], Sedlák J.[2,6]

[1] *Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava, Slovenská republika*
[2] *Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Bratislava, Slovenská republika*
[3] *Clinical Haematology, Broomfield Hospital, UK*
[4] *Educational Psychology, University of Wisconsin and Madison, USA*
[5] *Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, Španielsko*
[6] *Nadácia Výskum Rakoviny, Bratislava, Slovenská republika*

SÚHRN: Mnohopočetný myelóm je rakovina imunitného systému a druhé najčastejšie malígne ochorenie krvi. Myelómové bunky vznikajú v procese somatickej hypermutácie v post-germinálnom centre lymfatickej uzliny. Odtiaľ migrujú do kostnej drene, kde vytesňujú zdravé kmeňové krvotvorné bunky a natrvalo sa usídľujú v ich hemopoetických nikách v procese nazývanom „homing", udomácnenie. Tým preberajú úplnú kontrolu nad podpornými bunkami strómy, bunkami imunitného a nervového systému vrátane Schwannových buniek v nike. Neuróny sympatikového nervového systému sú ukončené v centre každej krvotvornej niky. Stromálne bunky podporujú proliferáciu a malígny rast myelómu v kostnej dreni. V tejto práci popisujeme interakcie medzi neuro-imunitným systémom organizmu a malígnymi plazmatickými bunkami. V procese onkogenézy myelómu neuro-imunitné reakcie povzbudzujú nádorový rast. Avšak správne nasmerované terapeutické intervencie môžu tieto interakcie znormalizovať a obnoviť imunitný dozor v organizme. Tak môže byť myelóm opäť dlhodobo udržiavaný pod kontrolou. Tiež uvádzame princípy imuno-chemoterapie myelómu a jej možné zefektívnenie novými intervenciami, správne nasmerovaným na obnovenie neuro-imunitných interakcií v organizme.

KĽÚČOVÉ SLOVÁ: mnohopočetný myelóm – neuro-imunita – krvotvorná kmeňová bunka – myelómová kmeňová bunka – psychologický distress pacienta s myelómom

SUMMARY: Multiple myeloma is a malignancy originating from the immune system and the second most prevalent blood cancer. Myeloma cells derive from the process of somatic hypermutation in the post-germinal centre of lymph nodes. They migrate from the post-germinal centre to the bone marrow compartment where they completely suppress healthy hematopoietic stem cells. They settle in the haemopoietic stem cell niche by a specific process called "homing" taking control over all supportive stromal cells including the cells of the immune system, neurons and Schwann cells of the vegetative nervous system. Neurons of the sympathetic nervous systems end in the centre of each niche. Myeloma cells are fully supported by all these stromal cells in their proliferation and growth. We describe in this article the interactions between the neuro-immune system of the human body and the myeloma malignant plasma cells. Stromal neuro-immune cells stimulate the growth and proliferation of myeloma cells and new therapeutic interventions could reverse these interactions thus restoring the original immune surveillance in order to control myeloma. We describe the principles of immuno-chemotherapy in myeloma and its reinforcement using new interventions targeting these neuro-immune interactions.

KEY WORDS: multiple myeloma – neuro-immune system – haemopoietic stem cell – myeloma stem cell – psychological distress of patients with myeloma

ÚVOD

Prof. Zdeněk Adam, významný český hematológ s multidisciplinárnym kolektívom odborníkov vydali v roku 2019 knihu *Maligní onemocnění, psychika a stres*, prvú českú súhrnnú publikáciu, z oblasti psycho-onkológie, ktorá popisuje vplyv chronického stresu a psychickej nepohody na vznik malígneho ochorenia. Hlavnú myšlienku tejto monografie dobre vystihuje citát autorov *„Trápení přivolává nemoci, spokojenost je odhání"* [1].

Základy psycho-onkologického výskumu začal budovať profesor Hans

proLékaře.cz | 15.10.2026

Selye, absolvent Lekárskej fakulty Karlovej univerzity (1929) a neskôr profesor na *Institut de Médecine et de Chirurgie expérimentale*, Université de Montréal v Kanade, ktorý v roku 1950 zadefinoval **všeobecný stresový syndróm** [2].

Translačný výskum v tejto novej oblasti onkológie je založený na dôslednom laboratórnom výskume prof. Adera a prof. Cohena [3] , ktorí otvorili cestu k definovaniu a poznávaniu nového anatomicko-funkčného systému humánnej medicíny tzv. **psycho-neuro-endokrinno-imunitný systém** [4].

V roku 1985 dr. Candace Pert, neurofarmakologička v *The National Institutes of Health* v Georgetown University objavila, že **neuropeptidové receptory** sú prítomné na povrchu buniek centrálneho nervového systému (CNS), rovnako, ako na bunkách imunitného systému [5]. Tieto receptory na nervových bunkách sú aktivované neurotransmitermi v synapsách, a na imunitných bunkách zase neuropeptidmi, ktoré pôsobia z CNS na diaľku. Dr. Pert pozoruhodne napísala: *„Zmeny našich emócií uvoľňujú množstvo neuropeptidov a tieto putujú cez celé naše telo a mozog, a menia chemizmus doslovne každej bunky nášho tela“* [6]. Objavenie priameho pôsobenia neuropeptidov a neurotransmiterov na imunitný systém ukazuje ich úzke prepojenie s emóciami a poukazuje na možné mechanizmy, ktorými emócie, vznikajúce v limbickom systéme, menia funkcie imunitného systému [7]. Neuropeptidové receptory sú tiež exprimované na nádorových bunkách, napr. na myelómových bunkách sa vyskytuje receptor na endotelin-1 a jeho blokovanie sa ukazuje ako možný terapeutický cieľ v predklinických štúdiách [8].

Ďalšie dôkazy prepojenia psychiky s imunitným systémom cez neuroendokrinný systém prichádzajú z výskumu o patologickom hneve, ktorý chronicky aktivizuje autonómny nervový systém a cez **hypotalamo-pituitárno-adrenálnu** os dlhodobo zvyšuje hladiny kortizolu v tele. Potlačený hnev generuje chronické stresové podnety v organizme a trvalo vysoká hladina kortizolu zvyšuje hladinu cukru v krvi, potláča funkciu štítnej žľazy, znižuje denzitu kostí. Tieto hormonálne zmeny negatívne ovplyvňujú funkcie imunitného systému [9].

MNOHOPOČETNÝ MYELÓM

Mnohopočetný myelóm (MM), malígne ochorenie imunitného systému, je druhé najčastejšie onkohematologické ochorenie.

Na Slovensku je ročný výskyt 200 až 300 nových prípadov (3,8 na 100 000 obyvateľov) [10]. Štatistický odhad prevalencie myelómu na Slovensku na rok 2019 bol 1866 pacientov a odhad úmrtí na tento rok bol 186 [11].

Nové liečebné technológie dokázali za posledné desaťročia takmer zdvojnásobiť medián celkového prežívania pacientov s MM. Pričinila sa o to hlavne autológna transplantácia krvotvorných buniek, prvýkrát realizovaná tímom dr. McElwaina a dr. Powlesa v *The Royal Marsden Hospital* v Londýne v roku 1983 [12]. Na Slovensku zaviedli túto technológiu do klinickej praxe dve centrá – Národný onkologický ústav pod vedením dr. Petra Fuchsbergera v roku 1993 a v rovnakom čase Klinika hematológie a transfuziológie v Bratislave pod vedením prof. Adrieny Sakalovej a doc. Martina Mistríka [13].

Na začiatku milénia sa k tomu pridali nové terapeutiká zo skupiny imunomodulačných liekov a tiež inhibítory proteazómu. Najnovším prelomom v liečbe MM sú protilátky proti antigénu CD38 (ako daratumumab alebo isatuximab), prítomného hlavne na bunkovom povrchu myelómových buniek, ale tiež regulačných T lymfocytov [14]. Daratumumab zvyšuje celkové prežívanie pacientov o 12 % počas trojročného sledovania [15].

Napriek týmto úspechom, MM je stále klasifikovaný ako nevyliečiteľné ochorenie. Niektorí autori však popisujú takzvané **funkčné vyliečenie myelómu** pacientov, u ktorých nastalo úspešné obnovenie imunitného systému [16]. Prof. Barlogie z Myelómového centra v UAMS (*University of Arkansas for Medical Science*) popísal funkčné vyliečenie pomocou Total Therapy (totálnej liečby), ktorá využíva princípy úspešnej kuratívnej liečby akútnej lymfoblastovej leukémie definované prof. Freireichom, bývalým šéfom Barta Barlogieho z Houstonu [17]. Tento pôvodný koncept *Total Therapy* nebol prijatý myelómovou komunitou odborníkov pre významné nežiaduce účinky, avšak objavuje sa znovu v novej forme quadrupletov s využitím najnovších monoklonálnych protilátok proti CD38 [18].

Ako progresívna sa ukazuje cesta imunoterapie pomocou špeciálnych T lymfocytov s chimérickými receptormi nasmerovanými proti myelómovému antigénu BCMA (B-cell maturation antigen), ktorá však stále vykazuje výraznú cytokínovú neurotoxicitu a toho času je dostupná v rámci klinických štúdií [19].

INTERAKCIE AUTONÓMNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU S MYELOMOVÝMI BUNKAMI V MIKROPROSTREDÍ KOSTNEJ DRENE

V roku 2017 dr. Hwa a dr. Dispenzieri s kolegami v Mayo Clinic publikovali prekvapujúce výsledky u 1 971 pacientov s novodiagnostikovaným myelómom, kde výrazné zlepšenie prežívania mali tí pacienti, ktorí užívali **betablokátory** [20]. Podobné výsledky pozorovali u 208 pacientov s refraktérnym myelómom na pomalidomide a dexametazóne a publikovali ich v tomto roku [21]. Celkové prežívanie pacientov, ktorí brali betablokátory bolo 107 mesiacov (8,9 rokov) s porovnaní s tými, ktorí ich nebrali bolo 86 mesiacov (7,1 rokov) ($p = 0{,}0157$). Dokonca sa ukazuje, že užívanie betablokátorov je schopné kontrolovať i vysokorizikové formy myelómu definované pomocou FISH [21]. Mechanizmus účinku betablokátorov v liečbe myelómu sa len postupne odhaľuje. Predpokladá sa ich priaznivá úloha v regulácii onkogenézy malígnych tumorov – iniciácii onkogenézy, expresii proinflamačných cytokínov (IL-1B, IL-6,

proLékaře.cz | 15.10.2026

IL-8, NF-kB a TNF), regulácii angiogenézy v kostnej dreni (cez VEGF, angiopoietin-1, IL-6, IL-8 a TNF) [21,22]. Prospektívna randomizovaná štúdia u pacientov s MM po transplantácii poukazuje na schopnosť propranololu, nešpecifického betablokátoru, zlepšiť **génový profil CTRA** (*conserved transcriptional response to adversity*) v prospech obnovenia rovnováhy porušenej dlhodobým chronickým stresom u recipientov transplantácie. Propranolol tiež obnovuje bunkovú diferenciáciu správnym smerom tak, že ju odkloňuje od myeloidného biasu a podporuje prihojenie štepu v zdravej hemopoetickej nike [23].

Tieto významné výsledky sú v súlade s novými experimentálnymi poznatkami o interakciách autonómneho nervového systému (ANS) s myelómovými bunkami, ktoré sú zhrnuté v najnovšom prehľadovom článku z tohto roku tímu prof. Siegfrieda Janza z *Medical College of Wisconsin* a jeho doktorandky dr. Yang Cheng [24].

Na lepšie pochopenie týchto interakcií uvedieme najprv inerváciu zdravej hemopoetickej niky vegetatívnym nervovým systémom [25]. Priekopnícke objavy dr. Calva presne opisujú ako nervové vlákna vstupujú do priestoru kostnej drene cez foramen nutricium a sledujú vetvenie arteria nutriens v kostiach [26]. Inervácia je dominantne tvorená vláknami sympatikového nervového systému, ktoré sa vnútri kostnej drene ďalej rozvetvujú až na mikroúroveň jednotlivých hemopoetických ník. Nika je najmenšia funkčná jednotka kostnej drene so špeciálnym mikroprostredím, v ktorom hematopoetické kmeňové bunky celoživotne produkujú všetky krvné bunky. Súčasné pokrokové zobrazovacie techniky dokázali znázorniť štruktúru krvotvornej niky, a ukázali, že niky sú vždy v blízkosti ciev a centrom niky je sympatikový nerv [27]. Súčasťou niky sú tiež Schwanové bunky. Sympatiková inervácia niky je nevyhnutná pre homeostázu krvotvorby a mobilizáciu kmeňových buniek. Sympatiková denervácia v animálnych modeloch porušila obidve funkcie [27]. V laboratórnych modeloch sa ukázalo, že dlhodobý sociálny alebo psychologický stres spôsobuje prostredníctvom sympatikovej inervácie zvýšenú produkciu pro-zápalových cytokínov v hemopoetických nikách. Betablokátor propranolol dokázal tieto zmeny znormalizovať [28].

MM bunky vznikajú v procese patologickej transformácie pamäťového B lymfocytu s fenotypom CD19+CD27+CD38+CD45-CD138- často v dôsledku mutácie génov IGH lokusu. Tieto malígne bunky si zachovávajú vlastnosti špecializovanej plazmatickej bunky, vrátane efektívnej schopnosti komunikácie s ostatnými bunkami primárnych a sekundárnych imunitných orgánov ľudského tela [29,30]. Myelómová bunka, ktorá vznikla dysreguláciou somatickej hypermutácie v postgerminálnom centre lymfatickej uzliny, migruje do cievneho riečišťa a cez arteria nutriens až do krvotvornej niky, kde vytesní pôvodnú zdravú krvotvornú kmeňovú bunku a natrvalo sa tu usadí. Toto agresívne správanie MM bunky v hemopoetickej nike je spôsobené hyperaktiváciou signálnej dráhy **TGFβ** (*transforming growth factor beta*) nielen v samotných MM bunkách, ale i v mezenchymálnych stromálnych bunkách, ktoré expandujú pod ich vplyvom [31].

Trvalé usadenie MM buniek, tzv. *„homing"* – udomácnenie, je niekoľkostupňový proces, regulovaný mnohými ligandami a receptormi ako ligandom **SDF-1** (*stromal derived factor 1*) a jeho receptorom **CXCR4** (*C-X-C chemokine receptor type 4*; tiež nazývaný fusin alebo CD184), aktiváciou adhezívnych receptorov ako **LFA-1** (*lymphocyte function-activated antigen 1*), **VLA-4/5** (*very late antigen 4/5*) a tiež aj aktiváciou **metaloproteinázy MMP2/9** [32]. Myelómové bunky potom využívajú všetky nutričné výhody pôvodných hemopoetických ník za plnej podpory buniek nervového, imunitného systému a ostatných buniek strómy kostnej drene [33].

Dr. Jakubíková s medzinárodným vedeckým tímom z Bratislavy, Bostonu a Goyang-si Gyeonggi-do (Južná Kórea) vyvinuli 3D kultiváciu myelómových kmeňových buniek, vďaka ktorej objavili, že myelómové bunky, refraktérne na imunochemoterapiu, spôsobujú agresívnu expanziu mezenchymálnych kmeňových buniek strómy, čo zvyšuje ich ďalšiu rezistenciu [34].

Betaadrenergné stimuly prichádzajúce do zdravej hemopoetickej niky regulujú hemopoiézu podľa aktuálnych potrieb centrálneho nervového systému. V prípade, že nika je obsadená MM kmeňovou bunkou, tieto isté podnety z CNS stimulujú proliferáciu MM buniek. CNS je priamo zavzatý do onkogenézy u pacientov s MM [24].

Meta-analýza prežívania pacientov s MM poukázala na priamu koreláciu medzi psychologickým distresom a krátkym prežívaním týchto pacientov [35].

Dr. Mols s kolegami z oddelenia Lekárskej psychológie v Tilburg University v Holandsku previedli rozsiahlu prospektívnu štúdiu u 3 080 pacientov s myelómom, lymfómom, s kolorektálnym a endometriálnym karcinómom, a zistili, že pacienti s depresívnymi symptómami majú dvakrát vyššie riziko úmrtia v porovnaní s pacientami bez týchto príznakov [36].

Dr. Shehzad Niazi, psychiater z Mayo Clinic v Jacksonville na Floride s kolegami publikovali doteraz najrozsiahlejšiu prácu o vplyve depresie a psychických komorbidít na somatické komplikácie pacientov s MM a ich ekonomické dôsledky na financovanie zdravotníckej starostlivosti [37]. Analyzovali celkom 36 007 pacientov. Do skupiny **MM a psychiatrická komorbidita** patrilo 15 168 pacientov (42 %) a do druhej skupiny **MM bez psychiatrickej komorbidity** 20 839 pacientov. V obidvoch skupinách potom vyhodnotili výskyt myelómových komplikácii ako hyperkalcémia, renálna insuficiencia, potreba dialýzy, anémia a kostné fraktúry. S výnimkou anémie, všetky ostatné MM komplikácie boli častejšie v skupine pacientov s psychiatrickou komorbiditou. **MM s depresiou** malo 8 421 pacientov (23,4 %).

proLékaře.cz | 15.10.2026

Tab. 1. Výskyt myelómových komplikácií v prvých 30 dňoch po zahájení chemoterapie a náklady na liečbu počas prvých 6 mesiacov. Analýza z Mayo clinic 1991–2010. Dáta z analýzy 36 007 pacientov s MM z National Cancer Institute´s Surveillance Epidemiology and Results (SEER). Prevzaté z [37].

Myelómová komplikácia	MM bez psychiatrickej komorbidy n = 20 839 (%)	MM + psychiatrická komorbidita n = 15 156 (%)	MM + depresia n = 8421 (%)
hyperkalcémia	2 851 (3,7 %)	3 487 (23,0 %)	2 851 (13,7 %)
obličkové zlyhanie	4 580 (22,0 %)	4 851 (32,0 %)	2 772 (32,9 %)
anémia	5 626 (27,0 %)	6 456 (42,6 %)	3 776 (44,8 %)
kostné fraktúry	4 928 (23,6 %)	5 449 (35,9 %)	3 230 (38,4 %)
dialýza	468 (2,2 %)	587 (3,9 %)	346 (4,1 %)
náklady počas prvých 6 mesiacov liečby MM	12 300 US dolárov	18 700 US dolárov	19 500 US dolárov

MM – mnohopočetný myelóm

A opäť vyšší počet MM definujúcich komplikácií mali s výnimkou dialýzy pacienti v skupine MM a depresia. Tieto rozdiely sa premietli do nákladov na liečbu. Pacienti s **MM + psychiatrická komorbdita** mali priemerné náklady na liečbu prvých 6 mesiacov 18 700 dolárov, zatiaľ čo pacienti bez týchto komorbidít len 12 300 dolárov. U pacientov s **MM + depresia** to bolo 19 500 dolárov. Autori vysvetľujú toto významného pozorovanie možným zníženým imunitným profilom u pacientov s depresiou a psychiatrickou komorbiditou (tab. 1).

MYELÓMOVÁ KMEŇOVÁ BUNKA AKTÍVNE OSLABUJE IMUNITNÝ DOZOR ORGANIZMU

Myelómové bunky sú schopné aktívne zablokovať imunitný dozor organizmu tým, že produkciou rastových faktorov expandujú nezrelé **myeloidné supresorové bunky** (*myeloid derived supressor cells* – MDSC), ktoré úplne ochromia tento dozor. U pacientov s aktívnym MM sa tieto nezrelé myeloidné MDSC bunky s povrchovými markermi CD11b+CD14-HLA-DR-/lowCD33+ CD15+ nachádzajú vo vysokom množstve a poteciálne by mohli byť veľmi dobrým terapeutickým cieľom v budúcnosti [38]. Ďalšie poškodenie aktívneho protimyelómového dozoru je spôsobené zvýšením *Treg* buniek (**T regulačných lymfocytov**). Je zaujímavé, že daratumumab, terapeutická protilátka proti CD38, antigénu na povrchu MM buniek, má duálny farmakodynamický účinok aj cez tie CD38 antigény, ktoré sú prítomné na Treg, čím spôsobuje zosilnenie imunitného dozoru v organizme [14].

Monocyty typu M1 sú veľmi aktívne protinádorové bunky najmä preto, že produkujú TNF-α, IL-1 a IL-2. Pod vplyvom MM buniek sa však polarizujú na **M2 monocyty**, ktoré naopak začnú produkovať IL-6, podporujúci rast myelómu [29].

Dendritické bunky sú dôležitým prepojením prirodzeného a adaptívneho imunitného systému. Ich hlavná úloha je prezentovať patogénny antigén z myelómových buniek T lymfocytom. Avšak MM bunky sú schopné úplne ochromiť myeloidné dendritické bunky pomocou exprimácie CD28 antigénu na svojom povrchu. Ten deaktivuje dendritické bunky cez ich **ligand CD80-CD86** a tak T lymfocyty prestanú rozpoznávať malígne antigény MM buniek [39,40].

Genóm MM buniek prechádza prirodzene, ale najmä pod selekčným tlakom chemoterapie, ďalšími evolučnými zmenami, čo má za následok vyselektovanie vysokoagresívneho klonu, ktorý už nie je závislý na mikroprostredí kostnej drene a je schopný prežiť aj v krvnej cirkulácii [41]. Tak vzniká najagresívnejšia forma myelómu – **plazmocytová leukémia** [42].

Z popísaných vzťahov medzi myelómom a ostatnými bunkami nádorového mikroprostredia vyplýva dôležitosť upriamenia terapie na všetky tieto zložky strómy a nielen na samotné myelómové bunky. Klinická prax preto používa imunochemoterapiu vo forme tripletov a quadrupletov – troj- až štvorkombinácie liekov [43]. Navyše je potrebné do podpornej liečby pridať bisfosfonátmi, ktoré zastavia kostnú resorbciu a podporujú kostnú novotvorbu stimuláciou osteoblastov [44]. Kyselina zolendronová, jeden z najúčinnejších bisfosfonátov preukázala v britskej štúdii MRC Myeloma IX i predĺženie celkového prežívania pacientov [45]. Je však dôležité liečbu bisfosfonátmi ukončiť včas a tak predísť veľmi debilitujúcim komplikáciam, ako je osteonekróza čelusti a fraktúra stehnových kostí. U kyseliny zolendronovej sa doporučuje maximálna liečba 2 roky [46].

NEURO-IMUNITNÝ SYSTÉM A PATOLOGICKÝ HNEV

V roku 1975 prof. Ader a jeho vedecký spolupracovník dr. Cohen popísali na základe svojich pozorovaní úzke prepojenie správania, nervového systému a imunity a definovali nový vedný odbor – **psychoneuroimunológiu** [47].

Úzke vzťahy medzi neurónmi sivej mozgovej kôry a neuroendokrinnými a imunitnými bunkami spôsobujú zmeny

proLékaře.cz | 15.10.2026

v psychike a naopak, psychické pochody priamo ovplyvňujú procesy v neuro-endokrinno-imunitnom systéme [48].

Psychický distres ako **potlačený nevyriešený hnev (tzv. patologický alebo toxický hnev)** priamo ovplyvňuje funkcie imunitného systému. Meranie cytotoxicity prirodzených NK buniek (*natural killer cells*) u mužov s rakovinou prostaty bolo znížené u tých pacientov, ktorí trpeli potlačeným hnevom [49]. Dr. Greer a dr. Morris urobili zaujímavý observačný výskum na 160 ženách prijatých do nemocnice pre diagnostikovanie novoobjaveného zatvrdnutia v prsníku. U tých, čo sa nádor preukázal malígny, bol zaznamenaný vysoký výskyt potlačeného hnevu, v porovnaní so ženami, ktorých biopsia prsníka nedokázala rakovinu prsníka [50]. Dr. Greer ďalej pokračoval s kolegami dr. Pettingale a dr. Tee v tomto výskume a zistili na tom istom súbore 160 žien, že skupina s potvrdenou rakovinou prsníka a potlačeným hnevom v anamnéze, mali dva roky po biopsii prsníka zvýšené hodnoty IgA polyklonálnych imunoglobulínov a tak možnú predispozíciu na autoimúnne ochorenia a plazmocelulárnu dyskráziu [51]. Prof. Robert Enright z *University of Wisconsin and Madison* vybudoval a validoval špeciálnu psychoterapeutickú metódu *Forgiveness Therapy* (terapia odpustením). Táto pomáha klientom v odhalení zdroja toxického hnevu s následným oslobodením sa od potláčaného hnevu s vysokou účinnosťou [52]. Dr. Chapman analyzoval 729 pacientov z databázy General Social Survey-National Death Index (NDI). Zistil, koreláciu medzi potláčanými emóciami a rizikom predčasných úmrtí [53]. Spomínaný prof. Enright s tímom z *International Forgiveness Institute* previedli randomizovanú štúdiu u zomierajúcich pacientov v hospici. V experimentálnom ramene mali pacienti popri štandardnej paliatívnej liečbe ešte štvortýždňovú intervenciu *Forgiveness therapy*, ktorá významne zlepšila parametre ich emočnej pohody napriek zhoršujúcemu sa somatickému zdraviu. Utužila vzťahy pacientov s ich rodinami a zlepšila parametre ich nádeje počas procesu zomierania (merané Indexom nádeje dr. Herthovej – *Herth Hope Index*) [54].

Zraňujúce negatívne emócie zohrávajú významnú úlohu v onkogenéze. Povzbudenie pacientov k plánovaniu aktivít, ktoré môže priniesť novú radosť do života, dokonca novú nádej a zmysel ich života (týmto sa zaoberá logoterapia prof. Frankla, popísaná nižšie v ďalšej kapitole), je obyčajne jednoducho realizovateľné ak je k tomu dobrá vôľa. Popri týchto nových aktivitách psycho-onkológovia povzbudzujú pacientov, aby našli spôsob ako sa odpútať od týchto zraňujúcich emócií. Vedci z oblasti odpúšťania obyčajne skúmajú dopad odpúšťania na mentálne zdravie a kvalitu života. Prof. Toussaint z *Luther College* s kolegami pomohli 38 onkologickým pacientom a ich 44 opatrovateľom aplikovať seba-odpustenie a pozorovali u nich zlepšenie parametrov psychologického distresu, hlavne v skupine pacientov [55]. Tím dr. Romera zistil u 81 žien s rakovinou prsníka výrazné zlepšenie porúch nálady a kvality života po intervencií seba-odpustením [56]. Dr. Jacqueline Mickley a dr. Kathleen Cowles analyzovali rozhovory s pacientami s terminálnym malígnym ochorením počas umierania a zistili, že odpúšťanie môže zlepšiť ich emočné zdravie, posilniť ich nádej a tak zlepšiť kvalitu života počas ich posledných dní [57].

Tridsaťtriročný výskum tímu dr. Roberta Enright dokazuje ešte hlbší impakt *Forgiveness Therapy*, a to nielen na mentálne zdravie a kvalitu života pacientov, ale i na zlepšenie priebehu ich somatického ochorenia ako ischemická choroba srdca, reumatická polymyalgia alebo zvýšenie počtu CD4 lymfocytov u pacientov s HIV [58]. Vo svojich štúdiách inkorporovali *Forgiveness Therapy* nielen do paliatívnej starostlivosti ako už bolo spomenuté, ale uskutočňujú randomizovanú štúdiu u pacientov s MM počas aktívnej imunochemoterapie alebo observácie v spolupráci so Slovenskou akadémiou vied [59]. Dr. Waltmanová, doktorandka prof. Enrighta s kardiológom prof. Douglasom Russellom z William S. Middleton Memorial Veterans Hospital v Madisone ako prví na svete popísali príčinný vzťah medzi Forgiveness Therapy a zlepšením prietoku krvi v koronárnych artériách u mužov s ťažkou ischemickou chorobou srdca v porovnaní s kontrolnou skupinou [60].

PSYCHOLOGICKÝ DISTRES U PACIENTOV S MYELÓMOM

MM najviac zhoršuje kvalitu života spomedzi všetkých onkologických ochorení.

Dr. Grace Joshy z Australian National University v Canberre s celonárodným austrálskym tímom publikovali v 2020 rozsiahlu epidemiologickú štúdiu, v ktorej porovnali stupeň **disability, psychologického distresu a kvality života** 22 505 pacientov s onkologickými ochoreniami s 244 000 zdravých ľudí. Najhorší stupeň disability, psychologického distresu 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. Tab. 2 jasne ukazuje vo forestových grafoch skórovanie ľudí s myelómom na vrchu tabuľky v porovnaní so skórovaním zdravých ľudí na spodu každej tabuľky v kľúčových parametroch ako **disabilita** – ťažké obmedzenie fyzických schopností (tab. 2A), **psychický distres** (tab. 2B), **seba-ohodnotenie vlastného zdravotného stavu** (tab. 2C), **seba-ohodnotenie kvality svojho života**. Číslo 1 vo forestovom grafe znamená referenčnú hodnotu zdravých ľudí, hodnota > 1 opisuje zhoršenie daného parametru [61].

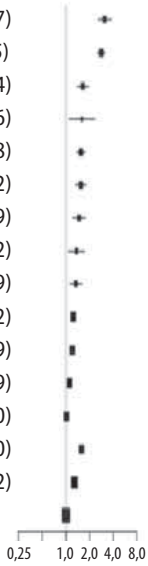
Doteraz najväčšia biosociálna štúdia u pacientov s myelómom bola publikovaná tímom dr. Kotoučka a prof. Enrighta, ktorý analyzoval dáta od 16 519 pacientov s MM zo SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Result*), epidemiologickej databázy Spojených štátov. Zistili, že najsilnejší biosociálny nezávislý parameter v prežívaní pacientov

proLékaře.cz | 15.10.2026

Tab. 2. Porovnanie ťažkého obmedzenia fyzických schopností (A), psychického distresu (B), seba-ohodnotenia vlastného zdravia (C) a seba-ohodnotenia kvality svojho života (D) pacientov s myelómom v prvom riadku tabuľky s pacientami s iným typom onkologického ochorenia pod nimi v tabuľke a kontrolnou skupinou bez nádorového ochorenia v poslednom riadku tabuľky. Prevzaté z [61].

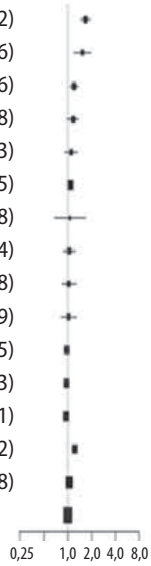
(A) Ťažké obmedzenie fyzických schopností

Typ rakoviny	% (n)	PR (95% CI)
mnohopočetný myelóm	46,7 (70/150)	3,10 (2,56–3,77)
pľúca	48,5 (189/390)	2,81 (250–3,15)
obličky	25,5 (102/400)	1,64 (1,39–1,94)
pažerák	27,7 (18/65)	1,60 (1,09–2,36)
NHL	25,4 (171/673)	1,56 (1,37–1,78)
maternica (len ženy)	26,1 (102/390)	1,54 (1,31–1,82)
leukémia	22,8 (72/316)	1,47 (1,21–1,79)
štítna žľaza	18,0 (52/289)	1,36 (1,07–1,72)
močový mechúr	27,6 (91/330)	1,34 (1,12–1,59)
prsník (len ženy)	19,7 (721/3657)	1,23 (1,16–1,32)
kolorektálne nádory	22,1 (547/2476)	1,20 (1,12–1,29)
prostata (len muži)	16,7 (834/5003)	1,11 (1,04–1,19)
melanóm	15,9 (471/2960)	1,02 (0,94–1,10)
ostatné nádory	24,5 (465/1900)	1,57 (1,46–1,70)
všetky nádory	20,6 (3911/19025)	1,28 (1,25–1,32)
bez nádoru (zdraví)	12,6 (26717/21030)	1



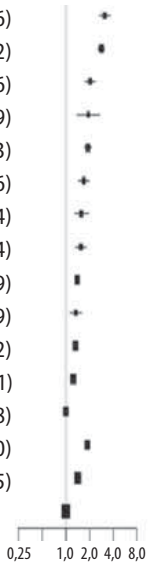
(B) Mierne/veľké psychické trápenie

Typ rakoviny	% (n)	PR (95% CI)
pľúca	34,6 (136/393)	1,67 (1,46–1,92)
mnohopočetný myelóm	31,9 (45/141)	1,53 (1,20–1,96)
NHL	25,8 (171/663)	1,20 (1,05–1,36)
obličky	24,1 (100/414)	1,17 (0,98–1,38)
štítna žľaza	27,1 (82/302)	1,11 (0,92–1,33)
prostata (len muži)	20,1 (991/4942)	1,09 (1,02–1,15)
pažerák	20,9 (14/67)	1,06 (0,67–1,68)
maternica (len ženy)	24,8 (99/400)	1,05 (0,88–1,24)
leukémia	21,8 (66/303)	1,03 (0,84–1,28)
močový mechúr	19,7 (60/304)	1,03 (0,82–1,29)
kolorektálne nádory	19,7 (477/2420)	0,97 (0,89–1,05)
melanóm	20,6 (609/2963)	0,96 (0,89–1,03)
prsník (len ženy)	23,0 (856/3718)	0,95 (0,90–1,01)
ostatné nádory	26,8 (502/1875)	1,22 (1,13–1,32)
všetky nádory	22,2 (4213/18933)	1,05 (1,02–1,08)
bez nádoru (zdraví)	23,5 (51130/217282)	1



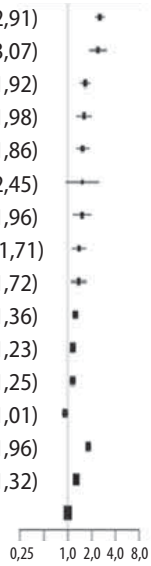
(C) Seba-ohodnotenie vlastného zdravotného stavu

Typ rakoviny	% (n)	PR (95% CI)
mnohopočetný myelóm	48,2 (81/168)	3,11 (2,64–3,66)
pľúca	46,5 (216/465)	2,81 (2,54–3,12)
leukémia	31,4 (114/363)	2,02 (1,73–2,36)
pažerák	30,8 (24,78)	1,92 (1,38–2,69)
NHL	29,6 (229/775)	1,91 (1,71–2,13)
obličky	26,7 (123/460)	1,68 (1,45–1,96)
štítna žľaza	20,6 (67/325)	1,57 (1,28–1,94)
maternica (len ženy)	21,4 (98/459)	1,54 (1,30–1,84)
kolorektálne nádory	23,1 (659/2859)	1,39 (1,30–1,49)
močový mechúr	25,0 (95/380)	1,33 (1,12–1,59)
prsník (len ženy)	17,9 (740/4132)	1,33 (1,24–1,42)
prostata (len muži)	20,5 (1158/5643)	1,24 (1,117–1,31)
melanóm	15,5 (509/3286)	1,00 (0,92–1,08)
ostatné nádory	28,9 (618/2142)	1,87 (1,75–2,00)
všetky nádory	22,0 (4738/21562)	1,41 (1,37–1,45)
bez nádoru (zdraví)	13,5 (31767/235530)	1



(D) Seba-ohodnotenie kvality svojho života

Typ rakoviny	% (n)	PR (95% CI)
pľúca	31,9 (145/455)	2,53 (2,21–2,91)
mnohopočetný myelóm	27,9 (46/165)	2,40 (1,87–3,07)
NHL	19,6 (149/760)	1,66 (1,44–1,92)
leukémia	18,8 (66/351)	1,59 (1,28–1,98)
obličky	18,6 (85/456)	1,54 (1,27–1,86)
pažerák	18,7 (14/75)	1,53 (0,96–2,45)
štítna žľaza	15,1 (48/318)	1,52 (1,18–1,96)
močový mechúr	19,9 (73/366)	1,39 (1,113–1,71)
maternica (len ženy)	14,5 (65/448)	1,38 (1,10–1,72)
kolorektálne nádory	15,8 (443/2803)	1,25 (1,14–1,36)
prostata (len muži)	14,4 (802/5554)	1,15 (1,08–1,23)
prsník (len ženy)	11,8 (480/4064)	1,15 (1,05–1,25)
melanóm	10,9 (351/3232)	0,92 (0,83–1,01)
ostatné nádory	21,1 (443/2104)	1,80 (1,66–1,96)
všetky nádory	15,2 (3214/21178)	1,28 (1,24–1,32)
bez nádoru (zdraví)	10,2 (23664/231263)	1



so symptomatickým MM je manželský stav, ktorý zvýhodňuje celkové prežívanie pacientov s myelómom takmer o 13 % [62]. V registri identifikovali celkovo 29 507 pacientov s diagnózou MM v rokoch 2011 a 2015. Z týchto boli vyradení tí pacienti, ktorých diagnóza myelómu bola potvrdená pri autopsii, príčina smrti bola nejasná, nebolo jasné či ide príznakový MM, pacienti s neúplnými klinickými údajmi alebo inými definovanými parametrami. Tak ostalo 16 519 pacientov na finálnu analýzu, v ktorej korelovali vplyv rodinného stavu s celkovým prežívaním. Pridali k tomu i ďalšie premenné ako pohlavie, vek, finančný príjem, typ vzdelania, etnický pôvod a typ bývania (mesto vs. vidiek). Počas piatich rokov pozorovania v 2011–2015, počet pacientov s MM v manželskom vzťahu bolo 10 076 a bez manželského partnera 6 443. Pacienti v manželskom vzťahu boli priemerne 1,3 rokov, mladší s vyšším finančným príjmom, viac mužov ako žien a viac bolo kaukazskej rasy.

Graf 1 ukazuje Kaplan Meierovú krivku prežívania všetkých 16 519 pacientov podľa kritéria rodinného stavu (pacienti v manželskom stave vs. pacienti bez manželského partnera – slobodní, žijúci oddelene, rozvedení a ovdovelí). Pacienti bez manželského partnera dosiahli medián prežívania v 53. mesiaci od

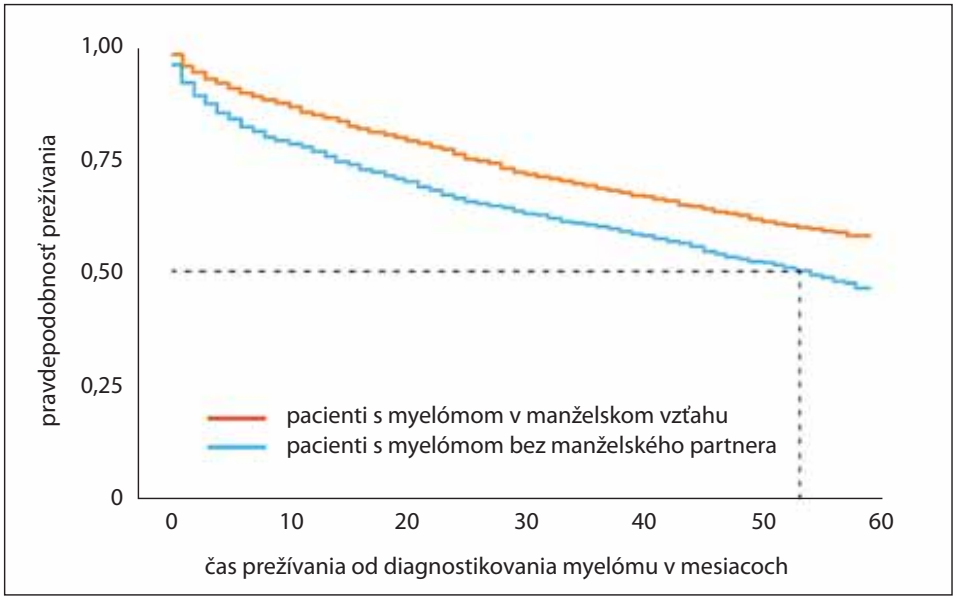
proLékaře.cz | 15.10.2026

diagnózy zatiaľ čo pacienti v manželstve prežívali vysoko nad medián v tejto analýze. Pacienti bez manželského partnera majú signifikantne väčšie riziko úmrtia na MM v porovnaní s pacientami v manželskom stave.

Tieto práce dokazujú, že nielen cytogenetické či molekulárne prognostické markery ovplyvňujú prognózu, ale signifikantný impakt majú aj emočné a socioekonomické podmienky pacienta s MM. A to je dôvod, prečo pri plánovaní liečby je potrebné sa zaujímať o rodinné pomery onkologického pacienta a o to, či pacient má v rodine potrebnú oporu pre úspešný priebeh imunochemoterapie. Do komplexnej liečby je potrebné zahrnúť i psychologickú pomoc pacientov a ich rodín a nakontaktovať ich na národné pacientske organizácie ako je **Klub pacientů mnohočetný myelom, o.s.** (https://www.mnohocetnymyelom.cz/) alebo **Klub pacientov Slovenskej myelómovej spoločnosti** (http://myelom.sk/pacientska-sekcia.html).

Mnohé základné psychoterapeutické techniky ukázali vysokú efektívnosť zlepšenia distresu onkologických pacientov v rámci novorozvíjajúceho sa odboru psycho-onkológie.

Prvé epidemiologické štúdie v psycho-onkológii viedla prof. Jimmie Hollandová so spolupracovníkmi na novozaloženom oddelení **psycho-onkológie** v **MSKCC** (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) v New Yorku v 70. rokoch minulého storočia. V nich mapovali dopad onkologického ochorenia na psychiku pacienta. Nie je náhoda, že prof. James Holland, manžel pani profesorky bol jedným z tých onkológov, ktorých výskum prispel ku vyliečeniu detskej akútnej lymfoblastovej leukémie popri už spomenutom prof. Emilovi Freireichovi. Bola to práve spolupráca prof. Hollandovej s manželom (počas jej materskej dovolenky) na klinických protokoloch pracovnej skupiny **CALGB** (*Cancer an Leukaemia Group B*), ktorá implementovala názor a skúsenosti pacientov ako integratívnu súčasť týchto významných klinických štúdií. Prof. Hollandová založila



Graf 1. Kaplan-Meierová krivka prežívania pacientov s myelómov v závislosti na rodinnom stave [62].

the American Psychosocial Oncology Society, ako interdisciplinárnu organizáciu, v rámci ktorej odborníci mnohých špecializácií hľadajú odpovede na zlepšenie psychickej kvality života pacientov s onkologickým ochorením. Neskôr so svojimi kolegami ako i s odborníkmi z iných štátov sveta začali budovať the International Psycho-Oncology Society (IPOS) [63]. Téma tohtoročného 22. svetové kongresu bola **„Diverzita, dialóg a altruizmus – vybudovanie psychosociálnej starostlivosti pre všetkých“** [64].

Prof. Luigi Grassi ďalej rozvíja psycho-onkológiu ako aktívny prístup v liečení a vyliečení pacienta popri štandardnej protinádorovej liečbe [65].

Z mnohých nefarmakologických intervencií sa javí ako účinná **logoterapia**, terapia nájdením zmyslu života aj v novej situácii s diagnózou myelómu. Túto definoval a rozpracoval prof. Viktor Emanuel Frankl z Viedne [66]. Rodičia prof. Frankla pochádzali z Čiech, matka z významnej pražskej rodiny a otec z Pohořelic na Morave. Plným znením **logoterapia a existencionálna analýza** je považovaná za **tretiu viedenskú psychoterapeutickú školu**. Frankl bol pôvodne stúpencom Freudovej prvej viedenskej školy, psychoanalýzy, neskôr však prešiel ku Adlerovej druhej viedenskej psychoterapie až nakoniec dozrel ku vlastným záverom, že jeden s najväčších motívom ľudského bytia je nájsť zmysel vlastnej existencie, nájsť zmysel každého okamihu svojho bytia. Hoci princípy logoterapie (*logos* z gréčtiny *λόγος* má veľa významov; v tomto prípade znamená význam, zmysel; v slovenčine je potrebné rozlišovať iný význam logoterapie z foniatrického hľadiska pri poruchách reči) sformuloval ako mladý študent, skutočné základy položil vo svojej knihe *Ärztliche Seelsorge*, ktorej jediný manuskript bol zničený v Terezíne, prvom koncentračnom tábore počas jeho nacistického väzenia v koncentračných táboroch, a ktorú znovu napísal spamäti a prvýkrát vydal v 1946. Princípy logoterapie a existencionálnej analýzy sú postavené na základe Franklovho pozorovania a výskumu a dali by sa zhrnúť do troch základných princípov:

1. Ľudský život má vzácny význam a zmysel za akýchkoľvek podmienok, dokonca aj tých najhorších aké si vieme predstaviť.
2. Hlavná motivačná sila ľudského bytia je hľadanie zmyslu života a jeho každého okamihu.
3. Každý ľudský jedinec má vždy si možnosť slobodne vybrať ako bude konať, ako bude prežívať danú situáciu alebo aký zaujme postoj ku ktorejkoľvek si-

proLékaře.cz | 15.10.2026

tuácii v živote, aj tej najzložitejšej alebo najťažšej (napr. novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm).

Dr. Kotouček s doc. Miroslavom Hriankom, zosnulým predsedom klubu pacientov Slovenskej myelómovej spoločnosti, vo svojom výskume korelovali hľadanie nového zmyslu života u 46 pacientov s MM a pozorovali synergický účinok s imunochemoterapiou u 57 % pacientov. Celkom 4 % pacientov z tohto súboru nemali jasný zmysel života a ich ochorenie progredovalo počas chemo-imunoterapie [67].

Terapeuti logoterapie a existenciálnej analýzy vo svojich sedeniach vedú klientov, aby sami hľadali svoj vlastný zmysel života, ktorý je jedinečný pre každého, a preto terapeut ho nemôže určovať. Je to aktívna forma psychoterapie.

Ďalšou psycho-onkologickou metódou je už spomínaná *Forgiveness therapy* (FT). Bola definovaná a vypracovaná prof. Robertom Enrightom z University of Wisconsin and Madison. Je účinná pre pacientov s vysokým skóre potlačeného hnevu. V jednej štúdii sa vyskytoval toxický hnev u 15 % pacientov s MM [68]. Títo pacienti môžu profitovať z kombinácie imunochemoterapie s FT [52]. Pri terapii FT je dôležité dodržiavať jej kľúčové princípy, aby bola skutočne účinná. Mnohí ľudia si terapiu odpustením zamieňajú za liečbu úzkostí, depresie alebo dokonca si ju mýlia so zmierením sa s nepriateľom. FT nevyžaduje zmierenie sa s agresorom a tak umožňuje odpustiť i mŕtvemu človekovi, napr. členovi rodiny. FT neznamená prehliadnutie nespravodlivosti, chyby, ktorú vinník spôsobil. Odpustenie nie je rýchly akt alebo čin podobný prehltnutiu tabletky proti bolesti. Je to obyčajne dlhodobý proces, ktorý by sa mal postupne zmeniť na životný postoj [58].

Pre niektorých pacientov, ktorí sú vnímaví na hudbu ďalším spôsobom navodenia rovnováhy ich psycho-neuro-imunitného systému môže byť **muzikoterapia** [69]. Randomizovaná štúdia s využitím muzikoterapie u pacientov po autológnej transplantácii myelómu a lymfómu poukázala na súbore 82 pacientov výrazne zníženie potreby opiátov v intervenčnom ramene (median, 24 vs. 73 mg) [70]. Muzikoterapia je účinná hlavne vtedy, ak sa vyberie účinný druh hudby, na ktorú je pacient citlivý, alebo ktorú má napočúvanú z mladosti. Andrew Schulman, profesionálny newyorský gitarista, uvádza *real-world-evidence* o muzikoterapii kriticky chorých pacientov vo svojej knihe *Waking the spirit* (Prebúdzanie ducha) [71]. Popisuje klinické prípady počas jeho pravidelného hrania pre pacientov na chirurgickej jednotke intenzívnej starostlivosti v Mont Sinai hospital, kde on sám kedysi zápasil o svoj život v kóme po anafylaktickom šoku. Je zaujímavé, že Louis Armstrong založil v tejto nemocnici, kde sa starali o jeho chronické srdcové zlyhanie, oddelenie lekárskej muzikoterapie, ktoré prijalo Andrew Schulmana za aktívneho člena.

Formy **fyzického pohybu** spojeného s relaxáciou môžu zlepšiť parametre disability pacientov s MM. V roku 2007 Americká spoločnosť pre športovú medicínu (the *American College of Sports Medicine* – **ACSM**) a Americká medicínska asociácia (the *American Medical Association* – **AMA**) predstavila prelomovú iniciatívu *„Exercise is Medicine“* (Cvičenie je medicína). Aktualizované smernice ACSM pre onkologických pacientov z novembra 2019 odporúčajú pri únave spôsobenej onkologickým ochorením aerobik 3× 30 minút do týždňa, alebo silové cvičenia dve svalové zostavy dva razy do týždňa, alebo potom ich kombináciu [72].

Vynaliezavosť a kreativita môže priniesť veľa radosti do cvičenia. Napr. trojkolesový bicykel je vhodný pre ľudí s poruchou rovnováhy alebo inými ochoreniami pohybového aparátu ako to popisuje Jenny Gristock v British Medical Journal [73]. Pravidelná chôdza so psom môže priniesť nielen väčšiu spokojnosť pre pacienta a jeho rodinu ale i väčšiu bezpečnosť pacienta, ak pes je vycvičený ako zdravotnícky pes. Onkológovia z Beth Israel Cancer Center v New Yorku zistili, že spoločnosť psa môže odstrániť úzkosti vyvolané rakovinou a tak zlepšiť celkovú emočnú kvalitu života pacienta aj napriek zhoršujúcej sa telesnej kondícii počas rádioterapie a chemoterapie [74].

Paradigma pohybovej aktivity sa posúva v prospech pravidelného cvičenia aj u ochorení s **kostnými metastázami** ako je mnohopočetný myelóm. Prof. Richard Crevenna, prednosta viedenskej Kliniky rehabilitácie v *Medizinische Universität Wien* doporučuje u pacientov s ťažkou kostnou myelómovou chorobou najprv dôsledné multidisciplinárne vyšetrenie pacienta, nasadenie komplexnej liečby (bisfosfonáty, chemoterapia myelómu s možnou rádioterapiou) a potom začať pravidelný individualizovaný cvičebný plán obohatený napr. o biofeedback, ktorý pomôže ochrániť pacienta od možných komplikácií [75].

Tanec takisto zlepšuje emočnú kvalitu života, kardiovaskulárny systém, únavu pacientov s rakovinou a ich rodinných príslušníkov a tak pravdepodobne pozitívne ovplyvňuje aj celkové prežívanie. Dr. Maria Pisu z *Division of Preventive Medicine, University of Alabama,* Birmingham v USA s kolegami previedli randomizovanú štúdiu **RHYTHM** (*Restoring Health in You through Movement*) u 31 žien s onkologickým ochorením (68 % malo rakovinu prsníka) a ich partnerov. V intervenčnom ramene aplikovali 12 tanečných hodín počas 12 týždňov. Táto intervencia výrazne zlepšila parametre telesnej aktivity (*Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire*), funkčnej kapacity (*6 Minute Walk Test*), kvality života QOL (SF-36) a vzájomnú dôveru párov (*Dyadic Trust Scale*) [76].

ZÁVER

Najnovšie výskumy prinášajú terapeutické možnosti mnohopočetného myelómu ovplyvňovaním neuro-imunitných interakcí pomocou farmakologických ako i nefarmakologických intervencií za účelom zlepšenia účinnosti imunochemoterapie.

proLékaře.cz | 15.10.2026

Klinické štúdie, v ktorých sa znížili nadmerné β-adrenergné vplyvy u pacientom s myelómom potvrdzujú lepšie celkové prežívania. Psycho-onkologické metódy ako logoterapia a existenciálna analýza pomáhajú pacientom nájsť novú motiváciu života aj s hemato-onkologickým ochorením a tak môžu zlepšovať priamo i nepriamo výsledky imunochemoterapie myelómu. U pacientov, ktorí trpia dlhodobým potlačeným hnevom a ktorý tak môže predstavovať poškodzujúci chronický stres, *Forgiveness therapy* prináša výrazné zlepšenie kvality života. Muzikoterapia, spolunažívanie so psom vycvičeným na terapiu (*pet-therapy*) a pravidelný pohyb vo forme športovej aktivity alebo tancovania môžu ďalej prispievať ku posilneniu psycho-neuro-imunitného systému pacientov s myelómom.

Spomedzi onkologických ochorení, mnohopočentý myelóm najviac zhoršuje kvalitu života pacientov v porovnaní so zdravou populáciou. Intervencie, ktoré zlepšujú vysoký psychologický distres pacientov s myelómom, nielen zlepšujú ich kvalitu života, ale môžu aj zefektívniť účinky imuno-chemoterapie a tak celkové prežívanie pacientov.

LITERATÚRA

1. Adam Z, Klimeš J, Vorlíček J, et al. Maligní onemocnění, psychika a stres. Praha: Grada 2019.
2. Selye H. Stress and the General Adaptation Syndrome, British Med Journal. 1950;1(4667): 1383–1392.
3. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. Psychosom Med. 1975;37(4):333–340.
4. Robert A, Cohen N. Psychoneuroimmunology: Conditioning and Stress. Annu Rev Psychol. 1993;44:53–55.
5. Pert CB, Ruff MR, Weber RJ, Herkenham M. Neuropeptides and their receptors: a psychosomatic network. J Immunol. 1985;135(2):820s–826s.
6. Russo AF. Overview of Neuropeptides: Awakening the Senses? Headache: J Head Face Pain. 2017;57:37–46.
7. Ruff M, Schiffmann E, Terranova V, Pert CB. Neuropeptides are chemoattractants for human tumor cells and monocytes: a possible mechanism for metastasis. Clin Immunol Immunopathol. 1985;37(3):387–396.
8. Russignan A, Spina C, Tamassia N, et al. Endothelin-1 receptor blockade as new possible therapeutic approach in multiple myeloma. Br J Haematol. 2017;78(5):781–793.
9. Hendricks L, Bore S, Aslina D, Morriss G. The effects of anger on the brain and body. Nat Forum J Counseling Addict. 2013;2(1)
10. Sakalová A, Štefániková Z, Kotouček P, et al. Súčasná liečba mnohopočetného myelómu a jej perspektívy. 1. vydanie, Bratislava, A-medi management 2016, 60 s.
11. Ondrušová M, Pšenková M, Suchanský, M. Vybrané epidemiologické aspekty mnohopočetného myelómu a zhubných nádorov plazmatických buniek. 2. aktualizované vydanie, Bratislava, Pharm-In 2018. 54 s.
12. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. Lancet. 1983;2(8354):822–824.
13. Kotouček P. Slovenská myelómová spoločnosť. Available from: http://myelom.sk/uploads/07_Pora%C4%8Fme%20sa/02_Komplement%C3%A1rna%20lie%C4%8Dba/Komplement%C3%A1rna%20lie%C4%8Dba%20pacientov%20s%20myel%C3%B3mom%20na%20Slovensku%202015.pdf. Accessed 22.5.2021
14. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. Blood. 20161;28(3):384–394.
15. Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2020;395(10218):132–141.
16. Pessoa de Magalhães J, Vidriales MB, Paiva B, Orfao A, et al. Analysis of the immune system of multiple myeloma patients achieving long-term disease control by multidimensional flow cytometry. Haematologica. 2013;98(1):79–86.
17. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, Gareth JM, Crowley J. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. Blood. 2014;124(20):3043–3051.
18. Weisel K, Asemissen AM, Schieferdecker A, et al. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (I-KRd) in front-line treatment of high-risk Multiple Myeloma: Results of the Safety Run-In cohort in the phase II, multicenter GMMG-CONCEPT trial RSS . Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2019;19(10):e17.
19. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel S, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2019;380:1726–1737.
20. Hwa Y L, Shi Q, Dispenzieri A, et al. Beta-blockers improve survival outcomes in patients with multiple myeloma: a retrospective evaluation. Am J Hematol. 2017;92(1):50–55.
21. Hwa YL, Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, 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.
22. Liu Y, Yu X, Zhuang J. Epinephrine Stimulates Cell Proliferation and Induces Chemoresistance in Myeloma Cells through the β-Adrenoreceptor in vitro. Acta Haematol. 2017;138(2):103–110.
23. Knight JM, 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.
24. Cheng Y, Sun F, D'Souza A, et al. Autonomic nervous system control of multiple myeloma. Blood Rev. 2021;46:100741.
25. Fielding C, Méndez-Ferrer S. Neuronal regulation of bone marrow stem cell niches. F1000Research. 2020;9(F1000 Faculty Rev):614.
26. Calvo W. The Innervation of the bone marrow in laboratory animals. Am J Anatomy. 1968;123(2):315–328.
27. Maryanovich M, Takeishi S, Frenette PS. Neural regulation of bone and bone marrow. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(9):a031 344.
28. Powell ND, Sloan EK, Bailey MT, et al. Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via β-adrenergic induction of myelopoiesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(41):16574–16579.
29. Stakiw J, Bosch M, Goubran H. A closer look at the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. Tumor Microenviron. 2018;1:1–8.
30. Lee SJ, Borrello I. Role of the immune response in disease progression and therapy in multiple myeloma. Cancer Treat Res. 2016;169:207–225.
31. Bruns I, Cadeddu RP, Brueckmann I, et al. Multiple myeloma-related deregulation of bone marrow-derived CD34(+) hematopoietic stem and progenitor cells. Blood. 2012;120(13): 2620–2630.
32. Ghobrial I, Roccaro A, Azab AK, Runnels J, Leleu X. Trafficking of multiple myeloma cells: what regulates homing, adhesion, and mobilization of multiple myeloma to and from the bone marrow niches. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. 2009;9(2):26–27.
33. Giannakoulas N, Ntanasis-Stathopoulos I, Terpos E. The role of marrow microenvironment in the growth and development of malignantp cells in multiple myeloma. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4462.
34. Jakubikova JD, Cholujova T, Hideshima P, et al. A novel 3D mesenchymal stem cell model of the multiple myeloma bone marrow niche: biologic and clinical applications. Oncotarget. 2016;7(47):77326–77341.
35. Batty GD, Russ TC, Stamatakis E, Kivimäki M. Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies. BMJ. 2017;356:108.
36. Mols F, Husson O, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. Depressive symptoms are a risk factor for all-cause mortality: results from a prospective population-based study among 3,080 cancer survivors from the PROFILES registry. J Cancer Surviv. 2013;7(3):484–492.

proLékaře.cz | 15.10.2026

37. Niazi S, Frank RD, Sharma M, et al. Impact of psychiatric comorbidities on health care utilization and cost of care in multiple myeloma. Blood Adv. 2018;2(10):1120–1128.
38. Pyzer AR, Cole L, Rosenblatt J, Avigan DE. Myeloid-derived suppressor cells as effectors of immune suppression in cancer. Int J Cancer. 2016;139:1915–1926.
39. Leone P, Berardi S, Frassanito MA, et al. Dendritic cells accumulate in the bone marrow of myeloma patients where they protect tumor plasma cells from CD8+ T-cell killing. Blood. 2015;126(12):1443–1451.
40. Rapoport A. Myeloma escape from immunity: an "inside" job. Blood. 2015;126(12):1401–1403.
41. Kortüm M, Mai EK, Hanafiah NH, et al. Targeted sequencing of refractory myeloma reveals a high incidence of mutations in CRBN and Ras pathway genes. Blood. 2016;128(9): 1226–1233.
42. Keats J, Chesi M, Egan JB, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. Blood. 2012;120(5):1067–1076.
43. Rajkumar SV. Doublets, triplets, or quadruplets of novel agents in newly diagnosed myeloma? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:354–361.
44. Parrondo R, Sher T. 2019. Prevention of skeletal related events in multiple myeloma: focus on the RANK-L pathway in the treatment of multiple myeloma. Onco Targets Ther. 2019;12:8467–8478.
45. Morgan G, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. Lancet. 2010;376:1989–1999.
46. Anderson K, Ismaila K, Flynn PJ, et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.
J Clin Oncol. 2018;36(8):812–818.
47. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. Psychosom Med. 1975;37(4):333–340.
48. Scapagnini U. Psychoneuroendocrinoimmunology: The basis for a novel therapeutic approach in aging. Psychoneuroendocrinology.1992;17(4):411–420.
49. Penedo FJ, Dahn JR, Kinsinger D, et al. Anger suppression mediates the relationship between optimism and natural killer cell cytotoxicity in men treated for localized prostate cancer. J Psychosom Res. 2006;60(4):423–427.
50. Greer S, Morris T. Psychological attributes of women who develop breast cancer: A controlled study. J Psychosomatic Res. 1975;19: 147–153.
51. Pettingale KW, Greer S, Tee DE. Serum IgA and emotional expression in breast cancer patients. J Psychosomatic Res. 1977;21:395–399.
52. Enright RD, Fitzgibbons R. Forgiveness therapy. Washington, 2015, DC, APA Books. 358 s.
53. Chapman B, Fiscella K, Kawachi I, Duberstein P, Muennig P. Emotion suppression and mortality risk over a 12-year follow-up. J Psychosom Res. 2013;75(4):381–385.
54. Hansen MJ, Enright RD, Klatt J, et al. A palliative care intervention in forgiveness therapy for elderly terminally Ill cancer patients. J Palliat Care. 2009;25(1):51–60.
55. Toussaint L, Barry M, Angus D, et al. Self-forgiveness is associated with reduced psychological distress in cancer patients and unmatched caregivers: Hope and self-blame as mediating mechanisms. J Psychosoc Oncol. 2017;35(5): 544–560.
56. Romero C, Friedman LC, Kalidas M, et al. Self-forgiveness, spirituality, and psychological adjustment in women with breast cancer. J Behav Med. 2006;29(1):29–36.
57. Mickley JR, Cowles K. Ameliorating the tension: use of forgiveness for healing. Oncol Nurs Forum. 2001;28(1):31–37.
58. Enright R. The Forgiving Life, APA Books 2012.
59. Kotouček P, Akobuk.sk. [online]. Available from: https://akobuk.sk/terapia-odpustanim/.
60. 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.
61. 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. 2020;18:372.
62. Islam S, Lee CD, Kim J, Enright R, Kotoucek, P. Marital status and survival in patients with multiple myeloma: The role of marriage in the management of multiple myeloma. Clin Oncol. 2019;2(3):1–8.
63. Remembering Jimmie Holland, a Founder of Psycho-Oncology. [online]. Available from: https://www.mskcc.org/news/remembering-jimmie-holland-founder-psycho-oncology.
64. IPOS 2021. [online]. Available from: https://ipos2020.com/ipos2021/index.html.
65. Grassi L. Quam bene vivas referre: curing and caring in psycho- oncology. Psychooncology. 2013;22(8):1679–1687.
66. Frankl VE. Napriek všetkému povedať životu áno. Eastone Books, 2021. 144 s.
67. Kotoucek P, Ezekwesili R, Hrianka M, Hriankova M, Nanistova E. Finding the meaning of life of patients with multiple myeloma correlates with better control of their disease by chemotherapy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(Suppl 3):e203–e204.
68. 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.
69. Fancourt D, Ockelford A, Belai A. The psychoneuroimmunological effects of music: a systematic review and a new model. Brain Behav Immunity. 2014;36(10):15–26.
70. Bates D, Bolwell B, Majhail NS, et al. Music therapy for symptom management after autologous stem cell transplantation: results from a randomized study. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(9):1567–1572.
71. Schulman A. Waking the Spirit. New York: Pisador 2016.
72. Schmitz KH, Campbell AM, Stuiver MM, et al. Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer .CA Cancer J Clin. 2019;69(6):468–484.
73. Gristock J. The health benefits of three wheels. BMJ 2019;364:k5192.
74. Fleischman SB, Homel P, Chen MR, et al. Beneficial effects of animal-assisted visits on quality of life during multimodal radiation-chemotherapy regimens. J Community Support Oncol. 2015;13(1):22–26.
75. 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.
76. Pisu M, Demark-Wahnefried W, Kenzik KM, et al. A dance intervention for cancer survivors and their partners (RHYTHM). J Cancer Surviv. 2017;11(3):350–359.

PODIEL AUTOROV NA PRÍPRAVE RUKOPISU

PK – napísanie prvej verzie a úpravy podľa pripomienok spoluautorov
RE, AO, JS – pripomienkovanie, revízia rukopisu a jeho finálne schválenie.

POĎAKOVANIE

Autori ďakujú za cenné pripomienky Márii Kotoučkovej a *in memoriam* Miroslavovi Hriankovi.

ČESTNÉ PREHLÁSENIE

Autori práce prehlasujú, že v súvislosti s témou, vznikom a publikáciou tohto článku nevznikol konflikt záujmov a neprijali žiadnu podporu z farmaceutickej firmy.

Do redakce doručeno dne: 29. 6. 2021.
Přijato po recenzi dne: 15. 7. 2021.

MUDr. Pavel Kotouček, FRCPath
Clinical Haematology
Broomfield Hospital
Court Road
Chelmsford
CM1 7ET
England UK
e-mail: pavel.kotoucek@nhs.net